

Skrining Potensi *Essential Oil Pogostemon Cablin Bent* Secara *In Silico* dalam Penghambatannya terhadap ACE II dan TMPRSS2 sebagai Anti Covid-19

Yoni Rina Bintari, Dini Sri Damayanti

Corresponding author:

Yoni Rina Bintari

yonirinabintari@unisma.ac.id

Departemen Biokimia, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang, Indonesia

Dini Sri Damayanti

dinisridamayanti@unisma.ac.id

Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang, Indonesia

DOI

Histori Artikel

Received: 14-10-2022

Reviewed: 28-10-2022

Accepted: 05-11-2022

Published: 17-11-2022

Kata Kunci

Covid-19; EO; *Pogostemon cablin bent*, *In silico*; ACE II; TMPRSS2

Abstract. COVID-19 is a disease caused by a coronavirus class virus that is known to enter humans by means of the Spike protein (S) binding to ACEII (Angiotensin Converting Enzyme) and then being activated by TMPRSS2 (Transmembrane Protease, Serine). COVID-19 has become a pandemic, so it requires agents that act as anti-Covid-19. *Pogostemon cablin bent* is an herb that contains EO (Essential oil) and is widely grown in Indonesia. EO is known to have potential as an antiviral. This study aims to predict the EO potential of *P. Cablin* as anticovid-19 through a molecular docking approach by measuring its inhibition of ACE II (Q9BYF1) and TMPRSS2 (7MEQ). The inhibitory potential was calculated from the binding affinity using Pyrex Autodock Vina software. The docking results are then visualized using Biovia Discovery Studio and PyMOL. Prediction of physicochemical and pharmacokinetic profiles through pKCSM web. The docking results showed that pachuoli alcohol inhibited ACEII and TMPRSS2 with gibs energy of -7.7 kcal/mol, respectively, through the interaction of hydrogen His 383 and Asp 415 and -5.8 kcal/mol through the interaction of hydrogen Leu 248. However, the mechanism of inhibition of pachuoli alcohol was different from that of chloroquine (Clq) and napamosphate. Clq inhibits ACE II through the amino acid residue Thr 282 with a gibs energy of -6.7 kcal/mol. Nafamosfat inhibits TMPRSS2 through amino acid residues Ser 333, Pro 335, Tyr 337 with a gibs energy of -8.3 kcal/mol. Predictive results of phytochemical screening and pharmacokinetic profiles indicate that pachuoli alcohol is a potential drug candidate.

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) telah menjadi pandemi di Wuhan (China) pada akhir tahun 2019 (Abdelli et al., 2021). Coronavirus merupakan golongan virus yang dapat menyebabkan penyakit flu biasa hingga SARS-CoV atau Mers-CoV. Penelitian yang sudah dilakukan melaporkan bahwa varian Sars-Cov-2 yang sekarang memiliki afinitas lebih besar terhadap protein reseptor serta stabil terhadap panas dibandingkan varian sebelumnya (Chu et al., 2020).

Sars-COV-2 menginfeksi dengan cara protein spike(S) Sars Cov-2 berikatan dengan protein reseptor yang spesifik. Spike protein (S) akan berikatan dengan ACE II (*Angiotensin Converting Enzyme*) agar bisa masuk ke dalam Host.

ACE II merupakan enzim yang keberadaannya menempel pada permukaan membran sel-sel paru-paru, jantung, ginjal, maupun usus. SARS-CoV-2 kemudian menduplikasi materi genetik serta mensintesis protein yang dibutuhkan, sehingga membentuk virion baru yang muncul di permukaan sel (Arianto & Sutrisno, 2021). Selanjutnya S protein Sars-CoV-2 akan dipecah oleh TMPRSS2 untuk memicu fusi virus dengan membran sel inang (Fuentes-Prior, 2021) (Hoffmann et al., 2020). TMPRSS2 merupakan protease yang memiliki aktifitas proteolitik agar protein spike bisa berikatan dengan ACE II (Hempel et al., 2021). ACE II dan TMPRSS2 merupakan protein reseptor yang penting bagi virulensi Sars-CoV-2. Sehingga dibutuhkan suatu

senyawa aktif dari herbal yang mampu menghambat ACE II dan TMPRSS2.

Pencarian agen sebagai anticovid-19 menjadi masalah yang penting. Indonesia memiliki ragam keanekaragaman hayati yang berpotensi sebagai antivirus. EO (*Essential Oil*) dari beberapa herbal di Indonesia diketahui mempunyai potensi sebagai antivirus. Herbal di Indonesia yang mengandung EO diantaranya adalah *Pogostemon cablin bent.* *P. cablin* diketahui mengandung EO yang berpotensi sebagai antivirus. Pachuoli alcohol merupakan salah satu senyawa aktif *P. cablin* diketahui memiliki aktivitas antivirus influenza (Kiyohara et al., 2012). Perlu diteliti potensi EO *P. cablin* sebagai antivirus Covid-19.

