

BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Coronavirus

Coronavirus adalah virus yang memiliki ukuran partikel 120-160 nm. Virus ini utamanya menginfeksi hewan, termasuk di antaranya adalah kelelawar dan unta. Sebelum terjadinya wabah COVID-19, ada 6 jenis *coronavirus* yang dapat menginfeksi manusia, yaitu *alphacoronavirus* 229E, *alphacoronavirus* NL63, *betacoronavirus* OC43, *betacoronavirus* HKU1, *Severe Acute Respiratory Illness Coronavirus* (SARS-CoV), dan *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus* (MERS-CoV) (Morse, Stephen A., Butel, Janet S., Carroll, 2013).

Coronavirus yang menjadi penyebab dari terjadinya pandemi COVID-19 ini 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*. Dilihat dari subgenus dari virus ini maka, *International Committee on Taxonomy of Viruses* (ICTV) mengajukan nama untuk virus ini yaitu SARS-CoV-2 (Gorbalenya *et al.*, 2020).

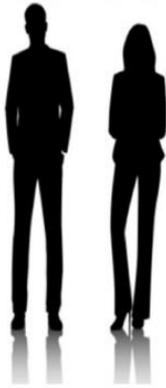
Asal usul dari genom SARS-CoV-2 dikaitkan dengan kelelawar yang mirip dengan virus SARS-CoV-1 dan MERS-CoV. Menariknya, seluruh genom SARS-CoV-2 selaras dengan genom virus (Bat-CoV dan Bat-CoV RaTG13) pada spesies *Rhinolophus affinis* provinsi Yunnan dengan kemiripan 96% (P. Zhou *et al.*, 2020). *Coronavirus* merupakan kelompok virus terbesar dalam ordo *Nidovirales*. *Coronavirus* juga termasuk dalam keluarga atau *familia* *Coronaviridae*, sub *familia* *Coronavirinae*, genus *Betacoronavirus*, subgenus *Sarbecovirus* (Maier *et al.*, 2015).

Coronavirus, SARS-CoV-1, MERS-CoV, dan SARS CoV-2, dari sudut pandang imunologi. menjelaskan struktur dan komposisi proteinnya,

mekanisme memasuki sel inang, dan mekanisme untuk menghindari respons imun bawaan.

Berikut adalah perkembangan dari SARS-CoV dari tahun 2003 sampai dengan 2019 : (Brenda L. Tesini, 2020)

1. SARS-CoV diidentifikasi pada tahun 2003 sebagai penyebab wabah sindrom pernapasan akut parah (SARS) yang dimulai dari Cina mendekati akhir 2002.
2. MERS-CoV diidentifikasi pada tahun 2012 sebagai penyebab sindrom pernapasan Timur Tengah (MERS).
3. SARS-CoV-2 adalah novel coronavirus yang diidentifikasi sebagai penyebab coronavirus disease 2019 (COVID-19) yang dimulai di Wuhan, China pada akhir 2019 dan menyebar keseluruh dunia.

| Virus (Disease) | Origin Virus | Intermediate host | Host |
|----------------------------|--|---|--|
| SARS-CoV-1 (SARS 2002) |  SARS-like Bat-CoV |  Civet Cat |  Humans |
| MERS-CoV (MERS 2012) |  SARS-like Bat-CoV |  Camel | |
| SARS-CoV-2 (COVID 2019) |  BaT-CoV RaTG13 |  Pangolin (could be origin as well [Pangolin-CoV]) | |

Gambar 2.1 Ringkasan resevoir alami, inang perantara dan targer dalam virus korona

Sumber (Kakodkar *et al.*, 2020)

2.2 Klasifikasi Coronavirus

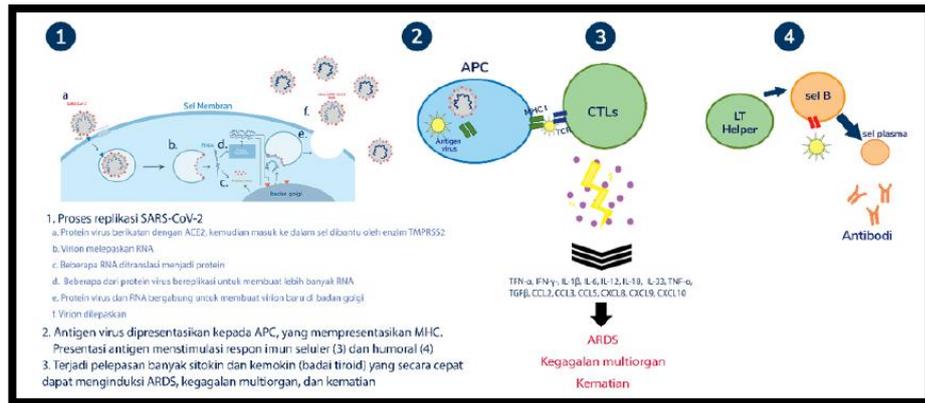
Coronaviridae adalah salah satu dari dua keluarga Arteriviridae, dalam ordo Nidovirales. Karakteristik yang digunakan untuk mengklasifikasikan Coronaviridae meliputi morfologi partikel, replikasi RNA, organisasi genom, dan urutan nukleotida. Ada dua subfamili (Coronavirinae dan Torovirinae) dan enam generasi (Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus,

Deltacoronavirus, Bafinivirus, dan Torovirus) dalam keluarga Coronaviridae. Ada enam coronavirus yang bisa menginfeksi manusia, yaitu alpha coronaviruses 229E dan NL63 dan beta coronaviruses OC43, HKU1, SARS-CoV, dan MERS-CoV (Morse, Stephen A., Butel, Janet S., Carroll, 2013).

2.3 Patogenesis

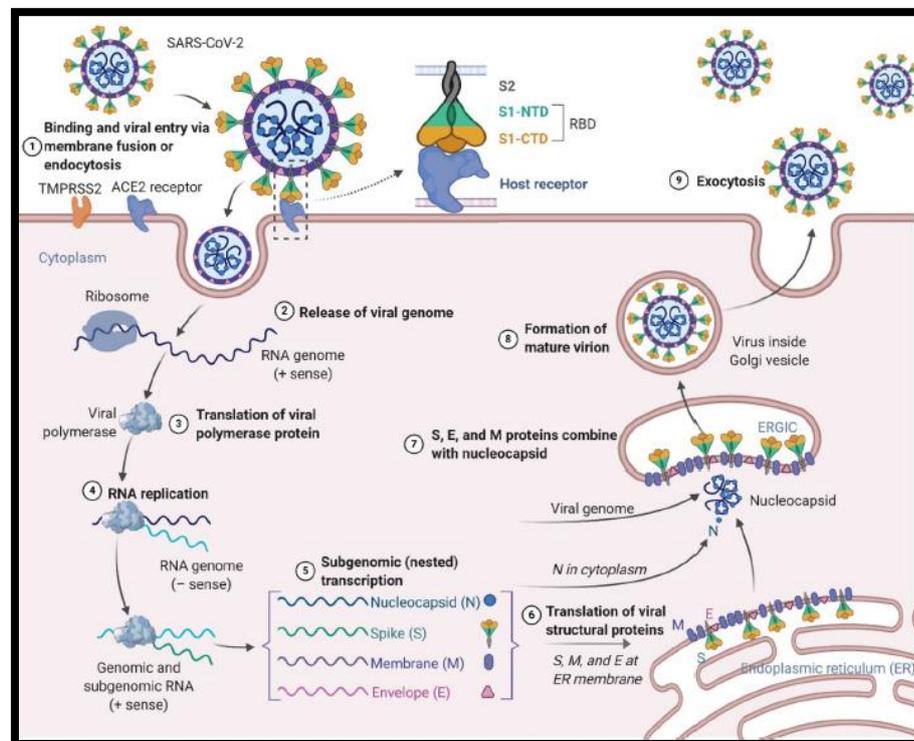
Orang yang terdampak COVID-19 menunjukkan gejala-gejala klinis seperti batuk, kelelahan, demam, dispnea (Sesak nafas), bukti radiografi pneumonia dan myalgia (nyeri otot). Manifestasi klinis ini serupa dengan infeksi MERS coronavirus dan SARS-Cov-1. Jadi, meskipun patogenesis penyakit SARS-CoV-2 tidak diketahui, gejala yang muncul sama dengan MERS coronavirus dan SARS coronavirus dapat memberikan informasi tentang bagaimana patogenesis penyakit SARS-CoV-2 untuk memudahkan identifikasi COVID-19 (Rauf *et al.*, 2020).

Sama dengan mekanisme patogenesis dari SARS-CoV, pada SARS-CoV-2 ini diduga 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 akan mulai untuk bereplikasi. Glikoprotein pada selubung virus yang baru terbentuk masuk ke dalam membran 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 menjadi bentuk dari virus yang matang lalu dilepaskan keluar dari membran dengan sistem eksositosis (Kakodkar *et al.*, 2020). Dapat dilihat dari gambar 2.2 yang dimana pada gambar tersebut menjelaskan terkait mekanisme dari replikasi dan patogenesis virus sedangkan pada gambar 2.3 menjelaskan terkait siklus hidup dari coronavirus.



