

**IDENTIFIKASI SENYAWA ANTIVIRUS SARS-COV-2 DARI EKSTRAK
ETANOL 96% DAUN JAMBU BIJI (*Psidium guajava*) DENGAN METODE
UPLC-MS/MS**

SKRIPSI

Oleh :

MUHAMMAD ZIDAN MUBAROK

NIM : 19930071



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG
2023**

HALAMAN JUDUL
IDENTIFIKASI SENYAWA ANTIVIRUS SARS-COV-2 DARI EKSTRAK
ETANOL 96% DAUN JAMBU BIJI (*Psidium guajava*) DENGAN METODE
UPLC-MS/MS

SKRIPSI

Diajukan Kepada :
Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan
Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang
Untuk Memenuhi Salah Satu Persyaratan dalam Memperoleh Gelar Sarjana
Farmasi (S. Farm)

PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG
2023

HALAMAN PENGESAHAN
IDENTIFIKASI SENYAWA ANTIVIRUS SARS-COV-2 DARI EKSTRAK
ETANOL 96% DAUN JAMBU BIJI (*Psidium guajava*) DENGAN METODE
UPLC-MS/MS

SKRIPSI

Oleh :

M. ZIDAN MUBAROK

NIM. 19930071

Telah Diperiksa dan Disetujui untuk Diuji Tanggal:

22 Mei 2023

Pembimbing I



Prof. Dr. apt. Roihatul Muti'ah, M.Kes
NIP. 19800203 200912 2 003

Pembimbing II



Apt. Tanaya Jati Dharma Dewi, S.Farm., M. Farm
NIP. 19900422 20191120 2 255

Mengetahui,

Ketua Program Studi Farmasi



Apt. Abdul Hakim, M. P. I., M. Farm
NIP. 19761214 200912 1 002

HALAMAN PERSETUJUAN
IDENTIFIKASI SENYAWA ANTIVIRUS SARS-COV-2 DARI EKSTRAK
ETANOL 96% DAUN JAMBU BIJI (*Psidium guajava*) DENGAN METODE
UPLC-MS/MS

SKRIPSI

Oleh :

M. ZIDAN MUBAROK

NIM. 19930071

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

Ketua Penguji : apt. Tanaya Jati Dharma Dewi, S.Farm., M. Farm
NIP. 19900422 20191120 2 255

Anggota Penguji 1. Dr. Begum Fauziyah, S.Si., M.Farm
NIP. 19830628 200912 2 004

2. Prof. Dr. apt. Roihatul Muti'ah, S.Farm., M.Kes
NIP. 19800203 200912 2 003

3. Muhammad Amiruddin, Lc., M.Pd.
NIP. 19780317 20180201 1 218

(.....)
(.....)
(.....)
(.....)

Mengetahui,

Ketua Program Studi Farmasi



Apt. Abdul Hakim, M. P. I., M. Farm

NIP. 19761214 200912 1 002

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : M. Zidan Mubarok
NIM : 19930071
Program Studi : Farmasi
Fakultas : Kedokteran dan Ilmu Kesehatan
Judul Penelitian : Identifikasi Senyawa Antivirus SARS-COV-2 dari Ekstrak Etanol 96% Daun Jambu Biji (*Psidium guajava*) dengan Metode UPLC-MS/MS

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa skripsi yang saya tuliskan benar-benar hasil karya saya sendiri, bukan tulisan atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai hasil tulisan atau pikiran saya sendiri, kecuali dengan mencantumkan sumber cuplikan pada daftar pustaka. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan skripsi ini hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Malang,

Yang membuat pernyataan,



M. Zidan Mubarok
NIM. 19930071

MOTTO

“Kesuksesan dapat diraih siapapun selama orang tersebut selalu berusaha serta bekerja keras dengan sabar dan memaksimalkan kemampuannya.”

“Kemudahan dalam berusaha dapat diraih diiringi dengan doa.”

LEMBAR PERSEMBAHAN

Alhamdulillahirobbil'aalamiin. Puji Syukur kehadiran Allah SWT. yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya serta sholawat yang selalu tercurahkan kepada Nabi Muhammad SAW. sehingga dapat melaksanakan pencarian ilmu dan dapat menyelesaikannya dengan baik.

Dengan rasa syukur yang mendalam, kupersembahkan karya tulis ini kepada :

1. Kedua orang tuaku, Bapak Sumain dan Ibu Lilik Ulwiyah yang senantiasa memberi dukungan, arahan dan motivasi yang terbaik dalam bentuk apapun, sehingga dapat menyelesaikan pendidikan dengan baik. Terimakasih telah mendampingi, mendukung, mendoakan, serta membimbing hingga saat ini.
2. Kakak perempuanku Suvatul Mardiyah dan suaminya M. Adib Ridlo Y.C. yang telah memberi arahan dunia perkuliahan. Serta keluarga besar lainnya yang juga selalu memberi support dan motivasi.
3. Ibu Prof. Dr. apt. Roihatul Muti'ah, S.Farm., M.Kes. dan Ibu apt. Tanaya Jati Dharma Dewi, S.Farm., M.Farm. selaku dosen pembimbing yang selalu memberikan arahan dan pengalaman sangat berharga. Serta kepada Ibu Dr. Begum Fauziyah, S.Si., M.Farm. selaku penguji dan Ustadz Muhammad Amiruddin, Lc., M.Pd. selaku penguji agama yang telah banyak memberikan masukan.
4. Bapak Yuwono, S.Sos selaku admin jurusan Farmasi yang selalu membantu mahasiswanya kapanpun saja selama menjalani proses perkuliahan.
5. Sahabat "Pandawa Lima", teman dari bangku SMA yang saling membantu, menemani, mengingatkan, menasehati, serta mendukung apapun yang menjadi pilihan masing-masing.
6. Teman – teman Farmasi UIN Maulana Malik Ibrahim Malang angkatan 2019 "COFACTOR" yang telah memberi banyak bantuan dan pengalaman selama menempuh perkuliahan,.
7. Teman – teman riset yang saling memberi bantuan, semangat, ilmu, pengalaman serta saling menguatkan satu sama lain.
8. Diriku sendiri yang berusaha melawan rasa malas dan berjuang menjalani kehidupan hingga sekarang.
9. Semua pihak yang telah membantu terselesaikannya skripsi ini yang tidak dapat saya sebutkan satu per satu.

KATA PENGANTAR

Assalamualaikum.wa Rahmatullahi wa Barakatuh

Alhamdulillah, puji syukur saya panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa karena atas berkat, dan rahmat-Nya sehingga saya mampu menyelesaikan skripsi dengan judul “**Identifikasi Senyawa Antivirus SARS-COV-2 dari Ekstrak Etanol 96% Daun Jambu Biji (*Psidium guajava*) dengan Metode UPLC-MS/MS**” ini dengan baik. Shalawat serta salam senantiasa tercurahkan kepada junjungan kita Nabi Muhammad SAW yang telah membimbing kita ke jalan yang benar, yaitu jalan yang diridhai Allah SWT.

Selama proses penyusunan skripsi ini, penulis memperoleh banyak bimbingan, nasihat, dan bantuan dari berbagai pihak. Penulis mengucapkan banyak terimakasih kepada:

1. Prof. Dr. M. Zainuddin, MA. selaku Rektor Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
2. Prof. Dr. dr. Yuyun Yueniwati P.W, M.Kes, Sp.Rad(K), selaku Dekan Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
3. apt. Abdul Hakim, M.P.I, M.Farm.,selaku Ketua Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran dan ilmu Kesehatan UIN Maulana Malik Ibrahim Malang.
4. Prof. Dr. apt. Roihatul Muti'ah, M.Kes., dan apt. Tanaya Jati Dharma Dewi, S.Farm, M.Farm., selaku dosen pembimbing yang telah meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran untuk membimbing, memberikan pengarahan, nasehat dalam penyusunan skripsi ini hingga terselesaikan.
5. Kepada Bapak dan Ibu tersayang beserta keluarga besar yang telah dan selalu mendoakan, memberikan semangat dan dukungan untuk menyelesaikan proposal skripsi ini, dan yang selalu memberikan dukungan dan motivasi baik moril, dan materil.
6. Seluruh mahasiswa program studi Farmasi Fakultas Kedokteran dan ilmu Kesehatan UIN Maulana Malik Ibrahim Malang angkatan 2019 yang telah memberikan motivasi, informasi, dan masukkan kepada penulis dalam menyelesaikan proposal skripsi ini.
7. Serta semua pihak yang ikut membantu dalam proses menyelesaikan skripsi ini dalam bentuk apapun.

Penulis menyadari adanya kekurangan dan keterbatasan dalam penulisan skripsi ini dan penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi kita semua. Aamiin Ya Rabbal Alamin.

Wassalamualaikum Wr.Wb

Malang,

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
HALAMAN PERSETUJUAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN	iv
MOTTO	v
LEMBAR PERSEMBAHAN	vi
KATA PENGANTAR.....	vii
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR SINGKATAN.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
ABSTRAK	xv
ABSTRACT	xvi
مستخلص البحث.....	xvii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah	6
1.3 Tujuan Penelitian.....	6
1.4 Manfaat Penelitian.....	6
1.5 Batasan Masalah	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	8
2.1 <i>Psidium guajava</i>	8
2.1.1 Klasifikasi dan Morfologi.....	8
2.1.2 Kandungan	10
2.2 Virus	12

2.3 SARS-COV-2	13
2.4 Ekstraksi	16
2.5 Metode Ekstraksi UAE (<i>Ultrasound Assisted Extraction</i>)	17
2.6 <i>Metabolite Profiling</i>	18
2.7 Metode UPLC-MS/MS.....	19
2.7.1 Mekanisme Kerja pada Instrumen UPLC-MS/MS	20
2.7.2 Bagian – Bagian Instrumen UPLC-MS/MS	23
2.8 Analisis Sifat Fisikokimia	27
2.9 Toksisitas.....	28
BAB III KERANGKA KONSEPTUAL.....	30
3.1 Kerangka Konsep	30
3.2 Uraian Kerangka Konsep	31
3.3 Hipotesis Penelitian	31
BAB IV METODOLOGI PENELITIAN	32
4.1 Jenis Penelitian	32
4.2 Waktu dan Tempat Penelitian	32
4.3 Sampel Penelitian	32
4.4 Variabel Penelitian	33
4.4.1 Variabel Bebas.....	33
4.4.2 Variabel Kontrol	33
4.4.3 Variabel Terikat	33
4.5 Definisi Operasional.....	33
4.6 Alat dan Bahan Penelitian	35
4.6.1 Alat.....	35

4.6.2 Bahan	35
4.7 Skema dan Prosedur Penelitian	36
4.7.1 Skema Penelitian.....	36
4.7.2 Ekstraksi Menggunakan Metode UAE	37
4.7.3 Metabolit Profiling Menggunakan UPLC-MS/MS.....	37
4.7.4 Uji Sifat Fisikokimia dan Uji Toksisitas.....	37
4.7.5 Prediksi Aktivitas Antivirus SARS-Cov-2 Menggunakan <i>PASS Server</i>	38
BAB V HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	40
5.1 Ekstraksi Menggunakan Metode UAE	40
5.2 <i>Metabolite Profiling</i> Ekstrak Daun Jambu Biji Menggunakan Metode UPLC-MS/MS	41
5.3 Uji Sifat Fisikokimia	46
5.4 Uji Toksisitas.....	49
5.5 Prediksi Aktivitas Senyawa	52
5.6 Pemanfaatan Tumbuhan Jambu Biji (<i>Psidium guajava</i>) Sebagai Obat Menurut Pandangan Islam	55
BAB VI PENUTUP	58
6.1 Kesimpulan.....	58
6.2 Saran	58
DAFTAR PUSTAKA.....	59
LAMPIRAN.....	65

DAFTAR TABEL

Tabel 2. 1 Kandungan senyawa dari daun Psidium guajava yang berpotensi memiliki aktivitas antivirus SARS-CoV-2.	11
Tabel 2. 2 Perbandingan Karakteristik antara UPLC dengan HPLC	20
Tabel 2. 3 Spesifikasi Instrumen UPLC-MS.....	27
Tabel 5. 1 Hasil Analisis Menggunakan Masslynx.	45
Tabel 5. 2 Hasil Uji Sifat Fisikokimia Menggunakan SwissADME.....	47
Tabel 5. 3 Hasil Uji Toksisitas	50
Tabel 5. 4 Hasil prediksi mekanisme aktivitas senyawa (3CLPro inhibitor)	53
Tabel 5. 5 Hasil analisis aktivitas senyawa sebagai antioksidan.....	54
Tabel 5. 6 Hasil prediksi aktivitas antivirus	55

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1	Tanaman Jambu Biji (<i>Psidium guajava</i>).....	9
Gambar 2. 2	Struktur (A) Kuersetin, (B) Kaempferol, (C) Asam Askorbat	11
Gambar 2. 3	Macam – macam virus dan bentuknya.	13
Gambar 2. 4	Struktur Coronavirus disease 2019	16
Gambar 2. 5	Instrumen UPLC-MS/MS.....	20
Gambar 2. 6	Hasil Spektrum UPLC-MS/MS	23
Gambar 2. 7	Pompa UPLC	24
Gambar 2. 8	Uji Sifat Fisikokimia menggunakan SwissADME	28
Gambar 5. 1	Hasil kromatogram ekstrak etanol 96% daun jambu biji.....	42
Gambar 5. 2	Parameter uji sifat fisikokimia menggunakan SwissADME.	46

DAFTAR SINGKATAN

SARS-COV-2	: <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirusses 2</i>
COVID-19	: <i>Coronavirusses Disease 2019</i>
UAE	: <i>Ultrasound Assisted Extraction</i>
UPLC-MS/MS	: <i>Ultra Performance Liquid Chromatography – Mass Spectrometry</i>
WHO	: <i>World Health Organisation</i>
RNA	: <i>Ribo Nucleid Acid</i>
RBD	: <i>Receptor Binding Domain</i>
HPLC	: <i>High Performance Liquid Chromatography</i>
GC-MS	: <i>Gass Chromatography – Mass Spectrometry</i>
LC-MS	: <i>Liquid Chromatography – Mass Spectrometry</i>
M Pro	: <i>Protease Main</i>
CL Pro	: <i>Cysteine Like Protease</i>
PL Pro	: <i>Papain Like Protease</i>
ACE 2	: <i>Angiotensin Converting Enzyme 2</i>
ELS	: <i>Evaporative Light Scattering</i>
TUV	: <i>Tunable Ultra Violet</i>
PDA	: <i>The Photo Diode Array</i>
PASS	: <i>Prediction of Activity Spectra for Biologically Active Substances.</i>
PA	: <i>Potential Activity</i>
PI	: <i>Potential Inactivity</i>

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Proses Ekstraksi Daun Psidium guajava Menggunakan UAE.....	65
Lampiran 2. Hasil Analisis menggunakan Masslynx.....	68
Lampiran 3. Hasil Uji Sifat Fisikokimia menggunakan SwissADME.....	73
Lampiran 4. Prediksi Aktivitas Senyawa menggunakan PASS Online	75
Lampiran 5. Alur Penelitian	81

ABSTRAK

Mubarok, M. Zidan. 2023. Identifikasi Senyawa Antivirus SARS-COV-2 dari Ekstrak Etanol 96% Daun Jambu Biji (*Psidium guajava*) dengan Metode UPLC-MS/MS. Skripsi. Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan. Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.

Pembimbing (I) : Prof. Dr. apt. Roihatul Muti'ah, M.Kes.

Pembimbing (II) : apt. Tanaya Jati Dharma Dewi, S.Farm., M.Farm.

SARS-COV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronaviruses 2*) merupakan jenis virus penyebab penyakit *Coronavirus Disease – 19* (COVID – 19) yang telah menjadi pandemic pada akhir tahun 2019. Jambu biji (*Psidium guajava*) merupakan tanaman herbal yang banyak dimanfaatkan sebagai terapi pengobatan terhadap berbagai macam penyakit. Kandungan yang terdapat didalamnya memiliki aktivitas biologis yang bermanfaat banyak untuk tubuh salah satunya yaitu sebagai antioksidan. Antioksidan memiliki peranan penting dalam tubuh yaitu untuk membantu proses penghambatan terhadap reaksi oksidasi. Infeksi virus dapat terjadi karena terdapat radikal bebas yang dihasilkan dari reaksi oksidasi. Protein non-struktural pada SARS-COV-2 seperti 3CLPro (3 *Cysteine Like Proteinase*) memiliki peranan penting dalam proses replikasi sel. Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi senyawa yang berpotensi sebagai antivirus SARS-COV-2. Instrumen UPLC-MS/MS digunakan untuk mengidentifikasi kandungan senyawa yang terdapat pada ekstrak daun jambu biji. Sebelum dilakukan prediksi aktivitas senyawa, dilakukan uji sifat fisikokimia secara *in silico* dengan SwissADME. Parameter acuan hasil uji sifat fisikokimia menggunakan hukum lima Lipinski. Selanjutnya dilakukan uji toksisitas secara *in silico* menggunakan *ProTox Online Tools*. Hasil uji toksisitas menggunakan nilai LD₅₀ dan klasifikasi kelas toksisitas yang mengacu pada GHS (*Globally Harmonized System*). Senyawa Methyl alpha-D-mannoside memiliki nilai LD₅₀ tertinggi yaitu 23000 mg/kg, yang tergolong pada kelas 6. Proses selanjutnya dilakukan prediksi aktivitas menggunakan website PASS *Online*. Prediksi aktivitas senyawa dilakukan berdasarkan nilai PA (*Potential Activity*). Senyawa Phenylacetyl disulfide diprediksi memiliki aktivitas sebagai penghambat 3CLPro dengan nilai PA tertinggi yaitu 0,290. Senyawa Morin (PA : 0,850) dan Isorhamnetin (PA : 0,806) diprediksi memiliki aktivitas sebagai antioksidan. Berdasarkan hasil penelitian ini kami rekomendasikan untuk dilakukan penelitian lebih lanjut secara *in vitro* ataupun *in vivo* dalam pengembangan ekstrak jambu biji sebagai kandidat obat antivirus SARS-COV-2.

Kata Kunci : Antivirus, SARS-COV-2, *Psidium guajava*, *Metabolite Profiling*, UPLC-MS/MS.

ABSTRACT

Mubarok, M. Zidan. 2023. Identification of SARS-COV-2 Antiviral Compounds from 96% Ethanol Extract of Guava Leaves (*Psidium guajava*) with the UPLC-MS/MS Method. Thesis. Pharmacy Study Program, Faculty of Medicine and Health Sciences. State Islamic University of Maulana Malik Ibrahim Malang.

Supervisor (I) : Prof. Dr. apt. Roihatul Muti'ah, S.Farm., M.Kes.

(II) : apt. Tanaya Jati Dharma Dewi, S.Farm, M.Farm.

SARS-COV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) is a type of virus that causes Coronavirus Disease – 19 (COVID – 19) which has become a pandemic at the end of 2019. Guava (*Psidium guajava*) is an herbal plant that is widely used as a therapeutic treatment for various diseases. The content contained in it has many beneficial biological activities for the body, one of which is as an antioxidant. Antioxidants have an important role in the body, namely to help inhibit the process of oxidation reactions. Viral infections can occur because there are free radicals produced from oxidation reactions. Non-structural proteins in SARS-COV-2 such as 3CLPro (3 Cysteine Like Proteinase) have an important role in the process of cell replication. This study aims to identify compounds that have potential as antiviral agents for SARS-COV-2. The UPLC-MS/MS instrument was used to identify the compounds contained in guava leaf extract. Before predicting the activity of the compound, an in silico physicochemical test was carried out with SwissADME. The reference parameter for the physicochemical properties test uses Lipinski's five laws. Furthermore, an in silico toxicity test was carried out using ProTox Online Tools. The results of the toxicity test use the LD50 value and the classification of the toxicity class refers to the GHS (Globally Harmonized System). Methyl alpha-D-mannoside compound has the highest LD50 value of 23000 mg/kg, which belongs to 6th class. The next process is predicting activity using the PASS Online website. The prediction of compound activity is based on the PA (Potential Activity) value. Phenylacetyl disulfide is predicted to have activity as a 3CLPro inhibitor with the highest PA value of 0.290. Morin compounds (PA : 0.850) and Isorhamnetin (PA : 0.806) are predicted to have activity as antioxidants. Based on the results of this study, we recommend conducting further research in vitro or in vivo in the development of guava extract as a candidate for a SARS-COV-2 antiviral drug.

Keywords : Antiviral, UPLC-MS/MS, SARS-COV-2, *Psidium guajava*.

مستخلص البحث

مبارك، محمد زيدان. 2023م. تحديد المركبات المضادة للفيروسات - المتلازمة التنفسية الحادة الوخيمة فيروس كورونا 2 (SARS-COV-2) من مستخلص الإيثانول بنسبة 98% من أوراق الجوافة (بسيديوم جوافة) باستخدام طريقة الكروماتوغرافيا السائلة فائقة الأداء-قياس الطيف الكتلي الترادفي (UPLC-MS/MS). البحث العلمي. قسم الصيدلة كلية الطب والعلوم الطبيعية. جامعة مولانا مالك إبراهيم الإسلامية الحكومية مالانج.