Penelitian eksplorasi anti Covid-19 di laboratorium memerlukan waktu dan biaya yang relatif besar untuk sampai menjadi suatu obat. Untuk mempersingkat waktu maupun biaya maka skrining dilakukan dengan menggunakan *molecular docking*. Senyawa aktif dari *P. cablin* ditambahkan pada ACE II dan TMPRSS II. Kemampuan penghambatannya diukur sebagai energy gibs (kcal/mol) serta kesamaan residu asam amino dengan kontrol. Kloroquine (Clq) digunakan sebagai kontrol penghambatan terhadap ACE II, hal ini dikarenakan Clq mampu menghambat glikosilasi ACE II, dan sifat basa Clq mampu menurunkan afinitas protein spike untuk berikatan dengan ACE II (Vincent et al., 2005). Penghambatan dengan TMPRSS II menggunakan nafamostat sebagai kontrol. Hal ini dikarenakan nafamostat memiliki kemampuan untuk mengurangi penurunan berat badan, dan titer jaringan paru-paru pada tikus dengan model transgenik K18-hACEII (Li et al., 2021). Selain itu secara *in silico* nafamostat memiliki penghambatan paling kuat terhadap TMPRSS II (Sonawane et al., 2021) (Hempel et al., 2021).

Selain diprediksi kemampuan pengambatannya terhadap protein reseptor ACE II dan TMPRSS2 juga perlu dilakukan prediksinya sebagai kandidat obat secara oral. Untuk mengetahui potensinya maka dilakukan skrining prediksi fisikokimia dan profil farmakokinetik secara *in silico*. Prediksi fisikokimia mengacu pada hukum lima Lipinski. Prediksi profil farmakokinetik meliputi data ADMET (adsorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi dan Toksisitas).

METODE

Bahan dan Alat

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah struktur 3D senyawa aktif EO dari *P. cablin* yang diunduh dari (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>), protein reseptor ACE II yang diunduh dari (<https://www.rcsb.org/>). Alat yang digunakan adalah komputer dengan spesifikasi tipe prosesor core i3, RAM 4GB; kapasitas HD 1TB. Software Pyrx, biovia discovery dan Pymol.

1. Uji *Molecular Docking* Ligan dengan Protein Reseptor

Struktur 3D senyawa bahan aktif dan kontrol (Clq dan nafamostat) diunduh dari server Pub Chem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) dan ditulis CID masing-masing struktur. Struktur 3D dari masing-masing diunduh dalam format sdf dan dikonversi dalam bentuk pdb melalui Biovia Discovery studio. Protein reseptor ACE II dan TMPRSSII diunduh dari server (<https://www.rcsb.org/>). Protein yang diperoleh kemudian diunduh dan disimpan dalam format pdb. Proses docking dilakukan dengan menggunakan program Pyrx (autodock vina). Sebelum dilakukan docking, protein dan ligan dilakukan preparasi. Preparasi protein dilakukan dengan menghilangkan ligand an air. Preparasi ligan dilakukan dengan meminimalkan energi agar diperoleh konformasi paling stabil.

Hasil docking kemudian divisualisasi menggunakan program pymol. Untuk melihat interaksi antara reseptor dengan ligan menggunakan program Biovia Discovery Studio. Hasil *binding affinity* dipilih dari nilai yang paling negatif. Nilai negatif menunjukkan konformasi ligan dengan reseptor yang paling stabil. Penarikan kesimpulan diperoleh dari nilai *binding affinity* yang lebih negatif dibandingkan dengan kontrolnya serta semakin banyak asam amino yang terikat melalui ikatan hidrogen yang sama dengan kontrolnya.

2. Prediksi fisikokimia dan profil farmakokinetik

Prediksi profil fisikokimia dan farmakokinetik dilakukan dengan membuka <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>, kemudian memasukkan satu per satu nama senyawa aktif EO *P. cablin*. Langkah selanjutnya adalah_mengcopy

canonical smiles struktur senyawa aktif yang sudah dicari, kemudian membuka <http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsml/prediction>. Canonical smiles yang didapat sebelumnya kemudian dipastekan ke dalam kolom yang tersedia, Selanjutnya memilih menu ADMET maka akan didapatkan data Fisikokimia dan ADMET.

Tabel 1 Potensi penghambatan *EO P. cablin* dan kontrol terhadap protein reseptor ACE II

No.	Senyawa Bioaktif	CID	Protein Reseptor	Gibs Energy (Kkal)	Ikatan hidrogen	Ikatan Van der wals
1	Kloroquine (kontrol)	2719	ACE II	-6.7	Thr 282	-
2	beta elemene	10583	ACE II	-6.5	-	Gln 281; Thr 282; Glu 384; Val 379; Asp 415; Lys 454; His 513; Tyr 520
3	1,1,4 Trimetil heksana	35365	ACE II	-5.5	-	Glu 123; Arg 124; Tyr 135; Ser 219; Trp 220; Asn 211
4	aromadendrene	91354	ACE II	-7.5	-	Gln 281; Thr 282; Val 379; Glu 384; Lys 511; Tyr 520
5	beta pachuolene	101731	ACE II	-7.6	-	Thr 282; Asp 415; Lys 454; Asp 453; Tyr 520
6	seychellene	519743	ACE II	-7.4	-	Gln 281; Thr 282; Asp 415; Asp 453; Lys 454; Tyr 520
7	trans caryophyllene	5281515	ACE II	-7.4	-	Gln 281; Thr282; Glu 376; Val 380; Asp 453; Lys 454
8	alfa humulene	5281520	ACE II	-7.4	-	Thr 282; Gln 281; Glu 384; Adp 415; Lys 454
9	pachuoli alcohol	10955174	ACE II	-7.7	His 383 dan Asp 415	Gln 281; Thr 282; Glu 376; Asp 453; Lys 454
10	alfa gurjunene	15560276	ACE II	-7.9	-	Gln 281; Thr 282; Glu 376; Asp 453; Lys 454
11	alfa gualene	5317844	ACE II	-7.4	-	

