

SKRIPSI

**AKTIVITAS ANTIVIRUS HEPATITIS C DARI
KOMBINASI EKSTRAK ETANOL DAUN *Sida rhombifolia* L.
DENGAN OBAT ANTIVIRUS SECARA *IN VITRO***



ILHAM TAUFIQI

**FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA
DEPARTEMEN ILMU KEFARMASIAN
SURABAYA**

2022

Lembar Pengesahan

**AKTIVITAS ANTIVIRUS HEPATITIS C
DARI KOMBINASI EKSTRAK ETANOL DAUN
Sida rhombifolia L. DENGAN OBAT ANTIVIRUS
SECARA *IN VITRO***

SKRIPSI

**Dibuat untuk Memenuhi Syarat Mencapai Gelar Sarjana
Farmasi pada Fakultas Farmasi Universitas Airlangga**

2022

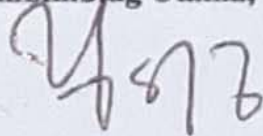
Oleh

Ilham Taufiqi

NIM: 051811133016

**Skripsi telah disetujui pada
Tanggal 3 Agustus 2022 oleh:**

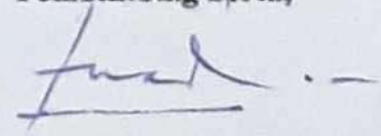
Pembimbing Utama,



apt. Tutik Sri Wahyuni., S.Si., M.Si., Ph.D.

NIP. 197710252006042903

Pembimbing Serta,



Prof. Dr. apt. Achmad Fuad Hafid, MS.

NIP. 195212121981031999

SURAT PERNYATAAN

Yang bertandatangan dibawah ini,

Nama : Ilham Taufiqi
NIM : 051811133016

Adalah mahasiswa Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, menyatakan dengan sesungguhnya bahwa saya tidak melakukan tindakan/kegiatan plagiasi dalam menyusun Naskah Skripsi dengan judul:

Aktivitas Antivirus Hepatitis C dari Kombinasi Ekstrak Etanol Daun *Sida rhombifolia* L. dengan Obat Antivirus secara *In Vitro*

Adalah benar-benar hasil karya saya sendiri. Apabila dikemudian hari diketahui bahwa isi Naskah Skripsi ini merupakan hasil plagiasi, maka saya bersedia menerima sanksi berupa pembatalan kelulusan dan atau pencabutan gelar yang saya peroleh.

Demikian surat pernyataan ini saya buat untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Surabaya, 3 Agustus 2022

Yang membuat pernyataan,



Ilham Taufiqi

NIM 051811133016

SURAT PERNYATAAN

Yang bertandatangan dibawah ini,

Nama : Ilham Taufiqi

NIM : 05181113306

Menyatakan bahwa demi kepentingan perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui abstrak skripsi saya dengan judul:

Aktivitas Antivirus Hepatitis C dari Kombinasi Ekstrak Etanol Daun *Sida rhombifolia* L. dengan Obat Antivirus secara *In Vitro*

Untuk dipublikasikan dan ditampilkan di internet atau media lain yaitu *Digital Library* Perpustakaan Universitas Airlangga untuk kepentingan akademik, sebatas sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta.

Demikian surat pernyataan ini saya buat untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya

Surabaya, 3 Agustus 2022

Yang membuat pernyataan,

Ilham Taufiqi

NIM 051811133016

KATA PENGANTAR

Puji syukur atas ke hadirat Allah S.W.T atas limpahan berkat, rahmat, serta hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tugas skripsi dengan judul **“Aktivitas Antivirus Hepatitis C dari Kombinasi Ekstrak Etanol Daun *Sida rhombifolia* L. dengan Obat Antivirus secara *In Vitro*”** sebagai salah satu syarat mencapai gelar Sarjana Farmasi pada Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.

Penulis menyadari bahwa dalam pengerjaan tugas skripsi ini terdapat banyak hambatan dan halangan. Tetapi dengan rahmat serta *ma'unah* Allah S.W.T serta dukungan dari berbagai pihak, tugas skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik. Pada kesempatan ini, penulis memberikan ucapan terima kasih kepada:

