

Peran Komponen Bioaktif Dalam Senyawa Alami untuk Tatalaksana Hepatitis

Aulia Berliana¹, Risti Graharti²

¹Profesi Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

²Bagian Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Infeksi virus hepatitis merupakan ancaman kesehatan masyarakat global yang menyebabkan morbiditas dan mortalitas terkait hati yang cukup besar. Hepatitis merupakan infeksi hati yang menimbulkan peradangan sehingga menyebabkan pembengkakan pada hati. Infeksi pada hati ini mempunyai berbagai macam varian yang semuanya merugikan terhadap kesehatan manusia. Dalam beberapa waktu terakhir, senyawa alami mulai populer untuk dikembangkan sebagai obat antivirus dalam melawan infeksi virus. Senyawa alami ini dapat berasal dari ekstraksi tumbuhan atau kombinasi ekstraksi hewan dan tumbuhan. Beberapa senyawa diantaranya telah menunjukkan efektivitas yang cukup signifikan dalam mekanismenya sebagai antivirus terhadap virus hepatitis dengan adanya komponen bioaktif di dalamnya. Mekanisme aksi dari komponen bioaktif ini ditunjukkan dengan terganggunya siklus hidup virus, replikasi, pelepasan, dan interaksi dengan inangnya. Studi literatur ini akan menjelaskan mengenai strategi pengobatan hepatitis dengan senyawa alami tersebut. Penelitian terbaru menunjukkan komponen bioaktif seperti fenilpropanoid, flavonoid, xanton, antraquinon, terpenoid, alkaloid, dan aromatik mempunyai aktivitas antivirus terhadap hepatitis. Oleh karena itu, berdasarkan tinjauan literatur dari penelitian terbaru yang mengungkapkan uji klinik dari komponen bioaktif tersebut, maka senyawa alami ini dapat dijadikan alternatif pengobatan yang potensial dalam tatalaksana hepatitis di masa mendatang.

Kata Kunci: Hepatitis, Infeksi, Komponen bioaktif, Senyawa alami, Tatalaksana

The Role Of Bioactive Components In Natural Compounds For Hepatitis Treatment

Abstract

Hepatitis virus infection is a global public health threat that causes substantial liver-related morbidity and mortality. Hepatitis is a liver infection that causes inflammation, causing swelling of the liver. This liver infection has various variants, all of which are detrimental to human health. In recent times, natural compounds have become popular to be developed as antiviral drugs to fight viral infections. These natural compounds can come from plant extraction or a combination of animal and plant extraction. Several of these compounds have shown significant effectiveness in their mechanism as antivirals against the hepatitis virus due to the presence of bioactive components in them. The mechanism of action of this bioactive component is demonstrated by disrupting the virus life cycle, replication, release, and interaction with the host. This literature study will explain strategies for treating hepatitis with these natural compounds. Recent research shows that bioactive components such as phenylpropanoids, flavonoids, xanthenes, anthraquinones, terpenoids, alkaloids, and aromatics have antiviral activity against hepatitis. Therefore, based on a literature review of the latest research that reveals clinical trials of these bioactive components, this natural compound can be used as a potential treatment alternative in the management of hepatitis in the future.

Keywords: Bioactive components, Hepatitis, Infection, Management, Natural compounds

Korespondensi: Aulia Berliana, alamat Jl. Abdul Muis Gg. Seruni No. 15 Kampung Baru Kec. Labuhan Ratu Bandar Lampung, HP 085213289270, e-mail auliaberliana1987@gmail.com

Pendahuluan

Infeksi virus hepatitis merupakan ancaman kesehatan masyarakat global yang menyebabkan morbiditas dan mortalitas terkait hati yang cukup besar. Ini diperoleh saat lahir atau lambat melalui penularan dari orang ke orang. Virus adalah virus RNA atau DNA untai ganda sebagian yang menyebabkan infeksi hati akut dan kronis, yang menginfeksi lebih dari 300 juta orang di seluruh dunia dan

merupakan penyebab umum penyakit hati dan kanker hati.¹ Menurut data, komplikasi virus hepatitis kira-kira menyebabkan sekitar 1–4 juta kematian per tahun, di seluruh dunia.²

Kebanyakan virus hepatitis menyebabkan kondisi akut dan dapat sembuh dengan sendirinya, namun tipe B, C, dan E dapat menyebabkan kondisi kronis. Hepatitis kronis dapat menyebabkan kondisi yang

mengancam jiwa seperti sirosis hati atau karsinoma hepatoseluler.³ Setiap tahun 1,5 juta infeksi dilaporkan karena Hepatitis-B dan Hepatitis-C. Virus hepatitis seperti A, C, D, dan E tersusun dari RNA sedangkan virus hepatitis-B tersusun atas DNA.⁴

Virus hepatitis A (HAV) menyebar melalui kontaminasi makanan dan air, melalui kotoran seseorang. Virus Hepatitis B (HBV) menunjukkan penularan vertikal dan khas dan dapat ditularkan melalui hubungan seksual (melalui cairan vagina dan air mani), darah (melalui suntikan, penyalahgunaan obat-obatan) serta melalui kontak dekat antar manusia. Virus hepatitis C (HCV) menyebar terutama melalui transfusi darah, namun juga dapat ditularkan melalui hubungan seksual, suntikan layanan kesehatan yang terkontaminasi, dan penggunaan obat-obatan (seperti infus). Virus hepatitis-D (HDV) ditularkan melalui kontak seksual atau darah, seperti dalam kasus HBV dan HCV. Virus ini bergantung pada HBV karena memerlukan HBsAg (antigen permukaan HBV) untuk replikasinya. Virus hepatitis-E (HEV) menyebar melalui kontaminasi makanan dan air, dan juga melalui rute zoonosis dan transfusi.^{5,6}