3. Analisa Data

Hasil uji validitas dengan melihat nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD) kurang dari 2 Å. Analisa data hasil docking dilakukan dengan secara analitik deskriptif dengan membandingkan energi bebas ligan dengan kontrolnya. Data prediksi fisikokimia sesuai dengan Lipinski *rule of five*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Uji *Molecular Docking EO P. cablin* dengan Protein Reseptor ACE II

Hasil penambatan senyawa aktif *EO P. cablin* terhadap protein ACE II ditampilkan pada tabel 1.

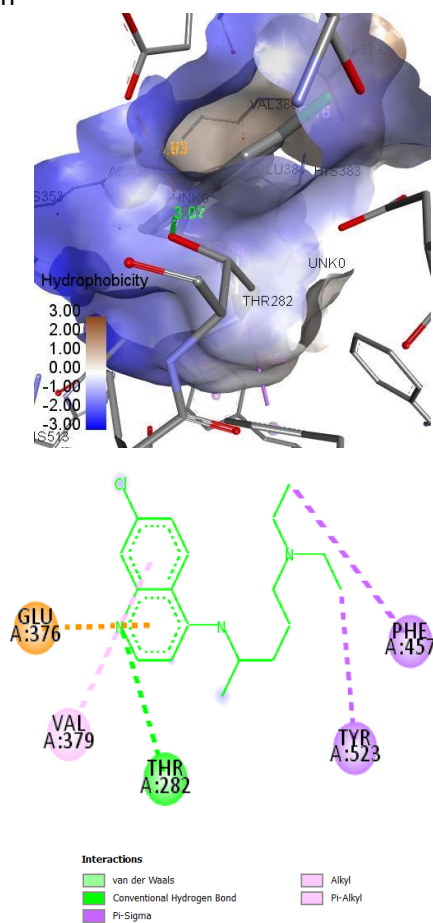
Dari hasil penambatan terlihat senyawa aktif *EO* dari *P. cablin* didapatkan semua senyawa aktif hanya memiliki ikatan van der wals terhadap ACEII kecuali pachuoli alcohol. Pachuoli alcohol merupakan senyawa aktif yang memiliki ikatan hydrogen dengan residu asam amino His 383 dan Asp 415. Pachuoli alcohol memiliki pengahambatan yang berbeda dibandingkan

dengan control (Clq). Clq memiliki penghambatan terhadap ACE II melalui ikatan hydrogen dengan residu asama amino Thr 282. Namun, pachuoli alcohol memiliki gibs energy yang lebih rendah sebesar -7.7 kkal/mol dibandingkan dengan Clq sebesar -6.7 kkal/mol. Ikatan ligan reseptor dengan energy gibs yang rendah menunjukkan kesetabilan ikatan ligan dengan reseptor. Senyawa kimia dengan afinitas yang paling kuat tersebut berinteraksi dengan pro-

tein reseptor yang akan memunculkan respon biologis sebagai antiviral. Interaksi obat dengan protein reseptor yang diharapkan adalah ikatan obat-reseptor yang bersifat *reversible*, hal ini dikarenakan untuk menghindari toksisitas. Sehingga, obat akan segera meninggalkan reseptor jika sudah menimbulkan respon biologis. Untuk itu, perlu adanya ikatan obat-reseptor yang relatif lemah namun masih cukup kuat untuk berkompetisi dengan molekul lain (Siswando, 2016).

Ikatan hydrogen merupakan ikatan antara atom H yang mempunyai muatan positif parsial dengan atom lain yang bersifat elektonegatif serta mempunyai pasangan electron bebas seperti O, N dan F¹³. Kekuatan ikatan hidrogen lebih lemah dibandingkan dengan ikatan kovalen dimana kekuatan ikatannya 1-10 kkal/mol atau rata-rata 5 kkal/mol. Sehingga melalui ikatan hydrogen interaksi obat-reseptor diharapkan akan menimbulkan respon biologis. Dari hasil docking penambatan terlihat bahwa pachuoli alcohol bisa beriteraksi dengan ACE II. Adanya gugus fungsi -OH pada pachuoli alcohol