Gambar 2.2 Skema Replikasi dan Patogenesis Virus

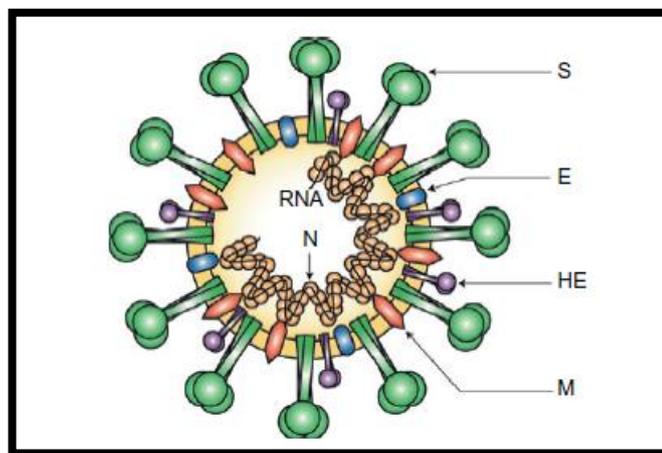
Sumber (Kakodkar *et al.*, 2020)



Gambar 2.3 Siklus hidup coronavirus

Sumber (Liu *et al.*, 2020)

Coronavirus memiliki mekanisme siklus hidup yang terbagi menjadi 3 bagian yaitu entry, replikasi, dan pelepasan, dapat dilihat pada Gambar 2.3 Pertama, infeksi dimulai ketika protein spike (S) glikoprotein menempel pada sel inang komplementer. Setelah penempelan, protease dari sel inang membelah dan mengaktifkan protein *spike* (S) yang dilekatkan dengan reseptor. Selanjutnya virus korona mereplikasi dan mentranskrip RNA dari untai dengan menggunakan mekanisme replikasi SARS-CoV-2, yang mengikat molekul permukaan sel seperti metaloprotease amino peptidase dengan hemagglutinin esterase (HE-protein) dan asam neuraminat N-asetil sebagai ko-reseptor. Selanjutnya, virus masuk ke sel inang melalui fusi virus dan membran sel atau melalui endositosis yang dimediasi reseptor yang digabungkan melalui endosom, yang kemudian diasamkan dengan pompa proton. RNA subgenom selanjutnya diterjemahkan menjadi protein struktural utama (N, S, M, E), yang akan berkumpul dengan RNA genom untai-plus untuk membentuk virion dewasa dalam lumen RE. Akhirnya, seluruh virus meninggalkan sel melalui eksositosis (Tungadi et al., 2020).



Gambar 2.4 Struktur dari coronavirus yang terdiri dari protein N (Nucleocapsid), S (Spike), E (Envelope), HE (Hemagglutinin esterase), dan M (Membrane).

Sumber (Weiss & Leibowitz, 2011)

Pada SARS-CoV, Protein S dilaporkan sebagai determinan yang signifikan dalam masuknya virus ke dalam sel pejamu. Masuknya virus ke dalam sel

organisme inang ditentukan oleh protein S yang terdapat pada virus. (Wit *et al.*, 2016) Amplop S ini terdiri atas glikoprotein yang mengikat reseptor tertentu : CD209L (L-SIGN disebut juga sebagai lektin tipe C) untuk SARS coronavirus, sedangkan reseptor ACE2 untuk SARS-CoV-2 dan SARS-CoV , sedangkan DPP4 untuk MERS coronavirus . Awalnya, telah diketahui bahwa masuknya virus SARS-CoV 2 ke dalam sel organisme inang terjadi melalui fusi membran langsung antara membran virus SARS-CoV-2 dengan membran plasma sel inang (Susilo *et al.*, 2020).

Respons imun yang disebabkan oleh SARS-CoV-2 belum sepenuhnya dapat dipahami, namun dapat dilihat dari mekanisme yang ditemukan pada SARS-CoV-1 dan MERS-CoV. Ketika virus masuk ke dalam sel, antigen dari virus akan dipresentasikan ke *antigen presentation cells* (APC). Presentasi dari antigen virus ini bergantung pada molekul *major histocompatibility complex* (MHC) kelas I. Namun, MHC kelas II juga turut berkontribusi. antigen selanjutnya menstimulasi respons imunitas humoral dan selular tubuh yang dimediasi oleh sel T dan sel B. Pada respons imun humoral akan terbentuk Immunoglobulin M (IgM) dan Immunoglobulin G (IgG) terhadap SARS-CoV. IgM terhadap SAR-CoV hilang pada akhir minggu ke-12 dan IgG dapat bertahan dalam jangka waktu yang cukup panjang (Susilo *et al.*, 2020).

2.4 Epidemiologi

COVID-19 pertama dilaporkan terjadi di Indonesia pada tanggal 2 Maret 2020 sebanyak dua kasus. Data per 31 Maret 2020 menunjukkan kasus yang terkonfirmasi sebanyak 1.528 kasus dan 136 kasus kematian. Tingkat mortalitas COVID-19 di Indonesia sebesar 8,9%, angka ini merupakan yang tertinggi di Asia Tenggara (*World Health Organization*, 2020).

Per tanggal 24 Februari 2021 jumlah penderita 1.306.141 (7.533 Baru) terinfeksi COVID-19. Di Indonesia pun sampai saat ini angka kematian mencapai 35.254 dengan angka kesembuhan yaitu sebanyak 1.112.725 orang. Sedangkan per 24 Februari, 66,7% (871.473 kasus) dari jumlah kumulatif

kasus COVID-19 yang dikonfirmasi berada di Jawa. DKI Jakarta memiliki jumlah kasus terkonfirmasi tertinggi per satu juta penduduk, 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).

2.5 Etiologi

Analisis sebab dari virus ini menurut (Rauf *et al.*, 2020) adalah genom dari virus ini menunjukkan bahwa 88% virus ini memiliki identitas urutan yang sangat mirip sindrom pernapasan akut parah yang disebabkan dari binatang kelelawar (SARS), tetapi sindrom dari Coronavirus adalah sindrom pernafasan akut yang sangat parah sama seperti SARS-CoV. Oleh karena itu, untuk sementara virus ini disebut 2019-novel coronavirus (SARS-CoV-2). Coronavirus adalah ribonukleat berselubung dan berantai tunggal asam dinamai karena penampakkannya seperti korona surya karena lonjakan permukaan sepanjang 9-12 nm. Ada empat protein struktural utama yang dikodekan oleh genom coronavirus, salah satunya adalah protein spike (S) dimana protein spike dapat digunakan sebagai media pengikatan virus yang dimana protein spike ini akan berikatan dengan reseptor angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) dan menengahi fusi berikutnya antara selaput dan membran sel inang untuk membantu masuknya virus ke dalam inang sel (Andika *et al.*, 2020).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh (Lai *et al.*, 2020), tampaknya hewan kelelawar adalah sumber utama dari penyebaran COVID-19, yang mungkin telah ditularkan ke manusia melalui trenggiling atau hewan liar lainnya yang dijual di pasar makanan laut, kemudian disebarkan melalui penularan dari manusia ke manusia.

2.6 Manifestasi klinis

COVID-19 saat ini menjadi perhatian penting khususnya pada bidang medis, bukan hanya karena penyebarannya yang cepat dan berpotensi menyebabkan

kolaps sistem Kesehatan namun juga karena beragamnya manifestasi klinis yang muncul pada pasien (Vollono *et al.*, 2020).

Manifestasi dari COVID-19 sangat banyak macamnya mulai dari asimtomatik, gejala sangat ringan, hingga kondisi klinis yang dikarakteristikan dengan kegagalan respirasi akut. Ditemukan juga beberapa kesamaan dari manifestasi klinis antara infeksi SARS-CoV-2 dan infeksi virus SARS-CoV-1 dan MERS-CoV. Beberapa kesamaan tersebut diantaranya gejala berupa demam, batuk kering, gambaran opasifikasi *ground-glass* pada foto toraks (Gennaro *et al.*, 2020).

Gejala klinis umum yang pada terjadi pada pasien COVID-19, diantaranya yaitu demam, batuk kering, dispnea (sesak nafas), fatigue (kelelahan), nyeri otot, dan sakit kepala. Dikutip dari penelitian yang dilakukan oleh (C. Huang *et al.*, 2020) dikatakan bahwa gejala klinis yang paling sering terjadi pada pasien COVID-19 yaitu berupa demam (98%), batuk (76%), dan myalgia (nyeri otot) atau kelemahan (44%). Sedangkan gejala lain yang terdapat pada pasien, namun tidak begitu sering ditemukan yaitu berupa produksi sputum, sakit kepala, batuk darah, dan diare.

Manifestasi klinis yang terjadi menurut (Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2020) Infeksi COVID-19 dapat menimbulkan gejala ringan, sedang atau berat. Gejala klinis utama yang muncul yaitu demam (suhu $>38^{\circ}\text{C}$), batuk dan kesulitan bernapas. Selain itu dapat disertai dengan sesak memberat, fatigue, mialgia, gejala gastrointestinal seperti diare dan gejala saluran napas lain. Setengah dari pasien timbul sesak dalam satu minggu. Pada kasus berat seperti *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), syok septik, asidosis metabolik dan perdarahan atau disfungsi sistem koagulasi dalam beberapa hari.

2.7 Tata Laksana

Saat ini belum tersedia rekomendasi tata laksana khusus pasien COVID-19, termasuk antivirus atau vaksin. Tata laksana yang dapat dilakukan adalah terapi

simtomatik dan oksigen pada pasien gagal napas dapat dilakukan ventilasi mekanik. Menurut (Rauf *et al.*, 2020) ada beberapa obat yang berpotensi mengatasi infeksi SARS-CoV 2, antara lain yaitu Lopinavir (LPV), Ramdesivir (GS-5734), Chloroquine dan Hydroxychloroquine, Tocilizumab, Nitazoxanide, Favipiravir (FVP) dan Ivermectin lalu ada Kortikosteroid, dan Terapi Konsovalen Plasma. Berikut adalah penjelasan dari masing-masing obat yang diduga dapat berpotensi sebagai obat COVID-19 :

2.7.1 Lopinavir (LPV)

Lopinavir (LPV) adalah obat golongan antiretroviral, yang sangat spesifik berfungsi untuk penghambatan enzim protease HIV-1 (human immunodeficiency virus-1). Biasanya, LPV ini diberikan Suspens dengan ritonavir I, obat antiretroviral lain yang di mana berfungsi untuk menghambat aktivitas Cytochrome P450. LPV dilaporkan dapat menekan replikasi virus dengan menghambat aktivitas protease utama dari sindrom pernapasan akut parah coronavirus-1 (SARS-CoV-1) (Ratia *et al.*, 2008).

