

Mengungkap Rahasia Kelakai: Pendekatan Komputasi untuk Pengendalian Demam Dengue

Iskandar | Edi Hartoyo | Khairiyadi

Editor : Prof. Dr. Eko Suhartono, Drs., M.Si



Mengungkap Rahasia Kelakai: Pendekatan Komputasi untuk Pengendalian Demam Dengue

DI SUSUN OLEH:

Iskandar

Edi Hartoyo

Khairiyadi

**UNIVERSITAS LAMBUNG MANGKURAT
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS LAMBUNG MANGKURAT
BANJARBARU**

2023



Mengungkap Rahasia Kelakai: Pendekatan Komputasi untuk Pengendalian Demam Dengue

DI SUSUN OLEH:

Iskandar

Edi Hartoyo

Khairiyadi



Mengungkap Rahasia Kelakai: Pendekatan Komputasi untuk Pengendalian Demam Dengue

Penulis:

Iskandar

Edy Hartoyo

Khairiyadi

Desain Cover:

Muhammad Ricky Perdana

Tata Letak:

Hapsari Lintang Sekartaji

Editor:

Prof. Dr. Drs. Eko Suhartono, M.Si

PENERBIT:

ULM Press, 2024

d/a Pusat Pengelolaan Jurnal dan Penerbitan ULM

Lantai 2 Gedung Perpustakaan Pusat ULM

Jl. Hasan Basri, Kayutangi, Banjarmasin 70123

Telp/Fax. 0511 - 3305195

ANGGOTA APPTI (004.035.1.03.2018)

Hak cipta dilindungi oleh Undang Undang

Dilarang memperbanyak sebagian atau seluruh isi buku tanpa izin

tertulis dari Penerbit, kecuali

untuk kutipan singkat demi penelitian ilmiah dan resensi

I - V + 50 hal, 15,5 × 23 cm

Cetakan Pertama. ... 2024

ISBN : ...

KATA PENGANTAR

Puji syukur kami panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas segala limpahan rahmat dan karunia-Nya sehingga buku berjudul "Mengungkap Rahasia Kelakai: Pendekatan Komputasi untuk Pengendalian Demam Dengue" ini dapat terselesaikan. Buku ini dapat dijadikan referensi tentang penggunaan tumbuhan kelakai dengan pendekatan komputasi modern. Semoga kehadiran buku ini dapat memberikan sumbangsih yang berarti dalam upaya pencegahan dan pengendalian penyakit demam dengue yang masih menjadi masalah kesehatan serius di Indonesia.

Dalam buku ini, kami mencoba mengupas potensi kelakai, sebuah tumbuhan yang banyak ditemukan di Kalimantan, dalam mengatasi demam dengue. Dengan memanfaatkan teknik komputasi dan analisis data, kami mengembangkan model prediktif yang mampu mengidentifikasi senyawa aktif dalam kelakai yang berpotensi sebagai agen antideham dengue. Kami berharap pendekatan ini tidak hanya memperkaya literatur ilmiah, tetapi juga membuka jalan bagi pengembangan obat herbal yang efektif dan terjangkau.

Ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kami sampaikan kepada semua pihak yang telah memberikan dukungan dalam penyusunan buku ini. Terima kasih kepada semua pihak yang telah memberikan masukan berharga. Tidak lupa, kami juga berterima kasih kepada

para pembaca yang dengan penuh antusiasme telah menantikan kehadiran buku ini. Semoga buku ini dapat memberikan wawasan baru dan bermanfaat bagi para peneliti, praktisi kesehatan, dan seluruh masyarakat yang peduli terhadap pengendalian demam dengue.

Mei, 2024

Penulis

PRAKATA

Dengan penuh rasa syukur dan kebanggaan, kami mempersembahkan buku, "**Mengungkap Rahasia Kelakai: Pendekatan Komputasi untuk Pengendalian Demam Dengue**". Buku ini lahir dari hasil penelitian yang panjang dan mendalam mengenai pemanfaatan kelakai, tanaman khas Kalimantan, dalam mengendalikan demam dengue yang menjadi ancaman kesehatan global. Kami berharap buku ini dapat menjadi referensi berharga bagi para peneliti, praktisi kesehatan, dan masyarakat luas yang peduli terhadap solusi inovatif dalam mengatasi penyakit yang disebabkan oleh virus dengue.

Kelakai, tanaman yang dikenal memiliki berbagai khasiat kesehatan, telah menjadi objek penelitian kami untuk mengungkap potensi terpendamnya. Melalui pendekatan komputasi, kami berupaya untuk mengidentifikasi dan memahami mekanisme biokimia yang membuat kelakai efektif dalam melawan virus dengue. Pendekatan ini memungkinkan kami untuk menganalisis data dengan lebih cepat dan akurat, memberikan gambaran yang lebih jelas mengenai potensi penggunaan kelakai dalam pengobatan demam dengue.

Pendekatan komputasi yang digunakan dalam penelitian ini merupakan kombinasi antara bioinformatika, simulasi molekuler, dan analisis data

besar. Dengan menggunakan teknik ini, kami tidak hanya mampu memprediksi interaksi molekuler antara senyawa aktif dalam kelakai dan protein virus dengue, tetapi juga dapat mengidentifikasi senyawa baru yang mungkin memiliki efek terapeutik. Hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa kelakai memiliki potensi besar untuk dikembangkan menjadi obat herbal yang efektif dan aman bagi pengendalian demam dengue.

Kami menyadari bahwa penulisan buku ini tidak lepas dari dukungan berbagai pihak. Oleh karena itu, kami ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada semua pihak yang telah berkontribusi, baik secara langsung maupun tidak langsung, dalam penyusunan buku ini. Kami berharap buku ini dapat memberikan wawasan baru dan menjadi inspirasi bagi penelitian lebih lanjut dalam bidang pengobatan herbal dan pengendalian penyakit menular. Akhir kata, semoga buku ini dapat bermanfaat bagi kemajuan ilmu pengetahuan dan kesehatan masyarakat..

April, 2024

Penulis

PENGANTAR EDITOR

Buku ini merupakan hasil kerja keras tim penulis yang berkomitmen untuk mengintegrasikan pengetahuan tradisional tentang tumbuhan kelakai dengan teknologi komputasi modern dalam upaya menemukan solusi baru bagi pengendalian demam dengue. Penyakit ini telah menjadi tantangan besar bagi kesehatan masyarakat, dan kami berharap buku ini dapat memberikan kontribusi signifikan dalam memerangi penyakit tersebut.

Dalam penyusunan buku ini, kami menyadari pentingnya kolaborasi antara berbagai disiplin ilmu. Oleh karena itu, kami menggabungkan keahlian dari bidang biologi, kedokteran, dan ilmu komputer untuk menghasilkan pendekatan yang holistik dan inovatif. Buku ini tidak hanya mengupas potensi kelakai dari sisi farmakologi, tetapi juga menguraikan metode komputasi yang digunakan untuk menganalisis data dan memprediksi efektivitas senyawa aktifnya. Dengan demikian, buku ini diharapkan dapat menjadi referensi yang berharga bagi peneliti, akademisi, dan praktisi kesehatan.

Kami ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada seluruh kontributor dan pihak yang telah mendukung terbitnya buku ini. Ucapan terima kasih khusus kami sampaikan kepada para peneliti yang telah berbagi pengetahuan dan hasil

penelitian mereka, serta kepada penerbit yang telah memberikan kesempatan bagi kami untuk menyajikan karya ini kepada publik. Akhir kata, semoga buku ini dapat menginspirasi lebih banyak penelitian dan inovasi di bidang pengendalian demam dengue, serta membawa manfaat nyata bagi kesehatan masyarakat luas.

Pebruari, 2024

Editor

SINOPSIS

"Mengungkap Rahasia Kelakai: Pendekatan Komputasi untuk Pengendalian Demam Dengue" adalah buku yang mengajak pembaca menjelajahi dunia penelitian ilmiah tentang pemanfaatan tanaman kelakai dalam upaya mengatasi demam dengue, sebuah penyakit yang telah menjadi masalah kesehatan global. Buku ini dimulai dengan pengenalan terhadap kelakai, tanaman herbal yang tumbuh subur di Kalimantan, dan khasiat-khasiat medisnya yang telah dikenal sejak lama oleh masyarakat setempat. Melalui pendekatan komputasi yang inovatif, penulis berusaha menggali lebih dalam tentang potensi kelakai sebagai solusi pengobatan yang efektif dan alami untuk demam dengue.

Pendekatan komputasi dalam penelitian ini memanfaatkan teknologi canggih seperti bioinformatika, simulasi molekuler, dan analisis data besar untuk memahami interaksi antara senyawa aktif dalam kelakai dan protein virus dengue. Buku ini menjelaskan secara rinci proses penelitian, mulai dari tahap ekstraksi senyawa aktif, analisis struktur molekul, hingga simulasi interaksi biokimia. Pembaca diajak untuk memahami bagaimana teknologi komputasi membantu mempercepat penemuan dan

pengembangan obat herbal, serta memberikan wawasan baru mengenai mekanisme kerja kelakai dalam menghambat replikasi virus dengue.

Buku ini tidak hanya menyajikan hasil penelitian yang menjanjikan, tetapi juga menawarkan perspektif baru dalam bidang pengobatan herbal dan pengendalian penyakit menular. Dengan gaya penulisan yang mudah dipahami dan didukung oleh data ilmiah yang komprehensif, "Mengungkap Rahasia Kelakai" diharapkan dapat menjadi referensi penting bagi peneliti, praktisi kesehatan, dan siapa saja yang tertarik pada inovasi dalam dunia medis. Lebih dari sekadar buku ilmiah, karya ini adalah sebuah jembatan yang menghubungkan pengetahuan tradisional dengan teknologi modern, membuka peluang baru untuk pengobatan alami di masa depan.

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	iv
PRAKATA	vi
PENGANTAR EDITOR	viii
SINOPSIS	x
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR TABEL	18
BAB I PENDAHULUAN	19
BAB II INFEKSI VIRUS DENGUE	35
2.1 Definisi dan Etiologi Infeksi Virus Dengue	35
2.2 Vektor, Siklus Hidup, dan Transmisi DENV	39
2.3 Epidemiologi Infeksi Virus Dengue	43
2.4 Manifestasi Klinis dan Klasifikasi Infeksi Virus Dengue	47
2.5 Patogenesis dan Patofisiologi Infeksi Virus Dengue	53
2.6 Diagnosis Infeksi Virus Dengue	59
2.7 Tatalaksana Infeksi Virus Dengue	62
BAB III MOLECULAR DOCKING	73
3.1 Analisis In Silico	73

3.2 Desain Obat Berbasis Ligan (DOBL)	76
3.3 Desain Obat Berbasis Struktur (DOBS)	78
3.4 Molecular Docking	81
3.5 Persiapan Protein dan Ligan.....	82
3.6. Jenis Metodologi dan Evaluasi Analisis Molecular Docking.....	84
3.7 Perangkat Lunak yang digunakan untuk Analisis Molecular Docking.....	89
3.8 Analisis <i>Molecular Docking</i>	93
3.9 Molecular Docking Kelakai.....	96
BAB IV FITOKIMIA KELAKAI.....	101
4.1 Pengantar.....	101
4.2 Uji Fitokimia Kualitatif	102
4.3 Uji Fitokimia dengan Kromatografi Lapis Tipis (KLT)	105
4.4 Uji Fitokimia dengan Kromatografi	110
BAB V POTENSI KELAKAI SEBAGAI ANTI- DENGUE.....	113
5.1. Molekular Docking Kelakai Sebagai Anti DBD	113
5.2. Potensi Senyawa Aktif Kelakai sebagai Anti- Dengue In Silico.....	123

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. 1. Sebaran tanaman Kelakai	24
Gambar 1. 2. Tanaman Kelakai.....	26
Gambar 1. 3. Mekanisme antioksidan flavonoid	28
Gambar 2. 1. (A) Struktur virus dengue dan (B) bentuk partikel bulat dari virus dengue	36
Gambar 2. 2. Gambaran protein struktural dan non-struktural DENV. (Khetarpal dan Khanna, 2016). Keterangan: Protein struktural (coklat muda) virus dengue terdiri dari 3, antara lain C, E, dan prM. Protein non-struktural (coklat tua) terdiri dari NS-1, 2a, 2b, 3, 4a, 4b, dan 5.....	37
Gambar 2. 3. Mekanisme siklus hidup virus dengue (Naseer et al., 2019). Keterangan: (1) proses adsorpsi virus pada membran sel; (2) pengikatan virus dengan reseptor yang dimediasi oleh protein E virus; (3) partikel virus melakukan fusi ke dalam lisosom melalui endositosis; (4) RNA virus dibebaskan ke dalam sel host untuk proses sintesis protein; (5) proses translasi protein dalam retikulum endoplasma; (6) pembentukan protein virus; (7) sintesis dan perakitan virus; (8) terbentuk virus baru; (9) virus baru mengalami perkembangan lebih lanjut; (9) virus baru dilepaskan ke dalam sirkulasi.	40
Gambar 2. 4. Bentuk nyamuk <i>Ae. Aegypti</i> dan <i>Ae. albopictus</i> (Khetarpal dan Khanna, 2016). Keterangan: <i>Ae. aegypti</i> (kiri) dengan bentuk garis berbentuk U pada bagian dorsal toraks dan <i>Ae. albopictus</i> dengan garis putih pada dorsal toraks (kanan).....	42

Gambar 2. 5. Siklus transmisi virus dengue dari nyamuk, manusia, dan nyamuk.....43

Gambar 2. 6. Sebaran infeksi virus dengue di dunia (WHO, 2011). Keterangan: Daerah berwarna kuning merupakan daerah yang berisiko terjadinya transmisi infeksi virus dengue.....44

Gambar 2. 7. Rerata jumlah kasus dengue di 30 negara dengan endemisitas tertinggi yang dilaporkan WHO pada periode tahun 2004-2010.46

Gambar 2. 8. Angka kesakitan DBD per 100.000 penduduk tahun 2010-2016 (Kementrian Kesehatan RI, 2017). Keterangan: Angka kesakitan DBD terlihat tinggi pada tahun 2010 (65,70) dan menurun pada tahun 2011 (27,67). Angka tersebut secara perlahan naik dan mencapai puncaknya tahun 2016 dengan angka yang melebihi angka kesakitan tahun 2010, yakni 78,85.46

Gambar 2. 9. Jumlah Kabupaten/Kota terjangkit DBD di Indonesia tahun 2010-2016. (Kementrian Kesehatan RI, 2017). Keterangan: Jumlah Kabupaten/Kota di Indonesia terlihat sebanyak 400 pada tahun 2010. Selanjutnya angka ini menurun pada tahun 2011 menjadi 374. Angka tersebut perlahan-lahan naik dan mencapai puncaknya pada tahun 2016 dengan angka melebihi angka tahun 2010, yakni 463.48

Gambar 2. 10. Gambaran tiga fase klinis DD, antara lain fase demam, kritis, dan pemulihan (Verdeal et al., 2011). Keterangan: *acutelfebrile* adalah fase demam, *critical* adalah fase kritis, dan *recovery* adalah fase pemulihan.....50

Gambar 2. 11. Klasifikasi klinis infeksi virus dengue berdasarkan WHO tahun 2009.53

Gambar 2. 12. Pola pembentukan antibodi pada infeksi virus dengue (Tang dan Ooi, 2012). Keterangan: 1* dengue merupakan infeksi primer dengue dan 2* dengue merupakan infeksi sekunder dengue.56

Gambar 3. 1. Skema proses desain obat dengan metode DOBS (Ferreira et al., 2015). Keterangan: Struktur tiga dimensi target dari target molekuler yang diperoleh dari studi *in silico* (*molecular docking*), menghasilkan suatu senyawa yang menjanjikan. Senyawa tersebut disintesis dan kemudian dievaluasi secara eksperimental dan menghasilkan kompleks ligan-reseptor. Komplek tersebut kemudian digunakan dalam studi pemodelan molekuler dan senyawa baru dirancang.80

Gambar 3. 2. Skema tahapan proses *molecular docking* (Khan et al., 2018). Keterangan: proses tersebut terdiri dari pemilihan target dan ligan, dan dilanjutkan dengan persiapan target dan ligan. Selanjutnya, dilakukan proses *docking* dan dilakukan analisis hasil82

Gambar 4. 1. Prinsip pengujian dengan TLC106

Gambar 4. 2. Pemisahan dengan KLT107

Gambar 4. 3. Cara mengukur nilai Rf107

Gambar 4. 4. Struktur kimia kandungan daun kelakai (a) rutin (b) hiperoside (c) quercetin (d) quercetrin110

Gambar 4. 5. Struktur beberapa kandungan daun kelakai (a) fenetil alkohol (b) asam heksadekanoat (c) heptadekana (d) neofitadiena112

Gambar 5. 1. Interaksi antara protein non-struktural protease NS2B-NS3 varian A125C virus dengue pada pH 8,5 (PDB 49MF) dengan (a) neofitadiena (b) stigmasterol 121

Gambar 5. 2. Interaksi antara protein protease virus dengue serotipe 3 yang berikatan dengan peptide (PDB 3U1I) dengan (a) neofitadiena dan (b) stigmasterol.....122

Gambar 5. 3. Interaksi antara protein envelope domain III virus dengue serotipe 2 (PDB 3UZV) dengan (a) neofitadiena dan (b) stigmasterol122

Gambar 5. 4. Interaksi antara protein non-struktural NS5 RNA dependent RNA polymerase domain (PDB 2J7U) dengan (a) neofitadiena dan (b) stigmasterol.....123

DAFTAR TABEL

Tabel 1. 1. Perbandingan kadar flavonoid kelakai, kasturi, pasak bumi, dan gerunggang	29
Tabel 1. 2. Perbandingan aktivitas antioksidan kelakai, kasturi, pasak bumi, dan gerunggang	30
Tabel 4. 1. Kandungan daun kelakai berbagai ekstrak.....	104
Tabel 4. 2. Kandungan fitokimia simplisia akar kelakai.....	105
Tabel 4. 3. Kandungan fitokimia daun kelakai	109
Tabel 4. 4. Kandungan fitokimia daun kelakai	110
Tabel 5. 1. Ikatan hidrogen, panjang ikatan, dan energi bebas antara protein virus dengue dan senyawa aktif kelakai.....	116

BAB I PENDAHULUAN

Infeksi virus dengue merupakan salah satu penyakit infeksi yang disebabkan oleh virus dengue (DENV). Sampai saat ini, terdapat 5 DENV, antara lain DENV-1, DENV-2, DENV-3, DENV-4, dan DENV-5 (Sellahewa, 2013). Virus dengue adalah anggota famili Flaviviridae dan dikelompokkan dalam genus Flavivirus. Secara umum, DENV berukuran sekitar 50 nanometer (nm) dan terdiri dari komponen materi genetik virus berupa asam ribonukleat (RNA) untai tunggal sepanjang lebih kurang 10.700 basa nukleotida (Mustafa et al., 2015). RNA tersebut mengkode 3 protein struktural, antara lain kapsid (C), membran (M), dan *envelope* (E) yang akan membentuk komponen virion. Selain itu, RNA virus juga mengkode 7 protein non-struktural (NS), antara lain NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, dan NS5 yang terlibat dalam proses replikasi virus (Khetarpal dan Khanna, 2016; Amorim et al., 2014).

Infeksi virus dengue endemis hampir lebih di 100 negara dan mengancam lebih dari 250 juta orang, yakni sekitar 40% populasi dunia. Insidensinya sekitar 100 juta kasus per tahun. Sekitar 90% kasus infeksi virus dengue terjadi pada masa anak-anak dengan risiko kematian 15 kali lebih tinggi dibandingkan orang dewasa. Angka mortalitas penyakit ini berkisar antara 1-5% pada pasien

yang telah diberikan tatalaksana dan mencapai maksimum 50% pada pasien yang tidak ditatalaksana atau tatalaksana yang tidak adekuat. Hal ini mengakibatkan sekurang-kurangnya 12.000 kematian tiap tahun akibat penyakit ini pada anak-anak (Srinivasa et al., 2017).

Indonesia merupakan salah satu daerah endemis infeksi virus dengue. Sekitar 97% provinsi di Indonesia merupakan daerah endemis untuk penyakit ini (Saputra dan Oktaviannoor, 2017). Penyakit ini masih menjadi salah satu masalah di Indonesia karena jumlah kasus dan angka kesakitan yang meningkat setiap tahunnya. Data profil kesehatan Indonesia tahun 2016 menunjukkan bahwa jumlah kasus demam berdarah dengue (DBD) meningkat pada tahun 2016 sebanyak 204.171 kasus dari 129.650 kasus pada tahun 2015. Selain itu, jumlah kematian pada tahun 2016 juga mengalami peningkatan dibandingkan tahun 2015, dari 1071 menjadi 1598 kematian. Angka kematian juga mengalami peningkatan dari 50,75 pada tahun 2015 menjadi 78,85 per 100.000 penduduk pada tahun 2016 (Kementrian Kesehatan RI, 2017). Salah satu provinsi dengan angka kejadian dan kematian yang cukup tinggi adalah Kalimantan Selatan. Data Kementerian Kesehatan tahun 2017 menunjukkan Kalimantan Selatan masuk ke dalam 30 besar provinsi di Indonesia

dengan jumlah kasus DBD yang cukup tinggi, yakni sebesar 544 (Hartoyo et al., 2016).

Tingginya angka kesakitan dan kematian akibat infeksi virus dengue disebabkan tidak adanya tatalaksana spesifik untuk penyakit ini. Selain itu, minimnya penelitian secara *in vivo* menggunakan model hewan dan adanya serotipe virus berbeda pada penyakit ini juga berkontribusi terhadap tingginya angka kesakitan dan kematian akibat penyakit ini (Agrawal et al., 2016). Berbagai upaya telah dilakukan oleh *World Health Organization* (WHO) untuk menurunkan angka kesakitan dan kematian dari penyakit ini. Sampai saat ini upaya yang cukup berhasil untuk menurunkan angka kematian karena penyakit ini melalui cara memperbaiki tatalaksana penyakitnya. Hal ini diketahui dapat menurunkan angka mortalitas sebesar 10-20% (Karunakaran et al., 2014).

Tatalaksana penyakit infeksi virus dengue sampai saat ini terbatas pada tatalaksana suportif, antara lain istirahat, pemberian cairan, dan menurunkan demam (Agrawal et al., 2016). Tatalaksana spesifik seperti pemberian antivirus belum terbukti efektif untuk mengobati penyakit ini. Hal tersebut mendorong fokus penelitian penyakit ini berpusat pada pengembangan terapi suportif dan antivirus yang spesifik, aman dan murah. Salah satu alternatif yang banyak diteliti sebagai obat-obatan adalah tumbuhan

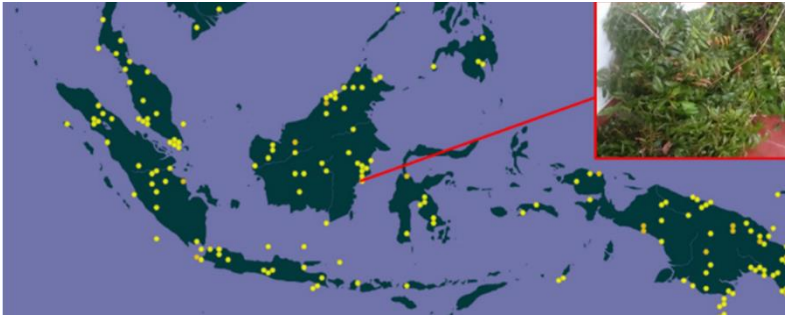
(Saleh dan Kamisah, 2021). Beberapa hasil penelitian membuktikan bahwa banyak tumbuhan yang dapat berpotensi untuk pengobatan infeksi virus dengue. Daun buah *Carica papaya* (pepaya) diketahui dapat meningkatkan kadar trombosit, leukosit, atau neutrofil, dan memperbaiki fungsi sel hati pada pasien yang terinfeksi virus dengue. Tanaman *Houttuynia cordata* Thunb (amis-amis) juga diketahui memiliki aktivitas anti-dengue terhadap virus DENV-2. Ekstrak daun *Psidium guajava* (jambu biji) diketahui memiliki aktivitas anti-dengue secara in vitro. Selain itu, air rebusan daun jambu biji juga diketahui dapat digunakan untuk mengatasi perdarahan pada pasien infeksi virus dengue. Air rebusan daun tersebut diketahui dapat meningkatkan kadar trombosit hingga 100.000/mm³ dalam waktu sekitar 16 jam. Buah atau juz jambu biji juga diberikan ke pasien infeksi virus dengue dan diketahui dapat meningkatkan kadar trombosit (Kaushik et al., 2018).

