

**POTENSI PENGHAMBATAN SENYAWA BIOAKTIF *Allium sativum*, *Nigella sativa*  
dan *Zingiber officinale* TERHADAP SARS-COV-2 MELALUI *IN SILICO***

**SKRIPSI**

**Oleh :  
UTAMIMMA MALA FAVOURITA  
NIM. 17620116**



**PROGRAM STUDI BIOLOGI  
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI  
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM  
MALANG  
2021**

**POTENSI PENGHAMBATAN SENYAWA BIOAKTIF *Allium sativum*, *Nigella sativa*  
dan *Zingiber officinale* TERHADAP SARS-COV-2 MELALUI *IN SILICO***

**SKRIPSI**

**Oleh:  
Utamimma Mala Favourita  
NIM. 17620116**

**diajukan Kepada:  
Fakultas Sains dan Teknologi  
Universitas Islam Negeri (UIN) Maulana Malik Ibrahim Malang  
untuk Memenuhi Salah Satu Persyaratan dalam  
Memperoleh Gelar Sarjana Sains (S.Si)**

**PROGRAM STUDI BIOLOGI  
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI  
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM  
MALANG  
2021**

**POTENSI PENGHAMBATAN SENYAWA BIOAKTIF *Allium sativum*, *Nigella sativa* dan *Zingiber officinale* TERHADAP SARS-COV-2 MELALUI IN SILICO**

**SKRIPSI**

Oleh:

**UTAMIMMA MALA FAVOURITA  
NIM. 17620116**

**Telah Diperiksa dan Disetujui:**

**Dosen Pembimbing I**

**Dosen Pembimbing II**



**Didik Wahyudi, M. Si**  
NIP. 19860102201801 1 001



**M. Mukhlis Fahrudin, M. S.I**  
NIPT. 201402011409

**Tanggal**

**2021**



**Mengetahui,  
Ketua Program Studi Biologi**

**Dr. Evika Sandi Savitri, M. P**  
NIP. 19741018 200312 2 002

**POTENSI PENGHAMBATAN SENYAWA BIOAKTIF *Allium sativum*, *Nigella sativa* dan *Zingiber officinale* TERHADAP SARS-COV-2 MELALUI IN SILICO**

**SKRIPSI**

Oleh:

**UTAMIMMA MALA FAVOURITA  
NIM. 17620116**

Telah dipertahankan  
di depan Dewan Penguji Skripsi dan Dinyatakan diterima  
sebagai salah satu persyaratan untuk memperoleh gelar  
Sarjana Sains (S.Si.)

Tanggal: \_\_\_\_\_ 2021

Ketua Penguji	Dr. Kiptiyah, M. Si NIP. 197310052002122003	
Anggota Penguji 1	Dr. Evika Sandi Savitri, M. P. NIP. 197410182003122002	
Anggota Penguji 2	Didik Wahyudi, M. Si. NIP. 19860102201801 1 001	
Anggota Penguji 3	Dr. M. Mukhlis Fahrudin, M. S.I. NIPT. 201402011409	

Mengesahkan,  
Ketua Program Studi Biologi



**Dr. Evika Sandi Savitri, M. P.**  
NIP. 197410182003122002



## HALAMAN PERSEMBAHAN

Skripsi ini dipersembahkan kepada semua orang dan kerabat yang telah hadir dan berpengaruh banyak dalam kehidupan penulis, terkhusus:

1. Kedua orangtua, Bapak Drs. H. Abd Manan Zakaria, MM dan Hj. Khusnul Khotimah. Yang telah membesarkan, merawat, membimbing dan membawa penulis hingga pada detik ini, beserta kakak penulis, M. Zulfikar Ali Wava S.T dan Denik Rohmah Inayati M. Pd yang tanpa lelah memberi semangat bagi penulis untuk menyelesaikan segala urusan, termasuk studi ini.
2. Didik Wahyudi, S.Si, M.Si selaku dosen wali dan dosen pembimbing yang telah meluangkan banyak waktu, tenaga, pikiran, dan segala hal dalam membimbing penulis sejak awal menuntut ilmu di bangku perkuliahan hingga hampir menyelesaikan studi ini.
3. Dr. M. Mukhlis Fahrudin, M.S.I sebagai dosen pembimbing agama yang telah membimbing saya terkait integrasi islam dan sains.
4. Fitriyah, M.Si selaku dosen yang telah memberikan banyak motivasi, pengalaman, dan dorongan selama menjalani perkuliahan baik secara formal maupun non-formal
5. Teman-teman seperbimbingan, sekomunitas, setujuan, sejawat dan seperjuangan yang telah banyak berbagi pengalaman dan membantu penulis dalam menyelesaikan studi ini.
6. Teman-teman Biologi 2017 dan Biologi D yang telah banyak memberi pengalaman berharga selama menjalani studi hingga detik ini.

Semoga Allah *Subhanahu WaTa'alla* memberikan balasan kebaikan yang berlimpah. Aamiin

## **MOTTO HIDUP**

**“Setiap kesulitan pasti ada kemudahan”**

## PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Utamimma Mala Favourita  
NIM : 17620116  
Program Studi : Biologi  
Fakultas : Sains dan Teknologi  
Judul Penelitian : Potensi Senyawa Herbal Indonesia  
Yang Dapat Menghambat SARS-CoV-2  
Melalui Studi *In Silico*

menyatakan dengan sebenarnya bahwa skripsi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan data, tulisan, dan / atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai hasil tulisan dan/atau pikiran saya sendiri, kecuali dengan mencantumkan sumber cuplikan pada daftar pustaka. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan skripsi ini hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Malang, 06 Desember 2021  
yang membuat pernyataan



Mala Favourita

NIM. 17620116

## **PEDOMAN PENGGUNAAN SKRIPSI**

Skripsi ini tidak dipublikasikan namun terbuka untuk umum dengan ketentuan bahwa hak cipta ada pada penulis. Daftar pustaka diperkerkenankan untuk dicatat, tetapi pengutipan hanya dapat dilakukan seizin penulis dan harus disertai kebiasaan ilmiah untuk menyebutkannya



## Potensi Penghambatan Senyawa Bioaktif *Allium sativum*, *Nigella sativa* dan *Zingiber officinale* terhadap SARS-COV-2 Melalui *In Silico*

Utamimma Mala Favourita, Didik Wahyudi, dan M. Mukhlis Fahrudin

### ABSTRAK

COVID-19 merupakan penyakit menular dan mematikan yang diakibatkan oleh suatu virus yaitu *Severe Acute Respiratory Syndrom Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) dengan cara mengenali reseptor *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE) 2 agar mencapai sel target dan melakukan replikasi dengan bantuan enzim protease seperti *RNA dependent RNA polymerase* (RdRp). Pengobatan menggunakan senyawa pada tanaman herbal menjadi salah satu alternatif terapi untuk mengobati berbagai penyakit termasuk infeksi virus. Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui senyawa apa saja yang dapat menghambat SARS-CoV-2 dari tanaman *Allium sativum*, *Nigella sativa* dan *Zingiber officinale*. Skrining senyawa menggunakan uji antiviral AVCpred, uji SwissADME, dan uji toksisitas Protox II. Teknik *molecular docking* dilakukan menggunakan software PyRx. Protein yang dipilih yaitu RBD *spike glycoprotein* – ACE2 (PDB ID: 6M0J), *RNA dependent RNA polymerase* (RdRp) (PDB ID: 7BV2) dan RdRp mutan (PDB ID: 7BV2 mutan). Hasil *molecular docking* menunjukkan senyawa yang paling aktif dalam menghambat SARS-CoV-2 pada reseptor ACE2 adalah *geraniol* (-7.5 kcal/mol) pada *Allium sativum*, *nigellidine* (-8.7 kcal/mol) pada *Nigella sativa*, *geraniol* (-7.5 kcal/mol) pada *Zingiber officinale*. Pada reseptor RdRp adalah *epicatechin* (-6.2 kcal/mol) pada *Allium sativum*, *nigellidine* (-6.1 kcal/mol) pada *Nigella sativa*, *nerol* (-6.0 kcal/mol) pada *Zingiber officinale*. Pada reseptor RdRp mutan adalah *geraniol* (-7.8 kcal/mol) pada *Allium sativum*, *nigellidine* (-6.8 kcal/mol) pada *Nigella sativa*, dan *geraniol* (-7.8 kcal/mol) pada *Zingiber officinale*.

**Kata kunci:** Antivirus, SARS-CoV-2, Bawang Putih, Jintan Hitam, dan Jahe Merah, Interaksi Molekuler

## **Inhibition Potential of *Allium sativum*, *Nigella sativa* and *Zingiber officinale* Bioactive Compounds against SARS-CoV-2 Through *In Silico***

Utamimma Mala Favourita, Didik Wahyudi, dan M. Mukhlis Fahrudin

### **ABSTRACT**

COVID-19 is an infectious and deadly disease caused by a virus, namely *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) by recognizing the *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE) 2 receptor to reach target cells and replicate with the help of protease enzymes such as *RNA dependent RNA polymerase* (RdRp). Treatment using compounds in herbal plants is an alternative therapy to treat various diseases including viral infections. The purpose of this study was to determine what compounds could inhibit SARS-CoV-2 from *Allium sativum*, *Nigella sativa* and *Zingiber officinale* plants. Screening of compounds using AVCpred antiviral test, SwissADME test, and Protox II toxicity test. The molecular docking technique was performed using PyRx software. The proteins selected were RBD *spike glycoprotein* – ACE2 (PDB ID: 6M0J), *RNA dependent RNA polymerase* (RdRp) (PDB ID: 7BV2) and mutant RdRp (PDB ID: 7BV2 mutant). The molecular docking results showed that the most active compounds in inhibiting SARS-CoV-2 at the ACE2 receptor were *geraniol* (-7.5 kcal/mol) in *Allium sativum*, *nigellidine* (-8.7 kcal/mol) in *Nigella sativa*, *geraniol* (-7.5 kcal/mol) in *Zingiber officinale*. The RdRp receptors are *epicatechin* (-6.2 kcal/mol) in *Allium sativum*, *nigellidine* (-6.1 kcal/mol) in *Nigella sativa*, *nerol* (-6.0 kcal/mol) in *Zingiber officinale*. The mutant RdRp receptors were *geraniol* (-7.8 kcal/mol) in *Allium sativum*, *nigellidine* (-6.8 kcal/mol) in *Nigella sativa*, and *geraniol* (-7.8 kcal/mol) in *Zingiber officinale*.

**Keywords:** Antivirus, SARS-CoV-2, Garlic, Black Cumin, and Red Ginger, Molecular Interaction

مستخلص البحث  
إمكانية تثبيط المركبات النشطة بيولوجيا في *Allium sativum* و *Nigella sativa* و *Zingiber officinale* على  
SARS-CoV-2 من خلال السيليكو

أوتامبما مالا ففيريتا، ديديك وحيودي، محمد مخلص فخر الدين

قسم علم الأحياء، كلية العلوم والتكنولوجيا، الجامعة الإسلامية الحكومية مولانا مالك إبراهيم مالانج

### الملخص

COVID-19 هو مرض معد ومميت يسببه فيروس يسمى بالمتلازمة التنفسية الحادة الوخيمة فيروس كورونا 2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) (SARS-CoV-2) بالتعريف على مستقبل *Angiotensin 2 Converting Enzyme* (ACE) للوصول إلى الخلايا المستهدفة والتكاثر بمساعدة البروتياز إنزيمات مثل *RNA dependent RNA polymerase* (RdRp). العلاج باستخدام المركبات في النباتات العشبية هو علاج بديل لعلاج الأمراض المختلفة بما فيه الالتهابات الفيروسية. الغرض من هذه الدراسة لتعريف أي مركبات *Allium sativum* و *Nigella sativa* و *Zingiber officinale* التي تتمكن في منع فيروس (SARS-CoV-2). إستخدام فحص المركبات اختبار AVCpred المضاد للفيروسات، واختبار SwissADME، واختبار السمية Protoc II. تم تنفيذ تقنية الالتحام الجزيئي باستخدام برنامج PyRx. كانت البروتينات المختارة هي: RBD spike glycoprotein - ACE2 (PDB ID: 6M0J، 7BV2)، *RNA dependent RNA polymerase* (RdRp) (PDB ID: 7BV2)، *RdRp* متحولة (PDB ID: 7BV2). أظهرت نتائج الالتحام الجزيئي أن المركب الأكثر نشاطاً في تثبيط SARS-CoV-2 في مستقبل ACE2 هو *geraniol* (-7.5 كيلو كالوري / مول) على *Allium sativum* و *nigellidin* (-8.7 كيلو كالوري / مول) على *Nigella sativa* و *geraniol* (-7.5 كيلو كالوري / مول) على *Zingiber officinale*. في مستقبل RdRp يوجد *epicatechin* (-6.2 كيلو كالوري / مول) على *Allium sativum* و *nigellidine* (-6.1 كيلو كالوري / مول) على *Nigella sativa* و *nerol* (-6.0 كيلو كالوري / مول) على *Zingiber officinale*. فقد وجد في مستقبل RdRp المتحولة *geraniol* (-7.8 كيلو كالوري / مول) على *Allium sativum* و *nigellidin* (-6.8 كيلو كالوري / مول) على *Nigella sativa* و *geraniol* (-7.8 كيلو كالوري / مول) على *Zingiber officinale*.

الكلمات الرئيسية: مضاد الفيروسات ، SARS-CoV-2 ، الثوم ، الكمون الأسود ، والزنجبيل الأحمر ، التفاعل الجزيئي.

## KATA PENGANTAR

*Assalamu'alaikum Wr. Wb.*

Syukur Alhamdulillah penulis hanturkan kehadiran Allah SWT yang telah melimpahkan Rahmat dan Hidayah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan judul Potensi Penghambatan Senyawa Bioaktif *Allium sativum*, *Nigella sativa* dan *Zingiber officinale* terhadap SARS-COV-2 Melalui *In Silico*. Sholawat dan salam semoga selalu tercurahkan kepada baginda Nabi Muhammad SAW. Penyusunan Skripsi ini tidak terlepas dari dukungan berbagai pihak. Oleh karena itu, dengan segala kerendahan hati, penulis menyampaikan terima kasih kepada yang terhormat:

1. Prof. Dr. H. Muhammad Zainuddin, M.A selaku Rektor UIN Maulana Malik Ibrahim Malang.
2. Dr. Sri Harini, M.Si, selaku Dekan Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
3. Dr. Evika Sandi Savitri, M.P, selaku Ketua Program Studi Biologi Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
4. Didik Wahyudi, M.Si selaku dosen wali dan dosen pembimbing skripsi yang telah membimbing penulis sejak awal menuntut ilmu di bangku perkuliahan hingga serta meluangkan banyak waktu, tenaga, pikiran, dan segala hal dalam membimbing penulis dalam menyelesaikan skripsi.
5. Dr. M. Mukhlis Fahrudin, M.S.I sebagai dosen pembimbing agama yang telah membimbing saya terkait integrasi islam dan sains.
6. Feri Eko Hermanto selaku pembimbing penelitian yang telah meluangkan banyak waktu, tenaga, pikiran, dan segala hal dalam membimbing penulis dalam menyelesaikan skripsi.
7. Dr. Kiptiyah, M.Si selaku dosen penguji yang telah memberikan kritik, saran, dan masukan yang membangun.
8. Bapak dan Ibu yang tak pernah lelah mendoakan, memberikan semangat, mendukung baik moril maupun materil dalam proses menuntut ilmu.

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

*Wassalamu'alaikum Wr. Wb.*

Malang, Desember 2021

Penulis

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL .....	i
HALAMAN PERSETUJUAN .....	Error! Bookmark not defined.
HALAMAN PENGESAHAN.....	Error! Bookmark not defined.
HALAMAN PERSEMBAHAN.....	iv
MOTTO HIDUP .....	v
ABSTRAK.....	viii
ABSTRACT.....	ix
مستخلص البحث .....	x
KATA PENGANTAR .....	xi
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR GAMBAR .....	xiv
DAFTAR TABEL .....	xv
DAFTAR LAMPIRAN .....	xvi
<b>BAB I PENDAHULUAN.....</b>	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	5
1.3 Tujuan Penelitian .....	5
1.4 Manfaat Penelitian.....	6
1.5 Batasan Masalah .....	6
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>7</b>
2.1 Virus SARS CoV-2.....	7
2.2 Infeksi SARS-CoV-2 ke Inang .....	8
2.3 <i>Reseptor Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2)</i> .....	9
2.4 Protein spike (S) .....	10
2.5 <i>RNA-dependent RNA polymerase (RdRp)</i> .....	11
2.6 Jahe Merah ( <i>Zingiber officinale</i> ) .....	12
2.7 Jintan Hitam ( <i>Nigella sativa</i> ).....	13
2.8 Bawang Putih ( <i>Allium sativum</i> ).....	16
2.9 Remdesivir .....	17
2.10 Analisis In Silico dengan Metode Molecular Docking .....	19
2.11 Model Ikatan yang Mempengaruhi Interaksi Ligan dan Reseptor .....	19
2.11.1 Ikatan Ionik.....	19
2.11.2 Ikatan Kovalen .....	19
2.11.3 Ikatan Hidrogen .....	20
2.11.4 Ikatan Van der Waals .....	20
2.12 Sumber Informasi Data dan Perangkat Lunak .....	20
2.12.1 Protein Data Bank (PDB).....	20
2.12.2 Pubchem.....	20
2.12.3 PyRx .....	21
2.12.4 PyMOL.....	21
2.12.5 Discovery Studio Visualizer .....	21
2.12.6 Analisis Aktivitas Biologi SwissADME .....	21
2.12.7 Analisis Uji Toksisitas Protox.....	21
2.13 Hasil-Hasil Riset Tentang <i>Allium sativum</i> , <i>Nigella sativa</i> dan <i>Zingiber officinale</i> .....	22
<b>BAB III METODE PENELITIAN.....</b>	<b>23</b>
3.1 Rancangan Penelitian .....	23
3.2 Waktu dan Tempat .....	23
3.3 Alat dan Bahan.....	23
3.3.1 Alat.....	23
3.3.2 Bahan.....	23
3.4 Analisis Data .....	23
3.4.1 Skrining Herbal Untuk Kandidat Obat .....	23

3.4.2 Preparasi Ligan .....	25
3.4.3 Preparasi Protein Reseptor .....	25
3.4.4 Penambatan Molekuler ( <i>Moleculer Docking</i> ) .....	25
3.4.5 Visualisasi Hasil Docking.....	25
3.4.6 Analisis Data.....	26
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>27</b>
4.1 Skrining Metabolit Sekunder sebagai Kandidat Obat .....	27
4.1.1 Hasil Skrining Uji Antiviral.....	27
4.1.2 Hasil Skrining Uji SwissADME.....	30
4.1.3 Hasil Skrining Uji Toksisitas .....	35
4.2. <i>Binding affinity</i> antara Metebolit Sekunder dengan Reseptor.....	38
4.3 Hasil Interaksi Ligan dengan Reseptor .....	40
<b>BAB V KESIMPULAN .....</b>	<b>49</b>
5.1 Kesimpulan .....	49
5.2 Saran .....	49
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>50</b>
<b>LAMPIRAN .....</b>	<b>60</b>

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Struktur SARS-CoV-1 .....	8
Gambar 2.2 Organisasi genom SARS-CoV-2.....	8
Gambar 2.3 Penempelan virus SARS-CoV-2 ke reseptor ACE 2 .....	8
Gambar 2.4 Proses fusi virus SARS-CoV-2 .....	9
Gambar 2.5 Distribusi reseptor ACE2 di organ.....	10
Gambar 2.6a Diagram skematik yang menunjukkan organisasi domain glikoprotein SARS-CoV-2.....	11
Gambar 2.7b Penempelan virus SARS-CoV-2 berada di ujung CTD1 pada protein spike subunit S1 .....	11
Gambar 2.8c Pengikatan reseptor ACE2 ke protein <i>reseptor binding domain</i> (RBD).....	11
Gambar 2.9 Bunga Jintan Hitam ( <i>Nigella sativa</i> ).....	14
Gambar 2.10 Struktur kimia Remdesivir (GS-5734) dan metabolit aktifnya.....	18
Gambar 2.11 Mekanisme remdesivir dalam menghambat virus	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Gambar 4.1 Interaksi senyawa dari <i>Allium sativum</i> (Geraniol) dengan protein RBD <i>spike glycoprotein</i> – ACE2 (6M0J).....	44
Gambar 4.2 Interaksi senyawa dari <i>Nigella sativa</i> (Nigellidine) dengan protein RBD <i>spike glycoprotein</i> – ACE2 (6M0J).....	44
Gambar 4.3 Interaksi senyawa dari <i>Zingiber officinale</i> (Geraniol) dengan protein RBD <i>spike glycoprotein</i> – ACE2 (6M0J) .....	45
Gambar 4.4 Interaksi senyawa dari <i>Allium sativum</i> ((-)-Epicatechin) dengan protein RdRp (7BV2).....	45
Gambar 4.5 Interaksi senyawa dari <i>Nigella sativa</i> (Nigellidine) dengan protein RdRp (7BV2).....	46
Gambar 4.6 Interaksi senyawa dari <i>Zingiber officinale</i> (Nerol) dengan protein RdRp (7BV2).....	46
Gambar 4.7 Interaksi senyawa dari <i>Allium sativum</i> (Geraniol) dengan protein RdRp (7BV2) mutan.....	47
Gambar 4.8 Interaksi senyawa dari <i>Nigella sativa</i> (Nigellidine) dengan protein RdRp (7BV2) mutan.....	47
Gambar 4.9 Interaksi senyawa dari <i>Zingiber officinale</i> (Geraniol) dengan protein RdRp (7BV2) mutan.....	48

## DAFTAR TABEL

Tabel 3.1 Parameter toksisitas ditentukan menurut jurnal Baneerje (2018).....	24
Tabel 4.1 Nilai persentase penghambatan antivirus pada tanaman <i>Allium sativum</i> , <i>Nigella sativa</i> , dan <i>Zingiber officinale</i> .....	28
Tabel 4.2 Hasil prediksi SwissADME pada tanaman <i>Allium sativum</i> , <i>Nigella sativa</i> dan <i>Zingiber officinale</i> .....	33
Tabel 4.3. Hasil prediksi uji toksisitas menggunakan Protox-II pada tanaman <i>Allium sativum</i> , <i>Nigella sativa</i> , dan <i>Zingiber officinale</i> . ....	37
Tabel 4.4. Energi ikatan kompleks antara remdesivir, dan senyawa yang terkandung di dalam <i>Allium sativum</i> , <i>Nigella sativa</i> dan <i>Zingiber officinale</i> terhadap protein target SARS-CoV-2. ....	40



## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Interaksi senyawa dari <i>Allium sativum</i> dengan protein RBD Spike glycoprotein – ACE2 (6m0j).....	60
Lampiran 2. Interaksi senyawa dari <i>Nigella sativa</i> dengan protein RBD Spike glycoprotein – ACE2 (6m0j) .....	62
Lampiran 3. Interaksi senyawa dari <i>Zingiber officinale</i> dengan protein RBD Spike glycoprotein – ACE2 (6m0j).....	64
Lampiran 4. Interaksi senyawa dari <i>Allium sativum</i> dengan protein RdRp (7BV2).....	65
Lampiran 5. Interaksi senyawa dari <i>Nigella sativa</i> dengan protein RdRp (7BV2).....	67
Lampiran 6. Interaksi senyawa dari <i>Zingiber officinale</i> dengan protein RdRp (7BV2) .....	68
Lampiran 7. Interaksi senyawa dari <i>Allium sativum</i> dengan protein RdRp (7BV2) varian	69
Lampiran 8. Interaksi senyawa dari <i>Nigella sativa</i> dengan protein RdRp (7BV2) varian .	71
Lampiran 9. Interaksi senyawa dari <i>Zingiber officinale</i> dengan protein RdRp (7BV2) varian .....	73

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Awal tahun 2020, dunia dikabarkan dengan penyakit menular dan mematikan yang diakibatkan oleh suatu virus yaitu *Severe Acute Respiratory Syndrom Coronavirus 2* (SARS-CoV-2). Infeksi penyakit ini memiliki gejala mirip dengan flu yaitu demam, batuk kering, sakit tenggorokan, sesak nafas, kelelahan, dan sakit kepala (Pan *et al.*, 2020). Pada beberapa orang (biasanya orang tua dan orang dengan penyakit bawaan) dapat berkembang menjadi dispnea, myalgia, sindrom gangguan pernafasan akut (ARDS) dan bahkan disfungsi multiorgan atau kematian (Pan *et al.*, 2020; Singhal., 2020).

SARS-CoV-2 dikonfirmasi pertama pada 1 Desember 2019 di Wuhan, China yang berasal dari pasar lokal yaitu Pasar Makanan Laut Huanan dengan 41 orang yang dilaporkan positif (Huang *et al.*, 2020). Saat ini, data WHO sudah memastikan bahwa sekitar 199 negara sudah terjangkit oleh virus ini (PDPI, 2020). Di Indonesia, kasus pertama terjadi pada tanggal 2 Maret 2020 (WHO, 2020). Semenjak kejadian tersebut, kasus di Indonesia semakin bertambah, tercatat pada tanggal 29 Maret 2020 mencapai 1.155 kasus dengan kematian mencapai 102 jiwa (Handayani *dkk.*, 2020; WHO, 2020).

SARS-CoV-2 merupakan virus RNA *sense* positif berantai tunggal dengan ukuran partikel virus mulai dari 70 hingga 200 nm (Chen *et al.*, 2020; Park *et al.* 2020). Virus ini berasal dari genus Betacoronavirus, ordo Nidovirales dan family Coronaviridae (Kumar *et al.*, 2020; Pan *et al.*, 2020; Prajapati *et al.*, 2020; Wang *et al.*, 2020). Ukuran genom virus SARS-CoV-2 berkisar antara 26-32 kb (Kumar *et al.*, 2020). Organisasi genom dari virus ini mengandung 6-11 *open reading frames* (ORFs) (Guo *et al.*, 2020). Dua pertiga atau sekitar 67% dari organisasi genom virus, terutama terletak di *open reading frames* (ORF) pertama yaitu ORF 1a dan ORF1b menerjemahkan dua polyprotein yaitu pp1a dan pp1ab yang mengkode 16 protein nonstruktural (nsp) yang meliputi *papain-like protease* (nsp3), *main protease* (nsp5), *RNA dependent RNA polymerase* (nsp12), *helicase* (nsp13), dan yang lainnya yang mungkin terlibat dalam proses transkripsi dan replikasi SARS-CoV-2 (Guo *et al.*, 2020; Chen *et al.*, 2020), sedangkan bagian genom virus lainnya yang tersisa mengkodekan protein struktural yang meliputi *spike glycoprotein* (S), *membrane* (M), protein nukleokapsid (N), dan *envelope* (E) (Guo *et al.*, 2020; Kumar *et al.*, 2020).

SARS-CoV-2 dapat menular melalui sentuhan pada permukaan yang terkontaminasi virus, limbah manusia, dan bahkan sekarang ini sudah dapat ditularkan lewat kontak udara melalui droplet yang dihasilkan dari orang yang terinfeksi (Harapan *et al.*, 2020; Singhal, 2020). Virus ini memiliki masa inkubasi sekitar 2-14 hari jika terjangkit pada manusia (Kampf *et al.*, 2020). Selain itu dapat bertahan di permukaan padat selama

96 jam hingga 9 hari dalam kondisi yang menguntungkan, tetapi virus ini dapat dihancurkan dalam waktu kurang dari satu menit oleh disinfektan seperti hipoklorit, hidrogen peroksida dan sebagainya (Kampf *et al.*, 2020; Prajapati *et al.*, 2020; Singhal., 2020).

Masuknya virus SARS-CoV-2 ke dalam sel target bergantung pada pengikatan protein spike (S) ke reseptornya (Pan *et al.*, 2020). Protein spike (S) memiliki dua subunit, yaitu S1 dan S2, di mana S1 untuk berikatan dengan sel inang dan S2 berfungsi untuk fusi membran virus dan membran sel inang (Song *et al.*, 2018). Subunit S1 pada protein spike (S) SARS-CoV-2 mengandung *receptor binding domain* (RBD) yang secara khusus mengenali dan memiliki afinitas pengikatan yang kuat dengan *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2) (Gheblawi *et al.*, 2020; Shang *et al.*, 2020).

Reseptor *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2) adalah membran integral glikoprotein yang dikenal memiliki ekspresi di sebagian besar jaringan seperti ginjal, paru-paru, hati, sumsum tulang, sel endotel, lambung, nasofaring, usus besar, usus halus dan sel otot polos (Bian & Zijian., 2020; Tikellis *et al.*, 2012; Yuliana., 2020). Pada saat virus berhasil berikatan dengan reseptornya, selanjutnya virus SARS-CoV-2 akan menggunakan protease *Transmembrane Serine Protease 2* (TMPRSS2) yang ada di sel inang untuk melakukan *priming* dan mengaktifkan jalur endositik virus (Hoffman *et al.*, 2020; Hu *et al.*, 2020). Setelah virus berhasil masuk, virus akan melepaskan genom RNA ke dalam sitoplasma dan memproduksi ORF1a dan ORF1b yang kemudian akan diterjemahkan menjadi pp1a dan pp1b (Bellavite & Alberto, 2020). Protein pp1a dan pp1b kemudian akan dipecah oleh enzim proteolitik yang dioperasikan oleh virus untuk menghasilkan 16 protein non-struktural seperti protein yang berperan dalam proses replikasi dan transkripsi yaitu *RNA dependent RNA polymerase* (RdRp) (Bellavite & Alberto, 2020; Zhavoronkov *et al.*, 2020).

Protein *RNA dependent RNA polymerase* (RdRp) terdiri dari tiga subunit protein non-struktural (nsp), yaitu subunit katalitik nsp12, dan subunit pelengkap (nsp7 dan nsp8) yang sangat penting untuk kelangsungan hidup virus (Aftab *et al.*, 2020; Gao *et al.*, 2020). Dari proses replikasi dan transkripsi, RdRp akan memproduksi RNA subgenomik yang akan diterjemahkan menjadi protein struktural dan akan membentuk partikel virus baru. Setelah perakitan selesai, virus lepas dari sel inang dengan cara eksositosis dan menyebar untuk menginfeksi sel dan organ lain di dalam tubuh (Bellavite & Alberto, 2020; Kumar *et al.*, 2020).

Mekanisme penghambatan virus melalui aktifitas ACE2 dapat dilakukan dengan cara menetralkan pH endosom dan menghambat proses glikolisasi pada ACE2 yang dapat menyebabkan gangguan aktivitas interaksi virus dengan sel inang (Celik *et al.*, 2020; Koentjoro dkk., 2020; Satarker *et al.*, 2020). Pada aktivitas RdRp mekanisme

penghambatan virus dapat melalui penghentian replikasi rantai RNA (Yin *et al.*, 2020). Oleh karena itu, penghambatan melalui reseptor *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2) dan *RNA dependent RNA polymerase* (RdRp) berpotensi untuk menghambat infeksi virus SARS-CoV-2 (Bzowka *et al.*, 2020).