المشرفة الأولى: أ. د. الصيدلية رائحة المطيعة، الماجستير
المشرفة الثانية: الصيدلية تانايا جاتي دارما ديوي، البكالوريوس، الماجستير

المتلازمة التنفسية الحادة الوخيمة فيروس كورونا 2 (SARS COV-2) هي نوع من الفيروسات المسبب لمرض فيروس كورونا-19 (COVID-19) الذي أصبح وباءً في نهاية عام 2019م. الجوافة (بسيديوم جوافة) نبات عشبي له فوائد عديدة كعلاج للأمراض المختلفة. يحتوي المحتوى الموجود فيه على العديد من الأنشطة البيولوجية المفيدة للجسم، أحدها كمضادات للأكسدة. تلعب مضادات الأكسدة دوراً مهماً في الجسم وهي للمساعدة في عملية تثبيط تفاعل الأكسدة. تحدث العدوى الفيروسية بسبب وجود جذور حرة تنتج من تفاعل الأكسدة. تلعب البروتينات غير الهيكلية في المتلازمة التنفسية الحادة الوخيمة فيروس كورونا 2 (SARS COV-2) مثل 3 السيستين مثل البروتياز (3CLPro) دوراً مهماً في عملية تكرار الخلية. يهدف هذا البحث إلى تحديد المركبات التي يمكن أن تكون عوامل مضادة للفيروسات المتلازمة التنفسية الحادة الوخيمة فيروس كورونا 2 (SARS COV-2). ويستخدم هذا البحث أداة الكروماتوغرافيا السائلة فائقة الأداء-قياس الطيف الكتلي الترادفي (UPLC-MS/MS) لتحديد المركبات الموجودة في مستخلص أوراق الجوافة. تم اختبار الخصائص الفيزيائية والكيميائية في السيليكو باستخدام سويسأدمي (SwissADME) للتنبؤ بنشاط المركبات. المعايير المرجعية لنتائج اختبار الخصائص الفيزيائية والكيميائية تستخدم قوانين ليبينسكي الخمسة. ثم تم إجراء سمية السيليكو باستخدام أدوات بور توكس عبر الإنترنت (ProTox Online Tools). تستخدم نتائج اختبار السمية قيمة LD₅₀ ويشير تصنيف فئة السمية إلى النظام المنسق عالمياً. ويحتوي مركب ميثيل ألفا-د-مانوسيد على أعلى قيمة LD₅₀ تبلغ 23000 مجم/كجم، والتي تنتمي إلى الفئة 6. العملية التالية هي توقع النشاط باستخدام موقع باس عبر الإنترنت (PASS Online). يعتمد التنبؤ بالنشاط المركب على قيمة النشاط المحتمل. تم تنبؤ سينيوا ثنائي كبريتيد فينيل أسيتيل له نشاط كمثبط 3 السيستين مثل البروتياز بقيمة النشاط المحتمل تبلغ 0.290. وتم تنبؤ مركب مورين (النشاط المحتمل: 0.850) وإيسور هامينتين (النشاط المحتمل: 0.806) لع نشاط مضاد للأكسدة. بناءً على نتائج هذا البحث، يوصي الباحث بإجراء مزيد من الأبحاث في المختبر أو في الجسم الحي في تطوير مستخلص الجوافة كمرشح لعقار مضاد للفيروسات المتلازمة التنفسية الحادة الوخيمة فيروس كورونا 2 (SARS COV-2).

الكلمات الرئيسية: مضاد فيروسات، المتلازمة التنفسية الحادة الوخيمة فيروس كورونا 2 (SARS COV-2)، بسيديوم جوافة، التمثيل المستقلب، الكروماتوغرافيا السائلة فائقة الأداء-قياس الطيف الكتلي الترادفي (UPLC-MS/MS).

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit *Coronaviruses Disease - 19* (COVID-19) ialah suatu penyakit infeksi yang terjadi pada saluran pernapasan dengan ditandai munculnya gejala - gejala seperti sesak napas, batuk kering, nyeri otot, demam, serta pada beberapa kasus menimbulkan penyakit pneumonia (Shah, *et.al.*, 2020). Kasus pertama wabah penyakit ini ditemukan dengan terdapatnya pedagang hewan ternak yang menderita penyakit pneumonia di pasar Huanan, Wuhan, China pada bulan Desember 2019 (Li, *et al.*, 2020). Setelah dilakukan penelitian didapatkan hasil bahwa penyakit infeksi ini disebabkan oleh virus jenis *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-COV-2) dan telah diumumkan secara resmi oleh WHO atau *World Health Organization* (WHO, 2020). Pertama kali kasus penyebaran COVID-19 di Indonesia ditemukan pada tanggal 2 Maret 2020 dengan 2 penderita asal Jakarta yang terkonfirmasi. Kemudian pada bulan Juni 2020, penderita yang terkonfirmasi positif COVID-19 meningkat sebanyak 38.277 kasus dan terkonfirmasi meninggal dunia sebanyak 2.134 kasus. Kementerian Kesehatan RI (2022) menyatakan bahwa jumlah penderita COVID-19 di Indonesia saat ini sebanyak 5.967.182 kasus terkonfirmasi, sebanyak 5.609.945 sembuh, specimen sebanyak 154.609 kasus, pasien suspek sebanyak 5.929 kasus, serta terdapat 153.892 kasus meninggal.

Gen virus ini tersusun atas rangkaian RNA (*Ribo Nucleic Acid*) dan kemudian menyusun suatu genom virus corona yang mengandung sekitar 29.903 nukleotida (nt).

Banyaknya varian pada SARS-COV-2 ini karena semakin banyaknya gen yang mengalami mutasi (Purwanto, 2019). Ukuran dari RNA virus corona adalah sebesar 120-160 nm. Pada awal terjadinya kasus penyakit ini terdapat suatu dugaan bahwa kelelawar mengandung SARS-CoV-2 yang kemudian berpindah ke tubuh manusia hingga menyebabkan terjadinya infeksi (Zhou, *et al.*, 2020).

Pada dasarnya penyakit adalah ciptaan Allah dan dengan izin-Nya penyakit itu bisa sembuh. Meskipun seperti itu, sebagai manusia jika ingin mendapat kesembuhan tentunya juga harus disertai ikhtiar atau usaha secara maksimal. Sehubungan dengan keanekaragaman hayati di Indonesia, tanaman herbal menjadi pilihan utama untuk dijadikan sebagai terapi terhadap segala penyakit sejak zaman dahulu dan bersifat turun temurun. Obat tradisional sangat perlu dikembangkan sebagai terapi terhadap berbagai penyakit. Tumbuhan telah diciptakan di bumi dengan berbagai macam spesies. Secara tidak langsung atau dalam makna tersirat, Allah SWT memerintahkan manusia untuk memanfaatkan tumbuhan yang telah ditumbuhkan di bumi yang tertulis dalam Al - Qur'an Surah Asy - Syu'ara' ayat 7 yaitu berbunyi :

أَوَلَمْ 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?”

(Q.S Asy – Syu'ara': 7).

Berdasarkan ayat diatas, dapat diketahui bahwa Allah memberi petunjuk kepada manusia untuk lebih memperhatikan bumi, yang mana telah banyak

ditumbuhkan-Nya berbagai macam tumbuhan yang baik dan bermanfaat bagi manusia. Oleh karena itu, sangat penting untuk mempelajari secara mendalam tentang tumbuh-tumbuhan agar dapat mengetahui manfaat dari tumbuhan tersebut. Secara Ilmiah, tumbuhan memiliki berbagai macam kandungan senyawa organik.

Berdasarkan penelitian secara *In silico* yang dilakukan oleh Erlina, dkk (2020) menyebutkan bahwa salah satu komoditas tanaman pangan di Indonesia yaitu Jambu Biji (*Psidium guajava*) yang dapat dipanen terus menerus dalam satu tahun. Jambu biji terkenal memiliki beberapa senyawa flavonoid seperti myricetin, quercetin, luteolin, kaempferol, isorhamnetin, dan Hesperidin. Luteolin dikenal sebagai inhibitor protein furin yang diprediksi menjadi salah satu enzim yang menghambat protein virus Corona S (*spike*). Senyawa hesperidin dalam penelitian *in silico* diketahui dapat menghambat pengikatan domain *Receptor Binding Domain* (RBD) dari protein *Spike* SARS-COV-2 dengan reseptor ACE2 pada manusia sehingga diprediksi berpotensi menghambat masuknya SARS-COV-2. Hesperitin (bentuk hesperidin aglikon) dan kuersetin diketahui juga bertindak sebagai penghambat 3CLPro. Kaempferol memiliki potensi untuk menjadi inhibitor non-kompetitif 3CLPro dan PLpro (Septiana, 2020).

Dalam penelitian Syamsu, dkk (2021) menjelaskan bahwa kandungan dari daun jambu biji (*Psidium guajava*) seperti mirycetin dari golongan flavonoid dapat bekerja menghambat helicase SARS-COV-2, kemudian asam askorbat dalam jambu biji bermanfaat untuk meningkatkan sistem kekebalan tubuh. Sedangkan pada penelitian lain kandungan kuersetin dalam daun jambu biji memiliki peran sebagai antioksidan yang dapat membantu proses penghambatan terhadap reaksi oksidasi. Infeksi virus

dapat terjadi karena terdapat radikal bebas yang dihasilkan dari reaksi oksidasi. Sehingga konsumsi tanaman jambu biji dapat dijadikan sebagai alternatif untuk pengontrolan radikal bebas dalam tubuh (Gandu, 2021).

Senyawa kimiawi yang memiliki kemampuan bioaktivitas dan memiliki fungsi untuk pertahanan terhadap suatu penyakit lebih sering dikenal dengan metabolit sekunder (Nugrahani, 2016). Melalui analisis fitokimia dapat diketahui kandungan senyawa metabolit sekunder yang terdapat pada suatu tumbuhan seperti senyawa golongan flavonoid, alkaloid, kumarin, saponin, tannin, antrakuinon, minyak atsiri, terpenoid, dan senyawa lain. *Metabolite profiling* merupakan salah satu jenis analisis senyawa metabolit yang berguna dalam mengidentifikasi sejumlah metabolit sekunder yang terkandung dalam tanaman secara kualitatif dan kuantitatif, yang umumnya metabolit tersebut berkaitan dengan jalur metabolit spesifik. Metabolit sekunder memiliki peran dalam mendukung adanya organisme di lingkungan yang merupakan hasil dari detoksifikasi metabolit primer, sinyal komunikasi antar organisme, sinyal intraorganisme, dan sistem keseimbangan ekologi (Hanwar D., dkk, 2015).

Analisis terhadap metabolit sekunder dapat dilakukan dengan berbagai metode seperti HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*), UPLC-MS/MS (*Ultra-Performance Liquid Chromatography – Mass Spectrometry*), GC-MS (*Gas Chromatography – Mass Spectrometry*), LC-MS (*Liquid Chromatography – Mass Spectrometry*). Metode UPLC-MS/MS ialah metode kromatografi terbaru yang memiliki prinsip sama dengan HPLC. Keunggulan dari metode UPLC-MS/MS ini

adalah lebih sensitive dan lebih cepat untuk mendeteksi senyawa yang terkandung dalam suatu tanaman (Liu, 2018).

Instrumen UPLC digunakan karena memiliki kemampuan memisahkan dengan tingkat sensitivitas, resolusi, dan selektivitas yang tinggi serta efisien dalam penggunaannya (Muti'ah, *et al.*, 2019). Kemudian dalam pengukuran massa spektrometri dilakukan dengan menggunakan instrument *double* MS yang mampu menghasilkan pengukuran yang akurat, resolusi spektrometri tinggi, serta hasil dapat diperoleh secara cepat tanpa ada penurunan resolusi massa (Muti'ah, *et al.*, 2019). Berdasarkan beberapa keunggulan yang dimiliki, peneliti menggunakan instrumen UPLC-MS/MS untuk dijadikan sebagai metode identifikasi senyawa antivirus SARS-COV-2 dari ekstrak etanol 96% daun *Psidium guajava*.

Adapun tujuan dilakukannya penelitian ini adalah untuk mengidentifikasi kandungan senyawa aktif dari daun jambu biji (*Psidium guajava*) yang berpotensi sebagai antivirus SARS-COV-2 dengan menggunakan metode UPLC-MS/MS. Instrumen UPLC-MS/MS digunakan untuk penelitian ini dengan harapan data senyawa aktif yang dituju nantinya dapat diperoleh dengan akurat dibandingkan dengan penelitian – penelitian yang telah dilakukan sebelumnya. Selanjutnya diharapkan hasil penelitian ini nantinya dapat dijadikan sebagai acuan dalam penelitian berikutnya.

1.2 Rumusan Masalah

- a. Berapakah kandungan senyawa yang terdapat pada ekstrak etanol 96% daun jambu biji (*Psidium guajava*)?
- b. Senyawa apa sajakah pada ekstrak etanol daun jambu biji (*Psidium guajava*) yang berpotensi sebagai antivirus SARS-COV-2?

1.3 Tujuan Penelitian

- a. Mengetahui kandungan senyawa yang terdapat pada ekstrak etanol daun jambu biji (*Psidium guajava*).
- b. Mengetahui senyawa apa sajakah pada ekstrak etanol daun jambu biji (*Psidium guajava*) yang berpotensi sebagai anti SARS-COV-2.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat dari dilakukannya penelitian ini adalah

- a. Sebagai bukti secara ilmiah bahwa daun jambu biji (*Psidium guajava*) memiliki kandungan senyawa aktif yang berpotensi sebagai antivirus SARS-COV-2.
- b. Dapat menjadi dasar untuk melakukan penelitian yang lebih lanjut serta dikembangkan menjadi suatu produk sediaan obat.
- c. Dapat dijadikan sebagai media sosialisasi dan edukasi terhadap masyarakat dalam menghadapi pandemi COVID – 19 ini.

1.5 Batasan Masalah

- a. Sampel penelitian yang digunakan adalah ekstrak daun jambu biji (*Psidium guajava*).
- b. Proses ekstraksi menggunakan metode UAE (*Ultrasonic Assisted Extraction*).
- c. Pelarut yang digunakan ialah etanol 96%
- d. Identifikasi metabolit menggunakan metode UPLC-MS/MS
- e. Target penelitian ialah senyawa yang berpotensi sebagai antivirus SARS-COV-2.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Psidium guajava*

Negara Indonesia terletak pada daerah yang memiliki iklim tropis sehingga memiliki kekayaan alam melimpah. Kekayaan alam Indonesia dapat dilihat dari banyaknya hayati yang beragam dari berbagai daerah. Tanaman dan hewan di masing – masing daerah yang berbeda memiliki karakteristik yang berbeda pula. Salah satu tanaman yang sangat banyak ditemui di Indonesia adalah tanaman jambu biji (*Psidium guajava*).

2.1.1 Klasifikasi dan Morfologi

Pertama kali tanaman jambu biji ditemukan oleh Nikolai Ivanovich Vavilov di Amerika Tengah dengan nama *Psidium guajava*. Nama *Psidium* diambil dari Bahasa Yunani, artinya ialah delima. Sedangkan nama *guajava* merupakan nama orang yang berasal dari Spanyol (Lutfiasari, 2018). Klasifikasi dari *Psidium guajava* adalah sebagai berikut.

Kingdom : Plantae

Divisi : Spermatophyta

Sub Divisi : Angiospermae

Kelas : Dicotyledonae

Ordo : Myrtales

Famili : Myrtaceae

Genus : *Psidium*

Spesies : *Psidium guajava* L.

(Lutfiasari, 2018).

Morfologi dari jambu biji yaitu memiliki habitus berupa pohon atau perdu dengan akar tunggang sebagai system perakarannya. Ciri – ciri bentuk batang yang dimiliki *Psidium guajava* ialah kayu yang keras dan kuat. Kulit batang yang dimiliki jambu biji teksturnya halus dan dapat mengelupas dengan mudah. Warna kulit batang beserta cabangnya ialah coklat keabu-abuan atau coklat. Daun tanaman jambu biji berwarna hijau dengan bulu halus yang terdapat pada permukaan daun bagian bawah dan beraroma khas ketika daun diremas. Bentuk tulang daun dari tanaman jambu biji ialah menyirip dengan ujungnya yang lancip, dan pangkalnya tumpul, serta tepi daunnya merata. Jambu biji memiliki bunga tunggal yang letaknya diantara daun dengan tangkai. Tanaman jambu biji memiliki buah berbentuk bulat dengan warna kulit luar hijau dan ketika sudah matang agak kekuningan. Warna daging buah jambu biji secara umum yaitu putih susu dan merah muda yang disertai banyak biji kecil di dalamnya.



Gambar 2. 1 Tanaman Jambu Biji (*Psidium guajava*)

2.1.2 Kandungan

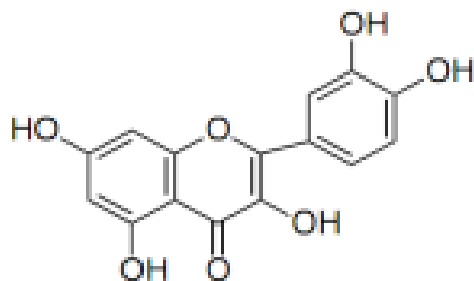
Jambu biji merupakan salah satu jenis tanaman yang sering dimanfaatkan masyarakat umum sebagai pengobatan herbal suatu penyakit. Kandungan di dalam jambu biji sangat banyak dan bermanfaat bagi kesehatan. Berdasarkan beberapa penelitian yang telah dilakukan sebelumnya, *Psidium guajava* mempunyai kandungan senyawa metabolit sekunder golongan saponin, alkaloid, flavonoid, terpenoid, steroid, dan tannin (Satiyarti, 2019). Kandungan senyawa golongan flavonoid ialah seperti asam askorbat, kuersetin, guaijavarin, kaemferol dan vitamin A (Gandu, 2021).

Asam askorbat ialah senyawa yang bermanfaat untuk peningkatan sistem kekebalan tubuh (Syamsu, 2021). Sedangkan kandungan kuersetin dalam daun jambu biji memiliki peran sebagai antioksidan yang dapat membantu proses penghambatan terhadap reaksi oksidasi. Kandungan lain seperti kuersetin dan kaemferol memiliki aktivitas menghambat PL^{pro} yang terdapat dalam virus SARS-COV-2 (Septiana, 2020). Infeksi virus dapat terjadi karena terdapat radikal bebas yang dihasilkan dari reaksi oksidasi. Sehingga konsumsi tanaman jambu biji dapat dijadikan sebagai alternatif untuk pengontrolan radikal bebas dalam tubuh (Gandu, 2021).

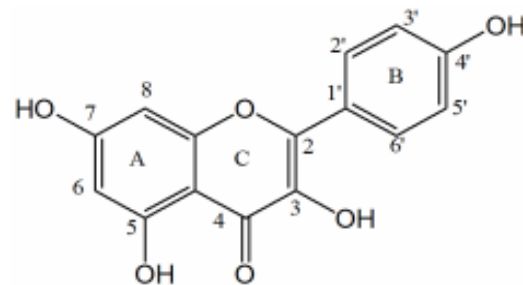
Tabel 2. 1 Kandungan senyawa dari daun *Psidium guajava* yang berpotensi memiliki aktivitas antivirus SARS-CoV-2.

Nama Senyawa	Aktivitas	Referensi
Kuersetin	Menghambat 3CLPro pada SARS-CoV-2 yang berperan pada saat replikasi sel virus.	(Septiana, 2020)
Kaempferol	Menghambat ikatan antara M Pro dengan glikoprotein S (Spike) serta menjadi inhibitor non kompetitif dari 3CL Pro dan PL Pro.	(Yunita, 2021)
Myricetin	Menghambat helicase dari SARS-CoV-2.	(Syamsu, 2021)
Asam Askorbat	Meningkatkan system kekebalan tubuh.	(Syamsu, 2021)

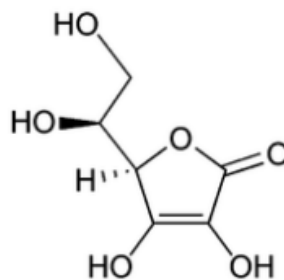
(A)



(B)



(C)



Gambar 2. 2 Struktur (A) Kuersetin, (B) Kaempferol, (C) Asam Askorbat (Siswarni MZ, 2017).

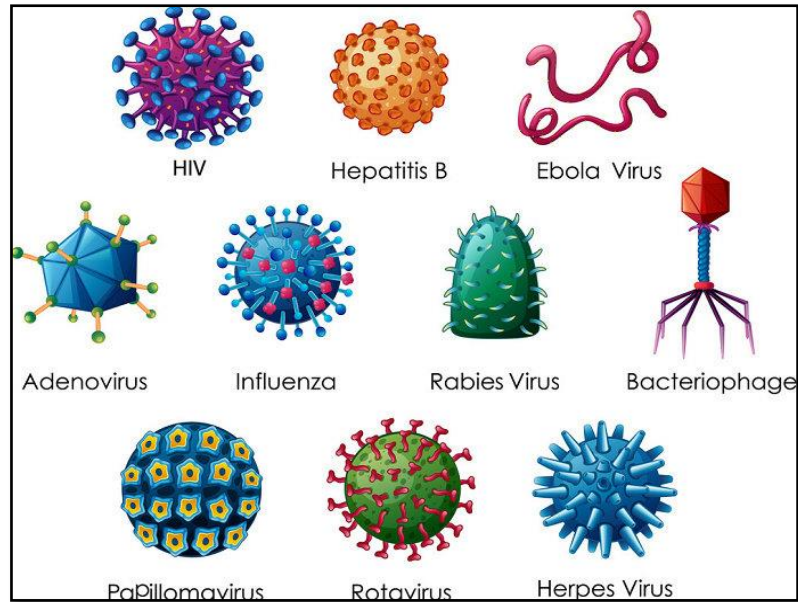
2.2 Virus

Virus merupakan parasit dengan ukuran sangat kecil yang mampu menginfeksi sel hidup yang terdapat pada suatu organisme tertentu. Karena ukuran yang relatif sangat kecil, maka diperlukan mikroskop untuk melihatnya. Komponen virus terdiri dari asam nukleat (RNA atau DNA) yang dilindungi oleh protein, glikoprotein, lipid, atau campuran dari ketiganya (Kurniati, 2018).

Menurut buku tentang *Virologi* yang ditulis oleh Dr. Oki Dwi Suprobawati, M.Kes dan Iis Kurniati, Spd. M.Kes. (2018), menyebutkan bahwa ciri-ciri virus ialah memiliki DNA atau RNA saja, kemudian dapat dikristalkan, dalam bereproduksi memerlukan asam nukleat, tidak memiliki sitoplasma, tidak mempunyai sel, ukurannya lebih kecil dari bakteri, bentuknya sangat bervariasi, hanya dapat diketahui dengan menggunakan mikroskop elektron. Virus berkembang biak dengan menginfeksi sel hidup, kemudian melekat pada viropeksis, lalu menembus sel pinositosis. Selanjutnya asam nukleat akan dilepaskan di dalamnya, komponen yang baru akan terbentuk dan mengalami pematangan. Mulai virus masuk sampai komponen baru matang disebut dengan stadium eclipse. Apabila sel tersebut mati, maka virus yang masuk akan mati juga.

