

TANAMAN YANG BERPOTENSI SEBAGAI ANTIVIRAL DENGUE

Marissa Angelina

Pusat Penelitian Kimia Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia (LIPI)

Naskah diterima tanggal 20 Desember 2019

ABSTRACT

Dengue Fever (DD) or Dengue Hemorrhagic Fever (DHF) is a disease caused by dengue virus infection (DENV). DENV which is an RNA virus has 4 serotypes namely DENV-1, DENV-2, DENV-3 and DENV-4 and belongs to the flavivirus family that is transmitted through the Aedes aegypti mosquito. It is estimated that nearly 390 million people are infected with DENV each year worldwide. Until now, there are no anti viral dengue agents available, although Denvaxia® dengue vaccine is available, the use of which is still limited to age and quite expensive. The search for new drugs can be done through several aspects including through the process of synthesis and extraction/isolation of the natural products. Extracts from natural product are considered effective in treating diseases and are safer and relatively less toxic. Here, we describe a review of research in the search for antiviral dengue drugs, especially from natural products.

Keywords: *Dengue fever, Dengue Hemorrhagic Fever, Denvaxia, Antivirus Dengue*

ABSTRAK

Abstrak Demam Dengue (DD) atau Demam Berdarah Dengue (DBD) merupakan penyakit akibat infeksi virus dengue (DENV). DENV yang merupakan virus RNA mempunyai 4 serotipe yaitu DENV-1, DENV-2, DENV-3 dan DENV-4 dan termasuk kedalam famili flavivirus yang ditransmisikan melalui nyamuk *aedes aegypti*. Diperkirakan hampir 390 juta orang terinfeksi DENV setiap tahun di seluruh dunia¹. Sampai saat ini, belum ada agen anti-dengue yang tersedia, meskipun telah tersedia vaksin dengue DENVAXIA™, yang penggunaannya masih terbatas usiadan harga yang cukup mahal². Pencarian obat baru dapat dilakukan melalui beberapa aspek diantaranya melalui proses sintesis dan ekstraksi/ isolasi dari bahan alam. Ekstrak dari bahan alam dinilai dapat efektif untuk mengobati penyakit dan lebih aman dan relatif kurang toksik. Disini, kami memaparkan ulasan penelitian dalam pencarian obat anti virus dengue terutama dari bahan alam. Perlu penelitian lanjutan baik secara *invivo* pada hewan maupun uji klinis agar aktivitas dan keamanan bahan alam dapat dipertanggungjawabkan.

Kata Kunci : Demam Dengue, Demam Berdarah Dengue, Denvaxia, Antivirus Dengue

PENDAHULUAN

Tanaman mengandung berbagai macam metabolit sekunder (MS) yang dapat mempunyai aktivitas biologi, oleh karena itu banyak penelitian untuk pengembangan obat infeksi DENV dengan menggunakan ekstrak tanaman ataupun isolat yang berasal dari ekstrak bahan alam. Banyak MS yang mempunyai aktivitas biologi yang luas. MS dapat berinteraksi dengan target utama pada sel seperti protein, membran maupun asam nukleat. Beberapa metabolit sekunder dilaporkan dapat berinteraksi dengan target molekuler seperti alkaloid, yang dapat berinteraksi dengan neurotransmitter, sedangkan

senyawa fenolik maupun terpenoid kurang spesifik terhadap interaksi dengan protein. Dengan metode molekuler dapat diketahui mekanisme aksi dengan beberapa target dari MS dan dapat diketahui aplikasi dalam pengobatan beberapa target penyakit. Sehingga dapat dijelaskan bahwa obat dari tanaman obat adalah obat yang rasional bukan bersifat plasebo³.

Di beberapa negara termasuk Eropa sudah mengembangkan obat tradisional menjadi obat yang diregistrasi seperti obat modern bahkan aktivitas farmakologinya sudah teruji secara klinis. Bahkan beberapa obat yang berasal dari bahan alam yang sudah teruji secara klinis (*Evidence of Herbal medicines and Plants-based medicine*) sudah diresepkan dalam

Alamat korespondensi :
marissafat@gmail.com

pengobatan modern. Ratusan tanaman obat dari seluruh dunia sudah didokumentasikan dalam beberapa monograf seperti pada *German Commission E*, *European Pharmacopeia (PhEur)*, *European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCOP)*, *World Health Organization (WHO monographs)*, dan pada *European Medicines Agency—Herbal Medicinal Products (HMBC monographs)*³.

Pada tulisan ini kami akan mengkaji terapi anti-dengue yang berasal dari beberapa bahan alam, terutama yang telah diketahui mekanisme kerjanya. Protein hospes dan virus adalah merupakan target penting dalam siklus replikasi virus serta dapat menjadi target antivirus yang potensial.

