

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Covid-19 merupakan penyakit yang disebabkan *coronavirus* jenis baru (*SARS-CoV-2*) di akhir tahun 2019. Pada bulan Desember, wabah ini pertama kali terdeteksi di Wuhan, Provinsi Hubei, China. Sebagian besar pasien pneumonia ini berasal dari pedagang asongan di pasar China Selatan di Wuhan. Pada 7 Januari 2020, para peneliti berhasil menentukan penyebab pneumonia ini, virus corona baru. Organisasi kesehatan dunia secara resmi menamai penyakit ini *Covid-19 (Coronavirus Disease 2019)* dan nama virusnya adalah *SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2)* (Hi.Hamjah *et al* , 2022).

Penelitian yang dilakukan oleh Doremalen *et al* (2020), menunjukkan bahwa *SARS-CoV-2* dapat bertahan selama 72 jam pada permukaan plastik dan *stainless steel*, kurang dari 4 jam pada tembaga dan kurang dari 24 jam pada kardus. Seperti virus corona lain, *SARS-COV-2* sensitif terhadap sinar ultraviolet dan panas. *Covid-19* secara efektif dapat dinonaktifkan dengan pelarut lemak (*lipid solvents*) seperti eter, ethanol, disinfektan yang mengandung klorin, asam peroksiasetat, dan *chloroform* (kecuali klorheksidin) (Kemenkes, 2020).

Gejala *Covid-19* yang biasa dialami bersifat ringan dan muncul secara bertahap. Beberapa orang yang terinfeksi tidak menunjukkan gejala apapun

dan tetap merasa sehat. Gejala *Covid-19* yang paling umum adalah demam, rasa lelah, dan batuk kering. Saat ini telah diketahui bahwa virus ini menggunakan *Angiotensin converting Enzyme 2 (ACE2)* sebagai reseptor untuk menginfeksi manusia (Kemenkes, 2020).

Virus corona dibantu oleh *S (spike)* protein untuk berikatan dengan *ACE2* pada sel inang manusia dan memulai siklus hidupnya dengan bantuan *Main Protease (MPro)* dalam proses replikasinya (Ahkam *et al.*, 2020). Pada Januari 2020, pemerintah China telah memastikan bahwa virus ini dapat menyebar dari manusia ke manusia. Virus ini dapat ditularkan melalui *airborne droplet* dari batuk, bersin dan kontak (Li *et al.*, 2020).

Sampai saat ini tidak ada obat khusus yang tersedia untuk mengobati penyakit ini. Pengobatan tradisional telah memainkan peran positif dalam memerangi *Covid-19*. Beberapa senyawa aktif mulai dilakukan penelitian untuk menangkal virus *Covid-19* salah satunya adalah senyawa kurkumin (Zorofchian Moghadamtousi *et al.*, 2014).

Kurkumin merupakan senyawa aktif dari tanaman kunyit dan temulawak. Senyawa kurkumin memiliki banyak kegunaan seperti pewarna tekstil, obat-obatan herbal, atau produk makanan. Berdasarkan penelitian dilaporkan kurkumin dapat menghambat agregasi trombosit (Prakash *et al.*, 2011), anti-diabetes (Kuroda *et al.*, 2005), anti-tumor (Haddad *et al.*, 2011), efek anti-inflamasi (Yoshiaki Abe *et al.*, 1999), efek *antioxidant* (Yoshiaki Abe *et al.*, 1999), antivirus (Jennings & Parks, 2020).

Penemuan atau pengembangan obat baru sekarang lebih mudah dilakukan. Kemajuan ilmu pengetahuan dan teknologi dapat dijadikan peluang dalam pengembangan atau perancangan obat baru sehingga mulai membatasi perlakuan terhadap hewan uji dikarenakan memakan waktu dan biaya yang besar serta diperlukan adanya kode etik terhadap penggunaan hewan uji. Oleh karena itu, *in silico* mulai dilirik karena kelebihanannya yang murah dan hasilnya yang lebih cepat. *In silico* merupakan metode riset yang memanfaatkan teknologi komputasi dan *database* untuk mengembangkan penelitian lebih lanjut (Makatita *et al.*, 2020).

