



## Review: Potensi Spesies *Croton* sebagai Anti-HIV

Nidaa Hanifah\*, Ratna Dila Ayu Apsari, Repita Anis Jungjunan, Reyhan Muhammad Wahid Fadhilah, Rosa Virginia Kiik, Selvia Oktapiani, Selviana Maria Ina Ose Tapowolo, Siti Musdalifah, Tiara Pudjiastuty, Yuni Septiani

Fakultas Farmasi, Universitas Bhakti Kencana, Kota Bandung, Indonesia

### Info Artikel

Artikel review

### Riwayat Proses Artikel

Submitted : 20 Maret 2025

Revised : 13 April 2025

Accepted : 30 April 2025

### Corresponding author

Nidaa Hanifah

✉ 231ff04027@bku.ac.id

### Implikasi teoritis dan praktis:

Artikel ulasan ini memperkuat dasar ilmiah mengenai potensi genus *Croton* sebagai sumber senyawa anti-HIV, serta membuka peluang untuk pengembangan terapi alternatif dan inovasi farmasi berbasis bahan alam.

### ABSTRAK

Human *Immunodeficiency Virus* (HIV) adalah retrovirus yang menyerang sistem imun, dan jika tidak ditangani dengan baik, dapat berkembang menjadi AIDS. Salah satu tantangan utama dalam pengobatan HIV adalah resistensi obat yang semakin meningkat dan keterbatasan terapi yang tersedia. Genus *Croton* (*Euphorbiaceae*) memiliki potensi besar sebagai sumber senyawa bioaktif yang dapat menghambat replikasi HIV. Beberapa spesies *Croton*, seperti *C. megalocarpus*, *C. dichogamus*, dan *C. oligandrus*, telah terbukti dapat menghambat aktivitas reverse transcriptase, enzim penting dalam replikasi virus, serta mereaktivasi virus laten, yang merupakan salah satu tantangan dalam pengobatan HIV. Metode: *Review* ini bertujuan untuk menganalisis literatur dari tahun 2020 hingga 2024 mengenai potensi senyawa bioaktif dari *Croton* sebagai terapi HIV. Sumber literatur mencakup penelitian *in vitro*, *in vivo* dan *in silico* yang mengkaji mekanisme kerja senyawa aktif dari *Croton* dalam melawan HIV. Hasil: Penelitian menunjukkan bahwa senyawa bioaktif, terutama diterpenoid dan flavonoid yang terkandung dalam *Croton*, memiliki aktivitas anti-HIV yang signifikan. Senyawa-senyawa ini bekerja melalui mekanisme penghambatan reverse transcriptase dan reaktivasi virus laten, yang keduanya sangat penting dalam mengatasi infeksi HIV yang persisten. Kesimpulan: Genus *Croton* berpotensi menjadi sumber obat anti-HIV baru yang efektif. Dengan meningkatnya resistensi terhadap obat-obatan yang ada, pengembangan senyawa bioaktif dari *Croton* dapat menjadi alternatif terapi yang menjanjikan dan inovatif dalam pengobatan HIV.

Kata Kunci : *Croton*, anti-HIV, bahan alam, *in silico*, *in vitro*, *in vivo*

### ABSTRACT

Human *Immunodeficiency Virus* (HIV) is a retrovirus that attacks the immune system, and if left untreated, can progress to AIDS. One of the main challenges in HIV treatment is the increasing drug resistance and the limitations of available therapies. The genus *Croton* (*Euphorbiaceae*) shows great potential as a source of bioactive compounds that can inhibit HIV replication. Several species of *Croton*, such as *C. megalocarpus*, *C. dichogamus*, and *C. oligandrus*, have been shown to inhibit reverse transcriptase activity, a crucial enzyme in viral replication, and reactivate latent virus, which is one of the challenges in HIV treatment. Method: This review aims to analyze the literature from 2020 to 2024 regarding the potential of bioactive compounds from *Croton* as an HIV therapy. The literature sources include *in vitro* and *in vivo* studies investigating the mechanisms of action of active compounds from *Croton* in combating HIV. Results: Studies indicate that bioactive compounds, especially diterpenoids and flavonoids found in *Croton*, have significant anti-HIV activity. These compounds work by inhibiting reverse transcriptase and reactivating latent virus, both of which are crucial in addressing persistent HIV infections. Conclusion: The genus *Croton* has the potential to be a source of new and effective anti-HIV drugs. With the increasing resistance to existing drugs, the development of bioactive compounds from *Croton* could offer a promising and innovative alternative therapy for HIV treatment.

Keywords: *Croton*, anti-HIV, natural compound, *in silico*, *in vitro*, *in vivo*



Hak Cipta: © 2025 oleh penulis. Pemegang lisensi JMF, Institut Kesehatan Karsa Husada Garut, Indonesia. Artikel ini adalah artikel akses terbuka yang didistribusikan di bawah syarat dan ketentuan lisensi *Creative Commons Atribusi* (CC BY-NC-SA) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## PENDAHULUAN

*Human Immunodeficiency Virus* (HIV) adalah retrovirus yang menyerang sistem imun manusia, khususnya sel T CD4<sup>+</sup>. Infeksi HIV yang tidak ditangani dapat berkembang menjadi *Acquired Immunodeficiency Syndrome* (AIDS), kondisi di mana sistem kekebalan tubuh sangat lemah sehingga rentan terhadap berbagai infeksi oportunistik dan kanker. Menurut data (UNAIDS, 2024) sekitar 39,9 juta orang di seluruh dunia hidup dengan HIV, dengan 1,3 juta infeksi baru dan 630.000 kematian terkait AIDS pada tahun tersebut. Meskipun terapi antiretroviral (ARV) telah meningkatkan harapan hidup bagi banyak pasien, tantangan seperti resistensi obat dan akses terbatas terhadap terapi di beberapa wilayah tetap menjadi kendala signifikan. Oleh karena itu, penemuan obat HIV yang lebih efektif dan terjangkau menjadi prioritas dalam upaya global memerangi epidemi ini.