TARGET OBAT DENV

Inhibitor replikasi virus Dengue

Proses replikasi virus dengue masuk ke dalam sel host melalui *reseptor mediated endocytosis*, kemudian terjadi proses *uncoating* nukleokapsid, molekul RNA ditranslasi menjadi poliprotein single. Poliprotein akan mengalami proses pasca translasi dengan menggunakan enzim protease virus menjadi protein yang dibutuhkan pada proses replikasi. Cara tercepat untuk menemukan senyawa baru yang aktif sebagai antiviral DENV adalah melalui *virtual screening*. Dengan metode *virtual screening* dapat diketahui molekul yang dapat mengikat target serta mengatur fungsi dari biomolekul tersebut. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa inhibitor terhadap *viral entry* serta protein inhibitor merupakan mekanisme utama obat-obat untuk penyakit infeksi virus. Sekarang, ditemukan juga bahwa beberapa protein non struktural juga dapat menjadi target anti-dengue. Protein membran (M) dan envelope (E) adalah protein yang memainkan peranan dalam masuknya virus ke dalam sel (*virus entry*). Protein non struktural memainkan peranan pada proses replikasi virus. Kompleks protein NS adalah beberapa enzim diantaranya: NS3, NS2B, NS3 helikase/nukleosida trifosfatase, RNA 5' trifosfatase dan NS5 metiltransferase dan enzim *RNA-dependent RNA polymerase*. Semua protein NS merupakan target yang potensial dalam mencari anti viral dengue⁴.

Hingga saat ini, diketahui beberapa antivirus yang berasal dari bahan alam dan terbukti memiliki aktivitas farmakologis. Terdapat pula antivirus yang digunakan dalam terapi kombinasi untuk terapi pada HSV dan Influenza. *Agrimonia pilosa* dan *Ocimum basilicum*, diketahui memiliki potensi yang tinggi terhadap berbagai virus DNA dan RNA⁶. *Polycitone A*, produk turunan tanaman aktif melawan bentuk resistansi HIV. Produk berbasis tanaman dianggap lebih ekonomis dan lebih mudah

didapat serta lebih tidak toksik dibandingkan produk sintetis. Beberapa mekanisme antivirus dari tanaman yang telah dilaporkan oleh beberapa peneliti terdahulu, diantaranya inhibitor replikasi virus dengue, inhibitor terhadap virus attachment dan entry, inhibitor virus released dan assembly, dan sebagai immunomodulator⁷.

Inhibitor terhadap virus attachment dan entry

Virus dapat masuk ke dalam sel dengan berinteraksi dengan reseptor permukaan sel tunggal atau ko-reseptor, dapat menyebabkan terjadinya fusi *envelope* virus dan membran sel inang. Saat berada di dalam sel, virus yang sudah tidak mempunyai *envelope* untuk melepaskan genomnya. Sejumlah obat yang terdaftar menargetkan langkah-langkah infeksi virus ini. Tromantadine, yang digunakan dalam infeksi HSV, mengubah glikoprotein di permukaan sel inang, sehingga mencegah penyerapan, penetrasi dan *uncoating* virus. Masuknya HIV ke dalam sel target dimediasi oleh interaksi permukaan glikoprotein virus dengan reseptor bersama CCR-5. Maraviroc dan vicriviroc, dua dari obat sintetis yang disetujui untuk terapi antiretrovirus, menargetkan reseptor ini dan mencegah interaksi gp-120 virus dengan CCR-5, mencegah virus memasuki makrofag dan sel T. Sejumlah obat sintetis lainnya, seperti dokosanol, enfuvirtid dan fosfonet, dikenal sebagai penghambat fusi atau inhibitor bergabung membran seluler dan virus¹².

Penelitian tentang berbagai produk tanaman bahwa beberapa tanaman mempunyai mekanisme yang sama untuk menghentikan replikasi virus. Turunan mannose yang berasal dari genus *Galanthus* dan *Hippeastrum* dapat menghambat glikoprotein virus HIV, yang mengakibatkan penghambatan masuk virus ke dalam sel¹³. Senyawa lain seperti *N-acetylgalactosamine*, glukosa dan galaktosa memiliki aktivitas antivirus melawan sindrom pernafasan akut akut (SARS-coV) dan virus peritonitis demam menular (FIPV) melalui mekanisme penghambatan *attachment* virus ke sel inang. Berbagai turunan dari peptida seperti azidoprolin, telah menunjukkan aktivitas anti-HIV, melalui penghambatan situs pengikatan reseptor dan ko-reseptor virus.

Demikian pula, *glycyrrhizin* yang berasal dari akar glabra *Glycyrrhiza* telah terbukti memiliki afinitas yang luar biasa terhadap protein permukaan HIV, sehingga menghambat pengikatan virus ke sel. Geraniin, tanin yang berasal dari genus *Phyllanthus*, juga bertindak sebagai penghambat penyerapan virus oleh sel. Aldehid polifenol yang berasal dari tanaman kapas, *Gossypol*, telah digambarkan sebagai penghambat fusi yang efektif yaitu mengikat glikoprotein permukaan HIV gp41 dan

menghalangi masuknya virus ke dalam sel. Penghambatan fusi sel darah tergantung dosis telah ditunjukkan oleh ekstrak yang diperoleh dari kulit pohon *Ailanthus altissima*. Sejumlah produk alami digunakan untuk melawan pengikatan reseptor virus influenza dan protein fusi, hemagglutinin. Penghambatan *uncoating* virus dan pelepasan bahan genetik ke dalam sel telah diamati dengan ekstrak yang diperoleh dari berbagai gulma laut. Karagenan, molekul heparin sulfat yang berasal dari laut, mempunyai aktivitas anti-dengue dengan cara mencegah *uncoating* virus pada sel inang.¹⁴

