

SKRIPSI

2021

**STUDI *IN SILICO* EKSTRAK ALGA MERAH (*Halymenia durvillaei*)
SEBAGAI ANTIVIRUS SARS-COV-2**



A. Athiyah Devi Raihannah Askari

C011181355

PEMBIMBING:

Dr. dr., Sri Ramadany Karim, M.Kes

**DISUSUN SEBAGAI SALAH SATU SYARAT UNTUK
MENYELESAIKAN STUDI PADA PROGRAM STUDI PENDIDIKAN**

DOKTER

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2021

***IN SILICO* STUDY OF RED ALGAE EXTRACT (*Halymenia durvillaei*) AS
SARS-COV-2 ANTIVIRUS**



A. Athiyah Devi Raihannah Askari

C011181355

SUPERVISOR:

Dr. dr., Sri Ramadany Karim, M.Kes

**WRITTEN AS ONE OF THE REQUIREMENTS TO FINISH THE
EDUCATION ON MEDICAL STUDY**

**FACULTY OF MEDICINE
HASANUDDIN UNIVERSITY**

MAKASSAR

2021

HALAMAN PENGESAHAN

Telah disetujui untuk dibacakan pada seminar akhir di Bagian Ilmu Kesehatan Keluarga dan Ilmu Kedokteran Komunitas Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dengan Judul :

“STUDI *IN SILICO* EKSTRAK ALGA MERAH (*Halymenia durvillaei*) SEBAGAI ANTIVIRUS SARS-COV-2”

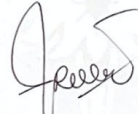
Hari/Tanggal : Kamis, 18 November 2021

Waktu : 11.00 WITA

Tempat : Zoom Meeting

Makassar, 18 November 2021

Mengetahui,



(Dr. dr. Sri Ramadany Karim M.Kes)

NIP. 197110212002122003

**BAGIAN ILMU KESEHATAN KELUARGA DAN ILMU KEDOKTERAN KOMUNITAS
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2021

HALAMAN PENGESAHAN

SKRIPSI

“STUDI *IN SILICO* EKSTRAK ALGA MERAH (*Halymenia durvillaei*) SEBAGAI ANTIVIRUS SARS-COV-29”

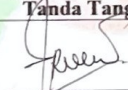
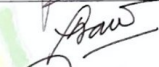
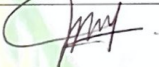
Disusun dan Diajukan Oleh :

A. Athiyah Devi Raihannah Askari

C011181355

Menyetujui

Panitia Penguji

No.	Nmaa Penguji	Jabatan	Tanda Tangan
1	DR. dr., Sri Ramadany Karim, M.kes	Pembimbing	
2	dr. Muhammad Ikhsan MS.PKK	Penguji 1	
3	dr. Alifia Ayu Delima. M.Kes	Penguji 2	

Mengetahui,

Wakil Dekan
Bidang Akademik, Riset & Inovasi
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes

NIP. 19671103 199802 1 0001

Ketua Program Studi
Sarjana Kedokteran
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



Dr. dr. Sitti Rafiah, M.Si

NIP. 19680530 199703 2 0001

HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh

Nama : A. Athiyah Devi Raihannah Askari

NIM : C011181355

Fakultas/Program Studi : Kedokteran / Pendidikan Kedokteran

Judul Skripsi : *STUDI IN SILICO* EKSTRAK ALGA MERAH (*Halymenia durvillae*)
SEBAGAI ANTIVIRUS SARS-COV-2

Telah berhasil dipertahankan dihadapan dewan penguji dan diterima sebagai bahan persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar sarjana kedokteran pada Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

DEWAN PENGUJI

Pembimbing : DR. dr., Sri Ramadany Karim, M.kes

(.....)

Penguji 1 : dr. Muhammad Ikhsan MS.PKK

(.....)

Penguji 2 : dr. Alifia Ayu Delima. M.Kes.

(.....)

Ditetapkan di : Makassar

Tanggal : 18 November 2021

TELAH DISETUJUI UNTUK DICETAK DAN DIPERBANYAK

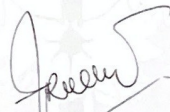
Skripsi dengan Judul :

“STUDI *IN SILICO* EKSTRAK ALGA MERAH (*Halymenia durvillaei*) SEBAGAI ANTIVIRUS SARS-COV-2”

UNIVERSITAS HASANUDDIN

Makassar, 18 November 2021

Pembimbing,



(Dr. dr. Sri Ramadany Karim M.Kes)

NIP. 197110212002122003

PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan dibawah ini ;

Nama : A. Athiyah Devi Raihannah Askari
NIM : C011181355
Program Studi : Pendidikan Dokter Umum
Jenjang : S1

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulis saya berjudul

“STUDI *IN SILICO* EKSTRAK ALGA MERAH (*Halymenia durvillaei*) SEBAGAI ANTIVIRUS SARS-COV-2”

Adalah karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambilan alihan tulisan orang lain bahwa skripsi/Tesis/Dosertasi yang saya tulis ini benar benar merupakan hasil karya saya sendiri.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan skripsi/Tesis/Dosertasi ini hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 18 November 2021