Virus SARS-CoV-2 merupakan virus RNA (*single-stranded*) yang memiliki kemampuan laju mutasi lebih tinggi dibandingkan dengan virus DNA (*double stranded*) (Duffy, 2018). Mutasi virus terjadi karena adanya perubahan yang disebabkan oleh *single nucleotide polymorphisms* (SNPs) sehingga mengakibatkan pergeseran asam amino yang pada akhirnya memodifikasi fungsi virus (Aftab *et al.*, 2020). Mutasi virus dapat memberikan pengaruh terhadap pengembangan obat karena dapat menyebabkan penurunan efikasi obat hingga tingkatan pada resistensi obat (Pachetti *et al.*, 2020). Salah satu lokasi mutasi terbanyak terjadi pada protein spike (S), hal ini menyebabkan obat yang masuk ke dalam tubuh inang akan meningkatkan proses seleksi virus sehingga memaksa virus untuk melakukan mutasi lebih tinggi (Abdullahi *et al.*, 2020).

Pengobatan yang dilakukan saat ini oleh tenaga kesehatan adalah dengan cara pemberian obat sintetik seperti remdesivir (Neldi & Suharjono 2020; Satarker *et al.*, 2020). Penggunaan remdesivir secara terus-menerus akan menimbulkan efek samping seperti penggunaan remdesivir akan menyebabkan enzim hati meningkat, kegagalan pernafasan, pneumotoraks, gagal jantung, cedera ginjal akut (Grein *et al.*, 2020). Pengobatan menggunakan senyawa pada tanaman herbal menjadi salah satu alternatif terapi untuk mengobati berbagai penyakit termasuk infeksi virus karena memiliki efek samping yang relative lebih kecil dibandingkan dengan obat-obat sintetik, selain itu tanaman herbal juga aman dan halal (Ahkam dkk., 2020). Beberapa senyawa herbal yang sering digunakan untuk mengatasi akibat infeksi SARS-CoV-2 adalah jeruk (*Citrus* sp.), bawang merah (*Allium cepa*), kunyit (*Curcumin* sp.), sirsak (*Anona muricata*), lengkuas (*Alpinia galanga*), jahe merah (*Zingiber officinale*), jintan hitam (*Nigella sativa*) dan bawang putih (*Allium sativum*) (Ahkam dkk., 2020; Fitriani dkk., 2020; Koshak *et al.*, 2020; Laksmiani dkk., 2020; Prasad *et al.*, 2020). Kandungan senyawa yang ada di tanaman tersebut diyakini mampu untuk mencegah dan mengobati penyakit akibat virus SARS-CoV-2. Allah SWT pun telah menjelaskan dalam Al- Qur'an surah Asy-Syu'aara (7) yang berbunyi:

أَو لَمْ يَرَوْا إِلَى الْأَرْضِ كَمْ أَنْبَتْنَا فِيهَا مِنْ كُلِّ زَوْجٍ كَرِيمٍ

Artinya: "Dan Apakah mereka tidak memperhatikan bumi, berapakah banyaknya, Kami tumbuhkan di bumi itu berbagai macam (tumbuh-tumbuhan) yang baik?" (QS. Asy-Syu'ara: 7)

Menurut al-Qurtubi (2009) kata كَرِيمٌ bermakna baik dan mulia. Sedangkan kata الكرام dalam Bahasa Arab berasal dari kata الفضل yang memiliki makna kebaikan.

Menurut Shihab (2002) kata كَرِيم adalah segala sesuatu termasuk tanaman yang baik dan memiliki berbagai macam manfaat. Hal ini menjadikan manusia untuk memahami bahwa beberapa jenis tanaman bermanfaat sesuai dengan kandungan yang terdapat di dalamnya. Pada tafsir as *Showi* diterangkan bahwa Allah SWT menciptakan berbagai macam tanaman herbal yang bermanfaat sehingga dapat mendatangkan suatu kebaikan (Lajnah, 2009). Salah satu pemanfaatan tumbuhan ialah sebagai obat untuk SARS-CoV-2. Pemanfaatan tumbuhan sebagai sumber obat sesuai dengan hadits Rasulullah SAW “Berobatlah kamu, sehingga sesungguhnya Allah swt Dzat yang membuat penyakit, Dia pula yang membuat obatnya” (Qardhawi, 2008). Pandemi COVID-19 yang terjadi pada tahun ini menyebabkan rutinitas kegiatan manusia menjadi berkurang, hal ini menyebabkan berkurangnya polusi diudara. Selain itu, beberapa kawasan konservasi ditutup untuk mencegah penyebaran *cluster* varian baru yang berdampak pada peningkatan populasi makhluk hidup di kawasan konservasi.

Jintan hitam (*Nigella sativa*), jahe (*Zingiber officinale*), dan bawang putih (*Allium sativum*) merupakan salah satu dari beberapa tanaman yang diduga dapat digunakan untuk mengobati penyakit COVID-19 (Ahkam dkk, 2020; Fitriani dkk, 2020; Koshak *et al.*, 2020; Salim dkk 2020). Infeksi SARS-CoV-2 mempengaruhi limfosit T terutama sel CD4 + T dan CD8 + T yang berperan dalam respon kekebalan tubuh, terjadi penurunan pada sel pembunuh alami (*NK cells*), peningkatan konsentrasi enzim leptin yang menyebabkan penurunan nafsu makan, dan peningkatan sitokin proinflamasi seperti TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-10 (Dorma & Orkide, 2020). Senyawa yang terdapat pada bawang putih mampu menyebabkan peningkatan yang signifikan pada sel CD4+ T dan CD8 + T, merangsang *NK cell*, dan menurunkan konsentrasi leptin (Arreoll *et al.*, 2015; dan Beni *et al.*, 2018). *Thymoquinone* dalam *Nigella sativa* memiliki kemampuan untuk menghambat respon inflamasi seperti TNF $\alpha$ , dan IL-6, serta meningkatkan sel CD4+ (Kulyar *et al.*, 2020; Shaterzadeh-Yazdi *et al.*, 2018; Sri-nivasan, 2018). *Zingiberene*, *Gingerol*, *Shogaol* dan *Gingerdione* pada *Zingiber officinale* dapat menghalangi enzim *reverse transcriptase* sehingga dapat menghambat proses replikasi virus (Chakotiya *et al.*, 2020). Selain itu ketiga tanaman diatas juga telah dibuktikan secara *in vitro* sebagai anti asma (Palupi dkk, 2020), memiliki efek antibakteri pada bakteri patogen penyebab gangguan saluran pernafasan (Reiter *et al.*, 2017), dan memiliki efek bronkodilatasi (Vaghela *et al.*, 2020).

Penelitian sebelumnya tentang molecular docking juga dilakukan oleh beberapa peneliti yakni Ahkam (2020) tentang prediksi virtual senyawa antivirus pada jahe terhadap SARS-CoV2, Fitriani (2020) tentang potensi fitokimia tanaman sebagai inhibitor COVID-19, Maiti *et al.*, (2020) tentang molekuler docking sisi aktif Nigeldine pada nucleocapsid COVID-19, Meng (2011) tentang molekuler docking sebagai desain obat dengan bantuan computer, Salim *et al* (2020) tentang identifikasi senyawa pada *Nigella*

*sativa* sebagai inhibitor COVID-19, Syahputra (2014) tentang simulasi docking kurkumin sebagai inhibitor.

*Molecular docking* adalah suatu metode berbasis *in silico* yang digunakan untuk memprediksi interaksi 2 molekul atau lebih (Pratama dkk, 2017). *Molecular docking* merupakan simulasi secara komputasi yang digunakan untuk memprediksi ikatan yang terjadi antara obat/ligan dan reseptor/protein dengan memasang suatu molekul kecil (ligan) pada sisi aktif dari reseptor (Pratama dkk, 2017). Hasil docking di analisis dari skor energi pengikatan (*binding affinity*), semakin kecil energi pengikatan (semakin besar angka minusnya) menunjukkan afinitas dari 2 molekul tersebut semakin kuat (Artinda, 2016). Analisis menggunakan metode ini sudah sering digunakan seperti analisis senyawa pada tanaman *Annona muricata* dari 11 senyawa yang diujikan, *cis-Annonacin* memiliki nilai energi ikatan paling rendah yaitu -7,7 kkal/mol dan potensi pembentukan ikatan hidrogen yang lebih besar terhadap protein spike (S) sehingga dapat digunakan sebagai kandidat obat untuk menghambat virus SARS-CoV-2 (Prasad *et al.*, 2020). Berdasarkan uraian diatas hal ini menjadikan pentingnya untuk mengetahui senyawa dari tanaman manakah yang paling efektif untuk digunakan dan dimanfaatkan sebagai kandidat obat herbal terhadap virus SARS-CoV-2.

## 1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah pada penelitian ini adalah:

1. Metabolit sekunder apa saja dari *Allium sativum*, *Nigella sativa*, *Zingiber officinale*, dan yang berpotensi sebagai kandidat obat SARS-CoV-2?
2. Senyawa metabolit sekunder manakah dari tanaman *Allium sativum*, *Nigella sativa* dan *Zingiber officinale* yang paling berpotensi menghambat SARS-CoV-2 pada reseptor ACE2, RdRp dan RdRp mutan?
3. Apakah terdapat perbedaan pada varian SARS-CoV-2 dalam mempengaruhi mekanisme penghambatan protein oleh senyawa metabolit sekunder dari tanaman *Zingiber officinale*, *Nigella sativa* dan *Allium sativum*?

## 1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah:

1. Untuk mengetahui metabolit sekunder apa saja dari *Allium sativum*, *Nigella sativa* dan *Zingiber officinale* yang berpotensi sebagai kandidat obat SARS-CoV-2
2. Untuk mengetahui senyawa metabolit sekunder apa saja dari tanaman *Allium sativum*, *Nigella sativa* dan *Zingiber officinale* yang paling berpotensi menghambat SARS-CoV-2 pada reseptor ACE2, RdRp dan RdRp mutan?

3. Untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan pada varian SARS-CoV-2 dalam mempengaruhi mekanisme penghambatan protein oleh senyawa metabolit sekunder dari tanaman *Zingiber officinale*, *Nigella sativa* dan *Allium sativum*.

#### 1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini adalah:

1. Memberikan pemahaman teoritis tentang potensi senyawa metabolit sekunder dari tanaman *Zingiber officinale*, *Nigella sativa* dan *Allium sativum* sebagai antivirus SARS-CoV-2 melalui penghambatan protein *spike* dan *RNA dependent RNA polymerase* (RdRp).
2. Memberikan informasi dalam dunia kesehatan terutama di bidang pengobatan antivirus SARS-CoV-2 terkait target pengobatan yang lebih efektif melalui protein *spike* dan *RNA dependent RNA polymerase* (RdRp) dan senyawa metabolit sekunder dari tanaman *Zingiber officinale*, *Nigella sativa* dan *Allium sativum* yang dapat dijadikan sebagai bahan baku di dalam pengembangan obat baru untuk antivirus.

#### 1.5 Batasan Masalah

Batasan masalah dari penelitian ini adalah:

1. Senyawa uji yang digunakan adalah dari tanaman *Zingiber officinale*, tanaman *Nigella sativa*, dan tanaman *Allium sativum*.
2. Senyawa yang digunakan untuk uji *in silico* diunduh dari (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) yang disimpan dengan format \*.sdf.
3. Reseptor yang digunakan adalah protein *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2) PDB ID M0J, *RNA dependent RNA polymerase* (RdRp) PDB ID 7BV2 yang diunduh dari PDB (<https://www.rcsb.org/>).
4. Obat kontrol pembanding yang digunakan adalah *remdesivir* CID 121304016 yang diunduh dari PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>).
5. Parameter uji *in silico* adalah nilai energi ikatan (*binding affinity*) dan jenis ikatan dari hasil interaksi senyawa dari *Allium sativum*, *Nigella sativa* dan *Zingiber officinale* yang menjadi ligan dengan reseptor protein *spike* dan *RNA-dependent RNA polymerase* (RdRp) dari SARS-CoV-2.
6. Aplikasi yang digunakan adalah Discovery studio, Pymol, Autodock, Open babel dan sumber data yang berasal dari Pubchem, Protein Data Bank (PDB), dan KnApSack.

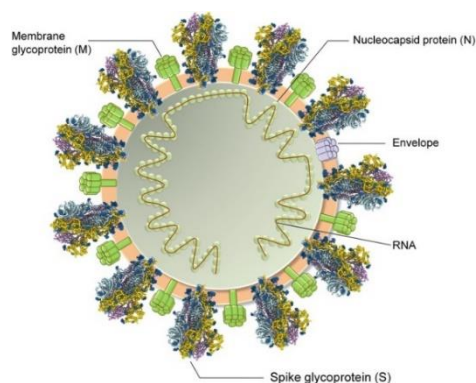
## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Virus SARS CoV-2

*Severe Acute Respiratory Syndrom* (SARS-CoV-2) merupakan virus RNA *sense* positif beruntai tunggal termasuk family Coronaviridae dan ordo Nidovirales. Coronaviridae memiliki 2 subfamily yaitu Coronavirinae dan Torovirinae (Kumar *et al.*, 2020). Berdasarkan organisasi genom dan hubungan filogenetik, virus corona telah diklasifikasikan ke dalam subfamily Coronavirinae yang terdiri dari empat genus yaitu Alphacoronavirus (HCoV-229E dan HCoV-NL63), Betacoronavirus (HCoV-OC43, SARS-HCoV, HCoV-HKU1, dan MERS-CoV), Gammacoronavirus termasuk virus ikan paus dan burung, dan Deltacoronavirus terdiri dari virus yang diisolasi dari babi dan burung (Burrell *et al.*, 2016). Virus CoV jenis HKU1, NL63, OC43, dan 229E menyebabkan gejala ringan pada manusia, sedangkan sindrom pernapasan akut CoV (SARS-CoV) dan sindrom pernapasan Timur Tengah CoV (MERS-CoV) diketahui menyebabkan penyakit yang parah (Fehr dan Perlman 2015). Pada 2002-2003, SARS-CoV muncul di Cina dengan hampir 9000 kasus klinis dengan 800 kematian sedangkan MERS-CoV sejak 2012 telah menyebabkan epidemi yang terus-menerus di Semenanjung Arab (Kumar *et al.*, 2020). Kedua virus tersebut ditemukan berasal dari kelelawar dan selanjutnya ditularkan ke hewan mamalia dalam kasus SARS-CoV dan hewan unta dalam kasus MERS-CoV yang akhirnya menginfeksi manusia (Song *et al.* 2019).

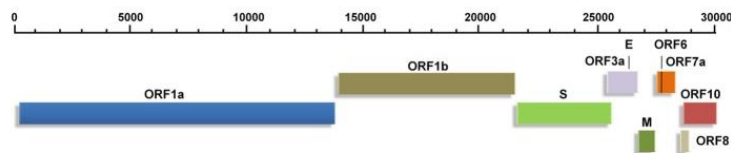
Struktur SARS-CoV-2 diamati dengan mikroskop elektron memiliki morfologi yaitu ukuran partikel virus mulai dari 70 hingga 200 nm (Park *et al.* 2020). Pada permukaan virus SARS-CoV-2 terdapat *spike glycoprotein* (S) yang berfungsi untuk memediasi interaksi dengan reseptor sel ACE2 dan melakukan fusi, *membrane glycoprotein* (M) yang berfungsi untuk mempertahankan struktur virus (Purwaniati, 2020) dan *envelope* (E) yang berfungsi untuk proses morfogenesis virus, perakitan dan *budding* (Walls *et al.*, 2020). *Membrane glycoprotein* (M) dan *envelope* (E) tertanam dalam lapisan ganda lipid yang diturunkan dari membran inang yang membungkus *nucleocapsid* protein (N) yang terdiri dari RNA virus (Kumar *et al.*, 2020) (Gambar 2.1)





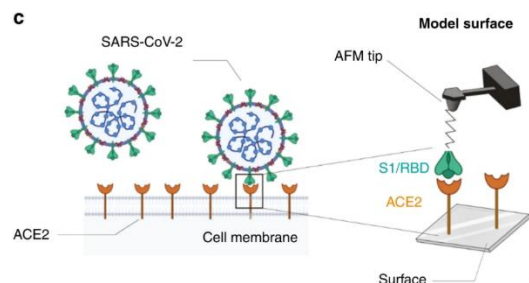
### Gambar 2.1 Struktur SARS-CoV-1 (Kumar *et al.*, 2020)

Ukuran genom virus SARS-CoV-2 berkisar antara 26-32 kb (Kumar *et al.*, 2020). Organisasi genom dari virus ini terdiri dari dua protein yaitu struktural dan non struktural. Protein non struktural terdiri dari 6-11 *open reading frames* (ORF) yang menyandikan 9680 asam amino polyprotein (Guo *et al.*, 2020). ORF pertama yaitu ORF1a dan ORF1b terdiri dari sekitar 67% dari genom yang mengkode 16 protein nonstruktural (nsps), sedangkan ORF yang tersisa mengkodekan protein aksesori dan struktural (Kumar *et al.*, 2020). Protein nonstruktural (nsps) mencakup dua protease sistein virus termasuk protease mirip papain (nsp3), protease mirip *chymotrypsin* (3CL) atau utama (Mpro) (nsp5), *RNA dependent RNA polymerase* (RdRp) (nsp12), dan helikase (nsp13), sedangkan protein struktural mencakup spike glikoprotein (S), membrane, protein nukleokapsid (N), *envelope* (E) (Gambar 2.2) (Chen *et al.*, 2020).



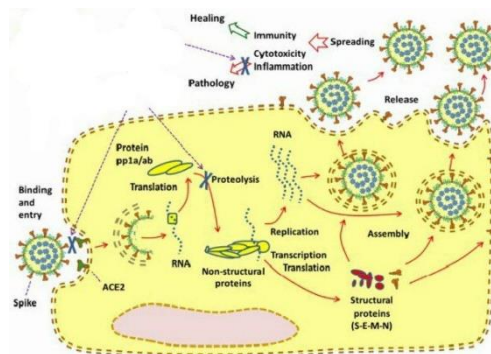
### 2.2 Infeksi SARS-CoV-2 ke Inang

Infeksi virus SARS-CoV-2 pada inang diawali dengan pelekatan virus di reseptor ACE2 (*angiotensin-converting enzyme 2*) (Gambar 2.3). Pelekatan virus ini difasilitasi oleh protein spike (S) untuk menempel pada reseptor ACE2 dan memediasi membran sel inang serta melakukan fusi membran virus selama infeksi (Li, 2016). Protein spike (S) memiliki dua subunit, yaitu subunit S1 dan S2, di mana subunit S1 berfungsi untuk pengikatan reseptor ke sel inang dan S2 berfungsi untuk fusi membran sel inang dan membran sel virus (Song *et al.*, 2018). Subunit S1 pada protein spike (S) SARS-CoV-2 mengandung *receptor binding domain* (RBD) yang secara khusus mengenali dan memiliki afinitas pengikatan yang kuat dengan *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2) (Gheblawi *et al.*, 2020; Shang *et al.*, 2020).



Gambar 2.3 Penempelan virus SARS-CoV-2 ke reseptor ACE 2 (Yang *et al.*, 2020)

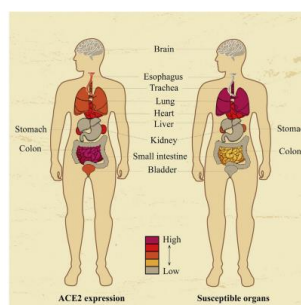
Pada saat virus berhasil berikatan dengan reseptornya, selanjutnya virus SARS-CoV-2 akan menggunakan protease seluler seperti *transmembrane serine protease II* (TMPRSS2). TMPRSS2 adalah suatu enzim, yang jika aktif akan menyebabkan virus masuk dengan cara endositosis ke sel inang (*host*) (Satarker *et al.*, 2020). Setelah terjadi proses endositosis maka virus akan melepaskan genom RNA ke dalam sitoplasma dan memproduksi ORF1a dan ORF1b yang kemudian akan diterjemahkan menjadi pp1a dan pp1b (Bellavite & Alberto, 2020). Protein pp1a dan pp1b kemudian akan dipecah oleh enzim proteolitik yang dioperasikan oleh virus untuk menghasilkan 16 protein non-struktural seperti protein yang berperan dalam proses replikasi dan transkripsi yaitu *RNA dependent RNA polymerase* (RdRp) (Bellavite & Alberto, 2020; Zhavoronkov *et al.*, 2020) (Gambar 2.4). Hasil dari proses replikasi dan transkripsi oleh RdRp adalah RNA subgenomik yang akan diterjemahkan menjadi protein struktural seperti *spike glycoprotein* (S), *envelope* (E), *membrane* (M), *nucleocapsid* (N) dan akan membentuk partikel virus baru. Setelah partikel virus terbentuk sempurna, virus lepas dari sel inang dengan cara eksositosis dan menyebar untuk menginfeksi sel dan organ lain di dalam tubuh (Bellavite & Alberto, 2020; Kumar *et al.*, 2020; Naqvi *et al.*, 2020).



**Gambar 2.4 Proses fusi virus SARS-CoV-2 (Bellavite & Alberto, 2020)**

### 2.3 Reseptor Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2)

Reseptor *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2) adalah membran integral glikoprotein yang dikenal memiliki ekspresi di sebagian besar jaringan seperti ginjal, paru-paru, hati, sumsum tulang, sel endotel, lambung, nasofaring, usus besar, usus halus dan sel otot polos (Gambar 2.5) (Bian & Zijian., 2020; Tikellis *et al.*, 2012; Yuliana., 2020).

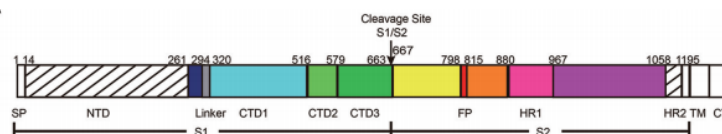


### Gambar 2.5 Distribusi reseptor ACE2 di organ (Bian & Zijian., 2020)

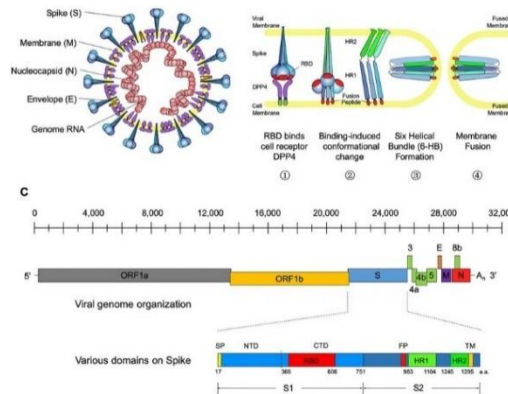
Virus SARS-CoV-2 masuk ke dalam inang melalui protein ACE2. Protein ACE2 adalah reseptor sel inang fungsional yang sama yang dimiliki oleh SARS-CoV-2 (Li *et al.*, 2020). Pada penelitian menurut Zhou *et al* (2020) menunjukkan adanya interaksi antara sel HeLa dengan ACE2 pada babi dan manusia menyebabkan terjadinya infeksi virus SARS-CoV-2. Menurut Gheblawi *et al* (2020) ACE2 berfungsi sebagai negatif regulator pada sistem renin-angiotensin, memfasilitasi transport asam amino, dan sebagai reseptor tempat melekatnya virus SARS-CoV-2. Dalam menurunkan regulasi protein, ACE2 akan berikatan dengan protein spike (S) sehingga akan menimbulkan infeksi paru-paru (Purwaniati, 2020). Infeksi SARS-CoV-2 dapat menyebabkan kerusakan pada berbagai organ seperti organ jantung, organ paru-paru dan organ ginjal (Antoniak *et al.*, 2017; Ferrario & Mullick, 2017; Oudit *et al.*, 2009). Mekanisme penghambatan virus melalui aktifitas ACE2 dapat dilakukan dengan cara menetralkan pH endosom dan mencegah proses glikolisasi dari ACE2 yang dapat menyebabkan gangguan aktivitas interaksi virus dengan sel inang (Celik *et al.*, 2020; Koentjoro dkk., 2020; Satarker *et al.*, 2020)

#### 2.4 Protein spike (S)

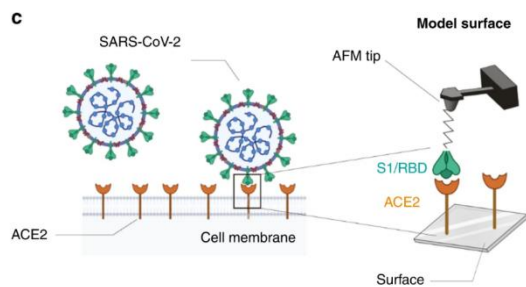
Protein spike (S) yang ada pada virus SARS-CoV-2 merupakan bagian struktur yang menjembatani masuknya virus ke dalam sel inang (tubuh manusia) dengan cara membentuk ikatan dengan ACE2 (*angiotensin converting enzyme 2*) (Purwaniati, 2020; Walls *et al.*, 2020). Protein spike (S) memiliki dua wilayah, yaitu S1 dan S2, di mana S1 berfungsi untuk pengikatan reseptor ke sel inang dan S2 berfungsi untuk fusi membrane sel dan membrane virus (Song *et al.*, 2018). Pada wilayah S1 terdapat *domain terminal-N* (NTD) dan tiga *domain terminal-C* (CTD1, CTD2, dan CTD3) (Gui, *et al.*, 2017) (Gambar 2.6a). Bagian yang digunakan untuk penempelan virus SARS-CoV-2 ke reseptor ACE2 berada di ujung CTD1 pada wilayah S1 (Gambar 2.6b). Protein spike SARS-CoV-2 mengandung *receptor binding domain* (RBD) yang secara khusus mengenali dan memiliki afinitas pengikatan yang kuat reseptor *angiotensin converting enzyme 2* (ACE2) (Gheblawi *et al.*, 2020; Shang *et al.*, 2020) (Gambar 2.6c). Oleh karena itu, interaksi antara RBD dan ACE2 adalah prasyarat untuk penularan SARS-CoV-2 pada manusia (He Jiahua, *et al.*, 2020). Bagian yang terlibat dalam pengikatan *receptor binding domain* (RBD) pada SARS-CoV-2 adalah potongan enzim ACE2 (*truncated human ACE2* (tACE2)). Potongan enzim ACE2 pada manusia (*truncated human ACE2* (tACE2)) berperan dalam inhibitor kompetitif antara protein S dan SARS-CoV-2 (Basit dkk., 2020).



**Gambar 2.6a Diagram skematik yang menunjukkan organisasi domain glikoprotein SARS-CoV-2 (Gui, et al., 2017).**



**Gambar 2.7b Penempelan virus SARS-CoV-2 berada di ujung CTD1 pada protein spike subunit S1 (Xu et al., 2019)**



**Gambar 2.8c Pengikatan reseptor ACE2 ke protein reseptor binding domain (RBD) (Yang et al., 2020)**

### 2.5 RNA-dependent RNA polymerase (RdRp)

*RNA-dependent RNA polymerase* (RdRp) atau nsp12 adalah enzim yang membantu proses replikasi dan transkripsi RNA untuk siklus hidup virus SARS-CoV-2 (Elfiky et al., 2020). Enzim RdRp memiliki ukuran berkisar dari 240 hingga 450 kD (Aftab et al., 2020). RdRp terdiri dari tiga subunit protein non-struktural (nsp), yaitu subunit katalitik nsp12, dan subunit pelengkap yaitu nsp7-nsp8 (nsp8-1) dan subunit nsp8 tambahan (nsp8-2) (Gao et al., 2020; Jian et al., 2020). Pada saat proses replikasi, nsp12 dibantu dengan nsp7 dan nsp8 (Jian et al., 2020). Nsp7 dan nsp8 diduga berperan sebagai kofaktor (Purwaniati dkk., 2020) sedangkan nsp12 sendiri menunjukkan aktivitas katalitik (Jiang et al., 2020). Peran RdRp dalam penghambatan aktivitas virus SARS-CoV-2 terletak pada nsp7 dan nsp8 yang diduga berperan sebagai kofaktor untuk mengaktifkan dan memberikan prostestivitas pada nsp12 dalam melakukan proses replikasi (Subssi et al., 2014).

Bagian N-terminal dari nsp12 berisi  $\beta$ -hairpin, domain *N-terminal nidovirus RdRp-associated nucleotidyltransferase* (NiRAN), domain *interface*, dan domain *C-terminal RdRp*. Domain ini menyerupai tangan kanan manusia yang terdiri dari *fingers*, *palm*, dan *thumb* (Gambar 2.6) (Jiang *et al.*, 2020). Subunit nsp7 dan nsp8 mengikat *tumb* dan subunit nsp8 tambahan mengikat jari domain (Hillen *et al.*, 2020).

## 2.6 Jahe Merah (*Zingiber officinale*)

Al-Qur'an banyak menyebutkan beberapa jenis-jenis tumbuhan, salah satu tumbuhan yang disebutkan adalah jahe merah, sebagaimana terdapat pada surah Al-Insan (17) yang berbunyi:

وَيُسْقَوْنَ فِيهَا كَأْسًا كَانَ مِزَاجُهَا زَنْجَبِيلًا ۝ ١٧

Artinya: “Di dalam surga itu mereka diberi minuman segelas (minuman) yang campurannya adalah jahe”.

Menurut Ibnu Kasir كَأْسًا yakni berarti segelas minuman: “Yang campurannya adalah jahe”. Imani (2006) mengutip perkataan dari Ibnu Abbas arti dari زَنْجَبِيلًا adalah sebutan dari masyarakat Arab untuk jahe, yaitu suatu tanaman berakar yang disukai oleh masyarakat Arab. Menurut Al-Jauziyah (2007) jahe bisa menghangatkan tubuh, melegakan sesak pada pernafasan serta melunakkan makanan dalam perut dengan stabil. Jahe merah (*Zingiber officinale*) merupakan tumbuhan suku Zingiberaceae, termasuk tanaman jenis teratai, batangnya semu tegak, tingginya 20 cm sampai 1 m. Pada tangkai daun terdapat bulu, Panjang daunnya 5-25 cm dan lebarnya 1,5-2 cm, berbentuk lanset, tidak berbulu namun seludang agak berbulu, memiliki ujung daun runcing, bunganya majemuk dan berbentuk bulat telur, mahkota pada bunga berwarna ungu dengan ukuran 1-2,5 cm, kelopak bunga berukuran kecil berbentuk seperti tabung dan bergerigi, batang jahe merah tumbuh tegak lurus dan tidak memiliki cabang (Putri, 2019).