Meskipun terapi antiretroviral (ARV) telah meningkatkan harapan hidup bagi banyak pasien, tantangan seperti resistensi obat, efek samping jangka panjang, akses dan ketersediaan obat terbatas terhadap terapi di beberapa wilayah tetap menjadi kendala signifikan. Oleh karena itu, penemuan obat HIV yang lebih efektif dan terjangkau menjadi prioritas dalam upaya global (Permenkes, 2013).

Tumbuhan telah menjadi salah satu sumber utama dengan potensi besar. Genus *Croton*, bagian dari famili *Euphorbiaceae*, dikenal karena keragaman metabolit sekundernya yang memiliki berbagai aktivitas biologis. Beberapa spesies *Croton* telah diteliti dan menunjukkan aktivitas anti-HIV yang potensial. Misalnya, ekstrak dari *Croton megalocarpus* yang menunjukkan aktivitas anti-HIV (Terefe, et al., 2022c) dan *Croton dichogamus* menunjukkan aktivitas anti-HIV *in vitro* dengan menghambat efek sitopatik yang diinduksi oleh virus. Selain itu, penelitian dari (Nkwelle et al., 2024) menemukan bahwa ekstrak dan senyawa yang diisolasi dari *Croton oligandrus* dapat membalikkan laten HIV melalui mekanisme tambahan selain aktivasi PKC, yang menunjukkan potensi dalam strategi penyembuhan HIV. Temuan ini menunjukkan bahwa genus *Croton* merupakan sumber yang menjanjikan untuk pengembangan agen terapeutik baru melawan HIV.

Genus *Croton* merupakan bagian dari famili

*Euphorbiaceae*, salah satu kelompok tumbuhan terbesar yang mencakup lebih dari 300 genus dan sekitar 7.500 spesies. Famili ini tersebar luas di daerah tropis dan subtropis, mencakup berbagai jenis tumbuhan dengan morfologi dan kandungan kimia yang unik. Anggota famili ini dikenal karena senyawa bioaktifnya yang beragam, banyak diantaranya digunakan dalam pengobatan tradisional untuk berbagai penyakit, termasuk infeksi virus dan peradangan. Keragaman dan fleksibilitas biokimia tumbuhan dalam famili ini memberikan landasan yang kuat untuk menjadikannya fokus utama dalam pengembangan obat modern, termasuk terapi untuk HIV (Terefe et al., 2022c).

*Review* ini bertujuan untuk memberikan informasi dan tambahan pengetahuan terkait potensi ekstrak *Croton* sebagai pengobatan alternatif HIV/AIDS serta metode yang digunakan untuk mengevaluasi aktivitasnya sebagai anti-HIV. *Review* ini menjadi sangat penting dikarenakan berkesinambungan dengan keadaan saat ini dimana kasus HIV/AIDS di dunia dan di Indonesia masih sangat tinggi sedangkan sumber obat relatif sedikit dan obat yang tersedia saat ini juga memiliki potensi efek samping.

## BAHAN DAN METODE

### Strategi Pencarian

Pencarian artikel yang diterbitkan secara online dilakukan melalui situs-situs seperti Pencarian literatur dilakukan melalui beberapa database, seperti: PubMed, ScienceDirect, dan google Scholar.

### Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Kriteria inklusi adalah artikel yang membahas potensi *Croton* sebagai sumber senyawa anti-HIV sedangkan sebagai kriteria eksklusi adalah artikel yang tidak membahas hubungan antara *Croton* dan aktivitas anti-HIV.

### Prosedur Pencarian

Pada *review* artikel ini, penulis Artikel jurnal yang didapat dari berbagai database tersebut akan dipilih berdasarkan tahun publikasi dengan rentang 2016-2024 yang dapat diakses dalam bahasa Inggris dan/atau bahasa Indonesia. Setelah didapatkan artikel jurnal yang sesuai, akan dilakukan *review* dan diambil kesimpulan dari keseluruhan jurnal artikel.

## HASIL DAN DISKUSI

### Kandungan Fitokimia Spesies *Croton*

Genus *Croton* termasuk ke dalam famili Euphorbiaceae yang terdiri dari ±1300 spesies pohon, semak, dan herba. Genus *Croton* tersebar luas di seluruh wilayah tropis dan subtropis di dunia (Xu et al., 2018).