Yang menyatakan



A. Athiyah Devi Raihannah Askari

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah Subhanahu WaTa'ala atas segala nikmat, berkat, kesehatan, kesempatan yang selama ini diberikan serta karunia-Nya lah sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul “Studi *In Silico* Ekstrak Alga Merah (*Halymenia durvillaei*) sebagai Antivirus SARS-CoV-2”. Skripsi ini disusun sebagai salah satu syarat untuk menyelesaikan studi pada Program Strata – 1 di Jurusan Pendidikan Dokter Umum, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Proses penelitian dan penyelesaian skripsi ini tidak luput dari banyak pihak yang telah membantu berkontribusi dalam memberikan arahan, bimbingan, kritik, saran dan dukungan moril dan materiel. Untuk itu, pada kesempatan ini izinkan penulis menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Kedua orang tua dan saudara yang tidak henti-hentinya memberikan penulis motivasi, dorongan, menemani hingga memberikan kritik sehingga skripsi penulis menjadi lebih baik dan selalu mendoakan penulis di setiap langkahnya agar penulis dapat mencapai cita-citanya.
2. **Dr. dr., Sri Ramadany Karim, M.Kes** selaku dosen pembimbing utama yang sangat baik untuk membantu proses penyelesaian skripsi ini dan meluangkan waktu untuk membimbing penulis dari awal hingga akhir penulisan skripsi ini.
3. **Asmi Citra Malina, S.Pi, M.Agr, Ph.D** selaku ketua tim peneliti yang selalu membimbing dan mengarahkan penulis hingga proses pengerjaan skripsi ini selesai.

4. **Geng Mac** yaitu **Aqilah, Exa, Fina, Dirfah, Zakiya, Auliya** yang telah memberikan saya dorongan dan menghibur penulis selama proses pengerjaan skripsi hingga selesai.
5. **Fourteen, Audy, Rahil, Kiki** yang telah memberikan penulis semangat, motivasi dan dorongan dari awal hingga akhir pengerjaan skripsi.
6. **Dol** yang sangat baik hati dan sabar telah membantu penulis memberikan bantuan dari awal penulis membuat skripsi dan memberikan dorongan, motivasi hingga skripsi penulis selesai.
7. Para laboran dan tim peneliti yang telah memudahkan dan membantu penulis dalam mengolah sampel dan data yang ingin diteliti.
8. Seluruh dosen, staf akademik, staf tata usaha dan staf perpustakaan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang telah memberikan bantuan kepada penulis.

Semoga Allah SWT selalu memberikan berkat dan anugerah-Nya kepada semua pihak yang membantu penulis dalam proses pengerjaan skripsi ini. Penulis sadar bahwa masih ada kekurangan dalam penulisan ini. Oleh sebab itu, penulis berharap hasil dari penelitian ini dapat digunakan untuk penelitian yang lebih lanjut dan dapat bermanfaat dan berkontribusi kepada pihak yang membutuhkan.

Makassar, 12 Oktober 2021

(A. Athiyah Devi Raihannah Askari)

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	viii
DAFTAR ISI	x
ABSTRAK	1
ABSTRACT	2
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1 Tujuan Umum	3
1.3.2 Tujuan Khusus	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	3
1.4.1 Manfaat Aplikatif.....	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 Tinjauan Pustaka.....	4
2.1.1 Pemanfaatan Rumput Laut di Indonesia	4
2.1.2 Gas Chromatography-Mass Spectrometry (GC-MS)	7
2.1.3 Kandungan Senyawa Bioaktif Alga Merah (<i>Halymenia durvillaei</i>)	9
2.1.4 Virus SARS-CoV-2	12
2.1.5 Bioinformatika	14
2.1.6 <i>Molecular Docking</i>	17
BAB III METODE PENELITIAN	19
3.1 Kerangka Konsep.....	19
3.2 Variabel Penelitian.....	19
3.3 Definisi Operasional	20
3.4 Desain Penelitian	21
3.5 Tempat dan Waktu Penelitian.....	21
3.5.1 Tempat Penelitian	21
3.5.2 Waktu Penelitian.....	21
3.6 Alat Penelitian	21
3.7 Bahan Penelitian	22
3.8 Pengambilan dan Pengolahan Sampel.....	22
3.8.1 Pengambilan Sampel.....	22
3.8.2 Pengolahan Sampel.....	22

3.9	Prosedur Penelitian	23
3.9.1	Ekstraksi.....	23
3.9.2	Analisis LC-MS	23
3.9.3	Penyiapan Protein Target.....	24
3.9.4	Preparasi Ligan	24
3.9.5	Proses <i>Docking</i>	25
BAB IV	26
HASIL	26
5.1	Visualisasi protein virus SARS-CoV-2 3CL-Mpro.....	26
5.2	Kandungan Senyawa Bioaktif <i>Halymenia durvillaei</i>	26
5.3	Struktur Kimia Senyawa Aktif <i>Halymenia durvillaei</i>	27
5.4	<i>Binding affinity</i> berdasarkan proses <i>docking</i>	28
5.5	Analisis interaksi ligan-reseptor antara senyawa bioaktif <i>H. durvillaei</i> dan protein SARS-CoV-2	28
BAB V	30
6.1	Analisis ekstrak alga merah (<i>Halymenia durvillaei</i>) sebagai antivirus SARS-CoV-2	30
6.2	Visualisasi protein virus SARS-CoV-2 3CL-Mpro	31
6.2	Kandungan Senyawa Bioaktif Ekstrak <i>Halymenia durvillaei</i>	31
6.3	Analisis interaksi ligan-reseptor antara senyawa bioaktif <i>H. durvillaei</i> dan protein SARS-CoV-2	34
BAB VI	36
KESIMPULAN DAN SARAN	36
7.1.	Kesimpulan	36
7.2.	Saran	36
DAFTAR PUSTAKA	37
LAMPIRAN	43