Metode *in silico* yang sering digunakan yaitu metode *molecular docking*. Program aplikasi dalam kimia komputasi sangat berguna dalam penemuan obat, termasuk pada penelitian *docking* dalam upaya mendesain obat. Salah satu aplikasi yang digunakan adalah *AutoDock Vina* dengan bantuan *Biovia Discovery Studio Visualizer* (Ulya, 2022). Dengan menggunakan metode komputasi dapat membantu skrining secara *in silico* untuk memprediksi apakah kandungan kimia bahan aktif dalam tumbuhan tertentu dapat berpotensi sebagai kandidat antivirus.

Main protease (M^{pro}) disebut juga *3C-like protease* (3CL^{pro}), enzim ini merupakan salah satu enzim yang penting dalam menentukan kelangsungan hidup *CoV*, dengan memediasi replikasi dan transkripsi protein-protein pada virus. Pentingnya peran M^{pro} ini menjadikannya salah satu target penting dalam mendesain antivirus *Covid-19*. Enzim ini teridentifikasi memiliki bobot molekul 33,797 kDa yang ditetapkan melalui spektroskopi massa. (Jin, Du, *et*

al., 2020). M^{pro} memiliki lebih dari 11 situs pembelahan. Inhibisi aktivitas enzim ini akan menyebabkan terhambatnya replikasi virus. Manusia tidak memiliki enzim *protease* yang sama dengan M^{pro} virus ini, maka inhibitor M^{pro} tidak akan menghasilkan efek toksik pada manusia (Zhang, Lin, Sun, Curth, *et al.*, 2020). Berbagai studi *in silico* telah dilakukan untuk menemukan calon molekul yang efektif menghambat *main protease SARS-CoV-2* ini. Inhibisi *main protease* akan menyebabkan terganggunya replikasi dan transkripsi protein non struktural virus, sehingga mengakibatkan kematian virus. Protein Data Bank ID untuk M^{pro} antara lain: 6Y84 (Mirza and Froeyen, 2020), 6Y2G (Zhang, Lin, Sun, Rox, *et al.*, 2020), 6LU7 (Jin, Zhao, *et al.*, 2020), 7BUY (Huang *et al.*, 2020) (Purwaniati, 2020).

Menurut Jin *et al* (2020), enzim *protease* utama (M^{pro}) memiliki peran penting dalam memediasi replikasi dan transkripsi pada virus corona. Penelitian yang dilakukan Jin, mengidentifikasi obat *Covid-19* berdasarkan M^{pro} sebagai target utama (reseptor), dengan bantuan desain obat secara komputasi. Enzim *protease* merupakan target umum yang terkenal dalam mendesain obat virus yang menyerang manusia (Khatami, 2020).

Enzim *protease PDB ID 6LU7*, sebagai protein target potensial untuk pengobatan *Covid-19*. *PDB ID 6LU7* adalah *Protease* utama (M^{pro}) dalam *SARS CoV-2*. *Protease* ini mewakili target potensial untuk menghambat replikasi Coronavirus. M^{pro} dalam Coronavirus sangat penting untuk pematangan proteolitik virus. *PDB ID 6LU7*, sebagai protein target potensial untuk pengobatan *Covid-19*. *PDB ID 6LU7* adalah *Protease* utama (M^{pro})

dalam SARS CoV-2, yang telah disusun dan ditempatkan kembali dalam *Protein Data Bank (PDB)* dan dapat diakses oleh publik sejak awal Februari telah berhasil mengkristal *protease* utama (M^{pro}) *protease* seperti *chymotrypsin* ($3CL^{pro}$) dari *Covid-19*, yang telah disusun dan di posisikan ulang di *Protein Data Bank (PDB)* dan dapat di akses oleh publik. *Protease* ini mewakili target potensial untuk menghambat replikasi Coronavirus. Saat ini, desain dan penemuan obat telah banyak dilakukan dengan bantuan komputer (Adiansyah *et al.*, 2021).

