

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Pada Desember 2019, kota Wuhan di China terjadi lonjakan kasus pneumonia yang tidak diketahui penyebabnya (Zhu dkk., 2020). Sebuah virus corona baru, yang disebut *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2), diisolasi dari seorang pasien pneumonia pada bulan Januari 2020 dan penyakit tersebut disebut sebagai *Coronavirus disease 2019* (COVID-19) oleh WHO pada bulan Februari 2020 (Gorbalenya dkk., 2020). Gejala klinis penyakit ini sangat luas, berupa infeksi tanpa gejala, penyakit pernapasan ringan, pneumonia berat dengan gagal pernapasan bahkan kematian (Patel dkk., 2020). Pada 10-20% pasien yang parah, yaitu cedera pernapasan akan berkembang menjadi *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) selama 8-14 hari yang menjadi penyebab utama gagal pernapasan dan menyebabkan kematian (Sheng, 2020). Berdasarkan Laporan Epidemiologi Mingguan dari *World Health Organization* (WHO), Pada 28 November 2021, COVID-19 telah menyebabkan akumulasi total lebih dari 260 juta kasus terkonfirmasi, 5,2 juta kasus kematian, dan 7,8 juta dosis vaksin telah diberikan secara global. Di Indonesia dilaporkan sebanyak 4,2 juta kasus terkonfirmasi, 143 ribu kasus angka kematian terjadi (WHO, 2021).

Saat ini strategi terapeutik untuk memerangi COVID-19 berkisar pada pendekatan repurposisi obat, yaitu, identifikasi pengobatan efektif dari kumpulan obat yang sudah ada (Khan & Al-Balushi, 2020). Melalui pendekatan penggunaan kembali obat yang disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA) ini tidak hanya menurunkan biaya penemuan obat tetapi juga mengurangi waktu pengembangan obat. Beberapa obat dengan mekanisme yang beragam diteliti secara klinis untuk dikembangkan menjadi obat potensial COVID-19. Beberapa obat yang dievaluasi dalam uji klinis antara lain obat antimalaria (hidroksiklorokuin dan klorokuin), obat antiparasit (ivermectin), antiinflamasi (dexamethasone dan prednisolon), antibakteri (azitromisin), antivirus (lopinavir, ritonavir, dan remdesivir), antihipertensi (losartan) dan lainnya (Imran dkk., 2021).

Vaksin dan obat antivirus menjadi langkah yang penting dalam mencegah dan mengobati COVID-19. Namun, sampai sekarang hanya beberapa pengobatan

antivirus yang tersedia untuk COVID-19 (B. Chen dkk., 2021) Selain itu, jutaan pasien immunocompromised atau dengan gangguan kekebalan mungkin tidak mendapatkan dosis vaksin secara lengkap, dan vaksin yang ada mungkin tidak efektif terhadap varian baru SARS-CoV-2 (Tregoning dkk., 2021). Oleh karena itu, diperlukan beberapa strategi untuk menemukan pengobatan yang lebih banyak dan lebih baik untuk COVID-19.

Produk bioaktif alami pada tumbuhan telah banyak digunakan dalam penemuan molekul obat penting dan masih dianggap sebagai sumber potensial. Menurut Akça & Süntar (2020) beberapa obat herbal antivirus telah digunakan untuk SARS, MERS, influenza dan gejala terkait virus dengue. Selain itu telah banyak penelitian mengenai metabolit sekunder dari tanaman yang memiliki potensi antiviral sebagai inhibitor pada satu atau beberapa tahap replikasi virus Sars-CoV-2, seperti kaempferol yang dapat ditemukan pada katuk (Khaerunnisa dkk., 2020) 4-gingerol yang ditemukan pada jahe (Wijaya dkk., 2021) bromelain pada buah nanas (Tallei dkk., 2021) dan lainnya. Selain itu, beberapa penelitian lain menunjukkan bahwa metabolit dari sumber daya laut seperti terphenyllin tirandamycin A yang ditemukan pada scleractinia, bromotyrosines dari spons, dan sulfated polysaccharides yang ditemukan pada *Saccharina japonica* juga memiliki potensi untuk mengambat replikasi Sars-CoV-2 (Geahchan dkk., 2021). Akan tetapi belum ada penelitian terkait metabolit sekunder dari ikan sidat untuk pengembangan obat COVID-19.