ABSTRAK

SKRIPSI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
NOVEMBER, 2021

A. ATHIYAH DEVI RAIHANNAH ASKARI

Dr. dr., Sri Ramadany Karim, M.Kes

**STUDI IN SILICO EKSTRAK ALGA MERAH (*Halymenia durvillaei*)
SEBAGAI ANTIVIRUS SARS-COV-2.**

Latar Belakang: Penyakit yang disebabkan oleh virus terus bermunculan dan menjadi masalah yang sangat serius bagi kesehatan masyarakat. WHO mendeklarasikan COVID-19 sebagai wabah pada tanggal 30 Januari 2020. Virus ini pun sudah menyebar ke 18 negara dan 4 negara melaporkan transmisi *human-to-human* dengan kasus pertama dilaporkan di Amerika Serikat, pada 26 Februari 2020. COVID-19 sangat berdampak besar di Indonesia dengan *case fatality rate* (CFR) sebesar 8,9% pada akhir Maret 2020. Mengingat tingginya keanekaragaman rumput laut di perairan Indonesia, potensi rumput laut harus terus digali. Rumput laut memiliki kandungan nutrisi yang dapat bermanfaat di bidang kesehatan, antara lain sebagai: antihipertensi, antibakteri, antitumor, antioksidan, antivirus, antifungi, antihiperkolesterolemia, dan untuk meningkatkan imunitas tubuh. Salah satunya alga merah (*Halymenia durvillaei*). **Tujuan:** Menganalisis ekstrak dari alga merah (*Halymenia durvillaei*) sebagai antivirus SARS-CoV-2. **Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian analitik dengan desain penelitian berupa analitik deskriptif. *Halymenia durvillaei* diekstrak menggunakan pelarut air, senyawa bioaktif diidentifikasi menggunakan Liquid Chromatography-Mass Spectrometry (LCMS). Selanjutnya afinitas ikatan senyawa bioaktif dianalisis menggunakan aplikasi PyRx, kemudian divisualisasikan menggunakan aplikasi PyMOL. **Hasil penelitian:** kandungan senyawa bioaktif *H. durvillaei* berdasarkan hasil LCMS didapatkan senyawa $C_{25}H_{48}O_8$ dengan struktur *(2R,3S)-3-(β-D-Glucopyranosyloxy)-2,16-dimethylheptadecanoic acid*. Afinitas ikatan senyawa tersebut ialah -4.0 kcal/mol. Hasil visualisasi menunjukkan bahwa ligan senyawa *H. durvillaei* berpose pada *active site* 3CL-Mpro SARS-CoV-2. **Kesimpulan:** Senyawa bioaktif yang didapatkan pada *Halymenia durvillei* memiliki skor afinitas ikatan yang baik dan dapat berinteraksi di sekitar *active site* dari 3CL-Mpro dari SARS-CoV-2.

Kata kunci: alga merah, *Halymenia durvillaei*, antivirus, SARS-CoV-2

ABSTRACT

THESIS
FACULTY OF MEDICINE
HASANUDDIN UNIVERSITY
NOVEMBER, 2021

A. ATHIYAH DEVI RAIHANNAH ASKARI

Dr. dr., Sri Ramadany Karim, M.Kes

IN SILICO STUDY OF RED ALGAE EXTRACT (*Halymenia durvillei*) AS SARS-COV-2 ANTIVIRUS.

Background: Diseases caused by viruses continue to emerge and become a very serious problem for public health. WHO declared COVID-19 as an outbreak on January 30, 2020. This virus has also spread to 18 countries and 4 countries reported human-to-human transmission with the first case reported in the United States, on February 26, 2020. COVID-19 has had a major impact in Indonesia with a case fatality rate (CFR) of 8.9% at the end of March 2020. Given the high diversity of seaweed in Indonesian waters, the potential of seaweed must continue to be explored. Seaweed contains nutrients that can be useful in the health sector, including: antihypertensive, antibacterial, antitumor, antioxidant, antiviral, antifungal, antihypercholesterolemic, and to increase body immunity. One of them is red algae (*Halymenia durvillei*). **Objective:** To analyze extracts from red algae (*Halymenia durvillaei*) as an antiviral for SARS-CoV-2. **Methods:** This research is an analytical study with a descriptive analytic research design. *Halymenia durvillei* was extracted using water as a solvent, the bioactive compounds were identified using Liquid Chromatography-Mass Spectrometry (LCMS). Furthermore, the binding affinity of the bioactive compounds was analyzed using the PyRx application, then visualized using the PyMOL application. **The results:** the content of the bioactive compound *H. durvillaei* based on the LCMS results identified a compound C25H48O8 with the structure (2R,3S)-3-(β -D-Glucopyranosyloxy)-2,16-dimethylheptadecanoic acid. The binding affinity of the compound is -4.0 kcal/mol. The visualization results show that the *H. durvillaei* compound ligand poses around the active site 3CL-Mpro SARS-CoV-2. **Conclusion:** The bioactive compound obtained from *Halymenia durvillaei* has a good binding affinity score and can interact around the active site of 3CL-Mpro from SARS-CoV-2.

Keywords: red algae, *Halymenia durvillaei*, antiviral, SARS-CoV-2

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit yang disebabkan oleh virus terus bermunculan dan menjadi masalah yang sangat serius bagi kesehatan masyarakat. Beberapa epidemi virus seperti *severe acute respiratory syndrome coronavirus* (SARS-CoV) sejak tahun 2002 hingga 2003, H1N1 influenza pada tahun 2009, hingga *Middle East respiratory syndrome coronavirus* (MERS-CoV) yang diidentifikasi pertama kali pada tahun 2012 di Saudi Arabia, telah ditemukan dalam 20 tahun terakhir. Tanggal 31 Desember, tahun 2019, di China, telah dilaporkan pertama kali kepada WHO (World Health Organization) bahwa adanya epidemi dengan kasus infeksi saluran pernafasan bawah yang tidak diketahui, dideteksi di Wuhan, area metropolitan terbesar di Provinsi Hubei, China (Cascella et al., 2020).

Dr. Tedros Adhanom Ghebreyesus, selaku *Director-General* WHO, pada tanggal 11 Februari 2020, mengumumkan bahwa penyakit tersebut disebabkan oleh virus CoV baru yang disebut “COVID-19”, merupakan akronim dari “*coronavirus disease 2019*”. Virus baru tersebut sangat menular dan menyebar sangat cepat secara global. WHO mendeklarasikan COVID-19 sebagai wabah pada tanggal 30 Januari 2020. Virus ini pun sudah menyebar ke 18 negara dan 4 negara melaporkan transmisi *human-to-human* dengan kasus pertama dilaporkan di Amerika Serikat, pada 26 Februari 2020 (Cascella et al., 2020).

