

**STUDI *IN SILICO* SENYAWA KARVAKROL DAN TIMOL TERHADAP  
RESEPTOR NSP15 ENDORIBONUKLEASE (6W01) SEBAGAI ANTIVIRUS  
SARS-CoV-2**

**SKRIPSI**

**Oleh:**

**ROSYIDA IRIANA**

**NIM. 17930083**



**PROGRAM STUDI FARMASI  
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN  
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM  
MALANG  
2021**

**STUDI *IN SILICO* SENYAWA KARVAKROL DAN TIMOL TERHADAP  
RESEPTOR NSP15 ENDORIBONUKLEASE (6W01) SEBAGAI  
ANTIVIRUS SARS-CoV-2**

**SKRIPSI**

**Diajukan Kepada:**

**Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan**

**Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang**

**Untuk Memenuhi Salah Satu Persyaratan dalam**

**Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi (S.Farm)**

**PROGRAM STUDI FARMASI**

**FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN**

**UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM**

**MALANG**

**2021**

**STUDI *IN SILICO* SENYAWA KARVAKROL DAN TIMOL TERHADAP  
RESEPTOR NSP15 ENDORIBONUKLEASE (6W01) SEBAGAI  
ANTIVIRUS SARS-CoV-2**

**SKRIPSI**

**Oleh:**

**ROSYIDA IRIANA**

**NIM. 17930083**

**Telah diperiksa dan disetujui pada:**

**Tanggal 10 Desember 2021**

**Dosen Pembimbing I**



**Prof. Dr. apt. Roihatul Muti'ah, S.F., M.Kes.**

**NIP.19800203 200912 2 003**

**Dosen Pembimbing II**



**apt. Alif Firman F, S.Farm., M.Biomed**

**NIP.19920607 201903 1 017**

**Mengetahui**

**Ketua Program Studi Farmasi**



**apt. Abdul Hakim, M.P.I., M.Farm**

**NIP. 19761214 200912 1 002**

**STUDI *IN SILICO* SENYAWA KARVAKROL DAN TIMOL TERHADAP  
RESEPTOR NSP15 ENDORIBONUKLEASE (6W01) SEBAGAI  
ANTIVIRUS SARS-CoV-2**

**SKRIPSI**

**Oleh:**

**ROSYIDA IRIANA**

**NIM. 17930083**

**Telah Dipertahankan di Depan Dewan Penguji Skripsi  
dan Dinyatakan Diterima Sebagai Salah Satu Persyaratan  
untuk Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi (S.Farm)**

**Tanggal: 29 Desember 2021**

**Ketua Penguji : apt. Alif Firman F., S.Farm., M.Biomed.**

**NIP. 19920607 201903 1 017**

**Anggota Penguji: 1. apt. Yen Yen Ari I., M.Farm.Klin.**

**NIP. 19930130 20180201 2 203**

**2. Prof. Dr. apt. Roihatul Muti'ah, S.F., M.Kes.**

**NIP. 19800203 200912 2 003**

**3. apt. Abdul Hakim, M.P.I., M.Farm**

**NIP. 19761214 200912 1 002**

**Mengesahkan  
Ketua Program Studi Farmasi**



**apt. Abdul Hakim, M.P.I., M. Farm**

**NIP. 19761214 200912 1 002**

## PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Rosyida Iriana

NIM : 17930083

Jurusan/Fakultas : Farmasi/Kedokteran dan Ilmu Kesehatan

Judul Penelitian : Studi *In Silico* Senyawa Karvakrol dan Timol terhadap  
Reseptor NSP15 Endoribonuklease (6W01) sebagai  
Antivirus SARS-CoV-2

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa skripsi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambil alihan data, tulisan atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai hasil tulisan atau pikiran saya sendiri, kecuali dengan mencantumkan sumber cuplikan pada daftar Pustaka.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan skripsi ini terdapat unsur plagiarisme atau hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi sesuai peraturan yang berlaku.

Malang, 29 Desember 2021

Yang membuat pernyataan



Rosyida Iriana

NIM 17930083

## **MOTTO**

“Jangan terlalu ambil hati dengan ucapan seseorang, kadang manusia punya mulut tapi belum tentu punya pikiran.”

(Albert Einstein)

“Kebanyakan orang merasa sukses itu adalah jerih payah diri sendiri, tanpa campur tangan Tuhan. Mengingat Tuhan adalah sebagai ibadah vertikal dan menolong sesama sebagai ibadah horizontal”

(Bob Sadino)

“Proses sama pentingnya dibandingkan hasil. Hasilnya nihil tak apa. Yang penting sebuah proses telah dicanangkan dan dilaksanakan”

(Sujiwo Tejo)

“Forget all your regrets, just move on and be fearless”

(Do Kyungsoo)

“Don't let the darkness bring you down. stand strong and reach for the sky, because you won't be able to make your dreams come true if you stay still”

(Can't Bring Me Down, EXO)

## LEMBAR PERSEMBAHAN

*Alhamdulillahirabbil 'aalamiin.* Puji syukur senantiasa penulis panjatkan kehadirat Allah SWT. Sholawat serta salam selalu tercurahkan kepada Baginda Rasulullah Muhammad SAW. Dengan rasa syukur yang amat besar, penulis mempersembahkan karya tulis ini kepada:

Kedua orang tua, Bapak M. Imron dan Ibu Murdiah, kakak (Isti'anah) dan adik-adik (Oni dan Fasih) dan seluruh keluarga tercinta yang selalu mendoakan disetiap sujudnya, memberikan dukungan dan semangat tiada henti sehingga Ananda dapat menyelesaikan Skripsi ini dengan Lancar. Untuk diriku sendiri yang mampu melewati rintangan ini sampai selesai.

Ibu Prof. Dr. apt. Roihatul Muti'ah, S.F.,M.Kes., Bapak apt. Alif Firman Firdausy, S.Farm., M.Biomed selaku pembimbing skripsi yang tidak pernah putus dalam memberi motivasi dan saran. Ibu apt. Yen Yen Ari I., M.Farm.Klin selaku penguji serta Bapak apt. Abdul Hakim, M.P.I., M. Farm selaku penguji agama yang saya hormati.

Prof. Dr. apt. Siswandono, M.S yang dengan sukarela memberikan lisensi aplikasi Molegro Virtual Docker sehingga saya dapat menyelesaikan penelitian ini. Teman-teman Farmasi Angkatan 17, khususnya teman-teman Sobat Percovid-an yang telah berbagi ilmu dalam penelitian ini. Sahabat-sahabat saya Nahla Firdaus P., Rahil Virginia A., Abiroh Azimatul A., Silvera Z. N., Thoyibah, dan Ihromi Esa Putri N., yang tidak pernah putus memberi semangat dan bantuan hingga skripsi ini selesai. Tak lupa pula, semua pihak yang telah membantu terselesaikannya skripsi ini yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu.

## KATA PENGANTAR

*Assalamu'alaikum Wr. Wb.*

Alhamdulillah, segala puji syukur penulis haturkan kehadiran Allah SWT yang telah melimpahkan Rahmad, Hidayah serta Inayah-Nya sehingga penulis dapat menyusun proposal penelitian yang berjudul “Studi *In Silico* Senyawa Karvakrol dan Timol terhadap Reseptor Nsp15 Endoribonuklease (6W01) sebagai Antivirus SARS-CoV-2” dengan baik. Sholawat serta salam semoga tetap tercurahkan kepada junjungan kita baginda Rasulullah Muhammad SAW yang telah membawa umat manusia dari kegelapan (*jahiliyyah*) ke jalan yang terang benerang yakni agama Islam. Proposal ini merupakan salah satu syarat menyelesaikan program S1 di Jurusan Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.

Selanjutnya penulis haturkan ucapan terima kasih seiring do'a dan harapan *jazakumullah ahsanal jaza'* kepada seluruh pihak yang telah ikut membantu dan selalu memberi dukungan untuk menyelesaikan tugas akhir ini. Terima kasih penulis haturkan kepada:

1. Prof. Dr. H. M. Zainuddin, M.A, selaku rektor UIN Maulana Malik Ibrahim Malang, yang telah memberi banyak wawasan berharga selama penulis menuntut ilmu
2. Prof. Dr. dr. Yuyun Yueniwati P.W, M.Kes, Sp.Rad (K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.

3. apt. Abdul Hakim, S.Si., M.P.I., M.Farm., selaku ketua program studi Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang
4. Prof. Dr. apt. Roihatul Muti'ah, S.F., M.Kes. dan apt. Alif Firman Firdausy, S.Farm., M.Biomed. selaku dosen pembimbing skripsi, yang telah banyak memberikan arahan dan pengalaman yang sangat berharga
5. Segenap jajaran dosen serta admin Program Studi Farmasi yang telah memberi arahan dan pengalaman kepada penulis.
6. Ayahanda, ibunda, kakak dan adik-adikku tercinta yang senantiasa memberikan doa dan restunya kepada penulis untuk menyelesaikan skripsi ini.
7. Semua pihak yang ikut membantu dalam menyelesaikan skripsi ini baik berupa material maupun moril.

Penulis menyadari bahwa dalam Menyusun skripsi ini masih terdapat kekurangan dan penulis berharap semoga skripsi ini bisa memberikan manfaat kepada para pembaca khususnya bagi penulis secara pribadi. *Aamiin Ya Rabbal Alamin.*

*Wassalamu'alaikum Wr. Wb.*

Malang, 10 Desember 2021

Penulis

## DAFTAR ISI

|                                                                                |       |
|--------------------------------------------------------------------------------|-------|
| HALAMAN PERSETUJUAN .....                                                      | i     |
| HALAMAN PENGESAHAN.....                                                        | ii    |
| LEMBAR PENGESAHAN. ....                                                        | iii   |
| PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN. ....                                              | iv    |
| MOTTO. ....                                                                    | v     |
| LEMBAR PERSEMBAHAN. ....                                                       | vi    |
| KATA PENGANTAR.....                                                            | vii   |
| DAFTAR ISI.....                                                                | xi    |
| DAFTAR GAMBAR.....                                                             | xiii  |
| DAFTAR TABEL.....                                                              | xiv   |
| DAFTAR LAMPIRAN. ....                                                          | xv    |
| DAFTAR SINGKATAN.....                                                          | xvi   |
| ABSTRAK.....                                                                   | xvii  |
| ABSTRACT.....                                                                  | xviii |
| البحث مستخلص.....                                                              | xix   |
| <b>BAB I PENDAHULUAN</b>                                                       |       |
| 1.1 Latar Belakang .....                                                       | 1     |
| 1.2 Rumusan Masalah .....                                                      | 7     |
| 1.3 Tujuan Penelitian.....                                                     | 7     |
| 1.4 Manfaat Penelitian.....                                                    | 7     |
| 1.5 Batasan Masalah.....                                                       | 8     |
| <b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b>                                                 |       |
| 2.1 <i>In Silico</i> .....                                                     | 9     |
| 2.1.1 Metode <i>In Silico (Molecular Docking)</i> dalam Perspektif Islam ..... | 9     |
| 2.1.2 Aplikasi Penunjang.....                                                  | 10    |
| 2.1.2.1 Molegro Virtual Docker.....                                            | 10    |
| 2.1.2.2 SwisADME .....                                                         | 11    |
| 2.1.2.3 pkCSM <i>Online Tool</i> .....                                         | 12    |

|                                                          |    |
|----------------------------------------------------------|----|
| 2.1.2.4 Protein Data Bank (PDB).....                     | 12 |
| 2.1.2.4 <i>Protox Online Tool</i> .....                  | 13 |
| 2.2 Ikatan Obat-Reseptor.....                            | 13 |
| 2.2.1 Ikatan Kovalen.....                                | 13 |
| 2.2.2 Ikatan Ionik.....                                  | 14 |
| 2.2.3 Ikatan Hidrogen .....                              | 14 |
| 2.2.4 Ikatan <i>Van der Waal's</i> .....                 | 14 |
| 2.2.5 Ikatan Ion-Dipol dan Dipol-Dipol .....             | 15 |
| 2.2.6 Ikatan Hidrofobik.....                             | 15 |
| 2.2.7 Transfer Muatan.....                               | 15 |
| 2.3 Tinjauan Covid-19.....                               | 16 |
| 2.3.1 Sejarah Coronavirus.....                           | 16 |
| 2.3.2 SARS-CoV-2 .....                                   | 17 |
| 2.3.3 Penyebaran Dan Penularan .....                     | 19 |
| 2.4 Tinjauan Tanaman dan Senyawa.....                    | 21 |
| 2.4.1 Tanaman <i>Thymus vulgaris</i> .....               | 21 |
| 2.4.2 Tanaman <i>Satureja montana</i> .....              | 23 |
| 2.4.3 Tanaman <i>Origanum vulgare</i> .....              | 25 |
| 2.4.4 Tinjauan Senyawa Karvakrol dan Timol .....         | 26 |
| 2.5 Tinjauan Reseptor Nsp15 Endoribonuklease (6W01)..... | 27 |
| 2.6 Senyawa Pembanding Lopinavir (LPV).....              | 29 |
| 2.7 Hukum Lima Lipinski .....                            | 30 |
| 2.8 Toksisitas.....                                      | 30 |

### **BAB III KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS**

|                                       |    |
|---------------------------------------|----|
| 3.1 Kerangka Konseptual .....         | 32 |
| 3.1.1 Bagan Kerangka Konseptual ..... | 32 |
| 3.1.2 Uraian Kerangka Konseptual..... | 33 |
| 3.2 Hipotesis.....                    | 35 |

### **BAB IV METODE PENELITIAN**

|                                                                 |    |
|-----------------------------------------------------------------|----|
| 4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian .....                        | 36 |
| 4.2 Waktu dan Tempat .....                                      | 36 |
| 4.3 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional .....          | 36 |
| 4.3.1 Variabel Penelitian.....                                  | 36 |
| 4.3.1.1 Variabel Bebas .....                                    | 36 |
| 4.3.1.2 Variabel Terikat .....                                  | 37 |
| 4.3.1.3 Variabel Kontrol .....                                  | 37 |
| 4.3.2 Definisi Operasional .....                                | 37 |
| 4.4 Alat dan Bahan Penelitian .....                             | 39 |
| 4.4.1 Alat .....                                                | 39 |
| 4.4.2 Bahan .....                                               | 40 |
| 4.4.2.1 Struktur Senyawa Karvakrol, Timol, dan Pembanding ..... | 40 |
| 4.4.2.2 Struktur Reseptor Nsp15 Endoribonuklease (6W01) .....   | 40 |
| 4.5 Skema Kerja dan Prosedur Penelitian .....                   | 41 |
| 4.5.1 Skema Kerja Penelitian.....                               | 41 |
| 4.5.2 Prosedur Penelitian .....                                 | 41 |
| 4.5.2.1 Preparasi Ligan .....                                   | 41 |
| 4.5.2.2 Preparasi Protein Reseptor .....                        | 42 |
| 4.5.2.3 Penambatan <i>Molecular Docking</i> .....               | 42 |
| 4.5.2.4 Prediksi Sifat Fisikokimia dan Toksisitas.....          | 43 |
| 4.6 Analisis Data .....                                         | 43 |

## **BAB V HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN**

|                                                                                     |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 5.1 Pengunduhan Target Protein. ....                                                | 46 |
| 5.2 Preparasi Ligan dan Reseptor.....                                               | 46 |
| 5.3 Prediksi Sifat Fisikokimia. ....                                                | 51 |
| 5.4 Penentuan <i>Cavity</i> . ....                                                  | 53 |
| 5.5 Validasi Reseptor 6W01.....                                                     | 55 |
| 5.6 Docking Senyawa Karvakrol, Timol dan Lopinavir. ....                            | 56 |
| 5.6.1 Hasil Docking Senyawa Karvakrol, Timol dan Lopinavir pada Reseptor 6W01. .... | 57 |

|                                                    |           |
|----------------------------------------------------|-----------|
| 5.6.2 Hasil Interaksi Ligan dengan Asam Amino..... | 59        |
| 5.7 Prediksi Toksisitas.....                       | 64        |
| 5.8 Analisis Data Statistik. ....                  | 67        |
| 5.8.1 Uji Normalitas Shapiro-Wilk.....             | 68        |
| 5.8.2 Uji Kruskal-Wallis.....                      | 69        |
| 5.8.3 Uji Mann-Whitney.....                        | 70        |
| 5.9 Integritas Penelitian dalam Al-Qur'an. ....    | 71        |
| <b>BAB VI PENUTUP</b>                              |           |
| 6.1 Kesimpulan.....                                | 73        |
| 6.2 Saran.....                                     | 73        |
| <b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>                        | <b>75</b> |
| <b>LAMPIRAN.....</b>                               | <b>84</b> |

## DAFTAR GAMBAR

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Gambar 2.1</b> Tampilan <i>Molegro Virtual Docker</i> (MCD) .....                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 10  |
| <b>Gambar 2.2</b> Tampilan <i>SwissADME</i> .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 11  |
| <b>Gambar 2.3</b> Struktur Virus SARS-CoV-2 .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 18  |
| <b>Gambar 2.4</b> <i>Reservoir Host Coronavirus</i> .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 20  |
| <b>Gambar 2.5</b> Tanaman <i>Thymus vulgaris</i> .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 21  |
| <b>Gambar 2.6</b> Tanaman <i>Satureja montana</i> .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 23  |
| <b>Gambar 2.7</b> Tanaman <i>Origanum vulgare</i> .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 25  |
| <b>Gambar 2.8</b> Struktur Nsp 15 Endoribonuklease .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 29  |
| <b>Gambar 3.1</b> Bagan Kerangka Konseptual .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 32  |
| <b>Gambar 4.1</b> a.Senyawa Karvakrol, b.Timol, dan c.Pembanding.....                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 40  |
| <b>Gambar 4.2</b> Reseptor Nsp15 dengan PDB ID:6W01 .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 40  |
| <b>Gambar 4.3</b> Skema Kerja Penelitian.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 41  |
| <b>Gambar 5.1</b> Hasil pengunduhan protein reseptor Nsp15 PDB ID:6W01.....                                                                                                                                                                                                                                                                              | 46  |
| <b>Gambar 5.2</b> Struktur 2 dimensi senyawa karvakrol (A), Struktur 2 dimensi senyawa timol (B), Struktur 2 dimensi senyawa pembanding lopinavir (C).....                                                                                                                                                                                               | 47  |
| <b>Gambar 5.3</b> Struktur 3 dimensi senyawa karvakrol (A), Struktur 2 dimensi senyawa timol (B), Struktur 2 dimensi senyawa pembanding lopinavir (C).....                                                                                                                                                                                               | 47  |
| <b>Gambar 5.4</b> Reseptor 6W01. ....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 50  |
| <b>Gambar 5.5</b> Hasil deteksi lubang ( <i>cavity</i> ) pada reseptor 6W01 (A) <i>cavity</i> keseluruhan, (B) <i>cavity</i> 1, (C) <i>cavity</i> 2, (D) <i>cavity</i> 3, (E) <i>cavity</i> 4, (F) <i>cavity</i> 5, (G) <i>cavity</i> 6, (H) <i>cavity</i> 7, (I) <i>cavity</i> 8, (J) <i>cavity</i> 9, (K) <i>cavity</i> 10, (L) <i>cavity</i> 11. .... | 53  |
| <b>Gambar 5.6</b> Hasil docking senyawa karvakrol, timol, lopinavir dan native ligand terhadap reseptor 6W01. ....                                                                                                                                                                                                                                       | 60  |
| <b>Gambar 5.7</b> Hasil interaksi asam amino antara reseptor 6W01 dengan (A) native ligand, (B) karvakrol, (C) timol, (D) senyawa pembanding lopinavir .....                                                                                                                                                                                             | 60. |

## DAFTAR TABEL

|                                                                                                                                             |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tabel 4.1</b> Parameter Uji Fisikokimia .....                                                                                            | 37 |
| <b>Tabel 4.2</b> Parameter Prediksi Toksisitas .....                                                                                        | 38 |
| <b>Tabel 4.3</b> Parameter <i>Docking Molecular</i> .....                                                                                   | 39 |
| <b>Tabel 5.1</b> Hasil penentuan energi minimal (kcal/mol) senyawa karvakrol, timol dan lopinavir dengan MMFF94 pada aplikasi Avogadro..... | 48 |
| <b>Tabel 5.2</b> Hasil <i>code SMILES</i> senyawa karvakrol, timol, dan lopinavir dengan <i>ChemDraw Ultra 12.0</i> . ....                  | 50 |
| <b>Tabel 5.3</b> Hasil penentuan sifat fisiokimia berdasarkan hukum lima Lipinski menggunakan aplikasi <i>SwissADME</i> . ....              | 52 |
| <b>Tabel 5.4</b> Hasil validasi reseptor 6W01. ....                                                                                         | 56 |
| <b>Tabel 5.5</b> Hasil <i>docking</i> senyawa kalvakrol, timol, dan lopinavir dengan reseptor 6W01. ....                                    | 58 |
| <b>Tabel 5.6</b> Asam amino yang terlibat dalam ikatan hidrogen pada enzim 6W01..                                                           | 60 |
| <b>Tabel 5.7</b> Asam amino yang terlibat dalam ikatan sterik pada enzim 6W01.....                                                          | 61 |
| <b>Tabel 5.8</b> Prediksi toksisitas menggunakan <i>Protox Online Tool</i> dan <i>PkCSM Online Tool</i> .....                               | 65 |
| <b>Tabel 5.9</b> Hasil uji normalitas <i>Shapiro-Wilk</i> . ....                                                                            | 68 |
| <b>Tabel 5.10</b> Hasil uji <i>Kruskall-Wallis</i> . ....                                                                                   | 79 |
| <b>Tabel 5.11</b> Hasil uji <i>Mann-Whitney</i> . ....                                                                                      | 70 |

## DAFTAR LAMPIRAN

|                                                                                                                                          |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Lampiran 1.</b> Hasil validasi reseptor.....                                                                                          | 84 |
| <b>Lampiran 2.</b> Hasil docking.....                                                                                                    | 85 |
| <b>Lampiran 3.</b> Hasil prediksi toksisitas.....                                                                                        | 86 |
| <b>Lampiran 4.</b> Hasil Uji Normalitas <i>Shapiro-Wilk Rerank Score</i> Senyawa Karvakrol, Timol, dan Lopinavir pada Reseptor 6W01..... | 88 |
| <b>Lampiran 5.</b> Hasil Uji Kruskal-Wallis Rerank Score Senyawa Karvakrol, Timol, dan Lopinavir pada Reseptor 6W01.....                 | 88 |
| <b>Lampiran 6.</b> Hasil Uji Mann-Whitney Rerank Score Senyawa Karvakrol, Timol, dan Lopinavir pada Reseptor 6W01.....                   | 89 |
| <b>Lampiran 7.</b> Lembar persetujuan revisi.....                                                                                        | 90 |

## DAFTAR SINGKATAN

|                  |                                                          |
|------------------|----------------------------------------------------------|
| 2D               | : 2 Dimensi                                              |
| 3D               | : 3 Dimensi                                              |
| Å                | : Amstrong                                               |
| BM               | : Berat Molekul                                          |
| Covid-19         | : <i>Coronavirus disease 2019</i>                        |
| EO               | : <i>Essential Oil</i>                                   |
| HBA              | : <i>Hydrogen Bond Acceptors</i>                         |
| HBD              | : <i>Hydrogen Bond Donors</i>                            |
| HIV              | : <i>Human Immunodeficiency Virus</i>                    |
| LD <sub>50</sub> | : <i>Lethal Dose 50</i>                                  |
| Log P            | : Logaritma Partisi                                      |
| LPV              | : Lopinavir                                              |
| MERS-CoV         | : <i>Middle Resperatory Syndrome Coronavirus</i>         |
| MVD              | : <i>Molegro Virtual Docker</i>                          |
| NSP              | : <i>Non-Structural Protein</i>                          |
| ORF              | : <i>Open Reading Frame</i>                              |
| TPSA             | : <i>Topological Polar Surface Area</i>                  |
| RMSD             | : <i>Root Mean Square Deviciation</i>                    |
| RS               | : <i>Rerank Score</i>                                    |
| SARS-CoV         | : <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus</i>   |
| SARS-CoV-2       | : <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2</i> |
| SWT              | : <i>Subhanahu wa ta'ala</i>                             |
| WHO              | : <i>World Health Organization</i>                       |

## ABSTRAK

Iriana, Rosyida. 2021. Studi *In Silico* Senyawa Karvakrol dan Timol terhadap Reseptor Nsp15 Endoribonuklease (6W01) sebagai Antivirus SARS-CoV-2. Skripsi. Program Studi Farmasi. Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan. Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Pembimbing (I) Prof. Dr. apt. Roihatul Muti'ah, S.F., M.Kes. (II) : apt. Alif Firman Firdausy, S.Farm., M.Biomed

Covid-19 merupakan penyakit yang disebabkan oleh virus SARS-CoV-2. Virus tersebut merupakan jenis coronavirus baru. SARS-CoV-2 tersusun dari protein struktural dan non struktural. Salah satu protein yang digunakan non struktural yang digunakan adalah Nsp15. Protein tersebut bertanggung jawab pada replikasi dan transkripsi virus. Senyawa Karvakrol dan Timol terbukti memiliki aktivitas antivirus yaitu dapat menghambat replikasi dan transkripsi virus RNA. Penelitian ini bertujuan untuk memprediksi sifat fisikokimia, memprediksi toksisitas, dan memprediksi aktivitas antivirus senyawa karvakrol dan timol terhadap reseptor 6W01. Prediksi sifat fisikokimia dilakukan menggunakan aplikasi *SwissADME* dan mengacu ke hukum lima Lipinski. Selanjutnya, kelas toksisitas dilakukan menggunakan aplikasi *pkCSM Online Tool* dan *Protox Online Tool*. Hasil nilai LD<sub>50</sub> dan klasifikasi kelas toksisitas digolongkan menurut GHS. Senyawa karvakrol dan timol termasuk ke dalam kelas toksisitas 4. Prediksi aktivitas antivirus senyawa dilakukan menggunakan aplikasi *Molegro Virtual Docker* (MVD). Reseptor Nsp15 dikatakan valid karena mempunyai nilai RMSD dibawah <2 Å. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kedua senyawa diprediksi memiliki potensi aktivitas antivirus yang baik.

**Kata Kunci:** Karvakrol, Timol, Antivirus, SARS-CoV-2, *Molecular Docking*, *Non Structural Protein 15*.

## ABSTRACT

Iriana, Rosyida. 2021. In Silico Study of Carvacrol and Thymol Compounds on the NSP15 Endoribonuclease (6W01) Receptor as SARS-CoV-2 Antiviral. Thesis. Department of Pharmacy. Faculty of Medicine and Health Sciences. Maulana Malik Ibrahim State Islamic University Malang. Supervisor (I) Prof. Dr. apt. Roihatul Muti'ah, S.F., M.Kes. (II) apt. Alif Firman Firdausy, S.Farm., M.Biomed

Covid-19 is a disease caused by the SARS-CoV-2 virus. The virus is a new type of coronavirus. SARS-CoV-2 is composed of structural and non-structural proteins. One of the non-structural proteins used is Nsp15. These proteins are responsible for viral replication and transcription. Carvacrol and thymol compounds have antiviral activity, inhibit RNA viruses replication and transcription. This study aims to predict physicochemical properties, predict toxicity, and predict the antiviral activity of carvacrol and thymol compounds against 6W01 receptors. Prediction of physicochemical properties is carried out using the SwissADME application and refers to Lipinski's five laws. In addition, the toxicity class used the pkCSM Online Tool and Protox Online Tool applications. Then, the results of the LD50 value and the classification of toxicity were arranged based on GHS. Carvacrol and thymol compounds belong to toxicity class 4. Prediction of antiviral activity of compounds used the Molegro Virtual Docker (MVD) application. The NSP15 receptor is valid because it has an RMSD value below 2. The results showed that both compounds have good potential for antiviral activity.