Berikut klasifikasi dari genus *Croton* menurut *Plants of the World* :

Kingdom : Plantae  
Divisi : Streptophyta  
Kelas : Equisetopsida  
Famili : Euphorbiaceae  
Genus : *Croton*

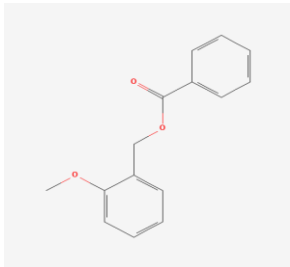
Genus *Croton* mengandung metabolit sekunder diterpenoid, seperti *clerodane*, *tigliane*, *kaurane*, *crotofolane*, *labdane*, *cembrane*, *abietane*, *casbane*, *halimane*, *pimarane*, *cleistanthane*, *grayanane*, *atisane*, *phytane*, *laevinane*, dan meroditerpenoid yang memiliki berbagai macam aktivitas biologis, seperti sitotoksik, anti-inflamasi, antijamur, penghambat asetilkolinesterase, pemacu pertumbuhan neurit, antibakteri, antiplasmodial, dan *antifeedant*. Selain diterpenoid, terdapat juga senyawa lain seperti seskuiterpenoid, sesterpenoid, triterpenoid, glikosida, alkaloid, turunan benzoat,

derivat *pyran-2-one*, siklopeptida, turunan *tropone*, limonoid, flavonoid dan lignan (Xu et al., 2018).

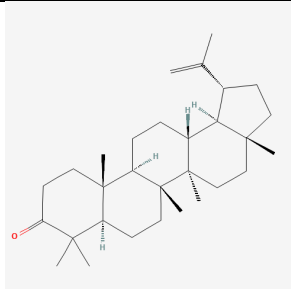
Beberapa penelitian telah menguji aktivitas anti-HIV dari berbagai spesies *Croton* secara *in vitro*, yang menunjukkan potensi senyawa bioaktif yang terkandung dalam tanaman ini sebagai penghambat virus HIV (Tabel 1). Pengujian tersebut dilakukan dengan berbagai metode, termasuk uji penghambatan aktivitas reverse transcriptase dan reaktivasi virus laten, serta evaluasi efek sitotoksitas dan selektivitasnya terhadap sel sehat. Hasil-hasil yang diperoleh dari berbagai studi ini memberikan wawasan yang lebih mendalam mengenai potensi terapeutik *Croton* dalam pengobatan HIV.

Tabel 2 menyajikan ringkasan lengkap mengenai spesies-spesies *Croton* yang telah diuji, beserta hasil yang diperoleh dari masing-masing uji, serta informasi terkait senyawa bioaktif yang berperan dalam aktivitas anti-HIV tersebut. Tabel ini menyertakan nama senyawa bioaktif yang diisolasi dari setiap spesies *Croton*, serta struktur kimia dari senyawa tersebut yang dapat memberikan informasi lebih lanjut mengenai mekanisme kerja yang mungkin terkait dengan penghambatan aktivitas HIV. Selain itu, aktivitas Anti-HIV dari Spesies *Croton* yang telah diuji secara *in silico* (Tabel 3).

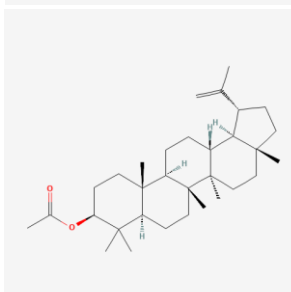
**Tabel 1.** Kandungan fitokimia spesies *Croton*

Spesies <i>Croton</i>	Nama Senyawa	Gambar Struktur Senyawa	Literatur
<i>C. macrostachyus</i>	2-methoxybenzyl benzoate		(Terefe et al., 2022b)

