

**ANALISIS MOLEKULER KANDUNGAN KIMIA TANAMAN SEREH  
(*Cymbopogon citratus*) DAN CENGKEH (*Syzygium aromaticum*) SEBAGAI  
KANDIDAT TERAPI COVID-19 DENGAN METODE PENAMBATAN  
MOLEKULER**



**Oleh :  
AMARA FISMASARI  
24185529A**

Kepada  
**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS SETIA BUDI  
SURAKARTA  
2021**

**ANALISIS MOLEKULER KANDUNGAN KIMIA TANAMAN SEREH  
(*Cymbopogon citratus*) DAN CENGKEH (*Syzygium aromaticum*) SEBAGAI  
KANDIDAT TERAPI COVID-19 DENGAN METODE PENAMBATAN  
MOLEKULER**

*SKRIPSI*

*Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai  
derajat Sarjana Farmasi (S.Farm)*

*Program Studi S1 Farmasi pada Fakultas Farmasi*

*Universitas Setia Budi*



**Oleh:**

**AMARA FISMASARI**

**24185529A**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS SETIA BUDI  
SURAKARTA  
2021**

## PENGESAHAN SKRIPSI

Sesuai dengan hasil ujian Skripsi Penelitian, maka telah dilakukan perbaikan pada abstrak, pembahasan, dan tata cara penulisan Skripsi Penelitian. Atas dasar hal tersebut maka Skripsi

**Berjudul :**  
**ANALISIS MOLEKULER KANDUNGAN KIMIA TANAMAN SEREH (*Cymbopogon citratus*) DAN CENGKEH (*Syzygium aromaticum*) SEBAGAI KANDIDAT TERAPI COVID-19 DENGAN METODE PENAMBATAN MOLEKULER**

**Yang Disusun Oleh :**  
**AMARA FISMASARI**  
**24185529A**

**Disahkan sebagai Skripsi Penelitian**  
Yang digunakan sebagai persyaratan seminar hasil dan tugas akhir prodi S1 Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi

Surakarta, 31 Desember 2021

Mengetahui,  
Fakultas Farmasi  
Universitas Setia Budi



Dekan,

Prof. Dr. apt. R.A. Oetari, S.U., M.M., M.Sc.

Pembimbing Utama

  
Dr. apt. Rina Herowati, M.Si.  
NIP/NIS : 01200105152074

Pembimbing Pendamping

  
apt. Ismi Puspitasari, M.Farm.  
NIS : 0612039301

Penguji:

1. Dr. Nuraini Harmastuti, S.Si., M.Si.
2. Dian Marlina, S.Farm., M.Sc., M.Si., Ph.D.
3. Desi Purwaningsih, M.Si.
4. Dr. apt. Rina Herowati, M.Si.

1.   
2.   
3.   
4. 

## HALAMAN PERSEMBAHAN

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَمَنْ سَلَكَ طَرِيقًا يَلْتَمِسُ فِيهِ عِلْمًا سَهَّلَ اللَّهُ لَهُ بِهِ طَرِيقًا إِلَى الْجَنَّةِ

**“Siapa yang menempuh jalan untuk mencari ilmu, maka Allah akan mudahkan baginya jalan menuju surga.”**

**(HR. Muslim)**

Alhamdulillah hirobbil 'aalamin, puji syukur saya haturkan kehadiran Allah SWT, atas ridha dan kemudahan serta kelancaran yang Engkau berikan, sehingga bisa menyelesaikan skripsi ini dengan baik dan tepat pada waktunya. Dengan segala kerendahan hati saya persembahkan karya tulis ini untuk orang istimewa dan berjasa dalam hidup saya, kepada:

- ❖ Diri saya sendiri dan keluarga saya, terkhususnya kedua Orangtua saya, Bapak Rudi Haryanto dan Ibu Ani Yuliana yang sudah menemani dan mensupport saya dari nol, mendoakan, mendanai saya untuk kelancaran skripsi ini serta kasih sayang orangtua yang diberikan kepada saya yang tiada hentinya. Tidak lupa pula kepada adik saya Dayana Batrisya yang juga selalu memberi semangat dan juga mendoakan saya.
- ❖ Ibu Rina Herowati dan Ibu Ismi Puspitasari selaku dosen pembimbing skripsi yang sudah mensupport dan memberikan semangat kepada saya, meluangkan waktunya untuk membimbing saya dalam penelitian sehingga skripsi saya dapat selesai dengan baik dan tepat waktu. Saya ucapkan terimakasih yang sebesar-besarnya, tanpa bantuan mereka, mungkin saya tidak bisa selesai dengan tepat waktu.

## **PERNYATAAN**

Dengan ini saya menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila skripsi ini merupakan jiplakan dari penelitian/karya ilmiah/skripsi orang lain, maka saya siap menerima sanksi, baik secara akademis maupun hukum.

