

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Indonesia hingga kini masih menghadapi situasi sulit yang diakibatkan oleh *Corona virus* disease sejak tahun 2019 (Covid-19), yang berasal dari Wuhan, China. Pada tahun 2020, *World Health Organization* (WHO) melaporkan bahwa penularan virus ini sangat cepat serta bisa menimbulkan kematian dengan menyebabkan inflamasi pada saluran pernapasan seperti batuk dan pilek serta sesak napas. Menurut Worldometer (2020), kasus Covid-19 pada tahun 2020 sebanyak 2.176.744 orang yang terpapar virus ini serta sebagian meninggal dunia sehingga wabah penyebaran virus ini disebut sebagai pandemi Covid-19 dunia. Berdasarkan data Kemenkes RI hingga 20 Maret 2021 pasien positif Covid-19 di Indonesia mencapai 1.455.788 orang dengan 39.447 pasien meninggal dunia (Kemenkes, 2021).

Menurut Sanders *et al* (2020) *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) merupakan virus Korona penyebab sindrom pernapasan akut berat yang merupakan virus dari keluarga Coronaviridae yang memiliki selubuh (*envelope*). Analisis genomik menunjukkan bahwa SARS-CoV-2 memiliki kemiripan dengan virus Korona terdahulu yaitu SARS-CoV dan *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus* (MERS-CoV) (Islam *et al*, 2020). Potensi terapi anti-coronavirus dapat dibagi menjadi dua kategori tergantung pada targetnya, satu bekerja pada sistem kekebalan manusia atau sel

manusia, dan yang lainnya pada virus *corona* itu sendiri. Dalam hal sistem imun manusia, respon sistem imun bawaan berperan penting dalam mengendalikan replikasi dan infeksi virus *corona*, dan interferon diharapkan dapat meningkatkan respon imun (Omrani *et al*, 2014). Jalur sinyal sel manusia yang diperlukan untuk replikasi virus yang terblokir dapat menunjukkan efek antivirus tertentu. Selain itu, virus sering mengikat protein reseptor pada permukaan sel untuk memasuki sel manusia, misalnya virus SARS mengikat reseptor *Angiotensis-Converting Enzyme 2* (ACE-2) (Ge *et al*, 2013) dan MERS mengikat DPP4 reseptor (Agrawal *et al*, 2015). Terapi yang bekerja pada *coronavirus* itu sendiri termasuk mencegah sintesis RNA virus melalui tindakan pada materi genetik virus, menghambat replikasi virus melalui tindakan pada materi genetik virus, menghambat replikasi virus melalui tindakan pada enzim penting virus, dan memblokir pengikatan virus ke reseptor sel manusia atau menghambat sel-sel virus, serta proses perakitan bertindak melalui beberapa protein struktural.

Beberapa pendekatan pengobatan telah dilakukan dalam usaha penanggulangan wabah Covid-19, salah satunya dengan mencoba beberapa antivirus yang telah terbukti efektif menghambat perkembangan SARS-CoV dan MERS-CoV (Septiana, 2020). Penelitian *in vitro* baru-baru ini telah menemukan bahwa antivirus sintetis seperti Ribavirin aktif sebagai inhibitor PLpro dengan metode pengujian *virtual screening* dan *molecular docking* (Wu *et al.*, 2020). Namun efek samping yang ditimbulkan dari penggunaan Ribavirin

yakni anemia hemolitik, gangguan elektrolit, serta gangguan fungsi hati dan ginjal (Kim *et al.*, 2016).

