

SKRIPSI

**SKRINING SENYAWA-SENYAWA ANTIVIRUS DARI
BAHAN ALAM TERHADAP VIRUS CORONA (COVID-19)
SECARA *IN SILICO***



HONEY DZIKRI MARHAENY

**FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA
DEPARTEMEN FARMAKOGNOSI DAN FITOKIMIA
SURABAYA**

2020

Lembar Pengesahan

**SKRINING SENYAWA-SENYAWA ANTIVIRUS DARI
BAHAN ALAM TERHADAP VIRUS CORONA (COVID-19)
SECARA *IN SILICO***

SKRIPSI

**Dibuat untuk memenuhi syarat mencapai gelar Sarjana Farmasi pada
Fakultas Farmasi Universitas Airlangga**

2020

Oleh :

Honey Dzikri Marhaeny

051611133105

**Skripsi ini telah disetujui pada
tanggal 18 September 2020 oleh**

Pembimbing Utama

Pembimbing Serta

apt. Tutik Sri Wahyuni, S.Si., M.Si., Ph.D.

NIP. 197710252006042003

apt. Dr. Aty Widyawaruyanti, M.Si.

NIP. 196204261990022001

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Honey Dzikri Marhaeny

NIM : 051611133105

adalah mahasiswa Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, menyatakan dengan sesungguhnya bahwa saya tidak melakukan tindakan/kegiatan plagiasi dalam menyusun Naskah Tugas Akhir/Skripsi dengan judul:

Skrining Senyawa-Senyawa Antivirus Dari Bahan Alam Terhadap Virus Corona (COVID-19) Secara *In Silico*

Apabila di kemudian hari diketahui bahwa isi Naskah Skripsi ini merupakan hasil plagiasi, maka saya bersedia menerima sanksi berupa pembatalan kelulusan dan atau pencabutan gelar yang saya peroleh.

Demikian surat pernyataan ini saya buat untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Surabaya, 18 September 2020

Yang membuat pernyataan,



Honey Dzikri Marhaeny

NIM 051611133105

**LEMBAR PERSETUJUAN
PUBLIKASI KARYA ILMIAH**

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Honey Dzikri Marhaeny

N I M : 051611133105

menyatakan bahwa demi kepentingan perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui abstrak Skripsi yang saya tulis dengan judul:

**Skrining Senyawa-Senyawa Antivirus Dari Bahan Alam Terhadap Virus Corona
(COVID-19) Secara *In Silico***

untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet atau media lain yaitu *Digital Library* Perpustakaan Universitas Airlangga untuk kepentingan akademik, sebatas sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta.

Demikian surat pernyataan ini saya buat untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Surabaya, 18 September 2020

Yang membuat pernyataan,



Honey Dzikri Marhaeny

NIM 051611133105

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur saya panjatkan kehadirat Allah SWT dan Nabi Muhammad SAW atas limpahan rahmat dan hidayah-Nya sehingga skripsi ini dapat diselesaikan dengan baik.

Dengan selesainya usulan skripsi yang berjudul **Skrining Senyawa-Senyawa Antivirus Dari Bahan Alam Terhadap Virus Corona (COVID-19) Secara *In Silico***. Penyusunan skripsi ini terselesaikan tentunya atas bantuan dan dorongan beberapa pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini, saya ingin memberikan ucapan terima kasih kepada:

1. apt. Tutik Sri Wahyuni, S.Si., M.Si., Ph.D. selaku pembimbing utama dan ketua penelitian yang dengan tulus, ikhlas, dan penuh kesabaran telah membimbing, mencurahkan waktu serta memberikan saran dan dorongan moril kepada saya agar tetap semangat menyelesaikan skripsi ini di masa pandemi.
2. apt. Dr. Aty Widyawaruyanti, M.Si. selaku Ketua Departemen Farmakognosi dan Fitokimia sekaligus pembimbing serta yang dengan tulus, ikhlas, dan penuh kesabaran telah membimbing, mencurahkan waktu, dan memberikan saran dalam penyelesaian naskah skripsi ini.
3. Prof. Dr. Moh. Nasih, SE., MT., Ak. selaku Rektor Universitas Airlangga dan apt. Dr. Umi Athiyah, M.S. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga atas kesempatan dan fasilitas yang sudah diberikan kepada saya selama menempuh pendidikan program sarjana di Universitas Airlangga.
4. apt. Prof. Sukardiman. MS. dan apt. Rice Disi Oktarina, S.Farm., M.Farm. selaku dosen penguji yang telah meluangkan waktu memberikan saran dan masukan demi perbaikan dan penyempurnaan skripsi ini.
5. apt. Dr. Tri Widiandani, S.Si., Sp.FRS. selaku dosen yang telah membantu saya dalam mempelajari dan mendalami tentang studi *in silico* untuk penelitian ini.
6. apt. Wenny Putri Nilamsari, S.Farm., Sp.FRS. selaku dosen wali yang selalu memberikan nasehat selama saya menempuh pendidikan.
7. Keluarga yang saya cintai, Abi, Ibu, Mbak Lovely, dan Brother yang selalu memberikan dukungan, hiburan, dan nasehat selama saya menempuh pendidikan, dan terutama saat saya menyelesaikan penelitian ini.
8. Sahabat-sahabat seperjuangan selama menempuh studi di Universitas Airlangga - yaitu Eka, Wahyu, Anisa, Zuhan, Zakiyatul, Tari, dan Alvina- selaku kawan yang selalu tulus memberikan dukungan dan doa dalam segala kondisi.

