

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Demam Berdarah Dengue (DBD) merupakan penyakit endemik di Indonesia dengan angka kejadian yang cukup tinggi setiap tahunnya. Berdasarkan data Kementerian Kesehatan (Tarmidzi, 2024), hingga minggu ke-17 tahun 2024, tercatat 88.593 kasus Demam Berdarah Dengue (DBD) dengan 621 kasus kematian di Indonesia. Berdasarkan laporan, dari 456 kabupaten/kota di 34 provinsi, kematian akibat DBD terjadi di 174 kabupaten/kota di 28 provinsi. Virus dengue penyebab DBD memiliki empat serotipe utama, yaitu DENV-1, DENV-2, DENV-3, dan DENV-4. Virus dengue serotipe DENV-3 diketahui memiliki kontribusi yang signifikan terhadap angka kejadian DBD di Indonesia. Virus dengue serotipe DENV-3 telah menjadi serotipe dominan di Indonesia sejak wabah besar tahun 1988, meskipun pada tahun 2000-an, serotipe ini mulai digantikan oleh DENV-1 dan DENV-2. Kasus DBD yang disebabkan oleh DENV-3 mengalami lonjakan signifikan pada tahun 2019, mencapai angka tertinggi dalam dekade terakhir di provinsi Sulawesi Utara, Indonesia. Meskipun demikian, DENV-3 tetap menjadi salah satu ancaman utama bagi kesehatan masyarakat di Indonesia (Fatriansyah *et al.*, 2022). Tingginya kasus infeksi DENV-3 ini menimbulkan urgensi untuk melakukan penelitian lebih mendalam guna mengidentifikasi metode pencegahan dan penanganan yang efektif.

Proses replikasi virus dengue sangat bergantung pada aktivitas beberapa enzim seperti protease, helikase, metiltransferase dan polimerase. *RNA-dependent RNA polymerase* (RdRp) menjadi salah satu enzim yang paling krusial dalam replikasi virus. Enzim RdRp bertanggung jawab mengkatalisis sintesis RNA baru berdasarkan RNA virus yang sudah ada sehingga yang mendukung replikasi dan transkripsi genetik virus (Picarazzi *et al.*, 2020). Oleh karena peran vitalnya dalam siklus hidup virus, RdRp menjadi salah satu target utama dalam upaya pengembangan obat antivirus. Menghambat aktivitas RdRp dapat secara efektif menghentikan replikasi virus, sehingga mencegah penyebaran infeksi dalam tubuh inang.

Indonesia kaya akan keanekaragaman hayati, termasuk tanaman obat yang memiliki potensi sebagai sumber senyawa antivirus. Salah satu tanaman lokal yang telah banyak diteliti adalah jambu biji (*P. guajava*). Jambu biji dikenal memiliki berbagai kandungan fitokimia yang berfungsi sebagai senyawa bioaktif, seperti flavonoid, saponin, dan tanin. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa senyawa fitokimia dalam jambu biji memiliki aktivitas antivirus yang kuat, termasuk terhadap virus dengue. Jambu biji (*P. guajava*) memiliki potensi sebagai terapi tambahan untuk demam berdarah karena kandungan kuersetin dalam daunnya, yang dapat menghambat replikasi virus dengue tipe 2 (DENV-2), menghambat ATPase pada DENV-4, dan merangsang produksi trombosit (Mahalaksmi *et al.*, 2024). Ini menjadikan jambu biji sebagai salah satu kandidat alami dalam pencarian obat antivirus yang efektif.

Gen *rbcL* adalah salah satu gen yang terlibat dalam proses fotosintesis pada tumbuhan, dan memiliki hubungan dengan produksi metabolit sekunder yang berperan sebagai fitokimia. Gen *rbcL* berperan penting dalam mengkode *Ribulose-1,5-bisphosphate carboxylase-oxygenase* (RuBisCO), sebuah protein yang terlibat dalam fiksasi karbon dalam fotosintesis (Omonhinmin & Onusegolu, 2022). Gen *rbcL* mendukung fotosintesis yang efisien, sehingga mempengaruhi produksi dan konsentrasi senyawa fitokimia dalam tumbuhan. Penelitian lebih lanjut mengenai ekspresi gen *rbcL* pada jambu biji dapat memberikan wawasan yang lebih dalam tentang bagaimana fitokimia ini diproduksi dan bagaimana mekanismenya dalam memberikan efek antivirus.

Fitokimia dalam jambu biji (*P. guajava*) memiliki potensi untuk menghambat replikasi pada virus dengue. Ekstrak daun jambu biji menghambat protein permukaan DENV dengan tingkat penghambatan sebesar $58,24 \pm 17,40\%$ dan menghambat reseptor DENV dengan tingkat penghambatan sebesar $8,56 \pm 6,29\%$. Senyawa bioaktif dalam ekstrak yang memiliki efek anti-dengue adalah kuersetin dan hiperosid. Namun, kuersetin tidak menghambat protein permukaan DENV atau reseptor DENV, sementara hiperosid berfungsi menghambat reseptor DENV (Dewi *et al.*, 2019). Mekanisme penghambatan ini dapat terjadi melalui beberapa cara, seperti berinteraksi langsung dengan situs aktif enzim-enzim replikasi sehingga mengganggu proses replikasi RNA virus. Senyawa fitokimia juga dapat berfungsi sebagai inhibitor yang secara efektif menghalangi enzim untuk menjalankan fungsinya. Penghambatan ini dapat

mengurangi laju replikasi virus dalam tubuh, yang pada akhirnya membantu mengendalikan infeksi virus dengue.