Virus memiliki bentuk dan ukuran yang bervariasi meskipun penyusun tubuhnya sama. Ukuran virus biasanya antara 20 – 300 nm. Adapun dalam buku *Virologi* dijelaskan bahwa para ilmuwan telah mengidentifikasi variasi bentuk virus yang terbagi menjadi 5 macam bentuk yaitu bulat, batang, oval, bentuk huruf T, dan bentuk polihidris. Semua macam virus penyusun tubuhnya sama yaitu terdiri atas salah

satu asam nukleat (DNA atau RNA) dan diselubungi oleh suatu protein. Protein yang menyelubungi asam nukleat biasanya disebut dengan kapsid. Kapsid sendiri tersusun atas beberapa kapsomer.



Gambar 2. 3 Macam – macam virus dan bentuknya.

2.3 SARS-COV-2

SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2*) ialah virus yang menyebabkan terjadinya wabah penyakit *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) dan kini menjadi pandemi di seluruh negara sejak akhir tahun 2019 hingga saat ini (Susilo, 2020). Virus ini sangat berbahaya karena dapat menyebar dengan mudah dan cepat (Purwanto, 2021). *Coronavirus* ialah salah satu virus yang dapat menginfeksi manusia maupun hewan. Awal mula ditemukannya kasus penderita COVID-19 ini terjadi Wuhan, China pada akhir tahun 2019. Selanjutnya kasus COVID-19 di China mengalami peningkatan yang drastis setiap harinya hingga. Sampai pada tanggal 30

Januari 2020, jumlah kasus terkonfirmasi positif COVID-19 di China meningkat hingga mencapai 7.736 kasus (Susilo, 2020).

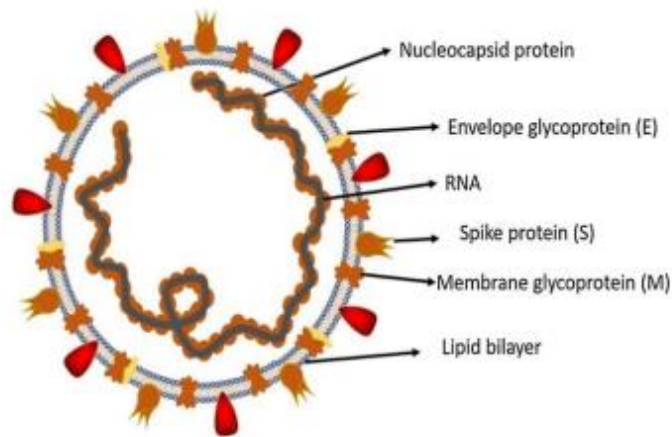
Penelitian sebelumnya menjelaskan jika virus jenis ini memberi infeksi terhadap manusia dengan reseptor ACE2 (*Angiotensin Converting Enzyme 2*) dan menempel pada sel manusia yang dijadikan inang melalui bantuan protein S atau *spike* serta *Protease Main*. Vaksin untuk menangani kasus COVID-19 pun harus dilakukan pengembangan dengan waktu yang relatif tidak sebentar (Dewi, 2020). Karena mutasi yang cepat, SARS-CoV-2 dapat menginfeksi semua orang dengan berbagai macam usia. Usia paling rentan terpapar adalah usia remaja, karena pada rentang usia tersebut masih suka jalan-jalan dan bertemu dengan teman sebayanya. Sampai saat ini sudah banyak orang meninggal karena terpapar virus corona. Pasien yang meninggal karena paparan COVID-19 mayoritas disertai dengan penyakit bawaan, serta terdapat juga korban yang meninggal tanpa penyakit bawaan. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Susilo, A., dkk. (2020) menjelaskan bahwa infeksi terjadi pada saluran pernapasan, tepatnya pada sel yang melindungi alveoli.

Kementerian Kesehatan RI (2022) menyatakan bahwa jumlah penderita COVID-19 di Indonesia saat ini sebanyak 5.967.182 kasus terkonfirmasi, sebanyak 5.609.945 sembuh, specimen sebanyak 154.609 kasus, pasien suspek sebanyak 5.929 kasus, serta terdapat 153.892 kasus meninggal. Pencegahan tentunya wajib dilakukan untuk memutus penyebaran virus SARS-CoV-2 ini. Pemerintah telah mengupayakan atas pencegahan tersebut dengan mengeluarkan beberapa kebijakan secara mendadak. Mulai dari pembatasan kegiatan warga atau social, proses pembelajaran disekolah

dilakukan secara *online* dari rumah masing - masing siswa, diberlakukannya *Work From Home* atau bekerja dari rumah bagi para pekerja, hingga pemberlakuan istilah *New Normal* atau masa normal baru. Masa *New Normal* ialah pemberlakuan kegiatan atau aktifitas semua warga dengan menerapkan protokol kesehatan yang telah ditetapkan pemerintah Indonesia. Adapun protokol kesehatan yang telah ditentukan meliputi memakai masker, mencuci tangan dengan sabun, menjaga jarak, tidak berkerumun atau berdekatan, serta memakai *hand sanitizer*.

Gen virus ini tergolong atas rangkaian RNA (*Ribo Nucleic Acid*) dan kemudian menyusun suatu genom. Virus corona yang mengalami mutasi gen dapat disebut dengan SARS-CoV-2 mutant. Banyaknya varian pada SARS-CoV-2 ini karena semakin banyaknya gen yang mengalami mutasi (Purwanto, 2019). Ukuran dari RNA virus corona adalah sebesar 120-160 nm. Nama SARS-CoV-2 diambil karena virus ini masih digolongkan pada genus *beta-coronavirus* dan subgenus *Sarbecovirus* (Susilo, 2020). Manusia yang terjangkit virus ini biasanya ditandai dengan gejala – gejala seperti infeksi pada system pernafasan, demam tinggi, terkadang flu biasa, atau batuk

kering. Penularan terjadi akibat adanya kontak secara langsung dengan penderita ketika berbicara, bersin, batuk, dan sebagainya (Susilo, 2020).



Gambar 2. 4 Struktur *Coronavirus disease 2019* (Prastyowati, 2020).

2.4 Ekstraksi

Ekstraksi ialah proses dimana suatu komponen zat dari larutan asli mengalami perpindahan ke dalam pelarut tertentu. Secara umum, proses ekstraksi terbagi menjadi ekstraksi cair-cair dan pada-padat. Pembagian tersebut didasari dengan kemampuan kelarutan yang dimiliki masing – masing komponen yang terdapat dalam campuran tersebut (Aji, 2017). Menurut penelitian Mukhriani (2014), target ekstraksi perlu ditentukan terlebih dahulu sebelum dilakukannya proses ekstraksi. Adapun target atau tujuan dilakukannya proses ekstraksi ialah seperti, komponen senyawa apakah yang terdapat pada suatu organisme, apakah komponen senyawa memiliki aktivitas biologis yang bermanfaat untuk kesehatan (Mukhriani, 2014) . Hasil ekstraksi yang didapat nantinya disaring dengan penyaring. Kemudian dilakukan evaporasi hingga

didapatkan ekstrak padat dan disimpan dengan temperature 0⁰ C. Ekstrak yang telah didapatkan selanjutnya dihitung rendemennya dengan rumus :

$$Rendemen (b/b) = \frac{\text{Berat Ekstrak Kering (g)}}{\text{Berat Sampel Awal (g)}} \times 100\% \quad (\text{Sayuti, 2017}).$$

2.5 Metode Ekstraksi UAE (*Ultrasound Assisted Extraction*)

Metode ini ialah modifikasi dari metode maserasi yang memanfaatkan gelombang *ultrasound* atau sinyal yang tinggi frekuensinya. Pada metode UAE, sampel dimasukkan di wadah *ultrasound* untuk menghasilkan tekanan secara mekanik sehingga nantinya terdapat rongga di sampel tersebut. Apabila sel mengalami kerusakan, kelarutan suatu senyawa dengan pelarut tertentu serta hasil dari ekstraksi tersebut akan meningkat. Ekstraksi dengan metode ini memanfaatkan amplitude yang dapat diterapkan pada proses ekstraksi terhadap senyawa – senyawa fitokimia, misalnya flavonoid, alkaloid, minyak essensial, protein, serta polisakarida dari berbagai macam tanaman. Pelarut dapat melakukan penetrasi terhadap sel membrane dengan sebaik mungkin. Sehingga proses berpindahnya senyawa dari sel menuju pelarut mengalami peningkatan. Hal tersebut terjadi karena adanya suatu amplitudo yang menyebabkan kavitasi terhadap sel baik pada membrane maupun dinding sel (Sayuti, 2017).

Ekstraksi dengan metode UAE ini dipengaruhi oleh ukuran partikel yang diekstraksikan, jenis pelarut yang digunakan, suhu, pH yang dimiliki media untuk ekstraksi, serta intensitas amplitude yang dihasilkan. Faktor terpenting pada metode ini ialah waktu dan amplitudo karena berpengaruh terhadap banyaknya komponen yang

diekstraksikan. Metabolit yang memiliki sifat non polar dapat larut dengan pelarut yang bersifat non polar juga. Sedangkan metabolit semi polar dapat larut dengan pelarut semi polar. Serta metabolit polar dapat larut dengan pelarut yang bersifat polar (Sayuti, 2017).

2.6 Metabolite Profiling

Tumbuhan mengandung metabolit sekunder, yaitu merupakan suatu zat kimia bukan nutrisi yang berperan penting pada manusia untuk pengobatan berbagai macam penyakit. Metabolit sekunder memiliki peran dalam mendukung adanya organisme di lingkungan yang merupakan hasil dari detoksifikasi metabolit primer, sinyal komunikasi antar organisme, sinyal intraorganisme, dan sistem keseimbangan ekologi (Hanwar D., dkk, 2015). *Metabolite profiling* merupakan salah satu jenis analisis metabolit yang berguna dalam mengidentifikasi sejumlah metabolit sekunder yang terkandung dalam tanaman secara kualitatif dan kuantitatif, yang umumnya metabolit tersebut berkaitan dengan jalur metabolit spesifik.

Metabolite profiling menggambarkan suatu senyawa metabolit yang terkandung dalam tanaman dengan menggunakan pendekatan metabolomic. Pemilihan metode analisis *metabolite profiling* yang baik yaitu metode yang dapat mengidentifikasi banyak metabolit sekunder secara cepat, reliabel, sensitif, dan bisa diotomatisasi. Tujuan penggunaan *metabolite profiling* yaitu untuk mengetahui sekilas seluruh metabolit yang terkandung dalam suatu ekstrak yang bisa dideteksi melalui metode analisis yang sesuai (Villas-Boas *et al.*, 2005).

2.7 Metode UPLC-MS/MS

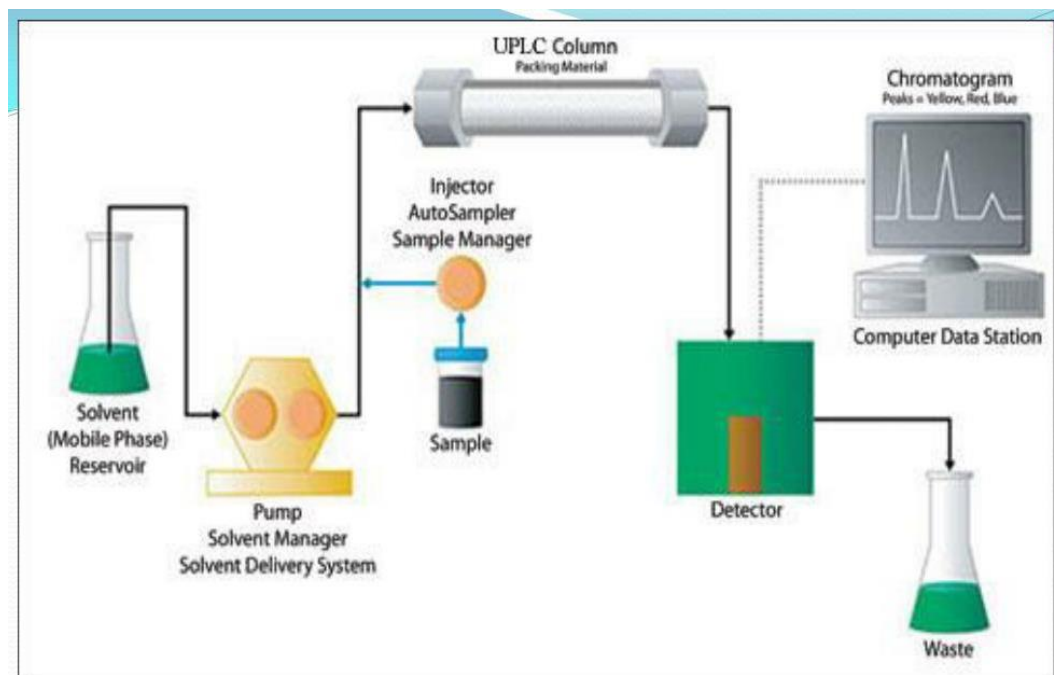
UPLC (*Ultra-Performance Liquid Chromatography*) ialah metode kromatografi terbaru yang memiliki prinsip sama dengan HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*). Metode UPLC-MS/MS diketahui merupakan metode yang baru, lebih sensitive dan lebih cepat untuk mendeteksi senyawa yang terkandung dalam suatu organisme (Liu, 2018). Instrumen UPLC mampu mendeteksi senyawa metabolit secara akurat, cepat, sensitive, dan waktu yang termakan pada metode ini relatif singkat. Selain itu, resolusi yang dihasilkan mampu mendeteksi massa metabolit secara akurat juga. Kecepatan yang dimiliki metode ini dipengaruhi oleh partikel yang lebih kecil dibandingkan partikel pada metode HPLC seperti pada tabel 2.1 (Ravsahab H. Rathod, 2019).

Berdasarkan penelitian Sheliya dan Shah (2013), prinsip kerja dari metode UPLC-MS/MS memanfaatkan fase diam dengan partikel berukuran lebih kecil dari 2 nm. Kombinasi instrument UPLC dengan double MS mampu menghasilkan data analisis yang lebih akurat dan waktu yang digunakan lebih singkat dibandingkan instrument atau metode lain (Burhan Ma'arif, 2019). Metode UPLC-MS/MS ini muncul sebagai bentuk pengembangan atau revolusi dari kromatografi cair. Tekanan yang terjadi pada kinerja instrument sekitar kurang lebih diantara 8000 hingga 15.000 PSI. Berdasarkan hal tersebut, maka dapat dikatakan metode ini lebih efisien dibandingkan dnegan metode lainnya.

Tabel 2. 2 Perbandingan Karakteristik antara UPLC dengan HPLC (Saha dan Nandy, 2015).

Karakteristik	UPLC	HPLC
Ukuran partikel	< 2 μm	5-12 μm
<i>Maximum backpressure</i>	1000 bars	300-400 bars
Kolom Analitik	UPLC BERS C18	C18
Ukuran Kolom	5 x 2,1 mm	150 x 3,2 mm
Suhu Kolom	65°C	30°C
Volume Injeksi sampel	3-5 μL	20 μL
Tekanan Operasi Pompa	10.000 psi	2000-6000 psi
<i>USP Resolution</i>	3,4	3,2
<i>Plate Count</i>	7500	2000
Laju Alir	0,6 mL/menit	3,0 mL/menit
<i>Total Run Time</i>	1,5 menit	10 menit

2.7.1 Mekanisme Kerja pada Instrumen UPLC-MS/MS



Gambar 2. 5 Instrumen UPLC-MS/MS.

UPLCMS / MS pada dasarnya merupakan kombinasi dari sistem UPLC ACQUITY Perairan dan spektrometri massa. Prinsip operasi metode UPLCMS / MS

didasarkan pada elusi sampel menggunakan penganalisis kolom ACQUITY BEH C18 dengan kolom diatur ke 35 ° C. Sampel yang akan diuji didinginkan pada suhu 4°C pada autosampler UPLC dan digunakan injeksi 10 L dengan laju alir total 0,3 L/menit dengan total run time 12 menit. Pengujian ini menggunakan fase gerak yang terdiri dari fase A (air + 0,1% asam format) dan fase B (asetonitril + 0,1% asam format) (O'Discroll, 2014). Elusi dalam metode ini adalah isokratik, bentuk puncak, gradien linier, gradien non-linier, memberikan sensitivitas yang akurat, kromatografi lebih pendek dari waktu transit, dapat mereproduksi respons terhadap semua analit, dan transit total. Waktu akan lebih cepat (Singh *et al.*, 2016).

Prinsip dalam metode ini pada dasarnya dihubungkan dengan persamaan van Deemter, yaitu adanya korelasi antara laju alir dengan tinggi pelat. Persamaan van Deemter menyatakan bahwa untuk mendapatkan hasil yang baik, kisaran aliran dengan ukuran partikel yang lebih kecil jauh lebih besar daripada dengan ukuran partikel yang lebih besar (Naresh, 2014). Adapun persamaan van Deemter sebagaimana berikut:

$$H = A + \frac{B}{v} + Cv$$

H = Tinggi setara dengan pelat teoritis (HETP)

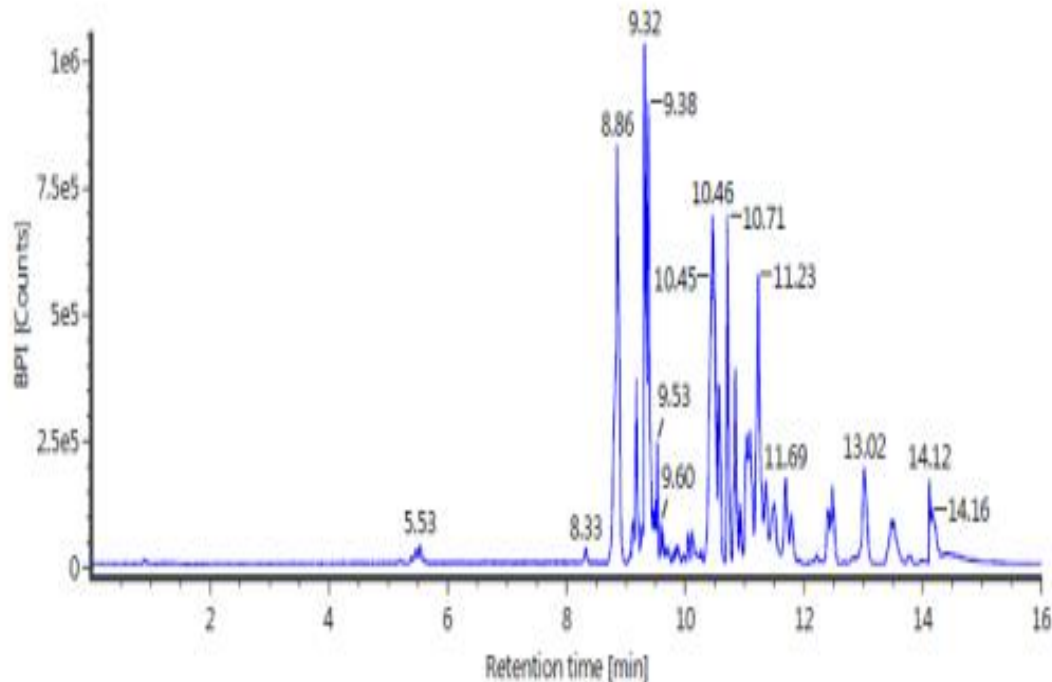
A = Konstanta

B = Konstanta

C = Konstanta

v = Laju alir (kecepatan linier) dari gas pembawa

Tujuan dari persamaan van Deemter adalah untuk meminimalkan HETP agar dapat terjadi peningkatan efisiensi kolom. Konstanta A tidak berhubungan dengan kecepatan dan mengindikasikan pencampuran. Hal ini membuat kolom berukuran lebih kecil apabila diisi dengan partikel yang seragam dan berukuran kecil. Konstanta B merupakan suatu kecenderungan difusi alami suatu partikel. Pada laju alir yang tinggi, konstanta B memiliki efek yang lebih kecil sehingga dibagi dengan v . Selama proses pemisahan, konstanta C merupakan bentuk perwakilan dari ketahanan kinetik terhadap ekuilibrium. Perlawanan kinetik merupakan peristiwa yang terjadi selama proses pergerakan dari fase gerak ke fase diam kemudian kembali lagi ke fase gerak. Ketika laju alir fase gerak semakin tinggi, maka molekul pada bahan pengepakan yang tertinggal dari molekul fase gerak akan semakin banyak. Maka dapat dinyatakan bahwa pernyataan tersebut berbanding terbalik dengan kecepatan linier. Hal ini dapat membuat sistem kerja alat meningkat tanpa mempengaruhi kinerja kromatografi dan juga dapat mempercepat pemisahan. Dan juga dapat mengurangi panjang kolom tanpa mempengaruhi resolusi seperti jari-jari partikel. Keunggulan dari metode UPLC adalah dapat mendeteksi metabolit-metabolit obat dan memiliki kualitas pemisahan spektrum yang lebih baik (Naresh, 2014).



Gambar 2. 6 Hasil Spektrum UPLC-MS/MS (Ayustra, 2020)

2.7.2 Bagian – Bagian Instrumen UPLC-MS/MS

Bagian – bagian dari instrument UPLC-MS/MS ialah sebagai berikut :

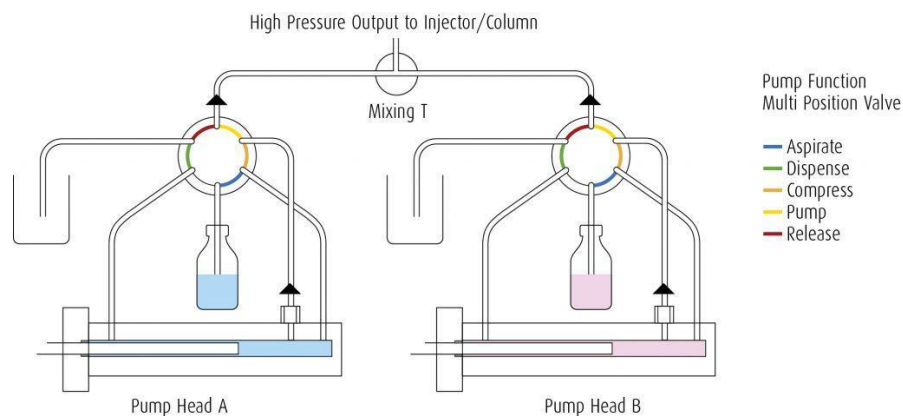
1. Wadah fase gerak (Reservoir)

Wadah fase gerak ialah wadah kosong yang dimanfaatkan menjadi wadah untuk fase gerak. Wadah fase gerak yang digunakan harus dalam keadaan bersih dan lembab. Pelarut fase gerak yang dapat ditampung dalam wadah hanya sebanyak 1 – 2 L. Fase gerak yang digunakan harus dihilangkan kandungannya. Tujuan dihilangkannya kandungan gas tersebut yaitu untuk menghindari berkumpulnya fase gerak dengan komponen lain yang dapat mengganggu proses analisis (Gandjar, 2007).

