

POTENSI MINYAK ATSIRI DAUN ANDALIMAN (*Zanthoxylum acanthopodium*) SEBAGAI ANTI SARS-COV-2 BERDASARKAN PENAMBATAN MOLEKUL

[*The Potential of Andaliman (Zanthoxylum acanthopodium) Essential Leaves Oil as Anti SARS-Cov-2 Based on Molecular Docking*]

Endang Kintamani^{1,2*}, Irmanida Batubara^{3,4*✉}, Cecep Kusmana¹, Tatang Tiryana⁵, Edi Mirmanto², dan Fikry Awaluddin^{3*}

¹Program Studi Doktor Silviculture Tropika, Fakultas Kehutanan dan Lingkungan, IPB, Bogor atau Program Studi Silviculture Tropika, Fakultas Kehutanan dan Lingkungan, IPB, Bogor

²Pusat Riset Ekologi dan Etnobiologi, BRIN, Cibinong

³Departemen Kimia, Fakultas MIPA, IPB, Bogor

⁴Pusat Studi Biofarmaka Tropika, LPPM, IPB, Bogor

⁵Departemen Manajemen Hutan, Fakultas Kehutanan dan Lingkungan, IPB, Bogor

email: endangkintamani@gmail.com

ABSTRACT

The utilization of Andaliman (*Zanthoxylum acanthopodium*) plant is limited to the fruit which is used as a special spice in Batak tribe. On the other hand, research on the potential of Andaliman leaves containing essential oils as a drug based on molecular docking has not been carried out. Information about the potential chemical components of Andaliman leaves as anti SARS-Cov-2 is needed because the Covid-19 pandemic is still on going. This study aims to find the differences of chemical components from Andaliman leaves essential oil, classify the varieties, and get potential components as Corona anti SARS-Cov-2, based on molecular docking. The Andaliman leaves were collected from North Tapanuli District, then isolated using water distillation and Gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS). Data analysis to classify Andaliman varieties was carried out using the *Principal Component Analysis* (PCA) method with XL stat 2020 software. Molecular docking using ADT and Lig+ software. The ligands used were D-Limonene, 1,8-Cineole, alpha-caryophyllene, beta-caryophyllene, alpha-pinene, sabinene, and neryl acetate. The target proteins used were 3 CLpro, PLpro, helicase, nucleocapsid, E-channel and membrane. The results showed that three varieties of Andaliman, Siholpu, Sigangjapat, and Variety 3 are not grouped in one quadrant. There are at least 53 Andaliman leaf compounds in North Tapanuli. The most dominant chemical compounds in all varieties were D-Limonene (Sigangjapat: 87.7%, Siholpu: 50.4%, and Variety 3: 42.6%). Each variety was characterized by specific compounds, Siholpu by caryophyllene and sabinene; Sigangjapat by D-Limonene; Variety 3 by neryl acetate and 1,8-Cineole. The most potent chemical component in Andaliman leaves as anti SARS-Cov-2 was beta-caryophyllene in the Siholpu variety.

Key words: *Molecular docking, anti SARS-Cov-2, Essential oil, Andaliman*

ABSTRAK

Tumbuhan Andaliman (*Zanthoxylum acanthopodium*) digunakan secara terbatas pada bagian buah sebagai bumbu khas suku Batak. Di sisi lain, penelitian tentang potensi daun Andaliman yang mengandung minyak atsiri sebagai obat berdasarkan penambatan molekul belum pernah dilakukan. Informasi tentang komponen kimia potensial daun Andaliman sebagai anti SARS-Cov-2 diperlukan karena pandemi Covid-19 masih berlangsung hingga sekarang. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui perbedaan komponen kimia minyak atsiri daun Andaliman, pengelompokan berdasarkan varietasnya dan mendapatkan senyawa potensial sebagai anti SARS-Cov-2 berdasarkan penambatan molekul. Daun Andaliman dikumpulkan dari Kabupaten Tapanuli Utara, kemudian diisolasi menggunakan distilasi air, dan dianalisis GC-MS untuk menentukan komponen kimianya. Analisis data untuk mengelompokkan varietas Andaliman dilakukan menggunakan metode *Principal Component Analysis* (PCA) dengan perangkat lunak XL stat 2020. Penambatan molekul menggunakan perangkat lunak ADT dan Lig+. Ligan yang digunakan adalah limonena, 1,8-sineol, alfa-kariofilena, beta-kariofilena, alfa-Pinena, sabinena, dan neril asetat. Protein target yang digunakan yaitu 3 CLpro, PLpro, helicase, nukleokapsid, E-channel dan membrane. Hasil penelitian menunjukkan ketiga varietas Andaliman Siholpu, Sigangjapat, dan Varietas 3 tidak dikelompokkan pada satu kuadran. Terdapat setidaknya 53 senyawa daun Andaliman di Tapanuli Utara. Senyawa kimia dominan yang ditemukan pada ketiga varietas daun Andaliman adalah limonena (Sigangjapat: 87,7%, Siholpu: 50,4%, dan Varietas 3: 42,6%). Setiap varietas dicirikan oleh senyawa spesifik, Siholpu oleh kariofilena dan sabinena. Sigangjapat oleh limonena, dan Varietas 3 oleh neril asetat dan 1,8-sineol. Komponen kimia pada daun Andaliman yang paling berpotensi sebagai anti SARS-Cov-2 yaitu beta-kariofilena pada varietas Siholpu.