Keywords: Carvacrol, Thymol, Antivirus, SARS-CoV-2, *Molecular Docking*, *Non-Structural Protein 15*

## البحث مستخلص

إرييانا، رشيداء، 2021. دراسة إين سيليكو من مركبات كارفاكرول Karvakrol وتيمول Timol ضد مستقبلات NSP 15 إندريبونوكلياس Endoribonuklease (6W01) كمضاد للفيروسات سارس-CoV-2. بحث جامعي. قسم الصيدلة، كلية الطب والعلوم الصحية، جامعة مولانا مالك إبراهيم الإسلامية الحكومية بالانق إندونيسيا. المشرفة الأولى : أ.د. رائحة المطيعة، المشرف الثاني : أليف فرمان فردوس الماجستير.

يعدّ كوفيد - 19 مرض سببه فيروس السارس - فيروس الكاف - 2 . هذا الفيروس هو نوع جديد من الفيروس التاجي. يتكون السارس CoV-2 من البروتينات الهيكلية وغير الهيكلية. من البروتينات غير المستخدمة هيكلية المستخدمة هو Nsp15 . وهي بروتين مسؤولة عن تكرار ونسخ الفيروسات. وقد ثبت أن مركبات كارفاكرول وتيمول لديها نشاط مضاد للفيروسات التي تمنع تكرار ونسخ فيروسات الحمض النووي الريبي. ويهدف هذا البحث إلى التوقع بالخصائص الفيزيائية الكيميائية، والتوقع بالسمية، والتوقع بالنشاط المضاد للفيروسات من مركبات كارفاكرول وتيمول ضد مستقبلات 6W01. ثم إجراء التوقع بالخصائص الفيزيائية الكيميائية باستخدام تطبيق SwissADME . ويشير إلى قوانين lipinski الخمسة. وعلاوة على ذلك، يتم إجراء فئات السمية باستخدام pkCSM أداة على الانترنت وتطبيقات أداة بروتكس على الانترنت. وتظهر نتائج قيم LD50 وتصنيف الفئات السمية وفقا لـ GHS . مركبات كاربول والثيول تقع في فئة السمية الأربعة. يتم التوقع بالنشاط لمضاد الفيروسات المركب باستخدام تطبيق Molegro Virtual Docker (MVD) . ويقال إن مستقبلات NSP15 صالحة لأن لديها قيمة RMSD أقل من 2 Å. وأظهرت النتائج أنه من المتوقع أن يكون لكلا المركبين إمكانات جيدة للنشاط كالمضاد للفيروسات.

**الكلمات الأساسية :** كارفاكرول، تيمول، مضاد الفيروس، فيروس السارس - فيروس الكاف - 2، Molecular Docking ، البروتينات غير الهيكلية 15.

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1 Pendahuluan**

Penyakit virus corona atau *Coronavirus Disease* (Covid-19) telah menjadi ancaman bagi kesehatan masyarakat di seluruh dunia. Covid-19 adalah penyakit pernapasan yang menyebabkan demam, kelelahan, batuk kering, nyeri otot, sesak napas dan beberapa kasus menyebabkan pneumonia (Shah *et al.*, 2020). Epidemi dimulai pada Desember 2019 di Wuhan, Cina, dan telah menyebar dengan cepat di seluruh China dan dunia sepanjang periode 2020 telah menjadi pandemi secara global (da Silva *et al.*, 2020). Pada tanggal 11 Februari 2020 WHO mengumumkan bahwa telah terjadi epidemi Covid-19 yang disebabkan oleh virus *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV-2) (WHO). Berdasarkan WHO pada 11 Maret 2020 diperoleh data bahwa Covid-19 telah menjadi pandemi global yang terkonfirmasi di 114 negara di seluruh dunia dengan lebih dari 118.000 kasus dan lebih dari 4000 pasien yang meninggal (Di Gennaro *et al.*, 2020).

Virus ini telah menyebar hingga ke 199 negara. Kematian akibat virus ini telah mencapai 26.494 kasus. Tingkat kematian akibat penyakit ini mencapai 4-5% dengan kematian terbanyak terjadi pada kelompok usia di atas 65 tahun. Indonesia melaporkan kasus pertama pada 2 Maret 2020, yang diduga tertular dari orang asing yang berkunjung ke Indonesia. Kasus di Indonesia pun terus bertambah, ditunjukkan dengan

data yang menyebutkan bahwa hingga tanggal 29 Maret 2020 telah tercatat sebanyak 1.115 kasus dengan angka kematian mencapai 102 jiwa. Patogenesis infeksi Covid-19 belum diketahui seutuhnya. Analisis filogenetik menunjukkan Covid-19 merupakan bagian dari subgenus *Sarbecovirus* dan genus *Betacoronavirus*. Penelitian lain menunjukkan protein (S) memfasilitasi masuknya virus corona ke dalam sel target dengan mengikat reseptor seluler yang spesifik. Penelitian hingga saat ini menunjukkan kemungkinan proses masuknya Covid-19 ke dalam sel mirip dengan SARS. Hal ini didasarkan pada kesamaan struktur 76% antara SARS dan Covid-19 (Handayani, Diah, Dwi Rendra Hadi, Fathiyah Isbaniah, Erlina Burhan, 2020).

*Coronavirus* adalah virus RNA untai tunggal sebagai bahan nukleat, dengan ukuran panjang mulai dari 26 hingga 32kbs dengan ukuran partikel 120-160 nm (Shereen *et al.*, 2020). Virus ini utamanya menginfeksi hewan, termasuk di antaranya adalah kelelawar dan unta. Sebelum terjadinya wabah Covid-19, ada 6 jenis coronavirus yang dapat menginfeksi manusia, yaitu *alphacoronavirus* 229E, *alphacoronavirus* NL63, *betacoronavirus* OC43, *betacoronavirus* HKU1, *Severe Acute Respiratory Illness Coronavirus* (SARS-CoV), dan *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus* (MERS-CoV)(Susilo, 2020). Hingga saat ini belum tersedia obat untuk pasien Covid-19 termasuk antivirus dan vaksin. *National Health Commission* (NHC) China telah meneliti beberapa obat yang berpotensi dapat mengatasi Covid-19, antara lain interferon alfa (IFN, $\alpha$ ), lopinavir/ritonavir (LPV/r), ribavirin (RBV), klorokuin fosfat (CLQ/CQ), remdesvir dan umifenofir (arbidol)(

Susilo, 2020). Beberapa penelitian juga menggunakan tanaman herbal yang dianggap sebagai sumber yang baik untuk senyawa antivirus terhadap berbagai virus termasuk SARS-CoV-2 (Covid-19) (Borkotoky & Banerjee, 2020).

Virus memiliki protein structural dan non structural. Protein structural terdiri atas spike atau *spicule* (S), *envelope* (E), *membrane* (M), *nucleoprotein* (N), dan protein aksesori (Wrapp et al., 2020) selain protein structural ada 16 protein non structural yang dikode oleh ORF (Fitriani, 2020). Salah satu protein nonstructural dari virus yang digunakan adalah Nsp15 yang merupakan Endoribonuklease spesifik-uridilat RNA nidoviral (NendoU) dan memiliki domain katalitik C-terminal, yang spesifik untuk uridine yang bekerja pada RNA untai tunggal dan ganda. Penelitian lain menyebutkan bahwa daerah di sekitar asam sitrat pada Nsp15 dianggap sebagai sisi aktif. Selain itu dalam kasus endoribonuklease Nsp15, lokasi pengikatan dipilih di daerah sekitar ligan ko-kristal (Sinha et al., 2020).

Tanaman merupakan salah satu keanekaragaman hayati yang sangat beragam dan melimpah. Indonesia diperkirakan memiliki 30.000 jenis tanaman dari 40.000 jenis yang tersebar di seluruh dunia. Sekitar 9.600 di antaranya dilaporkan sebagai tanaman obat dan sekitar 300 jenis tanaman sudah digunakan sebagai obat tradisional (Roslizawati et al., 2013). Keanekaragaman hayati tumbuhan obat yang dimiliki Indonesia merupakan sumber daya alam yang cukup potensial untuk dimanfaatkan dan dikembangkan oleh masyarakat sebagai bahan baku obat tradisional (Wasito, 2008).

Secara tersirat, kegunaan berbagai macam tanaman sebagai obat yang bermanfaat bagi manusia telah tercantum pada Al-Quran surat Al-An'am ayat 99:

وَهُوَ الَّذِي أَنْزَلَ مِنَ السَّمَاءِ مَاءً فَأَخْرَجْنَا بِهِ نَبَاتَ كُلِّ شَيْءٍ فَأَخْرَجْنَا مِنْهُ خَضِرًا نُخْرِجُ  
مِنْهُ حَبًّا مُتَرَاكِبًا وَمِنَ النَّخْلِ مِنْ طَلْعِهَا قِنْوَانٌ دَانِيَةٌ وَجَنَّاتٍ مِّنْ أَعْنَابٍ وَالزَّيْتُونَ وَالرُّمَّانَ  
مُشْتَبِهًا وَغَيْرَ مُتَشَابِهٍ انظُرُوا إِلَى ثَمَرِهِ إِذَا أَثْمَرَ وَيَنْعِهِ إِنَّ فِي ذَلِكُمْ لَآيَاتٍ لِّقَوْمٍ  
يُؤْمِنُونَ ٩٩

Artinya: “Dan Dia yang telah menurunkan air dari langit, lalu Kami tumbuhkan dengan air itu segala macam tumbuh-tumbuhan maka Kami keluarkan dari tumbuh-tumbuhan itu tanaman yang menghijau. Kami keluarkan dari tanaman yang menghijau itu butir yang banyak; dan dari mayang korma mengurai tangkai-tangkai yang menjulai, dan kebun-kebun anggur, dan (Kami keluarkan pula) zaitun dan delima yang serupa dan yang tidak serupa. Perhatikanlah buahnya di waktu pohonnya berbuah dan kematangannya. Sesungguhnya pada yang demikian itu ada tanda-tanda bagi kaum yang beriman. (QS. Al-An'am:99)”

Berdasarkan ayat tersebut, Shihab (2002) mengatakan bahwasanya buah berkembang melalui beberapa tahapan salah satunya pada fase kematangan. Ketika suatu buah mencapai fase kematangan, terdapat komposisi zat gula, minyak, protein, berbagai zat karbohidrat dan zat tepung yang berguna bagi tumbuhan ataupun manusia. Berkat kemajuan ilmu pengetahuan yang ada saat ini, dapat dibuktikan betapa luar biasanya segala sesuatu yang diciptakan Allah SWT. Pada bagian akhir ayat ini

disebutkan "*Unzhurû ilâ tsamarihi idzâ atsmara wa yan'ih*" (amatilah buah- buahan yang dihasilkannya), perintah ini secara tidak langsung mendorong manusia untuk mempelajari setiap kandungan yang ada dalam tumbuhan (Shihab, 2002). Oleh karena itu, sebagai salah satu implementasi dari ayat di atas maka seorang farmasis dapat mengambil manfaat dengan mempelajari tumbuh-tumbuhan sebagai bahan obat atau menggunakan senyawa senyawa yang bermanfaat sebagai obat.

Berdasarkan tafsir di atas, dapat dilihat bahwa tumbuh-tumbuhan yang diciptakan Allah SWT mengandung berbagai macam komponen yang bermanfaat bagi manusia, salah satunya sebagai obat. Dalam penelitian Setzer (2016) menyebutkan bahwasanya senyawa karvakrol dan timol telah menunjukkan penghambatan terhadap virus tipe A (H1N1) dan memiliki aktivitas antivirus terhadap virus parainfluenza tipe 3 sedangkan pada penelitian Meneses et al., (2009) menyebutkan bahwasanya senyawa karvakrol dan timol telah terbukti sebagai penghambat HIV dan antivirus *Yellow Fever Virus*. Tumbuhan yang mengandung senyawa yang sama berupa senyawa karvakrol dan timol antara lain *Thymus vulgaris*, *Origanum vulgare* dan *Satureja hortensis* yang dimana senyawa itu dapat dijadikan sebagai obat anti virus. Hal ini mendorong peneliti untuk lebih memanfaatkan tumbuhan obat sebagai penelitiannya. Dari ketiga tanaman tersebut, kandungan minyak atsirinya dikenal mampu menghambat virus. Minyak atsiri atau *Essential Oil* (EO) terdiri dari campuran kompleks fitokimia mudah menguap dari berbagai kelas termasuk monoterpen, seskuiterpen, dan fenilpropanoid. Banyak peneliti telah mempelajari sifat antibakteri, antijamur, antioksidan, dan antivirus dari

EO. EO terbukti aktif melawan berbagai macam virus, seperti virus *influenza*, human *herpesviruses*, *human immunodeficiency virus*, virus demam kuning, dan flu burung (Asif *et al.*, 2020).

Beberapa pendekatan lain juga dikembangkan untuk menemukan senyawa baru yang efektif dalam menangani Covid-19, salah satunya dengan melakukan metode komputasi, pemilihan metode ini dikarenakan proses pengumpulan data yang cepat dan efisien dengan hal yang dapat dipertanggungjawabkan. Metode ini sangat berguna dalam penemuan obat baru dengan memanfaatkan media komputasi atau disebut juga *in silico* (Trott, 2010) Uji *in silico* dilakukan dengan melakukan docking molekul yang akan diprediksi aktivitasnya dengan sel target yang dipilih. *Molecular docking* adalah suatu upaya untuk menselaraskan antara ligan yang merupakan molekul kecil ke dalam sel target yang merupakan molekul protein yang besar (Jensen, 2007). Tujuan metode *molecular docking* atau penambatan molekular yaitu memprediksi model ikatan dari ligan yang diketahui aktif, pencarian ligan baru menggunakan *in silico screening* atau *virtual screening* dan memprediksi afinitas ikatan dari beberapa seri senyawa aktif (Leach *et al.*, 2006). Keunggulan dari *in silico* sendiri yaitu biaya dan waktu yang dikeluarkan untuk proses desain senyawa dengan menggunakan komputer relatif sedikit dan dapat diperoleh lebih banyak model senyawa baru dengan biaya relatif murah dan mudah dilakukan (Ruslin, Nindy Rachma Az Yana, 2020) .

Berdasarkan uraian di atas, penelitian mengenai *in silico* senyawa karvakrol dan timol terhadap reseptor Nsp15 Endoribonuklease (PDBid: 6W01) penting dilakukan untuk mengetahui sifat fisikokimia, potensi senyawa tersebut sebagai antivirus SARS-CoV-2 dan sifat toksisitasnya. Adanya penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat sebagai informasi mengenai potensi senyawa karvakrol dan timol serta solusi dalam pemilihan terapi pada Covid-19.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang di atas, rumusan masalah dalam penelitian ini yaitu:

1. Bagaimana prediksi toksisitas senyawa Karvakrol dan Timol secara *in silico*?
2. Apakah terjadi interaksi senyawa Karvakrol dan Timol terhadap reseptor Nsp15 Endoribonuklease (PDB ID:6W01) secara *in silico*?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

Berdasarkan rumusan masalah diatas, maka tujuan dari penelitian ini adalah:

1. Mengetahui toksisitas senyawa Karvakrol dan Timol secara *in silico*
2. Mengetahui interaksi senyawa Karvakrol dan Timol terhadap reseptor Nsp15 Endoribonuklease (PDB ID:6W01) secara *in silico*

## **1.4 Manfaat Penelitian**

Manfaat dari penelitian ini yaitu memberikan informasi dan bukti ilmiah mengenai sifat fisikokimia, toksisitas serta potensi senyawa Karvakrol dan Timol

sebagai antivirus SARS-CoV-2 secara *in silico* melalui reseptor Nsp15 Endoribonuklease (PDB ID:6W01).

### 1.5 Batasan Masalah

Batasan masalah pada penelitian ini, antara lain:

1. Ligan (senyawa) yang digunakan yaitu senyawa Karvakrol dan Timol
2. Reseptor (Protein target) SARS-CoV-2 yang digunakan yaitu reseptor Nsp15 Endoribonuklease (PDB ID: 6W01)
3. Pembanding yang digunakan adalah Lopinavir
4. Uji *In Silico* ligan (senyawa) Karvakrol dan Timol dengan reseptor (protein target) Nsp15 (PDB ID: 6W01) dan menggunakan aplikasi *Molegro Virtual Docker 6.0*
5. Parameter docking molekular yang digunakan meliputi *Rerank Score*, nilai RMSD, ikatan hidrogen, ikatan sterik dan jarak ikatan.
6. Parameter kelas toksisitas LD<sub>50</sub> menggunakan *Protox online tool*, *Amestoxicity*, *Skin sensitization* dan *Hepatotoxicity* menggunakan *pkCSM online tools*
7. Parameter prediksi sifat fisikokimia berupa Berat Molekul (BM), logaritma koefisien partisi (Log P), *Hydrogen Bond Acceptors* (HBA), *Hydrogen Bond Donors* (HBD), *Topological Polar Surface Area* (TPSA), dan jumlah ikatan atom yang dapat berotasi (Torsion) menggunakan aplikasi SwissADME.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1. *In Silico*

##### 2.1.1. Metode *In Silico* (*Molecular Docking*) dalam Perspektif Islam

Metode *in silico* merupakan metode yang sekarang sering digunakan sebagai penemuan dan pengembangan suatu obat. Metode ini termasuk cara yang sangat efektif dalam menghemat biaya dan waktu dalam mengidentifikasi senyawa baru. Informasi kimia pada metode *in silico* dapat dengan mudah diintegrasikan ke dalam proses penemuan obat yang modern (Bleicher *et al.*, 2003). Kemajuan teknologi seperti computer pada saat ini dapat menjadi salah satu cara untuk dilakukan penemuan dan penelitian obat baru. Penemuan obat baru dengan metode *in silico* ini belum ada dizaman nabi namun Allah SWT memerintahkan untuk selalu berfikir dan berilmu sehingga dapat memahami ilmu pengetahuan baru. Salah satunya pada Al-Qur'an Surah Al-Ankabut ayat 43:

 وَلَئِكَ الْأَمْثَلُ نَضْرِبُهَا لِلنَّاسِ وَمَا يَعْقِلُهَا إِلَّا الْعَالِمُونَ

Artinya: “Dan perumpamaan-perumpamaan ini Kami buat untuk manusia, dan tiada yang akan memahaminya kecuali mereka yang berilmu.”(QS. Al-Ankabut:43).

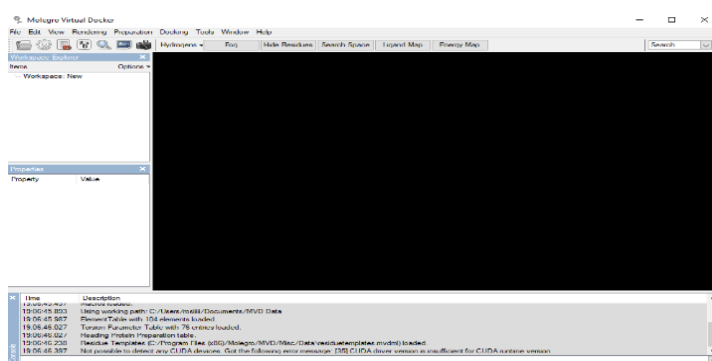
Makna dari ayat ini menurut Tafsir Jalalain adalah (Dan perumpamaan-perumpamaan ini yang ada dalam Qur'an (Kami buat) Kami jadikan (untuk

manusia; dan tiada yang memahaminya) yang mengerti akan perumpamaan-perumpamaan ini (kecuali orang-orang yang berilmu) yakni, orang-orang yang berpikir. Ilmu pengetahuan dan teknologi dalam islam dipandang sebagai kebutuhan manusia dan sebagai bagian pelaksanaan kewajiban manusia sebagai makhluk yang berakal (Muslimin, 2014).

Metode pengujian yang digunakan pada suatu kondisi ke dalam simulasi komputer dengan menggunakan program tertentu disebut metode *in silico* (Hardjono, 2016). *Molecular docking* telah memberikan kontribusi yang sangat penting dalam proses penemuan obat. Merancang dan mengembangkan obat baru baik yang berasal dari bahan alam maupun sintesis, memerlukan Teknik untuk menentukan dan memprediksi sifat fisika kimia molekul obat dan mengetahui gambaran senyawa dalam berinteraksi dengan reseptor (Schlick, 2010).

## 2.1.2. Aplikasi Penunjang

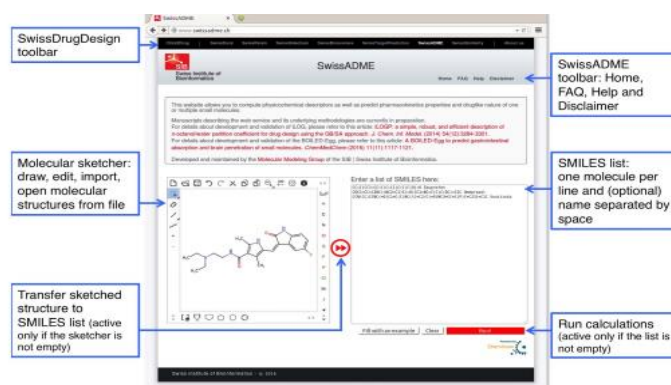
### 2.1.2.1 Molegro Virtual Docker



**Gambar 2.1** Tampilan *Molegro Virtual Docker* (MVD)

*Molegro Virtual Docker* adalah aplikasi yang terintegrasi untuk memprediksi interaksi antara reseptor dengan ligan. Selama proses docking penentuan ligan dengan geometri yang optimal ditampilkan dengan adanya ligan yang fleksibel pada aplikasi ini. Program *Molecular Virtual Docker* ini digunakan karena ketepatan akurasi docking MVD terbukti lebih baik dari program docking yang sejenisnya dengan presentase MVD 87%, Glide 82%, Surflex 75%, Flex 58% (Thomsen & Christensen, 2006).

### 2.1.2.2 SwissADME



**Gambar 2.2** Tampilan SwissADME (Daina *et al.*, 2017)

SwissADME adalah aplikasi online yang dapat diakses secara gratis dan dilengkapi dengan physicochemical descriptor yang digunakan untuk memprediksi aktivitas suatu senyawa berdasarkan strukturnya. Dibandingkan dengan aplikasi berbasis website gratis lain untuk analisis ADME dan farmakokinetik, SwissADME memiliki kelebihan yaitu: metode masukan yang berbeda, dapat menghitung beberapa molekul sekaligus, dan kemungkinan untuk menampilkan, menyimpan, dan berbagai hasil per molekul individu atau melalui grafik yang intuitif dan interaksi. Keunggulan

ini dapat digunakan dalam pengembangan obat baru untuk memprediksi aktivitasnya berdasarkan sifat fisikokimianya (Daina *et al.*, 2017)

#### **2.1.2.3 pkCSM Online Tool**

Pendekatan melalui metode *in silico* telah dikembangkan untuk memprediksi sifat farmakokinetik dan toksisitas senyawa dari struktur kimianya. Hal ini dikarenakan interaksi antara farmakokinetik, toksisitas, dan potensi sangat penting untuk mengetahui efektivitas suatu obat. pkCSM Online Tool adalah aplikasi gratis untuk pengoptimalan farmakokinetik dan toksisitas. Aplikasi ini memiliki kemampuan yang baik untuk menangani kumpulan data yang besar dan telah menyusun data toksisitas tikus lebih dari 10.000 molekul dan mengklasifikasi metabolisme hingga 18.000 senyawa (Pires *et al.*, 2015).

#### **2.1.2.4 Protein Data Bank (PDB)**

Protein Data Bank adalah kumpulan struktur 3 dimensi protein, DNA dan molekul kompleks lainnya yang telah dipublikasikan dan ditentukan secara eksperimen dengan menggunakan *X-Ray crystallography* atau *NMR spectroscopy*. Sumber utama untuk data struktur protein terdapat pada PDB yang tersedia dalam situs <https://www.rcsb.org/search>. Situs ini dibuat oleh *Research Collaboratory for Structural Bioinformatics* (RCSB), dan dapat dinyatakan sebagai arsip data struktural tunggal di dunia (Daina *et al.*, 2017).

#### **2.1.2.5 *Protox online tool***

*Server web Protox-II* memberikan beberapa keunggulan dibandingkan model komputasi yang ada. *Server web Protox*, mencakup pengetahuan target kimia dan molekul. Skema prediksi dari web ini diklasifikasikan ke dalam berbagai tingkat toksisitas seperti toksisitas oral, toksisitas organ (hepatotoksitas), titik akhir toksikologi (seperti mutagenisitas, karsinotoksitas, sitotoksitas dan imunotoksitas), jalur toksikologis dan target toksisitas. Hal tersebut dapat memberikan wawasan tentang mekanisme molekuler terkait dengan respon toksisitas. *Protox-II* versi baru menggabungkan kesamaan molekul, berbasis farmakofor, kecenderungan fragmen, fitur yang paling umum dan model pembelajaran mesin untuk prediksi berbagai titik akhir toksisitas (Banerje *et al.*, 2018).

### **2.2. Ikatan Obat-Reseptor**

#### **2.2.1. Ikatan Kovalen**

Ikatan kovalen adalah ikatan yang terbentuk karena pemakaian elektron secara bersama-sama, dengan adanya pemakaian elektron bersama maka akan mencapai jumlah oktetnya (Patrick, 2001). Ikatan kovalen merupakan ikatan kimia paling kuat. Dengan ikatan yang kuat ini pada suhu normal ikatan bersifat irreversible dan hanya dapat dipecah bila ada pengaruh katalisator enzim tertentu. Interaksi obat-reseptor melalui ikatan kovalen menghasilkan kompleks yang cukup stabil, dan sifat ini dapat digunakan untuk tujuan pengobatan tertentu (Siswandono, 2016)

### **2.2.2. Ikatan Ionik**

Ikatan ionik adalah ikatan yang dihasilkan oleh daya tarik menarik elektrostatis antara ion-ion yang muatannya berlawanan. Kekuatan tarik menarik akan makin berkurang bila jarak antar ion makin jauh dan pengurangan tersebut berbanding terbalik dengan jaraknya (Siswandono, 2016)

### **2.2.3. Ikatan Hidrogen**

Ikatan hidrogen adalah interaksi elektrostatis antara gugus donor yang bersifat asam lemah dengan atom dari suatu reseptor yang membentuk pasangan elektron bebas. Ikatan hidrogen ini terbentuk antara molekul internal lainnya (dalam polipeptida) atau antara molekul internal dan air. Ikatan hidrogen merupakan ikatan utama untuk menjaga stabilitas protein (Voet and Judith, 2011).

