

AKTIVITAS ANTI VIRUS HEPATITIS B PADA BEBERAPA TANAMAN DENGAN METODE PENGUJIAN *IN VIVO* DAN *IN VITRO* : REVIEW JURNAL**Pina Miduk Rodearni Malau, Imam Adi Wicaksono**

Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran

Jln. Raya Bandung Sumedang Km 21 Jatinangor 45363

pina17001@mail.unpad.ac.id

Diserahkan 11/06/2020, diterima 11/08/2020

ABSTRAK

Hepatitis merupakan peradangan pada hati yang dapat berkembang menjadi kanker hati, sirosis, atau jaringan parut (fibrosis). Hepatitis B merupakan yang paling banyak menginfeksi penduduk Indonesia dibandingkan jenis hepatitis lainnya yaitu sebesar 21,8%. Pengobatan hepatitis B yang disetujui saat ini memiliki keterbatasan masing-masing. Banyak tanaman telah dilaporkan memiliki aktivitas anti virus hepatitis B sehingga dapat digunakan sebagai alternatif terapi Hepatitis B. Tujuan *review* ini adalah mengetahui anti virus hepatitis B pada beberapa tanaman dengan metode pengujian *in vivo* dan *in vitro*. Metode literatur *review* ini adalah tradisional *review* dengan penelusuran pustaka menggunakan kata kunci “*anti-HBV activity*” dan “*anti Hepatitis B virus activity*”. Hasil pengkajian dari 30 artikel ditemukan bahwa pada setiap tanaman memiliki mekanisme sebagai anti virus hepatitis B. Tanaman *Rabdosia japonica* memiliki aktivitas penghambatan virus Hepatitis B paling efektif dengan dosis terendah yaitu 20 µg/mL dibandingkan dengan kontrol.

Kata kunci: Hepatitis B, Anti HBV, Tanaman, *In Vivo*, *In Vitro***ABSTRACT**

Hepatitis is inflammation of the liver that can develop into liver cancer, cirrhosis, or scarring (fibrosis). Hepatitis B is the most infecting population of Indonesia compared to other types of hepatitis that is equal to 21.8%. Currently approved hepatitis B treatments have their respective limitations. Many plants have been reported to have anti-hepatitis B virus activity so that it can be used as an alternative to hepatitis B therapy. This literature review method is a traditional review with literature searches using the keywords “anti-HBV activity” and “anti-hepatitis B virus activity”. The purpose of this review is to determine anti-hepatitis B virus in some plants with in vivo and in vitro testing methods. The results of a study of 30 articles found that each plant has a mechanism as an anti-hepatitis B virus. Rabdosia japonica plants have the most effective inhibitory activity of hepatitis B virus with the lowest dose of 20 µg / mL compared to controls.

Keywords: Hepatitis B, Anti-HBV, Plants, *In Vivo*, *In Vitro***PENDAHULUAN**

Hepatitis menjadi masalah kesehatan masyarakat yang serius karena hepatitis adalah salah satu penyakit menular yang berpengaruh terhadap status kesehatan masyarakat, angka harapan hidup, angka kesakitan, angka kematian, dan dampak sosial ekonomi lainnya.

Hepatitis merupakan peradangan pada hati yang dapat berkembang menjadi kanker hati, sirosis, atau jaringan parut (fibrosis). Hepatitis B merupakan jenis hepatitis yang paling banyak menginfeksi penduduk Indonesia yaitu sebesar 21,8%, diikuti Hepatitis A sebesar 19,3% dan Hepatitis C sebesar 2,5%. (1)

Volume 18 Nomor 2

Menurut WHO, prevalensi hepatitis B tertinggi adalah di Wilayah Pasifik Barat yaitu 6,2% diikuti oleh Afrika, Mediterania Timur, Asia Tenggara dan Eropa masing-masing diperkirakan 6,1%, 3,3%, 2,0% dan 1,6% dari populasi orang dewasa terinfeksi. (2) Di Asia Tenggara infeksi HBV sangat endemik ($\geq 8\%$) di Myanmar; endemisitas menengah hingga tinggi (2% - 8%) di Filipina, Indonesia, Kamboja, Laos, Thailand dan Vietnam; dan endemisitas menengah (2% - 7%) di Singapura dan Brunei. (3) Di Indonesia, angka pengidap hepatitis B pada tahun 2013 diperkirakan mencapai 2,9 juta. Lima provinsi di Indonesia yang mempunyai prevalensi Hepatitis tertinggi diantaranya NTT, Sulawesi Tengah, Aceh, Gorontalo, dan Papua Barat. (1)

Saat ini obat hepatitis B yang diterima secara luas ada dua jenis, yaitu golongan nukleosida/nukleotida dan golongan interferon. (4) Pengobatan hepatitis B yang disetujui saat ini memiliki keterbatasan masing-masing. Kemoterapi dengan interferon- α memiliki insidensi efek samping yang tinggi dan efikasi yang terbatas. Sedangkan pengobatan jangka panjang dengan obat berbasis analog nukleosida / nukleotida pada akhirnya mengarah pada resistensi terhadap obat akibat munculnya virus yang bermutasi. Selain itu, biaya yang dibutuhkan untuk terapi dengan agen anti virus Hepatitis B ini terlalu mahal untuk masyarakat yang memiliki pendapatan rendah. Pencarian agen anti virus Hepatitis B komplementer dan alternatif baru dengan kemanjuran dan keamanan yang lebih besar menjadi kebutuhan yang mendesak. (5)

Review artikel ini diharapkan dapat menjadi informasi ilmiah mengenai beberapa

tanaman yang memiliki aktivitas anti virus hepatitis B dengan metode pengujian *in vitro* dan *in vivo* yang dapat digunakan sebagai terapi alternatif.

BAHAN DAN METODE

Dalam penulisan *review* dilakukan penelusuran pustaka dengan pencarian secara online mengenai aktivitas anti virus Hepatitis B berbagai tanaman melalui jurnal jurnal yang terdapat pada *ScienceDirect*, *Elsevier*, *ResearchGate*, dan *Google Scholar*. Penelusuran pustaka dilakukan dengan kata kunci “*anti-HBV activity*” dan “*anti Hepatitis B virus activity*”. Kriteria inklusi pada *review* jurnal ini adalah jurnal internasional mengenai tanaman yang memiliki aktivitas anti virus hepatitis B yang diuji secara *in vitro* dan/atau *in vitro* selama sepuluh tahun terakhir (2010-2020). Sedangkan kriteria eksklusinya adalah jurnal yang diterbitkan lebih dari sepuluh tahun terakhir, jurnal yang tidak dapat diakses penuh dan jurnal yang tidak membahas metode pengujian yang digunakan. Jumlah artikel inklusi adalah sebanyak 30 jurnal, sedangkan jumlah artikel eksklusi adalah sebanyak 16 jurnal.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Setiap tanaman berikut merupakan tanaman herbal yang telah diteliti memiliki efek anti virus Hepatitis B menggunakan metode pengujian *in vivo* dan *in vitro* dengan mekanisme yang bermacam-macam namun memiliki beberapa kemiripan yang terlampir dalam Tabel.1