Surakarta, 1 Desember 2021

Tanda Tangan



Amara Fismasari

## KATA PENGANTAR

Puji syukur atas kehadiran Allah SWT dengan rahmah dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini yang berjudul “ANALISIS MOLEKULER KANDUNGAN KIMIA TANAMAN SEREH (*Cymbopogon citratus*) DAN CENGKEH (*Syzygium aromaticum*) SEBAGAI KANDIDAT TERAPI COVID-19 DENGAN METODE PENAMBATAN MOLEKULER” dengan tepat waktu. Skripsi ini merupakan tugas akhir penulis untuk memenuhi persyaratan gelar S1 Farmasi.

Penulis menyadari dalam menyelesaikan skripsi ini banyak pihak yang terlibat yang membantu kelancaran skripsi ini sehingga dapat diselesaikan tepat waktu. Pada kesempatan ini penulis mengucapkan banyak terimakasih kepada yang terhormat:

1. Prof. Dr. Apt. R.A. Oetari, S.U., M.M., M.Sc. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi, Surakarta.
2. Dr. Apt. Wiwin Herdwiani, S.Farm., M.Sc. selaku Kepala Program Studi S1 Farmasi Universitas Setia Budi, Surakarta.
3. Apt. Ghani Nurfiana Padma Sari, M. Farm. selaku dosen pembimbing akademik atas segala dukungan, bimbingan, dan pengarahannya.
4. Dr. Apt. Rina Herowati, S.Si., M.Si. selaku dosen pembimbing utama yang telah bersedia memberikan banyak dukungan, mendampingi, membimbing, memberi semangat serta bertukar pikiran sehingga membantu terselesaikannya skripsi ini.
5. Apt. Ismi Puspitasari, M.Farm. selaku dosen pembimbing pendamping yang telah bersedia memberikan dukungan, memberi semangat, bertukar pikiran serta semangat sehingga dapat terselesaikannya skripsi ini.
6. Seluruh dosen Universitas Setia Budi, terkhususkan dosen-dosen Fakultas Farmasi.
7. Kepada keluarga saya terutama Bapak, Ibu, dan Adik saya yang selalu mendoakan di setiap sholat, mengingatkan saya untuk makan dan sholat,

memberikan semangat yang tiada henti kepada saya, serta selalu ada ketika saya jatuh dan menjadi pendorong utama untuk saya bangkit.

8. Kepada Dr. Apt. Hari Purnomo, M.S., selaku guru saya yang telah mengajarkan metode penambatan molekuler berbasis PLANTS.
9. Kepada Syahrulfath Hibatullah dan Iqbal Wahid Abdullah selaku teman sekaligus guru saya yang telah mengajari saya banyak hal terkait penambatan molekuler serta menyediakan tempat dan waktu kepada saya sehingga dapat terselesaikan skripsi ini.
10. Terimakasih kepada seluruh guru-guru saya yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu yang telah memberikan ilmu yang berharga kepada saya. Semoga dapat menjadi amal jariyah bagi mereka.
11. Kepada teman-teman tim skripsi PLANTS (Syahrul, Rozzaq, Lia, dan Ivana) yang telah menjadi kompetitor dalam mengerjakan skripsi, selalu memberikan semangat satu sama lain serta tempat untuk bertukar pikiran.
12. Kepada keluarga saya Pharcythree 2018 yang selalu mensupport saya untuk tetap bangkit, memberikan dorongan, memberikan tangan-tangan hangatnya serta telah mempercayai saya sebagai kotik. Terimakasih telah menjadi keluarga hangat dan memberikan senyum yang tidak akan saya lupakan.
13. Kepada sobat seperjuanganku Wiwin, Elsa, Anel, Manik, Mba nica, Kak Erin, dan Wulan yang selalu memberikan bantuan, doa, semangat, serta menghibur saya ketika saya terpuruk. Semoga Allah SWT membalas kebaikan semua.
14. Kepada teman-teman Kos Wisma Java, Kos Barokah, Pusat Edukasi, PHP2D uhuy, dan teman-teman terdekat saya lainnya yang tidak bisa saya sebutkan satu per satu yang selalu memberikan dukungan, dorongan serta kebahagiaan kepada saya. Semoga Allah SWT membalas kebaikan kalian semua.
15. Kepada seseorang special bagi saya Din Samsudin yang selalu menemani saya, mendengarkan keluh kesah saya, memberikan semangat dan bantuan setiap waktu.
16. Kepada laptop Asus saya yang telah berjuang hingga akhir yang selalu menemani kegabutan yang saya lakukan.

17. Dan semua teman-teman yang tidak bisa saya sebutkan satu demi satu yang telah membantu kelancaran skripsi ini.

Semoga Allah SWT memberikan keberkahan, kecukupan, kesehatan dan kemudahan kepada mereka semua. Aamiin Allahumma Aamiin

Penulis sangat menyadari bahwa skripsi ini masih memiliki banyak kekurangan dan jauh dari kata sempurna. Oleh karena itu, penulis mengharapkan adanya kritik dan saran yang diberikan dalam upaya penyempurnaan penulisan skripsi ini. Akhir kata, penulis berharap semoga apa yang telah penulis persembahkan dalam karya ini akan bermanfaat bagi pihak yang berkepentingan.

