

ARTIKEL REVIEW

Penggunaan Herbal Anti Dengue di Indonesia: Sebuah *Scoping Review*

Safari Wahyu Jatmiko¹, Riandini Aisyah¹

¹ Departemen Ilmu Biomedik, Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Surakarta, Jawa Tengah, Indonesia

Email korespondensi: safari.wahyu@ums.ac.id

Abstrak: Pendahuluan: Herbal anti dengue di Indonesia belum banyak diketahui mengenai efektivitasnya secara in-silico, in vitro, maupun in vivo. Berdasarkan hal tersebut, scoping review ini dilakukan untuk mengumpulkan artikel-artikel yang telah ditulis mengenai permasalahan ini. Metode: Penelusuran artikel dilakukan pada database PubMed (Medline), ScienceDirect, Web of Science, dan Google Scholar dengan kata kunci (dengue OR "dengue virus" OR "dengue fever") AND (medicinal OR plant OR "medicinal plant" OR herb* OR extract OR "traditional medicinal") AND Indonesia. Kriteria inklusi yang digunakan adalah semua penelitian mengenai herbal untuk pengobatan dengue baik secara in silico, invitro, invivo, dan uji klinik yang menggunakan herbal dari Indonesia dan dilakukan di dalam negeri, berbahasa Indonesia dan Inggris, dapat diakses secara fulltext, dan dipublikasikan tahun 2013 sampai dengan 2023. Hasil: Berdasarkan hasil penelitian ditemukan bahwa penelitian mengenai herbal untuk dengue mengalami peningkatan dan Daun dewa (*Gynura pseudochina* (L) D.C), Temu ireng (*Curcuma aeruginosa* Roxb.), Kurkumin, Jambu biji (*Psidium guajava*), Sirih (*Piper bettle* L), Pepaya (*Carica papaya*), Pterocarpus indicus Willd (*P. indicus*), *Myristica fatua*, *Acorus calamus*, *Cymbopogon citratus*, dan *Pinus merkusii* (*Pinaceae*) efektif digunakan sebagai anti dengue. *Curcuma longa* L, *Psidium guajava*, dan *Carica papaya* berpotensi untuk dikembangkan lebih lanjut dalam pengobatan IVD.

Kata Kunci: Anti dengue, Herbal medicine, Infeksi virus dengue, Terapi

PENDAHULUAN

Virus dengue (DENV) merupakan penyebab infeksi virus dengue (IVD). Virus dengue terdiri atas 4 tipe, yakni DENV1 hingga 4 (1). Keempat tipe DENV mampu menimbulkan IVD dengan gejala ringan hingga berat (2), tergantung dari respon imun pasien yang terinfeksi DENV (3).

Sampai saat ini, Infeksi virus dengue belum ada obat yang efektif akibat pathogenesis IVD yang belum jelas. Terdapat beberapa golongan obat yang diyakini memiliki sifat anti dengue, diantaranya adalah inhibitor virus (NS3pro/NS2B protease inhibitor), inhibitor protein host seperti *Cyclin G-associated Kinase inhibitor* (*GAK inhibitor*), senyawa sintetik (ivermectin, doksisisiklin),

dan natural produk atau herbal (*Palythoa mutuki*) (4,5).

Pengobatan herbal lebih banyak diminati oleh masyarakat dan peneliti lokal Indonesia. Alasan pemilihan produk natural sebagai antidengue adalah ketidakpuasan dengan pengobatan modern konvensional, pengalaman menggunakan herbal dengan hasil baik, dan tradisi (6). Akan tetapi, belum banyak diketahui mengenai publikasi atau laporan hasil penelitian dari produk herbal yang dilakukan di Indonesia, sehingga jenis herbal dan efektivitasnya terhadap dengue baik secara *in-silico*, *invitro*, maupun *invivo* tidak diketahui khalayak.

Berdasarkan penelusuran pendahuluan melalui PubMed dan Google Scholar, belum ditemukan *scoping review* maupun jenis review lain yang membahas secara khusus mengenai pemanfaatan herbal pada IVD di Indonesia, sehingga *scoping review* ini bertujuan untuk menilai sejauh mana literatur yang ada mengenai penggunaan herbal untuk IVD di Indonesia.