Tabel 1. Aktivitas Anti Virus Hepatitis B Pada Beberapa Tanaman

Pustaka dan Tanaman	Senyawa Aktif	Media Pertumbuhan <i>In Vitro</i>	Metode Pengujian	Hasil Pengujian
(6) (Yao, <i>et al</i> , 2019) <i>Abrus cantoniensis</i>	Saponin (soyasaponin Bb dan soyasaponin Be)	RPMI-1640.	<i>In vitro</i> : Kultur sel HepG2215 <i>In vivo</i> : Percobaan pada tikus yang ditransfeksi rAAV8-1.3HBV Kontrol positif: Lamivudin	Efek penghambatan yang kuat pada replikasi HBV dalam sel HepG2.2.15 dan dalam model tikus yang ditransfeksi rAAV8-1.3HBV
(7) (Pang, <i>et al</i> , 2011) <i>Ampelopsis sinica</i>	Flavonoid (<i>ampelopsin</i> , <i>dihydromyricetin</i> , dan <i>myricetin</i>)	DMEM	<i>In vitro</i> : Kultur sel HepG2 2.2.15 Kontrol positif: Lamivudin	Ekstrak etanol akar <i>Ampelopsis sinica</i> menghambat transkripsi HBV dan jalur pensinyalan terkait p53.
(8) (Geng, <i>et al</i> , 2015) <i>Artemisia scoparia</i>	4-pyridone glucoside dan polyacetylene glukosida	-	<i>In vitro</i> : Kultur sel HepG 2.2.15 Kontrol positif: Tenofovir	<i>Artemisia scoparia</i> memiliki aktivitas anti-HBV melalui penghambatan replikasi DNA HBV
(9) (Geng, <i>et al</i> , 2018) <i>Artemisia capillaris</i>	Enynes (ACT-2 dan ACT-3)	RPMI-1640	<i>In vitro</i> : Kultur sel HepG 2.2.15 Kontrol positif: Tenofovir	<i>Artemisia capillaris</i> Menghambat sekresi HBsAg and HBeAg, dan HBV DNA
(10) (Wei, <i>et al</i> , 2013) <i>Boehmeria nivea</i>	Senyawa fenolik, asam organik dan terpenoid	DMEM	<i>In vitro</i> : Kultur sel HepG2215 Kontrol positif: Lamivudin	<i>Boehmeria nivea</i> secara signifikan menekan sekresi HBsAg dan HBeAg dan menghambat replikasi DNA HBV
(11) (Rechtman, <i>et al</i> , 2010) Tanaman yang mengandung senyawa <i>curcumin</i>	<i>Curcumin</i>	DMEM	<i>In vitro</i> : Kultur sel HepG2215 Kontrol positif: Lamivudin	<i>Curcumin</i> menekan ekspresi HBV melalui penghambatan protein PGC-1α (A) yang menghasilkan penurunan ekspresi gen targetnya
(5) (Parvez, <i>et al</i> , 2019) Rumput Teki (<i>Cyperus rotundus</i>)	Sesquiterpen (<i>nootkatone</i> , <i>valencene</i> epi-guaidiol, sugebiol, guaidiolA, sugetriol triasetat, asam siperenoik dan siperotundon)	RPMI-1640	<i>In vitro</i> : Kultur sel HepG2215 Kontrol positif: Lamivudin	Fraksi etil asetat rimpang rumput teki memiliki aktivitas anti-HBV yang menjanjikan. Selain itu rumput teki mengaktivasi CYP3A4 hepatic sebagai hepatoprotektor.

Volume 18 Nomor 2

(12) (Qiu, <i>et al</i> , 2011) <i>Dichondra repens</i> Forst	N-(N-4-Acetamido-benzoyl-L-phenylalanyl)-L-phenylalanol	DMEM.	<i>In vitro</i> : Kultur sel HepG2.2.15 Kontrol positif: Lamivudin	Derivat Matijung-Su (<i>Dichondra repens</i> Forst) memiliki aktivitas anti- <i>HBV</i> melalui penghambatan pada replikasi DNA <i>HBV</i>
(13) (Tian, <i>et al</i> , 2011) <i>Euphorbia humifusa</i> Willd	sesquiterpen (humifusan A dan humifusan B)	DMEM	<i>In vitro</i> : Kultur sel HepG2 2.2.15	Dua sesquiterpenoid baru pada <i>Euphorbia humifusa</i> menghambat sekresi HBsAg dalam HepG2.2.15 secara spesifik.
(14) (Parvez, <i>et al</i> , 2019) <i>Guiera senegalensis</i>	Kuersetin and mirisetin-3-O-rhamnosida	RPMI-1640.	<i>In vitro</i> : Kultur sel HepG2215 Kontrol positif: Lamivudin	<i>Quercetin</i> secara signifikan menghambat sintesis HBsAg dan HBeAg masing-masing sekitar 60% dan 62% serta <i>myricetin-3-O-rhamnoside</i> masing-masing sebesar 44% dan 35%.
(15) (Huang, <i>et al</i> , 2013) <i>Hydrocotyle sibthorpioides</i> Lam	Saponin (asiatikosida)	DMEM	<i>In vitro</i> : Kultur sel HepG2215 <i>In vivo</i> : Anak bebek yang diinfeksi <i>DHBV</i> Kontrol positif: Lamivudin	Asiatikosida mengurangi kadar HBsAg / HbeAg dan DNA <i>HBV</i> ekstraseluler. <i>In vivo</i> : <i>asiaticoside</i> secara nyata mengurangi replikasi <i>DHBV</i> pada bebek yang terinfeksi <i>DHBV</i> .
(16) (Pang, <i>et al</i> , 2010) <i>St John's Wort</i> (<i>Hypericum perforatum</i> L.)	Senyawa fenolik, flavanol, dan hiperisin	DMEM	<i>In vitro</i> : Kultur sel HepG2215. Kontrol positif: Lamivudin	Mengurangi ekspresi DNA <i>HBV</i> dan sekresi antigen <i>HBV</i> dan penghambatan transkripsi <i>HBV</i> .
(17) (Chen, <i>et al</i> , 2018) <i>Iris confusa</i>	Triterpenoid (<i>spirioidoconfal</i> A-C, <i>isobelamcandal</i> dan <i>17-hydroxyl27-ene-iridal</i>)	-	<i>In vitro</i> : Kultur Sel Hep G 2.2.15 Kontrol positif: Tenofovir	<i>Iris confusa</i> mempunyai aktivitas anti- <i>HBV</i> melalui penghambatan replikasi DNA <i>HBV</i>
(18) (Xu, <i>et al</i> , 2020) <i>Iris tectorum</i> Maxim	Swertisin	-	<i>In vitro</i> : Kultur sel HepG2.2.15 dan HepG2-NTCP <i>In vivo</i> : Percobaan pada tikus transgenik <i>HBV</i> (C57BL/6) Kontrol Positif: Entecavir	Efek penghambatan yang signifikan pada HBsAg, HBeAg dan DNA <i>HBV</i> di kedua lini sel. Selain itu, swertisin secara efektif menekan replikasi <i>HBV</i> pada tikus transgenik <i>HBV</i> dan swertisin yang dikombinasikan dengan

				ETV menghasilkan efek anti- <i>HBV</i> yang sinergis.
(19) (Wang, <i>et al</i> , 2020) <i>Isatis indigotica</i> Fortune	Polisakarida (2,3-Me2- Glc (Residu A: 317 1,4,6-linked Glcp) dan 2,3,4,6-Me4-Glc (Residu B: <i>non-reducing</i> terminal, 1-linked 318 Glcp))	DMEM	<i>In vitro</i> : Kultur sel HepG2215 Kontrol positif: Lamivudin	Radix Isatidis secara efisien menghambat produksi HBsAg dan HBeAg dan replikasi <i>HBV</i> -DNA dalam sel HepG2.2.15 melalui aktivasi jalur sinyal JAK / STAT yang bergantung pada IFN- α dan peningkatan protein anti- <i>HBV</i> yang relevan.
(20) (Zhao, <i>et al</i> , 2013) <i>Jasminum officinale</i> var. <i>grandiflorum</i>	8- <i>epi</i> -kingiside (8-Epik)	DMEM	<i>In vitro</i> : Kultur sel HepG2215 <i>In vivo</i> : Anak bebek yang diinfeksi <i>DHBV</i> Kontrol positif: Lamivudin	8- <i>epi</i> -kingiside secara efektif menekan sekresi HbsAg dalam kultur sel HepG2215. Mekanisme 8- <i>epi</i> -kingiside mengurangi viremia pada bebek yang terinfeksi <i>DHBV</i> masih belum jelas.
(21) (Huang, <i>et al</i> , 2014) <i>Liriope platyphylla</i>	LPRP-Et-97543	DMEM	<i>In vitro</i> : Kultur sel HepG2215 Kontrol positif: Lamivudin	LPRP-Et-97543 secara signifikan menurunkan regulasi S / preS relatif terhadap tingkat RNA prekursor / pregenomik yang menghambat tingkat ekspresi protein virus yang disintesis dalam bentuk besar protein permukaan virus (LHBsAg) dan protein inti (HBcAg)
(22) (Ge, <i>et al</i> , 2019) <i>Lonicera japonica</i>	Monoterpen, (japopenoid A, japopenoid B, japopenoid C, dan derivat asam <i>caffeoliquinat</i>	DMEM	<i>In vitro</i> : Kultur sel HepG2215	Bunga <i>Lonicera japonica</i> mempunyai aktivitas anti- <i>HBV</i> dengan menghambat sekresi HBsAg
(23) (Chen, <i>et al</i> , 2019) <i>Phyllanthus acidus</i>	Sesquiterpen tipe norbisabolan (<i>phyacidusin</i> A, <i>phyacidusin</i> B, <i>phllanthacidoid</i> A1 dan <i>phllanthacidoid</i> N1)	MEM	<i>In vitro</i> : Kultur sel HepG2215 Kontrol positif: Lamivudin	Aktivitas anti- <i>HBV</i> dari senyawa Norbisabolan sesquiterpen diketahui melalui penghambatan HBsAg dan HBeAg pada sel HepG2.2.2.15 yang terinfeksi <i>HBV</i>
(24) (Liu, <i>et al</i> , 2014) (25) (Liu, <i>et al</i> , 2014)	Niranthin dan nirtetralin B	MEM	<i>In vitro</i> : Kultur sel HepG2215	Dalam pengujian <i>in vitro</i> niranthin dan nirtetralin B menunjukkan efek penghambatan yang pada