### **2.2.4. Ikatan *Van der Waal's***

Ikatan *Van der Waal's* yaitu ikatan yang bersifat lemah yang dihasilkan dari interaksi antar molekul. Fluktuasi acak dalam densitas elektron menyebabkan terjadinya interaksi *van der waal's* sehingga terbentuk daerah yang banyak elektron dan sedikit elektron. Daerah yang sedikit elektron akan ditarik ke daerah yang kaya elektron (Patrick, 2001).

### **2.2.5. Interaksi Ion-Dipol dan Dipol-Dipol**

Interaksi ini terjadi jika ada perbedaan keelektronegatifan atom C dengan atom yang lain, seperti O dan N yang akan membentuk distribusi elektron tidak simetris atau dipol yang mempunyai kemampuan untuk membentuk ikatan dengan ion atau dipol lainnya, baik yang mempunyai daerah kerapatan elektron yang tinggi maupun rendah. Gugus yang mempunyai fungsi dipolar meliputi gugus karbonil, ester, eter, amida, dan nitril. Gugus-gugus tersebut sering dijumpai pada senyawa berstruktur spesifik (Siswandono, 2016)

### **2.2.6. Ikatan Hidrofobik**

Ikatan hidrofobik disebabkan oleh adanya gaya tertentu, sehingga susunan senyawa non polar harus meminimalkan kontakannya dengan air atau senyawa amphipatik, membentuk struktur seperti misel di dalam air. Protein yang membentuk misel sebagian besar rantai sampingnya yang bersifat non polar akan menjauhi kontak dengan air, maka adanya interaksi hidrofobik dapat mendukung kestabilan suatu protein (Voet and Judith, 2011).

### **2.2.7. Transfer Muatan**

Kompleks yang terbentuk antara dua molekul melalui ikatan hidrogen merupakan kasus khusus dari fenomena umum kompleks donor-aseptor, yang distabilkan melalui daya Tarik menarik elektrostatik antara molekul donor elektron dan molekul aseptor elektron. Kompleks transfer muatan dikelompokkan menjadi dua yaitu

senyawa yang berfungsi sebagai donor elektron dan sebagai aseptor elektron. Makromolekul sistem biologis yang bekerja sebagai komponen reseptor mempunyai gugus protein atau asam amino yang dapat membentuk omplek melalui transfer muatan yaitu a. sebagai donor elektron, b. Sebagai aseptor elektron, c. Sebagai donor dan aseptor elektron (Siswandono, 2016)

## **2.3. Tinjauan Covid-19**

### **2.3.1. Sejarah Coronavirus**

*Coronavirus* mempunyai sejarah yang panjang. Virus ini diketahui berada di tubuh manusia pada penelitian yang dilakukan oleh David Tyrrell dan Bynoe pada tahun 1960-an. Saat itu, mereka mengajak beberapa ahli virologi di Inggris untuk meneliti virus yang ditemukan pada manusia dan sejumlah binatang. Bahkan, beberapa virus ternyata dapat menular dari hewan ke manusia. Jenis virus ini kemudian disebut sebagai virus zoonotic. Nama *corona* berasal dari bahasa Latin “corona” dan Yunani “korone” yang bermakna mahkota atau lingkaran cahaya. Hal ini karena bentuk virus seperti mahkota ketika dilihat di mikroskop (Anies, 2020). Dan, yang pertama kali dilaporkan adalah *coronavirus* yang menyebabkan penyakit *infectious bronchitis virus* (IBV) pada ayam dan dua coronavirus lainnya yang menginfeksi rongga hidung manusia penderita flu biasa. Selanjutnya kedua coronavirus yang menginfeksi rongga hidung manusia penderita flu biasa tersebut, masing-masing disebut *human coronavirus 229E* dan *human coronavirus OC43*. Sejak itu, beberapa anggota famili *coronavirus* yang lain berhasil diidentifikasi, antara lain: SARS-CoV pada 2003,

HCoV NL63 pada 2005, MERS-CoV pada 2012, dan 2019-nCoV (virus 2019-nCoV tersebut sekarang dikenal dengan nama SARS-CoV-2) di Wuhan, Tiongkok pada 2019. Pada umumnya, *coronavirus-coronavirus* tersebut (SARS-CoV, HCoV NL63, MERS-CoV dan SARS-CoV-2) mengakibatkan infeksi berat pada saluran pernapasan manusia (Wasito dan Wuryastuti, 2020)

### 2.3.2. SARS-CoV-2

*Coronavirus* merupakan virus RNA untai tunggal yang dapat menginfeksi berbagai inang termasuk unggas, hewan liar, dan spesies mamalia termasuk manusia (Decaro *et al.*, 2010). SARS-CoV-2 menggunakan beberapa protein struktural dan nonstruktural untuk pengikatan reseptor, replikasi, dan penyebaran sel ke sel (Borkotoky & Banerjee, 2020). Virus ini memiliki ukuran partikel 120-160 nm. Mereka termasuk dalam subfamili *Orthocoronavirinae* di bawah keluarga *Coronaviridae*, dan diklasifikasikan menjadi empat genus diantaranya yaitu *Alphacoronaviruses* (a), *Betacoronaviruses* (b), *Gammacoronaviruses* (g), dan *Deltacoronaviruses*. Virus ini utamanya menginfeksi hewan, termasuk di antaranya adalah kelelawar dan unta. Sebelum terjadinya wabah Covid-19, ada 6 jenis coronavirus yang dapat menginfeksi manusia, yaitu *alphacoronavirus* 229E, *alphacoronavirus* NL63, *betacoronavirus* OC43, *betacoronavirus* HKU1, *Severe Acute Respiratory Illness Coronavirus* (SARS-CoV), dan *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus* (MERS-CoV) (Ren *et al.*, 2020).

Berikut adalah pengelompokan coronavirus berdasarkan hierarki atau tingkatan (taksonomi *coronavirus*) menurut Wasito dan Wuryastuti (2020):

Ordo : Nidovirales

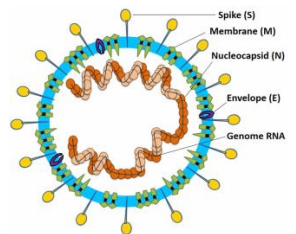
Famili : Coronaviridae

Subfamili : Orthocoronavirinae

Filum : Incertae sedis

Genus : Betacoronavirus

Spesies: Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus



**Gambar 2.3** Struktur Virus SARS-CoV-2 (Li *et al.*, 2020)

Semua coronavirus mengandung gen spesifik di daerah ORF1 yang mengkode protein untuk replikasi virus, pembentukan nukleokapsid, dan pembentukan spikes. Glikoprotein spikes pada permukaan luar bertanggungjawab atas perlekatan dan masuknya virus ke sel inang. *Receptor binding domain* (RBD) melekat di antara virus, oleh karena itu virus ini dapat menginfeksi beberapa host (Shereen *et al.*, 2020). Spike protein yang terdapat pada envelope berfungsi untuk memediasi masuknya coronavirus

ke dalam sel host dengan mengikat reseptor inang dan kemudian menggabungkan membran virus dan inang. Telah dilaporkan bahwa SARS-CoV-2 menggunakan host reseptor yang sama dengan SARS-CoV untuk masuk ke dalam sel yaitu *human Angiotensin Converting Enzyme* (hACE2). Analisis reseptor- binding domain (RBD) dari S protein SARS-CoV dan SARS-CoV-2 mengungkapkan adanya afinitas pengikatan yang serupa (Wan *et al.*, 2020).

### **2.3.3. Penyebaran dan Penularan**

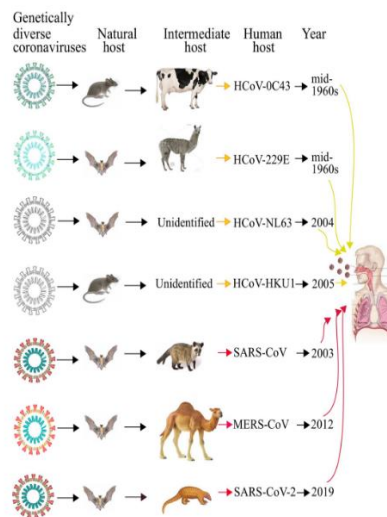
Covid-19 telah menyebar ke berbagai negara, virus ini menyerang saluran pernapasan yang menyebabkan demam, kelelahan, batuk kering, nyeri otot, sesak napas dan beberapa kasus menyebabkan pneumonia (Shah *et al.*, 2020). Pada kasus sebelumnya yaitu epidemi SARS yang muncul pada November 2002 diketahui disebabkan oleh virus corona yang berasal dari luwak dan MERS yang muncul pada tahun 2012 diketahui kuat dugaan oleh virus corona dari unta dan akhirnya menjadi epidemi (Anies, 2020). Namun pada studi genetic menunjukkan bahwa kelelawar adalah reservoir host pada SARS-CoV dan MERS-CoV. Sebelum virus menyebar ke hewan lainnya dan akhirnya menginfeksi ke manusia, hal itu dilandaskan sebagian besar CoV kelelawar merupakan sumber gen dari alpha-Cov dan beta-CoV (Yi *et al.*, 2020).

Sebenarnya, virus corona jarang sekali berevolusi dan menginfeksi manusia dan menyebar ke individu lainnya. Namun Covid-19 menjadi bukti nyata jika virus ini bisa menyebar dari hewan ke manusia. Bahkan, kini penularannya bisa dari manusia

ke manusia. Secara umum, kebanyakan virus corona menyebar seperti virus lain sebagai berikut (Anies, 2020):

1. Percikan air liur (droplet) orang yang terinfeksi (batuk dan bersin)
2. Menyentuh tangan atau wajah orang terinfeksi
3. Menyentuh mata, hidung, atau mulut setelah memegang barang yang terkena percikan air liur orang yang terinfeksi
4. Tinja atau feses (jarang terjadi)

Menurut Lai et al., (2020), Infeksi SARS-CoV-2 dilaporkan ditularkan langsung dari orang ke orang seperti kebanyakan virus pernapasan melalui kontak dekat dengan orang yang terinfeksi atau melalui droplets (aerosol) yang dihasilkan ketika orang yang terinfeksi batuk atau bersin. Droplet ini dihirup untuk mencapai paru-paru. Virus dapat ditularkan secara tidak langsung melalui menyentuh permukaan atau benda yang sebelumnya terkontaminasi dengan virus dan kemudian menyentuh wajah, mata, atau mulut.



**Gambar 2.4** Reservoir Host Coronavirus (Mittal *et al.*, 2020)

Untuk masa inkubasinya, Covid-19 memerlukan rata-rata 5-6 hari, hingga 14 hari. Orang yang terinfeksi dapat langsung menularkan sampai dengan 48 jam sebelum gejala (presimptomatik) dan sampai dengan 14 hari setelah gejala. Sebuah studi melaporkan bahwa 12,6% menunjukkan penularan presimptomatik. Oleh karena itu, penting untuk mengetahui periode presimptomatik karena memungkinkan virus menyebar melalui droplet atau kontak dengan benda yang terkontaminasi. Sebagai tambahan, bahwa terdapat kasus konfirmasi yang tidak bergejala (asimptomatik). Meskipun resiko penularan sangat rendah, masih ada kemungkinan kecil untuk menjadi penularan (Anies, 2020).

## 2.4. Tinjauan Tanaman dan Senyawa

### 2.4.1. Tanaman *Thymus vulgaris*

#### **Klasifikasi tanaman**

Division : Magnoliophyta

Class : Magnoliopsida

Sub Class : Asteridae

Ordo : Lamiales

Family : Lamiaceae

Genus : *Thymus*

Species : *Thymus vulgaris* L (Cronquist, 1981)



**Gambar 2.5** Tanaman *Thymus vulgaris*

### **Kandungan Kimia**

Minyak atsiri terpenoid: 1,8-sineol, kamfor, citral, karvon, timol, karvakrol, asam lemak: linoleat, linolenat dan asam oleat, saponin triterpen, flavonoid, asam ursolat, asam kafeat, tanin dan resin (de Guzman dan Siemonsa, 1999). Perbedaan lingkungan tumbuh tanaman timi dapat mempengaruhi perbedaan jenis dan jumlah komponen kimia yang dikandungnya. Minyak atsiri timi yang ditanam di India mengandung 48 komponen bahan aktif. Dengan menggunakan gas chromatography, pada minyak atsiri timi tersebut terdeteksi 36 jenis komponen bahan aktif. Minyak atsiri pada timi mengandung 98,63% komponen kimia utama, diantaranya terdapat thymol (61,6%), p-cymene (11,2%), <sup>3</sup>-terpinene (7,4%), methyl thymol (3,9%), methyl carvacrol (3,3%), dan <sup>2</sup>-caryophyllene (2,3%). Sementara itu, timi yang ditanam di Iran terdeteksi mengandung 42 komponen kimia minyak atsiri timi (99,06%), yang terdiri dari komponen kimia utama thymol (60,54%), <sup>3</sup>-terpinene (9,47%), p-cymene (8,54%), carvacrol (3,33%), dan terpinolene (3,13%). Di Inggris, minyak atsiri timi terdeteksi mengandung 42 komponen bahan kimia (99,51%), yang terdiri dari komponen utama thymol (45,21%), p-cymene (12,90%), <sup>3</sup>-terpinene (8,07%), carvacrol (5,15%), linalool (3,43%), dan <sup>2</sup>-caryophyllene (2,45%) (Rahardjo *et al.*, 2014).

### **Aktivitas Antivirus**

*Thymus vulgaris* telah diteliti dan diketahui memiliki potensi sebagai antivirus. Menurut penelitian dari Setzer (2016): Minyak esensial *Thymus vulgaris* (Lamiaceae)

telah menunjukkan 100% penghambatan virus tipe A (H1N1) pada konsentrasi 0,3% sebagai serta 70% penghambatan virus setelah 30 menit terpapar uapnya. Komposisi kimiawi yang dimiliki minyak thyme telah dipelajari secara ekstensif dari koleksi di seluruh dunia, dan setidaknya ada 20 kemotipe berbeda teridentifikasi. Minyak timi yang "khas" adalah timol kemotipe dengan kandungan timol rata-rata 45% (kisaran 31-50%), tetapi juga dengan konsentrasi p-cymene yang signifikan (0,1-26,6%, rata-rata = 15,6%) dan  $\gamma$ -terpinene (hingga 22,8%, rata-rata = 9,3%). Selain itu, masih ada beberapa lainnya kemotipe *T. vulgaris* kaya timol dan / atau carvacrol. Timol telah diidentifikasi sebagai agen anti-influenza. Di Selain itu, timol dan carvacrol menunjukkan antitusif aktivitas, sementara timol telah menunjukkan aktivitas antivirus terhadap virus parainfluenza tipe 3

#### 2.4.2. Tanaman *Satureja hortensis*

##### Klasifikasi Tanaman

Division : Magnoliophyta

Class : Magnoliopsida

Subclass : Asteridae

Ordo : Lamiales

Family : Lamiaceae

Genus : *Satureja* L.

Species : *Satureja hortensis* L



**Gambar 2.6** Tanaman *Satureja hortensis*

### **Kandungan Kimia**

Minyak atsiri yang diisolasi dari gurih musim panas memiliki komponen utama carvacrol, timol, fenol, dan flavonoid. Beberapa penelitian mengidentifikasi minyak atsiri sebagai komponen utama timol (0,3-28,2%),  $\gamma$ -terpinene (15,30–39%), carvacrol (11–67%), dan p-cymene (3,5–19,6%). Meski sudah jelas perbedaan antara hasil-hasil tersebut, semua penelitian umumnya menunjukkan komponen yang sama dari minyak atsiri (selain komponen utama yang mengidentifikasi keberadaan  $\alpha$ -phellandrene,  $\alpha$ - dan  $\beta$ -pinene, sabinene, terpineol,  $\alpha$ -thujene, dll.). Hasil berbeda yang diperoleh penulis disebabkan oleh variasi musim, faktor iklim, tata cara agronomi, struktur genetik, dll. Demikianlah saat membahas potensi aplikasi minyak esensial atau ekstrak yang diperoleh dari gurih musim panas, setidaknya area panen dan komposisi umum harus disediakan, untuk menyajikan gambaran yang jelas tentang hasil yang ditinjau (Fierascu *et al.*, 2018)

### **Aktivitas Antivirus**

Beberapa peneliti telah menguji aktivitas antimikroba *S. hortensis*, dan hasilnya menunjukkan aktivitas antimikroba yang efektif sehingga dapat digunakan sebagai alternatif kandidat bakteri yang kebal antibiotik sintetis. Dalam penelitian Gavanji *et al.*, (2015), dijelaskan bahwasanya berdasarkan temuan dari penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa minyak atsiri yang diteliti dari *Satureja hortensis* memiliki efek penghambatan yang signifikan terhadap HSV-1 sehingga dapat digunakan sebagai anti-HSV-1 dalam konteks obat kumur herbal dengan  $IC_{50}$  0,008%

### 2.4.3. Tanaman *Origanum vulgare* L.

#### **Klasifikasi Tanaman**

Division :Tracheophyta

Class :Magnoliopsida

Ordo :Lamiales

Family :Lamiaceae

Genus :Origanum L.

Species :*Origanum vulgare* L



**Gambar 2.7** Tanaman *Origanum vulgare* L.

#### **Kandungan Kimia**

Komponen utama dari tanaman oregano adalah timol (40,4%), carvacrol (24,8%) dan p-cymen (16,8%). Minyak esensial juga mengandung sejumlah kecil g-terpinene (1,7%), 1-octen-3-ol (2,1%), borneol (1,2%) dan terpinen-4-ol (2,1%). Hasil serupa dilaporkan untuk oregano asal Yunani. Senyawa a-tocoferol, timol, benzil alkohol, 2-fenil etanol, b-glukosidase dan kompleks meso-tetrafenilporfirin Fe (III) klorida diperoleh juga dari Swiss. Octyl-d-glukopiranosida, garam tripel kalium monopersulfat dan natrium sulfat anhidrat diperoleh dari Jerman (Milos *et al.*, 2000)

### **Aktivitas Antivirus**

Pada penelitian Meneses et al., (2009) menyebutkan bahwa kehadiran minyak esensial dalam media kultur selama 48 jam setelah adsorpsi YFV yang diberi perlakuan pada lapisan tunggal sel Vero meningkatkan efek antivirus. Titer virus benar-benar berkurang dengan adanya *Origanum vulgare* minyak pada 100  $\mu$  g / mL. Komponen utama dalam minyak atsiri yang diekstrak dari tumbuhan adalah terpene dan terpenoid. Beberapa jenis senyawa ini telah terbukti menghambat HIV, dan aktivitas anti-HIV mereka melibatkan penghambatan adsorpsi virus ke sel target, dan menyebabkan inaktivasi reverse transcriptase HIV. Komponen utama minyak esensial yang diuji dalam penelitian ini adalah carvone, carvacrol, limonene dan thymol, dan keberadaan senyawa ini dapat menjelaskan efek virucidal pada YFV.

#### **2.4.4. Tinjauan Senyawa Karvakrol dan Timol**

Karvakrol dan timol adalah fenol yang merupakan turunan monoterpen alami dari cymene. Kedua senyawa ini memiliki peran sebagai komponen minyak atsiri, agen penyedap, agen antimikroba, agrokimia dan agonis saluran TRPA1. Ini berasal dari hidrida p-cymene (PubChem). Timol yang secara kimiawi dikenal sebagai 2-isopropil-5-metilfenol dan Karvakrol yang secara kimiawi dikenal sebagai 5-isopropil-2-metilfenol adalah kristal tak berwarna fenol monoterpen. Selama berabad-abad, itu telah digunakan dalam pengobatan tradisional dan telah terbukti memiliki berbagai sifat farmakologis termasuk antioksidan, pemulungan radikal bebas, anti-inflamasi, analgesik, antispasmodik, antibakteri, aktivitas antijamur, antiseptik dan antitumor

(Meeran *et al.*, 2017). Kedua senyawa tersebut termasuk senyawa yang isomer, maksud dari isomer sendiri adalah molekul dengan rumus yang sama tetapi memiliki atom yang berbeda.

Senyawa Karvakrol dan Timol merupakan golongan monoterpen. Yang dimaksud dengan monoterpenoid adalah senyawa terpenoid yang paling sederhana, terbentuk dari dua unit isopren dan merupakan dua komponen minyak atsiri yang berupa cairan tak berwarna, tidak larut dalam air, mudah menguap dan berbau harum. Monoterpen mempunyai titik didih berkisar 140-180°C (Robinson, 1995). Senyawa dengan golongan monoterpen ini biasa ditemukan di tanaman yang mengandung minyak atsiri.

## **2.5. Tinjauan Reseptor Nsp15 Endoribonuklease (6W01)**

Salah satu protein nonstructural dari virus adalah Nsp15. Nsp15 merupakan Endoribonuklease spesifik-uridilat RNA nidoviral (NendoU) dan memiliki domain katalitik C-terminal, yang spesifik untuk uridine yang bekerja pada RNA untai tunggal dan ganda. Penelitian lain menyebutkan bahwa daerah di sekitar asam sitrat pada Nsp15 dianggap sebagai sisi aktif. Selain itu dalam kasus endoribonuklease Nsp15, lokasi pengikatan dipilih di daerah sekitar ligan ko-kristal (Sinha *et al.*, 2020).

Penelitian telah melaporkan bahwa Nsp15 bertanggung jawab untuk memotong substrat RNA untai ganda (ds) dengan spesifisitas melalui aktivitas Endoribonuklease yang bergantung pada  $Mn^{+2}$ . Situs aktif utama, yang dilestarikan di antara protein

SARS-CoV-2, SARS-CoV dan MERS-CoV terletak di alur dangkal antara dua lembar  $\beta$  yang mengandung enam asam amino utama yaitu. His235, His250, Lys290, Thr341, Tyr343, dan Ser294. Di antara mereka, His235, His250, Lys290 merupakan triad katalitik, His235 berfungsi sebagai asam umum, His250 bertindak sebagai basa, sedangkan Ser294 bersama-sama dengan Tyr343 telah ditemukan untuk mengatur kekhususan U (Kim *et al.*, 2020).

Dalam virus, protein NendoU terdapat di antara virus corona, arterivirus, dan torovirus. Meskipun pada awalnya Nsp15 dianggap berpartisipasi langsung dalam replikasi virus, kemudian ditunjukkan bahwa virus korona yang kekurangan Nsp15 dapat hidup dan bereplikasi, meningkatkan keraguan tentang peran enzim dalam proses itu. Baru-baru ini, diusulkan bahwa aktivitas NendoU dari Nsp15 bertanggung jawab atas gangguan protein dengan respon imun bawaan, meskipun penelitian lain menunjukkan bahwa proses tersebut tidak bergantung pada aktivitas endonuklease. Ada juga saran bahwa Nsp15 menurunkan RNA virus untuk menyembunyikannya dari pertahanan inang (Kim *et al.*, 2020). Oleh karena itu, obat - obatan yang sedang diselidiki, jika menargetkan situs yang dikonservasi kemungkinan dapat memblokir masuknya, replikasi dan proliferasi virus dan dengan demikian dapat menunjukkan spektrum aktivitas yang luas. Nsp15 (PDB ID: 6W01) dihasilkan kotak grid di sekitar ikatan asam sitrat yang memiliki koordinat 63.624, 72.524 dan 28.280 untuk sumbu - x, -y dan -z (Sinha *et al.*, 2020)



**Gambar 2.8** Struktur Nsp 15 endoribonuclease

## **2.6. Senyawa Pembanding Lopinavir (LPV)**

Struktur kristal protease SARS-CoV-2 telah dirilis, memberikan dasar struktural untuk identifikasi obat yang dapat berinteraksi dengan target ini. Desain obat berbantuan komputer dapat memainkan peran-peran penting untuk mengidentifikasi obat aktif baru. LPV menunjukkan aktivitas penghambatan terhadap SARS-CoV-2 protease utama. Peran protein nonstruktural dari virus corona, protease utama, atau mirip 3CLprotease (3CLpro), melibatkan pemrosesan proteolitik dari poliprotein replikasi, dan sangat penting untuk replikasi dan pematangan virus; protease ini berbagi situs pembelahan umum yang serupa di antara virus corona, dan urutan penyelarasan SARS-CoV-2 3CLpro menunjukkan identitas 96,1% dibandingkan dengan SARS-CoV. Coronavirus 3CLpro dianggap sebagai target obat yang menarik untuk pengobatan infeksi virus corona. Dalam studi pusat tunggal retrospektif pertama yang menggambarkan karakteristik klinis dari 98 rawat inap Covid-19 pasien di Korea Selatan, 99% pasien menerima LPV, serta 82% dari pasien sakit kritis dirawat di rumah sakit di Brescia, Italia, bersaksi bagaimana obat antivirus ini telah banyak digunakan

dalam praktik klinis, di seluruh dunia, untuk menghadapi penyakit dramatis ini (Meini *et al.*, 2020).

## 2.7. Hukum Lima Lipinski

Lipinski *et al.*(1997) telah menganalisis 2.245 obat dari data dasar World Drugs Index. Hasil analisis menyimpulkan bahwa senyawa akan sulit diabsorpsi dan permeabilitasnya rendah apabila mempunyai: berat molekulnya lebih besar 500, nilai log koefisien partisi oktanol/air (log P) lebih besar +5; ikatan-H donor (HBD), yang dinyatakan dengan jumlah gugus O-H dan N-H, lebih besar 5; dan ikatan-H aseptor (HBA), yang dinyatakan dengan jumlah atom O dan N, lebih besar 10. Analisis tersebut dikenal sebagai hukum lima Lipinski karena semua nilai merupakan kelipatan dari angka lima. Analisa dengan menggunakan hukum lima Lipinski dapat digunakan untuk membuktikan bahwa senyawa yang diuji mudah diabsorpsi dan mempunyai permeabilitas yang baik. Prediksi sifat fisikokimia seperti: *berat molekul* (BM), *logaritma koefisien partisi oktanol/air* (Log P), jumlah ikatan antar atom yang dapat berotasi (Torsion); *Hydrogen Bond Acceptors* (HBA), *Hydrogen Bond Donors* (HBD), dan *Topological Polar Surface Area* (TPSA) dilakukan dengan menggunakan *pkCSM online tool* (Kesuma *et al.*, 2018).

## 2.8. Toksisitas

Toksisitas merupakan keadaan yang menjadi tanda adanya efek toksik atau racun yang terdapat pada suatu bahan sebagai sediaan *single dose* atau campuran. Uji

toksisitas dikelompokkan menjadi uji toksisitas akut (jangka pendek) dan uji toksisitas jangka panjang (Donatus, 2005). Untuk menentukan toksisitas senyawa dapat dilakukan dengan uji Ames Toxicity, metode yang digunakan secara luas untuk menilai potensi mutagenik senyawa dengan menggunakan bakteri (Kesuma *et al.*, 2018). LD<sub>50</sub> digunakan untuk menilai potensi toksisitas jangka pendek suatu bahan. LD<sub>50</sub> ditetapkan sebagai tanda statistik pada pemberian suatu bahan sebagai dosis tunggal yang dapat menyebabkan kematian 50% hewan uji (Priyanto, 2010).