Berdasarkan hasil pemberian LPV / R terhadap SARS-COV-1, penggunaannya untuk pengobatan SARS-CoV-2 telah masuk dalam pedoman COVID-19 di China. Dalam terapi antivirus yang disebutkan, Lopinavir / Ritonavir diresepkan, untuk diberikan secara oral sebagai dua kapsul setiap kali, dua kali sehari, dengan dosis sebagai Lopinavir: 200mg / ritonavir : 50mg / kapsul (China National Health Commission, 2020).

Saat ini, sepuluh uji klinis terdaftar yang berbeda sedang berlangsung di Hong Kong, Thailand, Cina, dan Korea yang menyelidiki potensi Lopinavir / ritonavir saja dan / atau dalam kombinasi dengan obat antivirus lain yang tersedia atau TCM (pengobatan tradisional Cina) untuk pengobatan. SARS-CoV-2. (Mccreary *et al.*, 2020) Penelitian lainnya menunjukkan bahwa kombinasi RBV (Ribavirin) dan

lopinavir/ritonavir menurunkan angka kematian pada SARS-CoV dibandingkan ribavirin pada hari ke-21 pasca onset gejala (C M Chu, V C C Cheng, I F N Hung, M M L Wong, K H Chan, K S Chan, R Y T Kao, 2004).

2.7.2 Remdesivir

Remdesivir (GS-5734) adalah obat golongan antivirus analog adenosin yang dikembangkan oleh Gilead Sciences untuk mengobati wabah virus Ebola di Afrika Barat (Desember 2013 hingga Januari 2016). Bentuk aktif (GS-441524) remdesivir memiliki mekanisme yaitu mengurangi produksi RNA virus dengan mengikat RNA polimerase yang bergantung pada RNA. Selain digunakan untuk mengobati pasien virus Ebola, ia memiliki sifat antivirus spektrum luas terhadap berbagai infeksi virus berbasis RNA (SARS-CoV & MERS-CoV) (Exoribonuclease *et al.*, 2018).

Menurut penelitian *in vitro* dan *in vivo* yang dilakukan oleh (Sheahan *et al.*, 2012) remdesivir dikombinasikan bersama dengan interferon-, menunjukkan lebih banyak sifat klinis sebagai antivirus dibandingkan dengan lopinavir / ritonavir interferon- pada MERS-CoV. Berbagai penelitian lain juga menunjukkan aktivitas antivirus yang serupa dengan remdesivir saja atau dalam kombinasi dengan obat lain dalam mengobati SARS & MERS. Sifat selektif remdesivir terhadap polimerase virus membuatnya kurang beracun dan lebih aman untuk digunakan manusia. Dalam model sel epitel jalan napas manusia, penelitian ini telah menunjukkan indeks terapeutik dari remdesivir yaitu spektrum luas dari remdesivir terhadap virus korona.

2.7.3 Chloroquine dan Hydroxychloroquine

Baik chloroquine dan hydroxychloroquine adalah obat antimalaria yang paling sering diresepkan yang memiliki sifat lisosomotropik. Dibandingkan dengan klorokuin, hydroxychloroquine adalah obat

antimalaria yang kurang toksik (40%) dan dibuat dengan memasukkan gugus OH ke dalam klorokuin. Studi farmakokinetik telah mengungkapkan distribusi yang luas dari efek obat antimalaria ini ke seluruh tubuh, termasuk paru-paru. Karena karakteristik imunomodulasi dan anti-inflamasi mereka, mereka telah mendapatkan perhatian para ilmuwan saat ini sebagai agen terapeutik yang mungkin untuk mengobati SARS-CoV-2 (Rauf *et al.*, 2020).

Penelitian yang dilakukan oleh (Gautret *et al.*, 2020) Di Prancis, dengan total 20 pasien yang dipastikan positif COVID-19 diobati dengan hydroxychloroquine (60 mg / hari) dan, pada hari ke 6 setelah memulai pengobatan. Pasien dilaporkan juga bahwa penambahan azitromisin, pandemi dengan hydroxychloroquine, lebih efektif mengurangi viral load (jumlah virus dalam tubuh) saat diberikan pasien.

2.7.4 Tocilizumab

Tocilizumab adalah obat golongan immunosupresan yang memiliki mekanisme yaitu menghambat pada IL-6 yang larut dan terikat (interleukin-6). IL-6 bertanggung jawab atas respons dan gejala imunologis pada pasien yang menderita CRS (sindrom pelepasan sitokin). Konsentrasi IL-6 yang meningkat diamati pada pasien COVID-19 yang parah dan kondisi hiper-inflamasi ini terkait dengan mortalitas yang tinggi di Cina (F. Zhou *et al.*, 2020).

Sedangkan efektivitas tocilizumab telah dinilai pada pasien COVID-19 parah yang dirawat di rumah sakit di Cina. Suhu tubuh menjadi normal dan semua manifestasi klinis lainnya membaik pada pasien COVID-19 parah yang menerima tocilizumab (400 mg / hari) secara intravena setelah rawat inap. Dari 21 pasien yang menerima tocilizumab, 19 pasien (90,5%) dipulangkan dari rumah sakit setelah rata-rata waktu rawat inap selama 13,5 hari. Temuan ini menunjukkan penggunaan tocilizumab sebagai pengobatan efektif melawan COVID-19 (Xu *et al.*, 2020).

Obat ini telah dicoba pada 21 pasien COVID-19 berat atau kritis di China dalam studi observasi. Tocilizumab digunakan bersamaan dengan terapi standar lainnya, yaitu lopinavir/ritonavir dan metilprednisolon. Dilaporkan bahwa demam pada semua pasien hilang dalam satu hari setelah mendapatkan tocilizumab, diikuti dengan perbaikan klinis dan radiologis (Susilo *et al.*, 2020).

2.7.5 Nitazoxanide

Secara farmakologis, Nitazoxanide dianggap sebagai obat antivirus / anti-parasit spektrum luas yang digunakan untuk mengobati berbagai infeksi (virus, protozoa, dan parasit). Di Prancis, penggunaan nitazoxanide direkomendasikan oleh para ahli untuk pengobatan COVID-19 dengan mempertimbangkan sifat antivirus *in vitro*. Saat ini, lima percobaan (NCT04348409, NCT04343248, NCT04351347, NCT04341493, & NCT04345419) telah terdaftar untuk menilai keamanan dan efektivitas nitazoxanide terhadap SARS CoV-2. Meskipun demikian, beberapa ahli belum merekomendasikan nitazoxanide untuk pengobatan COVID-19. Meskipun penelitian *in vitro* telah menunjukkan aktivitas antivirus nitazoxanide yang menggembirakan, namun uji klinis terperinci diperlukan untuk memastikan dosis dan keamanan yang efektif (Date, 2020).

2.7.6 Favipiravir (FVP) dan Ivermectin

Favipiravir (FVP) adalah obat antivirus yang disetujui di Jepang sebagai penghambat selektif virus influenza. Ivermectin adalah obat terkenal yang disetujui FDA yang digunakan untuk mengobati infestasi parasit. Baru-baru ini, obat antihelmintik spektrum luas ini telah menunjukkan aktivitas anti-COVID-19 dalam sebuah penelitian *in-vitro*. Menginfeksi sel Vero / hSLAM dengan isolat COVID-19 (MOI: 0,1) selama 2 jam sebelum menggunakan ivermectin (5 μ M). Pemanenan pelet sel dan supernatan dilakukan pada hari ke 0, 1, 2, & 3 dan replikasi COVID-19 dinilai menggunakan RT-PCR (Reverse transcription-polymerase chain

reaction). Dibandingkan dengan kontrol (DMSO), pada 24 jam, ivermectin menghasilkan pengurangan 93% dan 99,8% pada supernatan dan viral load terkait sel. Mereka selanjutnya melaporkan nilai IC50 untuk ivermectin pada ~ 2 uM. Pada 48 jam, dibandingkan dengan kontrol, penurunan yang signifikan (~ 5000 kali lipat) terlihat pada RNA virus dari sel yang diobati dengan ivermectin. Uji coba in-vivo dan klinis lebih lanjut diperlukan untuk memahami dan mengautentikasi keamanan dan keefektifan FVP dan ivermectin terhadap COVID-19 (Caly *et al.*, 2020).

2.7.7 Kortikosteroid

Kortikosteroid adalah kelas hormon steroid yang digunakan untuk mengurangi respons inflamasi di paru-paru yang dapat menyebabkan ARDS (sindrom gangguan pernapasan akut). Namun, terkait efek samping dengan penggunaannya, seperti peningkatan risiko infeksi sekunder dan pemberantasan virus yang terlambat, mungkin lebih besar daripada manfaat ini. Literatur menunjukkan bukti yang tidak konsisten mengenai penggunaan kortikosteroid terhadap SARS (Chaomin Wu, 2020).

Di sisi lain, pengobatan kortikosteroid (metilprednisolon) dapat membantu pasien di mana ARDS berkembang karena penurunan risiko kematian diamati pada kelompok yang diobati. Menurut pedoman China COVID-19 untuk diagnosis dan pengobatan, methylprednisolone (1 hingga 2 mg kg⁻¹ hari⁻¹), kortikosteroid, diizinkan untuk digunakan selama 3-5 hari dalam pengobatan pasien dengan ARDS telah berkembang. Mereka juga menyarankan dalam pedoman ini bahwa dosis tinggi kortikosteroid ini dapat menyebabkan penundaan pembersihan virus (viral clearance). Mengingat manfaat dan risiko terkait dengan penggunaan kortikosteroid ini, Chinese Thoracic Society merekomendasikan dosisnya <0,5–1 mg per kg BB (Russell, 2020).