Tanaman yang mempunyai aktivitas anti-dengue atau dapat mengobati gejala yang timbul dari infeksi virus dengue disebabkan oleh kandungan senyawa fitokimia yang terdapat di dalam tanaman tersebut. Misalnya, senyawa fukoidan yang terdapat di dalam rumput *Cladosiphon okamuranus* (laut cokelat) terbukti memiliki aktivitas inhibisi terhadap virus DENV-2. Aktivitas anti-dengue tanaman amis-amis terhadap

virus DENV-2 diketahui akibat kandungan senyawa hiperosida (Deep et al., 2018). Senyawa lain pada tanaman yang banyak diteliti dan diketahui berpotensi dalam pengobatan adalah flavonoid. Beberapa senyawa flavonoid diketahui memiliki akitivitas anti-virus terhadap *Human Immunodeficiency Virus* (HIV), *Human Herpes Virus* (HSV), virus influenza, measles, dan rotavirus. Beberapa senyawa flavonoid antara lain quersetin, fisetin, naringin dan katekin terbukti memiliki aktivitas anti-virus terhadap DENV. Sebuah penelitian membuktikan bahwa quercetin dan fisetin terbukti secara *in silico* dengan *molekular docking* dapat berinteraksi dengan glikoprotein E, glikoprotein NS1, protease NS3, dan RdRP NS5 yang merupakan komponen protein penyusun virus dengue. Penelitian lain juga membuktikan bahwa senyawa flavonoid naringin dan katekin dapat menghambat virus DENV-2 pada sel Vero dengan *Multiplicity of Infection-1* (MOI-1) (Loaiza-Cano et al., 2021).

Kalimantan merupakan salah satu pulau terbesar di Indonesia yang mempunyai berbagai jenis tanaman yang berpotensi untuk digunakan dalam dunia kedokteran (Santosa et al., 2016). Salah satu tanaman yang berpotensi tersebut adalah *Stenochlaena palustris* (kelakai). Kelakai merupakan salah satu tanaman yang sering tumbuh pada lahan basah di daerah Kalimantan

Selatan. Sebaran kelakai di Indonesia disajikan pada gambar 1.1.



Gambar 1. 1. Sebaran tanaman Kelakai

Berdasarkan studi empirik, tanaman kelakai digunakan sehari-hari oleh masyarakat Kalimantan Selatan untuk mengobati anemia, demam dan penyakit kulit (Biworo et al., 2018). Hasil penelitian sebelumnya dinyatakan bahwa ekstrak tanaman kelakai berperan sebagai analgetik dan antipiretik. Ekstrak kelakai juga dapat menurunkan jumlah *Circulating Endothelial Cells* (CEC) dan indeks peroksidatif hepar pada marmut yang didemamkan (Suhartono et al., 2010).

Aktivitas antioksidan, analgetik, dan antipiretik tumbuhan kelakai diketahui akibat kandungan beberapa senyawa yang ada pada ekstrak kelakai (Nurhasnawati et al., 2019). Penelitian Nurhasnawati et al. (2019) menyebutkan bahwa ekstrak daun kelakai memiliki beberapa senyawa fitokimia secara kualitatif berturut-turut antara lain, alkaloid, flavonoid, tanin,

saponin, dan steroid. Sejalan dengan hasil penelitian tersebut, Ndanusa et al. (2020) juga menyebutkan bahwa ekstrak daun dan batang kelakai memiliki kandungan beberapa senyawa fitokimia, antara lain flavonoid, saponin, dan terpenoid.

Kelakai merupakan salah satu tanaman jenis paku-pakuan khas Kalimantan. Tumbuhan ini sangat banyak ditemukan di daerah rawa Kalimantan, dengan daerah sebaran yang sangat banyak, namun belum banyak dimanfaatkan dan dibudidayakan. Studi empiris menunjukkan bahwa tanaman ini berkhasiat sebagai penambah darah dan antioksidan. Masyarakat Kalimantan secara umum mengonsumsi tanaman ini dalam bentuk sayuran (Mahyuni et al., 2015).

Berdasarkan *Herbarium Medanese*, sistematika tumbuhan kelakai (gambar 1) terdiri dari: (Yulianthima, 2017).

Kingdom	:	Plantae
Divisi	:	Pteridophyta
Kelas	:	Filicopsida
Ordo	:	Filicales
Suku	:	Blechnaceae
Genus	:	Stenochlaena
Spesies	:	<i>Stenochlaena palustris</i> (Burm. F) Bedd.
Sinonim	:	<i>Polypodium palustris</i> Burm. F. <i>Onoclea scandens</i> Sw., <i>Lomaria scandens</i> (Sw) Willd

Nama asing : Miding, melat, akar pakis (Malaysia)

Nama daerah : Kelakai atau kalai (Kalimantan Tengah/Selatan), Lemiding atau miding (Pontianak), paku bang (Jawa), majang-majang atau wewesu atau bampesu (Sulawesi), dan lemidi (Sumatra).



Gambar 1. 2. Tanaman Kelakai

Tumbuhan kelakai merupakan jenis tumbuhan paku yang memiliki panjang sekitar 5-10 m (Gambar 1.2). Akar rimpang yang memanjat tinggi, kuat, pipih, dan berbentuk persegi. Tangkai daun berukuran 10-20 cm dan kuat. Daun menyirip tunggal 1,5-4 cm dan mengkilap. Daun muda berwarna merah muda keunguan dengan tekstur yang lembut dan tipis. Daun dewasa mengalami perubahan warna menjadi

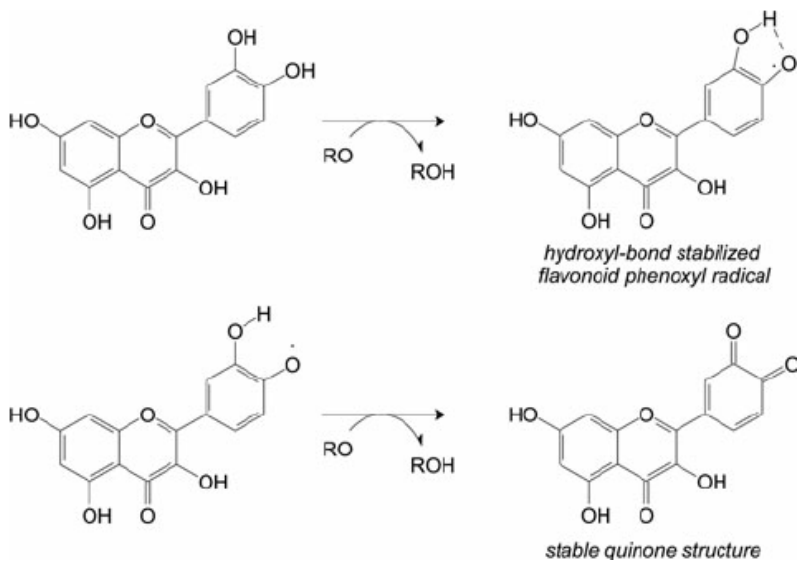
kecoklatan dan hijau tua dengan tekstur yang lebih keras. Bentuk daun seperti jarum dengan ujung runcing, tepi bergigi, dan pangkal membulat (gambar 1.2) (Sulasmi et al., 2018).

Tumbuhan kelakai tumbuh pada ketinggian 900 meter di bawah permukaan laut dan merambat pada hutan-hutan bekas penebangan kayu terutama dekat air tawar, air payau, hutan bakau, di tanah pasir, khususnya disepanjang tepi sungai dan sumber air. Tumbuhan ini terdapat hampir disetiap dataran rendah, tempat terbuka, hutan sekunder, dan wilayah rawa-rawa termasuk rawa gambut (Sulasmi et al., 2018).

Hasil analisis gizi dari daun kelakai merah diketahui bahwa daun tersebut mengandung mengandung besi yang tinggi yakni sekitar 41,53 ppm (Negara et al., 2017). Daun kelakai juga mengandung tembaga sebesar 4,52 ppm, vitamin C 15,41 mg per 100 gram, protein 2,36%, beta karoten 66,99 ppm, dan asam folat 11,30 ppm. Daun kelakai juga diketahui mengandung senyawa flavonoid. Senyawa tersebut merupakan kelompok senyawa fenol yang dapat berperan sebagai antioksidan dan antibakteri (Jenny dan Indrawati, 2019). Hasil penelitian lain terhadap daun dan batang kelakai menunjukkan bahwa kedua komponen tanaman tersebut mengandung kadar air masing-masing sebesar 8,56% dan 7,28%, kadar abu 10,37% dan 9,19%, kadar serat kasar 1,93% dan 3,19%, kadar protein 11,48% dan 1,89%, dan kadar lemak

2,63% dan 1,37%. Hasil analisis mineral menunjukkan kadar kalsium dan besi ditemukan lebih tinggi pada daun yakni masing-masing sebesar 182,07 mg dan 291,32 mg per 100 mg. Hasil analisis vitamin C menunjukkan hasil lebih tinggi pada batang, yakni sebesar 264 mg per 10 mg. Hasil analisis vitamin A menunjukkan kadar yang lebih tinggi pada daun sebesar 26976,29 ppm. Hasil analisis senyawa fitokimia flavonoid, alkaloid, dan steroid ditemukan lebih tinggi pada batang, yakni masing-masing sebesar 3,010%, 3,817%, dan 2,583% (Sulasmi et al., 2018).

Hasil penelitian Suhartono et al. (2012) menunjukkan bahwa ekstrak daun kelakai mengandung senyawa fitokimia flavonoid dan mempunyai aktivitas antioksidan (gambar 1.3).



Gambar 1. 3. Mekanisme antioksidan flavonoid

Penelitian tersebut mencoba membandingkan kadar flavonoid secara kuantitatif dan aktivitas antioksidan 4 tanaman khas asli Kalimantan. Tanaman tersebut antara lain, kelakai, *Mangifera casturi* (kasturi), *Eurycoma longifolia* Jack (pasak bumi), dan *Cratoxylon arborescens* Blume (gerunggang). Aktivitas antioksidan yang diukur pada penelitian tersebut antara lain, aktivitas kelasi besi, *scavenging* senyawa oksigen reaktif radikal hidroksil dan hidrogen peroksida. Hasil penelitian tersebut disajikan pada tabel 1.1 dan 1.2.

Hasil penelitian pada tabel 1.1 menunjukkan bahwa ekstrak daun kelakai mempunyai kandungan sebesar 14,5 µg/ml. kandungan flavonoid ini terlihat lebih tinggi dibandingkan akar pasak bumi dan batang gerunggang. Selain itu, ekstrak daun kelakai memiliki aktivitas antioksidan.

Tabel 1. 1. Perbandingan kadar flavonoid kelakai, kasturi, pasak bumi, dan gerunggang

Nama tanaman	Nama lokal tanaman	Bagian tanaman	Kadar flavonoid (µg/ml)
<i>Stenochlaena palustris</i>	Kelakai	Daun	14,5
<i>Mangifera casturi</i>	Kasturi	Buah	30,0
<i>Eurycoma longifolia</i> Jack	Pasak Bumi	Akar	6,1

<i>Cratoxylon arborescens</i> Blume	Gerunggang	Batang	3,8
--	------------	--------	-----

Aktivitas antioksidan terbaik yakni berperan sebagai *scavenging* terhadap senyawa hidrogen peroksida (tabel 1.2).

Tabel 1. 2. Perbandingan aktivitas antioksidan kelakai, kasturi, pasak bumi, dan gerunggang

Tanaman	Aktivitas kelasi besi (%)	Aktivitas <i>scavenging</i> hidrosil radikal (%)	Aktivitas <i>scavenging</i> hidrogen peroksida (%)
Kelakai	27,64	16,60	60,10
Kasturi	53,82	19,04	10,75
Pasak Bumi	16,59	5,42	3,29
Gerunggang	36,44	19,09	16,13

Daftar Pustaka

1. Agrawal MJ, Chanda S, Rao ME, Ganju. 2016. Effect of Hippophae rhamnoides leaf extract against dengue virus infection in U937 cells. *Virol-mycol* 5 (2): 1000157.
2. Amorim JH, Alves RPS, Boscardin SB, Ferreira LCS. 2014. The dengue virus non-structural 1 protein: Risks and benefits. *Virus Res* 181: 53-60.

3. Biworo A, Azizi NA, Padelia R, Raharja MA, Azima O, Suhartono E. 2018. Anti-metalotoxic properties of kelakai (*Stenoechlaena palustris*) leaves extract against cadmium -induced liver tissue damage. *Asian J Pharm Clin Res* 11 (3): 43-46.
4. Deep P, Srivastava V, Verma S. 2018. Current perspectives of medicinal plants having anti dengue potential. *Int J Pharm Sci Rev Res* 49 (2): 91-96.
5. Hartoyo E, Thalib I, Suhartono E, Yunanto A. 2016. Oxidative and chlorinative stress in children with dengue hemorrhagic fever. *International Journal of Pharmaceutical and Clinical Research* 8 (8): 1186-1191.
6. Jenny G dan Indrawati R. 2019. Analisis kadar Fe pada lemiding tua dan muda di wilayah Kubu Raya, Kalimantan Barat. *Health Information: Jurnal Penelitian* 11 (1): 8-12.
7. Karunakaran A, Ilyas WM, Sheen SF, Jose NK, Nujum ZT. 2014. Risk factors of mortality among dengue patients admitted to a tertiary care setting in Kerala, India. *J Infect Public Health* 7: 114-20.
8. Kaushik S, Kaushik S, Sharma V, Yadav JP. 2018. Antiviral and therapeutic uses of medicinal plants and their derivatives against dengue viruses. *Phcog Rev* 12: 177-85.
9. Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. 2017. *Profil kesehatan Indonesia tahun 2016*. Kementrian Kesehatan. Jakarta.

10. Khetarpal N dan Khanna I. 2016. Dengue fever: causes, complications, and vaccine strategies. *J Immunol Res* 2016: 1-14.
11. Loaiza-Cano V, Monsalve-Escudero LM, Filho CdSMB, Martinez-Gutierrez M, Sousa DPd. 2021. Antiviral role of phenolic compounds against dengue virus: A review. *Biomolecules* 11 (11): 1-25.
12. Mahyuni A, Riyanto S, Muhhalimah. 2015. Perbandingan antara pemberian tablet Fe dan mengkonsumsi sayuran kalakai (*Stenochlaena palustris*) pada ibu hamil terhadap kenaikan kadar Hb di Puskesmas Gambut. *Jurkessia* VI (1): 10-16.
13. Mustafa MS, Rasotgi V, Jain S, Gupta V. 2015. Discovery of fifth serotype of dengue virus (DENV-5): A new public health dilemma in dengue control. *Med J Armed Forces India* 71: 67e70.
14. Ndanusa AH, Cicuzza D, Siddique MM. 2020. Analysis of the phytochemical contents and anti-oxidative properties of *Stenochlaena palustris*. *International Food Research Journal* 27 (5): 798-804.
15. Negara CK, Murjani, Basyid A. 2017. Pengaruh ekstrak kelakai (*Stenochlaena palustris*) terhadap kadar hemoglobin pada tikus putih (*Rattus novergicus*). *Jurnal Borneo Journal of Pharmascientech* 01 (01): 10-17.
16. Nurhasnawati H, Sundu R, Sapri, Supriningrum R, Kuspradini H, Arung ET. 2019. Antioxidant activity,

- total phenolic and flavonoid content of several indigenous species of ferns in East Kalimantan, Indonesia. *Biodiversitas* 20 (2): 576-580.
17. Nurinayah MH, Soendjoto MA, Dharmono. 2016. Jenis tumbuhan paku di Kawasan rawa Sungai Lumbah, Kabupaten Barito Kuala. *Prosiding Seminar Nasional Lahan Basah* 1: 141-145.
 18. Saleh MSM dan Kamisah Y. 2021. Potential medicinal plants for the treatment of dengue fever and severe acute respiratory syndrome-coronavirus. *Biomolecules* 11 (42): 1-25.
 19. Santosa PB, Thalib I, Suhartono E, Turjaman M. 2016. Antioxidant and anti-lipid peroxidation activities of leaves and seed extracts of Gemor (*Nothaphoebe coriacea*). *International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research* 8(7); 1149-1153
 20. Saputra M dan Oktaviannoor H. 2017. One health approach to dengue haemorrhagic fever control in Indonesia: A systematic review. Disampaikan pada *The 1st International Conference on Global Health, KNE Life Sciences* 2017 halaman 201–21.
 21. Sellahewa KH. 2013. Pathogenesis of dengue haemorrhagic fever and its impact on case management. *ISRN Infect Dis* 2013: 1-6.
 22. Srinivasa S, Nawab T, Nair CC. 2014. Clinical profile and ultrasonographic findings in children with

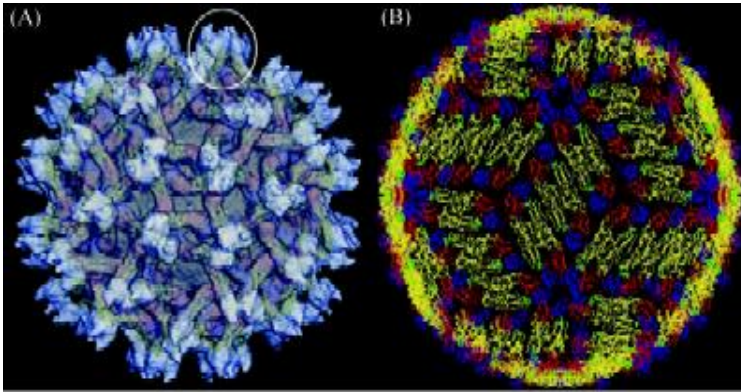
- dengue fever. *Current Pediatric Research* 18 (2): 87-90.
23. Suhartono E, Bakhriansyah M, Handayani R. 2010. Effect of *Stenochlaena palustris* extract on circulating endothelial cells *Marmota caligata* induced fever. *Majalah Farmasi Indonesia* 21 (3): 166 -170.
 24. Suhartono E, Viani E, Rahmadhan MA, Gultom IS, Rakhman MF, Indrawardhana D. 2012. Total flavonoid and antioxidant activity of some selected medicinal plants in South Kalimantan of Indonesian. *APCBEE Procedia* 4 (2012): 235-239.
 25. Sulasmi ES, Nugraha LA, Sari MS, Suhadi. 2018. Skrining fitokimia dan analisis kromatografi lapis tipis dari senyawa aktif kalakai (*Stenochlaena palustris* (Burm. F) Beddome) di taman nasional Baluran. *Prosiding Seminar Nasional VI Hayati* 2018.
 26. Yulianthima PE. 2017. Kelakai sebagai antianemia. *Jurnal Ilmiah Kanderang Tingang* 8 (2): 112-115.

BAB II INFEKSI VIRUS DENGUE

2.1 Definisi dan Etiologi Infeksi Virus Dengue

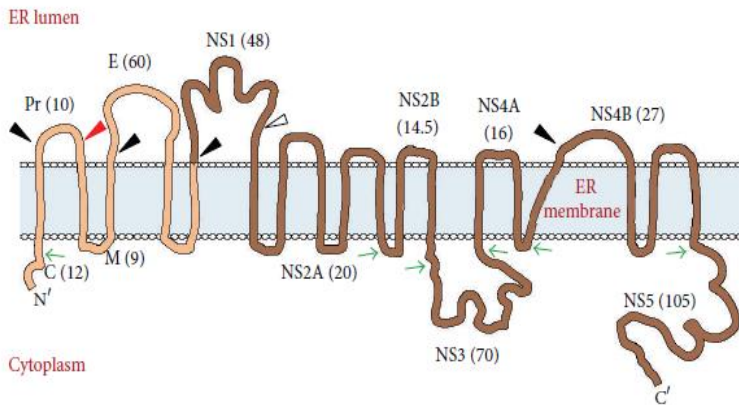
Infeksi virus dengue merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh DENV. DENV terdiri dari 5 serotipe, yakni DENV 1-5 (Mustafa et al., 2015). Penyakit ini tersebar di negara tropis dan subtropis, dan menyerang hampir sepertiga populasi di dunia. Infeksi virus dengue dapat menimbulkan beberapa kondisi patologis yang ringan sampai berat. Infeksi virus dengue dapat bersifat ringan dan asimtomatik yang disebut sebagai demam dengue (DD), dan dapat bermanifestasi dalam bentuk yang lebih berat yang dikenal sebagai DBD dan Sindrom Syok Dengue (SSD) yang dapat berakibat fatal dan menyebabkan kematian (Khetarpal dan Khanna, 2016).

Etiologi dari penyakit infeksi virus dengue adalah DENV. Virus ini berbentuk partikel bulat dengan diameter berukuran 50 nm (gambar 2.1). Virus ini termasuk ke dalam famili Flaviridae dan dengan satu untai tunggal RNA (ssRNA). Secara umum, struktur virus ini terdiri dari 9% karbohidrat, 17% lipid, dan 6% RNA (Qi et al., 2008)



Gambar 2. 1. (A) Struktur virus dengue dan (B) bentuk partikel bulat dari virus dengue

Virus dengue (DENV) merupakan virus yang memiliki selubung dan genomnya tersusun oleh RNA rantai tunggal dan *positive-sense* yang mengkodekan 3 protein struktural. Protein struktural tersebut antara lain, protein C, pre-Membran (prM), dan E yang ada pada virion dan sel yang terinfeksi. Selain itu, RNA virus tersebut juga mengkodekan 7 NS, antara lain NS1, NS2a, NS2b, NS3, NS4a, NS4b, dan NS5. Gambaran protein struktural dan NS dari DENV secara lengkap disajikan pada gambar 2.2 (Khetarpal dan Khanna, 2016; Amorim et al., 2014).



Gambar 2. 2. Gambaran protein struktural dan non-struktural DENV. (Khetarpal dan Khanna, 2016).

Keterangan: Protein struktural (coklat muda) virus dengue terdiri dari 3, antara lain C, E, dan prM. Protein non-struktural (coklat tua) terdiri dari NS-1, 2a, 2b, 3, 4a, 4b, dan 5.

Virus dengue (DENV) mempunyai beberapa tahap siklus hidup. Tahap pertama dari siklus hidup DENV adalah perlekatan dengan reseptor sel mamalia yang diperantarai oleh protein E. DENV 1-4 akan berikatan dengan heparan sulfat, *Neolactotetraosylceramide* (nlc4Cer), *DC-specific ICAM-3 grabbing nonintegrin* (DC-SIGN-L-SIGN), dan reseptor mannose. DENV-2 juga dapat berikatan dengan *Heat Shook Protein 70/ Heat Shook Protein 90* (HSP70/HSP90), *Glucose Related Protein 78* (GRP78), *Cluster Differentiation -14* (CD14)-*associated protein*, dan dua protein yang tidak diketahui, yang memiliki resistensi dan sensitif tripsin.

Setelah melalui tahap perlekatan pada sel pejamu, partikel virus akan bergabung dengan lisosom melalui proses endositosis. Proses tersebut akan mengakibatkan partikel virus kehilangan lapisannya, sehingga RNA virus dibebaskan ke dalam sel pejamu dan mengalami sintesis protein virus. Proses penggabungan partikel virus ini diperankan oleh protein struktural C dan prM (Naseer et al., 2019).

Proses sintesis protein virus dimulai dari pembebasan genom virus ke dalam sitoplasma dan ditranslasikan menjadi poliprotein tunggal. Poliprotein ini kemudian mengalami proses diferensiasi oleh enzim protease sel dan virus. Proses diferensiasi ini akan membentuk 3 protein struktural dan 7 protein non-struktural yang menyerupai DENV (Obi et al., 2021).

Setelah protein virus mengalami sintesis, proses selanjutnya adalah replikasi dan perakitan virus. Proses replikasi dan perakitan ini merupakan proses kompleks yang secara umum diperankan oleh protein struktural DENV. Protein NS1 diketahui berperan dalam proses awal replikasi RNA. Protein NS2A merupakan protein hidrofobik yang berperan dalam replikasi RNA, respons interferon dan perakitan, serta sekresi partikel virus. Di sisi lain, protein NS2B bersama dengan NS3 berperan dalam proses pasca translasi sebagai protease yang memotong polipeptida untuk menghasilkan protein tunggal yang terpisah-pisah. Protein NS4A berperan

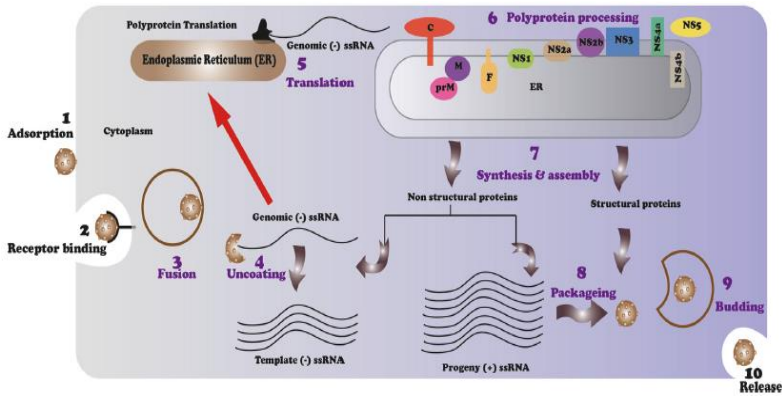
dalam menginduksi invaginasi membran retikulum endoplasma selama pembentukan kompleks replikasi, sedangkan protein NS4B terutama bertanggung jawab dalam induksi mediator-mediator inflamasi. Protein NS5 merupakan protein terbesar yang dihasilkan oleh DENV yang memiliki aktivitas enzimatis dan berperan dalam replikasi dan penambahan tudung pada ujung 5' RNA (Norazharuddin dan Lai, 2018; Obi et al., 2021).

