

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) merupakan epidemi yang pertama kali ditemukan di Kota Wuhan, Cina, pada akhir tahun 2019. Epidemi tersebut kemudian menyebar ke banyak negara, yang kemudian pada 11 Maret 2020, Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) menyatakan status pandemi ketika COVID-19 telah meluas ke 114 negara, dengan lebih dari 118.000 kasus dan lebih dari 4.000 kematian (Gennaro *et al.*, 2020). Berdasarkan data WHO pada tanggal 10 Agustus 2021, terdapat 203.295.170 kasus konfirmasi COVID-19 di seluruh dunia dengan 4.303.515 kematian (*Case Fatality Rate* (CFR) 2,1%) (World Health Organization, 2021a). Di Indonesia, hingga tanggal 10 Agustus 2021, tercatat 3.718.821 kasus konfirmasi dengan 110.619 kematian (CFR 3,0%) (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2021).

Pada 11 Februari 2020, WHO memberikan nama penyakit yang disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) ini sebagai COVID-19. SARS-CoV-2 merupakan virus RNA *sense* positif berantai tunggal dengan selubung *lipid bilayer* yang memiliki protein struktural, seperti protein S (*spike*), E (*envelope*), M (*membrane*), dan N (*nucleocapsid*) (Indwiani & Ysrafil, 2020). SARS-CoV-2 menunjukkan 88% kemiripan dengan SARS-like coronavirus (*bat-SL-CoVZC45* dan *bat-SL-CoVZC21*), 79% kemiripan dengan SARS-CoV, dan 50% kemiripan dengan *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus* (MERS-CoV) (Shannon *et al.*, 2020). Protein S SARS-CoV-2 merupakan glikoprotein transmembran yang membentuk homotrimer yang menonjol di permukaan virus. *Receptor Binding Domain* (RBD) merupakan bagian dari protein S yang digunakan untuk berikatan dan berinteraksi dengan *Angiotensin Converting Enzyme 2* (ACE2) sebagai reseptor masuk ke dalam sel inang (Wang *et al.*, 2020). Selain itu, virus SARS-CoV-2 memiliki *main protease* (M^{Pro}) yang berperan penting dalam memediasi proses proteolitik poliprotein dan replikasi virus, serta *RNA dependent RNA polymerase* (RdRp) yang berperan mengkatalisis sintesis RNA, dengan demikian berperan dalam proses replikasi virus. Protein penting dari

virus tersebut dapat menjadi target potensial untuk membuat obat anti-SARS-CoV-2 (Purwaniati & Asnawi, 2020; Wang *et al.*, 2020).

Hingga saat ini, belum ada pengobatan khusus untuk COVID-19. Oleh karena itu, peneliti terus mengembangkan vaksin dan obat untuk melawan COVID-19 (Alexpandi *et al.*, 2020). Salah satu vaksin yang kini digunakan di Indonesia adalah vaksin Sinovac yang memiliki efikasi 65,3%. Vaksin Sinovac pertama kali digunakan secara resmi pada 13 Januari 2021. Namun, butuh waktu sekitar 15 bulan untuk pelaksanaan vaksinasi COVID-19 yang menjangkau 34 provinsi dengan total populasi sebesar 181,5 juta orang. Oleh sebab itu, upaya 3M (memakai masker, menjaga jarak, dan mencuci tangan) serta 3T (*testing, tracing, treatment*) tetap menjadi upaya pencegahan utama penularan COVID-19 (Komite Pencegahan COVID-19 dan Pemulihan Ekonomi Nasional, 2021).

Selain pengembangan vaksin, beberapa obat yang telah digunakan untuk penyakit lain sedang dipelajari di berbagai belahan dunia untuk melihat aktivitasnya sebagai anti-SARS-CoV-2 seperti nelfinavir, remdesivir, klorokuin, dan hidroksiklorokuin (Instiaty *et al.*, 2020). Nelfinavir dilaporkan memiliki kemampuan untuk menghambat kerja M^{pro} SARS-CoV-2 secara *in vitro* (Mengist *et al.*, 2021; Yamamoto *et al.*, 2020), klorokuin dan hidroksiklorokuin juga dilaporkan aktivitasnya dalam menghambat RBD SARS-CoV-2 dan ACE2 secara *in vitro* (Lisi *et al.*, 2020; Narkhede *et al.*, 2020), serta remdesivir telah dilaporkan aktivitasnya menghambat RdRp SARS-CoV-2 secara *in vitro* (Lisi *et al.*, 2020). Namun, penggunaan obat komersial tersebut memiliki beberapa efek samping. Efek samping nelfinavir, yaitu diare, hiperkolesterolemia, dan hipertrigliseridemia (Tsibris & Hirsch, 2014). Efek samping klorokuin dan hidroksiklorokuin, yaitu mual, sakit kepala, aritmia, hipoglikemia, dan leukopenia (Juurlink, 2020; Lisi *et al.*, 2020). Walaupun Food and Drug Administration (FDA) telah menyetujui penggunaan remdesivir untuk pasien COVID-19 tertentu, remdesivir tetap memiliki efek samping, seperti hepatotoksisitas, gejala gastrointestinal, toksisitas pernapasan dan kardiovaskular, serta nefrotoksisitas (Fan *et al.*, 2020).