Rimpang jahe merah (*Z. officinale*) berukuran kecil berlapis berwarna jingga muda dan hampir kemerahan, panjang rimpang 12,33 – 12,80 cm, tinggi rimpang 5,26 – 10 cm, dan diameter rimpang 4,20 – 4,26 cm (Sparinga, 2016). Rimpang berdaging tebal, jika dipotong berwarna kuning atau jingga (Supu *et al.*, 2018). Jahe merah termasuk tumbuhan aromatik yang memiliki aroma sangat tajam (Khan *et al.*, 2019) dan rasa yang sangat pedas (Sadikim *dkk.*, 2018). Jahe hidup merumpun dan memiliki kemampuan untuk beradaptasi terhadap perbedaan suhu (Widiya *dkk.*, 2019). Secara taksonomi jahe merah dapat diklasifikasikan sebagai berikut (Abbasi *et al.*, 2019):

Kingdom: Plantae

Division: Magnoliophyta

Class: Liliopsida

Sub Class: Zingiberidae

Order: Zingiberales

Family: Zingiberaceae

Genus: Zingiber

Species: *Zingiber officinale*

Jahe mengandung hingga 3% minyak esensial (Mbaveng & Kueete., 2017). Jahe kaya akan unsur aktif seperti senyawa fenol dan senyawa terpen (Ji Kaihua *et al.*, 2017). Senyawa fenolik utama yang ada didalam jahe adalah *gingerol*, *shogaols*, dan *paradol*, selain itu kandungan senyawa fenolik lainnya seperti *zingerone*, *quercetin*, *gingerenone-A*, dan *10-dehydrogingerdione* (Ji Kaihua *et al.*, 2017). Bahkan ada beberapa komponen terpen dalam jahe seperti  *$\beta$ -bisabolene*,  *$\beta$ -sesquiphellandrene*, *curcumene*, *zingiber*,  *$\alpha$ -farnesene*, *cineole*, *citral*, dan *terpineol* (Mbaveng & Kueete., 2017). Selain itu polisakarida, lipid, asam organik dan serat mentah juga ada dalam jahe (Mao *et al.*, 2019). Menurut Yasodai *et al.*, (2020) selain senyawa tersebut juga mengandung senyawa yang meliputi alkaloid, flavonoid, saponin, steroid, tanin, glikosida, asam amino, protein, dan vitamin.

Aktifitas farmakologi yang terdapat di dalam jahe merah sangat banyak diantaranya *capsain* sebagai anti-inflamasi (Gigiraju *et al.*, 2013; Zhang *et al.*, 2016), antioksidan (Nile & Park., 2015), anti mual / antimetik (Ahmad *et al.*, 2015), antibakteri (Kumar *et al.*, 2014), aktivitas antidiabetik, antitumor, antijamur (Supu *et al.*, 2018), pelindung saraf, aktivitas pelindung hepto, *analgesic*, dan hipotensi (Yasodai *et al.*, 2020).

## **2.7 Jintan Hitam (*Nigella sativa*)**

Jintan hitam (*Nigella sativa*) merupakan tanaman yang berasal dari Pesisir Laut Tengah, namun sekarang telah tersebar luas di belahan dunia seperti Asia, Afrika dan Arab (Akhtar *et al.*, 2012). *N. sativa* adalah tumbuhan berbunga tahunan dengan tinggi 20-90 cm, berbatang tegak (Ahmad *et al.*, 2013). Pada permukaan daun terdapat bulu halus, berbentuk bulat telur dengan ujung lancip, pada ruas-ruas daun agak lurus sehingga berbentuk seperti benang (Ahmad *et al.*, 2013). Tipe daun pada jintan hitam adalah tunggal namun ada juga yang majemuk dengan posisi tersebar atau berhadapan (Ahmad *et al.*, 2013). Bunganya halus, bentuknya beraturan, bunganya berwarna bermacam-macam yaitu putih, kuning, merah muda, ungu, sampai biru pucat dengan 5-10 helai (Ahmad *et al.*, 2013). Tekstur buah jintan hitam keras, berbentuk seperti kapsul dengan ukuran besar dan mengembung terdiri dari 3-7 folikel yang bergabung menjadi satu, pada setiap folikel terdiri dari banyak biji (Junaedi *dkk.*, 2011) (Gambar 2.7). Secara makroskopis, biji jintan hitam berukuran kecil, trigonus, dan bersudut dengan ukuran Panjang 2-4mm dan lebar 1-2 mm, berwarna hitam pada luarnya, sedangkan berwarna putih di bagian dalam. Rasanya pahit namun berbau aromatik (Ahmad *et al.*, 2013).

Secara taksonomi, tanaman jintan hitam dapat diklasifikasikan sebagai berikut (Junaedi *dkk.*, 2011):

Kingdom: Plantae

Subkingdom: Traceabionta

Subdivisi: Spermatophyta

Divisi: Magnoliophyta

Kelas: Magnoliopsida-dicotyledon

Subkelas: Magnoliidae

Ordo: Ranunculales

Famili: Ranunculaceae (buttercup)

Genus: *Nigella* L

Species: *Nigella sativa*



Bunga jintan hitam. Kelopak bunga berbentuk bulat telur dengan ujung yang agak meruncing hingga tumpul dan pangkal yang mengecil

### **Gambar 2.9 Bunga Jintan Hitam (*Nigella sativa*) (Junaedi *dkk.*, 2011)**

Al-Jauziyah (2008) menjelaskan salah satu tanaman obat yang dijelaskan oleh Rasulullah SAW adalah jintan hitam (*Nigella sativa*), sebagaimana haditsnya dalam Shahih Al-Bukhari bahwa Aisyah R.A meriwayatkan dari Rasulullah SAW:

علائكم بهذه الحبة السوداء فان فيها شفاء من كل داء ال السام والسم الموت

*Artinya: "Sesungguhnya habbatus sauda' ini mengandung obat segala penyakit kecuali sam. Aku bertanya apakah sam itu? Beliau menjawab kematian." (H.R Bukhari).*

Dari hadits diatas, Rasulullah SAW menunjukkan kepada seluruh umat manusia bahwa tanaman habbatus sauda' atau jintan hitam memiliki manfaat sebagai obat herbal yang dapat mengobati segala penyakit karena beberapa senyawa yang terkandung didalamnya. Menurut Al-Jauziyah (2007) beberapa metode pengobatan Nabi Muhammad SAW yaitu menggunakan pengobatan dengan obat alami (herbal). Menurut Abu Abdillah Al-Mazari menyebutkan bahwa dalam beberapa Riwayat hadits berkali-kali disebutkan

bahwa Nabi SAW sepanjang hidupnya selalu mengkonsumsi jintan hitam yang dicampur madu. Nabi SAW senantiasa menekankan pentingnya menjaga kesehatan dan mengobati penyakit dengan obat-obatan yang aman dan halal, diantaranya jintan hitam.

Jintan hitam mengandung *oleat* (omega 9), *linolenat* (omega 3), *linoleate* (omega 6), *nigelleine*, *nigellamine-n-oxide*, *thymoquinone* (TQ), *quinone*, *ditymoquinone* (DTQ), dan *thymohydroquinone* (THQ), fitosterol, dan *thymol* (THY) (Junaedi *dkk.*, 2011). Menurut Ahmad *et al* (2013) senyawa aktif terpenting yang terdapat pada jintan hitam adalah *thymohydroquinone*, *thymoquinone* (30%-48%), *dithymoquinone*, *carvacrol* (6% - 12%), *p-cymene* (7%-15%), *t-anetol* (1%-4%), *4-terpineol* (2% -7%), *α-pinene*, *sesquiterpene longifolene* (1%-8%) dan *timol*.

Pada biji *Nigella sativa* terdapat 2 senyawa alkaloid yaitu *isoquinoline* alkaloid yang meliputi *nigellitimine* dan *nigellitimine-N-oxide*, dan *pirazol* alkaloid yang meliputi *nigellidine* dan *nigellicine*. Beberapa senyawa selain itu seperti *carvone*, *limonene*, dan *citronellol*. Selain itu bijinya juga mengandung protein (26,7%), karbohidrat (24,9%), lemak (28,5%), serat kasar (8,4%), serta berbagai vitamin seperti vitamin A dan mineral seperti Cu, P, Zn dan Fe. Akar dan pucuk dilaporkan mengandung asam *vanillic* (Nickavar *et al.*, 2003).

Aktifitas farmakologi yang terdapat pada jintan hitam sangat melimpah. Pada senyawa *nigelone* pada jintan hitam dapat berkhasiat untuk mencegah terjadinya kejang otot serta melebarkan saluran pernafasan (Junaedi *dkk.*, 2011). Selain itu jintan hitam memiliki aktivitas sebagai antibakteri, antijamur (Bita *et al.*, (2012), aktivitas *schistosomiasis* (Hamshary *et al.*, 2018), aktivitas antioksidan (Bourgou *et al.*, 2012), aktivitas antidiabetik (Benhaddou *et al.*, 2011), antikanker (Peng L *et al.*, 2013), aktivitas anti-inflamasi dan analgesik (Bourgou *et al.*, 2011), aktivitas imunomodulator (Boskabady *et al.*, 2011), aktivitas kardiovaskular (Nemmar *et al.*, 2011), aktivitas pelindung lambung (Tayman *et al.*, 2012), aktivitas perlindungan hepato (Zafeer *et al.*, 2012), aktivitas nefroprotektif (88-96), aktifitas pelindung paru dan efek anti-asma (Palupi *dkk.*, 2020), aktivitas pelindung testis (Gokce *et al.*, 2011), dan kegiatan neurofarmakologis (Akhtar *et al.*, 2012).



## 2.8 Bawang Putih (*Allium sativum*)

Bawang putih (*Allium sativum*) merupakan tanaman family Liliaceae yang dikenal luas sejak zaman dahulu untuk digunakan sebagai obat dan penyedap makanan (Kadam *et al.*, 2012). Bawang putih merupakan tanaman herba annual (2-4 bulan) dengan tinggi sekitar 30-75 cm (Sutrisna, 2016). Helai daunnya berbentuk pita dengan panjang 30-60 cm dan memiliki lebar 0,4-1,2 cm, berwarna hijau kekuningan, setiap tanaman berjumlah 7-10 helai daun (Hernawan dan Ahmad, 2003).

Tanaman ini memiliki bunga berwarna merah muda keunguan yang tersusun membulat dengan tepala berjumlah 6, stamen berjumlah 6, dan panjang filamen 4-6 mm (Hernawan dan Ahmad, 2003; Kadam *et al.*, 2013). Umbinya lapis berwarna putih, memiliki diameter 4-9 cm terdiri dari 8-20 siung (anak bawang) yang dikelilingi oleh 3-5 sisik selaput tipis berwarna putih yang menempel pada batang kayu pendek seperti cakram (Hernawan dan Ahmad, 2003). Pada setiap siung berbentuk bulat telur tidak beraturan, ujung atasnya meruncing dengan permukaan cembung, memiliki panjang 2-3 cm dan lebar sekitar 0,5-0,8 cm (Kadam *et al.*, 2013). Secara taksonomi, *Allium sativum* dapat diklasifikasikan sebagai berikut (Sutrisna, 2016):

Kingdom: Plantae

Subkingdom: Tracheobionta

Superdivisi: Spermatophyta

Divisi: Magnoliophyta

Kelas: Liliopsida

Subkelas: Liliidae

Ordo: Liliales

Famili: Liliaceae

Genus: *Allium*

Spesies: *Allium sativum* L.

Bawang putih mengandung *alliin*, *allicin*, *adenosine*, *allyl*, *5-hexadienyl trisulphide*, *allyl methyl trisulphide*, *s-allyl-2-pro penethiosul phinate*, *ajoene*, *diallyl sulfide*, *1,5-hexa dianyl trisulfide*, *E-ajoene*, *Z-ajoene*, *2-vinyl-4H-1,3-dithiin*, *methyl allyl trisulfide*, *2-vinyl 1,3-dithiene*, *3-vinyl 1,3-dithiene*, *s-allyl mereaptocysteine*, *allyl propyl disulfide*, *sodium 2-propenyl thiosulphinate*, *s-methyl-cysteine sulfoxide* (Batihia *et al.*, 2020; Singh & Dinesh, 2008)

Senyawa pada *Allium sativum* seperti *allicin* memberikan bau khas bawang putih jika dihancurkan dan memiliki sifat mudah menguap yang berpotensi untuk melawan infeksi paru-paru melalui penghirupan langsung (Reiter *et al.*, 2017). Senyawa pada *Allium sativum* seperti *allicin* memberikan bau khas bawang putih jika dihancurkan dan memiliki sifat mudah menguap yang berpotensi untuk melawan infeksi paru-paru melalui

penghirupan langsung (Reiter *et al.*, 2017). Allah SWT berfirman dalam surat al-Baqarah ayat 61:

وَقُلْتُمْ يَا مُوسَى لَنْ نَصْبِرَ عَلَى طَعَامٍ وَاحِدٍ فَادْعُ لَنَا رَبَّكَ يُخْرِجْ لَنَا مِمَّا تُنْبِتُ الْأَرْضُ مِنْ بَقْلِهَا وَقِثَّائِهَا وَفُومِهَا وَعَدَسِيهَا وَبَصَلِهَا قَالَ أَتَسْتَبْدِلُونَ الَّذِي هُوَ أَدْنَى بِالَّذِي هُوَ خَيْرٌ إِنَّهُ يَبْطُوا مِصْرًا فَإِنَّ لَكُمْ مَّا سَأَلْتُمْ وَضُرِبَتْ عَلَيْهِمُ الذَّلِيلَةُ وَالْمَسْكَانَةُ وَبَاءُوا بِغَضَبٍ مِّنَ اللَّهِ ذَلِكَ بِأَنَّهُمْ كَانُوا يَكْفُرُونَ بِآيَاتِ اللَّهِ وَيَقْتُلُونَ النَّبِيَّيْنَ بِغَيْرِ الْحَقِّ ذَلِكَ بِمَا عَصَوْا وَكَانُوا يَعْتَدُونَ

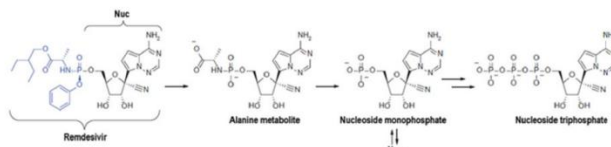
Artinya: “Dan (ingatlah), ketika kamu berkata, “Wahai Musa! Kami tidak tahan hanya (makan) dengan satu macam makanan saja, maka mohonkanlah kepada Tuhanmu untuk kami, agar Dia memberi kami apa yang ditumbuhkan bumi, seperti: sayur-mayur, mentimun, bawang putih, kacang adas dan bawang merah.” Dia (Musa) menjawab, “Apakah kamu meminta sesuatu yang buruk sebagai ganti dari sesuatu yang baik? Pergilah ke suatu kota, pasti kamu akan memperoleh apa yang kamu minta.” Kemudian mereka ditimpa kenistaan dan kemiskinan, dan mereka (kembali) mendapat kemurkaan dari Allah. Hal itu (terjadi) karena mereka mengingkari ayat-ayat Allah dan membunuh para nabi tanpa hak (alasan yang benar). Yang demikian itu karena mereka durhaka dan melampaui batas.

Menurut Ibnul Qoyyim al-Jauziyah (2004) menerangkan bahwa bawang putih memiliki keistimewaan aroma yang sangat menyengat, salah satunya dikarenakan adanya zat *allicin*. Selain itu bawang putih juga memiliki aktivitas farmakologis seperti aktivitas antibakteri (Meriga *et al.*, 2012), aktivitas antifungi (Fufa, 2019), aktivitas antiprotozoal (Hazaa *et al.*, 2016), aktivitas antivirus (Gruhlke *et al.*, 2016), aktivitas antioksidan (Jang *et al.*, 2017), aktivitas antiinflamasi (Abdel-Daim *et al.*, 2019), aktivitas antikanker (Shang *et al.*, 2019), aktivitas penyakit anti-Alzheimer (Akinyemi *et al.*, 2018), efek diabetes militus (Zhai *et al.*, 2018), efek obesitas (Lee *et al.*, 2011), aktivitas antihipertensi (Varshney & Budoff, 2016).

## 2.9 Remdesivir

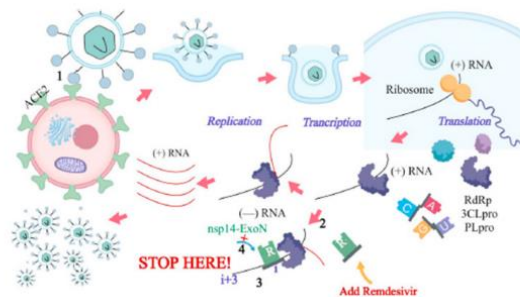
Remdesivir merupakan obat antivirus yang telah terbukti menghambat SARS-CoV-2 secara *in vivo* dan *in vitro* (Singh *et al.*, 2020). Remdesivir awalnya bernama GS-5734 adalah *monophosphoramidate* produg berasal dari Pyrrolo [2,1-fl [triazin-4-amino] adenin C-nukleosida (Gambar 2.8). Secara farmakologis, remdesivir telah dirancang secara efisien untuk mengirimkan analog nukleosida monofosfat (Sisay *et al.*, 2020). Obat ini memiliki aktivitas antivirus spektrum luas terhadap beberapa virus seperti virus *Respiratory Syncytial*, Virus Nipah, Virus Ebola, *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS-CoV) dan *Severe Acute Respiratory Syndrom Coronavirus* (SARS-CoV) (Singh *et al.*, 2020). Penelitian secara *in vitro* menunjukkan bahwa remdesivir memiliki aktivitas dalam menghambat virus SARS dan MERS (Cao *et al.*, 2020). Li *et al* (2020) juga

membuktikan dalam percobaan sel kultur dan percobaan menggunakan tikus, obat ini menunjukkan efektivitas sebagai anti virus termasuk MERS-CoV, SARS-CoV, dan SARS-CoV-2. Selain itu dalam beberapa kasus melaporkan, pasien COVID-19 juga menunjukkan pemulihan sedang setelah diberikan remdesivir tanpa terlihat efek samping (Neldi & Suharjono, 2020).



**Gambar 2.10 Struktur kimia Remdesivir (GS-5734) dan metabolit aktifnya (Sisay et al., 2020)**

Remdesivir dimetabolisme menjadi bentuk aktif yaitu analog adenosis trifosfat yang memiliki aktivitas untuk menghambat *RNA-dependent RNA polymerase* (RdRp) sehingga akan menyebabkan *proofreading* oleh virus dan akhirnya akan menghentikan proses sintesis RNA (Cao et al., 2020; Sisay et al., 2020). RdRp adalah protein yang memiliki peran penting dalam replikasi virus coronavirus di sel epitel saluran pernapasan (Cao et al., 2020). Virus ini akan lebih efektif jika diberikan pada tahap infeksi yaitu ketika virus mulai berkembang biak di saluran pernafasan (Gambar 2.9) (Neldi & Suharjono, 2020).



**Gambar 2.11 Mekanisme remdesivir dalam menghambat virus (Cao et al., 2020)**

Laporan studi kasus dari Holshue et al (2020) terdapat pasien laki-laki berumur 35 tahun dengan keadaan pneumonia berat dibuktikan dengan rontgen dada, menerima dosis pertama remdesivir pada hari ke-11 terinfeksi virus, pada hari ke-12 ditemukan perkembangan progresif yaitu pasien pulih secara signifikan tanpa tambahan oksigen namun saturasi oksigen meningkat dari 94% ke 96%. Studi kasus lain pemberian remdesivir pada 3 dari 12 pasien yang terkonfirmasi positif SARS-CoV-2 menunjukkan perbaikan klinis tetapi para pasien juga mengeluhkan gangguan saluran cerna dan peningkatan *aminotransferase*, sehingga keamanan obat ini tidak dapat dipastikan McCreary & Pogue (2020). Penggunaan remdesivir akan menyebabkan enzim hati meningkat, kegagalan pernafasan, pneumotoraks, gagal jantung, dan cedera ginjal akut (Grein et al., 2020).

## 2.10 Analisis In Silico dengan Metode Molecular Docking

*Molecular docking* adalah suatu metode *in silico* yang dapat digunakan untuk memprediksi interaksi atau hubungan 2 molekul atau lebih, yaitu reseptor dan ligan (Pratama dkk., 2017; Setiawan dan Irawan, 2017). Prinsip dari *docking* ini yaitu dengan cara menempatkan ligan pada bagian sisi aktif reseptor sehingga dapat diketahui interaksi yang terjadi yaitu kekuatan *score docking* serta jenis ikatan yang terjadi, serta mendapatkan geometri terbaik dari kompleks ligan-reseptor (Fita, 2015; Setiawan dan Irawan, 2017). *Molecular docking* diklasifikasikan menjadi 3 berdasarkan fleksibilitas molekulnya, yaitu (Meng *et al.*, 2011; Setiawan dan Irawan, 2017):

### 1. Rigid Ligand dan Rigid Receptor Ligand

Metode ini digunakan ketika ligan dan reseptor sama-sama bersifat kaku.

### 2. Flexible Ligand dan Rigid Receptor

Metode ini digunakan ketika ligan bersifat fleksibel dan reseptor bersifat kaku.

### 3. Flexible Ligand dan Flexible Receptor

Metode ini digunakan ketika ligan dan reseptor bersifat fleksibel.

## 2.11 Model Ikatan yang Mempengaruhi Interaksi Ligan dan Reseptor

### 2.11.1 Ikatan Ionik

Ikatan ion merupakan jenis ikatan kimia yang menghasilkan dua ion bermuatan yang berlawanan. Dalam ikatan ionik, logam kehilangan elektron menjadi kation bermuatan positif, sedangkan nonlogam menerima elektron tersebut menjadi anion bermuatan negatif sehingga terjadi adanya gaya tarik menarik. Gaya ini disebut gaya elektrostatik. Pada suhu ruang, senyawa ionik akan membentuk kristal yang disebut kristal ion. Kristal ion sendiri terdiri dari ion positif dan ion negatif dengan struktur yang teratur dan ditentukan oleh jari-jari ion pembentuknya. Jenis ikatan ini dapat membentuk ikatan ionik yang sangat kuat jika nilai keelektronegatifannya pada atom yang terdapat pada suatu senyawa semakin besar bedanya (Hasan dkk., 2017)

### 2.11.2 Ikatan Kovalen

Ikatan kovalen adalah pembagian atau pemakaian bersama elektron antar atom. Ikatan kovalen akan terjadi jika atom memiliki elektronegativitas yang serupa (afinitas yang sama untuk elektron) sehingga tidak memiliki kecenderungan untuk menyumbangkannya, mereka bergabung untuk mencapai konfigurasi otet menjadi lebih stabil (Sumardjo, 2008). Ikatan kovalen sangat penting karena Sebagian besar molekul karbon berinteraksi terutama melalui ikatan kovalen. Ikatan kovalen memungkinkan molekul untuk berbagi electron dengan molekul lain, menciptakan rantai panjang senyawa dan memungkinkan lebih banyak kompleksitas (Patrick, 2001).

### 2.11.3 Ikatan Hidrogen

Ikatan hidrogen adalah gaya tarik antara atom hidrogen (H) yang terikat secara kovalen ke atom atau gugus yang lebih elektonegatif, terutama unsur baris kedua nitrogen (N), oksigen (O) atom elektronegatif lain yang sama atau beda (Sumardjo, 2008). Ikatan hidrogen terjadi antara dua molekul yang salah satunya berperan sebagai donor dan yang lainnya menjadi akseptor (Patrick, 2001). Faktor-faktor yang dapat mencegah ikatan hidrogen adalah keelektronegatifan, ikatan hidrogen tidak dapat terjadi tanpa perbedaan keelektronegatifan yang signifikan antara hidrogen dan atom yang mengikatnya, selain itu ukuran donor dan akseptor dapat mempengaruhi kemampuan ikatan hidrogen., semakin besar beda keelektronegatifan yang dimiliki atom penyusunnya maka ikatan hidrogen yang dihasilkan juga akan semakin besar (Patrick, 2001).

### 2.11.4 Ikatan Van der Waals

Ikatan van der waals adalah interaksi yang bergantung pada jarak antara atom dan molekul. Ikatan ini dengan cepat menghilang pada jarak yang lebih jauh antara molekul yang berinteraksi, namun ikatan ini lebih besar jika molekulnya lebih dekat (Sumardjo, 2008). Ikatan ini termasuk ikatan jenis lemah karena lebih rentan terhadap gangguan antara interaksi dua molekul (Patrick, 2001). Ikatan ini lebih lemah dari ikatan kovalen dan ikatan ionik (Sumardjo, 2008).

## 2.12 Sumber Informasi Data dan Perangkat Lunak

Data yang akan digunakan seperti reseptor dan ligan untuk proses docking dapat diperoleh dari database. Adapun database yang akan digunakan adalah sebagai berikut:

### 2.12.1 Protein Data Bank (PDB)

Protein Data Bank (<https://www.rcsb.org/>) adalah satu-satunya arsip data struktural makromolekul biologis di seluruh dunia. Makromolekul yang dapat ditemukan di PDB mencakup semua organisme dari manusia, hewan, bakteri dan tanaman meliputi DNA, ribosom, protein dan sebagainya. Database ini memiliki lebih dari 32.600 struktur tiga dimensi. Reseptor berupa molekul protein yang akan digunakan untuk proses *docking* biasanya didapatkan dari PDB (Belman *et al.*, 2000).

### 2.12.2 Pubchem

Pubchem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) adalah database yang berisi tentang berbagai sifat termasuk informasi kimiawi dan aktivitas biologisnya. Pubchem berisi molekul online yang dilengkapi SMILES/ SMARTS dan InChI yang memungkinkan impor dan ekspor semua format file kimia umum untuk mencari struktur dan fragmen. Di dalam Pubchem terdapat 3 database yang saling terkait yaitu substansi (*substance*), senyawa (*compound*), dan *bioAssay*. Subtansi (*substance*) berisi informasi kimiawi yang disimpan oleh kontributor data individu, senyawa (*compound*) mengandung senyawa kimia murni dan berkarakteristik yang diekstrak dari database *substance*. Sedangkan

*bioassay* berisi data aktivitas biologis zat kimia yang telah diuji dalam percobaan. (Kim *et al.*, 2015).

### **2.12.3 PyRx**

PyRx adalah software simulasi *molecular docking* atau penambatan molekuler yang biasanya digunakan untuk analisis desain obat secara *in silico* berdasarkan nilai *binding affinity* dan jarak interaksi molekuler yang terbentuk antara molekul ligan dengan domain protein target. PyRx memiliki dua versi software yaitu *open source* dan berbayar.

### **2.12.4 PyMOL**

PyMOL merupakan salah satu software yang digunakan untuk memvisualisasikan suatu struktur biologi serta dapat menampilkan gambar dalam struktur 3 dimensi. Selain itu PyMOL juga dapat menyajikan tampilan struktur dan warna dari suatu molekul, dari molekul terkecil hingga makromolekul seperti protein. Visualisasi ini penting dilakukan untuk memahami struktur dari suatu molekul (DeLano dan Bromberg, 2004).

### **2.12.5 Discovery Studio Visualizer**

Discovery Studio Visualizer merupakan software yang dioperasikan bertujuan untuk visualisasi struktur molekul sehingga dapat mendapatkan gambaran yang jelas dari struktur molekul yang telah di dockingkan. Perangkat ini dapat menampilkan gambaran visualisasi dengan kualitas tinggi dari struktur suatu senyawa (Accerys Enterprise Platform, 2005).

### **2.12.6 Analisis Aktivitas Biologi SwissADME**

Swiss ADME adalah salah satu situs web yang memungkinkan untuk menghitung fisikokimia serta untuk memprediksi parameter ADME, sifat farmakokinetik, sifat kemiripan obat dan keramahan kimia obat dari satu atau beberapa molekul untuk mendukung penemuan obat (Daina *et al.*, 2017). ADME adalah fase farmakokinetik senyawa aktif saat masuk ke dalam tubuh yang meliputi penyerapan (absorpsi), lalu tersebar ke seluruh jaringan tubuh melalui darah (distribusi), selanjutnya dimetabolisme dalam organ-organ tertentu terutama hati (biotransformasi), lalu sisa atau hasil metabolisme ini dikeluarkan dari tubuh dengan ekskresi (eliminasi). Poin kuat SwissADME adalah memiliki metode input yang berbeda, perhitungan untuk banyak molekul, dan kemungkinan untuk menampilkan, menyimpan dan berbagi hasil per molekul individu atau melalui grafik intuitif dan interaktif global (Daina *et al.*, 2017).

### **2.12.7 Analisis Uji Toksisitas Protok**

Penilaian awal sifat toksik suatu bahan kimia adalah penting di bidang penemuan obat (Wang *et al.*, 2015). Proses penemuan obat terdiri dari beberapa tahap, salah satunya adalah menganalisis metabolit obat yang terbentuk selama biotransformasi. Sebagian besar biotransformasi membuat senyawa lebih larut dalam air dan menyebabkan detoksifikasi dan penonaktifan xenobiotik. Transformasi xenobiotik

menjadi lebih toksik atau membuat metabolit menjadi lebih reaktif sehingga dapat menyebabkan beberapa masalah. Namun karena beberapa kendala seperti waktu, masalah biaya dan etika uji coba hewan coba menjadikan tidak mungkin semua bahan kimia diujikan dalam bentuk eksperimental (Raies *et al.*, 2016). Dengan demikian toksisitas *in silico* menjadi sangat berkembang sebagai platform untuk prediksi toksisitas bahan kimia yang dapat membahayakan manusia, hewan, tumbuhan serta lingkungan (Raies *et al.*, 2016).

Toksistas suatu bahan kimia dapat diukur dari titik akhir toksistas, seperti mutagenistas, karsinogenistas, sitotoksistas dan banyak titik akhir lainnya. Hal ini dapat diukur lebih lanjut dengan nilai kuantitatif seperti nilai LD50 (*lethal dose*), dan kualitatif seperti biner (aktif atau tidak aktif) untuk sel tertentu (Raies *et al.*, 2016). Salah satu platform yang sering digunakan untuk pengujian toksistas adalah server web Protox II (Banarjee *et al.*, 2018). Server web Protox II mencakup pengetahuan target kimia dan molekuler, skema prediksi diklasifikasikan ke dalam berbagai tingkat toksistas seperti toksistas oral, toksistas organ (hepatotoksistas), titik akhir toksikologi (mutagenistas, karsinotoksistas, sitotoksistas, dan imunotoksistas), jalur toksikologi (AOPs) dan target toksistas (Banarjee *et al.*, 2018).

### **2.13 Hasil-Hasil Riset Tentang *Allium sativum*, *Nigella sativa* dan *Zingiber officinale***

Infeksi SARS-CoV-2 mempengaruhi limfosit T terutama sel CD4 + T dan CD8 + T yang berperan dalam respon kekebalan tubuh, terjadi penurunan pada sel pembunuh alami (NK cells), meningkatkan konsentrasi enzim leptin yang menyebabkan penurunan nafsu makan, dan meningkatkan sitokin proinflamasi seperti TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-10 (Dorma & Orkide, 2020). Senyawa yang terdapat pada bawang putih (*Allium sativum*) mampu menyebabkan peningkatan yang signifikan pada sel CD4+ T dan CD8 + T, merangsang NK cell, dan menurunkan konsentrasi leptin (Arreoll *et al.*, 2015; dan Beni *et al.*, 2018). *Thymoquinone* dalam *Nigella sativa* memiliki kemampuan untuk menghambat respon infamasi seperti TNF $\alpha$ , dan IL-6, serta meningkatkan sel CD4+ (Kulyar *et al.*, 2020; Shaterzadeh-Yazdi *et al.*, 2018; Sri-nivasan, 2018). *Zingiberene*, *Gingerol*, *Shogaol* dan *Gingerdione* pada *Zingiber officinale* dapat menghalangi enzim reverse transcriptase sehingga dapat menghambat proses replikasi virus (Chakotiya *et al.*, 2020). Selain itu ketiga tanaman diatas juga telah dibuktikan secara *in vitro* sebagai anti asma (Palupi dkk, 2020), memiliki efek antibakteri pada bakteri patogen penyebab gangguan saluran pernafasan (Reiter *et al.*, 2017), dan memiliki efek bronkodilatasi (Vaghela *et al.*, 2020).