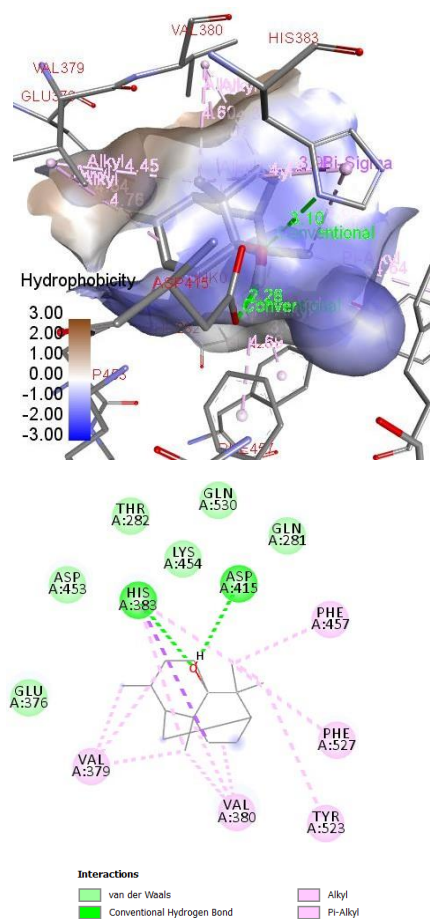
yang mampu membentuk ikatan hidrogen dengan residu asam amino His 383 dan Asp 415. Sedangkan pada kontrol kloroquine mampu membentuk ikatan hidrogen dengan residu asam amino ACE II melalui gugus fungsi keton dengan residu asam amino Thr 282. Pachuoli alcohol memiliki mekanisme penghambatan yang berbeda dengan kloroquine hal ini disebabkan pachuoli alcohol bukan seri homolog dari chloroquine. Choloroquine merupakan aminokuinolin dimana posisi 4 disubstitusi oleh gugus amin, dan posisi tujuh disubstitusi oleh gugus klorin



Gambar 1 Interaksi kontrol (Clq) dengan protein reseptor ACE II

Jarak ikatan hidrogen ligan dengan protein reseptor pada ikatan hidrogen memiliki syarat dengan rentang 2.5 Å-3.5 Å (Sonawane et al., 2021). Dari hasil penambatan terlihat bahwa Clq membentuk ikatan hidrogen dengan residu asam amino Thr 282 dengan jarak 3.07 Å. Sedangkan, pachuoli alcohol yang membentuk ikatan hidrogen dengan asam amino His 383

dengan jarak 3.10 Å sedangkan dengan Asp 415 dengan jarak 2.26 Å. Jarak ikatan hidrogen Clq dengan Thr 282 dan pachuoli alcohol dengan His 283 memenuhi syarat rentang jarak ikatan ligan dengan protein reseptor. Jarak interaksi dapat pengaruh terhadap kekuatan ikatan dan kestabilan interaksi ligan dan reseptor. Apabila jarak rentang kriteria terlalu dekat maka ikatan yang terbentuk akan sangat kuat sehingga sulit terlepas dan bisa menyebabkan toksisitas sedangkan jarak yang terlalu jauh menyebabkan kurang stabilnya ikatan sehingga mudah terlepas. Area interaksi pachuoli alcohol dan Clq dengan sisi aktif enzim dengan warna biru keunguan terlihat berada pada hidrofobisitas -1.00 sampai dengan -2.00. Interaksi berperan juga untuk menentukan stabilitas ligan terhadap reseptor dan pembentukan interaksi ini dapat meminimalkan interaksi residu nonpolar dengan air (Febriantara et al., 2014).



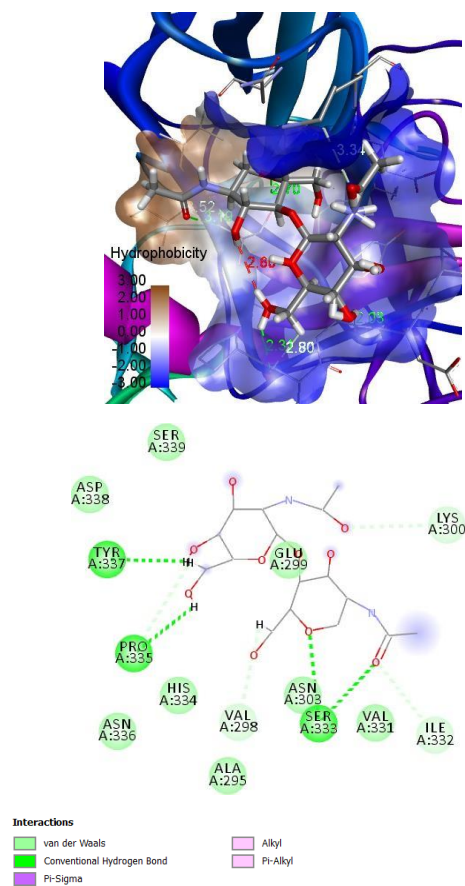
Gambar 2 Interaksi pachuoli alcohol dengan protein reseptor ACE II

2. Uji Molecular Docking EO *P. cablin* dengan Protein Reseptor TMPRSS2

Hasil penambatan senyawa aktif EO *P. cablin* terhadap protein TMPRSS2 ditampilkan pada tabel 2 di bawah ini

