

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Covid 19**

*Covid19* 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)* (Levani *et al.*, 2021).

*SARS-CoV-2* adalah virus dari genus *Betacoronavirus*. Awalnya telah diketahui bahwa genus ini memiliki empat strain yaitu *HKU1*, *MERS-CoV*, *OC43*, dan *SARS-CoV*. Namun telah dikonfirmasi bahwa *SARS-CoV-2* merupakan strain kelima dari genus ini yang dapat menyebabkan pneumonia (Yu *et al.*, 2020). Umumnya pasien yang terinfeksi virus ini memiliki gejala seperti batuk kering, sakit tenggorokan, demam, dan sesak nafas (Sohrabi *et al.*, 2020). Pengurutan genetika virus ini mengindikasikan bahwa virus ini berjenis *Betacoronavirus* yang terkait erat dengan virus *SARS* (Letko dkk., 2020).

Penyebaran dan transmisi *Covid-19* sangat cepat sehingga *WHO (World Health Organization)* menetapkan *Covid-19* sebagai kasus pandemi global. *Coronavirus* termasuk ke dalam keluarga besar dari virus yang dapat menimbulkan penyakit mulai dari gejala ringan sampai gejala berat. Ada setidaknya dua jenis *coronavirus* yang diketahui menyebabkan penyakit yang dapat menimbulkan gejala berat seperti *Middle East Respiratory Syndrome (MERS)* dan *Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)*. *Covid-19* merupakan penyakit jenis baru yang sebelumnya belum pernah diidentifikasi pada manusia. Terjadinya *Covid-19* ini disebabkan oleh virus yang dinamakan dengan *SARS-CoV-2* (Levani *et al.*, 2021).

Penelitian menyebutkan bahwa *SARS* ditransmisikan dari jenis kucing luwak (*civet cats*) ke manusia dan *MERS* ditransmisikan dari unta ke manusia. Adapun hewan yang menjadi sumber penularan penyakit *Covid-19* masih belum diketahui (WHO, 2022).

## 2.2 Virologi

Virus *Corona* merupakan virus *RNA* dengan ukuran partikel 60-140 nm. Penelitian yang dilakukan oleh (Zhu *et al.*, 2020) mencari agen penyebab terjadinya wabah di Wuhan dengan memanfaatkan rangkaian genom *2019-nCoV*, yang berhasil diisolasi dari pasien yang terinfeksi di Wuhan. Rangkaian genom *2019-nCoV* kemudian dibandingkan dengan *SARS-CoV* dan *MERS-CoV*. Hasilnya, beberapa rangkaian genom *2019-nCoV* yang diteliti nyaris identik satu sama lain dan *2019-nCoV* berbagai rangkaian genom yang lebih

homolog dengan *SARS-CoV* dibanding dengan *MERS-CoV*. Penelitian lebih lanjut oleh (Xu *et al.*, 2020) dilakukan untuk mengetahui asal dari *2019-nCoV* dan hubungan genetiknya dengan virus *Corona* lain dengan menggunakan analisis filogenetik. Hasil penelitiannya menunjukkan bahwa *2019-nCoV* termasuk dalam genus *Betacoronavirus*.

Penelitian serupa untuk mengetahui agen penyebab wabah di Wuhan juga dilakukan oleh (Zhu *et al.*, 2020) Hasil mikroskop elektron dari partikel unta negatif menunjukkan bahwa morfologi virus umumnya berbentuk bola dengan beberapa pleomorfisme. Diameter virus bervariasi antara 60-140 nm. Partikel virus memiliki protein *spike* yang cukup khas, yaitu sekitar 9-12 nm dan membuat penampakan virus mirip seperti korona matahari.

Hasil analisis filogenetik yang dilakukan oleh Zhu dkk., (2020) menunjukkan hasil yang sama dengan penelitian oleh Xu dkk., (2020), bahwa virus ini masuk dalam genus *Betacoronavirus* dengan subgenus yang sama dengan virus *Corona* yang menyebabkan wabah *Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)* pada 2002-2004 silam, yaitu *Sarbecovirus*. *International Virus Classification Commission* menamakan agen kausatif ini sebagai *SARS-CoV-2* (Lingeswaran *et al.*, 2020).

Mekanisme virulensi virus *Corona* berhubungan dengan protein struktural dan protein non struktural. Virus *Corona* menyediakan *messenger RNA (mRNA)* yang dapat membantu proses translasi dari proses replikasi/transkripsi. Gen yang berperan dalam proses replikasi/transkripsi ini mencakup 2/3 dari rangkaian *RNA 5'* dan dua *Open Reading Frame (ORF)*

yang tumpang tindih, yaitu *ORF1a* dan *ORF1b*. Dalam tubuh inang, virus *Corona* melakukan sintesis poliprotein *1a/1ab* (*pp1a/pp1ab*). Proses transkripsi pada sintesis *pp1a/pp1ab* berlangsung melalui kompleks replikasi-transkripsi di vesikel membran ganda dan juga berlangsung melalui sintesis rangkaian *RNA* subgenomik. Terdapat 16 protein non struktural yang dikode oleh *ORF*. Bagian 1/3 lainnya dari rangkaian *RNA* virus, yang tidak berperan dalam proses replikasi/transkripsi, berperan dalam mengkode 4 protein struktural, yaitu protein *S* (*spike*), protein *E* (*envelope*), protein *M* (*membrane*), dan protein *N* (*nucleocapsid*) (Gennaro *et al.*, 2020).

Jalan masuk virus ke dalam sel merupakan hal yang esensial untuk transmisi. Seluruh virus *Corona* mengkode glikoprotein permukaan, yaitu protein *spike* (protein *S*), yang akan berikatan dengan reseptor inang dan menjadi jalan masuk virus ke dalam sel. Untuk genus *Betacoronavirus*, terdapat domain *receptor binding* pada protein *S* yang memediasi interaksi antara reseptor pada sel inang dan virus. Setelah ikatan itu terjadi, *protease* pada inang akan memecah protein *S* virus yang selanjutnya akan menyebabkan terjadinya fusi peptida *spike* dan memfasilitasi masuknya virus ke dalam tubuh inang (Letko *dkk.*, 2020).