Senyawa alami telah terbukti sangat berguna pada tahap kuratif dan profilaksis serta pada tatalaksana paliatif terhadap berbagai kondisi yang disebabkan oleh bakteri, jamur, dan virus. Obat antivirus baru telah dirancang dan dikembangkan menggunakan senyawa alami dan dimodifikasi menjadi senyawa yang berguna untuk tindakan preventif dan kuratif. Obat antivirus yang berasal dari senyawa alami biasanya diekstraksi dari mikroba, tumbuhan dan tumbuhan, hewan, dan manusia. Pilihan pengobatan yang paling menguntungkan secara ekonomi melibatkan penggunaan tanaman herbal dengan efek samping minimal.⁷

Telah terlihat bahwa obat-obatan herbal menunjukkan komplikasi yang lebih rendah dibandingkan dengan obat-obatan kimia, sehingga menimbulkan efek samping yang sedikit atau bahkan tidak ada sama sekali. Dalam satu dekade terakhir, penggunaan produk herbal semakin meningkat karena permasalahan obat-obatan kimia. Selain itu, pengobatan herbal menunjukkan efisiensi yang lebih baik dalam kasus beberapa penyakit, dan

untuk beberapa penyakit lainnya, hanya pengobatan herbal yang ada.⁸

Selain itu, obat-obatan yang tersedia saat ini memiliki tingkat toksisitas yang lebih tinggi sehingga memerlukan penggantian obat-obatan tersebut dengan obat-obatan yang memiliki kisaran toksisitas lebih rendah. Oleh karena itu, tinjauan ini menjelaskan potensi berbagai jenis senyawa alami dalam mengobati hepatitis, yang melibatkan pilihan pengobatan saat ini dan sifat senyawa alami, dan berbagai penelitian yang membuktikan khasiatnya dalam pengelolaan penyakit, serta perspektif masa depan dan uji klinis yang terkait.

Isi

Infeksi Hepatitis

HAV adalah virus yang tidak berselubung dan termasuk dalam genus Hepatovirus. Penyakit ini dapat dengan mudah hidup di luar tubuh manusia dan juga dalam kondisi buruk dalam jangka waktu yang lama, yang menyebabkan mudahnya penularan virus dan merupakan penyebab utama epidemi penyakit kuning di masa lalu. Cara penularannya melalui jalur fecal-oral. HAV menunjukkan gejala yang bervariasi dan tidak spesifik seperti penyakit kuning, anoreksia, demam, mual, sakit perut, kelelahan, muntah, demam, dan mual. Tingkat keparahan infeksi HAV dapat berkisar dari gagal hati tanpa gejala hingga parah. Bayi biasanya menderita infeksi virus tanpa gejala, sedangkan orang dewasa mengalami gejala seperti penyakit kuning.⁹

HBV adalah virus DNA (untai ganda) yang termasuk dalam famili Hepadnaviridae dan terselubung. DNA virus berbentuk lingkaran, sebagian beruntai ganda, dan merupakan virus DNA terkecil yang diketahui. Virus ini menunjukkan replikasi di hepatosit dan menyebabkan disfungsi hati. Cara penularannya melalui jalur mukosa atau perkutan dan transfusi darah, dan juga melalui cairan vagina atau air mani ke orang yang tidak terinfeksi. Penularan HBV dapat terjadi saat melahirkan (dari ibu ke anak), melalui penggunaan jarum suntik bersama, hubungan seksual, dan penularan darah melalui permukaan mukosa atau luka terbuka. HBV dapat menyebabkan hepatitis akut dengan manifestasi klinis serupa dengan virus Hepatitis

A. HBV menunjukkan gejala yang mirip dengan HAV seperti mual, demam, muntah, sakit perut, malaise, dan gejala mirip flu.⁹

HCV ditularkan melalui darah orang yang terinfeksi atau melalui penularan seksual. Penyakit ini terutama mempengaruhi hepatosit dan jika tidak diobati/tidak diobati dengan benar, maka penyakit ini menyebabkan sirosis hati pada 20% pasien, yang dapat menyebabkan karsinoma hepatoseluler pada tahap selanjutnya. Sistem kekebalan (bawaan dan adaptif) terhindar dari HCV dan infeksi kronis terjadi pada 70% pasien. Tes darah rutin telah mengurangi tingkat penularan secara signifikan. Infeksi HCV kronis menyebabkan kondisi parah seperti sirosis hati, karsinoma hepatoseluler, dan fibrosis. Replikasi HCV secara signifikan dapat mempengaruhi metabolisme, yang menyebabkan peradangan dan steatosis hati.¹⁰

Varian lainnya terdapat Virus hepatitis D dan E yang tidak akan dibahas terlalu dalam di tinjauan literatur ini. Hal itu dikarenakan angka kejadian yang tidak tinggi dan penelitian yang belum terlalu luas. Namun, kejadiannya tetap perlu menjadi perhatian. Virus hepatitis delta (HDV) termasuk dalam genus Deltavirus. Virion ekstraseluler HDV memiliki RNA genom berantai tunggal, tertutup secara kovalen dan sirkular, yang dalam pelepasan dan penularannya bergantung pada HBV. Infeksi virus akut dapat disebabkan karena koinfeksi (ketika infeksi HBV dan HDV terjadi secara bersamaan karena paparan yang sama) atau superinfeksi (terjadinya infeksi HDV setelah infeksi HBV seperti pada kasus pasien HBsAg positif). Manifestasi klinis dari infeksi simultan berhubungan dengan infeksi akut yang disebabkan oleh HBV. Selain itu, infeksi yang terjadi bersamaan menyebabkan risiko tinggi terjadinya gagal hati akut. Infeksi HDV kronis menyebabkan penyakit hati yang serius dengan tingkat perkembangan fibrosis yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien yang terkena HCV atau HBV.¹¹

HEV adalah virus RNA (arti positif) yang berantai tunggal. Penyakit ini ditularkan melalui kontaminasi air minum melalui feses atau konsumsi daging hewan yang terinfeksi juga melalui penularan iatrogenik.¹² Infeksi yang disebabkan oleh HEV tidak menunjukkan gejala atau hanya menimbulkan gejala ringan

tanpa mempengaruhi hati pada sebagian besar individu. Hepatitis ikterik akut adalah contoh klasik infeksi HEV yang berlangsung lebih dari 2–6 minggu pada sekitar 5%–30% pasien. Penyakit kuning dan urin berwarna gelap adalah tanda utama fase ikterik. Sekitar 0,5%–4% pasien yang terkena infeksi Hepatitis-E menderita gagal hati akut.¹³