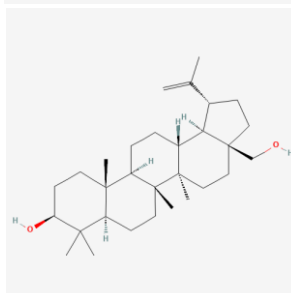
Lupenone



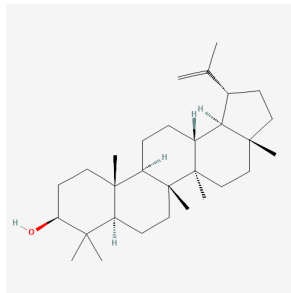
Lupeol acetate



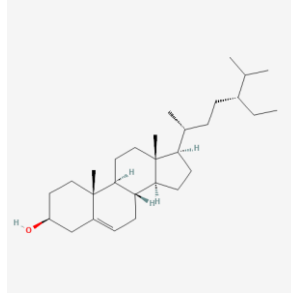
Betulin



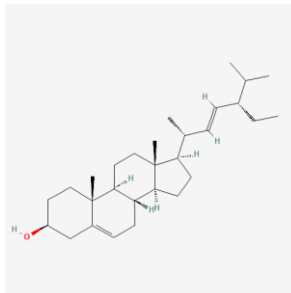
Lupeol

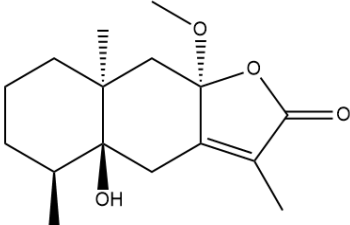
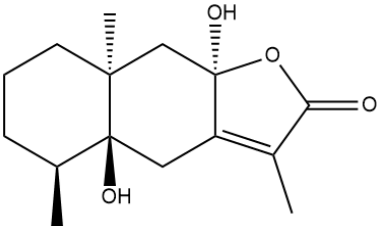
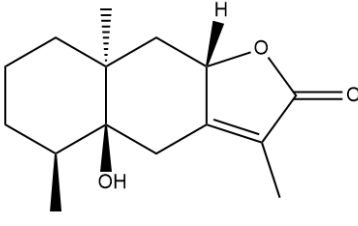
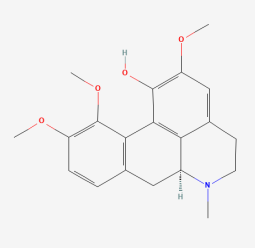
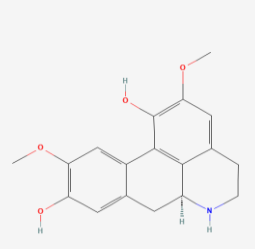
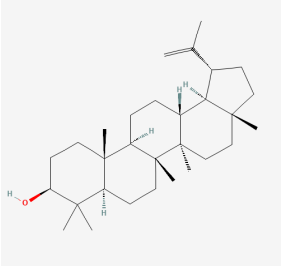


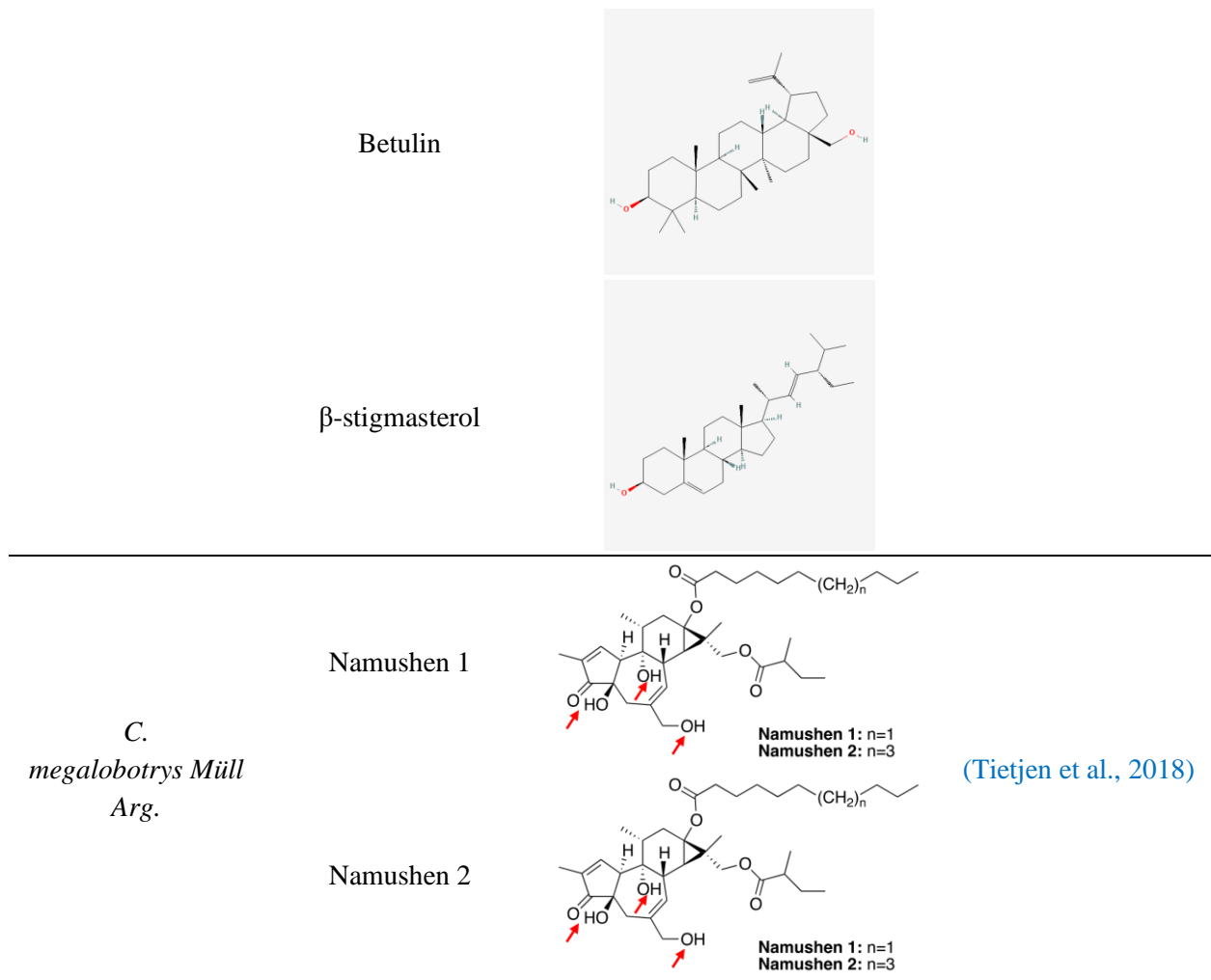
Sitosterol



Stigmasterol



	<i>Ermiasolide A</i>		
<i>C. megalocarpus</i>	<i>Ermiasolide B</i>		(Terefe, et al., 2022c)
	<i>Ermiasolide C</i>		
<i>C. echinocarpus</i>	Corydine		(Ravanelli et al., 2016)
	Norisoboldine		
<i>C. oligandrus</i>	Lupeol		(Nkwelle et al., 2024)