2.7.8 Terapi Konsovalen Plasma

Terapi plasma konsovalen adalah melibatkan transfer plasma dari pasien yang sembuh dari penyakit ke pasien yang terinfeksi. Pendekatan dasar di balik terapi ini adalah bahwa antibodi yang ada pada pasien penyembuhan mungkin membantu melawan virus dan meningkatkan sistem kekebalan bawaan manusia (Sanders *et al.*, 2020). Plasma yang dipisahkan dari darah penderita SARS-CoV-2 yang sembuh bisa menjadi terapi alternatif pilihan mengingat peningkatan jumlah pasien yang terkena penyakit ini di seluruh dunia. Temuan sebelumnya mengenai penggunaan plasma yang sembuh pada pasien pneumatik yang terkena SARS & MERS telah mengungkapkan penurunan angka kematian. Pendekatan terapeutik ini dapat memodulasi imunopatologi yang terkait dengan penyakit virus seperti COVID-19. Evaluasi klinis yang waspada dapat menentukan keefektifan imunoterapi pasif ini dalam mengurangi kerusakan dan angka kematian pasien COVID-19 (Syal, 2020).

2.8 Tanaman Jambu Biji *Psidium guajava* L.

2.8.1 Taxonomi Tanaman Jambu Biji *Psidium guajava* L.



Gambar 2.5 Tanaman Jambu Biji (*Psidium guajava* L.)

Sumber (Dr Solomon Habtemariam, 2019)

Nama Lokal :

Diberbagai daerah jambu biji sering dipanggil dengan sebutan hlima breuh (Aceh), glimeu beru (Gayo), galiaman (Karo), masiambu (Nias), biawas, jambu biawas atau jambu biji (Melayu), jambu klutuk atau bayawas (Jawa), jambu klutuk (Sunda), jambu bender (Madura), libu atau nyibu (Dayak), goyamas (Manado), danbu (Gorontalo), jambu paratugala (Makasar), jambu paratukala (Bugis), sotong (Bali), guawa, kejawas atau kujawas (Ende), kujabas (Roti), kojabas (Tetun) (Hargono, 2003).

Klasifikasi Tanaman Jambu Biji (ITIS, 2021) :

| | |
|---------------|-----------------------------|
| Kingdom | : Plantae |
| Subkingdom | : Viridiplantae |
| Infrakingdom | : Streptophyta |
| Superdivision | : Embryophyta |
| Division | : Tracheophyta |
| Subdivision | : Spermatophytina |
| Class | : Magnoliopsida |
| Superorder | : Rosanae |
| Order | : Myrtales |
| Family | : Myrtaceae |
| Genus | : <i>Psidium</i> L. |
| Species | : <i>Psidium guajava</i> L. |

2.8.2 Morfologi Tanaman Jambu Biji

Morfologi dari tanaman *Psidium guajava* L bisa dilihat berdasarkan pada ciri generatifnya tanaman jambu biji memiliki habitus berupa semak atau perdu, dengan tinggi pohon mencapai 9 meter. Tanaman jambu biji mempunyai batang muda berupa segiempat, sebaliknya batang tua dari tanaman jambu biji mempunyai batang yang keras berbentuk bulat (gilig)

berwarna coklat. Permukaan dari batang jambu biji merupakan batang yang licin dengan lapisan kulit yang tipis serta mudah terkelupas. apabila kulitnya dikelupas akan terlihat bagian dalam batang yang berwarna hijau. Arah tumbuh batang tegak lurus dengan percabangan bersifat simpodial (Fadhilah *et al.*, 2018).

Daun pada tanaman jambu biji memiliki struktur daun tunggal serta mengeluarkan aroma yang khas jambu biji jika diremas. Posisi dari daunnya bersilangan dengan letak daun berhadapan dan pertulangan daun menyirip. Terdapat beberapa bentuk daun pada tanaman jambu biji yaitu: bentuk daun lonjong, jorong, dan bundar telur terbalik. Bentuk daun yang paling dominan adalah bentuk daun lonjong. Perbedaan pada bentuk daun dapat dipengaruhi oleh faktor genetik dan faktor lingkungan (Fadhilah *et al.*, 2018).

Bunga jambu biji mempunyai tipe benang sari *polyandrous* yang artinya benang sari saling bebas tidak berlekatan. Benang sari berwarna putih dengan kepala sari yang berwarna krem. Putik berwarna putih kehijauan dengan bentuk kepala putik yang bercuping (*lobed*). Benang sari memiliki panjang antara 0,5–1,2 sentimeter, sedangkan jumlah benang sari antara 180–600. Tipe perlekatan kepala sari terhadap tangkai sari bersifat *basifix* yang artinya perlekatan ada di bagian pangkal kepala sari. Kedudukan bakal buah pada jambu biji adalah tenggelam (*inferior*) dengan tipe plasentasi bakal buah *axile*. Terdapat keterkaitan antara diameter bunga dengan jumlah benang sari. Semakin besar diameter bunga, maka semakin banyak jumlah benang sarinya (Fadhilah *et al.*, 2018).

Buah jambu biji mempunyai jenis buah tunggal dan termasuk buah *berry* (buni), ialah buah yang daging buahnya bisa dimakan. Buah jambu biji mempunyai kulit buah yang tipis serta permukaannya halus sampai kasar. Bentuk buah pada Varietas Sukun Merah, Kristal dan Australia adalah

bulat. Bentuk buah bisa digunakan sebagai pembeda antar varietas. Menurut Cahyono (2010), buah jambu biji memiliki variasi baik dalam bentuk buah, ukuran buah, warna daging buah ataupun rasanya, tergantung pada varietasnya. Buah jambu biji mempunyai warna daging buah yang bermacam-macam (Fadhilah *et al.*, 2018).

2.8.3 Kandungan Kimia Tanaman Jambu Biji

Berikut adalah kandungan kimia yang terdapat pada tanaman jambu biji (*Psidium guajava* L.) dapat dilihat pada Tabel 2.1 (Sandra M. Barbalho, 2012)

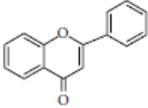
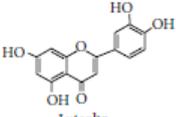
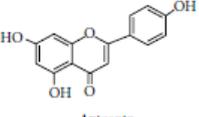
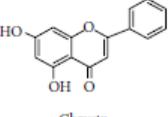
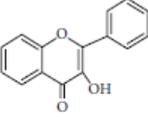
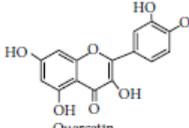
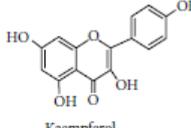
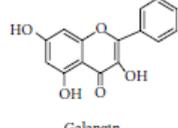
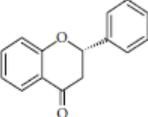
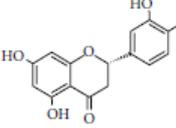
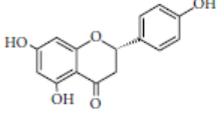
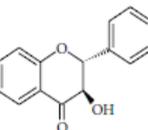
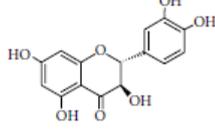
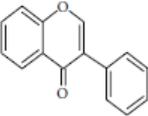
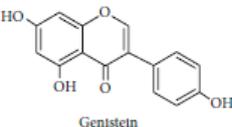
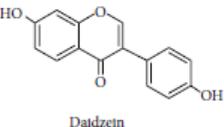
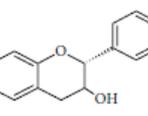
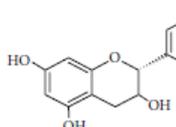
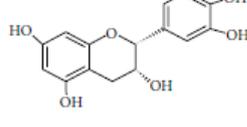
Tabel 2.1 Kandungan Kimia Tanaman Jambu Biji

| Bagian Tumbuhan | Senyawa |
|---------------------|--|
| Daun | Senyawa fenolik, isoflavonoid, asam galat, katekin, epicatechin, rutin, naringenin, kaempferol |
| Isi Buah | Asam Askorbat, Karotekoid, Beta Karoten, Beta Kriptoxantin |
| Biji | Glikosid, Karotenoid, Senyawa Fenolik |
| Kulit Buah | Senyawa Fenolik |
| Kulit Batang | Senyawa Fenolik |

2.9 Flavonoid

Flavonoid adalah kelompok senyawa alami dengan struktur fenolik dan ditemukan pada tumbuhan. Diketahui bahwa zat ini adalah flavonoid (rutin) dan hingga saat ini lebih dari 4000 varietas flavonoid telah teridentifikasi. Struktur flavonoid tersusun atas dua cincin benzen (A dan B) dan dihubungkan oleh cincin heterosiklik (C) yang mengandung oksigen. Flavonoid dapat dibagi menjadi subkelas yang berbeda tergantung pada hubungan antara cincin B dan C, struktur cincin B, pola hidroksilasi dan glikosilasi dari tiga cincin. Subkelas

tersebut meliputi: *flavanols*, *flavones*, *flavones*, *isoflavones*, *flavonols* dan *anthocyanidin* (Kumar & Pandey, 2013).

| Group of flavanoid | Structure backbone | Examples | | |
|--------------------|---|---|--|---|
| Flavones |  |  Luteolin |  Apigenin |  Chrysin |
| Flavonols |  |  Quercetin |  Kaempferol |  Galangin |
| Flavanones |  |  Hesperetin |  Naringenin | |
| Flavanonol |  |  Taxifolin | | |
| Isoflavones |  |  Genistein |  Daidzein | |
| Flavan-3-ols |  |  Catechin |  Epicatechin | |

Gambar 2.6 Struktur Flavonoid

Sumber (Kumar & Pandey, 2013)