Senyawa Alami

Belakangan ini, produk alami terbukti sangat bermanfaat dalam pengobatan hepatitis, dengan resistensi obat dan efek samping yang lebih sedikit.¹⁴ Oleh karena itu, lebih banyak penelitian dilakukan untuk memahami efek senyawa alami.¹⁵ Beberapa laporan telah membuktikan bahwa banyak obat herbal yang memiliki struktur baru serta sifat anti-HBV mungkin merupakan kandidat obat yang baik untuk infeksi hepatitis B. Meskipun penelitian tersebut terutama mencakup pengenalan produk yang menunjukkan efek anti-virus terhadap HBV; mekanisme dan target produknya lebih sedikit. Mekanisme kerja obat terapeutik seperti analog nukleotida dan interferon pada anti-Virus Hepatitis B sudah jelas, namun berkembangnya mutan HBV yang resistan terhadap obat biasanya mengurangi aktivitas terapeutik. Oleh karena itu, produksi obat anti-HBV yang aman dan efisien dengan mekanisme yang tidak konvensional menjadi target utama penelitian saat ini.¹⁴

Beberapa jenis senyawa alami yang memiliki sifat anti-HBV adalah flavonoid, fenilpropanoid, alkaloid, glikosida, terpen, lakton, serta asam organik. Karena popularitas produk alami untuk mengobati dan mencegah penyakit, akhir-akhir ini perusahaan farmasi telah mengembangkan formulasi antimikroba baru yang berasal dari senyawa tersebut. Misalnya, fitoterapi atau penggunaan tanaman obat dipraktikkan di seluruh dunia, khususnya di negara-negara maju seperti beberapa negara Eropa dan Amerika Serikat. Sekitar 45% dari produk alami yang dipasarkan yang digunakan untuk pengelolaan infeksi yang disebabkan oleh virus hepatitis diperoleh dari ekstrak tanaman herbal atau turunannya. Selain itu, peningkatan global dalam isolasi senyawa aktif dari tanaman herbal juga terjadi di pelayanan kesehatan.¹⁶

Penelitian mengenai komponen bioaktif masih lazim di bidang terapi definitif seperti

imunopresi, penyakit metabolik dan menular, serta onkologi. Ini telah menjadi bagian penelitian farmasi yang banyak dipelajari selama bertahun-tahun. Sekitar 40 obat baru telah diluncurkan antara periode 2000-2010, yang berasal dari tumbuhan, mikroorganisme, organisme laut, dan beberapa chordata. Selain itu, WHO memperkirakan bahwa sekitar 80% populasi global bergantung pada obat-obatan konvensional, yang sebagian besar berasal dari tumbuhan, untuk layanan kesehatan utama mereka. Senyawa aktif yang berasal dari tumbuhan atau herbal digunakan baik untuk pengobatan terapeutik atau diberikan melalui jalur oral kepada pasien yang terinfeksi dalam bentuk bubuk, teh, serta formulasi herbal lainnya.¹⁷

Selain itu, bahkan produk fenolik menyebabkan bioaktivitas dari ekstrak tumbuhan yang tidak diekstraksi. Dalam beberapa dekade terakhir, para peneliti telah berusaha untuk mengenali senyawa bioaktif dari obat-obatan tradisional dengan menyaring secara sistematis produk alami yang diperoleh dari ekstrak tumbuhan atau herbal dan kemudian menguji efektivitasnya menggunakan uji yang sesuai (berdasarkan patologi yang diteliti). Salah satu manfaat utama senyawa alami yang diekstraksi dari tumbuhan adalah biaya produksi yang lebih rendah, karena tidak adanya kebutuhan untuk sintesis kimia. Senyawa ini menghasilkan pengobatan yang lebih murah dan tersedia bagi masyarakat berpenghasilan rendah. Selain itu, berbagai senyawa alami telah terbukti menunjukkan efek antivirus terhadap virus influenza, HIV, virus herpes simplex, virus influenza serta HBV dan HCV. Terlebih lagi, penyaringan dan pengembangan senyawa alami telah menghasilkan deteksi inhibitor efektif yang menghambat pertumbuhan virus.¹⁷

Namun, ada berbagai keterbatasan yang terkait dengan produk alami. Misalnya, proses ekstraksi produk alami dari organisme merupakan tugas yang rumit. Selain itu, cara proses ekstraksi bergantung pada jenis senyawa yang akan diekstraksi. Untuk meningkatkan variasi produk alami yang diekstraksi, senyawa bioaktif dapat diekstraksi dengan adanya beberapa pelarut dengan polaritas yang berbeda-beda. Selain itu, keterbatasan lainnya adalah untuk

mengidentifikasi produk alami baru karena beberapa organisme sumber potensial sulit diproduksi atau dibiakkan di laboratorium karena mereka hanya bertahan hidup di ekosistemnya. Tantangan tersebut kini diatasi dengan menetapkan metodologi baru dalam budidaya untuk induksi sintesis produk alami. Oleh karena itu, senyawa alami yang berasal dari berbagai asal telah terbukti memiliki kegunaan terapeutik untuk infeksi hepatitis. Studi terperinci mengenai berbagai produk alami telah dijelaskan pada bagian berikut, dengan penekanan khusus pada perannya dalam menghambat infeksi virus.¹⁷

Kandungan Bioaktif dalam Senyawa Alami Alkaloid

Alkaloid adalah senyawa alami yang memiliki struktur heterosiklik cincin dan nitrogen kompleks, yang bertanggung jawab atas sebagian besar efek fisiologisnya. Senyawa ini juga menunjukkan aktivitas anti-mikroba, anti-inflamasi, anti-kanker, dan antioksidan. Jiang et al, 2013, melaporkan bahwa ekstrak etanol yang berasal dari buah Piper longum L. menunjukkan aktivitas antivirus yang efektif, dan turunan spesifiknya menunjukkan aktivitas signifikan terhadap produksi HBeAg dan HBsAg pada lini sel Hepatitis. Penelitian ini juga menunjukkan bahwa salah satu senyawa tersebut menunjukkan penghambatan produksi HBeAg dan HbsAg. Eksperimen lain yang dilakukan Zeng et al., 2013 menunjukkan bahwa salah satu alkaloid, yang diekstraksi dari tanaman *Corydalis saxicola*, menyebabkan penghambatan efektif produksi HBeAg dan HBsAg pada sel Hepatitis.^{18,19}