Dalam perkembangan produk obat, penelitian kandungan asam lemak pada minyak ikan sidat ditemukan efektif sebagai antipiretik (Sasongko dkk., 2019a), analgesic dan antiinflamasi (Sasongko dkk., 2019b). Berdasarkan penelitian Kusumawaty (2020) yang belum dipublikasikan, analisis metabolomik pada sampel daging ikan sidat (*Anguilla bicolor bicolor*) dengan menggunakan *Ultra Performance Liquid Chromatography-Mass Spectrometry* (UPLC-MS) ditemukan terdapat 629 metabolit sekunder.

Metode *in silico* membantu dalam pengembangan dan memahami mekanisme proses desain obat. Metode ini dalam pengembangan obat diterapkan untuk pemodelan struktur homologi protein, simulasi dinamika molekuler, penambatan molekul, skiring virtual, sifat farmakokinetik, dan toksikologi (Yu & Jr, 2017).

Pemahaman terhadap pemodelan struktur 3D polipeptida memberikan informasi yang sangat penting tentang fungsi protein (Kuhlman & Bradley, 2019). Dinamika molekuler mengkaji gerakan dari suatu molekul melalui pendekatan simulasi, metode ini memberikan informasi hubungan antara struktur-fungsi dari sistem biologis (Liu dkk., 2018). Sementara penambatan molekul diterapkan untuk prediksi interaksi dan rincian pengenalan molekul antara protein-protein atau protein-ligan, dengan peran yang penting dalam penelitian terkait dengan kesehatan dan bioteknologi (Yin dkk., 2019). Penelitian ini bertujuan untuk melakukan penapisan virtual metabolit sekunder dari ikan sidat (*Anguilla bicolor bicolor*) sebagai salah satu upaya penemuan dan pengembangan obat yang dapat menghambat aktivitas replikasi Sars-CoV-2.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan penjabaran latar belakang di atas, rumusan masalah dalam penelitian ini adalah “Bagaimana Penapisan Virtual Metabolit Sekunder dari Ikan Sidat (*Anguilla bicolor bicolor*) sebagai Anti-Covid-19 dengan Metode Penambatan Molekuler?”

## 1.3 Pertanyaan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah di atas, maka pertanyaan penelitian pada penelitian ini adalah sebagai berikut.

- 1) Apakah metabolit sekunder pada ikan sidat memiliki potensi aktivitas biologis untuk menghambat reseptor protein spike Sars Cov-2?
- 2) Apakah metabolit sekunder ikan sidat yang digunakan memenuhi kriteria kemiripan obat berdasarkan Lipinski's *Rule of Five*?
- 3) Bagaimanakah afinitas pengikatan dan interaksi molekuler antara metabolit sekunder ikan sidat (*Anguilla bicolor bicolor*) dan reseptor M<sup>pro</sup> SARS-CoV-2, RBD SARS-CoV-2, dan ACE2?
- 4) Bagaimana mekanisme senyawa dari ikan sidat (*Anguilla bicolor bicolor*) sebagai inhibitor pada Sars-CoV-2 dan host manusia?

#### 1.4 Batasan Penelitian

Batasan pada penelitian adalah sebagai berikut.

- 1) Pencarian prediksi potensi aktivitas biologis yang dilakukan pada penelitian ini meliputi antiviral, immunostimulant, immunomodulator, antiinflamasi, dan antioksidan.
- 2) Senyawa yang digunakan dalam penambatan molekuler merupakan senyawa dengan potensi antiviral (influenza) dengan nilai  $P_a > 0,6$  dan antiviral (non influenza) dengan nilai  $P_a > 0,7$ .
- 3) Resptor yang digunakan dalam penambatan molekuler merupakan *Wild Type* dari protein M<sup>PRO</sup> SARS-CoV-2, RBD SARS-CoV-2, dan ACE2.