Tabel 2 Potensi penghambatan EO *P. cablin* dan kontrol terhadap protein reseptor TMPRSS2

No.	Senyawa Bioaktif	CID	Protein Reseptor	Gibs Energy (Kkal)	Ikatan hidrogen	Ikatan Van der wals
1	Nafamostat	4413	TMPRSS2	-8.3	Ser 333; Pro - 335; Tyr 337	
2	beta elemene	10583	TMPRSS2	-6	-	Ile 105; Glu 406; Thr 407; Cys 426; Asn 476
3	1,1,4 Trimetil heksana	35365	TMPRSS2	-4.5	-	Lys 340; Thr 341; Lys 342; Gly 462
4	aromadendrene	91354	TMPRSS2	-6.2	-	Gly 313
5	beta pachuolene	101731	TMPRSS2	-6	-	Pro 375; Ile 405; Glu 406; Thr 407; Cys 426; Asn 476
6	seychellene	519743	TMPRSS2	-5.9	-	-
7	trans caryophyllene	5281515	TMPRSS2	-6.1	-	-
8	alfa humulene	5281520	TMPRSS2	-6	-	-
9	pachuoli alcohol	10955174	TMPRSS2	-5.8	Leu 248	Ala 262; Asn 247; Asn 249; Trp 453
10	alfa gurjunene	15560276	TMPRSS2	-6	-	Glu 299; Asn 303; Ser 333; His 334; Pro 335; Ser 339
11	alfa gualene	5317844	TMPRSS2	-6.3	-	Met 371; Gln 374; Pro 375; ILE 405; Glu 406; Thr 407; Cys 426

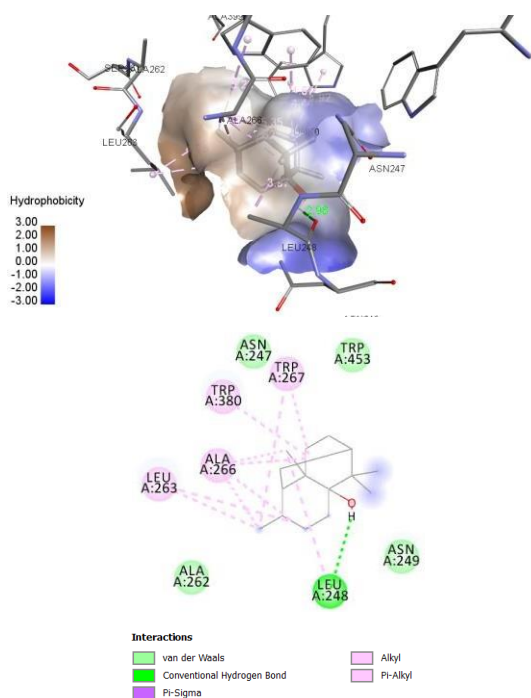


Gambar 3 Interaksi nafamostat dengan protein reseptor TMPRSS2

TMPRSS2 merupakan protease yang berperan dalam mengaktifkan spike protein Sars Cov-2 saat akan berikatan dengan ACE II. Pengambatan pada TMPRSS2 akan mencegah perlekatan spike protein dengan ACE II. Hasil studi in silico menunjukkan bahwa 10 senyawa aktif EO *P. cablin* memiliki energi gibs yang lebih besar dibandingkan dengan kontrolnya nafa-

mostat. Penurunan energi gibs berdampak pada kestabilan ikatan ligan dengan reseptor. Senyawa aktif EO *P. cablin* yang memiliki ikatan hidrogen dengan TMPRSS2 adalah pachuoli alcohol. Pachuoli alcohol memiliki ikatan hidrogen dengan residu asam amino Leu 248 dengan jarak ikatan 2.98 Å (ditunjukkan pada gambar 4). Pachuoli alcohol memiliki residu asam amino yang berbeda dengan kontrol nafamostat. Nafamostat memiliki ikatan residu asam amino Ser 333 dengan jarak 2.70 Å; Pro 335 dengan jarak 2.31 Å; Tyr 337 dengan jarak 2.03 Å. Sesuai dengan kriteria rentang jarak ikatan ligan dengan reseptor maka Pachuoli alcohol masuk dalam rentang 2.5 Å-3.5 Å. Interaksi Pachuoli alcohol dan Nafamostat dengan TMPRSS2 ditampilkan pada gambar 3 dan 4 di bawah ini.

Dari hasil studi in silico terlihat ikatan Pachuoli alcohol dengan residu asam amino Leu 248 memiliki interaksi hidrofobitas yang ditandai dengan warna biru keunguan berkisar pada -2.00 sampai dengan -1.00. Interaksi berperan juga untuk menentukan stabilitas ligan terhadap reseptor dan pembentukan interaksi ini dapat meminimalkan interaksi residu nonpolar dengan air (Ruslin, 2022).



Gambar 4 Interaksi pachuoli alcohol dengan protein reseptor TMPRSS2

Hasil prediksi secara *in silico*, Pachuoli alcohol berpotensi untuk menghambat TMPRSS2 sehingga mencegah perlekatan spike protein Sars Cov 2 dengan ACE II.