Antrakuinon

Antrakuinon berasal dari metabolit jamur dan lumut kerak. Mereka menunjukkan tindakan pembersihan, imunoregulasi, antikanker, dan antiinflamasi. Penelitian terbaru menunjukkan efek anti-HBV dari antrakuinon. Komponen ini berasal dari mangrove, yang secara signifikan menghambat sekresi HBsAg dibandingkan lamivudine (kontrol positif) pada dosis tertentu. Menemukan bahwa hiperisin secara efektif menurunkan ekspresi DNA virus dan juga ekspresi HBeAg dan HBsAg, seperti lamivudine.^{20,21} Studi lain, mengungkapkan konjugat antrakuinon, rubiadin merupakan senyawa yang tidak hanya efektif menurunkan

tingkat produksi HBsAg dan HBeAg, menghambat replikasi DNA HBV, serta mencegah aktivitas protein HBx dan pertumbuhan sel dalam metode yang bergantung pada dosis. Parvez dkk. (2019), pertama kali mendemonstrasikan sifat anti-HBV antrakuinon melalui penghambatan HBV-DNA polimerase.²⁰

Aromatik

Aromatik menunjukkan sifat antimikroba, anti-piretik, analgesik, dan anti-inflamasi. Senyawa ini mendemonstrasikan aktivitas anti-virus Hepatitis B dengan menyebabkan tindakan penghambatan terhadap produksi HBsAg serta HBeAg dan replikasi HBV-DNA.²¹ Zhou dkk. (2014) menunjukkan bahwa senyawa yang diekstrak dari tanaman *Tarphochlamys affinis* (Griff.) secara signifikan menyebabkan terhambatnya produksi HBeAg dan HBsAg.²² Zhao dkk. (2015) menemukan bahwa senyawa aromatik dan turunannya menunjukkan aktivitas melawan DNA virus.²³

Artemisin

Artemisin adalah produk nabati yang diekstraksi dari *Artemisia annua* dan merupakan agen antimalaria yang dikenal luas. Artemisin juga dilaporkan menunjukkan aktivitas anti-HBV. Menunjukkan bahwa Artesunat yang merupakan turunan semisintetik Artemisin menunjukkan aktivitas yang lebih efektif dengan menurunkan jumlah HBV-DNA dan menyebabkan penghambatan produksi HBsAg. Nilainya tidak terlihat lebih baik dibandingkan dengan Lamivudine, meskipun kombinasi kedua senyawa memberikan hasil yang efektif secara signifikan. Karena Lamivudine mengalami resistensi obat, maka kombinasi ini secara efektif mengurangi munculnya resistensi obat terhadap Lamivudine. Selain itu, Artemisin dan artesunat tidak menimbulkan efek samping yang serius, sehubungan dengan efek anti-HBVnya.¹⁷

Proanthocyanidins bluberi

Menurut database USDA, setiap 100 g porsi bluberi yang dapat dimakan mengandung sekitar 88–261 mg proanthocyanidin. Senyawa ini secara struktural mirip dengan polifenol seperti flavonoid dan antosianin. Proanthocyanidins menunjukkan efek antioksidatif, anti-tumor, dan anti-inflamasi Bluberi serta polifenol menunjukkan beberapa sifat

biologis penting sebagai agen antibakteri, pelindung saraf, antivirus, antikarsinogenik, dan kardioprotektif. Joshi dkk. (2016) melaporkan bahwa jus bluberi dan proanthocyanidinsnya (tipe B) menunjukkan efek anti-virus terhadap HAV dan juga efektif melawan norovirus manusia. Jus blueberry dan proanthocyanidins yang diisolasi secara signifikan mampu menurunkan kadar HAV pada sel pra-infeksi, namun pada sel pasca infeksi, tidak ada penghambatan replikasi virus.²⁴

Asam Ellagic

Asam ellagic, merupakan produk flavonoid yang diperoleh dari *Phyllanthus urinaria* dan menunjukkan aktivitas antioksidatif, anti-inflamasi, dan neuroprotektif. Hal ini juga menunjukkan efek anti-HBV yang menarik. Shin dkk. (2005) menunjukkan bahwa hal itu menghambat sekresi HBeAg dalam kultur sel, namun tidak menyebabkan penghambatan produksi HBsAg, aktivitas polimerase, dan replikasi HBV. Akibatnya terjadi penurunan kadar respon CTL (sitotoksik T-limfosit), minimalnya produksi sitokin, dan tidak keluarnya antibodi terhadap antigen. Namun, ketika tikus diberi makan asam ellagic, terjadi penghambatan toleransi imun sehingga disimpulkan bahwa asam ellagic dianggap sebagai agen yang efektif untuk mengatasi mekanisme penting melawan infeksi kronis HBV.¹⁷

Enediynes

Enediynes yang berasal dari tanaman *A. capillaris* (Yin-Chen) digunakan sebagai agen terapi hepatitis terutama di Tiongkok. Geng dkk. (2015) menunjukkan bahwa dua turunan glukopiranosida dari enediynes menyebabkan penghambatan efektif replikasi DNA HBV dan produksi HBsAg bersama dengan HBeAg. Senyawa ini menunjukkan tindakan penghambatan terhadap replikasi HBV-DNA. Selain itu, sepasang isomer enediynes spesifik menunjukkan aktivitas penghambatan produksi HBsAg. Penelitian ini bahkan menunjukkan bahwa salah satu senyawa menunjukkan aksi penghambatan paling efektif terhadap replikasi DNA virus, sedangkan turunan serupa menunjukkan tindakan yang sedikit berkurang terhadap replikasi HBV-DNA.²⁵ Studi lain yang dilakukan Geng dkk., (2018), mengekstraksi empat belas senyawa dari *A. capillaris* yang diteliti hubungan

struktur-aktivitasnya, dan sifat anti-HBVnya diringkas berdasarkan tindakan biologisnya. Dari kedua senyawa tersebut, dua senyawa efektif menyebabkan aksi penghambatan terhadap produksi replikasi DNA HBeAg, HBsAg dan HBV.²⁶