Terdeteksinya efek samping pada beberapa kandidat obat COVID-19 mendorong banyak peneliti menemukan alternatif sumber lainnya. Beberapa peneliti melaporkan bahwa alga terbukti menjadi kandidat yang efisien

menghambat proses infeksi virus (Sangtani *et al.*, 2020), salah satunya adalah *Spirulina*. *Spirulina platensis* (*S. platensis*) adalah mikroalga biru-hijau golongan *cyanobacteria* yang telah digunakan secara komersial di beberapa negara sebagai suplemen makanan, obat, kosmetik, dan aplikasi dalam bioteknologi karena memiliki senyawa bioaktif seperti protein, karbohidrat, lipid, *polyunsaturated fatty acid* (PUFA), vitamin, dan mineral (Sharma *et al.*, 2014). *S. platensis* juga memiliki berbagai macam pigmen, seperti klorofil, karotenoid, dan fikobiliprotein. Fikobiliprotein merupakan pigmen penting yang terlibat dalam rantai transfer energi yang efisien dalam fotosintesis. Fikobiliprotein diklasifikasikan menjadi tiga kelompok, yaitu fikosianin (biru tua), alofikosianin (hijau kebiruan), dan fikoeritrin (merah tua). Warna fikobiliprotein terutama disebabkan oleh gugus prostetik yang terikat secara kovalen yaitu kromofor tetrapirrol rantai terbuka yang terdiri atas cincin A, B, C, dan D bernama fikobilin. Fikobilin tersebut dapat berupa fikosianobilin (biru) dan fikoeritrobin (merah) (Kamble *et al.*, 2018). Pigmen-pigmen dari alga diduga memiliki aktivitas sebagai anti-SARS-CoV-2 (Mendoza *et al.*, 2020).

Fikosianin dan alofikosianin dalam ekstrak air dingin *S. platensis* menunjukkan aktivitas antivirus influenza A, seperti menghambat pembentukan plak virus, menghambat infeksi, dan mengurangi replikasi virus (Chen *et al.*, 2016). Ekstrak *S. platensis* menghambat replikasi virus influenza pada tahap awal infeksi virus, dengan cara mengganggu hemaglutinasi partikel virus ke eritrosit. Virus influenza A memiliki kemiripan dengan SARS-CoV-2 yaitu *envelope* virus dengan materi genetik RNA beruntai tunggal, menyerang sistem pernapasan, memiliki nukleoprotein, protein *envelope*, protein nonstruktural, dan RdRp (Breen *et al.*, 2016; Heldt, 2014). Selain itu, alofikosianin juga mampu menghambat sintesis RNA enterovirus 71, menghambat efek sitopatik dan apoptosis yang diinduksi enterovirus 71, dan mengganggu proses penetrasi virus ke sel inang (Shih *et al.*, 2003). Ekstrak air fikobiliprotein yang terdiri atas C-fikosianin, alofikosianin, dan fikoeritrin menunjukkan aktivitas anti-*hepatitis C virus* (HCV) dan *human immunodeficiency virus* (HIV) (El-morsi *et al.*, 2016). Kemiripan HCV dengan SARS-CoV-2 yaitu *envelope* virus dengan materi genetik RNA *sense* positif beruntai tunggal, memiliki protein struktural (nukleokapsid dan *envelope*) dan

protein nonstruktural (protease, helikase, dan RdRp) (Ashfaq *et al.*, 2011). Selain itu, HIV juga memiliki kemiripan dengan SARS-CoV-2 yaitu *envelope* virus dengan materi genetik RNA *sense* positif berantai tunggal, memiliki protein nukleokapsid dan *envelope*, serta enzim protease (Gürtler *et al.*, 2016).

Berdasarkan kemiripan struktur virus influenza A, HCV, dan HIV dengan SARS-CoV-2, maka fikobiliprotein dan fikobilin diharapkan juga memiliki potensi sebagai kandidat anti-SARS-CoV-2. Salah satu pendekatan yang dapat digunakan untuk memprediksi potensi tersebut yaitu melalui pendekatan komputasi seperti *molecular docking* (penambatan molekul). Metode ini memprediksi orientasi suatu molekul ke molekul lainnya ketika saling terikat untuk membentuk kompleks yang stabil. *Molecular docking* berperan penting dalam hal mendesain obat karena sering digunakan untuk memprediksi pengikatan suatu kandidat obat dengan target proteinnya, memprediksi afinitas dan aktivitas suatu kandidat obat (Gaba *et al.*, 2015; Pratama *et al.*, 2017). Pada penelitian ini dilakukan analisis potensi fikobiliprotein dan fikobilin dari *S. platensis* sebagai anti-SARS-CoV-2 menggunakan simulasi *molecular docking* dan membandingkan hasilnya dengan beberapa kandidat obat komersial yang telah banyak dikembangkan seperti nelfinavir, klorokuin, hidroklorokuin, dan remdesivir. Data penelitian yang diperoleh diharapkan dapat memberikan data kajian interaksi molekuler fikobiliprotein dan fikobilin dari *S. platensis* sebagai anti-SARS-CoV-2.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan di atas, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah “Bagaimana potensi fikobiliprotein dan fikobilin dari *Spirulina platensis* sebagai kandidat anti-SARS-CoV-2 berdasarkan studi *molecular docking*?”. Rumusan masalah umum tersebut dirinci menjadi pertanyaan penelitian sebagai berikut.