<i>Phyllanthus niruri</i> L.			<i>In vivo</i> : pengujian pada bebek yang diinfeksi <i>DHBV</i>	sekresi antigen HBsAg dan HbeAg. Dalam model <i>in vivo</i> , niranthin dan nirtetralin B secara signifikan mengurangi kadar DNA <i>DHBV</i> serum dan sekresi HBsAg dan HbeAg.
(26) (Suresh, <i>et al</i> , 2014) <i>Phyllanthus rheedii</i>	<i>Phyllanthin</i> , <i>hypophyllanthin</i> dan <i>ellagic Acid</i>	DMEM	<i>In vitro</i> : Kultur sel HepG2215 Kontrol positif: Lamivudin	Ekstrak etanol tanaman ini memiliki aktivitas maksimum dalam menurunkan penanda virus <i>HBV</i> seperti HBsAg, <i>HBV Core</i> dan protein <i>HBV X</i> dan seluruh virion dengan sitotoksitas yang relatif lebih rendah
(27) (Jiang, <i>et al</i> , 2013) <i>Piper longum</i>	Glikosida longumosida A dan B, serta alkaloid amida baru (<i>erythro-1- [1-oxo-9 (3,4 - methylenedioxyphenyl) -8,9-dihydroxy 2E-nonenyl] - piperidine</i> dan <i>threo-1- [1-oxo-9 (3,4-methylenedioxyphenyl) -8,9-dihydroxy-2E-nonenyl] – piperidine</i>)		<i>In vitro</i> : Kultur sel HepG2215 Kontrol positif: Lamivudin	Senyawa piperin memiliki aktivitas <i>HBV</i> penghambatan yang luar biasa terhadap sekresi antigen permukaan virus hepatitis B (HBsAg) dan antigen e virus hepatitis B (HBeAg).
(28) (Liu, <i>et al</i> , 2017) <i>Rabdosia japonica</i>	Diterpenoid tipe ent-kauranoid (1 dan 2) dan ent-kauranoid dengan cincin siklobutana oleh <i>cycloaddition</i> [2 + 2]	DMEM	<i>In vitro</i> : Kultur sel HepG2.2.15 Kontrol positif: Adefovir	Tanaman <i>Rabdosia japonica</i> memiliki efek penghambatan pada HBsAg
(29) (Chen, <i>et al</i> , 2015) <i>Saussurea laniceps</i>	Polisakarida (SLP-4 yang terdiri dari manosa, rhamnosa, asam galakturonat, glukosa, galaktosa, xilosa dan arabinosa)	DMEM	<i>In vitro</i> : Kultur sel HepG2215 Kontrol positif: Lamivudin	SLP-4 secara efektif dapat menghambat sekresi HBsAg dan HBeAg, tetapi memiliki sedikit efek pada replikasi DNA <i>HBV</i>

Volume 18 Nomor 2

(30) (Yang, <i>et al</i> , 2017) <i>Sophora flavescens</i>	Alkaloid dan polisakarida (SFP-100)	RPMI-1640.	<i>In vitro</i> : HepG2215 <i>In vivo</i> : Tikus yang diinduksi oleh ConA	Meningkatkan proliferasi sel LO2 dan mengurangi apoptosis sel yang disebabkan oleh ConA serta menghambat sekresi HBsAg dan HBeAg dari sel HepG2.2.15.
(31) (Sang, <i>et al</i> , 2017) <i>Sophora tonkinensis</i> Gagnep	Oxymatrine (OMT)	-	<i>In vivo</i> pada tikus jenis C57BL/6 Kontrol Positif: Entecavir	OMT (Oxymatrine) menghambat replikasi HBV, dan lebih efisien daripada entecavir (ETV) dalam eliminasi HBsAg serum dan HBcAg intrahepatik
(32) (Jie, <i>et al</i> , 2015) <i>Swertia cincta</i>	Secoiridoid glikosida (swericinctosida, 9-epi swertiamarin, swertianosida E, dan swertiasida)		<i>In vitro</i> : Kultur sel HepG2215 Kontrol positif: Tenofovir	<i>Swertia cincta</i> menghambat sekresi HBsAg dan HBeAg dan replikasi DNA HBV.
(33) (Chai, <i>et al</i> , 2019) <i>Viscum coloratum</i>	Alkaloid, lektin dan polisakarida	DMEM	<i>In vitro</i> : Kultur sel HepG2215 Kontrol positif: Lamivudin	<i>Viscum coloratum</i> (Kom.) Nakai dapat menghambat replikasi HBV-DNA dan sekresi antigen HBV
(34) (Zhao, <i>et al</i> , 2019) <i>Acanthus ilicifolius</i> <i>Cudrania cochinchinensis</i> atau <i>C. Tricuspidata</i> <i>Phyllodium pulchellum</i>	Flavonoid	DMEM	<i>In vitro</i> : Kultur sel HepG2215 <i>In vivo</i> : pengujian pada bebek yang diinfeksi DHBV Kontrol positif: Lamivudin	Formulasi ketiga tanaman (<i>A. Ilcifolius</i> : <i>C. Tricuspidata</i> : <i>P. Pulchellum</i> dengan perbandingan 5:3:2) dapat menurunkan kadar DHBsAg serum, DHBcAg, DHBV-DNA, AST dan ALT pada bebek. Serta menghambat sekresi HBsAg dan HbeAg model sel HepG2.2.15

Metode In Vitro

Hasil penelaahan dari seluruh artikel kecuali pada artikel tanaman *Sophora tonkinensis* Gagnep (30), menggunakan metode *in vitro* dengan kultur sel untuk menguji aktivitas anti virus hepatitis B pada tanaman. Prinsip umum kultur sel adalah menumbuhkan sel dalam medium terkontrol yang dipindahkan atau dihilangkan sel dari manusia, hewan, atau tanaman. (35) Sel kemudian dikultivasi atau

dibiakkan (35) dan diberikan ekstrak tanaman untuk melihat aktivitasnya.

Abrus cantoniensis Hance mengandung senyawa soyasaponin Bb dan soyasaponin Be yang memiliki aktivitas sebagai anti virus Hepatitis B. Penelitian dilakukan dengan mengkultur sel-sel HepG2.2.15 dan menambahkan ekstrak etanol 70% *A. cantoniensis* dengan konsentrasi 15, 30, 60

Volume 18 Nomor 2

$\mu\text{g/mL}$ serta 100 $\mu\text{g/mL}$ Lamivudine. Sel dipanen setelah 72 jam dan diukur HBsAg dan HBeAg dengan kit ELISA. *A. cantoniensis* dengan konsentrasi 60 $\mu\text{g/mL}$ menunjukkan penghambatan paling baik pada HBeAg dan HBsAg yang lebih kuat daripada kontrol positif yaitu secara berturut-turut sebesar 50% dan 30%.

Akar *Ampelopsis sinica* mengandung senyawa flavonoid (*ampelopsin*, *dihydromyricetin*, dan *myricetin*) yang memiliki aktivitas anti virus Hepatitis B. Penelitian ini dilakukan dengan kultur sel HepG2.2.15 dalam DMEM kemudian ditambahkan dengan *A. sinica* pada dosis 1.6, 8, 40 and 200 mg/ml dan lamivudin 200 mg/mL μg selama 3 hari. Efek penghambatan *A. sinica* pada HBV DNA, HBsAg dan HBeAg diukur menggunakan kit ELISA. *A. sinica* pada dosis 200 mg/ml memberikan efek penghambatan yang signifikan ($P < 0,05$) pada HBsAg dan HBeAg dibandingkan dengan kelompok kontrol dengan nilai 40% dan 38%.