2.9.1 Senyawa Flavonoid dalam daun jambu biji

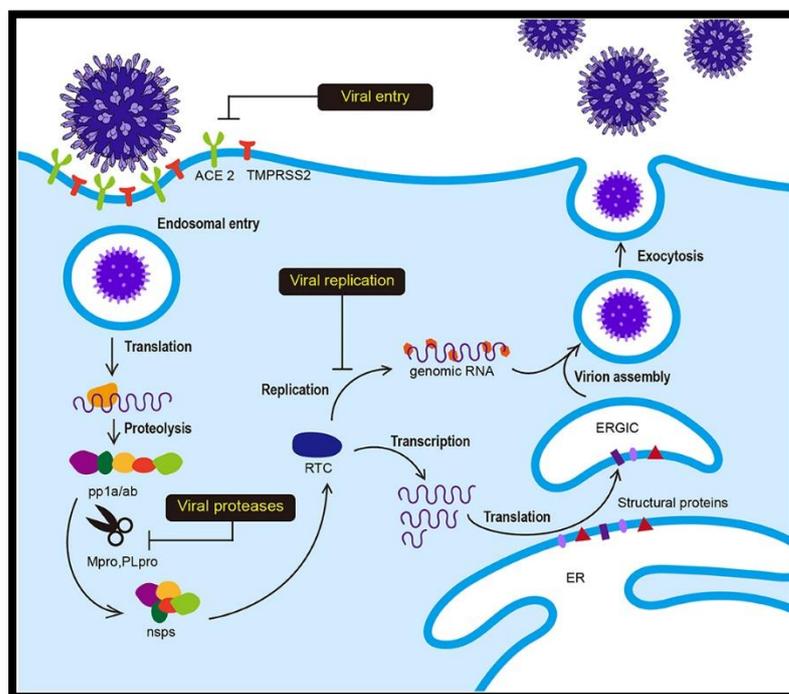
Jambu biji memang sudah dikenal memiliki banyak manfaat dan khasiat. Tidak cuma buahnya yang lezat untuk dikonsumsi, namun bagian lain dari jambu biji mempunyai banyak khasiat serta manfaat. Daun jambu biji mempunyai banyak kandungan senyawa bioaktif semacam katekin, epikatekin, rutin, naringenin, dan kaempferol serta banyak lagi senyawa flavonoid yang terdapat di dalam daun jambu biji (*Psidium guajava* L.) berikut ini adalah daftar senyawa flavonoid yang ada didalam daun jambu biji dapat dilihat pada Tabel 2.2 berikut :

Tabel 2.2 Daftar senyawa turunan flavonoid pada daun jambu biji sumber (Anand *et al.*, 2016; Sandra M. Barbalho, 2012; Dr Solomon Habtemariam, 2019; Jiang *et al.*, 2020)

| No | Flavonoid | rumus | No | Flavonoid | rumus |
|----|--|--|----|--|---|
| 1 | Apigenin | C₁₅H₁₀O₅ | 27 | Hyperoside | C₂₁H₂₀O₁₂ |
| 2 | Avicularin | C₂₀H₁₈O₁₁ | 28 | Quercetin-3-O- α -L-arabinofuranoside | C₂₀H₁₈O₁₁ |
| 3 | Biochanin | C₁₆H₁₂O₅ | 29 | Quercetin-3-O- β -D-arabinopyranoside | C₂₀H₁₈O₁₁ |
| 4 | Daidzein | C₁₅H₁₀O₄ | 30 | Quercetin-3-O- β -D-glucoside | C₂₁H₂₀O₁₂ |
| 5 | Demthoxymat teucinol | C₁₇H₁₆O₄ | 31 | Quercetin-3-O- β -D-galactoside | C₂₁H₂₀O₁₂ |
| 6 | Formononetin | C₁₆H₁₂O₄ | 32 | Gossypetin | C₁₅H₁₀O₈ |
| 7 | Genistein | C₁₅H₁₀O₅ | 33 | Tamarixetin | C₁₆H₁₂O₇ |
| 8 | Genistin | C₂₁H₂₀O₁₀ | 34 | Guavinoside A | C₂₆H₂₄O₁₃ |
| 9 | Glycitin/Daidzin | C₂₁H₂₀O₉ | 35 | Guavinoside B | C₂₈H₂₈O₁₃ |
| 10 | Guaijaverin | C₂₀H₁₈O₁₁ | 36 | Naringenin | C₁₅H₁₂O₅ |
| 11 | Guavaric A | C₃₂H₅₀O₆ | 37 | Morin | C₁₅H₁₀O₇ |
| 12 | Hyperin | C₂₁H₁₉O₁₂⁻ | 38 | Catechin | C₁₅H₁₄O₆ |
| 13 | Isoquercetin (Isoquercitrin) | C₂₁H₂₀O₁₂ | 39 | Gallocatechin | C₁₅H₁₄O₇ |
| 14 | Kaempferol | C₁₅H₁₀O₆ | 40 | Isoformononetin | C₁₆H₁₂O₄ |
| 15 | Kaempferol-3-glucoside | C₂₁H₂₀O₁₁ | 41 | Biochanin A | C₁₆H₁₂O₅ |
| 16 | Leucocyanidin | C₁₅H₁₄O₇ | 42 | Sissotrin | C₂₂H₂₂O₁₀ |
| 17 | Morin-3-O- α -L-lyxopyranoside | C₂₀H₁₈O₁₁ | 43 | Glycitein | C₁₆H₁₂O₅ |
| 18 | Myricetin | C₁₅H₁₀O₈ | 44 | Phloridzin | C₂₁H₂₄O₁₀ |
| 19 | Ononin | C₂₂H₂₂O₉ | 45 | Phloretin | C₁₅H₁₄O₅ |
| 20 | Prunetin | C₁₆H₁₂O₅ | 46 | Isorhamnetin | C₁₆H₁₂O₇ |
| 21 | Quercetin | C₁₅H₁₀O₇ | 47 | (-)-Epicatechin | C₁₅H₁₄O₆ |
| 22 | Quercetin-3-O- β -D-xylopyranoside | C₂₀H₁₈O₁₁ | 48 | Leucocyanidin | C₁₅H₁₄O₇ |
| 23 | Quercitrin | C₂₁H₂₀O₁₁ | 49 | Delphinidin | C₁₅H₁₁ClO₇ |
| 24 | Reynoutrin | C₂₀H₁₈O₁₁ | 50 | Cyanidin | C₁₅H₁₁O₆[±] |
| 25 | Rutin | C₂₇H₃₀O₁₆ | 51 | Epicatechin-3-gallate | C₂₂H₁₈O₁₀ |
| 26 | Esculin | C₁₅H₁₆O₉ | | | |

2.10 Mekanisme Flavonoid Jambu Biji Sebagai Antivirus COVID-19

Daun jambu mempunyai banyak kandungan senyawa bioaktif seperti asam galat, katekin, epikatekin, rutin, naringenin, dan kaemferol. Sebagian hasil riset telah membuktikan bahwa daun jambu biji memiliki berbagai aktivitas farmakologi, antara lain sebagai analgesik, antiinflamasi, antimikroba, hepatoprotektif, antikanker, antihiperlikemik, serta antioksidan. Daun jambu biji diketahui dapat menghambat aktivitas beberapa virus seperti IHNV (*infectious haematopietic necrosis virus*), OMV (*oncorhyncus masou virus*), dan YHV (*yellow-head virus*) (Joseph & Priya, 2011). Sedangkan penelitian (Sriwilajaroen *et al.*, 2012) membuktikan bahwa teh yang terbuat dari daun jambu biji dapat melindungi tubuh dari virus influenza (virus H5N1).



Gambar 2.7 Mekanisme Inhibitor *Main Protease* (MPro) menghambat replikasi dari coronavirus

Sumber (Jeong *et al.*, 2020)

Senyawa kaemferol dan quersetin ialah salah satu dari senyawa flavonoid yang ada dalam daun jambu biji yang dimana menurut penelitian yang dilakukan oleh (Tallei *et al.*, 2020) membuktikan bahwa senyawa kaemferol dan quersetin dapat menjadi senyawa yang berfungsi sebagai inhibitor dari *Main*

Protease (Mpro) dan glikoprotein *spike* (protein S). Selain sebagai inhibitor *Main Protease* (Mpro) kedua senyawa ini juga dapat berperan sebagai inhibitor non-kompetitif 3CL Protease dan PL pro (Park *et al.*, 2017).

2.11 Penambatan Molekuler

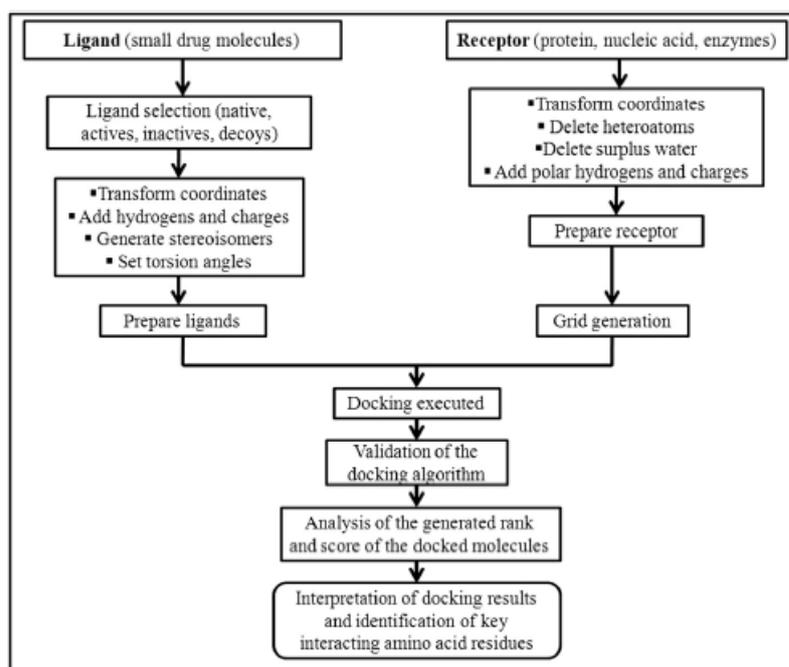
Perkembangan program pemodelan molekul dalam penelitian farmasi dikenal dengan *Computer-Assisted drug Design* (CADD) atau desain obat dengan bantuan komputer. *Computer-Assisted drug Design* ini memberikan informasi terkait optimalisasi senyawa timbal, meningkatkan bioafinitas, serta dapat mengatur sifat farmakokinetik seperti Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi (ADME) *Computer Aided Drug Designing* (CADD) secara luas berfokus pada dua vertikal utama yaitu :

- 1) Perancangan Obat Berbasis Ligan/*Ligand-Based Drug Design* (LBDD)
 - 2) Perancangan Obat Berbasis Struktur/*Structure-Based Drug Design* (SBDD)
- Kedua metode ini bergantung pada informasi yang tersedia tentang struktur protein dan ligan yang mengikatnya. Perancangan obat berbasis ligan melibatkan studi hubungan aktivitas struktur dimana struktur reseptor (kebanyakan protein) tidak diketahui (Agarwal *et al.*, 2016).