**Tabel 2.** Aktivitas anti-HIV beberapa spesies Croton secara *in Vitro*

Spesies Croton	Metode dan Perlakuan	Hasil	Referensi
<i>Croton megalocarpus</i>	Pengujian dilakukan secara kolorimetri dengan metode MTT ( <i>Microculture Tetrazolium Technique</i> ) assay. 3 seyawa uji dari kulit batang <i>C. megalocarpus</i> serta empat kontrol positif diujikan terhadap suspensi sel MT-4 yang telah diinfeksi virus HIV-1 lalu diinkubasi selama 5 hari.	Senyawa <i>ermiasolide-A</i> menunjukkan aktivitas anti-HIV tertinggi dengan nilai $IC_{50}$ sebesar 0,002 $\mu$ g/mL dan penghambatan CPE ( <i>cytopathic effect</i> ) sebesar 93,4%.	(Terefe et al., 2022c)
<i>Croton macrostachyus</i> Hochst. Ex Delile	Pengujian dilakukan secara kolorimetri dengan metode MTT ( <i>Microculture Tetrazolium Technique</i> ) assay. Senyawa uji diisolasi dengan cara setiap fraksi diuji aktivitas antivirusnya, lalu fraksi dengan aktivitas tertinggi dimurnikan. 7 seyawa uji dari fraksi larut heksana daun <i>C. macrostachyus</i> serta empat	Senyawa <i>betulin</i> , <i>lupeol acetate</i> , dan <i>lupenone</i> menunjukkan aktivitas anti-HIV tertinggi dengan nilai $IC_{50}$ 0,002 $\mu$ g/mL dan penghambatan CPE ( <i>cytopathic effect</i> ) berturut-turut sebesar 76,17; 75,8; 64,74%.	(Terefe et al., 2022b)

	kontrol positif diujikan terhadap suspensi sel MT-4 yang telah diinfeksi virus HIV-1 lalu diinkubasi selama 5 hari.		
<i>Croton dichogamus</i> Pax	4 fraksi dari ekstrak ranting <i>C. dichogamus</i> Pax diujikan terhadap sel MT-4 yang terinfeksi virus HIV-1 secara kolorimetri dengan metode MTT ( <i>Microculture Tetrazolium Technique</i> ) assay.	Fraksi metanol menunjukkan penghambatan CPE ( <i>cytopathic effect</i> ) terbesar, yaitu 90,83% dengan nilai IC <sub>50</sub> sebesar 0,06 µg/mL.	(Terefe, et al., 2022a)
<i>Croton echinocarpus</i>	2 senyawa turunan alkaloid dari ekstrak daun <i>Croton echinocarpus</i> , yaitu <i>corydine</i> dan <i>norisoboldine</i> diujikan aktivitasnya terhadap <i>human immunodeficiency virus-1 reverse transcriptase enzyme</i> (RT-HIV-1) dengan metode <i>reverse transcriptase assay</i> , sebuah kit kolorimetri.	<i>Norisoboldine</i> memiliki aktivitas penghambatan lebih baik dibandingkan dengan <i>corydine</i> . <i>Norisoboldine</i> menghambat 40% dari HIV-1 RT pada 100 µg/mL dengan IC <sub>50</sub> sebesar 153,7 µg/mL. Sedangkan <i>corydine</i> menghambat 40% dari HIV-1 RT pada 450 µg/mL dengan IC <sub>50</sub> sebesar 356,7 µg/mL.	(Ravanelli et al., 2016)
<i>Croton oligandrus</i> Pierre & Hutch	Pengujian menggunakan metode <i>Latency Reversal Assays</i> dengan memantau ekspresi GFP ( <i>Green Fluorescent Protein</i> ) yang merupakan marker dari HIV <i>latency reversal</i> setelah perlakuan pemberian ekstrak dari kulit batang <i>C. oligandrus</i> pada sel T J-Lat (derivat sel jurkat).	4 dari 6 ekstrak kulit batang <i>C. oligandrus</i> dapat membalikkan latensi HIV secara in vitro. Ekstrak terbaik dapat menginduksi ekspresi GFP 69,7% hanya pada konsentrasi 1 µg/mL. Setelah dilakukan isolasi, diketahui bahwa ekstrak <i>C. oligandrus</i> mengandung senyawa lupeol, betulin, dan β-stigmasterol.	(Nkwelle et al., 2024)
<i>Croton fluviatilis</i>	Pengujian dilakukan dengan metode HIV1 <i>reverse transcriptase</i> (RT) assay pada 3 ekstrak dari batang <i>C. fluviatilis</i> , yaitu: ekstrak heksana, etil asetat, dan metanol.	Ekstrak etil asetat memiliki penghambatan paling kuat dengan persentase inhibisi sebesar 79,07% dengan aktivitas sangat aktif.	(Worarat et al., 2021)
<i>Croton acutifolius</i>	Pengujian dilakukan dengan metode HIV1 <i>reverse transcriptase</i> (RT) assay pada 3 ekstrak dari ranting dan daun <i>C. acutifolius</i> , yaitu: ekstrak heksana, etil asetat, dan metanol.	Ekstrak etil asetat memiliki penghambatan paling kuat dengan persentase inhibisi sebesar 64,89% dengan aktivitas sedang atau <i>moderate</i> .	(Worarat et al., 2021)