3. Prediksi Fisikokimia dan Farmakokinetik dari senyawa aktif *EO P. cablin*

Parameter fisikokimia meliputi berat molekul, lipofilitas yang dinyatakan log P, jumlah ikatan yang mengalami rotasi (rotatable bond), aseptor, donor dan *surface area*. Hasil fisikokimia *EO P. cablin* ditunjukkan pada tabel 4 dibawah ini. Untuk menjadi kandidat sebagai obat maka parameter fisikokimia harus memenuhi kriteria Lipinski yakni berat molekul tidak boleh lebih dari 500 dalton, jumlah donor ikatan hydrogen tidak boleh lebih dari 5, jumlah akseptor ikatan hydrogen tidak lebih dari 10 dan koefisien partisi okatanol air (log p) tidak boleh lebih dari 5.

Tabel 3 Profil fisikokimia dari *EO P. cablin*

No	Nama Molekul	Berat molekul (Dalton)	Log P	Torsi	Akseptor elektron	Donor elektron	Polar Surface Activity
1	beta elemene	204.357	4.7472	3	0	0	94.774
2	1,1,4 Trimetil heksana	126.243	3.2227	0	0	0	58.653
3	aromadendrene	204.357	4.2709	0	0	0	94.141
4	beta pachuolene	204.357	4.415	0	0	0	94.141
5	seychellene	204.357	4.7252	1	0	0	94.458
6	trans caryophyllene	204.357	5.0354	0	0	0	94.774
7	alfa humulene	204.357	4.7252	0	0	0	94.458
8	pachuoli alcohol	206.373	4.4949	0	0	0	94.831
9	alfa gurjunene	204.357	4.415	0	0	0	94.141
10	alfa guaiane	204.357	4.7252	1	0	0	94.458

Dari hasil profil fisikokimia terlihat bahwa semua senyawa aktif *EO P. cablin* memenuhi kriteria Lipinski of rule of five. Lipinski, *et al.* telah melakukan analisa secara eksperimental dan komputasi mengenai prediksi kelarutan dan permeabilitas suatu obat dalam tubuh (Febriantara et al., 2014). Berat molekul senyawa aktif *EO P. cablin* kurang dari 500 dalton, sehingga diprediksi senyawa aktif *P. cablin* mampu menembus membrane sel. Nilai log P dari 9 senyawa aktif *P. cablin* kurang dari 5 dan tidak bernilai negative, hal ini diprediksikan senyawa aktif *P.cablin* memiliki kemampuan berdifusi ke dalam membrane sel dengan baik (Febriantara et al., 2014). Trans caryophyllene memiliki nilai log P lebih dari 5 maka akan cenderung bersifat toksik, hal ini dikarenakan tertahan lebih lama pada lipid bilayer, sehingga selektifitas dengan protein reseptor menjadi berkurang. Semua senyawa aktif *P. cablin* memenuhi jumlah donor dan akseptor electron. Jumlah donor dan akseptor ikatan hidrogen menunjukkan semakin kuatnya ikatan ligan dengan protein reseptor, semakin tinggi jumlah ikatannya maka akan semakin banyak energi yang dibutuhkan untuk agar proses absorpsi bisa terjadi.

Profil farmokinetik meliputi absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi dan toksisitas. Parameter absorpsi meliputi *water solubility*, permeabilitas sel Caco2, absorpsi di intestinal dan permeabilitas pada kulit. Proses absorpsi merupakan dasar yang penting untuk mengetahui aktivitas farmakologis suatu calon obat. Kegagalan absorpsi suatu obat akan menyebabkan kegagalan dalam pengobatan. *Water solubility* merupakan parameter untuk melihat kelarutannya dalam air, dan mengetahui sifat hidrofilitas maupun hidrofobisitas. Kelarutan dalam air dinyatakan dalam log S untuk melihat kelarutan calon obat dalam air pada suhu 25°C. Jika obat

bersifat hidrofobik maka akan lebih susah diadsorpsi dibanding dengan calon obat yang mempunyai sifat hidrofilik. Parameter permeabilitas sel Caco2 merupakan parameter untuk mengetahui kemampuan permeabilitas yang digunakan untuk mengetahui perpindahan obat dari sel yang berasal dari adenocarcinoma usus besar secara *in vitro* melalui sel epitel usus (Hartini et al., 2021). Calon obat mempunyai absorpsi yang baik di intestinal jika memiliki skor HIA (*Human Intestinal Absorption*) dengan kategori rendah apabila skor HIA 0-20%, tergolong sedang apabila skor HIA 20-70%, dan tergolong tinggi apabila skor HIA 70-100% (Sagitasa et al., 2021). Dilihat dari skor yang diperoleh maka senyawa aktif EO *P.cablin* memiliki skor kategori tinggi dengan nilai lebih dari 90%.