Minyak atsiri

Minyak atsiri/*Essential oils* (EO) adalah minyak aromatik nabati yang diekstraksi dari akar, rumput, buah, cabang, bunga, kulit kayu, daun, kuncup, kayu, dan biji-bijian. Beberapa minyak atsiri yang berasal dari jeruk manis, rosemary cineole, lemon, dan anggur (masing-masing nama umum Citrus sinensis, Rosmarinus officinalis, Citrus limon, dan Citrus paradisi) menunjukkan efek anti-HAV. EO menunjukkan aktivitas antimikroba, antikanker, antijamur, dan antispasmodik. Battistini dkk. (2019) melakukan percobaan di mana sel hepatitis A kemudian diberi minyak esensial rosemary cineole, setelah inkubasi 30 menit pada suhu kamar. Telah diamati bahwa minyak esensial rosemary cineole menyebabkan penurunan efektifitas sel yang diikuti oleh minyak esensial lemon dan anggur.²⁷

Flavonoid

Flavonoid merupakan produk nabati yang menunjukkan berbagai fungsi klinis, bertindak sebagai anti-bakteri, antikanker, dan anti-inflamasi. Ini menunjukkan fungsi utama dalam proteksi hati, seperti Silymarin, obat efektif yang dikembangkan untuk melindungi hati. Wang dkk. (2013) menunjukkan bahwa flavonoid efektif melawan HBV, dimana Luteolin menyebabkan penghambatan produksi HBsAg dan HBeAg pada sel Hepatitis secara in vitro. Flavonoid nabati lainnya, Isovitexin, yang berasal dari *S. yunnanensis* juga menunjukkan sifat anti-HBV yang efektif.²⁸ Cao dkk. (2013) menunjukkan bagaimana hal ini tidak hanya mencegah sekresi HBsAg dan HbeAg, juga menghambat replikasi HBV-DNA. Cao dkk. (2015) melaporkan bahwa Isoorientin (berasal dari *S. mussoitie*) memiliki fungsi anti-HBV melawan produksi HBeAg dan HBsAg, serta replikasi virus.²⁹

Ginsenosides

Ginseng yang juga dikenal sebagai *Panax ginseng Meyer* populer digunakan di Korea dan Cina sebagai ramuan obat selama lebih dari 5000 tahun. Senyawa ini mengandung banyak komponen bioaktif seperti peptida,

polisakarida, ginsenosides, asam lemak, pitosterol, asam poli asetilenat, dan poliasetilen. Ada berbagai penelitian tentang aktivitas biologis Ginseng seperti digunakan sebagai agen antijamur, anti-stres, anti-inflamasi, anti-bakteri, anti-karsinogenik, antivirus, dan anti-oksidan. Lee DY. et al (2013) menunjukkan bahwa ginseng merah Korea (atau KRG), serta ginsenosides yang diekstrak digunakan pada konsentrasi yang berbeda untuk pra-perawatan dan pengobatan bersama pada strain virus Hepatitis-A. Hasilnya menunjukkan bahwa kedua senyawa yang disebutkan di atas secara efektif mengurangi tingkat HAV. Penelitian ini juga menunjukkan bahwa senyawa KRG menunjukkan sitotoksitas melebihi konsentrasi 10 µg/ml, namun ginsenosides tidak menunjukkan sitotoksitas apa pun hingga konsentrasi 40 µg/ml. Oleh karena itu, pengobatan awal dengan ginseng secara signifikan mencegah infeksi HAV.³⁰

Katekin teh hijau

Katekin teh hijau/*Green tea catechins* (GTC) merupakan senyawa alami dan herbal yang sangat bermanfaat bagi kesehatan manusia. Seperti namanya, mereka merupakan komponen *Camellia sinensis*, terdiri dari fungsi anti-kanker, anti-oksidatif, anti-infeksi, dan anti-inflamasi, menurut pemeriksaan in vitro dan in vivo. Katekin lain menghambat produksi HBeAg serta DNA HBV pada dosis tertentu.³¹

Laktoferin

Laktoferin berasal dari sapi dan susu unta dan telah dilaporkan sebagai terapi kombinasi bersama dengan obat hepatitis C konvensional. Ini juga menunjukkan aktivitas antimikroba, imunomodulator, dan antikanker. Banyak percobaan telah mengkonfirmasi fungsi efektif laktoferin yang berasal dari susu unta, mengenai nilai terapeutiknya terhadap hepatitis. Disebutkan dalam sebuah penelitian bahwa laktoferin yang berasal dari susu unta menghambat hepatitis C genotipe 4 melalui pencegahan virus memasuki sel.³²

Turunan 4-fenilkumarin

Coumarin adalah produk alami nabati yang pertama kali berasal dari *Dipteryx odoranta* dan kacang tonka. Senyawa ini juga dikenal sebagai *Coumarou* dan ada banyak kumarin alami yang diisolasi dari tanaman, jamur, bakteri, dan sintesis kimia. Coumarin

bersama turunannya digunakan untuk mensintesis agen antivirus. Turunan kumarin menunjukkan efek antioksidan, antiinflamasi, pelindung saraf, dan antikanker. Baru-baru ini dilaporkan bahwa berbagai turunan Coumarin menunjukkan aktivitas anti-HAV. Seperti picornavirus, genom virus Hepatitis-A mengkodekan HAV pro, juga dikenal sebagai HAV tiga protease (protease pemrosesan penting yang bertanggung jawab untuk meningkatkan replikasi virus melalui transkripsi, translasi, dan perdagangan nukleo-sitoplasma). Terdapat berbagai turunan yang menunjukkan aktivitas anti-HAV, yang dilaporkan menunjukkan aktivitas virusida terkuat dan juga menghambat adsorpsi dan replikasi HAV, oleh karena itu, senyawa ini memiliki sifat virus statik yang efektif.³³