1. Apt. Tutik Sri Wahyuni, S.Si., M.Si., Ph.D. selaku dosen pembimbing utama dan Prof. Dr. apt. Achmad Fuad Hafid, MS. selaku pembimbing serta yang telah sabar dalam memberikan bimbingan, nasihat, serta motivasi sehingga penulis dapat menyelesaikan tugas skripsi ini.
2. Rektor Universitas Airlangga, Prof. Dr. Moh. Nasih, SE., MT., CMA., Ak., serta dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, Prof. Junaidi Khotib, S.Si., M.Kes., Ph.D., Apt. yang telah memberikan kesempatan dan fasilitas kepada penulis dalam menyelesaikan pendidikan di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
3. Kepala Departemen Ilmu Kefarmasian Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, Dr. Juni Ekowati, M.Si., Apt. yang memberikan fasilitas dan kemudahan sehingga penulis dapat mengerjakan skripsi ini dengan lancar.
4. Prof. Dr. Dra. apt. Aty Widyawaruyanti, M.Si. dan apt. Neny Purwitasari, S. Farm., MSc selaku dosen penguji yang telah memberi kritik dan saran sehingga penulis dapat menyempurnakan skripsi ini.
5. Prof. Dr. apt. Suharjono, M.S. selaku dosen wali penulis yang telah memberikan pengarahan, motivasi, dan semangat dalam menyelesaikan tugas skripsi ini.
6. Para dosen Fakultas Farmasi Universitas Airlangga yang telah memberikan ilmu dan pengalaman yang sangat berharga kepada penulis selama menempuh perkuliahan di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.

7. Seluruh civitas akademika Universitas Airlangga yang telah membantu penulis selama menempuh perkuliahan.
8. Rekan-rekan Laboratorium Satreps ITD UA, Adita Ayu Permanasari, S.Si., MS., Lidya Tumewu, S.Farm., M.Farm., dan rekan lain yang tidak dapat penulis sebut satu persatu, yang memberikan bimbingan, arahan, dan bantuan kepada penulis dalam melakukan kegiatan penelitian.
9. Abdul Rosyid, Uswatun Choiroh, Yahya Rofiqul A'la, Choirina Mustaghfiroh dan segenap keluarga besar penulis yang telah memberikan dukungan spiritual, moral, dan material selama menempuh perkuliahan
10. Teman satu angkatan dan lintas angkatan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga yang tidak bisa penulis sebut satu-satu, yang telah membantu penulis selama perkuliahan.
11. Semua pihak yang memberikan banyak bantuan dan dukungan yang tidak bisa penulis sebutkan satu-persatu.

Penulis menyadari bahwa dalam penulisan skripsi ini banyak terdapat kesalahan dan kekurangan. Oleh karena itu, kritik dan saran yang membangun sangat penulis harapkan untuk menyempurnakan skripsi ini. Penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat untuk ilmu kesehatan khususnya dalam pengembangan sediaan herbal sebagai obat komplementer terhadap kasus infeksi virus hepatitis C.

RINGKASAN

AKTIVITAS ANTIVIRUS HEPATITIS C DARI KOMBINASI EKSTRAK ETANOL DAUN *Sida rhombifolia* L. DENGAN OBAT ANTIVIRUS SECARA *IN VITRO*

Ilham Taufiqi

Penyakit hepatitis menjadi masalah kesehatan dunia yang termasuk dalam penyakit menular utama, seperti HIV, TBC, dan Malaria (World Health Organization, 2016). Di Indonesia, kasus infeksi virus hepatitis C terus meningkat dari tahun ke tahun dengan prevalensi paling banyak pada usia produktif (Infodatin Kemenkes, 2017). Standar terapi untuk kasus infeksi virus hepatitis C adalah kombinasi *pegylated interferon* (IFN)- α dengan ribavirin (PegIFN/RBV). Tetapi regimen terapi tersebut hanya memiliki efektivitas 40% - 60%. Terdapat tambahan regimen obat terbaru yang sudah disetujui yakni *direct-acting antivirals* (DAAs). Kombinasi IFN dengan DAAs memiliki nilai SVR (*sustained virological response*) yang cukup besar (> 90%). Tetapi penggunaan DAAs jangka panjang dapat memungkinkan terjadinya resistensi serta dapat menimbulkan karsinoma hepatoseluler. Selain itu, biaya untuk rejimen DAAs juga besar (Miyamura et al., 2016), sehingga diperlukan pengembangan obat antivirus hepatitis C, dengan potensi yang baik, aman, memiliki tingkat resistensi yang rendah, serta biaya yang lebih terjangkau (Wahyuni et al., 2016).