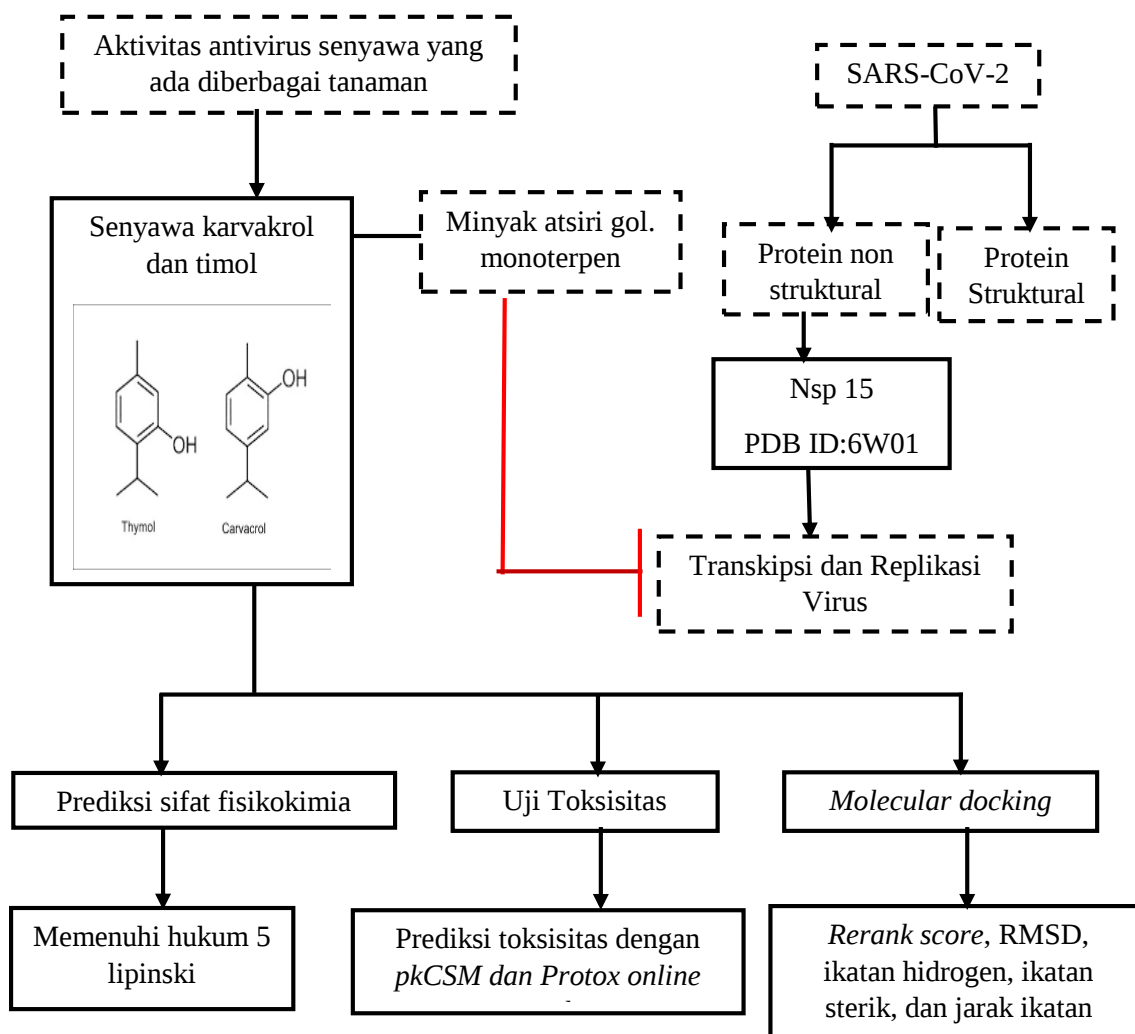
Klasifikasi kelas toksisitas senyawa di dasarkan pada *Globally Harmonized System* (GHS), kelas toksisitas antara lain adalah kelas I: fatal jika tertelan ( $LD_{50} \leq 5$  mg/kg), kelas II: fatal jika tertelan ( $5 < LD_{50} \leq 50$  mg/kg), kelas III: beracun jika tertelan ( $50 < LD_{50} \leq 300$  mg/kg), kelas IV: berbahaya jika tertelan ( $300 < LD_{50} \leq 2000$  mg/kg), kelas V: bisa berbahaya jika tertelan ( $2000 < LD_{50} \leq 5000$  mg/kg), kelas VI: tidak beracun ( $LD_{50} > 5000$  mg/kg) (El-Din *et al.*, 2016).

## BAB III

### KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS

#### 3.1 Kerangka Konseptual

##### 3.1.1 Bagan Kerangka Konseptual



Gambar 3.1 Bagan Kerangka Konseptual

Keterangan:

----- = Pendukung penelitian

⊥ = Menghambat

→ = Alur Penelitian

▭ = Fokus Penelitian

### 3.1.2 Uraian Kerangka Konseptual

*Coronavirus* adalah virus RNA untai tunggal sebagai bahan nukleat, dengan ukuran panjang mulai dari 26 hingga 32kbs dengan ukuran partikel 120-160 nm (Shereen *et al.*, 2020). Virus ini utamanya menginfeksi hewan, termasuk di antaranya adalah kelelawar dan unta. Sebelum terjadinya wabah COVID-19, ada 6 jenis coronavirus yang dapat menginfeksi manusia, yaitu *alphacoronavirus* 229E, *alphacoronavirus* NL63, *betacoronavirus* OC43, *betacoronavirus* HKU1, *Severe Acute Respiratory Illness Coronavirus* (SARS-CoV), dan *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus* (MERS-CoV). Coronavirus yang menjadi etiologi COVID-19 termasuk dalam genus *betacoronavirus* (Susilo *et al.*, 2020). Hingga saat ini belum tersedia obat untuk pasien Covid-19 termasuk antivirus dan vaksin. *National Health Commission* (NHC) China telah meneliti beberapa obat yang berpotensi dapat mengatasi COVID-19, antara lain interferon alfa (IFN, $\alpha$ ), lopinavir/ritonavir (LPV/r), ribavirin (RBV), klorokuin fosfat (CLQ/CQ), remdesvir dan umifenofir (arbidol) (Susilo, 2020). Beberapa penelitian juga menggunakan tanaman herbal yang dianggap sebagai sumber yang baik untuk senyawa antivirus terhadap berbagai virus termasuk SARS-CoV-2 (Covid-19) (Borkotoky & Banerjee, 2020).

Pendekatan melalui penambatan molecular merupakan salah satu upaya dalam menemukan senyawa yang berpotensi menangani infeksi virus Covid-19, pemilihan metode ini dikarenakan proses pengumpulan data yang cepat dan efisien dengan hasil yang dapat dipertanggungjawabkan (Trott, 2010). Pada proses menemukan senyawa

antivirus yang bisa menghambat infeksi Covid-19, dipilih senyawa carvacrol dan timol dengan salah satu aktivitas farmakologinya ialah sebagai antivirus yang terdapat dalam *essential oil* di daun tanaman *Thymus vulgaris*, *Satureja hortensis*, dan *Origanum vulgare*. Komponen minyak atsiri dari senyawa karvakrol dan timol dapat bertindak sinergis atau mempotensiasi agen antivirus lain atau dapat meredakan gejala Covid-19 (da Silva *et al.*, 2020).

Senyawa karvakrol dan timol dilakukan prediksi sifat fisikokimia dengan menggunakan kode \*SMILES (situs SwissADME) sehingga dapat diketahui berat molekul (BM), logaritma koefisien partisi oktanol/air (Log P), *Hydrogen Bond Atom* (HBA), *Hydrogen Bond Donor* (HBD), jumlah ikatan atom yang dapat berotasi (Torsion), dan *Topological Polar Surface Area* (TPSA) untuk mengetahui apakah senyawa tersebut memenuhi hukum 5 lipinski. Selanjutnya, dilakukan uji toksisitas menggunakan *PkCSM online tool* dan *Protox Online Tool* untuk mengetahui toksisitas dan menentukan klasifikasi toksisitas senyawa tersebut.

Senyawa karvakrol dan timol selanjutnya digunakan sebagai ligand dan reseptor Covid-19 yang dipilih untuk dilakukan penambatan molekular adalah Nsp 15 Endoribonuklease dengan PDB ID: 6W01 yang berperan dalam proses replikasi virus. Penyiapan ligand dilakukan dengan menggunakan software *Chem Bio Draw Ultra Versi 12* dan *Chem Bio 3D Ultra Versi 12*. Selanjutnya dilakukan proses docking antara ligand dan reseptor. Perbedaan tempat reseptor akan menimbulkan interaksi dan afinitas yang berbeda yang ditandai dengan ikatan hidrogen, ikatan sterik, interaksi

asam amino pada reseptor serta energi ikatan yang digambarkan dengan nilai *Rerank Score* (RS).

### **3.1.3 Hipotesis Penelitian**

Berdasarkan kerangka konsep diatas dapat dirumuskan hipotesis yaitu terdapat perbedaan interaksi dan afinitas senyawa karvakrol dan timol dengan reseptor Nsp 15 Endoribonuklease (PDB ID: 6W01) secara *in silico*.

## **BAB IV**

### **METODE PENELITIAN**

#### **4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian**

Jenis penelitian yang dilakukan merupakan penelitian secara eksperimental berbasis komputer dengan metode *in silico* menggunakan senyawa karvakrol dan timol terhadap reseptor *Non-Structural Protease 15 Endoribonuclease* (PDB ID: 6W01) dengan menggunakan aplikasi penunjang *Chem Bio Draw Ultra* Versi 12, *Chem Bio 3D Ultra* Versi 12, *Molegro Virtual Docker* 6.0, *SwissADME Online*, *PkCSM* dan *Protox online tools*.

#### **4.2 Waktu dan Tempat**

Penelitian ini akan dilaksanakan di Gedung Al-Biruni Jurusan Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan UIN Maulana Malik Ibrahim Malang pada bulan Agustus sampai November 2021.

#### **4.3 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional**

##### **4.3.1 Variabel Penelitian**

##### **4.3.1.1 Variabel Bebas**

Variabel bebas pada penelitian ini adalah senyawa karvakrol dan timol dan reseptor *Non-Structural Protein 15 Endoribonuclease* (PDB ID: 6W01)

#### 4.3.1.2 Variabel Terikat

Variabel terikat pada penelitian ini adalah berat molekul (BM), logaritma koefisien partisi (Log P), jumlah ikatan antar atom yang dapat berotasi (Torsion), *Hydrogen Bond Acceptors* (HBA), *Hydrogen Bond Donor* (HBD), *Topological Polar Surface Area* (TPSA), nilai RMSD, rerank score, jarak ikatan, ikatan hidrogen, ikatan sterik, nilai LD<sub>50</sub>, *Ames toxicity*, *Skin sensitization* dan *Hepatotoxicity*.

#### 4.3.1.3 Variabel Kontrol

Variabel kontrol dalam penelitian ini adalah *Chem Bio Draw Ultra* Versi 12 (Cambridge soft), *Chem Bio 3D Ultra* Versi 12 (Cambridge soft), *Molegro Virtual Docker* 6.0 (Molegro ApS), *pkCSM* dan *Protox Online Tools*, *SwisADME*, *SPSS 26.0 for windows*.

#### 4.3.2 Definisi Operasional

**Tabel 4.1** Parameter Uji Fisikokimia

| No. | Parameter                             | Keterangan                                                                                                                                                                                  | Rentang |
|-----|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| 1   | Berat Molekul (BM)                    | Berat suatu molekul dalam satuan massa atom (Siswandono, 2016)                                                                                                                              | ≤500    |
| 2   | Log P                                 | Nilai log koefisien partisi oktanol/air                                                                                                                                                     | ≤+ 5    |
| 3   | Hydrogen Bond Acceptors (HBA)         | Ikatan yang memiliki pasangan mandiri yang tersedia untuk disumbangkan (Ertl et al., 2000)                                                                                                  | ≤10     |
| 4   | Hydrogen Bond Donor (HBD)             | Ikatan yang mengandung atom hidrogen yang terikat pada atom elektronegatif (Ertl et al., 2000)                                                                                              | ≤5      |
| 5   | Torsion                               | Ikatan non cincin tunggal mana pun, yang terikat pada atom berat non-hidrogen (Ertl et al., 2000)                                                                                           | -       |
| 6   | Topological Polar Surface Area (TPSA) | Besaran nilai yang menjelaskan kemampuan yang dimiliki suatu senyawa untuk dapat menembus membrane. Parameter ini sangat berguna untuk prediksi sifat transportasi obat (Ertl et al., 2000) | -       |

**Tabel 4.2** Parameter Prediksi Toksisitas

| No. | Parameter                 | Keterangan                                                                                                                                 | Kriteria                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1   | Hepatotoxicity            | Uji ini dilakukan untuk mengetahui adanya reaksi toksisitas senyawa terhadap hepar secara <i>in silico</i> (Juliarta <i>et al.</i> , 2018) | Yes / No                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 2   | Amestoxicity              | Uji yang digunakan untuk mengetahui nilai dari potensi mutagenic pada senyawa secara <i>in silico</i> (Kesuma <i>et al.</i> , 2018)        | Yes / No                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 3   | LD <sub>50</sub>          | Memprediksi/mengetahui kelas dosis toksisitas melalui aplikasi Protox Online tool.                                                         | Kelas I: fatal jika tertelan ( $LD_{50} \leq 5$ mg/kg)<br>Kelas II: fatal jika tertelan ( $5 < LD_{50} \leq 50$ mg/kg)<br>Kelas III: beracun jika tertelan ( $50 < LD_{50} \leq 300$ mg/kg)<br>KelasIV: berbahaya jika tertelan ( $300 < LD_{50} \leq 2000$ mg/kg)<br>kelas V: bisa berbahaya jika tertelan ( $2000 < LD_{50} \leq 5000$ mg/kg)<br>kelas VI: tidak beracun ( $LD_{50} > 5000$ mg/kg)(El-Din <i>et al.</i> ,2016) |
| 4   | <i>Skin sensitization</i> | Uji ini dilakukan untuk mengetahui reaksi sensitifitas pada kulit secara <i>in silico</i> ((Kesuma <i>et al.</i> , 2018)                   | Yes / No                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

**Tabel 4.3** Parameter *Docking Molecular*

| Parameter            | Keterangan                                                                                                                                                                                |
|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| RMSD                 | ukuran kemiripan kuantitatif yang paling umum digunakan antara dua koordinat atom yang ditumpangkan (Kufareva & Abagyan, 2012)                                                            |
| Rerank Score         | Energi ikatan yang ditunjukkan melalui adanya jumlah energi yang dibutuhkan untuk membentuk ikatan antara ligan dan reseptor (Hardjono, 2016)                                             |
| Ikatan Hidrogen      | Ikatan yang terjadi antara hidrogen dengan atom O, N, F                                                                                                                                   |
| Ikatan Sterik        | Dapat memberikan tempat bagi ikatan hidrogen dengan asam amino yang aktif sehingga akan menstabilkan suatu ikatan                                                                         |
| Jarak Ikatan         | Jarak interaksi antara 2 atom yang terikat                                                                                                                                                |
| Ligan                | Molekul sederhana yang dalam senyawa kompleks bertindak sebagai donor pasangan electron atau molekul yang mengelilingi ion pusat                                                          |
| Interaksi Asam amino | Interaksi ini digunakan untuk mengetahui adanya interaksi ligan dengan residu asam amino pada protein(reseptor). Residu asam amino merupakan asam amino yang terdapat dalam suatu protein |

#### 4.4 Alat dan Bahan Penelitian

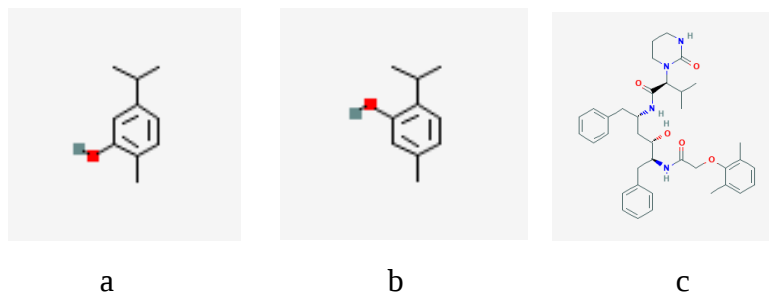
##### 4.4.1 Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini menggunakan perangkat keras dan perangkat lunak. Perangkat keras yang digunakan berupa satu set Laptop ASUS dengan spesifikasi *Intel Core i3-6006U, 2.0GHz, RAM DDR 3 4GB, HDD 500GB, VGA NVIDIA GEFORCE 920mx* Windows 10 Pro sebagai sistem operasi, serta perangkat lunak yang digunakan *Chem Bio Draw Ultra* Versi 12, *Chem Bio 3D Ultra* Versi 12, *Molegro Virtual Docker 6.0*, *pkCSM online tool*, *Protox online tool* dan *SwissADME SPSS 26.0 for windows*.

## 4.4.2 Bahan

### 4.4.2.1 Struktur senyawa Karvakrol, Timol, dan Pembanding

Ligan yang digunakan pada penelitian ini adalah senyawa karvakrol dan Timol dengan pembanding Lopinavir yang diunduh dari laman <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> dengan tampilan sebagai berikut:



**Gambar 4.1** a. Senyawa karvakrol, b. timol, dan c. pembanding

### 4.4.2.2 Struktur Reseptor Nsp15 Endoribonuklease (6W01)

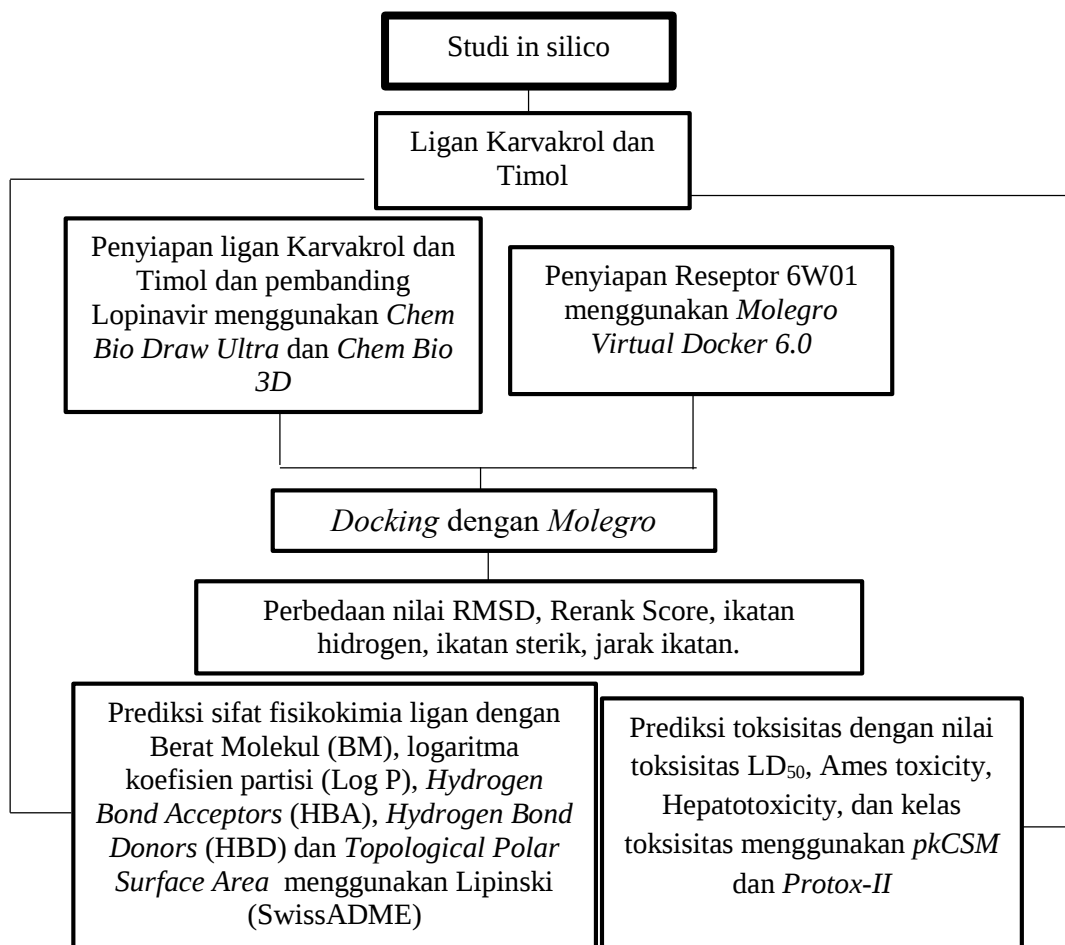
Struktur tiga dimensi *Non-Struktural Protein* 15 Endoribonuklease (PDB ID:6W01) sebagai reseptor Covid-19 yang diunduh dari situs *Protein Data Base* (PDB) <https://www.rcsb.org/structure/6W01>.



**Gambar 4.2** Reseptor NSP 15 dengan PDB ID: 6W01

## 4.5 Skema Kerja dan Prosedur Penelitian

### 4.5.1 Skema Kerja Penelitian



**Gambar 4.3** Skema kerja penelitian

### 4.5.2 Prosedur Penelitian

#### 4.5.2.1 Preparasi Ligan

Struktur untuk ligan karvakrol dan timol didapatkan dari PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) dalam format Sdf dengan senyawa Lopinavir

sebagai pembanding. Selanjutnya, dilakukan proses preparasi ligan dengan menggambar struktur molekul 2D dengan software *Chem Bio Draw Ultra* Versi 12, kemudian dicopy pada software *Chem Bio 3D Ultra* Versi 12 untuk membuat struktur 3D. Langkah berikutnya, dilakukan minimalisasi energi dengan metode MMFF94 untuk melihat bentuk stereokimia senyawa dan bentuk paling stabil, kemudian direplikasi sebanyak 3 kali, dirata-rata, dan disimpan dalam format SYBYL(\*mol2).

#### **4.5.2.2 Preparasi Protein Reseptor**

Preparasi protein reseptor dilakukan menggunakan software *Molegro Virtual Docker* 6.0. Pada tahap ini dilakukan eliminasi molekul air dan ligan referens serta penambahan atom hidrogen.

#### **4.5.2.3 Penambatan *Molecular Docking***

Penambatan *molecular docking* dilakukan dengan menggunakan software *Molegro Virtual Docker* 6.0 (Molegro Aps). Terdapat beberapa langkah dalam proses docking yaitu:

1. Mengunduh reseptor dari situs Protein Data Bank. Reseptor yang diunduh adalah Nsp 15 Endoribonuclease dengan PDB ID: 6W01
2. Menambahkan atom H pada reseptor (karena reseptor yang diunduh dihilangkan atom H-nya) dan memperbaiki reseptor yang diunduh.
3. Deteksi tempat pada reseptor dimana obat akan terikat (berinteraksi). Tempat tersebut berupa lubang-lubang (cavities) pada struktur reseptor

4. Meletakkan struktur 3D senyawa ke dalam lubang yang terpilih
5. Melihat gambaran (view) letak senyawa dalam lubang reseptor (cavities).
6. Melakukan *docking* senyawa pada reseptor yang diproses secara otomatis oleh software *Molegro Virtual Docker* dan dicatat hasil dari masing-masing parameter.

#### 4.5.2.4 Prediksi Sifat Fisikokimia dan Toksisitas

Prediksi sifat fisikokimia dan toksisitas senyawa dengan digambar struktur molekul 2D dengan software *Chem Bio Draw Ultra* Versi 12, kemudian dicopy pada software *Chem Bio 3D Ultra* Versi 12 untuk membuat struktur 3D. Selanjutnya disimpan dalam bentuk file \*.sdf atau \*.pdb. Berikutnya mencari code *SMILES* senyawa *Carvacrol* dan *Thymol* melalui situs PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>). Dalam bentuk format *SMILES* inilah senyawa diproses menggunakan SwissADME dan menggunakan parameter hukum 5 lipinski. Parameter toksisitas menggunakan *pkCSM Online Tool* dan *Protox online tool*.

#### 4.6 Analisis Data

Analisis data dari hasil *docking* dengan diketahui nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD), *Rerank Score* (RS), ikatan hidrogen, ikatan sterik, jarak ikatan, interaksi dengan asam amino dan dibandingkan aktivitas antara reseptor Nsp15 Endoribonuclease (6W01) dan jumlah ikatan antar atom yang dapat berotasi (*Torsion*), *Hydrogen Bond Acceptors* (HBA), *Hydrogen Bond Donors* (HBD), dan *Topological Polar Surface Area* (TPSA). Sehingga dapat memprediksi sifat fisikokimia dengan senyawa karvakrol dan timol dengan terpenuhinya hukum lima Lipinski. Analisis data

toksisitas senyawa karvakrol dan timol dikategorikan kelas toksisitasnya menggunakan *pkCSM online tool* dan *Protox Online Tool*. Pada pengujian ini dilakukan validasi sebanyak 3 kali sehingga didapatkan hasil yang lebih valid. Hasil yang diperoleh, dipaparkan dalam bentuk tabel statistic menggunakan aplikasi *SPSS 26.0 for windows*. Uji ini dapat mengetahui senyawa uji lebih baik dibandingkan dengan pembanding dengan melihat perbedaan nilai rata-rata *Rerank Score*.

## BAB V

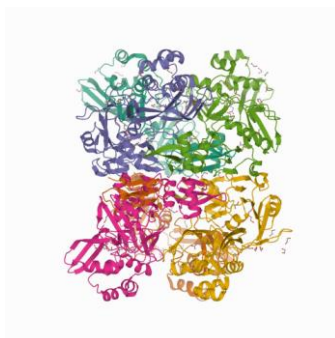
### PEMBAHASAN

Penelitian mengenai potensi antivirus senyawa karvakrol dan timol dilakukan menggunakan metode komputasi secara *in silico*. Metode *in silico* sering digunakan sebagai screening awal dalam penemuan obat baru (Hardjono, 2013). Ruang lingkup metode *in silico* yang digunakan adalah studi *docking*. Pemilihan studi *docking* didasarkan pada peran *molecular docking* yakni bertujuan mengetahui ikatan antara ligan dengan reseptor. Metode ini dapat berperan penting dalam keberhasilan desain obat secara structural. Selain itu metode ini memiliki kelebihan dapat menghemat biaya dan waktu pencarian obat (Irwin *et al.*, 2009)

Pada penelitian ini digunakan senyawa karvakrol dan timol. Senyawa tersebut banyak ditemukan ditanaman *Thymus vulgaris*, *Origanum vulgare* dan *Satureja hortensis*. Dalam penelitian Setzer (2016) menyebutkan bahwasanya senyawa karvakrol dan timol telah menunjukkan penghambatan terhadap virus tipe A (H1N1) dan memiliki aktivitas antivirus terhadap virus parainfluenza tipe 3 sedangkan pada penelitian Meneses *et al.*, (2009) menyebutkan bahwasanya senyawa karvakrol dan timol telah terbukti sebagai penghambat HIV dan antivirus *Yellow Fever Virus*. Untuk mengetahui apakah senyawa karvakrol dan timol berpotensi sebagai antivirus SARS-CoV-2 metode pendekatan secara *in silico* yang dilakukan meliputi pengujian sifat fisikokimia, toksisitas serta prediksi aktivitas antara ligand dengan reseptor secara *molecular docking*.