obat banyak terdistribusi ke jaringan dibandingkan dengan plasma. Hal ini berdampak pada gagal ginjal dan dehidrasi. Sembilan senyawa aktif EO *P. cablin* memiliki nilai log VDss yang lebih dari 0,45 sedangkan satu senyawa aktif 1,1,4 Trimetil heksana memiliki nilai VDss sebesar 0.393. BBB atau *Blood Brain Barrier* merupakan parameter yang digunakan untuk melihat kemampuan suatu obat dapat berpenetrasi hingga daerah sawar otak (Sagitasa et al., 2021). Target dari calon obat tidak berhubungan dengan aktivitas sistem saraf pusat, sehingga calon obat tidak berpenetrasi sampai ke daerah sawar otak karena bisa menimbulkan adanya efek samping pada sistem saraf pusat. Calon obat dengan nilai log BB > 0.3 dapat berpenetrasi sampai daerah sawar otak sedangkan log BB < -1 kurang dapat

Tabel 5 Profil farmakokinetik EO *C. odorata*

No	Molekul	Water solubility (log mol/L)	Caco2 permeability (log Papp in 10 ⁻⁶ cm/s)	Intestinal absorption (human)	Skin Permeability (% Absorbed)	VDss (log L/kg)	BBB permeability (log BB)	CNS permeability (log PS)	CYP2C9 inhibitor	Total Clearance (log ml/min/kg)	Renal OCT2 substrate	AMES toxicity	Oral Rat Acute Toxicity (LD50) (mol/kg)
1	beta elemene	-6.43	1.41	94.359	-1.279	0.601	0.809	-1.714	No	0.251	No	No	1.535
2	1,1,4 Trimetil heksana	-4.135	1.402	94.505	-1.328	0.393	0.733	-1.74	No	1.026	No	No	1.662
3	aromadenrene	-5.764	1.395	95.302	-1.828	0.753	0.822	-1.769	No	0.926	No	No	
4	beta pachuole ne	-5.427	1.41	96.566	-1.746	0.786	0.792	-2.136	Yes	0.907	No	No	1.606
5	seychelle ne	-5.559	1.42	95.512	-1.538	0.682	0.763	-2.235	No	1.219	No	No	1.679
6	trans caryophyll ene	-5.555	1.423	94.845	-1.58	0.652	0.733	-2.172	No	1.088	No	No	1.617
7	alfa humulene	-5.191	1.421	94.682	-1.739	0.505	0.663	-2.555	No	1.282	No	No	1.766
8	pachuoli alcohol	-6.093	1.399	96.014	-2.065	0.696	0.84	-1.488	No	0.91	No	No	1.642
9	alfa gurjunene	-5.427	1.41	96.566	-1.746	0.786	0.792	-2.136		0.907	no	No	1.606
10	alfa guaiene	-5.559	1.42	95.512	-1.538	0.682	0.763	-2.235		1.219	no	no	1.679

Distribusi obat ditinjau dari VDss (*The Volume of distribution*) dan BBB (*Blood brain barrier*). VDss (*The Volume of distribution*) merupakan jumlah konsentrasi obat yang terdistribusi ke dalam plasma darah. Nilai VDss dikategorikan sebagai rendah jika dibawah 0.71 L/kg (Log VDss < -0.15) dan tinggi jika diatas 2.81 L/kg (log VDss > 0.45). Nilai VDss tinggi menunjukkan

berpentasi ke daerah sawar otak. Senyawa aktif EO *P. cablin* tidak berpotensi dalam menembus sawar otak, salah satunya adalah pachuoli alcohol.

Parameter farmakokinetik berikutnya adalah metabolisme dan ekskresi. Enzim CYP2C9 merupakan enzim yang berperan dalam memetabolisme obat antiinflamasi golongan NSAID Adanya penghambatan pada enzim

CYP2C9 berdampak pada menurunnya metabolisme obat sehingga beresiko pada peningkatan efek samping pada calon obat (Ting & Schug, 2016) (Valentine & Tina, 2013). Sembilan senyawa aktif EO *P. cablin* yang salah satunya adalah pachuoli alcohol diprediksi tidak menjadi inhibitor pada enzim CYP2C9. Satu senyawa aktif EO *P. cablin* beta pachuolene yang menjadi inhibitor enzim CYP2C9. Efek samping lain yang ditimbulkan akibat dihambatnya enzim CYP2C9 adalah clearance obat hasil metabolisme bisa berkurang.

KESIMPULAN

Pachuoli alcohol diprediksi mampu menghambat COX II dan TMPPSS2 dengan energi Gibbs secara berturut-turut -7.7 kcal/mol melalui interaksi hidrogen His 383 dan Asp 415 dan -5.8 kcal/mol melalui interaksi hidrogen Leu 248. Pachuoli alcohol diprediksi berpotensi menjadi kandidat obat anticovid-19 per oral.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada LPPM UNISMA yang telah mendanai penelitian ini sebagai luaran dari HIMA (Hibah Institusi UNISMA).