2. Pompa

Terdapat dua pompa untuk aliran seri yang digunakan pada pelarut biner agar mendapat gradien biner paralel yang bercampur dengan tekanan yang tinggi. Oleh sebab itu, pompa yang digunakan pada pelarut biner dapat menghasilkan pelarut secara lancar dan mampu memberikan kompensasi terhadap kompresibilitas dari pelarut tersebut, namun dalam operasi pada kedua mode pemisahan gradien memerlukan isokratik (Naresh, 2014).

Pompa UPLC memiliki 2 buah piston yang berfungsi secara berlawanan. Ketika satu piston akan mendorong eluen ke dalam kolom, piston lainnya akan menyerap eluen dari wadah fase gerak. Hal tersebut menghasilkan laju alir dan tekanan yang cukup stabil. Tekanan yang dihasilkan mencapai 8000 – 15000 psi (Chawla dan Ranjan, 2016).



Gambar 2. 7 Pompa UPLC

3. Injektor

Sampel yang telah diinjeksikan pada instrument UPLC dapat mencapai *flow rate* yang maksimal apabila sudah mencapai kolom dengan Panjang 15 cm, diameter

yang dimiliki partikel sebesar 1,7 μm serta tekanan yang didapat 15000 psi. Jika diameter partikel kecil dan tekanan besar, maka dapat diberikan sampel yang termasuk kecil.

4. Kolom

Kolom yang digunakan pada instrument UPLC-MS/MS ialah kolom C18 yang termasuk dalam generasi kedua dari BEH (*Bridged Ethyl Hybrid*) yang kemudian dikembangkan menjadi *ACQUITY BEH*. Senyawa dengan tingkat kepolaran rendah, sedang, dan tinggi dapat dipisahkan oleh C18 (Oktadesil silika). Ukuran kolom yang digunakan ialah 2,1 mm dan diameter 5,0 mm, serta untuk ukuran partikel antara 1,7 μm – 1,8 μm) (Gupta, *et al.*, 2013).

5. Detektor

Detektor yang digunakan dalam instrument UPLC-MS/MS harus mampu mencakup data secara tepat pada setiap puncak dari kromatogram. Hal tersebut ditujukan untuk menghubungkan masing – masing puncak analit secara analitik dan reproduibel. Untuk mengontrol efisiensi dari pemisahan, sel pada detector harus mempunyai disperse minimal. Efisiensi ionisasi sumber dapat meningkat karena konsentrasi puncak dengan disperse kromatografi yang berkurang pada laju alir rendah juga mengalami peningkatan. *Detector waters* memiliki kemampuan untuk meningkatkan proses analisis berbagai senyawa. Bagian detektor pada instrument UPLC menggunakan detektor yang mampu terkonfigurasi dengan suatu detector optik, seperti *Evaporative Light Scattering (ELS)*, *Tunable UV (TUV)*, atau *The Photodiode Array (PDA)*, atau kombinasi dari ketiga jenis tersebut (Waters, 2008).

Evaporative Light Scattering merupakan detektor berupa sinar evaporatif yang mana dirancang dan digunakan pada *ACQUITY UPLC*. Pada detektor ini dapat dikontrol oleh *software Masslynx* atau *Empower*. Kegunaan detektor ini ialah menghubungkan tipe nebule pada aliran system *ACQUITY UPLC* yang telah mengalami pengoptimalan kinerja Waters, 2008). Detektor optik tipe TUV merupakan detektor yang memiliki dua aliran yang memanfaatkan cahaya, yaitu sel analitis yang memiliki Panjang 10 mm dan volume 500 nL, serta sensitivitas tinggi pada aliran sel dengan volume 2,4 nL dan Panjang 25 mm. Pada detektor tipe PDA berupa sinar ultraviolet yang berasal dari spektrometer dan bekerja pada gelombang 190 dan 500 nm. Detektor optik TUV dan PDA memiliki dua jenis aliran yang mempunyai karakter yang sejenis (Waters, 2008).

6. Spektroskopi massa

Instrumen UPLC-MS/MS menggunakan spektrometri massa untuk mengidentifikasi dan menentukan struktur karena rasio antara massa ion dan muatannya untuk mempelajari proses ionisasi dan fase gas, seperti proses dekomposisi unimolekuler dan reaksi ion molekuler (Harmita, 2009). Spektrum massa adalah serangkaian puncak dengan ketinggian yang bervariasi. Bentuk spektrum tergantung pada sifat molekul, potensial ionisasi, mudahnya sampel menguap, dan konfigurasi instrumen. Untuk menghasilkan spektrum massa, gunakan setidaknya 7-15 mV selama ionisasi berkas elektron (Khopkar, 2008).

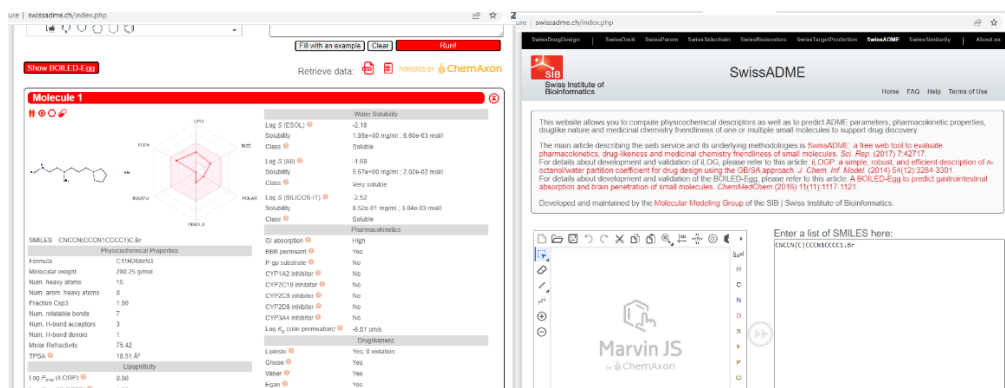
Tabel 2. 3 Spesifikasi Instrumen UPLC-MS

UPLC	
Alat	<i>UPLC with MS-detector (waters)</i>
Kolom	Accuity C18, 1,8 m; 2,1 x 150 mm
Fase Gerak / eluen	A. Air (<i>HPLC grade</i>) / asam format 99,9 / 0,1 B. Asetonitril / asam format 99,9 / 0,1 [v/v]
<i>Flow rate</i>	0,2 mL/menit pada volume injeksi 5L
Metode elusi	Sistem elusi gradien
MS	
Sumber ion	Esi (+)
Analisa	XEVO G2-nQtoF MS
<i>Source temperature</i>	100° C
<i>Desolvation temperature</i>	350° C
<i>Desolvation gas flow</i>	396° C

2.8 Analisis Sifat Fisikokimia

Analisis sifat fisikokimia suatu senyawa berdasarkan hukum lima Lipinski (*rule of five*), dimana setiap nilai aturan tersebut jumlahnya berkelipatan lima. Berdasarkan hukum lima Lipinski, syarat suatu senyawa dapat memiliki permeabilitas yang baik apabila donor atom H (NH dan OH) kurang dari 5, atom H aseptor (N dan O) < 10. Hal tersebut menandakan bahwa semakin tinggi kapasitas hidrogen berikatan, maka membutuhkan energi yang lebih tinggi juga untuk terabsorpsi. Untuk dapat menembus membrane, dalam hukum lima Lipinski mengharuskan suatu senyawa memiliki berat molekul kurang dari 500 g/mol. Sedangkan senyawa yang berat molekulnya lebih dari 500 g/mol sulit atau tidak dapat menembus membrane sel (Rukmono, Fajriaty, Riza, & Handini, 2019). Parameter dari analisis sifat fisikokimia suatu senyawa seperti ikatan Hidrogen donor (*Hydrogen Bond Donors/HBD*), ikatan hydrogen aseptor (*Hydrogen Bond Acceptors/HBA*), berat molekul (BM), *Topological Polar Surface Area (TPSA)*,

dan koefisien partisi o/w (Log P) dapat dilakukan secara online menggunakan menggunakan *pkCSM online tool*, *SwissADME*, *admetSAR*, *QikProp*, dan sebagainya (Iswandana, Aisyah, & Syahdi, 2020).



Gambar 2. 8 Uji Sifat Fisikokimia menggunakan SwissADME

2.9 Toksisitas

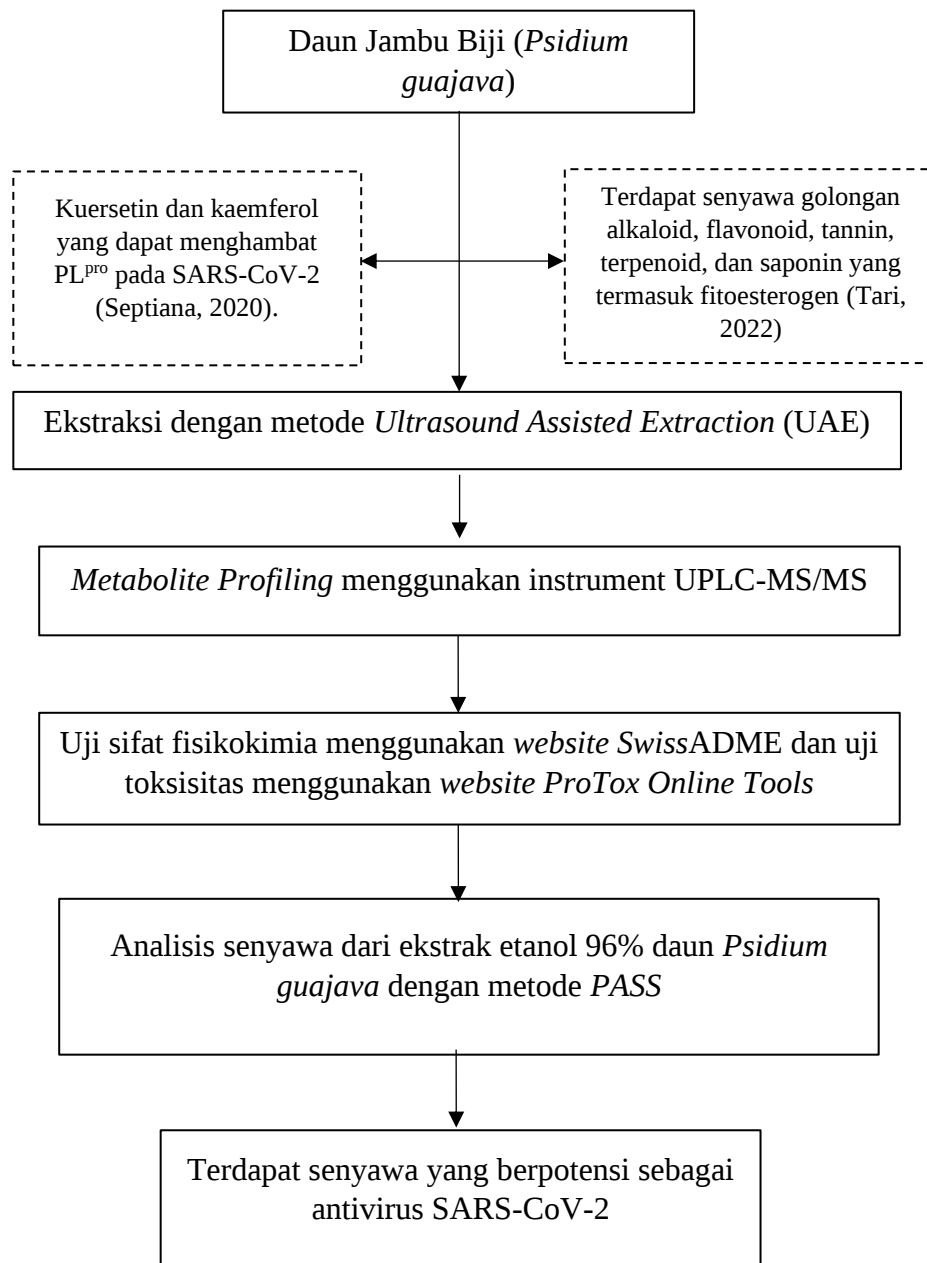
Uji toksisitas ialah pengujian untuk memperoleh data bahwa suatu senyawa atau bahan kimia memiliki tingkat toksisitas berbeda-beda. Proses uji toksisitas dapat dilakukan secara eksperimental laboratorium maupun *In Silico*. Kelemahan dari uji toksisitas secara eksperimental laboratorium yaitu membutuhkan waktu, tenaga, fasilitas atau tempat penelitian, serta biaya yang dikeluarkan juga lebih banyak. Hal tersebut menjadikan pengujian secara *In Silico* lebih hemat dan efisien baik waktu, tenaga dan biayanya. Parameter uji toksisitas menggunakan LD₅₀, yaitu digunakan untuk tanda perkiraan statistik ketika pemberian suatu bahan atau senyawa kimia dapat menyebabkan 50% kematian pada hewan uji (Hariz, 2019). Tingkat toksisitas suatu senyawa diambil berdasarkan GHS (*Globally Harmonized System*), yaitu kelas I (fatal jika tertelan) : $LD_{50} \leq 5$ mg/kg, kelas II (fatal jika tertelan) : $5 \leq LD_{50} \leq 50$ mg/kg, kelas

III (beracun jika tertelan) $50 \leq LD_{50} \leq 300$ mg/kg, kelas IV (berbahaya jika tertelan) : $300 \leq LD_{50} \leq 2000$ mg/kg, kelas V (bisa berbahaya jika tertelan) : $2000 \leq LD_{50} \leq 5000$ mg/kg, kelas VI (tidak beracun) : $LD_{50} > 5000$ mg/kg. (Nadiyah, Kharisma, & Yuniarti, 2016).

BAB III

KERANGKA KONSEPTUAL

3.1 Kerangka Konsep



3.2 Uraian Kerangka Konsep

Psidium guajava L. atau lebih dikenal dengan jambu biji merupakan tanaman yang banyak ditemukan di berbagai daerah di Indonesia. Jambu biji ialah salah satu tanaman yang masuk ke dalam family *Myrtaceae*. Daun jambu biji sering digunakan sebagai obat tradisional atau obat herbal alami. Adapun kandungan yang dimiliki daun jambu biji ialah senyawa golongan flavonoid, alkaloid, tannin, saponin, dan terpenoid yang termasuk dalam fitoesterogen. Fitoesterogen sendiri ialah senyawa yang memiliki struktur dan aktifitas hampir sama dengan esterogen yaitu dapat saling berikatan dengan *esterogen – reseptor*. Kandungan senyawa golongan flavonoid diprediksi memiliki potensi sebagai antivirus SARS-COV-2. Senyawa yang berpotensi sebagai antivirus dalam *P. guajava* masih belum terdeteksi secara spesifik. Oleh karena itu, perlu dilakukan identifikasi senyawa yang berpotensi sebagai antivirus SARS-COV-2 terhadap ekstrak etanol 96% daun jambu biji. Identifikasi senyawa dilakukan dengan menggunakan instrument UPLC-MS/MS karena mampu menganalisis seluruh metabolit yang terdapat dalam *P. guajava* dengan hasil yang lebih akurat dibanding metode yang lainnya. Kemudian dilakukan analisis pada senyawa yang diperoleh dari hasil identifikasi untuk mendapat senyawa yang memiliki potensi sebagai antivirus SARS-COV-2 sesuai dengan standar.

3.3 Hipotesis Penelitian

Terdapat kandungan senyawa golongan flavonoid dalam *Psidium guajava* yang dapat menghambat replikasi sel dari virus SARS-COV-2.

BAB IV

METODOLOGI PENELITIAN

4.1 Jenis Penelitian

Penelitian ini dilakukan secara eksperimental laboratorium dengan melakukan identifikasi senyawa aktif pada daun jambu biji (*Psidium guajava*) menggunakan metode UPLC-MS/MS.

4.2 Waktu dan Tempat Penelitian

Waktu penelitian ini direncanakan akan berlangsung mulai bulan Juni sampai Desember 2022 dengan rincian penelitian analisis metabolit sekunder pada tanaman ekstrak etanol 96% daun jambu biji (*Psidium guajava*) menggunakan metode UPLC-MS/MS. Penelitian dilakukan di Laboratorium Fitokimia dan Laboratorium Riset Kampus 3 Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang untuk proses ekstraksi serta proses identifikasi senyawa dengan instrument UPLC-MS/MS dilakukan di Laboratorium Forensik, Badan Reserse dan Kriminal Negara, Kepolisian Republik Indonesia, Bogor.

4.3 Sampel Penelitian

Penelitian ini menggunakan daun jambu biji (*Psidium guajava*) dalam bentuk simplisa serbuk sebagai sampel penelitian.

4.4 Variabel Penelitian

4.4.1 Variabel Bebas

Variabel bebas yang digunakan pada penelitian ini adalah waktu retensi yang diperoleh dari hasil instrumen UPLC dan berat molekul yang diperoleh dari hasil instrumen MS (sumbu x)

4.4.2 Variabel Kontrol

Variabel kontrol yang digunakan pada penelitian ini adalah kolom, fase gerak, flow rate, metode elusi, dan analisator pada instrument MS.

4.4.3 Variabel Terikat

Variabel terikat yang digunakan pada penelitian ini yaitu luas area yang diperoleh dari hasil instrumen UPLC dan kelimpahan relatif yang diperoleh dari instrumen MS (sumbu y).

4.5 Definisi Operasional

1. Ekstrak etanol 96% daun *Psidium guajava* ialah ekstrak yang didapatkan dari ekstraksi daun *Psidium guajava* dengan pelarut etanol 96% menggunakan metode ekstraksi UAE (*Ultrasound Assisted Extraction*).
2. Ekstrak adalah zat yang dihasilkan dari ekstraksi bahan mentah secara kimiawi.
3. Ekstraksi adalah suatu proses pemisahan suatu zat berdasarkan perbedaan kelarutannya terhadap dua cairan tidak saling larut yang berbeda.
4. UAE (*Ultrasound Assisted Extraction*) adalah teknik ekstraksi dengan memberikan gelombang ultrasonik pada bahan yang akan dilakukan ekstraksi.

5. UPLC-MS/MS adalah sebuah instrumen analisis kimia yang menggabungkan kemampuan pemisahan fisik dalam kromatografi cair dengan kemampuan analisis massa dalam spektrometri massa.
6. Parameter aktifitas antivirus SARS-CoV-2 diperoleh dari analisis melalui web *PASS Server*.
7. Waktu retensi adalah waktu analisis sampel, mulai dari injeksi hingga keluar dari kolom kemudian sinyalnya ditangkap oleh detektor.
8. Berat molekul merupakan massa yang berhubungan dalam proses absorpsi, apabila nilai BM lebih dari 500 dalton maka senyawa akan sulit untuk diabsorpsi.
9. Kromatogram adalah hasil rekaman dua dimensi yang menggambarkan output komponen campuran dari kolom. Puncak yang berbeda menggambarkan adanya senyawa yang berbeda.
10. Spektrum merupakan hasil yang diperoleh dari analisis spektrum massa pada suatu plot diantara kelimpahan relatif vs m/z .
11. Flow rate adalah kecepatan alir yang dimiliki sampel saat injeksi
12. Kolom adalah tempat berlangsungnya proses pemisahan setelah sampel melewati injektor.
13. Fase gerak yang digunakan adalah asetonitril dan asam formiat +0,05%.

14. Metode elusi adalah metode yang digunakan untuk mengelusi senyawa setelah diinjeksikan pada kolom, pada penelitian ini menggunakan system elusi gradien.
15. Analisator MS adalah alat yang digunakan untuk menganalisa spektrum massa dari suatu senyawa. Pada penelitian ini analisator MS yang digunakan yaitu XEVO G2-nQToF MS.

4.6 Alat dan Bahan Penelitian

4.6.1 Alat

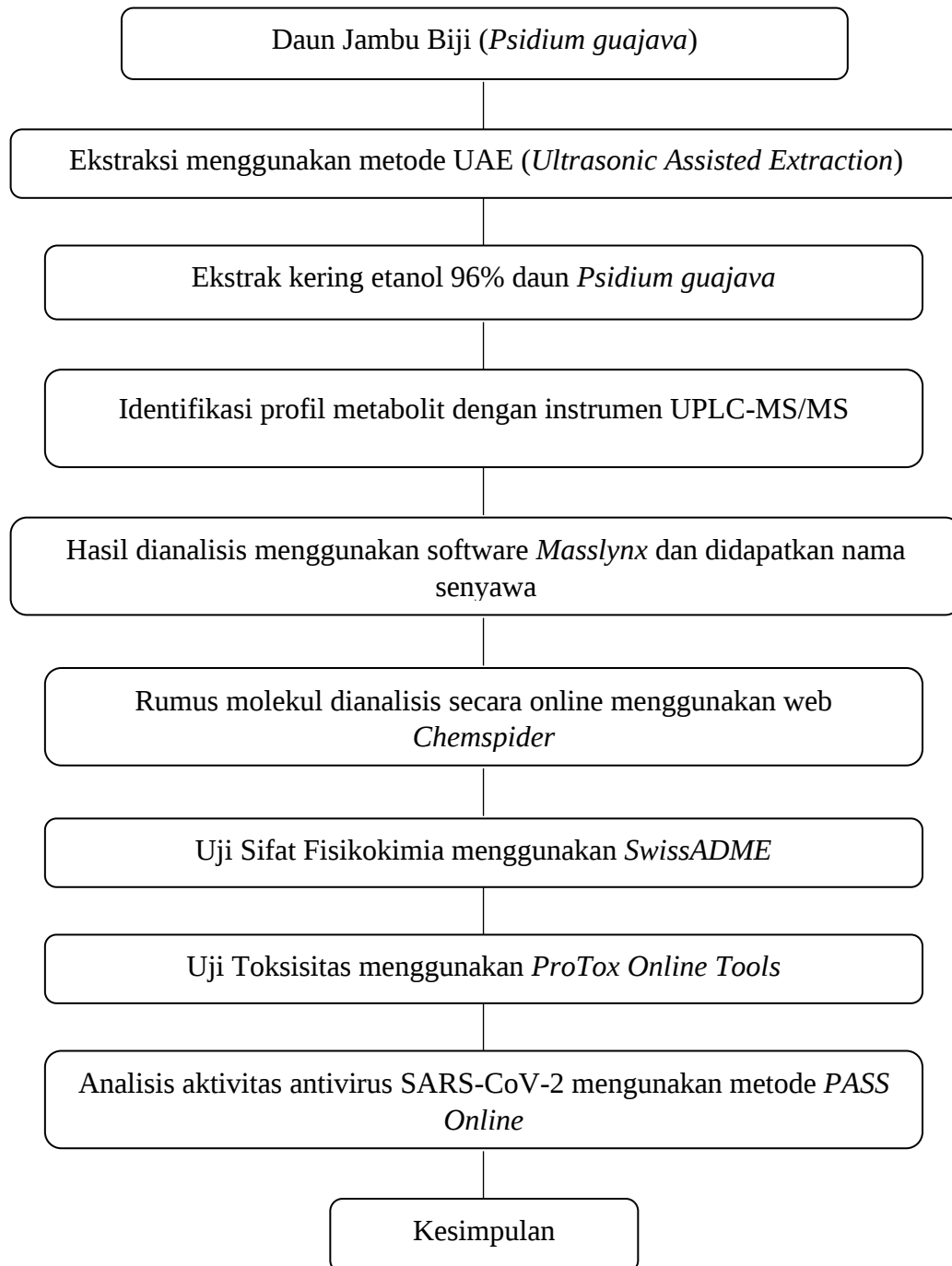
Peralatan yang digunakan dalam penelitian ini ialah botol sampel, aluminium foil, kertas saring, *rotary vaccum evaporator*, pipet volume, neraca analitik, pipet tetes, *beaker glass*, gelas ukur, erlenmeyer, labu ukur, spatula, corong kaca, *ultrasonic bath*, cawan porselen, *water bath*, tabung reaksi, kertas label, satu set instrument UPLC-MS/MS, serta seperangkat laptop/computer yang telah dilengkapi dengan *software Masslynx* dan beberapa *software* lainnya.