### 5.1 Pengunduhan Target Protein

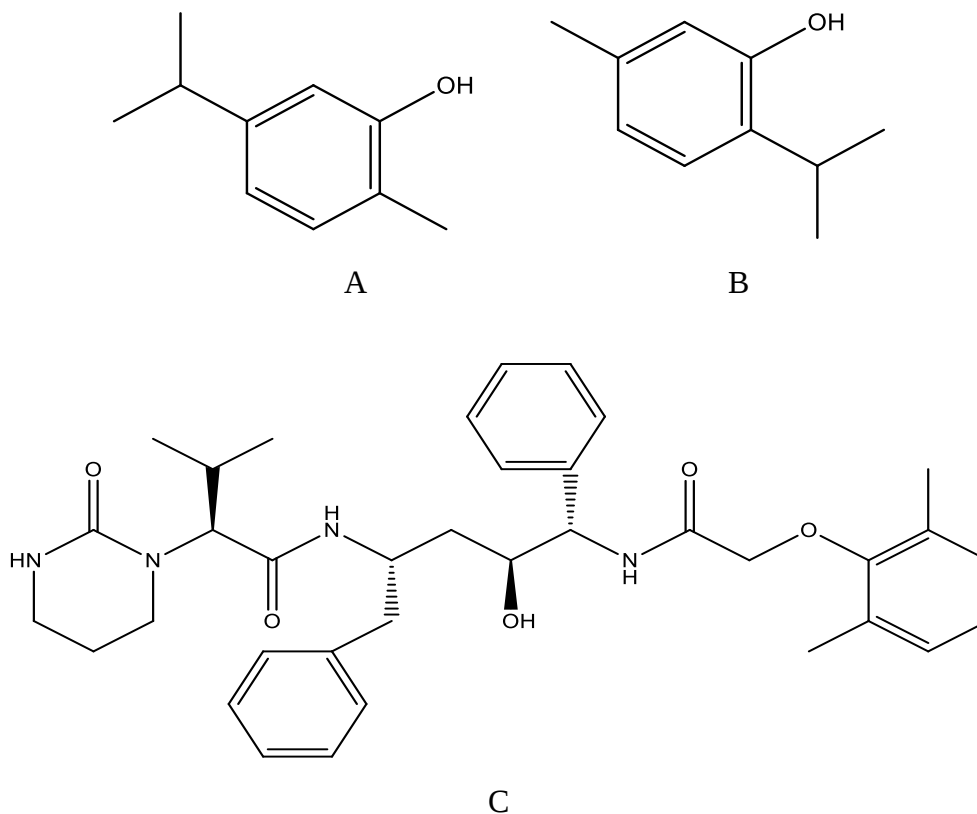
Target protein reseptor *Non-Struktural Protein 15* Endoribonuclease sebagai reseptor SARS-CoV-2 diunduh melalui situs (<https://www.rcsb.org/structure/6W01>) dengan format \*pdb. Pencarian dan pengunduhan reseptor berdasarkan protein reseptor NSP15 yang digunakan pada penelitian yaitu protein dengan PDB ID 6W01.



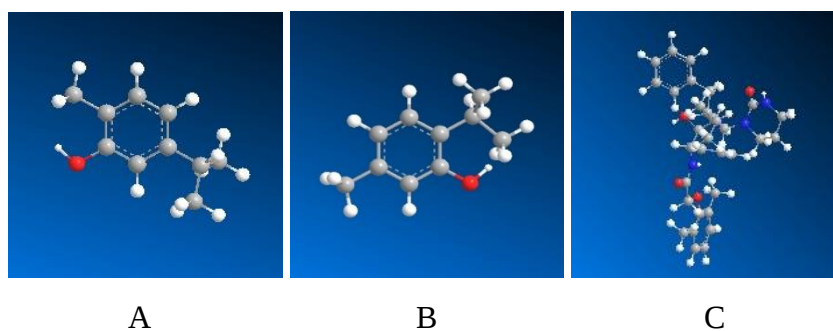
**Gambar 5.1** Hasil pengunduhan protein target NSP15 PDB ID:6W01

### 5.2 Preparasi Ligan dan Reseptor

Sebelum dilakukan uji *in silico*, terlebih dahulu dilakukan proses preparasi terhadap ligan dan reseptor. Preparasi ligan dilakukan dengan menggambar ligan secara 2D dengan menggunakan *Chem Bio Draw Ultra versi 12*. Gambar 2D ligan/senyawa digunakan untuk mendapatkan struktur 3D dengan menggunakan software *Chem Bio 3D Ultra versi 12*, hal tersebut dikarenakan pada semua tahapan docking menggunakan model 3D. Hasil gambar struktur 2D dan 3D ligan/senyawa ditunjukkan pada gambar 5.2 dan gambar 5.3.



**Gambar 5.2** Struktur 2 Dimensi senyawa Karvakrol (A), Struktur 2 Dimensi senyawa Timol (B), struktur 2 Dimensi senyawa pembanding lopinavir.

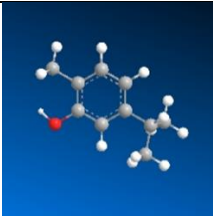
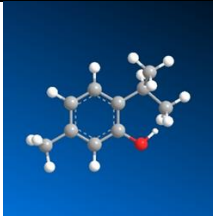
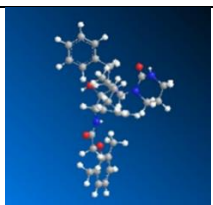


**Gambar 5.3** Struktur 3 Dimensi senyawa Karvakrol (A), struktur 3 Dimensi senyawa Timol (B), Struktur 3 Dimensi senyawa pembanding lopinavir (C).

Setelah didapatkan struktur 3D, selanjutnya dilakukan minimalisasi energi. Penentuan energi minimalisasi didapatkan dengan melakukan optimasi geometri menggunakan aplikasi Avogadro dengan metode *Merck Molecular Force Field 94*

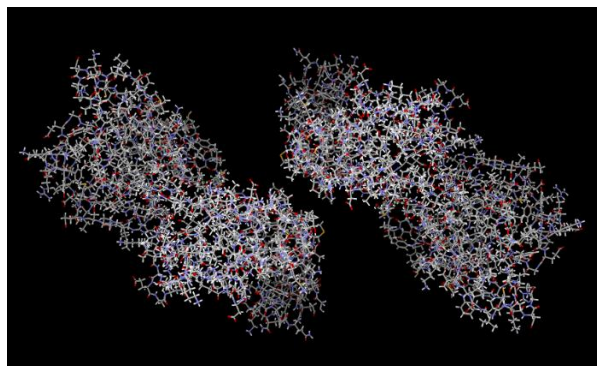
(MMFF94). Optimasi geometri dilakukan 3 kali dan disimpan dengan format \*.mol. Penentuan energi minimal digunakan untuk meminimalisasi energi agar diperoleh struktur yang paling stabil untuk dilakukan *docking* dengan reseptor target (Susanti *et al.*, 2018). Hasil optimasi geometri senyawa karvakrol, timol serta lopinavir ditunjukkan pada tabel 5.1.

**Tabel 5.1** Hasil penentuan energi minimal (kcal/mol) senyawa karvakrol, timol dan lopinavir dengan MMFF94 pada aplikasi Avogadro

| Senyawa   | Struktur                                                                                                                                                                                                                                    | Energi Minimal (kcal/mol) |              |               | Rerata (kcal/mol) $\pm$ SD |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|--------------|---------------|----------------------------|
|           |                                                                                                                                                                                                                                             | Replikasi I               | Replikasi II | Replikasi III |                            |
| Karvakrol | <br>5-isopropyl-2-methylphenol                                                                                                                            | 68.6898                   | 68.6898      | 68.6898       | 68.6898 $\pm$ 0.0000       |
| Timol     | <br>2-isopropyl-5-methylphenol                                                                                                                           | 72.1176                   | 72.1176      | 72.1176       | 72.1176 $\pm$ 0.0000       |
| Lopinavir | <br>((S)-N-((2S,4S,5S)-5-(2-(2,6-dimethylphenoxy)acetamido)-4-hydroxy-1,6 diphenylhexan-2-yl)-3-methyl-2-(2-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)butanamide)) | 5548.22                   | 5548.22      | 5548.22       | 5548.22 $\pm$ 0.0000       |

Hasil optimasi pada tabel 5.1 diatas didapatkan nilai rerata dan nilai standar deviasi ( $\pm$ SD) energi minimal paling kecil yaitu senyawa Karvakrol sebesar 68.6898 kkal/mol, sedangkan energi minimal yang paling besar yaitu pada senyawa Lopinavir sebesar 5548.22 kkal/mol. Energi tersebut merupakan rerata energi semiminal mungkin pada bentuk stereokimia dan bentuk yang paling stabil untuk dilakukan *docking*.

Setelah dilakukan preparasi ligan/senyawa, selanjutnya dilakukan preparasi reseptor. Preparasi terhadap protein yang akan digunakan merupakan langkah penting untuk dilakukan agar mendapat hasil docking yang optimal (Muchtaridi *et al.*, 2018). Reseptor yang telah diunduh melalui data file PDB (Protein Data Bank) dengan PDB ID 6W01 dengan native ligan CIT, PEG, dan EDO. Protein tersebut ditinjau menggunakan *software Molegro Virtual Docker* (MVD) ditunjukkan oleh gambar 5.4. Program MVD akan secara otomatis mengoreksi protein yang ditambahkan ke *workspace* dan secara langsung menambahkan atom H dan mengoreksi apabila ada beberapa asam amino residu yang salah baik valensi maupun muatannya (CLCbio, 2013). Program akan memunculkan warning apabila terdapat struktur protein yang *error*.



**Gambar 5.4** Reseptor 6W01

Langkah berikutnya yaitu sebelum dilakukan prediksi toksisitas, terlebih dahulu dilakukan pembuatan *code SMILES*. Pembuatan *code SMILES* dilakukan menggunakan software *Chem Bio Draw Ultra 12.0*, langkah ini dilakukan setelah menggambar senyawa karvakrol, timol, dan Lopinavir dalam bentuk 2D. Selanjutnya, struktur 2D diubah melalui menu edit dan di copy as menjadi *code SMILES*. Lalu *code SMILES* di copy pada *Microsoft Word* atau *Microsoft Excel* dan disimpan untuk melakukan uji selanjutnya. Hasil pembuatan *code SMILES* senyawa karvakrol, timol dan lopinavir ditunjukkan pada tabel 5.2.

**Tabel 5.2** Hasil *code SMILES* senyawa karvakrol, timol, dan lopinavir dengan ChemDraw Ultra 12.0

| <b>Nama Senyawa</b> | <b>Code SMILES</b>                                                                                                |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Karvakrol           | <chem>CC(C)C1=CC(O)=C(C)C=C1</chem>                                                                               |
| Timol               | <chem>CC1=CC(O)=C(C(C)C)C=C1</chem>                                                                               |
| Lopinavir           | <chem>O=C1N([C@@H](C(C)C)C(N[C@H](C[C@@H]([C@H](C2=CC=CC=C2)NC(COC3=C(C)C=CC=C3C)=O)O)CC4=CC=CC=C4)=O)CCN1</chem> |

Kode SMILE senyawa karvakrol, timol, dan lopinavir digunakan untuk proses prediksi sifat fisikokimia berdasarkan hukum lima Lipinski menggunakan *SwissADME* serta proses uji toksisitas menggunakan *pkCSM online tool* dan *protox online tool*.

### 5.3 Prediksi Sifat Fisikokimia

Parameter lain yang penting dalam pengembangan obat yaitu prediksi sifat fisikokimia dari suatu senyawa, dimana prediksi tersebut berdasarkan Hukum Lima *Lipinski* (Hardjono, 2013). Hukum ini memprediksi kemiripan obat dari senyawa kimia dengan aktifitas biologis tertentu yang dirancang untuk pemberian dengan rute oral (Daina *et al.*, 2017). Menurut hukum ini, senyawa obat harus memiliki berat molekul kurang dari 500g/mol, nilai log P kurang dari 5, nilai *Hydrogen Bond Donors* (HBD) tidak lebih dari 5, nilai *Hydrogen Bond Acceptors* (HBA) tidak lebih dari 10. Penelitian lebih lanjut telah menambahkan dua kriteria lagi untuk membuat bioavailabilitas oral suatu obat menjadi lebih baik. Kriteria tersebut antara lain: *Topological Polar Surface Area* (TPSA) dengan nilai  $\leq 140 \text{ \AA}^2$  dan ikatan hidrogen yang berotasi (*Torsion*) dengan nilai  $\leq 10$  (Chagas *et al.*, 2018). Pada program *SwissADME* senyawa yang memenuhi hukum ini ditunjukkan dengan hasil "Yes, 0 violation" pada *Lipinski* (Daina *et al.*, 2017). Hasil prediksi sifat fisikokimia ditunjukkan pada tabel 5.3.

**Tabel 5.3** Hasil penentuan sifat fisikokimia berdasarkan hukum lima *Lipinski* menggunakan aplikasi *SwissADME*.

| Senyawa   | Parameter Hukum Lima Lipinski |       |     |     |          |         | Penerapan Hukum Lima Lipinski |
|-----------|-------------------------------|-------|-----|-----|----------|---------|-------------------------------|
|           | BM (g/mol)                    | Log P | HBA | HBD | TPSA (Å) | Torsion |                               |
| Karvakrol | 150.22                        | 2.82  | 1   | 1   | 20.23    | 1       | Ya                            |
| Timol     | 150.22                        | 2.80  | 1   | 1   | 20.23    | 1       | Ya                            |
| Lopinavir | 614.77                        | 4.22  | 5   | 4   | 120.00   | 14      | Tidak (1 penyimpangan)        |

Keterangan:

TPSA: Topological Polar Surface Area  $\leq 140 \text{ Å}$

BM: Berat Molekul  $< 500$

HBD: jumlah atom OH dan NH  $< 5$

Log P: Koefisien Partisi  $< 5$

Torsion: Ikatan H yang dapat berotasi  $\leq 10$

HBA: Jumlah atom O dan N  $< 10$

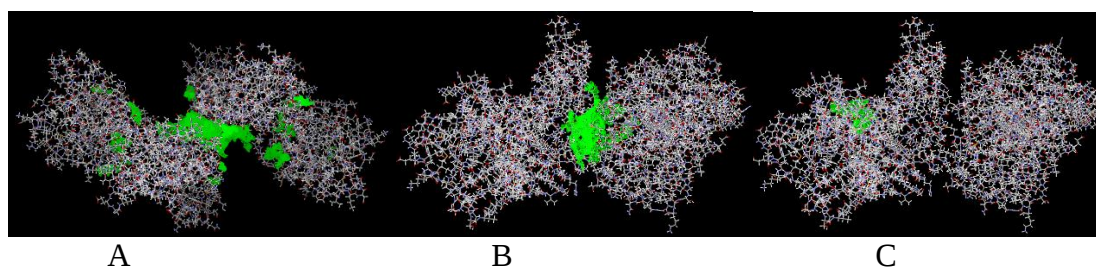
Analisis tabel 5.3 diatas disebut sebagai hukum lima Lipinski karena nilai yang didapat merupakan kelipatan lima. Lipinski et al (1971) telah menganalisis 2.245 obat dari data dasar *World Drugs Index*. Hasil analisis menyimpulkan bahwa senyawa akan sulit diabsorpsi dan permeabilitasnya rendah apabila mempunyai: berat molekulnya lebih besar 500, nilai log koefisien partisi oktanol/air (logP) lebih besar +5; ikatan-H donor (HBD), yang dinyatakan dengan jumlah gugus OH dan NH lebih besar 5; dan ikatan-H aseptor (HBA), yang dinyatakan dengan jumlah atom O dan N, lebih besar 10.

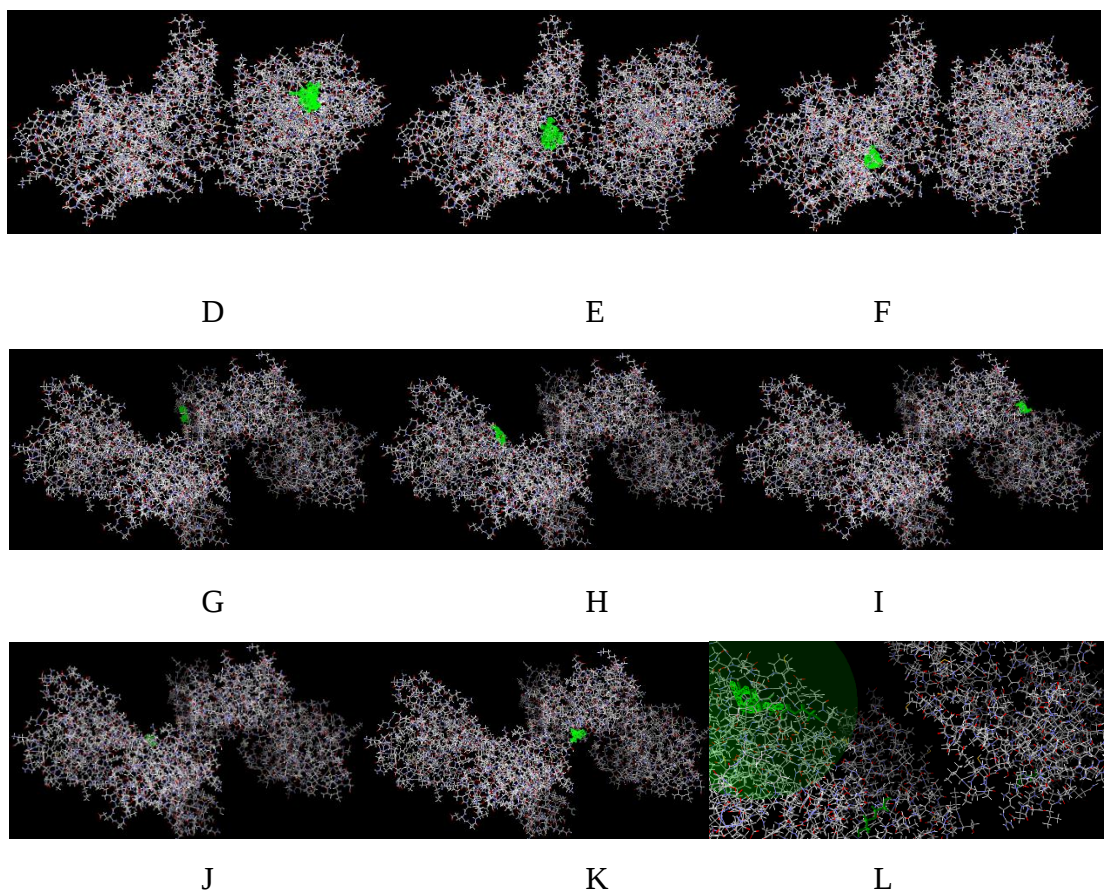
Sedangkan hasil analisis pada tabel 5.3 diatas diketahui bahwa senyawa karvakrol dan timol memenuhi semua parameter hukum lima Lipinski tanpa ada satu penyimpangan dalam setiap parameternya. Dari hasil prediksi tersebut dapat diprediksi bahwa senyawa karvakrol dan timol mudah untuk diabsorpsi serta memiliki permeabilitas yang baik. Sedangkan senyawa pembanding lopinavir tidak memenuhi

hukum lima Lipinski karena memiliki berat molekul lebih dari 500g/mol dan torsion lebih dari 10. Menurut Lipinski (2004) jika senyawa gagal memenuhi hukum lima Lipinski maka kemungkinan besar terdapat masalah terkait absorpsi obat secara oral. Namun, suatu senyawa yang memenuhi hukum lima Lipinski tidak menjamin memiliki aktivitas yang baik karena hukum ini tidak berkaitan dengan struktur kimia tertentu yang terdapat dalam suatu senyawa. Namun berdasarkan pernyataan dari Chander *et al.*, (2017) dikemukakan bahwa 95% obat yang telah disetujui secara klinis sifat fisikokimia dengan kisaran sebagai berikut: Berat Molekul (130-725 g/mol), Ikatan Hidrogen Donor (0-6), Ikatan Hidrogen Aseptor (2-20), Log P(-2 sampai 6.5), dan atom yang berotasi (0-15). Berdasarkan pernyataan diatas senyawa karvakrol dan timol memenuhi hukum lima Lipinski.

#### 5.4 Penentuan *Cavity*

Penentuan lubang (*cavity*) merupakan salah satu langkah penting dalam simulasi *docking*. Tujuannya adalah untuk memprediksi tempat berinteraksinya antara ligan dan reseptor pada protein 6W01. *Cavity* pada penelitian ini ditunjukkan dengan warna hijau. Hasil penentuan *cavity* dapat diamati pada gambar 5.5.





**Gambar 5.5** Hasil deteksi lubang (*cavity*) pada reseptor 6W01 (A) *cavity* keseluruhan, (B) *cavity* 1, (C) *cavity* 2, (D) *cavity* 3, (E) *cavity* 4, (F) *cavity* 5, (G) *cavity* 6, (H) *cavity* 7, (I) *cavity* 8, (J) *cavity* 9, (K) *cavity* 10, (L) *cavity* 11

**Keterangan Gambar 5.5:**

|                                            |                                           |
|--------------------------------------------|-------------------------------------------|
| <i>Cavity</i> 1 Vol=1031.17 Surface=2790.4 | <i>Cavity</i> 7 Vol=22.528 Surface=96     |
| <i>Cavity</i> 2 Vol=159.744 Surface=485.12 | <i>Cavity</i> 8 Vol=18.944 Surface=90.88  |
| <i>Cavity</i> 3 Vol=129.024 Surface=358.4  | <i>Cavity</i> 9 Vol=18.944 Surface=83.2   |
| <i>Cavity</i> 4 Vol=52.736 Surface=217.6   | <i>Cavity</i> 10 Vol=17.92 Surface=83.2   |
| <i>Cavity</i> 5 Vol=39.424 Surface=144.64  | <i>Cavity</i> 11 Vol=17.408 Surface=88.32 |
| <i>Cavity</i> 6 Vol=25.088 Surface=93.44   |                                           |

Pada gambar 5.5 menunjukkan adanya 11 lubang (*cavity*) yang dimungkinkan akan berinteraksi dengan reseptor 6W01. Dari kesebelas lubang yang terdeteksi, dilakukan seleksi dengan melihat pada bagian *native ligan* yang berinteraksi dengan reseptor 6W01. Tempat *native ligan* yang berikatan memiliki potensial sebagai lubang aktif, sehingga dapat digunakan untuk proses *docking* ligan dari senyawa karvakrol, timol dan ligan dari senyawa pembanding (Lopinavir). Hasil dari seleksi didapatkan satu lubang (*cavity*), dimana lubang (*cavity*) di area tempat natif ligan berinteraksi dengan asam-asam amino yaitu *cavity* 11 volume 17.408 dengan luas permukaan 88.32.

### 5.5 Validasi Reseptor 6W01

Validasi reseptor dilakukan dengan cara *docking* ulang natif ligan dengan target reseptor 6W01 menggunakan software *Molegro Virtual Docker* 6.0. Parameter validasi yang digunakan yaitu dengan melihat nilai RMSD (*Root Mean Square Deviation*). Nilai RMSD digunakan untuk mengatur kemiripan koordinat (*pose*) antara dua atom (Kufareva & Abagyan, 2012). Reseptor dinyatakan valid dan dapat dilanjutkan proses *docking* senyawa uji jika memiliki nilai  $\text{RMSD} \leq 2 \text{ \AA}$  (Muttaqin, 2019). Hasil validasi reseptor ditunjukkan pada tabel 5.4.

Validasi reseptor dilakukan replikasi sebanyak tiga kali dengan melakukan *docking* ulang antara *native ligan* dengan lubang (*cavity* 11) reseptor protein target 6W01. Reseptor 6W01 memiliki 5 protein yang berbeda diantaranya yaitu CIT\_408 (B), CIT\_412 (A), PEG\_405 (A), PEG\_406 (A), PEG\_411 (B). Protein yang digunakan

yaitu protein CIT\_412 (A) yang berikatan dengan *cavity* 11. Berdasarkan hasil validasi reseptor pada tabel 5.4, didapatkan nilai rerata RMSD sebesar 1.322 Å.

**Tabel 5.4** Hasil validasi reseptor 6W01

| Ligan                           | CIT_412 (A) |              |               | Rerata $\pm$ SD       |
|---------------------------------|-------------|--------------|---------------|-----------------------|
|                                 | Replikasi I | Replikasi II | Replikasi III |                       |
| Nilai RMSD (Å)                  | 1.322       | 1.340        | 1.326         | 1.329 $\pm$ 0.0095    |
| <i>Rerank Score</i> (kkal/mol)  | -67.5070    | -67.5961     | -67.5592      | -67.5541 $\pm$ 0.0448 |
| <i>Moldock Score</i> (kkal/mol) | -78.6268    | -78.5790     | -78.5613      | -78.5890 $\pm$ 0.0339 |

RMSD menerangkan terkait nilai jarak atom pada satu konformasi dengan atom terdekat yang mempunyai kategori sama dengan atom tersebut pada konformasi lain. Semakin kecil nilai RMSD menampilkan bahwa posisi ligan yang diperkirakan semakin baik, sebab sebab semakin mendekati konformasi asal (Lestari, 2015). Hasil tersebut menunjukkan telah memenuhi kriteria validasi reseptor, karena bila hasil penambatan ligan standar memiliki nilai  $\text{RMSD} \leq 2 \text{ Å}$ , maka parameter penambatan dapat diterima atau dinyatakan valid (Zubair *et al.*, 2020)

## 5.6 Docking Senyawa Karvakrol, Timol dan Lopinavir pada Reseptor 6W01.

*Docking* senyawa karvakrol, timol dan senyawa pembanding lopinavir dilakukan menggunakan *software Molegro Virtual Docker* 6.0 dengan koordinat tempat natif ligan pada reseptor 6W01. Terdapat 3 parameter yang digunakan diantaranya yaitu *Moldock Score*, *Rerank Score* dan *H-Bond* (ikatan hidrogen). Ketiga parameter tersebut merupakan score yang dapat mengukur kekuatan ikatan obat dengan reseptor (CLCbio, 2013). Nilai *Rerank Score* mencerminkan energi ikatan (perhitungan

total dari semua ikatan yang ada) yang dibutuhkan untuk membentuk ikatan antara ligan dan reseptor, sehingga dapat digunakan untuk memprediksi aktivitas suatu senyawa (Zaidan *et al.*, 2019)

#### **5.6.1. Hasil *Docking* Senyawa Karvakrol, Timol dan Lopinavir pada Reseptor 6W01**

Hasil *docking score* yang diperoleh dari docking antara ligan senyawa karvakrol, timol dan senyawa pembanding lopinavir dengan reseptor 6W01 dengan menggunakan *software Molegro Virtual Docker 6.0* ditunjukkan pada tabel 5.5.