9. Mbak Ira, Mbak Desi, Mbak Ana, Mbak Alifa, Mbak Mita, Mbak Dinda, Mas Ilham, Dilla, Husnia, Diah, Santi, dan teman-teman lainnya yang tidak bisa saya sebutkan satu per satu yang telah membantu kelancaran pengerjaan dan penulisan skripsi ini.
10. Tim HCV / Antivirus yang selalu memberikan dukungan dan doa dalam penyelesaian naskah ini pada masa pandemi.

Akhir kata, penulis memohon maaf yang sebesar-besarnya atas segala khilaf dalam penyusunan naskah skripsi ini. Semoga karya ini dapat memberikan kemanfaatan bagi semua pihak terutama untuk pengembangan obat antivirus COVID-19 yang aman dan efektif.

Surabaya, 18 September 2020

Penulis

RINGKASAN

Skrining Senyawa-Senyawa Antivirus Dari Bahan Alam Terhadap Virus Corona (COVID-19) Secara *In Silico*

Honey Dzikri Marhaeny

COVID-19 merupakan infeksi saluran pernafasan yang disebabkan oleh SARS-CoV-2 dari genus *betacoronavirus*. Urutan genetik SARS-CoV-2 dilaporkan menunjukkan kemiripan sebesar $\geq 70\%$ dengan SARS-CoV. Akan tetapi, protein S dari SARS-CoV-2 dilaporkan memiliki identitas urutan yang lebih baik dengan afinitas 10–20 kali lipat lebih tinggi dibandingkan dengan protein S dari SARS-CoV saat berikatan dengan ACE2 sehingga memiliki virulensi yang cepat (Kannan *et al.*, 2020; Li *et al.*, 2020).

Virulensi SARS-CoV-2 yang tinggi telah memacu para peneliti untuk segera menemukan antivirus SARS-CoV-2. Hal ini karena belum ada obat maupun vaksin yang dinyatakan efektif dan aman untuk mengatasi pandemi ini. Tantangan lain yang perlu diperhatikan dalam pengembangan obat baru untuk COVID-19 adalah SARS-CoV-2 merupakan virus RNA, yang bersifat lebih patogen dari virus DNA karena memiliki tingkat mutasi tinggi. Oleh karena itu, diperlukan penelitian pendukung terkait pengembangan obat COVID-19 yang tidak berpeluang memberikan resistensi (Cleaveland *et al.*, 2001).

Upaya pencarian obat antivirus untuk COVID-19 diawali dengan melakukan skrining terhadap beberapa senyawa yang berasal dari tanaman melalui studi *in silico*, yaitu salah satunya *docking molecular*. Penelitian-penelitian sebelumnya tentang skrining senyawa antivirus COVID-19 telah dilakukan, namun peluang menemukan senyawa-senyawa yang mempunyai aktivitas potensial masih diperlukan. Pada penelitian ini akan dilakukan skrining senyawa-senyawa yang diisolasi dari tanaman yang telah dilaporkan memiliki aktivitas antivirus, antara lain: chalepin, filantin, hipofilantin, rutin, kuersetin, kurkumin, dan arborinin terhadap protease utama COVID-19, yaitu 6LU7 dan 5R7Y, untuk menghambat jalur transkripsi dan replikasi virus. Senyawa-senyawa tersebut telah dilaporkan memiliki aktivitas terhadap beberapa virus dengan materi genetik RNA, antara lain: HCV, HBV, HIV, IAV, DENV, virus Zika, dan Ebola (Tao *et al.*, 2007; Wahyuni *et al.*, 2014; Mathew dan Hsu, 2018; Wahyuni *et al.*, 2018; Wahyuni *et al.*, 2019a–b; Lalani dan Poh, 2020). Aktivitas antivirus tersebut dapat terjadi melalui pembentukan ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik antara gugus-gugus tertentu pada residu asam amino reseptor dengan gugus-gugus tertentu pada senyawa. Menurut teori, senyawa yang memiliki struktur cincin aromatis serta gugus –OH, –C=O, dan –OCH₃ memberikan peran penting dalam ikatan dengan residu asam amino reseptor untuk menghasilkan aktivitas antivirus (Lanzarotti *et al.*, 2011; Ou *et al.*, 2013; Jankun *et al.*, 2016; Bender dan Hildt, 2019).