## BAB III METODE PENELITIAN

### 3.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini adalah penelitian yang menggunakan metode deskriptif eksploratif. Metode deskriptif eksploratif menggunakan data yang dikumpulkan berdasarkan pada pengembangan teori atau menjelaskan suatu fenomena. Penelitian ini bertujuan untuk mencari suatu data yang dapat menjelaskan tentang konsep yang digunakan pada penelitian.

### 3.2 Waktu dan Tempat

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Juni-Desember 2021 bertempat di Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.

### 3.3 Alat dan Bahan

#### 3.3.1 Alat

Alat yang digunakan meliputi perangkat keras seperti Laptop dengan spesifikasi processor Intel 2 Core N3350 2.4 GHz memori RAM 4 GB. Perangkat lunak seperti Discovery Studio Visualizer, PyMol, Pyrx, Autodock, Open Babel dan sumber data yang berasal dari Knapsack, Pubchem, Protein Data Bank (PDB).

#### 3.3.2 Bahan

Bahan yang digunakan meliputi senyawa dari tanaman *Zingiber officinale*, tanaman *Nigella sativa*, tanaman *Allium sativum*, obat kontrol *hydroxychloroquine* dan *remdesivir* diunduh dari <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>. Struktur 3D protein *angiotensin-converting enzyme 2* PDB ID 6M0J, dan *RNA dependent RNA polymerase* (RdRp) PDB ID 7BV2 yang diunduh dari PDB (<https://www.rcsb.org/>). Untuk protein RdRp mutan dikonstruksi berdasarkan jurnal Yin *et al.*, (2020) dan dimodelkan dengan Swiss Model.

### 3.4 Analisis Data

#### 3.4.1 Skrining Herbal Untuk Kandidat Obat

##### 3.4.1.1 Uji Antiviral

Uji antiviral dilakukan menggunakan webserver <http://crdd.osdd.net/servers/avcpred/batch.php>. Uji ini digunakan dengan cara me-copy kan SMILES dari masing-masing senyawa yang digunakan. AVCpred adalah suatu webserver yang digunakan untuk memprediksi potensi antiviral pada suatu senyawa kimia. Webserver AVCpred menggunakan pendekatan struktur kuantitatif dengan hubungan aktifitas (QSAR) dimana hubungan yang menghubungkan descriptor molekuler dan penghambatan untuk memprediksi potensi antivirus dari senyawa kimia. Parameter yang digunakan untuk melakukan uji antiviral menggunakan webserver AVCpred adalah dengan melihat nilai persentase penghambatan pada general virus > 50%.



### 3.4.1.2 Uji Swiss ADME (Kemiripan Obat)

Uji SwissADME dilakukan menggunakan web server <http://www.swissadme.ch/index.php> dengan cara me-copy kan SMILES dari masing-masing senyawa yang digunakan. SMILES (*Simplified Molecular Input Line Entry System*) adalah kode kimia yang mewakili struktur kimia dengan cara dikonversi menjadi sebuah baris sehingga dapat mudah diterjemahkan oleh computer atau system (Alfiyanti dkk, 2019). Uji SwissADME dianalisis dengan melihat nilai koefisien partisi antara n oktanol dan air ( $\log P_{o/w}$ ) antara -0,7 sampai +5,0. Nilai koefisien partisi antara n oktanol dan air ( $\log P_{o/w}$ ) adalah deskripsi untuk lipofisilitas, prediksi ini memiliki bagian khusus di SwissADME karena pentingnya fisikokimia untuk penemuan obat farmakokinetik (Daina *et al.*, 2017). Selain itu kelarutan dalam air, GI absorption tinggi dan sesuai dengan kriteria aturan nilai Lipinski (Daina *et al.*, 2017). Adapun aturan Lipinski ini menyatakan bahwa secara umum obat yang aktif secara oral tidak lebih dari satu pelanggaran kriteria berikut: molekul dengan massa molekul kurang dari 500 Da, tidak lebih dari 5 donor ikatan hidrogen, tidak lebih dari 10 akseptor ikatan hidrogen, dan koefisien partisi oktanol-air  $\log P$  tidak lebih besar dari 5 (Goodwin *et al.*, 2017)

### 3.4.1.3 Uji Toksisitas

Uji toksisitas menggunakan webserver Prottox II [https://tox-new.charite.de/prottox\\_II/index.php?site=compound\\_input](https://tox-new.charite.de/prottox_II/index.php?site=compound_input). Prottox II merupakan suatu web aplikasi yang digunakan untuk memprediksikan struktur dan toksisitas dari suatu metabolit (Banarjee *et al.*, 2018). Senyawa dari hasil uji SwissADME di sortir kembali berdasarkan nilai toksisitas oral. Uji toksisitas oral adalah suatu pegujian untuk mendeteksi efek toksik yang muncul setelah pemberian sediaan uji dengan dosis berulang yang diberikan secara oral (Hidayat *et al.*, 2017). Hasil dari uji prottox ditampilkan secara instan yaitu menunjukkan hasil perkiraan dosis mematikan rata-rata (LD<sub>50</sub>) dalam mg/kg berat dan kelas toksisitas (Baneerje *et al.*, 2018). LD<sub>50</sub> adalah jumlah senyawa yang diberikan yang dapat menyebabkan kematian 50% kelompok hewan coba (Kesuma dkk, 2018).

**Tabel 3.1 Parameter toksisitas ditentukan menurut Baneerje *et al* (2018)**

Tingkat Toksisitas	LD <sub>50</sub>	Klasifikasi
1	≤ 5 mg/kg	Sangat Toksik
2	5-50 mg/kg	Toksik
3	50-300 mg/kg	Toksik Sedang
4	300-2000 mg/kg	Toksik Ringan
5	2000-5000 mg/kg	Praktis Tidak Toksik
6	≥ 5000 mg/kg	Relatif Tidak Membahayakan

### 3.4.2 Preparasi Ligan

Senyawa dari tanaman *Allium sativum*, tanaman *Nigella sativa* dan tanaman *Zingiber officinale* yang dipilih berdasarkan basis data KNApSACk [http://www.knapsackfamily.com/knapsack\\_core/top.php](http://www.knapsackfamily.com/knapsack_core/top.php) setelah itu diunduh dari <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> serta obat pembanding *hydroxychloroquine* CID 3652, dan *remdesivir* CID 121304016 di unduh dalam bentuk 3D menggunakan web server <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> dan disimpan dalam format SDF (\*.sdf). Ligan disiapkan menggunakan Open Babel yang terdapat dalam software PyRx.

### 3.4.3 Preparasi Protein Reseptor

Database NCBI digunakan untuk memperoleh varian sekuen gen target dari virus SARS-CoV-2. Struktur 3D protein reseptor diunduh dari Protein Data Bank. Reseptor protein *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2) PDB ID 6M0J, dan *RNA-dependent RNA polymerase* (RdRp) PDB ID 7BV2 dimasukkan sebagai kata kunci pencarian dan hasilnya disimpan dalam format PDB (\*.pdb). Protein disiapkan menggunakan Discovery Studio untuk dihapus protein dari ligan yang terpasang sebelumnya serta molekul yang tidak diperlukan. Sekuen asam amino RdRp mutan di ekstrak dari struktur PDB ID 7BV2 menggunakan webserver (<https://swift.cmbi.umcn.nl/servers/html/soupir.html>) kemudian di edit sekuen asam amino *Prolin* (P) menjadi *Leusin* (L) pada urutan 323 di aplikasi BioEdit. Sekuen mutan kemudian dimodelkan pada webserver Swiss Model (<https://swissmodel.expasy.org/>) dengan struktur 7BV2 yang digunakan sebagai template.

### 3.4.4 Penambatan Molekuler (*Moleculer Docking*)

Senyawa yang teridentifikasi pada tanaman *Allium sativum*, *Nigella sativa*, dan *Zingiber officinale* diimport dan diminimalisir energinya dengan program PyRx. Validasi metode dilakukan dengan kondisi protein tanpa molekul air, karena keberadaan air dapat mempengaruhi interaksi ligan dengan protein. Dalam validasi metode juga dilakukan pengaturan *grid box* untuk mengetahui titik koordinat pada *binding site* dari suatu protein. Pengaturan *grid box* yang dilakukan adalah pengaturan koordinat *grid center* dan pengaturan *grid size* (Rachmania dkk, 2016). Selanjutnya didocking dengan peroteiin target pada grid protein masing-masing, diantaranya protein PDB ID 6M0J (X -38.26; Y 18.19; Z 2.44), dan 7BV2 (X88.71; Y 89.69; Y 106.07). Hasil docking dilihat dari nilai afinitas pengikatan yang lebih rendah daripada kontrol serta kesamaan residu kunci dengan protein.

### 3.4.5 Analisis Interaksi Hasil Docking

Hasil *docking* dianalisis dengan mengelompokkan ligan yang memiliki nilai energi ikatan (*binding affinity*) paling rendah (nilai negatif terbesar). Nilai energi ikatan (*binding affinity*) ditentukan berdasarkan dengan besaran kcal/mol, kemudian dibandingkan

dengan energi pengikatan pada obat kontrol. Hasil interaksi kompleks dari protein-ligan digabungkan dengan PyMol dan dianalisis dengan Discovery studio versi 21.1.1 kemudian dilihat jenis ikatan dan residu kunci yang sama dengan kontrol..

#### **3.4.6 Analisis Data**

Analisis data dilakukan untuk menentukan metabolit sekunder yang memiliki potensial terbaik sebagai kandidat obat dengan diperoleh melalui beberapa kriteria:

1. Skrining antiviral menunjukkan nilai persentase penghambatan pada general virus > 50%.
2. Skrining SwissADME menunjukkan nilai lipofisilitas ( $\text{Log } P_{o/w}$ ) antara -0,7 sampai +5,0, kelarutan air yang larut dan sangat larut, penyerapan gastrointestinal tinggi, dan sesuai dengan aturan hukum Lima Lipinski.
3. Skrining uji toksisitas menunjukkan rentang kelas toksisitas 4 yaitu interval  $\text{LD}_{50}$  (mg/kg) 300:2000, kelas toksisitas 5 yaitu interval  $\text{LD}_{50}$  (mg/kg) 2000:5000 dan kelas toksisitas 6 yaitu interval  $\text{LD}_{50}$  (mg/kg) >5000.
4. Memiliki nilai energi pengikatan rendah.
5. Berikatan tepat dengan residu kunci dari reseptor.

## BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

### 4.1 Skrining Metabolit Sekunder sebagai Kandidat Obat

#### 4.1.1 Hasil Skrining Uji Antiviral

Hasil uji antiviral AVCpred menunjukkan bahwa terdapat 18 senyawa yang terkandung didalam tanaman *Allium sativum*, 5 senyawa yang terkandung didalam tanaman *Nigella sativa*, dan 16 senyawa yang terkandung didalam tanaman *Zingiber officinale* yang memiliki nilai penghambatan antivirus lebih dari 50%. Dari ketiga tanaman yang diujikan senyawa yang memiliki nilai penghambatan antiviral tertinggi terdapat pada tanaman *Allium sativum* yaitu senyawa *Allixin* dengan nilai penghambatan antiviral sebesar 80.427%, kemudian diikuti oleh senyawa *diallyl disulfide* (71,254%), *(Z)-Ajoene* (66,707%), dan *Allicin* (61,496%) (Tabel 4.1). *Nigellidine* yang terkandung dalam *Nigella sativa* juga memiliki nilai penghambatan antiviral tinggi yaitu sebesar 70,612% sedangkan *Thymoquinone* memiliki nilai penghambatan antiviral terendah yaitu sebesar 50,393% (Tabel 4.1). Pada tanaman *Zingiber officinale* senyawa *Bisdemethoxycurcumin* memiliki nilai penghambatan antiviral tertinggi yaitu sebesar 66,616%, diikuti oleh senyawa *Asorbic acid* (61,397%) (Tabel 4.1).

Senyawa *Allixin* adalah phytoalexin yang ditemukan dalam permukaan umbi *Allium sativum* ketika tanaman ini disimpan dalam jangka waktu yang lama. Sebagian dari penelitian yang sedang berlangsung, senyawa ini memiliki berbagai aktivitas biologis karena ditemukan dalam konsentrasi tinggi dalam *Allium sativum* (Hiromura *et al.*, 2008). *Allixin* yang dihasilkan dari suatu tanaman dapat memiliki efek toksik terhadap patogen seperti virus, karena senyawa tersebut akan memecah dinding sel virus, menunda pematangan sel, mengganggu proses metabolisme, dan mencegah reproduksi dari suatu virus (Tiku *et al.*, 2018). Menurut penelitian Weber *et al* (1992) dalam jurnal Rouf *et al.*, (2020) *Allixin* juga dapat menghambat masuknya virus dengan menargetkan *envelope* virus dan membran virus. *Alliin* adalah senyawa organosulfur yang paling banyak terdapat dalam bawang putih segar (Rouf *et al.*, 2020). *Alliin* dapat dengan cepat diubah menjadi *Allicin* dengan bantuan enzim *alliinase* (Borlinghaus *et al.*, 2014). *Allicin* sendiri sangat tidak stabil dan dapat dipecah lagi menjadi senyawa *diallyl sulfida*, *diallyl disulfida*, *(Z)-Ajoene*, dan *allitridin* (Rouf *et al.*, 2020). Menurut studi eksperimental senyawa seperti *Allicin*, *(Z)-Ajoene* dan *diallyl disulfide* sangat mengurangi peradangan selama infeksi virus *dengue* penyebab demam berdarah (Hall *et al.*, 2017). Hal ini juga didukung oleh Wang *et al* (2017) bahwa *Allicin* dilaporkan sebagai salah satu senyawa utama yang dianggap dapat bertanggung jawab untuk aktivitas antivirus. Studi pra-klinis baik *in vitro* dan *in vivo* menunjukkan bahwa senyawa yang diturunkan dari *Allicin* seperti *diallyl sulfida*, *diallyl disulfida*, *(Z)-Ajoene*, *allitridin* juga memiliki potensi antivirus (Rouf *et al.*, 2020).

Banyak studi klinis telah membuktikan bahwa *Nigella sativa* sangat efektif dalam mengobati pasien yang terinfeksi virus seperti *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) serta Virus Hepatitis C (HCV). Sebuah penelitian yang terdiri dari 51 pasien HIV diberikan ramuan yang mengandung *Nigella sativa* dengan madu selama 4 minggu diketahui viral load (HIV-RNA) dari pasien menurun secara konsisten seiring dengan peningkatan berat badan dan jumlah CD4+ (Onifade *et al.*, 2013). Ekstrak *Nigella sativa* yang mengandung *Thymoquinone* (TQ) telah dilaporkan mengurangi replikasi virus dan memuat dalam sel yang terinfeksi beberapa virus corona (Ulasli *et al.*, 2014). Selain itu senyawa seperti *nigellidine* juga meningkatkan aktivitas dan jumlah penekan sitokin, limfosit, sel pembunuh alami dan makrofag, dan telah menunjukkan potensi antivirus terhadap sejumlah virus termasuk *cytomegalovirus*, virus Epstein-Barr, virus hepatitis C, dan virus lainnya seperti coronavirus (Badary *et al.*, 2021). Ekstrak *Nigella sativa* yang mengandung TQ juga secara lebih spesifik menurunkan replikasi virus dalam sel yang terinfeksi beberapa virus corona (Ulasli *et al.*, 2014). Menariknya satu penelitian *in vitro* menunjukkan bahwa senyawa TQ terdapat aktivitas antivirus yang signifikan terhadap strain SARS-CoV yang diisolasi dari pasien Mesir dengan cara melalui pemblokiran masuknya virus ke dalam sel (Seadawy *et al.*, 2020).

Balasubramanan *et al* (2019) mengevaluasi sifat antiviral pada senyawa *curcumin*, *bisdemethoxycurcumin*, dan tiga analog sintesis lainnya. Dalam aktivitas uji *in vitro* *curcumin*, *bisdemethoxycurcumin*, dan tiga analog sintesis lainnya dapat menghambat aktivitas protease virus dengan konsentrasi (IC<sub>50</sub> ~36–66 µM). Selain itu peneliti juga membandingkan kemanjuran senyawa *curcumin*, *bisdemethoxycurcumin* dan beberapa senyawa analog lainnya terhadap virus Zika (ZIKV), virus *dengue* (CHIKV) dan beberapa senyawa yang berselubung ataupun tidak, serta virus *Coxsackie* B3 (CVB3) bahwa inkubasi langsung pada virus ZIKV ke 1 mM *curcumin*, *bisdemethoxycurcumin* dan beberapa senyawa analog lainnya menghasilkan penurunan yang signifikan, hal ini menunjukkan bahwa senyawa ini memiliki kemampuan langsung untuk menonaktifkan virus atau menghambat perlekatan virus (Mounce *et al.*, 2017).

**Tabel 4.1 Nilai persentase penghambatan antivirus pada tanaman *Allium sativum*, *Nigella sativa*, dan *Zingiber officinale***

No	Senyawa	Compound ID Number	Nilai general antiviral
<b>Bawang putih (<i>Allium sativum</i>)</b>			
1.	<i>Allixin</i>	86374	80.427
2.	( <i>Z</i> )- <i>Ajoene</i>	9881148	66.707
3.	<i>S-Methyl-L-cysteine</i> <i>sulfoxide</i>	182092	55.157
4.	<i>Allitridin</i>	16315	52.827

5.	<i>Quercetin</i>	5280343	55.655
6.	<i>Phytol</i>	5280435	55.383
7.	<i>Dipropyl disulphide</i>	12377	53.114
8.	<i>Diallyl disulphide</i>	16590	71.254
9.	<i>Allicin</i>	65036	61.496
10.	<i>Epicatechin</i>	72276	51.79
11.	<i>Farnesyl pyrophosphate</i>	445713	51.816
12.	<i>(E)-geraniol</i>	637566	53.199
13.	<i>Caffeic acid</i>	689043	54.234
14.	<i>p-Coumaric acid</i>	637542	54.061
15.	<i>S-Allyl 1-propanesulfinothioate</i>	20209224	51.597
16.	<i>S-Propyl 2-propene-1-sulfinothioate</i>	58219334	51.597
17.	<i>Cyanidin 3-(6"-malonylglucoside)</i>	10143380	52.853
18.	<i>3-O-Caffeoylquinic acid</i>	1794427	59.766
<b>Jintan Hitam (<i>Nigella sativa</i>)</b>			
1.	<i>Butyl propyl disulfide</i>	522458	63.265
2.	<i>Bis(1-methylethyl) disulphide</i>	77932	63.132
3.	<i>Nigellidine</i>	136828302	70.612
4.	<i>Thymoquinone</i>	10281	50.393
5.	<i>beta-Amyrin</i>	73145	57.802
<b>Jahe Merah (<i>Zingiber officinale</i>)</b>			
1.	<i>Diacetoxy-[4]-gingerdiol</i>	5318274	51.071
2.	<i>Zerumbone</i>	5470187	51.814
3.	<i>beta-Sesquiphellandrene</i>	12315492	51.216
4.	<i>(S)-beta-Bisabolene</i>	10104370	51.171
5.	<i>Quercetin</i>	5280343	55.655
6.	<i>Lutein</i>	5281243	59.194
7.	<i>Safrole</i>	5144	51.065
8.	<i>3-O-Caffeoylquinic acid</i>	1794427	59.766
9.	<i>E-beta-carotene</i>	46783370	57.153
10.	<i>Lycopene</i>	446925	51.116
11.	<i>(E)-geraniol</i>	637566	53.199
12.	<i>Nerol</i>	643820	53.199

13.	(+)-Ascorbic acid	54670067	61.397
14.	Bisdemethoxycurcumin	5315472	66.616
15.	p-Coumaroyl CoA	70679033	58.317
16.	alpha-Zingiberene	11127403	51.216

#### 4.1.2 Hasil Skrining Uji SwissADME

Properti absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi (ADME) diprediksi menggunakan webserver SwissADME dari senyawa yang telah lulus uji antiviral, baik itu pada tanaman *Allium sativum*, *Nigella sativa*, dan *Zingiber officinale*. Prediksi sifat fisikokimia ditentukan dengan melihat nilai parameter yang dilanggar tidak lebih dari satu (Lipinski *et al.*, 1997). Hasil dari uji ADME menunjukkan bahwa 14 senyawa pada tanaman *Allium sativum*, 4 senyawa pada tanaman *Nigella sativa* dan 8 senyawa pada tanaman *Zingiber officinale* memenuhi aspek nilai parameter dari prediksi sifat fisikokimia, sehingga kemungkinan aktif secara klinis bila diberikan secara oral karena absorpsi dan permeabilitasnya yang baik. Dari tabel 4.2 menunjukkan senyawa nomor 1 sampai dengan 14 pada tanaman *Allium sativum*, nomor 1 sampai 4 pada tanaman *Nigella sativa*, nomor 1 sampai 8 menunjukkan nilai lipofisilitas ( $\text{Log } P_{o/w}$ )  $-0,7 < \text{Log } P_{o/w} < +5,0$ , memiliki kelarutan larut dan sangat larut pada air, memiliki penyerapan yang tinggi pada gastrointestinal dan sesuai dengan kriteria untuk aturan Lima Lipinski yaitu molekul dengan massa molekul kurang dari 500 Da, tidak lebih dari 5 donor ikatan hidrogen, tidak lebih dari 10 akseptor ikatan hidrogen, dan koefisien partisi oktanol-air  $\log P$  tidak lebih besar dari 5 (Goodwin *et al.*, 2017) (Tabel 4.2). Hasil prediksi menunjukkan terdapat 5 senyawa pada *Allium sativum* yaitu senyawa *phytol*, *S-Methyl-L-cysteine sulfoxide*, *Farnesyl pyrophosphate*, *Cyanidin 3-(6''-malonylglucoside)*, *3-O-Caffeoylquinic acid*, 1 senyawa pada *Nigella sativa* yaitu *beta-Amyrin*, dan 9 senyawa pada *Zingiber officinale* yaitu *beta-Sesquiphellandrene*, *(S)-beta-Bisabolene*, *Lutein*, *3-O-Caffeoylquinic acid*, *E-beta-carotene*, *Lycopene*, *alpha-Zingiberene*, *(+)-Ascorbic acid*, *p-Coumaroyl CoA* (Tabel 4.2). Hal ini disebabkan karena senyawa-senyawa tersebut memiliki lebih dari satu nilai parameter yang tidak memenuhi Hukum Lima Lipinski sehingga dapat diprediksi senyawa tersebut mempunyai absorpsi dan permeabilitas yang rendah, dimana menurut (Lipinski *et al.*, 1997) senyawa akan sulit diabsorpsi dan permeabilitas yang buruk jika melanggar kesesuaian Hukum Lima Lipinski.

Nilai koefisien partisi antara n oktanol dan air ( $\text{Log } P_{o/w}$ ) pada tanaman *Allium sativum* menunjukkan rentang nilai  $\text{Log } P_{o/w}$  0-2, pada tanaman *Nigella sativa* menunjukkan rentang nilai  $\text{Log } P_{o/w}$  dari 2-3, sedangkan pada tanaman *Zingiber officinale* menunjukkan rentang nilai  $\text{Log } P_{o/w}$  dari 1-3 (Tabel 4.2). Hal ini menunjukkan bahwa senyawa-senyawa tersebut memiliki kelarutan air yang baik, yang artinya jumlah obat yang cukup dapat mencapai target dan dapat dipertahankan di dalam tubuh melalui oral. Jika

nilai Log  $P_{o/w}$  lebih besar dari 5 maka senyawa tersebut cenderung lebih lama tertahan di lipid bilayer dan terdistribusi lebih luas di dalam tubuh, sehingga selektivitas ikatan terhadap target menjadi berkurang dan menjadikan lebih toksik (Widianti, 2013). Sedangkan jika nilai Log  $P_{o/w}$  terlalu negatif juga menjadikan molekul tidak baik karena molekul tersebut tidak dapat melawati membran lipid bilayer dan memungkinkan menjadi lebih cepat terjadi interaksi dengan pelarut air. Nilai Log P juga berperan dalam menentukan jalan obat akan didistribusikan setelah terjadi absorpsi dan seberapa cepat obat akan mengalami metabolisme, serta obat diekskresikan oleh tubuh (Syahputra, 2014).

Kelarutan dalam air adalah salah satu sifat fisik utama bagi ahli kimia obat. Dalam pengembangan obat, molekul yang larut sangat memudahkan banyak aktivitas (Delaney, 2004). Tujuh senyawa yang terkandung pada *Allium sativum* memiliki jenis kelarutan larut, dan 7 senyawa lainnya memiliki jenis kelarutan sangat larut, sedangkan pada *Nigella sativa* dan *Zingiber officinale* semua senyawa memiliki jenis kelarutan air yang larut (Tabel 4.2). Kelarutan mempengaruhi penyerapan atau distribusi zat aktif secara biologis, sehingga suatu molekul harus sangat larut dalam air untuk menghasilkan bahan aktif dalam jumlah yang kecil dalam dosis yang cukup (Diana *et al.*, 2017). Ketika memberikan bahan aktif secara oral pertama-tama bahan tersebut harus larut dalam cairan *gastrointestinal* sebelum kemudian dapat menembus membran saluran *gastrointestinal* untuk mencapai sirkulasi sistemik. Oleh karena itu, obat dengan kelarutan air yang buruk akan mengakibatkan laju penyerapan terbatas (Devadasu *et al.*, 2018). Dalam sistem klasifikasi biofarmasi, penyerapan obat diklasifikasikan berdasarkan karakteristik kelarutan dan permeabilitas. Menurut sistem klasifikasi obat diklasifikasikan menjadi empat kategori yaitu kelas I sangat mudah larut dan sangat permeabel, kelas II sukar larut dan sangat permeabel, kelas III sangat larut dan permeabel buruk, dan kelas IV adalah kelarutan yang buruk dan permeabel yang buruk (Bouchacra *et al.*, 2017).

Pemberian obat oral adalah yang paling nyaman dan umum untuk terapi pengobatan sehingga sangat penting dan berguna untuk memperkirakan daya serap obat dan untuk memprediksi profil konsentrasi plasma obat setelah pemberian oral. Dalam proses penyerapan obat setelah pemberian oral, transit *gastrointestinal* (GI) obat juga merupakan faktor penting untuk menentukan penyerapan obat (Kimura and Kazutaka, 2002). Dari hasil dari tabel menunjukkan bahwa senyawa dari nomor 1 sampai 14 pada tanaman *Allium sativum* memiliki penyerapan *gastrointestinal* yang tinggi, begitu juga dengan senyawa yang ada pada tanaman *Nigella sativa* 4 senyawa memiliki penyerapan *gastrointestinal* yang tinggi, dan pada tanaman *Zingiber officinale* 8 senyawa memiliki penyerapan *gastrointestinal* yang tinggi (Tabel 4.2).

Aturan lima Lipinski membantu menentukan kemiripan obat dari senyawa. Adapun aturan Lipinski ini menyatakan bahwa secara umum obat yang aktif secara oral tidak lebih



dari satu pelanggaran kriteria berikut: molekul dengan massa molekul kurang dari 500 Da, tidak lebih dari 5 donor ikatan hidrogen, tidak lebih dari 10 akseptor ikatan hidrogen, dan koefisien partisi oktanol-air log P tidak lebih besar dari 5 (Goodwin *et al.*, 2017). Semua senyawa pada *Allium sativum*, *Nigella sativa*, dan *Zingiber officinale* menunjukkan 0 pelanggaran untuk aturan Lima Lipinski, sehingga dapat kemungkinan aktif mampu menembus membran sel, serta memiliki absorpsi dan permeabilitas yang baik bila diberikan secara oral. Hal ini sesuai dengan pendapat menurut (Lipinski *et al.*, 1997) suatu molekul jika melanggar kesesuaian Hukum Lipinski akan sulit di absorpsi dan memiliki permeabilitas yang buruk. Menurut Jadhav *et al* (2015) suatu obat dinyatakan mampu menembus membran sel jika memenuhi minimal 2 aturan dari *Lipinski Rule of Five*.