### 2.3 Patogenesis *Covid 19*

Virus dapat melewati membran mukosa, terutama mukosa nasal dan laring, kemudian memasuki paru-paru melalui traktus respiratorius. Selanjutnya, virus akan menyerang organ target yang mengekspresikan *Angiotensin*

*Converting 10 Enzyme 2 (ACE2)*, seperti paru-paru, jantung, sistem renal dan traktus gastrointestinal. Protein S pada *SARS-CoV-2* memfasilitasi masuknya virus *corona* ke dalam sel target. Masuknya virus bergantung pada kemampuan virus untuk berikatan dengan *ACE2*, yaitu reseptor membran ekstraselular yang diekspresikan pada sel epitel (Hidayani, 2020). Penempelan serta masuknya virus ke sel host diperantarai oleh protein S. protein S berikatan dengan reseptor enzim *ACE2* pada plasma membran sel tubuh manusia. Saat di dalam sel, virus menduplikasi materi genetik dan protein yang dibutuhkan selanjutnya membentuk virion baru di permukaan sel. Kemudian virus ini mengeluarkan genom *RNA* ke dalam sitoplasma dan golgi sel dan ditranslasikan membentuk dua lipoprotein dan protein struktural untuk bisa bereplikasi. Setelah itu, genom virus akan mulai bereplikasi. Glikoprotein pada selubung virus yang baru terbentuk masuk ke dalam golgi sel. Terjadi pembentukan nukleokapsid tersusun dari genom *RNA* dan protein nukleokapsid. Partikel virus akan tumbuh ke dalam retikulum endoplasma dan golgi sel. Pada tahap akhir, vesikel yang mengandung partikel virus akan bergabung dengan membran plasma untuk melepaskan komponen virus yang baru. Masa inkubasi virus sampai muncul penyakit berkisar antara 3-7 hari (Hidayani, 2020).

Protein S pada *SARS-CoV-2* dan *SARS-CoV* memiliki struktur tiga dimensi yang hampir identik pada domain *receptor-binding*. Protein S pada *SARS-CoV* memiliki afinitas ikatan yang kuat dengan *ACE2* pada manusia. Setelah virus masuk ke dalam sel, genom *RNA* virus akan dikeluarkan ke sitoplasma sel dan ditranslasikan menjadi dua poliprotein dan protein struktural.

Selanjutnya, genom virus yang baru terbentuk masuk ke dalam retikulum endoplasma atau golgi sel. Terjadi pembentukan nukleokapsid yang tersusun dari genom *RNA* dan protein nukleokapsid. Partikel virus akan tumbuh ke dalam retikulum endoplasma dan golgi sel. Pada tahap akhir, vesikel yang mengandung partikel virus akan bergabung dengan membran plasma untuk melepaskan komponen virus yang baru (Effendi & Widiastuti, 2014).

Pada analisis lebih lanjut, ditemukan bahwa *SARS-CoV-2* memiliki pengenalan yang lebih baik terhadap *ACE2* pada manusia dibandingkan dengan *SARS-CoV*. Periode inkubasi untuk *Covid-19* antara 3-14 hari. Ditandai dengan kadar leukosit dan limfosit yang masih normal atau sedikit menurun, serta pasien belum merasakan gejala. Selanjutnya, virus mulai menyebar melalui aliran darah, terutama menuju ke organ yang mengekspresikan *ACE2* dan pasien mulai merasakan gejala ringan. Empat sampai tujuh hari dari gejala awal, kondisi pasien mulai memburuk dengan ditandai oleh timbulnya sesak, menurunnya limfosit, dan perburukan lesi di paru. Jika fase ini tidak teratasi, dapat terjadi *Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)*, sepsis, dan komplikasi lain. Tingkat keparahan klinis berhubungan dengan usia (di atas 70 tahun), komorbiditas seperti diabetes, penyakit paru obstruktif kronis (PPOK), hipertensi, dan obesitas. *System imun innate* dapat mendeteksi *RNA* virus melalui *RIG-Ilike receptors*, *NOD-like receptors*, dan *Tolllike receptors*. Hal ini selanjutnya akan menstimulasi produksi *interferon (IFN)*, serta memicu munculnya efektor antiviral seperti sel *CD8+*, sel *Natural Killer (NK)*, dan makrofag. Infeksi dari *Betacoronavirus* lain, yaitu *SARS-CoV* dan *MERS-CoV*,

dicirikan dengan replikasi virus yang cepat dan sel epitel respirasi yang selanjutnya diikuti oleh peningkatan kadar sitokin proinflamasi seiring dengan progres penyakit (Hidayani, 2020).

Seperti diketahui bahwa transmisi utama dari *SARS-CoV-2* adalah melalui *droplet*. Akan tetapi, ada kemungkinan terjadinya transmisi melalui *fekal-oral*. Penelitian oleh Zhu dkk., (2020) menunjukkan bahwa dari 73 pasien yang dirawat karena *Covid-19*, terdapat 53,42% pasien yang diteliti positif *RNA SARS-CoV-2* pada fesesnya. Bahkan, 23,29% dari pasien tersebut tetap terkonfirmasi positif *RNA SARS-CoV-2* pada fesesnya meskipun pada sampel pernafasan sudah menunjukkan hasil negatif. Lebih lanjut, penelitian juga membuktikan bahwa terdapat ekspresi *ACE2* yang berlimpah pada sel *glandular gaster, duodenum, dan epitel rektum*, serta ditemukan protein nukleokapsid virus. Hal ini menunjukkan bahwa *SARS-CoV-2* juga dapat menginfeksi saluran pencernaan dan berkemungkinan untuk terjadi transmisi melalui *fekal-oral* (Lingeswaran *et al*, 2020).

## **2.4 Etiologi Covid 19**

Penyebab dari *Covid-19* adalah infeksi *SARS-CoV-2*. *Coronavirus* termasuk dalam ordo *Nidovirales*, keluarga *Coronaviridae*, berkapsul, tidak bersegmen, berbentuk seperti bulat atau elips, memiliki genom *RNA* yang sangat panjang dan merupakan virus positif *RNA*. Terdapat tujuh tipe yang menginfeksi manusia, yaitu lima *Betacoronavirus* yaitu *OC43, HKUI, Middle East Respiratory Syndrome- Related Coronavirus (MERS-CoV), SARS-CoV*

dan SARS-CoV-2 serta dua *Alphacoronavirus* (229E dan NL63) (Hidayani, 2020).

*Coronavirus* adalah virus RNA dengan ukuran partikel 120-160 nm. Virus ini utamanya menginfeksi hewan, termasuk di antaranya adalah kelelawar dan unta. *Coronavirus* yang menjadi etiologi *Covid-19* termasuk dalam genus *Betacoronavirus*. Hasil analisis filogenetik menunjukkan bahwa virus ini masuk dalam subgenus yang sama dengan *Coronavirus* yang menyebabkan wabah *Severe Acute Respiratory Illness* (SARS) pada 2002-2004 silam, yaitu *Sarbecovirus*. Atas dasar ini, *International Committee on Taxonomy of Viruses* mengajukan nama SARS-CoV-2 (Letko dkk., 2020).