Dua kasus pertama yang terkonfirmasi COVID-19 di Indonesia, pertama kali dilaporkan oleh Presiden Joko Widodo, pada 2 Maret 2020. Indonesia telah

mencapai sebesar 1790 kasus yang terkonfirmasi, kasus baru sebanyak 113, dengan kematian sebanyak 170 kasus, dan kesembuhan mencapai 112 kasus, per 2 April, 2020 (Djalante et al., 2020)

COVID-19 sangat berdampak besar di Indonesia dengan *case fatality rate* (CFR) sebesar 8,9% pada akhir Maret 2020. Pemerintah mengeluarkan beberapa peraturan seperti *stay-at-home notice* yang ketat, mengadakan *lock-down* berskala besar agar menekan angka penularan, meningkatkan fasilitas kesehatan, dan meningkatkan ketersediaan *personal protective equipments* (PPE) (Setiati and Azwar, 2020).

Menurut UNCLOS (United Nation Convention on the Law of the Sea), luas perairan Indonesia pada tahun 1982 ialah 5,8 juta km² dan sekitar 27,2% dari seluruh spesies flora dan fauna di dunia terdapat di dalamnya. Mengingat tingginya keanekaragaman rumput laut di perairan Indonesia, potensi rumput laut harus terus digali. Rumput laut memiliki kandungan nutrisi yang dapat bermanfaat di bidang kesehatan, antara lain sebagai: antihipertensi, antibakteri, antitumor, antioksidan, antivirus, antifungi, antihiperkolesterolemia, dan untuk meningkatkan imunitas tubuh (Suparmi and Sahri, 2009). Salah satunya adalah alga merah (*Halymenia durvillaei*).

Alga merah dapat menghasilkan metabolit sekunder yang berperan sebagai senyawa bioaktif. Alkaloid, flavonoid, terpenoid, tanin, dan saponin merupakan senyawa-senyawa aktif biologis yang terdapat pada alga merah. Senyawa bioaktif tersebut sangat bermanfaat dan memiliki banyak potensi bagi industri farmasi dan bidang kesehatan (Singkoh et al., 2019).

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah yang telah dikemukakan maka rumusan masalah dari penelitian ini adalah:

1. Apakah senyawa aktif yang terdapat dalam alga merah *Halymenia durvillaei* dapat menghambat protein SARS-CoV-2?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

1. Menganalisis ekstrak dari alga merah (*Halymenia durvillaei*) sebagai antivirus SARS-CoV-2

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Untuk memperoleh informasi mengenai kandungan senyawa bioaktif pada ekstrak rumput laut *Halymenia durvillaei* (alga merah)
2. Untuk mengetahui apakah ligan-reseptor antara senyawa bioaktif *Halymenia durvillaei* dan SARS-CoV-2 dapat bereaksi dengan metode *in silico*

1.4 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberi informasi ilmiah mengenai peranan alga laut merah (*Halymenia durvillaei*) sebagai antivirus SARS-CoV-2

1.4.1 Manfaat Aplikatif

1. Sebagai sumber informasi bagi para praktisi kesehatan mengenai manfaat produk yang berasal dari bahan alam laut dalam mencegah COVID-19
2. Sebagai masukan bagi instansi kesehatan untuk digunakan sebagai dasar pertimbangan dan acuan dalam pembuatan obat untuk menyembuhkan COVID-19

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Pustaka

2.1.1. Pemanfaatan Rumput Laut di Indonesia

Potensi rumput laut telah dimanfaatkan di berbagai bidang, contohnya seperti di bidang industri dan kesehatan (Suparmi and Sahri, 2009).

1) Pemanfaatan dalam bidang industri

a. Agar

Merupakan hasil utama rumput laut dari kelas *Rhodopycea*, seperti *Gracilaria*, *Sargassum* dan *Gellidium*. Selain dimanfaatkan sebagai bahan pengemulsi, penstabil, pembentuk gel, Agar juga dimanfaatkan dalam industri makanan, minuman, farmasi, kosmetik, pakan ternak, keramik, cat, tekstil, kertas, dan fotografi (Suparmi and Sahri, 2009).

b. Pikoloid

Hasil ekstraksi rumput laut yang merupakan golongan polisakarida. Industri farmasi dan kosmetika banyak menggunakan pikoloid sebagai bahan utamanya (Suparmi and Sahri, 2009).

c. Karagenan

Hasil ekstraksi rumput laut yang juga merupakan golongan polisakarida sering digunakan dalam industri farmasi sebagai pengemulsi, larutan granulasi, dan pengikat (contohnya seperti tablet, elexier, sirup, dll) menurut (Suparmi and Sahri, 2009).

2) Pemanfaatan dalam bidang kesehatan

a. Polisakarida dan serat

Sejumlah besar polisakarida terkandung dalam rumput laut. Apabila bakteri bertemu dengan polisakarida di dalam usus manusia, dapat berfungsi sebagai serat. Peranan polisakarida yang terdapat di dalam rumput laut ialah menurunkan kadar lipid dan kolesterol di dalam darah, serta memperlancar sistem pencernaan. Selain itu, polisakarida dan serat juga dapat mengendalikan tubuh dari penyakit diabetes, karena komponen tersebut mampu mengatur asupan gula di dalam tubuh (Suparmi and Sahri, 2009).