Penghambatan pada proses transkripsi dan translasi virus dapat sebagai target antivirus. Di antara obat-obatan yang telah beredar saat ini, raltegravir dan elvitegravir yaitu inhibitor integrase (enzim yang membantu penggabungan bahan genetik virus ke dalam DNA sel inang). Didanosin, emtricitabin, abakavir, stavudin dan trifluridin adalah obat utama di kelas ini yang saat ini digunakan dalam terapi HIV, Hepatitis B dan C dan Herpes Simplex Virus. Metisazon menargetkan mRNA virus dan sintesis protein dengan cara menghambat enzim transcriptase atau menyebabkan penghentian rantai¹⁵.

Diantara antivirus yang berasal dari bahan alam, turunan kumarin yaitu kаланolida yang berasal dari *Calophyllum lanigerum*, telah terbukti menargetkan enzim *reverse transcriptase* dengan mengikat secara ireversibel ke tempat aktif enzim. Kаланolida sekarang telah memasuki studi klinis Tahap II untuk terapi anti-retrovirus. Senyawa kimia lainnya, termasuk kumarin, flavonoid dan triterpenoid pentasiklik, telah menunjukkan memiliki afinitas terhadap *reverse transcriptase* dan polimerase lainnya pada HIV. Target senyawa *polycitone A* menghambat pembentukan kompleks RT-DNA selain menghambat aktivitas *reverse transcriptase* dan DNA polimerase. Sejumlah spesies *trichosanthes* dapat menyebabkan penghambatan sintesis protein dengan menonaktifkan ribosom¹⁶.

2.3 Inhibitor virus assembly dan release

Obat tipe ini menghambat pembentukan protein virus untuk membentuk virion dan pelepasan dari sel. Ada beberapa obat yang sudah digunakan dalam pengobatan yang menargetkan siklus hidup sel. Inhibitor terhadap protease juga dapat mencegah pelipatan poliprotein. Obat ini terbukti efektif untuk pengobatan terhadap HIV, Hepatitis B, Hepatitis C. Sakuinavir, ritonavir, indinavir, boceprevir dan telaprevir adalah obat yang termasuk ke dalam golongan ini. Inhibitor neuraminidase bekerja dengan cara memblokir pelepasan virus influenza dari sel yang terinfeksi sehingga dapat mencegah

transmisi antar sel. Obat yang masuk kedalam golongan ini adalah oseltamivir dan zanamivir¹⁷. Terdapat lebih dari 30 inhibitor protease yang berasal dari tanaman. Ekstrak dari tanaman *Eclipta prostrata*, *Alpinia galanga*, *Zingiber zerumbet*, *Coccinia grandis*, *Boesenbergia pandurata*, *Cassia garretiana* and *Orostachys japonicus* terbukti sebagai antiretrovirus dengan mekanisme penghambatan protease. Beverimat yang diekstrak dari herbal cina, *Syzygium claviflorum* mempunyai aktivitas menghambat maturasi virus. Sama dengan protease inhibitor lainnya, senyawa ini mencegah pembentukan protein baik secara struktural maupun secara enzimatik. *Ching-fang-pai-tu-san* (CFPTS), sediaan herbal yang berasal dari cina mengandung senyawa *chaihu*, kuersetin dan isokuersetin. Sediaan ini dapat menghambat replikasi virus influenza dengan mengganggu prosesing protein intraselular, transpor dan *budding*. Likopiranokumarin dan glikokumarin dari tanaman *Glycyrrhiza glabra* juga mengganggu penghambatan pembentukan sel *giant* HIV pada uji *in vitro*¹⁸.

2.4 Imunomodulator

Induksi respon imun protektif merupakan salah satu target utama terapi antivirus. Banyak produk yang terdaftar saat ini menyesuaikan mekanisme ini dengan infeksi virus. Interferon, interleukin dan faktor stimulasi koloni adalah imunostimulan paling menonjol. Interferon adalah polipeptida dan glikoprotein yang dapat diinduksi yang berfungsi sebagai mediator untuk menginduksi produksi enzim tertentu yang menghambat replikasi virus di sel. Interleukin terlibat dalam stimulasi, pertumbuhan, diferensiasi, pematangan dan pengaturan sel imun yang dapat membantu dalam menetralkan virus. Faktor stimulasi koloni, juga mengatur proliferasi dan diferensiasi sel progenitor dalam garis darah sel darah putih. Selain itu, beberapa obat, termasuk ribavirin, mempotensiasi respons imun juga.