Pada laporan ilmiah virus *corona* digambarkan berbentuk mahkota. Bentuk ini kombinasi *envelope* dan protein *spike*. Berdasarkan hasil analisis filogenetik virus ini masuk dalam subgenus yang sama dengan *Coronavirus* yang menjadi penyebab wabah SARS pada tahun 2002 yaitu *Sarbecovirus*. Posisi taksonomi dari SARS-CoV-2 bervariasi dan belum ada kesepakatan posisi taksonomi yang tepat. Berdasarkan, analisis pada struktur virus terdapat empat bagian utama: *envelope*, *spike*, *core*, dan *ssRNA+*. Terdapat 4 struktur protein utama yang terdiri dari protein N (*nukleokapsid*), glikoprotein M (*membran*), glikoprotein S (*spike*), protein E (*selubung*) (Hi.Hamjah *et al.*, 2022).



## 2.5 Epidemiologi Covid 19

Tanggal 11 maret 2020, *WHO* menyatakan bahwa infeksi *SARS-CoV-2* sebagai pandemi dan hingga tanggal 15 Juni 2020 tercatat 7.805.148 kasus di seluruh dunia. Tanggal 17 November 2021, sudah mencapai sebanyak 255 juta kasus. Angka kematian di dunia sebanyak lebih dari 5,12 juta. Thailand menjadi negara terbanyak terkonfirmasi pandemi *Covid-19* dari tanggal 13 Januari 2020 hingga 15 Juni 2020 (Letko *et al.*, 2020).

Tanggal 2 Maret 2020 sebanyak 2 penderita terkonfirmasi terkena infeksi *Coronavirus* yang berasal dari Jakarta. Hingga 17 November 2021, tercatat sudah lebih dari 4,25 juta kasus dengan angka kematian sebanyak 144 ribu. Terdapat 24 provinsi yang terjangkit *Covid-19* yaitu Jakarta, Banten, Bali, Yogyakarta, Jawa Barat, Jawa Tengah, Jawa Timur, Jambi, Kalimantan Barat, Kalimantan Timur, Kalimantan Selatan, Kalimantan Tengah, Kepulauan Riau, Sumatera Selatan, Sumatera Utara, Nusa Tenggara Barat, Sulawesi Tenggara, Sulawesi tana, Sulawesi Selatan, Lampung, Riau, Maluku Utara, Maluku dan Papua. Hingga pada tahun 2022 total kasus mencapai 6,48 juta (Taroeno., 2022).

Masa terjadinya infeksi primer selesai, perkembangan cepat menjadi penyakit intra-torakal lebih sering terjadi pada anak dibanding pada orang dewasa. Foto toraks mungkin dapat memperlihatkan gambaran limfadenopati intratorakal dan infiltrat pada lapang paru. Tuberkulosis *post primer* biasanya mempengaruhi parenkim paru namun dapat juga melibatkan organ tubuh lain. Karakteristik dari dari tuberkulosis *post primer* adalah ditemukannya kavitas

pada lobus superior paru dan kerusakan paru yang luas. Pemeriksaan sputum biasanya menunjukkan hasil yang positif dan biasanya tidak ditemukan limfadenopati intratorakal (Kemenkes, 2020).

## 2.6 Manifestasi Klinis *Covid-19*

Spektrum klinis *Covid-19* beragam, mulai dari asimtomatik, gejala sangat ringan, hingga kondisi klinis yang dikarakteristikan dengan kegagalan respirasi akut yang mengharuskan penggunaan ventilasi mekanik dan support di *Intensive Care Unit (ICU)*. Ditemukan beberapa kesamaan manifestasi klinis antara infeksi *SARS-CoV-2* dan infeksi *Betacoronavirus* sebelumnya, yaitu *SARS-CoV* dan *MERS-CoV*. Beberapa kesamaan tersebut diantaranya demam, batuk kering, gambaran opasifikasi *ground-glass* pada foto toraks (Gennaro *et al*, 2020).

Gejala klinis umum yang terjadi pada pasien *Covid-19*, diantaranya yaitu demam, batuk kering, dispnea, fatigue, nyeri otot, dan sakit kepala (Lapostolle dkk., 2020; Lingeswaran dkk., 2020). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Huang dkk., (2020), gejala klinis yang paling sering terjadi pada pasien *Covid-19* yaitu demam (98%), batuk (76%), dan myalgia atau kelemahan (44%). Gejala lain yang terdapat pada pasien, namun tidak begitu sering ditemukan yaitu produksi sputum (28%), sakit kepala 8%, batuk darah 5%, dan diare 3%. Sebanyak 55% dari pasien yang diteliti mengalami dispnea.

Gejala klinis yang melibatkan saluran pencernaan juga dilaporkan oleh Letko dkk. (2020). Sakit abdominal merupakan indikator keparahan pasien

dengan infeksi *Covid-19*. Sebanyak 2,7% pasien mengalami sakit abdominal, 7,8% pasien mengalami diare, 5,6% pasien mengalami mual dan muntah.

Manifestasi neurologis pada pasien *Covid-19* harus senantiasa dipertimbangkan. Meskipun manifestasi neurologis tersebut merupakan presentasi awal. Virus *Corona* dapat masuk pada sel yang mengekspresikan *ACE2*, yang juga diekspresikan oleh sel neuron dan sel glial (Ahkam *et al.*, 2020). Pada penelitian ini didapatkan seorang pasien wanita 78 tahun terkonfirmasi *Covid-19* mengalami *focal status epilepticus* sebagai presentasi awal. Pasien memiliki riwayat status epileptikus pada dua tahun sebelumnya, akan tetapi pasien rutin diterapi dengan asam valproat dan levetiracetam dan bebas kejang selama lebih dari dua tahun. Tidak ada gejala saluran pernapasan seperti pneumonia dan pasien tidak membutuhkan terapi oksigen. Penelitian ini juga menunjukkan manifestasi neurologis pada pasien terkonfirmasi *Covid-19* yaitu status epileptikus pada pasien lelaki usia 8 tahun dengan riwayat *ADHD* dan riwayat kejang sebelumnya.

*CT toraks* pada pasien dengan *Covid-19* pada umumnya memperlihatkan opasifikasi groundglass dengan atau tanpa gabungan abnormalitas. *CT toraks* mengalami abnormalitas bilateral, distribusi perifer, dan melibatkan lobus bawah. Penebalan pleural, efusi pleura, dan limfadenopati merupakan penemuan yang jarang didapatkan (Gennaro dkk., 2020).