Berdasarkan tabel 5.5 hasil *docking score*, terdapat tiga parameter yaitu *moldock score*, *rerank score*, dan *H-bond*. *Moldock score* hanya bertujuan untuk mengevaluasi geometri sudut ikatan hidrogen dimana posisi hidrogennya tetap (tidak dapat diputar) (Thomsen & Christensen, 2006). Oleh sebab itu, untuk mengukur nilai afinitas menggunakan nilai *rerank score*. *Rerank score* dapat digunakan untuk mengevaluasi kualitas docking, memprediksikan afinitasnya, serta dapat mencari konformasi ligan yang tepat dengan melihat nilai paling rendah (Guedes *et al.*, 2014).

*H-bond* merupakan energi ikatan hidrogen antara protein dan ligan (dihitung dengan PLP). Optimasi *H-Bonds* dapat mengoptimalkan posisi hidrogen untuk mendonorkan atomnya (baik di ligan maupun protein). Ikatan dianggap sebagai ikatan hidrogen jika salah satu atom dapat menyumbangkan atom hidrogen dan atom lainnya dapat menerimanya (Thomsen & Christensen, 2006).

**Tabel 5.5** Hasil *docking* senyawa karvakrol, timol dan lopinavir dengan reseptor 6W01

| Senyawa       | Parameter Score      | Replikasi (kkal/mol) |              |               | Rerata $\pm$ SD            |
|---------------|----------------------|----------------------|--------------|---------------|----------------------------|
|               |                      | Replikasi I          | Replikasi II | Replikasi III |                            |
| Karvakrol     | <i>Moldock Score</i> | -57.0416             | -56.9916     | -57.0162      | -57.0165<br>$\pm$ 0.0250   |
|               | <i>Rerank Score</i>  | -49.1136             | -49.1909     | -49.1381      | -49.1475<br>$\pm$ 0.0395   |
|               | <i>H-Bond</i>        | -5.0000              | -5.0000      | -5.0000       | -5.0000<br>$\pm$ 0.0000    |
| Timol         | <i>Moldock Score</i> | -56.8648             | -56.9229     | -56.8663      | -56.8847<br>$\pm$ 0.0331   |
|               | <i>Rerank Score</i>  | -49.1994             | -49.2417     | -49.1982      | -49.2131<br>$\pm$ 0.0248   |
|               | <i>H-Bond</i>        | -5.0000              | -5.0000      | -5.0000       | -5.0000<br>$\pm$ 0.0000    |
| Lopinavir     | <i>Moldock Score</i> | -161.3340            | -174.1820    | -181.1940     | -172.2367<br>$\pm$ 10.0719 |
|               | <i>Rerank Score</i>  | -93.3083             | -106.6630    | -120.4810     | -106.8174<br>$\pm$ 13.5870 |
|               | <i>H-Bond</i>        | -3.9319              | -6.5535      | -4.2082       | -4.8979<br>$\pm$ 1.4405    |
| Native Ligand | <i>Moldock Score</i> | -78.6268             | -78.5790     | -78.5613      | -78.5890<br>$\pm$ 0.0339   |
|               | <i>Rerank Score</i>  | -67.5070             | -67.5961     | -67.5592      | -67.5541<br>$\pm$ 0.0448   |
|               | <i>H-Bond</i>        | -10.2400             | -10.5009     | -10.4925      | -10.4111<br>$\pm$ 0.1483   |

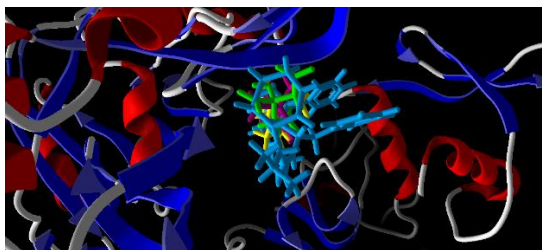
Menurut Hardjono (2016) *Rerank Score* merupakan energi ikatan yang ditunjukkan melalui adanya jumlah energi yang dibutuhkan untuk membentuk ikatan antara ligan dan reseptor. Semakin kecil nilai energi ikatan yang didapatkan maka ikatan tersebut semakin stabil, dan jika semakin stabil ikatan ligan dengan reseptor maka bisa dikatakan bahwa aktivitas senyawa tersebut semakin besar. Berdasarkan hasil *Rerank Score* yang terdapat pada tabel 5.5, senyawa yang memiliki nilai rerank

score yang paling kecil yaitu senyawa pembanding lopinavir sebesar -106.8174 kkal/mol dan yang memiliki nilai rerank score paling besar adalah senyawa karvakrol sebesar -49.1475. Diantara dua senyawa yang di uji dan senyawa pembanding (lopinavir) bisa direkomendasikan untuk dilakukan uji lanjutan.

### 5.6.2. Hasil Interaksi Ligan dengan Asam Amino

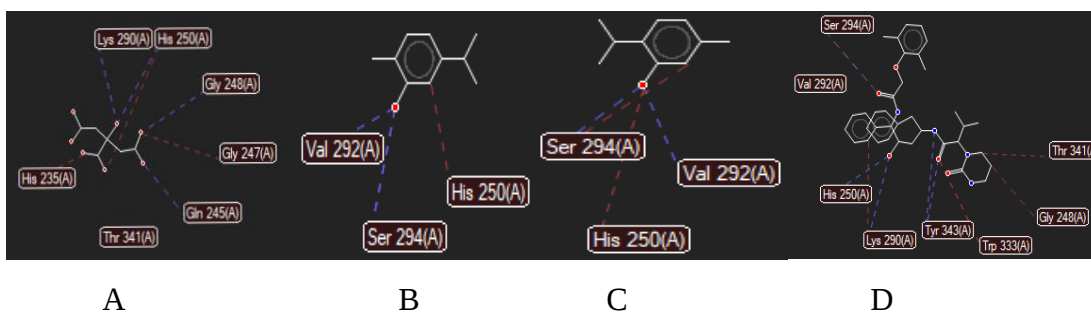
Asam amino merupakan senyawa organik yang dicirikan memiliki gugus karboksil, gugus amino, dan rantai samping yang terikat pada atom karbon pusat. Asam amino digunakan sebagai prekursor untuk molekul lain di dalam tubuh. Mengaitkan asam amino bersama-sama membentuk polipeptida bisa menjadi protein (Goudoever et al., 2014).

*Binding site* protein adalah area pengikatan protein pada molekul-molekul serta ion-ion (ligan) yang dapat mempengaruhi konformasi atau fungsi dari protein. Residu-residu asam amino juga terlibat pada area *binding site*. Fungsi asam amino pada *binding site* yaitu pada pengikatan dengan ligan. Interaksi antara ligan dengan residu-residu asam amino makromolekul akan terbentuk interaksi hidrofobik, ikatan hidrogen, ikatan *van der Waals* serta ikatan elektrostatik (Arwansyah et al., 2014). Hasil interaksi antara ligan dengan asam amino pada reseptor target PDB ID 6W01 ditunjukkan pada gambar 5.6 dan 5.7 serta tabel 5.6 dan 5.7.



**Gambar 5.6** Hasil docking senyawa karvakrol, timol, lopinavir dan *native ligand* terhadap reseptor 6W01

**Keterangan gambar 5.6 :** karvakrol (ungu), timol (kuning), lopinavir (biru nyala), *native ligand* (hijau)



**Gambar 5.7** Hasil interaksi asam amino antara reseptor 6W01 dengan (A) *native ligand*, (B) karvakrol, (C) timol, (D) senyawa pembanding (lopinavir)

**Keterangan gambar 5.7 :** Garis Biru = ikatan hidrogen, Garis Merah = ikatan sterik

**Tabel 5.6** Asam amino yang terlibat dalam ikatan hidrogen pada enzim 6W01

| Senyawa              | Asam Amino | Jarak(Å)    | Gugus Ligan |
|----------------------|------------|-------------|-------------|
| <i>Native ligand</i> | Lys 290    | 2.93        | O no. 5     |
|                      | His 250    | 3.08        | O no. 5     |
|                      | Gly 248    | 2.79        | O no. 2     |
|                      | Gln 245    | 2.96        | O no. 1     |
| Karvakrol            | Val 292    | 2.95        | O no. 10    |
|                      | Ser 294    | 2.61 & 2.96 | O no. 10    |
| Timol                | Ser 294    | 2.61        | O no. 10    |
|                      | Val 292    | 2.97        | O no. 10    |
| Lopinavir            | Ser 294    | 2.58 & 2.56 | O no. 35    |
|                      | His 250    | 3.35        | O no. 24    |
|                      | Lys 290    | 3.16        | O no. 24    |
|                      | Tyr 343    | 3.08        | N no. 12    |
|                      |            | 3.10        | O no. 13    |

**Tabel 5.7** Asam amino yang terlibat dalam ikatan sterik pada enzim 6W01

| Senyawa              | Asam Amino | Jarak (Å)   | Gugus Ligan |
|----------------------|------------|-------------|-------------|
| <i>Native Ligand</i> | His 250    | 2.72        | O no. 12    |
|                      | His 235    | 3.10        | O no. 11    |
|                      | Thr 341    | -           | O no. 11    |
|                      | Gly 247    | 3.19        | O no. 2     |
| Karvakrol            | His 250    | 3.09        | C no. 1     |
| Timol                | Ser 294    | 3.12        | C no. 1     |
|                      | His 250    | 3.07        | O no. 10    |
| Lopinavir            | Ser 294    | 2.99        | O no. 35    |
|                      | Val 292    | -           | N no. 26    |
|                      | Lys 290    | 2.98        | C no. 32    |
|                      | Trp 333    | 3.20 & 2.84 | O no. 13    |
|                      | Gly 248    | 2.93        | C no. 2     |
|                      | Thr 341    | 2.98        | C no. 3     |

Keterangan:



= Asam amino yang sama dengan obat pembanding

= Asam amino yang sama dengan *native ligand*

Hasil interaksi residu asam amino antara ligan dengan reseptor menggunakan aplikasi *Molegro Virtual Docker* 6.0 didapatkan tiga ikatan yaitu ikatan hidrogen, ikatan elektrostastik, dan ikatan sterik. Berdasarkan *docking* yang telah dilakukan pada 2 senyawa, *native ligand* dan pembanding lopinavir didapatkan hasil adanya ikatan hidrogen dan ikatan sterik. Gambar 5.7 menunjukkan hasil dua dimensi interaksi antara ligan dengan asam amino. Pada gambar tersebut, ikatan hidrogen ditandai dengan garis putus-putus berwarna biru sedangkan ikatan sterik ditandai dengan garis putus-putus berwarna merah.

Pada tabel 5.6 dan 5.7 menunjukkan hasil ikatan senyawa dengan asam amino, serta jarak ikatan dan gugus ligan. Ikatan hidrogen memiliki peran penting dalam

mekanisme docking dan afinitas ikatan yang dihasilkan. Mayoritas ligan menunjukkan afinitas pengikatan yang rendah dan dengan demikian, dapat memilih jumlah target yang terkait dengan ikatan hidrogen, karena mempunyai energi yang lebih besar daripada ikatan elektrostatik dan ikatan sterik (Patil et al., 2010). Ikatan hidrogen dapat mempengaruhi aktivitas, sifat fisikakimia seperti kelarutan, titik didih, dan titik lebur (Siswandono dan Soekardjo, 2000). Jarak ikatan hidrogen yang kemungkinan memiliki aktivitas yang sama dengan *native ligan* yaitu pada rentang 2,5-3,5Å (Syahputra et al., 2014).

Interaksi residu asam amino menentukan apakah senyawa tersebut memiliki aktivitas biologis yang sama dengan pembanding maupun *native ligand* (Prasetiawati dkk, 2021). Menurut literatur Kim et al., 2020 menyatakan bahwa sisi aktif pada reseptor NSP15 NendoU terdapat 6 residu asam amino yaitu His235, His250, Lys290, Thr341, Tyr343, and Ser294. Sedangkan literatur dari Suprianto et al., (2021) menyebutkan bahwa Nsp15 memiliki 20 asam amino yang aktif. Menurut hasil pada tabel diatas, menunjukkan bahwa *native ligan* (CIT\_412(A)) reseptor 6W01 secara ikatan hidrogen berikatan dengan 4 residu asam amino yaitu Lys290, His250, Gly248, dan Gln245. Lopinavir berikatan dengan 4 residu asam amino yaitu Ser294, His250, Lys290, dan Tyr343. Sedangkan pada kedua senyawa (Karvakrol dan timol) berikatan dengan 2 asam amino yang sama yaitu Val292 dan Ser294. Residu asam amino Ser294 yang dimiliki oleh senyawa karvakrol dan timol memiliki kesamaan dengan residu

asam amino Lopinavir. Hal tersebut menunjukkan bahwa kedua senyawa berpotensi memiliki aktivitas yang sama dengan *native ligand*.

Ikatan hidrogen antara ligan uji dengan residu asam amino yang sama dengan natif ligan menunjukkan kemiripan jenis interaksi dalam hal ini menggambarkan kemiripan aktivitas (Nursamsiar *et al.*, 2020). Residu asam amino yang memiliki kemiripan dengan *native ligand* menunjukkan bahwa ligan mampu menghambat aktivitas protein target dan berpotensi memiliki fungsi yang sama dengan *native ligand* (Syahputra *et al.*, 2014). Menurut Kampmann *et al.*, (2006) histidin (His) berperan dalam proses fusi virus, salah satunya adalah virus influenza. Val (Valin) memiliki peran sebagai prekursor glukogenik dan mendukung pertumbuhan (Suprianto *et al.*, 2021). Ser (Serin) memiliki fungsi sangat luas, beberapa di antaranya penting seperti metabolisme protein, pencernaan, pembekuan darah, apoptosis, regulasi perkembangan kekebalan, dan pemupukan (Patel, 2017).

Ikatan sterik disebut juga sebagai ikatan *Van Der Waals*. Asam amino pada ikatan sterik lebih dapat menstabilkan suatu ikatan, karena ikatan sterik ketika terdapat dua atom yang saling berdekatan akan membentuk gaya tarik yang lemah dan non spesifik. Interaksi ini kekuatannya akan berkurang drastis ketika jarak molekul meningkat. Ikatan sterik dapat memberikan tempat bagi interaksi hidrogen dengan asam amino yang aktif. Suatu ikatan sterik sangat mempengaruhi ikatan hidrogen yang terjadi (Muchtaridi *et al.*, 2018). Pada tabel 5.6 dan 5.7 hasil dari ikatan sterik yang memiliki kesamaan residu asam amino antara native ligand dan kedua senyawa yaitu

His250 sedangkan kesamaan residu asam amino dari *native ligand* dan obat pembanding lopinavir adalah Thr341. Menurut Muchtaridi *et al* (2018) ikatan sterik bisa memberikan tempat bagi asam amino yang aktif dengan ikatan hidrogen sehingga dapat menstabilkan suatu ikatan. Treonin (Thr) memiliki peran dalam respon inflamasi karena benda asing dan dapat menghambat main protease pada SARS-CoV-2 tetapi mekanismenya belum diketahui secara pasti (Chen *et al.*, 2016).

Interaksi elektrostatik merupakan interaksi antara atom yang disebabkan perbedaan kepolarannya. Interaksi ini termasuk interaksi yang lemah dan bersifat non kovalen sehingga mudah lepas, tetapi karena jumlahnya yang banyak, interaksi elektrostatik memiliki kontribusi yang besar dalam pembentukan konformasi protein yang stabil (Arwansyah *et al.*, 2014). Asam amino yang diikat oleh *native ligand* hanyalah Lys290 dan His235 sedangkan pada dua senyawa yang diuji dan obat pembanding lopinavir tidak ada satupun yang mengikat asam amino sama sekali.

### 5.7. Prediksi Toksisitas

Studi *in silico* selanjutnya yang dilakukan adalah memprediksikan senyawa karvakrol, timol dan senyawa pembanding lopinavir dengan menggunakan parameter LD<sub>50</sub> menggunakan *protox online tool*. Klasifikasi toksisitas senyawa didasarkan pada *Globally Harmonized System* (GHS), kelas toksisitas antara lain adalah kelas I: fatal jika tertelan ( $LD_{50} \leq 5 \text{ mg/kg}$ ), kelas II: fatal jika tertelan ( $5 < LD_{50} \leq 50 \text{ mg/kg}$ ), kelas III: beracun jika tertelan ( $50 < LD_{50} \leq 300 \text{ mg/kg}$ ), kelas IV: berbahaya jika tertelan

( $300 < LD_{50} \leq 2000$  mg/kg), kelas V: bisa berbahaya jika tertelan ( $2000 < LD_{50} \leq 5000$  mg/kg), kelas VI: tidak beracun ( $LD_{50} > 5000$  mg/kg).

Sedangkan prediksi toksisitas senyawa menggunakan *Ames toxicity*, *Skin sensitization* dan *Hepatotoxicity* didapatkan dari *pkCSM online tools*. Prediksi toksisitas dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui toksisitas serta resiko-resiko yang timbul dari senyawa dan dapat berdampak ke manusia. Prediksi toksisitas ini penting untuk dilakukan karena aktivitas suatu senyawa saja tidak cukup untuk digunakan sebagai kandidat obat, akan tetapi juga dibutuhkan senyawa yang mempunyai toksisitas yang rendah. Hasil prediksi toksisitas senyawa karvakrol, timol dan senyawa pembanding lopinavir ditunjukkan pada tabel 5.8

**Tabel 5.8** Prediksi toksisitas menggunakan *Protox Online Tool* dan *pkCSM Online Tool*

| Senyawa   | Toksistas                   |                            |                               |                         |                     |
|-----------|-----------------------------|----------------------------|-------------------------------|-------------------------|---------------------|
|           | LD <sub>50</sub><br>(mg/kg) | Uji<br>Mutagenic<br>Ames** | Toksik<br>terhadap<br>hepar** | Sensitivitas<br>kulit** | Kelas<br>toksistas* |
| Karvakrol | 810                         | Tidak                      | Tidak                         | Ya                      | 4                   |
| Timol     | 640                         | Tidak                      | Tidak                         | Ya                      | 4                   |
| Lopinavir | 5000                        | Tidak                      | Ya                            | Tidak                   | 5                   |

Keterangan:

\*Menggunakan *Protox Online Tool*

\*\*Menggunakan *pkCSM Online Tool*

LD<sub>50</sub> merupakan jumlah senyawa yang diberikan dimana dapat menyebabkan kematian 50% kelompok hewan coba. Untuk menentukan toksisitas senyawa dapat dilakukan dengan uji *Ames toxicity*, metode yang digunakan secara luas untuk menilai potensi mutagenic senyawa dengan menggunakan bakteri. Hasil uji positif

menunjukkan bahwa senyawa tersebut bersifat mutagenic dan oleh karena itu dapat bertindak sebagai karsinogen (Kesuma *et al.*, 2018). Untuk mengetahui obat tersebut tidak merusak hati menggunakan uji *hepatotoxicity*. Sedangkan untuk mengetahui senyawa dapat mengiritasi kulit dapat menggunakan uji *skin sensitization*.

Menurut *Globally Harmonized System* (GHS) kelas toksisitas berdasarkan nilai LD<sub>50</sub> dibagi menjadi 6 kelas. Kelas 1 sampai 3 memiliki toksisitas yang tinggi, sehingga cukup berbahaya. Sedangkan kelas 4 sampai 6 memiliki toksisitas yang rendah, sehingga sedikit berbahaya. Pada tabel hasil prediksi toksisitas diatas, senyawa karvakrol, timol dan senyawa pembanding (lopinavir) masuk ke dalam kelas 4 dan 5. Hal tersebut menunjukkan bahwa senyawa tersebut memiliki toksisitas yang rendah sehingga sedikit berbahaya. Semakin kecil nilai LD<sub>50</sub> maka semakin toksik senyawa tersebut dan sebaliknya, semakin besar nilai LD<sub>50</sub> maka semakin rendah toksisitasnya (Supandi *et al.*, 2018)

Parameter selanjutnya yakni *Ames Toxicity* atau uji mutagenik merupakan metode yang digunakan untuk menilai potensi mutagenik senyawa dengan menggunakan bakteri. Hasil uji positif ditandai dengan senyawa tersebut bersifat mutagenik dan oleh sebab itu dapat bertanggung jawab sebagai karsinogen (Kesuma *et al.*, 2018). Berdasarkan tabel diatas, semua senyawa yang diuji tidak toksik terhadap bakteri.

Parameter ketiga dari prediksi toksisitas yaitu uji *hepatotoxicity* yang merupakan metode yang digunakan untuk mengetahui bahwa senyawa yang digunakan

tidak toksik terhadap hepar. Berdasarkan tabel diatas, terdapat 1 senyawa yang toksik terhadap hepar yaitu senyawa pembanding lopinavir. Sedangkan, senyawa lainnya diprediksi tidak toksik terhadap hepar. Menurut literatur Olry *et al.*, (2020) [15] menyatakan bahwa untuk pemberian Lopinavir pada pasien Covid-19 terjadi peningkatan serum AST dan ALT 5 kali dari nilai normal (ULN)

Parameter keempat dari prediksi toksisitas yaitu uji *skin sensitization* atau sensitivitas kulit yang merupakan respon hipersensitivitas yang dimediasi oleh sel T, yang terjadi jika individu yang rentan terkena sejumlah alergen kontak yang cukup untuk menginduksi aktivasi, proliferasi dan perluasan klonal sel T yang responsif terhadap alergen. Uji *skin sensitization* merupakan metode yang digunakan untuk mengetahui senyawa yang digunakan apakah dapat mengiritasi kulit. Berdasarkan tabel diatas, hanya senyawa pembanding (lopinavir) yang tidak mengiritasi kulit.

## 5.8 Analisis Data Statistik

Analisis data hasil rerank score secara statistik. Analisis data statistika dilakukan menggunakan aplikasi *SPSS Statistics 26.0 for Windows*. Menurut Nuryadi *et al.*, (2017) Statistika adalah ilmu pengetahuan, murni dan terapan, mengenai penciptaan, pengembangan, dan penerapan teknik-teknik sedemikian rupa sehingga ketidakpastian inferensia induktif dapat dievaluasi. Statistik merupakan sekumpulan fakta yang berbentuk angka-angka, disusun dalam bentuk diagram atau tabel yang menggambarkan suatu persoalan dan selanjutnya dianalisa dan ditarik kesimpulan. Uji

ini digunakan untuk mengetahui adanya perbedaan aktivitas secara signifikan antara senyawa uji dan obat pembanding pada penelitian yang telah dilakukan.

### 5.8.1 Uji Normalitas *Shapiro-Wilk*

Uji normalitas digunakan untuk menguji suatu model regresi, suatu variabel independent dan variabel dependen maupun keduanya mempunyai distribusi normal maupun tidak normal. Apabila tidak terdistribusi dengan normal, maka hasil uji statistic akan mengalami penurunan. Pengujian normalitas yang sering digunakan untuk melakukan analisis data yaitu *Shapiro-Wilk* dan *Kolmogorov Smirnov*. Pada penelitian ini menggunakan *Shapiro-Wilk*. *Shapiro-Wilk* dipilih karena hasil penelitian kurang dari 50 sampel (Santoso, 2014).

Menurut Oktaviani M A & Hari Basuki Notobroto, (2014) suatu data dapat dinyatakan normal apabila nilai signifikasi (Sig.)  $>0.05$ . Suatu data dapat dinyatakan tidak terdistribusi normal apabila nilai signifikasi (Sig.)  $<0.05$ . Hasil uji normalitas dapat dilihat pada tabel 5.9.

**Tabel 5.9** Hasil uji normalitas *Shapiro-Wilk*

| Senyawa   | Sig. |
|-----------|------|
| Karvakrol | .602 |
| Timol     | .046 |
| Lopinavir | .981 |

Berdasarkan hasil tabel 5.9 menunjukkan bahwa data tidak terdistribusi normal. Hal tersebut dikarenakan pada senyawa timol timol tidak memiliki nilai signifikasi lebih dari 0,05. Selanjutnya dilakukan analisis lebih lanjut menggunakan uji *Kruskall-*

*Wallis*. Pada penelitian ini tidak dilanjutkan menggunakan uji ANOVA dikarenakan uji ANOVA mengasumsikan data harus berdistribusi normal dan mempunyai varian yang homogen. Apabila salah satu dari asumsi tersebut maka dilanjutkan uji statistika nonparametrik, salah satu pengujian yang bisa dilakukan adalah uji *Kruskall-Wallis* (Yanti. T. S., 2010).

### 5.8.2 Uji *Kruskall-Wallis*

Uji *Kruskall-Wallis* adalah salah satu uji statistik non parametrik yang dapat digunakan untuk menguji apakah ada perbedaan yang signifikan antara kelompok variabel independen dengan variabel dependennya. Karena untuk melihat perbedaan yang signifikan antar kelompok, uji ini digunakan untuk melihat perbandingan lebih dari 2 kelompok populasi dengan data berbentuk ranking (Jamco & Balami, 2020). Hasil dari uji ini menyatakan apabila nilai signifikansi lebih dari 0,05 maka data dapat dinyatakan tidak memiliki perbedaan rata-rata yang bermakna. Begitupun sebaliknya, apabila nilai signifikansi kurang dari 0.05 maka dapat dinyatakan memiliki perbedaan rata-rata yang bermakna (Purnomo dan Syamsul, 2017). Hasil dari uji *Kruskall-Wallis* dapat dilihat di tabel 5.10.

**Tabel 5.10** Hasil uji *Kruskall-Wallis*

|      |      |
|------|------|
| 6W01 | Sig. |
|      | ,027 |

Hasil dari tabel 5.10 menunjukkan bahwa signifikansi menunjukkan kurang dari 0,05. Hal tersebut menandakan bahwa terdapat perbedaan rata-rata *rerank score* yang

bermakna dari masing-masing senyawa. Karena hasil uji *Kruskall-Wallis* menunjukkan adanya perbedaan rata-rata *rerank score* yang bermakna, maka perlu dilakukan uji lanjut nonparametrik *Mann-Whitney*. Analisis *Mann-Whitney* digunakan untuk menguji rata-rata dari dua sampel yang berukuran tidak sama (Siregar, 2013).

### 5.8.3 Uji *Mann-Whitney*

Uji *Mann-Whitney* adalah salah satu bentuk pengujian dalam analisis statistika non parametrik, di mana pengujian digunakan untuk menguji kesamaan distribusi dua populasi yang saling bebas dengan asumsi distribusi dari kedua populasi adalah kontinu dan skala pengukuran dari data minimal ordinal (Yanti, 2007). Uji *Mann-Whitney* pada penelitian ini untuk mengetahui *rerank score* senyawa mana yang memiliki perbedaan bermakna. Adapun kriteria uji *Mann-Whitney* adalah terdapat perbedaan signifikan jika sig. <0,05 dan tidak terdapat perbedaan signifikan jika sig. >0,05 (Sanusi *et al.*, 2020). Hasil dari uji *Mann-Whitney* dapat dilihat pada tabel 5.11.