METODE

Desain studi.

Scoping review dilakukan dengan menggunakan protocol *Joanna Briggs Institute (JBI) methodology for scoping reviews* (7), sedangkan penulisan laporan *scoping review* menggunakan panduan *PRISMA-ScR checklist* (8).

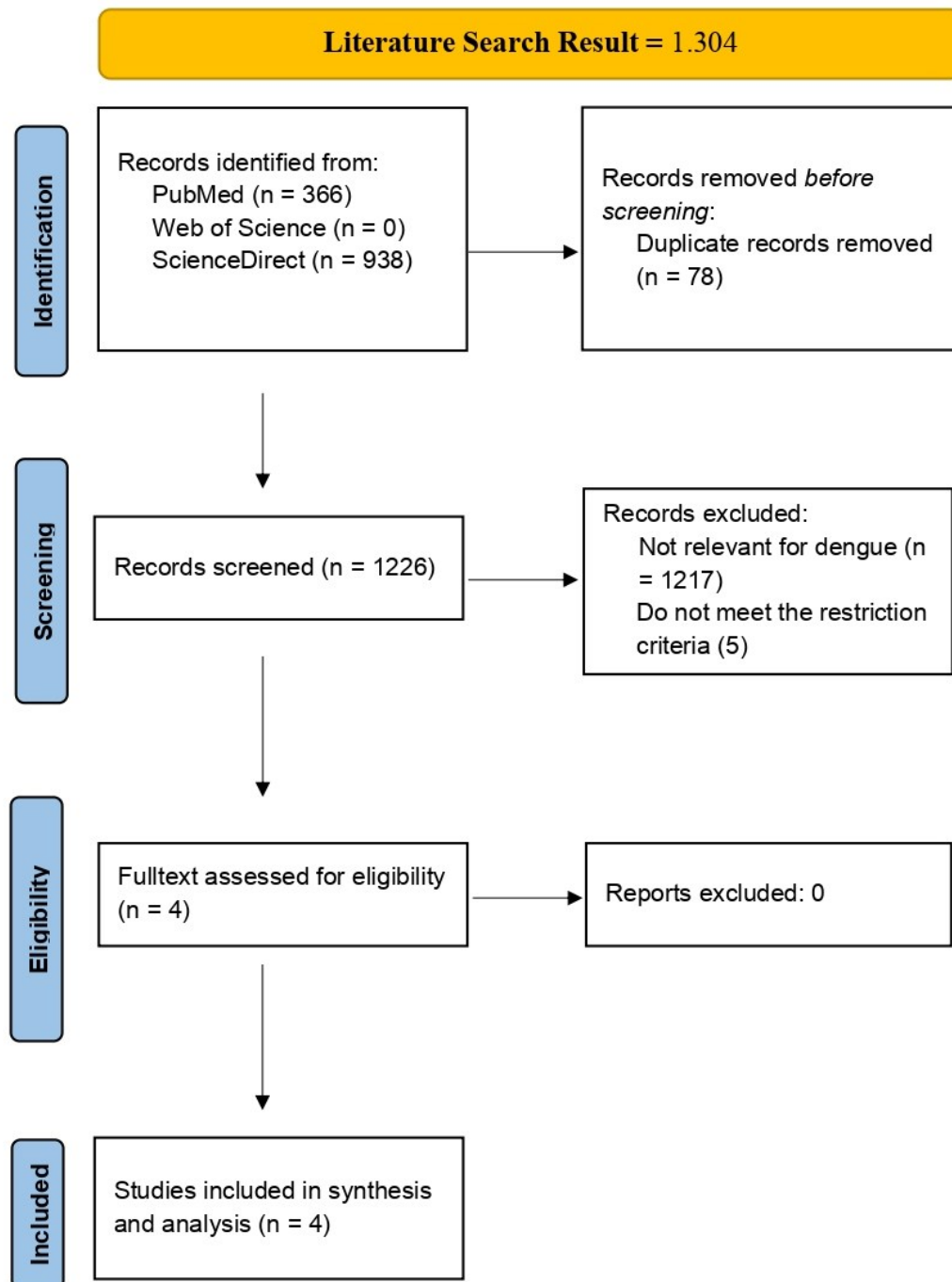
Strategi pencarian literatur

Scoping review yang dilakukan memanfaatkan artikel ilmiah yang ada pada database elektronik *PubMed*, *ScienceDirect*, dan *Web of Science*. Proses pencarian artikel diawali dengan membuat kata kunci menggunakan bantuan *software Word Frequency Analyzer* (9). Berdasarkan hal tersebut dibuat kata kunci untuk *database pubmed* sebagai berikut (*dengue OR "dengue virus" OR "dengue fever" AND (medicinal OR plant OR "medicinal plant" OR herb* OR extract OR "traditional medicinal") AND Indonesia*. Untuk memudahkan pencarian di database *ScienceDirect* dan *Web of Science* dilakukan perubahan sintaks kata kunci pencarian di *PubMed* menggunakan *software polyglot search translator* (9).

Kriteria inklusi yang digunakan adalah semua penelitian mengenai herbal untuk pengobatan dengue baik secara *in silico*, *invitro*, *invivo*, dan uji klinik yang menggunakan herbal dari Indonesia dan dilakukan di dalam negeri, berbahasa Indonesia atau Inggris, dapat diakses secara fulltext, dan dipublikasikan tahun 2013 sampai dengan 2023. Hasil penelitian pada grey literatur disertakan dalam penelitian sedangkan review artikel dan buku dikeluarkan dari penelitian.

Pemilihan Studi/Sumber Bukti

Artikel yang didapat dari database elektronik dilakukan skrining untuk melihat adanya



