

BAB I

PENDAHULUAN

Infeksi SARS-CoV-2 (COVID-19) merupakan pandemi besar yang mengakibatkan peningkatan angka kematian di seluruh dunia.¹ Berdasarkan data dari *World Health Organization* (WHO) per 21 Februari 2023 terdapat 757.264.511 kasus COVID-19 yang terkonfirmasi, termasuk 6.850.594 kematian.² Umumnya, sebagian besar pasien menunjukkan pemulihan total dalam waktu 3–4 minggu setelah terinfeksi COVID-19, namun ada beberapa pasien yang terus mengalami efek berkepanjangan dan gejala yang menetap.³

Individu yang mengalami gejala baru atau persisten yang berlangsung selama berminggu-minggu atau berbulan-bulan ini disebut dengan *long COVID*.⁴ Salah satu penyebab *long COVID* adalah karena gangguan ekspresi enzim antioksidan dan protein sitoprotektif yang diatur oleh respon elemen antioksidan terhadap *Deoxyribonucleic acid* (DNA) yang mengakibatkan stress oksidatif. Stress oksidatif diakibatkan juga karena produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang melebihi sistem pertahanan antioksidan yang penting untuk menetralkan oksidan.⁵ Dalam hal ini *Nuclear factor erythroid 2-related factor 2* (Nrf2) dan pembentukan *inflammasome* memiliki peran penting dalam terjadinya *long COVID*.⁶

Pada kondisi buruk, *Reactive Oxygen Species* (ROS) dapat menginduksi aktivasi faktor transkripsi seperti Nrf2. Protein yang teraktivasi ini akan bertranslokasi ke nucleus kemudian berikatan dengan *Antioksidan Response*

Element (ARE) untuk menghasilkan gen-gen yang berperan penting dalam produksi antioksidan.⁷

Antioksidan merupakan suatu zat yang dapat memperlambat proses oksidasi sehingga diperlukan untuk mencegah stres oksidatif. Secara alami, tubuh memiliki mekanisme pertahanan untuk melawan stress oksidatif melalui antioksidan endogen namun jika jumlah radikal bebas yang ada dengan jumlah antioksidan di dalam tubuh tidak seimbang serta antioksidan endogen yang tidak bisa memenuhi kebutuhan maka diperlukan antioksidan yang berasal dari luar.⁷

Epigallocatechin gallate (EGCG) dengan struktur polifenol, dikenal baik sebagai antioksidan kuat. *Epigallocatechin gallate* (EGCG) dapat menghambat berbagai enzim inflamasi dan sitokin, seperti COX2, IL-6, dan IL-1 β yang diinduksi dan disekresikan oleh TNF- α sehingga dapat digunakan sebagai kandidat obat dengan fungsi terapeutik melawan penyakit yang dimediasi stress oksidatif karena kemampuannya untuk mengaktifkan Nrf2 dengan menghambat Keap1.⁸ Berdasarkan hasil *in vitro*, EGCG menghilangkan interaksi antara Keap1 dan Nrf2 dan mengaktifkan Nrf2 di sitosol.⁹ EGCG dapat menonaktifkan protein KEAP 1, sehingga memediasi fungsi EGCG dalam mengaktifkan Nrf2.

Pada penelitian *in silico* yang telah dilakukan dengan simulasi *docking*, senyawa EGCG menghasilkan afinitas terhadap reseptor Keap1-Nrf2.⁹ Berdasarkan hal tersebut, maka akan dilakukan penelitian lebih lanjut melalui pendekatan simulasi *molecular dynamic* (MD) yang digunakan untuk memprediksi pergerakan setiap atom dalam protein berdasarkan model umum fisika yang mengatur interaksi antar atom dan memprediksi respon biomolekul pada tingkat atom terhadap

berbagai gangguan seperti mutasi, fosforilasi, protonasi, dan penambahan atau penghilangan ligan. Salah satu kelebihan simulasi *molecular dynamic* ini yaitu dapat melihat kestabilan interaksi antara protein dengan ligan dalam kondisi yang dibuat semirip mungkin dengan keadaan tubuh manusia, sehingga dengan adanya penelitian ini, diharapkan dapat memberikan manfaat terhadap pengembangan obat baru pada *long covid* dari pemanfaatan bahan alam yang dilakukan secara *molecular dynamic* sehingga dapat digunakan sebagai pengobatan jangka panjang COVID-19.¹⁰

