

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kasus pneumonia yang disebabkan oleh virus corona baru, dilaporkan pertama kali di Wuhan, Provinsi Hubei, Cina pada Desember 2019, dengan penyebab yang tidak diketahui, namun memiliki manifestasi klinis yang menyerupai pneumonia. Kasus ini terus menyebar mencapai provinsi atau wilayah lain di Cina hingga negara-negara lain seperti Korea Selatan, Jepang, Thailand, Hongkong, Taiwan dan Amerika Serikat. Terhitung pada Januari 2020, dilaporkan sebanyak 7734 kasus yang terkonfirmasi di Cina dan 90 kasus di negara lainnya (Huang *et al.*, 2020; Wu *et al.*, 2020).

Wabah COVID-19 telah dinyatakan sebagai wabah pandemi internasional oleh *World Health Organization* (WHO). *Coronavirus disease 2019* atau COVID-19 dapat menginfeksi siapa saja, baik usia muda maupun lansia. Selain itu, kelompok yang mempunyai riwayat penyakit kronis juga berisiko terinfeksi COVID-19 dan dengan komplikasi yang lebih buruk. Riwayat penyakit kronis tersebut diantaranya diabetes, hipertensi, penyakit kardiovaskular, dan penyakit paru-paru kronis. Dalam suatu penelitian di Cina, dilaporkan bahwa diantara semua kematian pada pasien yang disebabkan oleh COVID-19, 48% terjadi pada orang dewasa hingga pasien lanjut usia dan/atau memiliki riwayat penyakit kronis seperti 30% dengan riwayat hipertensi, 19% memiliki riwayat diabetes dan penyakit kardiovaskular sebanyak 8% (Wu *et al.*, 2020).

Menurut Informasi dari Gugus Tugas COVID-19 Republik Indonesia, pada tanggal 18 Oktober 2021, Total keseluruhan orang yang terkena COVID-19 di dunia mencapai 148.384.682. Ini merupakan kumulatif pasien dari pasien positif dan pasien positif yang menjalani perawatan, pasien yang sembuh dan pasien positif meninggal. Di Negara kita, jumlah orang yang positif COVID-19 sebanyak 4.235.384, dimana 4.075.011 pasien sembuh & 142.999 meninggal (Satuan Tugas Penanganan COVID-19, 2021). Di wilayah Kalimantan Selatan sendiri, terutama di daerah Kota Banjarmasin, per 18

Oktober 2021, terdapat 15.835 kasus positif COVID-19, termasuk 15.276 sembuh dan 542 meninggal (Pemerintah Kota Banjarmasin, 2021). Oleh sebab itu penting untuk menemukan obat yang efektif untuk COVID-19 (Dinas Kesehatan Kota Banjarmasin, 2021).

Obat tradisional sebagian besar berasal dari tumbuhan. Daun sirih hijau (*Piper betle* L.) merupakan tanaman yang telah terbukti secara ilmiah memiliki aktivitas sebagai antibakteri dan antivirus. Bagian dari tumbuhan sirih (*Piper betle* L.) seperti akar, biji, dan daun berpotensi untuk pengobatan, tetapi yang paling sering dimanfaatkan adalah bagian daun. Daun sirih hijau (*Piper betle* L.) memiliki berbagai efek dermatologis seperti anti-bakteri, anti-jamur, antivirus, antikanker, radikal bebas pemulungan, luka bakar dan penyembuhan luka, penerangan kulit dan pelindung kulit, anti penuaan (Soni *et al.*, 2020). Senyawa piperitol, euganol, dan chavibetol ialah salah satu dari senyawa metabolit sekunder yang ada dalam daun sirih hijau yang dimana menurut penelitian yang dilakukan oleh Farabi *et al.*, (2020) membuktikan bahwa senyawa piperitol, euganol, dan chavibetol dapat menjadi senyawa yang berfungsi sebagai inhibitor dari *Main Protease* (Mpro). Daun memiliki kekuatan yang sangat besar untuk bertindak sebagai antioksidan alami. Daun menunjukkan aktivitas antimikroba spektrum luas terhadap berbagai strain bakteri. Berdekatan dengan ini, daun juga membuktikan aktivitas antijamur dan antiprotozoal terhadap patogen seperti tipus, kolera, tuberkulosis (Soni *et al.*, 2020) Cara yang dapat digunakan untuk mengidentifikasi potensial aktivitas antivirus pada senyawa metabolit sekunder dalam daun sirih hijau yaitu pemanfaatan metode penambatan molekuler atau biasa disebut *Molecular docking*.