Gambar 1. Proses skrining artikel

duplikasi menggunakan *software Mendeley* (10). Skrining artikel dalam hal relevansi artikel dengan kriteria restriksi dilakukan pasca skrining duplikasi menggunakan *software Screenatron* (9). Setiap artikel yang telah sesuai dilihat isi fulltext dan bibliografi dari artikel untuk meyakinkan kesesuaian dengan topik, kemudian dilakukan pemeriksaan daftar referensi dari studi yang disertakan menggunakan *software spidercite* (9) untuk mendapatkan referensi yang bisa digunakan dalam review. Hasil dari *spidercite* dilakukan skrining seperti hasil pencarian pada database.

Ekstraksi Data

Isi artikel yang berpotensi sebagai sumber rujukan dilakukan analisis oleh dua orang reviewer. Jika terdapat perbedaan dalam hasil analisis antar reviewer maka dilakukan kesepakatan antar *reviewer* untuk memutuskan sengketa hasil review. Artikel yang telah menjalani analisis dilakukan ekstraksi data menggunakan template dari *JBIM methodology for scoping reviews*.

HASIL

Berdasarkan hasil penelitian menggunakan kata kunci yang telah ditetapkan, ditemukan sejumlah 1.304 artikel. Terdapat 78 duplikasi artikel, sejumlah 1217 artikel dikeluarkan dari penelitian karena tidak relevan dengan topik penelitian dan 5 artikel yang tidak memenuhi kriteria restriksi yang telah ditetapkan sehingga didapatkan 4 artikel. Hasil penelusuran pustaka dari artikel terpilih ditemukan 4 artikel tambahan. Total artikel yang diikutkan dalam penelitian adalah 8 artikel. Proses skrining artikel dapat dilihat pada gambar 1.