Proses sintesis protein ini akan menghasilkan cetakan RNA baru yang identik dengan DENV tersebut. Proses ini berlangsung selama beberapa jam setelah proses infeksi dan akan menghasilkan puluhan ribu dari cetakan molekul virus baru. Molekul yang terbentuk merupakan protein struktural dan NS yang dibentuk menjadi virus baru yang akan menyerang sel non-infektif lain pada tubuh pejamu (Naseer et al., 2019). Secara keseluruhan, proses siklus hidup DENV disajikan pada gambar 2.3.

2.2 Vektor, Siklus Hidup, dan Transmisi DENV

Virus dengue (DENV) ditransmisikan oleh nyamuk *Aedes* (*Ae.*) terutama *Ae. aegypti*. Nyamuk ini merupakan kelompok nyamuk yang termasuk ke dalam subgenus *Steogymia*. *Ae. aegypti* merupakan vektor primer pada daerah tropis dan subtropis. Spesies lain seperti *Ae. albopictus*, *Ae. polynesiensis*, dan *Ae. niveus* diketahui berperan sebagai vektor sekunder pada

infeksi virus dengue. Manusia dan nyamuk, keduanya berperan sebagai *reservoir* dari infeksi virus dengue (Khetarpal dan Khanna, 2016; Ranjan dan Ranjan 2013).



Gambar 2. 3. Mekanisme siklus hidup virus dengue (Naseer et al., 2019). Keterangan: (1) proses adsorpsi virus pada membran sel; (2) pengikatan virus dengan reseptor yang dimediasi oleh protein E virus; (3) partikel virus melakukan fusi ke dalam lisosom melalui endositosis; (4) RNA virus dibebaskan ke dalam sel host untuk proses sintesis protein; (5) proses translasi protein dalam retikulum endoplasma; (6) pembentukan protein virus; (7) sintesis dan perakitan virus; (8) terbentuk virus baru; (9) virus baru mengalami perkembangan lebih lanjut; (9) virus baru dilepaskan ke dalam sirkulasi.

Daerah tropis seperti Indonesia terdapat 2 spesies penting sebagai vektor infeksi virus dengue, yakni *Ae. aegypti* dan *Ae. albopictus*. *Ae. aegypti* merupakan nyamuk berukuran 4-7 mm. Morfologi nyamuk *Ae. aegypti* mirip dengan *Ae. albopictus*. *Ae.*

albopictus merupakan vektor penyakit dengue kedua di Indonesia setelah *Ae. aegypti*. Perbedaan antara kedua spesies ini adalah pada ukuran dan bentuk toraks. Imago *Ae. aegypti* memiliki sisik putih pada bagian dorsal toraksnya yang terlihat seperti biola atau lira, sedangkan *Ae. albopictus* mempunyai garis putih dari bawah ke tengah pada bagian dorsal toraks (Gambar 2.4). Setiap segmen pada tarsi tungkai belakang memiliki basal bands, berbentuk seperti garis pendek. Abdomen umumnya berwarna cokelat gelap hingga hitam, dengan sisik putih (Khetarpal dan Khanna, 2016).

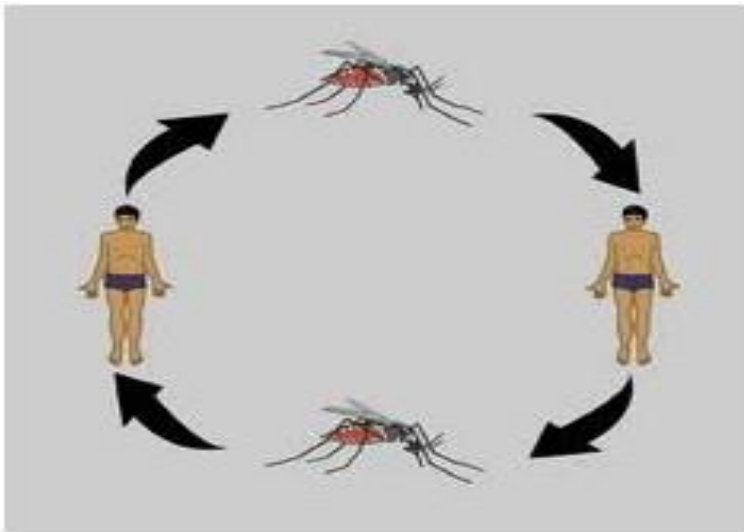
Nyamuk betina memiliki ukuran yang lebih besar dari nyamuk jantan dan dapat dibedakan berdasarkan sisik pada ujung palpus yang berwarna perak atau putih. Antena jantan berbentuk plumosa yakni antena dengan banyak rambut pendek, sedangkan antena betina memiliki rambut pendek yang jarang. Jika dilihat dibawah mikroskop, alat mulut nyamuk jantan termodifikasi untuk menghisap nektar, dan alat mulut nyamuk betina termodifikasi untuk menghisap darah. Probosis jantan dan betina berwarna gelap dan kliepeus (segmen di atas probosis) memiliki dua kelompok sisik putih. Ujung abdomen kedua spesies ini hampir sama karena merupakan karakteristik semua spesies *Ae.* (WHO, 2011).



Gambar 2. 4. Bentuk nyamuk *Ae. Aegypti* dan *Ae. albopictus* (Khetarpal dan Khanna, 2016). Keterangan: *Ae. aegypti* (kiri) dengan bentuk garis berbentuk U pada bagian dorsal toraks dan *Ae. albopictus* dengan garis putih pada dorsal toraks (kanan).

Siklus transmisi virus ini adalah “nyamuk-manusia-nyamuk” (gambar 2.5). Manusia terinfeksi virus dengue oleh gigitan nyamuk *Ae. infektif* yang lebih suka bertelur dalam air bersih terutama air rumah tangga. Nyamuk *Ae.* dewasa tidak mengganggu dan lebih memilih untuk beristirahat di dalam ruangan. Nyamuk ini makan dan berkembang biak melalui tubuh manusia pada periode pagi dan siang hari. Nyamuk betina yang merupakan vektor utama hanya memerlukan proses makan yang cukup singkat dengan gerakan minimal pada satu orang dan kembali ke orang yang sama atau berbeda. Nyamuk betina ini akan terus dalam periode makan dengan pola seperti ini. Dengan

demikian, nyamuk *Ae. aegypti* betina dapat menyebarkan virus selama periode makan ini ke beberapa orang dalam waktu yang cukup singkat. Hal ini membuat *Ae. aegypti* menjadi salah satu vektor yang cukup efisien untuk menyebarkan virus dengue (Ali, 2015).



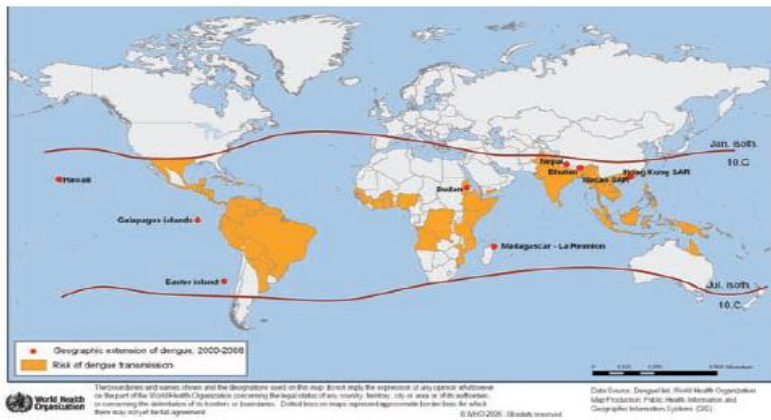
Gambar 2. 5. Siklus transmisi virus dengue dari nyamuk, manusia, dan nyamuk

2.3 Epidemiologi Infeksi Virus Dengue

Infeksi virus dengue merupakan salah satu penyakit infeksi virus yang tersebar pada daerah tropis dan subtropis pada daerah Amerika Tengah, Afrika Tengah, Asia Selatan dan Tenggara (WHO, 2011). Daerah sebaran penyakit ini terlihat pada gambar 2.6.

Demam berdarah dengue pertama kali dilaporkan di Asia Tenggara pada tahun 1950-an. Tahun

1975, DBD menjadi penyebab utama kematian anak-anak di berbagai negara di Asia. Secara global, prevalensi dan endemisitas penyakit ini meningkat tajam pada lebih dari 100 negara di Afrika, Amerika, Timur-Tengah, Asia Tenggara dan Pasifik Barat. Negara-negara di Asia Tenggara dan Pasifik Barat merupakan negara-negara yang paling banyak mengalami kasus DBD. Sebelum 1970-an, DBD menjadi wabah di 9 negara, jumlah ini meningkat empat kali lipat pada tahun 1995. Pada tahun 1997, WHO menetapkan DBD sebagai penyakit virus paling penting dan sangat merugikan manusia (WHO, 2011).



Gambar 2. 6. Sebaran infeksi virus dengue di dunia (WHO, 2011). Keterangan: Daerah berwarna kuning merupakan daerah yang berisiko terjadinya transmisi infeksi virus dengue.

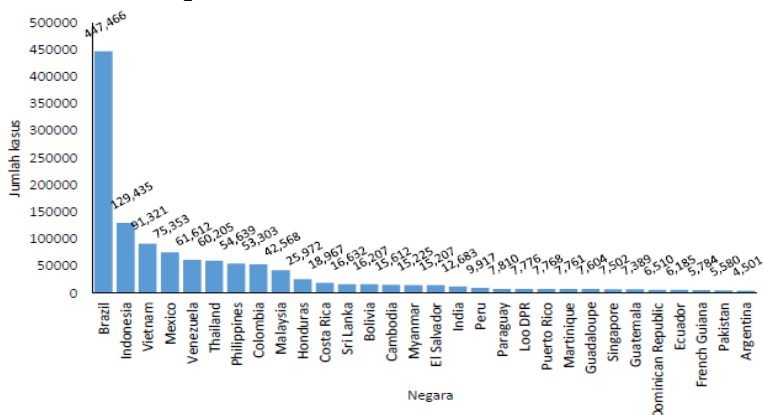
Data WHO sejak 1955 sampai 2007 yang diperbarui dengan data WHO periode 2004-2010

menyatakan bahwa terjadi peningkatan wilayah endemik DBD terutama di wilayah perkotaan di negara-negara tropis. Indonesia menempati peringkat kedua tertinggi di dunia (129.435 kasus DBD), setelah Brazil (447.466 kasus DBD) (Gambar 2.7), dan Indonesia merupakan negara di Asia Tenggara dengan jumlah kasus DBD tertinggi (Buchori et al., 2017).

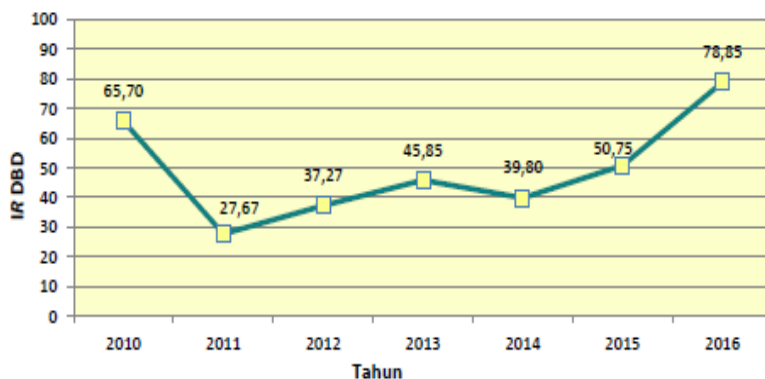
Jumlah kasus dan kematian akibat DBD di Indonesia juga meningkat setiap tahunnya. Data profil kesehatan tahun 2016 menunjukkan bahwa jumlah kasus DBD sebanyak 204.171 kasus dengan jumlah kematian sebanyak 1.598 orang (Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2017). Jumlah kasus DBD tahun 2016 meningkat dibandingkan jumlah kasus tahun 2015 (129.650 kasus). Jumlah kematian akibat DBD tahun 2016 juga meningkat dari tahun 2015 (1.071 kematian). Angka kesakitan DBD tahun 2016 juga meningkat dari tahun 2015, yaitu 50,75 menjadi 78,85 per 100.000 penduduk (gambar 2.8).

Kenaikan angka kesakitan DBD pada tahun 2016 juga diiringi oleh peningkatan jumlah kabupaten/kota terjangkau DBD. Pada tahun 2015 terdapat 446 (86,77%) menjadi 463 Kabupaten/Kota (90,07%) pada tahun 2016. Gambar 2.9 menunjukkan tren jumlah kabupaten/kota terjangkau pada tahun 2010-2016. Selama periode tahun 2010 sampai tahun 2016 terlihat jumlah kabupaten/kota

terjangkit DBD mengalami kenaikan (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2017).



Gambar 2. 7. Rerata jumlah kasus dengue di 30 negara dengan endemisitas tertinggi yang dilaporkan WHO pada periode tahun 2004-2010.

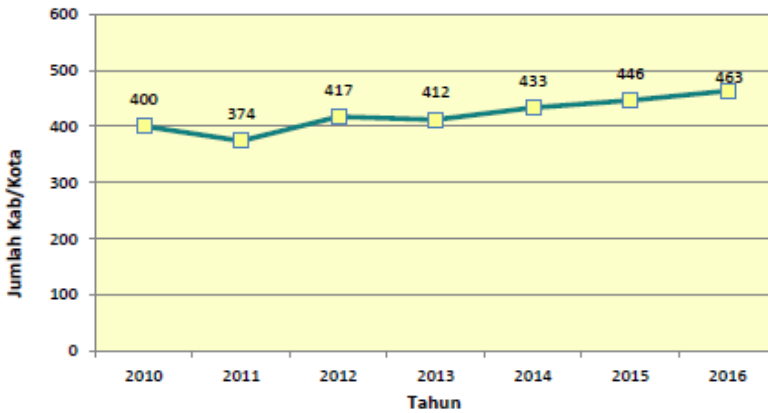


Gambar 2. 8. Angka kesakitan DBD per 100.000 penduduk tahun 2010-2016 (Kementerian Kesehatan RI, 2017). Keterangan: Angka kesakitan DBD terlihat tinggi pada tahun 2010 (65,70) dan menurun pada tahun 2011 (27,67). Angka tersebut secara perlahan naik dan

mencapai puncaknya tahun 2016 dengan angka yang melebihi angka kesakitan tahun 2010, yakni 78,85.

2.4 Manifestasi Klinis dan Klasifikasi Infeksi Virus Dengue

Manifestasi klinis infeksi virus dengue secara umum terbagi menjadi 3 fase klinis, antara lain fase demam, kritis, dan pemulihan. Fase demam penyakit ini ditandai oleh demam tinggi dan mendadak dan diikuti oleh eritema kulit, mialgia, artralgia, nyeri retroorbital, fotofobia, eksantema, dan nyeri kepala. Selain itu, nyeri tenggorokan, mual muntah, dan penurunan nafsu makan juga dapat dijumpai pada fase ini. Manifestasi perdarahan yang dapat muncul pada fase ini antara lain, uji bendung positif, dan perdarahan spontan, seperti petekie, perdarahan gastrointestinal, mimisan, perdarahan gigi dan gusi, dan perdarahan mukosa lain. Setelah fase demam, sebagian besar pasien infeksi virus dengue akan masuk ke dalam fase pemulihan, namun sebagian yang lain dapat masuk ke dalam fase kritis penyakit ini (Verdeal et al., 2011).

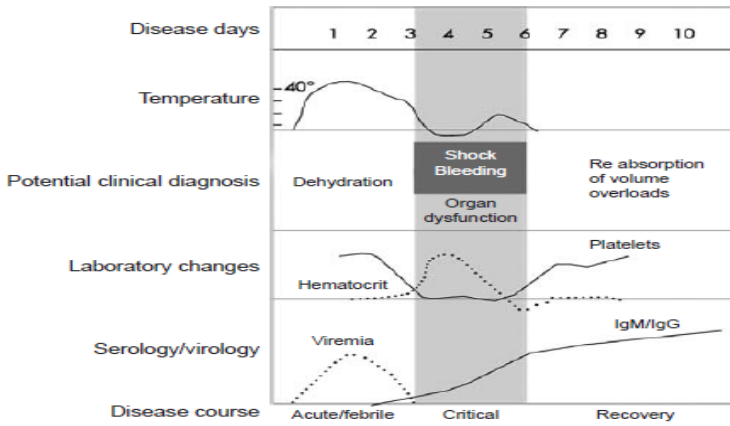


Gambar 2. 9. Jumlah Kabupaten/Kota terjangkit DBD di Indonesia tahun 2010-2016. (Kementrian Kesehatan RI, 2017). Keterangan: Jumlah Kabupaten/Kota di Indonesia terlihat sebanyak 400 pada tahun 2010. Selanjutnya angka ini menurun pada tahun 2011 menjadi 374. Angka tersebut perlahan-lahan naik dan mencapai puncaknya pada tahun 2016 dengan angka melebihi angka tahun 2010, yakni 463

Fase kritis infeksi virus dengue biasanya berlangsung pada hari ke-4 sampai -7 sakit. Fase kritis penyakit ini ditandai oleh adanya peningkatan permeabilitas kapiler yang memicu terjadinya kebocoran plasma. Kebocoran plasma pada fase kritis ditandai oleh peningkatan hematokrit melebihi 20% dari kadar normal. Selain itu, kebocoran plasma juga dapat ditandai oleh adanya beberapa manifestasi klinis, antara lain asites dan efusi pleura. Fase kritis juga dapat ditandai oleh adanya beberapa tanda bahaya seperti nyeri perut, mual muntah yang bersifat persisten,

pembesaran hepar, dan nyeri kepala hebat. Apabila terdapat kehilangan dan akumulasi cairan yang hebat, maka memicu terjadinya hipoperfusi yang selanjutnya akan mengakibatkan syok, asidosis metabolik, kegagalan fungsi organ, dan gangguan fungsi koagulasi. Pada fase ini, memantau kadar hematokrit, keseimbangan cairan, dan terapi cairan adekuat sangat penting, agar pasien dapat melewati fase kritis dan masuk ke fase pemulihan (Verdeal et al., 2011).

Fase pemulihan infeksi virus dengue berlangsung setelah 24-48 jam fase kritis. Pada fase ini terjadi reabsorpsi cairan ekstravaskular yang diikuti oleh peningkatan keadaan umum pasien dan nafsu makan, serta perbaikan manifestasi klinis yang lain. Fase ini juga ditandai oleh munculnya *convalescent rash* dengan karakteristik bercak kemerahan pada kulit normal berwarna kemerahan, yang muncul pada tubuh dan menyebar ke kepala dan ekstremitas. Hal ini juga diikuti dengan hasil pemeriksaan darah rutin kembali ke keadaan normal (Nascimento et al., 2014). Tiga fase klinis infeksi virus dengue secara lengkap disajikan pada gambar 2.10.



Gambar 2. 10. Gambaran tiga fase klinis DD, antara lain fase demam, kritis, dan pemulihan (Verdeal et al., 2011). Keterangan: *acute/febrile* adalah fase demam, *critical* adalah fase kritis, dan *recovery* adalah fase pemulihan.

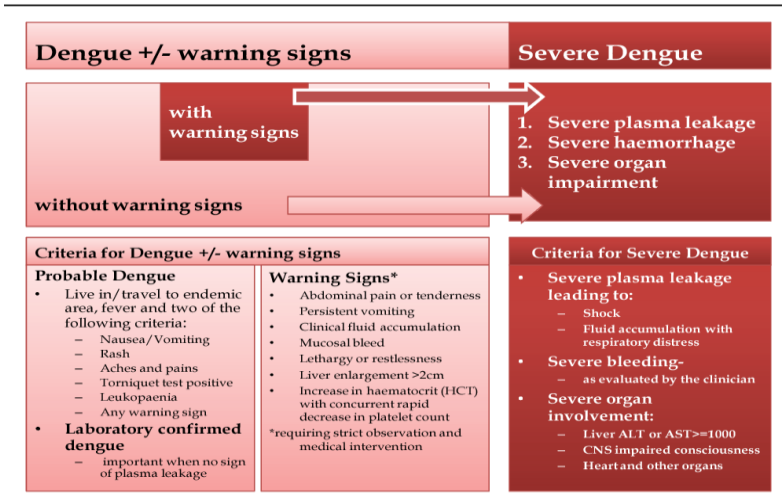
Tanda dan gejala infeksi virus dengue tidak khas, sehingga menyulitkan penegakan diagnosis. WHO pada tahun 1997 membuat panduan dalam buku berjudul *Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention, and control* untuk membantu para klinisi dalam mendiagnosis penyakit ini. Panduan WHO 1997 merupakan panduan yang komprehensif dan sampai sekarang tetap dipergunakan di semua negara endemis dengue, termasuk di Indonesia. Panduan WHO 1997 ini terbukti dapat menurunkan angka kematian dari 1,18% pada tahun 1985 menjadi 0,79% di tahun 2009 pada negara-negara di kawasan Asia Tenggara, namun klasifikasi ini tetap tidak dapat menurunkan penyebaran infeksi virus dengue ke beberapa negara.

Hal ini dianggap akibat sulitnya aplikasi penggunaan klasifikasi WHO tahun 1997 yang dilaporkan oleh beberapa negara. Beberapa hal yang dipermasalahkan adalah kesulitan memasukkan klasifikasi dengue berat ke dalam spektrum klinis, kesulitan menentukan derajat penyakit, karena tidak semua kasus disertai perdarahan, dan keinginan untuk menjangkir kasus dengue di saat terjadi kejadian luar biasa. Berdasarkan hal tersebut, WHO telah membuat klasifikasi dengue WHO 2009 (Hadinegoro et al., 2012).

Klasifikasi WHO tahun 2009 membagi infeksi virus dengue menjadi 3 spektrum klinis, yakni DD tanpa *warning signs*, dengan *warning signs*, dan *severe dengue*. Dengue tanpa *warning signs* disebut juga sebagai *probable dengue*, sesuai dengan DD dan DBD derajat I dan II pada klasifikasi WHO 1997. Diagnosis DD tanpa *warning signs* ditegakkan apabila terdapat riwayat tinggal atau berpergian ke daerah endemis demam dengue dan adanya keluhan demam ditambah minimal dua gejala, antara lain mual disertai muntah, ruam kulit, nyeri pada tulang, sendi, atau retro-orbital, uji torniket positif, leukopenia, dan gejala lain yang termasuk dalam *warning signs*. Di sisi lain, diagnosis DD dengan *warning signs* dapat ditegakkan secara klinis apabila terdapat gejala nyeri perut, muntah terus-menerus, perdarahan mukosa, letargi/gelisah, pembesaran hati ≥ 2 cm, disertai kelainan parameter laboratorium, yaitu peningkatan kadar hematokrit yang terjadi bersamaan dengan penurunan jumlah trombosit dan leukopenia. *Severe*

dengue ditegakkan apabila terjadi kebocoran plasma hepat, perdarahan hepat, atau keterlibatan organ yang berat (Diamond dan Pierson, 2015). Klasifikasi infeksi virus dengue berdasarkan WHO tahun 2009 disajikan secara lengkap pada gambar 2.11.

Kebocoran plasma hepat didefinisikan sebagai kebocoran plasma yang menyebabkan syok hipovolemik dengan atau tanpa perdarahan (pada klasifikasi WHO 1997 dimasukkan dalam DSS) dan atau penimbunan cairan disertai distres respirasi. Perdarahan hepat didefinisikan bila terjadi perdarahan disertai kondisi hemodinamik yang tidak stabil sehingga memerlukan pemberian cairan pengganti dan atau transfusi darah. Sedangkan keterlibatan organ yang berat didefinisikan sebagai gagal hati, inflamasi otot jantung (miokarditis), keterlibatan neurologi (ensefalopati dengue), dan lain sebagainya (Hadinegoro et al., 2012).



Gambar 2. 11. Klasifikasi klinis infeksi virus dengue berdasarkan WHO tahun 2009.