Penambatan molekuler adalah studi tentang bagaimana dua atau lebih struktur molekul dapat terikat satu sama lain, dengan memecahkan masalah dalam tiga dimensi. Penambatan molekuler adalah alat yang digunakan dalam biologi molekuler struktural dan penelitian obat berbasis struktur. Penggunaan komputer akhir-akhir ini menjadi usulan yang sangat menarik dalam penemuan obat. Kemampuan komputasi yang meningkat secara eksponensial

menawarkan kemungkinan untuk mengembangkan simulasi dan komputasi dalam desain obat. *In silico* adalah metode menggunakan program tertentu untuk mendekati keadaan atau situasi sebenarnya dari simulasi komputer. Istilah *in silico* mirip dengan *in vitro* dan *in vivo*, dan mengacu pada penggunaan komputer dalam penelitian penemuan obat karena proses penemuan obat diketahui memakan waktu dan biaya, oleh karena itu kecenderungan dalam penggunaan metode *in silico* pada kimia komputasi dalam pemodelan molekul (desain obat) telah memperoleh momentum yang signifikan (Geldenhuis *et al.*, 2006). Pada penelitian ini peneliti tertarik untuk mengidentifikasi potensial aktivitas antivirus dimana *Main Protease* (Mpro) sebagai target obat.

Main Protease (Mpro) merupakan bagian utama pembentuk karakteristik *coronavirus* (SARS-CoV dan SARS-CoV-2). Kemajuan teknologi telah membuka peluang untuk menemukan kandidat molekul inhibitor baru yang mampu mencegah dan mengendalikan infeksi COVID-19 melalui penghambatan Mpro SARS-CoV-2. *Main Protease* (Mpro) merupakan salah satu komponen penting yang terdapat dalam *coronavirus*. Fungsi utama dari Mpro yaitu melepaskan polipeptida fungsional dari poliprotein melalui proses proteolitik (Jin *et al.*, 2020). Hampir semua protein dalam virus tersebut merupakan protein-protein yang potensial sebagai target kerja obat COVID-19. Protease menjadi salah satu protein yang penting untuk ini (Prajapat *et al.*, 2020).

Mpro memiliki bentuk homodimer yang menunjukkan aktivitas protease. Protease ini dapat membelah 11 situs pada ppla dan pplab yang menghasilkan protein-protein yang sangat dibutuhkan bagi kelangsungan virus tersebut. Beberapa senyawa seperti asam *arylboronat*, derivat kuinolinkarboksilat, dan tiofenkarboksilat menunjukkan adanya aktivitas penghambatan Mpro (Hsu *et al.*, 2005). Lopinavir dan ritonavir yang merupakan inhibitor protease *HIV* juga menunjukkan aktivitas penghambatan pada Mpro (Lv *et al.*, 2015).

Berdasarkan potensi Mpro sebagai target obat COVID-19, maka penelitian ini dilakukan melalui studi *In silico* dari senyawa metabolit sekunder daun sirih hijau (*Piper betle* L.) terhadap kemampuan inhibisi enzim Mpro. Studi ini diharapkan diperoleh suatu derivat baru yang dapat disintesis dan lebih lanjut dikembangkan menjadi obat COVID-19.

1.2 Rumusan Masalah

- 1.2.1 Apakah senyawa metabolit sekunder dari daun sirih hijau (*Piper betle* L.) berpotensi sebagai inhibitor Mpro secara *in silico* dengan studi penambatan molekuler ?
- 1.2.2 Bagaimana interaksi antara senyawa metabolit sekunder dari daun sirih hijau (*Piper betle* L.) dengan makromolekul *Main Protease* (Mpro) SARS-CoV-2 ?

1.3 Tujuan Penelitian

- 1.3.1 Untuk mengetahui senyawa metabolit sekunder dari daun sirih hijau (*Piper betle* L.) berpotensi sebagai inhibitor *Main Protease* (Mpro) secara *In silico* dengan studi penambatan molekuler.
- 1.3.2 Untuk mengidentifikasi interaksi senyawa metabolit sekunder dari daun sirih hijau (*Piper betle* L.) dengan makromolekul *Main Protease* (Mpro) SARS-Cov-2.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi Peneliti

Penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan mengenai potensi aktivitas inhibitor main protease (Mpro) SARS-CoV-2 pada senyawa metabolit sekunder dalam daun sirih hijau (*Piper betle* L.) menggunakan studi penambatan molekuler dan dapat membandingkan data interaksi senyawa metabolit sekunder terhadap inhibitor *Main Protease* (Mpro) yang diharapkan diperoleh suatu derivat baru yang dapat disintesis dan lebih lanjut dikembangkan menjadi obat COVID-19.

1.4.2 Bagi Masyarakat

Penelitian ini dapat menjadi informasi untuk masyarakat bahwa terdapat potensi aktivitas inhibitor *Main Protease* (Mpro) pada senyawa metabolit sekunder dalam daun sirih hijau (*Piper betle* L.) menggunakan studi penambatan molekuler.

1.4.3 Bagi Institusi

Penelitian ini dapat memberikan acuan penelitian bagi mahasiswa Universitas Muhammadiyah Banjarmasin untuk mendesain penelitian lebih lanjut.