Tabel 1. Table. 1. Karakteristik artikel

Karakteristik	N (%)
Total Artikel direview	8 (100)
Afiliasi Author	
Institusi Negeri	8 (100)
Institusi Swasta	0
Regio Penelitian	
DKI Jakarta	3 (37,5)
Jawa Barat	2 (25)
DI Yogyakarta	1 (12,5)
Jawa Timur	1 (12,5)
Jawa Tengah	1 (12,5)
Tahun publikasi	
2014	1 (12,5)
2015	1 (12,5)
2017	1 (12,5)
2018	1 (12,5)
2019	2 (25)
2021	2 (25)
Penerbit	
Nasional	0
Internasional	8 (100)
Jenis Penelitian	
Eksperimen	8 (100)
Non eksperimen	0
Meode Penelitian	
In silico	1 (12,5)
In vitro	6 (75)
In vivo	1 (12,5)
Uji klinik	0

Table 2. Pemetaan literature

Penulis dan Tahun publikasi	Jenis Herbal	Target	Desain studi	Parameter	Hasil
Moelyono et al, 2014 (11)	1. Daun dewa (<i>Gynura pseudochina</i> (L) D.C) 2. Temu ireng (<i>Curcuma aeruginosa</i> Roxb.)	<i>Rattus novergicus</i>	eksperimen	Trombosit, hematokrit, dan eritrosit	Daun dewa (<i>Gynura pseudochina</i> (L) D.C) dan Temu ireng (<i>Curcuma aeruginosa</i> Roxb.) meningkatkan trombosit
Marbawati & Umniyati, 2015 (12)	Kurkumin	Sel Vero	eksperimen	1. Sitotoksisitas 2. Efektifitas antivirus	1. Kurkumin tidak bersifat toksik 2. Kurkumin efektif menurunkan derajat infeksi
Saptawati et al, 2017 (13)	1. <i>Psidium guajava</i> (Jambu biji), 2. <i>Euphorbia hirta</i> (Patikan kerbau), 3. <i>Piper betle</i> L (Sirih), 4. <i>Carica papaya</i> (Pepaya), 5. <i>Curcuma longa</i> L (Kunyit/turmeric) 6. <i>Phyllanthus niruri</i> L (Meniran) 7. <i>Andrographis paniculata</i> (Sambiloto) 8. <i>Cymbopogon citratus</i> (Serai).	Huh7it-1 cell line	eksperimen	Penelitian ini bertujuan mengetahui apakah herbal <i>Psidium guajava</i> (Jambu biji), <i>Euphorbia hirta</i> (Patikan kerbau), <i>Piper betle</i> L (Sirih), <i>Carica papaya</i> (Pepaya), <i>Curcuma longa</i> L (Kunyit/turmeric), <i>Phyllanthus niruri</i> L (Meniran), <i>Andrographis paniculata</i> (Sambiloto), dan <i>Cymbopogon citratus</i> (Serai) berpotensi memiliki aktivitas antivirus terhadap virus dengue secara in vitro.	Dari uji penapisan awal dengan dosis 20ug/mL, <i>Psidium guajava</i> (Jambu biji) dan <i>Carica papaya</i> (Pepaya) memiliki efek sitotoksik sebesar 11,3% dan 2,5% dan mampu menghambat replikasi virus dengue masing-masing hingga 92,6% dan 89,5%. <i>Dose dependent assay</i> pada <i>P. guajava</i> menunjukkan CC50, IC50 dan indeks selektivitas (SI) berturut-turut sebesar 153,18µg/mL, 7,2µg/mL dan

					21,28, sedangkan <i>C. papaya</i> menunjukkan CC50, IC50 dengan indeks selektivitas (SI) berturut-turut sebesar 244,76µg/mL, 6,57µg/mL dan 37,25.
Dewi et al, 2018 (14)	<i>Pterocarpus indicus</i> Willd (P. indicus).	Huh7it-1 cell line	eksperimen	Menentukan aktivitas antivirus dan efek toksisitas yang ditentukan dengan uji MTT.	Ekstrak kasar (Pi), heksana (Pi.1) dan ekstrak etil asetat (Pi.2) menunjukkan penghambatan yang kuat dengan indeks selektivitas (SI) yang tinggi berturut-turut sebesar 1.392; 285,36 dan 168,56.
Rosmalena et al, 2019 (15)	1. <i>Myristica fatua</i> 2. <i>Acorus calamus</i> 3. <i>Cymbopogon citratus</i>	Huh7it-1 cell line	eksperimen	1. Sitotoksisitas 2. Efektifitas 3. Mekanisme aksi	Semua ekstrak tidak bersifat toksik terhadap cell line Huh7it-1. Ekstrak metanol dari <i>A. calamus</i> , <i>C. citratus</i> , dan <i>M. fatua</i> menunjukkan penghambatan virus DENV-2 pada dosis 20 µg/mL berturut-turut mencapai 96,5%, 98,9%, dan 122,7%. Hasil juga menunjukkan bahwa <i>M. fatua</i> memiliki aktivitas penghambatan optimal terhadap DENV-2. Hasil docking molekular menunjukkan bahwa asam artesunat dalam <i>M.</i>