2.5 Patogenesis dan Patofisiologi Infeksi Virus Dengue

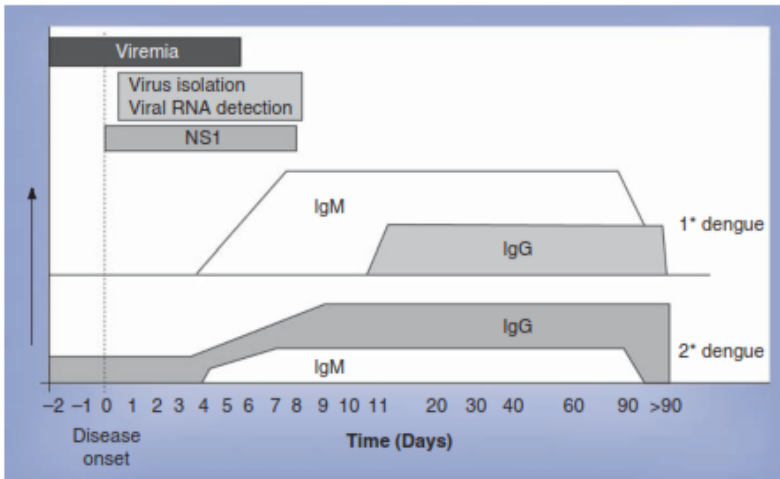
Demam Dengue (DD) dan DBD seperti diketahui disebabkan oleh virus yang sama, namun mempunyai mekanisme patogenesis dan patofisiologis yang berbeda. Perbedaan utama kedua spektrum klinis tersebut adalah hemokonsentrasi dan kebocoran plasma yang khas pada DBD. Hal ini selanjutnya dapat memicu terjadinya syok atau renjatan. Renjatan itu disebabkan oleh kebocoran plasma. Proses dasar terjadinya hemokonsentrasi dan kebocoran plasma pada DBD diduga melalui suatu proses imunologi yang tidak terjadi pada DD (Chuansumrit dan Chaiyaratama, 2014).

Manifestasi klinis DD timbul akibat reaksi tubuh terhadap masuknya virus. Virus akan berkembang di dalam peredaran darah dan akan ditangkap oleh makrofag. Selanjutnya, akan terjadi viremia selama 2 hari sebelum timbul gejala dan berakhir setelah lima hari gejala panas dimulai. Makrofag akan segera bereaksi dengan menangkap virus dan memprosesnya, sehingga makrofag tersebut menjadi *Antigen Presenting Cell* (APC) (Chaturvedi et al., 2006). Antigen yang menempel di makrofag ini akan mengaktifasi sel *T-Helper* dan menarik makrofag lain untuk memfagosit lebih banyak virus. Sel *T-helper* akan mengaktifasi sel *T-sitotoksik* yang akan memicu terjadinya lisis makrofag yang sudah memfagosit virus. Hal ini juga akan mengaktifkan sel B yang akan melepas antibodi. Berdasarkan hal tersebut, dapat disimpulkan bahwa terjadi aktivasi sistem imun humoral dan selular pada infeksi virus dengue (Perera dan Perera, 2018).

Respons imun humoral terjadi saat teraktivasinya sel B yang melepas antibodi. Antibodi yang muncul pada umumnya adalah imunoglobulin-G (IgG) dan imunoglobulin-M (IgM). Sebagai tambahan, antibodi ini diproduksi dalam jumlah tertentu pada infeksi dengue primer, bertahan dalam waktu tertentu dan pada apabila terjadi infeksi sekunder, maka kadar antibodi yang telah ada mengalami peningkatan. Antibodi terhadap virus dengue dapat ditemukan di

dalam darah sekitar demam hari ke-5, meningkat pada minggu pertama sampai dengan ketiga, dan menghilang setelah 60-90 hari. Kinetik kadar IgG berbeda dengan kinetik kadar antibodi IgM, oleh karena itu kinetik antibodi IgG harus dibedakan antara infeksi primer dan sekunder. Infeksi primer menyebabkan antibodi IgG meningkat sekitar demam hari ke-14 sedang pada infeksi sekunder antibodi IgG meningkat pada hari kedua. Oleh karena itu, diagnosis dini infeksi primer hanya dapat ditegakkan dengan mendeteksi antibodi IgM setelah hari sakit kelima, diagnosis infeksi sekunder dapat ditegakkan lebih dini dengan adanya peningkatan antibodi IgG pada hari kedua dan ketiga sakit. Pola pembentukan antibodi pada infeksi virus dengue secara lengkap disajikan pada gambar 2.12 (Perera dan Perera, 2018; Tang dan Ooi, 2012).

Selain respons humoral, pada infeksi virus dengue juga terjadi respons imun seluler. Respons ini akan memicu terlepasnya mediator-mediator inflamasi. Pelepasan mediator-mediator inflamasi selanjutnya akan memicu terjadinya gejala sistemik DD seperti demam, nyeri sendi, otot, malaise dan gejala lainnya. Proses ini juga dapat memicu timbulnya manifestasi perdarahan akibat adanya agregasi trombosit yang menyebabkan trombositopenia ringan pada DD (Nascimento et al., 2014).



Gambar 2. 12. Pola pembentukan antibodi pada infeksi virus dengue (Tang dan Ooi, 2012). Keterangan: 1* dengue merupakan infeksi primer dengue dan 2* dengue merupakan infeksi sekunder dengue.

Berbeda dengan DD, sampai saat ini patogenesis terjadinya DBD masih belum jelas. Dua teori yang saat ini dipercaya menjadi dasar patogenesis terjadinya DBD yaitu teori virulensi dan infeksi sekunder. Teori pertama yang mendasari terjadinya DBD adalah teori virulensi. Teori ini didasarkan oleh adanya perubahan genetik virus pada saat replikasi pada tubuh manusia dan mamalia lain. Hal ini mengakibatkan terjadinya peningkatan replikasi virus, viremia, peningkatan virulensi, dan berpotensi menimbulkan DBD. Teori ini juga mendasari terjadinya renjatan dan manifestasi klinis yang parah pada DBD akibat serotipe virus DENV tertentu (Diamond dan Pierson, 2015).

Teori kedua terjadinya DBD adalah teori infeksi sekunder. Secara umum, hipotesis teori ini menjelaskan bahwa setelah terjadinya infeksi primer akibat serotipe virus DENV tertentu, tubuh akan menghasilkan antibodi spesifik. Antibodi spesifik tersebut dapat menyebabkan imunitas seumur hidup terhadap serotipe tersebut, namun pada sisi lain dapat menimbulkan spektrum klinis DBD yang lebih berat jika tubuh terinfeksi oleh virus DENV dengan serotipe yang berbeda (Diamond dan Pierson, 2015).

Mekanisme timbulnya spektrum klinis yang lebih berat dari infeksi sekunder virus dengue sampai saat ini masih belum jelas. Beberapa hasil penelitian menyatakan bahwa proses tersebut disebabkan oleh terbentuknya reaksi silang antibodi yang dihasilkan selama proses infeksi primer dengan serotipe virus yang berbeda. Reaksi silang ini akan memicu masuknya virus dengue ke dalam sel dan mengaktifasi reseptor *fragment crystallizable* γ ($FC\gamma$) untuk meningkatkan replikasi virus dan menimbulkan spektrum klinis infeksi virus dengue yang lebih berat. Keseluruhan proses ini dikenal dengan teori "*antibody-dependet enchanment*" (Diamond dan Pierson, 2015).

Perbedaan antara DD dan DBD adalah terjadinya kebocoran plasma. Proses terjadinya kebocoran plasma pada DBD diduga akibat adanya proses degranulasi beberapa sel imun. Sel imun yang terlibat dalam proses

degranulasi ini antara lain sel mast, limfosit T, dan *natural killer* (NK). Proses degranulasi terjadi di beberapa organ, antara lain hati, limpa, dan kelenjar limfe. Proses ini selanjutnya akan memicu pelepasan enzim protease dan mediator inflamasi seperti leukotrien, dan *vascular endothelial growth factor* (VEGF) yang mengakibatkan peningkatan permeabilitas kapiler dan berakhir pada kebocoran plasma (Sanyaolu et al., 2017).

Proses lain yang dapat memicu terjadinya kebocoran plasma adalah terbentuknya kompleks antigen antibodi dengan protein virus. Protein yang diduga bertindak sebagai antigen adalah protein NS1. Kompleks antigen antibodi dan pelepasan sitokin juga dapat memicu teraktivasi komplemen. Hal ini menyebabkan dihasilkannya komplemen fragmen komplemen 3a (C3a) dan fragmen komplemen 5a (C5a) yang juga dapat meningkatkan permeabilitas kapiler yang berkontribusi terhadap kebocoran plasma pada DBD (Sellahewa, 2013).

Aktivasi sel imun yang mengakibatkan terlepasnya sitokin tidak hanya menyebabkan kebocoran plasma, namun dapat menyebabkan manifestasi perdarahan pada DBD. Mekanisme yang mendasari hal tersebut masih belum jelas. Hal ini diduga akibat adanya proses apoptosis yang memicu terjadinya nekrosis dan pelepasan toksin, sehingga

mengakibatkan aktivasi sistem koagulasi dan fibrinolisis. Selain itu, apabila proses nekrosis ini terjadi pada sumsum tulang, maka proses tersebut mengakibatkan supresi sumsum tulang. Hal ini selanjutnya akan mengakibatkan penurunan produksi trombosit dan disfungsi trombosit, sehingga terjadi kerapuhan kapiler yang muncul sebagai manifestasi klinis perdarahan pada DBD. Di sisi lain, beberapa penelitian juga menyatakan bahwa adanya manifestasi perdarahan pada DBD disebabkan oleh gangguan fungsi hati pada infeksi virus dengue. Hal ini didasarkan oleh adanya korelasi antara peningkatan enzim hati dengan kecenderungan terjadinya perdarahan pada pasien DBD (Sanyaolu et al., 2017)/

2.6 Diagnosis Infeksi Virus Dengue

Diagnosis infeksi virus dengue dapat dilakukan berdasarkan manifestasi klinis dan laboratoris. Sebelumnya diagnosis penyakit ini didasarkan oleh klasifikasi klinis WHO tahun 2011, namun pada tahun 2020, klasifikasi diagnosis dikembalikan pada klasifikasi klinis WHO tahun 2009. Berdasarkan kriteria tersebut terdapat 3 kategori diagnosis infeksi virus dengue, antara lain dengue tanpa *warning sings* atau yang disebut sebagai *probable dengue*, dengue dengan *warning signs*, dan *severe dengue*. Ketiga kategori diagnosis tersebut merupakan kriteria klinis dan

laboratoris yang ketiganya harus dikonfirmasi dengan pemeriksaan penunjang lain untuk konfirmasi infeksi virus dengue (Hadinegoro et al., 2012).

Dengue tanpa *warning signs* atau *probable dengue* didefinisikan dengan adanya riwayat tinggal dan berpergian ke daerah endemis infeksi virus dengue dan disertai dengan keluhan demam. Selain itu, kriteria klinis tersebut harus terdapat dua atau lebih tanda dan gejala infeksi virus dengue yang lain. Tanda dan gejala tersebut antara lain, mual muntah, rash pada kulit, nyeri pada tulang dan sendi, nyeri retroorbita, tes torniquet positif, leukopenia, atau *warning signs* lain, tanpa adanya tanda kebocoran plasma (Hadinegoro et al., 2012).

Dengue dengan *warning signs* didefinisikan oleh adanya gejala dan tanda seperti yang dijelaskan pada paragraf sebelumnya tentang dengue tanpa *warning signs*. Gejala dan tanda tersebut ditambah dengan adanya gejala nyeri perut, muntah terus-menerus, perdarahan mukosa, letargi/gelisah, pembesaran hati ≥ 2 cm, disertai kelainan parameter laboratorium. Kelainan parameter laboratorium yang didapatkan antara lain peningkatan kadar hematokrit yang terjadi bersamaan dengan penurunan jumlah trombosit dan leukopenia (Hadinegoro et al., 2012; Hadinegoro, 2012).

Diagnosis *severe dengue* dibuat berdasarkan temuan klinis adanya perembesan plasma hebat,

perdarahan hebat, dan keterlibatan organ yang berat. Perembesan plasma hebat ditandai oleh adanya kebocoran plasma yang menyebabkan syok hipovolemik dengan atau tanpa perdarahan, dan atau penimbunan cairan disertai distres respirasi. Perdarahan hebat ditandai oleh adanya perdarahan disertai kondisi hemodinamik yang tidak stabil, sehingga memerlukan pemberian cairan pengganti atau tranfusi darah. Keterlibatan organ berat ditandai oleh adanya gagal hati, inflamasi otot jantung (miokarditis), keterlibatan neurologi (ensefalopati dengue), dan lain sebagainya (Hadinegoro et al., 2012; Hadinegoro, 2012).

Diagnosis infeksi virus dengue harus memenuhi kriteria klinis dan laboratoris seperti dijelaskan pada paragraf sebelumnya, dan dikonfirmasi dengan pemeriksaan penunjang lain. Pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan antara lain ditemukannya DENV dengan metode isolasi virus pada media kultur atau deteksi RNA virus. Selain itu, dapat dilakukan pemeriksaan produk virus, yaitu deteksi protein NS1, dan respons imun host dengan cara mengukur kadar IgG dan IgM anti-dengue. Sampai saat ini, baku emas untuk diagnosis infeksi virus dengue adalah isolasi virus (Kaushik et al., 2010).

2.7 Tatalaksana Infeksi Virus Dengue

Tatalaksana infeksi virus dengue berdasarkan petunjuk tatalaksana WHO tahun 2009 terdiri dari 3 langkah. Langkah pertama merupakan penilaian pasien secara keseluruhan. Penilaian ini terdiri dari penilaian klinis dan riwayat penyakit. Beberapa hal yang perlu diketahui pada langkah ini antara lain onset demam, kuantitas dari intake oral, adanya tanda bahaya, diare, perubahan tingkat kesadaran, output urine, adanya tetangga atau keluarga yang terinfeksi virus dengue, dan adanya riwayat berpergian ke daerah endemis dengue. Selain itu, adanya kondisi lain seperti bayi, kehamilan, obesitas, diabetes, dan hipertensi juga harus diketahui. Selain penilaian klinis dan riwayat perjalanan penyakit, pada langkah ini juga harus diketahui tanda dan gejala dari pemeriksaan fisik dan hasil pemeriksaan penunjang (Dhochak et al., 2019).

Tanda dan gejala dari pemeriksaan fisik yang harus diketahui antara lain tingkat kesadaran, status hidrasi, dan hemodinamik. Selain itu, tanda dan gejala lain seperti frekuensi dan pola pernafasan, distensi abdomen, hepatomegali, asites, rash pada kulit, manifestasi perdarahan dan uji torniquet. Hasil pemeriksaan penunjang yang harus diketahui antara lain darah lengkap dengan hitung jenis harus dilakukan pada saat kunjungan pertama. Hasil pemeriksaan darah lengkap yang dapat ditemukan pada infeksi virus

dengue antara lain peningkatan hematokrit, penurunan leukosit, dan penurunan jumlah trombosit. Pemeriksaan penunjang untuk konfirmasi diagnosis juga dapat dilakukan, namun dengan memperhatikan fase perjalanan penyakit. Pemeriksaan lain sesuai indikasi seperti fungsi hati, ginjal, glukosa darah, elektrolit serum, kadar bikarbonat dan laktat, kadar enzim jantung, elektrokardiografi (EKG), dan berat jenis urine mungkin diperlukan (Dhochak et al., 2019).

Langkah kedua dalam tatalaksana infeksi virus dengue adalah diagnosis, penentuan fase penyakit, dan keparahan penyakit berdasarkan temuan pada langkah pertama. Fase perjalanan penyakit pada fase demam, kritis, atau pemulihan harus diketahui pada langkah pertama. Selain itu, keparahan penyakit dinilai berdasarkan ditemukannya tanda bahaya, status hidrasi, dan hemodinamik pasien (Dhochak et al., 2019). Langkah ketiga yang dilakukan adalah manajemen pasien. Setelah ditentukan diagnosis pasien termasuk ke dalam kategori *suspect*, *probable*, atau *confirmed*. Selanjutnya, pengobatan bergantung dari tingkat keparahan dan dikategorikan menjadi 3, antara lain pasien yang dapat dilakukan rawat jalan, pasien yang memerlukan rawat inap, dan pasien yang memerlukan tatalaksana kegawatan (Dhochak et al., 2019).

Pasien pada kategori pertama, yakni pasien yang dapat dilakukan rawat jalan merupakan pasien yang

memiliki toleransi cairan secara oral yang baik dan dapat mengeluarkan urine setidaknya setiap 6 jam satu kali. Selain itu, pasien pada kategori ini juga tidak memiliki tanda bahaya, terutama saat demam mulai menurun. Pasien pada kategori ini harus dilakukan pemeriksaan darah lengkap secara rutin dan pemeriksaan adanya tanda bahaya. Apabila hematokrit dan kondisi klinis stabil, maka pasien dapat dilakukan rawat jalan. Pasien ini cukup diberikan cairan rehidrasi oral dan cairan lain berupa jus buah yang mengandung elektrolit dan gula untuk menggantikan cairan yang hilang dari demam dan muntah. Selain itu, apabila pasien dalam keadaan demam, maka dapat diberikan paracetamol dengan interval maksimal setiap 6 jam. Demam tidak boleh diturunkan dengan pemberian ibuprofen, aspirin, atau obat-obatan antiinflamasi non-steroid (AINS) lain karena meningkatkan risiko terjadinya perdarahan. Edukasi pada orang tua atau penjaga anak untuk cepat membawa ke fasilitas kesehatan apabila ditemukan tanda bahaya atau tidak adanya buang air kecil dalam 4-6 jam. Pasien yang dilakukan rawat jalan harus selalu dilakukan pengawasan terhadap perubahan suhu, intake cairan, output urine, tanda bahaya, tanda kebocoran plasma, dan adanya peningkatan hematokrit serta penurunan kadar trombosit dan leukosit (Dhochak et al., 2019).

Pasien pada kategori kedua, yakni pasien yang memerlukan rawat inap di rumah sakit. Pasien pada kategori ini memerlukan pengawasan ketat, terutama pada fase kritis. Pasien pada kategori ini termasuk pasien yang memiliki tanda bahaya atau adanya kondisi-kondisi yang memerlukan pengawasan khusus. Kondisi tersebut antara lain kehamilan, bayi, usia tua, obesitas, diabetes melitus, gagal ginjal, dan penyakit hemolisis kronis. Kondisi lain yang dapat dipertimbangkan untuk rawat antara lain, pasien yang tinggal sendiri atau jauh dari fasilitas kesehatan (Dhochak et al., 2019).

Pasien pada kategori kedua yang memiliki tanda bahaya harus dilakukan pemeriksaan darah lengkap untuk menentukan kadar hematokrit sebelum diberikan terapi cairan. Cairan yang dapat diberikan antara lain natrium klorida 0,9% (NaCl 0,9%), ringer laktat, atau cairan Hartman's. Pemberian cairan dimulai dengan kecepatan 5-7 ml/kgbb selama 1-2 jam, kemudian diturunkan 3-5 ml/kgbb selama 2-4 jam, dan diturunkan kembali menjadi 2-3 ml/kgbb bergantung dari respons klinis. Apabila hematokrit tetap atau meningkat, lanjutkan pemberian cairan dengan kecepatan 2-3 ml/kgbb/jam selama 2-4 jam. Apabila tanda vital menurun dan hematokrit meningkat, maka cairan dapat di tingkatkan dengan kecepatan 5-10 ml/kgbb/jam selama 1-2 jam dan dilanjutkan dengan penilaian ulang

status klinis dan hematokrit. Pemberian cairan diberikan seminimal mungkin untuk mempertahankan perfusi dan output urine 0,5 ml/kgbb/jam. Cairan intravena biasanya diperlukan selama 24-48 jam fase kritis. Pemberian cairan dapat diturunkan secara bertahap sesuai kebutuhan sampai kebocoran plasma berkurang pada akhir dari fase kritis. Hal ini ditandai oleh output urine dan intake cairan yang adekuat, atau kadar hematokrit menurun sampai ke kadar normal. Pengawasan pada kategori pasien ini terdiri dari keseimbangan cairan, tanda vital dan perfusi perifer setiap 1-4 jam, dan output urin setiap 4-6 jam, kadar hematokrit sebelum dan sesudah terapi cairan dan dilanjutkan setiap 6-12 jam, kadar glukosa darah, dan fungsi organ lain sampai fase kritis berakhir (Dhochak et al., 2019).

Pasien pada kategori kedua tanpa ditemukan adanya tanda bahaya, tatalaksana yang diperlukan antara lain pemberian cairan secara oral. Apabila toleransi secara oral tidak baik, maka terapi cairan intravena dapat diberikan dengan NaCl 0,9% atau ringer laktat dengan atau tanpa dekstrose dengan perhitungan sesuai dengan kebutuhan cairan maintenance harian. Apabila pasien obesitas atau dengan berat badan berlebih, maka perhitungan cairan didasarkan oleh berat badan ideal. Pasien yang diberikan cairan secara intravena, mungkin dapat

memiliki toleransi yang baik terhadap pemberian cairan secara oral. Berdasarkan hal tersebut, perhitungan cairan secara berkala sangat penting untuk mencegah kelebihan cairan. Cairan intravena pada umumnya diperlukan selama 24-48 jam. Selain itu, pemantauan terhadap pola perubahan suhu, intake dan kehilangan cairan, output urine, tanda bahaya, hematokrit, dan jumlah leukosit dan trombosit juga perlu dilakukan oleh seorang tenaga kesehatan (Dhochak et al., 2019).

Pasien pada kategori ketiga merupakan pasien yang memerlukan tatalaksana kegawatan. Pasien dalam kategori ini termasuk ke dalam kategori *severe dengue*. Pasien pada kategori ketiga merupakan pasien dengan kebocoran plasma yang berat, sehingga memicu syok dan akumulasi cairan yang menyebabkan distress respirasi. Selain itu, pasien pada kategori ini termasuk pasien dengan perdarahan berat dan gangguan organ yang berat. Semua pasien yang masuk ke dalam kategori ini harus dirawat di rumah sakit yang mempunyai ruang rawat intensif dan akses untuk transfusi darah (Dhochak et al., 2019).

Tatalaksana pasien pada kategori ketiga dimulai dengan resusitasi cairan. Pasien pada kategori ini tanpa adanya hipotensi, maka resusitasi cairan dimulai dengan cairan kristaloid dengan kecepatan 5-10 ml/kgbb/jam selama 1 jam, kemudian dilanjutkan dengan pemantauan tanda vital dan pengisian kapiler.

Apabila kondisi pasien membaik, maka kecepatan cairan diturunkan bertahap dengan kecepatan 5-7 ml/kgbb/jam selama 1-2 jam, kemudian 3-5 ml/kgbb/jam selama 2-4 jam, 2-3 ml/kgbb/jam, dan kecepatan berikutnya bergantung pada kondisi hemodinamik. Apabila kondisi pasien tidak stabil setelah pemberian cairan dengan kecepatan 5-10 ml/kgbb/jam, maka pemberian cairan dilakukan dengan kecepatan 10-20 ml/kgbb/jam selama 1 jam. Setelah pemberian cairan ini, apabila ditemukan perbaikan kondisi, maka pemberian cairan dapat diturunkan dengan kecepatan 7-10 ml/kgbb/jam selama 1-2 jam, dan dilanjutkan sesuai dengan tahapan yang sudah disebutkan sebelumnya. Apabila hematokrit turun dibandingkan dengan kadar inisial berdasarkan referensi ($< 40\%$), maka dibutuhkan tranfusi darah sesegera mungkin (Dhochak et al., 2019). Pasien pada kategori ketiga dengan kondisi syok dan hipotesi, maka pemberian cairan dimulai dengan kecepatan 20 ml/kgbb intravena selama 15 menit dengan cairan kristaloid atau koloid. Apabila kondisi pasien mengalami perbaikan, maka pemberian cairan diturunkan dengan kecepatan 10 ml/kgbb/jam selama 1 jam, dan dilanjutkan dengan kecepatan berturut-turut 5-7 ml/kgbb/jam selama 1-2 jam, 3-5 ml/kgbb/jam selama 2-4 jam, 2-3 ml/kgbb/jam atau kurang selama 24-48 jam (Dhochak et al., 2019).