4.6.2 Bahan

Bahan yang digunakan pada penelitian yaitu simplisia daun jambu biji dan etanol 96% sebagai pelarut.

4.7 Skema dan Prosedur Penelitian

4.7.1 Skema Penelitian



4.7.2 Ekstraksi Menggunakan Metode UAE

Disiapkan simplisia serbuk daun *Psidium guajava* sebanyak 25 gram dan pelarut etanol 96% sebanyak 250 ml. Rasio perbandingan simplisia dengan pelarut yang digunakan adalah 1:10. Proses UAE berlangsung selama 3 kali, waktu 1 kali UAE dijalankan adalah 10 menit sambil diaduk. Selanjutnya dilakukan filtrasi dengan kertas saring. Kemudian filtrat yang sudah didapatkan diuapkan dengan rotary evaporator dengan suhu 50°C hingga mengering. Setelah itu sampel yang telah didapatkan, kemudian dimasukkan ke dalam oven dengan suhu 50°C.

4.7.3 Metabolit Profiling Menggunakan UPLC-MS/MS

Disiapkan hasil ekstrak etanol 96% daun *Psidium guajava* dan diinjeksikan menggunakan *micro syringe* sebanyak 5 µL. Selanjutnya dilakukan pemisahan sampel dari kolom dengan menggunakan fase gerak asetonitril + 0,05% asam formiat + 0,05% dan laju alir 0,2 mL/menit. Setelah itu sampel dianalisis hingga diperoleh data spectra dan kromatogram. Setiap spectra yang diperoleh dianalisis menggunakan *masslynx*. Kemudian dilakukan analisis data secara online melalui web *chemspider* menggunakan rumus formula yang telah diperoleh untuk mendapatkan nama senyawa, struktur senyawa dan kode SMILES.

4.7.4 Uji Sifat Fisikokimia dan Uji Toksisitas

Uji sifat fisikokimia dilakukan secara *online* melalui *website SwissADME* yang dapat diakses pada link : <http://www.swissadme.ch/>. Uji Toksisitas terhadap senyawa yang telah diperoleh dilakukan secara online melalui *website ProTox Tool Online* yang

dapat diakses pada link : <https://tox-new.charite.de/>. Langkah – langkah proses pengujian keduanya sama yaitu langsung dituliskan kode SMILES masing – masing senyawa pada kotak yang telah disediakan dan dilanjutkan dengan menekan “Run”. Setelah itu, akan muncul data masing – masing senyawa.

4.7.5 Prediksi Aktivitas Antivirus SARS-Cov-2 Menggunakan *PASS Server*

Prediksi aktivitas antivirus dilakukan secara online menggunakan *web PASS Server* pada alamat <http://www.pharmaexpert.ru/passonline/index.php>. Adapun langkah - langkah dalam proses pengoperasian *web PASS Server* ialah sebagai berikut:

1. Dibuka *website PASS Server* pada software *google* atau lainnya dengan alamat web <http://www.pharmaexpert.ru/passonline/index.php>.
2. Dilakukan pengisian formulir pendaftaran yang ada pada web tersebut, jika sudah pernah mendaftar sebelumnya maka dapat langsung memasukkan *e-mail* yang digunakan ketika mendaftar.
3. Ditekan “*back*” untuk kembali ke halaman utama.
4. Ditekan “*Go for Prediction*” kemudian diketik nama pengguna beserta kata sandi yang digunakan ketika mendaftar. Jika lupa sandi, dilihat pesan terbaru dari *PASS Server* pada *e-mail*.
5. Ditekan “*Predict New Compound*” untuk melakukan analisis senyawa.
6. Diklik “*SMILES*” yang ada di halaman tersebut.
7. Dicari nama *SMILES* dari senyawa yang akan dianalisis menggunakan *pubchem*.
8. Disalin nama *SMILES* dari suatu senyawa, kemudian ditempelkan pada kolom yang

disediakan pada *web PASS Server*.

9. Ditekan tulisan '*Get Prediction*'.
10. Diperoleh hasil mengenai prediksi aktivitas pada suatu senyawa.

BAB V

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

5.1 Ekstraksi Menggunakan Metode UAE

Ultrasound Assisted Extraction (UAE) ialah modifikasi dari metode maserasi yang memanfaatkan gelombang *ultrasound* atau sinyal yang tinggi frekuensinya. Pada penelitian ini, metode UAE dipilih karena ekstrak yang dihasilkan lebih optimal sehingga waktu dan pelarut yang digunakan lebih efisien juga. Ekstraksi dilakukan dengan bahan utama simplisia serbuk daun *Psidium guajava* sebanyak 25 gram dan pelarut etanol 96% sebanyak 250 ml. Rasio perbandingan simplisia dengan pelarut yang digunakan adalah 1:10. Penggunaan etanol 96% sebagai pelarut ialah karena memiliki tingkat absorpsi yang baik, tidak toksik, lebih selektif dan mampu menyari senyawa – senyawa baik yang bersifat polar, semi polar, maupun non polar, serta memiliki kemampuan penetrasi ke dalam dinding sel sampel dengan mudah dibandingkan dengan pelarut yang konsentrasinya lebih sedikit (Wendersteyt, 2021). Proses UAE berlangsung sebanyak 3 kali, dengan catatan waktu 1 kali UAE dijalankan adalah 10 menit sambil diaduk. Perlakuan tersebut bertujuan agar ekstrak yang dihasilkan lebih optimal. Selanjutnya dilakukan filtrasi dengan kertas saring. Kemudian filtrat yang sudah didapatkan diuapkan dengan rotary evaporator dengan suhu 50°C hingga mengering. Setelah itu sampel yang telah didapatkan, kemudian dimasukkan ke dalam oven dengan suhu 50°C hingga diperoleh ekstrak kering etanol 96% daun jambu biji.

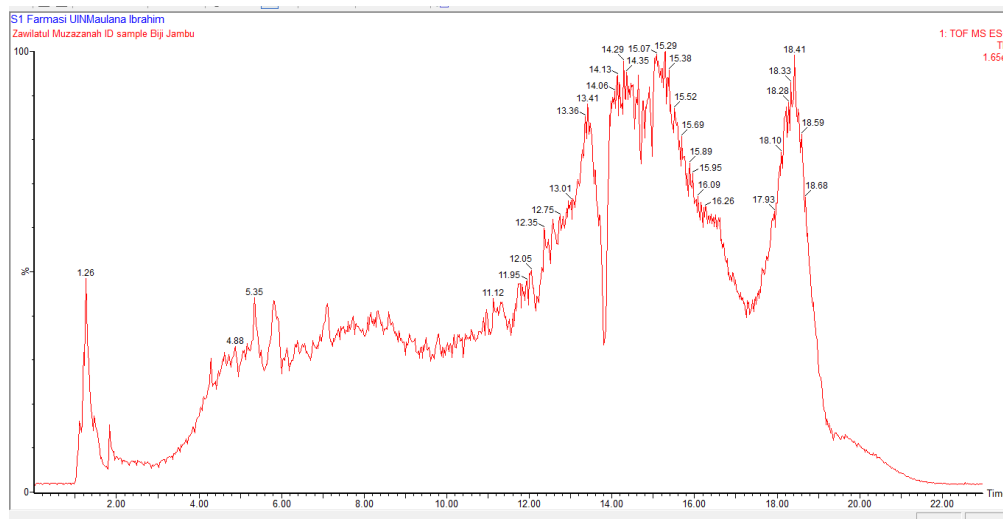
5.2 Metabolite Profiling Ekstrak Daun Jambu Biji Menggunakan Metode UPLC-MS/MS

Analisis senyawa yang terkandung didalam daun jambu biji (*Psidium guajava*) pada penelitian ini menggunakan instrumen UPLC-MS/MS. Pemanfaatan instrument ini didasarkan karena terdapat berbagai keunggulan dibandingkan instrument lain. Instrumen UPLC mampu mendeteksi senyawa metabolit secara akurat, cepat, sensitif, dan waktu yang termakan pada metode ini relatif singkat (Muti'ah, *et al.*, 2019). Selain itu, resolusi yang dihasilkan juga mampu mendeteksi massa metabolit secara akurat. Kecepatan yang dimiliki metode ini dipengaruhi oleh partikel yang lebih kecil dibandingkan partikel pada metode HPLC (Rathod *et al.*, 2019).

Sebelum penginjeksian terhadap instrument UPLC-MS/MS, ekstrak dipreparasikan terlebih dahulu dengan metode ekstraksi fase padat. Metode tersebut bertujuan untuk memisahkan senyawa pengotor (kompleks) menjadi senyawa murni sehingga spektrum yang dihasilkan akan lebih tinggi (Muti'ah, Baghawan, Arifin, & Rahmandika, 2019). Ekstrak kemudian dilarutkan dengan 10 ml pelarut dalam *vakum cartridge* yang sudah terkondisikan sehingga senyawa organik akan tetap tertinggal di penjerap dan yang keluar dari cartridge hanya fase airnya. Kemudian sampel dielusi dengan methanol 10 mL dan berikutnya dengan diklorometan 10 mL hingga diperoleh filtratnya. Kemudian dilakukan penginjeksian terhadap filtrat tersebut ke dalam instrumen UPLC-MS/MS.

Proses penginjeksian sampel dilakukan dengan menggunakan *micro syringe* sebanyak 5µL. Pada instrumen ini menggunakan kolom/fase diam yaitu ACQUITY

C18. Ukuran partikel pada kolom ACQUITY C18 yaitu sebesar 1,7 μm dapat menurunkan total waktu analisis hingga setengahnya dari metode HPLC. Luas area yang dihasilkan lebih sempit jika dibandingkan dengan HPLC, dimana kuantitas yang akurat masih memungkinkan terdapat pada luas area yang sempit (Chung, 2006). Fase gerak yaitu berupa kombinasi eluen A (air : asam format 99,9:0,1 [v/v]) dan eluen B (asetonitril : asam format 99,9:0,1 [v/v]). Metode yang digunakan ialah elusi gradien, dimana perbandingan antara keduanya akan selalu berubah pada waktu yang telah ditentukan. Hasil yang didapatkan berupa kromatogram yang terdeteksi setelah sampel tersebut berhasil memasuki kolom dan senyawa kimia dalam ekstrak mengalami pemisahan hingga senyawa tersebut mampu melewati detektornya. Kromatogram yang dihasilkan akan menunjukkan waktu retensi dan luas area serta tinggi puncak area (*peak*). Berikut ini ialah hasil kromatogram dari ekstrak sampel.



Gambar 5. 1 Hasil kromatogram ekstrak etanol 96% daun jambu biji

Hasil sampel yang didapatkan dari pemisahan menggunakan instrument UPLC kemudian dianalisis dengan sistem *double MS*. Pada sistem ini sampel memerlukan ionisasi dahulu, yaitu digunakan ESI positif. Penggunaan ESI positif bertujuan untuk mendapatkan analit dengan respon yang tinggi (Liu, *et al.*, 2018). Proses pada tahap ini yaitu disemprotkan molekul dari kapiler menuju ke chamber pengionisasi melewati arus listrik tinggi sehingga molekul sampel menjadi tetesan dalam bentuk proton yang semakin mengecil lalu akan menguap menjadi fase gas dan terpisah dengan molekul pelarut. Kemudian molekul yang telah mengalami ionisasi dipisahkan serta diseleksi oleh penganalisa massa, pada penelitian ini yaitu menggunakan analisator jenis XEVO G2-QtoF MS dengan tingkat ketelitian yang tinggi (Permatasari, Purwati, & Yunianto, 2022).

Sistem MS akan menghasilkan spektrum yang kemudian dapat diolah dengan menggunakan *software masslynx* untuk membaca dan menganalisa hasil kromatogram dan spektrum yang didapatkan dari instrumen UPLC-MS/MS. Melalui *software masslynx*, pada kromatogram dapat diketahui waktu retensi, luas area, tinggi area, serta spektrumnya. Spektrum dapat dilihat dari setiap puncak kromatogram untuk mengetahui massa dari senyawanya. Nilai *measured mass* (m/z) didapatkan dengan memilih spektrum yang tertinggi. Kemudian dipilih dari data *measured mass* dengan selisih $\leq 0,0005$ hingga $\geq 0,0005$ dan diketahui nilai *calculated mass* (Muti'ah, Baghawan, Arifin, & Rahmandika, 2019). Dari setiap *calculated mass* dapat diketahui rumus molekul senyawa dengan masing-masing jumlah molekul H dikurangi 1, sehingga massanya juga dikurangi dengan massa 1 atom H (1,0078) (Muti'ah,

Yuliandari, Annisa, & Ma'arif, 2018) . Hal tersebut dikarenakan adanya penambahan muatan 1 atom H pada setiap senyawa oleh sumber ion ESI positif. Berdasarkan data hasil analisis kandungan senyawa ekstrak etanol 96% daun jambu biji menggunakan *software masslynx* diperoleh sebanyak 38 senyawa yang dapat diketahui namanya. Data yang diperoleh dari analisis menggunakan *masslynx* hanya sampai pada rumus molekul senyawa. Kemudian dilanjutkan dengan mencari nama dan gambar struktur, serta kode *SMILES* (untuk proses selanjutnya) masing – masing senyawa. Proses ini dilakukan secara online melalui website *ChemSpider*. Data hasil analisis menggunakan *Masslynx* yaitu sebagai berikut.

Tabel 5. 1 Hasil Analisis Menggunakan Masslynx.

No	RT	%Area	Measured Mass	Calculated Mass	Rumus Formula	Nama Senyawa / Kode ID
1.	0.332	0.007%	192.0799	194.0804	C ₈ H ₁₀ N ₄ O ₂	Caffeine
2.	1.457	0.182%	279.1315	279.1318	C ₁₁ H ₂₁ NO ₇	N-Boc-D-glucosamine
3.	1.83	0.169%	279.1329	279.1332	C ₁₂ H ₁₇ N ₅ O ₃	604970
4.	2.181	0.146%	267.0965	267.0968	C ₁₀ H ₁₃ N ₅ O ₄	Adenosine
5.	2.73	0.097%	187.0846	187.0845	C ₈ H ₁₃ NO ₄	Diethyl (aminomethylene)malonate
6.	2.968	0.098%	143.058	143.0583	C ₆ H ₉ NO ₃	Methyl pyroglutamate
7.	3.516	0.015%	349.1376	349.1373	C ₁₄ H ₂₃ NO ₉	58171766
8.	3.671	0.015%	375.1522	375.1521	C ₂₂ H ₂₇ NCl ₂	228821
9.	3.847	0.110%	366.1431	366.1427	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O ₇	1450531
10.	4.136	0.286%	280.1422	280.1423	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₄	Nepsilon-Z-L-lysine
11.	4.291	0.520%	423.2466	423.2469	C ₁₉ H ₃₇ NO ₉	MFCD30536164
12.	4.445	0.085%	388.1705	388.1707	C ₁₄ H ₂₄ N ₆ O ₇	Secnidazole hemihydrate
13.	4.6	0.408%	419.1794	419.1792	C ₁₈ H ₂₉ NO ₁₀	60598279
14.	4.881	0.138%	318.0381	318.0376	C ₁₅ H ₁₀ O ₈	Myricetin
15.				318.0381	C ₁₁ H ₇ N ₈ O ₂ Cl	81352809
16.	5.098	0.240%	433.1952	433.1948	C ₁₉ H ₃₁ NO ₁₀	29354598
17.	5.83	6.639%	302.043	302.0427	C ₁₅ H ₁₀ O ₇	Morin
18.	6.329	0.591%	416.1091	416.1094	C ₁₈ H ₁₂ N ₁₀ O ₃	101046254
19.	6.575	1.289%	196.1098	196.11	C ₁₁ H ₁₆ O ₃	1-carboxy-3-hydroxyadamantane
20.	6.772	0.144%	316.0582	316.0583	C ₁₆ H ₁₂ O ₇	Isorhamnetin
21.	6.885	0.073%	407.1634	407.1634	C ₂₆ H ₂₁ N ₃ O ₂	Coelenterazine h
22.	7.383	0.293%	258.0892	258.0892	C ₁₅ H ₁₄ O ₄	Vitamin K diacetate
23.	8.086	0.148%	683.4262	683.4258	C ₃₇ H ₅₇ N ₅ O ₇	Pseudodestruxin A
24.	8.333	0.189%	174.1409	174.1409	C ₁₃ H ₁₈	Ionene
25.	8.467	0.225%	236.178	236.1777	C ₁₅ H ₂₄ O ₂	Butylated hydroxymethylpheno
26.	9.191	0.285%	612.1846	612.1843	C ₃₁ H ₃₂ O ₁₃	17469286
27.	9.802	0.939%	180.115	180.1151	C ₁₁ H ₁₆ O ₂	5-Pentylresorcinol
28.	9.978	0.024%	651.3014	651.3017	C ₃₂ H ₄₁ N ₇ O ₈	8351058
29.	10.484	0.230%	651.3044	651.3044	C ₃₆ H ₄₅ NO ₁₀	2301716
30.				490.2944	C ₂₉ H ₃₈ N ₄ O ₃	4958895
31.	11.032	0.563%	452.3295	452.3291	C ₃₀ H ₄₄ O ₃	Boldenone Undecylenate
32.	11.848	0.231%	486.3348	486.3345	C ₃₀ H ₄₆ O ₅	Quillaic Acid
33.	12.593	0.238%	354.2771	354.277	C ₂₁ H ₃₈ O ₄	229207
34.	13.74	0.538%	635.3076	635.3081	C ₃₃ H ₃₇ N ₁₁ O ₃	7985254

Pengembangan obat berbahan dasar tumbuhan alami sering ditemui dalam bentuk pemberian secara oral, untuk itu perlu dilakukan skrining lebih lanjut terkait absorpsi, distribusi, metabolisme, serta ekskresi dari senyawa tersebut. Pada penelitian ini, pengujian sifat fisikokimia dilakukan secara online pada *website SwissADME*. Tahap pengujian dimulai dengan mengetikkan kode *SMILES* masing-masing senyawa dan kemudian akan muncul beberapa parameter pengujian seperti pada gambar 5.2. Parameter uji yang digunakan adalah Hukum Lima Lipinski. Hasil pengujian pada tahap ini terdapat pada Tabel 5.2.



Tabel 5. 2 Hasil Uji Sifat Fisikokimia Menggunakan SwissADME

NO	NAMA SENYAWA / KODE ID	Parameter Hukum Lima Lipinski						Penerapan Hukum Lima Lipinski
		BM (g/mol)	MLog P	HBA	HBD	Torsion	TPSA (Å)	
1	Caffeine	194.19	0.22	3	0	0	61.82	Ya (0 penyimpangan)
2	N-Boc-D-glucosamine	279.29	-1.67	7	5	5	128.48	Ya (0 penyimpangan)
3	604970	279.30	-0.58	5	1	3	85.15	Ya (0 penyimpangan)
4	Adenosine	267.24	-2.72	7	4	2	139.54	Ya (0 penyimpangan)
5	Diethyl (aminomethylene)malon ate	187.19	0.01	4	1	6	78.62	Ya (0 penyimpangan)
6	Methyl pyroglutamate	143.14	-0.55	3	1	2	55.40	Ya (0 penyimpangan)
7	58171766	349.33	-1.39	10	3	6	154.61	Ya (0 penyimpangan)
8	1450531	366.37	0.61	7	0	8	110.89	Ya (0 penyimpangan)
9	Nepsilon-Z-L-lysine	280.32	-1.06	5	3	10	101.65	Ya (0 penyimpangan)
10	MFCD30536164	423.50	0.32	9	1	20	110.78	Ya (0 penyimpangan)
11	81352809	318.68	2.50	8	1	3	116.15	Ya (0 penyimpangan)
12	Morin	302.24	-0.56	7	5	1	131.36	Ya (0 penyimpangan)
13	1-carboxy-3- hydroxyadamantane	196.24	1.60	3	2	1	57.53	Ya (0 penyimpangan)
14	Isorhamnetin	316.26	-0.31	7	4	2	120.36	Ya (0 penyimpangan)
15	Coelenterazine h	407.46	3.28	3	2	5	70.39	Ya (0 penyimpangan)
16	Vitamin K diacetate	258.27	2.98	4	0	4	52.60	Ya (0 penyimpangan)
17	Butylated hydroxymethylpheno	236.35	3.20	2	2	3	40.46	Ya (0 penyimpangan)
18	5-Pentylresorcinol	180.24	2.39	2	2	4	40.46	Ya (0 penyimpangan)
19	4958895	490.64	3.15	4	2	11	85.25	Ya (0 penyimpangan)
20	Quillaic Acid	486.68	4.04	5	3	2	94.83	Ya (0 penyimpangan)
21	Guajadial E	474.59	3.55	5	2	4	83.83	Ya (0 penyimpangan)

Keterangan :

BM : Berat Molekul Senyawa

MLogP : Koefisien partisi (o/w)

HBA : *Hydrogend Bond Acceptors*HBD : *Hydrogen Bond Donor*TPSA : *Topologyl Polar Surface Area*

Torsion :Jumlah ikatan Hidrogen yang dapat berotasi

Hukum lima Lipinski menyatakan senyawa dengan berat molekul < 500 g/mol, nilai koefisien partisi ($\text{Log } P$) < 5 atau $\text{MLog } P < 4,15$, jumlah ikatan O-H (*Hydrogen Bond Donor*) < 5 , jumlah atom N dan O (*Hydrogen Bond Acceptor*) < 10 , akan mengalami kesulitan pada absorbsi dan memiliki permeabilitas yang rendah. Berdasarkan data hasil uji sifat fisikokimia diatas, terdapat 21 senyawa yang memenuhi hukum lima Lipinski. Dari 38 senyawa (Lampiran 3) terdapat beberapa senyawa yang perlu dieliminasi dengan tanda warna kuning (1 penyimpangan) sebanyak 10 senyawa dan merah (lebih dari 1 penyimpangan) sebanyak 7 senyawa. Hal tersebut disebabkan karena adanya penyimpangan terhadap hukum lima Lipinski. Penerapan hukum lima Lipinski digunakan dalam penentuan terhadap sifat hidrofilik atau hidrofobik suatu senyawa (Sugiharto, Bintari, & Damayanti, 2021).