Tanaman obat memiliki potensi yang besar dalam pengembangan obat antivirus hepatitis C (Wahyuni et al., 2016). Pada penelitian ini digunakan tanaman *Sida rhombifolia* L., yang termasuk pada genus *Sida* dan famili *Malvaceae*. *Sida rhombifolia* L. mengandung senyawa metabolit sekunder alkaloid, flavonoid, senyawa fenolik, kumarin, *phaeophytin*, steroid dan *ecdysteroid* (Abat et al., 2017). Disebutkan bahwa senyawa metabolit seperti flavonoid, alkaloid, kumarin, dan senyawa polifenol dilaporkan memiliki aktivitas sebagai antivirus hepatitis C (Wahyuni et al., 2016). Penelitian terdahulu menyebutkan bahwa ekstrak etanol daun *S. rhombifolia* mempunyai aktivitas antivirus hepatitis C dengan nilai IC₅₀ sebesar $2.0 \pm 0.6 \mu\text{g/ml}$ (Tanjung, 2020). *S. rhombifolia* juga dilaporkan memiliki aktivitas hepatoprotektif. Ekstrak air *S. rhombifolia* secara signifikan dapat memperbaiki kerusakan hati (Dhalwal et al., 2006). Oleh karena itu dilakukan penelitian untuk mengetahui aktivitas antivirus hepatitis C dari kombinasi ekstrak etanol daun *S. rhombifolia* dengan obat antivirus dengan mekanisme hambatan yang berbeda-beda, yaitu simeprevir, ribavirin, dan daclatasvir.

Pada penelitian ini dilakukan skrining fitokimia dari tanaman *S. rhombifolia* menggunakan metode Kromatografi Lapis Tipis (KLT) dengan reaksi penampak noda. Hasilnya, ekstrak etanol daun *S. rhombifolia* positif mengandung senyawa golongan alkaloid, terpenoid, polifenol, dan flavonoid. Golongan senyawa tersebut memiliki aktivitas dalam menghambat replikasi virus hepatitis C (Wahyuni et al., 2016).

Untuk mengetahui hambatan virus pada ekstrak etanol daun *S. rhombifolia* L. dilakukan uji *Mode of Action* (MOA) pada ekstrak etanol daun *S. rhombifolia* yang dilakukan menggunakan sel Huh7it dan virus JFH1a dengan konsentrasi sebesar 30 µg/mL. Ekstrak etanol daun *S. rhombifolia* lebih dominan menghambat replikasi virus hepatitis C pada tahap *post entry* dengan nilaiambat virus sebesar 66.42 %.

Pada penelitian ini juga dilakukan analisa kombinasi antara ekstrak etanol daun *S. rhombifolia* L. dengan obat antivirus. Hasil uji aktivitas antivirus hepatitis C kombinasi ekstrak etanol daun *S. rhombifolia* dengan simeprevir dapat meningkatkan aktivitas simeprevir dengan menurunkan nilai IC_{50} simeprevir sebesar ± 40 % serta memiliki indeks kombinasi (CI) = 0.446. Kombinasi ekstrak etanol daun *S. rhombifolia* dengan ribavirin juga meningkatkan aktivitas ribavirin dengan menurunkan nilai IC_{50} ribavirin sebesar 3x lipat serta memiliki indeks kombinasi (CI) = 0.646. Kombinasi ekstrak etanol daun *S. rhombifolia* dengan daclatasvir juga meningkatkan aktivitas daclatasvir dengan menurunkan nilai IC_{50} daclatasvir sebesar 12.1x lipat serta memiliki indeks kombinasi (CI) = 0.212. Nilai indeks kombinasi (<1) menunjukkan bahwa kombinasi sampel bersifat sinergis.

Untuk mengetahui efek toksik pada sel, maka dilakukan uji sitotoksisitas kombinasi yang dilakukan menggunakan reagen MTT ((3-(4,5 dimethylthiazol-2 yl)-5-(3-carboxymethoxy phenyl)-2-(4 sulfophenyl)-2H-tetrazolium). Kombinasi ekstrak etanol daun *S. rhombifolia* dengan semua sampel obat antivirus (simeprevir, ribavirin, dan daclatasvir) dapat meningkatkan viabilitas sel jika dibandingkan dengan sampel obat antivirus tunggal. Meskipun demikian, viabilitas sel pada sampel tunggal maupun kombinasi pada semua konsentrasi memiliki nilai >85 %, sehingga sampel dapat dikategorikan tidak bersifat sitotoksik.

Berdasarkan hasil penelitian, kombinasi ekstrak etanol daun *S. rhombifolia* dengan semua sampel obat antivirus (simeprevir, ribavirin, dan daclatasvir) dapat meningkatkan aktivitas sampel obat antivirus, bersifat sinergis, serta meningkatkan viabilitas sel jika dibandingkan dengan sampel obat antivirus secara tunggal. Hal tersebut berakibat pada naiknya nilai *Selectivity Index* (SI) dari masing-masing sampel obat antivirus. Dengan demikian tanaman *Sida rhombifolia* L. memiliki potensi yang besar untuk dikembangkan sebagai obat komplementer dalam kasus infeksi virus hepatitis C.