DAFTAR PUSTAKA

1. Ali J. 2015. Dengue fever: symptoms, treatments and prevention: A general perspective. *World J Zool* 10 (1): 22-25.
2. Amorim JH, Alves RPS, Boscardin SB, Ferreira LCS. 2014. The dengue virus non-structural 1 protein: Risks and benefits. *Virus Res* 181: 53-60.
3. Buchori D, Aryati, Hadi UK, Joseph HK. 2017. Kajian risiko terhadap pelepasan nyamuk *Aedes aegypti* ber-wolbachia. Ditjen Risbang Kemenristekdikti. Jakarta.
4. Chaturvedi UC, Nagar R, Shrivastava R. 2006. Macrophage & dengue virus: Friend or foe? *Indian J Med Res* 124: 23-40.
5. Chuansumrit A dan Chaiyaratana W. 2014. Hemostatic derangement in dengue hemorrhagic fever. *Thromb Res* 133 (2014): 10-16.
6. Dhochak N, Kabra SK, Lodha R. 2019. Dengue and chikungunya infections in children. *Indian J Pediatr* 86 (3): 287-295.
7. Diamond MS dan Pierson TC. 2015. Molecular Insight into dengue virus pathogenesis and its implications for disease control. *Cell* 162: 488-92.
8. Hadinegoro SR, Kadim M, Devaera Y, Idris NS, Ambarsari CG. 2012. Update management of infectious disease and gastrointestinal diseases. *Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan LXIII*,

- Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia. 17-18 Juni 2012: 1-142. Jakarta: 2012.
9. Hadinegoro SRS. 2012. The revised WHO dengue case classification: does the system need to be modified? *Paediatr Int Child Health* 32 (S1): 33-38.
 10. Kaushik A, Pineda C, Kest H. 2010. Diagnosis and management of dengue fever in children. *Pediatr Rev* 31 (4): e28.
 11. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2017. Profil kesehatan Indonesia tahun 2016. Kementerian Kesehatan. Jakarta.
 12. Khetarpal N dan Khanna I. 2016. Dengue fever: causes, complications, and vaccine strategies. *J Immunol Res* 2016: 1-14.
 13. Mustafa MS, Rasotgi V, Jain S, Gupta V. 2015. Discovery of fifth serotype of dengue virus (DENV-5): A new public health dilemma in dengue control. *Med J Armed Forces India* 71: 67e70.
 14. Nascimento EJM, Hottz ED, Garcia-Bates TM, Bozza F, Marques ETA Jr, Barratt-Boyes SM. 2014. Emerging concepts in dengue pathogenesis: Interplay between plasmablasts, platelets, and complement in triggering vasculopathy. *Crit Rev Immunol* 34 (3): 227-40.
 15. Naseer K, Ali S, Mubarik S, Hussain I, Mirza B, Qazi J. 2019. FTIR spectroscopy of freeze-dried human

- sera as a novel approach for dengue diagnosis. *Infrared Phys Techn* 102 (2019): 102998.
16. Norazharuddin H dan Lai NS. 2018. Roles and prospects of dengue virus non-structural proteins as antiviral targets: an easy digest. *Malays J Med Sci* 25 (5): 6–15.
 17. Obi JO, Gutierrez-Barbosa H, Chua JV, Deredge DJ. 2021. Current trends and limitations in dengue antiviral Research. *Trop Med Infect Dis* 6: 180.
 18. Perera SD dan Perera SSN. 2018. Simulation model for dynamics of dengue with innate and humoral immune responses.
 19. Qi RF, Zhang L, Chi CW. 2008. Biological characteristics of dengue virus and potential targets for drug design. *Acta Biochim Biophys Sin* 40 (2): 91-101.
 20. Ranjan S dan Ranjan R. 2013. Dengue-related ocular pathology: A review. *Int J Biomed Res* 04 (09): 451-60.
 21. Sanyaolu A, Okorie C, Badaru O, Adetona K, Ahmed M, Akanbi O, et al. 2017. Global epidemiology of dengue hemorrhagic fever: An update. *J Human Virol Retrovirol* 5 (6): 00179.
 22. Sellahewa KH. 2013. Pathogenesis of dengue haemorrhagic fever and its impact on case management. *ISRN Infect Dis* 2013: 1-6.

23. Tang KF dan Ooi EE. 2012. Diagnosis of dengue: an update. *Expert Rev Anti Infect Ther* 10 (8): 895-907. DOI: 10.1586/eri.12.76.
24. Verdeal JCR, Filho RC, Vanzillotta C, Macedo GL, Bozza FA, Toscano L, et al. 2011. Guideline for the management of patients with severe forms of dengue. *Rev Bras Ter Intensiva* 23 (2): 125-33.
25. World Health Organization. 2011. *Compeherensive guidelines for prevention and control of dengue and dengue hemorrhagic fever. Revised and Expanded Edition.* WHO. India.

BAB III MOLECULAR DOCKING

3.1 Analisis In Silico

Manusia secara terus-menerus terancam keberadaanya oleh penyakit. Hal ini menjadikan obat-obatan sangat penting, terutama untuk pencegahan dan pengobatan penyakit. Sampai saat ini, masih banyak penyakit yang belum dapat diobati, dan pencarian terhadap obat-obatan merupakan hal yang sangat diminati. Untuk memenuhi tantangan tersebut, pencarian obat baru dituntut agar lebih efisien. Seperti diketahui, pencarian terhadap obat-obatan baru memerlukan suatu proses panjang yang cukup membosankan dan memakan waktu dan biaya. Pencarian tersebut memerlukan pendekatan multidisplin dan kolektif. Hal ini yang mendasari munculnya pendekatan in silico atau desain obat menggunakan dengan bantuan komputer (CADD; *Computer Aided Drug Design*) (Acharya et al., 2011).

Analisis in silico pertama kali dikemukakan pada awal tahun 1970-an untuk memodifikasi aktivitas biologis insulin dan memandu sintesis ligan hemoglobin manusia. Saat itu, kristalografi sinar-X cukup mahal dan memakan waktu yang cukup lama, sehingga tidak memungkinkan untuk skrining menggunakan metode tersebut pada laboratorium

industri secara besar. Secara definisi, *in silico* berasal dari bahan utama penyusun perangkat komputer, yakni silika (Si). Secara sederhana, metode analisis *in silico* dapat diartikan sebagai sebuah metode pendekatan kondisi nyata ke dalam simulasi berbasis komputer menggunakan program aplikasi tertentu. Studi ini pada umumnya lebih dipilih dibandingkan dengan metode lain, seperti *in vivo* dan *in vitro* untuk membantu memprediksi dan memberikan hipotesis tentang aktivitas suatu senyawa atau ligan (Tripathi et al., 2016).

Analisis *in silico* adalah salah satu metode yang digunakan dalam proses seleksi awal senyawa bioaktif untuk kandidat obat. Seleksi ini terjadi dengan menilai interaksi antara senyawa tersebut dengan protein target. Hal ini yang menjadi prinsip dasar penggunaan analisis *in silico*. Metode analisis ini menilai besarnya interaksi suatu senyawa dengan protein target, sehingga timbul suatu interaksi yang dapat diprediksi sebelum memulai percobaan pada metode *in vitro* atau *in vivo*. Keseluruhan analisis ini terdiri dari penggunaan database, identifikasi kekerabatan, pengolahan data, pemodelan, dan penambatan molekular (*molecular docking*) (Gangrade et al., 2016).

Analisis *in silico* telah digunakan secara luas dalam berbagai bidang ilmu yang berkenaan dengan penggunaan senyawa kimia, antara lain ilmu pertanian, biomedik, dan farmasi dalam upaya menemukan obat

baru. Penggunaan studi ini telah mengurangi jumlah penggunaan hewan coba secara signifikan dalam percobaan di laboratorium. Selain itu, penggunaan metode ini juga dapat memvisualisasikan mekanisme obat terhadap targetnya, serta optimalisasi bentuk senyawa dari obat tersebut. Beberapa obat yang telah dihasilkan menggunakan analisis ini antara lain, dorzolamid sebagai diuretik loop, captopril sebagai antihipertensi, dan saquinavir dan indinavir sebagai obat antiretrovirus untuk mengobati penyakit HIV (Bisht dan Singh, 2018).

Analisis *in silico* memiliki beberapa cakupan studi, antara lain; (1) *molecular docking*, yakni pembelajaran komputasi ligan atau obat yang berikatan dengan protein target; (2) bioinformatika, yakni pendekatan target obat yang berasal dari data genom; (3) formasi kimia, yakni pendekatan antara aktivitas dan struktur kimia dari suatu bahan yang kemudian dikorelasikan menggunakan permodelan statistika; (4) biofisika dan permodelan neurokimia yang sulit digambarkan dengan metode lain; (5) skrining ligan virtual, yakni penentuan senyawa bermanfaat pada suatu campuran senyawa; dan (6) profil afinitas virtual, yakni pemetaan senyawa dengan aktivitas paling stabil pada target. Selain itu, analisis *in silico* juga diklasifikasikan menjadi dua bagian besar, yaitu desain

obat berbasis struktur (DOBS) dan desain obat berbasis ligan (DOBL) (Nukala et al., 2015).

3.2 Desain Obat Berbasis Ligan (DOBL)

Desain obat berbasis ligan (DOBL) merupakan suatu desain obat yang bergantung pada pengetahuan tentang molekul lain yang mengikat target biologis yang diinginkan. Pendekatan ini sangat berguna ketika struktur tiga dimensi dari reseptor tidak tersedia dan bergantung pada pengetahuan ligan yang mengikat ke target yang diinginkan. Teknik yang digunakan dalam pendekatan ini adalah Hubungan Aktivitas Struktur Kuantitatif (HASK) (Lee et al., 2011).

Pendekatan HASK merupakan metode komputasi untuk mengukur korelasi antara struktur kimia dari serangkaian senyawa dan bahan kimia tertentu atau proses biologis. Hipotesis yang mendasari pendekatan HASK adalah struktur yang serupa atau sifat fisikokimia suatu rangkaian senyawa menghasilkan aktivitas yang serupa. Proses ini berlangsung melalui serangkaian proses berurutan yang dimulai dari identifikasi ligan dengan nilai yang diukur secara eksperimental dari aktivitas biologis yang diinginkan. Proses selanjutnya adalah identifikasi dan penentuan molekular deskriptor yang terkait dengan berbagai struktur dan sifat fisikokimia dari molekul yang diteliti. Setelah teridentifikasi, maka korelasi antara molekular deskriptor dan aktivitas biologis yang

dapat menjelaskan variasi aktivitas dalam kumpulan data ditentukan. Langkah terakhir adalah uji stabilitas statistik dan daya prediksi menggunakan model HASK (Lee et al., 2011).

Hasil uji stabilitas statistik dan daya prediksi dalam HASK merupakan uji korelasi antara aktivitas biologis yang ditentukan secara eksperimental dan sifat-sifat molekul yang dihitung. Hasil uji ini berupa koefisien korelasi prediksi kuadrat (r^2). Nilai r^2 mendekati 1 akan ditetapkan sebagai model terbaik dan kemudian digunakan untuk memprediksi aktivitas analog yang baru (Lee et al., 2011).

Analisis HASK dikerjakan melalui beberapa pendekatan. Beberapa pendekatan yang digunakan tersebut, antara lain; (1) Analisis Hansch, yaitu hubungan energi bebas linier atau pendekatan termodinamika ekstra; (2) Analisis Free dan Wilson; (3) Metode mekanika kuantum; dan (4) Parameter atau Deskriptor, yaitu representasi numerik dari informasi kimia yang dikodekan dalam struktur molekul melalui prosedur matematis. Keseluruhan pendekatan tersebut memiliki beberapa keuntungan, antara lain penyempurnaan target sintesis, pengurangan atau penggantian hewan uji, memprediksi aktivitas biologis senyawa yang belum teruji dan belum tersedia, dan mengembangkan model baru untuk sistem biologis. Di sisi lain, metode HASK dengan beberapa

pendekatannya juga memiliki beberapa kekurangan, antara lain kerja obat yang bersifat multi-kondisional tidak sepenuhnya bisa dijelaskan dengan metode ini. Selain itu, adanya mode pengikatan ganda pada beberapa ligan juga tidak bisa dijelaskan, karena metode ini hanya menjelaskan mode aksi secara umum (Lee et al., 2011).

3.3 Desain Obat Berbasis Struktur (DOBS)

Desain obat berbasis struktur (DOBS) bergantung pada pengetahuan tentang struktur tiga dimensi dari target biologis yang diperoleh melalui metode kristalografi sinar-x atau spektroskopi Resonansi Magnetik Nuklear (RMN). Apabila struktur eksperimental target tersebut tidak tersedia, maka model homolog dapat dibuat menggunakan struktur eksperimental protein terkait. Selanjutnya, struktur target biologis tersebut akan berikatan dengan calon obat yang akan diteliti, sehingga afinitas dan selektivitas tinggi terhadap target dapat dirancang menggunakan grafik interaktif, intuisi ahli kimia obat, atau berbagai prosedur komputasi otomatis untuk menyarankan kandidat obat baru tersebut (Ferreira et al., 2015).

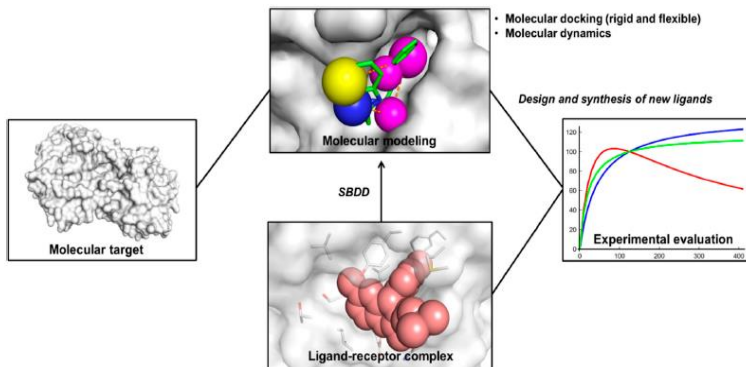
Desain obat berbasis struktur (DOBS) merupakan suatu prosedur yang mengacu pada penggunaan sistematis data struktural yang diperoleh secara eksperimental atau melalui pemodelan homolog

dengan komputasi. Hal ini bertujuan untuk memahami ligan dengan atribut elektrostatik dan stereokimia tertentu untuk mencapai afinitas pengikatan reseptor yang tinggi. (Ferreira et al., 2015)

Metode DOBS dikembangkan berdasarkan informasi struktural yang diketahui dari target obat seperti struktur reseptor. Apabila struktur reseptor tidak tersedia, maka struktur reseptor dapat diprediksi dengan pemodelan homolog. Pemodelan homolog mengacu pada pemodelan perbandingan berdasarkan urutan asam amino protein yang diketahui. Model protein ini dapat dibangun strukturnya sebanding dengan struktur 3 dimensi (3D) protein homolog yang serupa. Ketersediaan struktur 3D ini memungkinkan pemeriksaan yang teliti dari topologi situs pengikatan dan sifat elektrostatik, sehingga memungkinkan untuk desain ligan yang mengandung fitur yang diperlukan untuk modulasi yang efisien dari reseptor target (Ferreira et al., 2015).

Desain obat berbasis struktur (DOBS) merupakan suatu proses siklik yang terdiri dari beberapa tahap. Tahap pertama adalah mengetahui struktur target dan identifikasi ligan potensial menggunakan studi *in silico*. Proses pemodelan molekul ini diikuti oleh sintesis senyawa yang paling baik dan menjanjikan. Selanjutnya dilakukan evaluasi sifat biologis, antara lain potensi, afinitas dan

kemanjuran yang dilakukan dengan menggunakan platform eksperimental yang beragam. Hal ini memungkinkan pengamatan struktur yang tersedia tersebut untuk proses pengenalan molekul. Proses ini selanjutnya berguna untuk menyelidiki konformasi ikatan kompleks ligan-reseptor, karakterisasi interaksi antarmolekul utama, karakterisasi situs pengikatan yang diketahui, studi mekanistik dan penjelasan perubahan konformasi yang diinduksi ligan (Ferreira et al., 2015). Keseluruhan proses DOBS tersebut secara skematis disajikan pada gambar 3.1.



Gambar 3. 1. Skema proses desain obat dengan metode DOBS (Ferreira et al., 2015). Keterangan: Struktur tiga dimensi target dari target molekul yang diperoleh dari studi in silico (*molecular docking*), menghasilkan suatu senyawa yang menjanjikan. Senyawa tersebut disintesis dan kemudian dievaluasi secara eksperimental dan menghasilkan kompleks ligan-reseptor. Komplek tersebut kemudian digunakan

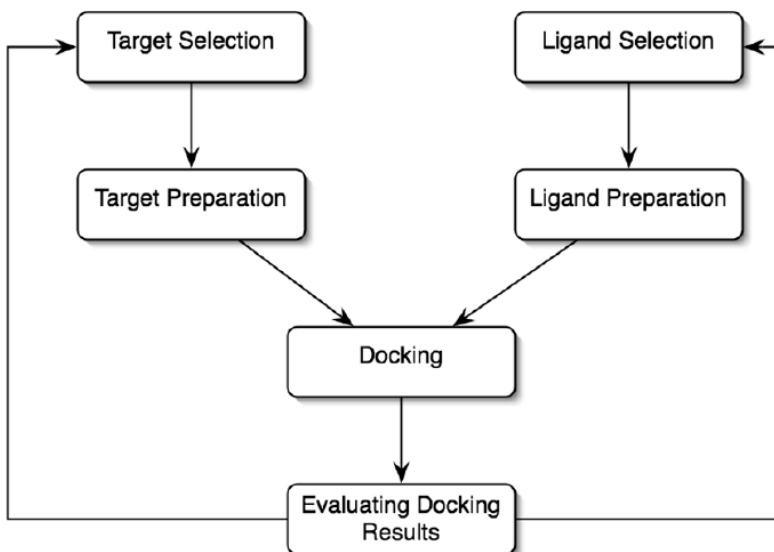
dalam studi pemodelan molekul dan senyawa baru dirancang.

3.4 Molecular Docking

Molecular Docking merupakan salah satu metode yang paling sering digunakan dalam DOBS karena kemampuannya untuk memprediksi dengan tingkat akurasi yang baik dan dapat menilai konformasi ligan molekul kecil dalam situs pengikatan target yang sesuai. Metode *molecular docking* sampai saat ini menjadi alat yang sangat penting dalam penemuan obat. Metode ini merupakan salah satu metode *in silico* untuk mempelajari konfigurasi kompleks antarmolekul dari satu molekul yang lebih kecil (ligan atau obat) dengan molekul yang lebih besar (reseptor atau enzim) dengan skor tertentu (biasanya disebut sebagai skor *docking*) yang diberikan untuk setiap orientasi ligan pada tapak aktif. Skor ini kemudian dapat digunakan untuk mengevaluasi potensi afinitas ligan-protein, yang pada akhirnya mengarah pada prediksi efektivitas biologis ligan terhadap protein tertentu (Prieto-Martinez et al., 2018; Morris dan Lim-Wilby, 2018).

Proses analisis menggunakan *molecular docking* secara umum terdiri dari beberapa langkah tahapan. Tahapan pertama merupakan seleksi target dan ligan. Setelah target dan ligan ditentukan, dilakukan persiapan pada kedua hal tersebut. Persiapan tersebut

pertama dilakukan untuk mendapatkan struktur 3D dari protein target dan ligan. Selanjutnya, setiap struktur harus disiapkan sesuai dengan metode *docking* yang akan digunakan. Setelah dilakukan *docking*, hasil akan dianalisis dalam bentuk mode pengikatan dengan skoring (Khan et al., 2018). Secara umum, tahapan dalam proses *molecular docking* secara skematis disajikan pada gambar 3.2.



Gambar 3. 2. Skema tahapan proses molecular docking (Khan et al., 2018). Keterangan: proses tersebut terdiri dari pemilihan target dan ligan, dan dilanjutkan dengan persiapan target dan ligan. Selanjutnya, dilakukan proses docking dan dilakukan analisis hasil

3.5 Persiapan Protein dan Ligan

Proses pertama dalam *molecular docking* adalah persiapan protein dan ligan. Proses ini merupakan

suatu proses mendapatkan struktur protein dengan ligan standar yang terikat. Struktur yang direkomendasikan untuk digunakan adalah struktur 3D dengan resolusi tinggi atau struktur yang terkristalisasi dengan ligan berafinitas tinggi atau substrat alami dari protein tersebut. Informasi tentang protein tersebut biasanya didapatkan dari Bank Data Protein (BDP) (Khan et al., 2018).

Bank Data Protein (BDP) merupakan suatu database struktural yang menyimpan data mengenai struktur protein. Sumber primer ini tersedia pada *Uniform Resource Locator* (URL) <http://www.pdb.org/>. Sumber ini adalah arsip data struktural tunggal tingkat dunia yang dibuat oleh *Research Collaboratory for Structural Bioinformatics* (RSCB), di Universitas New Jersey di Rutgers. Bentuk format yang dapat diambil dari database ini merupakan data struktur dalam format *Program Debug Database* (PDB). Informasi dalam format ini seringkali tidak mencukupi dan perlu persiapan sebelum dilakukan *molecular docking*. Persiapan tersebut memerlukan beberapa modul perangkat lunak (Saileela et al., 2017).

Modul perangkat lunak tersebut digunakan untuk memperbaiki masalah-masalah umum yang ada pada format file PDB. Meskipun begitu, pemilihan model ini sangat bergantung pada perangkat lunak yang akan digunakan pada proses *docking*. Hal ini

dikarenakan keluaran file yang sedikit berbeda dari tiap modul, sehingga akan berdampak pada hasil *docking*. Oleh karena itu, untuk membandingkan hasil *docking* sangat disarankan untuk menggunakan protokol persiapan yang sama untuk semua perhitungan *docking* (Saileela et al., 2017).

Ligan dan protein biasanya disiapkan secara terpisah. Persiapan ligan dilakukan dengan pendekatan yang sama dengan persiapan protein, namun dalam penyajian secara virtual, ligan dapat berasal dari sumber yang berbeda dari PDB. Sumber tersebut berasal dari perpustakaan publik, antara lain PubChem, *organic synthesis*, atau *virtual compounds*. Apabila prosedur persiapan ligan menggunakan perpustakaan publik tersebut, maka prosedurnya sangat bervariasi dan melibatkan konstruksi molekul tersebut dari *Simplified Molecular Input Line Entry* (SMILES) format dan disimpan dalam bentuk format file *Simulation Description Format/Molecular File Format* (SDF/MOL) (Saileela et al., 2017).

3.6. Jenis Metodologi dan Evaluasi Analisis Molecular Docking

Proses selanjutnya dari analisis molecular docking adalah menentukan jenis metodologi docking yang akan digunakan. Seperti diketahui, bahwa analisis docking mempelajari ikatan antar molekul dan sebagian

besar interaksi antar molekul protein. Proses interaksi ini secara umum terbagi menjadi beberapa jenis metode, antara lain metode docking rigid, fleksibel dan semi-fleksibel (Butt et al., 2020).

Metode docking rigid merupakan suatu metode docking ini konformasi ligan dan reseptor tidak berubah. Perubahan hanya terjadi pada konformasi spasial ligan dan reseptor dianggap tetap. Metode kedua dari analisis docking adalah metode docking fleksibel. Metode ini membiarkan konformasi ligan dan protein berubah secara bebas. Simulasi ini diketahui memiliki akurasi tinggi dan paling dekat dengan situasi yang sebenarnya. Metode docking ini sering digunakan secara akurat untuk menyelidiki pengenalan interaksi antar dua molekul. Dikarenakan akurasi yang tinggi dari metode ini, maka metode ini menggunakan metode komputasi yang intensif, memakan waktu, dan membutuhkan persyaratan tinggi pada perangkat lunak dan keras komputer. Perangkat lunak docking yang dapat digunakan untuk metode ini adalah FlexX (Butt et al., 2020).

Metode ketiga dari analisis docking adalah docking semi-fleksibel. Metode ini merupakan metode docking dengan reseptor yang bersifat kaku dan hanya konformasi ligan yang bervariasi dalam rentang tertentu. Perubahan konformasi ligan ini hanya dapat bervariasi pada bagian yang tidak kritis seperti

penetapan sudut ikatan dan panjang ikatan. Metode docking ini telah banyak digunakan dalam simulasi docking antara molekul kecil dan biomakromolekul (protein, enzim, dan asam nukleat) karena kemampuannya dalam perhitungan dan prediksi model. Saat ini, program docking semi-fleksibel yang umum digunakan antara lain FlexX, Dock, AutoDock, dan lain-lain (Butt et al., 2020).

Analisis molecular docking merupakan suatu analisis yang melibatkan ruang pencarian secara komputasional yang ditentukan oleh representasi molekular yang digunakan oleh metode tersebut, dan peringkat kandidat solusi untuk menentukan mode pengikatan terbaik. Dengan demikian, docking membutuhkan metode pencarian dan fungsi skoring (Saileela et al., 2017).

Metode pencarian terbagi menjadi dua kategori utama, yakni metode stokastik dan sistematis. Metode stokastik merupakan metode pencarian yang bergantung pada elemen keacakan dan dengan hasil yang bervariasi. Metode pencarian ini cocok untuk masalah berdimensi lebih tinggi, seperti docking ligan-fleksibel. Metode pencarian stokastik terdapat dalam perangkat lunak MCSA, GAs, dan metode pencarian global-lokal hybrid. Di sisi lain, metode sistematis merupakan metode yang digunakan dalam docking rigid. Metode ini hanya memiliki enam derajat

kebebasan dan berada pada beberapa program perangkat lunak, seperti DOT, GRAMM, dan ZDOCK (Khan et al., 2018; Saileela et al., 2017).