Sejumlah produk alami telah diteliti mempunyai efek imunomodulator. Alkaloid, karbohidrat, lektin, polifenol, stilbenoida dan peptida termasuk kedalam kelompok obat yang digunakan sebagai imunomodulator. Beta-sitosterol, yang diperoleh terutama dari tanaman genus *Nigella*, meningkatkan respon imun seluler dengan meningkatkan aktivitas sel pembunuh alami (NK), CTLs dan oleh sekresi sitokin yang meningkat⁸. Penelitian telah melaporkan bahwa ekstrak tanaman tertentu seperti *Tinospora cordifolia* memiliki kemampuan untuk menyebabkan aktivasi limfositik⁹, yaitu dengan adanya peningkatan populasi sel NK dan sel T masing-masing sebesar 331% dan 105%. Tanaman *Echinacea purpurea* telah digunakan untuk perannya dalam stimulasi kekebalan. Hal

ini diyakini bahwa keluarga *Asteraceae* adalah keluarga tanaman terbesar yang memiliki aktivitas imunomodulatorik¹⁰. Protein yang diperoleh dari *Allium sativum* memiliki aktivitas mitogenik aktif terhadap limfosit manusia, *splenocytes* dan *thymocytes*. Ini dan banyak produk tanaman lainnya digunakan untuk meningkatkan respons kekebalan terhadap sejumlah patogen virus. Penggunaan imunomodulator, karenanya, mencegah replikasi virus dalam tubuh¹¹.

TANAMAN OBAT YANG MEMPUNYAI AKTIVITAS ANTIVIRAL DENGUE

3.1 *Cissampelos pariera* Linn.

Ekstrak etanol *Cissampelos pariera* Linn (Ekstrak Cipa) dilaporkan potent dalam menghambat empat serotipe virus Dengue berdasarkan pengujian secara *in vitro* menggunakan sel, penentuan protein NS1 yang disekresikan dengan metode ELISA, dan juga penghambatan terhadap replikasi virus dengan metode plaque assay. Ekstrak Cipa dapat menurunkan titer virus yang banyak, hasil yang sama juga diperlihatkan pada hasil pengujian secara *in vivo* dengan menggunakan mencit AG129, dimana Cipa dapat memberikan efek proteksi pada mencit yang terinfeksi DENV serta tidak memberikan efek samping pada jumlah platelet dan viabilitas RBC.

Selain itu pengujian dengan menggunakan tikus Wistar, ekstrak Cipa dapat menurunkan jumlah TNF- α . TNF- merupakan sitokin yang menjadi patokan ketika terjadi keparahan infeksi dengue. Pada pengujian ini juga tidak ditemukan efek toksik pada tikus Wistar dengan dosis pemberian 2 g/kgBB/ hari selama 7 hari¹⁹. Dari segi fitokimia *Cissampelos pareirayang* merupakan famili *Menispermaceae* akarnya mengandung alkaloid *hyatin*, *hytinin*, *haytidine* dan berberin. Dari bagian daun juga diketahui bahwa tanaman ini mengandung dimer flavon yaitu *cissampeloflavone*. (19,20).

3.2 *Spondias sp.*²¹

Spondias mombin and *S. tuberosa*, yang banyak ditemukan didaerah Brazil, mengandung senyawa utama fenol (kuersetin, rutin, asam elagat) yang aktif terhadap DENV. Hasil penghambatan dengan menggunakan metode MTT dan metode penurunan efek sitopatik sel C6/36 terhadap DENV-2.

3.3 *Caatinga biome*²²

Galactomanan sulfat dari tanaman *Caatinga biome* dapat menghambat DENV dengan mekanisme penghambatan pada tahapan awal infeksi virus, namun belum dilaporkan hasil pengujian senyawa pada tanaman ini secara *in vivo*.

3.4 *Ficus septica*²³

Beberapa senyawa aktif dari tanaman *F. septica* yaitu *phenanthroindolizidin*, *aminocarophenon*, *pyrolidin*, *dehydrotylophorin*, *dehydroantofin* dan *tylophoridicin* menunjukkan aktivitas inhibisi DENV. Dilaporkan ekstrak etanol batang dan ekstrak metanol daun menunjukkan aktivitas terbaik sebagai anti DENV, namun mekanisme belum diketahui.

3.5 *Castanospermium australle*²⁴

Secara alami, infeksi DENV dapat terjadi pada manusia dan nyamuk. Meskipun mencit dapat terinfeksi dan sakit setelah infeksi DENV, mencit tidak dapat memperlihatkan sindrom patologi akibat infeksi DENV. Namun demikian, percobaan pada mencit dapat memberikan informasi terkait toksisitas antivirus serta kemampuan dalam inhibisi replikasi virus dan mencegah penyebaran virus Dengue secara *in vivo*. Pada eksperimen awal dalam pengujian sebagai antivirus yang potensial pada manusia, kastanospermin, senyawa yang terdapat dalam *C. australle* dapat meningkatkan tingkat kesintasan pada mencit yang diinokulasi virus secara intra-kranial.

Kastanospermin dapat mencegah kematian infeksi DENV dengan dosis kisaran 10-250 mg/kgBB/hari. Dosis lebih besar dari 250 mg/kg/hari dapat menyebabkan efek toksik pada system gastrointestinal^{23,24}. Diketahui bahwa kastanospermin bekerja sebagai inhibitor ER α -glucosidase I serta menurunkan DNA / RNA virus secara *in vitro*. Diketahui juga mekanisme aksi senyawa ini yaitu menghambat pelipatan protein denganmencegah pelepasan residu glukosa pada N-glikan DENV

3.6 *Andrographis paniculata*²⁵

Merupakan tanaman yang termasuk kedalam famili *Acanthaceae*, merupakan herba yang banyak digunakan dalam pengobatan tradisional. Secara fitokimia tanaman ini mengandung senyawa utama, lakton, diterpenoid, glikosida diterpen, flavonoid dan glikosida flavonoid. Dilaporkan ekstrak metanol *A. paniculata* dapat menghambat DENV terutama DENV-1.