- 1) Bagaimana interaksi molekuler, afinitas pengikatan, dan sisi pengikatan fikobiliprotein dari *Spirulina platensis* dengan *Main Protease* (M^{Pro}) SARS-CoV-2, *Receptor Binding Domain* (RBD) SARS-CoV-2, *Angiotensin Converting Enzyme 2* (ACE2), dan *RNA dependent RNA polymerase* (RdRp) SARS-CoV-2?

- 2) Bagaimana interaksi molekuler, afinitas pengikatan, dan sisi pengikatan fikobilin dari *Spirulina platensis* dengan *Main Protease* (M^{Pro}) SARS-CoV-2, *Receptor Binding Domain* (RBD) SARS-CoV-2, *Angiotensin Converting Enzyme 2* (ACE2), dan *RNA dependent RNA polymerase* (RdRp) SARS-CoV-2?

1.3 Tujuan Penelitian

Secara umum, tujuan penelitian ini dilakukan yaitu untuk menganalisis potensi fikobiliprotein dan fikobilin dari *Spirulina platensis* sebagai kandidat anti-SARS-CoV-2 berdasarkan studi *molecular docking*. Tujuan khusus dari penelitian ini adalah sebagai berikut.

- 1) Menganalisis interaksi molekuler, afinitas pengikatan, dan sisi pengikatan fikobiliprotein dari *Spirulina platensis* dengan *Main Protease* (M^{Pro}) SARS-CoV-2, *Receptor Binding Domain* (RBD) SARS-CoV-2, *Angiotensin Converting Enzyme 2* (ACE2), dan *RNA dependent RNA polymerase* (RdRp) SARS-CoV-2
- 2) Menganalisis interaksi molekuler, afinitas pengikatan, dan sisi pengikatan fikobilin dari *Spirulina platensis* dengan *Main Protease* (M^{Pro}) SARS-CoV-2, *Receptor Binding Domain* (RBD) SARS-CoV-2, *Angiotensin Converting Enzyme 2* (ACE2), dan *RNA dependent RNA polymerase* (RdRp) SARS-CoV-2

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi tentang potensi fikobiliprotein dan fikobilin dari *Spirulina platensis* sebagai kandidat anti-SARS-CoV-2. Informasi tersebut dapat dijadikan pertimbangan dalam mendesain alternatif obat untuk SARS-CoV-2 dari sumber bahan alam.

1.5 Struktur Organisasi Skripsi

Skripsi ini tersusun atas lima bab utama. Bab I memuat pendahuluan yang berisi latar belakang, rumusan masalah, tujuan penelitian, manfaat penelitian, dan struktur organisasi skripsi. Latar belakang mengemukakan berbagai landasan yang menjadi alasan dilakukannya penelitian. Rumusan masalah berisi pertanyaan rinci

mengenai ruang lingkup masalah yang akan diteliti. Tujuan penelitian memaparkan poin mengenai hasil yang akan dicapai dalam penelitian. Manfaat penelitian menjelaskan dampak yang muncul dari ketercapaian tujuan penelitian. Struktur organisasi skripsi memaparkan dengan rinci sistematika skripsi ini. Bab II berisi kajian pustaka yang memaparkan teori dan informasi yang berkaitan dengan penelitian. Tinjauan pustaka berisi informasi tentang COVID-19, virus corona, SARS-CoV-2, kandidat obat antivirus komersial, mikroalga *Spirulina platensis*, fikobiliprotein dan fikobilin, *molecular docking* (penambatan molekuler), serta program *molecular docking*. Bab III memuat metode penelitian yang terdiri atas waktu dan tempat penelitian, alat dan bahan yang digunakan dalam penelitian, serta prosedur kerja penelitian. BAB IV berisi temuan dan pembahasan, yang memaparkan dan menjelaskan hasil penelitian yang diperoleh dari hasil analisis data *molecular docking* (penambatan molekul). Bab V memuat kesimpulan dan saran yang mencakup rangkuman temuan penelitian yang menjawab rumusan masalah penelitian dan saran peneliti untuk penelitian selanjutnya.