Pencarian konformasi yang dibahas pada paragraf sebelumnya dapat menghasilkan jumlah struktur. Hal ini mungkin hanya sebagian kecil yang relevan secara biologis, sehingga memerlukan suatu fungsi penilaian yang dikenal dengan fungsi skoring. Fungsi skoring digunakan untuk menemukan solusi terbaik dan evaluasi berbagai sifat molekul yang tidak terbatas pada interaksi, desovasi, elektrostatik dan efek entropi antarmolekul. Fungsi skoring secara umum diklasifikasikan ke dalam tiga kategori, antara lain berbasis fisika, pengalaman, dan pengetahuan (Khan et al., 2018; Saileela et al., 2017).

Fungsi skoring berbasis fisika merupakan fungsi skoring yang mengacu pada penggunaan persamaan termodinamika untuk prediksi energi bebas dan skoring, khususnya yang berbasis pada medan gaya. Fungsi penilaian ini memperhitungkan energi internal, efek pelarut, efek entropi, dan perhitungan energi bebas gabungan relatif akurat. Contoh program docking yang menggunakan fungsi skoring ini yakni GeauxDOCK dan GalaxyDock. Program ini biasanya digunakan untuk molekul protein kecil. Prosedur sistem skoring ini cukup akurat, namun sangat memakan waktu (Khan et al., 2018; Saileela et al., 2017).

Fungsi skoring kedua adalah adalah fungsi skoring berbasis pengalaman. Fungsi skoring ini mempertimbangkan banyak faktor, antara lain preferensi pasangan residu, komplementaritas geometris dan elektrostatik, ikatan hidrogen, energi interaksi hidrofobik, dan lain-lain. Program docking yang menggunakan fungsi skoring ini antara lain FlexX, LUDI, ZDOCK, dan RosettaDock. Fungsi skoring berbasis pengalaman memiliki kecepatan yang lebih baik dibandingkan fungsi skoring berbasis fisika, namun memiliki kelemahan. Kelemahan tersebut diakrenakan fungsi skoring ini mengandalkan bentuk dekomposisi dan set data pelatihan yang menghasilkan suatu bobot koefisien (Khan et al., 2018; Saileela et al., 2017).

Fungsi ketiga dari sistem skoring adalah fungsi skoring berbasis pengetahuan. Hal ini diperoleh dengan menganalisis database struktur protein yang ada dengan distribusi Boltzmann. Fungsi ini secara khusus dilakukan untuk menganalisis struktur kompleks yang diukur dalam eksperimen dan mendapatkan aturan interaksi. Saat ini, fungsi skoring berbasis pengetahuan digunakan dalam potensi kontak residu-residu, preferensi pasangan residu, dan potensi kontak atom-atom. Jenis fungsi sistem skoring ini sangat cepat dan memiliki tingkat keberhasilan yang tinggi. Disisi lain, sistem ini memiliki kekurangan, yakni terlalu

bergantung pada struktur protein yang diketahui, dan juga sulit untuk menganalisis detail spesifik selama interaksi ligan-protein (Khan et al., 2018; Saileela et al., 2017).

3.7 Perangkat Lunak yang digunakan untuk Analisis Molecular Docking

Aplikasi yang digunakan dalam analisis molecular docking telah berkembang pesat dalam beberapa dekade terakhir. Hal ini disebabkan oleh pengembangan penelitian dan pengembangan obat. Perangkat lunak untuk docking adalah perangkat lunak yang digunakan untuk docking molekul kecil dan protein (ligan dan reseptor), protein dan protein, protein dan asam deoksiribonukelat (DNA), dan protein dan RNA. Perangkat lunak ini awalnya dikembangkan oleh laboratorium klinis dan dapat digunakan secara gratis, namun ketika beberapa perangkat lunak yang lebih baik dihasilkan, maka perangkat lunak tersebut dibuat secara komersial dan dijual oleh beberapa perusahaan penghasil perangkat lunak. Beberapa perangkat lunak yang umum digunakan pada analisis molecular docking antara lain DOCK, AutoDock, AutoDOCKVina, 3D-DOCK, LeDock, rDock, UCSF DoOCK, Surflex, dan HEX. Beberapa perangkat lunak yang digunakan dalam analisis molecular docking dan perangkat pendukungnya akan dijelaskan pada beberapa anak sub-bab berikut (Saileela et al., 2017).

3.7.1. Autodock

Program AutoDock dikembangkan untuk mempersiapkan sebuah prosedur dalam memprediksi interaksi antara molekul kecil dengan makromolekul. Keinginan untuk mengembangkan prosedur ini didasarkan atas masalah-masalah yang timbul pada saat merancang komponen bioaktif, terutama untuk merancang obat menggunakan komputer (Butt et al., 2020).

AutoDock merupakan alat untuk menambatkan suatu molekul secara otomatis. AutoDock terdiri atas dua program utama yaitu AutoDock yang digunakan untuk proses penambatan ligan ke protein target dan *autogrid* yang digunakan untuk menghitung seberapa besar energi yang dihasilkan ketika ligan tersebut telah selesai ditambatkan (Butt et al., 2020).

Pada setiap proses penambatan, dua masalah yang bertentangan harus seimbang, yaitu keinginan untuk mendapatkan prosedur yang akurat dan kuat, dan keinginan untuk menjaga syarat perhitungan secara komputasi pada tingkat yang masih dapat dipahami. Prosedur penambatan yang ideal dapat ditemukan jika energi interaksi antara substrat dan protein target yang dihasilkan minimum, melalui proses eksplorasi dari setiap derajat kebebasan (*degree of freedom*) yang terdapat didalam sistem. Akan tetapi, prosedur ini harus dibandingkan dengan penelitian struktur yang dilakukan dalam laboratorium dalam jumlah waktu tertentu untuk dibandingkan dengan hasil yang diperoleh melalui komputasi. Salah satu teknik yang biasa digunakan adalah *manually assisted docking*. Pada teknik ini, derajat kebebasan orientasional dan internal diatur oleh kontrol interaktif (Butt et al., 2020).

Prosedur asli yang digunakan untuk mengembangkan AutoDock adalah *Monte Carlo simulated annealing*, yaitu teknik untuk mengeksplorasi konfigurasi dengan evaluasi energi yang cepat menggunakan tenaga dari afinitas molekuler berdasarkan basis *grid*. Jadi, teknik ini menggabungkan keuntungan antara pengeksplorasi dalam skala besar dengan evaluasi energi yang kuat. Teknik ini membuktikan pendekatan yang kuat terhadap masalah yang timbul pada penambatan substrat yang fleksibel pada sisi protein yang statik. Peneliti menentukan volume rektangular di sekitar protein, ikatan yang dapat dirotasikan untuk substrat, konfigurasi awal acak, dan prosedur yang menghasilkan *docking* yang tidak biasa (Butt et al., 2020).

3.7.2. Autodock Vina

AutoDock Vina merupakan sebuah program baru untuk penambatan molekular dan *virtual screening*. Pada AutoDock Vina, kecepatan dan keakuratan dalam memprediksi tempat berikatan pada proses penambatan molekular lebih meningkat dibandingkan program sebelumnya (AutoDock 4). AutoDock Vina secara otomatis menghitung *grid maps* dan mengelompokkan hasil penambatan. AutoDock Vina menggunakan bentuk file format *.pdbqt* yang juga digunakan untuk Autodock. Autdock Vina tidak memiliki batas dalam hal jumlah atom maksimum dan ukuran maksimum *grid map* (Butt et al., 2020).

3.7.3. USFC CHIMERA

UCSF (*University of California at San Fransisco*) CHIMERA adalah suatu program yang secara luas digunakan untuk visualisasi interaktif dan analisis struktur molekul, serta data terkait, termasuk peta densitas, pertemuan supramolekul, penjajaran sekuens, hasil penambatan, dan trajektori. CHIMERA dapat menghasilkan gambar dan animasi kualitas tinggi. Dokumentasi dan beberapa tutorial dari CHIMERA dapat diunduh secara gratis untuk kepentingan akademik, pemerintahan, non-profit, dan untuk penggunaan pribadi. CHIMERA dikembangkan oleh *Resource for biocomputing, Visualization, and Informatics*, dan didanai oleh *National Center for research resources* (Butt et al., 2020).

3.7.4. Swiss Dock

SwissDock adalah aplikasi docking gratis berbasis web yang dapat mendeteksi struktur protein target, serta struktur dari ligan secara otomatis (Anupama et al., 2017). Aplikasi ini menyediakan beberapa contoh file input dan beberapa parameter alternatif yang dapat digunakan untuk analisis docking. Seluruh perhitungan hasil analisis dijalankan oleh server internet dan tidak memerlukan fasilitas komputasi yang tinggi untuk menjalankan aplikasi ini. Selain itu, aplikasi ini sejalan dengan aplikasi visualisasi penafsiran hasil dan integrasinya, yakni UCSF Chimera

dan dapat dijalankan langsung melalui website tersebut (Grosdidier et al., 2011).

3.8 Analisis *Molecular Docking*

Analisis molecular docking secara umum berupa energi bebas Gibbs (ΔG), ikatan hidrogen, panjang ikatan, dan ikatan hidrofob. Hasil analisis ini mungkin dapat berbeda-beda, bergantung aplikasi yang digunakan untuk melakukan analisis docking. Hasil analisis ini kemudian divisualisasikan menggunakan perangkat lunak lain (Tripathi et al., 2013).

Energi bebas Gibbs (ΔG) merupakan parameter utama dalam analisis molecular docking. Parameter ini digunakan untuk menilai kestabilan konformasi antara ligan dengan protein. Secara termodinamika reaksi-reaksi metabolisme dalam tubuh berlangsung secara eksergonik dan endergonik. Reaksi eksergonik adalah reaksi yang menghasilkan ΔG , yaitu energi yang digunakan untuk melakukan kerja pada temperatur dan tekanan yang tetap. Reaksi eksergonik menyebabkan energi bebas molekul pereaksi menjadi turun, karena energi bebasnya dibebaskan pada saat reaksi berlangsung oleh karena itu, energi bebas produk menjadi lebih rendah dibanding energi bebas pereaksi. Semakin rendah energi bebas suatu molekul, maka molekul tersebut semakin stabil dan reaksi berjalan secara spontan. Inilah yang disebut kesetimbangan

termodinamika, semakin negatif nilai ΔG , maka reaksi akan semakin spontan atau akan cepat membentuk konformasi yang stabil (Afriza et al., 2018).

Energi bebas ikatan (ΔG) menggambarkan kekuatan/afinitas ikatan yang dihasilkan dari interaksi ligan protein, berupa energi rendah pada pembentukan kompleks tersebut. Energi pengikatan hasil scoring berupa fungsi ΔG sebagai penjabaran dari hukum termodinamika ketiga. Data ini menunjukkan kestabilan interaksi ligan dengan protein pada sisi pengikatan. Jika $\Delta G < 0$ reaksi berjalan spontan atau berjalan ke produk. $\Delta G = 0$ reaksi berjalan reversibel. Jika $\Delta G > 0$ reaksi tidak terjadi atau berjalan ke arah reaktan. Semakin kecil nilai ΔG , semakin kuat ikatan yang terjadi antara ligan dan protein, dan semakin stabil (Pantsar dan Poso, 2018).

Parameter lain yang umum digunakan adalah ikatan hidrogen. Ikatan hidrogen yang terbentuk digunakan untuk menganalisis mekanisme interaksi yang terbentuk. Ikatan ini menggambarkan gaya tarik antar molekul atau antar dipol-dipol yang terbentuk antara dua muatan parsial dengan polaritas yang berlawanan. Ikatan hidrogen terjadi ketika sebuah atom memberikan ikatan kovalen hidrogennya kepada atom yang elektronegatif, seperti oksigen pada $-\text{OH}$ (Ser, Thr, Tyr, karbohidrat), H_2O dan Nitrogen pada $-\text{NH}_3^+$ (Lys, Arg) atau $-\text{NH}-$ (banyak ditemukan pada ikatan

peptida, Trp, His, Arg, basa pada nukleotida) yang kesemuanya adalah jenis donor. Banyaknya jumlah ikatan hidrogen menentukan kekuatan interaksi. Sehingga jika ligan yang memiliki ikatan hidrogen artinya ligan tersebut memiliki kestabilan yang lebih tinggi dibandingkan ligan yang tidak memiliki ikatan hidrogen. Sehingga bisa kita lihat bahwa ligan yang memiliki ikatan hidrogen cenderung memiliki ΔG yang lebih rendah dibandingkan ligan yang tidak memiliki ikatan hidrogen. Meskipun secara individu lemah, tetapi hasil penjumlahan ikatan hidrogen merupakan faktor pengikat yang cukup bermakna, terutama untuk senyawa-senyawa yang memiliki berat molekul tinggi, sehingga menjadi salah satu faktor penstabil ikatan antara ligan dan reseptor (Pantsar dan Poso, 2018).

Interaksi hidrofobik merupakan parameter lain yang lazim digunakan pada analisis docking. Interaksi ini berperan penting terhadap kestabilan ligan terhadap reseptor. Interaksi hidrofobik merupakan interaksi yang bersifat menghindari lingkungan cair dan cenderung berkelompok di bagian dalam dari struktur globular protein untuk meminimalkan interaksi dengan air yang dapat merusak struktur protein dan menyebabkan enzim kehilangan aktivitasnya (Pantsar dan Poso, 2018). Interaksi hidrofobik terjadi apabila dua buah gugus nonpolar seperti gugus lipofilik pada suatu ligan dan gugus nonpolar pada protein yang masing-masing

dikelilingi oleh molekul air saling mendekat satu sama lain. Molekul air ini akan kacau dalam usahanya untuk bergabung dengan molekul air yang lain. Peningkatan kekacauan molekul air akan meningkatkan entropi yang berakibat pada menurunnya ΔG yang menstabilkan kompleks ligan protein. Stabilisasi yang dilakukan untuk menjaga stabilitas kompleks protein ligan akibat menurunnya ΔG kompleks protein ligan ini disebut dengan interaksi hidrofobik. Interaksi ini bukan merupakan gaya atraktif dari dua gugus nonpolar yang larut satu dengan yang lainnya, tetapi lebih merupakan kompensasi dari turunnya ΔG gugus nonpolar karena meningkatnya entropi dari molekul air yang mengelilinginya (Pantsar dan Poso, 2018).

3.9 Molecular Docking Kelakai

3.9.1 Preparasi Ligan

Ligan dipilih dari lima senyawa yang berasal dari tumbuhan kelakai, antara lain maltol, linalool, 2-phenylethanol, neophytadiena dan stigmasterol (Nurmilatina, 2017). Preparasi ligan dilakukan dengan mencari struktur senyawa pada website <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> untuk mendapatkan rumus SMILES-nya. Selanjutnya, rumus SMILES dikonversi ke struktur 3D menggunakan perangkat lunak CHIMERA 1.14 (<https://www.cgl.ucsf.edu/chimera/download.html>).

Proses selanjutnya dari preparasi ligan antara lain, penambahan atom H, muatan dan *minimize structure* yang juga dilakukan dengan perangkat lunak CHIMERA 1.14 (Pettersen et al., 2004).

3.9.2 Preparasi Protein

Preparasi protein dilakukan dengan mengambil 4 struktur protein virus dengue yang berasal dari database RCSB-PDB (<https://www.rcsb.org/>). Protein dengan kode PDB 4M9F merupakan protease virus dengue NS2B-NS3, protease A125C variant pada pH 8.5 (Yildiz et al., 2013). Protein dengan kode PDB 3U1I merupakan protease virus dengue yang terikat pada petida (Noble et al., 2012). Protein dengan kode PDB 3UZV merupakan struktur kristal dari protein E virus dengue serotipe 2 domain III dalam kompleks dengan domain variable dari Mab 4E11 (Cockburn et al., 2012). Protein dengan kode PDB 2J7U merupakan protein virus dengue NS5 RNA dependent RNA polymerase domain (Yap et al., 2007). Preparasi protein juga dilakukan dengan perangkat lunak CHIMERA 1.14.

3.9.3 Analisis In Silico dan Molecular Docking

Docking molekul dilakukan secara online dengan website SWISS-DOCK (<http://www.swissdock.ch/>) (Grosdidier et al., 2011). Hasil docking yang meliputi energi bebas, ikatan hidrogen, panjang ikatan hidrogen dan interaksi hidrofob yang divisualisasikan dengan CHIMERA 1.14.

DAFTAR PUSTAKA

1. Acharya C, Coop A, Polli JE, Mackerell ADJr. 2011. Recent advances in ligand-based drug design: relevance and utility of the conformationally sampled pharmacophore approach. *Curr Comput Aided Drug Des* 7 (1): 10-22.
2. Afriza D, Suriyah WH, Ichwan SJA. 2018. In silico analysis of molecular interaction between the antiapoptotic protein surviving and dentatin, nordentatin, and quercetin. *IOP Conf. Series: Journal of Physics: Conf. Series* 1073 (2018): 032001.
3. Anupama PM, Silarapu S, Mantriah. 2017. Computational studies to establish the broad range potentiality of violacein, the anti-cancerous drug. *IOSR Journal of Biotechnology and Biochemistry* 3 (2): 53-59.
4. Bisht N dan Singh BK. 2018. Role of computer aided drug design in drug development and drug discovery. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research* 9 (4): 1405-1415.
5. Butt SS, Badshah Y, Shabbir M, Rafiq M. 2020. Molecular docking using Chimera and Autodock Vina software for nonbioinformaticians. *JMIR Bioinformatics Biotechnol* 1(1): e14232 1-25.
6. Ferreira LG, Dos Santos RN, Oliva G, Andricopulo AD. 2015. Molecular docking and structure-based drug design strategies. *Molecules* 20: 13384-13421.
7. Gangrade D, Sawant G, Mehta A. 2016. Re-thinking drug discovery: In silico method. *J Chem Pharm Res* 8 (8): 1092-1099.

8. Grosdidier A, Zoete V, Michielin O. 2011. SwissDock a protein-small molecule docking web service based on EADock DSS. *Nucleic Acids Research* 39: W271-W277.
9. Grosdidier A, Zoete V, Michielin O. 2011. SwissDock a protein-small molecule docking web service based on EADock DSS. *Nucleic Acids Research* 39: W271-W277.
10. Khan T, Lawrence AJ, Azad I, Raza S, Khan AR. 2018. Molecular docking simulation with special reference to flexible docking approach. *JSM Chem* 6 (1): 1053.
11. Lee CH, Huang HS, Juan HF. 2011. Reviewing ligand-based rational drug design: The search for an ATP synthase inhibitor. *Int J Mol Sci* 12: 5304-5318.
12. Morris GM dan Lim-Wilby M. 2008. Molecular Docking. In: Kukol A. (eds) *Molecular Modeling of Proteins. Methods Molecular Biology*, vol. 443. Humana Press. Totowa, New Jersey. https://doi.org/10.1007/978-1-59745-177-2_19.
13. Noble CG, Seh CC, Chao AT, Shi PY. 2012. Ligand-bound structures of the dengue virus protease reveal the active conformation. *J Virol.* 86 (1): 438-446.
14. Nukala UA, Sahithi P, Rao PR. 2015. In-silico structure based, QSAR and analogue based studies using Dipeptidyl Peptidase 4 (DPP4) inhibitors against diabetes type-2. *International Journal of Biotechnology and Biomedical Sciences* 1 (1): 16-20.
15. Nurmilatina. 2017. Analisis komposisi kimia daun kelakai (*Stenochlaena palustris* Bedd.) dengan berbagai pelarut menggunakan GCMS. *Jurnal Riset Industri Hasil Hutan* 9 (1): 9 – 16.

16. Pantzar T dan Poso A. 2018. Binding affinity via docking: fact and fiction. *Molecules* 23: 1899.
17. Pettersen EF, Goddard TD, Huang CC, Couch GS, Greenblatt DM, Meng EC, et al. 2004. UCSF Chimera--a visualization system for exploratory research and analysis. *J Comput Chem* 25 (13): 1605-1612.
18. Prieto-Martinez FD, Arciniega M, Franco LM. 2018. Molecular docking: current advances and challenges. *TIP Rev. Esp.Cienc.Quím.Biol* 21 (1): 65-87.
19. Saileela MV, Rao MV, Vutla VR. 2017. A review on applications of molecular docking in drug designing. *Indo American Journal of Pharmaceutical Research* 7 (04): e14232 1-25.
20. Tripathi RB, Pande M, Garg G, Sharma D. 2016. In-silico expectations of pharmaceutical industry to design of new drug molecules. *Journal of Innovations in Pharmaceutical and Biological Sciences* 3 (3): 95-103.
21. Yap TL, Xu T, Chen YL, Malet H, Egloff MP, et al. 2007. Crystal structure of the dengue virus RNA-dependent RNA polymerase catalytic domain at 1.85-angstrom resolution. *J Virol* 81 (9): 4753-4765.
22. Yildiz M, Ghosh S, Bell JA, Sherman W, Hardy JA. 2013. Allosteric inhibition of the NS2B-NS3 protease from dengue virus. *ACS Chem Biol* 8(12): 2744-2752.

BAB IV FITOKIMIA KELAKAI

4.1 Pengantar

Indonesia merupakan negara yang memiliki banyak potensi keanekaragaman, baik habitat, maupun flora dan fauna yang dimilikinya. Keanekaragaman ini pula membuat Indonesia memiliki banyak keanekaragaman hayati terutama dalam tanaman herbal. Namun pada kenyataannya, pemanfaatan yang dilakukan saat ini masih belum optimal, karena sebagian besar kekayaan herbal Indonesia masih belum tergali dengan baik, sehingga banyak tanaman herbal yang belum dapat dimanfaatkan untuk pengembangan industri obat tradisional.

Pemanfaatan tanaman herbal untuk pengobatan tradisional telah menyatu di masyarakat. Hal ini dikarenakan tanaman herbal memiliki beberapa keuntungan, salah satunya yaitu memiliki efek samping yang rendah apabila dibandingkan dengan obat yang terbuat dari bahan sintetik. Selain itu, tanaman herbal juga mudah di produksi, mudah diperoleh, dan murah dibandingkan dengan obat sintetik. Salah satu tanaman herbal tersebut adalah kelakai.

Kelakai merupakan tumbuhan paku rawa yang tumbuh ke atas, dengan daun fertil yang jumlahnya terbatas, berbentuk menyirip. Di Asia Tenggara, daun

steril muda yang menggulung dan daun merah yang muda dari *S. palustris* dinikmati sebagai sayuran. Kelakai mempunyai rasa yang enak, mirip dengan *Amaranthus*, karena itulah dapat ditemukan dalam menu pada restoran lokal (setempat) dan di Malaysia dikonsumsi seperti bayam. Di Sumatra, sayuran ini dimakan sebagai laksatif. Di Malaysia, tunas muda digunakan untuk mengobati diare dan air rebusan atau jus dari *S. palustris* digunakan untuk demam. Pada penggunaan luar seduhan *S. palustris* digunakan sebagai pendingin, diletakkan pada kepala orang yang sedang demam. Di Laos *S. palustris* juga digunakan untuk melawan demam. Di Thailand jus *S. palustris* digunakan untuk mengobati penyakit kulit dan di Sabah ini digunakan sebagai obat bengkak. Di kepulauan Nicobar seluruh bagian dari *S. palustris* digunakan sebagai penggugur kandungan dan untuk kontrasepsi (Suryadini et al, 2019).

Hingga saat ini sudah banyak penelitian yang mengungkap kandungan fitokimia dengan berbagai macam metode. Oleh karena itu, pada bab ini akan dijelaskan beberapa metode pengujian yang dilakukan untuk mengetahui kandungan fitokimia kelakai.

4.2 Uji Fitokimia Kualitatif

Analisis fitokimia secara kualitatif ini merupakan suatu metode analisis awal untuk meneliti kandungan

senyawa-senyawa kimia yang terdapat pada daun kelakai untuk memberikan informasi senyawa yang terkandung di dalamnya. Uji dilakukan dengan mengeringkan sampel terlebih dahulu dan di haluskan. Pengujian secara kualitatif pada daun kelakai meliputi uji alkaloid, terpenoid dan steroid, fenolik, flavonoid, serta saponin. Metode tersebut antarlain sebagai berikut:

- a) Uji Alkaloid, Ekstrak kasar daun kelakai dan fraksi-fraksinya ditambahkan 2 tetes pereaksi Dragendorff (campuran $\text{Bi}(\text{NO}_3)_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ dalam asam nitrat dan larutan KI). Adanya alkaloid ditunjukkan dengan terbentuknya endapan jingga sampai merah coklat dengan peraksi Dragendorff
- b) Uji Terpenoid dan Steroid (Uji Lieberman Burchard), Ekstrak kasar daun kelakai dan fraksi-fraksinya ditambahkan CHCl_3 lalu ditambah 3 tetes pereaksi Lieberman-Burchard (CH_3COOH unhidrat: H_2SO_4 pekat=19:1). Uji positif triterpenoid memberikan warna merah atau ungu dan uji positif steroid memberikan warna hijau atau biru.
- c) Uji Fenolik, Ekstrak kasar kelakai dan fraksi-fraksinya ditambahkan air panas lalu ditambahkan beberapa tetes FeCl_3 1%. Uji positif ditunjukkan oleh terbentuknya larutan berwarna hijau, merah, ungu atau biru sampai hitam pekat

- d) Uji Flavonoid, Ekstrak kasar kelakai dan fraksi-fraksinya dilarutkan dengan air panas lalu ditambah 2 mg serbuk Mg dan 3 tetes HCl pekat. Uji positif ditunjukkan dengan terbentuknya warna merah, kuning atau jingga.
- e) Uji Saponin, Ekstrak kasar daun kelakai dan fraksi-fraksinya ditambahkan sedikit air panas lalu dikocok kuat-kuat, jika timbul busa ditambah 1 tetes HCL pekat. Ekstrak positif mengandung saponin jika timbul busa dengan ketinggian 1-3 cm yang bertahan selama 15 menit.