Pemanfaatan antivirus berbasis produk bahan alam di Indonesia masih jarang dilakukan padahal hal tersebut dapat dipertimbangkan dalam pengobatan Covid-19, dimana alam banyak menyediakan banyak tanaman yang senyawa aktifnya juga dapat digunakan sebagai pengembangan obat termasuk antivirus. Padahal senyawa bahan alam terutama yang berasal dari tumbuhan, merupakan titik awal yang baik untuk inspirasi penemuan obat baru. Menurut Ren *et al* (2020) Pengajuan penggunaan resep obat herbal tradisional telah dilakukan terhadap beberapa pasien Covid-19 di beberapa negara, salah satunya di China. Akan tetapi, masih belum banyak dilakukan penelitian tentang efektivitas penggunaan obat herbal sebagai anti-SARS-CoV-2. Pada penelitian sebelumnya, senyawa *Quercetin* yang dapat ditemukan pada kulit jeruk (*Citrus aurantium*) mempunyai aktivitas penghambatan PLpro dari SARS-CoV (Park *et al*, 2017). PLpro merupakan sistein protease yang dapat dijadikan target antivirus, dimana PLPro tidak hanya bertanggungjawab untuk memproses poliprotein virus, melainkan juga terlibat dalam respon imun terhadap virus sehingga berfungsi sebagai faktor virulensi yang penting bagi virus (Septiana, 2020). Selain itu, *Quercetin* juga berpotensi sebagai RdRp Inhibitor melalui uji *molecular docking* (Felipe *et al.*, 2020). Senyawa *Quercetin* dan kaemferol dalam daun jambu biji dapat berperan sebagai inhibitor PLpro (Nguyen *et al*, 2020; Park *et al*, 2017). Namun masih sangat sedikit ditemukan penelitian mengenai potensi *Quercetin* dalam menghambat 3CLpro maupun *Non*

Structural Protein 3 atau NSP3. Dimana NSP3 atau protein fungsional *coronavirus*, terlibat dalam transkripsi RNA, translasi, sintesis protein, pmerosesan dan modifikasi, replikasi virus, dan infeksi inang, protein-protein itu diantaranya, 3CLpro, PLpro, RdRp dan Helikase yang merupakan target paling penting untuk pengembangan inhibitor molekul kecil karena fungsi biologisnya yang jelek dan situs aktif enzim yang vital. Hal ini merupakan target mencegah sintesis dan replikasi RNA virus (Wu *et al*, 2020).

Tanaman yang dapat digunakan sebagai antivirus adalah tanaman yang mengandung senyawa *quercetin*, kurkumin, kaempferol, dan lain-lain (Park *et al*, 2017 ; Septiana, 2020). *Quercetin* merupakan flavonoid golongan flavonol yang memiliki gugus keto pada atom C-4 dan juga gugus hidroksil pada atom C-3 dan C-5 yang bertetangga (Markham, 1988). Salah satu tanaman yang sangat familiar di masyarakat dan mengandung senyawa kuersetin adalah daun jambu biji dimana daun jambu biji mengandung 1,12% kuersetin (Yuliani dkk, 2015). Sedangkan, menurut penelitian Vargas, dkk (2006), kandungan kuersetin pada daun jambu biji yang telah dewasa adalah 1236 mg/kg.

Menurut Wadood (2013) desain obat menggunakan metode *In Silico Molecular Docking* sangat diminati oleh peneliti karena efisiensi yang tinggi dari segi waktu dan biaya. Menurut Muchtaridi (2017) pendekatan *in silico* mampu mengeksplorasi senyawa dalam aktivitas biologisnya dalam membentuk afinitas ikatan antara ligan dan reseptor. *Molecular docking* dapat menjelaskan karakteristik ligan yang berikatan dengan protein target dan proses biokimia yang terjadi. Peneliti tidak perlu pergi ke laboratorium untuk

