

BAB I PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Sekitar akhir Desember 2019, kasus pertama *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) ditemukan di Wuhan, Provinsi Hubei, Cina, dengan diagnosis awal adalah pneumonia dari etiologi yang tidak diketahui (Rothan dan Byrareddy, 2020). Pasien-pasien tersebut sebagian besar diketahui terinfeksi setelah mengunjungi pasar hewan basah di Kota Wuhan, yang diprediksi sebagai asal muasal COVID-19. Secara global, total kasus COVID-19 yang terkonfirmasi per tanggal 30 April 2020 sebanyak 3.090.445 kasus dengan laporan kematian sebanyak 217.769 orang dari 211 negara, termasuk Indonesia (WHO 2020). Indonesia melaporkan dua orang pasien sebagai kasus pertama dan kedua positif terinfeksi COVID-19 pada 2 Maret 2020 dan pada akhir April 2020 dilaporkan bahwa total kasus COVID-19 yang terkonfirmasi sebesar 10.118 kasus dengan laporan kematian sebanyak 792 orang.

COVID-19, yang sebelumnya dikenal dengan *coronavirus 2019-novel* (2019-nCoV), merupakan infeksi saluran pernafasan yang disebabkan oleh SARS-CoV-2. Virus ini merupakan spesies CoV yang dikelompokkan dalam genus *betacoronavirus* yang utamanya menargetkan sistem pernapasan manusia (Rothan dan Byrareddy, 2020). Urutan genetik SARS-CoV-2 dilaporkan menunjukkan kemiripan sebesar $\geq 70\%$ dengan SARS-CoV. Keduanya juga memiliki reseptor entri sel yang sama, yaitu ACE2 (Li *et al.*, 2020). Perbedaan SARS-CoV dengan SARS-CoV-2 terletak pada protein *Spike* (S) glikoprotein dimana protein S dari SARS-CoV-2 dilaporkan memiliki identitas urutan yang lebih baik dengan afinitas 10–20 kali lipat lebih tinggi dibandingkan dengan protein S dari SARS-CoV saat berikatan dengan ACE2. Hal ini menjadi faktor utama SARS-CoV-2 memiliki virulensi yang cepat (Kannan *et al.*, 2020; Li *et al.*, 2020). Lebih jauh lagi, SARS-CoV-2 merupakan virus RNA yang telah dilaporkan memiliki sifat mutasi sedang hingga tinggi, bila dibandingkan dengan kategori virus RNA untai tunggal lain yang berkaitan secara filogenetik dengan SARS-CoV (Cleaveland *et al.*, 2001; Zhao, 2004; Dhama *et al.*, 2020).

Virulensi SARS-CoV-2 yang tinggi telah memacu para peneliti untuk segera menemukan antivirus SARS-CoV-2. Hal ini karena belum ada obat maupun vaksin yang dinyatakan efektif untuk mengatasi pandemi ini. Manajemen klinis untuk penanganan

COVID-19 saat ini, meliputi pencegahan infeksi, tindakan pengendalian, dan perawatan suportif. Obat-obatan yang diberikan saat ini didasarkan pada virus lain yang serupa, seperti: Interferon (IFN)- α , Ribavirin, dan Remdesivir (Wang *et al.*, 2019; Lu, 2020). Obat lain yang juga digunakan, yaitu obat antimalaria (*chloroquine* dan *hydroxychloroquine*) dengan catatan “*emergency use*”, mengingat obat ini memiliki banyak resiko tertentu dan interaksi dengan obat-obatan lain (FDA, 2020).