Studi *in silico Molecular docking* adalah salah satu teknik komputasi yang digunakan untuk memprediksi bagaimana senyawa fitokimia dapat berinteraksi dengan target molekul seperti enzim-enzim pada proses replikasi virus dengue. Teknik ini memungkinkan eksplorasi potensi fitokimia dalam jambu biji untuk menghambat aktivitas enzim-enzim pada virus dengue. *Molecular docking* memungkinkan visualisasi dan analisis mendalam terhadap afinitas ikatan antara fitokimia dan enzim target, yang dapat membantu dalam pengembangan obat antivirus yang lebih spesifik dan efektif. Fatriansyah *et al.* (2020) menjelaskan bahwa studi *in silico* berfungsi sebagai penelitian awal untuk mengidentifikasi mekanisme interaksi antara DENV RdRp dan penghambatnya. *Molecular docking* digunakan untuk mengevaluasi model dan afinitas interaksi antara enzim/protein dengan ligan/penghambat.

Beberapa penelitian telah dilakukan untuk mengeksplorasi senyawa fitokimia sebagai inhibitor enzim-enzim replikasi virus dengue melalui pendekatan *molecular docking*. Fatriansyah *et al.* (2022) dalam penelitiannya mengenai simulasi *in silico* pada senyawa bioflavonoid, yaitu Fisetin, Galangin, Hesperetin, Hesperidin, Myricetin, dan Naringenin, dengan kuersetin sebagai ligan kontrol, terhadap protein DENV-3 RdRp. Cano *et al.* (2024) melaporkan hasil afinitas pengikatan ligan fitokimia tanaman terhadap protein NS5 DENV-3 menunjukkan bahwa cianidanol yang berasal dari jambu biji (*P. guajava*) memiliki nilai afinitas sebesar -6,9 kcal/mol. Trujillo-Correa *et al.* (2019)

melaporkan dalam penelitian bahwa senyawa naringin dan hesperidin yang berasal dari tanaman *P. guajava* memiliki afinitas pengikatan terhadap protein NS5 DENV sebesar -8,0 kcal/mol dan -8,2 kcal/mol. Studi ini memberikan dasar yang kuat untuk melanjutkan penelitian lebih lanjut mengenai eksplorasi potensi berbagai senyawa fitokimia dari jambu biji (*P. guajava*) dalam menghambat enzim-enzim replikasi virus dengue, khususnya DENV-3 yang merupakan serotipe dominan. Fokus utama adalah pada enzim replikasi, terutama polimerase RdRp yang berperan dalam sintesis RNA baru, dengan harapan dapat mengembangkan terapi berbasis tanaman yang baru untuk demam berdarah dengue.

Secara keseluruhan, pemanfaatan daun jambu biji (*P. guajava*) sebagai sumber fitokimia potensial untuk terapi dengue, khususnya DENV-3, merupakan langkah penting dalam upaya mencari solusi yang lebih efektif dan terjangkau untuk mengatasi penyakit yang semakin menyebar ini. Inovasi dalam penelitian seperti molecular *docking* memberikan harapan baru dalam mempercepat proses penemuan obat dan memungkinkan pengembangan obat yang lebih efisien dalam mengatasi virus dengue di masa depan.

1.2. Rumusan Masalah

- 1.2.1 Bagaimana sifat molekuler dari fragmen gen *rbcL* pada tanaman *P. guajava*?

- 1.2.2 Bagaimana potensi senyawa fitokimia dari daun *P. guajava* dalam menghambat replikasi virus dengue serotipe DENV-3 melalui interaksi dengan enzim *RNA-dependent RNA polymerase* (RdRp)?
- 1.2.3 Bagaimana pendekatan *molecular docking* yang dapat memprediksi interaksi senyawa fitokimia dari daun *P. guajava* dengan enzim target pada virus DENV-3, dan bagaimana afinitas ikatan tersebut berkontribusi terhadap pengembangan antivirus berbasis tanaman?
- 1.2.4 Apakah penghambatan enzim replikasi DENV-3 oleh senyawa fitokimia dari daun *P. guajava* memiliki potensi sebagai terapi alternatif yang efektif dan terjangkau untuk pengobatan Demam Berdarah Dengue (DBD)?

1.3. Tujuan

- 1.3.1 Menganalisis dan memahami karakterisasi molekuler dari gen *rbcL* yang terkandung dalam tanaman *P. guajava*.
- 1.3.2 Mengeksplorasi potensi senyawa fitokimia dari daun *P. guajava* dalam menghambat replikasi virus dengue serotipe DENV-3 melalui studi *in silico molecular docking* pada enzim *RNA-dependent RNA polymerase* (RdRp).

1.4. Manfaat

Penelitian ini bermanfaat dalam mengeksplorasi potensi senyawa fitokimia dari daun jambu biji (*P. guajava*) sebagai terapi alternatif dalam

penanganan infeksi virus DENV-3. Melalui pendekatan *in silico molecular docking*, penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan pemahaman terkait mekanisme penghambatan replikasi virus, serta mempercepat upaya pengembangan obat antivirus berbasis tanaman dari keanekaragaman hayati lokal.