Senyawa yang memiliki berat molekul > 500 g/mol tidak dapat melakukan difusi dalam menembus membrane sel (La Kilo, Aman, Sabihi, & Kilo, 2019). Koefisien partisi ($\text{Log } P$) suatu senyawa merupakan gambaran tingkat kelarutan senyawa tersebut dalam cairan membrane sel biologis. Apabila nilai $\text{log } P$ suatu senyawa semakin besar, maka senyawa tersebut semakin hidrofobik. Sifat hidrofobik yang terlalu besar menandakan bahwa senyawa tersebut tingkat toksisitasnya cenderung lebih besar karena tertahan di lipid bilayer dan mengalami distribusi pada tubuh lebih luas sehingga selektifitas terhadap target berkurang (Rukmono dkk., 2019). Nilai TPSA (*Topology Polar Surface Area*) dalam dunia kimia farmasi digunakan sebagai parameter analisa kemampuan suatu obat untuk melakukan penetrasi ke dalam

sel. Tingkat bioavailabilitas obat yang baik apabila memiliki nilai TPSA $<140 \text{ \AA}^2$ (Purnawan, Fauzana, & Lucida, 2020).

5.4 Uji Toksisitas

Langkah berikutnya yaitu dilakukan uji toksisitas terhadap senyawa-senyawa yang telah didapatkan dari uji fisikokimia. Pada uji sifat fisikokimia didapatkan 21 senyawa yang memenuhi pedoman hukum lima Lipinski, dimana pedoman tersebut berkaitan dengan absorpsi dalam tubuh karena pengembangan obat dengan bahan alam lebih banyak dikembangkan dalam bentuk sediaan obat oral. Uji toksisitas dilakukan bertujuan untuk *screening* senyawa yang aman dan tidak toksik terhadap tubuh, sehingga dapat dikembangkan menjadi bahan obat yang aman untuk dikonsumsi. Parameter uji toksisitas yang digunakan adalah nilai LD₅₀. Dimana nilai LD₅₀ digunakan untuk tanda perkiraan statistik ketika pemberian suatu bahan atau senyawa kimia dapat menyebabkan 50% kematian pada hewan uji. Proses uji toksisitas pada penelitian ini dilakukan secara online pada *website ProTox Tool online*. Hasil uji toksisitas pada penelitian ini yaitu sebagai berikut.

Tabel 5. 3 Hasil Uji Toksisitas

NO	NAMA SENYAWA / KODE ID	KODE SMILES	LD50 (mg/kg)	Kelas Toksisitas
1	Caffeine	<chem>Cn1cnc2c1c(=O)n(c(=O)n2C)C</chem>	127	3
2	N-Boc-D-glucosamine	<chem>CC(C)(C)OC(=O)N[C@@H]1[C@H]([C@@H]([C@H]([C@H](OC1O)CO)O)O</chem>	5000	5
3	604970	<chem>Cn1c2c(c(=O)[nH]c1=O)n(cn2)CCN3CCOCC3</chem>	1237	4
4	Adenosine	<chem>c1nc(c2c(n1)n(cn2)[C@H]3[C@H]([C@@H]([C@H]([C@H](O3)CO)O)O)N</chem>	8	2
5	Diethyl (aminomethylene)malonate	<chem>CCOC(=O)C(=CN)C(=O)OCC</chem>	5000	5
6	Methyl pyroglutamate	<chem>COC(=O)[C@@H]1CCC(=O)N1</chem>	1000	4
7	58171766	<chem>CCOC(=O)CO[C@H]1C[C@H]([C@H]2[C@@H]1OC(O2)(C)C)N.C(=O)(C(=O)O)O</chem>	6000	6
8	1450531	<chem>CCOC(=O)C1CCN(CC1)C(=O)c2cc(c(cc2[N+](=O)[O-])OC)OC</chem>	1500	4
9	Nepsilon-Z-L-lysine	<chem>c1ccc(cc1)COC(=O)NCCCC[C@@H](C(=O)O)N</chem>	1000	4
10	MFCD30536164	<chem>CC(C)(C)OC(=O)COCCOCCOC COCCONC(=O)OC(C)(C)C</chem>	2075	5
11	81352809	<chem>COC1=CC=C(Cl)C=C1NC1=NC2=NON=C2N2N=NN=C21</chem>	2000	4
12	Morin	<chem>c1cc(c(cc1O)O)c2c(c(=O)c3c(cc(cc3o2)O)O)O</chem>	3919	5
13	1-carboxy-3-hydroxyadamantane	<chem>C1C2CC3(CC1CC(C2)(C3)O)C(=O)O</chem>	20	2
14	Isorhamnetin	<chem>COc1cc(ccc1O)c2c(c(=O)c3c(cc(cc3o2)O)O)O</chem>	5000	5
15	Coelenterazine h	<chem>c1ccc(cc1)Cc2c-3nc(c(=O)n3cc([nH]2)c4ccc(cc4)O)Cc5ccccc5</chem>	500	4
16	Vitamin K diacetate	<chem>Cc1cc(c2ccccc2c1OC(=O)C)OC(=O)C</chem>	5000	5

17	Butylated hydroxymethylpheno	<chem>CC(C)(C)c1cc(cc(c1O)C(C)(C)C)CO</chem>	7000	6
18	5-Pentylresorcinol	<chem>CCCCCc1cc(cc(c1)O)O</chem>	3000	5
19	4958895	<chem>Cc1ccc(c(c1)OCC(=O)Nc2ccc3c(c2)nc(n3C)CCNC(=O)C4CCCCC4)C(C)C</chem>	500	4
20	Quillaic Acid	<chem>C[C@]12CC[C@@H]([C@@]([C@@H]1CC[C@@]3([C@@H]2CC=C4[C@]3(C[C@H]([C@@]5([C@H]4CC(CC5)C)C</chem>	50	2
21	Guajadial E	<chem>CC1CCC(C2=CC3(C(CC12)C(C4=C(C(=C(C(=C4O3)C=O)O)C=O)O)C5=CC=CC=C5)C(C)C(C(C)[C@@H]1CC[C@@H](C)[C@H]2C[C@@H]3[C@@H](C4=CC=CC=C4)C4C(O[C@]3(C)C=C21)=C(C=O)C(O)=C(C=O)C=O</chem>	860	4

Keterangan :

Kelas Toksisitas

1 : Fatal jika tertelan ($LD_{50} \leq 5$ mg/kg)

2 : Fatal jika tertelan ($5 \leq LD_{50} \leq 50$ mg/kg)

3 : Beracun jika tertelan ($50 \leq LD_{50} \leq 300$ mg/kg)

4 : Berbahaya jika tertelan ($300 \leq LD_{50} \leq 2000$ mg/kg)

5 : Bisa berbahaya jika tertelan ($2000 \leq LD_{50} \leq 5000$ mg/kg)

6 : Tidak Beracun ($LD_{50} > 5000$ mg/kg)

 : Kelas toksisitas 1 – 3

 : Kelas toksisitas 6

Berdasarkan hasil uji toksisitas pada tabel diatas menunjukkan bahwa senyawa memiliki tingkat atau kelas toksisitasnya masing – masing. Hasil pengujian menunjukkan terdapat 4 senyawa yang berada pada kelas 1 – 3. Pada kelas II terdapat 3 senyawa yaitu *Adenosine* (LD_{50} : 8 mg/kg), *1-carboxy-3-hydroxyadamantane* (LD_{50} 20 mg/kg), *Quillaic Acid* (LD_{50} : 50 mg/kg). Kelas toksisitas III terdapat 1 senyawa yaitu *Caffeine* (LD_{50} : 127 mg/kg).

Senyawa yang tidak beracun termasuk pada tingkat toksisitas kelas 6 dengan nilai $LD_{50} > 5000$ mg/kg. Sesuai dengan data hasil pengujian pada tabel 5.3 diatas,

terdapat 2 senyawa yang termasuk pada kelas 6, diantaranya yaitu senyawa dengan kode ID 58171766 (LD_{50} : 6000 mg/kg), dan *Butylated hydroxymethylpheno* (LD_{50} : 7000 mg/kg). Pada kelas 4 terdapat sebanyak 8 senyawa dan pada kelas 5 sebanyak 7 senyawa. Tingkat toksisitas senyawa yang rendah pada kelas 1-3 perlu dilakukan eliminasi karena kemungkinan dapat berakibat fatal bila tertelan dalam tubuh, karena obat bahan alam lebih banyak dikembangkan dengan bentuk sediaan oral. Sehingga tersisa 17 senyawa yang kemudian dilakukan prediksi aktivitas terhadap masing – masing senyawa.

5.5 Prediksi Aktivitas Senyawa

Langkah berikutnya yaitu proses prediksi mekanisme aktivitas senyawa yang telah didapatkan dari proses sebelumnya. Tahap ini dilakukan secara *online* juga melalui *website PASS online*. *Website* dapat diakses pada link : <http://www.way2drug.com/PASSOnline/>. Kemudian dituliskan kode SMILES masing – masing senyawa yang telah didapatkan dari ChemSpider dan klik “*Get prediction*”. Setelah itu akan muncul data berupa nilai PA, nilai PI, serta aktivitas.

Data hasil prediksi yang diperoleh berhubungan dengan nilai PA (*Potential Activity*). Senyawa yang memiliki nilai $PA \geq 0,7$ berarti bahwa senyawa tersebut sangat memungkinkan melakukan aktivitas biologis baik pada percobaan secara *in vivo* maupun *in vitro*. Senyawa dengan nilai PA pada skala antara 0,5 – 0,7 berarti senyawa tersebut mempunyai aktivitas biologi yang cukup tinggi dan berpotensi untuk dikembangkan sebagai obat dengan bioaktivitas yang berhubungan. Pada senyawa yang

nilai PA-nya lebih kecil dari 0,5 dapat diartikan bahwa senyawa tersebut berpotensi rendah untuk dijadikan obat dan aktivitas biologinya rendah pada skala uji laboratorium. (Azmy, Riyadi, Swastawati, & Suharto, 2021). Hasil prediksi aktivitas terhadap 17 senyawa pada penelitian ini secara rinci yaitu pada **Lampiran 4**.

Tabel 5. 4 Hasil prediksi mekanisme aktivitas senyawa (3CLPro inhibitor)

AKTIVITAS	Nilai Pa	SENYAWA
3C-like protease (Human coronavirus) inhibitor	0,246	Diethyl (aminomethylene)malonate ($C_8H_{13}NO_4$)
	0,234	Methyl pyroglutamate ($C_6H_9NO_3$)
	0,288	1450531 ($C_{17}H_{22}N_2O_7$)
	0,267	Nepsilon-Z-L-lysine ($C_{14}H_{20}N_2O_4$)
	0,219	81352809 ($C_{11}H_7N_8O_2Cl$)
	0,215	Morin ($C_{15}H_{10}O_7$)
	0,216	Coelenterazine h ($C_{26}H_{21}N_3O_2$)
	0,269	Vitamin K diacetate ($C_{15}H_{14}O_4$)
	0,274	Butylated hydroxymethylpheno ($C_{15}H_{24}O_2$)
	0,252	5-Pentylresorcinol ($C_{11}H_{16}O_2$)

Berdasarkan hasil yang tertulis dalam tabel 5.4 menunjukkan bahwa terdapat 10 senyawa yang memiliki aktivitas sebagai penghambat 3 *Cysteine Like Protease* (3CLPro) atau sama dengan *Main Protease* (MPro), dimana MPro atau 3CLPro merupakan komponen yang sangat penting dalam proses replikasi virus (Boras, *et al.*, 2020). 3CLPro berperan mensintesis replikasi melalui mekanisme proteolysis, yang mana replikasi ini akan digunakan oleh virus untuk menyusun protein struktural yang

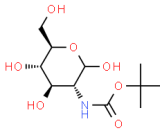
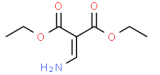
dapat digunakan untuk memperbanyak diri (Septiana, 2020). Pada data tabel 5.3 diketahui senyawa dengan kode ID 1450531 ($C_{17}H_{22}N_2O_7$) memiliki nilai PA tertinggi dibandingkan dengan 9 senyawa lainnya yaitu sebesar 0,288 ($PA < 0,5$). Hal tersebut dapat diartikan bahwa senyawa – senyawa tersebut memiliki aktivitas biologis yang rendah sebagai penghambat 3CLPro. Selain itu, beberapa penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa aktivitas antioksidan yang terkandung dalam jambu biji sangat tinggi. Antioksidan memiliki peranan penting dalam tubuh yaitu untuk membantu proses penghambatan terhadap reaksi oksidasi. Infeksi virus dapat terjadi karena terdapat radikal bebas yang dihasilkan dari reaksi oksidasi (Gandu, 2021). Berdasarkan hal tersebut, dapat diketahui bahwa antioksidan juga berhubungan dengan pencegahan terhadap infeksi virus.

Tabel 5. 5 Hasil analisis aktivitas senyawa sebagai antioksidan

AKTIVITAS	Nilai Pa	SENYAWA
Antioksidan	0,850	Morin ($C_{15}H_{10}O_7$)
	0,806	Isorhamnetin ($C_{16}H_{12}O_7$)

Berdasarkan tabel 5.5 diketahui terdapat 2 senyawa yang diprediksi memiliki aktivitas sebagai antioksidan. Senyawa *Morin* ($C_{15}H_{10}O_7$) dan Isorhamnetin ($C_{16}H_{12}O_7$) memiliki nilai $PA \geq 0,7$ yaitu sebesar 0,850. Nilai PA lebih dari 0,7 menunjukkan bahwa senyawa *Morin* memiliki aktivitas biologis yang sangat tinggi sebagai antioksidan dalam skala penelitian laboratorium, serta berpotensi untuk dikembangkan sebagai obat. Selain itu, dapat diprediksi juga aktivitas lain yaitu sebagai antivirus. Hasil prediksi aktivitas sebagai antivirus ialah sebagai berikut.

Tabel 5. 6 Hasil prediksi aktivitas antivirus

SENYAWA	GAMBAR STRUKTUR	Nilai Pa	AKTIVITAS
N-Boc-D-glucosamine		0,707	Antiviral
Diethyl (aminomethylene)malonate		0,714	Antiviral

Hasil prediksi aktivitas terhadap 17 (Lampiran 4) senyawa menunjukkan terdapat 1 senyawa yang tidak terdeteksi aktivitasnya. Senyawa tersebut yaitu dengan kode ID 58171766 (C₁₄H₂₃NO₉). Hal demikian bisa disebabkan karena senyawa tersebut kemungkinan besar merupakan senyawa yang baru dan belum dilakukan penelitian sebelumnya.

5.6 Pemanfaatan Tumbuhan Jambu Biji (*Psidium guajava*) Sebagai Obat Menurut Pandangan Islam

Coronaviruses Disease 19 (COVID-19) merupakan penyakit yang menjadi pandemic sejak akhir tahun 2019. Terapi pengobatan untuk mengatasi penyakit ini masih belum ditemukan secara khusus. Oleh karena itu, perlu dilakukan pengembangan terkait terapi pengobatan penyakit COVID – 19 ini. Pengembangan terhadap obat baru termasuk dalam pengembangan ilmu pengetahuan. Sebagaimana firman Allah SWT. di dalam Al-Qur'an Surah Shad ayat 27, yaitu :

وَمَا خَلَقْنَا السَّمَاءَ وَالْأَرْضَ وَمَا بَيْنَهُمَا بَطْلًا ۚ ذَٰلِكَ ظَنُّ الَّذِينَ كَفَرُوا ۚ فَوَيْلٌ لِلَّذِينَ كَفَرُوا مِنَ النَّارِ

Artinya : “Dan Kami tidak menciptakan langit dan bumi dan apa yang ada antara keduanya tanpa hikmah. Yang demikian itu adalah anggapan orang-orang kafir, maka celakalah orang-orang kafir itu karena mereka akan masuk neraka.” (Q.S Shad : 27).

Berdasarkan ayat diatas dapat diambil hikmah bahwa Allah tidak menciptakan sesuatu secara sia – sia melainkan dengan banyak manfaatnya. Makna ayat tersebut menurut Quraish Shihab, dalam tafsir Al – Mishbah menjelaskan bahwa Allah tidak menciptakan segala sesuatu dengan sia – sia. Karena hal seperti itu hanya pendapat orang – orang kafir sehingga mereka berlaku semena – mena terhadap sesuatu hal sesuai dengan hawa nafsu yang dimilikinya. Perbuatan demikian akan mendapat siksa neraka yang pedih.

Manusia diberi anugerah berupa akal dan fikiran untuk dapat memanfaatkan segala sesuatu ciptaan Allah SWT. yang ada di sekitarnya, salah satunya yaitu memanfaatkan tanaman sebagai terapi pengobatan herbal terhadap suatu penyakit. Namun, pemanfaatan tersebut perlu dilakukan dengan baik dan tidak merusak ekosistem lingkungan (Amin, 2016). Sesuai dengan firman Allah pada ayat lain yaitu Q.S Asy – Syu’ara’ ayat 7 yang berbunyi :

أَوَلَمْ 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?” (Q.S Asy – Syu’ara’: 7).

Berdasarkan ayat diatas, dapat diketahui bahwa Allah memberi petunjuk kepada manusia untuk lebih memperhatikan bumi, yang mana telah banyak ditumbuhkan-Nya berbagai macam tumbuhan yang baik dan bermanfaat bagi manusia. Oleh karena itu, sangat penting untuk mempelajari secara mendalam tentang tumbuh-

tumbuhan agar dapat mengetahui manfaat dari tumbuhan tersebut. Karena secara Ilmiah, tumbuhan memiliki berbagai macam kandungan senyawa organik yang memiliki banyak manfaat bagi manusia.

BAB VI

PENUTUP

6.1 Kesimpulan

Berdasarkan pada tujuan penelitian, dari hasil yang telah diperoleh dapat ditarik kesimpulan antara lain :

- a. Hasil identifikasi senyawa dalam ekstrak etanol 96% daun jambu biji (*Psidium guajava*) dengan metode UPLC-MS/MS menunjukkan 38 senyawa dari golongan alkaloid, flavonoid, steroid, terpenoid, sesquiterpen, kuinon dan tanin.
- b. Senyawa yang terkandung dalam ekstrak etanol 96% daun jambu biji (*Psidium guajava*) memiliki potensi rendah sebagai penghambat 3CLPro yang merupakan komponen penting pada proses replikasi sel virus. Selain itu terdapat 2 senyawa yang berpotensi tinggi sebagai antivirus secara umum yaitu N-Boc-D-glucosamine dan Diethyl (aminomethylene)malonate.

6.2 Saran

Oleh karena keterbatasan dalam penelitian, untuk kedepannya diharapkan dapat dilakukan penelitian lebih lanjut terhadap bahan alam terkait dengan aktivitas biologis senyawa sebagai antivirus SARS-CoV-2 sehingga dapat dikembangkan menjadi obat dengan bahan dasar alamiah.

DAFTAR PUSTAKA

- Aji, A. 2017. Pengaruh Waktu Ekstraksi dan Konsentrasi HCl untuk Pembuatan Pektin dari Kulit Jeruk Bali (*Citrus maxima*). *Jurnal Teknologi Kimia Unimal*. Volume 6. Nomor 1 : 33-44.
- Amin, M. 2016. Wawasan Al-Quran Tentang Manusia dan Lingkungan Hidup Sebuah Kajian Tafsir Tematik. *Jurnal Nizham*. Volume 5. Nomor 2 : 190-203.
- Asri Widyasanti, N. N. 2008. Karakteristik Fisikokimia Antosianin Ekstrak Kulit Buah Naga Merah Menggunakan Metode UAE. *Jurnal Ilmiah Rekayasa Pertanian dan Biosistem*, 27-38.
- Ayustra, E. I. 2020. *Uji Aktivitas Fraksi N-Heksana Ekstrak Etanol Daun Jambu Biji (Psidium guajava L.) Sebagai Sediaan Nanopartikel dalam Bentuk Self-Nano Emulsifying Drug Delivery System (Snedds) terhadap Sel T47D dan MCF-7*. Yogyakarta: Universitas Islam Indonesia Yogyakarta.
- Azmy, S. N., Riyadi, P. H., Swastawati, F., & Suharto, S. 2021. Prediksi Potensi Biologis Komponen Kimia Hasil Samping Hidrolisat Lemi Rajungan Menggunakan PASS Online. *Pena Akuatika : Jurnal Ilmiah Perikanan dan Kelautan*. Volume 20. Nomor 2 : 46-59.
- Boras, B., Jones, R. M., Anson, B. J., Arenson, D., Aschenbrenner, L., Bakowski, M. A., Hoffman, R. 2020. Discovery of a Novel Inhibitor of Coronavirus 3CL Protease as a Clinical Candidate for the Potential Treatment of COVID-19. *bioRxiv : the preprint server for biology*.
- Burhan Ma'arif, A. A. 2019. Profil Metabolit Berbagai Ekstrak Daun *Chrysophyllum cainito* L. Menggunakan UPLC-QTOF-MS/MS. *Jurnal Tumbuhan Obat Indonesia*. Volume 12. Nomor 1 : 10-24.
- Chawla, Gita, dan Ranjan, Chanda. 2016. Principle, Instrumentation, and Applications of UPLC. A Novel Technique of Liquid Chromatography. *Open Chemistry Journal* 3. Volume 1 : 1 – 16.
- Chung, A. 2006. Validation of an Ultra Performance Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry (UPLC-MS/MS Method for Forensic Toxicological Analysis : Confirmation and Quantitation of Acid Diethylamide (LSD) and its Congeners in Forensic Samples. *Thesis*.
- Dewi, Y. K. 2020. Potensi Tanaman Lokal sebagai Alternatif dalam Menghambat Penyebaran COVID-19. *Jurnal Pharmascience*, 112-128.