3.7 *Alternanthera philoxeroides*^{27,28}

Alternanthera philoxeroides merupakan tanaman air yang masuk ke dalam famili *Amaranthaceae*. Jiang dkk.²⁸ melakukan investigasi terhadap aktivitas antivirus dari ekstrak yaitu petroleum eter, etil asetat dan etil eter. Dari ketiga ekstrak tersebut, ditemukan ekstrak petroleum eter *A. philoxeroides* menunjukkan aktivitas inhibisi tertinggi terhadap DENV.

3.8 *Azidarachta indica*^{29,30}

Dikenal juga dengan nama Neem adalah salah satu tanaman yang mempunyai beberapa bioaktivitas. Parida dkk.³⁰, mempelajari ekstrak air Neem sebagai aktivitas dalam inhibisi replikasi virus dengue. Konsentrasi yang tidak toksik yaitu 1,87 mg/ml.

3.9. *Boesenbergia rotunda*³¹

Boesenbergia rotunda yang termasuk kedalam famili Zingiberaceae. Banyak ditemukan di daerah Asia. Diketahui senyawa flavonoid dan sikloheksil dari *B. Rotunda* menunjukkan aktivitas inhibisi terhadap protein virus NS3. Berdasarkan hasil yang diperoleh, turunan sikloheksenil seperti 4-hidroksipanduratn A dan panduratin mempunyai aktivitas anti DENV.

3.10. *Carica papaya*^{32,33}

Carica papaya yang merupakan tanaman yang subur di daerah tropis, mengandung metabolit sekunder yang penting yaitu *chymopapain*, *papain* serta beta karoten yang dapat mencegah kerusakan akibat radikal bebas. Penelitian oleh Ahmad N dkk.³³ melaporkan bahwa ekstrak air *C. papaya* mempunyai aktivitas dalam mengatasi demam dengue melalui peningkatan jumlah platelet, leukosit dan neutrofil.

3.11. *Chondrus crispus*

Chondrus crispus merupakan salah satu spesies dari alga merah. Kandungan utama alga ini adalah karagenan. Talarico dkk.¹⁴ melaporkan bahwa karagenan dan polisakarida sulfat efektif dalam menghambat DENV-2 dimana metode penghambatan pada tahap *entry*. Dilaporkan bahwa dosis PRNT 50 berkisar pada konsentrasi 1,2-11,1 µg/mL.

3.12. *Gastrodia elata*³⁴

Gastrodia elata merupakan tanaman yang masuk kedalam famili *Orchidacea*. Analisa studi kimia menunjukkan bahwa tanaman ini mengandung senyawa fenolik dan asam amino. mengisolasi beberapa D-glukan dari *Gastrodia elata* dan turunan sulfat. Senyawa ini diuji aktivitas inhibisi terhadap DENV-2. Turunan sulfat dari D-glukan merupakan inhibisi kuat terhadap DENV-2 dengan nilai EC₅₀ 0.68+/-0.17 g/mL, mekanisme penghambatan pada awal dari siklus hidup virus yaitu pada tahapan adsorpsi.

3.13. *Euphorbia hirta*³⁶

Euphorbia hirta dikenal dengan nama tawa-tawa yang termasuk kedalam famili Euphorbiaceae dan biasa tumbuh di daerah India, Australia, dan Filipina. Kandungan fitokimia tanaman ini adalah polifenol, gula tereduksi, alkaloid, flavonoid, stereol, tanin dan triterpenoid.

Apostol dkk.³⁶ menyatakan bahwa dekok dari tanaman ini dapat meningkatkan trombosit tikus dengan dosis pemberian 100 mg/kg setelah 7 hari pemberian.

3.14. *Houttuynia cordata*³⁷

Houttuynia cordata yang termasuk kedalam famili saururacea. Kandungan fitokimia tanaman ini menganfung alkaloid, flavonoid, asam lemak, sterol, fenol dan minyak esensial. Hasil skrining terhadap DENV-2, diketahui bawa ekstrak air *Houttuynia cordata* dapat menghambat replikasi virus RNA dengan inhibisi kuat pada dosis 0,8 µg/mL. Vijitra dkk.²³

3.15. *Hippophae rhamnoides*³⁸

Hippophaerhamnoides termasuk kedalam famili elaeagnaceae. Daun dan buahnya mengandung vitamin A, B, C, E, K, flavonoid, licopen, karatenoid dan fitosterol. Mounika melakukan pengujian aktivitas anti dengue dengan target pengujian sel makrofag. Selain itu ekstrak juga mampu menjaga viabilitas sel.