Fenilpropanoid

Fenilpropanoid biasanya berasal dari tumbuhan dari asam amino tirosin dan fenilalanin dan terdiri dari spektrum aktivitas biologis yang luas seperti antioksidan, antitumor, perlindungan hati, serta antivirus. Chen H dkk. menunjukkan bahwa ekstraksi rangkaian fenilpropanoid dari akar atau bahan inti atau kulit kayu *S. asper* menyebabkan efek anti-HBV. Senyawa seperti Magnatriol B menunjukkan aktivitas anti-HBV ringan dan menghambat sekresi HBsAg serta HBeAg dengan sitotoksitas yang lebih rendah.¹⁷

Protamine, taxifolin dan atropin

Taxifolin yang juga dikenal sebagai *Dihydroquercetin* adalah produk nabati yang diperoleh dari bawang bombay, anggur, buah jeruk, dan minyak zaitun. Ia berperan besar dalam pencegahan penyakit Alzheimer dan dikenal karena tindakan farmakologisnya yang efektif, termasuk efek anti-diabetes, antitumor, antioksidan, hepatoprotektif, kardioprotektif, serta neuroprotektif. Protamine adalah senyawa hewani yang berasal dari susu ikan. Ini adalah peptida kationik dan memiliki banyak sifat. Ini digunakan dalam bentuk agen antibakteri pada makanan dan selain itu, digunakan sebagai antagonis heparin dan sebagai pembawa insulin yang dapat disuntikkan. Sebuah penelitian dilakukan yang menunjukkan tindakan penghambatan yang

signifikan terhadap replikasi HAV dan menghasilkan penurunan infektivitas HAV yang bergantung pada dosis, serta menurunkan titer HAV.³⁴

Resveratrol

Resveratrol, adalah fitoaleksin yang diturunkan secara alami. Hal ini umumnya ditemukan pada tanaman seperti anggur, cranberry, kacang tanah, dll. Ini menunjukkan banyak aktivitas biologis karena diberikan sebagai senyawa vasoprotektif, kemopreventif, anti-inflamasi, dan antioksidan. Telah diteliti bahwa Resveratrol menyebabkan penghambatan steatosis hati (diinduksi etanol) pada tikus. Laporan lain oleh Jiang et al. (2012) menunjukkan bahwa Resveratrol menunjukkan aktivitas efektif melawan steatosis hati yang terstimulasi oleh protein inti HCV dengan meningkatkan kadar PPAR- α , yang dihambat melalui protein inti HCV, secara in vivo dan in vitro.³⁵

Terpenoid

Terpenoid adalah senyawa alami dengan unit struktur dasar sebagai isoprena. Senyawa ini menunjukkan tindakan biologis yang efektif, yang terutama terdiri dari tindakan antivirus dan anti-inflamasi. Kandungan bioaktifnya berupa asam ursolat mempunyai sifat anti-HBV yang efektif dengan menghambat sekresi HBeAg dan HBsAg. Terpenoid lain menunjukkan tindakan penghambatan pada produksi HBeAg serta HBsAg pada dosis tertentu. Zhou dkk. (2013), mengisolasi terpenoid heptana dari rimpang dan akar tanaman *Aster tataricus-Andepishionol* dan *Astartaricusones B* yang menyebabkan terhambatnya produksi HbeAg. *Swertia Side* adalah produk nabati yang tidak hanya menunjukkan upaya paling efektif melawan replikasi HBV-DNA, namun juga melawan produksi HbsAg.³⁵

Potensi sebagai Antivirus terhadap Hepatitis

Produk alami berpotensi mengobati berbagai penyakit salah satunya hepatitis. Berbagai senyawa alami telah dipelajari untuk hasil yang efektif melawan hepatitis. Pada ulasan kali ini, akan disimpulkan komponen aktif dari senyawa alami yang berpotensi dalam tatalaksana Hepatitis A dan B.

Tabel 1. Senyawa Alami untuk Tatalaksana Hepatitis A

Senyawa Alami	Target	Konsentrasi	Hasil
Proanthocyanidin Bluberi	Ikatan HAV dan masuknya ke dalam sel	2–5 mg/ml pada suhu 37°C selama setengah jam	Penurunan kadar HAV hingga tidak terdeteksi di medium ²⁴
Minyak Atsiri	-	0,05% rosemary cineole EO, 0,5% lemon, dan 0,1% grapefruit	Penurunan infektivitas sel <i>rosemary cineole</i> > <i>grapefruit</i> > lemon ²⁷
Ekstrak biji anggur	Ikatan HAV pada reseptor membran sel; pencegahan adsorpsi	2 mg/ml pada suhu 37°C selama 6 jam	Penekanan titer HAV ke tingkat yang tidak terdeteksi ³⁶
Esensi/ekstrak teh hijau	Ikatan dan perlekatan virus dengan reseptor membran sel	5 mg/ml pada suhu 37°C selama 2 jam dengan pH 7,2	Inaktivasi HAV total dalam kultur suspensi ³⁷
KRG atau Ekstrak Ginseng Merah Korea dan Ginsenosides	Meningkatkan produksi sitokin	5–10 µg/ml pada suhu 37°C selama 24 jam	Penekanan HAV dengan cara yang bergantung pada dosis ³⁸
Turunan fenilkumarin	4- Adsorpsi HAV pada permukaan sel	10 µl pada suhu 37°C	Penghambatan aktivitas HAV protease ³³

Tabel 2. Senyawa Alami untuk Tatalaksana Hepatitis B

Komponen Bioaktif	Senyawa Alami	Target	Konsentrasi	Hasil
lidah emodin	buah- lidah buaya	DNA HBV	10 µg/ml	Pengurangan ekspresi HBeAg dalam sel ²⁰
Aloin B	buah- lidah buaya	HBV-DNA polimerase	50 µg/ml	Penekanan antigen HBV ²⁰
Diterpenoid	<i>W.chamaedaphne</i>	HBsAg	0,016 µg/ml	Menunjukkan aktivitas anti-HBV yang kuat ³⁹
Eskuletin	<i>M.keberuntungan</i>	DNA HBV, HBsAg dan HBeAg	-	Penghambatan antigen HBV serta ekspresi DNA HBV secara in vitro bersamaan dengan replikasi HBV ⁴⁰
Glabarachalcone	<i>P.pinnata</i>	HBV-DNA	5mg/ml	Penghambatan pengikatan virus ⁴¹
Asam rosmarinat	-	Ikatan virus	-	Penghambatan replikasi HBV ⁴²

