

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Pada awal tahun 2020, dunia dihebohkan dengan merebaknya virus baru yaitu *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS-CoV-2) sebagai agen penyebab *Coronavirus Disease* (COVID-19). COVID-19 adalah infeksi saluran pernapasan yang disebabkan oleh virus SARS-CoV-2. Virus ini dikelompokkan dalam genus *betacoronavirus* yang menargetkan sistem pernapasan manusia (Rothan *and* Byrareddy, 2020). Urutan genetik atau nukleotida SARS-CoV-2 menunjukkan kemiripan sebesar 79,5% dengan SARS-CoV dan juga memiliki reseptor entri yang sama yaitu ACE2 (*Angiotensin Converting Enzyme 2*). Perbedaan SARS-CoV-2 dengan SARS-CoV terletak pada protein *Spike* (S). Afinitas pengikatan protein S dengan ACE2 dari SARS-CoV-2 jauh lebih tinggi daripada SARS-CoV (Rossi *et al.*, 2020). Studi terbaru mengungkapkan bahwa afinitas pengikatan protein S SARS-CoV-2 dengan reseptor ACE2 yaitu 10-20 kali lebih tinggi dibandingkan dengan SARS-CoV sehingga tingkat penularan SARS-CoV-2 lebih besar (Wrapp *et al.*, 2020).

Virus SARS-CoV-2 telah menginfeksi jutaan orang dan telah menyebabkan ratusan ribu kematian di seluruh dunia sehingga sangat dibutuhkan identifikasi antivirus yang efektif untuk mengobati pasien yang terinfeksi. Berdasarkan Pedoman Tatalaksana COVID-19 Edisi 4, antivirus yang efektif digunakan untuk terapi COVID-19 yaitu remdesivir dengan dosis 200 mg IV drip (hari ke-1) dilanjutkan 1x100 mg IV drip (hari ke 2-5 atau hari ke 2-10). Pada umumnya remdesivir adalah obat analog nukleosida adenosin yang menunjukkan aktivitas antivirus terhadap virus

Ebola, Marburg, MERS-CoV, SARS-CoV, hepatitis C, nipah, enterovirus, paramyxo-virus serta virus RNA lainnya. Remdesivir bekerja dengan mengganggu RNA polimerase virus, menghindari *proofreading* oleh virus exo ribonuclease yang dapat menyebabkan penurunan produksi RNA virus dan juga menyebabkan penghentian reproduksi virus dengan pengurangan *viral load* berikutnya dalam tubuh pasien. Remdesivir dapat bertindak sebagai pro-obat yang akan melalui serangkaian reaksi enzimatik yang berbeda (esterase, kinase, fosfatase) menyebabkan modifikasi struktural dan menghasilkan bentuk aktif trifosfat. Bentuk aktif remdesivir ini selanjutnya dapat bertindak sebagai analog nukleosida dalam menghambat *RNA-dependent-RNA-polymerase* (RdRp) dari coronavirus termasuk SARS-CoV-2 (Kokic *et al.*, 2021).

Berdasarkan *review* yang dilakukan Rumlova *and* Rumi (2018), terdapat beberapa macam metode pengujian secara *in vitro* seperti metode berbasis *fluorescent*, RT-qPCR, uji plak dan sistem gen reporter. Akan tetapi, belum ada metode pengujian yang dapat dijadikan standar dalam pengujian antivirus SARS-CoV-2. Oleh karena itu, diharapkan atau dibutuhkan metode pengujian *in vitro* yang dapat dijadikan standar dalam skrining senyawa antivirus SARS-CoV-2 untuk memberikan hasil pengujian efektivitas antivirus SARS-CoV-2 yang akurat, tepat serta meminimalkan kesalahan dalam pengujian. Kriteria pengujian *in vitro* yang dapat dijadikan standar untuk evaluasi antivirus SARS-CoV-2 meliputi sensitivitas tinggi terhadap respon antivirus dengan melihat nilai IC_{50} atau EC_{50} remdesivir, dimana semakin kecil nilai IC_{50} atau EC_{50} maka semakin besar aktivitas penghambatan remdesivir terhadap replikasi SARS-CoV-2 dan pengujian yang *High-throughput Screening* (HTS) yaitu pengujian yang mampu mengidentifikasi senyawa aktif (*hits*) yang memiliki aktivitas

antivirus (*true positive*) diantara sebagian besar dari senyawa “*null*” yang tidak memiliki atau sedikit aktivitas antivirus (*true negative*) dengan kualitas pengujian yang tinggi dan analisis data yang tepat. Untuk mengevaluasi kekokohan (*Robustness*) dari pengujian HTS, maka dapat diamati beberapa parameter statistik HTS yaitu Faktor Z, S/B (*rasio signal-to background*) atau S/N (*rasio signal-to-noise*) dan CV (*Coefficient of Variation*) (Sui and Wu., 2007).

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui macam-macam metode pengujian *in vitro* yang dapat dijadikan standar atau efektif dalam pengujian remdesivir sebagai terapi COVID-19. Parameter yang diamati adalah konsentrasi efektif remdesivir dalam menghambat 50% replikasi virus SARS-CoV-2 ($IC_{50\%}/EC_{50\%}$), konsentrasi sitotoksik remdesivir yang menyebabkan 50% kematian sel ($CC_{50\%}$), Indeks selektivitas (SI) dari senyawa antivirus dan parameter statistik HTS meliputi: Faktor Z, S/N atau S/B dan CV. Metode kajian pustaka yang dipilih adalah kajian sistematis karena sangat bermanfaat untuk melakukan sintesis dari berbagai hasil penelitian yang relevan sehingga fakta yang disajikan lebih komprehensif dan meminimalkan bias (Siswanto, 2010). Pendekatan yang digunakan adalah deskriptif dengan menggunakan data dari jurnal penelitian terdahulu yang terindex Scopus/WoS/Scimago.

1.2 Rumusan Masalah

Metode pengujian *in vitro* apa saja yang dapat dijadikan standar atau efektif dalam pengujian remdesivir sebagai terapi COVID-19?

1.3 Tujuan Penelitian

Mengetahui macam-macam metode pengujian in vitro yang dapat dijadikan standar atau efektif dalam pengujian efektivitas remdesivir sebagai terapi COVID-19.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan bisa dijadikan acuan atau pedoman bagi farmasis atau peneliti selanjutnya atau di masa depan ketika ingin menguji kembali obat antivirus SARS-CoV-2 atau antivirus lainnya yang memiliki mekanisme kerja yang sama dengan remdesivir dapat menggunakan metode pengujian secara in vitro yang sudah dijadikan standar atau efektif dalam pengujian.