melakukan penelitian ini, karena situasi yang tidak memungkinkan untuk dilakukan dengan adanya pandemi Covid-19. Selain itu belum dilakukannya penelitian baik secara *in silico*, *in vivo* maupun *in vitro* mengenai efektivitas *Quercetin* terhadap ketiga protein sekaligus yakni 3CLPro, PLpro, dan NSP3 sebagai anti Covid-19 untuk melihat dengan protein yang mana lebih efektif, sehingga uji *in silico* ini bertujuan sebagai uji pendahuluan untuk melihat mengetahui ada tidaknya potensi *Quercetin* yang terkandung dalam tanaman herbal. Sehingga, penelitian dilakukan secara komputerisasi dengan metode *molecular docking* yang akan diaplikasikan untuk penemuan obat antivirus Covid-19 dari tanaman herbal yang mengandung senyawa *Quercetin*. Hasil akhir *molecular docking* ini dapat diketahui potensi senyawa *Quercetin* dan memprediksi adanya interaksi senyawa *Quercetin* terhadap reseptor 3CLpro, PLpro dan NSP3 pada SARS-Cov-2 sehingga berpeluang sebagai antivirus Covid-19.

Atas dasar alasan tersebut, maka peneliti akan mensimulasikan reseptor 3CLpro, PLpro dan NSP3 dengan senyawa *Quercetin* sebagai antivirus Covid-19 dengan ligan pembanding antivirus ligan *native* yang sudah terbukti mampu menghambat protein penyusun virus Covid-19 tersebut. Reseptor 3CLpro, PLpro dan NSP3 bertindak sebagai target aksi senyawa *Quercetin* yang akan menghambat kinerja dari reseptor tersebut serta meningkatkan manfaat dari tanaman herbal di Indonesia yang mengandung *Quercetin* seperti daun jambu biji, buah jeruk, dan lain-lain yang masih jarang diketahui oleh masyarakat Indonesia. Apabila *Quercetin* dapat berikatan dengan reseptor 3CLpro, PLpro

dan NSP3 maka secara berkelanjutan diharapkan penelitian ini dapat dikembangkan lagi dalam uji *in vitro* maupun *in vivo* sebagai antivirus Covid-19.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian di atas dapat disampaikan rumusan masalah sebagai berikut :

1. Apakah senyawa *Quercetin* memiliki potensi sebagai inhibitor protein PLpro, 3CLpro dan NSP3 virus Covid-19 (SARS-CoV-2) ?
2. Apakah ada perbedaan potensi pengikatan antar *Quercetin*-3CLpro, *Quercetin*-PLpro, dan *Quercetin*-NSP3 ?
3. Bagaimana potensi senyawa *Quercetin* terhadap protein PLpro, 3CLpro dan NSP3 sebagai kandidat obat SARS-CoV-2 ?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Penelitian bertujuan untuk mengkaji potensi *Quercetin* sebagai *PLpro*, *3CLpro* dan *NSP3 inhibitor* pada SARS-CoV-2 melalui penambatan molekul (*molecular docking*).

2. Tujuan Khusus

- a. Untuk mengkaji potensi ikatan senyawa *Quercetin* dengan asam amino PLpro, 3CLpro dan NSP3 pada protein-protein SARS-CoV-2.

- b. Untuk menganalisa perbedaan potensi pengikatan antar *Quercetin*-PLpro, *Quercetin*-3CLpro dan *Quercetin*-NSP3.
- c. Untuk mengkaji skor *docking* paling rendah pengikatan senyawa *Quercetin* dengan asam amino PLpro, 3CLpro dan NSP3 serta ligan *native*.

D. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat, antara lain :

1. Manfaat Teoritis

- a. Untuk mendapatkan informasi interaksi obat / ligan atau interaksi reseptor / protein melalui identifikasi situs aktif yang cocok pada protein, dan mendapatkan geometri terbaik dari kompleks ligan – reseptor yang lebih efektif untuk antivirus Covid-19.
- b. Dapat digunakan sebagai dasar untuk penemuan obat baru secara rasional berbasis struktur dan desain.
- c. Sebagai dasar pengembangan obat baru berbahan alam (kandungan *Quercetin*) pada penelitian tahap pra klinik pada SARS-CoV-2.

2. Manfaat Praktis

Dapat digunakan mendesain obat baru yang lebih hemat biaya, hemat waktu, proses cepat dan otomatis dengan memprediksi konformasi pengikatan molekul ligan (obat) ke situs pengikatan target.