Dalam dekade terakhir ini, banyak penelitian yang mengeksplorasi potensi senyawa alami sebagai pilihan pengobatan hepatitis. Meskipun vaksin telah dikembangkan untuk memitigasi penyebaran infeksi virus selama jangka waktu yang cukup lama, terdapat kebutuhan mendesak untuk mengembangkan agen anti-hepatitis yang efisien, sebagai agen terapeutik dan profilaksis. Selain itu, senyawa alami yang memiliki potensi bermanfaat melawan hepatitis telah diteliti; beberapa di antaranya bahkan menunjukkan potensi besar untuk mengendalikan hepatitis. Selain itu, penelitian harus difokuskan pada peniruan karakteristik virus hepatitis secara in vivo dan bukan in vitro agar dapat

menunjukkan dengan tepat landasan penerapan senyawa alami tersebut dalam pengaturan klinis. Ada kebutuhan untuk pengembangan model hewan yang lebih sesuai yang akan menunjukkan gambaran klinis yang kurang lebih sama seperti yang terlihat pada manusia yang menderita hepatitis, untuk penjelasan yang lebih tepat serta korelasi hasil uji pra-klinis termasuk terapi bahan alami. Selain itu, lebih banyak kombinasi obat dengan target berbeda, mungkin memiliki intervensi terapeutik yang lebih baik.

Ringkasan

Tatalaksana hepatitis mulai memunculkan residu obat dalam

pengobatannya dengan obat kimia. Penelitian perlu dikembangkan untuk mempelajari dan mengatasi senyawa alami yang efisien untuk menyembuhkan hepatitis dan jenisnya, serta mekanisme kerjanya. Oleh karena itu, senyawa alami harus dimasukkan dalam pengembangan terapi baru, karena produk tersebut menunjukkan efek yang menjanjikan dan kuat sehingga dapat menggantikan terapi standar dan agresif yang ada saat ini.

Kesimpulan

Senyawa alami menjadi sumber yang layak untuk sintesis obat baru dalam pengobatan hepatitis. Bioaktivitasnya beragam yang dapat langsung dikembangkan atau diberikan sebagai titik awal untuk optimalisasi obat baru. Selain itu, uji klinis menunjukkan bahwa senyawa bioaktif berpotensi mengobati hepatitis, sebagian besar infeksi HAV dan HBV. Oleh karena itu, tinjauan ini dapat memberikan landasan yang kuat tentang senyawa bioaktif yang akan digunakan untuk pengobatan hepatitis.

Daftar Pustaka

1. The Lancet. Towards elimination of viral hepatitis by 2030. *Lancet*. 2016; 388: 308.
2. Zarrin A, Akhondi H. Viral Hepatitis. [Diperbarui 7 Agustus 2023]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Diakses pada 04 November 2023 pukul 12.24 WIB. Tersedia di: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556029/#>
3. González ME, González VM, Montaña MF, Medina GE, Mahadevan P, Villa C, et al. Genome-wide association analysis of body conformation traits in Mexican Holstein cattle using a mix of sampled and imputed SNP genotypes. *Genet Mol Res*. 2017;16(2): 16029597
4. Sinn DH, Cho EJ, Kim JH, Kim DY, Kim YJ, Choi MS. Current status and strategies for viral hepatitis control in Korea. *Clin Mol Hepatol*. 2017;23(3):189-195.
5. MacLachlan JH, Cowie BC. Hepatitis B virus epidemiology. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015;5(5):a021410.
6. Rizzetto M. Hepatitis D Virus: Introduction and Epidemiology. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015;5(7):a021576.
7. Roy A, Datta S. Medicinal Plants against Ischemic Stroke. *Curr Pharm Biotechnol*. 2021;22(10):1302-1314.
8. Rabiei Z, Bigdeli M, Lorigooini Z. A Review of Medicinal Herbs with Antioxidant Properties in the Treatment of Cerebral Ischemia and Reperfusion. *Journal of Babol University of Medical Sciences*. 2015,17: 47-56.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Hepatitis A FAQs for health professionals. 2016. Diakses pada 23 November 2023 pukul 14.56 WIB. Tersedia di: <http://www.cdc.gov/hepatitis/HAV/HAVfaq.htm>.
10. Ringelhan M, McKeating JA, Protzer U. Viral hepatitis and liver cancer. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2017 Oct 19;372(1732):20160274.
11. Netter HJ, Barrios MH, Littlejohn M, Yuen LKW. Hepatitis Delta Virus (HDV) and Delta-Like Agents: Insights Into Their Origin. *Front Microbiol*. 2021;12:652962.
12. Doceul V, Bagdassarian E, Demange A, Pavio N. Zoonotic Hepatitis E Virus: Classification, Animal Reservoirs and Transmission Routes. *Viruses*. 2016;8(10):270.
13. Blasco-Perrin H, Madden RG, Stanley A, et al. Hepatitis E virus in patients with decompensated chronic liver disease: a prospective UK/French study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(5):574-581.
14. Cai MZ, Qin G. Research advances in anti-Hepatitis B virus drugs. *Clin Gastroenterology Hepatology*. 2019,35(10):2302–2307.
15. Yao XC, Xiao X, Huang BK, Xu ZY. Molecular docking and in vitro screening of active anti-Hepatitis B virus components from