Bagian *aerial* *Artemisia capillaris* mengandung senyawa *Enynes* (ACT-2 dan ACT-3) yang memiliki efek anti virus Hepatitis B. Pengujian dilakukan dengan kultur sel HepG2.2.15 dalam media RPMI 1640 kemudian ditambahkan dengan ekstrak etanol 90% *A. capillaris* dan tenofovir sebagai kontrol positif. Efek penghambatan *A. capillaris* pada HBV DNA, HBsAg dan HBeAg diukur menggunakan kit ELISA dan qPCR. Nilai IC50 yang didapat pada HBV DNA, HBsAg dan HBeAg secara berturut-turut sebesar $689.6 \pm 153.3 \mu\text{g/mL}$, $216.3 \pm 61.7 \mu\text{g/mL}$, dan $52.8 \pm 13.8 \mu\text{g/mL}$.

Artemisia scoparia mengandung senyawa 4-pyridone glucoside dan

polyacetylene glukosida yang memiliki aktivitas sebagai anti virus Hepatitis B. Penelitian dilakukan dengan mengkultur sel-sel HepG2.2.15 dan menambahkan ekstrak etanol 90% *A. scoparia* serta tenofovir sebagai kontrol positif. Sel dipanen setelah 72 jam dan diukur DNA HBV, HBsAg dan HBeAg dengan kit ELISA dan qPCR. *A. scoparia* menunjukkan penghambatan pada DNA HBV, HBsAg dan HBeAg dengan nilai persen inhibisi secara berturut-turut sebesar 49.379.7%, 36.578.1%, dan 25.076.7%.

Boehmeria nivea (Linn.) mengandung senyawa fenolik, asam organik dan terpenoid yang memiliki aktivitas sebagai anti virus Hepatitis B. Penelitian dilakukan dengan mengkultur sel-sel HepG2.2.15 dalam DMEM dan menambahkan ekstrak etanol 70% *B. nivea* serta lamivudin dengan dosis 25, 50, 100, dan 200 ml/l. Sel dipanen setelah 24 jam dan diukur HBsAg dan HBeAg dengan kit ELISA. *B. nivea* menunjukkan penghambatan yang paling efektif dengan dosis 200 mg/l pada HBsAg dan HBeAg dengan nilai persen inhibisi secara berturut-turut sebesar $89.95 \pm 2.26\%$ ($\text{IC}_{50} = 39.90 \text{ mg/l}$) dan $98.90 \pm 1.42\%$ ($\text{IC}_{50} = 36.45 \text{ mg/l}$).

Tanaman yang mengandung senyawa *curcumin* memiliki aktivitas sebagai anti virus Hepatitis B. Penelitian dilakukan dengan mengkultur sel-sel HepG2.2.15 dalam DMEM dan menambahkan *curcumin* yang telah dilarutkan dalam etanol pada konsentrasi 150 μM serta lamivudin. Sel dipanen setelah 96 jam dan diukur HBsAg dengan kit ELISA. *Curcumin* menunjukkan penghambatan pada HBsAg dengan nilai IC50 107,81 μM .

Fraksi air ekstrak *Cyperus rotundus* mengandung senyawa sesquiterpen

Volume 18 Nomor 2

(*nootkatone*, *valencene* epi-guaidiol, *sugebiol*, *guaidiolA*, *sugetriol* triasetat, asam siperenoik dan *siperotundon*) yang memiliki aktivitas sebagai anti virus Hepatitis B. Sel-sel HepG2.2.15 dikultur dalam media RPMI 1640 dan ditambahkan ekstrak etanol 80% *C. rotundus* pada konsentrasi 100 mg/ml serta lamivudin dengan dosis 2 μ M. Sel dipanen setelah 48 jam dan diukur HBsAg dan HBeAg dengan kit ELISA. *C. rotundus* menunjukkan penghambatan pada HBsAg dan HBeAg dengan nilai persen inhibisi secara berturut-turut sebesar 48% dan 40%.

Dichondra repens Forst. mengandung senyawa N-(N-4-Acetamido-benzoyl-L-phenylalanyl)-L-phenylalanol yang memiliki aktivitas sebagai anti virus Hepatitis B. Penelitian dilakukan dengan mengkultur sel-sel HepG2.2.15 dalam DMEM dan menambahkan *D. repens* dengan konsentrasi 100, 50, 25, and 12.25 μ g/mL serta Lamivudine. Sel dipanen setelah 9 hari dengan penggantian medium setiap 3 hari. *D. repens* dengan konsentrasi 100 μ g/ml menunjukkan penghambatan paling baik pada HBV DNA yang diukur menggunakan qPCR dengan nilai IC₅₀ sebesar 174.09 μ M

Euphorbia humifusa Forst. mengandung senyawa sesquiterpen (*humifusan A* dan *humifusan B*) yang memiliki aktivitas sebagai anti virus Hepatitis B. Penelitian dilakukan dengan mengkultur sel-sel HepG2.2.15 dalam DMEM dan menambahkan ekstrak etanol 70% *E. humifusa* dengan konsentrasi 300 μ g/mL. Sel dipanen setelah 8 hari dengan penggantian medium setiap 4 hari. *E. humifusa* dengan konsentrasi 300 μ g/ml menunjukkan penghambatan sekresi HBsAg yang diukur menggunakan kit ELISA yaitu sebesar 53,9% dengan nilai IC₅₀ sebesar 251.01 μ g/ml.

Guiera senegalensis mengandung senyawa kuersetin dan mirisetin-3-O-ramnosida yang memiliki aktivitas sebagai anti virus Hepatitis B. Penelitian dilakukan dengan mengkultur sel-sel HepG2.2.15 dalam media RPMI 1640 dan menambahkan ekstrak etanol 96% *G. senegalensis* dengan konsentrasi 6.25, 12.5, 25.0 and 50.0 μ g/mL serta Lamivudin sebagai kontrol positif. Sel dipanen setelah 24 jam dan diukur nilai HBsAg menggunakan kit ELISA. *G. Senegalensis* pada konsentrasi 50 μ g/ml menunjukkan penghambatan yang paling baik pada HBsAg yaitu sebesar 60%.

Hydrocotyle sibthorpioides mengandung senyawa saponin (*asiatikosida*) yang memiliki aktivitas sebagai anti virus Hepatitis B. Penelitian dilakukan dengan mengkultur sel-sel HepG2.2.15 dalam DMEM dan menambahkan ekstrak etanol 80% *H. sibthorpioides* dengan konsentrasi 9.375 μ M, 18.75 μ M, 37.5 μ M, 75 μ M, dan 150 μ M of asiaticoside serta 100 μ M Lamivudin sebagai kontrol positif. Sel dipanen setelah 7 hari dan diukur nilai HBsAg dan HBeAg menggunakan kit ELISA. *H. sibthorpioides* pada konsentrasi 75 μ g/ml menunjukkan penghambatan HBsAg dan HBeAg lebih dari 50% dengan nilai IC₅₀ masing-masing sebesar 56,9 μ M dan 84,2 μ M.

Hypericum perforatum mengandung senyawa fenolik, flavanol, dan hiperisin yang memiliki aktivitas sebagai anti virus Hepatitis B. Penelitian dilakukan dengan mengkultur sel-sel HepG2.2.15 dalam DMEM dan menambahkan *H. perforatum* dengan konsentrasi 1.6, 8, dan 40 μ g/mL serta 200 μ g/mL Lamivudin sebagai kontrol positif. Sel dipanen pada hari ke 3, 5,7 dan 9 kemudian diukur nilai HBsAg dan HBeAg menggunakan kit ELISA. *H. perforatum* pada konsentrasi 40

Volume 18 Nomor 2

µg/ml menunjukkan penghambatan paling baik pada HBsAg dan HBeAg yaitu 20% lebih besar dibandingkan lamivudin.