					<i>fatua</i> memiliki energi pengikatan bebas terbaik (-7,2 kkal/mol), diikuti oleh <i>homoeogonol</i> (-7.1 kkal/mol).
Nabila et al, 2019 (16)	Kurkumin	A549 cell line	eksperimen	1. Nanoemulsi kurkumin <i>surface charge</i> in vitro 2. Sitotoksitas sel in vitro 3. Aktivitas antivirus terhadap virus dengue (DENV) 1 dan 2	Muatan permukaan positif nanoemulsi yang mengandung kurkumin meningkatkan efek antivirus kurkumin sehingga potensial sebagai terapi alternatif infeksi virus dengue.
Dewi et al, 2021 (17)	Sirih (<i>Piper betle</i>)	Huh 7it-1 cell	Eksperimen	Toksisitas dan efektivitas ekstrak daun sirih terhadap sel yang terinfeksi DENV	<i>Piper betle</i> has an IC ₅₀ of 17.662 µg/ml, CC ₅₀ of 486.404µg/ml, and a SI of 24.3 which all indicates that <i>Piper betle</i> has a strong potential in becoming an alternative antiviral agent for dengue virus
Ansori et al, 2021 (18)	<i>Pinus merkusii</i> (Pinaceae)	Sel Vero	Eksperimen	Melihat efektifitas <i>Pinus merkusii</i> (Pinaceae) terhadap DENV	Kulit batang dan kerucut <i>P. merkusii</i> menghambat DENV-2 pada sel Vero (berasal dari ginjal monyet hijau Afrika) dengan IC ₅₀ = 140,63 µg/mL dan 73,78 µg/mL, CC ₅₀ = 89,65 µg/mL dan 249,5 µg/mL, SI = 0,64 dan 3,38

DISKUSI

Table 2 menginformasikan bahwa sejak tahun 2013 sampai dengan 2023, riset mengenai penggunaan bahan alam untuk IVD cenderung mengalami kenaikan. Peningkatan ini dikarenakan kesadaran para periset mengenai melimpahnya sumber daya hayati di Indonesia yang sangat mungkin untuk dimanfaatkan sebagai terapi termasuk IVD (14), selain alasan mencari *novelty* (kebaruan) riset (19).

Penelitian mengenai penggunaan bahan natural untuk IVD merupakan uji invitro. Hal ini disebabkan kelebihan dari metode invitro dibandingkan metode yang lain. Diantara kelebihan uji invitro antara lain tidak memerlukan sampel yang besar, relatif cepat, lebih menggambarkan sebab akibat, dan relative lebih murah (20).

Table 2 menunjukkan bahwa terdapat beberapa jenis bahan alam yang dicobakan untuk IVD. Diantara bahan alam tersebut adalah Daun dewa (*Gynura pseudochina* (L) D.C), Temu ireng (*Curcuma aeruginosa* Roxb.), Kurkumin, Jambu biji (*Psidium guajava*), Patikan kerbau (*Euphorbia hirta*), Sirih (*Piper bettle* L), Pepaya (*Carica papaya*), Kunyit/turmeric (*Curcuma longa* L), Meniran (*Phyllanthus niruri* L), Sambiloto (*Andrographis paniculata*), Serai (*Cymbopogon citratus*), *Pterocarpus indicus* Willd (*P. indicus*), *Myristica fatua*, *Acorus calamus*, *Cymbopogon citratus*, dan *Pinus merkusii* (Pinaceae). Dari ke-16 jenis bahan alam yang dicobakan ditemukan bahwa 11 diantaranya potensial untuk dikembangkan menjadi herbal untuk IVD. Kesebelas bahan alam tersebut adalah Daun dewa (*Gynura*