**Tabel 4.2 Hasil prediksi SwissADME pada tanaman *Allium sativum*, *Nigella sativa* dan *Zingiber officinale*.**

No.	Senyawa	Compound ID Number	Nilai general antiviral	Lipofisilitas (-0,7<xlogp3 <+5,0)	Kelarutan air	Penyerapan gastrointestinal	Lipinski
<b>Bawang Putih (<i>Allium sativum</i>)</b>							
1.	<i>Allixin</i>	86374	80.427	2,78	Larut	Tinggi	Yes, 0 vi
2.	<i>Allitridin</i>	16315	52.827	2,64	Larut	Tinggi	Yes, 0 vi
3.	<i>Quercetin</i>	5280343	55.655	1,54	Larut	Tinggi	Yes, 0 vi
4.	<i>(Z)-Ajoene</i>	9881148	66.707	1,71	Sangat larut	Tinggi	Yes, 0 vi
5.	<i>Dipropyl disulfide</i>	12377	53.114	2,70	Larut	Tinggi	Yes, 0 vi
6.	<i>Diallyl disulfide</i>	16590	71.254	2,20	Sangat larut	Tinggi	Yes, 0 vi
7.	<i>Allicin</i>	65036	51.496	1,31	Sangat larut	Tinggi	Yes, 0 vi
8.	<i>Epicatechin</i>	72276	51.79	0,36	Larut	Tinggi	Yes, 0 vi
9.	<i>(E)-geraniol</i>	637566	53.199	3,56	Larut	Tinggi	Yes, 0 vi
10.	<i>Caffeic acid</i>	689043	64.234	1,15	Sangat larut	Tinggi	Yes, 0 vi
11.	<i>p-Coumaric acid</i>	637542	64.061	1,46	Larut	Tinggi	Yes, 0 vi
12.	<i>S-Allyl 1-propanesulfinothioate</i>	20209224	51.597	1,40	Sangat larut	Tinggi	Yes, 0 vi
13.	<i>S-Propyl propene-1-sulfinothioate</i>	58219334	51.597	1,56	Sangat larut	Tinggi	Yes, 0 vi
14.	<i>S-Methyl-L-cysteine sulfoxide</i>	182092	55.157	-4,27	Sangat larut	Tinggi	Yes, 0 vi
15.	<i>Phytol</i>	5280435	55.383	8,19	Larut sedang	Rendah	Yes; 1 violation: MLOGP> 4.15
16.	<i>Farnesyl pyrophosphate</i>	445713	60.816	2,56	Larut	Rendah	Yes, 0 vi
17.	<i>Cyanidin 3-(6"-malonylglucoside)</i>	10143380	52.853	-0,15	Larut	Rendah	No; 3 violations: MW>500, NHorOH> 5
18.	<i>3-O-Caffeoylquinic acid</i>	1794427	59.766	-0,42	Sangat larut	Rendah	Yes; 1 violation: NHorOH>

<b>Jintan Hitam (<i>Nigella sativa</i>)</b>								
1.	<i>Butyl propyl disulphide</i>	522458	53.265	3,05	Larut	Tinggi	Yes, 0 vi	
2.	<i>Bis(1-methylethyl) disulfide</i>	77932	53.132	2,51	Larut	Tinggi	Yes, 0 vi	
3.	<i>Nigellidine</i>	13682830 2	70.612	2,93	Larut	Tinggi	Yes, 0 vi	
4.	<i>Thymoquinone</i>	10281	49.393	2,20	Larut	Tinggi	Yes, 0 vi	
5.	<i>beta-Amyrin</i>	73145	57.802	9,15	Larut buruk	Rendah	Yes; 1 violation : MLOGP >4.15	
<b>Jahe Merah (<i>Zingiber officinale</i>)</b>								
1.	<i>Diacetoxy-[4]-gingerdiol</i>	5318274	51.071	3,34	Larut	Tinggi	Yes, 0 vi	
2.	<i>Zerumbone</i>	5470187	51.814	3,94	Larut	Tinggi	Yes, 0 vi	
3.	<i>(E)-geraniol</i>	637566	53.199	3,56	Larut	Tinggi	Yes, 0 vi	
4.	<i>Quercetin</i>	5280343	55.655	1,54	Larut	Tinggi	Yes, 0 vi	
5.	<i>Safrole</i>	5144	50.065	2,96	Larut	Tinggi	Yes, 0 vi	
6.	<i>Nerol</i>	643820	53.199	3,56	Larut	Tinggi	Yes, 0 vi	
7.	<i>Bisdemethoxycurcumin</i>	5315472	66.616	3,26	Larut	Tinggi	Yes, 0 vi	
8.	<i>(+)-Ascorbic acid</i>	54670067	61.397	-1.64	Sangat larut	Tinggi	Yes, 0 vi	
9.	<i>p-Coumaroyl CoA</i>	70679033	58.317	-4.06	Sangat larut	Rendah	No; 3 violation s: MW>50 0, NorO>1 0, NHOrOH >5	
10.	<i>alpha-Zingiberene</i>	11127403	51.216	5,17	Larut sedang	Rendah	Yes; 1 violation : MLOGP >4.15	
11.	<i>beta-Sesquiphellandrene</i>	12315492	51.216	5,41	Larut sedang	Rendah	Yes; 1 violation : MLOGP >4.15	
12.	<i>(S)-beta-Bisabolene</i>	10104370	51.171	6,43	Larut sedang	Rendah	Yes; 1 violation : MLOGP >4.15	

13.	3-O-Caffeoylquinic acid	1794427	59.766	-1.42	Sangat larut	Rendah	Yes; 1 violation : NH <sub>2</sub> OH >5
14.	E-beta-carotene	46783370	57.153	13,54	Tidak larut	Rendah	No; 2 violations: MW>500, MLOGP >4.15
15.	Lycopene	446925	51.116	15,56	Tidak larut	Rendah	No; 2 violations: MW>500, MLOGP >4.15
16.	Lutein	5281243	59.194	11,01	Larut buruk	Rendah	No; 2 violations: MW>500, MLOGP >4.15

#### 4.1.3 Hasil Skrining Uji Toksisitas

Tanaman yang telah melewati uji Swiss ADME diuji lagi toksisitasnya menggunakan software Protox-II. Dari hasil uji toksisitas pada tanaman *Allium sativum* terdapat 14 senyawa yang lulus uji toksisitas, senyawa dari nomor 1-9 memiliki sifat non sitotoksik, sedangkan senyawa dari nomor 10-14 aktif sitotoksik. Sedangkan pada tanaman *Nigella sativa* 3 senyawa memiliki sifat non sitotoksik dan hanya 1 senyawa yang aktif sitotoksik yaitu *Nigelledine* dan pada tanaman *Zingiber officinale* terdapat 5 senyawa non sitotoksik dan 2 senyawa bersifat sitotoksik yaitu senyawa *quercetin* dan *safrole*. Namun semua senyawa pada ketiga tanaman tersebut bersifat non karsinogenik (Tabel 4.3).

Sitotoksik adalah sifat suatu senyawa yang menyebabkan efek toksik pada sel. Jika terkena paparan, senyawa sitotoksik akan menyebabkan beberapa efek terutama efek karsinogenik, mutagenik, dan teratogenik. Senyawa sitotoksik dapat menyebabkan kematian sel yang tak terkendali, mencegah pertumbuhan sel dan pembelahan sel. Pemberian ekstrak air bawang putih (*Allium sativum*) pada tikus selama 14 hari menunjukkan tidak adanya efek toksik yang terlihat (Isaac *et al.*, 2014). Dalam studi toksisitas akut, tidak ada kematian yang tercatat ataupun tanpa tanda keracunan pada tikus wister selama masa pengobatan dengan ekstrak umbi bawang putih yang diberikan pada dosis 2500 mg/kg. Namun pada dosis 5000 mg/kg baru terlihat efek lemah dan

disorientasi yang intens namun tidak ada kematian yang tercatat (Lawal *et al.*, 2016). Pada dosis yang lebih rendah, selain digunakan sebagai pengobatan tanaman *Allium sativum* tidak memiliki sifat toksisitas yang diamati pada sel manusia normal (Tigu *et al.*, 2021). Beberapa ekstrak *Allium sativum* terbukti memiliki efek sitotoksik pada sel kanker manusia yang resisten terhadap berbagai obat dengan mengubah permeabilitas mitokondria (Ohkubo *et al.*, 2018). Tidak hanya senyawa belerang tetapi juga flavonoid dan saponin yang ada di spesies *Allium sativum* diselidiki dapat berpotensi sebagai sitotoksik, antiproliferatif, proapoptosis, antiangiogenik atau antimetastatik (Sabołewska *et al.*, 2016; Pan *et al.*, 2018). Dalam hal karsinogenik, studi antikanker *in vitro* maupun *in vivo* pada bawang putih mengungkapkan bahwa konsumsi *Allium sativum* berperan dalam mengurangi resiko beberapa kanker (Isbilen and Volkan., 2020)

Senyawa *Nigellidine* yang terdapat pada *Nigella sativa* menunjukkan sifat sitotoksik, sedangkan semua senyawa menunjukkan non karsinogenik. Studi kasus melaporkan bahwa tidak ada efek toksik *Nigella sativa* pada enzim hati di antara pasien asma, dibuktikan dengan pemberian dosis *Nigella sativa* sampai dengan 1,0 g/kg tidak menunjukkan kerusakan hepar dan tidak menyebabkan toksisitas pada hati (Al Ammen *et al.*, 2011). Studi toksisitas dari laboratorium juga menyarankan keamanan pada ekstrak *Nigella sativa* seperti dapat larut dalam lemak maupun larut dalam air (Majdalawieh *et al.*, 2017). Selain itu menurut penelitian yang dilakukan oleh Ikhsan, uji toksisitas *Nigella sativa* pada sel mast tidak mengakibatkan kerusakan (lisis) hingga konsentrasi 0,5 mg/ml (Ikhsan *et al.*, 2018). Analisis sitotoksik biasanya dilakukan untuk menyelidiki keamanan berbagai elemen termasuk minyak esensial dan obat yang baru dikembangkan (Mohammed *et al.*, 2019). Menurut penelitian, dalam kasus senyawa bioaktif tanaman *Nigella sativa* tidak adanya efek samping yang ditemukan pada proliferasi *Peripheral blood mononuclear cells* (PBMC) di konsentrasi 25, 50 dan 100 g/mL pada saat pengobatan, hal ini menunjukkan bahwa senyawa *Nigella sativa* tidak beracun bagi sel darah manusia normal dan aman digunakan untuk aplikasi biomedis termasuk pengobatan berbagai penyakit manusia (Mohammed *et al.*, 2019). *Thymoquinone* dari *Nigella sativa* menunjukkan aktivitas antikarsinogenik, antineoplastik, antimutagenik dan antiproliferatif yang menjanjikan terhadap berbagai sel tumor (Khan *et al.*, 2011). Selain itu juga bertindak sebagai agen kemopreventif dan digunakan dengan kombinasi agen terapeutik untuk mengurangi efek toksik dalam pengobatan (Ahmad *et al.*, 2021). Selain itu *thymoquinone*, *thymohydroquinone*, *thymol*, *carvacrol*, dan *hederin* telah menunjukkan aktivitas antikanker dan sitotoksik (Alkhatlan *et al.*, 2021).

Studi menunjukkan bahwa adanya aktivitas sitotoksik dan antikanker yang menjanjikan dari ekstrak etanol rimpang *Zingiber officinale* terhadap kanker saluran empedu (*cholangiocarcinoma*). Hasil uji toksisitas menunjukkan bahwa ekstrak *Zingiber*

*officinale* dapat ditoleransi dengan baik ketika diberikan secara oral bahkan dengan dosis tinggi yaitu 5000 mg/kg pada 60 hamster jantan dan betina. Semua hewan tidak terdapat tandatanda dari morbiditas atau aktivitas lokomotor yang abnormal (Tullayakorn *et al.*, 2019).

**Tabel 4.3. Hasil prediksi uji toksisitas menggunakan Protox-II pada tanaman *Allium sativum*, *Nigella sativa*, dan *Zingiber officinale*.**

No	Senyawa	LD50, (mg kg <sup>-1</sup> )	Kelas toksisitas	Sitotoksik	Karsinogenik
<b>Bawang putih (<i>Allium sativum</i>)</b>					
1.	<i>Allixin</i>	1000mg/kg	Kelas IV	Tidak aktif	Tidak aktif
2.	<i>Allitridin</i>	100mg/kg	Kelas III	Tidak aktif	Tidak aktif
3.	<i>(Z)-Ajoene</i>	1600mg/kg	Kelas IV	Tidak aktif	Tidak aktif
4.	<i>Dipropyl disulfide</i>	2030mg/kg	Kelas V	Tidak aktif	Tidak aktif
5.	<i>Allicin</i>	874mg/kg	Kelas III	Tidak aktif	Tidak aktif
6..	<i>Epicatechin</i>	10000mg/kg	Kelas VI	Tidak aktif	Tidak aktif
7.	<i>(E)-geraniol</i>	2100mg/kg	Kelas V	Tidak aktif	Tidak aktif
8.	<i>S-Allyl 1-propanesulfinothioate</i>	260mg/kg	Kelas III	Tidak aktif	Tidak aktif
9.	<i>S-Propyl 2-propene-1-sulfinothioate</i>	260mg/kg	Kelas III	Tidak aktif	Tidak aktif
10.	<i>Caffeic acid</i>	2980mg/kg	Kelas V	Aktif	Tidak aktif
11.	<i>p-Coumaric acid</i>	2850mg/kg	Kelas V	Aktif	Tidak aktif
12.	<i>S-Methyl-L-cysteine sulfoxide</i>				
13.	<i>Quercetin</i>	159mg/kg	Kelas III	Aktif	Tidak aktif
14.	<i>Diallyl disulfide</i>	260mg/kg	Kelas III	Aktif	Tidak aktif
<b>Jintan hitam (<i>Nigella sativa</i>)</b>					
1.	<i>Butyl propyl disulfide</i>	2030mg/kg (kelas 5)	Kelas V	Tidak aktif	Tidak aktif
2.	<i>Bis(1-methylethyl) disulfide</i>	874mg/kg (kelas 4)	Kelas IV	Tidak aktif	Tidak aktif

3.	<i>Thymoquinone</i>	2400mg/kg (kelas 5)	Kelas V	Tidak aktif	Tidak aktif
4.	<i>Nigellidine</i>	1000mg/kg (kelas 4)	Kelas IV	Aktif	Tidak aktif
<b>Jahe Merah (<i>Zingiber officinale</i>)</b>					
1.	<i>Diacetoxy-[4]-gingerdiol</i>	1300mg/kg (kelas 4)	Kelas VI	Tidak aktif	Tidak aktif
2.	<i>Zerumbone</i>	4590mg/kg (kelas 5)	Kelas V	Tidak aktif	Tidak aktif
3.	<i>(E)-geraniol</i>	2100mg/kg (kelas 5)	Kelas V	Tidak aktif	Tidak aktif
4.	<i>Nerol</i>	2100mg/kg (kelas 5)	Kelas V	Tidak aktif	Tidak aktif
5.	<i>Bisdemethoxycurcumin</i>	2560mg/kg (kelas 5)	Kelas V	Tidak aktif	Tidak aktif
6.	<i>Quercetin</i>	159mg/kg (kelas 3)	Kelas III	Aktif	Tidak aktif
7.	<i>Safrole</i>	1950mg/kg (kelas 4)	Kelas VI	Aktif	Tidak aktif

**Keterangan:**

Kelas I	: Sangat Toksik
Kelas II	: Toksik
Kelas III	: Toksik Sedang
Kelas IV	: Toksik Ringan
Kelas V	: Praktis Tidak Toksik
Kelas VI	: Relatif Tidak Membahayakan

**4.2. Binding affinity antara Metabolit Sekunder dengan Reseptor**

Nilai binding affinity tertinggi dari senyawa metabolit sekunder yang terkandung pada *Allium sativum*, *Nigella sativa* dan *Zingiber officinale* dengan protein RBD *spike glycoprotein – ACE2* (6M0J) adalah senyawa *geraniol* dengan nilai -7.5 kcal/mol yang terdapat pada tanaman *Allium sativum*, *nigellidine* dengan nilai -8.7 kcal/mol yang terdapat pada tanaman *Nigella sativa*, dan *geraniol* dengan nilai -7.5 kcal/mol. Nilai binding affinity tersebut melebihi remdesivir (-7,3 kcal/mol) yang digunakan sebagai control dan didapatkan bahwa senyawa pada ketiga tanaman tersebut memiliki nilai yang lebih baik afinitasnya dibandingkan dengan perbandingan (Tabel 4.4).

Senyawa yang berpotensi sebagai inhibitor reseptor RdRp (7BV2) pada tanaman *Allium sativum* adalah senyawa *epicatechin* dengan nilai -6.9 kcal/mol, senyawa *nigellidine* (-6.1 kcal/mol) yang terdapat pada tanaman *Nigella sativa*, dan senyawa *nerol* (-6.0 kcal/mol) yang terdapat pada tanaman *Zingiber officinale* (Tabel 4.4). Selanjutnya senyawa yang berpotensi sebagai inhibitor reseptor RdRp Varian (7BV2 Varian) adalah senyawa *geraniol* (-7.8 kcal/mol) yang terdapat pada tanaman *Allium sativum*, senyawa *nigellidine* (-6.8 kcal/mol) yang terdapat pada tanaman *Nigella sativa* dan senyawa *geraniol* (-7.8 kcal/mol) yang terdapat pada tanaman *Zingiber officinale* (Tabel 4.4).

Penelitian docking lain pada reseptor RBD *spike glycoprotein* – ACE2 (6M0J) menunjukkan bahwa senyawa *naringenin* (-7,69 kcal/mol) pada *Citrus* sp., *brazilin* (-7,49) pada *Caesalpinia sappan*, *galangin* (-7,60 kcal/mol) pada *Alpinia galanga* memiliki nilai binding affinity lebih tinggi jika dibandingkan dengan penelitian ini yaitu *Nigellidine* (-8,7 kcal/mol) pada *Nigella sativa*. Hal ini menunjukkan bahwa tanaman *Allium sativum* dan *Nigella sativa* pada penelitian ini lebih berpotensi dalam menghambat perkembangan SARS-CoV-2. Menurut studi *in vivo* konsentrasi dari 0,1 mL ekstrak bawang putih memiliki efek penghambatan terhadap perbanyakan virus SARS-CoV-1 melalui pemblokiran formasi structural protein dan materi genetik. menghambat protease yang ada di SARS-CoV-1 selama multiplikasi dalam sel inang melalui pemblokiran tahan pelekatan virus (Shojai *et al.*, 2016). Selain itu adanya senyawa organosulfur (*allicin*, *dially disulfide*, *allin*) serta flavonoid (misalnya, quercetin) dalam ekstrak bawang putih dapat berkontribusi dalam penurunan tingkat infeksi virus yang disebabkan oleh SARS-CoV-2 (Khubber *et al.*, 2020). Menariknya satu penelitian *in vitro* menunjukkan bahwa senyawa pada tanaman *Nigella sativa* terdapat aktivitas antivirus yang signifikan terhadap strain SARS-CoV yang diisolasi dari pasien Mesir dengan cara melalui pemblokiran masuknya virus ke dalam sel (Seadawy *et al.*, 2020).

Mutasi adalah perubahan materi genetik dalam porsi kecil sebagai bentuk mekanisme adaptasi untuk bertahan hidup. Mutasi virus terjadi secara acak, tidak selalu menguntungkan virus, dan bahkan hanya sekitar 4-5% yang membuat virus lebih kebal. Dari hasil perbandingan antara protein RdRP (7BV2) dengan RdRp mutan (7BV2 mutan) menunjukkan bahwa RdRp (7BV2) memiliki nilai *binding affinity* berbeda dengan RdRp (Tabel 4.4). RdRp mutan memiliki nilai *binding affinity* lebih baik daripada RdRp asli, hal ini karena adanya perubahan konformasi asam amino pada RdRp mutan yang menyebabkan virus tidak dapat mengenali inangnya sehingga tidak terjadi replikasi. Dapat disimpulkan bahwa senyawa *Allium sativum*, *Nigella sativa* dan *Zingiber officinale* lebih berpotensi menghambat RdRp asli daripada RdRp mutan.



**Tabel 4.4. Energi ikatan kompleks antara remdesivir, dan senyawa yang terkandung di dalam *Allium sativum*, *Nigella sativa* dan *Zingiber officinale* terhadap protein target SARS-CoV-2.**

Senyawa	Protein (kcal/mol)		
	6M0J	7BV2	Mutan
Remdesivir	-7.3	-6.9	-7.7
<b>Bawang putih (<i>Allium sativum</i>)</b>			
<i>Dipropyl disulfide</i>	-6.9	-6.4	-7.6
<i>(-)-Epicatechin</i>	-6.2	-6.2	-7.5
<i>Allixin</i>	-7.3	-6	-7.5
<i>4-Hydroxycinnamic acid</i>	-7.7	-5.9	-7.5
<i>Geraniol</i>	-7.5	-6.3	-7.8
<i>Caffeic acid</i>	-7.6	-6.3	-7.8
<i>(Z)-Ajoene</i>	-7.8	-6.2	-7.2
<b>Jintan Hitam (<i>Nigella sativa</i>)</b>			
<i>Thymoquinone</i>	-7.5	-7.3	-7.3
<i>Diisopropyl disulfide</i>	-6.3	-6.3	-7.2
<i>Butyl propyl disulfide</i>	-7.4	-6.2	-7.4
<i>Nigellidine</i>	-8.7	-6.1	-6.8
<b>Jahe Merah (<i>Zingiber officinale</i>)</b>			
<i>Geraniol</i>	-7.5	-6.3	-7.8
<i>Nerol</i>	-6	-6	-7
<i>Bisdemethoxycurcumin</i>	-5.5	-6.5	-6.6
<i>[4]-Gingerdiol 3,5-diacetate</i>	-6.7	-6.4	-6.3
<i>Zerumbone</i>	-6.6	-6.4	-6.5

#### 4.3 Hasil Interaksi Ligan dengan Reseptor

Hasil interaksi antara *Allium sativum*, *Nigella sativa*, dan *Zingiber officinale* dengan protein RBD Spike glycoprotein – ACE2 (6M0J) didapatkan senyawa *geraniol* yang terkandung pada *Allium sativum* memiliki kesamaan residu kunci paling banyak dengan remdesivir. Senyawa *geraniol* membentuk interaksi kimia yang terdiri dari 2 ikatan hidrogen (Tyr505) dengan jarak masing-masing 2,23 Å dan 2,64 Å, 1 ikatan hidrofobik (Tyr 505) dengan jarak 4,49 Å, dan 12 ikatan unfavourable (Gln493) sedangkan remdesivir membentuk interaksi kimia yang terdiri dari 2 ikatan hidrogen (Gln 493, Tyr505) dengan jarak masing-masing 3,33 Å dan 2, 83 Å, 1 ikatan hidrofobik (Tyr449) dengan jarak 5,05 Å, dan 1 ikatan unfavourable (Gln493) dengan jarak 1,06 Å (Lampiran 1, Gambar 4.1).

Selanjutnya senyawa *Nigellidine* yang terkandung pada *Nigella sativa* memiliki kesamaan residu kunci paling banyak membentuk ikatan kimia yang terdiri dari 1 ikatan hidrofobik (Tyr505) dengan jarak 5,49 Å dan 10 ikatan unfavorable (Gln493) (Lampiran 2, Gambar 4.2) dan senyawa *nerol* yang terkandung pada *Zingiber officinale* memiliki jumlah residu kunci paling banyak dibandingkan dengan remdesivir dengan membentuk interaksi kimia yang terdiri 2 ikatan hidrogen (Tyr505) dengan jarak masing-masing 2,51 Å dan 2,42 Å, 1 ikatan hidrofobik (Tyr505) dengan jarak 5,19 Å dan 9 ikatan unfavorable (Gln493) (Lampiran 3, Gambar 4.3).

Hasil interaksi antara *Allium sativum*, *Nigella sativa*, dan *Zingiber officinale* dengan reseptor RdRp (7BV2) didapatkan senyawa *Epicatechin* yang terkandung pada *Allium sativum* memiliki jumlah residu kunci yang sama paling banyak dibandingkan dengan remdesivir. Senyawa *epicatechin* membentuk interaksi kimia yang terdiri dari 1 ikatan hidrogen (Asp760) dengan jarak 2,71 Å sedangkan remdesivir membentuk interaksi kimia yang terdiri dari 2 ikatan hidrogen (Ser814) dengan jarak masing-masing 2,92 Å dan 2,49 Å, 1 ikatan elektrostatik (Asp760) dengan jarak 3,82. (Lampiran 4, Gambar 4.4). *Nigellidine* pada *Nigella sativa* memiliki jumlah residu kunci yang sama paling banyak dengan membentuk ikatan kimia yang terdiri dari 1 ikatan hidrogen (Asp760) dengan jarak 2,21 Å (Lampiran 5, Gambar 4.5). Selanjutnya senyawa *nerol* yang terkandung pada *Zingiber officinale* memiliki jumlah residu kunci yang sama paling banyak dibandingkan dengan remdesivir dengan membentuk interaksi kimia yaitu ikatan hidrogen (Ser814) dengan jarak 3,12 Å (Lampiran 6, Gambar 4.6)

Hasil interaksi antara *Allium sativum*, *Nigella sativa*, dan *Zingiber officinale* dengan reseptor RdRp (7BV2) didapatkan senyawa *geraniol* yang terkandung pada *Allium sativum* memiliki jumlah residu kunci yang sama paling banyak dengan reseptor RdRp (7BV2) Mutan dibandingkan dengan remdesivir. Senyawa *geraniol* membentuk interaksi kimia yang terdiri dari 2 ikatan hidrogen (Tyr505) dengan jarak masing-masing 2,23 Å dan 2,64 Å, 1 ikatan hidrofobik (Tyr 505) dengan jarak 4,49 Å, dan 12 ikatan unfavorabale (Gln493) sedangkan remdesivir membentuk interaksi kimia yang terdiri dari 3 ikatan hidrogen (Arg475, Asp680) dengan jarak masing-masing 3,19 Å, 3,05 Å dan 2,57 Å dan 2 ikatan unfavorable (Arg473, Asp680) dengan jarak masing-masing 1,81 Å dan 2,67 Å. (Lampiran 7, Gambar 4.7).

*Nigelidine* pada *Nigella sativa* memiliki jumlah residu kunci yang sama dengan remdesivir dengan membentuk ikatan kimia yang terdiri dari 1 ikatan hidrogen (Arg475) dengan jarak 1,93 Å dan 2 ikatan hidrofobik (Arg475) dengan jarak masing-masing 4,47 Å dan 4,60 Å (Lampiran 8, Gambar 4.8). Selanjutnya *geraniol* yang terkandung pada *Zingiber officinale* memiliki residu kunci yang sama dengan remdesivir dengan membentuk interaksi

kimia yaitu 1 ikatan hidrogen (Arg475) dengan jarak 1,94 Å, 2 ikatan hidrofobik (Arg475) dengan jarak masing-masing 5,10 Å dan 3,72 (Lampiran 9, Gambar 4.9).

Residu asam amino yang memiliki kemiripan dengan ligan asli menunjukkan bahwa ligan mampu menghambat aktifitas protein target dan berpotensi memiliki fungsi yang sama dengan ligan natif, dimana jarak ikatan hidrogen yang sudah memenuhi syarat dengan rentang antara 2,5-3,5 Å (Syahputra et al., 2014). Jarak interaksi ini memberikan pengaruh pada kekuatan ikatan dan kestabilan interaksi ligan dan reseptor. Apabila jarak rentang kriteria terlalu dekat dan jauh maka ikatannya menjadi tidak stabil dan mudah terlepas. Menurut Arwansyah (2014) suatu senyawa aktif dikatakan memiliki ikatan yang kuat dengan reseptor target ketika senyawa aktif tersebut memiliki ikatan hidrogen dan residu asam amino reseptor yang mirip dengan kontrol. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa-senyawa yang ada di tanaman *Allium sativum*, *Nigella sativa* dan *Zingiber officinale* dapat menghambat interaksi antara protein RBD *spike glycoprotein* – ACE2, protein RdRp dan protein RdRp mutan.

Pandemi COVID-19 telah mengubah kebiasaan manusia sebagai makhluk sosial. Hakikat manusia sebagai makhluk sosial harus dibatasi dengan adanya protokol kesehatan, sehingga ruang gerak masyarakat menjadi terbatas. Untuk menekan risiko penularan COVID-19, masyarakat khususnya untuk pekerja diberlakukan *Work From Home* (WFH) untuk mengurangi kerumunan. Pandemi COVID-19 sangat berdampak pada sektor perekonomian, sehingga banyak sekali masyarakat yang terkena pemutusan hubungan kerja. Tak hanya itu, masalah lain muncul karena mayoritas masyarakat Indonesia beragama muslim. Masyarakat menjadi bingung tentang tata cara (*kayfiyat*) pelaksanaan ibadah wajib (Hestiana, 2017).

Kejadian pandemi ini terdapat hikmah yang dapat kita ambil, bahwa dengan adanya pandemi dan terjadinya pembatasan sosial membuat kita memiliki banyak waktu lebih untuk memperbaiki hubungan kita dengan sang pencipta Allah SWT. Allah telah memberikan kita petunjuk melalui firman-Nya pada surah Al-Baqarah ayat 26

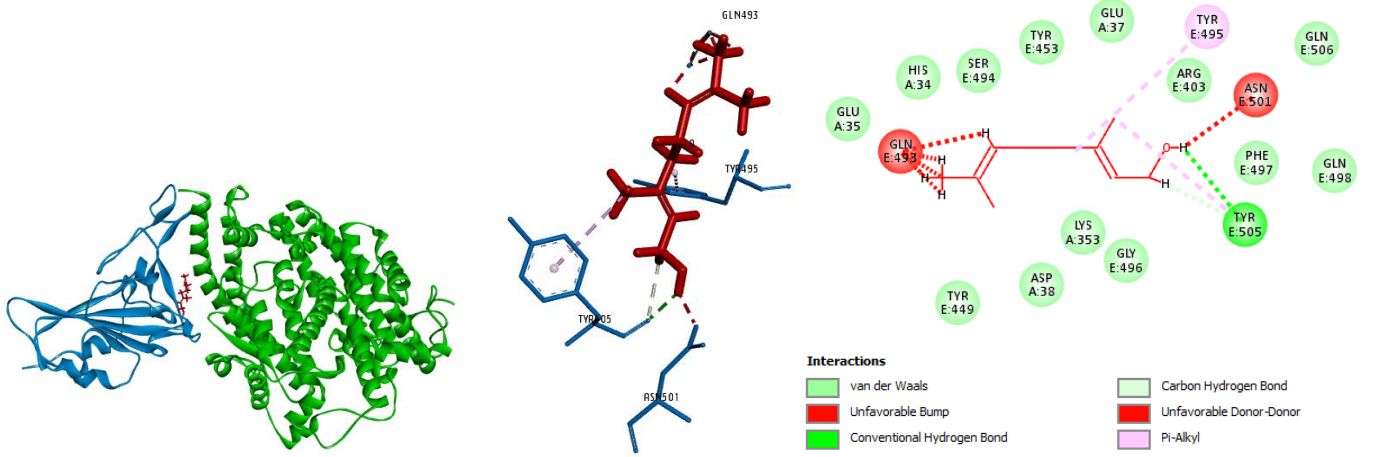
إِنَّ اللَّهَ لَا يَسْتَحْيِي ۚ أَنْ يَضْرِبَ مَثَلًا مَّا بَعُوضَةً فَمَا فَوْقَهَا ۚ فَأَمَّا الَّذِينَ ءَامَنُوا فَيَعْلَمُونَ أَنَّهُ الْحَقُّ مِنْ رَبِّهِمْ ۗ وَأَمَّا الَّذِينَ كَفَرُوا فَيَقُولُونَ مَاذَا أَرَادَ اللَّهُ بِهَذَا مَثَلًا ۚ يُضِلُّ بِهِ ۚ كَثِيرًا وَيَهْدِي بِهِ ۚ كَثِيرًا ۚ وَمَا يُضِلُّ بِهِ ۚ إِلَّا الْفَاسِقِينَ

Artinya: “Sesungguhnya Allah tiada segan membuat perumpamaan berupa nyamuk atau yang lebih rendah dari itu. Adapun orang-orang yang beriman, maka mereka yakin bahwa perumpamaan itu benar dari Tuhan mereka, tetapi mereka yang kafir mengatakan: "Apakah maksud Allah menjadikan ini untuk perumpamaan?". Dengan perumpamaan itu banyak orang yang disesatkan Allah, dan dengan perumpamaan itu (pula) banyak orang yang diberi-Nya petunjuk. Dan tidak ada yang disesatkan Allah kecuali orang-orang yang fasik” (Al-Baqarah ayat 26).

Menurut Quraish Shihab, dalam ayat di atas Allah menjelaskan bahwa Allah tidak keberatan menyebut ba'ūdḥah (nyamuk) dalam kitab suci walaupun dianggap kecil, remeh, tidak berguna dan membawa virus penyakit. Allah SWT menurunkan ayat tersebut untuk memberitahukan kaum musyrikin bahwa Allah SWT pun tidak segan menciptakan binatang seumpama nyamuk (ba'ūdḥah) bahkan Allah tidak segan menciptakan binatang yang lebih kecil dari nyamuk yaitu virus (fauqa ba'ūdḥah).