Iris confusa mengandung senyawa triterpenoid (*spiroiridoconfal* A-C, *isobelamcandal* dan *17-hydroxyl27-ene-iridal*) yang memiliki aktivitas sebagai anti virus Hepatitis B. Penelitian dilakukan dengan mengkultur sel-sel HepG2.2.15 dan menambahkan ekstrak etanol 70% *I. confusa* serta Tenovofir sebagai kontrol positif. Level DNA HBV diukur menggunakan qPCR. *I. confusa* pada konsentrasi 40 µg/ml menunjukkan aktivitas penghambatan moderat terhadap replikasi DNA HBV dengan nilai IC50 sebesar 84,6 µM.

Iris tectorum mengandung senyawa swertisin yang memiliki aktivitas sebagai anti virus Hepatitis B. Penelitian dilakukan dengan mengkultur sel HepG2.2.15 dan sel HepG2-NTCP kemudian menambahkan ekstrak etanol 95% *I. tectorum* dengan konsentrasi 2,5, dan 5 µM serta Entecavir sebagai kontrol positif. Sel dipanen setelah 12 hari dan diukur tingkat sekresi HBsAg dan HBeAg menggunakan kit ELISA. *I. tectorum* pada konsentrasi 5 µM menunjukkan aktivitas penghambatan sekresi HBsAg dan HBeAg yang mencapai masing-masing 70,82% dan 50,99%.

Isatis indigotica mengandung senyawa polisakarida (2,3-Me2- Glc (Residu A: 317 1,4,6-linked Glcp) dan 2,3,4,6-Me4-Glc (Residu B: *non-reducing* terminal, 1-linked 318 Glcp)) yang memiliki aktivitas sebagai anti virus Hepatitis B. Penelitian dilakukan dengan mengkultur sel HepG2.2.15 dalam DMEM kemudian menambahkan ekstrak etanol 95% *I. indigotica* dengan konsentrasi 50, 100, dan 200 µg/ml serta 20 µg/ml Lamivudin pada hari ke 3,

6 dan 9. Tingkat sekresi HBsAg dan HBeAg diukur menggunakan kit ELISA. *I. indigotica* pada konsentrasi 200 µg/ml menunjukkan aktivitas penghambatan sekresi HBsAg dan HBeAg paling baik yang mencapai 65% dan 38%.

Jasminum officinale var. *Grandiflorum* mengandung senyawa 8-*epi-kingiside* (8-Epik) yang memiliki aktivitas sebagai anti virus Hepatitis B. Penelitian dilakukan dengan mengkultur sel HepG2.2.15 dalam DMEM kemudian menambahkan *J. officinale* dengan konsentrasi 50 µg/ml serta Lamivudin selama 8 hari. Tingkat sekresi HBsAg diukur menggunakan kit ELISA. *J. officinale* menunjukkan aktivitas penghambatan yang signifikan dari sekresi HBsAg dengan nilai IC50 (19,4 ± 1,04) µg/mL.

Formulasi ketiga tanaman *A. Ilicifolius*: *C. Tricuspidata*: *P. Pulchellum* dengan perbandingan 5:3:2 yang mengandung senyawa flavonoid memiliki aktivitas sebagai anti virus Hepatitis B. Penelitian dilakukan dengan mengkultur sel HepG2.2.15 dalam DMEM kemudian menambahkan formulasi ketiga tanaman dengan variasi konsentrasi 50-200 µg/ml serta Lamivudin selama 9 hari. Tingkat sekresi HBsAg diukur menggunakan kit ELISA. Formulasi ketiga tanaman menunjukkan aktivitas penghambatan yang signifikan ($p < 0,05$) pada sekresi HBsAg dengan konsentrasi 200 µg/mL.

Liriope platyphylla yang mengandung senyawa LPRP-Et-97543 yang memiliki aktivitas sebagai anti virus Hepatitis B. Penelitian dilakukan dengan mengkultur sel HepG2.2.15 dalam DMEM kemudian menambahkan ekstrak etanol 95% *L. platyphylla* dengan konsentrasi 2,5, 5 dan 10

Volume 18 Nomor 2

µg/ml serta Lamivudin sebagai kontrol positif selama 3 hari. Tingkat sekresi HbsAg dan HBeAg diukur menggunakan kit ELISA. *L. platyphylla* dengan dosis 10 µg/ml menunjukkan aktivitas penghambatan yang signifikan pada sekresi HBsAg dan HBeAg dengan nilai IC₅₀ masing-masing sebesar 3,82 dan 2,58 µg/mL.

Lonicera japonica yang mengandung senyawa monoterpen, (japopenoid A, japopenoid B, japopenoid C, dan derivat asam *caffeoliquinat* yang memiliki aktivitas sebagai anti virus Hepatitis B. Penelitian dilakukan dengan mengkultur sel HepG2.2.15 dalam DMEM kemudian menambahkan *L. japonica* dengan konsentrasi 25 µg/ml. Tingkat sekresi HbsAg, HBeAg dan replikasi DNA HBV diukur menggunakan kit ELISA dan qPCR. *L. japonica* dengan dosis 25 µg/ml secara signifikan mampu menghambat sekresi HBsAg dan HBeAg, dan replikasi DNA HBV sebesar $39,39 \pm 5,25\%$, $15,64 \pm 1,25\%$ dan $16,13 \pm 4,10\%$.

Phyllanthus acidus yang mengandung senyawa sesquiterpen tipe norbisabolan (*phyacidusin* A, *phyacidusin* B, *phllanthacidoid* A1 dan *phllanthacidoid* N1) yang memiliki aktivitas sebagai anti virus Hepatitis B. Penelitian dilakukan dengan mengkultur sel HepG2.2.15 dalam MEM kemudian menambahkan *P. acidus* dan Lamivudin sebagai kontrol positif selama 72 jam. Tingkat sekresi HbsAg dan HBeAg diukur menggunakan kit ELISA. *P. acidus* menunjukkan efek penghambatan pada HBsAg dengan nilai IC₅₀ $11,2 \pm 0,01$ µM, dan HBeAg dengan nilai IC₅₀ $57,1 \pm 0,02$ µM dibandingkan dengan kontrol.

Phyllanthus niruri yang mengandung senyawa niranthin dan nirtetralin B yang memiliki aktivitas sebagai anti virus Hepatitis B. Penelitian dilakukan dengan mengkultur sel HepG2.2.15 dalam MEM kemudian menambahkan *P. niruri* dengan konsentrasi 8.1, 16.3, 32.3, 64.6, dan 129.7 µM serta 43.6 µM Lamivudin sebagai kontrol positif selama 48 jam. Tingkat sekresi HbsAg dan HBeAg diukur menggunakan kit ELISA. *Phyllanthus niruri* pada konsentrasi 129,7 µM, menunjukkan efek penghambatan yang signifikan pada sekresi HBsAg, dengan penghambatan tertinggi pada 93,1% dan sekresi HBeAg dengan penghambatan tertinggi pada 80,0%.

Phyllanthus rheedii yang mengandung senyawa *phyllanthin*, *hypophyllanthin* dan *ellagic Acid* yang memiliki aktivitas sebagai anti virus Hepatitis B. Penelitian dilakukan dengan mengkultur sel HepG2.2.15 dalam DMEM kemudian menambahkan *P. rheedii* dengan konsentrasi 50, 100, dan 200 µg/ml serta 0,02 µg/ml Lamivudin sebagai kontrol positif selama 48 jam. Tingkat sekresi HbsAg dan HBeAg diukur menggunakan kit ELISA. *Phyllanthus rheedii* menunjukkan efek penghambatan paling baik dengan konsentrasi 200 mg/mL pada sekresi HBsAg yaitu sebesar 70.5%.

Piper longum yang mengandung senyawa glikosida longumosida A dan B, serta alkaloid amida baru (*erythro-1- [1-oxo-9 (3,4 -methylenedioxyphenyl) -8,9-dihydroxy 2E-nonenyl] -piperidine* dan *threo-1- [1-oxo-9 (3,4-methylenedioxyphenyl) -8,9-dihydroxy-2E-nonenyl] -piperidine*) yang memiliki aktivitas sebagai anti virus Hepatitis B. Penelitian dilakukan dengan mengkultur sel HepG2.2.15 kemudian menambahkan ekstrak

Volume 18 Nomor 2

etanol 90% *Piper longum* serta Lamivudin. Tingkat sekresi HbsAg dan HBeAg diukur menggunakan kit ELISA. *Piper longum* menunjukkan efek penghambatan sekresi HBsAg dan HBeAg dengan nilai IC₅₀ >14 mM

Rabdosia japonica yang mengandung senyawa diterpenoid tipe ent-kauranoid (1 dan 2) dan ent-kauranoid dengan cincin siklobutana oleh *cycloaddition* [2 + 2] yang memiliki aktivitas sebagai anti virus Hepatitis B. Penelitian dilakukan dengan mengkultur sel HepG2.2.15 dalam media RPMI 1640 kemudian menambahkan *Rabdosia japonica* dengan konsentrasi 20 µg/mL serta Adefovir sebagai kontrol positif. Sel dipanen pada hari kedelapan dengan penggantian medium setiap 4 hari. Tingkat sekresi HbsAg diukur menggunakan kit ELISA. *Rabdosia japonica* menunjukkan efek penghambatan sekresi HBsAg sebesar 59%.