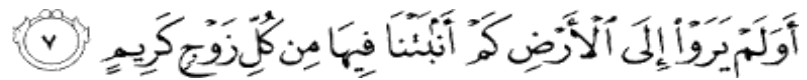
**Tabel 5.11** Hasil uji *Mann-Whitney*

|           | Karvakrol | Timol |
|-----------|-----------|-------|
| Karvakrol | -         | ,050  |
| Timol     | ,050      | -     |
| Lopinavir | 0,50      | ,050  |

Hasil dari uji *Mann-Whitney* senyawa karvakrol, timol dan obat pembanding lopinavir menunjukkan bahwa nilai probabilitas *Asymp. Sig. (2-tailed)* = 0,05, hal ini menandakan bahwa terdapat perbedaan aktivitas baik antara senyawa uji dengan senyawa uji yang lain maupun senyawa uji dengan lopinavir.

### 5.9 Integritas Penelitian dalam Al-Qur'an

Al-Qur'an mengandung banyak ayat yang menjelaskan terkait tumbuhan salah satunya yaitu ayat ke 7 dalam surah Asy-Syu'ara. Allah SWT berfirman dalam ayat tersebut yaitu memerintahkan kepada hamba-Nya untuk memanfaatkan tumbuhan:



*“Dan apakah mereka tidak memperhatikan bumi, betapa banyak Kami tumbuhkan di bumi itu berbagai macam pasangan (tumbuh-tumbuhan) yang baik?”*

Menurut Shihab (2002) menyebutkan bahwa di dalam ayat tersebut terdapat lafadz كريم yang memiliki definisi baik atau mulia. Lafadz tersebut tersirat makna bahwa segala sesuatu yang baik dan memiliki banyak manfaat seperti tumbuhan dapat dimanfaatkan dalam kehidupan manusia, salah satunya sebagai pengobatan.

Berdasarkan penelitian ini maka diketahui bahwa Covid-19 dapat dihambat dengan cara memanfaatkan kandungan senyawa karvakrol dan timol sebagai obat. Hal ini merupakan bentuk ikhtiar untuk menyembuhkan suatu penyakit yang diderita, sebab Allah memberikan suatu penyakit pada manusia pasti ada obatnya selagi manusia tersebut mencarinya. Hal tersebut sesuai dengan hadits Rasulullah SAW yang diriwayatkan Imam Muslim (2204):

اللَّهُ يَأْذَنُ بَرَأَ الدَّاءِ دَوَاءً أُصِيبَ فَإِذَا دَوَاءٌ، دَاءٌ لِكُلِّ

*“Setiap penyakit pasti memiliki obat. Bila sebuah obat sesuai dengan penyakitnya maka dia akan sembuh dengan izin Allah SWT”* (HR. Imam Muslim: 2204)

Kata دَوَاءٌ، دَاءٌ لِكُلِّ pada hadits tersebut memiliki arti bahwa setiap penyakit pasti memiliki obat yang sesuai dengan jenis penyakitnya. Namun, tentu saja kembali pada Allah SWT yang memiliki kuasa untuk menyembuhkan penyakit tersebut. Jauziah (1994) mengatakan bahwa setiap penyakit pasti ada obatnya adalah bersifat umum, mencakup segala penyakit dan segala macam obat yang dapat menyembuhkan penderita, karena sesungguhnya Allah SWT telah menyiapkan segala macam obat untuk menyembuhkan penyakit. Oleh karena itu, sebagai manusia ulul albab perlu melakukan kajian-kajian tentang pengobatan dengan memanfaatkan berbagai nikmat yang telah diberikan oleh Allah SWT baik berupa alam sekitar maupun kecerdasan akal, karena obat bukan muncul dari “langit” tetapi manusia sebagai perantara harus memaksimalkan apa yang telah dimiliki untuk mengembangkan pengetahuan sehingga didapatkan obat untuk suatu penyakit.

## BAB VI

### PENUTUP

#### 6.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan maka dapat ditarik kesimpulan yaitu:

1. Senyawa karvakrol dan timol termasuk ke dalam kelas toksisitas golongan 4 ( $300 < LD50 \leq 2000 \text{ mg/kg}$ )
2. Senyawa karvakrol dan timol berinteraksi dengan reseptor *Non Structural Protease 15 Endoribonuclease* (6W01) pada cavity 11 dan memiliki ikatan asam amino yang sama dengan *native ligand* dari reseptor 6W01 yaitu His250 dan memiliki ikatan asam amino yang sama dengan lopinavir yaitu Ser294, dengan ini diprediksi kedua senyawa tersebut memiliki potensi menghambat reseptor Nsp15.

#### 6.2 Saran

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, maka peneliti memberikan saran kepada peneliti selanjutnya yaitu:

1. Mencoba melakukan docking antara senyawa karvakrol dan timol dengan reseptor SARS-CoV-2 yang memiliki aktivitas berbeda, agar informasi terkait antivirus senyawa karvakrol dan timol bertambah

2. Penelitian secara *in silico* merupakan suatu penelitian yang bersifat prediksi. Sehingga perlu dilakukan pengujian secara *in vivo* dan *in vitro* dari senyawa karvakrol dan timol untuk mengetahui adanya potensi antivirus SARS-CoV-2.
3. Potensi antivirus yang ingin ditingkatkan misalnya seperti lopinavir atau *native ligand* cara modifikasinya bisa dilakukan dengan pendekatan-pendekatan, misalnya dengan ikatan-ikatan yang dibutuhkan untuk menurunkan nilai *Rerank Score* kemudian bisa juga lebih ditargetkan pada gugus farmakofor untuk berikatan dengan asam amino atau reseptor.

## DAFTAR PUSTAKA

- Anies. 2020. *Covid-19: Seluk Beluk Corona Virus yang Wajib Dibaca*. Jogjakarta: Arruzz Media.
- Arwansyah, Laksmi Ambarsari, Tony I. Sumaryada. 2014. Simulasi *Docking* Senyawa Kurkumin dan Analognya Sebagai Inhibitor Reseptor Androgen pada Kanker Prostat. *Current Biochemistry*. Volume 1 (1): 11-19.
- Asif, Muhammad, Mohammad Saleem, Malik Saadullah, Hafza Sidra Yaseen, Raghdaa Al Zarzour. 2020. COVID-19 and Therapy With Essential Oils Having Antiviral, Anti-inflammatory, and Immunomodulatory Properties. *Inflammopharmacology*
- Bleicher, K. Fl., H. J. Bohm, K. Muller, and A. I. Alanine. 2003. A guide to drug discovery: Hit and lead generation: Beyond high-throughput screening. *Nat. Rev. Drug Disco-a*. Volume 2, Nomor 5: 369-378.
- Borkotoky, Subhomoi and Manidipa Banerjee. 2020. A computational prediction of SARS-CoV2 structural protein inhibitors from *Azadirachta indica* (Neem). *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*. ISSN: 0739-1102.
- Chagas, Caroline Manto, Sara Mossa, Laleh Alisaraie. 2018. Drug metabolites and their effects on the development of adverse reactions: Revisiting Lipinski's Rule of Five. *International Journal of Pharmaceutics*. Volume 549: 133-149.
- Chander, Subhash, Cheng-Run Tang, Helmi Mohammed Al-Maqtari, Jozaizulfazli Jamalis, Ashok Penta, Taibi Ben Hadda, Hasnah Mohd Sirat, Yong-Tang Zheng, Murugesan Sankaranarayanan. 2017. Synthesis and Study of Anti-HIV-1 RT Activity of 5-benzoyl-4-methyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,5-benzodiazepin-2-one derivatives. *Bioorganic Chemistry*. Volume 72:74-79.
- Chen, Y. P., Y. F. Cheng, X. H. Li, W. L. Yang, C. Wen, S. Zhuang, and Y. M. Zhou. 2016. Effects of threonine supplementation on the growth performance, immunity, oxidative status, intestinal integrity, and barrier function of broilers at the early age. *Poultry Science*. Volume 96 issue 2.
- CLCbio. 2013. *Molegro Virtual Docker User Manual, MVD 2013.6.0 for windows, Linux, and Mac OS X*. Molegro A CLC bio company.
- Cronquist, A. 1981. *An Integrated System of Classification of Flowering Plants*. New York: Columbia University Press.
- da Silva, Joyce Kelly R., Pablo Luis Baia Figueiredo, Kendall G. Byler and William N. Setzer. 2020. Essential Oils as Antiviral Agents, Potential of Essential Oils

- to Treat SARS-CoV-2 Infection: An In-Silico Investigation. *International Journal of Molecular Sciences*. Volume 21.
- Daina, Antoine , Olivier Michielin, & Vincent Zoete. 2017. SwissADME: A Free Web Tool to Evaluate Pharmacokinetics, Druglikeness and Medicinal Chemistry Friendliness of Small Molecules. *Scientific Reports*. Volume 7.
- de Guzman, C.C., and Siemonsa, J.S. (Editors). 1999. *Plant Resources of SouthEast Asia No 13*. Bogor: PROSEA 220.
- Decaro, Nicola, Viviana Mari, Gabriella Elia, Diane D. Addie, Michele Camero, Maria Stella Lucente, Vito Martella, and Canio Buonavoglia. 2010. Recombinant Canine Coronaviruses in Dogs, Europe. *Emerging Infectious Diseases*. Volume 16 Nomor 1.
- Di Gennaro, Francesco, Damiano Pizzol, Claudia Marotta, Mario Antunes, Vincenzo Racalbutto, Nicola Veronese and Lee Smith. 2020. Coronavirus Diseases (COVID-19) Current Status and Future Perspectives: A Narrative Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. Volume 17.
- Donatus, I. A. 2005. *Toksikologi Dasar Laboratorium Farmakologi dan Toksikologi*. Yogyakarta: Fakultas Farmasi UGM.
- El-Din, Hanaa M Alam, Samah A. Loutfy, Nasra Fathy, Mostafa H Elberry, Ahmed M Mayla, Sara Kassem, Asif Naqvi. 2016. Molecular Docking Based Screening of Compounds Against VP40 from Ebola Virus. *Bioinformation*. Volume 12 Nomor 3: 192-196.
- Ertl, Peter, Bernhard Rohde, and Paul Selzer. 2000. Fast Calculation of Molecular Polar Surface Area as a Sum of Fragment-Based Contributions and Its Application to the Prediction of Drug Transport Properties. *Journal of Medicinal Chemistry*. Volume 43.
- Fierascu, Irina, Cristina Elena Dinu-Pirvu, Radu Claudiu Fierascu, Bruno Stefan Velescu, Valentina Anuta, Alina Ortan, and Viorel Jinga. 2018. Phytochemical Profile and Biological Activities of *Satureja hortensis* L.: A Review of the Last Decade. *Molecules*. Volume 23.
- Fitriani, Nur Indah. 2020. Tinjauan Pustaka Covid-19: Virologi, Patogenesis, dan Manifestasi Klinis. *Jurnal Medika Malahayati*. Volume 4 Nomor 3.
- Gavanji, Shahin, Sayedeh Sana Sayedipour, Behrouz Larki, Azizollah Bakhtari. 2015. Antiviral Activity of Some Plant Oils Against Herpes Simplex Virus Type 1 in Vero Cell Culture. *Journal of Acute Medicine*. Volume 5 Nomor 62-68

- Goudoever, Johannes B. van, Hester Vlaardingerbroek, Chris H. van den Akker, Femke de Groof, Sophie R.D. van der Schoor. 2014. Amino Acids and Proteins. *Nutritional Care of Preterm Infants*. Vol. 110: 49-63.
- Guedes, Isabella A., Camila S. de Magalhães & Laurent E. Dardenne. 2014. Receptor–ligand molecular docking. *Biophys Rev*. Volume 6:75–87
- Handayani Diah, Dwi Rendra Hadi, Fathiyah Isbaniah, Erlina Burhan, Heidy Agustin. 2020. Penyakit Virus Corona 2019. *Jurnal Respirologi Indonesia*. Volume 40 Nomor 2.
- Hardjono, Suko. 2013. Sintesis Dan Uji Aktivitas Antikanker Senyawa 1-(2-Klorobenzoiloksi)Urea Dan 1-(4-Klorobenzoiloksi)Urea. *Berkala Ilmiah Kimia Farmasi*. Volume 2, Nomor 1:1.
- Hardjono, Suko. 2016. Prediksi Sifat Farmakokinetik, Toksisitas dan Aktivitas Sitotoksik Turunan N- Benzoil- N'- (4-fluorofenil)tiourea sebagai Calon Obat Antikanker Melalui Pemodelan Molekul. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*. Volume 14 Nomor 2.
- Irwin, John J., Brian K. Shoichet, Michael M. Mysinger, Niu Huang, Francesco Colizzi, Pascal Wassam, and Yiqun Cao. 2009. Automated Docking Screens: A Feasibility Study John. *Journal of Medicinal Chemistry*. Volume 52 Issue 18.
- Jamco, Juan Charles Samuel dan Abdul Malik Balami. 2020. Kruskal-Wallis Analysis to Determine Student Learning Concentration Based on the Field of Interest of the Statistics Study Program, Faculty of Mathematics and Natural Sciences Pattimura University. *Jurnal Riset Matematika, Statitiska dan Terapanya*. Vol.1 no.1
- Jauziah, Ibnu Qayyim. 1994. *Sistem Kedokteran Nabi: Kesehatan dan Pengobatan Menurut Petunjuk Nabi Muhammad SAW*. Terjemahan oleh Dr. H. Said Agil Husain al-Munawwar M. Semarang: Karya Toha Putra.
- Jensen, F. 2007. *Introduction to Computational Chemistry*, 2<sup>nd</sup> Ed. Denmark: Odense.
- Juliarta, I Gede, Ni Kadek Mulyantari, I wayan Putu Sutirta Yasa. 2018. Gambaran Hepatotoksisitas (ALT/AST) Penggunaan Obat Anti Tuberkulosis Lini Pertama Dalam Pengobatan Pasien Tuberkulosis Paru Rawat Inap di RSUP Sanglah Denpasar Tahun 2014. *E-Jurnal Medika*. Volume 7 Nomor 10.
- Kampmann, Thorsten, Daniela S. Mueller, Alan E. Mark, Paul R. Young, and Bostjan Kobe. 2006. The Role of Histidine Residues in Low-pH-Mediated Viral Membrane Fusion. *Structure*. Volume 14 issue 10.
- Kesuma, Dini, Siswandono, Bambang Tri Purwanto dan Suko Hardjono. 2018. Uji in silico Aktivitas Sitotoksik dan Toksisitas Senyawa Turunan N-(Benzoil)-N'-

- feniltiourea Sebagai Calon Obat Antikanker. *Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*. Volume 01: 01-11.
- Kuvarefa, Irina dan Ruben Abagyan. 2012. Methods of protein structure comparison. *Methods in Molecular Biology*. Volume 857.
- Kim, Youngchang, Robert Jedrzejczak, Natalia I. Maltseva, Mateusz Wilamowski, Michael Endres, Adam Godzik, Karolina Michalska, Andrzej Joachimiak . 2020. Crystal structure of Nsp15 endoribonuclease NendoU from SARS-CoV-2. *The Protein Society*. Volume 29: 1596-1605.
- Lai, Chih-Cheng, Tzu-Ping Shih, Wen-Chien Ko, Hung-Jen Tang, Po-Ren Hsueh. 2020. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and Coronavirus Disease-2019 (Covid-19): The Epidemic and the Challenges. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 105924.
- Leach, Andrew R., Brian K. Shoichet, and Catherine E. Peishoff. 2006. Prediction of Protein-Ligand Interactions. Docking and Scoring: Successes and Gaps. *Journal of Medicinal Chemistry*. Volume 49 Nomor 20.
- Lestari, Tresna. 2015. Studi Interaksi Senyawa Turunan 1 , 3-Dibenzoiltiourea sebagai Ribonukleotida Reduktase Inhibitor. *Jurnal Farmasi Indonesia*. Volume 7 Issue 3.
- Li, Geng, Yaohua Fan. Yanni Lai, Tiantian Han, Zonghui Li, Peiwen Zhou, Pan Pan, Wenbiao Wang, Dingwen Hu, Xiaohong Liu, Qiwei Zhang, Jianguo Wu. 2020. Coronavirus infections and immune responses Geng. *Journal of Medical Virology*. Volume 92 Nomor 4.
- Lipinski, Christopher A. 2004. Lead- and drug-like compounds: the rule-of-five revolution. *Drug Discovery Today: Technologies*. Volume 1 Issue 4
- Meeran, Mohamed Fizur Nagoor, Hayate Javed, Hasan Al Tae, Sheikh Azimullah and Shreesh K. Ojha. 2017. Pharmacological Properties and Molecular Mechanisms of Thymol: Prospects for Its Therapeutic Potential and Pharmaceutical Development. *Frontiers in Pharmacology*. Volume 8.
- Meini, Simon, Alberto Pagotto, Benedetta Longo, Igor Vendramin, Davide Pecori and Carlo Tascini. 2020. Review: Role of Lopinavir/Ritonavir in the Treatment of Covid-19: A Review of Current Evidence, Guideline Recommendations, and Perspectives. *Journal Clinical Medicine*. Volume 9.
- Meneses, Rocío, Raquel E Ocazonez, Jairo R Martínez and Elena E Stashenko. 2009. Inhibitory Effect of Essential Oils Obtained from Plants Grown in Colombia on Yellow Fever Virus Replication in Vitro. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*. Volume 8 Nomor 8.

- Milos, M., J. Mastelic, I. Jerkovic. 2000. Chemical Composition and Antioxidant Effect of Glycosidically Bound Volatile Compounds from Oregano (*Origanum vulgare* L. ssp. *hirtum*). *Food Chemistry*. Volume 71 Nomor 79-83.
- Mittal, Anshumali, Kavyashree Manjunath, Rajesh Kumar Ranjan, Sandeep Kaushiki, Et Al .2020. Covid-19 Pandemic: Insights into Structure, Function, And HACE2 Receptor Recognition By Sars-Cov-2. *Plos Pathogens*.
- Muchtaridi, Doni Dermawan, Muhammad Yusuf. 2008. Molecular Docking, 3D Structure-Based Pharmacophore Modeling, and ADME Prediction of Alpha Mangostin and its Derivatives against Estrogen Receptor Alpha. *Journal of Young Pharmacists*. Volume 10 Issue 3.
- Muslimin. 2014. *Pendidikan Agama Islam*. Yogyakarta: Deepublish.
- Muttaqin, Fauzan Zein, Halim Ismail, Hubbi Nasrullah Muhammad. 2019. Studi Molecular Docking, Molecular Dynamic, Dan Prediksi Toksisitas Senyawa Turunan Alkaloid Naftiridin Sebagai Inhibitor Protein Kasein Kinase 2-A Pada Kanker Leukemia. *Pharmacoscript*. Volume 2 Issue 1
- Nursamsiar, M. Siregar, A. Awaluddin, N. Nurnahari, S. Nur, E. Febrina and A. Asnawi. 2020. Molecular docking and molecular dynamic simulation of the aglycone of curculigoside a and its derivatives as alpha glucosidase inhibitors. *Rasayan J. Chem*. Volume 13(1).
- Nuryadi, Tutut Dewi Astuti, Endang Sri Utami, dan Budiantara. 2017. *Dasar-Dasar Statistik Penelitian*. Yogyakarta: Sibuku Media.
- Oktaviani, Mitha Arvira dan Hari Basuki Notobroto. 2014. Perbandingan Tingkat Konsistensi Normalitas Distribusi Metode Kolmogorov-Smirnov, Lilliefors, Shapiro-Wilk, dan Skewness-Kurtosis. *Jurnal Biometrika dan Kependudukan*, Vol. 3, No. 2
- Olry, Alexandre, Lucy Meunier, Bénédicte Délire, Dominique Larrey, Yves Horsmans dan Hervé Le Louë. 2020. Drug-Induced Liver Injury and COVID-19 Infection: The Rules Remain the Same. *Drug Safety*.
- Patel, S. 2017. A critical review on serine protease: Key immune manipulator and pathology mediator. *Allergologia et Immunopathologia*. Volume 45 Issue 6.
- Patil, Rohan, Suranjana Das, Ashley Stanley, Lumbani Yadav, Akulapalli Sudhakar, Ashok K. Varma. 2010. Optimized Hydrophobic Interactions and Hydrogen Bonding at the Target-Ligand Interface Leads the Pathways of Drug-Designing. *PLoS ONE*. Volume 5 Issue 8.
- Patrick, G. 2001. *Instant Notes in Medicinal Chemistry*. Oxford: BIOS Scientific Publisher.

- Pires, Douglas E. V., Tom L. Blundell, and David B. Ascher. 2015. pkCSM: Predicting Small-Molecule Pharmacokinetic and Toxicity Properties Using Graph-Based Signatures. *Journal of Medicinal Chemistry*. Volume 58: 4066-4072.
- Prasetyawati, Riska, Meilia Suherman, Benny Permana, Rahmawati. 2021. Molecular Docking Study of Anthocyanidin Compounds Against Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) as Anti-Lung Cancer. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*. Volume 8 Issue 1.
- Priyanto. 2010. *Teknik Mudah dan Cepat Melakukan Analisis Data Penelitian. Dengan SPSS*. Yogyakarta. Gava Media.
- Purnomo, H dan Syamsul, E. S. 2017. *Statistika Farmasi (Aplikasi Praktis dengan SPSS)*. Yogyakarta: CV. Grafika Indah.
- Rahardjo, Mono, I. Darwati, dan H. Nurhayati. 2014. Pengaruh Pemupukan Terhadap Pertumbuhan, Produksi, dan Mutu Tanaman Timi (*Thymus vulgaris* L.). *Jurnal Littri*. Volume 20 Nomer 4, ISSN 0853-8212
- Ren, Li-Li, Ye-Ming Wang, Zhi-Qiang Wu, Zi-Chun Xiang Et Al. 2020. Identification of A Novel Coronavirus Causing Severe Pneumonia In Human: A Descriptive Study. *Chinese Medical Journal*. Volume 133 Nomor 9.
- Robinson, T. 1995. *Kandungan Organik Tumbuhan Tinggi*. Bandung: ITB
- Roslizawati, Ramadhan NY, Fakrurrazi, & Hernialtian. 2013. Antibacterial activity of ethanol extract and stew of antplant (*Myrmecodia* sp.) against Bacteri *E. coli*. *Medika Valeninaria*. Volume 7 Nomor 2: 0853- 1915.
- Ruslin, Nindy Rachma az Yana, Mesi Leorita. 2020. Desain Turunan Senyawa Leonurine Sebagai Kandidat Obat AntiInflamasi. *Jurnal Farmasi Galenika*. Volume 6 Nomor 1: 181-191.
- Santoso, S. 2014. *Seri Solusi Bisnis Berbasis TI: Menggunakan SPSS untuk Statistik Multivarat*. Jakarta: Elex Media Komputindo.
- Sanusi, Asri Muslim, Ari Septian, dan Sarah Inayah. 2020. Kemampuan Berpikir Kreatif Matematis dengan Menggunakan Education Game Berbantuan Android pada Barisan dan Deret. *Jurnal Pendidikan Matematika*. Volume 9 Nomor 3
- Schlick, T. 2010. *Molecular Modeling and Simulation, A Interdisciplinary Guide, 2nd ed*. New York: Springer Science-Business Media.
- Setzer, William N. 2016. Essential oils as complementary and alternative medicines for the treatment of influenza. *American Journal of Essential Oils and Natural Products*. Volume 4 Nomor 4: 16-22.

- Shah, Bhumi, Palmi Modia and Sneha R. Sagara. 2020. In silico studies on therapeutic agents for COVID-19: Drug repurposing approach. *Life Sciences*.
- Shereen, M.A., Suliman, K., Abeer, K., Nadia, B., Rabeea, S., 2020. Covid-19 Infection : Origin, Transmission, And Characteristics Of Human Coronaviruses. *Journal Of Advanced Research*. Volume 24 Hal 91-98.
- Shihab, M. Quraish. 2002. *Tafsir Al-Misbah: Pesan, Kesan, dan Keserasian Al-Qur'an*. Jakarta: Lentera Hati.
- Sinha, S. K., , Satyendra K. Prasad, Md Ataul Islam, Shailendra S. Gurave, Rajesh B. Patilf, Nora Abdullah AlFaris, Tahany Saleh Aldayel, Nora M. AlKehayez, Saikh Mohammad Wabaidur and Anshul Shakya. 2020. Identification of bioactive compounds from Glycyrrhiza glabra as possible inhibitor of SARS-CoV-2 spike glycoprotein and nonstructural protein-15: a pharmacoinformatics study. *Journal Of Biomolecular Structure And Dynamics*.
- Siregar, Syofian. 2013. *Metode Penelitian Kuantitatif*. Jakarta: PT. Fajar Interpretama Mandiri
- Siswandono dan Soekardjo, B. 2000. *Kimia Medisinal, Edisi 2*. Surabaya: Airlangga University Press.
- Siswandono. 2016. *Kimia Medisinal 1: Edisi Kedua*. Surabaya: Airlangga University Press.
- Supandi, Yeni, Fajar Merdekawati. 2018. *In Silico Study of Pyrazolylaminoquinazoline Toxicity by Lazar, Protox, and Admet Predictor*. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. Volume 8 Issue 9.
- Suprianto, Ni Kadek Dewi Permatasari, Gusti Ayu Kadek Yunita Safitri. 2021. Amino Acids Composition of Non- structural Protein In Sars-CoV-2 The Cause of Covid-19 Pandemic. *EduChemia (Jurnal Kimia dan Pendidikan)*. Vol 6 No. 1.
- Susanti, N. M. P., D. P. D. Saputra, P. L. Hendrayati, I. P. D. N. Parahyangan, I. A. D. G. Swandari. 2018. Molecular Docking Sianidin dan Peonidin sebagai Antiinflamasi pada Aterosklerosis Secara *In Silico*. *Jurnal Farmasi Udayana*. Volume 7 Issue 1.
- Susilo, Adityo, C. Martin Rumende, Ceva W Pitoyo, Widayat Djoko Santoso, Mira Yulianti<sup>1</sup>, Herikurniawan, Robert Sinto, Gurmeet Singh, Leonard Nainggolan, Erni J Nelwan, Lie Khie Chen, Alvina Widhani, Edwin Wijaya, Bramantya Wicaksana, Maradewi Maksum, Firda Annisa, Chyntia OM Jasirwan, Evy Yuniastuti. 2020. Coronavirus Disease 2019: Tinjauan Literatur Terkini. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*. Volume 7 Nomor 1.