ABSTRACT

Antihepatitis C Virus Activity of Combination *Sida rhombifolia* L. Leaf Ethanolic Extract with Antivirus Drugs by In Vitro

Ilham Taufiqi

Hepatitis infection has become a global problem. Therapy with direct-acting antivirals (DAAs) has a high effectiveness but has a risk of resistance and side effect. Medicinal plants have great potential in the development of hepatitis C antiviral drugs. *Sida rhombifolia* L. is malvaceae's plant family. Previous research stated that the ethanolic extract of the leaves of *S. rhombifolia* has antiviral activity for hepatitis C with an IC_{50} value of 2.0 ± 0.6 g/ml and has hepatoprotective activity. Furthermore, the combination of medicinal plants with current antihepatitis C virus agents show to potentiate their overall effectiveness. Therefore, a combination of hepatitis C antiviral activity was tested for the ethanolic extract of the leaves of *S. rhombifolia* with antiviral drugs consisting of simeprevir, ribavirin, and daclatasvir. Combination activity of extract *S. rhombifolia* with simeprevir, ribavirin, and daclatasvir increase antiviral activity. The combination demonstrated synergistic effects which is showing a decreasing IC_{50} simeprevir by 40 % with a Combination Index value (CI) = 0.446, decreasing IC_{50} ribavirin by 3 times with a Combination Index value (CI) = 0.646, and decreasing IC_{50} daclatasvir by 12.1 times with a Combination Index value (CI) = 0.212. In addition, the third combination also increased the value of hepatocyte cell viability when compared to the single sample test. This result suggest that the combination may pottential candidate for anti-HCV complementary or alternavite HCV drugs development.

Keyword: Antihepatitis C virus, *Sida rhombifolia* L., combination treatment, simeprevir, ribavirin, daclatasvir.

DAFTAR ISI

	Halaman
Lembar Pengesahan	ii
KATA PENGANTAR	v
RINGKASAN	vii
ABSTRACT.....	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR GAMBAR.....	xvi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xviii
DAFTAR SINGKATAN	xix
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah.....	5
1.3. Tujuan Penelitian	5
1.3.1. Tujuan Penelitian Umum	5
1.3.2. Tujuan Khusus	5
1.4. Manfaat Penelitian	5
BAB II TINJUAN PUSTAKA	6
2.1. <i>Sida rhombifolia</i> L.	6
2.1.1. Klasifikasi <i>S. rhombifolia</i>	6
2.1.2. Morfologi <i>S. rhombifolia</i>	7
2.1.3. Habitus dan Persebaran <i>S. rhombifolia</i>	7
2.1.4. Kandungan Senyawa <i>S. rhombifolia</i>	7
2.1.5. Khasiat <i>S. rhombifolia</i>	8
2.2. Ekstrak	9
2.2.1. Definisi Ekstrak	9
2.2.2. Proses Pembuatan Ekstrak	9
2.2.3. Metode Ekstraksi	10
2.3. Kromatografi Lapis Tipis.....	13
2.4. Virus Hepatitis C	13
2.4.1. Etiologi Virus Hepatitis C.....	13
2.4.2. Morfologi Virus Hepatitis C	14

2.4.3. Siklus Perkembangan Virus Hepatitis C.....	15
2.4.4. Cara Penularan Virus Hepatitis C.....	17
2.5. Obat Antivirus Hepatitis C	18
2.5.1. <i>Host-Targeted Agents</i> (HTAs).....	19
2.5.2. <i>Direct Acting Antivirals</i> (DAAs)	21
2.6. Tanaman yang Dilaporkan sebagai Antivirus Hepatitis C.....	23
BAB III KERANGKA KONSEPTUAL.....	24
3.1. Uraian Kerangka Konseptual.....	24
3.2. Skema Kerangka Konseptual.....	26
3.3. Hipotesis Penelitian	27
BAB IV METODE PENELITIAN	28
4.1. Jenis dan Rancangan Penelitian.....	28
4.2. Variabel Penelitian.....	28
4.2.1. Variabel Bebas	28
4.2.2. Variabel Tergantung	28
4.2.3. Variabel Terkendali	28
4.3. Sampel Penelitian	28
4.4. Bahan Penelitian	29
4.4.1. Tanaman Uji	29
4.4.2. Obat antivirus Hepatitis C.....	29
4.4.3. Ekstraksi dan Skrining Senyawa Metabolit Sekunder	29
4.4.4. Uji Aktivitas Antivirus Hepatitis C	29
4.4.5. Uji Sitotoksitas	30
4.5. Alat.....	30
4.6. Prosedur Penelitian	30
4.6.1. Ekstraksi daun <i>S. rhombifolia</i>	30
4.6.2. Identifikasi Senyawa Metabolit Sekunder pada Ekstrak Etanol Daun <i>S. rhombifolia</i>	31
4.6.3. Uji Aktivitas Antivirus Hepatitis C secara <i>In Vitro</i>	31
4.7. Analisis Data.....	38
4.8. Kerangka Operasional.....	39
BAB V HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	40
5.1. Ekstraksi.....	40
5.2. Skrining Fitokimia	41
5.2.1. Identifikasi Alkaloid	41