Aktivitas biologis seperti antitrombotik, antikoagulan, antikanker, antiproliferative, antivirus, dan antiinflamatori merupakan aktivitas yang ditunjukkan oleh beberapa polisakarida rumput laut seperti fukoidan (Suparmi and Sahri, 2009).

b. Mineral

Kandungan mineral yang ada di dalam rumput laut juga tidak kalah dengan sayuran yang berasal dari darat. Iodin dan kalsium merupakan dua mineral utama yang terkandung pada sebagian besar rumput laut. Secara tradisional, iodin telah digunakan untuk mengobati penyakit gondok. Hormon yang berperan dalam pembentukan gondok yaitu hormon tiroid, mampu dikendalikan oleh iodin.

Mereka terbukti terhindar dari penyakit gondok karena telah membiasakan diri untuk mengonsumsi rumput laut. Bagi ibu yang sedang hamil, para remaja, dan orang lanjut usia yang kemungkinan terkena risiko defisiensi kalsium, mengonsumsi rumput laut sangatlah berguna (Suparmi and Sahri, 2009).

c. Protein

Kandungan protein rumput laut hijau dan merah secara umum lebih besar dibanding rumput laut coklat. Kadar protein yang berada di dalam rumput laut ini lebih besar dibandingkan dengan kadar protein yang ada di dalam sayuran yang kaya protein seperti kedelai (Suparmi and Sahri, 2009).

d. Lipid dan asam lemak

Rumput laut mengandung sejumlah kecil nutrisi lipid dan asam lemak. Asam lemak omega 3 dan omega 6 yang terkandung di dalam rumput laut berperan penting dalam mencegah berbagai penyakit seperti penyempitan pembuluh darah, penyakit tulang, dan diabetes. Rumput laut hijau banyak mengandung asam alfa linoleat (omega 3), sedangkan asam lemak dengan 20 atom karbon seperti asam eikosapentanoat dan asam arakidonat banyak terkandung dalam rumput laut merah dan coklat.

Peranan kedua asam lemak tersebut ialah mencegah inflamasi dan penyempitan pembuluh darah. Ekstrak lipid dari beberapa rumput laut memiliki aktivitas antioksidan dan efek sinergisme terhadap tokoferol, telah dibuktikan dari suatu hasil penelitian (Suparmi and Sahri, 2009).

e. Vitamin

Vitamin B, khususnya vitamin B12 yang memiliki banyak manfaat untuk dunia kesehatan, contohnya untuk pengobatan, penundaan efek penuaan (*antiaging*), CSF (*Chronic Fatigue Syndrome*), dan anemia, salah satu sumbernya merupakan rumput laut. Vitamin C yang juga bersumber dari rumput laut yang memiliki banyak manfaat seperti memperkuat sistem kekebalan tubuh, meningkatkan aktivitas penyerapan usus terhadap zat besi, pengendalian

pembentukan jaringan dan matriks tulang, dan berperan juga sebagai antioksidan dalam penangkapan radikal bebas dan regenerasi vitamin E.

Selain itu, vitamin E juga berperan menghambat oksidasi LDL (*Low Density Lipo Protein*) yang merupakan kolesterol buruk dan dapat memicu penyakit jantung koroner (Suparmi and Sahri, 2009).

f. Polifenol

Polifenol yang terdapat pada rumput laut memiliki sifat yang khas bila dibandingkan dengan polifenol yang terdapat dalam tumbuhan di darat. Polifenol tersebut biasa disebut sebagai florotanin. Polifenol yang berasal dari rumput laut mampu mencegah berbagai penyakit degeneratif maupun penyakit karena tekanan oksidatif, seperti kanker, penuaan, dan penyempitan pembuluh darah.

Antioksidan polifenol yang berasal dari ekstrak rumput laut sudah tidak perlu diragukan lagi karena kemampuannya telah banyak dibuktikan dalam uji *in vitro*. Polifenol juga dapat dijadikan bahan alternatif antibiotik karena terbukti memiliki aktivitas antibakteri (Suparmi and Sahri, 2009).

2.1.2 Gas Chromatography-Mass Spectrometry (GC-MS)

Kromatografi merupakan istilah untuk menggambarkan sebuah teknik pemisahan dimana *mobile phase* membawa campuran dimaksudkan untuk bergerak memiliki kontak dengan penyerapan secara selektif *stationary phase*. Teknik analitik untuk kontrol kualitas dan standarisasi dari *phyto therapeutics* juga merupakan salah satu peranan yang fundamental dari kromatografi gas (Fauzi et al., 2017).

Kromatografi gas memiliki bidang yang sangat luas dalam pengaplikasiannya. Namun, pemisahan dan analisis dari campuran multi komponen seperti minyak esensial, hidrokarbon dan pelarut merupakan kegunaan yang paling utama. Detektor *flame ionization* dan detektor *electron capture* kromatografi mampu menentukan adanya material bahkan dalam konsentrasi yang sangat rendah sekalipun (Fauzi et al., 2017).

Tumbuhan merupakan sumber kekayaan dari metabolit-metabolit sekunder dengan aktivitas biologis yang menarik. Secara umum, metabolit sekunder merupakan sumber penting dengan struktur pengaturan dan properti yang bermacam-macam. Pengetahuan mengenai unsur kimia dari tumbuh-tumbuhan sangat dibutuhkan bukan hanya untuk penemuan agen terapi, namun karena informasi tersebut boleh jadi memiliki nilai yang baik untuk mengungkapkan sumber baru dari fitokomponen ekonomis, sintesis dari substansi kimia yang kompleks dan untuk menemukan signifikansi sebenarnya dari mitos obat-obatan rakyat (Fauzi et al., 2017).