Hasil penelitian Anggraeni dan Erwin (2015), kandungan daun kelakai pada berbagai jenis ekstrak, telah disajikan pada tabel 4.1.

Tabel 4. 1. Kandungan daun kelakai berbagai ekstrak

Senyawa	Jenis Ekstrak		
	Ekstrak Kasar Etanol	Fraksi n-heksana	Fraksi etil asetat
Alkaloid	+	+	+
Saponin	-	-	-
Steroid	+	+	+
Flavonoid	+	+	+
Fenoli	-	-	-

Sementara itu, hasil penelitian Fahruni et al (2018), menyatakan bahwa akar kelakai mengandung senyawa fitokimia seperti yang disajikan pada tabel 4.2.

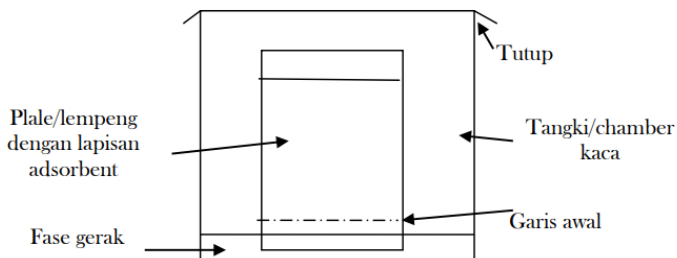
Tabel 4. 2. Kandungan fitokimia simplisia akar kelakai

Komponen	Pereaksi	Acuan Pustaka*	Pengamatan	Hasil
Pati	I ₂ 0,1 N	Sel berwarna biru	Sel berwarna coklat	(-)
Aleuron	I ₂ 0,1 N	Sel berwarna kuning kecoklatan	Sel berwarna coklat	(-)
Katekol	Vanili 10%	Sel berwarna merah intensif	Sel berwarna merah intensif	(+)
Alkaloid	Meyer	Terbentuk endapan kekuningan	Terbentuk endapan kekuningan	(+)
	Dragendorff	Terbentuk endapan jingga	Terbentuk endapan jingga	
Saponin	H ₂ O	Terdapat busa yang bertahan ± 10 menit	Terdapat busa yang bertahan ± 10 menit	(+)
Flavonoid	Uap NH ₃	Terbentuk warna kuning intensif	Tidak terbentuk warna kuning intensif	(-)
Tanin	HCl 0,5 N	Terbentuk endapan	Tidak terbentuk endapan	(+)
	FeCl ₃ 1 N	Terbentuk warna biru hitam	Terbentuk warna biru hitam	
	H ₂ SO ₄	Terbentuk endapan coklat kekuningan	Terbentuk endapan coklat kekuningan	
Steroid	Lieberman Burchard	Terbentuk warna hijau tua	Tidak terbentuk warna hijau tua	(-)

4.3 Uji Fitokimia dengan Kromatografi Lapis Tipis (KLT)

Kromatografi merupakan salah satu teknik pemisahan campuran senyawa menjadi komponennya dengan bantuan perbedaan sifat fisika dan kimia masing-masing komponen. Pemisahan tersebut terjadi karena adanya perbedaan kecepatan merambat antara partake-partikel zat yang bercampur pada medium tertentu. Kromatografi juga merupakan metode pemisahan beberapa senyawa berdasarkan partisi antara dua fase pada waktu bersamaan. Fase yang satu disebut fase diam yang bersifat statis sedangkan fase lainnya adalah fase yang bergerak melalui permukaan fase diam (Rosamah, 2019).

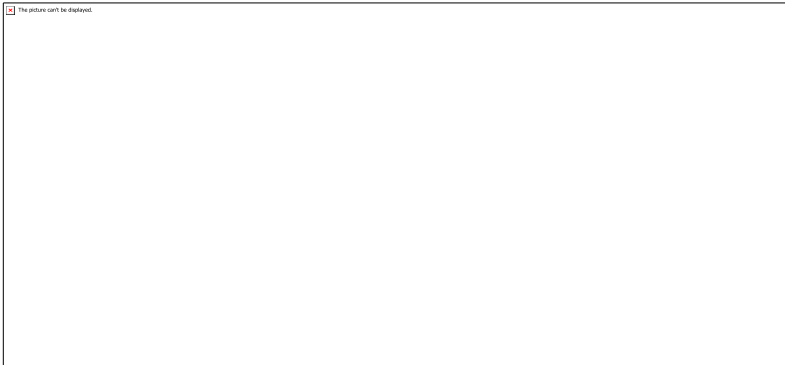
Kromatografi lapis tipis (Thin-layer chromatography/TLC) merupakan salah satu teknik kromatografi sederhana yang digunakan untuk memisahkan campuran senyawa. Kromatografi lapis tipis (KLT) adalah teknik kromatografi planar sederhana, hemat biaya, dan mudah dioperasikan yang telah digunakan di laboratorium untuk memisahkan senyawa fitokimia dan biokimia. Secara tradisional, metode kimia dan optik digunakan untuk memvisualisasikan bintik analit pada pelat TLC. Prinsip pengujian dengan KLT disajikan pada gambar 4.1.



Gambar 4. 1. Prinsip pengujian dengan TLC

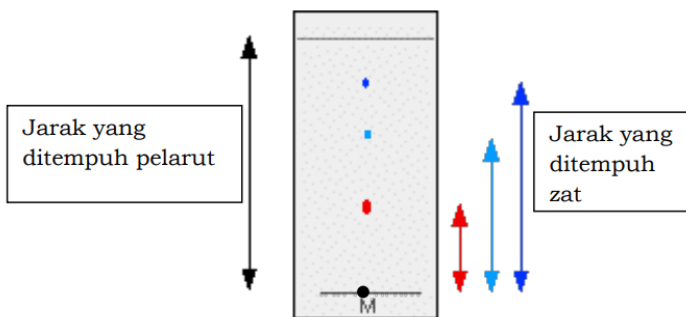
Sampel ekstrak kelakai ditotolkan ke permukaan plate/lempeng yang berbahan dasar padat, seperti gelas, plastic atau alumunium yang dilapisi dengan suatu lapisan adsorbent atau biasa disebut fase diam (stationary phase). Plate/lempengan yang sudah diberi spot-spot kemudian ditempatkan ke dalam sebuah tank yang berisi pelarut (eluting solvent) atau fase gerak (gerake phase) yang akan bergerak pada permukaan KLT. Solute harus diaplikasikan pada jarak yang sudah

ditentukan jaraknya dari bawah lempeng KLT, yang biasa disebut batas awal (origin) (Rosamah, 2019). Setelah waktu tertentu, maka akan terlihat pemisahan dari beberapa komponen fitokimia (gambar 4.2).



Gambar 4. 2. Pemisahan dengan KLT

Jarak yang ditempuh spot-spot pada permukaan plat diukur dan dengan menggunakan nilai R_f , seperti pada gambar 4.3.



Gambar 4. 3. Cara mengukur nilai R_f

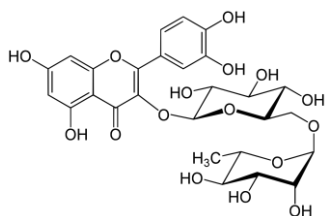
Nilai Rf dapat dihitung dengan rumus:

$$R_f = \frac{\text{Jarak yang ditempuh zat}}{\text{Jarak yang ditempuh pelarut}}$$

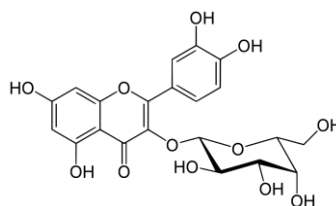
Proses skrining fitokimia dengan metode KLT dapat digunakan untuk menetapkan kandungan aktif flavonoid, tanin galat dan tanin kolekol, steroid, saponin, alkaloid, polifenol, dan terpenoid jenis triterpenoid. Kalakai (*Stenochlaena palustris* (Burm.) sebanyak 2 g sampel hasil ekstrak ditambahkan 10 mL Etanol P.A, kemudian filtrat disaring dan dimasukkan ke dalam tabung reaksi. Sampel ditotolkan pada fase diam (silica gel 60F254) dan selanjutnya hasil dielusi menggunakan fase gerak masing-masing sesuai dengan identifikasi senyawa. Hasil KLT berupa yang noda atau bercak kemudian hasil totolan diangin-anginkan dan kemudian dilakukan pemeriksaan di bawah Scanner KLT sehingga teridentifikasi nilai Rf (Retention factor). Hasil penelitian Sulasmi at al (2018) kandungan fitokimia ekstrak etanol kelakai disajikan pada tabel 4.3 dan gambar 4.4.

Tabel 4. 3. Kandungan fitokimia daun kelakai

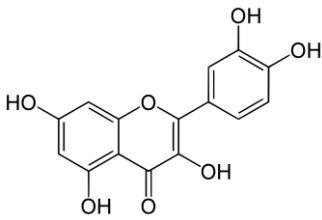
Uji	Fase Gerak	Hasil Rf	Kesimpulan
Rutin	asetyl astatat : asam formatat :	0.19- 0.28	+
Hiperoside	aquadest (85:10:15	0.40- 0.48	+
Quercitrin		0.50- 0.62	+
Quercetin		0.79- 0.88	+
Terpenoid	n-Hexane : Etyl asetat (4:1).	0.22- 0.27	+
Tannin	n-butanol : asam astatat : aquadest (4:1:5	0.63- 0.84	+
Polifenol	Toluen : Etyl asetat (93:7)	0.30- 0.44	+



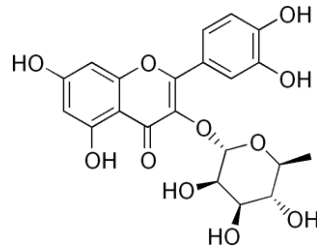
(a)



(b)



(c)



(d)

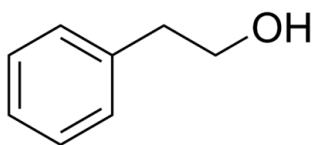
Gambar 4. 4. Struktur kimia kandungan dau kelakai (a) routine (b) hiperoside (c) quercetin (d) quercetrin

4.4 Uji Fitokimia dengan Kromatografi

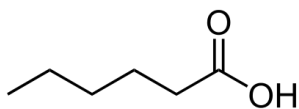
Hasil penelitian Nurmilatina (2017) menunjukkan bahwa daun kelakai dapat diekstrak dengan berbagai variasi pelarut. Hasil terbaik ditunjukkan oleh ekstrak dengan pelarut akuades dan lama maserasi 1 hari. Analisis komposisi senyawa dengan menggunakan instrumen GCMS menghasilkan senyawa berupa 2,5-bis [(trimetilsilil)oksi] benzaldehid, linalol, fenetil alkohol, asam benzenasetat trimetilsilil ester, 5-hidroksimetil-2-Furankarboksaldehid dan 7-kloro-5-fenil-1-(trimetilsilil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on yang tergolong senyawa fenolik, terpenoid dan alkaloid. Secara lengkap hasil penelitian disajikan pada tabel 4.4 dan gambar 4.5.

Tabel 4. 4. Kandungan fitokimia daun kelakai

Jenis Pelarut	Lama Maserasi	Kode Sampel	Senyawa	BK (%)
Akuades	1 hari	a1b1	2,5-bis((trimetilsilil)oksi)benzaldehid	1,86
			Linalool	1,28
			Fenetil alkohol	3,55
			Asam benzenasetat trimetilsilil ester	1,19
			5-hidroksimetil-2-Furankarboksaldehid	0,01
			7-kloro-5-fenil-1-(trimetilsilil)-1,3dihidro-2H-	1,16
			1,4benzodiazepin-2-on	0,89
Tetradekametil siklohptasiloksan	0,28			
Anion tetramer silikat				
Etanol 50%	1 hari	a2b1	Asam pentadekanoat	1,17
			Asam heksadekanoat	6,45
			(Z,Z)-6,9-cis-3,4-epoksi-nondekadiena	0,74
			Asam linoleat	0,80
Monolinolenin	1,04			
Etanol	1 hari	a3b1	3-metil-2,5-furandion	1,92
			3-metil asetat	1,11
			2,3-dihidro-3,5-dihidroksi-6-metil-4H-piranon	1,26
			5-hidriksimetil-2-furankarboksaldehid	5,71
Akuades	2 hari	a1b2	Asam heksadekanoat etil ester	3,71
			Heptadekana	4,02
			1,3,5-sikloheptatriena	2,27
Etanol 50%	2 hari	a2b2	Asam heksadekanoat etil ester	5,70
			Asam 9-heksadekanoat	1,44
			9-oktadesenal	0,42
			1,3,5-sikloheptatriena	2,43
Etanol	2 hari	a3b2	Neofitadiena	2,02
			Asam heksadekanoat etil ester	3,15
			3,7,11,15-tetrametil-2-heksadesen-1-ol	0,45
			2-(2-heptadesiniloksi)-tetrahidro-2H-piran	0,82
			(3-beta)-stigmast-5-en-3-ol	3,56
Akuades	3 hari	a1b3	Asam heksadekanoat etil ester	4,97
			Asam heksadekanoat asam palmitat	2,82
			Neofitadiena	0,84
			9,12-oktadekadienol klorida	0,97
			Asam 9-oktadekanoat etil ester	0,59
Etanol 50%	3 hari	a2b3	Asam heksadekanoat etil ester	6,47
			Asam heksadekanoat asam palmitat	1,09
			Neofitadiena	0,81
			Etil linoleat	0,74
			2-monolinoleni	1,10
Etanol	3 hari	a3b3	Neofitadiena	1,21
			Asam pentadekanoat	1,86
			Asam heksadekanoat etil ester	2,86
			3,7,11,15-tetrametil-2-heksadesen-1-ol	0,46
			Asam 9,12-oktadekadienol	0,72
			Trisiklo triakontana	0,42
(3-beta)-stigmast-5-en-3-ol	2,47			



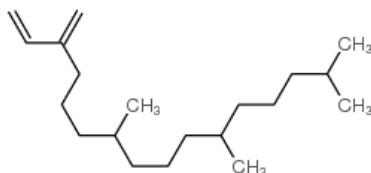
(a)



(b)



(c)



(d)

Gambar 4. 5. Struktur beberapa kandungan daun kelakai (a) fenetil alkohol (b) asam heksadekanoat (c) heptadekana (d) neofitadiena

BAB V POTENSI KELAKAI SEBAGAI ANTI-DENGUE

5.1. Molekular Docking Kelakai Sebagai Anti DBD

Senyawa aktif dalam kelakai ternyata berpotensi digunakan sebagai anti-dengue. Potensi ini dapat dinilai dengan cara menganalisis secara *in silico* melalui analisis molekular docking antara senyawa aktif dengan protein virus dengue. Analisis molekular docking dilakukan dengan cara melakukan proses preparasi protein dan ligan. Protein dalam hal ini adalah protein virus dengue, sedangkan ligan yang akan direaksikan adalah senyawa aktif kelakai.

Protein uji yang dapat diperoleh dari *Protein Data Bank* (PDB) pada situs www.rcsb.org. Beberapa protein virus yang diperoleh dari situs tersebut, antara lain; (1) protein non-struktural protease NS2B-NS3 varian A125C virus dengue pada pH 8,5 dengan kode PDB 4M9F (PDB 4M9F); (2) protease virus dengue serotipe 3 yang berikatan dengan peptida dengan kode PDB 3U1I (PDB 3U1I); (3) protein *envelope* domain III virus dengue serotipe 2 dengan kode PDB 3UZV (PDB 3UZV); dan (4) protein non-struktural NS5 RNA *dependent* RNA *polymerase domain* dengan kode PDB 2J7U (PDB 2J7U). Protein yang didapat ini selanjutnya akan dalam ke dalam tahap preparasi yang bertujuan untuk

menghilangkan makromolekul lain yang tidak diperlukan beserta ligan yang berada pada struktur protein tersebut. Proses preparasi protein secara keseluruhan dilakukan menggunakan perangkat lunak CHIMERA.

Tahap selanjutnya dari analisis molekular docking adalah preprasai ligan. Ligan yang dipersiapkan terdiri dari 5 senyawa aktif yang ada di dalam tanaman kelakai. Pemilihan senyawa ini didasarkan oleh hasil penelitian sebelumnya tentang 5 senyawa aktif terbanyak yang diperoleh dari uji ekstraksi daun kelakai menggunakan metode *Gas Chromatography Mass Spectroscopy* (GCMS). Senyawa aktif terbanyak berdasarkan metode tersebut antara lain maltol, linalool, 2-feniletanol, neofitadiena, dan stigmasterol. Keseluruhan struktur ligan ini dapat diunduh melalui situs <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>. Unduhan ini bertujuan untuk mencari struktur dalam rumus SMILES, sehingga dapat dilakukan preparasi menggunakan perangkat lunak CHIMERA.

Protein dan ligan yang sudah dipersiapkan selanjutnya masuk ke dalam proses *molecular docking*. Proses tersebut dilakukan menggunakan perangkat lunak SWISS-DOCK. Perangkat ini merupakan perangkat *docking* gratis berbasis online yang dapat dibuka melalui situs <http://www.swissdock.ch/>. Hasil

analisis *docking* yang didapat dari perangkat ini antara lain energi bebas, ikatan hidrogen, panjang ikatan hidrogen, dan interaksi hidrofob antara protein dan ligan. Hasil analisis disajikan pada tabel 5.1 dan 5.2.

Hasil analisis pada tabel 5.1 menunjukkan bahwa protein PDB 49MF memiliki nilai ΔG berturut-turut dari yang paling negatif dengan neofitadiena, stigmasterol, maltol, linalool, dan 2-feniletanol. Protein PDB 3U1I memiliki ΔG berturut-turut dari yang paling negatif dengan neofitadiena, stigmasterol, linalool, 2-feniletanol, dan maltol. Protein PDB 3UZV memiliki ΔG berturut-turut dari yang paling negatif dengan stigmasterol, neofitadiena, 2-feniletanol, linalool, dan maltol. Protein PDB 2J7U memiliki ΔG berturut-turut dari yang paling negatif dengan stigmasterol, neofitadiena, linalool, 2-feniletanol, dan maltol. Berdasarkan hasil tersebut dapat diketahui bahwa terdapat 2 senyawa aktif dengan ΔG paling negatif terhadap protein virus dengue yaitu neofitadiena dan stigmasterol.

Hasil analisis pada tabel 5.1 juga menunjukkan bahwa senyawa neofitadiena dan stigmasterol tidak memiliki ikatan hidrogen dengan protein virus PDB 49MF, 3U1I, dan 3UZV. Ikatan hidrogen juga tidak dijumpai pada interaksi antara neofitadiena dan protein PDB 2J7U, sedangkan dengan stigmasterol memiliki 1

ikatan hidrogen yaitu Ser600 dengan panjang ikatan 2,330 Å.

Hasil analisis pada tabel 5.2 menunjukkan interaksi hidrofob yang terjadi antara protein dan ligan. Interaksi hidrofob terlihat lebih banyak pada senyawa neofitadiena dan stigmasterol. Senyawa neofitadiena masing-masing memiliki interaksi hidrofob sebanyak 14 dengan protein PDB 49MF, 13 dengan protein PDB 3U1I, 12 dengan protein PDB 3UZV, dan 13 dengan protein PDB 2J7U. Senyawa stigmasterol masing-masing memiliki interaksi hidrofob sebanyak 9 dengan protein PDB 49MF, 11 dengan protein PDB 3U1I, 11 dengan protein PDB 3UZV, dan 8 dengan protein PDB 2J7U.

Tabel 5. 1. Ikatan hidrogen, panjang ikatan, dan energi bebas antara protein virus dengue dan senyawa aktif kelakai

Protein	Ligan	Ikatan Hidrogen	Panjang ikatan H (Å)	Energi bebas Gibbs (kcal/mol)
PDB 4M9F	Linalool	Lys1117	1,949	-6.19
		Arg1157	2,160	
	Maltol	Arg1157	2,499	-6.24
	Neophytadiene	-	-	-7.40

	2-phenyletanol	Ile76	1,896	-6.14
	Stigmast erol	-	-	-6.79
PDB	Linalool	Gly124	2,197	-6.64
3U1I	Maltol	Gln88	2,364	-5.99
		Ile123	2,049	
		Gly124	2,355	
	Neophytadiene	-	-	-8.25
	2-phenyletanol	Arg84	1,972	-6.29
		Glu171	1,831	
	Stigmast erol	-	-	-7.94
PDB	Linalool	Gly385	1,969	-5.92
3UZV	Maltol	-	-	-5.78
	Neophytadiene	-	-	-6.95
	2-phenyletanol	Arg323	2,361	-5.96
		Glu311	1,846	
	Stigmast erol	-	-	-7.11
	Linalool	Asp532	1,938	-6.60

PDB 2J7U	Maltol	Lys689	2,606	-6.04
		Lys698	2,280	
	Neophyt adiene	-	-	-7.31
	2- phenylet hanol	Arg499	2,299	-6.09
		Arg499	2,520	
	Stigmast erol	Ser600	2,330	-7.49

Keterangan: 4M9F = Protein non-struktural protease NS2B-NS3 varian A125C virus dengue pada pH 8,5; 3U1I = Protease virus dengue serotipe 3 yang berikatan dengan peptide; 3UZV = Protein envelope domain III virus dengue serotipe 2; 2J7U = Protein non-struktural NS5 RNA dependent RNA polymerase domain.

Protein	Ligan	Interaksi Hidrofob
4M9F	Linalool	Phe1116; Thr1118; Asn1119; Ile1123; Val1154; Thr1156
	Maltol	Phe1116; Thr1118; Asn1119; Ile1123; Val1154; Thr1156
	Neophth ytadiene	Phe1116; Lys1117; Thr1118; Asn1119; Ile1123; Asn1152; Val1154; Val1155; Thr1156; Arg1157; Ala1164; Glu1169; Lys1173; Lys1174

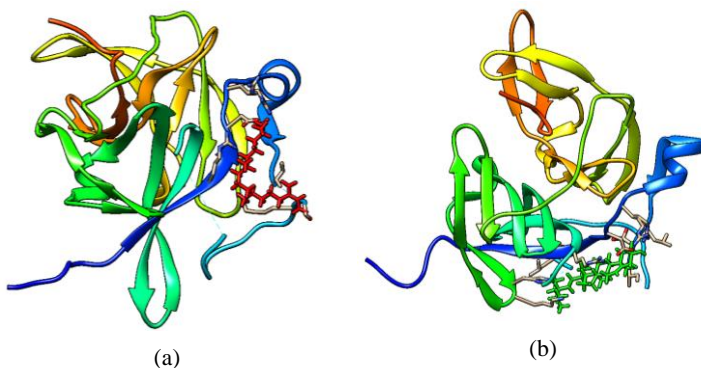
	2-phenylethanol	Arg55; Ala56; Ala57; Asp58; Leu74; Ser75
	Stigmasterol	Ile1036; Val1052; Pro1132; Gly1133; Ser1135; Asn1152; Gly1153; Val1155; Tyr1161
3U1I	Linalool	Lys74; Gln88; Trp89; Glu122; Ile123; Ile165; Gln167; Thr168; Asn169
	Maltol	Trp89; Ile165; Gln167
	Neophytadiene	Lys74; Gln88; Trp89; Phe116; Thr118; Ile123; Asn152; Gly153; Val154; Gly164; Ile165; Ala166; Gln167
	2-phenylethanol	Trp5; Asp6; Asn68; Trp69; Gly82
	Stigmasterol	Lys73; Lys74; Phe116; Thr118; Ile123; Gly153; Val154; Gly163; Gly164; Ala166; Gln167
3UZV	Linalool	Lys305; Phe306; Lys307; Glu327; Gln386; Leu387; Lys388
	Maltol	Lys310; Ala313; Val321
	Neophytadiene	Met301; Lys334; Ile335; Pro336; Phe337; Glu338;

		Leu351; Val354; Asn355; Pro356; Gly381; Val382
	2-phenylethanol	Lys310; Ala313; Val321; Asn366
	Stigmasterol	Met301; Lys334; Ile335; Pro336; Phe337; Glu338; Leu351; Pro356; Ile379; Glu383; Gln386
2J7U	Linalool	Ala531; Asp533; Lys689; Ile691; Ser697; Lys698
	Maltol	Ala531; Asp532; Asp533; Ile691; Ser697; Trp700
	Neophytadiene	Phe398; Lys401; Val402; Trp477; Leu478; Arg481; Phe485; Ser600; Gly601; Gln602; Val603; Gly604; Thr605
	2-phenylethanol	Tyr503; Ile517; Asp520; Ile521; Ile524; Lys565
	Stigmasterol	Phe398; Lys401; Val402; Asn405; Ala421; Gly601; Val603; Trp795

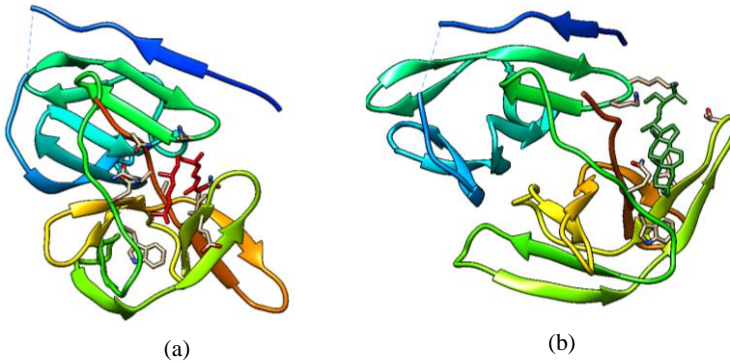
Keterangan: 4M9F = Protein non-struktural protease NS2B-NS3 varian A125C virus dengue pada pH 8; 3U1I = Protease virus dengue serotipe 3 yang berikatan

dengan peptida; 3UZV = Protein envelope domain III virus dengue serotipe 2; 2J7U = Protein non-struktural NS5 RNA *dependent* RNA *polymerase* domain.