Saussurea laniceps yang mengandung senyawa polisakarida (SLP-4 yang terdiri dari manosa, rhamnosa, asam galakturonat, glukosa, galaktosa, xilosa dan arabinosa) yang memiliki aktivitas sebagai anti virus Hepatitis B. Penelitian dilakukan dengan mengkultur sel HepG2.2.15 dalam DMEM kemudian menambahkan ekstrak etanol 95% *Saussurea laniceps* dengan konsentrasi 62,5, 125, 250, dan 500 µg/mL serta 20 µg/mL Lamivudin sebagai kontrol positif selama 9 hari. Tingkat sekresi HBsAg dan HBeAg diukur menggunakan kit ELISA. *Saussurea laniceps* menunjukkan efek penghambatan sekresi HBsAg dan HBeAg paling baik pada konsentrasi sebesar 500 µg/mL dengan persen inhibisi sebesar 32.81% dan 60.75%.

Sophora flavescens yang mengandung senyawa alkaloid dan polisakarida (SFP-100)

yang memiliki aktivitas sebagai anti virus Hepatitis B. Penelitian dilakukan dengan mengkultur sel HepG2.2.15 dalam medium RPMI 1640 kemudian menambahkan ekstrak etanol 95% *Sophora flavescens* dengan konsentrasi 10, 100, 250, dan 500 µg/mL selama 48 jam. Tingkat sekresi HBsAg dan HBeAg diukur menggunakan kit ELISA. *Sophora flavescens* menunjukkan efek penghambatan sekresi HBsAg dan HBeAg paling baik pada konsentrasi 500 µg/mL dengan persen inhibisi sebesar 57.97 ± 6.79% dan 51.53 ± 26.57%

Swertia cincta yang mengandung senyawa secoiridoid glikosida (swericinctosida, 9-epi swertiamarin, swertianosida E, dan swertiasida) yang memiliki aktivitas sebagai anti virus Hepatitis B. Penelitian dilakukan dengan mengkultur sel HepG2.2.15 kemudian menambahkan ekstrak etanol 90% *Swertia cincta* serta Tenofovir sebagai kontrol positif. Tingkat sekresi HBsAg, HBeAg dan replikasi DNA HBV diukur menggunakan kit ELISA dan qPCR. *Swertia cincta* menunjukkan efek penghambatan sekresi HBsAg, HBeAg, dan replikasi DNA HBV dengan nilai IC₅₀ masing-masing 151,5, 53,7 dan 21,9 µg/mL.

Viscum coloratum (Kom.) Nakai yang mengandung senyawa alkaloid, lektin dan polisakarida yang memiliki aktivitas sebagai anti virus Hepatitis B. Penelitian dilakukan dengan mengkultur sel HepG2.2.15 dalam DMEM kemudian menambahkan *Viscum coloratum* dengan konsentrasi 10 mg/mL serta Lamivudin sebagai kontrol positif selama 10 hari. Tingkat sekresi HBsAg, dan HBeAg diukur menggunakan kit ELISA. *Viscum coloratum* dengan konsentrasi 10 mg/mL menunjukkan efek pada penghambatan sekresi

Volume 18 Nomor 2

HBsAg dan HBeAg yaitu masing-masing $5,676 \pm 0,012\%$ dan $4,880 \pm 0,010\%$.

Terdapat beberapa perbedaan dalam pengujian kultur sel pada artikel yang direview seperti jenis sel, medium dan kontrol positif yang digunakan.

1. Jenis Sel

Pada seluruh artikel review dengan metode pengujian *in vitro* menggunakan sel HepG2215. Pada penelitian Xu, *et al*, 2020, terdapat dua jenis sel yang digunakan yaitu sel HepG2215 dan sel HepG2-NTCP. Sel HepG2215 berasal dari sel hepatoblastoma manusia (HepG2) yang ditandai dengan memiliki ekspresi virus hepatitis B yang stabil dan mampu replikasi dalam sistem kultur. (36) HepG2-NTCP berasal dari sel hepatoblastoma manusia (HepG2) yang diekspresikan dengan NTCP manusia. NTCP atau *Sodium taurocholate cotransporting polypeptide* merupakan reseptor fungsional untuk virus hepatitis B (HBV) yang memungkinkan untuk dipakai oleh peneliti dalam mengembangkan antivirus baru.(37)

2. Jenis Medium

Berikut merupakan jenis-jenis media yang digunakan dalam kultur sel:

a. MEM

Minimum Essential Media (MEM) atau *Eagle's Minimum Essential Media* (EMEM) merupakan medium kultur yang mengandung vitamin, garam, glukosa dan asam amino. Medium ini dikembangkan oleh Harry Eagle dan dapat digunakan

untuk kultur sel MRC-5 dan sel HepG2/CA (38).

b. DMEM

Kandungan yang terdapat dalam *Dulbecco's modified Eagle medium* (DMEM) yaitu unsur besi, *phenol red*, vitamin dan asam amino 4 kali lebih besar serta glukosa 2-4 kali lebih besar dari MEM. Selain itu, kandungan asam amino pada DMEM 2 kali lebih besar dari media RPMI 1640. DMEM sering digunakan untuk kultur sel epitel alveolar manusia tipe II, sel HaCat, sel karsinoma hepatoselular manusia, dan sel HepG2/C3A. (38)

c. RPMI 1640

Medium RPMI 1640 (*Roswell Park Memorial Institute* 1640) diformulasi untuk digunakan dalam lingkungan atmosfer dengan kadar CO₂ sebesar 5%. Medium ini mengandung fosfat dalam jumlah besar dan digunakan untuk pertumbuhan sel limfoid dalam bentuk bebas serum.(38)

d. Basal Medium Eagle (BME)

Media ini dikembangkan oleh Harry Eagle yang dapat digunakan untuk menunjang pertumbuhan sel HeLa. Medium ini mengandung selenium, natrium piruvat, asam amino, vitamin, dan HEPES *buffer*. (38)

e. McCloy's 5A Medium

Media ini digunakan untuk menumbuhkan sel hepatoma Novikoff, sel karsinoma Walker 256, sel yang mengalami transformasi, dan sel

Volume 18 Nomor 2

normal tikus atau manusia. Media ini memiliki kandungan inositol, glukosa serta L-glutamin. (38)

f. Medium 199

Medium ini digunakan untuk kultur dari berbagai tipe sel “*non transformed*”. Kandungan medium ini yaitu garam Earle’s dan glutamin serta tidak mengandung natrium bikarbonat. (38)

3. Kontrol Positif

Berikut merupakan obat Hepatitis B yang digunakan sebagai kontrol positif:

a. Adefovir

Adefovir dipivoxil (ADV) merupakan analog adenosine monophosphate yang bekerja untuk memutus rantai DNA VHB melalui kompetisi dengan nukleotida cAMP untuk berikatan dengan DNA virus, menghambat polymerase dan reverse transcriptase. Pemberian ADV secara oral dengan dosis sebanyak 10 mg per hari. (4)

b. Entecavir

Entecavir (ETV) merupakan analog *2-deoxyguanosine* yang bekerja melalui penghambatan sintesis rantai positif DNA, *priming* DNA polimerase virus, dan *reverse transcription* dari rantai negatif DNA, dan. Pemberian entecavir sebanyak 1 mg/hari untuk pasien yang mengalami resistensi lamivudin dan 0.5 mg/ hari untuk pasien naif secara oral. (4)

c. Lamivudin

Obat hepatitis B yang diakui pertama kali pada tahun 1998 adalah

lamivudin (2, 3’-dideoxy-3-thiacytidine). Lamivudin merupakan analog nukleosida/ nukleotida yang berkompetisi dengan nukleosida atau nukleotida untuk menghambat tempat berikatan polimerase virus, dan menterminasi pemanjangan rantai. Dosis Lamivudin (LAM) adalah 100 mg/hari secara oral. (4)

d. Tenofovir

Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) merupakan prekursor tenofovir golongan analog nukleotida yang efektif untuk retrovirus dan hepadanavirus. Tenofovir menunjukkan efektivitas yang sangat baik dalam mengatasi hepatitis B dengan dosis 300 mg/hari secara oral. (4)

Metode In Vivo

Prinsip pengujian *in vivo* pada hewan uji adalah melihat aktivitas tanaman terhadap hewan uji yang telah diadaptasi dan dibagi menjadi 3 kelompok (kelompok kontrol positif, kelompok kontrol negatif dan kelompok uji). Hewan uji yang digunakan adalah tikus dan bebek.