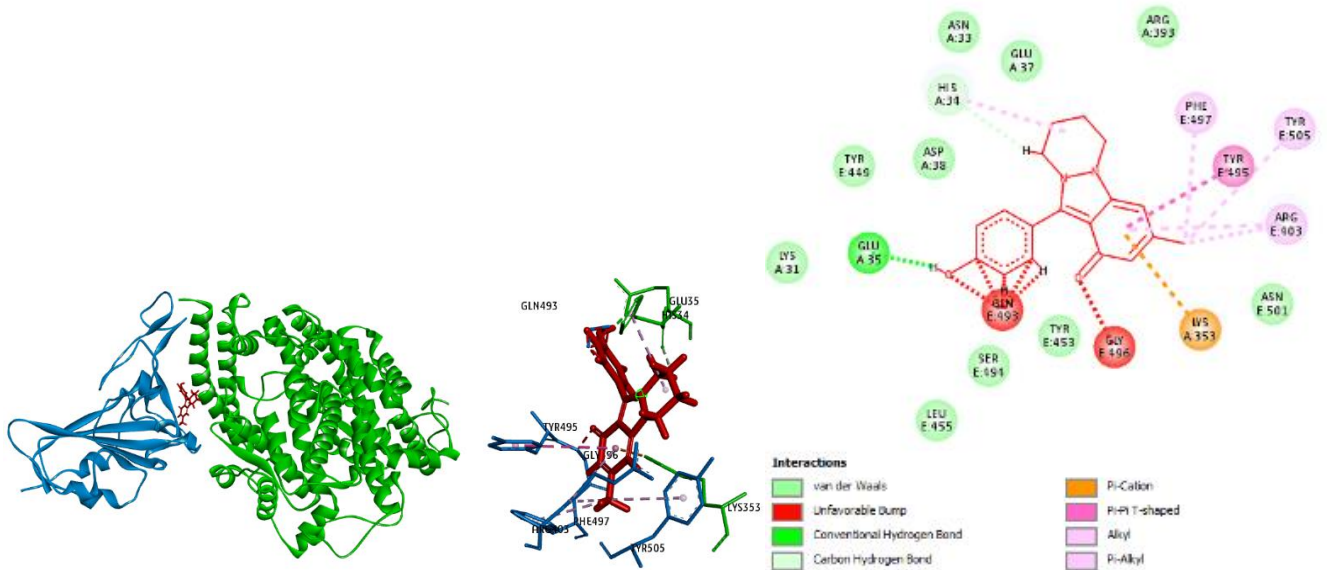
Konteksnya dengan SARS-CoV-2, maka binatang ini bagian dari perumpamaan makhluk terkecil yang Allah maksudkan dalam kata *فَمَا فَوْقَهَا* dalam Surah Al baqarah ayat 26. Struktur SARS-CoV-2 diamati dengan mikroskop elektron memiliki morfologi yaitu ukuran partikel virus mulai dari 70 hingga 200 nm. Sekalipun sangat kecil virus ini mampu bertahan lebih dari 10 menit di permukaan, termasuk tangan. Bahkan WHO menyebut SARS-CoV-2 dapat bertahan selama beberapa jam, bahkan beberapa hari. Bahkan dapat bertahan hidup di suhu 26-27 derajat celcius. Oleh karena itu, manusia diperintahkan untuk senantiasa bertasbih, memuji dan membesarkan Allah SWT.

Allah SWT menciptakan manusia dengan sebaik-baik bentuk juga sebaik-baik akal. Kita sebagai umat Islam wajib untuk berpikir dan mengambil pelajaran yang terjadi dibalik adanya segala sesuatu hal. Pada wabah virus COVID-19 ini yang sedang terjadi diantara kita semua. Hal yang paling besar adalah bahwasanya dengan ini kita menjadi semakin sadar bahwa Allah lah segala pencipta langit, bumi dan seisinya, sehingga manusia harus tetap berusaha mencari penawar dalam mengatasi virus in. Bahkan dalam hadits, Rasulullah telah meletakkan dasar-dasar penting untuk menemukan dan menciptakan penawar bagi setiap penyakit.



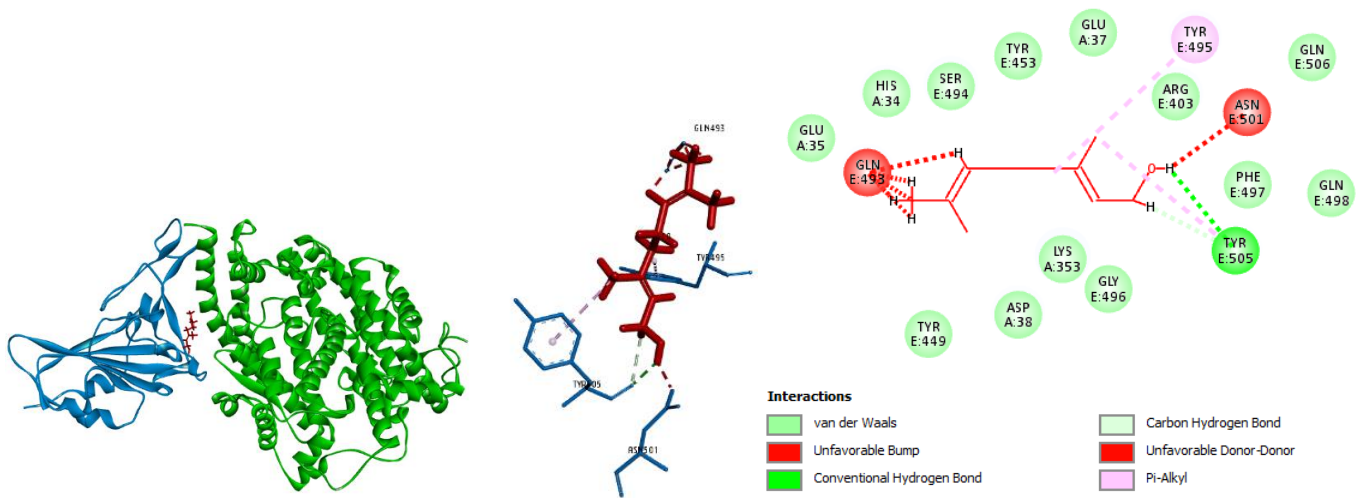
Keterangan:  
 Garis putus = interaksi antara ligan dan reseptor  
 Garis lurus = struktur senyawa

**Gambar 4.1** Interaksi senyawa dari *Allium sativum* (Geraniol) dengan protein RBD *spike glycoprotein* – ACE2 (6M0J)



Keterangan:  
 Garis putus = interaksi antara ligan dan reseptor  
 Garis lurus = struktur senyawa

**Gambar 4.2** Interaksi senyawa dari *Nigella sativa* (Nigellidine) dengan protein RBD *spike glycoprotein* – ACE2 (6M0J)

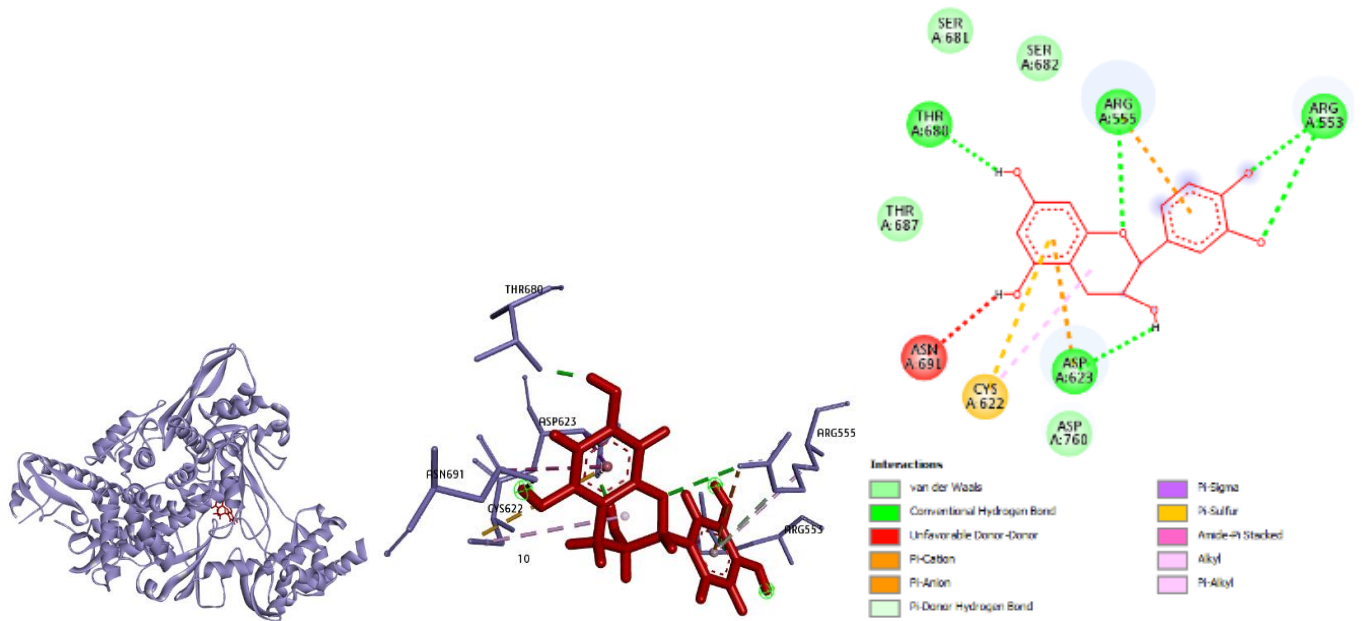


Keterangan:

Garis putus = interaksi antara ligan dan reseptor

Garis lurus= struktur senyawa

**Gambar 4.3 Interaksi senyawa dari *Zingiber officinale* (Geraniol) dengan protein RBD *spike glycoprotein* – ACE2 (6M0J)**

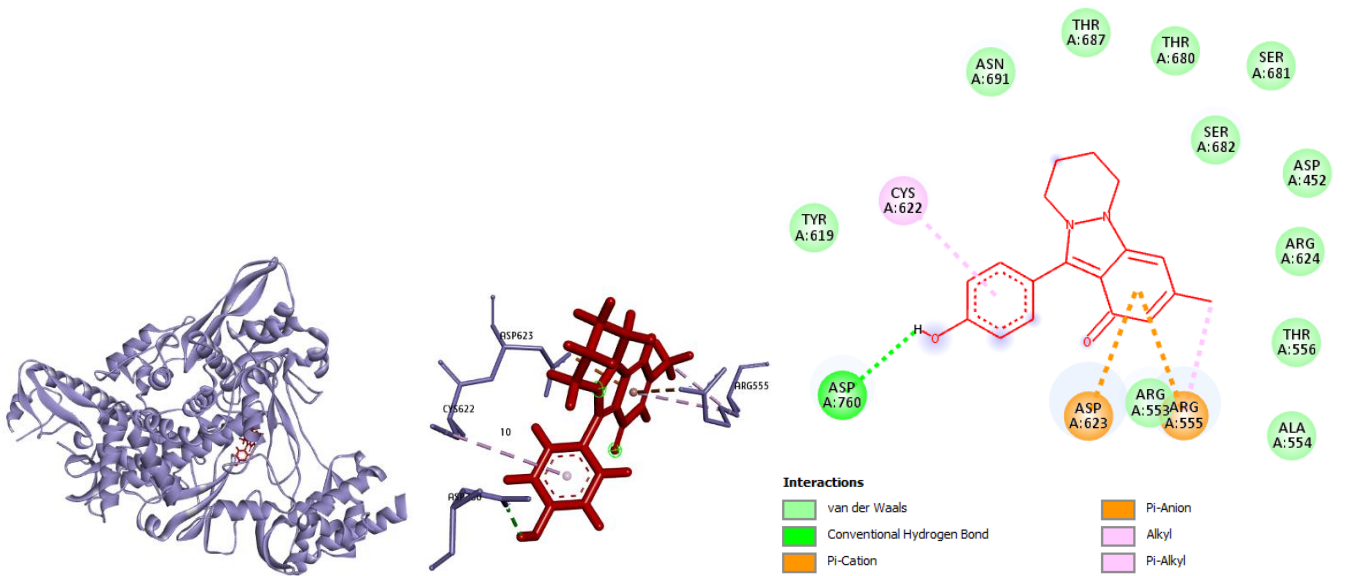


Keterangan:

Garis putus = interaksi antara ligan dan reseptor

Garis lurus= struktur senyawa

**Gambar 4.4 Interaksi senyawa dari *Allium sativum* ((-)-Epicatechin) dengan protein RdRp (7BV2)**

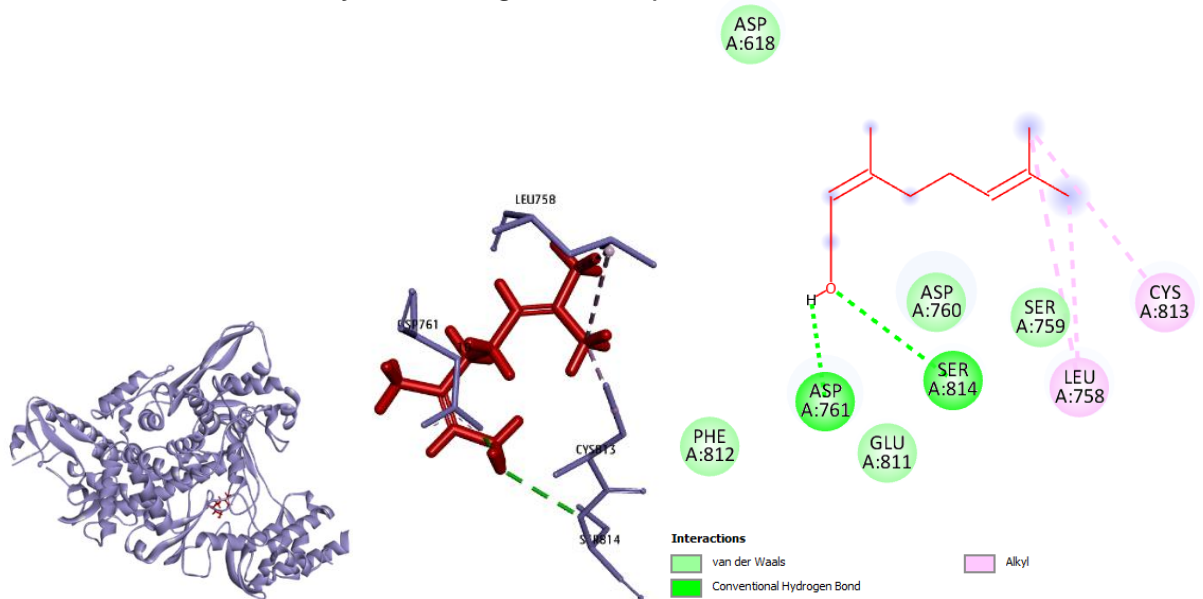


Keterangan:

Garis putus = interaksi antara ligan dan reseptor

Garis lurus= struktur senyawa

**Gambar 4.5** Interaksi senyawa dari *Nigella sativa* (Nigellidine) dengan protein RdRp (7BV2)

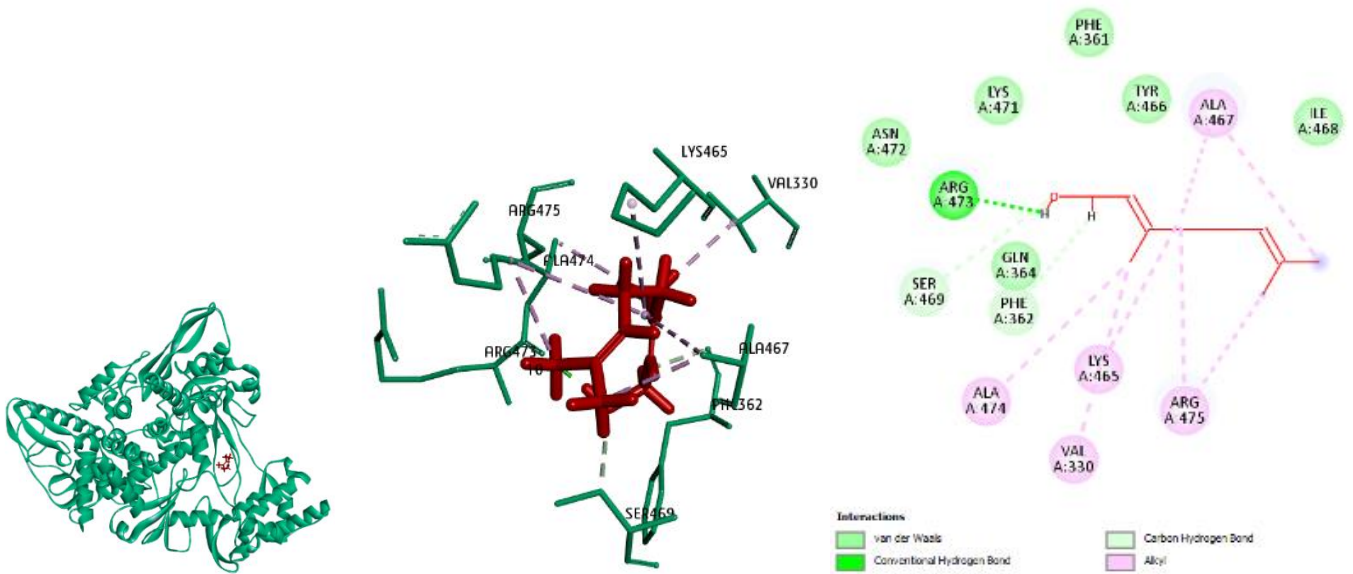


Keterangan:

Garis putus = interaksi antara ligan dan reseptor

Garis lurus= struktur senyawa

**Gambar 4.6** Interaksi senyawa dari *Zingiber officinale* (Nerol) dengan protein RdRp (7BV2)

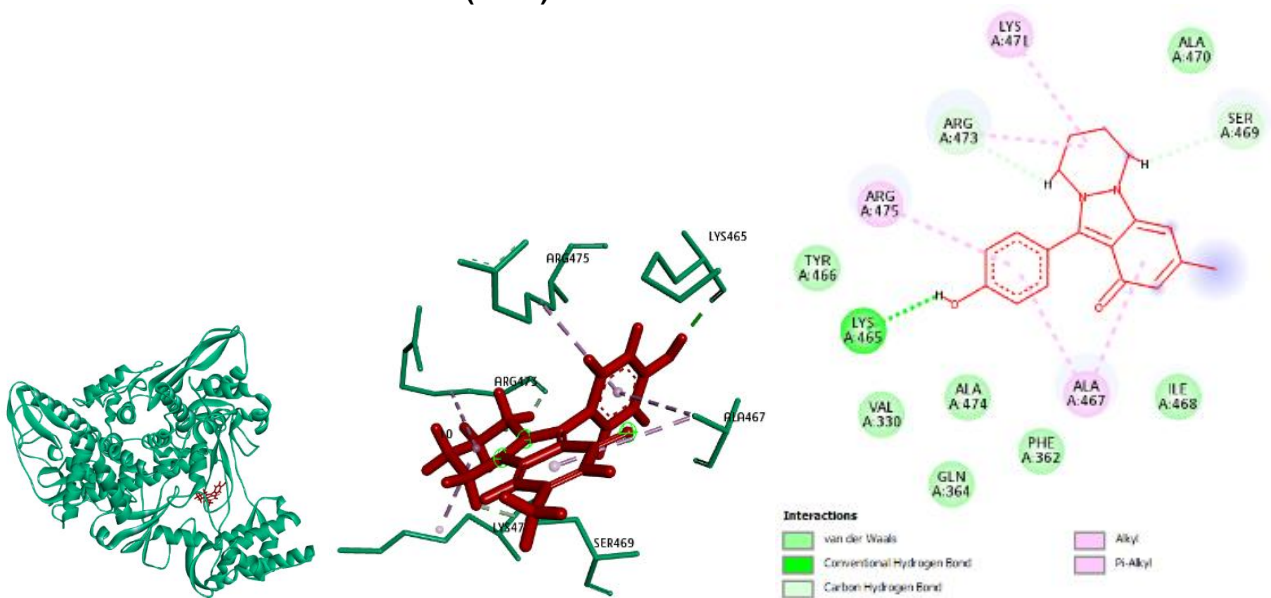


Keterangan:

Garis putus = interaksi antara ligan dan reseptor

Garis lurus= struktur senyawa

**Gambar 4.7 Interaksi senyawa dari *Allium sativum* (Geraniol) dengan protein RdRp (7BV2) mutan**



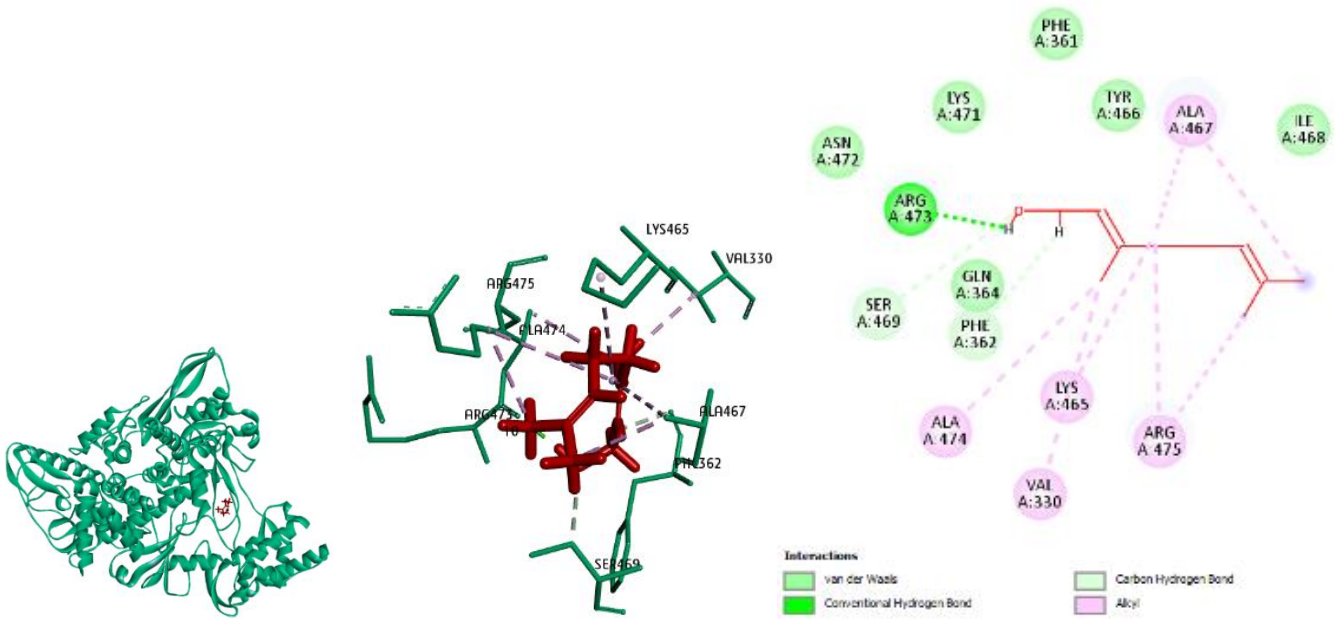
Keterangan:

Garis putus = interaksi antara ligan dan reseptor

Garis lurus= struktur senyawa

**Gambar 4.8 Interaksi senyawa dari *Nigella sativa* (Nigellidine) dengan protein RdRp (7BV2) mutan**





Keterangan:

Garis putus = interaksi antara ligan dan reseptor

Garis lurus= struktur senyawa

**Gambar 4.9 Interaksi senyawa dari *Zingiber officinale* (Geraniol) dengan protein RdRp (7BV2) mutan**

## BAB V

### KESIMPULAN

#### 5.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang dilakukan dapat disimpulkan sebagai berikut:

1. Metabolit sekunder yang berpotensi sebagai kandidat obat SARS-CoV-2 dari *Allium sativum* adalah *dipropyl disulfide*, *epicatechin*, *allixin*, *4-hydroxycinnamic acid*, *geraniol*, *caffeic acid*, dan *(Z)- Ajoene*, dari *Nigella sativa* adalah *thymoquinone*, *diisopropyl disulfide*, *butyl propyl disulfide*, dan *nigellidine*, dari *Zingiber officinale* adalah *geraniol*, *nerol*, *bisdemethoxycurcumin*, *gingerdiol 3,5-diacetate* dan *zerumbon*.
2. Senyawa yang paling aktif dalam menghambat SARS-CoV-2 pada reseptor ACE2 adalah *geraniol* yang terkandung pada *Allium sativum*, *nigellidine* yang terkandung pada *Nigella sativa*, *geraniol* yang terkandung pada *Zingiber officinale*. Pada reseptor RdRp adalah *epicatechin* yang terkandung pada *Allium sativum*, *nigellidine* yang terkandung pada *Nigella sativa*, *nerol* yang terkandung pada *Zingiber officinale*. Pada reseptor RdRp mutan adalah *geraniol* yang terkandung pada *Allium sativum*, *nigellidine* yang terkandung pada *Nigella sativa*, dan *geraniol* yang terkandung pada *Zingiber officinale*.
3. Varian mutasi memiliki nilai *binding affinity* lebih tinggi jika dibandingkan dengan varian asli, sehingga perbedaan varian SARS-CoV-2 mempengaruhi mekanisme penghambatan protein oleh senyawa metabolit sekunder dari tanaman *Allium sativum*, *Nigella sativa* dan *Zingiber officinale*.

#### 5.2 Saran

Bagi peneliti selanjutnya diharapkan dapat melakukan analisis dinamika molekul yang lebih lanjut untuk mengetahui ikatan asam amino yang lebih lengkap dari tanaman *Allium sativum*, *Nigella sativa* dan *Zingiber officinale*.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abdel-Daim, M.M., Shaheen, H.M., Abushouk, A.I., Toraih, E.A., Fawzy, M.S., Alansari, W.S., Aleya, L., Bungau, S. 2018. Thymoquinone and diallyl sulfide protect against fipronil-induced oxidative injury in rats. *Environ. Sci. Pollut. Res Int.* 25: 23909–23916
- Abdullahi IN, Emeribe AU, Ajayi OA, Oderinde BS, Amadu DO, Osuji AI. 2020. Implications of SARS-CoV-2 Genetic Diversity and Mutations on Pathogenicity of COVID-19 and Biomedical Interventions. *Journal of Taibah University Medical Sciences.* 15 (4)
- Accelrys Enterprise Platform. 2005. *Introduction to the Discosangar Studio Visualizer.* San Diego, California, USA. Accelrys Software Inc.
- Aftab, S. O., Muhammad Z, G., Muhammad U, M., Zeshan H., Zulqurnain K., Aftab A and Nayla M. 2020. Analysis of SARS-CoV-2 RNA-dependent RNA polymerase as a potential therapeutic drug target using a computational approach. *Journal of Translation Medicine.* 18:275
- Ahkam, A. H., Feri, E. H., Adzral A., Iva H. A., Fatchiyah, F. 2020. Virtual Prediction of Antiviral Potential of Ginger (*Zingiber officinale*) Bioactive Compounds Against Spike and MPro of SARS-CoV2 Protein. *Journal of Biological Research.* 25: 2
- Ahmad MF, Ahmad FA, Ashraf SA, Saad HH, Wahab S, Khan MI, Ali M, Mohan S, Hakeem KR, Athar MT. An updated knowledge of Black seed (*Nigella sativa* Linn.). 2021: Review of phytochemical constituents and pharmacological properties. *J Herb Med.*
- Ahmad, A., Husain, A., Mujeeb, M., Khan, S. A., Najmi, A. K., Siddique, N. A., Damanhour, Z. A., & Anwar, F. 2013. A review on therapeutic potential of *Nigella sativa*: A miracle herb. *Asian Pacific journal of tropical biomedicine.* 3(5): 337–352.
- Akhtar M, Maikiyo AM, Khanam R, Mujeeb M, Aqil M, Najmi AK. 2012. Ameliorating effects of two extracts of *Nigella sativa* in middle cerebral artery occluded rat. *J Pharm Bioallied Sci.* 4(1):70–75
- Akinyemi, A.J., Lekan Faboya, A.P., Awonegan, I.O., Anadozie, S., Oluwasola, T.A. 2018. Antioxidant and anti-Acetylcholinesterase activities of essential oils from garlic (*Allium sativum*) Bulbs. *Int. J. Plant Res.* 31
- Al Ameen NM, Altubaigy F, Jahangir T, Mahday IA, Mohammed EA, Musa OAA. 2011. Effect of *Nigella sativa* and bee honey on pulmonary, hepatic and renal function in Sudanese in Khartoum state. *J Med Plants Res.* 5(31):6857-63.
- Alanagreh, L., Foad A., & Manar A. 2020. Risk of using hydroxychloroquine as a treatment of COVID-19. *International Journal of Risk & Safety in Medicine.* 31: 111–116
- Alberca, R. W., Franciane, M. E. T., Danielle, R. B., Emily, A. O., Milena, M. S. A, Anna, J. P., & Maria, N. S. 2020. Perspective: The Potential Effects of Naringenin in COVID-19. *Frontiers in Immunology.* 11
- Alfiyanti, Yunita Dwi, Dian Eka Rahmawati, dan Syaiful Anam. 2019. Klasifikasi Senyawa Aktif Data Berdasarkan Kode Simplified Molecular Input Line Entry System (SMILES) Menggunakan Metode Modified K-Nearest Neighbor. *Jurnal Pengembangan Teknologi Informasi dan Ilmu Komputer.* 3(4).
- Alkathlan AH, Al-Abdulkarim HA, et al. 2021. Evaluation of the Anticancer Activity of Phytomolecules Conjugated Gold Nanoparticles Synthesized by Aqueous Extracts of *Zingiber officinale* (Ginger) and *Nigella sativa* L. Seeds (Black Cumin). *Materials (Basel).* 14(12)
- Antoniak, S., Cardenas, J. C., Buczek, L. J., Church, F. C., Mackman, N., & Pawlinski, R. 2017. Protease-Activated Receptor 1 Contributes to Angiotensin II-Induced Cardiovascular Remodeling and Inflammation. *Cardiology.* 136 (4). 258–268.
- Arreola R, Quintero-Fabián S, López-Roa RI, et al. 2015. Immunomodulation and antiinflammatory effects of garlic compounds. *J Immunol Res*