Surakarta, 1 Desember 2021



Penulis



## DAFTAR ISI

	<b>Halaman</b>
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
HALAMAN PERSEMBAHAN .....	ii
PERNYATAAN.....	iv
KATA PENGANTAR .....	v
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR GAMBAR .....	xi
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiii
DAFTAR SINGKATAN .....	xiv
ABSTRAK .....	xvi
ABSTRACT.....	xvii
BAB 1 PENDAHULUAN .....	1
A. Latar Belakang Masalah.....	1
B. Rumusan Masalah .....	5
C. Tujuan .....	5
D. Manfaat .....	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	7
A. <i>Coronavirus</i> .....	7
1. Patogenesis <i>coronavirus</i> .....	8
2. Gejala COVID-19.....	10
3. Pengobatan <i>coronavirus</i> .....	11
B. Target Molekuler <i>Coronavirus</i> .....	12
1. <i>Papain-like proteinase</i> (PLpro).....	12
2. <i>3C-like main protease</i> (3CLpro) .....	13
3. <i>RNA dependent RNA polymerase</i> (RdRp) .....	14
C. Tanaman Sereh ( <i>Cymbopogon citratus</i> ).....	16
1. Sistematika tanaman.....	16

2. Kandungan senyawa.....	16
D. Tanaman Cengkeh ( <i>Syzygium aromaticum</i> ) .....	19
1. Sistematika tanaman.....	19
2. Kandungan senyawa.....	19
E. Penggunaan Komputer dalam Penemuan Obat.....	22
1. <i>Computer aided drug design</i> (CADD) .....	22
2. Bank data .....	23
3. Penambatan molekuler .....	24
F. Prediksi Farmakokinetik .....	23
G. Landasan Teori.....	24
H. Keterangan Empiris.....	28
BAB III METODE PENELITIAN.....	30
A. Populasi dan Sampel .....	30
B. Variabel Penelitian .....	30
1. Identifikasi variabel utama .....	30
2. Klasifikasi variabel utama .....	30
3. Definisi operasional variabel utama .....	31
C. Alat dan Bahan.....	32
1. Alat .....	32
2. Bahan.....	32
D. Cara Kerja .....	32
1. Skrining .....	32
2. Penyiapan ligan uji .....	33
3. Penyiapan struktur molekul.....	34
4. Validasi metode .....	34
5. Proses penambatan molekuler .....	35
6. Prediksi profil ADMET.....	36
E. Analisis Hasil Penambatan Molekuler .....	37
1. Validasi.....	37
2. Model interaksi.....	37
3. Energi ikatan.....	37

4.	Korelasi energi bebas dan persentase kesamaan residu asam amino .....	37
5.	Prediksi profil ADMET .....	38
F.	Skema Penelitian .....	38
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....		39
A.	Penyiapan Ligan Uji .....	39
1.	Skrinning ligan uji .....	39
2.	Pengunduhan ligan uji .....	39
3.	Preparasi ligan uji .....	39
B.	Penyiapan Protein Target .....	40
1.	Skrinning protein target .....	40
2.	Pengunduhan protein target .....	40
3.	Preparasi protein target .....	41
C.	Validasi Metode .....	41
D.	Energy Binding Ligan Uji .....	43
1.	Tanaman sereh ( <i>Cymbopogon citratus</i> ) .....	43
2.	Tanaman cengkeh ( <i>Syzygium aromaticum</i> ) .....	46
E.	Model Interaksi Ligan Uji dengan Protein Target .....	50
1.	Tanaman sereh ( <i>Cymbopogon citratus</i> ) .....	50
2.	Tanaman cengkeh ( <i>Syzygium aromaticum</i> ) .....	67
F.	Korelasi $\Delta G_{\text{binding}}$ dan Persentase Asam Amino .....	84
G.	Prediksi ADMET .....	88
1.	Tanaman sereh .....	88
2.	Tanaman cengkeh .....	111
BAB V KESIMPULAN .....		130
A.	Kesimpulan .....	130
B.	Saran .....	130
DAFTAR PUSTAKA .....		132
LAMPIRAN .....		137