Molekul docking (Penambatan Molekuler) adalah studi tentang bagaimana dua atau lebih struktur molekul (misalnya, obat dan enzim atau protein) cocok bersama-sama. Dalam definisi sederhana, penambatan Molekuler adalah teknik pemodelan molekul yang digunakan untuk memprediksi bagaimana protein (enzim) berinteraksi dengan molekul kecil (ligan). Kemampuan protein (enzim) dan asam nukleat untuk berinteraksi dengan molekul kecil untuk membentuk kompleks supramolekuler memainkan peran utama dalam dinamika protein, yang dapat meningkatkan atau menghambat fungsi biologisnya. Perilaku molekul kecil di kantong pengikat protein target dapat dijelaskan dengan penambatan Molekuler. Metode ini bertujuan untuk mengidentifikasi pose ligan yang benar di saku protein yang mengikat dan untuk memprediksi afinitas antara ligan dan protein. Penambatan Molekuler dapat di bagi menjadi :

1. Penambatan molekul kecil protein (ligan)
2. Penambatan asam nukleat protein
3. Penambatan protein protein

Penambatan molekul kecil protein (ligan) merupakan ujung sederhana dari spektrum kompleksitas, dan ada banyak program yang tersedia yang bekerja sangat baik dalam memprediksi molekul yang berpotensi menghambat protein. Penambatan Molekuler protein protein biasanya jauh lebih kompleks. Alasannya adalah karena protein bersifat fleksibel dan ruang konformasinya cukup luas. Penambatan Molekuler dapat juga dilakukan dengan menempatkan molekul atau fragmen yang kaku ke dalam situs aktif protein menggunakan pendekatan yang berbeda seperti pencarian klik, hashing geometris, atau pengelompokan pose. Kinerja dari penambatan Molekuler bergantung pada algoritma pencarian misalnya, metode MC, algoritma genetika (GAs), metode berbasis fragmen, pencarian Tabu, metode geometri jarak, dan fungsi penilaian seperti medan gaya (FF) (Roy Kunal, Supratik Kar, 2015).



Gambar 2.8 Mekanisme Penambatan Molekul (Kumar & Pandey, 2013)

2.11.1 Metodologi Penambatan Molekuler

Mekanisme pengikatan antara reseptor dan ligan adalah berdasarkan teori Gembok-dan-Kunci yang ditemukan oleh Fischer, di mana ligan yang cocok dengan reseptor seperti gembok dan kunci. Metode penambatan didasarkan pada teori ini ligan dan reseptor diperlakukan sebagai benda kaku yang sesuai dapat bisa terikat seperti Gembok dan Kunci. Kemudian teori “*induced-fit*” yang dibuat oleh Koshland membawa teori Gembok-dan-Kunci selangkah lebih maju, yang menyatakan bahwa sisi aktif protein secara terus-menerus dibentuk kembali melalui interaksi dengan ligan saat ligan berinteraksi dengan protein. Teori ini menyarankan bahwa ligan dan reseptor harus diperlakukan sebagai *Flexible* (fleksibel) selama penambatan dilakukan. Akibatnya, itu bisa menggambarkan peristiwa pengikatan lebih akurat daripada perlakuan *Rigid* (kaku) (Xuan-Yu Meng, Hong-Xing Zhang¹, Mihaly Mezei, 2012) Berikut adalah macam-macam metodologi penambatan Molekuler dan software yang digunakan :

2.11.1.1 Ligan dan Penambatan Reseptor

Ketika ligan dan reseptor sama-sama diperlakukan sebagai benda kaku, ruang pencarian menjadi sangat terbatas, mengingat hanya tiga derajat kebebasan translasi dan tiga derajat kebebasan rotasi. Dalam hal ini, fleksibilitas ligan dapat diatasi dengan menggunakan seperangkat ligan yang telah dihitung sebelumnya konformasi, atau dengan membiarkan tingkat atom-atom tumpang tindih antara protein dan ligan. Versi awal DOCK, FLOG dan beberapa program penambatan protein-protein, seperti FTDOCK, mengadopsi metode yang menjaga ligan dan reseptor kaku selama proses penambatan Molekuler dilakukan (Halperin *et al.*, 2002).

DOCK adalah prosedur otomatis pertama untuk memasang molekul ke situs reseptor dan sedang dikembangkan secara berkelanjutan. Ini mencirikan ligan dan reseptor sebagai set bola yang dapat dilapisi

melalui prosedur deteksi klik. Algoritma pencocokan geometris dan kimia digunakan, dan kompleks reseptor ligan dapat dinilai dengan memperhitungkan kesesuaian sterik, komplementasi kimiawi atau kesamaan farmakofor (Xuan-Yu Meng, Hong-Xing Zhang¹, Mihaly Mezei, 2012).

Flexible Ligands Oriented on Grid (FLOG) memungkinkan pengguna untuk menentukan titik penting yang harus dipasangkan dengan atom ligan. Pendekatan ini akan bermanfaat atau berguna jika interaksi penting sudah diketahui sebelum menggalangkan. Konformasi dinilai dengan fungsi yang mempertimbangkan van der Waals, elektrostatika, ikatan hidrogen, dan interaksi hidrofobik (Xuan-Yu Meng, Hong-Xing Zhang¹, Mihaly Mezei, 2012).

Sangat penting untuk mempertimbangkan fleksibilitas ligan dan reseptor karena dalam hal ini ligan dan reseptor mengubah konformasi mereka untuk membentuk dengan memikirkan kesesuaian dari energi minimum. Namun, jika reseptor nya memiliki fleksibilitas yang tinggi hal ini akan membuat biaya yang sangat tinggi pula. Dengan demikian pendekatan umum dengan trade-off atau penukaran antara akurasi dan waktu komputasi, adalah memperlakukan ligan sebagai fleksibel sementara reseptor tetap kaku selama penambatan. Hampir semua program penambatan Molekuler telah mengadopsi metodologi ini, seperti AutoDock, FlexX (Xuan-Yu Meng, Hong-Xing Zhang¹, Mihaly Mezei, 2012).

AutoDock 3.0 menggabungkan metode algoritma anil, evolusioner, genetik dan genetika Lamarckian yang disimulasikan Monte Carlo untuk memodelkan fleksibilitas ligan sambil menjaga reseptor tetap kaku. Sedangkan AutoDock 4.0 mampu memodelkan fleksibilitas reseptor dengan memungkinkan rantai samping bergerak. Selain itu, interaksi dari protein-protein dapat dievaluasi dalam versi AutoDock

ini. AutoDock Vina baru-baru ini dirilis sebagai versi terbaru untuk penambatan Molekuler dan skrining virtual (Oleg Trott, 2011).

FlexX menggunakan algoritme konstruksi tambahan untuk mengambil sampel konformasi ligan. Fragmen basa pertama-tama dirangkai ke sisi aktif dengan mencocokkan pasangan ikatan hidrogen dan interaksi cincin logam dan aromatik antara ligan dan protein. Kemudian komponen yang tersisa dibangun secara bertahap sesuai dengan satu set sudut torsi yang dapat diputar yang telah ditentukan sebelumnya untuk memperhitungkan fleksibilitas ligan (Hans-Joachim Bohm, 1994).

AutoDock 4 mengadopsi metode simultan yaitu beberapa rantai samping reseptor dapat dipilih oleh pengguna dan diambil sampelnya secara bersamaan dengan ligan menggunakan metode yang sama. Bagian lain dari reseptor diperlakukan secara kaku dengan peta energi jaringan selama pengambilan sampel. Peta energi grid yang diperkenalkan oleh Goodford digunakan untuk menyimpan informasi energi reseptor dan mempermudah penghitungan energi interaksi antara ligan dan reseptor (Oleg Trott, 2011).

