

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

*Corona virus disease 2019* (COVID-19) yang diakibatkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV-2) dimana COVID-19 ini telah menjadi pandemi secara global semenjak akhir tahun 2019. SARS-CoV-2 sebagaimana halnya coronavirus yang lain ialah merupakan virus yang memiliki *ribonucleic acid* (RNA) dengan susunan untai tunggal yang dilindungi struktur yang menyerupai selimut (*enveloped structure*) dengan bentuk yang bulat dan dapat bersifat *pleomorfik* (Prajapat *et al.*, 2020).

Menurut data *World Health Organization* (WHO) per tanggal 24 Februari 2021 jumlah penderita 1.306.141 (7.533 Baru) terinfeksi COVID-19. Di Indonesia sampai saat ini angka kematian yang disebabkan COVID-19 mencapai 35.254 dengan angka kesembuhan yaitu sebanyak 1.112.725 orang. Sedangkan per 24 Februari 2021, 66,7% (871.473 kasus) dari jumlah kumulatif kasus COVID-19 yang dikonfirmasi berada di Jawa. DKI Jakarta memiliki jumlah kasus yang telah terkonfirmasi tertinggi, diikuti oleh Kalimantan Timur, Kalimantan Utara, Bali, dan Papua Barat, Kalimantan Utara dan Bali termasuk di antara lima provinsi teratas sejak Januari 2021 (WHO, 2021).

Penyakit pernafasan akut SARS-CoV-2 diakibatkan oleh suatu virus yang merupakan strain atau varian baru dari coronavirus sebelumnya. Jenis virus ini dapat menular melalui infeksi droplet (percikan cairan atau lendir pernafasan) dan kontak fisik antar orang. Studi lainnya menunjukkan virus ini juga dapat menyebar melalui sekresi keringat, urin dan sekresi pernafasan (WHO, 2020)

Infeksi dari SARS-CoV-2 ini mengakibatkan kerusakan jaringan dan penurunan fungsi dari paru-paru bahkan pada beberapa kasus menyebabkan kegagalan paru-paru (Prajapat, *et al.*, 2020). Target kerja obat COVID-19 merupakan protein struktural dan protein non struktural virus. Protein

struktural virus ini terdiri dari protein *spike* (S), *membrane* (M), *envelop* (E), dan *nucleocapsid* (N) sedangkan untuk protein non struktural dari virus ini terdiri dari protein yang terdapat pada Orf1a (nsp3 dan nsp5) dan pada Orf1b (nsp12 dan nsp13) (Prajapat, *et al.*, 2020).

SARS-CoV-2 menginfeksi sel inang dengan mekanisme yaitu virus akan menempel pada reseptor ACE-2 melalui protein *spike* (S) dan setelah mengikat pada reseptor, virus lalu berpindah ke dalam sel dan memulai replikasinya. *Main Protease* (Mpro) / *Cysteine Protease* (3CL pro) dan *Papain-Like Protease* (PL pro) dapat berpotensi sebagai target obat dikarenakan 3CL pro dan PL pro memiliki peran utama dalam proses replikasi virus (Zhu *et al.*, 2020). Sampai saat ini, belum ada obat yang disetujui untuk melawan COVID-19 namun, obat-obatan pendukung seperti lopinavir, remdesivir, nelfinavir dan hydroxychloroquine memberikan aksi imunomodulator dan mencegah kerusakan organ.

Target utama obat yang menjadi fokus para ilmuwan saat ini adalah Mpro (*Main Protease*), karena *main protease* atau protease utama dari SARS-CoV-2 memiliki kesamaan 96% dengan SARS-CoV-1 dimana Sasaran utama COVID-19, M pro / 3CL pro, telah berhasil dikristalisasi dan disimpan dalam bentuk berupa *Protein Data Bank* (PDB) (PDB ID: 6M2N) (R. Huang *et al.*, 2020).

Menurut penelitian yang dilakukan oleh (Zhang *et al.*, 2020) SARS-COV-2 *main protease* (Mpro) ialah target penting yang sudah teridentifikasi sebagai target kerja obat COVID-19 (Prajapat, *et al.*, 2020). *Main protease* (Mpro) disebut juga *3C-like protease* (3CL pro) (Wu *et al.*, 2020). Enzim ini mempunyai peran yang penting dalam kelangsungan hidup dari coronavirus, dengan mekanisme memediasi dan membantu dari proses replikasi dan transkripsi protein-protein pada saat proses siklus hidup coronavirus. Pentingnya peran *main protease* ini menjadikannya salah satu target penting dalam mendesain antivirus COVID-19. Inhibisi atau penghambatan dari

aktivitas enzim ini akan menyebabkan berkurang atau terhambatnya replikasi dari virus. Manusia tidak memiliki enzim protease yang sama dengan protease utama virus ini, maka oleh sebab itu inhibitor Mpro tidak akan menghasilkan efek toksik atau efek mematikan pada manusia (Purwaniati & Asnawi, 2020).