## DAFTAR GAMBAR

	<b>Halaman</b>
Gambar 1. Struktur Protein pada <i>Coronavirus</i> .....	8
Gambar 2. <i>Pathway Coronavirus</i> .....	9
Gambar 3. Patogenesis <i>Coronavirus</i> .....	10
Gambar 4. Gejala SARS-CoV-2 .....	11
Gambar 5. Interaksi protein PLpro dengan <i>native ligand</i> .....	13
Gambar 6. Interaksi protein 3CLpro dengan <i>native ligand</i> .....	14
Gambar 7. Interaksi protein RdRp dengan <i>native ligand</i> .....	15
Gambar 8. <i>Native ligand</i> PLpro dan ligan uji <i>Geranyl acetate</i> .....	52
Gambar 9. <i>Native ligand</i> PLpro dan ligan uji Linalool.....	54
Gambar 10. <i>Native ligand</i> PLpro dan ligan uji Luteolin.....	55
Gambar 11. <i>Native ligand</i> 3CLpro dan ligan uji Geranyl acetate.....	58
Gambar 12. <i>Native ligand</i> 3CLpro dan ligan uji Iso scoparin .....	59
Gambar 13. <i>Native ligand</i> 3CLpro dan ligan uji Quercetin .....	61
Gambar 14. <i>Native ligand</i> RdRp dan ligan uji Iso scoparin .....	64
Gambar 15. <i>Native ligand</i> RdRp dan ligan uji Luteolin .....	65
Gambar 16. <i>Native ligand</i> RdRp dan ligan uji Quercetin .....	66
Gambar 17. <i>Native ligand</i> PLpro dan ligan uji Kaempferol .....	70
Gambar 18. <i>Native ligand</i> PLpro dan ligan uji Linalool.....	71
Gambar 19. <i>Native ligand</i> 3CLpro dan ligan uji Biflorin .....	74
Gambar 20. <i>Native ligand</i> 3CLpro dan ligan uji Eugenol .....	76
Gambar 21. <i>Native ligand</i> 3CLpro dan ligan uji Iso biflorin.....	77
Gambar 22. <i>Native ligand</i> RdRp dan ligan uji <i>Ellagic acid</i> .....	80
Gambar 23. <i>Native ligand</i> RdRp dan ligan uji Eugenin.....	81
Gambar 24. <i>Native ligand</i> RdRp dan ligan uji Iso biflorin.....	82
Gambar 25. Korelasi $\Delta G_{binding}$ dan presentase asam amino tanaman sereh.....	85
Gambar 26. Korelasi $\Delta G_{binding}$ dan presentase asam amino tanaman cengkeh .	86

## DAFTAR TABEL

	<b>Halaman</b>
Tabel 1. Kandungan senyawa kimia antivirus pada Tanaman sereh ( <i>Cymbopogon citratus</i> ).....	16
Tabel 2. Kandungan senyawa kimia antivirus pada Tanaman cengkeh ( <i>Syzygium aromaticum</i> ).....	20
Tabel 3. Protein target terpilih .....	41
Tabel 4. RMSD hasil kristalografi dengan hasil penambatan ulang .....	42
Tabel 5. Hasil <i>energy binding</i> ligan uji dengan protein target PLpro (PDB : 7JN2) .....	43
Tabel 6. Hasil <i>energy binding</i> ligan uji dengan protein target 3CLpro (PDB : 6XR3) .....	44
Tabel 7. Hasil <i>energy binding</i> ligan uji dengan protein target RdRp ( PDB : 7AAP).....	45
Tabel 8. Hasil <i>energy binding</i> ligan uji dengan protein target PLpro (PDB : 7JN2) .....	46
Tabel 9. Hasil <i>energy binding</i> ligan uji dengan protein target 3CLpro (PDB : 6XR3) .....	47
Tabel 10. Hasil <i>energy binding</i> ligan uji dengan protein target RdRp (PDB : 7AAP).....	48
Tabel 11. Hasil interaksi asam amino ligan asli 7JN2 dan ligan uji .....	50
Tabel 12. Hasil interaksi asam amino ligan asli 6XR3 dan ligan uji .....	56
Tabel 13. Hasil interaksi asam amino ligan asli 7AAP dan ligan uji.....	62
Tabel 14. Hasil interaksi asam amino ligan asli 7JN2 dan ligan uji .....	67
Tabel 15. Hasil interaksi asam amino ligan asli 6XR3 dan ligan uji .....	72
Tabel 16. Hasil interaksi asam amino ligan asli 7AAP dan ligan uji.....	78
Tabel 17. Ringkasan $\Delta G_{binding}$ dan persentase asam amino .....	84
Tabel 18. Hasil prediksi ADMET tanaman sereh menggunakan ADMETlab 2.0 .....	88
Tabel 19. Hasil prediksi ADMET tanaman cengkeh menggunakan ADMETlab 2.0 .....	111

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. <i>Binding pocket</i> ligan uji tanaman sereh terhadap reseptor PLpro (7JN2).....	137
Lampiran 2. <i>Binding pocket</i> ligan uji tanaman sereh terhadap reseptor 3CLpro (6XR3) .....	138
Lampiran 3. <i>Binding pocket</i> ligan uji tanaman sereh terhadap reseptor RdRp (7AAP).....	139
Lampiran 4. <i>Binding pocket</i> ligan uji tanaman cengkeh terhadap reseptor PLpro (7JN2).....	140
Lampiran 5. <i>Binding pocket</i> ligan uji tanaman cengkeh terhadap reseptor 3CLpro (6XR3) .....	141
Lampiran 6. <i>Binding pocket</i> ligan uji tanaman cengkeh terhadap reseptor RdRp (7AAP).....	142