pseudochina (L) D.C), Temu ireng (*Curcuma aeruginosa* Roxb.), Kurkumin, Jambu biji (*Psidium guajava*), Sirih (*Piper bettle* L), Pepaya (*Carica papaya*), *Pterocarpus indicus* Willd (*P. indicus*), *Myristica fatua*, *Acorus calamus*, *Cymbopogon citratus*, dan *Pinus merkusii* (Pinaceae).

Terdapat hal yang menarik pada hasil ekstraksi data dari literature yang di dapat, yakni *Curcuma longa* L tidak mempunyai efek anti dengue akan tetapi kurkumin sebagai zat aktif pada *Curcuma longa* L mempunyai efek anti dengue. Hal menarik lain adalah Sirih (*Piper bettle* L) pada satu penelitian melaporkan tidak mempunyai efek anti dengue, sedangkan penelitian lain menyebutkan sebaliknya. Perbedaan terjadi karena perbedaan konsentrasi yang digunakan. Secara lebih jelas dapat dijelaskan bahwa penelitian mengenai *Piper bettle* L oleh Saptawati *et al* (13) menggunakan konsentrasi 20 µg/ml sedangkan penelitian oleh Dewi *et al* (17) menggunakan konsentrasi 10 sampai dengan 160 µg/ml. Meskipun demikian, hasil penelitian menunjukkan fakta bahwa konsentrasi *Piper bettle* L semakin tinggi diikuti dengan daya hambat yang lebih tinggi.

Berdasarkan hasil riset menunjukkan bahwa terdapat 11 herbal yang berpotensi dikembangkan lebih jauh. Dari kesebelas herbal tersebut terlihat bahwa Kurkumin, Jambu biji (*Psidium guajava*), dan Pepaya (*Carica papaya*) sangat terbuka untuk dikembangkan lebih lanjut untuk pengobatan IVD. Hal ini disebabkan karena jambu biji, kurkuma, dan pepaya merupakan

tumbuhan-tumbuhan yang biasa ditemukan di Indonesia dan mudah ditumbuhkan, selain hasil uji invitro yang menjanjikan.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa penelitian mengenai herbal untuk dengue mengalami peningkatan dan ditemukan bahwa Daun dewa (*Gynura pseudochina* (L) D.C), Temu ireng (*Curcuma aeruginosa* Roxb.), Kurkumin, Jambu biji (*Psidium guajava*), Sirih (*Piper bettle* L), Pepaya (*Carica papaya*), Pterocarpus indicus Willd (*P. indicus*), *Myristica fatua*, *Acorus calamus*, *Cymbopogon citratus*, dan *Pinus merkusii* (*Pinaceae*) ditemukan efektif untuk digunakan sebagai anti dengue. Kurkumin yang merupakan bahan aktif dari *Curcuma longa* L, Jambu biji (*Psidium guajava*), dan Pepaya (*Carica papaya*) sangat terbuka untuk dikembangkan lebih lanjut untuk pengobatan IVD.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih kami diberikan kepada Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surakarta yang telah mendanai penelitian melalui skema Hibah Pengembangan Individual Dosen.

DAFTAR PUSTAKA

1. Guzman MG, Harris E. Dengue. Lancet. 2015;385(9966):453–65.
2. Malavige GN, Ogg GS. Pathogenesis of vascular leak in dengue virus infection. Immunology. 2017;151(3):261–9.
3. Sprokholt J, Helgers LC, Geijtenbeek TBH. Innate immune receptors drive dengue virus immune activation and disease. Future Virol. 2018;13(4):287–305.