- Dinira, L. 2021. Metode Maserasi Berbantu Gelombang Ultrasonik untuk Ekstraksi Pigmen Merah-Ungu dari Enam Varietas Bayam Merah. *Jurnal Rekayasa Bahan Alam dan Energi Berkelanjutan*, 10-15.
- Erlina, L. 2020. Virtual Screening on Indonesian Herbal Compounds as COVID-19 Supportive Therapy : Machine Learning and Pharmacophore Modeling Approaches. *Research Square*, 1-33.
- Gandjar, I. G dan Rohman A. 2007. *Kimia Farmasi Analisis*. 2nded. Yogyakarta : Pustaka Pelajar.
- Gandu, I. V. 2021. *Molecular Docking* Senyawa Asam Askorbat dan Kuersetin pada Tumbuhan Jambu Biji Merah (*Psidium guajava* L.) sebagai Pencegah COVID-19. *eBiomedik*, 170-175.
- Hanwar, D., Suhendi, A., Trisharyanti, I., Santoso, Broto., Safitri, M., dan Haryoto 2015. *Analisis Profil Metabolit Sekunder Ekstrak Lempuyang Emprit dengan Kromatografi Gas-Spekstroskopi Massa*. University Research Colloquium. ISSN 2407-9189.
- Hariz, M. F. 2019. Uji Sitotoksik, Toksisitas dan Prediksi Sifat Fisikokimia Senyawa Isoliquiritigenin dan Oxyresveratrol terhadap Reseptor B-Cell Lymphoma 2 (4aq3) dan Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2 (2rl5) sebagai Terapi Kanker Serviks Secara In Silico. *SKRIPSI*.
- Iswandana, R., Aisyah, P., & Syahdi, R. R. 2020. Prediction Analysis of Pharmacokinetic Parameters of Several Oral Systemic Drugs Using In Silico Method. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 260-263.
- Kementerian Komunikasi dan Informatika RI. 2022. Situasi COVID-19 di Indonesia (Update per 21 Maret 2022) <https://covid19.go.id/artikel/2022/03/19/situasi-covid-19-di-indonesia-update-19-maret-2022> diakses pada 22 Maret 2022.
- Kurniati, O. D. 2018. *Virologi*.
- La Kilo, A., Aman, L. O., Sabihi, I., & Kilo, J. L. 2019. Studi Potensi Pirazolin Tersubstitusi 1-N dari Tiosemikarbazon sebagai Agen Antiamuba melalui Uji In Silico. *Indonesian Journal Chemical Research*, 9-16.
- Liu, H. 2018. UPLC-MS/MS Method for Simultaneous Determination of Three Major Metabolites of Mequindox in Holothurian. *Journal of Analytical Methods in Chemistry*, 1-7.

- Li X., Wang, Y., Huang, C., Zhao J., Hu Y., Ren L. (2020). *Clinical Features of Patients Infected with 2019 Novel Coronavirus in Wuhan, China*. Lancet. 497-506.
- Lutfiasari, N. 2018. Keanekaragaman Spesies Tumbuhan Famili Myrtaceae di Hutan Pantai Tabanio, Kecamatan Takisung, Kabupaten Tanah Laut. *Prosiding Seminar Nasional Lingkungan Lahan Basah*, 186-190.
- Manalu, Rosario T. 2021. *Molecular Docking* Senyawa Aktif Buah dan Daun Jambu Biji (*Psidium guajava*) terhadap Main Protease pada SARS-COV-2. *Forte Jurnal*. Fakultas Farmasi Institut Sains dan Teknologi Nasional Jakarta. Vol 01. No 02. Halaman 09-16.
- Mukhriani. 2014. Ekstraksi, Pemisahan Senyawa, dan Identifikasi Senyawa Aktif. *Jurnal Kesehatan*, 361-367.
- Muti'ah, R., Baghawan, W. S., Arifin, B. M., & Rahmandika, J. M. 2019. Metabolite Fingerprinting *Eleutherine palmifolia* (L .) Merr . Using UPLC-QTOF-MS / MS. *Traditional Medicine Journal*, 139-159.
- Muti'ah, R., Ma'arif, B., Aditama, A., Bhagawan, W. S., Amiruddin, R., & Rukiana. 2019. Profil Metabolit Berbagai Ekstrak Daun *Chrysophyllum cainito* L. Menggunakan UPLC-QTOF-MS/MS. *Jurnal Tumbuhan Obat Indonesia*, 10-24.
- Muti'ah, R., Yuliandari, A., Annisa, R., & Ma'arif, B. 2018. Metabolomic Analysis of *Dendrophthoe pentandra* (L .) Miq . Leaves via UPLC-QToF-MS Coupled with Multivariate Data Analysis using PCA. In Y. Rahman, I. Riyani, Kusmana, D. Darmawan, I. F. Khairani, & J. A. Rohmana, *ICONQUHAS & ICONIST 2018* (pp. 32-41). Bandung: European Alliance for Innovation.
- Nadiyah, L. D., Kharisma, Y., & Yuniarti. 2016. Penentuan Derajat Toksisitas Akut Ekstrak Air Buah Pepaya (*Carica papaya* L.) Muda pada Mencit Menggunakan Purposed New Recommended Method. *Jurnal Jamu Indonesia*, 15-19.
- Naresh, K., S Bhawani and T Maneesh Kumar. 2014. *Ultra Performance Liquid*. 3 (3): 84-94.
- Nasution, Nurul Hidayah., Hidayah, Arinil., Sari, K. M., Cahyati, Wirda., Khoiriyah, Mar'atun., Hasibuan, R. P. Lubis, Ahmad. A., Siregar, A. Y. 2021. Gambaran Pengetahuan Masyarakat Tentang Pencegahan Covid-19 di Kecamatan Padangsidimpuan Batunadua, Kota Padangsidimpuan. *Jurnal Kesehatan Ilmiah Indonesia*. Universitas Aufa Royhan. Padangsidimpuan. Vol. 6 No. 1.

- Novi Fajar Utami, S. M. 2020. Pengaruh Berbagai Metode Ekstraksi pada Ketentuan Kadar Flavonoid Ekstrak Etanol Daun Iler (*Plectranthus scutellarioides*). *Fitofarmaka Jurnal Ilmiah Farmasi*, 76-83.
- Nugrahani, R. 2016. Skrining Fitokimia dari Ekstrak Buah Buncis (*Phaseolus vulgaris* L.) dalam Sediaan Serbuk. *Jurnal Penelitian Pendidikan IPA*, 96-103.
- O'Driscoll, Daniel James. 2014. Analysis of Coffee Bean Extracts by Use of Ultra-Performance Liquid Chromatography Coupled to Quadrupole Time-of-Flight Mass Spectrometry. *MethodsX. Elsevier B. V.*: 264-68.
- Permatasari, D., Purwati, A. I., & Yunianto, P. 2022. Simultaneous Isolation Of 6-Gingerol, 6-Shogaol, And 6-Paradol from *Zingiber officinale* Using Vacuum Liquid Chromatography. *Jurnal Sains Natural*, 153-162.
- Prastyowati, A. 2020. Mengenal Karakteristik Virus SARS-COV-2 Penyebab Penyakit COVID-19 sebagai Dasar Upaya untuk Pengembangan Obat Antivirus dan Vaksin. *BioTrends*, 1-10.
- Purnawan, P., Fauzana, A., & Lucida, H. 2020. Analisis Sifat Fisika-Kimia, Potensi Target dan Toksikologi Senyawa Isolat Murni dari Bahan Alam dengan Metode *In Silico*. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology Journal Homepage*, 107-117.
- Purwanto, E. 2021. Virus Corona (SARS-CoV-2) Penyebab COVID-19 Kini Telah Bermutasi. *Jurnal Biomedika dan Kesehatan*, 47-49.
- Ravsaheb H. Rathod, S. R. 2019. Ultra-High Performance Liquid Chromatography-MS/MS (UHPLC-MS/MS) in Practice: Analysis of Drugs and Pharmaceutical Formulations. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1-26.
- Rukmono, R., Fajriaty, I., Riza, H., & Handini, M. 2019. *Virtual Screening* Metabolit Aktif Senyawa Asam dari Pacar Air (*Impatiens balsamina* L.) terhadap Reseptor *Sulfonilurea*. *Jurnal Mahasiswa Farmasi Fakultas Kedokteran UNTAN*.
- Saha, S., B.C Nandy. 2015. an Overview of Ultra Performance Liquid Chromatography (UPLC): Principles, Instrumentation and Applications. *ASIO Journal of Analytical Chemistry (ASIO-JAC)* Volume 1, Issue 1, 12-19.
- Satiyarti, R. B. 2019. Penggunaan Ekstrak Daun Jambu Biji (*Psidium guajava* L.) Sebagai Ovisida Keong Mas (*Pomacea canaliculata* L.). *al-Kimiya*, 32-35.

- Sayuti, M. 2017. Pengaruh Perbedaan Metode Ekstraksi, Bagian dan Jenis Pelarut terhadap Rendemen dan Aktivitas Antioksidan Bambu Laut (*Isis hippuris*). *Technology Science and Engineering Journal*, 166-174.
- Septiana, E. 2020. Prospek Senyawa Bahan Alam Sebagai Antivirus dalam Menghambat SARS-COV-2. *BioTrends*, 30-38.
- Shah, K. S. 2013. Ultra Performance Liquid Chromatography (UPLC): a Modern Chromatography Technique. *Pharma Science Monitor*, 78-99.
- Shah, Bhumi, Palmi Modia and Sneha R. Sagara. 2020. In Silico Studies on Therapeutic Agents for COVID-19 : Drug Repurposing Approach. *Life Sciences*.
- Singh, Sheelendra Pratap, Nistha Dwivedi, Kanumuri Siva Rama Raju, Isha Taneja, and Mohammad Wahajuddin. 2016. Validation of a Rapid and Sensitive UPLC-MS-MS Method Coupled with Protein Precipitation for the Simultaneous Determination of Seven Pyrethroids in 100 μ L of Rat Plasma by Using Ammonium Adduct as Precursor Ion. *Journal of Analytical Toxicology* 40 (3): 213-21.
- Siswarni MZ, Y. I. 2017. Ekstraksi Kuersetin dari Kulit Terong Belanda (*Solanum betaceum* Cav.) Menggunakan Pelarut Etanol dengan Metode Maserasi dan Sokletasi. *Jurnal Teknik Kimia USU*, 36 - 42.
- Sugiharto, M. I., Bintari, Y. R., & Damayanti, D. S. 2021. Mekanisme Senyawa Aktif Daun Sirsak (*Annona muricata* Linn.) sebagai Anti Diabetes: Studi In Silico. *Jurnal Kedokteran Komunitas*, 1 - 13.
- Susilo, A. 2020. Coronavirus Disease 2019: Tinjauan Literatur Terkini. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*, 45-67.
- Syamsu, R. F. 2021. Herbal yang Berpotensi Sebagai Anti Virus pada COVID-19. *Molucca Medica*, 76-85.
- Wendersteyt, N. V. 2021. Uji Aktivitas Antimikroba dari Ekstrak dan Fraksi Ascidian *Herdmania momus* dari Perairan Pulau Bangka Likupang terhadap Pertumbuhan Mikroba *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhimurium* dan *Candida albicans*. *PHARMACON*, 706-702.
- Yunita, F. 2021. Peranan Bahan Alam dalam Pandemi Covid-19. Oleh:. *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan Ebers Papyrus*, 4-15.
- Villas-Boâs, S.G., Mas,S., Akesson, M., Smedsgaars, J. & Nielsen, J., 2005. *Mass*

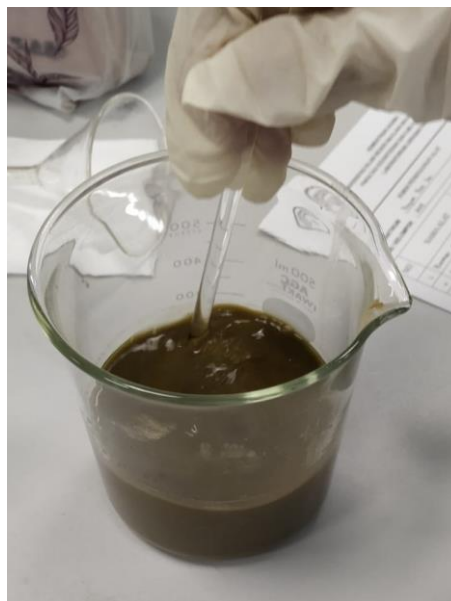
Spectrofotometry in Metabolome Analysis, Mass Spectrofotometry Review, 24, 613-646.

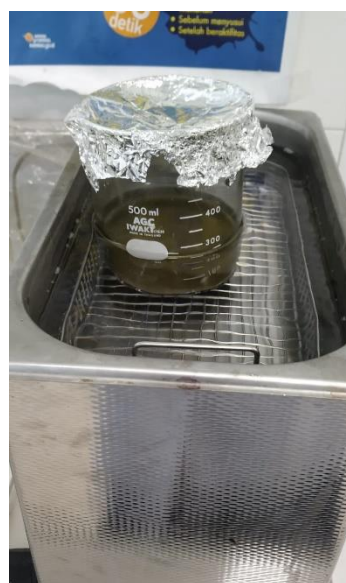
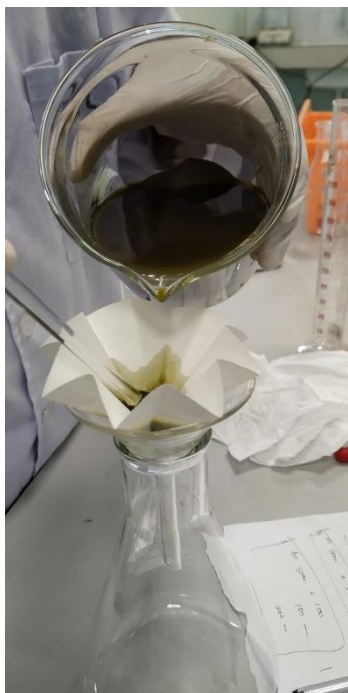
World Health Organisation (WHO). 2020. *Update The Situation of COVID – 19*.

Zhou, Z. J., Qiu, Ye., Li, Jin-Yan., Wang, Qiong., Ge, Xing-Yi., Liao, Ce-Heng. 2020. A Unique Protease Cleavage Site Predicted in the Spike Protein of the Novel Pneumonia Coronavirus (2019-nCoV) Potentially Related to Viral Transmissibility. *Virologica Sinica*. Wuhan Institute of Virology. 35:337–339.

LAMPIRAN

Lampiran 1. Proses Ekstraksi Daun Psidium guajava Menggunakan UAE

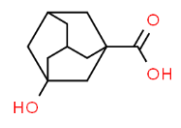
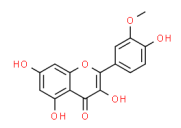
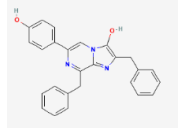
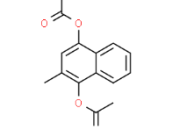
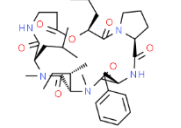
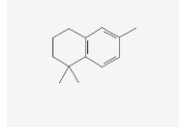
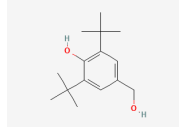
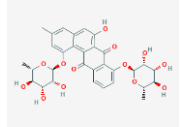


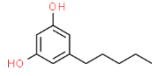
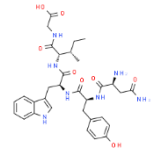
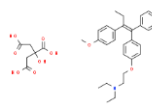
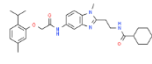
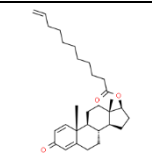
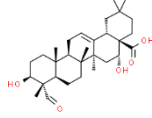
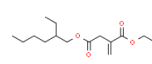
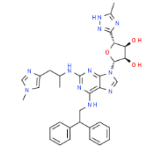


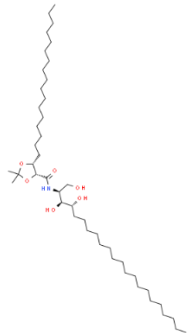
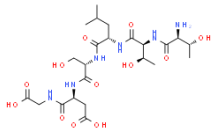
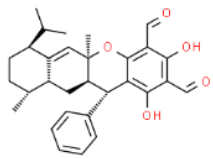
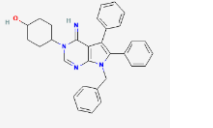


Lampiran 2. Hasil Analisis menggunakan Masslynx

No	RT	%Area	Measured Mass	Calculated Mass	Rumus Formula	Nama Senyawa / Kode CID	Gambar Struktur	Kode Smiles
1.	0.332	0.007%	194.0799	194.0804	C ₈ H ₁₀ N ₄ O ₂	Caffeine (Alkaloid)		Cn1cnc2c1c(=O)n(c(=O)n2C)C
2.	1.457	0.182%	279.1315	279.1318	C ₁₁ H ₂₁ NO ₇	N-Boc-D-glucosamine (Tanin)		CC(C)(C)OC(=O)N[C@@H]1[C@H](IC@H)([C@H](OC1O)CO)O
3.	1.83	0.169%	279.1329	279.1332	C ₁₂ H ₁₇ N ₅ O ₃	604970 (Alkaloid)		Cn1c2c(c(=O)[nH]c1=O)n(cn2)CCN3CCOCC3
4.	2.181	0.146%	267.0965	267.0968	C ₁₀ H ₁₃ N ₅ O ₄	Adenosine (Alkaloid)		c1nc(c2c(n1)n(cn2)[C@H]3[C@@H](IC@H)([C@H](O3)CO)O)O)N
5.	2.73	0.097%	187.0846	187.0845	C ₈ H ₁₃ NO ₄	Diethyl (aminomethylene)malonate (Alkaloid)		CCOC(=O)C(=CN)C(=O)OCC
6.	2.968	0.098%	143.058	143.0583	C ₆ H ₉ NO ₃	Methyl pyroglutamate (Alkaloid)		COC(=O)[C@@H]1CCCC(=O)N1
7.	3.516	0.015%	349.1376	349.1373	C ₁₄ H ₂₃ NO ₉	58171766 (Alkaloid)		CCOC(=O)CO[C@H]1C[C@H](IC@H)2[C@@H]1OC(O2)(C)C)N.C(=O)(C(=O)O)O
8.	3.671	0.015%	375.1522	375.1521	C ₂₂ H ₂₇ NCl ₂	228821 (Alkaloid)		CCC(=C(CC)c1ccc(cc1)N(CCCl)CCl)c2cccc2

19.	6.575	1.289%	196.1098	196.11	$C_{11}H_{16}O_3$	1-carboxy-3-hydroxyadamantane (Tanin)		<chem>C1C2CC3(CC1CC(C2)(C3)O)C(=O)O</chem>
20.	6.772	0.144%	316.0582	316.0583	$C_{16}H_{12}O_7$	Isorhamnetin (Flavonoid)		<chem>COc1cc(ccc1O)c2c(c(=O)c3c(cc(c3o2)O)O)O</chem>
21.	6.885	0.073%	407.1634	407.1634	$C_{26}H_{21}N_3O_2$	Coelenterazine h (Alkaloid)		<chem>c1ccc(cc1)Cc2c-3nc(c(=O)n3cc([nH]2)c4ccc(cc4)O)Cc5ccccc5</chem>
22.	7.383	0.293%	258.0892	258.0892	$C_{15}H_{14}O_4$	Vitamin K diacetate		<chem>Cc1cc(c2ccccc2c1OC(=O)C)OC(=O)C</chem>
23.	8.086	0.148%	683.4262	683.4258	$C_{37}H_{57}N_5O_7$	Pseudodestruxin A (Alkaloid)		<chem>CC[C@H](C)[C@H]1C(=O)N([C@H](C(=O)NC(C(=O)O[C@H](C(=O)N2CCCC[C@H]2C(=O)N[C@H](C(=O)N1C)CC3=CC=CC=C3)CC(C)C)CC(C)C</chem>
24.	8.333	0.189%	174.1409	174.1409	$C_{13}H_{18}$	Ionene (Keratenoid)		<chem>Cc1ccc2c(c1)CC(C)C2(C)C</chem>
25.	8.467	0.225%	236.178	236.1777	$C_{15}H_{24}O_2$	Butylated hydroxymethylpheno (Tanin)		<chem>CC(C)(C)c1cc(cc(c1O)C(C)(C)C)CO</chem>
26.	9.191	0.285%	612.1846	612.1843	$C_{31}H_{32}O_{13}$	17469286 (Alkaloid)		<chem>Cc1c(ccc2c1oc(=O)cc2c3ccc(cc3)OC)O[C@H]4[C@@H]([C@H]([C@H]([C@H](O4)COC(=O)C)OC(=O)C)OC(=O)C</chem>