- Artinda S.A. 2016. Kajian Docking 3-(asetiloksi)metil-7-4(hidroksi-3-metoksifenil)metilidin amino-8-okso-5-thia-1-azabisiklo 4.2.0 Oct-2-2-ene-asam karboksilat Menggunakan Dock6. *Naskah Publikasi*. Fakultas Farmasi Universitas Muhamadiyah Surakarta
- Arwansyah. 2014. Simulasi Docking Senyawa Kurkumin dan Analognya sebagai Inhibitor Reseptor Androgen pada Kanker Prostat [Tesis]. Bogor: Sekolah Pascasarjana IPB Bogor.
- Badary, O. A., Hamza, M. S., & Tikamdas, R. 2021. Thymoquinone: A Promising Natural Compound with Potential Benefits for COVID-19 Prevention and Cure. *Drug design, development and therapy*, 15, 1819–1833.
- Balasubramanian, A.; Pilankatta, R.; Teramoto, T.; Sajith, A.M.; Nwulia, E.; Kulkarni, A.; Padmanabhan, R. 2019. Inhibition of dengue virus by curcuminoids. *Antivir. Res.* 162, 71–78.
- Basit, A., Ali, T., & Rehman, S. U. 2020. Truncated human angiotensin converting enzyme 2; a potential inhibitor of SARS-CoV-2 spike glycoprotein and potent COVID-19 therapeutic agent. *Journal of biomolecular structure & dynamics*. 1–10. Advance online publication.
- Batiha, G. E. S., Amany, M.B., Lamiaa, G.W., Yaser, H.A.E., Ahmed, A.A., Mohamed E.A.E.H., Ayman, E.T., Yasmina, M. A. and Hari, P.D. 2020. Chemical Constituents and Pharmacological Activities of Garlic (*Allium sativum* L.): A Review. *Nutrient*. 12: 872
- Bellavite, P & Alberto D. 2020. Hesperidin and SARS-CoV-2: New Light on the
- Belman Helen M., John, W., Zukang, F., Gary, G., T.N.Bhat., Helge, W., Ilya N. S., & Philip E. B. 2000. Protein Data Bank. *Nucleic Acid Research*. 28: 1
- Benhaddou-Andaloussi A, Martineau L, Vuong T, Meddah B, Madiraju P, Settaf A. 2011. The in vivo aktivitas antidiabetes dari *Nigella sativa* dimediasi melalui aktivasi jalur AMPK dan meningkatkan konten GLUT4 otot. *Pengobatan Alternatif Pelengkap Berbasis Bukti*. 538671
- Beni MA, Omid M. 2018. Effect of short-term garlic supplementation on CD4 and CD8 factors in young karate athletes after intense exercise session. *CMJA*.7:2041–51.
- Bian, J & Zijian, L. 2020. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2): SARS-CoV-2 receptor and RAS modulator. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2211-3835
- Borba, MGS., Val, FFA., Sampaio, VS., Alexandre, MAA., Melo, GC., Brito, M., et al. 2020. Effect of tinggi vs rendah doses of chloroquine diphosphate as adjunctive therapy for patients hospitalized with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection: arandomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 3(4)
- Borlinghaus, J., Albrecht, F., Gruhlke, M. C., Nwachukwu, I. D., and Slusarenko, A. J. 2014. *Allicin*: chemistry and biological properties. *Molecules*. 19. 12591– 12618
- Boskabady MH, Keyhanmanesh R, Khameneh S, Doostdar Y, Khakzad MR. 2011. Potential immunomodulation effect of the extract of *Nigella sativa* on ovalbumin sensitized guinea pigs. *J Zhejiang Univ Sci B*. 12(3):201–209
- Bou-Chacra, N., Melo, K.J.C., Morales, I.A.C., Stippler, E.S., Kesisoglou, F., Yazdanian, M., et al., 2017. Evolution of choice of solubility and dissolution media after two decades of biopharmaceutical classification system. *AAPS. J*. 1-13.
- Bourgou, S., Andre P., Brahim, M., Jean L. 2011. Antioxidant, Anti-Inflammatory, Anticancer and Antibacterial Activities Of Extracts From *Nigella sativa* (Black Cumin) Plant Parts. *Journal of Food Biochemistry*. 36: 5 (539-546)
- Browning, D. J., et al. 2014. *Hydroxychloroquine and Chloroquine Retinopathy*. Springer: London
- Burrell, C., Howard, C., Murphy, F. 2016. *Fenner and White's medical virology*. 5th ed. United States: Academic Press.
- Bzówka, M., Mitusińska, K., Raczyńska, A., Samol, A., Tuszyński, J. A., & Góra, A. (2020). Structural and Evolutionary Analysis Indicate That the SARS-CoV-2 Mpro

- Is a Challenging Target for Small-Molecule Inhibitor Design. *International Journal of Molecular Sciences*. 21(9).
- Cao, Y. C., Deng, Q. X., Dai, S. X. 2020. Remdesivir for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 causing COVID-19: An evaluation of the evidence. *Travel Medicine and Infectious Disease*. 35: 101647
- Celik, I., Onay-Besikci, A., & Ayhan-Kilcigil L, G. (2020). Approach to the mechanism of action of hydroxychloroquine on SARS-CoV-2: a molecular docking study. *Journal of biomolecular structure & dynamics*. 1–7.
- Chatre, C., Roubille, F., Vernhet, H., Jorgensen, C., Pers, YM. 2018. Cardiac complications attributed to chloroquine and hydroxychloroquine: a systematic review of the literature. *Drug Saf*. 41(10):919-31.
- Chen C., Zhang Y., Huang J. 2020. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *medRxiv*
- Chen, N., Min Zhou., Xuan D., Jieming., Fengyun G., Yang, H. *et al.* 2020. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*. 395: 507–513
- Daina A, Michielin O, Zoete V. 2017. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Sci Rep*.7:42717
- Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. 2017. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific reports*. 7: 42717.
- Delaney JS. 2004. ESOL: estimating aqueous solubility directly from molecular structure. *J Chem Inf Comput Sci*. 44(3):1000-5.
- Delano, W.L., Bromberg, S. 2004. *PyMOL Users Guide*. San Carlos California, USA: Delano Scientific LLC
- Devadasu, Venkat Ratnam., Pran Kishore Deb, Rahul Maheshwari, Piyoosh Sharma, Rakesh K. Tekade. 2018. Physicochemical, Pharmaceutical, and Biological Considerations in GIT Absorption of Drugs. *In Advances in Pharmaceutical Product Development and Research*. 149-178
- Donma, M., M & Orkide, D. 2020. The effects of allium sativum on immunity within the scope of COVID-19 infection. *Medical Hypotheses*. 144
- Duffy S. 2018. Why are RNA virus mutation rates so damn high. *PLoS Biol*. 16(8)
- Elfiky A. A. 2020. SARS-CoV-2 RNA dependent RNA polymerase (RdRp) targeting: an in silico perspective. *Journal of biomolecular structure & dynamics*. 1–9. Advance online publication.
- Ferrario, C. M. and Mullick, A. E. 2017. Renin angiotensin aldosterone inhibition in the treatment of cardiovascular disease. *Pharmacological Research*. 125: 57-71
- Fita, F, E, Lestianingsih, D., Hapsari, Y.A., Pradana, R.A., Indah, E., Arifin, L. 2015. Sitotoksik kombinasi ekstrak metanol daun kenikir (*Cosmos caudatus*, Kunth) dan doksorubisin terhadap sel kanker payudara T47D secara *in vitro* dan *in silico*. *Prosiding Seminar Nasional Peluang Herbal Sebagai Alternatif Medicine*. 978-602-19556-2-8
- Fitriani, I. N., Wiji, U., Adi, T.Z., Pugoh, S. 2020. In Silico Approach of Potential Phytochemical Inhibitor from *Moringa oleifera*, *Cocos nucifera*, *Allium cepa*, *Psidium guajava*, and *Eucalyptus globulus* for the treatment of COVID-19 by Molecular Docking. *Research Square*. Preprint
- Fufa, B. 2019. Anti-bacterial and anti-fungal properties of garlic extract (*Allium sativum*): A review. *Microbiol. Res. J. Int*. 28: 1–5
- Furuta, Y., Komeno, T., & Nakamura, T. 2017. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. *Proceedings of the Japan Academy. Series B, Physical and biological sciences*. 93 (7): 449–463.
- Gautret, P., Lagier, JC., Parola, P., Hoang, VT., Meddeb, L., Mailhe, M., et al. 2020 Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*

- Gheblawi, M., Wang, K., Viveiros, A., Nguyen, Q., Zhong, J. C., Turner, A. J., Raizada, M. K., Grant, M. B., & Oudit, G. Y. 2020. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discosangit of ACE2. *Circulation research*. 126(10): 1456–1474.
- Gokce A, Oktar S, Koc A, Yonden Z. 2011. Protective effects of thymoquinone against methotrexate-induced testicular injury. *Hum Exp Toxicol*. 30(8): 897–903
- Grein J., Ohmagari N., Shin D., Diaz G., Asperges E., Castagna A. 2020. Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. *N. Engl. J. Med*.
- Gruhlke, M.C., Nicco, C., Batteux, F., Slusarenko, A.J. 2016. The effects of allicin, a reactive sulfur species from garlic, on a selection of mammalian cell lines. *Antioxidants*. 6: 1
- Gui, M., Song, W., Zhou, H., Xu, J., Chen, S., Xiang, Y., Wang, X. 2017. Cryo-electron microscopy structures of the SARS-CoV spike glycoprotein reveal a prerequisite conformational state for receptor binding. *Cell Res*. 27(1):119-129
- Guo Y-R, Cao Q-D, Hong Z-S, Tan Y-Y, Chen S-D, Jin H-J et al. 2020. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Mil Med Res*. 7(1):11.
- Hall, A., Troupin, A., Londono-Renteria, B., Colpitts, T. 2017. Garlic Organosulfur Compounds Reduce Inflammation and Oxidative Stress during Dengue Virus Infection. *Viruses*. 9(7):159–159.
- Hamshary, A., Ibrahim, M. N., Maysa, A. E., Eman, A. A., Asmaa, A.K., Ghada, H.O. 2018. Effect of Nigella sativa oil on *Schistosoma mansoni* immature worms in experimentally infected mice. *Benha Medical Journal*. 35: 307–311
- Handayani, D., Dwi, R. H., Fathiyah, I., Erlina, B., & Heidy, A. 2020. Penyakit Virus Corona 2019. *Jurnal Resoirologi Indonesia*. 40 (2).
- Harapan, H., Naoya I., Amanda, Y., Wira, W., Synat, K., Haypheng, T., Dewi M., Zinatul, H., Abram, L. W., Mudatsir, M. 2020. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review. *Journal of Infection and Public Health*. 13: 667–673
- Hasan, M., Zarlaida, F., Ratu, F., Inda, R. 2017. *Ikatan Kimia*. Syiah Kuala University Press: Aceh
- Hazaa, I.K.K., Al-Taai, N.A., Khalil, N.K., Zakri, A.M.M. 2016. Efficacy of garlic and onion oils on murin experimental *Cryptosporidium parvum* infection. *Al-Anbar J. Vet. Sci*. 9: 69–74.
- He Jiahua., Huanyu, T., Yumeng, Yan., Sheng-You Huang., Yi Xiao. 2020. *Molecular mechanism of evolution and human infection with the novel coronavirus (2019-nCoV)*. Institute of Biophysics, School of Physics, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan
- Healthy Function of Citrus Fruits. *Antioxidants (Review)*. 9: 742
- Hernawan, U.E dan Ahmad, D.S. 2003. REVIEW: Senyawa Organosulfur Bawang Putih (*Allium sativum L.*) dan Aktivitas Biologinya. *Biofarmasi*. 1 (2): 65-76
- Hidayat, Meilinah and Prahastuti, Sijani and Dewi, Estherolita and Safitri, Dewi and Farah, Siti and Soemardji, Andreanus A. 2017. Uji Toksisitas Subkronis Kombinasi Ekstrak Kedelai dan Jati Belanda terhadap Hematologi Tikus Wistar. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*. 15 (1). 114-119
- Hillen, H.S., Kokic, G., Farnung, L. et al. 2020. Structure of replicating SARS-CoV-2 polymerase. *Nature*. 584: 154–156
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. 2020: SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*: 181.
- Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. 2020. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med*. 382 (10): 929-936
- Hu, B., Guo, H., Zhou, P. et al. 2021. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol* 19. 141–154

- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu y, *et al.* 2020. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 395 (10223): 497-506
- Huang, Y., Yang, C., Xu, Xin-feng., Xu, W., Liu, Shuwen. 2020. Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antivirus drug development for COVID-19. *Acta Pharmacologica Sinica*. 41(9): 19
- Ikhsan M, Hiedayati N, Maeyama K, Nurwidya F. 2018. *Nigella sativa* as an anti-inflammatory agent in asthma. *BMC Res Notes*. (1):744
- Instiaty., I Gusti, A., Jefman E., Ferina A., William., Angelina S., *et sl.* 2020. Antiviral treatment of COVID-19: a clinical pharmacology narrative review. *Medical Journal of Indonesia*. 29: 3
- Isaac JAG, Charles A, Daniel AA. 2014. Absence of visible toxic effects accompanying the short-term administration of an aqueous extract of *Allium sativa* Linn. in male Sprague-Dawley rats. *Am J Pharmacol Toxicol*; 9(1): 53-67.
- Isbilen, O and Ender Volkan. 2020. Anticancer Activities of *Allium sativum* L. Against MCF-7 and MDA-MB-231 Breast Cancer Cell Lines Mediated by Caspase-3 and Caspase-9. *Cyprus Journal of Medical Sciences*. Vol 5, Issue 4
- Jadhav, P.G. 2014. Antioxidant, Antimicrobial Activity and In Silico PASS Prediction of *Annona reticulare* Linn. Root. Extract. *Journal of basic and applied science*. 3: 140-148
- Jang, H.J., Lee, H.J., Yoon, D.K., Ji, D.S., Kim, J.H., Lee, C.H. 2017. Antioxidant and antimicrobial activities of fresh garlic and aged garlic by-products extracted with different solvents. *Food Sci. Biotechnol*. 27: 219–225
- Jiang, Y., Yin, W., & Xu, H. E. (2020). RNA-dependent RNA polymerase: Structure, mechanism, and drug discosangat for COVID-19. *Biochemical and biophysical research communications*. 538: 47–53. Advance online publication.
- Jorge A, Ung C, Young LH, Melles RB, Choi HK. 2018. Hydroxychloroquine retinopathy — implications of research advances for rheumatology care. *Nat Rev Rheumatol*. 14(12):693–703
- Junaidi, E., Sufrida, Y., Surhanika, S., Emma, S.K. 2011. *Habbatussauda Mengobati Berbagai Penyakit*. AgroMedia Pustaka: Jakarta
- Kadam, P.V., K.N. Yadav., F.A. Karjekar, F.A. Patel., M.K Patidar and M.J Patil. 2013. Pharmacognostic, Phytochemical and Physicochemical Studies of *Allium Sativum* Linn. Bulb (Liliaceae). *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 4 (9): 3524-3531
- Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. 2020. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and its inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect*.
- Khan, A., Chen, H., Tania M., Zhang, d. 2011. Anticancer activities of *Nigella sativa* (black cumin). *Afr j tradit complement. Altern med*. 8. 226-232
- Kim, S., Jie, C., Paul, A. T., Evan, B. 2015. Pubchem Substance and Compound Database. *Nucleic Acids Research*
- Kimura T, Higaki K. Gastrointestinal transit and drug absorption. *Biol Pharm Bull*. 2002. 25(2):149-64.
- Koentjoro, M, P., Adyan, D., Endry, N, P. 2020. Potensi senyawa bioaktif tanaman kelor penghambat interaksi *angiotensin-converting enzyme 2* pada *sindroma SARS-COV-2*. *Jurnal Bioteknologi dan Biosains Indonesia*. 7 (2)
- Kokic, G., Hauke S. Hillen., Dimitry T., Christian D., Florian S., Jana S., Lucas F., Aaron S., Claudia H & Patrick C. 2021. Mechanism of SARS-CoV-2 polymerase stalling by remdesivir. *Nature Communications*. 12: 279
- Koshak, Dr. A. E., Prof Emad, K. 2020. *Nigella sativa* L as a potential phytotherapy for coronavirus disease 2019: A mini review of in silico studies. *Current Therapeutic Research*. 93
- Kroemer, R.T. 2003. Molecular modelling probes: docking and scoring. *Biochemical Transactions*.31. 980-984

- Kulyar, M, F. Rongrong L., Khalid, M., Mohammad, W., Kun L., Jiakui L. 2020. Potential influence of *Nigella sativa* (Black cumin) in reinforcing immune system: A hope to decelerate the COVID-19 pandemic. *Phytomedicine*. xxx
- Kumar, S., Rajni, N., Vimal, K. M., & Sheilendra, K. S. 2020. Morphology, Genome Organization, Replication, and Pathogenesis of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Medical Virology*
- Law S, Leung AW, Xu C. 2020. Severe acute respiratory syndrome (SARS) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): from causes to preventions in Hong Kong. *Int J Infect Dis*. 94:156–63
- Lawal B, Oluwatosin Kudirat Shittu, Florence Inje Oibiokpa, Hadiza Mohammed, Sheriff Itopa Umar, Garba Muhammed Haruna. 2016. Antimicrobial evaluation, acute and sub-acute toxicity studies of *Allium sativum*. *Journal of Acute Disease*. Vol 5, Issue 4: 296-301
- Lee, M.S., Kim, I.H., Kim, C.T., Kim, Y. 2011. Reduction of body weight by dietary garlic is associated with an increase in uncoupling protein mRNA expression and activation of AMP-activated protein kinase in diet-induced obese mice. *J. Nutr*. 141: 1947–1953
- Li F. 2016. Structure, Function, and Evolution of Coronavirus Spike Proteins. *Annu Rev Virol*. 3(1):237-261.
- Li, Z., Wang, X., Cao, D., Sun, R., Li, C., & Li, G. 2020. Rapid review for the anti-coronavirus effect of remdesivir. *Drug Discoveries & Therapeutics*. 14(2): 73- 76.
- Maiti S, Banerjee A, Nazmeen A, Kanwar M, Das S. 2020. Active-site Molecular docking of Nigellidine with nucleocapsid- NSP2-MPro of COVID-19 and to human IL1R-IL6R and strong antioxidant role of *Nigella-sativa* in experimental rats. *J Drug Target*.
- Majdalawieh AF, Fayyad MW, Nasrallah GK. 2017. Anti-cancer properties and mechanisms of action of thymoquinone, the major active ingredient of *Nigella sativa*. *Crit Rev Food Sci Nutr*
- Marmor MF, Kellner U, Lai TYY, Melles RB, Mieler WF, Lum F. 2016. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy (2016 revision). *Ophthalmology*. 123(6):1386–94.
- McCreary, E. K., Pogue, J. M. 2020. Coronavirus Disease 2019 Treatment: A Review of Early and Emerging Options. *Open Forum Infectious Diseases*. 7(4). 1-11.
- Meng, X. Y., Zhang, H. X., Mezei, M., & Cui, M. 2011. Molecular docking: a powerful approach for structure-based drug discosangat. *Current computer-aided drug design*. 7(2): 146–157.
- Meriga, B., Mopuri, R., MuraliKrishna, T. 2012. Insecticidal, antimicrobial and antioxidant activities of bulb extracts of *Allium sativum*. *Asian Pac. J. Trop. Med*. 5: 391–395
- Mohammed *et al*. 2019. Structural Characterization, Antimicrobial Activity, and In Vitro Cytotoxicity Effect of Black Seed Oil. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*. (1):1-9
- Mounce, B.C.; Cesaro, T.; Carrau, L.; Vallet, T.; Vignuzzi, M. 2017. Curcumin inhibits Zika and chikungunya virus infection by inhibiting cell binding. *Antivir. Res*. 142, 148–157
- Nakayama, A., Hiromura, M., Adachi, Y., & Sakurai, H. 2008. Molecular mechanism of antidiabetic zinc–allixin complexes: regulations of glucose utilization and lipid metabolism. *JBIC Journal of Biological Inorganic Chemistry*. 13(5). 675–684.
- Naqvi, A., Fatima, K., Mohammad, T., Fatima, U., Singh, I. K., Singh, A., Atif, S. M., Hariprasad, G., Hasan, G. M., & Hassan, M. I. (2020). Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach. *Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease*. 1866 (10)
- Neldi V, & Suharjono. 2020. Remdesivir: Mechanism and Effectiveness for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Pharmaceutical Sciences and Research (PSR)*
- Nemmar A, Al-Salam S, Zia S, Marzouqi F, Al-Dhaheri A, Subramaniyan D. 2011. Contrasting actions of diesel exhaust particles on the pulmonary and



- cardiovascular systems and the effects of thymoquinone. *Br J Pharmacol.* 164 (7):1871–1882
- Nickavar B, Mojab F, Javidnia K, Amoli MA. 2003. Komposisi kimiawi dari minyak tetap dan minyak atsiri *Nigella sativa* L. dari Iran. *Z Naturforsch C.* 58: 629–631.
- Nugrahaningsih dan Purnomo. 2020. Chloroquine and hydroxychloroquine for COVID-19 treatment. *J Med Sci.* 52 (3)
- Ohkubo, S.; Dalla Via, L.; Grancara, S.; Kanamori, Y.; García-Argáez, A.N.; Canettieri, G.; Arcari, P.; Toninello, A.; Agostinelli, E. 2018. The antioxidant, aged garlic extract, exerts cytotoxic effects on wild-type and multidrug-resistant human cancer cells by altering mitochondrial permeability. *Int. J. Oncol.* 53 1257–1268
- Onifade AA, Jewell AP, Adedeji WA. 2013. *Nigella sativa* concoction induced sustained seroreversion in HIV patient. *Afr J Tradit Complement Altern Med.* 10(5): 332–335
- Oudit, G. Y. et al. 2009. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *European Journal of Clinical Investigation.* 39 (7): 618-25
- Pachetti M, Marini B, Benedetti F, Giudici F, Mauro E, Storici P, Masciovecchio C, Angeletti S, Ciccozzi M, Gallo RC, Zella D. 2020. Emerging SARS-CoV-2 mutation hot spots include a novel RNA-dependent-RNA polymerase variant. *Journal of Translational Medicine.* 18:1-9.
- Pahan P, Pahan K. 2020. Smooth or risky revisit of an old malaria drug for COVID-19?. *J Neuroimmune Pharmacol.* 19
- Palupi, d. a., Salwa, R., Annis, R., Endra, P. 2020. Perbandingan Aktivitas Anti Asma Antara Ekstrak Dan Minyak (*Nigella sativa* L.) Terhadap Histopatologi Epitel Bronkiolus Mencit Asma. *Jurnal Farmasi Sains dan Praktis (JFSP).* 6 (1): 67-75
- Pan, Y.; Zheng, Y.M.; Ho, W.S. 2018. Effect of quercetin glucosides from *Allium* extracts on HepG2, PC-3 and HT-29 cancer cell lines. *Oncol. Lett.* 15. 4657–4661
- Patrick, G. 2001. *Instant Notes in Medicinal Chemistry.* Oxford: BIOS Scientific Publisher
- Peng L, Liu A, Shen Y, Xu HZ, Yang SZ, Ying XZ. 2013. Efek antitumor dan anti-angiogenesis thymoquinone pada osteosarcoma melalui jalur NF- $\kappa$ B. *Rep Oncol.* 29 (2): 571–578
- Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. 2020. *Panduan Praktik Klinis Pneumonia 2019 n-CoV.* PDPI: Jakarta
- Plengsuriyakarn T, Na-Bangchang K. 2020. Preclinical Toxicology and Anticholangiocarcinoma Activity of Oral Formulation of Standardized Extract of *Zingiber Officinale.* *Planta Med.* 86(2):104-112
- Plengsuriyakarn T, Viyanant V, Eursitthichai V, Tesana S, Chaijaroenkul W, Itharat A, Na-Bangchang K. 2012. Cytotoxicity, toxicity, and anticancer activity of *Zingiber officinale* Roscoe against cholangiocarcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev.* 13(9)
- Prajapati S, Sharma M, Kumar A, Gupta P, Narasimha Kumar GV. 2020. An update on novel COVID-19 pandemic: a battle between humans and virus. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 24:5819–29.
- Prasad SK, Pradeep S, Shimavallu C, Kollur SP, Syed A, Marraiki N, Egbuna C, Gaman MA, Kosakowska O, Cho WC, Patrick-Iwuanyanwu KC, Ortega Castro J, Frau J, Flores-Holguín N, Glossman-Mitnik D. 2021. Evaluation of *Annona muricata* Acetogenins as Potential Anti-SARS-CoV-2 Agents Through Computational Approaches. *Front Chem.* 8:624716.
- Pratama A.A, dkk. 2017. Docking Molekuler Senyawa 5,5'-dibromometilsesamin. *Majalah Farmasi dan Farmakologi.* Vol 21 (3)
- Purwaniati dan Aiyi, A. 2020. Target Kerja Obat Antivirus COVID-19: Review. *Jurnal Farmagazine.* VII (2)
- R.J.A. Goodwin, J. Bunch, D.F. McGinnity. 2017. Mass Spectrometry Imaging in Oncology Drug Discovery. *Advances in Cancer Research.* Academic Press. Vol 134. 133-171

- Rachmania, R. A., Supandi, dan Cristina, F. A. D. 2016. Analisis Penambatan Molekul Senyawa Flavonoid Buah Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa*) pada Reseptor Glukosidase sebagai Antidiabetes. *Pharmacy*. 13(2): 329-251.
- Reiter, J., Levina, N., van der Linden, M., Gruhlke, M., Martin, C., & Slusarenko, A. J. 2017. Diallylthiosulfinate (Allicin), a Volatile Antimicrobial from Garlic (*Allium sativum*), Kills Human Lung Pathogenic Bacteria, Including MDR Strains, as a Vapor. *Molecules (Basel, Switzerland)*. 22(10): 1711.
- Rismanbaf A, Zarei S. 2020. Liver and kidney injuries in COVID-19 and their effects on drug therapy; A letter to editor. *Arch Acad Emerg Med*. 8(1):e17.
- Rouf, R., Uddin, S. J., Sarker, D. K., Islam, M. T., Ali, E. S., Shilpi, J. A., et al. 2020. Antiviral potential of garlic (*Allium sativum*) and its organosulfur compounds: a systematic update of pre-clinical and clinical data. *Trends Food Sci*. 104. 219–234.
- Salim, B and Missoum, N. 2020. Identification of Compounds from *Nigella Sativa* as New Potential Inhibitors of 2019 Novel Coronavirus (Covid-19): Molecular Docking Study. *ChemRxiv*. Preprint.
- Satarker, S., Tejas, A., Madhuparne, B., Vignesh, B., Shagun D., Tushar, A., & Madhavan, N. 2020. Hydroxychloroquine in COVID-19: Potential Mechanism of Action Against SARS-CoV-2. *Current Pharmacology Reports*. 6:203–211
- Seadawy MG, Gad AF, Elhoseny MF, et al. 2020. In vitro: natural compounds (Thymol, Carvacrol, Hesperidine, and Thymoquinone) against Sars-Cov2 strain isolated from Egyptian patients. *bioRxiv*.
- Setiawan, H dan Mohamad, I. 2017. Kajian Pendekatan Penempatan Ligan pada Protein Menggunakan Algoritma Genetika. *Jurnal Sains dan Seni ITS*. 6 (2)
- Shang, A., Cao, S.Y., Xu, X.Y., Gan, R.Y., Tang, G.Y., Corke, H., Mavumengwana, V., Li, H.B. 2019. Bioactive compounds and biological functions of garlic (*Allium sativum* L.). *Foods*. 8: 246
- Shang, J., Yushun W., Chuming L., Gang Y., Qibin G., Ashley A., and Fang Li. 2020. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *PNAS*. 117 (21): 11727–11734
- Shaterzadeh-Yazdi, H., Noorbakhsh, M., Samarghandian, S., Farkhondeh, T., 2018. An overview on renoprotective effects of Thymoquinone. *Kidney Dis*. 4: 74–82.
- Shojai, T. M., Langeroudi, A. G., Karimi, V., Barin, A., Sadri, N. 2016. The effect of *Allium sativum* (Garlic) extract on infectious bronchitis virus in specific pathogen free embryonic egg. *Avicenna Journal of Phytomedicine*. 6(4):267–458
- Singh AK, Singh A, Singh R, Misra A. 2020. Remdesivir in COVID-19: A critical review of pharmacology, pre-clinical and clinical studies. *Diabetes Metab Syndr*. 14 (4): 641-648.
- Singh, V.K and Dinesh, S. 2008. Pharmacological Effect of Garlic (*Allium sativum* L.). *Annual Review of Biomedical Sciences*. 10: 6-26
- Singhal, Tanu. 2020. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *The Indian Journal of Pediatrics*. 87(4):281–286
- Sisay, M. 2020. Available evidence and ongoing clinical trials of remdesivir: Could it be a promising therapeutic option for COVID-19. *Frontiers in Pharmacology*. 11: 791.
- Sobolewska, D.; Michalska, K.; Podolak, I.; Grabowska, K. 2016. Steroidal saponins from the genus *Allium*. *Phytochem. Rev*. 15. 1–35
- Song W, Gui M, Wang X, Xiang Y. 2018. Cryo-EM structure of the SARS coronavirus spike glycoprotein in complex with its host cell receptor ACE2. *PLoS Pathog*. 14(8)
- Srinivasan, K., 2018. Cumin (*Cuminum cyminum*) and black cumin (*Nigella sativa*) seeds: traditional uses, chemical constituents, and nutraceutical effects. *Food Qual*. Vol 2: 1–16.
- Subissi, L. et al. 2014. One severe acute respiratory syndrome coronavirus protein complex integrates processive RNA polymerase and exonuclease activities. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*.
- Sumardjo, D. 2008. *Pengantar Kimia Buku Panduan Kuliah Mahasiswa Kedokteran*. Penerbit Buku Kedokteran EGC: Jakarta

- Sutrisna, EM. 2016. *Herbal Medicine: Suatu Tinjauan Farmakologis*. Jakarta: UMM Press Surakarta
- Syahputra, G., L. Ambarsari, dan T. Sumaryada. 2014. Simulasi Docking Kurkumin Etanol, Bisdemetoksi Kurkumin dan Analoginya sebagai Inhibitor Enzim 12-Lipoksigenase. *Jurnal Biofisika*. 10(1).
- Tayman C, Cekmez F, Kafa IM, Canpolat FE, Cetinkaya M, Uysal S. 2012. Beneficial effects of *Nigella sativa* oil on intestinal damage in necrotizing enterocolitis. *J Invest Surg*. 25(5):286–294
- Thuy, B., *et al.* 2020. Investigation into SARS-CoV-2 Resistance of Compounds in Garlic Essential Oil. *ACS Omega*. 5: 8312–8320
- Țigu, A. B., Moldovan, C. S., Toma, V. A., Farcaș, A. D., Moț, A. C., Jurj, A., Fischer-Fodor, E., Mircea, C., & Pârvu, M. 2021. Phytochemical Analysis and In Vitro Effects of *Allium fistulosum* L. and *Allium sativum* L. Extracts on Human Normal and Tumor Cell Lines: A Comparative Study. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 26(3), 574.
- Tikellis, C & Thomas, M. 2012. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) is a key modulator of the renin angiotensin system in health and disease. *Int. J. Pept*.
- Tiku, A. R. 2018. Antimicrobial Compounds and Their Role in Plant Defense. *Molecular Aspects of Plant-Pathogen Interaction*. 283–307.
- Ulasli M, Gurses SA, Bayraktar R, *et al.* 2014. The effects of *Nigella sativa* (Ns), *Anthemis hyalina* (Ah) and *Citrus sinensis* (Cs) extracts on the replication of coronavirus and the expression of TRP genes family. *Mol Biol Rep*. 41(3):1703–1711.
- Utomo, Rohmad., Ikawati, Muthi., Meiyanto, Edy. 2020. Revealing the Potency of Citrus and Galangal Constituents to Halt SARS-CoV-2 Infection. *preprints*
- Vaghela, J, H., Vishalkumar, K, V., Bhargav, M.P. 2020. Bronchodilatory effect of *Zingiber officinale* Roscoe (ginger) in guinea pigs. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research* April. 19 (4): 845-849
- Varshney, R. and Budoff, M.J. 2016. Garlic and Heart Disease. *J. Nutr*. 146: 416S–421S.
- Walls, A. C. *et al.* 2020. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*.
- Wan DY, Luo XY, Dong W, Zhang ZW. 2020. Current practice and potential strategy in diagnosing COVID-19. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 24:4548–53
- Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, *et al.* 2020. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Research*. 30:269–71.
- Wang, L., Jiao, H., Zhao, J., Wang, X., Sun, S., Lin, H. 2017. Allicin Alleviates Reticuloendotheliosis Virus-Induced Immunosuppression via ERK/Mitogen-Activated Protein Kinase Pathway in Specific Pathogen-Free Chickens. *Frontiers in Immunology*. 8:1856–1869.
- Widianti, Tri. 2013. Docking dan Modifikasi Struktur Senyawa Baru Turunan Senyawa Baru Tanaman Paracetamol. *Berkala Ilmiah Kimia Farmasi*. 2(1).
- World Health Organization. 2020. Naming the Coronavirus Disease (COVID-19) and the Virus that causes it. World Health Organization
- Xu, Jiuyang, Wenxu Jiaa, Pengfei Wang, Senyan Zhang, Xuanling Shi, Xinquan Wang and Linqi Zhang. 2019. Antibodies and vaccines against Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Emerging Microbes & Infections*. 8
- Yang Jinsun, Simon J. L. Petitjean, Melanie Koehler, Qingrong Zhang, Andra C. Dumitru, Wenzhang Chen, Sylvie Derclaye, Stéphane P. Vincent, Patrice Soumillion & David Alsteens. 2020. Molecular interaction and inhibition of SARS-CoV-2 binding to the ACE2 receptor. *Nature Communication*. 11
- Yin W, Mao C, *et al.* 2020. Structural basis for inhibition of the *RNA-dependent RNA polymerase* from SARS-CoV-2 by remdesivir. *Science*. 368(6498):1499-1504.
- Yin, W., Mao, C., Luan, X., Shen, D. D., Shen, Q., Su, H., Wang, X., Zhou, F., Zhao, W., Gao, M., Chang, S., Xie, Y. C., Tian, G., Jiang, H. W., Tao, S. C., Shen, J., Jiang,

- Y., Jiang, H., Xu, Y., Zhang, S., ... Xu, H. E. 2020. Structural basis for inhibition of the *RNA-dependent RNA polymerase* from SARS-CoV-2 by remdesivir. *Science (New York, N.Y.)*. 368(6498): 1499-1504.
- Yogasundaram H, Putko BN, Tien J, Paterson DI, Cujec B, Ringrose J, et al. 2014. Hydroxychloroquine-induced cardiomyopathy: Case report, pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Can J Cardiol*. 30 (12):1706–15.
- Yuliana. 2020. Corona virus diseases (Covid-19): Sebuah Tinjauan Literatur. *Wellness and Health Magazine*. 2 (1): 187-192
- Yusuf IH, Sharma S, Luqmani R, Downes SM. 2017. Hydroxychloroquine retinopathy. *Eye (Lond)*. 31(6): 828–45
- Zafeer MF, Waseem M, Chaudhary S, Parvez S. 2012. Cadmium-induced hepatotoxicity and its abrogation by thymoquinone. *J Biochem Mol Toxicol*. 26(5): 199–205
- Zhai, B., Zhang, C., Sheng, Y., Zhao, C., He, X., Xu, W., Huang, K., Luo, Y. 2018. Hypoglycemic and hypolipidemic effect of S-allyl-cysteine sulfoxide (alliin) in DIO mice. *Sci. Rep.* 8: 3527
- Zhou D, Dai S-M, Tong Q. 2020. COVID-19: A recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. *J Antimicrob Chemother*.
- Zhou, P. et al. 2020. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature. Springer*. 579 (7798): 270±273.