4. Dighe SN, Ekwudu O, Dua K, Chellappan DK, Katavic PL, Collet TA. Recent update on anti-dengue drug discovery. Eur J Med Chem. 2019;176:431–55.
5. Ooi EE. Repurposing Ivermectin as an Anti-dengue Drug. Clin Infect Dis. 2021;72(10):e594–5.
6. Welz AN, Emberger-Klein A, Menrad K. Why people use herbal medicine: Insights from a focus-group study in Germany. BMC Complement Altern Med. 2018;18:92.
7. Salmond S, Bennett MJ. Systematic review of qualitative evidence. Comprehensive Systematic Review for Advanced Practice Nursing, Third Edition. 2021. 425–451 p.
8. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): Checklist and explanation. Ann Intern Med. 2018;169(7):467–73.
9. Clark J, Glasziou P, Del Mar C, Bannach-Brown A, Stehlik P, Scott AM. A full systematic review was completed in 2 weeks using automation tools: a case study. J Clin Epidemiol. 2020;121:81–90.
10. Haxa Soeprijanto P. Panduan Mengelola Daftar Referensi Menggunakan Mendeley [Internet]. Perpustakaan Universitas Gadjah Mada. 2016. Available from: https://lib.ugm.ac.id/wp-content/uploads/sites/1681/2021/12/panduan_mendeley.pdf
11. Moelyono Moektiwardoyo W, Tjitraresmi A, Susilawati Y, Iskandar Y, Halimah E, Zahryanti D. The Potential of Dewa Leaves (*Gynura Pseudochina* (L) D.C) and Temu Ireng Rhizomes (*Curcuma aeruginosa* Roxb.) as Medicinal Herbs for

Dengue Fever Treatment. *Procedia Chem.* 2014;13:134–41.

12. Marbawati D, Umniyati SR. Effects of Curcumin and Pentagamavunon-0 Against Dengue-2 Virus Infection in Vero Cells; an in Vitro Study. *Procedia Environ Sci.* 2015;23:215–21.

13. Saptawati L, Febrinasari RP, Yudhani RD, Yono H, Faza AG, Luthfiani S, et al. In vitro study of eight Indonesian plants extracts as anti Dengue virus. *Heal Sci J Indones.* 2017;8(1):75–81.

14. Dewi B, Angelina M, Meilawati L, Hartati S, Dewijanti I, Santi M, et al. Antiviral Effect of *Pterocarpus indicus* Willd Leaves Extract Against Replication of Dengue Virus (DENV) In Vitro. *J Trop Life Sci.* 2018;8(1):55–61.

15. Rosmalena R, Elya B, Dewi BE, Fithriyah F, Desti H, Angelina M, et al. The antiviral effect of indonesian medicinal plant extracts against dengue virus in vitro and in silico. *Pathogens.* 2019;8:85.

16. Nabila N, Suada NK, Denis D, Yohan B, Adi AC, Veterini AS, et al. Antiviral Action of Curcumin Encapsulated in Nanoemulsion against Four Serotypes of Dengue Virus. *Pharm Nanotechnol.* 2019;8(1):54–62.

17. Dewi B, Tannardi K, Journal TS-TM, 2021 U. The potency of piper betle leave extract as antiviral drug to dengue virus in vitro. *Teikyo Med J.* 2021;44(02):677–86.

18. Ansori ANM, Fadholly A, Proboningrat A, Hayaza S, Susilo RJK, Naw SW, et al. In Vitro Antiviral Activity of *Pinus merkusii* (Pinaceae) Stem Bark and Cone against Dengue Virus Type-2 (DENV-2). *Res J Pharm Technol.* 2021;14(7):3705–8.

19. Haqqi A, Risnita. Unsur Kebaruan (Novelty) dalam Penelitian: sebuah kajian literatur tentang Implementasi Kebaruan dalam sebuah penelitian. *Nazharat J Kebud.* 2023;29(2):221–30.

20. Nurhayati AD, Rimbawan R, Anwar F, Winarto A. Potensi Penggunaan Metode In Vitro dalam Memperkirakan Peningkatan Indeks Glikemik In Vivo pada Beberapa Varietas Beras yang Dimasak. *Indones J Hum Nutr.* 2019;6(2):119–38.