5.2.2. Identifikasi Polifenol.....	42
5.2.3. Identifikasi Terpenoid.....	43
5.2.4. Identifikasi Flavonoid.....	44
5.3. Uji Aktivitas Antivirus Hepatitis C	46
5.3.1. Uji Mekanisme Aksi (<i>Mode of Action</i>) Antivirus Hepatitis C Ekstrak Etanol Daun <i>S. rhombifolia</i>	46
5.3.2. Uji Aktivitas Antivirus Hepatitis C Tunggal dan Kombinasi Ekstrak Etanol Daun <i>S. rhombifolia</i> dengan Simeprevir.....	47
5.3.3. Uji Aktivitas Antivirus Hepatitis C Tunggal dan Kombinasi Ekstrak Etanol Daun <i>S. rhombifolia</i> dengan Ribavirin	51
5.3.4. Uji Aktivitas Antivirus Hepatitis C Tunggal dan Kombinasi Ekstrak Etanol Daun <i>S. rhombifolia</i> dengan Daclatasvir	55
5.4. Uji Sitotoksitas	59
5.4.1. Uji Sitotoksitas Tunggal dan Kombinasi Ekstrak Etanol Daun <i>S. rhombifolia</i> dengan Simeprevir	59
5.4.2. Uji Sitotoksitas Tunggal dan Kombinasi Ekstrak Etanol Daun <i>S. rhombifolia</i> dengan Ribavirin.....	62
5.4.3. Uji Sitotoksitas Tunggal dan Kombinasi Ekstrak Etanol Daun <i>S. rhombifolia</i> dengan Daclatasvir.....	65
5.5. <i>Selectivity Index</i> (SI) Kombinasi Ekstrak Etanol Daun <i>S. rhombifolia</i> dengan Obat Antivirus	67
5.5.1. <i>Selectivity Index</i> (SI) Kombinasi Ekstrak Etanol Daun <i>S. rhombifolia</i> dengan Simeprevir.....	68
5.5.2. <i>Selectivity Index</i> (SI) Kombinasi Ekstrak Etanol Daun <i>S. rhombifolia</i> dengan Ribavirin	68
5.5.3. <i>Selectivity Index</i> (SI) Kombinasi Ekstrak Etanol Daun <i>S. rhombifolia</i> dengan Daclatasvir	69
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	70
6.1. Kesimpulan	70
6.2. Saran	70
DAFTAR PUSTAKA	71
LAMPIRAN.....	75