## DAFTAR SINGKATAN

3CL <sub>pro</sub>	<i>3-Chymotripsin Like Protease</i>
ADMET	Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi dan Toksisitas
BBB	<i>Blood Brain Barrier</i>
BC	Bicornin
BF	Biflorin
CADD	<i>Computer Aided Drug Design</i>
COVID-19	<i>Coronavirus Disease 2019</i>
CN	Citronellol
CY	<i>Cynaroside</i>
DILI	<i>Drug Induced Liver</i>
GA	<i>Geranyl Acetate</i>
GB	<i>Giga Byte</i>
hERG	<i>human Ether-a-go-go-Related Gene</i>
H-HT	<i>Human Hepatotoksik</i>
HIA	<i>Human Intestinal Absorbtion</i>
iNOS	<i>Inducible Nitric Oxide</i>
IS	Isobiforin
IS	<i>Isoscoparin</i>
KF	Kaempferol
LT	Luteolin
MERS-Cov	<i>Middle East Respiratory Corona Virus</i>
NO	<i>Nitric Oxide</i>
Nsp	<i>Non-structural protein</i>
ORF	<i>Open reading frames</i>
PDB	Protein Data Bank
<i>Pgp-sub</i>	<i>P-glycoprotein-substrate</i>
PL <sub>pro</sub>	<i>Papain-Like Protease</i>
PLANTS	<i>Protein-Ligand ANT System</i>
PP	Poliprotein

QC	<i>Quercetin</i>
RAM	<i>Random Acces Memory</i>
RdRp	<i>RNA-dependent RNA polymerase</i>
RMSD	<i>Root Mean Square Deviation</i>
RNA	<i>Ribonucleic Acid</i>
SARS-Cov-2	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
YASARA	<i>Yet Another Scientific Artficial Reality Application</i>



## ABSTRAK

**AMARA FISMASARI, 2021, ANALISIS MOLEKULER KANDUNGAN KIMIA TANAMAN SEREH (*Cymbopogon citratus*) DAN CENGKEH (*Syzygium aromaticum*) SEBAGAI KANDIDAT TERAPI COVID-19 DENGAN METODE DOCKING MOLEKULER, SKRIPSI, PROGRAM STUDI S1 FARMASI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA. Dibimbing oleh Dr. Apt. Rina Herowati, M.Si. dan Apt. Ismi Puspitasari, M.Farm.**

*Coronavirus Disease* 2019 (COVID-19) merupakan penyakit yang disebabkan oleh infeksi virus jenis *coronavirus* jenis SARS-CoV-2. Tanaman serih (*Cymbopogon citratus*) dan cengkeh (*Syzygium aromaticum*) berperan sebagai antivirus dengan menghambat produksi NO dan ekspresi iNOS di dendritik sel serta menghambat enzim helikase yang berperan dalam proses replikasi virus. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui prediksi pola interaksi serta profil farmakokinetik dari senyawa yang terkandung pada tanaman serih dan cengkeh.

Penelitian dilakukan menggunakan metode penambatan molekuler PLANTS dengan 14 senyawa kimia pada tanaman serih dan cengkeh serta reseptor target COVID-19 (PLpro, 3CLpro, dan RdRp). Parameter penambatan molekuler berupa pola interaksi, kesamaan asam amino, dan *binding pocket*. Parameter prediksi profil farmakokinetik berupa absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas diprediksi menggunakan ADMETLab 2.0.

Hasil penelitian menunjukkan beberapa senyawa dari tanaman serih dan cengkeh memiliki pola interaksi dan afinitas, kesamaan asam amino, serta *binding pocket* yang baik terhadap reseptor COVID-19. Senyawa citronellol, luteolin, *geranyl acetate*, *quercetin*, *isoscoparin*, dan *cynaroside* pada tanaman serih memiliki pola interaksi yang baik terhadap reseptor. Pada tanaman cengkeh, senyawa *quercetin*, isobiflorin, kaempferol, biflorin, dan bicornin memiliki pola interaksi yang baik terhadap reseptor. Prediksi profil ADMET diperoleh senyawa *isoscoparin* dan *cynaroside* pada tanaman serih serta senyawa bicornin, biflorin, dan isobiflorin pada tanaman cengkeh memiliki prediksi profil farmakokinetik dan toksisitas yang baik.