<i>Croton thorelii</i>	Pengujian dilakukan dengan metode HIV1 <i>reverse transcriptase</i> (RT) assay pada 3 ekstrak dari batang <i>C. thorelii</i> , yaitu: ekstrak heksana, etil asetat, dan metanol.	Ekstrak etil asetat memiliki penghambatan paling kuat dengan persentase inhibisi sebesar 69,77% dengan aktivitas sangat aktif.	(Worarat et al., 2021)
<i>Croton megalobotrys</i> Müll.Arg	Pengujian menggunakan metode <i>Latency Reversal Assays</i> . Sel J-Lat diberikan Ekstrak <i>Croton megalobotry</i> dan diinkubasi selama 24 jam, lalu diukur ekspresi GFP ( <i>Green Fluorescent Protein</i> ) dengan <i>flow cytometry</i> .	<i>Croton megalobotrys</i> Müll.Arg dapat mengaktifkan ekspresi GFP dalam sel J-Lat pada konsentrasi 0,5 µg/mL (1,3±0,2%). Setelah dilakukan isolasi senyawa aktif, didapatkan senyawa yang turunan ester forbol yang dinamai Namushen 1 dan Namushen 2 yang dapat menginduksi ekspresi laten HIV-1.	(Tietjen et al., 2018)

**Tabel 3.** Aktivitas Anti-HIV beberapa spesies *Croton* secara *in Silico*

Spesies <i>Croton</i>	Metode dan Perlakuan	Mekanisme Kerja	Referensi
<i>Croton dichogamus</i>	24 senyawa dari <i>C. dichogamus</i> ditambahkan pada enzim <i>reverse transcriptase</i> HIV-1 (PDB ID: 1REV). Digunakan juga beberapa ARV FDA, seperti delaviridine, zidovudine, nevirapine, dan abacavir sebagai pembanding. 4 senyawa dengan hasil afinitas terbaik dilanjutkan dengan simulasi dinamika molekuler untuk melihat stabilitas interaksi yang terjadi.	Senyawa <i>Aleuritic acid</i> memiliki afinitas terbaik dengan energi pengikatan -8.48 kcal/mol dan Ki 0.61 µM. Senyawa lain seperti <i>Crotoxic acid</i> , <i>Crothalimene A</i> , dan <i>Crotodichogamoin B</i> juga menunjukkan energi pengikatan kuat (-7.73 hingga -7.42 kcal/mol). Dari hasil simulasi dinamika molekuler, terindikasi perubahan yang sangat kecil pada posisi ligan selama periode simulasi (100 ns). Maka, dapat dikatakan bahwa ligan uji distabilkan dengan baik di situs pengikatan protein selama periode simulasi sehingga kemungkinan stabilitas serupa dalam sistem biologis.	(Terefe & Ghosh, 2022)

<i>Croton macrostachyus</i> Hochst. ex Delile	<i>Molecular docking</i> dilakukan dengan senyawa <i>crotepoxide</i> sebagai ligan uji dan enzim <i>reverse transcriptase</i> HIV-1 sebagai target uji.	Senyawa <i>crotepoxide</i> menunjukkan afinitas pengikatan tertinggi dengan nilai $\Delta G$ sebesar $-8,55$ kcal/mol. Salah satu gugus asetil dari <i>crotepoxide</i> diprediksi berinteraksi dengan situs aktif dari <i>reverse transcriptase</i> HIV-1 melalui interaksi hidrofobik, $\pi$ -stacking. Posisi interaksi tersebut sama dengan gugus siklopropil dari Nevirapine, antiretroviral yang digunakan dalam tata laksana pengobatan HIV. (Rotich et al., 2021)
<i>Croton megalocarpus</i>	<i>Docking molecular</i> dilakukan terhadap 3 senyawa dengan protein target HIV-1 <i>Reverse Transcriptase</i> (RT) (PDB ID: 1JLB) dan HIV-1 <i>Protease</i> (PR) (PDB ID: 3EL9).	Hasil menunjukkan bahwa senyawa <i>Ermiasolide A, B, dan C</i> memiliki afinitas lebih rendah dibandingkan inhibitor kontrol. Pada HIV-1 <i>reverse transcriptase</i> , energi pengikatan senyawa ini berkisar antara $-2.317$ hingga $-3.555$ kcal/mol, lebih besar dari nevirapine ( $-7.679$ kcal/mol). Pada HIV-1 <i>protease</i> , energi pengikatan <i>Ermiasolide</i> antara $-5.850$ hingga $-6.067$ kcal/mol, lebih besar dari atazanavir ( $-10.437$ kcal/mol). Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa mekanisme kerja dari senyawa tersebut sebagai anti-HIV berkaitan dengan penghambatan HIV-1 <i>protease</i> . (Terefe et al., 2022c)

Dari hasil studi *in vitro* diketahui bahwa ekstrak atau pun senyawa yang berhasil diisolasi dari beberapa bagian tumbuhan dari genus *Croton* memiliki aktivitas anti-HIV. Metode pengujian secara *in vitro* yang digunakan adalah dengan MTT assay, *reverse transcriptase* (RT) assay, dan *Latency Reversal Assays*. Pada pengujian dengan metode MTT assay, digunakan sel MT-4 karena sel tersebut sangat rentan terhadap efek sitopatik HIV (Widodo et al., 2018). Berdasarkan pengujian tersebut dapat diketahui bahwa ekstrak atau senyawa dari spesies *Croton* dapat menghambat sel MT-4 yang telah diinfeksi virus HIV-1.