Kata kunci: *Penambatan molekul, anti SARS-Cov-2, minyak atsiri, Andaliman*

PENDAHULUAN

Andaliman (*Z. acanthopodium*) merupakan salah satu tumbuhan anggota famili Rutaceae (Hartley, 1966) dan bagian buahnya digunakan sebagai bumbu khas dalam masakan suku Batak di Sumatera Utara. Adapun bagian daun Andaliman belum dimanfaatkan secara optimal oleh masyarakat setempat dan tersedia sepanjang tahun

tanpa dibatasi musim berbuah. Di Provinsi Sumatera Utara ditemukan sembilan varietas Andaliman, dan tiga di antaranya terdapat di Kabupaten Tapanuli Utara, yaitu: Siholpu, Sigangjapat, dan Varietas 3 (Kintamani et al., 2020). Setiap varietas Andaliman memiliki karakteristik morfologi, rasa dan aroma yang unik (Tabel 1). Perbedaan morfologi, rasa, dan aroma

*Kontributor Utama

*Diterima: 11 April 2022 - Diperbaiki: 15 Juli 2022- Disetujui: 15 Juli 2022

tentu akan berhubungan dengan perbedaan kandungan senyawa kimia di dalamnya.

Daun Andaliman memiliki kelenjar minyak yang besar dan menonjol (Raja dan Hartana, 2017) dan dapat menghasilkan minyak atsiri (Rana dan Blazquez, 2014). Komponen kimia ekstrak daun Andaliman mengandung alkaloid dan steroid yang tinggi serta saponin yang rendah (Batubara et al., 2017). Penelitian lain menunjukkan daun Andaliman mengandung alkaloid, flavonoid, terpenoid, tanin, saponin serta berpotensi sebagai agen antibakteri *Staphylococcus aureus* (Sepriani et al., 2020) dan antivirus (Saragih dan Arsita, 2019). Penelitian-penelitian yang telah dilakukan tidak melaporkan jenis varietas Andaliman yang digunakan, sehingga apakah perbedaan golongan yang dilaporkan karena varietas atau akibat lingkungan belum dapat diketahui. Pada penelitian ini digunakan daun Andaliman yang berasal dari kabupaten yang sama sehingga diharapkan perbedaan yang akan ditemukan hanya berasal dari perbedaan varietas.

SARS-Cov-2 merupakan virus yang menyebabkan penyakit Covid-19 (Awaluddin et al., 2021). Pandemi Covid-19 masih berlangsung sampai saat ini sehingga diperlukan informasi tumbuhan yang berpotensi sebagai anti SARS-Cov-2. Penelitian tentang potensi daun Andaliman sebagai anti SARS-Cov-2 menggunakan penambatan molekul (*molecular docking*) belum pernah dilakukan. Penambatan molekul (*molecular docking*) merupakan metode