3.16. *Kaempferia parviflora*³⁹

Kaempferia parviflora tanaman yang termasuk kedalam famili Zingiberacea dan mengandung senyawa utama borneol dan flavonoid serta dilaporkan ekstrak daun dan batang *K. parviflora* mempunyai aktivitas sebagai anti DENV-2

3.17. *Lippia citriodora*⁴⁰

Lippa citriodora tanaman yang termasuk kedalam famili Verbenaceae mengandung beberapa minyak esensial *limonene*, *β-caryophyllene*, *p-cymene*, *camphor*, *linalool*, pinen dan *thymol* serta mengandung metabolit sekunder *salvigenin*, *eupatorin*, *eupafol*, *hispidulin*, *6-hydroxyluteolin*, *cismaritin* dan *chrysoeriol* apigenin. Penelitian yang menggunakan minyak esensial dari tanaman ini menunjukkan bahwa minyak esensial dapat menghambat replikasi DENV. Selain itu dengan pengujian menggunakan metode *plaque assay*, dimana terjadi penurunan *plaque* setelah diberikan minyak dengan konsentrasi 1,9-33,7 mg/ml.

3.18. *Mimosa scabrella*⁴¹

Mimosa scabrella adalah tanaman yang termasuk kedalam *Fabacea*. Tanaman ini mengandung senyawa utama karbohidrat, flavonoid, alkaloid dan fenol. Wollinger dkk.⁴¹ mengisolasi galaktomanan dari tanaman *Mimosa scabrella* dan biji *Leucaena Leucocephala*. Dosis untuk menghambat DENV pada dosis 347 dan 377 mg/L.

3.19. *Phyllanthus urinaria*⁴²

Phyllanthus urinaria merupakan famili *Phyllanthaceae*. Senyawa 7'-hidroksi- 3',4',5,9,9'-pentametoksi-3,4-metilen dioksi lignan yang diisolasi dari ekstrak etil asetat *P. urinaria* selain menunjukkan aktivitas sebagai anti apoptosis juga ekstrak air dan metanol *P. urinaria* mempunyai aktivitas yang kuat dalam menghambat DENV-2 yaitu dapat mereduksi virus hingga 90 % dengan dosis maksimum yang tidak menyebabkan ketoksikan adalah 250 ug/ml dan 15,63 ug/mL.

3.20. *Piper sarmentosum*⁴³

Piper sarmentosum termasuk kedalam famili Piperaceae. Ekstrak etanol *P. sarmentosum* dilaporkan mempunyai efek larvasidal pada nyamuk *Aedes aegypti*.

3.21 *Quercus lusitanica*^{44,45}

Quercus lusitanica adalah tanaman yang termasuk kedalam famili Fagaceae. Sylvia dkk.⁴⁵ melakukan penelitian ekstrak biji *Q. lusitania* dapat menurunkan ekspresi protein NS1 pada sel yang terinfeksi. Dilaporkan juga bahwa dosis ekstrak biji yang dapat menghambat DENV-2 pada dosis 0,032 sampai 0,25 mg/ml.

3.22 *Rhizophora apiculata*⁴⁶

Spesies *Rhizophora* terdiri atas species *Rhizophora mucronata*, *Rhizophora stylosa* and *Rhizophora apiculata*. Ramanathan⁴⁶ melaporkan bahwa ekstrak petroleum eter *R. apicuata* dapat menghambat nyamuk *A. aegypti* dengan dosis efektif LC₅₀ 25,7 µg/L dan menunjukkan efek aktivitas larvasida sinergistik dengan *pyrethrum*.

3.23 *Uncaria tomentosa*⁴⁷

Dilaporkan mengandung 5 senyawa alkaloid oksindol. Dilaporkan ekstrak air *U. tomentosa* yang diuji pada sel monosit manusia yang terinfeksi DENV-2. Hasil nya menunjukkan secara *in vitro* dapat menghambat aktivitas Ag+

PEMBAHASAN

Sampai saat ini belum ada antivirus atau vaksin yang tersedia, dengan hasil akhir penurunan angka kematian akibat infeksi dengue. Hingga saat ini belum tersedia obat sintetik yang berhasil untuk sebagai anti-dengue, maka alternatif pencarian obat anti virus DENV pun dilakukan melalui pencarian dari bahan alam. Bahan alam dianggap dapat lebih efektif dan relatif lebih aman. Dari uraian di atas sebagian besar pengujian dalam rangka menemukan obat untuk terapi virus Dengue yang berasal dari bahan alam masih dalam tahap *in vitro*. Berbagai upaya harus ditingkatkan dalam usaha penemuan obat anti-dengue yang berasal dari

bahan alam, serta mempercepat eksperimen hingga tahap *in vivo* dan uji klinik.