- Syahputra, G, L.Ambarsari, T.Sumaryada. 2014. Simulasi Docking Kurkumin Enol, Bisdemetoksikurkumin dan Analognya sebagai Inhibitor Enzim12-Lipoksigenase. *Jurnal Biofisika*. Volume 10 (1): 55-67
- Thomsen, R. dan Christensen, M.H. 2006. *MolDock: A New Technique for High-Accuracy Molecular Docking*. *J Med Chem*. Volume 49 Nomor 11: 3315-3321.
- Trott, Oleg and Arthur J. Olson. 2010. AutoDock Vina: Improving the Speed and Accuracy of Docking with a New Scoring Function, Efficient Optimization and Multithreading. *J Comput Chem*. Volume 31 Nomor 2: 455-461.
- Voet, D. and Judith G.V. 2011. *Biochemistry Fourth Edition*. USA: John Willey & Sons Inc.
- Wan, Yushun, Jian Shang, Rachel Graham, Ralph S. Baric, Fang Li. 2020. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *Journal of Virology*. Volume 94 Nomor 7.
- Wasito, Hendri. 2008. Meningkatkan Peran Perguruan Tinggi melalui Pengembangan Obat Tradisional. *MIMBAR*. Volume 26 Nomor 2: 117-127.
- Wasito dan Hastari Wuryastuti. 2020. *Coronavirus: Kumpas Tuntas Sejarah, Sumber, Penyebaran, Patogenesis, Pendekatan Diagnosis dan Gejala Klinis Coronavirus pada Hewan dan Manusia*. Yogyakarta: Lily Publisher.
- Wrapp, Daniel, Nianshuang Wang, Kizzmekia S. Corbett, Jory A. Goldsmith, Ching-Lin Hsieh, Olubukola Abiona, Barney S. Graham, and Jason S. McLellan. 2020. Cryo-EM Structure of the 2019-nCoV Spike in the Prefusion Conformation. *Science*. Volume 367
- Yanti, Teti Sofia. 2007. Uji Rank Mann-Whitney Dua Tahap. *Statistika*. Vol. 7 No. 1, 55 – 60.
- Yanti, Teti Sofia. 2010. Perluasan Uji Kruskal Wallis untuk Data Multivariat. *Statistika*. Vol 10 No 1.
- Yi, Ye. Philip, N.P., Lagniton, Sen, Ye., Enqin, Li., dan Xu R. H. 2020. Covid-19: What has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease. *Int. J. Biol. Sci*. Volume 16.
- Zaidan, Sarah, Syamsudin, Deni Rahmat, Ratna Djamil, Esti Mumpuni. 2019. Aktivitas Senyawa *Sargassum* sp . sebagai Anti-aterosklerosis dengan Pembandingan Ligan-Reseptor HMG-CoA Reduktase- Simvastatin (1HW9) dan Uji Toksisitas secara *In-Silico*. *Ilmu Kefarmasian Indonesia*. Volume 17 Nomor 1.

Zubair, Muhammad Sulaiman, Saipul Maulana, Alwiyah Mukaddas. 2020. Penambatan Molekuler dan Simulasi Dinamika Molekuler Senyawa Dari Genus *Nigella* Terhadap Penghambatan Aktivitas Enzim Protease HIV-1. *Jurnal Farmasi Galenika*. Volume 6 Issue 1.

## LAMPIRAN

### Lampiran 1. Hasil Validasi Reseptor

#### Replikasi 1

Pose Organizer (5 poses)

File Edit

Table Settings

Poses

| Name                                            | Ligand      | MolDock Score | Rerank Score | RMSD    | HBond    |
|-------------------------------------------------|-------------|---------------|--------------|---------|----------|
| <input checked="" type="checkbox"/> [00]CIT_... | CIT_412 [A] | -78.6268      | -67.507      | 1.32175 | -10.24   |
| <input type="checkbox"/> [04]CIT_...            | CIT_412 [A] | -77.4591      | -63.3022     | 1.53409 | -12.2205 |
| <input type="checkbox"/> [01]CIT_...            | CIT_412 [A] | -71.9845      | -55.7391     | 4.88421 | -9.51656 |
| <input type="checkbox"/> [02]CIT_...            | CIT_412 [A] | -70.6337      | -56.9051     | 3.18298 | -0.54781 |
| <input type="checkbox"/> [03]CIT_...            | CIT_412 [A] | -69.4265      | -60.7789     | 3.67826 | -9.64807 |

#### Replikasi 2

Pose Organizer (5 poses)

File Edit

Table Settings

Poses

| Name                                            | Ligand      | MolDock Score | Rerank Score | RMSD    | HBond    |
|-------------------------------------------------|-------------|---------------|--------------|---------|----------|
| <input checked="" type="checkbox"/> [00]CIT_... | CIT_412 [A] | -78.579       | -67.5961     | 1.34037 | -10.5009 |
| <input type="checkbox"/> [02]CIT_...            | CIT_412 [A] | -73.4847      | -61.3735     | 1.40102 | -11.1558 |
| <input type="checkbox"/> [01]CIT_...            | CIT_412 [A] | -71.8429      | -55.9265     | 4.89027 | -9.50149 |
| <input type="checkbox"/> [04]CIT_...            | CIT_412 [A] | -71.0589      | -54.889      | 4.87034 | -11.4895 |
| <input type="checkbox"/> [03]CIT_...            | CIT_412 [A] | -68.5759      | -54.149      | 4.69751 | -7.35823 |

#### Replikasi 3

Pose Organizer (5 poses)

File Edit

Table Settings

Poses

| Name                                            | Ligand      | MolDock Score | Rerank Score | RMSD    | HBond     |
|-------------------------------------------------|-------------|---------------|--------------|---------|-----------|
| <input checked="" type="checkbox"/> [00]CIT_... | CIT_412 [A] | -78.5613      | -67.5592     | 1.32633 | -10.4925  |
| <input type="checkbox"/> [04]CIT_...            | CIT_412 [A] | -77.4636      | -63.9614     | 1.52681 | -12.1936  |
| <input type="checkbox"/> [01]CIT_...            | CIT_412 [A] | -71.9239      | -55.906      | 4.89265 | -9.29789  |
| <input type="checkbox"/> [03]CIT_...            | CIT_412 [A] | -70.7788      | -57.0924     | 3.1775  | -0.530084 |
| <input type="checkbox"/> [02]CIT_...            | CIT_412 [A] | -65.626       | -57.6622     | 3.4657  | -6.92646  |

## Lampiran 2. Hasil Docking

### Replikasi 1

| Name                                             | Ligand            | MolDock Score | Rerank Score | HBond     |
|--------------------------------------------------|-------------------|---------------|--------------|-----------|
| <input checked="" type="checkbox"/> [00]opin...  | lopinavir mini... | -161.334      | -93.3083     | -3.93194  |
| <input type="checkbox"/> [03]opin...             | lopinavir mini... | -159.205      | -83.3839     | -0.403743 |
| <input type="checkbox"/> [02]opin...             | lopinavir mini... | -145.332      | -81.2083     | -4.20997  |
| <input type="checkbox"/> [04]opin...             | lopinavir mini... | -175.63       | -77.0012     | -9.89114  |
| <input checked="" type="checkbox"/> [03]thym...  | thymol minima...  | -56.8648      | -49.1994     | -5        |
| <input type="checkbox"/> [00]thym...             | thymol minima...  | -56.8611      | -49.1799     | -5        |
| <input checked="" type="checkbox"/> [03]carva... | carvacrol mini... | -57.0416      | -49.1136     | -5        |
| <input type="checkbox"/> [01]carva...            | carvacrol mini... | -56.7574      | -49.0266     | -1.90508  |
| <input type="checkbox"/> [02]thym...             | thymol minima...  | -55.4508      | -47.3952     | -4.9991   |
| <input type="checkbox"/> [04]thym...             | thymol minima...  | -53.8505      | -46.1132     | -3.60807  |
| <input type="checkbox"/> [00]carva...            | carvacrol mini... | -57.1853      | -45.0045     | -5        |
| <input type="checkbox"/> [01]thym...             | thymol minima...  | -52.6009      | -44.9844     | -2.49968  |
| <input type="checkbox"/> [04]carva...            | carvacrol mini... | -52.3087      | -44.7808     | -4.40979  |
| <input type="checkbox"/> [02]carva...            | carvacrol mini... | -53.1639      | -44.4632     | -5        |
| <input type="checkbox"/> [01]opin...             | lopinavir mini... | -146.139      | -23.1498     | -6.62625  |

### Replikasi 2

| Name                                             | Ligand            | MolDock Score | Rerank Score | HBond    |
|--------------------------------------------------|-------------------|---------------|--------------|----------|
| <input checked="" type="checkbox"/> [00]opin...  | lopinavir mini... | -174.182      | -106.663     | -6.55353 |
| <input type="checkbox"/> [04]opin...             | lopinavir mini... | -160.287      | -98.9534     | -2.5     |
| <input type="checkbox"/> [02]opin...             | lopinavir mini... | -165.656      | -92.9937     | -3.23196 |
| <input type="checkbox"/> [03]opin...             | lopinavir mini... | -164.29       | -80.4463     | -6.28672 |
| <input type="checkbox"/> [01]opin...             | lopinavir mini... | -161.916      | -76.1118     | -6.3717  |
| <input checked="" type="checkbox"/> [00]thym...  | thymol minima...  | -56.9229      | -49.2417     | -5       |
| <input checked="" type="checkbox"/> [02]carva... | carvacrol mini... | -56.9916      | -49.1909     | -5       |
| <input type="checkbox"/> [01]thym...             | thymol minima...  | -56.9387      | -47.6818     | -2.5     |
| <input type="checkbox"/> [03]thym...             | thymol minima...  | -55.4336      | -47.4381     | -5       |
| <input type="checkbox"/> [01]carva...            | carvacrol mini... | -55.8166      | -46.9355     | -1.97858 |
| <input type="checkbox"/> [04]thym...             | thymol minima...  | -54.7347      | -46.5862     | -6.2386  |
| <input type="checkbox"/> [03]carva...            | carvacrol mini... | -52.6848      | -46.3955     | -4.51434 |
| <input type="checkbox"/> [02]thym...             | thymol minima...  | -52.5881      | -44.956      | -2.51367 |
| <input type="checkbox"/> [00]carva...            | carvacrol mini... | -57.0929      | -44.9124     | -5       |
| <input type="checkbox"/> [04]carva...            | carvacrol mini... | -51.6842      | -44.6483     | -1.11923 |

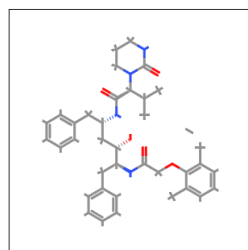
### Replikasi 3

| Name                                             | Ligand            | MolDock Score | Rerank Score | HBond     |
|--------------------------------------------------|-------------------|---------------|--------------|-----------|
| <input checked="" type="checkbox"/> [00]opin...  | lopinavir mini... | -181.194      | -120.481     | -4.20819  |
| <input type="checkbox"/> [03]opin...             | lopinavir mini... | -150.254      | -84.8733     | -2.58856  |
| <input type="checkbox"/> [01]opin...             | lopinavir mini... | -153.65       | -73.7383     | -0.220304 |
| <input type="checkbox"/> [02]opin...             | lopinavir mini... | -161.224      | -72.7951     | -0.554002 |
| <input checked="" type="checkbox"/> [04]thym...  | thymol minima...  | -56.8663      | -49.1982     | -5        |
| <input type="checkbox"/> [00]thym...             | thymol minima...  | -56.8572      | -49.1802     | -5        |
| <input type="checkbox"/> [02]thym...             | thymol minima...  | -56.8538      | -49.1797     | -5        |
| <input checked="" type="checkbox"/> [02]carva... | carvacrol mini... | -57.0162      | -49.1381     | -5        |
| <input type="checkbox"/> [03]thym...             | thymol minima...  | -55.4411      | -47.4049     | -4.9978   |
| <input type="checkbox"/> [04]carva...            | carvacrol mini... | -53.4566      | -47.0588     | -5        |
| <input type="checkbox"/> [01]carva...            | carvacrol mini... | -55.8078      | -46.8485     | -2.0093   |
| <input type="checkbox"/> [01]thym...             | thymol minima...  | -52.5759      | -44.9816     | -2.51222  |
| <input type="checkbox"/> [00]carva...            | carvacrol mini... | -57.101       | -44.8992     | -5        |
| <input type="checkbox"/> [03]carva...            | carvacrol mini... | -49.4724      | -41.7118     | -3.28433  |
| <input type="checkbox"/> [04]opin...             | lopinavir mini... | -156.436      | -22.0573     | -2.82236  |

### Lampiran 3. Hasil Prediksi Toksisitas



Oral toxicity prediction results for input compound



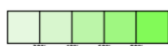
Predicted LD50: 5000mg/kg

Predicted Toxicity Class: 5



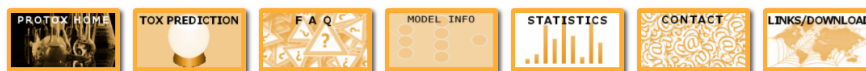
Average similarity: 59.88%

Prediction accuracy: 67.38%

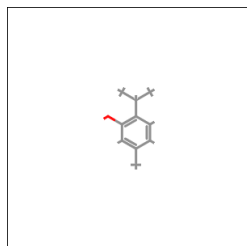


|                                           |           |
|-------------------------------------------|-----------|
| Name                                      | Lopinavir |
| Molweight                                 | 643.84    |
| Number of hydrogen bond acceptors         | 60        |
| Number of hydrogen bond donors            | 4         |
| Number of atoms                           | 98        |
| Number of bonds                           | 101       |
| Number of rotatable bonds                 | 17        |
| Molecular refractivity                    | 194.84    |
| Topological Polar Surface Area            | 120       |
| octanol/water partition coefficient(logP) | 6.01      |

Comparison of input compound with dataset compounds



Oral toxicity prediction results for input compound



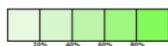
Predicted LD50: 640mg/kg

Predicted Toxicity Class: 4



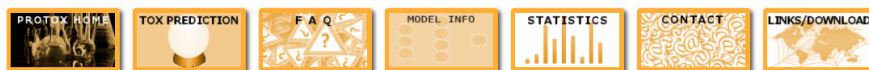
Average similarity: 100%

Prediction accuracy: 100%

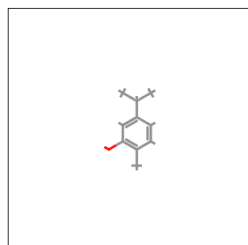


|                                           |        |
|-------------------------------------------|--------|
| Name                                      | thymol |
| Molweight                                 | 150.22 |
| Number of hydrogen bond acceptors         | 15     |
| Number of hydrogen bond donors            | 1      |
| Number of atoms                           | 25     |
| Number of bonds                           | 25     |
| Number of rotatable bonds                 | 1      |
| Molecular refractivity                    | 48.01  |
| Topological Polar Surface Area            | 20.23  |
| octanol/water partition coefficient(logP) | 2.82   |

Comparison of input compound with dataset compounds



Oral toxicity prediction results for input compound



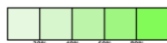
Predicted LD50: 810mg/kg

Predicted Toxicity Class: 4



Average similarity: 100%

Prediction accuracy: 100%

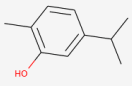


|                                           |           |
|-------------------------------------------|-----------|
| Name                                      | karvakrol |
| Molweight                                 | 150.22    |
| Number of hydrogen bond acceptors         | 15        |
| Number of hydrogen bond donors            | 1         |
| Number of atoms                           | 25        |
| Number of bonds                           | 25        |
| Number of rotatable bonds                 | 1         |
| Molecular refractivity                    | 48.01     |
| Topological Polar Surface Area            | 20.23     |
| octanol/water partition coefficient(logP) | 2.82      |

Comparison of input compound with dataset compounds

pkCSM [Predict](#) [Theory](#) [Help](#) [Contact](#) [Acknowledgements](#) [Related Resources](#) [License](#)

**Molecule Depiction**



SMILES

**Molecule properties:**

| Descriptor       | Value   |
|------------------|---------|
| Molecular Weight | 150.221 |
| LogP             | 2.82402 |
| #Rotatable Bonds | 1       |
| #Acceptors       | 1       |
| #Donors          | 1       |
| Surface Area     | 67.685  |

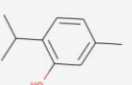
| Property | Model Name                        | Predicted Value | Unit                       |
|----------|-----------------------------------|-----------------|----------------------------|
| Toxicity | AMES toxicity                     | No              | Categorical (Yes/No)       |
| Toxicity | Max. tolerated dose (human)       | 0.974           | Numeric (log mg/kg/day)    |
| Toxicity | hERG I inhibitor                  | No              | Categorical (Yes/No)       |
| Toxicity | hERG II inhibitor                 | No              | Categorical (Yes/No)       |
| Toxicity | Oral Rat Acute Toxicity (LD50)    | 1.906           | Numeric (mol/kg)           |
| Toxicity | Oral Rat Chronic Toxicity (LOAEL) | 2.362           | Numeric (log mg/kg_bw/day) |
| Toxicity | Hepatotoxicity                    | No              | Categorical (Yes/No)       |
| Toxicity | Skin Sensitisation                | Yes             | Categorical (Yes/No)       |
| Toxicity | T.Pyiformis toxicity              | 1.281           | Numeric (log ug/L)         |
| Toxicity | Minnow toxicity                   | 0.721           | Numeric (log mM)           |

[Run another prediction](#) [Back](#)

## Karvakrol

pkCSM [Predict](#) [Theory](#) [Help](#) [Contact](#) [Acknowledgements](#) [Related Resources](#) [License](#)

**Molecule Depiction**



SMILES

**Molecule properties:**

| Descriptor       | Value   |
|------------------|---------|
| Molecular Weight | 150.221 |
| LogP             | 2.82402 |
| #Rotatable Bonds | 1       |
| #Acceptors       | 1       |
| #Donors          | 1       |
| Surface Area     | 67.685  |

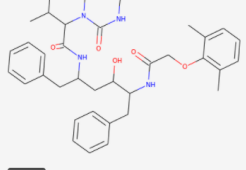
| Property | Model Name                        | Predicted Value | Unit                       |
|----------|-----------------------------------|-----------------|----------------------------|
| Toxicity | AMES toxicity                     | No              | Categorical (Yes/No)       |
| Toxicity | Max. tolerated dose (human)       | 0.591           | Numeric (log mg/kg/day)    |
| Toxicity | hERG I inhibitor                  | No              | Categorical (Yes/No)       |
| Toxicity | hERG II inhibitor                 | No              | Categorical (Yes/No)       |
| Toxicity | Oral Rat Acute Toxicity (LD50)    | 1.898           | Numeric (mol/kg)           |
| Toxicity | Oral Rat Chronic Toxicity (LOAEL) | 2.328           | Numeric (log mg/kg_bw/day) |
| Toxicity | Hepatotoxicity                    | No              | Categorical (Yes/No)       |
| Toxicity | Skin Sensitisation                | Yes             | Categorical (Yes/No)       |
| Toxicity | T.Pyiformis toxicity              | 1.031           | Numeric (log ug/L)         |
| Toxicity | Minnow toxicity                   | 0.529           | Numeric (log mM)           |

[Run another prediction](#) [Back](#)

## Timol

pkCSM [Predict](#) [Theory](#) [Help](#) [Contact](#) [Acknowledgements](#) [Related Resources](#) [License](#)

**Molecule Depiction**



SMILES

**Molecule properties:**

| Descriptor       | Value   |
|------------------|---------|
| Molecular Weight | 628.814 |
| LogP             | 4.32814 |
| #Rotatable Bonds | 15      |
| #Acceptors       | 5       |
| #Donors          | 4       |
| Surface Area     | 272.275 |

| Property | Model Name                        | Predicted Value | Unit                       |
|----------|-----------------------------------|-----------------|----------------------------|
| Toxicity | AMES toxicity                     | No              | Categorical (Yes/No)       |
| Toxicity | Max. tolerated dose (human)       | -0.297          | Numeric (log mg/kg/day)    |
| Toxicity | hERG I inhibitor                  | No              | Categorical (Yes/No)       |
| Toxicity | hERG II inhibitor                 | Yes             | Categorical (Yes/No)       |
| Toxicity | Oral Rat Acute Toxicity (LD50)    | 2.382           | Numeric (mol/kg)           |
| Toxicity | Oral Rat Chronic Toxicity (LOAEL) | 5.949           | Numeric (log mg/kg_bw/day) |
| Toxicity | Hepatotoxicity                    | Yes             | Categorical (Yes/No)       |
| Toxicity | Skin Sensitisation                | No              | Categorical (Yes/No)       |
| Toxicity | T.Pyiformis toxicity              | 0.286           | Numeric (log ug/L)         |
| Toxicity | Minnow toxicity                   | -1.501          | Numeric (log mM)           |

[Run another prediction](#) [Back](#)

## Lopinavir

**Lampiran 4. Hasil Uji Normalitas *Shapiro-Wilk Rerank Score* Senyawa Karvakrol, Timol, dan Lopinavir pada Reseptor 6W01**

| Tests of Normality |                                 |      |      |              |       |      |      |
|--------------------|---------------------------------|------|------|--------------|-------|------|------|
| Senyawa            | Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup> |      |      | Shapiro-Wilk |       |      | Sig. |
|                    | Statistic                       | df   | Sig. | Statistic    | df    | Sig. |      |
| RS                 | Karvakrol                       | .261 | 3    | .            | .957  | 3    | .602 |
|                    | Timol                           | .377 | 3    | .            | .771  | 3    | .046 |
|                    | Lopinavir                       | .176 | 3    | .            | 1.000 | 3    | .981 |

a. Lilliefors Significance Correction

**Lampiran 5. Hasil Uji *Kruskal-Wallis Rerank Score* Senyawa Karvakrol, Timol, dan Lopinavir pada Reseptor 6W01**

**Kruskal-Wallis Test**

| Ranks   |           |           |      |
|---------|-----------|-----------|------|
| Senyawa | N         | Mean Rank |      |
| RS      | Karvakrol | 3         | 8.00 |
|         | Timol     | 3         | 5.00 |
|         | Lopinavir | 3         | 2.00 |
|         | Total     | 9         |      |

**Test Statistics<sup>a,b</sup>**

| RS               |       |
|------------------|-------|
| Kruskal-Wallis H | 7.200 |
| df               | 2     |
| Asymp. Sig.      | .027  |

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable:  
Senyawa

## Lampiran 6. Hasil Uji Mann-Whitney Rerank Score Senyawa Karvakrol, Timol, dan Lopinavir pada Reseptor 6W01

### Mann-Whitney Test

| Ranks |           |   |           |              |
|-------|-----------|---|-----------|--------------|
|       | Senyawa   | N | Mean Rank | Sum of Ranks |
| RS    | karvakrol | 3 | 5.00      | 15.00        |
|       | timol     | 3 | 2.00      | 6.00         |
|       | Total     | 6 |           |              |

### Test Statistics<sup>a</sup>

|                                | RS                |
|--------------------------------|-------------------|
| Mann-Whitney U                 | .000              |
| Wilcoxon W                     | 6.000             |
| Z                              | -1.964            |
| Asymp. Sig. (2-tailed)         | .050              |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | .100 <sup>b</sup> |

a. Grouping Variable: Senyawa

b. Not corrected for ties.

### Mann-Whitney Test

| Ranks |           |   |           |              |
|-------|-----------|---|-----------|--------------|
|       | Senyawa   | N | Mean Rank | Sum of Ranks |
| RS    | timol     | 3 | 5.00      | 15.00        |
|       | lopinavir | 3 | 2.00      | 6.00         |
|       | Total     | 6 |           |              |

### Test Statistics<sup>a</sup>

|                                | RS                |
|--------------------------------|-------------------|
| Mann-Whitney U                 | .000              |
| Wilcoxon W                     | 6.000             |
| Z                              | -1.964            |
| Asymp. Sig. (2-tailed)         | .050              |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | .100 <sup>b</sup> |

a. Grouping Variable: Senyawa

b. Not corrected for ties.

### Karvakrol-Timol

### Timol-Lopinavir

### Mann-Whitney Test

| Ranks |           |   |           |              |
|-------|-----------|---|-----------|--------------|
|       | Senyawa   | N | Mean Rank | Sum of Ranks |
| RS    | karvakrol | 3 | 5.00      | 15.00        |
|       | lopinavir | 3 | 2.00      | 6.00         |
|       | Total     | 6 |           |              |

### Test Statistics<sup>a</sup>

|                                | RS                |
|--------------------------------|-------------------|
| Mann-Whitney U                 | .000              |
| Wilcoxon W                     | 6.000             |
| Z                              | -1.964            |
| Asymp. Sig. (2-tailed)         | .050              |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | .100 <sup>b</sup> |

a. Grouping Variable: Senyawa

b. Not corrected for ties.

### Karvakrol-Lopinavir

## LAMPIRAN 7. Lembar Persetujuan Revisi



**KEMENTERIAN AGAMA**  
**UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG**  
**FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN**  
**PROGRAM STUDI FARMASI**

Jl. Ir. Soekarno No.34 Dadaprejo Batu, Telepon (0341) 577033 Faksimile (0341) 577033  
 Website: <http://fkk.uin-malang.ac.id> E-mail: [fkk@uin-malang.ac.id](mailto:fkk@uin-malang.ac.id)

### LEMBAR PERSETUJUAN PERBAIKAN (REVISI) UJIAN SKRIPSI

Naskah ujian skripsi yang disusun oleh:

Nama : Rosyida Iriana  
 NIM : 17930083  
 Judul : Studi In Silico Senyawa Karvakrol dan Timol terhadap Reseptor Nsp15  
 Endoribonuklease (6W01) sebagai Antivirus SARS-CoV-2  
 Tanggal Ujian Skripsi : 16 Desember 2021

Telah dilakukan perbaikan sesuai dengan saran tim pembimbing dan tim penguji serta dinyatakan telah lulus untuk melanjutkan ke tahap selanjutnya (yudisium).

| No | Nama Dosen                                   | Tanggal Revisi   | Tanda Tangan |
|----|----------------------------------------------|------------------|--------------|
| 1  | apt. Yen Yen Ari I., M.Farm.Klin.            | 22 Desember 2021 |              |
| 2  | apt. Abdul Hakim, S.Si., M.P.I., M.Farm      | 22 Desember 2021 |              |
| 3  | apt. Alif Firman F., S.Farm., M.Biomed       | 22 Desember 2021 |              |
| 4  | Prof. Dr. apt. Roihatul Muti'ah, S.F., M.Kes | 22 Desember 2021 |              |

Catatan :

1. Batas waktu maksimum melakukan revisi 2 Minggu. Jika tidak selesai, mahasiswa **TIDAK** dapat mendaftarkan diri untuk mengikuti Yudisium
2. Lembar revisi dilampirkan dalam naskah skripsi yang telah dijilid (foto copy), dan aslinya dikumpulkan di Bagian Unit Tugas Akhir Program Studi Farmasi selanjutnya mahasiswa berhak menerima Bukti Lulus Ujian Skripsi.

Malang,  
 Mengetahui,  
 Koordinator Unit Tugas Akhir

Ria Ramadhani Dwi Atmaja, S.Kep.,NS.,M.Kep  
 NIP. 19850617 200912 2005



Certificate No: D08/1219

*Kedalaman Spiritual, Keagungan Akhlak, Keluasan Ilmu dan Kematangan Profesional*