komputasi yang dapat menjelaskan interaksi antara ligan dan protein untuk mengetahui potensi bahan aktif obat (Frimayanti dan Ikhtiarudin, 2020). Virus SARS-Cov-2 memiliki beberapa protein, seperti proteinase, helicase, ataupun protein struktur. Proteinase seperti papain (PLpro) dan Chymotrypsin (3CLpro) merupakan protein penting pada SARS-Cov-2 yang bekerja dengan menerjemahkan poliprotein RNA virus. Dengan menghambat aktivitas enzim ini, maka replikasi virus akan terhambat. Protein helicase rekombinan memiliki beberapa aktivitas enzimatis, sehingga penghambatan aktivitas protein ini juga dapat mencegah replikasi RNA virus. Protein nukleokapsid (N), E-channel, dan membrane (M) adalah protein struktural virus. Protein N berperan dalam memproduksi RNA virus menjadi nukleokapsid heliks setelah translasi dan replikasi. Protein E-channel merupakan saluran ion potensial, oleh karena itu, merupakan target obat yang sangat baik (Tomar dan Arkin, 2020). Protein M adalah protein membrane integral rangkap tiga dengan ektodomain pendek dan domain ujung karboksil besar (Tan et al., 2005). Berdasarkan laporan tersebut, keenam protein ini digunakan sebagai protein target dalam penelitian ini. Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui perbedaan komponen kimia minyak atsiri daun Andaliman, pengelompokan berdasarkan varietasnya dan mendapatkan komponen kimia potensial sebagai anti SARS-Cov-2 berdasarkan penambatan molekul.

Table 1. Perbedaan morfologi pada tiga varietas Andaliman di Kabupaten Tapanuli Utara. (*Morphological differences in the three Andaliman varieties in North Tapanuli District*).

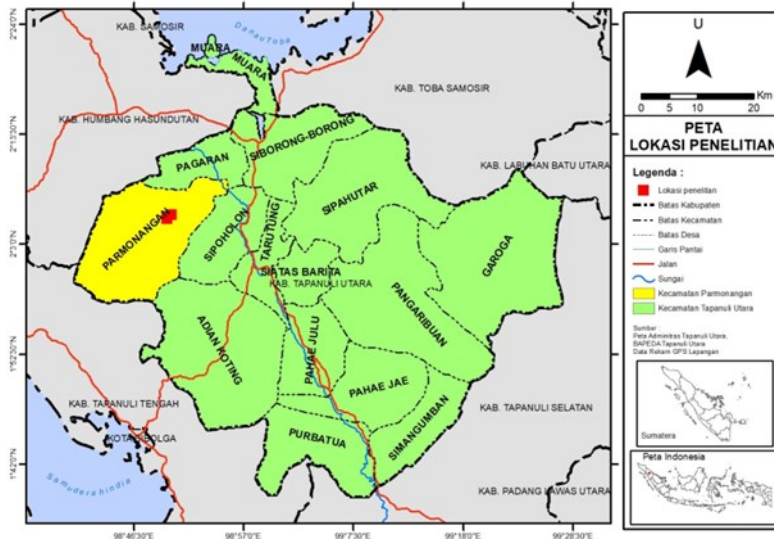
Bagian tumbuhan	Siholpu	Siganjangpat	Varietas 3
Daun			
Bentuk daun		<i>trifoliolate</i> atau <i>imparipinnate</i>	
Ukuran daun	kecil	besar	sedang
Warna daun	lebih hijau	kekuningan	lebih hijau
Panjang daun	14 cm	20 cm	15 cm
Jumlah anak daun	7	7	7
Panjang anak daun	5 cm	7,5 cm	5,5 cm
Lebar anak daun	1,5 cm	1,5 cm	1,8 cm
Duri pada daun	duri ada di tengah daun dan ranting	tidak ada duri di tengah daun	duri kecil di tengah daun (sedang)
Tangkai daun			
	pendek	panjang	pendek
Buah			
Produksi	berbuah sepanjang tahun (banyak)	hanya berbuah dua kali dalam setahun (kurang)	berbuah sepanjang tahun dengan produksi buah dua kali lipat dibandingkan Siholpu (paling banyak)
Rasa dan aroma	paling pedas dan paling wangi	kurang pedas dan kurang wangi	pedas dan wangi
Ukuran	kecil, bergerombol	besar	kecil, tidak bergerombol
Warna	hijau	hijau muda	hijau tua

BAHAN DAN CARA KERJA

Penelitian tiga varietas daun Andaliman dilakukan pada tahun 2019 di desa Horison Ranggitgit, Kecamatan Parmonangan, Kabupaten Tapanuli Utara (Gambar 1), merupakan salah satu sentra Andaliman di Provinsi Sumatera Utara yang berada pada posisi koordinat N: 02 05'16,8" E: 098 49 ' 54,2"; N: 02 05' 38,5" E 098 50' 19,0"; N 02 05'33,9" E 098 50' 15,2" dengan ketinggian tempat 1.500-1.600 mdpl. Distilasi air dilakukan di Pusat Riset Bahan Baku Obat dan Obat Tradisional, Organisasi Riset Kesehatan BRIN dan analisis GC-MS dilakukan di Pusat Riset Biosistemika dan Evolusi, Organisasi Riset Hayati dan Lingkungan BRIN.