- Abrus cantoniensis*. *Chin. J. Clin. Pharmacol.* 2019;35(5): 439–441.
16. Solati K, Heidari-Soureshjani S, Luther T, Asadi-Samani M. Iranian medicinal plants effective on sexual disorders: A systematic review. *Int. J. Pharm. Sci. Res.* 2017;8(6): 2415–2420.
 17. Roy A, Roy M, Gacem A, Datta S, Zeyaulah M, Muzammil K, Farghaly TA, Abdellattif MH, Yadav KK, Simal-Gandara J. Role of bioactive compounds in the treatment of hepatitis: A review. *Front Pharmacol.* 2022;13:1051751.
 18. Jiang ZY, Liu WF, Zhang XM, Luo J, Ma YB, Chen JJ. Anti-HBV active constituents from *Piper longum*. *Bioorg Med Chem Lett.* 2013;23(7):2123-2127.
 19. Zeng FL, Xiang YF, Liang ZR, et al. Anti-hepatitis B virus effects of dehydrocheilanthifoline from *Corydalis saxicola*. *Am J Chin Med.* 2013;41(1):119-130.
 20. Parvez MK, Al-Dosari MS, Alam P, Rehman M, Alajmi MF, Alqahtani AS. The anti-hepatitis B virus therapeutic potential of anthraquinones derived from *Aloe vera*. *Phytother Res.* 2019;33(11):2960-2970.
 21. Cao TW, Geng CA, Ma YB, et al. Chemical constituents of *Swertia delavayi* and their anti-hepatitis B virus activity. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi.* 2015;40(5):897-902.
 22. Zhou XL, Wen QW, Lin X, et al. A new phenylethanoid glycoside with antioxidant and anti-HBV activity from *Tarphochlamys affinis*. *Arch Pharm Res.* 2014;37(5):600-605.
 23. Zhao Y, Geng CA, Chen H, et al. Isolation, synthesis and anti-hepatitis B virus evaluation of p-hydroxyacetophenone derivatives from *Artemisia capillaris*. *Bioorg Med Chem Lett.* 2015;25(7):1509-1514.
 24. Joshi SS, Howell AB, D'Souza DH. Reduction of Enteric Viruses by Blueberry Juice and Blueberry Proanthocyanidins. *Food Environ Virol.* 2016;8(4):235-243.
 25. Geng CA, Huang XY, Chen XL, et al. Three new anti-HBV active constituents from the traditional Chinese herb of Yin-Chen (*Artemisia scoparia*). *J Ethnopharmacol.* 2015;176:109-117.
 26. Geng CA, Yang TH, Huang XY, et al. Anti-hepatitis B virus effects of the traditional Chinese herb *Artemisia capillaris* and its active enynes. *J Ethnopharmacol.* 2018;224:283-289.
 27. Battistini R, Rossini I, Ercolini C, et al. Antiviral Activity of Essential Oils Against Hepatitis A Virus in Soft Fruits. *Food Environ Virol.* 2019;11(1):90-95.
 28. Wang HL, Geng CA, Ma YB, Zhang XM, Chen JJ. Three new secoiridoids, swermacrolactones A-C and anti-hepatitis B virus activity from *Swertia macrosperma*. *Fitoterapia.* 2013;89:183-187.
 29. Cao TW, Geng CA, Ma YB, et al. Chemical constituents of *Swertia delavayi* and their anti-hepatitis B virus activity. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi.* 2015;40(5):897-902.
 30. Luthra R, Roy A, Pandit S, Prasad R. Biotechnological methods for the production of ginsenosides. *South Afr. J. Bot.* 2021, 141: 25–36.
 31. Cao J, Han J, Xiao H, Qiao J, Han M. Effect of Tea Polyphenol Compounds on Anticancer Drugs in Terms of Anti-Tumor Activity, Toxicology, and Pharmacokinetics. *Nutrients.* 2016;8(12):762.
 32. Gader AG, Alhaider AA. The unique medicinal properties of camel products: A review of the scientific evidence. *J. Taibah Univ. Med. Sci.* 2016,11:98–103.
 33. Kassem AF, Batran RZ, Abbas EMH, Elseginy SA, Shaheen MNF, Elmahdy EM. New 4-phenylcoumarin derivatives as potent 3C protease inhibitors: Design, synthesis, anti-HAV effect and molecular modeling. *Eur J Med Chem.* 2019;168:447-460.
 34. Behçet A. (2014). The source-synthesis-history and use of atropine. *J. Acad. Emerg. Med.* 13, 2–3.
 35. Jie XX, Geng CA, Huang XY, et al. Five new secoiridoid glycosides and one unusual lactonic enol ketone with anti-HBV activity

- from *Swertia cincta*. *Fitoterapia*. 2015;102:96-101.
36. Joshi SS, Su X, D'Souza DH. Antiviral effects of grape seed extract against feline calicivirus, murine norovirus, and hepatitis A virus in model food systems and under gastric conditions. *Food Microbiol*. 2015;52:1-10.
37. Steinmann J, Buer J, Pietschmann T, Steinmann E. Anti-infective properties of epigallocatechin-3-gallate (EGCG), a component of green tea. *Br J Pharmacol*. 2013;168(5):1059-1073.
38. Lee MH, Lee BH, Lee S, Choi C. Reduction of hepatitis A virus on FRhK-4 cells treated with Korean red ginseng extract and ginsenosides. *J Food Sci*. 2013;78(9):M1412-M1415.
39. Zhang ZQ, Li SF, Zhang LW, Chao JB. Chemical constituents from flowers of *Wikstroemia chamaedaphne* and their anti-Hepatitis B virus activity. *Chin. Traditional Herb. Drugs*, 2017,48 (7):1292–1297.
40. Huang SX, Mou JF, Luo Q, et al. Anti-Hepatitis B Virus Activity of Esculetin from *Microsorium fortunei* In Vitro and In Vivo. *Molecules*. 2019;24(19):3475. Published 2019 Sep 25.
41. Mathayan M, Jayaraman S, Kulanthaivel L, Suresh A. Inhibition studies of HBV DNA polymerase using seed extracts of *Pongamia pinnata*. *Bioinformation*. 2019;15(7):506-512.
42. Tsukamoto Y, Ikeda S, Uwai K, et al. Rosmarinic acid is a novel inhibitor for Hepatitis B virus replication targeting viral epsilon RNA-polymerase interaction. *PLoS One*. 2018;13(5):e0197664