Kata kunci : COVID-19, *Cymbopogon citratus*, *Syzygium aromaticum*, PLANTS, ADMETLab 2.0

## ABSTRACT

**MOLECULAR ANALYSIS THE CHEMICAL CONTENT OF LEMOGRASS (*Cymbopogon citratus*) AND CLOVE (*Syzygium aromaticum*) AS CANDIDATES FOR COVID-19 THERAPY USING MOLECULAR DOCKING METHOD, THESIS, BACHELOR OF PHARMACY, FACULTY OF PHARMACY, SETIA BUDI UNIVERSITY, SURAKARTA, Supervised by Dr. Apt. Rina Herowati, M. Si. And Apt. Ismi Puspitasari, M. Farm.**

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) is a disease caused by infection with the SARS-CoV-2 type of coronavirus. Lemongrass (*Cymbopogon citratus*) and clove (*Syzygium aromaticum*) has antiviral activity by inhibiting NO production and iNOS expression in dendritic cells and inhibiting helicase enzymes in the viral replication process. This study aims to determine the prediction of the interaction pattern and the pharmacokinetic profile of compounds contained in lemongrass and cloves.

This research was conducted using the PLANTS molecular docking method with 14 chemical compounds in lemongrass and cloves also receptors of COVID-19 (PLpro, 3CLpro, and RdRp). The parameters of the molecular docking are interaction patterns, amino acid similarity, and binding pocket. Parameters predicted for pharmacokinetic profiles are absorption, distribution, metabolism, excretion, and toxicity using ADMETLab 2.0.

The results showed that several compounds from lemongrass and cloves had patterns of interaction and affinity, similarity in amino acids, and good binding pockets to COVID-19's receptors. Citronellol, luteolin, geranyl acetate, quercetin, isoscoparin, and cynaroside in lemongrass had a good interaction pattern with receptors. Quercetin, isobiflorin, kaempferol, biflorin, and bicornin from cloves had a good interaction with receptors. Prediction of the ADMET profile obtained that isoscoparin and cynaroside from lemongrass and bicornin, biflorin, and iso biflorin from clove had good predictions of pharmacokinetic and toxicity profiles.

Keyword : COVID-19, *Cymbopogon citratus*, *Syzygium aromaticum*, PLANTS, ADMETLab 2.0

# **BAB 1**

## **PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang Masalah**

*Coronavirus* (CoV) adalah kelompok virus dari keluarga *Coronaviridae* terdiri dari empat genus yaitu *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus*, dan *Deltacoronavirus*. Virus tersebut dapat menyerang manusia dan hewan, pada manusia *coronavirus* menyebabkan penyakit pernapasan sedangkan pada hewan menyebabkan penyakit pencernaan. Pandemi pertama berupa *Severe Coronavirus* (SARS-CoV) yang disebabkan oleh CoV terjadi pada tahun 2003 di kota Guangdong, Cina. Kasus lainnya muncul di Arab Saudi pada tahun 2012 berupa infeksi yang disebabkan oleh *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS-CoV). Kemudian kasus baru kembali ditemukan pada tahun 2019 di Kota Wuhan, Provinsi Hubei, China yang disebabkan oleh virus jenis SARS-CoV-2, sampai saat ini WHO telah mengumumkan bahwa kasus tersebut sudah menjadi pandemi global (Indriani, 2020).

Empat kasus pertama dari *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) dilaporkan pada 29 Desember 2019 di pasar makanan laut Huanan, China Selatan. Kemudian pada tanggal 31 Desember 2019 WHO dari Negara China menginformasikan bahwa ada penyakit sejenis pneumonia yang belum diketahui penyebabnya dan telah terdeteksi di Kota Wuhan, Provinsi Hubei, Cina (Lekhraj *et al.*, 2020). WHO (2021) menyebutkan bahwa data kasus COVID-19 per bulan Juni 2021 sebanyak 177.108.695 kasus terkonfirmasi dengan kasus kematian sebanyak 3.840.223 jiwa. Sedangkan di Indonesia sebanyak 1.989.909 kasus yang terkonfirmasi dan angka kematian sebanyak 54.662 jiwa.

COVID-19 pada manusia menyerang di bagian saluran pernapasan terkhusus pada sel yang melapisi alveoli. COVID-19 memiliki suatu glikoprotein yang terdapat pada bagian *enveloped spike* atau protein S. Protein S ini nantinya akan berikatan dengan reseptor pada tubuh manusia yaitu ACE2 yang terdapat pada membran sel tubuh. Cara kerja dari virus ini yaitu ia akan membuat duplikasi materi genetik serta protein sehingga akan terbentuklah virion baru pada

permukaan sel (Zhang *et al.* 2020). Mekanisme ini sama seperti SARS-CoV, virus akan masuk ke dalam sel lalu mengeluarkan suatu genom RNA ke sitoplasma serta badan golgi yang selanjutnya akan ditranslasikan membentuk protein struktural dan dua lipoprotein yang nantinya akan bereplikasi (De Wit *et al.* 2020). Keparahan dari infeksi COVID-19 ini dapat dipengaruhi dengan respon imun tubuh manusia. Ketika sistem imun tubuh tidak adekuat saat merespon infeksi maka hal tersebut akan meningkatkan keparahan juga (Li *et al.* 2020).