Enzim RT menjadi salah satu enzim paling penting yang terlibat dalam replikasi virus HIV sehingga dianggap sebagai target utama (Singh & Das, 2022). Enzim *Reverse Transcriptase* (RT) merupakan enzim yang memiliki aktivitas sebagai DNA polimerase yang mengkatalisis sintesis DNA provirus untai ganda dari RNA virus untai tunggal

dan sebagai endonuklease yang menjalankan aktivitas RNase H dengan menghidrolisis untai RNA dalam hibrida RNA/DNA (Sever et al., 2024). Pengujian dengan metode *reverse transcriptase* (RT) assay, menunjukkan bahwa beberapa spesies dari genus *Croton*, seperti *C. echinocarpus*, *C. fluiatilis*, *C. acutifolius*, dan *C. thorelii* dapat menghambat enzim RT sehingga dapat menghambat replikasi virus HIV.

Pengujian *reverse HIV latency* secara *in vitro* bertujuan untuk mengetahui apakah suatu senyawa memiliki kemampuan untuk mengaktifkan kembali virus HIV laten sehingga dapat dideteksi dan dibersihkan oleh sistem imun. Pada pengujianya digunakan garis sel T J-Lat yang merupakan derivat sel jurkat yang mengandung genom provirus HIV-1 yang tidak bertranskrip. Ekspresi GFP (*Green Fluorescent Protein*) dalam sel yang diujikan menunjukkan reaktivasi HIV-1 dari latensi (Tietjen et al., 2018). Pada spesies *Croton*, pembalikan latensi HIV sebagian besar didorong oleh ester forbol.

Ekstrak *Croton oligandrus* dan *Croton megalobotrys* Müll. Arg memiliki aktivitas pembalikan latensi kemungkinan karena mengandung senyawa yang dapat memodulasi Protein Kinase C (PKC) (Nkwelle et al., 2024). Modulator PKC merupakan agen yang paling menjanjikan sebagai agen pembalik latensi yang bekerja dengan mengikat dan memodulasi aktivitas PKC sehingga dapat mengarah ke transkripsi RNA virus dan dengan demikian terjadi reaktivasi virus laten (Sloane et al., 2020).

Pada pengujian *in silico*, diprediksikan interaksi antara senyawa dari spesies *Croton* dan enzim *reverse transcriptase* HIV-1. Interaksi antara senyawa fitokimia uji dengan residu utama reverse transcriptase HIV-1 menunjukkan bahwa senyawa uji sebagai ligan dapat berinteraksi dengan sebagian besar residu kantong hidrofobik. Residu yang terlibat dalam interaksi tersebut meliputi ASN 265, GLU 378, GLY 352, HIS 96, ILE 382, SER 268, dan TRP 266. Selain itu, sebagian besar ligan uji juga membentuk ikatan hidrogen dengan setidaknya satu residu kunci dari enzim *reverse transcriptase* HIV-1, seperti ARG 355, ARG 356, ARG 358, GLN 269, ILE 94, LEU 92, LYS 350, LYS 353, LYS 374, TYR 232 (Terefe & Ghosh, 2022).

Studi *in silico* menunjukkan bahwa inhibitor yang mengalami ikatan hidrogen dengan rantai utama LYS101, LYS 350, LYS 353, dan interaksi pi-pi dengan rantai samping aromatik TRP229 meningkatkan selektivitas inhibitor untuk *reverse transcriptase* HIV-1 (Terefe & Ghosh, 2022). Dari hasil studi secara *in vitro* dan *in silico* tersebut, dapat diketahui bahwa senyawa metabolit sekunder beberapa spesies dari genus *Croton* memiliki potensi sebagai anti-HIV. Namun, masih perlu dilakukan penelitian lebih lanjut terutama terkait dengan studi *in vivo* dan toksisitas senyawa fitokimia dari genus *Croton* ini sehingga dapat digunakan dalam upaya desain obat untuk mendapatkan senyawa bioaktif yang poten untuk anti-HIV.

## KESIMPULAN

Genus *Croton* memiliki potensi besar sebagai sumber senyawa bioaktif untuk pengobatan HIV/AIDS. Beberapa spesies *Croton*, seperti *C. megalocarpus*, *C. dichogamus*, dan *C. oligandrus*, telah menunjukkan aktivitas anti-HIV melalui berbagai mekanisme, seperti penghambatan enzim

*reverse transcriptase* dan reaktivasi virus laten. Penelitian secara *in vitro* dan *in silico* menunjukkan bahwa senyawa bioaktif dari *Croton*, termasuk diterpenoid dan flavonoid, memiliki potensi sebagai agen terapi baru. Dengan meningkatnya resistensi obat HIV, pengembangan obat dari senyawa bioaktif genus *Croton* dapat menjadi alternatif yang menjanjikan.