DAFTAR TABEL

Tabel	halaman
II.1 Hasil analisis fitokimia ekstrak etanol akar, batang, daun, dan herba <i>S. rhombifolia</i> (Dhalwal, Deshpande and Purohit, 2007).	8
II.2 Tanaman yang dilaporkan memiliki aktivitas antivirus hepatitis C.	23
V.1 % Rendemen Ekstrak	40
V.2 Hasil Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Daun <i>S. rhombifolia</i>	45
V.3 Rata-rata hambatan virus (%) pada pengujian mode of action dari ekstrak etanol daun <i>S. rhombifolia</i>	46
V.4 Uji aktivitas antivirus hepatitis C ekstrak etanol daun <i>S. rhombifolia</i> tunggal.	47
V.5 Uji aktivitas antivirus hepatitis C simeprevir tunggal.	48
V.6 Uji aktivitas antivirus hepatitis C kombinasi ekstrak etanol daun <i>S. rhombifolia</i> dengan simeprevir.	48
V.7 Rata-rata hambatan virus (%) dari ekstrak etanol daun <i>S. rhombifolia</i> dan simeprevir, serta kombinasi keduanya	48
V.8 Perbandingan IC ₅₀ simeprevir tunggal dan kombinasi simeprevir dengan ekstrak etanol daun <i>S. rhombifolia</i>	49
V.9 Nilai indeks kombinasi (CI) dari kombinasi ekstrak etanol daun <i>S. rhombifolia</i> dengan Simeprevir	50
V.10 Uji aktivitas antivirus hepatitis C ekstrak etanol daun <i>S. rhombifolia</i> tunggal.	51
V.11 Uji aktivitas antivirus hepatitis C ribavirin tunggal.	51
V.12 Uji aktivitas antivirus hepatitis C kombinasi ekstrak etanol daun <i>S. rhombifolia</i> dengan ribavirin.	52
V.13 Rata-rata hambatan virus (%) dari ekstrak etanol daun <i>S. rhombifolia</i> dan ribavirin, serta kombinasi keduanya	52
V.14 Perbandingan IC ₅₀ ribavirin tunggal dan kombinasi ribavirin dengan ekstrak etanol daun <i>S. rhombifolia</i>	53
V.15 Nilai indeks kombinasi (CI) dari kombinasi ekstrak etanol daun <i>S. rhombifolia</i> dengan ribavirin	54
V.16 Uji aktivitas antivirus hepatitis C ekstrak etanol daun <i>S. rhombifolia</i> tunggal.	55
V.17 Uji aktivitas antivirus hepatitis C daclatasvir tunggal.	55

V.18 Uji aktivitas antivirus hepatitis C kombinasi ekstrak etanol daun <i>S. rhombifolia</i> dengan daclatasvir.	56
V.19 Rata-rata hambatan virus (%) dari ekstrak etanol daun <i>S. rhombifolia</i> dan daclatasvir, serta kombinasi keduanya	56
V.20 Perbandingan IC ₅₀ daclatasvir tunggal dan kombinasi daclatasvir dengan ekstrak etanol daun <i>S. rhombifolia</i>	57
V.21 Nilai indeks kombinasi (CI) dari kombinasi ekstrak etanol daun <i>S. rhombifolia</i> dengan daclatasvir	58
V.22 Uji sitotoksisitas ekstrak etanol daun <i>S. rhombifolia</i> tunggal	59
V.23 Uji sitotoksisitas simeprevir tunggal.	60
V.24 Uji sitotoksisitas kombinasi ekstrak etanol daun <i>S. rhombifolia</i> dengan simeprevir	60
V.25 Rata-rata viabilitas sel (%) dari ekstrak etanol daun <i>S. rhombifolia</i> dan simeprevir, serta kombinasi keduanya	60
V.26 Perbandingan CC ₅₀ simeprevir tunggal dan kombinasi simeprevir dengan ekstrak etanol daun <i>S. rhombifolia</i>	61
V.27 Uji sitotoksisitas ekstrak etanol daun <i>S. rhombifolia</i> tunggal	62
V.28 Uji sitotoksisitas ribavirin tunggal	62
V.29 Uji sitotoksisitas kombinasi ekstrak etanol daun <i>S. rhombifolia</i> dengan ribavirin	63
V.30 Rata-rata viabilitas sel (%) dari ekstrak etanol daun <i>S. rhombifolia</i> dan ribavirin, serta kombinasi keduanya	63
V.31 Perbandingan CC ₅₀ ribavirin tunggal dan kombinasi ribavirin dengan ekstrak etanol daun <i>S. rhombifolia</i>	64
V.32 Uji sitotoksisitas ekstrak etanol daun <i>S. rhombifolia</i> tunggal	65
V.33 Uji sitotoksisitas daclatasvir tunggal	65
V.34 Uji sitotoksisitas kombinasi ekstrak etanol daun <i>S. rhombifolia</i> dengan daclatasvir	65
V.35 Rata-rata viabilitas sel (%) dari ekstrak etanol daun <i>S. rhombifolia</i> dan Daclatasvir, serta kombinasi keduanya	66
V.36 Perbandingan CC ₅₀ daclatasvir tunggal dan kombinasi daclatasvir dengan ekstrak etanol daun <i>S. rhombifolia</i>	66
V.37 Nilai <i>selectivity index</i> (SI) simeprevir tunggal dan kombinasi ekstrak etanol daun <i>S. rhombifolia</i> dengan simeprevir	68
V.38 Nilai <i>selectivity index</i> (SI) ribavirin tunggal dan kombinasi ekstrak etanol daun <i>S. rhombifolia</i> dengan ribavirin	68