Tumbuhan yang memiliki sumber komponen bioaktif terus memainkan peran yang dominan dalam kesehatan manusia. Kromatografi gas terutama kromatografi gas-cairan, melibatkan sampel diuapkan dan diinjeksikan ke dalam kepala dari kolom kromatografi. Sampel kemudian ditranspor melalui kolom oleh aliran *inert, gaseous mobile phase*. Kolom itu sendiri terkandung *liquid stationary phased* dimana akan terserap ke permukaan dari sebuah *inert solid*. Secara eksklusif, GC-MS digunakan untuk menganalisis ester, lemak (*fatty*), asam (*acids*), alkohol, aldehid, terpenoid (Fauzi et al., 2017).

2.1.3 Kandungan Senyawa Bioaktif Alga Merah (*Halymenia durvillaei*)

1) Saponin

Saponin merupakan senyawa bioaktif yang secara natural, struktural, dan fungsionalnya terdistribusi secara luas di dalam tumbuh-tumbuhan. Saponin merupakan gabungan dari beberapa komponen yang kompleks dan secara kimiawi terdiri dari triterpenoid atau *steroidal aglycones* yang terkait dengan suatu bagian oligosakarida (Moses et al., 2014).

Beberapa negara seperti India dan China telah mempertimbangkan bahwa saponin merupakan *key ingredient* dalam pengobatan tradisional mereka, dimana saponin ini memiliki manfaat yang besar dalam efek biologis. Saponin ini telah diketahui memiliki efek penyembuhan dalam proses inflamasi, sehingga komponen ini banyak digunakan oleh industri farmasi. Mereka menunjukkan efek secara *beneficial* dalam menurunkan kolesterol dalam darah, melawan kanker bersamaan dengan khasiat antivirus dan antimikrobialnya. Mereka juga mengikutsertakan *cardiac glycosides* yang digunakan sebagai pengobatan dalam gangguan jantung dan *cardiac arrhythmias* (Kailas and S.M., 2015).

2) Flavonoid

Flavonoid merupakan substansi natural dengan struktur variabel fenolik, yang dapat ditemukan di buah-buahan, sayuran, biji-bijian, kulit pohon, akar, batang/tangkai, bunga, teh dan minuman anggur. Manfaat dari produk-produk natural tersebut telah diketahui efeknya dalam kesehatan dan upaya sedang dilakukan untuk mengisolasi bahan flavonoid tersebut (Panche et al., 2016).

Sekarang flavonoid dipertimbangkan sebagai komponen yang sangat diperlukan dalam *nutraceutical*, farmasi, pengobatan dan kosmetik. Flavonoid memiliki efek antioksidasi, antiinflamatori, antimutagenik, dan antikarsinogenik serta mempunyai kapasitas untuk memodulasi fungsi kunci enzim seluler. Riset menambahkan penemuan bahwa flavonoid menurunkan angka kematian penyakit kardiovaskular dan juga mencegah CHD (*Coronary Heart Disease*) (Panche et al., 2016).

Flavonoid memiliki kemampuan untuk menginduksi sistem enzim protektif manusia. Beberapa studi menunjukkan bahwa efek protektif dari flavonoid mampu melawan banyak infeksi bakteri maupun virus dan penyakit degeneratif seperti penyakit kardiovaskular, kanker, dan penyakit penuaan lainnya (Kumar and Pandey, 2013).

3) Tanin

Tanin atau biasa juga disebut asam tanat merupakan polifenol larut air yang tersedia di dalam tumbuh-tumbuhan (Chung et al., 1998). Tanin sudah digunakan dalam pengobatan tradisional untuk mengobati beberapa masalah kesehatan sejak ribuan tahun yang lalu (Vilhelmova-Ilieva et al., 2019).

Beberapa studi menunjukkan, pada penelitian *in vitro* dan investigasi epidemiologi, dijelaskan bahwa komponen fenolik di dalam makanan memiliki potensi antioksidan, yang merupakan dasar dari antivirus, antimikrobia, dan antimutagenik. Terapi antioksidan menjadi pendekatan terapi alternatif yang efektif untuk penyakit disebabkan oleh virus. Tanin sangat efektif dalam melawan perkembangan virus influenza pada mencit, mereka menunjukkan peningkatan pada *survival rates*, juga menurunkan peroksidasi lipid yang signifikan, dan

meningkatkan ORAC (*Oxygen Radical Absorbance Capacity*) dalam splenosit. Semua itu dikarenakan oleh tanin yang kaya akan ekstrak polifenol yang berkhasiat sebagai antioksidan (Vilhelmova-Ilieva et al., 2019).

Tanin dapat melakukan penyerangan target terhadap tingkatan replikasi virus yang berbeda-beda, mulai dari virion ekstraselular itu sendiri, perlekatan mereka terhadap suatu sel, penetrasi mereka ke suatu sel dan proses replikasi di dalam *host cell*, juga perakitan dari partikel virus baru, transport protein, polisakarida, dan enzim virus (Vilhelmova-Ilieva et al., 2019).

4) Triterpenoid

Triterpenoid merupakan sebuah metabolit dari isopentenil pirofosfat oligomer dan merepresentasikan grup terbesar dari fitokimia. Utamanya, triterpenoid ditemukan di berbagai macam tumbuhan termasuk rumput laut, berbagai macam buah, jamu, dll (Bishayee et al., 2011).

Banyak negara di Asia telah menggunakan triterpenoid dengan tujuan pengobatan sebagai antiinflamatori, analgesik, antipiretik, hepatoprotektif, kardiotonik, sedatif dan efek tonik. Baru-baru ini, studi menunjukkan bahwa kegunaan triterpenoid bukan hanya yang sudah disebutkan di atas, melainkan juga diidentifikasi adanya aktivitas biologis seperti antioksidan, antimikrobial, antivirus, antialergi, antipruritik, antiangiogenik dan aktivitas spasmolitik (Bishayee et al., 2011).