Dikutip dari (Wang & Liu, 2016) melaporkan bahwa beberapa struktur kristal Mpro yang berikatan dengan inhibitorynya sudah tersedia dalam *Protein Data Bank* (PDB). Lopinavir dan ritonavir yang ialah inhibitor protease *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) juga menunjukkan aktivitas penghambatan pada *main protease* (Mpro). Sebagian flavonoid juga dilaporkan dapat menghambat aktivitas dari enzim tersebut (Purwaniati, 2020).

Flavonoid adalah suatu senyawa bioaktif yang banyak dilaporkan memiliki banyak aktivitas, seperti antiinflamasi dan antivirus. Terkait dengan patogenesis COVID-19, flavonoid berpotensi untuk dikembangkan menjadi agen terapi untuk mengurangi keparahan penyakitnya. Flavonoid dalam daun jambu biji (*Psidium guajava* L.) sangat banyak macamnya salah satu senyawa flavonoid dalam daun jambu biji adalah kaemferol dan quersetin senyawa ini merupakan senyawa flavonoid yang terdapat dalam daun jambu biji yang dimana menurut penelitian yang dilakukan (Tallei *et al.*, 2020) menunjukkan bahwa senyawa kaemferol dan quersetin dapat menjadi senyawa yang berfungsi sebagai inhibitor atau penghambat dari aktivitas *Main Protease* (Mpro) dan glikoprotein *spike* (protein S).

Berdasarkan potensi CLpro/Mpro sebagai target obat COVID-19, maka penelitian ini akan dilakukan melalui studi penambatan molekul (Molecular Docking) senyawa flavonoid dalam daun jambu biji terhadap kemampuan inhibisi enzim CLpro/Mpro khususnya SARS-CoV-2 3CL Protease (PDB ID : 6M2N). Dari studi ini diharapkan diperoleh suatu senyawa baru yang dapat disintesis dan lebih lanjut di kembangkan menjadi obat COVID-19.

Metode yang digunakan pada penelitian ini adalah AutoDock, Discovery Studio Visualizer, MarvinSketch sedangkan data yang digunakan adalah struktur kristal protein CLpro yang di download dari PDB dengan kode PDB ID : 6M2N dengan rantai yang digunakan C dan Ligand yang digunakan adalah Ligand C karena mendapatkan nilai RMSD dan Energy Binding tertinggi diantara protein dan ligand lainnya pada saat pengujian, sedangkan senyawa yang digunakan adalah senyawa turunan flavonoid dalam jambu biji (*Psidium Guajava* L.) karena senyawa flavonoid yang terdapat dalam daun jambu biji dapat menjadi inhibitor dari *main protease* (Mpro) dan dapat juga sebagai inhibitor non-kompetitif 3CL Protease dan PL pro (Park *et al.*, 2017).

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dipaparkan, maka di rumuskan masalah umum sebagai berikut : “Bagaimana potensi dari senyawa-senyawa flavonoid tanaman daun jambu biji (*Psidium guajava* L.) sebagai kandidat terapi inhibitor protein SARS-CoV-2 3CL Protease (PDB ID : 6M2N) berdasarkan kajian penambatan molekul ?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui potensi dari senyawa-senyawa flavonoid tanaman daun jambu biji (*Psidium Guajava* L.) sebagai inhibitor protein SARS-CoV-2 3CL Protease (PDB ID : 6M2N) berdasarkan studi penambatan molekul.

### 1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui senyawa mana yang berpotensi paling efektif sebagai inhibitor protein SARS-CoV-2 3CL Protease (PDB ID : 6M2N)
2. Mengetahui apa saja asam-asam amino yang terlibat dalam interaksi senyawa-senyawa flavonoid tanaman daun jambu biji (*Psidium Guajava* L.) dan mengetahui senyawa mana yang memiliki energi ikatan tertinggi terhadap protein SARS-CoV-2 3CL Protease (PDB ID : 6M2N)

## 1.4 Manfaat Penelitian

### 1.4.1 Bagi Peneliti

Penelitian ini diharapkan dapat menambah ilmu pengetahuan bagi peneliti kedepannya mengenai potensi senyawa flavonoid dari tanaman daun jambu biji (*Psidium Guajava* L.) sebagai inhibitor protein SARS-CoV-2 3CL Protease dengan menggunakan studi *Molecular Docking* dan peneliti kedepannya dapat membandingkan data interaksi dari senyawa flavonoid terhadap protein SARS-CoV-2 3CL Protease khusus nya protein dengan PDB ID : 6M2N untuk membantu perancangan obat COVID-19 baru.

### 1.4.2 Bagi Masyarakat

Penelitian ini dapat menjadi sumber informasi untuk masyarakat bahwa terdapat potensi obat COVID-19 pada senyawa flavonoid dalam daun jambu biji (*Psidium Guajava* L.)

### 1.4.3 Bagi Institusi

Penelitian ini dapat memberikan manfaat bagi institusi berupa acuan penelitian bagi mahasiswa Universitas Muhammadiyah Banjarmasin untuk dapat mendesain penelitian lebih lanjut khusus nya penelitian dengan menggunakan metode penambatan molekul.