Tahapan awal dalam melakukan skrining untuk pengembangan obat baru adalah mengevaluasi *drug-likeness* menggunakan program *DruLiTo*. Evaluasi dilakukan berdasarkan Hukum Lima Lipinski, meliputi: $BM \leq 500$, $\log P \leq 5$, $HBD \leq 5$, dan $HBA \leq 10$ (Lipinski, 2004). Berdasarkan hasil analisis, beberapa senyawa uji kecuali rutin

dinyatakan memenuhi kriteria dari Lipinski. Rutin tidak memenuhi tiga kriteria dari Lipinski namun dikategorikan dalam pengecualian dari Hukum Lima Lipinski.

Molegro Virtual Docker (MVD) versi 6.0 merupakan program komputer yang digunakan untuk melakukan analisis *docking* dalam penelitian. Parameter yang diamati, meliputi *rerank score* yang menggambarkan nilai energi ikatan protein-ligan dan interaksi antara ligan dengan residu asam amino reseptor. Semakin rendah nilai *rerank score* maka energi ikatan yang terbentuk antara reseptor dengan ligan makin kuat (Thomsen dan Christensen, 2006).

Berdasarkan hasil penelitian, rerata *rerank score* chalepin, filantin, hipofilantin, rutin, kuersetin, kurkumin, dan arborinin -secara berurutan- pada reseptor 6LU7, antara lain: -97.05417, -115.79567, -117.63800, -141.26133, -105.89767, -121.55100, dan -86.45020. *Rerank score* dari ligan asli reseptor 6LU7 (inhibitor N3) diperoleh sebesar -128.95767 sehingga urutan *rerank score* senyawa dari nilai terendah hingga tertinggi, yaitu: rutin > inhibitor N3 > kurkumin > hipofilantin > filantin > kuersetin > chalepin > arborinin. Jika dibandingkan dengan ligan aslinya, rutin memberikan *rerank score* yang lebih kecil dari inhibitor N3 yang mengindikasikan ikatan yang kuat pada reseptor. Sementara itu, pada reseptor 5R7Y, rerata *rerank score* chalepin, filantin, hipofilantin, rutin, kuersetin, kurkumin, dan arborinin -secara berurutan- antara lain: -73.68863, -90.65187, -89.20210, -103.23033, -75.58730, -102.36967, dan -62.20440. *Rerank score* dari ligan asli reseptor 5R7Y (Z45617795) diperoleh sebesar -67.36807 sehingga urutan *rerank score* senyawa dari nilai terendah hingga tertinggi, antara lain: rutin > kurkumin > filantin > hipofilantin > kuersetin > chalepin > Z45617795 > arborinin. Jika dibandingkan dengan ligan aslinya, beberapa senyawa selain arborinin memberikan *rerank score* yang lebih kecil dari Z45617795 yang mengindikasikan ikatan yang kuat pada reseptor. Selain itu, hidrofobisitas dan interaksi elektrostatik antara ligan dengan permukaan asam amino reseptor juga diamati untuk mengetahui kekuatan dan kestabilan ikatan. Hasil menunjukkan bahwa senyawa rutin memiliki hidrofobisitas dan interaksi elektrostatik yang paling baik terhadap permukaan asam amino reseptor dibandingkan dengan senyawa lainnya.

Dari penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa pada reseptor 6LU7, rutin diprediksi mempunyai aktivitas terhadap COVID-19 lebih kuat jika dibandingkan dengan ligan asli, inhibitor N3. Sementara pada reseptor 5R7Y, chalepin, filantin, hipofilantin, rutin, kuersetin, dan kurkumin diprediksi mempunyai aktivitas terhadap COVID-19 lebih kuat jika dibandingkan dengan ligan asli, Z45617795. Berdasarkan hasil yang diperoleh, penelitian lebih lanjut tentang aktivitas penghambatan secara *in vitro* dan *in vivo* perlu dilakukan sebagai penunjang yang terqualifikasi dalam mengembangkan obat baru yang aman dan efektif untuk fitoterapi COVID-19.