Menurut Mummed (2020) terapi pada COVID-19 dapat dilakukan dengan melihat protein yang bekerja pada virus tersebut. Terapi dilakukan dengan mencegah adanya replikasi dan sintesis dari RNA virus. Beberapa protein terdapat pada virus COVID-19 yaitu seperti protein non-struktural (nsps) yang terlibat dalam proses sintesis protein, translasi, transkripsi RNA, pemrosesan modifikasi replikasi virus dan infeksi host. Sehingga nsps memiliki fungsi yang signifikan dalam protein virus COVID-19. Beberapa contoh dari nsps tersebut yaitu *coronavirus main protease* (3CLpro), *papain-like proteinase* (PLpro), *RNA-dependent RNA polymerase* (RdRp) dan *helicase*. Protein-protein tersebut dapat dijadikan target molekul dalam pengembangan obat karena situs aktif enzimnya dan fungsi biologisnya baik.

Upaya pencegahan dan pengobatan terhadap penyakit COVID-19 saat ini sudah dilakukan yaitu dengan pemberian obat antivirus dan beberapa jenis vaksin yang telah ditemukan. Peneliti Lu H (2020) telah merekomendasikan obat terapi antivirus untuk COVID-19 seperti IFN-Alfa, ritonavir dan liponavir. IFN-Alfa merupakan obat antivirus dengan spektrum luas untuk pengobatan hepatitis B, sedangkan ritonavir dan liponavir merupakan jenis protease inhibitor yang digunakan dalam pengobatan HIV. Peneliti Cortegiani *et al.* (2020) mengatakan bahwa beberapa obat yang telah digunakan seperti lopinavir, ritonavir, baloxavir, umifenovir, dan obat-obatan golongan hidroklorokuin lainnya memiliki efek retinopati, otoksisitas, dan jika dikonsumsi dalam jangka lama berisiko menyebabkan vasodilatasi, hipotensi, dan aritmia jantung. Pada akhir bulan Oktober 2020, Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) menerima laporan keamanan terkait penggunaan hidroklorokuin. Laporan tersebut menunjukkan

bahwa penggunaan obat hidroklorokuin menyebabkan efek samping berupa gangguan ritme jantung berupa perpanjangan interval QT. Kemudian disusul juga oleh *United States Food and Drug Administration* (US-FDA) yang mencabut EUA untuk klorokuin dan hidroklorokuin serta *World Health Organization* (WHO) juga menghentikan uji klinik dari adanya penggunaan hidroklorokuin yang realitanya memiliki risiko lebih besar daripada manfaatnya (BPOM, 2020).

Beberapa uraian yang telah dijelaskan sebelumnya dapat dikatakan bahwa penggunaan obat-obatan antivirus berbasis bahan alam dapat dijadikan pertimbangan dalam terapi pengobatan COVID-19. Bahan alam yang dapat dijadikan sebagai kandidat obat antivirus COVID-19 yaitu seperti tanaman sereh (*Cymbopogon citratus*) dan tanaman cengkeh (*Syzygium aromaticum*). Tanaman sereh memiliki potensi sebagai terapi antivirus terhadap COVID-19 karena memiliki sifat antioksidan yang kuat didukung dengan adanya polifenol dan mampu menghambat produksi NO dan ekspresi iNOS di dendritik sel (Somparn *et al.* 2018). Menurut peneliti Aziz dkk. (2020), tanaman cengkeh (*Syzygium aromaticum*) memiliki potensi sebagai kandidat obat COVID-19 karena tanaman cengkeh mampu meregulasi sistem antioksidan pada tubuh manusia sehingga mampu meningkatkan imunitas tubuh.

AbrahamDogo *et al.* (2020) membuktikan dalam penelitiannya bahwa tanaman sereh (*Cymbopogon citratus*) diprediksi sebagai kandidat obat efektif terhadap penyakit COVID-19 dengan metode penambatan molekuler. Hal tersebut ditunjukkan dengan nilai *energy binding* dari senyawa citral pada sereh sebesar -9,3 kkal/mol dalam menghambat protein dari SARS-CoV-2 yaitu 3Clpro. Selain itu hasil analisis ADMET juga menunjukkan bahwa senyawa tersebut berpotensi sebagai obat antivirus COVID-19 ditandai dengan hasil yang baik pada analisis Lipinski's rule. Penelitian tersebut dilakukan dengan metode *docking* molekuler menggunakan AutoDock Vina dengan protein 3C-Like-proteinase SARS-CoV-2 (2BX4). Sedangkan pada penelitian ini penambatan molekuler dilakukan menggunakan *software* aplikasi PLANTS (*Protein-Ligand ANT System*) yang memiliki kelebihan seperti penambatan molekul dilakukan secara gratis, penambatan molekulnya lebih fleksibel, serta proses penambatan molekulnya

mudah dilakukan menggunakan bantuan CMD. Selain itu PLANTS memperlakukan ligand dan protein secara fleksibel berdasarkan ACO (*Ant Colony Optimatization*) (Purnomo, 2013). Peneliti Septiana (2020) menyebutkan dalam penelitiannya bahwa senyawa mirisetin yang banyak terdapat pada tanaman cengkeh (*Syzygium aromaticum*) mampu menghambat enzim helikase yang berperan dalam proses replikasi virus.