Senyawa-senyawa bahan alam, terutama yang berasal dari tumbuhan, merupakan titik awal yang baik untuk inspirasi penemuan obat baru karena mampu menghasilkan berbagai senyawa dengan keragaman struktural dan keanekaragaman kimia yang unik - meliputi: alkaloid, flavonoid, fenol, kalkon, kumarin, lignan, poliketida, alkana, alkena, aromatik sederhana, peptida, terpen, dan steroid- sebagai metabolit obat (Mathur dan Hoskins, 2017; Kumar *et al.*, 2020). Sifat-sifat tersebut dilaporkan dapat menghasilkan efek fisiologis dan farmakologis dalam tubuh dengan mekanisme multi-target yang berinteraksi lebih banyak dengan protein, enzim, dan molekul biologis lainnya sehingga berpotensi mencegah terjadinya resistensi obat dan memiliki lebih sedikit efek samping dibandingkan obat sintesis (Lin *et al.*, 2014; Mathur dan Hoskins, 2017; Pour *et al.*, 2019).

Menurut *World Health Organization* (WHO), lebih dari 30% dari semua spesies tanaman pernah dimanfaatkan untuk tujuan pengobatan sehingga skrining aktivitas farmakologis senyawa-senyawa dari tanaman obat sangat dibutuhkan dalam pengembangan obat baru (Yi *et al.*, 2018). Peran teknologi kimia komputasi (studi *in silico*) telah memberikan kemudahan dalam perancangan obat baru yang rasional karena mampu menggambarkan mekanisme kerja senyawa kandidat obat beserta peran sifat fisikokimianya pada interaksi obat-reseptor (Siswandono dan Soekardjo, 1995). Oleh karena itu, upaya pencarian, penemuan, dan pengembangan obat baru yang aman dan efektif untuk COVID-19 pada penelitian ini diawali dengan melakukan skrining beberapa senyawa antivirus hasil isolasi dari tanaman secara *in silico*. Penelitian-penelitian sebelumnya tentang skrining senyawa antivirus COVID-19 yang berasal dari tanaman telah dilakukan. Namun, peluang menemukan senyawa-senyawa yang mempunyai aktivitas potensial masih diperlukan.

Penelitian ini akan melakukan skrining terhadap tujuh senyawa hasil isolasi dari tanaman yang telah dilaporkan aktif terhadap virus dengan materi genetik RNA, antara lain: chalepin, filantin, hipofilantin, rutin, kuersetin, kurkumin, dan arborinin. Chalepin dan arborinin merupakan senyawa yang diisolasi dari tanaman *Ruta angustifolia* (Rutaceae) dan telah dilaporkan mempunyai aktivitas terhadap HCV (Wahyuni *et al.*,

2014; Wahyuni *et al.*, 2019b). Filantin dan hipofilantin merupakan senyawa yang diisolasi dari tanaman *Phyllanthus niruri* (Phyllanthaceae) dan telah dilaporkan memiliki aktivitas terhadap HBV dan HCV (Tan *et al.*, 2013; Azam dan Ajitha, 2017; Wahyuni *et al.*, 2019a). Adapun senyawa rutin yang diisolasi dari *Prunus domestica* (Rosaceae) dilaporkan memiliki aktivitas terhadap HCV (Bose *et al.*, 2017). Selain itu, rutin juga banyak ditemukan dalam tanaman spesies Ruta dan telah dilaporkan memiliki aktivitas anti-HIV dan *Enterovirus A71* (EV-A71) (Tao *et al.*, 2007; Lalani dan Poh, 2020). Kurkumin yang diisolasi dari tanaman *Curcuma domestica* (Zingiberaceae) telah dilaporkan memiliki aktivitas terhadap HIV dan HCV (Zhou *et al.*, 2011; Wahyuni *et al.*, 2018). Beberapa aktivitas antivirus lainnya yang dimiliki kurkumin, meliputi: *Influenza A Virus* (IAV), virus Zika, dan Ebola (Mathew dan Hsu, 2018). Kuersetin merupakan senyawa yang diisolasi dari tanaman *Psidium guajava* (Myrtaceae) memiliki aktivitas terhadap *Dengue Virus* (DENV) dan IAV (Wu *et al.*, 2015; Pamungkas *et al.*, 2020).