Individu yang terinfeksi namun tanpa gejala dapat menjadi sumber penularan *SARS-CoV-2* dan beberapa diantaranya mengalami progres yang cepat, bahkan dapat berakhir pada *ARDS* dengan *case fatality rate* tinggi (Meng

dkk., 2020). Penelitian yang dilakukan oleh Meng dkk., (2020) menunjukkan bahwa dari 58 pasien tanpa gejala yang dites positif *Covid-19* pada saat masuk RS, seluruhnya memiliki gambaran *CT-Scan toraks* abnormal. Penemuan tersebut berupa gambaran opasitas *ground-glass* dengan distribusi perifer, lokasi unilateral, dan paling sering mengenai dua lobus paru.

## **2.7 Senyawa Kurkuminoid**

### **2.7.1 Kurkumin**

Kurkumin adalah senyawa alami yang dapat ditoleransi dengan baik pada manusia, bahkan pada konsentrasi tinggi (Ahkam *et al.*, 2020). Jadi, kombinasinya dengan obat yang sudah disetujui untuk digunakan tampak logis. Kurkumin adalah senyawa alami yang dapat ditoleransi dengan baik pada manusia, bahkan pada suhu tinggi. Jadi, kombinasinya dengan obat-obatan yang sudah ada disetujui untuk digunakan tampak logis.

Telah banyak bukti yang berkembang terkait potensi antivirus dari senyawa herbal (Kusuma Dewi & Amelia Riyandari, 2020). Dalam hal ini, penggunaan fitokimia telah diperhatikan karena latar belakang kemanjuran dan keamanannya berdasarkan laporan *etnomedis*. Selain itu, penyelidikan farmakologi modern dan uji klinis telah mengungkap banyak aktivitas farmakologis untuk fitokimia terpilih. Kurkumin, bahan bioaktif kunyit adalah contoh fitokimia yang baik dengan mode aksi multimekanistik. kurkumin sudah disetujui oleh *Food and Drug*

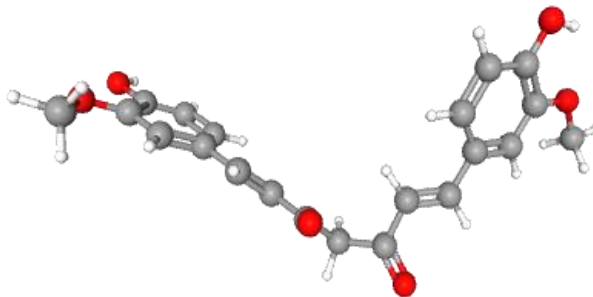
*Administration (FDA) AS*. Lebih dari 300 uji klinis telah melaporkan efek perlindungan yang menguntungkan dari kurkumin terhadap berbagai penyakit termasuk penyakit inflamasi, penyakit saraf, penyakit kardiovaskular, penyakit paru-paru, penyakit metabolisme, penyakit hati, dan kanker (Levani *et al.*, 2021). Kurkumin telah menunjukkan aktivitas antivirus terhadap beberapa virus yang berbeda, dan bisa menjadi pilihan terapi untuk pengelolaan infeksi *Covid-19*. Semua hipotesis yang disebutkan dalam ulasan ini didasarkan pada premis bahwa respons imun terhadap *Covid-19* serupa dengan virus *corona* lainnya, yang harus dikonfirmasi oleh studi dimasa depan terkait *SARS-CoV-2*.

Telah terbukti bahwa pengobatan kurkumin dapat memodifikasi struktur protein permukaan virus, sehingga menghalangi masuknya virus dan virus *budding*. Selanjutnya, kurkumin memiliki efek pada protein membran dengan memodulasi karakteristik lapisan ganda lipid inang menggunakan *docking molecular* dengan reseptor target termasuk protease *SARS-CoV-2*, lonjakan glikoprotein *RBD*, dan *PD-ACE2*, yang diyakini berpartisipasi dalam infeksi virus dibandingkan dengan ligan atau obat yang dikenal sebagai referensi. Hasilnya menunjukkan bahwa beberapa senyawa seperti kurkumin dapat mengikat reseptor target (Letko dkk, 2021).

Analisis *in vitro* menunjukkan efek antivirus kurkumin terhadap virus *SARS-CoV* dalam sel *Vero-E6*, polifenol alami ini dapat menghambat replikasi virus pada konsentrasi 3-10 M (Hidayani, 2020).

Berdasarkan data tersebut mengenai aktivitas antivirus, para peneliti yang menggunakan model prediksi *in silico* mengevaluasi potensi kurkumin terhadap protein pengikat *SARS-CoV-2* dan reseptor selulernya. Glikoprotein *SARS-CoV-2* bertanggung jawab atas interaksi antara virus dan sel inang, mendorong fusi dan internalisasi virus melalui reseptor *ACE2*. Dengan demikian, baik glikoprotein S dan *ACE2* adalah target potensial untuk pengobatan *Covid-19*. Analisis *in silico* menunjukkan bahwa kurkumin memiliki afinitas tinggi untuk berinteraksi dengan glikoprotein S melalui pembentukan enam ikatan hidrogen (Ahkam *et al*, 2020).

*SARS-CoV* dan *MERS-CoV* mengkodekan *papain-like protease* (*PLPs*) yang dapat menghambat respon imun. Obat yang saat ini dicoba untuk penanganan *Covid-19* adalah *protease inhibitor* yang utamanya bekerja pada *main protease* (*Mpro*). *Beta CoV* menerapkan *protease* untuk membelah protein struktural penting dari sel inang selama pembentukan virus. *Inhibitor protease* telah dikembangkan untuk menghambat perkembangbiakan virus seperti *HIV-AIDS*, *MERS*, dan *SARS*. Terdapat peran beberapa fitokimia senyawa seperti kurkumin yang berpotensi menghambat infeksi *Covid-19* dengan *docking molecular*. Kurkumin menunjukkan energi ikat dan konstanta penghambatan yang relatif rendah. Mereka berpendapat bahwa kurkumin berpotensi memiliki efek penghambatan terhadap *Covid-19 Mpro* dan berpotensi sebagai agen terapeutik (Hidayani, 2020).



Gambar 2.1 Kurkumin (*1E,6E*)-1,7-bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)hepta-1,6-diene-3,5-dione (Puteri, 2020).

### 2.7.2. *Bisdemethoxycurcumin*

Sifat kimia kurkuminoid yang menarik adalah sifat perubahan warna akibat perubahan *pH* lingkungan. Dalam suasana asam, kurkuminoid berwarna kuning atau kuning jingga, sedangkan dalam suasana basa berwarna merah. Keunikan lain terjadi pada sifat kurkumin dalam suasana basa, karena selain terjadi proses disosiasi, pada suasana basa kurkumin dapat mengalami degradasi membentuk asam ferulat dan feruloilmetan. Degradasi ini terjadi bila kurkumin berada dalam lingkungan *pH* 8,5 – 10,0 dalam waktu yang relatif lama, walaupun hal ini tidak berarti bahwa dalam waktu yang relatif singkat tidak terjadi degradasi kurkumin, karena proses degradasi sangat dipengaruhi juga oleh suhu lingkungan. Salah satu hasil degradasi, yaitu feruloilmetan mempunyai warna kuning coklat yang akan mempengaruhi warna merah yang seharusnya terjadi. Sifat kurkuminoid

lain yang penting adalah aktivitasnya terhadap cahaya. Bila kurkumin terkena cahaya, akan terjadi dekomposisi struktur berupa siklisasi kurkumin atau terjadi degradasi struktur (Puteri, 2020).