Penelitian sebelumnya oleh Purwandari (2021) melaporkan bahwa *6LU7* diperoleh dari *Protein Data Bank (PDB)* dengan kode *6LU7* merupakan gabungan antar molekul ligan asli *PRD_002214* dengan molekul kantung ikatan enzim *protease 6LU7*. Molekul ligan asli *PRD_002214* dipisahkan dari ikatannya dengan molekul kantung ikatan enzim *protease 6LU7* dengan bantuan *Yasara*. Sehingga diperoleh molekul ligan asli *PRD_002214* yang terpisah dari molekul kantung ikatan enzim *protease 6LU7* (Purwandari *et al.*, 2021).

Semakin rendah *docking score* hasil penambatan secara *in silico*, maka semakin kuat pula interaksi antara molekul senyawa uji dan enzim *protease*. Berdasarkan hasil penelitian oleh Purwandari (2021), molekul senyawa uji kurkuminoid memiliki *docking score* yang lebih tinggi dibandingkan molekul senyawa pembanding lopinavir dan remdesivir terhadap molekul enzim *protease 6LU7*. *Docking* senyawa kurkuminoid menggunakan program *PLANTS* diperoleh 6 residu yaitu *Cys 160, Tyr 161, Ile 106, Met 130, Phe 112,*

Tyr 182 dari senyawa *Curcumin Glucurinoide*, *Curcumin (keto)* dan pembanding obat lopinavir dan remdesivir. Terjadi ikatan hidrogen, untuk asam amino yang berinteraksi pada ikatan ligan reseptor. *Docking score* yang diperoleh memberikan informasi bahwa senyawa kurkuminoid dapat menghambat enzim *protease SARS-CoV-2 6LU7* atau tidak.

Berdasarkan latar belakang diatas, maka peneliti tertarik untuk mengetahui seberapa besar interaksi senyawa kurkuminoid terhadap enzim *main protease 6LU7* dari *SARS-CoV-2*. Sedangkan peneliti menggunakan aplikasi *PyRx* dan *Biovia Discovery Studio* untuk memperoleh *docking score* dari masing-masing konformasi dari molekul senyawa derivat kurkuminoid pada kantung ikatan enzim *protease 6LU7*. Penelitian sebelumnya molekul senyawa pembanding yang digunakan sebagai pembanding pada uji aktivitas penghambatan senyawa kurkuminoid terhadap molekul enzim *protease 6LU7* adalah lopinavir dan remdesivir. Sedangkan peneliti menggunakan senyawa pembanding favipiravir (Levani *et al.*, 2021).

1.2 Rumusan Masalah

Adapun rumusan masalah dalam penelitian ini adalah:

- a. Apakah senyawa kurkuminoid memenuhi syarat hukum *Lipinski Rule of Five*?
- b. Apakah senyawa kurkuminoid memiliki kemampuan sebagai antivirus *SARS-CoV-2*?

1.3 Tujuan Penelitian

Adapun tujuan dari penelitian ini adalah:

- a. Untuk mengetahui senyawa kurkuminoid yang memenuhi syarat hukum *Lipinski Rule of Five*.
- b. Untuk mengetahui senyawa kurkuminoid yang memiliki kemampuan sebagai antivirus *SARS-CoV-2*.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi Peneliti

Penelitian ini dapat menambah pengetahuan penulis tentang penggunaan obat pada penderita *Covid-19*.

1.4.2 Bagi Universitas Sahid Surakarta

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumber atau referensi di Universitas Sahid Surakarta khususnya program studi Farmasi dalam melakukan pengembangan penelitian selanjutnya mengenai *Covid-19*