V.39 Nilai *selectivity index* (SI) daclatasvir tunggal dan kombinasi ekstrak etanol daun *S. rhombifolia* dengan daclatasvir

69

DAFTAR GAMBAR

Gambar	halaman
2.1(a) Tanaman <i>S. rhombifolia</i> (b) Bunga <i>S. rhombifolia</i> (c) Buah <i>S. rhombifolia</i>	6
2.2 Morfologi virus hepatitis C (Morozov and Lagaye, 2018).	14
2.3 Genom virus hepatitis C (Morozov and Lagaye, 2018).	15
2.4 Siklus <i>entry</i> virus hepatitis C (Moradpour, Penin and Rice, 2007).	16
2.5 Siklus hidup virus hepatitis C (Morozov and Lagaye, 2018).	17
2.6 Target kerja obat Host Targeted Agents (HTAs) (Crouch et al., 2018).	20
2.7 Target kerja obat Direct Acting Antivirals (DAAs) (Ivanova et al., 2016).	22
4.1 Skema uji aktivitas antivirus hepatitis C kombinasi ekstrak etanol daun <i>S. rhombifolia</i> dengan simeprevir dan ribavirin	33
4.2 Skema uji aktivitas antivirus hepatitis C kombinasi ekstrak etanol daun <i>S. rhombifolia</i> dengan daclatasvir	34
4.3 Skema uji titrasi virus pada kombinasi ekstrak etanol daun <i>S. rhombifolia</i> dengan simeprevir dan ribavirin	35
4.4 Skema uji titrasi virus pada kombinasi ekstrak etanol daun <i>S. rhombifolia</i> dengan daclatasvir	36
4.5 Skema uji sitotoksitas kombinasi pada kombinasi ekstrak etanol daun <i>S. rhombifolia</i> dengan simeprevir, ribavirin, dan daclatasvir	37
5.1 Kromatogram hasil KLT ekstrak etanol daun <i>S. rhombifolia</i> (a) setelah dieluasi dan dilihat pada lampu UV dengan λ 254 nm, (b) dilihat pada lampu UV dengan λ 366 nm, (c) setelah disemprot dengan dragendorff, (d) setelah disemprot dengan dragendorff dan dilihat pada lampu UV dengan λ 366 nm.	41
5.2 Kromatogram hasil KLT ekstrak etanol daun <i>S. rhombifolia</i> (a) setelah dieluasi dan dilihat pada lampu UV dengan λ 254 nm, (b) dilihat pada lampu UV dengan λ 366 nm, (c) setelah disemprot dengan FeCl_3 , (d) setelah disemprot dengan FeCl_3 dan dilihat pada lampu UV dengan λ 366 nm.	42
5.3 Kromatogram hasil KLT ekstrak etanol daun <i>S. rhombifolia</i> (a) setelah dieluasi dan dilihat pada lampu UV dengan λ 254 nm, (b) dilihat pada lampu UV dengan λ 366 nm, (c) setelah disemprot dengan Anisaldehyda- H_2SO_4 lalu dipanaskan diatas <i>hot</i>	

<i>plate</i> (d) setelah disemprot dengan Anisaldehida-H ₂ SO ₄ lalu dipanaskan diatas <i>hot plate</i> dan dilihat pada lampu UV dengan λ 366 nm.	43
5.4 Kromatogram hasil KLT ekstrak etanol daun <i>S. rhombifolia</i> (a) setelah diekstraksi dan dilihat pada lampu UV dengan λ 254 nm, (b) dilihat pada lampu UV dengan λ 366 nm, (c) setelah disemprot dengan sitroborat lalu dipanaskan diatas <i>hot plate</i> (d) setelah disemprot dengan sitroborat lalu dipanaskan diatas <i>hot plate</i> dan dilihat pada lampu UV dengan λ 366 nm.	44
5.5 Grafik nilai hambatan virus (%) dari ekstrak etanol daun <i>S. rhombifolia</i> pada tahap <i>entry</i> , <i>post entry</i> , dan keduanya	46
5.6 Grafik rata-rata hambatan virus (%) dari simeprevir tunggal dan kombinasi simeprevir dengan ekstrak etanol daun <i>S. rhombifolia</i>	49
5.7 Grafik rata-rata hambatan virus (%) dari ribavirin tunggal dan kombinasi ribavirin dengan ekstrak etanol daun <i>S. rhombifolia</i>	53
5.8 Grafik rata-rata hambatan virus (%) dari daclatasvir tunggal dan kombinasi daclatasvir dengan ekstrak etanol daun <i>S. rhombifolia</i>	57
5.9 Grafik rata-rata viabilitas sel (%) dari simeprevir tunggal dan kombinasi simeprevir dengan ekstrak etanol daun <i>S. rhombifolia</i>	61
5.10 Grafik rata-rata viabilitas sel (%) dari ribavirin tunggal dan kombinasi ribavirin dengan ekstrak etanol daun <i>S. rhombifolia</i>	63
5.11 Grafik rata-rata viabilitas sel (%) dari daclatasvir tunggal dan kombinasi daclatasvir dengan ekstrak etanol daun <i>S. rhombifolia</i>	66