Triterpenoid juga dilaporkan terjadi peningkatan dalam menunjukkan sitotoksisitas melawan berbagai macam sel kanker tanpa bermanifestasi toksisitas terhadap sel yang normal. mereka juga mendemonstrasikan efikasi antitumor pada model binatang kanker secara preklinik. Triterpenoid dalam jumlah besar telah

disintesis oleh modifikasi struktural dari komponen natural untuk optimasi bioaktivitas, dan beberapa dari analog semi-sintesis tersebut dipertimbangkan memiliki kekuatan antiinflamatori dan antikarsinogenik yang kuat. Percobaan klinis fase 1 efikasi antitumor dari beberapa triterpenoid sedang dievaluasi (Bishayee et al., 2011).

5) Alkaloid

Secara umum alkaloid merupakan kelompok dari nitrogen natural yang mengandung komponen dasar dengan berat molekuler yang rendah, disintesis dari asam amino dan aktif secara biologis. Bakteri, fungi, tumbuh-tumbuhan, dan binatang ialah tempat dimana alkaloid dapat ditemukan (Alves de Almeida et al., 2017).

Dimulai pada awal abad ke-19, Derosne dan Sertürner mengisolasi alkaloid untuk pengobatan pertama kalinya. Aktivitas biologis yang tunjukkan sangat banyak seperti antikolinergik, emetik, antitumor, diuretik, simpatomimetik, antivirus, antihipertensi, analgetik, antidepresan, *muscle relaxant*, antiinflamatori, antimikrobia, dan antiulkus. Dalam model eksperimen yang berbeda-beda dari kondisi patologis ditemukan adanya aktivitas antioksidan dari alkaloid. Alkaloid dan berbagai aktivitas biologis yang sudah dilaporkan sebelumnya, berdasarkan keragaman kimiawi, komponen-komponen tersebut timbul sebagai agen yang berpotensi untuk gangguan inflamasi pada usus (Alves de Almeida et al., 2017).

2.1.4 Virus SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 merupakan virus yang memiliki *enveloped*, tidak bersegmen, virus *positive sense RNA* yang termasuk dalam *sarbecovirus*, sub keluarga *ortho*

corona virinae yang terdistribusi luas di dalam manusia dan mamalia lainnya. SARS-CoV-2 memiliki empat struktur protein utama secara struktural yaitu glikoprotein *spike* (S), glikoprotein *small envelope* (E), glikoprotein *membrane* (M), dan protein *nucleocapsid* (N), dan juga beberapa protein aksesoris. Nukleokapsid yang dikenal sebagai protein N merupakan komponen struktural dari CoV yang berlokasi di dalam regio retikulum endoplasma-golgi yang secara struktural berikatan dengan asam nukleat dari virus. Protein terlibat dalam proses yang berkaitan dengan *viral genome*, siklus replikasi virus, dan respons selular dari sel inang terhadap infeksi virus, dikarenakan protein tersebut berkaitan dengan RNA (*Ribonucleic acid*) (Astuti and Ysrafil, 2020).

Protein S atau biasa disebut sebagai *the spike* merupakan protein transmembran dengan berat molekul sebesar 150 kDa yang ditemukan di dalam regio luar dari virus. Protein S membentuk penonjolan homotrimer di dalam permukaan virus dan memfasilitasi perikatan dari *envelope viruses* terhadap sel oleh interaksi dengan *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2) yang diekspresikan dalam sel saluran pernafasan bawah (Astuti and Ysrafil, 2020).

Membran atau protein M merupakan bagian yang juga tidak kalah penting, dimana protein tersebut ialah protein terstruktur dan memainkan peran dalam menentukan bentuk dari *virus envelope*. Protein tersebut dapat berikatan dengan semua protein struktural lainnya. Ketika protein M berikatan, dapat membantu menstabilkan nukleokapsid atau protein N dan mendorong penyempurnaan dari pertemuan virus oleh kestabilan protein N-kompleks RNA di dalam virion internal. *Envelope* atau protein E merupakan komponen terakhir dimana protein ini

merupakan protein terkecil di dalam struktur SARS-CoV yang memainkan peran dalam produksi dan maturasi dari virus tersebut (Astuti and Ysrafil, 2020).

Perkembangan dan desain dari obat antivirus spesifik SARS-CoV-2 mungkin dapat dibuat dengan menargetkan enzim yang diawetkan seperti *main protease* atau *3C-like protease* (Mpro atau 3CLpro), *papain like protease* (PLpro), *non-structural protein 12* (nsp12) dan *RNA-dependent RNA polymerase* (RdRP). Dasar molekuler dari patogenesis dengan kemungkinan implikasi dapat dipahami dengan pendekatan dasar genomik yang komparatif untuk perkembangan strategi terapi melawan COVID-19 (Naqvi et al., 2020).

Enzim kunci dari SARS-CoV-2 yang sangat berperan besar dalam memediasi replikasi dan transkripsi virus ialah *main protease*, menjadikannya target yang tepat untuk pengobatan. RdRp juga merupakan enzim yang menarik, dimana enzim tersebut termasuk penting untuk replikasi dari genom virus. 3CLpro, PLpro, dan RdRp merupakan enzim-enzim utama yang bertanggung jawab untuk proteolisis, replikasi, dan produksi dari virion baru. Oleh sebab itu, enzim-enzim tersebut dipertimbangkan sebagai target potensi obat untuk perkembangan strategi terapi, karena mereka berperan sangat krusial dalam ketahanan, replikasi, dan transmisi dari virus. Kesamaan dan perbedaan sekuens dalam regio yang diawetkan perlu dimengerti lebih dalam karena akan sangat membantu untuk mendesain pendekatan terapi yang lebih baik (Naqvi et al., 2020).

2.1.5 Bioinformatika

Bioinformatika merupakan bidang multidisipliner yang utamanya melibatkan genetik, biologi molekuler, *computer science*, matematika, dan statistik.