Kurkuminoid merupakan unsur non zat gizi yang mempunyai sifat atau karakteristik yaitu senyawa khas dari kurkumin (*flavour*) yang berwarna kuning dan bersifat aromatik, terdiri dari campuran kurkumin, demetoksikurkumin, dan bidesmetoksikurkumin sehingga apabila digunakan dalam makanan atau minuman dapat berfungsi sebagai pewarna makanan atau minuman yaitu memberikan warna kuning sekaligus aroma, bau dan rasa khas pada makanan dan minuman. Sedangkan dalam bidang kesehatan, kurkuminoid bermanfaat sebagai senyawa antioksidan yang dapat menangkal atau melokalisir radikal bebas (karsinogenik) akibat mengkonsumsi makanan yang kurang sehat, sehingga kurkuminoid mempunyai efek antirematik dalam pengobatan secara tradisional. Namun demikian, dimungkinkan penggunaan kurkuminoid terlalu banyak pada makanan atau minuman akan menyebabkan warna makanan dan minuman semakin tajam yaitu kuning seperti warna kuningnya temulawak, aroma dan bau yang semakin tajam yaitu seperti aroma dan baunya temulawak, dan rasa getir atau pahit semakin tajam yaitu seperti rasa getir dan pahitnya temulawak, sehingga dapat mengurangi penerimaan masyarakat (Hi Hamjah *et al.*, 2022).

Hasil penelitian Letko (2020) kurkuminoid rimpang temulawak berkhasiat menetralkan racun, menghilangkan rasa nyeri sendi, menurunkan

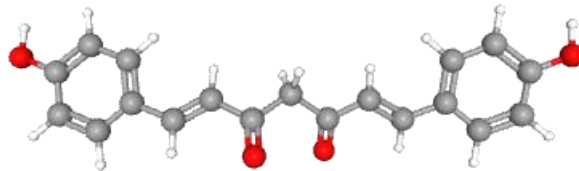


kadar kolesterol darah, mencegah pembentukan lemak dalam sel hati dan sebagai antioksidan. Secara kimiawi, kurkuminoid pada rimpang temulawak merupakan turunan dari diferuloilmetan yakni senyawa dimetoksi diferuloilmetan (kurkumin) dan monodesmetoksi diferuloilmetan (demetoksikurkumin).

Kurkuminoid terdiri dari senyawa kurkumin, demetoksikurkumin, dan bisdemetoksikurkumin. Pada salah satu senyawa kurkuminoid yaitu kurkumin, berperan sebagai pigmen utama dari ketiga golongan kurkuminoid dan mengalami degradasi di bawah kondisi asam, basa, pengoksidasian, dan pencahayaan (Ahkam *et al.*, 2020).

Bisdemetoksikurkumin adalah senyawa bahan aktif utama dari *Curcumae Longae Radix* yang memiliki efek antioksidan dan anti-inflamasi yang baik. *Bis-demethoxycurcumin* adalah salah satu dari tiga kurkuminoid kunyit dan menunjukkan aktivitas antioksidan yang baik dan telah banyak digunakan sebagai suplemen makanan dalam bentuk kurkuminoid. *Bis-demethoxycurcumin* adalah beta-diketon yang merupakan metana di mana dua hidrogennya tersubstitusi oleh gugus *4-hidroksisinamoil*. Ini memiliki peran sebagai metabolit dan inhibitor *EC 3.2.1.1 (alpha-amylase)*. Ini adalah beta-diketon, polifenol, enon dan diarilheptanoid. Ini secara fungsional terkait dengan asam *4-coumaric*.

Struktur bisdemetoksikurkumin ditampilkan pada gambar 2.



**Gambar 2.2** *Bis-demethoxycurcumin (1E,6E)-1,7-bis(4-hydroxyphenyl)hepta-1,6-diene-3,5-dione (Puteri, 2020).*

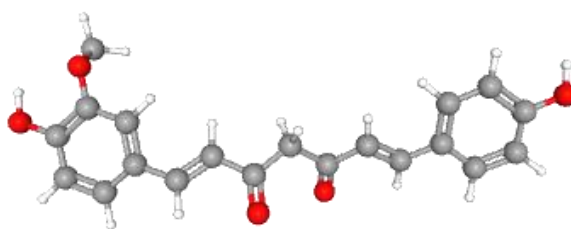
### 2.7.3 *Demethoxycurcumin*

Kurkuminoid yang merupakan zat utama yang berwarna kuning dalam temulawak telah diketahui memiliki banyak manfaat di bidang kesehatan dan makanan. Bahan ini dapat diisolasi dari bahan segar atau simplisia kering melalui ekstraksi. kurkuminoid bermanfaat sebagai senyawa antioksidan yang dapat menangkal atau melokalisir radikal bebas (karsinogenik) akibat mengkonsumsi makanan yang kurang sehat, sehingga kurkuminoid mempunyai efek antirematik dalam pengobatan secara tradisional (Hidayani, 2020).

Kurkuminoid terdiri dari senyawa kurkumin, demetoksikurkumin, dan bisdemetoksikurkumin. Pada salah satu senyawa kurkuminoid yaitu kurkumin, berperan sebagai pigmen utama dari ketiga golongan

kurkuminoid dan mengalami degradasi di bawah kondisi asam, basa, pengoksidasian, dan pencahayaan (Hidayani, 2020)

Demetoksikurkumin adalah beta-diketon yaitu kurkumin yang salah satu gugus metoksinya digantikan oleh hidrogen. Itu ditemukan *di Curcuma zedoaria* dan *Etingera elatior*. Ini memiliki peran sebagai metabolit, agen antineoplastik dan agen anti-inflamasi. Ini adalah polifenol, beta-diketon, enon dan diarylheptanoid (Ahkam *et al*, 2020). Struktur demetoksikurkumin ditampilkan pada gambar 3.



**Gambar 2.3** Demethoxycurcumin (*1E,6E*)-1-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-7-(4-hydroxyphenyl)hepta-1,6-diene-3,5-dione (Puteri, 2020).