Pengumpulan Simplisia dan Distilasi Air Daun Andaliman

Sebelum melakukan pengumpulan simplisia daun Andaliman di Kabupaten Tapanuli Utara, masyarakat setempat diwawancara secara mendalam untuk mengetahui semua varietas Andaliman yang ditemukan di hutan. Terdapat tiga varietas Andaliman di Tapanuli Utara: Siholpu, Siganjangpat, dan Varietas 3 (Kintamani *et al.*, 2020). Daun Andaliman dari masing-masing varietas diambil dari pohon dewasa, dan daun yang dikumpulkan (1.000–3.000 g) kemudian dilayukan terlebih dahulu sebelum proses distilasi air. Distilasi air dilakukan pada daun Andaliman selama 4–6 jam untuk menghasilkan minyak atsiri kemudian dihitung rendemennya.



Gambar 1. Peta Lokasi Penelitian di Kabupaten Tapanuli Utara. Peta dibuat berdasarkan peta administrasi Tapanuli Utara, BAPPEDA Tapanuli Utara dan data rekam GPS lapangan. (*Map of Research Locations in North Tapanuli District. Map based on North Tapanuli administration map, BAPPEDA of North Tapanuli and data recorded from GPS handheld devices*).

Penentuan Komponen Kimia Minyak Atsiri Daun Andaliman

Analisis GC-MS dilakukan untuk menentukan komponen kimia minyak atsiri (Wijaya *et al.*, 2001; Tiwary *et al.*, 2007; Rakic *et al.*, 2009; Bisht dan Chanotiya, 2011; Wang *et al.*, 2015) dengan tiga ulangan pada daun Andaliman dari tiga varietas. Analisis GC-MS dilakukan dengan tipe GC-MS QP2010 Ultra Shimadzu dengan fase diam Rtx-5MS 5% difenil dan 95% dimetil polisiloksan (DB-5), kolom (30 m x 0,25 mm). Gas pembawa yang digunakan adalah helium dengan kemurnian sangat tinggi dengan tekanan 37,1 kPa, volume injeksi 1µL, suhu injektor 250 °C, suhu sumber ion 230 °C, suhu antarmuka 230°C, mode split. Kolom

diprogram dari 70 °C kemudian dinaikkan menjadi 230 °C dengan kenaikan laju 10 °C/menit dan ditahan selama 3 menit. Temperatur akhir kolom adalah 270 °C dengan laju kenaikan 5 °C/menit dan ditahan selama 3 menit. Identifikasi senyawa dari GC-MS dilakukan dengan membandingkan waktu retensi puncak kolom DB-5 dan mencocokkannya dengan perpustakaan data spektrum (NIST 11). Selanjutnya dilakukan analisis data untuk mengelompokkan varietas Andaliman menggunakan metode *Principal Component Analysis (PCA)* dengan *software XL stat 2020*.

Penambatan Molekul

Persiapan ligan

Struktur 3D dari senyawa yang diidentifikasi menggunakan GC-MS yaitu limonena, 1,8-sineol, alfa-kariofilena, beta-kariofilena, alfa-pinena, sabinena, dan neril asetat diunduh dari PubChem dan disimpan dalam format sdf. Struktur yang diunduh dioptimalkan menggunakan AutoDock Tools 1.5.7 dan disimpan dalam format pdbqt.

Persiapan protein target

Struktur kristal 3D PLpro, 3CLpro, helicase, nukleokapsid, E-channel, dan membrane diunduh dari PDB dalam format pdb. Struktur yang diunduh dioptimalkan menggunakan UCSF Chimera dan AutoDock Tools 1.5.7. kemudian disimpan dalam format pdbqt.

Simulasi penambatan molekul

Kotak grid dibuat sesuai dengan situs aktif dari protein target menggunakan AutoDock Tools 1.5.7. Penambatan molekul dilakukan dengan menggunakan *command prompt*. Hasil penambatan molekul divisualisasikan menggunakan Lig+.