## REFERENSI

- Nkwelle, C. E., Babiaka, S. B., Metuge, C. S., Liang, K., Stephens, U., Esemu, S. N., Zuzga, D. S., McGuire, K. S., Montaner, L. J., Ndip, R. N., Tietjen, I., & Ntie-Kang, F. (2024). *Croton oligandrus* Pierre & Hutch (Euphorbiaceae) Extracts and Isolated Compounds Reverse HIV-1 Latency. *Journal of Experimental Pharmacology*, 16, 413–425. <https://doi.org/10.2147/JEP.S472234>
- Permenkes. (2013). Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No. 21 Tahun 2013 tentang Penanggulangan HIV dan AIDS.
- Plants of the World Online. (n.d.). *Croton* L. Retrieved January 8, 2025, from <https://powo.science.kew.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:327708-2#distributions>
- Ravanelli, N., Santos, K. P., Motta, L. B., Lago, J. H. G., & Furlan, C. M. (2016). Alkaloids from *Croton echinocarpus* Baill.: Anti-HIV potential. *South African Journal of Botany*, 102, 153–156. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2015.06.011>
- Rotich, W., Sadgrove, N. J., Mas-Claret, E., Padilla-González, G. F., Guantai, A., & Langat, M. K. (2021). Hiv-1 reverse transcriptase inhibition by major compounds in a kenyan multi-herbal composition (Care-vid™): In vitro and in silico contrast. *Pharmaceuticals*, 14(10). <https://doi.org/10.3390/ph14101009>
- Sever, B., Otsuka, M., Fujita, M., & Ciftci, H. (2024). A Review of FDA-Approved Anti-HIV-1 Drugs, Anti-Gag Compounds, and Potential Strategies for HIV-1 Eradication. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 25, Issue 7). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/ijms25073659>
- Singh, A. K., & Das, K. (2022). Insights into HIV-1 Reverse Transcriptase (RT) Inhibition and Drug Resistance from Thirty Years of Structural

- Studies. Viruses, 14(5).  
<https://doi.org/10.3390/v14051027>
- Sloane, J. L., Benner, N. L., Keenan, K. N., Zang, X., Soliman, M. S. A., Wu, X., Dimapasoc, M., Chun, T.-W., Marsden, M. D., Zack, J. A., & Wender, P. A. (2020). Prodrugs of PKC modulators show enhanced HIV latency reversal and an expanded therapeutic window. *PNAS*, 117(20), 10688–10698.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.1919408117/-/DCSupplemental>
- Terefe, E. M., & Ghosh, A. (2022). Molecular Docking, Validation, Dynamics Simulations, and Pharmacokinetic Prediction of Phytochemicals Isolated From *Croton dichogamus* Against the HIV-1 Reverse Transcriptase. *Bioinformatics and Biology Insights*, 16.  
<https://doi.org/10.1177/11779322221125605>
- Terefe, E. M., Okalebo, F. A., Derese, S., Batiha, G. E. S., Youssef, A., Alorabi, M., & Muriuki, J. (2022). Cytotoxicity and anti-HIV activities of extracts of the twigs of *Croton dichogamus* Pax. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 22(1).  
<https://doi.org/10.1186/s12906-022-03532-1>
- Terefe, E. M., Okalebo, F. A., Derese, S., Langat, M. K., Mas-Claret, E., Aljarba, N. H., Alkahtani, S., Batiha, G. E. S., Ghosh, A., El-Masry, E. A., & Muriuki, J. (2022). In vitro anti-HIV and cytotoxic effects of pure compounds isolated from *Croton macrostachyus* Hochst. *Ex Delile*. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 22(1).  
<https://doi.org/10.1186/s12906-022-03638-6>
- Terefe, E. M., Okalebo, F. A., Derese, S., Langat, M. K., Mas-Claret, E., Qureshi, K. A., Jaremko, M., & Muriuki, J. (2022). Anti-HIV Ermiasolides from *Croton megalocarpus*. *Molecules*, 27(20).  
<https://doi.org/10.3390/molecules27207040>
- Tietjen, I., Ngwenya, B. N., Fotso, G., Williams, D. E., Simonambango, S., Ngadjui, B. T., Andersen, R. J., Brockman, M. A., Brumme, Z. L., & Andrae-Marobela, K. (2018). The *Croton megalobotrys* Müll Arg. traditional medicine in HIV/AIDS management: Documentation of patient use, in vitro activation of latent HIV-1 provirus, and isolation of active phorbol esters. *Journal of Ethnopharmacology*, 211, 267–277.  
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.09.038>
- UNAIDS. (2024). Fact sheet 2024 - Latest global and regional HIV statistics on the status of the AIDS epidemic.
- Widodo, A., Widiyanti, P., & Prajogo, B. (2018). Antiviral activity of *justicia gendarussa* Burm.F. leaves against HIV-infected MT-4 cells. *African Journal of Infectious Diseases*, 12(S), 36–43.  
<https://doi.org/10.2101/Ajid.12v1S.4>
- Worarat, C., Pompimon, W., Udomputtimekakul, P., Sukdee, S., Sombutsiri, P., Kuanmuang, N., Suwan, I., Khamyong, Y., Suksabai, C., Artkla, W., Meepowpan, P., & Nuntasaen, N. (2021). In Vitro Screening for Cytotoxic, Anti-bacterial, Anti-HIV1-RT Activities and Chemical Constituents of *Croton fluviatilis*, *Croton acutifolius*, and *Croton thorelii*. *The Natural Products Journal*, 12(2).  
<https://doi.org/10.2174/2210315511666210119125611>
- Xu, W. H., Liu, W. Y., & Liang, Q. (2018). Chemical constituents from *croton* species and their biological activities. In *Molecules* (Vol. 23, Issue 9). MDPI AG.  
<https://doi.org/10.3390/molecules2309233>