Pada penelitian Yao, *et al*, 2019; Xu, *et al*, 2020; Yang, *et al*, 2017; dan Sang, *et al*, 2017 menggunakan hewan uji tikus yang telah diinfeksi dengan virus hepatitis B. Setelah itu dibandingkan nilai HBsAg dan HBeAg dan replikasi HBV-DNA pada antar kelompok hewan uji.

Ekstrak etanol 70% *A. cantoniensis* dengan dosis 77 mg/kg/hari dan Lamivudin 15 mg/kg/hari diuji pada tikus jenis C57BL/6 (berat badan 20±2g) yang telah disuntikkan virus Hepatitis B ke dalam vena ekor selama 6

Volume 18 Nomor 2

minggu. Persen inhibisi HBsAg, dan HBeAg, pada tikus dideteksi menggunakan metode ELISA dengan nilai masing-masing sebesar 75% dan 31,8%.

Ekstrak etanol 95% *Iris tectorum* dengan dosis 5 mg/kg dan Entecavir 0,03 mg/kg setiap 2 hari diberikan secara oral pada tikus jenis C57BL/6 yang telah disuntikkan virus Hepatitis B ke dalam vena ekor selama 20 hari. Persen inhibisi HBsAg, dan HBeAg, pada tikus dideteksi menggunakan metode ELISA dengan nilai masing-masing mencapai 55% dan 32%.

Ekstrak etanol 95% *Sophora flavescens* dengan dosis 100 mg/kg diberikan secara intravena pada tikus yang telah disuntikkan virus Hepatitis B. Persen inhibisi HBsAg, dan HBeAg, pada tikus dideteksi menggunakan metode ELISA dengan nilai masing-masing mencapai 20.58%, dan 21.22%.

Sophora tonkinensis dengan pelarut *saline* diberikan secara intraperitoneal dengan variasi dosis 2.2, 6.7 dan 20 mg/kg dan Entecavir 0.1 mg/kg diberikan secara oral selama 6 minggu pada tikus jenis C57BL/6 (16-18 g) yang telah disuntikkan virus Hepatitis B. *Sophora tonkinensis* yang diberikan menunjukkan efek penghambatan yang signifikan pada replikasi DNA HBV sejak minggu pertama.

Pada penelitian Huang, *et al*, 2013; Zhao, *et al*, 2013; Liu, *et al*, 2014; Liu, *et al*, 2014; dan Zhao, *et al*, 2019 menggunakan hewan uji bebek yang telah diinfeksi dengan DHBV. Nilai DHBsAg, DHBsAg, dan DHBV-DNA dibandingkan antar kelompok hewan uji.

Ekstrak etanol 80% *Hydrocotyle sibthorpioides* Lam dengan dosis 5 mg/kg, 10 mg/kg dan 20 mg/kg diberikan secara intragastrik dan Lamivudin 200 mg/kg

diberikan secara oral pada Bebek Pekin yang telah disuntikkan DHBV. Persen inhibisi HBsAg, dan HBeAg, pada bebek dideteksi menggunakan metode ELISA Ekspresi DHBV pada bebek menurun secara signifikan pada kelompok yang diobati dengan 20 mg / kg *Hydrocotyle sibthorpioides* Lam.

Jasminum officinale var. *Grandiflorum* dengan dosis 20, 40, dan 80 mg/kg serta Lamivudin 50 mg/kg diberikan dua kali sehari secara intraperitoneal selama 10 hari pada bebek yang telah disuntikkan DHBV. Persen inhibisi HBsAg, dan HBeAg, pada bebek dideteksi menggunakan metode ELISA. *Jasminum officinale* var. *Grandiflorum* menunjukkan efek penghambatan replikasi DNA DHBV paling baik pada dosis 80 mg/kg sebesar 46,1%.

Formulasi ketiga tanaman (*A. Illicifolius*: *C. Tricuspidata*: *P. Pulchellum* dengan perbandingan 5:3:2) dengan dosis 3, 6 dan 12 g/kg/hari serta Lamivudin dengan dosis 0.2 g/kg/d selama 21 hari diberikan pada bebek yang telah disuntikkan DHBV. Persen inhibisi HBsAg, dan HBeAg, pada bebek. dideteksi menggunakan metode ELISA Formulasi ketiga tanaman tersebut dengan dosis 12 g/kg/hari menunjukkan efek penghambatan yang signifikan pada sekresi DHBsAg mendekati kontrol positif lamivudin.

Phyllanthus niruri dengan dosis 25, 50 dan 100 mg/kg/hari diberikan secara intragastrik serta Lamivudin dengan dosis 50 mg/kg/hari diberikan secara oral selama 14 hari pada bebek yang telah disuntikkan DHBV. Persen inhibisi HBsAg, dan HBeAg, pada bebek dideteksi menggunakan metode ELISA. *P.niruri* menunjukkan efek penghambatan yang paling baik pada sekresi HBsAg dan HBeAg

Volume 18 Nomor 2

dengan dosis 100 mg/kg/hari masing-masing mencapai 64,29% dan 54,55%.

SIMPULAN

Dari hasil review pada beberapa artikel, dapat disimpulkan bahwa yang mempunyai efek penghambatan virus Hepatitis B dengan dosis terendah adalah tanaman *Rabdosia japonica* yaitu 20 µg/mL dan berpotensi dijadikan sebagai alternatif terapi Hepatitis B.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kementrian Kesehatan. Situasi Penyakit Hepatitis B di Indonesia Tahun 2017. Infodatin. 2017;
2. WHO. Hepatitis B [Internet]. 2019 [cited 2020 Jun 6]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>
3. Utsumi T, Yano Y, Hotta H. Molecular epidemiology of hepatitis B virus in Asia. *World J Med Genet*. 2014;4(2):19–27.
4. PPHI. Konsensus Nasional Penatalaksanaan Hepatitis B di Indonesia. Jakarta: PPHI; 2012.
5. Parvez MK, Al-Dosari MS, Arbab AH, Niyazi S. The in vitro and in vivo anti-hepatotoxic, anti-hepatitis B virus and hepatic CYP450 modulating potential of *Cyperus rotundus*. *Saudi Pharm J* [Internet]. 2019;27(4):558–64. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2019.02.003>
6. Yao X, Li Z, Gong X, Fu X, Xiao X, He M, et al. Total saponins extracted from *Abrus cantoniensis* Hance suppress hepatitis B virus replication in vitro and in rAAV8-1.3HBV transfected mice. *J Ethnopharmacol* [Internet]. 2020;249:112366. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.112366>
7. Zhang SL, Pang R, Tao JY, Chen KL, Zhao L, Yue X, et al. Ethanol extract from *ampelopsis sinica* root exerts anti-hepatitis B virus activity via inhibition of p53 pathway in vitro. Evidence-based Complement Altern Med. 2011;2011.
8. Geng CA, Huang XY, Chen XL, Ma YB, Rong GQ, Zhao Y, et al. Three new anti-HBV active constituents from the traditional Chinese herb of *Yin-Chen* (*Artemisia scoparia*). *J Ethnopharmacol* [Internet]. 2015;176:109–17. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2015.10.032>
9. Geng CA, Yang TH, Huang XY, Yang J, Ma YB, Li TZ, et al. Anti-hepatitis B virus effects of the traditional Chinese herb *Artemisia capillaris* and its active enynes. *J Ethnopharmacol* [Internet]. 2018;224:283–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.06.005>
10. WEI J, LIN L, SU X, QIN S, XU Q, TANG Z, et al. Anti-hepatitis B virus activity of *Boehmeria nivea* leaf extracts in human HepG2.2.15 cells. *Biomed Reports*. 2014;2(1):147–51.
11. Mouler Rechtman M, Har-Noy O, Bar-Yishay I, Fishman S, Adamovich Y, Shaul Y, et al. Curcumin inhibits hepatitis B virus via down-regulation of the metabolic coactivator PGC-1α. *FEBS Lett*. 2010;584(11):2485–90.
12. Qiu J, Xu B, Huang Z, Pan W, Cao P, Liu C, et al. Synthesis and biological evaluation of Matijing-Su derivatives as potent anti-HBV agents. *Bioorganic Med Chem* [Internet]. 2011;19(18):5352–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2011.08.001>
13. Tian Y, Sun LM, Li B, Liu XQ, Dong JX. New anti-HBV caryophyllane-type sesquiterpenoids from *Euphorbia*. *Fitoterapia* [Internet]. 2011;82(2):251–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fitote.2010.10.005>
14. Parvez MK, Al-Dosari MS, Arbab AH, Al-Rehaily AJ, Abdelwahid MAS. Bioassay-guided isolation of anti-hepatitis B virus flavonoid myricetin-3-O-rhamnoside along with quercetin from *Guiera senegalensis* leaves. *Saudi Pharm J* [Internet]. 2020;(xxxx). Available from:

Volume 18 Nomor 2

- <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2020.03.006>
15. Huang Q, Zhang S, Huang R, Wei L, Chen Y, Lv S, et al. Isolation and identification of an anti-hepatitis B virus compound from *Hydrocotyle sibthorpioides* Lam. *J Ethnopharmacol* [Internet]. 2013;150(2):568–75. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2013.09.009>
 16. Pang R, Tao J, Zhang S, Zhu J, Yue X, Zhao L, et al. In vitro anti-hepatitis B virus effect of *Hypericum perforatum* L. *J Huazhong Univ Sci Technol - Med Sci*. 2010;30(1):98–102.
 17. Chen X, Zhang X, Ma Y, Deng Z, Geng C, Chen J. Iridal-type triterpenoids with anti-HBV activity from *Iris confusa*. *Fitoterapia* [Internet]. 2018;129(132):126–32. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2018.06.005>
 18. Xu HY, Ren JH, Su Y, Ren F, Zhou YJ, Jiang H, et al. Anti-hepatitis B virus activity of swertisin isolated from *Iris tectorum* Maxim. *J Ethnopharmacol*. 2020;257(March).
 19. Wang T, Wang X, Zhuo Y, Si C, Yang L, Meng L, et al. Antiviral activity of a polysaccharide from *Radix Isatidis* (*Isatis indigotica* Fortune) against hepatitis B virus (HBV) in vitro via activation of JAK/STAT signal pathway. *J Ethnopharmacol* [Internet]. 2020;112782. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.112782>
 20. ZHAO G, YIN Z, LIU L, MAO X, SU Z. Anti-hepatitis B Virus Activity of 8-epi-Kingside in *Jasminum officinale* var. *grandiflorum*. *Chinese Herb Med* [Internet]. 2013;5(1):53–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.7501/j.issn.1674-6384.2013.01.006>
 21. Huang TJ, Tsai YC, Chiang SY, Wang GJ, Kuo YC, Chang YC, et al. Anti-viral effect of a compound isolated from *Liriope platyphylla* against hepatitis B virus in vitro. *Virus Res* [Internet]. 2014;192:16–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.virusres.2014.07.015>
 22. Ge L, Xiao L, Wan H, Li J, Lv K, Peng S, et al. Chemical constituents from *Lonicera japonica* flower buds and their anti-hepatoma and anti-HBV activities. *Bioorg Chem* [Internet]. 2019;92(June):103198. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103198>
 23. Gu C, Yin AP, Yuan HY, Yang K, Luo J, Zhan YJ, et al. New anti-HBV norbisabolane sesquiterpenes from *Phyllanthus acidus*. *Fitoterapia* [Internet]. 2019;137(March):104151. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2019.04.006>
 24. Liu S, Wei W, Shi K, Cao X, Zhou M, Liu Z. In vitro and in vivo anti-hepatitis B virus activities of the lignan niranthin isolated from *Phyllanthus niruri* L. *J Ethnopharmacol* [Internet]. 2014;155(2):1061–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2014.05.064>
 25. Liu S, Wei W, Li Y, Lin X, Shi K, Cao X, et al. In vitro and in vivo anti-hepatitis B virus activities of the lignan nirtetralin B isolated from *Phyllanthus niruri* L. *J Ethnopharmacol* [Internet]. 2014;157:62–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2014.09.019>
 26. Suresh V, Sojan J, Krishna Radhika N, Asha V V. Anti-HBV activity of the different extracts from *Phyllanthus rheedei* Wight in cell culture based assay systems. *J Ethnopharmacol*. 2014;156:309–15.
 27. Jiang ZY, Liu WF, Zhang XM, Luo J, Ma YB, Chen JJ. Anti-HBV active constituents from *Piper longum*. *Bioorganic Med Chem Lett* [Internet]. 2013;23(7):2123–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.01.118>
 28. Liu HC, Xiang ZB, Wang Q, Li BY, Jin YS, Chen HS. Monomeric and dimeric ent-kauranoid-type diterpenoids from *Rabdosia japonica* and their cytotoxicity and anti-HBV activities. *Fitoterapia* [Internet]. 2017;118:94–100. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fitote.2017.04.006>

Volume 18 Nomor 2

- from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.fitote.2017.03.006>
29. Chen W, Zhu X, Ma J, Zhang M, Wu H. Structural Elucidation of a Novel Pectin-Polysaccharide from the Petal of *Saussurea laniceps* and the Mechanism of its Anti-HBV Activity. *Carbohydr Polym* [Internet]. 2019;223(July):115077. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2019.115077>
 30. Yang H, Zhou Z, He L, Ma H, Qu W, Yin J, et al. Hepatoprotective and inhibiting HBV effects of polysaccharides from roots of *Sophora flavescens*. *Int J Biol Macromol* [Internet]. 2018;108:744–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.10.171>
 31. Sang X, Wang R, Han Y, Zhang C, Shen H, Yang Z, et al. T cell-associated immunoregulation and antiviral effect of oxymatrine in hydrodynamic injection HBV mouse model. *Acta Pharm Sin B* [Internet]. 2017;7(3):311–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.apsb.2017.02.005>
 32. Jie XX, Geng CA, Huang XY, Ma YB, Zhang XM, Zhang RP, et al. Five new secoiridoid glycosides and one unusual lactonic enol ketone with anti-HBV activity from *Swertia cincta*. *Fitoterapia* [Internet]. 2015;102:96–101. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fitote.2015.02.009>
 33. Chai Y, Kan L, Zhao M. Enzymatic extraction optimization, anti-HBV and antioxidant activities of polysaccharides from *Viscum coloratum* (Kom.) Nakai. *Int J Biol Macromol* [Internet]. 2019;134:588–94. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.04.173>
 34. Zhao Q, Ren X, Chen M, Yue SJ, Zhang MQ, Chen KX, et al. Effects of traditional Chinese medicine formula Le-Cao-Shi on hepatitis B: In vivo and in vitro studies. *J Ethnopharmacol* [Internet]. 2019;244(May):112132. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.112132>
 35. Khumairoh I, Puspitasari IM. KULTUR SEL. *Farmaka*. 14:98–110.
 36. Zhao R. Hepatoma cell line HepG2.2.15 demonstrates distinct biological features compared with parental HepG2. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2011;17(9):1152. Available from: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v17/i9/1152.htm>
 37. Sun Y, Qi Y, Peng B, Li W. NTCP-Reconstituted In Vitro HBV Infection System. In: *Hepatitis B Virus: Methods and Protocols* [Internet]. 2017. p. 1–14. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4939-6700-1_1
 38. Andiana M, Rachmawati Y, Andayani SS. KULTUR SEL BABY HAMSTER KIDNEY (BHK) MENGGUNAKAN MEDIA DULBECCO's MODIFIED EAGLE MEDIUM (DMEM). *BIOTROPIC J Trop Biol*. 2017;1(1).