Pengujian admetSAR

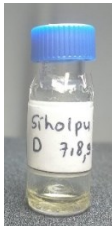
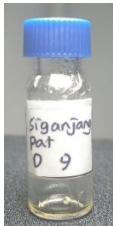
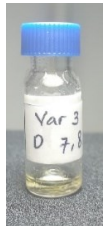
Ligan diuji dengan parameter admetSAR menggunakan situs <http://lmmd.ecust.edu.cn/admetSAR2/> kemudian diuji menggunakan opsi prediksi lanjutan. Tes menggunakan format ligan SMILES yang dapat diunduh dari situs <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>.

HASIL

Rendemen, aroma dan warna minyak atsiri. Daun Andaliman di Tapanuli Utara bervariasi berdasarkan varietasnya (Tabel 2).

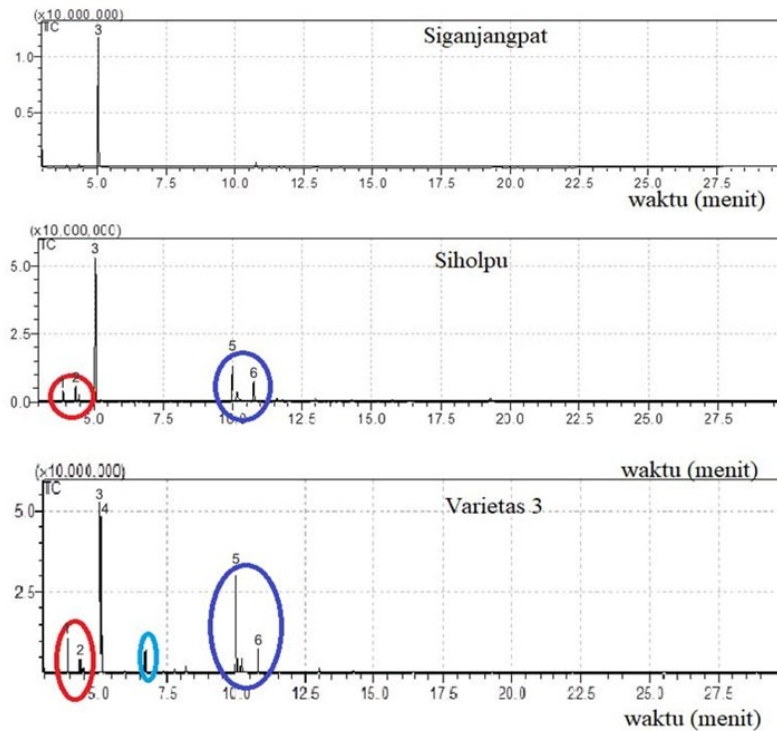
Tabel 2. Rendemen, aroma, dan warna dari minyak atsiri daun pada tiga varietas Andaliman di Kabupaten Tapanuli Utara. (*Yield, aroma, and color of the essential oil leaves of three Andaliman varieties in North Tapanuli District*).

Parameter	Siholpu	Siganjangpat	Varietas 3
Rendemen minyak atsiri	0,01	0,01	0,02
Aroma	Sangat wangi	Kurang wangi	Wangi
Warna	Kuning muda	Agak kuning muda	Kuning muda

Komponen kimia dalam minyak atsiri daun Andaliman ditentukan menggunakan GC-MS, Kromatogram ketiga varietas dapat dilihat pada Gambar 2. Kromatogram ini menunjukkan perbedaan kandungan senyawa pada ketiga varietas seperti senyawa dengan waktu retensi yang singkat kurang dari 5 menit (warna merah, Gambar 2) ditemukan pada varietas Siholpu yaitu senyawa alfa-pinena, sabinena, Bisiklo[3.1.1]heptana, 6,6-dimetil-2-metilena-, (1S)- dan beta-mirsena adapun varietas 3 yaitu senyawa alfa-pinena, sabinena, Bisiklo[3.1.1]heptana, 6,6-dimetil-2-metilena-, (1S)-, beta-mirsena dan *o*-simena. Senyawa dengan waktu retensi paling kecil ditemukan lebih tinggi pada varietas 3 dibandingkan varietas Siholpu. Perbedaan lainnya adalah pada waktu retensi sekitar 10 menit (warna biru, Gambar 2) pada varietas Siholpu terdapat