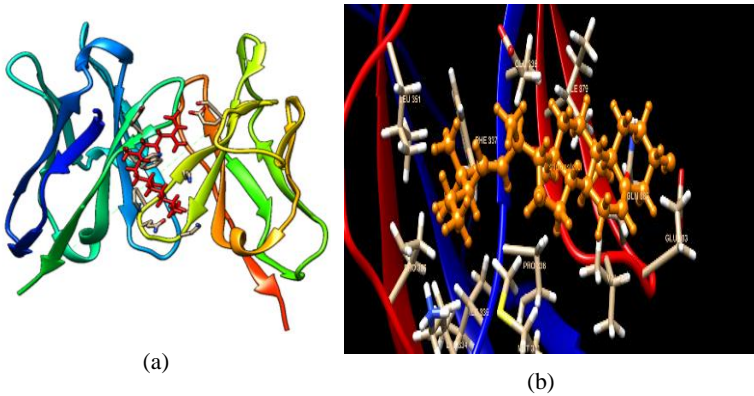
Hasil analisis pada tabel 5.1 dan 5.2 menunjukkan bahwa terdapat 2 senyawa yang memiliki interaksi yang paling baik dengan protein virus dengue. Senyawa tersebut yaitu neofitadiena dan stigmasterol. Interaksi antara kedua senyawa tersebut dengan protein virus dengue selanjutnya divisualisasikan menggunakan perangkat lunak CHIMERA. Hasil visualisasi interaksi tersebut secara lengkap disajikan pada gambar 5.1, 5.2, 5.3, dan 5.4.



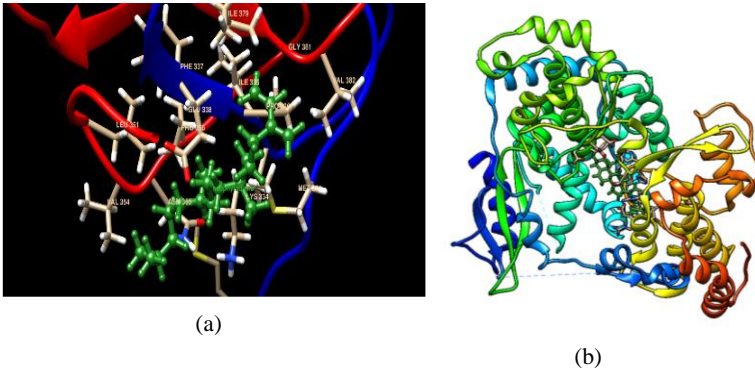
Gambar 5. 1. Interaksi antara protein non-struktural protease NS2B-NS3 varian A125C virus dengue pada pH 8,5 (PDB 49MF) dengan (a) neofitadiena (b) stigmasterol



Gambar 5. 2. Interaksi antara protein protease virus dengue serotipe 3 yang berikatan dengan peptide (PDB 3U1I) dengan (a) neofitadiena dan (b) stigmasterol



Gambar 5. 3. Interaksi antara protein envelope domain III virus dengue serotipe 2 (PDB 3UZV) dengan (a) neofitadiena dan (b) stigmasterol



Gambar 5. 4. Interaksi antara protein non-struktural NS5 RNA dependent RNA polymerase domain (PDB 2J7U) dengan (a) neofitadiena dan (b) stigmasterol

5.2. Potensi Senyawa Aktif Kelakai sebagai Anti-Dengue In Silico

Hasil analisis *in silico* dengan menggunakan molekular docking menunjukkan bahwa terdapat 5 senyawa aktif kelakai yang memiliki kemampuan untuk berinteraksi dengan protein virus dengue. Senyawa aktif tersebut antara lain, linalool, maltol, neofitadiena, stigmasterol, dan 2-feniletanol. Hasil analisis juga menunjukkan bahwa dari 5 senyawa tersebut, terdapat 2 senyawa dengan interaksi terbaik, yaitu neofitadiena dan stigmasterol. Hal ini didasarkan oleh nilai ΔG , yakni energi pengikatan antara protein dan ligan. Semakin rendah nilai ΔG , maka pengikatan antara ligan dan protein semakin stabil dan semakin spontan atau akan cepat membentuk konformasi yang lebih stabil (Nelson dan Cox, 2012).

Interpretasi nilai ΔG secara praktis yakni, apabila ditemukan $\Delta G < 0$, maka reaksi berjalan ke arah produk, apabila $\Delta G = 0$, maka reaksi berjalan secara reversibel, dan apabila $\Delta G > 0$, maka reaksi berjalan ke arah reaktan (reaksi tidak terjadi). Berdasarkan interpretasi tersebut, maka semakin kecil nilai ΔG berarti ikatan yang terjadi antara ligan dan protein semakin kuat dan stabil (Karimah, 2009; Ruslin et al., 2020).

Kestabilan dan kekuatan dari protein dan ligan, tidak hanya ditentukan oleh nilai ΔG , akan tetapi dipengaruhi juga oleh ikatan hidrogen (Ruslin et al., 2020). Hasil penelitian menunjukkan bahwa neofitadiena tidak memiliki ikatan hidrogen dengan keempat protein virus dengue, namun stigmasterol memiliki ikatan hidrogen dengan protein non-struktural NS5 RNA *dependent* RNA *polymerase domain*. Ikatan hidrogen tidak dijumpai pada interaksi antara protein virus dengue lain dengan stigmasterol. Berdasarkan hasil penelitian ini dapat dikatakan bahwa stigmasterol memiliki interaksi lebih baik dengan protein non-struktural NS5 RNA *dependent* RNA *polymerase domain* dikarenakan memiliki nilai ΔG paling negatif dengan 1 ikatan hidrogen, yakni Ser600 dengan panjang ikatan 2,330 Å. Di sisi lain, senyawa neofitadiena memiliki interaksi yang lebih baik dikarenakan nilai ΔG yang lebih negatif dengan protein non-struktural protease NS2B-NS3 varian A125C virus

dengue pada pH 8,5 dan protease virus dengue serotipe 3 yang berikatan dengan peptida, walaupun tidak mempunyai ikatan hidrogen.

Ikatan hidrogen merupakan salah satu parameter yang dapat digunakan untuk memprediksi afinitas pengikatan kompleks yang terbentuk antara protein dengan ligan. Ikatan hidrogen merupakan gaya intermolekul atau intramolekul yang terjadi antara atom yang memiliki keelektronegatifan tinggi dengan atom hidrogen yang terikat secara kovalen pada suatu atom elektronegatif. Semakin banyak ikatan hidrogen, maka semakin baik ikatan ligan dengan protein. Ikatan hidrogen merupakan ikatan utama yang menjaga kestabilan protein, namun kestabilan ikatan protein dan ligan tetap dilihat dari nilai ΔG sebagai parameter utama (Ruslin et al., 2020).

Parameter lain yang diteliti secara *in silico* adalah interaksi hidrofobik. Interaksi hidrofobik juga berperan penting terhadap kestabilan ligan terhadap protein. Interaksi hidrofobik merupakan interaksi yang bersifat menghindari lingkungan cair dan cenderung berkelompok di bagian dalam dari struktur globular protein untuk meminimalkan interaksi dengan air yang dapat merusak struktur protein dan menyebabkan enzim kehilangan aktivitasnya (Malau dan Azzahra, 2020).

Interaksi hidrofobik merupakan salah satu kekuatan penting pada proses penggabungan daerah nonpolar molekul dengan daerah nonpolar reseptor biologis. Molekul protein termasuk dalam molekul nonpolar yang tidak larut dalam air. Hal ini juga disebabkan oleh protein yang tidak mengandung ion, dan memiliki momen dipol. Dalam sistem biologis, ikatan kovalen yang umum terjadi adalah ikatan sesama atom karbon, serta ikatan antara atom karbon dan hidrogen. Interaksi hidrofobik menyebabkan molekul-molekul hidrofobik dari bagian nonpolar lebih menyatu daripada terlarut di dalam air. Bila dua daerah nonpolar seperti gugus hidrokarbon molekul dan daerah nonpolar reseptor bersama-sama berada dalam lingkungan air, maka akan mengalami suatu penekanan, sehingga jumlah molekul air yang kontak dengan daerah-daerah nonpolar tersebut menjadi berkurang. Akibatnya, struktur *quasicrystalline* akan pecah menghasilkan peningkatan entropi yang digunakan untuk isolasi struktur nonpolar. Peningkatan energi bebas ini dapat menstabilkan molekul air sehingga tidak kontak dengan daerah nonpolar (Malau dan Sianturi, 2019).

Kestabilan antara protein dan ligan yang ditentukan oleh interaksi hidrofobik dinilai dari banyaknya jumlah interaksi tersebut. Semakin banyak ikatan hidrofobik yang terjadi antara protein dan ligan,

maka interaksi tersebut akan semakin stabil (Malau dan Sianturi, 2019). Neofitadiena tampak memiliki interaksi hidrofobik yang lebih banyak dibandingkan stigmasterol pada interaksinya dengan 4 protein virus dengue. Hal ini menunjukkan bahwa neofitadiena memiliki kecenderungan interaksi yang lebih stabil dibandingkan stigmasterol, terutama dengan protein non-struktural protease NS2B-NS3 varian A125C virus dengue pada pH 8,5 dan protease virus dengue serotipe 3 yang berikatan dengan peptida. Hal ini dikarenakan neofitadiena memiliki nilai ΔG paling negatif dan interaksi hidrofobik yang lebih banyak. Untuk 2 protein lain, yakni protein envelope domain III virus dengue serotipe 2 dan protein non-struktural NS5 RNA *dependent RNA polymerase domain*, stigmasterol memiliki nilai interaksi lebih baik dikarenakan nilai ΔG ditemukan pada interaksi kedua hal ini, walaupun memiliki interaksi hidrofobik yang lebih sedikit dibandingkan neofitadiena.

Hasil analisis secara umum menunjukkan bahwa terdapat 2 senyawa aktif dalam kelakai yang memiliki interaksi paling baik dengan protein virus dengue, yakni neofitadiena dan stigmasterol. Neofitadiena memiliki interaksi paling baik dengan protein non-struktural protease NS2B-NS3 varian A125C virus dengue pada pH 8,5 dan protease virus dengue serotipe 3 yang berikatan dengan peptida.

Neofitadiena merupakan golongan senyawa terpenoid (Fauziah dan Wakidah, 2019). Senyawa terpenoid merupakan kelompok senyawa organik hidrokarbon yang melimpah yang dihasilkan oleh berbagai jenis tumbuhan. Terpenoid juga dihasilkan oleh serangga. Senyawa ini pada umumnya memberikan bau yang kuat dan dapat melindungi tumbuhan dari herbivora dan predator. Terpenoid juga merupakan komponen utama dalam minyak atsiri dari beberapa jenis tumbuhan dan bunga. Minyak atsiri digunakan secara luas untuk wangi-wangian parfum, dan digunakan dalam pengobatan seperti aromaterapi (Julianto, 2019). Beberapa hasil penelitian menyatakan bahwa senyawa terpenoid mempunyai beberapa aktivitas biologis, antara lain sebagai antitumor, antiinflamasi, antibakteri, antivirus, dan antimalaria (Yang et al., 2020; Pratama et al., 2019).

Sejalan dengan analisis ini, beberapa hasil penelitian terdahulu juga menyatakan bahwa senyawa diterpenoid dan derivatnya, termasuk neofitadiena memiliki aktivitas anti-dengue. Beberapa mekanisme yang diajukan antara lain; (a) menghambat produksi sitokin pro-inflamasi seperti *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF- α); (b) memicu aktivasi *nuclear factor-kappaB* (NF- κ B) and *Activator Protein-1* (AP-1) yang merupakan salah satu mekanisme proteksi pejamu terhadap adanya patogen; (c) memicu enzim Heme Oksigenase-1 (HO-1)

yang berperan dalam menunda onset terjadinya penyakit, menurunkan mortalitas dan *viral load* pada infeksi virus dengue; dan (d) menghambat ekspresi jalur GRP78 yang berperan penting dalam proses replikasi virus dengue (Islam dan Mubarak, 2019; Wardana et al., 2021).

Hasil analisis juga menunjukkan bahwa terdapat senyawa lain yang dapat berinteraksi baik dengan protein virus dengue, yaitu stigmasterol. Senyawa ini merupakan kelompok senyawa steroid. Steroid adalah senyawa organik lemak sterol tidak terhidrolisis yang dapat dihasilkan melalui reaksi penurunan dari terpena atau skualena. Steroid merupakan suatu golongan senyawa triterpenoid yang mengandung inti siklopentana perhidrofenantren yaitu dari tiga cincin sikloheksana dan sebuah cincin siklopentana. Steroid merupakan kelompok senyawa yang penting dengan struktur dasar sterana jenuh dengan 17 atom karbon dan 4 cincin. Perbedaan jenis steroid yang satu dengan steroid yang lain terletak pada gugus fungsional yang diikat oleh keempat cincin ini dan tahap oksidasi tiap-tiap cincin (Heliawati, 2018).

Steroid terdiri atas beberapa kelompok senyawa dan pengelompokan ini berdasarkan pada efek fisiologis yang diberikan oleh masing-masing senyawa. Kelompok-kelompok itu antara lain sterol, asam-asam empedu, hormon seks, hormon adrenokortikoid,

aglikon kardiak, dan sapogenin. Selain berdasarkan efek fisiologis, steroid diklasifikasikan menjadi beberapa senyawa berdasarkan asalnya. Berdasarkan hal tersebut, steroid terbagi menjadi zoosterol yaitu steroid yang berasal dari hewan, fitosterol yaitu steroid yang berasal dari tumbuhan, mikosterol yaitu steroid yang berasal dari jamur, dan marinesterol yaitu steroid yang berasal dari organisme laut. Stigmasterol merupakan salah satu steroid golongan sterol yang berasal dari tumbuhan (Heliawati, 2018).

Stigmasterol merupakan sterol tak jenuh yang terdapat di berbagai tanaman obat. Senyawa ini digunakan dalam sejumlah proses kimia yang dirancang untuk menghasilkan berbagai senyawa sintesis dan semi-sintesis untuk industri farmasi. Senyawa ini dapat berperan sebagai prekursor dalam sintesis progesteron, biosintesis androgen, estrogen, kortikosteroid dan vitamin D3 (Kaur et al., 2011).

Stigmasterol pertama kali diisolasi dari tumbuhan Calabarbohne (*Physostigma venenosum*) pada tahun 1906 oleh Adolf Wind Form dan A. Hauth. Setelah itu, senyawa ini mulai diisolasi dari berbagai tanaman obat seperti *Croton sublyratus*, *Ficus hirta*, *Eclipta alba* (L.) Hassk, *Eclipta prostrate*, *Parkia speciosa*, *Gypsophila oldhamiana*, *Eucalyptus globules*, *Aralia cordata*, *Emilia sonchifolia*, *Akebia quinata*, *Desmodium styracifolium*, dan *Heracleum rapula*. Sampai saat ini, stigmasterol telah

diteliti untuk efek farmakologisnya, seperti antiosteoarthritis, antihipercholestrolemia, sitotoksisitas, antitumor, hipoglikemik, antioksidan, dan efek antimutagen (Kaur et al., 2011).

Stigmasterol juga diketahui memiliki efek antivirus. Penelitian Petrera et al. (2014) membuktikan bahwa stigmasterol dapat menghambat replikasi virus HSV-1. Selain itu, hasil penelitian tersebut juga menyatakan bahwa senyawa tersebut memiliki anti-inflamasi dengan cara menghambat sekresi Interleukin-6 (IL-6) dan Interferron-gamma (IFN- γ). Stigmasterol juga dapat menghambat replikasi virus dengue. Hal ini dibuktikan oleh hasil penelitian yang dilakukan oleh Soekamto et al. (2019). Hasil penelitian tersebut menyatakan bahwa senyawa stigmasterol yang diisolasi dari ekstrak etanol kulit batang *Melochia umbellata* (Houtt) Stapf var. *Visenia* dapat menghambat virus dengue (DENV-2) dengan nilai IC₅₀ 9,11 μ g/mL.

Mekanisme stigmasterol dapat berperan sebagai antivirus sampai saat ini belum diketahui secara jelas. Beberapa hasil penelitian menyatakan bahwa efek antivirus stigmasterol diduga melalui normalisasi fungsi sel limfosit T (sel T-helper 1; Th1 dan T helper 2; Th2) dan aktivitas sel NK. Mekanisme lain dari stigmasterol adalah perannya sebagai antioksidan. Senyawa ini diduga dapat menghambat proses peroksidasi lipid, meningkatkan aktivitas enzim

katalase, superoksid dismutase, dan glutation peroksidase, sehingga dapat menghambat proses stres oksidatif dan inflamasi akibat infeksi virus (Khan dan Siddiqui, 2020).

Hasil analisis ini juga menunjukkan bahwa senyawa neofitadiena berinteraksi lebih baik dibandingkan stigmasterol terhadap protease virus dengue secara *in silico*. Di sisi lain, stigmasterol berinteraksi lebih baik dibandingkan neofitadiena terhadap protein *envelope* dan protein non-struktural NS5 RNA polimerase virus dengue. Seperti diketahui, Protein *Envelope* merupakan protein yang terdapat dipermukaan virus dan berperan untuk perlekatan virus pada sel host. Protein ini merupakan protein penting yang berfungsi untuk masuknya virus ke dalam sel host. Proses ini merupakan proses awal dari siklus hidup virus di dalam tubuh manusia (Ganji dan Kanyalkar, 2019).

Protein NS3 merupakan protein nonstruktural kedua terbesar pada virus dengue. Protein ini berperan pada replikasi RNA bersama dengan protein NS2B. Protein NS2B berperan sebagai kofaktor NS3, sehingga memungkinkan terjadinya proses replikasi RNA dan perakitan virus. Protein NS5 adalah protein virus terbesar pada virus dengue. Protein ini terkonservasi dengan panjang sekitar 900 asam amino dan memiliki massa molekul sekitar 100 kDa yang memiliki domain

RNA-dependent RNA polymerase di ujung terminal-C. Protein ini diketahui berperan sangat vital bagi replikasi virus (Ganji dan Kanyalkar, 2019).

Berdasarkan paparan tentang fungsi protein yang ada pada analisis ini, maka dapat diketahui bahwa stigmasterol berperan dalam menghambat proses perlekatan virus dengue di sel host dan proses replikasi melalui menghambat protein NS-5. Di sisi lain, neofitadiena berperan dalam proses replikasi melalui aktivitasnya dalam menghambat aktivitas protease virus dengue (Nugraheni dan Sulistyowati, 2016). Apabila dilihat dari sudut pandang siklus hidup virus dengue, maka stigmasterol berfungsi lebih penting dibandingkan neofitadiena. Hal ini disebabkan oleh interaksinya dengan protein *Envelope* yang berfungsi untuk perlekatan sel virus dengan host. Perlekatan ini merupakan tahap pertama dari siklus hidup virus di dalam tubuh host. Apabila hal ini tidak terjadi, maka virus tidak dapat berkembang biak yang berakhir pada proses infeksi virus dengue.

SINOPSIS BUKU

"Mengungkap Rahasia Kelakai: Pendekatan Komputasi untuk Pengendalian Demam Dengue" adalah buku yang mengajak pembaca menjelajahi dunia penelitian ilmiah tentang pemanfaatan tanaman kelakai dalam upaya mengatasi demam dengue, sebuah penyakit yang telah menjadi masalah kesehatan global. Buku ini dimulai dengan pengenalan terhadap kelakai, tanaman herbal yang tumbuh subur di Kalimantan, dan khasiat-khasiat medisnya yang telah dikenal sejak lama oleh masyarakat setempat. Melalui pendekatan komputasi yang inovatif, penulis berusaha menggali lebih dalam tentang potensi kelakai sebagai solusi pengobatan yang efektif dan alami untuk demam dengue.

Pendekatan komputasi dalam penelitian ini memanfaatkan teknologi canggih seperti bioinformatika, simulasi molekuler, dan analisis data besar untuk memahami interaksi antara senyawa aktif dalam kelakai dan protein virus dengue. Buku ini menjelaskan secara rinci proses penelitian, mulai dari tahap ekstraksi senyawa aktif, analisis struktur molekul, hingga simulasi interaksi biokimia. Pembaca diajak untuk memahami bagaimana teknologi komputasi membantu mempercepat penemuan dan

pengembangan obat herbal, serta memberikan wawasan baru mengenai mekanisme kerja kelakai dalam menghambat replikasi virus dengue.

Buku ini tidak hanya menyajikan hasil penelitian yang menjanjikan, tetapi juga menawarkan perspektif baru dalam bidang pengobatan herbal dan pengendalian penyakit menular. Dengan gaya penulisan yang mudah dipahami dan didukung oleh data ilmiah yang komprehensif, "Mengungkap Rahasia Kelakai" diharapkan dapat menjadi referensi penting bagi peneliti, praktisi kesehatan, dan siapa saja yang tertarik pada inovasi dalam dunia medis. Lebih dari sekadar buku ilmiah, karya ini adalah sebuah jembatan yang menghubungkan pengetahuan tradisional dengan teknologi modern, membuka peluang baru untuk pengobatan alami di masa depan

Mengungkap Rahasia Kelakai: Pendekatan Komputasi untuk Pengendalian Demam Dengue

"Mengungkap Rahasia Kelakai: Pendekatan Komputasi untuk Pengendalian Demam Dengue" menghadirkan sebuah pandangan yang inovatif terhadap bagaimana komputasi dapat digunakan untuk memerangi epidemi demam dengue. Buku ini membawa pembaca melalui serangkaian konsep dan aplikasi teknologi terbaru yang memungkinkan para peneliti dan praktisi kesehatan untuk menghadapi tantangan yang kompleks dari penyebaran penyakit ini.

Pertama, buku ini menyajikan latar belakang menyeluruh tentang demam dengue, termasuk sejarah penyebarannya, karakteristik virusnya, dan dampaknya terhadap masyarakat. Kemudian, dengan menggunakan pendekatan komputasi, penulis menjelaskan bagaimana analisis data besar, kecerdasan buatan, dan model simulasi dapat digunakan untuk memahami pola penyebaran demam dengue secara lebih mendalam.

Dengan menggunakan studi kasus dan penelitian terkini, buku ini mengilustrasikan bagaimana komputasi memainkan peran penting dalam merancang strategi pengendalian yang efektif. Mulai dari pemodelan prediktif untuk memperkirakan daerah risiko hingga penggunaan algoritma untuk mengoptimalkan alokasi sumber daya kesehatan, buku ini memperlihatkan bagaimana teknologi dapat menjadi sekutu yang kuat dalam upaya pencegahan dan penanggulangan demam dengue.



Jl. Hasan Basri, Kayutangi, Banjarmasin 70123
Telp/Fax. 0511-3305195
ANGGOTA APPTI (004.035.1.03.2018)