## 2.8 Molecular Docking

Cara melakukan uji *in silico* adalah dengan *docking molecular* atau penambatan molekul. *Docking molecular* merupakan prosedur komputasional yang dikembangkan adalah pemodelan molekul. Pemodelan molekul juga disebut *in silico* yang berperan dalam rangka merancang dan menemukan

senyawa bioaktif pada proses pengembangan obat. Metode *in silico* adalah kajian penelitian yang berbasis komputasi. Penggunaan metode *in silico* telah digunakan untuk memprediksi efek farmakologis suatu senyawa kimia terhadap target gen yang diteliti. Metode *in silico* memiliki kelebihan diantaranya dapat mengurangi penggunaan dari bahan, alat dan hewan percobaan. Kerugian dari metode *in silico* yaitu karena adanya fleksibilitas protein dan konformasi molekul maka dapat menghalangi prediksi yang akurat (Kemenkes, 2020).

*Docking molecular* merupakan prosedur komputasional yang digunakan untuk mengetahui, memahami, dan memprediksi keadaan suatu molekuler yang menggambarkan interaksi antara molekul obat sebagai ligan dengan reseptor. Dengan *docking molecular* dapat diketahui gambaran aktivitas senyawa tanpa perlu melakukan sintesis senyawa terlebih dahulu (Ulya, 2022).

Penambatan molekul dilakukan pada senyawa yang akan diprediksi aktivitasnya terhadap sel target yang dipilih. *Docking* dilakukan untuk menselaraskan antara ligan yang merupakan molekul kecil ke dalam sel target yang merupakan molekul protein yang besar. Uji *in silico* menghasilkan nilai energi ikatan yang menunjukkan jumlah energi yang dibutuhkan untuk membentuk antara ligan dengan reseptor. Semakin kecil energi ikatan berarti semakin stabil ikatan tersebut. Semakin stabil ikatan ligan dengan reseptor maka dapat diprediksikan bahwa aktivitasnya juga semakin besar (Ulya, 2022).

### 2.8.1. Studi *In Silico*

Upaya pengembangan obat yang telah ada dapat dilakukan dengan rancangan obat. Rancangan obat bertujuan untuk mendapatkan obat baru dengan aktivitas yang lebih baik dan mempunyai toksisitas yang lebih rendah dengan melalui modifikasi struktur. Metode yang sekarang sedang dikembangkan adalah pemodelan molekul. Pemodelan molekul juga disebut *in silico* yang berperan dalam rangka merancang dan menemukan senyawa bioaktif pada proses pengembangan obat (Hidayani, 2020).

Metode *in silico* adalah kajian penelitian yang berbasis komputasi. Penggunaan metode *in silico* telah digunakan untuk memprediksi efek farmakologis suatu senyawa kimia terhadap target gen yang diteliti (Bare *et al.*, 2019). Metode *in silico* memiliki kelebihan diantaranya dapat mengurangi penggunaan dari bahan, alat dan hewan percobaan. Kerugian dari metode *in silico* yaitu karena adanya fleksibilitas protein dan konformasi molekul maka dapat menghalangi prediksi yang akurat (Hi Hamjah *et al.*, 2020).

Cara melakukan uji *in silico* adalah dengan *docking molecular* atau penambatan molekul. *Molecular docking* merupakan prosedur komputasional yang digunakan untuk mengetahui, memahami, dan memprediksi keadaan suatu molekuler yang menggambarkan interaksi antara molekul obat sebagai ligan dengan reseptor. Dengan *molecular*

*docking* dapat diketahui gambaran aktivitas senyawa tanpa perlu melakukan sintesis senyawa terlebih dahulu (Jenings dan Parks, 2020).

Penambatan molekul dilakukan pada senyawa yang akan diprediksi aktivitasnya terhadap sel target yang dipilih. *Docking* dilakukan untuk menselaraskan antara ligan yang merupakan molekul kecil ke dalam sel target yang merupakan molekul protein yang besar. Uji *in silico* menghasilkan nilai energi ikatan yang menunjukkan jumlah energi yang dibutuhkan untuk membentuk antara ligan dengan reseptor. Semakin kecil energi ikatan berarti semakin stabil ikatan tersebut. Semakin stabil ikatan ligan dengan reseptor maka dapat diprediksikan bahwa aktivitasnya juga semakin besar (Ulya, 2022).

a. Ikatan kovalen

Ikatan kovalen terbentuk bila ada dua atom saling menggunakan sepasang elektron secara bersama-sama. Ikatan kovalen merupakan ikatan kimia yang paling kuat dengan rata-rata kekuatan ikatan 100 *kcal/mol*. Dengan kekuatan ikatan yang tinggi ini, pada suhu normal ikatan bersifat *ireversibel* dan hanya dapat pecah bila ada pengaruh katalisator enzim tertentu. Interaksi obat-reseptor melalui ikatan kovalen menghasilkan kompleks yang cukup stabil, dan sifat ini dapat digunakan untuk tujuan pengobatan tertentu (Makatita *et al.*, 2020).

b. Ikatan ion

Ikatan ion adalah ikatan yang dihasilkan oleh daya tarik menarik elektrostatik antara ion - ion yang muatannya berlawanan. Kekuatan tarik menarik akan makin berkurang bila jarak antar ion makin jauh dan pengurangan tersebut berbanding terbalik dengan jaraknya. Kekuatan ikatan ion sebesar  $5 \text{ kkal/mol}$  (Doremalen *et al.*, 2020).

c. Interaksi *ion-dipol* dan *dipol-dipol*

Adanya perbedaan keelektronegatifan atom C dengan atom yang lain, seperti O dan N, akan membentuk distribusi elektron tidak simetrik atau dipol, yang mampu membentuk ikatan dengan ion atau *dipol* lain, baik yang mempunyai daerah kerapatan elektron tinggi maupun yang rendah (Letko dkk, 2020). Kekuatan ikatan *ion-dipol* dan *dipol-dipol* sebesar  $1-7 \text{ kkal/mol}$ .

d. Ikatan hidrogen

Ikatan hidrogen adalah suatu ikatan antara atom H yang mempunyai muatan positif parsial dengan atom lain yang bersifat elektron negatif dan mempunyai sepasang elektron bebas dengan *oktet* lengkap, seperti O, N, dan F. Atom yang bermuatan positif parsial dapat berinteraksi dengan atom negatif parsial dari molekul atau atom lain yang berbeda ikatan kovalennya dalam satu molekul. Kekuatan ikatan hidrogen sekitar  $1-7 \text{ kkal/mol}$  (Hidayani, 2020).