27.								CCCCC1cc(cc(c1)O)O
28.	9.802	0.939%	180.115	180.1151	C ₁₁ H ₁₆ O ₂	5-Pentylresorcinol (Tanin)		
29.	9.978	0.024%	651.3014	651.3017	C ₃₂ H ₄₁ N ₇ O ₈	8351058 (Alkaloid)		O=C(O)CNC(=O)[C@@H](NC(=O)[C@@H](NC(=O)[C@@H](N)CC(=O)N)Cc1ccc(O)cc1)Cc3c2ccccc2nc3)[C@@H](C)CC
30.	10.484	0.230%	651.3044	651.3044	C ₃₆ H ₄₅ NO ₁₀	2301716 (Alkaloid)		CC/C(=C(\c1ccc(cc1)OC)/c2ccc(c2)OCCN(CC)CC)/c3ccc(cc3)OC.C(C(=O)O)C(C(C(=O)O)(C(=O)O)O
31.				490.2944	C ₂₉ H ₃₈ N ₄ O ₃	4958895 (Alkaloid)		Cc1ccc(c(c1)OC(C(=O)Nc2ccc3c(c2)nc(n3C)CCNC(=O)C4CCCC4)C(C)C
32.	11.032	0.563%	452.3295	452.3291	C ₃₀ H ₄₄ O ₃	Boldenone Undecylenate (Steroid)		C[C@]12CC[C@@H]3[C@H]([C@@H]1CC[C@@H]2OC(=O)CCCCCCCC=C)CCC4=CC(=O)C=C[C@]34C
33.	11.848	0.231%	486.3348	486.3345	C ₃₀ H ₄₆ O ₅	Quillaic Acid (Tanin)		C[C@]12CC[C@@H]([C@@H]1CC[C@@H]2OC(=O)CCCCCCCC=C)CCC4=CC(=O)C=C[C@]34C
34.	12.593	0.238%	354.2771	354.277	C ₂₁ H ₃₈ O ₄	229207 (Terpenoid)		CCCCC(CC)COC(=O)CC(=O)C(=O)OCC(CC)CC
35.	13.74	0.538%	635.3076	635.3081	C ₃₃ H ₃₇ N ₁₁ O ₃	7985254 (Alkaloid)		n2c1c(nc(nc1n(c2)[C@@H]4O[C@@H](c3nc(nn3)C)[C@@H](O)[C@@H]4O)NC(Cc5ncn(c5)C)NC(C6CCCCC6)c7ccccc7

35.								<chem>CCCCCCCCCCCCCCCCCCCC[C@H]([C@H]([C@H](CO)NC(=O)[C@H]1[C@H](OC(O1)(C)C)CCCCCCCCCCCCCCCCO)O</chem>
36.	14.464	8.390%	739.6694	739.669	$C_{45}H_{89}NO_6$	17245130 (Alkaloid)		<chem>O=C(N[C@H](C(=O)NCC(=O)O)CC(=O)O)[C@H](NC(=O)[C@@H](NC(=O)[C@@H](NC(=O)[C@H](N)[C@H](O)C)[C@H](O)C)CC(C)C)O</chem>
37.	19.385	0.028%	474.2409	474.2406	$C_{30}H_{34}O_5$	Guajadial E (Sesquiterpen)		<chem>CC1CCC(C2=C3C(C(CC12)C(C4=C(C(C=C(C=C4O3)C=O)O)C=O)O)C5=CC=CC=C5)C(C)C)CC(C)[C@H]1CC[C@@H](C)[C@H]2C[C@H]3[C@H](C4=CC=CC=C4)C4C(O[C@]3(C)C=C21)=C(C=O)C(O)=C(C=O)C=4O</chem>
38.	19.603	0.062%	474.2423	474.242	$C_{31}H_{30}N_4O$	Metarrestin (Alkaloid)		<chem>c1ccc(cc1)Cn2c(c(c3c2ncn(c3=N)C4CCC(CC4)O)c5cccc(c5)c6cccc(c6</chem>

Lampiran 3. Hasil Uji Sifat Fisikokimia menggunakan SwissADME

No	NAMA SENYAWA / KODE ID	Parameter Hukum Lima Lipinski						Penerapan Hukum Lima Lipinski
		BM (g/mol)	MLog P	HBA	HBD	Torsion	TPSA (Å)	
1	Caffeine	194.19	0.22	3	0	0	61.82	Ya (0 penyimpangan)
2	N-Boc-D-glucosamine	279.29	-1.67	7	5	5	128.48	Ya (0 penyimpangan)
3	604970	279.30	-0.58	5	1	3	85.15	Ya (0 penyimpangan)
4	Adenosine	267.24	-2.72	7	4	2	139.54	Ya (0 penyimpangan)
5	Diethyl (aminomethylene)malonate	187.19	0.01	4	1	6	78.62	Ya (0 penyimpangan)
6	Methyl pyroglutamate	143.14	-0.55	3	1	2	55.40	Ya (0 penyimpangan)
7	58171766	349.33	-1.39	10	3	6	154.61	Ya (0 penyimpangan)
8	228821	376.36	5.84	0	0	9	3.24	Ya (1 penyimpangan : MLOGP >4.15)
9	1450531	366.37	0.61	7	0	8	110.89	Ya (0 penyimpangan)
10	Nepsilon-Z-L-lysine	280.32	-1.06	5	3	10	101.65	Ya (0 penyimpangan)
11	MFCDD30536164	423.50	0.32	9	1	20	110.78	Ya (0 penyimpangan)
12	Secnidazole hemihydrate	388.38	-1.29	9	3	6	176.97	Ya (1 penyimpangan : N or O >10)
13	60598279	419.42	-2.07	10	1	20	130.06	Ya (1 penyimpangan : N or O > 10)
14	Myricetin	318.24	-1.08	8	6	1	151.59	Ya (1 penyimpangan : NH or OH >5)
15	81352809	318.68	2.50	8	1	3	116.15	Ya (0 penyimpangan)
16	29354598	433.45	-1.83	10	1	21	130.06	Ya (1 penyimpangan : N or O>10)
17	Morin	302.24	-0.56	7	5	1	131.36	Ya (0 penyimpangan)
18	101046254	416.35	1.82	10	2	6	176.03	Ya (1 penyimpangan : N or O>10)
19	1-carboxy-3- hydroxyadamantane	196.24	1.60	3	2	1	57.53	Ya (0 penyimpangan)
20	Isorhamnetin	316.26	-0.31	7	4	2	120.36	Ya (0 penyimpangan)
21	Coelenterazine h	407.46	3.28	3	2	5	70.39	Ya (0 penyimpangan)
22	Vitamin K diacetate	258.27	2.98	4	0	4	52.60	Ya (0 penyimpangan)
23	Pseudodestruxin A	683.88	1.40	7	2	8	145.43	Tidak (2 penyimpangan : BM>500, N or O>10)
24	Ionene	174.28	4.93	0	0	0	0.00	Ya (1 penyimpangan : MLog P>4.15)
25	Butylated hydroxymethylpheno	236.35	3.20	2	2	3	40.46	Ya (0 penyimpangan)
26	17469286	612.58	1.67	13	0	13	163.10	Tidak (2 penyimpangan : BM>500, N or O>10)

27	5-Pentylresorcinol	180.24	2.39	2	2	4	40.46	Ya (0 penyimpangan)
28	8351058	651.71	-1.55	9	9	21	258.83	Tidak (3 penyimpangan : BM>500, N or O>10, NH or OH>5)
29	2301716	651.74	2.48	11	4	17	163.06	Tidak (2 penyimpangan : BM>500, N or O>10)
30	4958895	490.64	3.15	4	2	11	85.25	Ya (0 penyimpangan)
31	Boldenone Undecylenate	452.67	5.55	3	0	11	43.37	Ya (1 penyimpangan : MLog P>4.15)
32	Quillaic Acid	486.68	4.04	5	3	2	94.83	Ya (0 penyimpangan)
33	229207	354.52	4.23	4	0	17	52.60	Ya (1 penyimpangan : MLog P>4.15)
34	7985254	635.72	0.18	9	5	11	176.74	Tidak (2 penyimpangan : BM>500, N or O>10)
35	17245130	740.19	65.27	6	4	39	108.25	Tidak (2 penyimpangan : BM>500, MLog P>4.15)
36	8501582	592.60	-4.35	13	11	23	306.81	Tidak (3 penyimpangan : BM>500, N or O>10, NH or OH>5)
37	Guajadial E	474.59	3.55	5	2	4	83.83	Ya (0 penyimpangan)
38	Metarrestin	474.60	4.67	3	2	5	66.83	Ya (1 penyimpangan : MLog P>4.15)

Keterangan :

BM : Berat Molekul Senyawa

MLogP : Koefisien partisi (o/w)

HBA : Hydrogend Bond Acceptors

HBD : Hydrogen Bond Donor

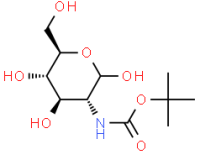
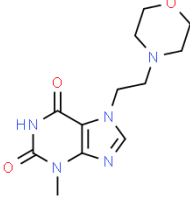
TPSA : *Topologyl Polar Surface Area*

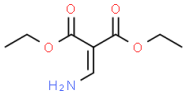
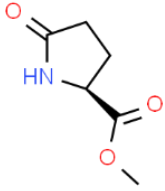
Torsion :Jumlah ikatan Hidrogen yang dapat berotasi

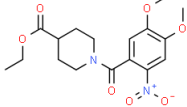
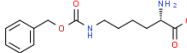
● : 1 penyimpangan terhadap hukum lima Lipinski

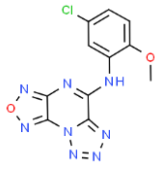
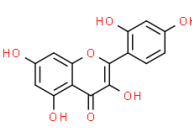
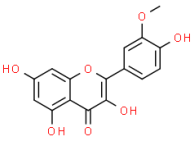
● : > 1 penyimpangan terhadap hukum lima Lipinski

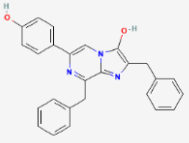
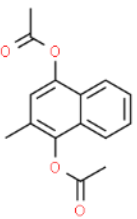
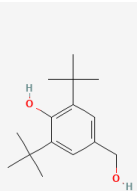
Lampiran 4. Prediksi Aktivitas Senyawa menggunakan PASS Online

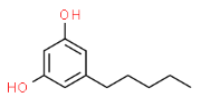
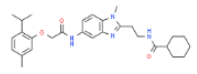
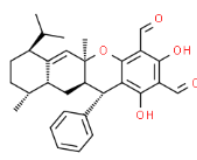
SENYAWA / KODE ID	KODE SMILES	Nilai Pa	Nilai Pi	AKTIVITAS
N-Boc-D-glucosamine C ₁₁ H ₂₁ NO ₇ 	<chem>CC(C)(C)OC(=O)N[C@@H]1[C@H]([C@@H]([C@H](OC1O)CO)O)O</chem>	0,964	0,003	CDP-glycerol glycherophosphotransferase inhibitor
		0,911	0,002	Beta-mannosidase inhibitor
		0,707	0,009	Antiviral (Influenza)
		0,506	0,007	Antiviral
		0,450	0,009	Antiviral (Hepatitis B)
		0,461	0,069	Antiviral (Picornavirus)
		0,415	0,029	Antiviral (Herpes)
		0,366	0,014	Antiviral (Influenza A)
		0,266	0,005	Antiviral (Hepatitis)
		0,308	0,055	Antiviral (Poxvirus)
		0,240	0,018	Antiviral (HIV)
		0,176	0,011	Antiviral (Hepatitis C)
		0,307	0,239	Antiviral (Rhinovirus)
604970 C ₁₂ H ₁₇ N ₅ O ₃ 	<chem>Cn1c2c(c(=O)[nH]c1=O)n(c2)CCN3CCOCC3</chem>	0,705	0,014	Respiratory analeptic
		0,556	0,007	Immunomodulator
		0,481	0,059	Antiviral (Picornavirus)
		0,448	0,024	Antiviral (Poxvirus)
		0,404	0,034	Antiviral (Herpes)
		0,265	0,122	Antiviral (Adenovirus)
		0,229	0,074	Antiviral
		0,217	0,071	Antiviral (Hepatitis B)
		0,214	0,147	Antiviral (CMV)
Diethyl (aminomethylene)malonate C ₈ H ₁₃ NO ₄	<chem>CCOC(=O)C(=CN)C(=O)OCC</chem>	0,972	0,000	Dihydroorotase inhibitor
		0,888	0,008	Methylenetetrahydrofolate reductase (NADPH) inhibitor
		0,790	0,014	Beta-adrenergic receptor kinase inhibitor
		0,714	0,007	Antiviral (Picornavirus)
		0,547	0,004	Antiviral (Adenovirus)
		0,543	0,013	Antiviral (Rhinovirus)
		0,505	0,020	Simian immunodeficiency virus proteinase inhibitor

		0,397	0,047	Antiviral (Influenza)
		0,388	0,041	Antiviral (Herpes)
		0,384	0,006	Antiviral (CMV)
		0,353	0,039	Antiviral (Poxvirus)
		0,308	0,066	Immunomodulator
		0,246	0,082	3C-like protease (Human coronavirus) inhibitor
		0,214	0,182	Antiviral (Influenza A)
		0,214	0,107	Viral entry inhibitor
		0,180	0,115	Antiviral (Hepatitis B)
		0,087	0,005	Protease 3C (Human rhinovirus) inhibitor
		0,070	0,010	Antiviral (Parainfluenza)
Methyl pyroglutamate C₆H₉NO₃ 	<chem>COC(=O)[C@@H]1CCC(=O)N1</chem>	0,910	0,005	Glutamate-5-semialdehyde dehydrogenase inhibitor
		0,822	0,016	Methylenetetrahydrofolate reductase (NADPH) inhibitor
		0,820	0,014	Nootropic
		0,549	0,017	Antiviral (Influenza)
		0,455	0,073	Antiviral (Picornavirus)
		0,407	0,049	Simian immunodeficiency virus proteinase inhibitor
		0,361	0,041	Immunomodulator
		0,295	0,265	Antiviral (Rhinovirus)
		0,293	0,047	Antiviral (Influenza A)
		0,268	0,119	Antiviral (Adenovirus)
		0,264	0,118	Antiviral (Herpes)
		0,249	0,035	Viral entry inhibitor
		0,238	0,095	Antiviral (CMV)
		0,234	0,102	3C-like protease (Human coronavirus) inhibitor
		0,234	0,112	Antiviral (Poxvirus)
		0,211	0,076	Antiviral (Hepatitis B)
58171766 (C₁₄H₂₃NO₉)	<chem>CCOC(=O)CO[C@H]1C[C@H]([C@H]2[C@@H]1OC(=O)(C)C)N.C(=O)C(=O)O</chem>	-	-	-
		-	-	-

1450531 C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O ₇ 	CCOC(=O)C1CCN (CC1)C(=O)c2cc(c (cc2[N+](=O)[O-])OC)OC	0,463	0,041	Antiviral (Rhinovirus)
		0,373	0,133	Antiviral (Picornavirus)
		0,288	0,009	Viral entry inhibitor
		0,288	0,033	3C-like protease (Human coronavirus) inhibitor
		0,239	0,153	Antiviral (Adenovirus)
		0,227	0,224	Simian immunodeficiency virus proteinase inhibitor
		0,213	0,178	Antiviral (Influenza)
Nepsilon-Z-L-lysine C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₄ 	c1ccc(cc1)COC(=O))NCCCC[C@@H](C(=O)O)N	0,938	0,002	Arginine 2-monooxygenase inhibitor
		0,907	0,003	Dimethylargininase inhibitor
		0,845	0,009	Protein-glutamate methyltransferase inhibitor
		0,590	0,021	Antiviral (Picornavirus)
		0,495	0,022	Simian immunodeficiency virus protease inhibitor
		0,480	0,021	Antiviral (Poxvirus)
		0,425	0,039	Antiviral (Influenza)
		0,364	0,046	Antiviral (Adenovirus)
		0,307	0,037	Antiviral (Influenza A)
		0,273	0,047	Antiviral
		0,267	0,053	3C-like protease (Human coronavirus) inhibitor
		0,207	0,131	Viral entry inhibitor
MFCD305361 64 C ₁₉ H ₃₇ NO ₉ 	CC(C)(C)OC(=O)C OCCOCCOCCOC CONC(=O)OC(C)(C)C	0,855	0,001	Growth hormone agonist
		0,722	0,007	Centromere associated protein inhibitor
		0,614	0,042	Antineoplastic
		0,353	0,154	Antiviral (Rhinovirus)
		0,284	0,043	Antiviral
		0,281	0,144	Simian immunodeficiency virus protease inhibitor
		0,247	0,052	Antiviral (Hepatitis B)

81352809 $C_{11}H_7N_8O_2Cl$ 	<chem>COC1=CC=C(Cl)C=C1NC1=NC2=NON=C2N2N=NN=C21</chem>	0,800	0,005	Protein kinase inhibitor
		0,752	0,009	Signal transduction pathways inhibitor
		0,239	0,156	Autoimmune disorders treatment
		0,219	0,131	3C-like protease (Human Coronavirus) inhibitor
Morin $C_{15}H_{10}O_7$ 	<chem>c1cc(c(cc1O)O)c2c(c(=O)c3c(cc(cc3o2)O)O)O</chem>	0,979	0,001	Chlordecone reductase inhibitor
		0,974	0,002	Membrane integrity agonist
		0,947	0,001	Antimutagenic
		0,850	0,003	Antioxidant
		0,796	0,012	Antineoplastic
		0,400	0,047	Antiviral (Influenza)
		0,316	0,107	Simian immunodeficiency virus proteinase inhibitor
		0,259	0,054	Antiviral
		0,257	0,027	Viral entry inhibitor
		0,279	0,263	Antiviral (Picornavirus)
		0,246	0,143	Antiviral (Adenovirus)
Isorhamnetin $C_{16}H_{12}O_7$ 	<chem>COc1cc(ccc1O)c2c(c(=O)c3c(cc(cc3o2)O)O)O</chem>	0,986	0,001	Chlordecone reductase inhibitor
		0,965	0,003	Membrane integrity agonist
		0,962	0,002	Membrane permeability inhibitor
		0,961	0,001	Antimutagenic
		0,806	0,003	Antioxidant
		0,803	0,011	Antineoplastic
		0,365	0,058	Antiviral (Influenza)
		0,272	0,016	Viral entry inhibitor
Coelenterazine h $C_{26}H_{21}N_3O_2$	<chem>c1ccc(cc1)Cc2c-3nc(c(=O)n3cc([nH]2)c4ccc(cc4)O)Cc5ccccc5</chem>	0,816	0,001	Renilla-luciferin 2-monooxygenase inhibitor
		0,672	0,022	Glutathione thiolesterase inhibitor
		0,311	0,210	Antiviral (Picornavirus)
		0,216	0,136	3C-like protease (Human coronavirus) inhibitor

		0,196	0,195	Antiviral (CMV)
Vitamin K diacetate $C_{15}H_{14}O_4$ 	<chem>Cc1cc(c2ccccc2c1OC(=O)C)OC(=O)C</chem>	0,906	0,004	Antiseborrheic
		0,877	0,033	Alkane 1-monooxygenase inhibitor
		0,862	0,004	Antiseptic
		0,450	0,048	Antiviral (Rhinovirus)
		0,488	0,055	Antiviral (Picornavirus)
		0,428	0,019	Antiviral (Adenovirus)
		0,400	0,052	Simian immunodeficiency virus proteinase inhibitor
		0,350	0,075	Autoimmune disorders treatment
		0,298	0,090	Antiviral (Influenza)
		0,269	0,050	3C-like protease (Human coronavirus) inhibitor
		0,259	0,087	Antiviral (Poxvirus)
		0,258	0,026	Viral entry inhibitor
		0,242	0,110	Immunomodulator
		0,047	0,026	Antiviral (Parainfluenza)
Butylated hydroxymethyl pheno $C_{15}H_{24}O_2$ 	<chem>CC(C)(C)c1cc(cc(c1O)C(C)(C)C)CO</chem>	0,807	0,004	Antiseptic
		0,483	0,058	Antiviral (Picornavirus)
		0,452	0,032	Antiviral (Influenza)
		0,432	0,040	Simian immunodeficiency virus proteinase inhibitor
		0,411	0,025	Antiviral (Adenovirus)
		0,328	0,046	Antiviral (Poxvirus)
		0,296	0,038	Antiviral
		0,289	0,107	Autoimmune disorders treatment
		0,274	0,045	3C-like protease (Human coronavirus) inhibitor
		0,243	0,109	Immunomodulator
		0,207	0,202	Antiviral (Influenza A)
		0,196	0,172	Viral entry inhibitor
5-Pentylresorcinol	<chem>CCCCCc1cc(cc(c1)O)O</chem>	0,916	0,004	Mucomembranous protector
		0,891	0,003	Cardiovascular analeptic
		0,825	0,003	Antimutagenic

$C_{11}H_{16}O_2$ 		0,515	0,020	Antiviral (Influenza)
		0,520	0,042	Antiviral (Picornavirus)
		0,466	0,039	Antiviral (Rhinovirus)
		0,435	0,038	Simian immunodeficiency virus proteinase inhibitor
		0,377	0,039	Antiviral (Adenovirus)
		0,270	0,069	Antiviral (Influenza A)
		0,260	0,095	Immunomodulator
		0,254	0,092	Antiviral (Poxvirus)
		0,252	0,073	3C-like protease (Human coronavirus) inhibitor
		0,237	0,052	Viral entry inhibitor
		0,177	0,124	Antiviral
		0,054	0,018	Antiviral (Parainfluenza)
4958895 $C_{29}H_{38}N_4O_3$ 	<chem>Cc1ccc(c(c1)OCC(=O)Nc2ccc3c(c2)n(c(n3C)CCNC(=O)C4CCCCC4)C(C)C</chem>	0,501	0,007	Vanilloid 1 agonist
		0,413	0,013	Sodium channel blocker
		0,300	0,013	Vanilloid agonist
Guajadial E $C_{30}H_{34}O_5$ 	<chem>CC1CCC(C2=CC3(C(CC12)C(C4=C(C(=C(C4O3)C(=O)O)C=O)O)C5=CC=CC=C5)C(C)C)C(C)[C@@H]1C[C@@H](C)[C@@H]2C[C@@H]3[C@@H](C4=CC=C(C=C4)C4C(O[C@]3(C)C=C21)=C(C=O)C(O)=C(C=O)C=O</chem>	0,723	0,022	Antineoplastic
		0,699	0,004	Amyloid beta precursor protein antagonist
		0,698	0,013	Phosphatase inhibitor
		0,647	0,068	CDP-glycerol glycerophosphotransferase inhibitor
		0,497	0,013	CYP2C19 inducer

Lampiran 5. Alur Penelitian