Berdasarkan penelitian sebelumnya, protein virus yang menjadi target pengobatan COVID-19, meliputi: protein S (S1 domain dan S2 subunit), protease utama (*3C-like protease* – 3CL^{pro}, *papain like protease* – PL^{pro}, Helikase, dan *RNA-dependent RNA-polymerase* – RdRp) (Khaerunnisa, 2020; Walls *et al.*, 2020; Wu *et al.*, 2020; Yin *et al.*, 2020). Ligan-ligan yang mempunyai aktivitas terhadap protein target tersebut dapat diperoleh melalui hasil skrining dari *protein data bank* (PDB). Beberapa ligan yang memberikan ikatan dengan protein target, antara lain: N3, Z45617795, dan remdesivir yang bekerja untuk menghambat transkripsi dan replikasi virus. Ligan lainnya, *N-Acetyl-D-Glucosamine* (NAG) yang menargetkan penghambatan pada jalur masuknya virus dan mencegah terjadinya fusi pada sel *host* (Fearon *et al.*, 2020; Jin *et al.*, 2020; Liu *et al.*, 2020; Walls *et al.*, 2020; Yin *et al.*, 2020).

Program komputer *Molegro Virtual Docker* (MVD) versi 6.0 akan digunakan untuk simulasi *docking molecular* dalam penelitian ini. Gambar struktur ligan terpilih dapat diperoleh dari PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>). Sedangkan, reseptor yang dipilih merupakan reseptor yang menargetkan penghambatan pada protease utama (*main protease* – M^{pro}) SARS-CoV-2 yang merupakan bagian krusial dari siklus hidup virus. Struktur reseptor dapat diperoleh melalui *website* RCSB PDB Database (www.rcsb.org) dalam format pdb. Parameter yang digunakan adalah *rerank score*. Nilai ini menunjukkan skor energi yang dibutuhkan ligan untuk berinteraksi dengan reseptor. Bila nilai *rerank score* rendah, maka nilai energi ikatan juga rendah yang menunjukkan adanya interaksi yang stabil dan ikatan yang kuat antara ligan dengan reseptor sehingga diprediksi

senyawa tersebut memiliki potensi untuk dikembangkan menjadi obat baru yang efektif (Thomsen dan Christensen, 2006). Selain itu, interaksi ligan dengan residu asam amino reseptor juga diamati untuk menganalisis stabilitas ikatan yang terjadi.

Panyond *et al.* (2020) menyebutkan bahwa terapi diet dan pengobatan herbal (fitoterapi) telah memberikan bukti nyata sebagai antivirus yang potensial dalam melawan SARS-CoV-2 dan agen pencegahan infeksi COVID-19. Oleh karena itu, hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi aktivitas senyawa bahan alam sebagai antivirus SARS-CoV-2 sehingga dapat dijadikan dasar dalam pengembangan obat untuk COVID-19 yang aman dan efektif di masa mendatang.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah senyawa chalepin, filantin, hipofilantin, rutin, kuersetin, kurkumin, dan arborinin memiliki aktivitas terhadap COVID-19 dengan metode *in silico*?

1.3. Tujuan

1.3.1. Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi aktivitas antivirus COVID-19 berdasarkan hasil skrining dari senyawa chalepin, filantin, hipofilantin, rutin, kuersetin, kurkumin, dan arborinin terhadap COVID-19 dengan metode *in silico*.

1.3.2. Tujuan Khusus

Tujuan khusus dari penelitian ini antara lain:

- a. Melihat interaksi senyawa chalepin, filantin, hipofilantin, rutin, kuersetin, kurkumin, dan arborinin terhadap reseptor 6LU7.
- b. Melihat interaksi senyawa chalepin, filantin, hipofilantin, rutin, kuersetin, kurkumin, dan arborinin terhadap reseptor 5R7Y.

1.4. Manfaat

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumber informasi dan data penunjang dalam mengembangkan antivirus untuk fitoterapi COVID-19 yang aman dan efektif.