DAFTAR RUJUKAN

- Abdelli, I., Hassani, F., Bekkel Brikci, S., & Ghalem, S. (2021). In silico study the inhibition of angiotensin converting enzyme 2 receptor of COVID-19 by *Ammoides verticillata* components harvested from Western Algeria. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 39(9), 3263–3276. <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1763199>
- Arianto, D., & Sutrisno, A. (2021). Kajian Antisipasi Pelayanan Kapal dan Barang di Pelabuhan Pada Masa Pandemi Covid-19. *Jurnal Penelitian Transportasi Laut*, 22(2), 97–110. <https://doi.org/10.25104/transla.v22i2.1682>
- Chu, D. K., Akl, E. A., Duda, S., Solo, K., Yaacoub, S., Schünemann, H. J., El-harakeh, A., Bognanni, A., Lotfi, T., Loeb, M., Hajizadeh, A., Bak, A., Izcovich, A., Cuello-Garcia, C. A., Chen, C., Harris, D. J., Borowiack, E., Chamseddine, F., Schünemann, F., ... Reinap, M. (2020). Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, 395(10242), 1973–1987. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31142-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31142-9)
- Febriantara, S., Ruslin, & Yamin. (2014). Studi In Silico Senyawa 2-amino-5-(3-(4-hydroxy-3,5-dimethoxy-benzoyl) guanidino) pentanoic acid dan Turunannya sebagai Inhibitor Phosphodiesterase-5. *Majalah Farmasi, Sains, Dan Kesehatan*, 2(1), 22–26.
- Fuentes-Prior, P. (2021). Priming of SARS-CoV-2 S protein by several membrane-bound serine proteinases could explain enhanced viral infectivity and systemic COVID-19 infection. *Journal of Biological Chemistry*, 296, 1–35. <https://doi.org/10.1074/jbc.REV120.015980>
- Hartini, Y., Saputra, B., Wahono, B., Auw, Z., Indayani, F., Adelya, L., Namba, G., & Hariyono, M. (2021). Biflavonoid as potential 3-chymotrypsin-like protease (3CLpro) inhibitor of SARS-Coronavirus. *Results in Chemistry*, 3, 100087. <https://doi.org/10.1016/j.rechem.2020.100087>
- Hempel, T., Raich, L., Olsson, S., Azouz, N. P., Klingler, A. M., Hoffmann, M., Pöhlmann, S., Rothenberg, M. E., & Noé, F. (2021). Molecular mechanism of inhibiting the SARS-CoV-2 cell entry facilitator TMPPSS2 with camostat and nafamostat. *Chemical Science*, 12(3), 983–992. <https://doi.org/10.1039/d0sc05064d>
- Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., Schiergens, T. S., Herrler, G., Wu, N. H., Nitsche, A., Müller, M. A., Drosten, C., & Pöhlmann, S. (2020). SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPPSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, 181(2), 271–280.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
- Kiyohara, H., Ichino, C., Kawamura, Y., Nagai, T., Sato, N., & Yamada, H. (2012). Patchouli alcohol: In vitro direct anti-influenza virus sesquiterpene in *Pogostemon cablin* Benth. *Journal of Natural Medicines*, 66(1), 55–61. <https://doi.org/10.1007/>

s11418-011-0550-x

- Li, K., Meyerholz, D. K., Bartlett, J. A., & McCray, P. B. (2021). The tmprss2 inhibitor nafamostat reduces sars-cov-2 pulmonary infection in mouse models of covid-19. *MBio*, 12(4), 1–11. <https://doi.org/10.1128/mBio.00970-21>
- Sagitasa, S., Elizabeth, K., Sulaeman, L. I., Rafasafly, A., Syafr, D. W., Kristande, A., & Muchtaridi, M. (2021). *Chimica et Natura Acta Studi In Silico Senyawa Aktif Daun Singawalang (Petiveria alliacea)*. 9(2), 58–66.
- Siswandono. 2016. *Kimia Medisinal*. Airlangga University Press.
- Sonawane, K. D., Barale, S. S., Dhanavade, M. J., Waghmare, S. R., Nadaf, N. H., Kamble, S. A., Mohammed, A. A., Makandar, A. M., Fandilolu, P. M., Dound, A. S., Naik, N. M., & More, V. B. (2021). Structural insights and inhibition mechanism of TMPRSS2 by experimentally known inhibitors Camostat mesylate, Nafamostat and Bromhexine hydrochloride to control SARS-coronavirus-2: A molecular modeling approach. *Informatics in Medicine Unlocked*, 24(February), 100597. <https://doi.org/10.1016/j.imu.2021.100597>
- Ting, S., & Schug, S. (2016). The pharmacogenomics of pain management: Prospects for personalized medicine. *Journal of Pain Research*, 9, 49–56. <https://doi.org/10.2147/JPR.S55595>
- Valentine, P. F., & Tina, R. (2013). Pengaruh Polimorfisme CYP2C9*2 dan CYP2C9*3 terhadap Resiko Pendarahan Saluran Gastrointestinal Terapi NSAID. *Farmaka Suplemen*, 14(1), 1–15.
- Vincent, M. J., Bergeron, E., Benjannet, S., Erickson, B. R., Rollin, P. E., Ksiazek, T. G., Seidah, N. G., & Nichol, S. T. (2005). Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology Journal*, 2, 1–10. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-2-69>