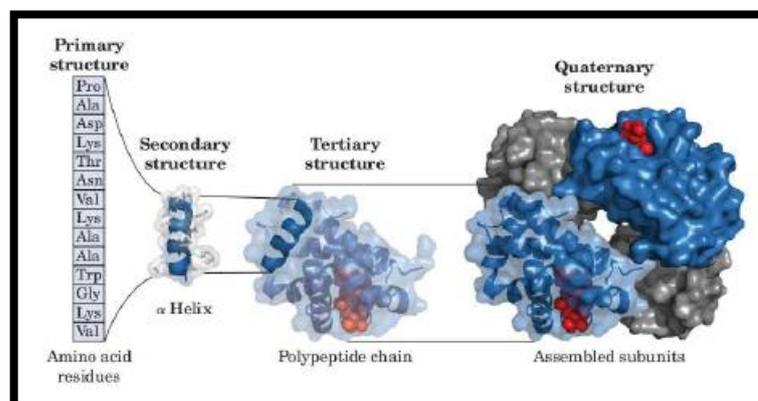
2.12 Ligan

Ligan merupakan suatu molekul atau senyawa yang dimana berfungsi mengikat reseptor untuk menghasilkan respon bimolekuler atau protein yang sesuai. Ligan yang banyak diketahui adalah neurotransmitter, hormon, limfokin, lektin, dan antigen, tetapi mereka juga bisa menjadi biopolimer atau makromolekul lain (dalam kasus penempelan protein-protein). Ligan yang berupa molekul atau ion, umumnya akan terikat langsung pada atom pusat dan bertindak sebagai donor elektron atau basa lewis yaitu atom atau molekulnya memiliki pasangan elektron bebas non ikatan tetapi tidak terdapat orbital yang kosong. Jenis ikatan pada atom pusat biasanya terbentuk atas ikatan kovalen koordinat (Roy Kunal, Supratik Kar, 2015).

2.13 Protein (Reseptor)

Reseptor adalah molekul protein atau struktur polimer didalam maupun pada sel yang secara khusus mengenali dan mengikat molekul ligan atau senyawa yang bertindak sebagai pembawa pesan molekuler (Roy Kunal, Supratik Kar, 2015). Protein adalah makromolekul terpenting di semua organisme hidup. Lebih dari setengah berat kering sel terdiri dari protein dengan berbagai bentuk dan ukuran. Protein pada dasarnya urutan asam amino terikat menjadi rantai linier. Rantai mengadopsi bentuk tiga dimensi (3D) terlipat tertentu dan bentuknya memungkinkan protein untuk melakukan tugas tertentu. Tugas khusus tersebut termasuk mengangkut molekul kecil (misalnya, hemoglobin mengangkut oksigen dalam aliran darah), mengkatalisasi fungsi biologis, menyediakan struktur untuk kolagen dan kulit, mengendalikan indera, mengatur hormon, dan memproses emosi (Rashid & Sattar, 2015).

Ada empat tingkat struktur protein yang berbeda. Ini adalah: Struktur Primer, Struktur Sekunder, Struktur Tersier, dan Struktur Kuartener (Rashid & Sattar, 2015).



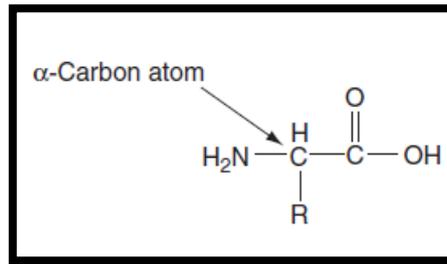
Gambar 2.9 Struktur Primer, Sekunder, Tersier, Kuartener

Sumber (Sandra M. Barbalho, 2012)

2.14 Asam Amino

Asam amino adalah kelas biomolekul penting yang mengandung gugus amino ($-NH_3$) dan gugus karboksilat ($-COO^-$). Dalam kebanyakan konteks, istilah 'asam amino' mengacu pada α -asam amino, yang disebut demikian karena baik

gugus amino dan karboksil terikat pada karbon- α dari struktur yang Digambar kan sebagai berikut (Maloy, 2013) :



Gambar 2.10 Struktur asam amino

Sumber (Sandra M. Barbalho, 2012)

Namun, jenis asam amino lain ditemukan di alam, seperti asam β -amino, di mana gugus amino dan karboksil terikat pada karbon berbeda di tulang punggung. Meskipun ratusan asam amino telah diidentifikasi atau disintesis, 20 di antaranya sering disebut sebagai asam amino umum. Ini ditunjukkan pada berikut :

| | | | | | | | |
|-------------|-----|---|---|----------------|-----|---|--|
| Alanine | Ala | A | —CH ₃ | *Leucine | Leu | L | —CH ₂ —CH—CH ₃ CH ₃ |
| Arginine | Arg | R | —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —NH—C(=NH)—NH ₂ | *Lysine | Lys | K | —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —NH ₂ |
| Asparagine | Asn | N | —CH ₂ —C(=O)—NH ₂ | *Methionine | Met | M | —CH ₂ —CH ₂ —S—CH ₃ |
| Aspartate | Asp | D | —CH ₂ —C(=O)—OH | *Phenylalanine | Phe | F | —CH ₂ — |
| Cysteine | Cys | C | —CH ₂ —SH | Proline | Pro | P | |
| Glutamate | Glu | E | —CH ₂ —CH ₂ —C(=O)—OH | Serine | Ser | S | —CH ₂ —OH |
| Glutamine | Gln | Q | —CH ₂ —CH ₂ —C(=O)—NH ₂ | *Threonine | Thr | T | —CH—CH ₃ OH |
| Glycine | Gly | G | —H | *Tryptophan | Trp | W | —H ₂ C— |
| *Histidine | His | H | —CH ₂ — | *Tyrosine | Tyr | Y | —CH ₂ — |
| *Isoleucine | Ile | I | | *Valine | Val | V | —CH—CH ₃ CH ₃ |

Gambar 2.11 20 asam amino umum. Singkatan tiga dan satu huruf dan komposisi kelompok rantai samping 'R' ditampilkan. Tanda bintang menunjukkan asam amino mana yang penting bagi manusia.

Sumber (Sandra M. Barbalho, 2012)

Dalam sistem biologis, asam amino ini adalah bahan penyusun protein. Di bawah arahan RNA pembawa pesan selama sintesis protein, rantai samping amino dan karboksil dari dua asam amino terkondensasi secara kimiawi pada ribosom, yang bertindak sebagai asam amino polimerase (Maloy, 2013).

2.15 Interaksi Protein Ligan

Interaksi Protein-ligan adalah hal fundamental bagi metode penambatan Molekuler dimana terdapat beberapa macam interaksi dari protein dan ligan yaitu Interaksi Hidrofobik, Interaksi Ikatan Hidrogen dan Interaksi Van Der Wals. Penjelasan dari ketiga interaksi protein-ligan tersebut adalah sebagai berikut :

2.15.1 Interaksi Hidrofobik

Interaksi hidrofobik merupakan interaksi yang paling banyak terjadi dalam interaksi protein-ligan. Interaksi antara ligan dan rantai samping hidrofobik protein berkontribusi secara signifikan terhadap peningkatan energi bebas. Interaksi hidrofobik pada dasarnya adalah fungsi potensial yang mengatur tarikan (atau tolakan) antara dua (atau lebih) partikel terlarut dalam larutan air. Berbagai sistem model sederhana telah disarankan untuk mempelajari sifat interaksi ini. Saat ini terdapat sejumlah besar informasi tentang pengaruh suhu, tekanan dan penambahan zat terlarut pada kekuatan interaksi hidrofobik (Bronowska, 2012; K. L. Mittal, 1980).

2.15.2 Interaksi Ikatan Hidrogen

Ikatan hidrogen terbentuk ketika atom hidrogen berikatan dengan atom O, N, dan F. Interaksi non-kovalen, seperti ikatan heteroatom-hidrogen $X\cdots H\cdots Y$ ($X = O$ atau N ; $Y = O, N$, atau halogen) dan interaksi π / π memainkan peran penting dalam pembentukan kompleks protein-ligan. Interaksi tersebut terwujud antara protein dan ligannya dalam banyak kompleks protein yang terdaftar di *Protein Data Bank* (PDB). Oleh karena itu, interaksi ini harus selalu dipertimbangkan saat merancang ligan untuk protein target. Kekuatan ikatan hidrogen bergantung pada elektronegatifitas atom, contoh klasifikasikan ikatan hidrogen sebagai sangat kuat (misalnya, $[F \cdots H \cdots F]^-$), kuat (misalnya, $O-H \cdots O=C$), atau lemah (misalnya, $C-H \cdots O$), semua sifat tersebut bergantung pada energi ikatan (McCarty & Weiss, 2004).

2.15.3 Interaksi Van der Waals

interaksi Van der Waals adalah jumlah gaya tarik atau tolak antar molekul atau antara bagian molekul yang sama. Ikatan ini mencakup: (i) gaya antara dipol permanen dan dipol yang diinduksi sesuai (gaya Debye) dan (ii) gaya antara dua dipol yang diinduksi secara instan. Interaksi Van der Waals biasanya diperlakukan sebagai penjumlahan sederhana dari interatomik berpasangan dan berinteraksi (Rashid & Sattar, 2015).

Interaksi Van der Waals sangat penting untuk struktur dan interaksi molekul biologis. Interaksi Van der Waals yang menarik melibatkan dua dipol terinduksi yang muncul dari fluktuasi densitas muatan yang terjadi antara atom tak bermuatan yang berdekatan, yang tidak terikat secara kovalen. Interaksi repulsif Van der Waals terjadi ketika jarak antara dua atom yang terlibat menjadi sangat kecil, tetapi tidak ada dipol yang diinduksi. Dalam kasus terakhir, tolakan adalah hasil tolakan elektron-elektron yang terjadi pada dua awan elektron yang sebagian tumpang tindih (Bronowska, 2012).

Interaksi Van der Waals sangat lemah (0,1- 4 kJ / mol) dibandingkan dengan ikatan kovalen atau interaksi elektrostatik. Namun sejumlah besar interaksi ini yang terjadi pada peristiwa pengenalan molekuler memberikan kontribusi yang signifikan terhadap total energi bebas (Bronowska, 2012).