Ikatan hidrogen ada dua yaitu ikatan hidrogen intramolekul, ikatan hidrogen yang terjadi dalam satu molekul dan ikatan hidrogen intermolekul, ikatan hidrogen yang terjadi antar molekul-molekul. Kekuatan ikatan hidrogen intermolekul lebih lemah dibanding ikatan molekul intramolekul. Ikatan hidrogen dapat mempengaruhi sifat-sifat kimia fisika senyawa seperti titik didih, titik lebur, kalarutan dalam air, kemampuan pembentukan kelat dan keasaman. Perubahan sifat-sifat tersebut dapat berpengaruh terhadap aktivitas biologis obat (Makatita *et al.*, 2020).

e. Ikatan *Van der waal's*

Ikatan *Van der waal's* merupakan kekuatan tarik menarik antar molekul atau atom yang tidak bermuatan, dan letaknya berdekatan atau jaraknya  $\pm 4-6$ . Ikatan ini terjadi karena sifat kepolarisasian molekul atau atom. Kekuatan ikatan *Van der waal's* sebesar  $0,5 \text{ kkal/mol}$  (Makatita *et al.*, 2020).

f. Ikatan hidrofob

Ikatan hidrofob merupakan salah satu kekuatan penting pada proses penggabungan daerah non polar molekul obat dengan daerah non polar reseptor biologis. Daerah non polar molekul obat yang tidak larut dalam air dan molekul-molekul air di sekelilingnya, akan bergabung melalui ikatan hidrogen membentuk struktur *quasi-crystalline (icebergs)* (Makatita *et al.*, 2020).



## 2.9 Sumber Informasi Database

Keberadaan *database* adalah syarat utama dalam perancangan obat berbasis komputer. *Database* merupakan kumpulan data yang diatur sedemikian rupa untuk memudahkan penggunaanya (Li *et al.*, 2020).

### 2.9.1 PubChem

*PubChem* (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>) adalah gudang publik untuk informasi tentang zat kimia dan aktivitas biologisnya. *PubChem* (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>) adalah sebuah arsip terbuka yang berisi informasi secara luas berbagai entitas kimia, termasuk molekul kecil, lipid, karbohidrat, dan asam amino (yang dimodifikasi secara kimiawi) urutan asam nukleat (termasuk *siRNA* dan *miRNA*). *PubChem* menjadi sumber informasi kimia yang melayani komunitas ilmiah di banyak bidang seperti kimia, biologi kimia, kimia obat, dan penemuan obat. *PubChem* berisi salah satu kumpulan informasi kimia terbesar yang tersedia untuk umum. *PubChem* mengatur sejumlah besar data ke dalam tiga *database* yang saling terkait yaitu *Substance*, *Compound*, dan *Bio Assay* (Ahkam *et al.*, 2020).

### 2.9.2 Protein Data Bank (PDB)

*Protein Data Bank* (RCSB PDB, <http://www.rcsb.org>) menyediakan akses ke struktur 3D dari makromolekul biologis seperti protein dan asam nukleat serta merupakan salah satu sumber daya terkemuka dalam biologi dan biomedis di seluruh dunia. Molekul-molekul tersebut adalah molekul yang ditemukan pada semua organisme termasuk manusia,

bakteri, hewan dan tanaman. *pdb* mengembangkan deposisi, anotasi, kueri, alat analisis dan visualisasi, dan sumber daya pendidikan dengan menggunakan arsip *pdb*. Arsip *pdb* adalah satu-satunya *repository* global dari koordinat atom (Ulya, 2022).

## 2.10 Perangkat Lunak

### 2.10.1 *Autodock Tools*

*Autodock* merupakan *software* yang digunakan untuk melakukan proses *docking* molekuler dan skrining baik pada senyawa kecil ataupun makromolekul seperti reseptor. *Autodock* dirancang untuk mengatasi masalah seperti: *docking* molekul kecil, merancang molekul mirip obat menjadi makromolekul biologis dengan struktur yang diketahui. Hal ini dijalankan, diimplementasikan dan diuji dengan bermacam-macam kumpulan protein-ligan. *Software* ini diharapkan untuk diselenggarakan secara konsisten (Hidayani, 2020).

*Autodock* dirancang untuk menjadi alat penghubung sistem komputasi. Mekanisme kerjanya menerima file reseptor dan ligan kemudian memprediksi interaksi reseptor dan ligan. Biasanya, pengguna memulai dengan reseptor dari kristalografi atau spektroskopi *NMR*, serta ligan yang dihasilkan dari string *SMILES* atau bisa juga dengan metode lain (Ulya, 2022).

### 2.10.2 *Autodock Vina*

*Autodock Vina* merupakan salah satu aplikasi yang memiliki peran dalam melakukan *docking molecular* dan *virtual screening* senyawa. Penggunaan *Autodock Vina* telah luas digunakan untuk berbagai keperluan dengan tujuan akhir melakukan prediksi konformasi ikatan maupun afinitas senyawa ligan dengan targetnya dalam hal ini reseptor. Penjelasan sebelumnya dapat memberikan gambaran bahwa *Autodock Vina* sangat bermanfaat di bidang farmasi dalam upaya pengembangan obat baru dengan visualisasi aktifitas senyawa terduga berkhasiat obat. Kemampuan yang dimiliki oleh *Autodock Vina* merupakan pengembangan dari *Autodock* sehingga dari penampilan maupun visualisasi senyawa memiliki kemiripan. Namun *Autodock Vina* sebagai aplikasi pengembangan memiliki keunggulan tersendiri yang terletak pada pemetaan struktur menggunakan Autogrid secara cepat dan otomatis untuk menghemat waktu penambatan senyawa terhadap target (Letko dkk, 2020).

### 2.10.3 *Biovia Discovery Studio Visualizer*

Visualisasi dengan *software Biovia discovery studio* bertujuan untuk mengetahui interaksi yang terjadi antara ligan dan protein. *Biovia discovery studio* dapat menampilkan interaksi ligan yang terjadi serta residu asam amino yang terlibat dalam proses pengikatan antara ligan dan protein (Ulya, 2022).

#### 2.10.4 *Lipinski Rule of Five*

*Lipinski Rule of Five* dapat menentukan sifat fisikokimia ligan untuk menentukan karakter hidrofobik/hidrofilik suatu senyawa melalui membran sel oleh difusi pasif. Aturan ini disebut “*Lipinski Rule of Five*”. Syarat yang harus dipenuhi oleh suatu ligan berdasarkan aturan *Lipinski* adalah berat molekul lebih kecil dari 500 Da, nilai  $\text{Log}P$  lebih kecil dari 5, memiliki ikatan hidrogen akseptor sebanyak sepuluh, ikatan hidrogen donor sebanyak 5. Refraksi molar (*Molar Refractivity*) adalah ukuran polarisasi total suatu zat dalam  $\text{cm}^3/\text{mol}$  yang tergantung pada suhu, indeks bias dan tekanan. Rentang *Molar Refractivity* yaitu 42,24 sampai dengan 231  $\text{cm}^3/\text{mol}$  (Purwandari dkk, 2020).