## LAMPIRAN

Lampiran 1. Interaksi senyawa dari *Allium sativum* dengan protein RBD Spike glycoprotein – ACE2 (6m0j)

Kompleks	Interaksi	Jarak Interaksi	Jenis Ikatan	Kategori
Remdesivir – 6m0j	GLN493	3,33	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	TYR505	2,83	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	TYR505	4,53	Hydrophobic	Pi-Pi Stacked
	TYR449	5,05	Hydrophobic	Pi-Alkyl
	GLN493	1,06	Unfavorable	Unfavorable Bump
	TYR505	2,50	Unfavorable	Unfavorable Acceptor-Acceptor
<i>Dipropyl disulphide</i>	TYR495	5,02	Other	Pi-Sulfur
	TYR505	5,92	Other	Pi-Sulfur
	ARG403	4,44	Hydrophobic	Alkyl
	TYR495	4,66	Hydrophobic	Pi-Alkyl
	PHE497	4,74	Hydrophobic	Pi-Alkyl
(-)-Epicatechin	GLN493	3,36	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	GLN496	2,93	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	HIS34	1,97	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	TYR505	2,33	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	GLU35	1,40	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	HIS34	2,17	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond
	GLN493	2,76	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond
	GLN493	2,37	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond
	SER494	2,42	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond
	LYS353	3,68	Electrostatic	Pi-Cation
	SER494	2,82	Other	Pi-Lone Pair
	TYR495	5,76	Hydrophobic	Pi-Pi T-shaped
	ARG403	5,34	Hydrophobic	Pi-Alkyl
	GLN493	2,32	Unfavorable	Unfavorable Bump
	GLN493	1,35	Unfavorable	Unfavorable Bump
GLN493	2,13	Unfavorable	Unfavorable Bump	
GLN493	1,39	Unfavorable	Unfavorable Bump	
ASP38	2,58	Unfavorable	Unfavorable Donor-Donor	

Kompleks	Interaksi	Jarak Interaksi	Jenis Ikatan	Kategori
	ARG403	1,88	Unfavorable	Unfavorable Donor-Donor
<i>Allixin</i>	LYS353	2,76	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	TYR453	2,82	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	GLN496	2,96	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	GLU35	2,95	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond
	SER494	2,46	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond
	SER494	2,91	Other	Pi-Lone Pair
	HIS34	4,69	Hydrophobic	Pi-Alkyl
	HIS34	5,13	Hydrophobic	Pi-Alkyl
	TYR453	5,04	Hydrophobic	Pi-Alkyl
	TYR495	5,17	Hydrophobic	Pi-Alkyl
<i>4-Hydroxycinnamic acid</i>	GLN496	3,05	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	GLU37	2,29	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	TYR505	1,91	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	HIS34	3,23	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond
	GLU37	3,99	Electrostatic	Pi-Anion
	HIS34	5,21	Hydrophobic	Pi-Pi Stacked
<i>Geraniol</i>	TYR505	2,23	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	TYR505	2,64	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond
	TYR495	5,43	Hydrophobic	Pi-Alkyl
	TYR505	4,49	Hydrophobic	Pi-Alkyl
	GLN493	1,48	Unfavorable	Unfavorable Bump
	GLN493	1,66	Unfavorable	Unfavorable Bump
	GLN493	0,75	Unfavorable	Unfavorable Bump
	GLN493	0,97	Unfavorable	Unfavorable Bump
	GLN493	1,63	Unfavorable	Unfavorable Bump
	GLN493	0,91	Unfavorable	Unfavorable Bump
	GLN493	1,03	Unfavorable	Unfavorable Bump
	GLN493	2,00	Unfavorable	Unfavorable Bump
	GLN493	1,75	Unfavorable	Unfavorable Bump
	GLN493	1,37	Unfavorable	Unfavorable Bump
	GLN493	1,84	Unfavorable	Unfavorable Bump
GLN493	1,09	Unfavorable	Unfavorable Bump	

Kompleks	Interaksi	Jarak Interaksi	Jenis Ikatan	Kategori
	ASN501	2,22	Unfavorable	Unfavorable Donor-Donor
<i>Caffeic acid</i>	ARG403	2,83	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	GLY496	3,04	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	GLU37	2,17	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	TYR505	2,70	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	GLU37	2,27	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	TYR505	1,99	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	HIS34	3,29	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond
	HIS34	5,24	Hydrophobic	Pi-Pi Stacked
<i>(Z)-Ajoene</i>	LYS353	2,77	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	ARG403	3,31	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	GLY496	2,72	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	PHE497	2,83	Hydrophobic	Pi-Sigma
	TYR505	4,66	Other	Pi-Sulfur
	TYR495	5,30	Other	Pi-Sulfur
	TYR505	5,32	Other	Pi-Sulfur
	ARG403	5,12	Hydrophobic	Alkyl
TYR495	4,92	Hydrophobic	Pi-Alkyl	

Lampiran 2. Interaksi senyawa dari *Nigella sativa* dengan protein RBD Spike glycoprotein – ACE2 (6m0j)

Kompleks	Interaksi	Jarak Interaksi	Jenis Ikatan	Kategori
<i>Thymoquinone</i>	LYS353	2,75	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	ARG403	2,58	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	GLY496	2,74	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	ARG403	5,13	Hydrophobic	Alkyl
	HIS34	4,28	Hydrophobic	Pi-Alkyl
	TYR495	5,27	Hydrophobic	Pi-Alkyl
	PHE497	4,99	Hydrophobic	Pi-Alkyl

<i>Diisopropyl disulfide</i>	TYR453	3,61	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	GLY496	3,43	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	TYR495	5,03	Other	Pi-Sulfur
	HIS34	5,53	Other	Pi-Sulfur
	ARG403	4,49	Hydrophobic	Alkyl
	TYR495	4,76	Hydrophobic	Pi-Alkyl
	PHE497	5,20	Hydrophobic	Pi-Alkyl
	TYR505	5,49	Hydrophobic	Pi-Alkyl
<i>Butyl propyl disulfide</i>	ARG403	3,74	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	TYR453	3,74	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	TYR453	5,26	Other	Pi-Sulfur
	TYR495	5,21	Other	Pi-Sulfur
	ARG403	4,58	Hydrophobic	Alkyl
	TYR495	4,70	Hydrophobic	Pi-Alkyl
	PHE497	4,81	Hydrophobic	Pi-Alkyl
<i>Nigellidine</i>	GLU35	1,50	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	HIS34	2,98	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond
	LYS353	3,57	Hydrogen Bond;Electrostatic	Pi-Cation;Pi-Donor Hydrogen Bond
	TYR495	5,56	Hydrophobic	Pi-Pi T-shaped
	ARG403	3,90	Hydrophobic	Alkyl
	HIS34	4,46	Hydrophobic	Pi-Alkyl
	PHE497	4,68	Hydrophobic	Pi-Alkyl
	TYR505	4,55	Hydrophobic	Pi-Alkyl
	ARG403	5,33	Hydrophobic	Pi-Alkyl
	GLN493	2,27	Unfavorable	Unfavorable Bump
	GLN493	1,01	Unfavorable	Unfavorable Bump
	GLN493	1,86	Unfavorable	Unfavorable Bump
GLN493	0,40	Unfavorable	Unfavorable Bump	
GLN493	1,56	Unfavorable	Unfavorable Bump	



GLN493	1,52	Unfavorable	Unfavorable Bump
GLN493	1,36	Unfavorable	Unfavorable Bump
GLN493	1,69	Unfavorable	Unfavorable Bump
GLN493	1,29	Unfavorable	Unfavorable Bump
GLN493	0,87	Unfavorable	Unfavorable Bump

Lampiran 3. Interaksi senyawa dari *Zingiber officinale* dengan protein RBD Spike glycoprotein – ACE2 (6m0j)

Kompleks	Interaksi	Jarak Interaksi	Jenis Ikatan	Kategori
<i>Nerol</i>	TYR505	2,51	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	TYR505	2,42	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond
	HIS34	5,33	Hydrophobic	Pi-Alkyl
	TYR453	4,86	Hydrophobic	Pi-Alkyl
	TYR495	4,20	Hydrophobic	Pi-Alkyl
	TYR505	5,19	Hydrophobic	Pi-Alkyl
	GLN493	1,99	Unfavorable	Unfavorable Bump
	GLN493	1,89	Unfavorable	Unfavorable Bump
	GLN493	1,73	Unfavorable	Unfavorable Bump
	GLN493	2,27	Unfavorable	Unfavorable Bump
	GLN493	1,36	Unfavorable	Unfavorable Bump
	GLN493	1,29	Unfavorable	Unfavorable Bump
	GLN493	1,13	Unfavorable	Unfavorable Bump
	GLN493	1,19	Unfavorable	Unfavorable Bump
	GLN493	1,79	Unfavorable	Unfavorable Bump
ASN501	2,38	Unfavorable	Unfavorable Donor-Donor	
<i>Bisdemethoxycurcumin</i>	TYR453	3,02	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	SER494	2,69	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	GLY496	1,75	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	HIS34	2,77	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond
	LYS353	3,69	Hydrogen Bond; Electrostatic	Pi-Cation; Pi-Donor Hydrogen Bond
	LYS353	5,14	Hydrophobic	Pi-Alkyl
	ARG403	4,74	Hydrophobic	Pi-Alkyl
GLN493	2,34	Unfavorable	Unfavorable Bump	

Kompleks	Interaksi	Jarak Interaksi	Jenis Ikatan	Kategori
	GLN493	1,65	Unfavorable	Unfavorable Bump
	GLN493	2,22	Unfavorable	Unfavorable Bump
	GLN493	1,57	Unfavorable	Unfavorable Bump
	GLN493	1,92	Unfavorable	Unfavorable Bump
	GLN493	1,53	Unfavorable	Unfavorable Bump
	TYR505	1,52	Unfavorable	Unfavorable Bump
	<i>[4]-Gingerdiol 3,5-diacetate</i>	TYR453	2,64	Hydrogen Bond
ASN501		2,72	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
GLU35		1,78	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
HIS34		3,52	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond
ARG403		3,43	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond
:10:H26 - :10:O6		2,44	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond
ASP38		3,60	Electrostatic	Pi-Anion
GLN493		3,43	Hydrogen Bond	Pi-Donor Hydrogen Bond
TYR449		5,28	Hydrophobic	Pi-Alkyl
TYR505		5,13	Hydrophobic	Pi-Alkyl
:10:H1 - :10:H19		1,06	Unfavorable	Unfavorable Bump
GLY496		2,63	Unfavorable	Unfavorable Acceptor-Acceptor
<i>Zerumbone</i>		ARG403	4,06	Hydrophobic
	LYS353	4,29	Hydrophobic	Alkyl
	HIS334	4,62	Hydrophobic	Pi-Alkyl
	TYR453	5,06	Hydrophobic	Pi-Alkyl
	TYR495	4,02	Hydrophobic	Pi-Alkyl
	PHE497	3,89	Hydrophobic	Pi-Alkyl
	TYR505	5,29	Hydrophobic	Pi-Alkyl
	TYR505	4,65	Hydrophobic	Pi-Alkyl
	GLN493	1,80	Unfavorable	Unfavorable Bump
	GLN493	1,56	Unfavorable	Unfavorable Bump
	GLN493	1,74	Unfavorable	Unfavorable Bump

Lampiran 4. Interaksi senyawa dari *Allium sativum* dengan protein RdRp (7BV2)

Kompleks	Interaksi	Jarak Interaksi	Jenis Ikatan	Kategori
Remdesivir	SER549	2,72	Hydrogen	Conventional Hydrogen

Kompleks	Interaksi	Jarak Interaksi	Jenis Ikatan	Kategori
			Bond	Bond
	ALA550	3,07	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	HIS439	2,62	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	SER814	2,92	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond
	:10:H4 - :10:O7	2,91	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond
	SER814	2,49	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond
	ASP760	3,82	Electrostatic	Pi-Anion
	:10:H12 - :10	2,47	Hydrophobic	Pi-Sigma
	ALA547	4,77	Hydrophobic	Pi-Alkyl
<i>Dipropyl disulphide</i>	ARG555	3,79	Hydrophobic	Alkyl
	ARG553	2,84	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	ARG553	2,91	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	ARG555	3,08	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	ASP760	2,71	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	THR680	1,97	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
<i>Epicatechin</i>	ARG555	4,41	Electrostatic	Pi-Cation
	ASP623	4,26	Electrostatic	Pi-Anion
	ARG555	3,52	Hydrogen Bond	Pi-Donor Hydrogen Bond
	ASP623	3,13	Hydrophobic	Pi-Sigma
	CYS622	5,61	Other	Pi-Sulfur
	CYS622	4,90	Hydrophobic	Amide-Pi Stacked
	CYS622	5,16	Hydrophobic	Alkyl
	ARG555	5,18	Hydrophobic	Pi-Alkyl
	ASN691	2,27	Unfavorable	Unfavorable Donor-Donor
	ARG555	3,33	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	ASN691	2,71	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
<i>Allixin</i>	THR680	1,96	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	ASP623	1,91	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond
	ASP623	4,57	Electrostatic	Pi-Anion
	ASP623	3,85	Hydrophobic	Pi-Sigma

Kompleks	Interaksi	Jarak Interaksi	Jenis Ikatan	Kategori
	CYS622	5,70	Other	Pi-Sulfur
<i>4-Hydroxycinnamic acid</i>	SER682	3,01	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	SER759	2,30	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	ASP623	2,08	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	ARG555	4,44	Electrostatic	Pi-Cation
	ASN691	2,09	Unfavorable	Unfavorable Donor-Donor
<i>Geraniol</i>	THR556	1,71	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	THR556	3,05	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond
	ASP623	2,93	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond
	ALA688	4,19	Hydrophobic	Alkyl
<i>Caffeic acid</i>	ALA558	3,38	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	SER682	3,18	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	ASN691	2,60	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	ASN691	3,05	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	THR680	1,67	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	THR556	1,80	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	ASP623	4,48	Electrostatic	Pi-Anion
<i>(Z)-Ajoene</i>	ARG555	3,70	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	ALA688	2,74	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	THR687	2,83	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond
	CYS622	4,02	Hydrophobic	Alkyl

Lampiran 5. Interaksi senyawa dari *Nigella sativa* dengan protein RdRp (7BV2)

Kompleks	Interaksi	Jarak Interaksi	Jenis Ikatan	Kategori
<i>Thymoquinone</i>	SER682	3,77	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond
	ARG555	3,97	Electrostatic	Pi-Cation
	ASP623	3,24	Electrostatic	Pi-Anion
	ARG555	3,62	Hydrophobic	Alkyl
	ARG555	5,38	Hydrophobic	Pi-Alkyl

Kompleks	Interaksi	Jarak Interaksi	Jenis Ikatan	Kategori
<i>Diisopropyl disulphide</i>	-			
<i>Butyl propyl dsulfide</i>	SER682	3,10	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	ARG555	4,64	Hydrophobic	Alkyl
<i>Nigellidine</i>	ASP760	2,21	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	ARG555	3,34	Electrostatic	Pi-Cation
	ASP623	3,39	Electrostatic	Pi-Anion
	ARG555	3,56	Hydrophobic	Alkyl
	ARG555	4,70	Hydrophobic	Pi-Alkyl
	CYS622	5,26	Hydrophobic	Pi-Alkyl

Lampiran 6. Interaksi senyawa dari *Zingiber officinale* dengan protein RdRp (7BV2)

Kompleks	Interaksi	Jarak Interaksi	Jenis Ikatan	Kategori
<i>Nerol</i>	SER814	3,12	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	ASP761	1,64	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	LEU758	4,50	Hydrophobic	Alkyl
	LEU758	4,85	Hydrophobic	Alkyl
	CYS813	3,64	Hydrophobic	Alkyl
<i>Bisdemethoxy curcumin</i>	ARG553	2,73	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	ARG624	2,80	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	THR680	2,74	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	ASN691	3,12	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	ASN691	3,39	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	THR556	1,93	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	THR556	2,16	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	ARG555	4,10	Electrostatic	Pi-Cation
	ARG555	3,91	Electrostatic	Pi-Cation
	ASP623	3,32	Electrostatic	Pi-Anion
ARG555	3,76	Hydrogen Bond	Pi-Donor Hydrogen Bond	
<i>[4]-Gingerdiol 3,5-diacetate</i>	ARG555	3,03	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	THR68	3,20	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond

Kompleks	Interaksi	Jarak Interaksi	Jenis Ikatan	Kategori
	THR687	3,10	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	SER682	2,05	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	ALA687	2,65	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond
	THR687	3,47	Hydrophobic	Pi-Sigma
	ALA688	4,84	Hydrophobic	Alkyl
	ALA688	3,62	Hydrophobic	Alkyl
	TYR689	4,87	Hydrophobic	Pi-Alkyl
	ALA688	4,35	Hydrophobic	Pi-Alkyl
<i>Zerumbone</i>	THR680	2,98	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	ALA688	3,74	Hydrophobic	Alkyl

Lampiran 7. Interaksi senyawa dari *Allium sativum* dengan protein RdRp (7BV2) varian

Kompleks	Interaksi	Jarak Interaksi	Jenis Ikatan	Kategori
	ARG475	3,19	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	ARG475	3,05	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	TYR539	3,32	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	ASP543	1,83	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	ASP543	2,61	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond
Remdesivir	TYR539	2,91	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond
	ASP680	2,57	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond
	:10:H10 - :10	2,36	Hydrogen Bond	Pi-Donor Hydrogen Bond
	:10 - :10	5,21	Hydrophobic	Pi-Pi T-shaped
	ARG473	1,81	Unfavorable	Unfavorable Donor-Donor
	ASP680	2,67	Unfavorable	Unfavorable Acceptor-Acceptor
<i>Dipropyl disulphide</i>	ARG473	4,62	Hydrophobic	Alkyl
	ARG475	4,33	Hydrophobic	Alkyl
	ASP611	2,72	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
<i>Epicatechin</i>	THR476	1,83	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	TYR376	1,96	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond

Kompleks	Interaksi	Jarak Interaksi	Jenis Ikatan	Kategori
	ASP680	2,56	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	SER602	3,61	Hydrogen Bond	Pi-Donor Hydrogen Bond
	SER602	3,89	Hydrogen Bond	Pi-Donor Hydrogen Bond
	ALA478	3,77	Hydrophobic	Pi-Sigma
	MET462	4,74	Other	Pi-Sulfur
<i>Allixin</i>	SER469	2,93	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	ARG473	2,09	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	ILE468	3,04	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond
	LYS465	5,30	Hydrophobic	Alkyl
	ALA467	4,35	Hydrophobic	Alkyl
	ALA467	3,28	Hydrophobic	Alkyl
	ARG475	3,87	Hydrophobic	Alkyl
	VAL330	4,72	Hydrophobic	Alkyl
	ALA467	4,67	Hydrophobic	Pi-Alkyl
	ARG475	4,45	Hydrophobic	Pi-Alkyl
<i>4-Hydroxycinnamic acid</i>	PHE362	3,03	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	ARG475	1,63	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	ALA467	1,77	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	PHE361	3,16	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond
	ARG475	3,50	Hydrogen Bond	Pi-Donor Hydrogen Bond
	VAL330	4,72	Hydrophobic	Pi-Alkyl
	ALA474	4,37	Hydrophobic	Pi-Alkyl
	ARG475	5,43	Hydrophobic	Pi-Alkyl
	LYS465	2,65	Unfavorable	Unfavorable Donor-Donor
<i>Geraniol</i>	ARG475	1,94	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	SER469	3,79	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond
	PHE362	2,84	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond
	LYS465	5,46	Hydrophobic	Alkyl
	ALA467	4,62	Hydrophobic	Alkyl
	ALA467	3,54	Hydrophobic	Alkyl
	ALA474	4,10	Hydrophobic	Alkyl
	ARG475	5,10	Hydrophobic	Alkyl

Kompleks	Interaksi	Jarak Interaksi	Jenis Ikatan	Kategori
	VAL330	4,14	Hydrophobic	Alkyl
	ARG475	3,72	Hydrophobic	Alkyl
<i>Caffeic acid</i>	ALA467	3,12	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	SER469	3,14	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	LYS465	2,20	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	PHE362	1,77	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	ALA467	5,14	Hydrophobic	Pi-Alkyl
	ARG473	2,27	Unfavorable	Unfavorable Donor-Donor
<i>(Z)-Ajoene</i>	ARG475	3,41	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	THR600	3,29	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	ASN611	2,59	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	ALA478	3,94	Hydrophobic	Alkyl

Lampiran 8. Interaksi senyawa dari *Nigella sativa* dengan protein RdRp (7BV2) varian

Kompleks	Interaksi	Jarak Interaksi	Jenis Ikatan	Kategori
<i>Thymoquinone</i>	VAL330	4,30	Hydrophobic	Alkyl
	ARG475	4,52	Hydrophobic	Alkyl
	ALA467	4,41	Hydrophobic	Pi-Alkyl
	ARG475	5,02	Hydrophobic	Pi-Alkyl
	ARG473	3,06	Other	Sulfur-X
<i>Diisopropyl disulphide</i>	ALA467	3,49	Hydrophobic	Alkyl
	LYS465	4,94	Hydrophobic	Alkyl
	ARG475	4,30	Hydrophobic	Alkyl
	ALA467A	4,05	Hydrophobic	Alkyl
<i>Butyl propyl disulphide</i>	ALA474	4,33	Hydrophobic	Alkyl
	ARG475	4,19	Hydrophobic	Alkyl
	ARG473	4,15	Hydrophobic	Alkyl
	ARG475	4,39	Hydrophobic	Alkyl
	LYS465	1,87	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
<i>Nigellidine</i>	ARG473	1,93	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond
	SER469	2,38	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond
	LYS471	3,95	Hydrophobic	Alkyl
	ARG473	4,47	Hydrophobic	Alkyl
	ALA467	4,94	Hydrophobic	Pi-Alkyl



Kompleks	Interaksi	Jarak Interaksi	Jenis Ikatan	Kategori
	ALA467	4,46	Hydrophobic	Pi-Alkyl
	ARG475	4,60	Hydrophobic	Pi-Alkyl

Lampiran 9. Interaksi senyawa dari *Zingiber officinale* dengan protein RdRp (7BV2) varian

Kompleks	Interaksi	Jarak Interaksi	Jenis Ikatan	Kategori
<i>Nerol</i>	PHE362	1,75	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	ALA467	5,01	Hydrophobic	Alkyl
	ALA467	3,47	Hydrophobic	Alkyl
	ALA467	4,39	Hydrophobic	Alkyl
	ARG475	5,39	Hydrophobic	Alkyl
	LYS465	4,71	Hydrophobic	Alkyl
	PHE362	5,22	Hydrophobic	Pi-Alkyl
<i>Bisdemethoxy curcumin</i>	THR600	3,16	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	ASN611	3,09	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	ASN611	2,62	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	THR476	1,72	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	ASP543	3,62	Electrostatic	Pi-Anion
	ASP543	3,91	Electrostatic	Pi-Anion
	CYS542	3,78	Hydrogen Bond	Pi-Donor Hydrogen Bond
	SER602	4,14	Hydrogen Bond	Pi-Donor Hydrogen Bond
	MET462	5,69	Other	Pi-Sulfur
	ALA478	5,27	Hydrophobic	Pi-Alkyl
CYS542A	5,26	Hydrophobic	Pi-Alkyl	
<i>[4]-Gingerdiol 3,5-diacetate</i>	ARG475	2,76	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	SER679	2,71	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	ALA605	1,71	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	SER602	3,05	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond
	THR606	5,36	Hydrophobic	Amide-Pi Stacked
	ALA608	3,30	Hydrophobic	Alkyl
	TYR609	4,09	Hydrophobic	Pi-Alkyl
	ALA608	4,86	Hydrophobic	Pi-Alkyl
<i>Zerumbone</i>	-			

Keterangan: warna kuning menunjukkan residu kunci yang sama dengan kontrol.



KEMENTERIAN AGAMA  
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG  
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI  
PROGRAM STUDI BIOLOGI  
Jl. Gajayana No. 50 Malang 65144 Telp (0341) 558933, Fax. (0341) 558933

**KARTU KONSULTASI SKRIPSI**

Nama : Utamimma Mala Favourita  
NIM : 17620116  
Program Studi : S1 Biologi  
Semester : Genap TA 2020/2021  
Pembimbing : Didik Wahyudi, M. Si  
Judul Skripsi : Potensi Penghambatan Senyawa Bioaktif *Allium Sativum*, *Nigella Sativa* dan *Zingiber Officinale* terhadap SARS-COV-2 Melalui *InSilico*

No	Tanggal	Uraian Materi Konsultasi	Ttd. Pembimbing
1.	10/02/2021	Bimbingan metode	[Signature]
2.	11/02/2021	Mengajukan proposal	[Signature]
3.	16/02/2021	Bimbingan latar belakang	[Signature]
4.	22/02/2021	Bimbingan BAB I, II, III	[Signature]
5.	05/03/2021	Revisi metode	[Signature]
6.	15/03/2021	ACC naskah proposal skripsi	[Signature]
7.	7/05/2021	Bimbingan senyawa yang digunakan	[Signature]
8.	21/05/2021	Progress report	[Signature]
9.	30/06/2021	Bimbingan MD	[Signature]
10.	27/08/2021	Bimbingan BAB IV	[Signature]
11.	22/09/2021	Konsultasi webserver untuk skringing	[Signature]
12.	22/11/2021	Revisi BAB IV	[Signature]
13.	29/11/2021	Bimbingan BAB IV	[Signature]
14.	6/12/2021	Revisi BAB IV	[Signature]
15.	7/12/2021	ACC Naskah skripsi	[Signature]
16.			

Pembimbing Skripsi,

[Signature]  
Didik Wahyudi, M. Si  
NIP. 198601022018011001

Malang, 07 Desember 2021  
Ketua Program Studi,  
[Signature]  
Dr. Evika Sandi Savitri, M.P  
NIP. 197410182003122002



KEMENTERIAN AGAMA  
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG  
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI  
PROGRAM STUDI BIOLOGI  
Jl. Gajayana No. 50 Malang 65144 Telp (0341) 558933, Fax. (0341) 558933

**KARTU KONSULTASI SKRIPSI**

Nama : Utamimma Mala Favourita  
NIM : 17620116  
Program Studi : S1 Biologi  
Semester : Genap TA 2020/2021  
Pembimbing : Dr. M. Mukhlis Fahrudin, M. S. I  
Judul Skripsi : Potensi Penghambatan Senyawa Bioaktif *Allium Sativum*, *Nigella Sativa* dan *Zingiber Officinale* terhadap SARS-COV-2 Melalui *InSilico*

No	Tanggal	Uraian Materi Konsultasi	Ttd. Pembimbing
1.	14/02/2021	Bimbingan integrasi	
2.	14/02/2021	ACC naskah proposal skripsi	
3.	18/11/2021	Bimbingan integrasi BAB I-IV	
4.	29/11/2021	ACC naskah skripsi	
5.			
6.			
7.			
8.			
9.			
10.			

Pembimbing Skripsi,

M. Mukhlis Fahrudin, M. S. I  
NIP. 201402011409



Malang, 23 Desember 2021  
Ketua Program Studi,

Dr. Erika Sandi Savitri, M  
NIP. 19741018200312200



KEMENTERIAN AGAMA  
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG  
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI  
JURUSAN BIOLOGI

Jl. Gajayana No. 50 Malang 65144 Telp./ Faks. (0341) 558933  
Website: <http://biologi.uin-malang.ac.id> Email: [biologi@uin-malang.ac.id](mailto:biologi@uin-malang.ac.id)

Form Checklist Plagiasi

Nama : Utaminma Mala Favourita  
NIM : 17620116  
Judul : Potensi Penghambatan Senyawa Bioaktif *Allium Sativum*, *Nigella Sativa* dan *Zingiber Officinale* terhadap SARS-COV-2 Melalui *InSilico*

No	Tim Checkplagiasi	Skor Plagiasi	TTD
1	Tyas Nyonita Punjungsari, M. Sc	25 %	
2	Berry Fakhry Hanifa, M.Sc		
3	Bayu Agung Prahardika, M.Si		



Mengetahui, 7 Desember 2021

Ketua Program Studi Biologi

Dr. Evika Cahli Savitri, M. P

NIR. 19741018 200312 2 002