Masalah-masalah seperti data intensif, biologis skala besar, ditangani dari sudut pandang komputasional. Proses pemodelan biologis pada tahap molekuler dan membuat kesimpulan dari data yang terkumpul. Solusi bioinformatika biasanya meliputi beberapa langkah-langkah sebagai berikut, pengumpulan statistik dari data biologis, pembuatan sebuah model komputasional, penyelesaian masalah permodelan komputasional, hingga pengujian dan mengevaluasi sebuah algoritma komputasional (Can, 2014).

Bioinformatika mengatur data-data dikarenakan tuntutan yang sangat besar untuk analisa dan interpretasi. Bioinformatika sangat penting untuk manajemen data dalam biologi dan pengobatan yang modern (Bayat, 2002).

Bioinformatika terdiri dari data sekuens DNA (*Deoxyribonucleic acid*) yang sangat berlimpah. Genotip, DNA, dan sekuens protein yang sesuai, menentukan fenotip (tampilan dari sebuah organisme dan bagaimana menjalankan fungsinya). Peran penting dalam menentukan fungsinya, dimainkan oleh struktur dari sekuens protein. Ekspresi gen merupakan sebuah proses menggunakan informasi dalam DNA untuk mensintesis sebuah *messenger-RNA* (transkripsi). *Transcribed messenger RNA* (mRNA) lalu digunakan untuk sintesis protein yang sesuai melalui translasi (Can, 2014). Teknologi DNA *Microarray* menentukan level ekspresi dari gen-gen, termasuk *genotyping* dan *DNA sequencing* (Bayat, 2002). *Microarrays* atau *gene expression arrays* menyediakan data dalam jumlah besar mengenai aktivitas gen di bawah kondisi spesifik atau dalam sampel biologis tertentu (Can, 2014). *Gene expression arrays* akhirnya menyediakan analisis dari level ekspresi *messenger RNA* dari ribuan gen-gen dalam tumor jinak maupun malignan, seperti

keloid dan melanoma. Target terapi yang berpotensi dapat disajikan berdasarkan penggolongan profil ekspresi tumor (Bayat, 2002).

Penerapan klinis dari bioinformatika dapat dilihat dalam jangka waktu cepat, pendek, dan lambat. Produksi *database* dari semua variasi dalam sekuens yang membedakan kita semua, komplit pada 2003 oleh rencana proyek *human genome*. Proyek tersebut dapat memiliki dampak yang dipertimbangkan pada manusia, contohnya, daftar komplit dari produk gen manusia dapat menyediakan obat baru dan terapi gen untuk *single gene disease* bisa menjadi rutin (Bayat, 2002).

Banyaknya gen-gen penyakit akan teridentifikasi dan target obat baru akan ditemukan secara bersamaan ialah hasil jangka pendek dari adanya analisis bioinformatika proyek genom manusia. Bioinformatika menyediakan kesempatan untuk perkembangan dari terapi yang ditargetkan, karena dapat mengidentifikasi gen-gen yang rentan dan menjelaskan perjalanan patogen yang terlibat dalam penyakit. Target potensi di dalam kanker dari profil ekspresi gen sudah diidentifikasi baru-baru ini (Bayat, 2002).

Dalam jangka panjang, analisis bioinformatika integratif dari genomik, patologis, dan data klinis dalam percobaan klinis akan ini mengungkapkan reaksi obat yang berpotensi tidak cocok di individual dengan menggunakan tes genetik sederhana. Farmakogenomik (menggunakan informasi genetik untuk tindakan pengobatan) pada akhirnya cenderung membawa zaman baru untuk *personalized medicine* dimana pasien akan membawa kartu gen dengan profil unik gen mereka untuk obat-obat tertentu yang ditujukan pada terapi individual dan targetan obat yang bebas dari efek samping (Bayat, 2002).

2.1.6 *Molecular Docking*

Molecular docking telah menjadi alat penting yang makin meningkat untuk penemuan obat. Peningkatan angka dari target terapi untuk penemuan obat merupakan hasil dari penyempurnaan *human genome project*. Kemajuan ini mengizinkan strategi komputasional untuk menembus segala aspek dari penemuan obat, seperti teknik *virtual screening* (VS) untuk mengidentifikasi dan memberikan metode untuk pengoptimalan prospek. *Ligand-based* dan *structure-based* merupakan metode dasar dari VS. Sejak tahun 1980, *molecular docking* adalah metode yang paling banyak digunakan secara luas (Meng et al., 2011).

Pendekatan *molecular docking* bisa digunakan untuk memodel interaksi antara molekul kecil dengan sebuah protein di level atomik, dimana kita dapat menggolongkan sifat dari molekul kecil dalam *binding site* dari protein target juga untuk menguraikan proses fundamental biokimia. Prediksi dari konfirmasi ligan juga posisi dan orientasinya dengan *site* (biasa disebut sebagai *pose*) tersebut dan penilaian dari *binding affinity*, merupakan dua langkah dasar dari proses *docking*. Peningkatan terjadi sangat signifikan dari efikasi *docking* karena lokasi dari *binding site* sudah diketahui sebelumnya (Meng et al., 2011).

Fisher mengajukan sebuah teori bahwa penjelasan awal untuk mekanisme *binding* ligan-reseptor ialah teori *lock-and-key*, dimana ligan menyesuaikan diri masuk ke dalam reseptor seperti halnya gembok dan kunci. Koshland kemudian memperkenalkan teori *induced-fit* dimana teori tersebut selangkah lebih maju dari teori gembok dan kunci. Koshland mengemukakan bahwa situs aktif dari protein akan terus membentuk menyesuaikan diri oleh interaksi dengan ligan, begitupun sebaliknya. Teori tersebut menyatakan bahwa

ligan dan reseptor harus sefleksibel mungkin ketika dilakukan proses *docking*. Oleh sebab itu, proses *binding* tersebut bisa dikatakan lebih akurat bila dibandingkan dengan *rigid treatment* (Meng et al., 2011).