#### 1.5 Tujuan Penelitian

Secara umum tujuan pada penelitian ini yaitu untuk mengevaluasi potensi metabolit sekunder dari ikan sidat (*Anguilla bicolor bicolor*) sebagai senyawa potensial penghambat protein M<sup>PRO</sup> SARS-CoV-2, RBD SARS-CoV-2, dan ACE2 secara *in silico* dengan penambatan molekuler. Adapun tujuan khusus pada penelitian ini, antara lain:

- 1) Mengidentifikasi senyawa metabolit sekunder pada ikan sidat untuk menghambat reseptor protein Sars Cov-2.
- 2) Mengetahui mekanisme senyawa dari ikan sidat (*Anguilla bicolor bicolor*) sebagai inhibitor pada Sars-CoV-2 dan host manusia.

#### 1.6 Manfaat Penelitian

Manfaat dilakukannya penelitian ini adalah sebagai berikut.

- 1) Memberikan informasi mengenai senyawa metabolit sekunder dalam potensinya sebagai antiviral, immunostimulant, immunomodulator, antiinflamasi, dan antioksidan.
- 2) Memberikan informasi yang dapat digunakan dalam pengembangan obat dari bahan alami ikan sidat (*Anguilla bicolor bicolor*) dalam berinteraksi secara virtual pada reseptor M<sup>PRO</sup>, RBD Sars-CoV-2, dan ACE2.

## 1.7 Struktur Organisasi Skripsi

Gambaran secara umum mengenai kandungan dari setiap bab pada skripsi ini adalah sebagai berikut.

### 1) BAB I Pendahuluan

Pada Bab I Pendahuluan memaparkan mengenai latar belakang dilakukannya penelitian ini, mencakup rumusan masalah, batasan penelitian tujuan penelitian, dan manfaat penelitian. Pengujian secara *in silico* metabolit sekunder pada ikan sidat (*Anguilla bicolor bicolor*) dilakukan sebagai tahap awal penemuan obat untuk menghambat infeksi Sars-CoV-2 pada manusia.

### 2) BAB II Kajian Pustaka

Pada Bab II memaparkan poin-poin Pustaka sebagai landasan pada penelitian. Kajian pada bab ini berdasarkan teori-teori yang relevan mengenai Sars-CoV-2, mekanisme infeksi Sars-CoV-2, deskripsi ikan sidat (*Anguilla bicolor bicolor*), bioinformatika serta penambatan molekuler.

### 3) BAB III Metode Penelitian

Pada Bab III berisi uraian tahapan penelitian yang dilakukan, mencakup jenis penelitian, waktu dan lokasi penelitian, alat dan bahan yang digunakan dan proses dilakukannya penelitian seperti persiapan ligan dan reseptor, prediksi aktivitas biologis, prediksi kemiripan obat dengan aturan Lipinski's *Rule of Five*, pemilihan ligan, penentuan sisi aktif, validasi, penambatan molekuler, visualisasi hingga analisis hasil penambatan.

### 4) BAB IV Temuan dan Pembahasan

Pada Bab IV memaparkan temuan dan hasil yang didapatkan dari pengolahan data dan penjelasannya berdasarkan teori dan temuan pendukung lainnya. Data dari hasil prediksi setiap senyawa yang digunakan ditunjukkan dalam bentuk diagram, serta hasil visualisasi dari interaksi ligan-reseptor target ditunjukkan dalam gambar dan tabel. Hasil dari temuan kemudian dibahas berdasarkan teori dan penelitian sebelumnya yang relevan.

### 5) BAB V Simpulan, Implikasi, dan Rekomendasi

Pada Bab V terdiri atas simpulan, implikasi, dan rekomendasi terkait penelitian dalam penjelasan singkat dari peneliti dan dipaparkan beberapa poin penting untuk pengembangan penelitian pada topik yang sama.