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	halaman
1 Determinasi tanaman <i>S. rhombifolia</i>	76
2 Skrining fitokimia	77
3 Gambar plate hasil uji MOA ekstrak etanol daun <i>S. rhombifolia</i> sebagai antivirus hepatitis C	78
4 Gambar plate hasil uji aktivitas antivirus hepatitis C ekstrak etanol daun <i>S. rhombifolia</i> , simeprevir, serta kombinasi keduanya	79
5 Data probit log uji aktivitas antivirus hepatitis C ekstrak etanol daun <i>S. rhombifolia</i> , simeprevir, serta kombinasi keduanya.	81
6 <i>Combination Index</i> (CI) kombinasi ekstrak dengan simeprevir	89
7 Gambar plate hasil uji aktivitas antivirus hepatitis C ekstrak etanol daun <i>S. rhombifolia</i> , ribavirin, serta kombinasi keduanya	92
8 Data probit log uji aktivitas antivirus hepatitis C ekstrak etanol daun <i>S. rhombifolia</i> , ribavirin, serta kombinasi keduanya.	94
9 <i>Combination Index</i> (CI) kombinasi ekstrak dengan ribavirin	102
10 Gambar plate hasil uji aktivitas antivirus hepatitis C ekstrak etanol daun <i>S. rhombifolia</i> , daclatasvir, serta kombinasi keduanya	105
11 Data probit log uji aktivitas antivirus hepatitis C ekstrak etanol daun <i>S. rhombifolia</i> , daclatasvir, serta kombinasi keduanya.	107
12 <i>Combination Index</i> (CI) kombinasi ekstrak dengan daclatasvir	116
13 Data probit log uji sitotoksisitas ekstrak etanol daun <i>S. rhombifolia</i> , simeprevir, serta kombinasi keduanya.	119
14 Data probit log uji sitotoksisitas ekstrak etanol daun <i>S. rhombifolia</i> , ribavirin, serta kombinasi keduanya.	122
15 Data probit log uji sitotoksisitas ekstrak etanol daun <i>S. rhombifolia</i> , daclatasvir, serta kombinasi keduanya.	125

DAFTAR SINGKATAN

BSA	: <i>Bovine Serum Albumine</i>
BSC	: <i>Bio Safety Cabinet</i>
CC ₅₀	: <i>Cytotoxic Concentration 50</i>
DAA	: <i>Direct Acting Antiviral</i>
DAB	: <i>3,3'-diaminobenzidine</i>
DMEM	: <i>Dulbecco's Modified Eagle Medium</i>
DMSO	: <i>Dimethyl Sulfoxide</i>
DPBS	: <i>Dulbecco's Phosphate Buffered Saline</i>
FBS	: <i>Fetal Bovine Serum</i>
GAG	: <i>Glikosaminoglikan</i>
HCV	: <i>Hepatitis C Virus</i>
HTAs	: <i>Host-Targeted Agents</i>
IC ₅₀	: <i>Inhibition Concentration 50</i>
IRES	: <i>Internal Ribosome Entry Site</i>
KLT	: <i>Kromatografi Lapis Tipis</i>
LVP	: <i>lipid viral particle</i>
MOI	: <i>Multiplicity of Infection</i>
MTT	: <i>3-(4,5-dimethylthiazol-2yl)-5-(3-carboxymethoxy phenyl)-2-(4-sulfophenyl)-2H-tetrazolium</i>
NEAA	: <i>Non Essential Amino Acid</i>
Peg-IFN	: <i>Pegylated Interferon</i>
RE	: <i>Retikulum Endoplasma</i>
SI	: <i>Selectivity Index</i>
SVR	: <i>Sustained Virological Virus</i>
T-EDTA	: <i>Trypsin-Ethylene Diamine Tetra Acetate</i>
TLC	: <i>Thin Layer Chromatography</i>
UTR	: <i>Untranslated Region</i>
VLDL	: <i>Very Low Density Lipoprotein</i>