#### 2.11 Landasan Teori

Enzim *main Protease (Mpro)* merupakan salah satu enzim yang penting dalam menentukan kelangsungan hidup *CoV*, dengan memediasi replikasi dan transkripsi protein-protein pada virus. Pentingnya peran *Mpro* 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. Inhibisi aktivitas enzim ini akan menyebabkan terhambatnya replikasi virus. Manusia tidak memiliki enzim *protease* yang sama dengan *Mpro* virus ini, maka inhibitor *Mpro* tidak akan menghasilkan efek toksik pada manusia (Ahkam *et al*, 2020).

Inhibisi main protease akan menyebabkan terganggunya replikasi dan transkripsi protein non struktural virus, sehingga mengakibatkan kematian virus. Proses penambatan dilakukan secara *in silico* dengan metode *molecular docking*. Senyawa yang terkandung dalam tanaman kunyit dan temulawak dilakukan *docking* terhadap struktur enzim 6LU7 menggunakan *software AutoDock Vina* (Hidayani, 2020).

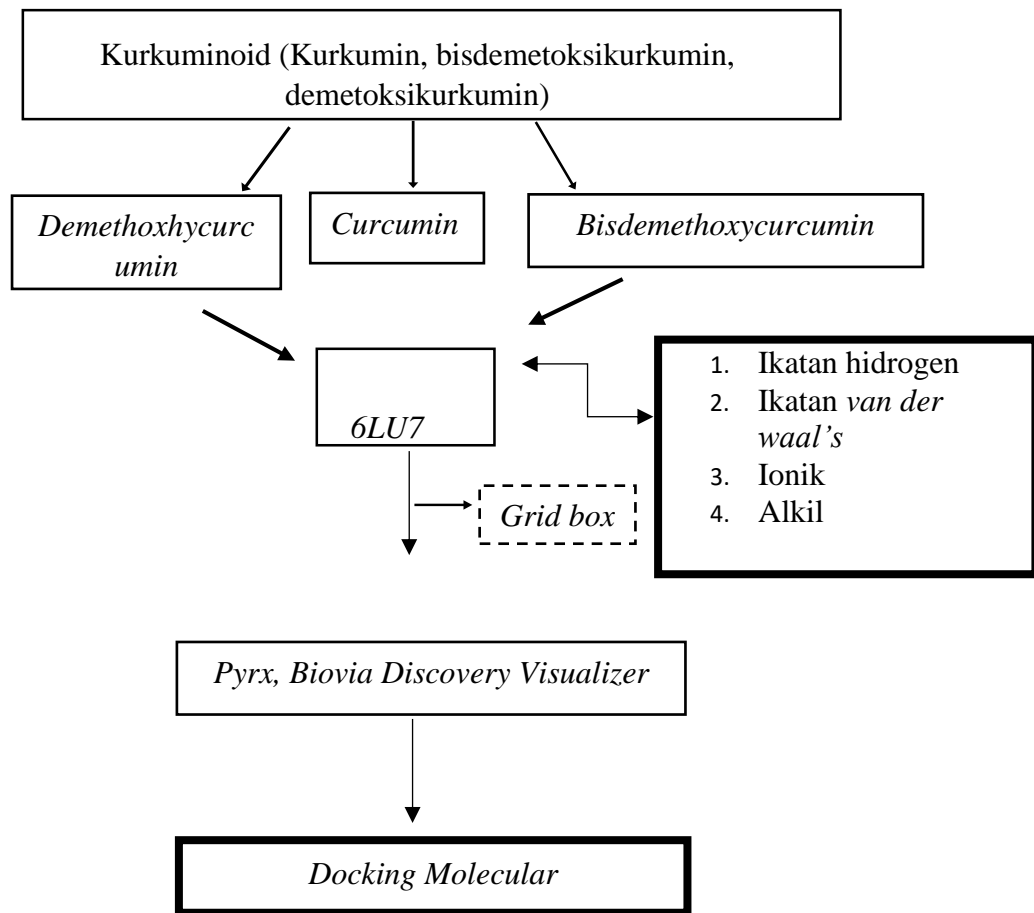
Penambatan enzim *protease 6LU7* virus *SARS-CoV-2* dinyatakan valid, sehingga dapat digunakan untuk penambatan molekul senyawa uji kurkuminoid secara *in silico*. Senyawa uji kurkuminoid mampu menghambat enzim *protease 6LU7* virus *SARS-CoV-2*. Hasil visualisasi *docking* terdapat beberapa residu asam amino yang saling berinteraksi diantaranya terdapat ikatan hidrogen (Purwandari *et al.*, 2020).

Senyawa uji yang memiliki *docking score* yang mendekati *docking score* senyawa pembanding berarti senyawa uji tersebut memiliki aktivitas yang mirip dengan aktivitas senyawa pembanding tersebut. *Docking score* yang diperoleh memberikan informasi bahwa senyawa derivat kurkuminoid dapat menghambat enzim *protease SARS-CoV-2 6LU7* atau tidak. *docking score* hasil penambatan secara *in silico* merupakan afinitas ikatan antara senyawa uji dengan enzim *protease*. Semakin rendah *docking score* hasil penambatan secara *in silico*, maka semakin kuat pula interaksi antara molekul senyawa uji dan enzim *protease* (Purwandari *et al.*, 2020).

Terdapat 6 residu, asam amino yang terikat pada senyawa lainnya dan ikatan tersebut merupakan ikatan hidrogen, sehingga interaksi antara ligan

dan reseptor tersebut diharapkan dapat mengganggu stabilitas dari kinerja pada suatu enzim *protease 6LU7* virus *SARS-CoV-2* (Letko *et al.*, 2020).

## 2.12 Kerangka Konsep



**Gambar 2.4 Kerangka Konsep**

Keterangan :

: Variabel bebas

: Variabel terkendali

: Variabel terikat

### 2.13 Hipotesis

Hipotesis dari penelitian ini adalah :

- a. H<sub>0</sub> : Senyawa kurkumin tidak memenuhi syarat hukum *Lipinski Rule of Five*.  
H<sub>1</sub> : Senyawa kurkuminoid telah memenuhi syarat hukum *Lipinski Rule of Five*.
- b. H<sub>0</sub> : Senyawa kurkuminoid tidak memiliki kemampuan sebagai antivirus *SARS-CoV-2*.  
H<sub>1</sub> : senyawa kurkuminoid memiliki kemampuan sebagai antivirus *SARS CoV-2*.