2.16 Sumber Informasi *Data Base*

Data Base atau basis data adalah suatu sistem pengolahan dan penyimpanan data dimana penyimpanan data ini dapat di akses dengan menggunakan komputer yang terhubung dengan internet, *data base* pada studi penambatan Molekuler adalah tempat untuk menyimpan protein, senyawa dan lain-lain. Berikut adalah sumber informasi *data base* yang digunakan dalam proses penambatan Molekuler :

2.16.1 PubChem

PubChem (<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>) adalah public gudang untuk struktur kimia dan sifat biologisnya. Hasil bioaktivitas di PubChem disumbangkan oleh lebih dari seratus organisasi, dengan mayoritas data berasal dari jaringan pusat penyaringan di bawah *National Institute of Health* (NIH) Program Perpustakaan Molekuler (MLP) (Li *et al.*, 2010).

PubChem terdiri dari tiga database yang saling berhubungan: Substance, BioAssay, dan Compound. Database Substansi berisi deskripsi molekul (terutama molekul kecil) yang disediakan oleh penyimpanan data. Saat ini, lebih dari 25 juta struktur kimia yang unik berasal dari kumpulan 70 juta zat, berada di dalam Database gabungan. Pada April 2010, database BioAssay terdiri dari lebih dari 2700 bioassay yang terkait dengan lebih dari satu juta senyawa diuji terhadap beberapa ribu molekul target. Adanya informasi tentang target BioAssay pada PubChem memungkinkan peneliti untuk mempelajari mekanisme interaksi protein-ligan dalam lingkup yang lebih luas dan mengidentifikasi target Molekuler baru. Hal ini membantu para peneliti untuk mengerti aktivitas dan pengujian molekul kecil yang telah dilakukan dalam penemuan senyawa obat baru (Li *et al.*, 2010).

2.16.2 Basis Data Protein (Protein Data Bank)

Bank Data Protein RCSB (RCSB PDB) (<http://www.pdb.org>) (1) adalah anggota dari *Worldwide Protein Data Bank* (PDB) (<http://www.wwpdb.org>). Mitra wwPDB RCSB PDB (AS), PDBe (Eropa, <http://pdbe.org>), PDBj (Jepang, <http://www.pdbj.org>) dan BMRB (AS, <http://www.bmrwisc.edu>) bertindak sebagai deposisi data, pemrosesan dan pusat distribusi untuk data PDB. Arsip PDB adalah gudang tunggal di seluruh dunia dari struktur protein, asam nukleat, dan rakitan biomolekuler kompleks yang ditentukan secara

eksperimental yang dikurasi dan dijelaskan mengikuti standar yang ditetapkan oleh wwPDB (Dutta *et al.*, 2009).

Protein data bank (PDB) telah penyimpanan lebih dari 38.000 data struktur tiga dimensi molekul biologis berupa protein, asam nukleat, dan kompleks makromolekuler besar yang dideterminasi menggunakan teknik kristalografi X-ray, NMR, dan mikroskop elektron. Fungsi penyimpanan yang dimiliki *Protein Data Bank* (PDB) bermanfaat pada penambatan Molekuler dimana protein spesifik dipersiapkan terlebih dahulu (protein homolog) (Rose *et al.*, 2011).

2.17 Perangkat Lunak

Perangkat lunak atau biasa disebut software adalah aplikasi yang bisa dijalankan dikomputer, perangkat lunak merupakan hal yang sangat penting dalam proses melakukan proses docking berikut adalah software yang digunakan dalam proses penambatan Molekuler :

2.17.1 Discovery Studio

Discovery Studio® adalah antarmuka grafis tunggal yang unik dan mudah digunakan untuk penelitian desain obat dan pemodelan protein yang canggih. Discovery Studio berisi aplikasi standar emas yang sudah mapan (mis., Catalyst, MODELER, CHARMM, dll.) Dengan hasil publikasi yang terbukti selama bertahun-tahun, serta dan sains mutakhir untuk mengatasi tantangan penemuan obat saat ini. Discovery Studio dibangun di atas platform operasi terbuka SciTegic Pipeline Pilot/Scitegic Enterprise Server platform™, memungkinkan integrasi tanpa batas dari pemodelan protein, analisis farmakofor, dan desain berbasis struktur, serta aplikasi pihak ketiga (Systèmes, 2016).

2.17.2 Open Babel

Open Babel merupakan perangkat lunak yang berguna untuk mengubah format file dari suatu format ke format lainnya yang akan digunakan

dalam *molecular modelling*, kimia informatik dan bioinformatik. Perangkat lunak ini dapat mengubah lebih dari 110 format file. Open Babel menghadirkan solusi untuk perkembangan berbagai format file kimia. Selain itu, ini menyediakan berbagai utilitas yang berguna mulai dari pencarian konformer dan penggambaran 2D, hingga pemfilteran, konversi batch, dan pencarian substruktur dan kesamaan. Untuk pengembang, ini dapat digunakan sebagai perpustakaan pemrograman untuk menangani data kimia di berbagai bidang seperti kimia organik, desain obat, ilmu material, dan kimia komputasi. Ini tersedia secara gratis di bawah lisensi sumber terbuka dari <http://openbabel.org> (O'Boyle *et al.*, 2011).

2.17.3 Marvin Sketch

MarvinSketch adalah editor kimia untuk menggambar struktur, kueri, dan reaksi kimia. Keduanya tersedia sebagai applet Java untuk disematkan ke halaman web dan sebagai kacang Java untuk menyediakan aplikasi desktop. Preparasi pH, menggambar senyawa bahkan memvisualisasi bentuk tiga dimensi dapat ditentukan dengan software MarvinSketch. MarvinSketch juga digunakan juga sebagai Analisis pengamatan obat dilakukan dengan mempertimbangkan aturan 5 Lipinski's Rule (Ruswanto *et al.*, 2018).

2.17.4 Aturan Lipinski

"Aturan 5" didasarkan pada distribusi properti yang dihitung di antara beberapa ribu obat. oleh karena itu menurut definisi, beberapa obat akan berada di luar batas parameter dalam aturan. Analisis ini mengarah pada nama yang sederhana yang disebut "*Rule of 5* (Aturan 5)" karena batas waktu untuk masing-masing dari empat parameter semuanya mendekati 5 atau kelipatan 5. dalam himpunan USAN (United State Adopted Name) kami menemukan bahwa jumlah Ns dan Os dalam rumus molekul lebih besar dari 10 dalam 12% senyawa. Dan bahwa "Aturan

5" menyatakan bahwa penyerapan atau permeasi yang buruk lebih mungkin terjadi jika :

1. Ada lebih dari 5 donor ikatan-H (dinyatakan sebagai jumlah OH dan NH)
2. Berat molekul lebih dari 500
3. Log P lebih dari 5 (atau MlogP di atas 4,15)
4. Ada lebih dari 10 akseptor ikatan-H
5. kelas senyawa yang merupakan substrat untuk transporter biologis merupakan pengecualian dari aturan tersebut (Lipinski *et al.*, 2012).

2.17.5 AutoDock

AutoDock merupakan seperangkat perlengkapan *docking* (penambatan Molekuler) otomatis yang dirancang untuk memprediksi molekul kecil, seperti substrat atau calon obat dalam pengikatan reseptor struktur 3D. Distribusi AutoDock terdiri atas dua generasi perangkat lunak: AutoDock 4 dan AutoDock *Vina*. AutoDock tersedia melalui *GNU General Public License* serta bisa diunduh melalui situs <http://autodock.scripps.edu/downloads> tidak hanya digunakan untuk *docking*, afinitas atom bisa divisualisasikan dengan menggunakan AutoDock. Hal ini dapat membantu, misalnya, untuk petunjuk bagi peneliti dalam melaksanakan penelitian terkait penambatan molekul. AutoDock terdiri atas dua program utama, yaitu AutoDock dan *AutoGrid*. AutoDock digunakan untuk melakukan penambatan Molekuler ligan dan molekul target dengan set grid yang sudah dideskripsi sebelumnya dengan *AutoGrid*. AutoDock memerlukan ruang pencarian dalam sistem koordinat dimana posisi ligand dianggap akan terikat untuk memungkinkan pencarian konformasi. Keluaran dari AutoDock yaitu *pose* dan ΔG (energi bebas) tiap *pose* tersebut (Oleg Trott, 2011).

2.17.6 PkCSM

Predicting Small-Molecule Pharmacokinetic and Toxicity Properties Using Graph-Based Signatures (pkCSM) adalah server web untuk memprediksi berbagai properti farmakokinetik dan menggunakan pendekatan baru berdasarkan tanda tangan berbasis grafik. Perangkat lunak berbasis website ini telah digunakan oleh banyak peneliti untuk melatih model prediksi untuk berbagai properti farmakokinetik yang tersedia melalui server web sumber terbuka untuk prediksi dari Absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas. Struktur senyawa disimpan dalam format smile sesuai kebutuhan server dan kemudian diproses. Sepuluh sifat yang terlibat dalam distribusi, metabolisme, ekskresi dan toksisitas seperti volume distribusi (VDss) dan permeabilitas sistem saraf pusat (SSP); Penghambat CYP450; izin total; dan hepatotoksitas dan toksisitas ames, masing-masing dianalisis melalui server ini (Fatima *et al.*, 2019).

2.17.6 LigPlot+

Program LigPlot+ merupakan sebuah program perangkat lunak yang secara otomatis membuat beberapa diagram 2D dari interaksi protein ligan dari koordinat 3D kompleks antara protein-ligan dari input file Bank Data Protein standar dimana diagram tersebut menggambarkan pola interaksi ikatan hidrogen dan kontak hidrofobik antara ligan dan elemen rantai utama atau rantai samping protein (RA & MB, 2011). Keluarannya adalah file PostScript berwarna, atau hitam-putih, yang memberikan representasi sederhana dan informatif dari interaksi antarmolekul dan kekuatannya, termasuk ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik, dan aksesibilitas atom. Program ini sepenuhnya umum untuk ligan apa pun dan juga dapat digunakan untuk menunjukkan jenis interaksi lain dalam protein dan asam nukleat (Wallace *et al.*, 1995).