Penemuan obat untuk terapi pengobatan penyakit COVID-19 sangat diperlukan, akan tetapi banyak kendala yang terjadi dalam pengembangan obat salah satunya efek samping dari obat yang telah ditemukan. Metode *in silico* mampu membantu para peneliti dalam menemukan kandidat senyawa yang poten untuk dijadikan sebagai obat antivirus SARS-CoV-2. Penemuan kandidat senyawa tersebut dibantu dengan menggunakan metode *docking* molekuler. *Molecular docking method* atau metode penambatan molekul adalah salah satu metode CADD (*Computer Aided Drug Design*) yang mampu memberi gambaran interaksi molekul senyawa dengan protein target dengan memprediksi konformasi serta ikatan energi bebasnya (Forli *et al.* 2016). Keunggulan dari metode ini yaitu waktu yang digunakan untuk penelitian lebih singkat serta biaya yang digunakan juga lebih murah jika dibandingkan dengan pengujian yang lain seperti uji *in vitro* (Murugan dkk 2020).

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis target antivirus *coronavirus* dari kandungan senyawa kimia pada sereh (*Cymbopogon citratus*) dan cengkeh (*Syzygium aromaticum*). Penelitian dilakukan secara *in silico* menggunakan *software* aplikasi PLANTS (*Protein-Ligand ANT System*) serta diprediksi parameter farmakokinetikanya yaitu berupa profil absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas (ADMET) dari kandungan senyawa kimia pada tanaman tersebut dengan menggunakan *webservice* ADMETlab (<http://admet.scbdd.com/>).

## B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang permasalahan yang telah dipaparkan, maka peneliti mengambil suatu rumusan masalah yaitu :

Pertama, apa saja senyawa kimia yang terkandung pada tanaman sereh (*Cymbopogon citratus*) dan cengkeh (*Syzygium aromaticum*) yang diprediksi memiliki potensi interaksi dengan protein target COVID-19 seperti PLpro, 3CLpro, dan RdRp?

Kedua, bagaimana interaksi senyawa kimia dari tanaman sereh (*Cymbopogon citratus*) dan cengkeh (*Syzygium aromaticum*) terhadap protein target COVID-19 seperti PLpro, 3CLpro, dan RdRp jika dilakukan penambatan molekuler menggunakan *software* aplikasi PLANTS?

Ketiga, bagaimana prediksi profil ADMET dari senyawa kimia pada tanaman sereh (*Cymbopogon citratus*) dan cengkeh (*Syzygium aromaticum*) yang memiliki interaksi dengan protein target COVID-19 seperti PLpro, 3CLpro, dan RdRp?

## C. Tujuan

Dari rumusan masalah tersebut dapat diketahui tujuan penelitian ini dilakukan yaitu :

Pertama, mengetahui komponen senyawa kimia yang terkandung pada tanaman sereh (*Cymbopogon citratus*) dan cengkeh (*Syzygium aromaticum*) yang memiliki potensi interaksi dengan protein target COVID-19 seperti 3CLpro, PLpro, dan RdRp.

Kedua, mengetahui interaksi senyawa kimia dari tanaman sereh (*Cymbopogon citratus*) dan cengkeh (*Syzygium aromaticum*) terhadap protein target COVID-19 seperti 3CLpro, PLpro, dan RdRp.

Ketiga, mengetahui hasil prediksi profil ADMET dari senyawa kimia pada tanaman sereh (*Cymbopogon citratus*) dan cengkeh (*Syzygium aromaticum*) yang memiliki interaksi baik terhadap protein target COVID-19 seperti 3CLpro, PLpro, dan RdRp.

#### **D. Manfaat**

Manfaat yang diharapkan dari penelitian ini adalah memberi pengetahuan mengenai tanaman herbal yang sering dijumpai di Indonesia memiliki potensi sebagai obat atau agen antivirus *coronavirus* sehingga dapat dikembangkan dengan penelitian selanjutnya, selain itu juga memberi pengetahuan mengenai karakteristik interaksi senyawa dari tanaman herbal terhadap COVID-19. Manfaat lain bagi peneliti adalah peneliti mendapat wawasan dan keterampilan terkait data dan metode penemuan obat secara *in silico* yaitu dengan metode penambatan molekuler.