KESIMPULAN

Berbagai penelitian telah dikerjakan untuk mencari kandidat antivirus dengue yang berasal dari bahan alam baik dalam bentuk ekstrak maupun isolat murni. Tampak bahwa banyak sumber tanaman yang mempunyai aktivitas antiviral DENV. Namun dari semua tanaman yang dilaporkan hanya tanaman *Cissampelos pariera* Linn. yang sudah di uji sampai *invivo* menggunakan mencit. Sedangkan tanaman lainnya hanya pengujian *invitro*.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kadir Abd S.L, Harisun Y, Razauden M. Z. Potential Anti-Dengue Medicinal Plants: A Review. *J. Nat Med* (2013) 67: 677-689
2. World Health Organization. Immunization , Vaccines and Biologicals Dengue vaccine research. 2015;14–6.
3. Michael wink . Modes of Action of Herbal Medicines and Plant Secondary Metabolites. *Medicines* (2015) 2: 251-286
4. Salazar MI et.al Dengue Virus Type 2 : Replication and Tropism in Orally Infected *Aedes Aegypti* Mosquitoes *BMC Microbiol* (2007) 30:7-9
5. Kinghorn ADE, Baldrin MF Human Medicinal Agents From Plants: Symposium . American Chemical Society, Washinton DC. (1993).
6. Clercq ED . Highlight in Antiviral Drug Research: antivirals at the Horizon *Med. Res Rev.* (2012).
7. Mustafeez Babar, Najam U SSS, Muhamaahd A, Alvina GK Antiviral Drug Therapy- Exploiting Medicinal plants. *J. Antivir Antiretrovi* 2013 5:2
8. Brull F, Mensink RP . Plant Sterol: Fuctional Lipids in Immune Fuction and Inflammation ? *Clin Lipidol* (2009) 4: 355-365
9. Nair P K, Rpd roquez S. , Ramachandran R, et.al. Immune Stimulting Properties of A Novel Polyscaharide from the medicinal Plant *Tinospora Cordifolia*. *Int. Immunoparmacol* (2004) 4: 1645-1659
10. Mishima S, Saito K, et. al. Antioxidant and Immuno-enhancing effects of *Echinacea Pupurea*. *Biol Pharm Bull* (2004) 27: 1004-1009
11. Androgan BC. Immunolmdulatory Effects of Phytocmpound; Turning Medicinal Plants Into Drugs . Wiley-VCH Weinheim. 2006. Chapter 16, Modern

- Phytomedicine
12. Ang SP . Composition for Treating Chronic Viral Infection 2011. Google Patents
 13. Balzarini J et.al Manose Sepscific Palnts Lictins From Amaryllidaceae Family Qualify as Effiecient Microbicides For Prevention of HIV Infection. *Antimocrob Agents Chemother* (2004) 48: 3858-3870
 14. Talarico LB, Darmonte EB (2007) Intefrence in Dengue Virus Adsorption and Uncoating by Carragenans. *Vriology* (2007) 363: 473-485
 15. Narayanan A et. al. Development in Antivirals Against Influenza, Smallpox mad Hemorrhagic Fever Vriuse. *Expert Opin Investing Drugs* (2011) 20: 239-254
 16. Shu S et.al Purification and Cahracterization of a Novel Ribosome-inactivating Protein From Seeds of *Tricosanthes kirilowwi* Maxim. *Prot. Expr Purif* (2009) 67: 120-125
 17. Chen KX, Njoroge FG. A Review of HCV Protease Inhibitor. *Curr Opin Investig Drugs* (2009) 10: 821-837
 18. Sekine Osajima et. al. Two Flavonoids Extract from *Glycyrrhizae Radix* Inhibit In vitro Hepatitis C Virus Replication. *Hepatol Res* (2009) 39: 60-69.
 19. Ruchi Sood et. al. Cisaapelos pareira Linn: Natural Source of potent Antiviral Activity Againts All Four Dengue Vurs Serotype. *Plos Negl. Trop. Dis.* (2015)
 20. Amritpal Singh A, Sanjiv Duggal B, Jaswinder Singh C et al., (2010). An inside preview of Ethnopharmacology of *Cissampelos pareira linn* *International Journal of Biological Technology*, 1(1):114-120.
 21. Bhatnagar Pradip Kumar, Katiyar, Chandra Kant (2010) (Ranbaxy Laboratories Limited, India; International Centre for Genetic Engineering and Biotechnology; Department of Biotechnology-2010). Anti-dengue activity of *Cissampelos pareira* extracts Application: WO 2010-IB50299 20100123.
 22. Marquess et al Antiviral and Antioxidant Activities of Sulfated Galactomannans from Plants of Caatinga Biome. [Evid Based Complement Alternat Med.](#) 2015;2015:591214
 23. Huang et al. (2017), *Ficus septica* plant extracts for treating Dengue virus in vitro. *PeerJ* 5:e3448; DOI 10.77.17/peerj.3448
 24. Sau Har Lee, Yin Quan Tang, Anusyah Rathkrishnan et al., (2013). Effects of cocktail of four local malaysian medicinal plants (*phyllanthus* spp.) against dengue virus 2 *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 13:192.
 25. Kanokwan Jarukamjorn, and Nobuo Nemoto (2008). Pharmacological Aspects of *Andrographis paniculata* on Health and Its Major Diterpenoid Constituent Andrographolide *Journal of Health Science* 54 (4):370–381. Mishra, S. K., Sangwan, N. S. and Sangwan, R. S. (2007). *Andrographis paniculata* (Kalmegh): A re- view. *Pharmacog. Rev.* 1:283–298.
 26. Leon IC Tang, Anna PK Ling, Rhun Y Koh et al., (2012). Screening of anti-dengue activity in methanolic extracts of medicinal plants, *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 12(3):1-10.
 27. CRC Weed Management (2003). *Weed Management Guide— Alligator Weed (Alternanthera philoxeroides)*. <http://www.weedscrc.org.au/document/s/wmg_alligator_weed.pdf>.
 28. Jiang, W.L., Luo, X.L., Kuang, S.J.(2005). Effects of *Alternanthera philoxeroides* Griseb against dengue virus in vitro. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao*, 25(4): 454 - 6.
 29. Sharma Pankaj, Tomar Lokeshwar, Bachwani Mukesh et al., (2011). Review on Neem (*Azadirachta indica*) : Thousand Problems one solutions, *International Research Journal of Pharmacy*, 2(12):97-102.
 30. Parida MM, Upadhyay C, Pandya G et al., (2002). Inhibitory potential of neem (*Azadirachta indica* Juss) leaves on dengue virus type-2 replication *J Ethnopharmacol*, 79(2):273-8.
 32. Aravind. G , Debjit Bhowmik , Duraivel. S et al., (2013) Traditional and Medicinal Uses of *Carica papaya*, *Journal of Medicinal Plants Studies*, 1(1):7-15.
 33. Nisar Ahmad, Hina Fazal, Muhammad Ayaz et al., (2011). Dengue fever treatment with *Carica papaya* leaves extracts, *Asian Pac J Trop Biomed*, 1(4):330–333.
 34. Qiu H, Tang W, Tong X, Ding K et al., (2007). Structure elucidation and sulfated derivatives preparation of two alpha- D-glucans from *Gastrodia elata* Bl. and their anti-dengue virus bioactivities. *Carbohydr Res.* 5;342(15):2230-6.
 35. Sandeep B. Patil, MRS. Nilofar S. Naikwade et al., (2009). Review on Phytochemistry and Pharmacological Aspects of *Euphorbia hirta* linn *JPRHC*,

- 1(1):113-133.
36. Jovencio G. Apostol, James Viktor A. Gan, Ryan Justin B. Raynes et al., (2012). Platelet-increasing effects of *Euphorbia hirta* Linn. (Euphorbiaceae) in ethanol-induced thrombocytopenic rat models, *IJPFRR*, 2(2):1-11.
37. J. Vijitra Leardkamolkarn, Wipawan Sirigulpanit, Chayakom Phurimsak et al., (2012). The Inhibitory Actions of *Houttuynia Cordata* Aqueous Extract On Dengue Virus And Dengue-Infected Cells, *Journal Of Food Biochemistry*, 36(1):86-92.
38. Chirag A. Patel, Kalyani Divakar,, and Jalaram H. Thakkar (2012). Remedial Prospective of *Hippophae rhamnoides* Linn. (Sea Buckthorn) *ISRN Pharmacol*. 2012: 436857.
39. Phurimsak C, Leardkamolkarn V (2005). Screening for antiviral effect of Thai herbs; *Kaempferia parviflora*, *ellipeiopsis cherreensis* and *stemona tuberosa* against dengue virus type-2. 31st congress on science and technology of Thailand. Suranaree University of Technology.
40. Ocazonez RE, Mmeneses R, Torres FA, Stashenko E (2010). Virucidal activity of Colombian *Lippia* essential oils on dengue virus replication in vitro. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 105(3):304-309.
41. Ono L, Wollinger W, Rocco IM et al., (2003). In vitro and in vivo antiviral properties of sulfated galactomannans against yellow fever virus (beh111 strain) and dengue 1 virus (Hawaii strain). *Antivir Res.*; 60: 201-208.
42. Sau Har Lee, Yin Quan Tang, Anusyah Rathkrishnan et al., (2013). Effects of cocktail of four local Malaysian medicinal plants (*Phyllanthus* spp.) against dengue virus 2 *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 13:192.
43. Udom Chaithong, Wej Choochote, Kittichai Kamsuk et al., (2006). Larvicidal effect of pepper plants on *Aedes aegypti* (L.) (Diptera: Culicidae) *Journal of Vector Ecology* 31(1):138-144.
44. Savitri Shrestha, V Srinivas K, R Shankara B Eshwarappa et al., (2014). Pharmacognostic Studies of Insect Gall of *Quercus Infectoria* Olivier (Fagaceae). *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine Asian Pac J Trop Biomed*, 4(1): 35-39.
45. Sylvia Y Muliawan (2008). Re-evaluation of *Quercus lusitanica* extract as an inhibitory agent against viability of dengue virus type 2, *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 39(suppl 1).
46. G. Renugadevi, T. Ramanathan, R. Shanmuga Priya and P. Thirunavukkarasu (2012). Studies on Combined Effect of Mangrove Plants against Three Dangerous Mosquitoes, *International Journal of Pharmaceutical & Biological Archives*, 3(2): 357-362.
47. Reis SRIN, Valente LMM, Sampaio AL et al., (2008). Immunomodulating and antiviral activities of *Uncaria tomentosa* on human monocytes infected with Dengue Virus-2, *International Immunopharmacol*, 8(3): 468-476.