senyawa asam 2-propenoat, 3-fenil-, metilester, naftalena, 1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahidro-1,8a-dimetil-7-(1-metiletetil)-, [1R-91.alfa.,7.beta.,8a.alfa.)]-, dan kariofilena, adapun pada varietas 3 yaitu senyawa neril asetat, asam 2-propenoat, 3-fenil-, metilester, dan kariofilena. Terdapat pula puncak senyawa di waktu retensi sekitar 7 menit yang hanya ditemukan pada Varietas 3 yaitu senyawa limonena oksida, *cis*- dan 6-oktanal, 3,7-dimetil-, (R)- namun tidak ditemukan pada varietas Sigangjangpat maupun Siholpu. Walaupun ditemukan perbedaan, namun juga ditemukan puncak dominan yang muncul pada ketiga varietas yaitu puncak dengan waktu retensi 5 menit.



Gambar 2. Kromatogram GC-MS minyak atsiri daun Andaliman varietas Siganjangpat (atas), Siholpu (tengah), dan Varietas 3 (bawah). 1) alfa-pinena, 2) sabinena, 3) limonena, 4) 1,8-sineol, 5) neril asetat, 6) kariofilena. (GC-MS Chromatogram of the essential oil of Andaliman leaves Siganjangpat variety (top), Siholpu (middle), and Variety 3 (bottom) 1) alpha-pinene, 2) sabinene, 3) D-limonene, 4) 1,8-cineole, 5) neryl acetate, 6) caryophyllene).

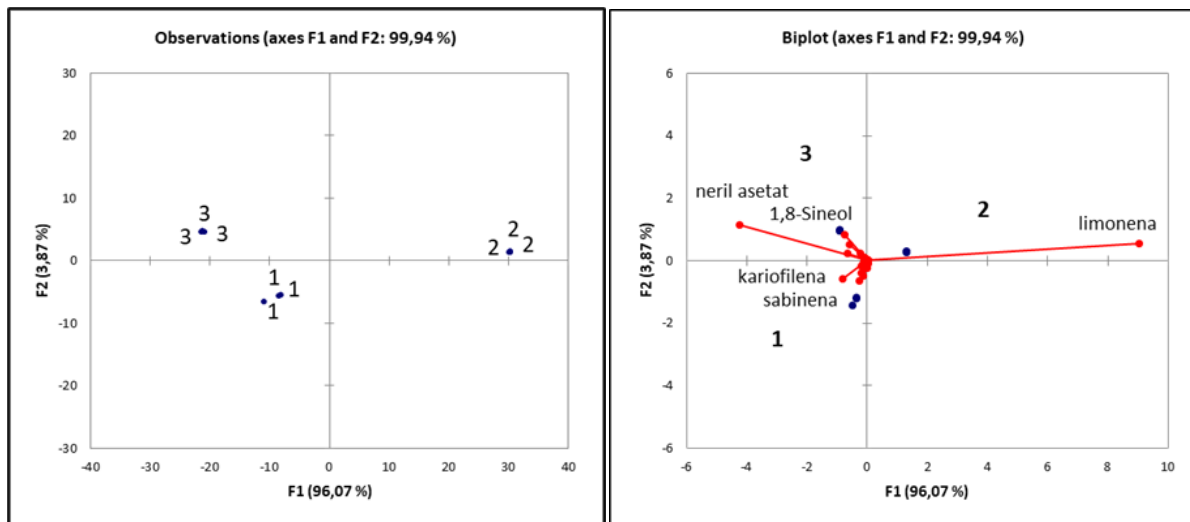
Berdasarkan analisis spektrum massa pada setiap puncak kromatogram, ditemukan sebanyak 53 senyawa pada minyak atsiri daun Andaliman varietas Siholpu, Siganjangpat, dan Varietas 3. Dari 53 senyawa, sekitar tujuh senyawa kimia dominan (> 4% area) dengan persentase area yang berbeda (Tabel 3). Senyawa dominan yang ditemukan pada seluruh varietas, yaitu puncak kromatogram dengan waktu retensi lima menit merupakan limonena.

Kadar limonena relatif dalam minyak yang paling tinggi ditemukan pada minyak atsiri daun Andaliman Siganjangpat. Di sisi lain, terdapat senyawa kimia dalam persentase luas puncak kecil yang ditemukan di semua varietas seperti beta-kopaena, beta-mirsena, 1,4,7,8-siklodekstrin, 1,5,9,9-tetrametil-, Z,Z-, Z-, dan kariofilena oksida.

Tabel 3. Komponen kimia dominan minyak atsiri pada tiga varietas daun Andaliman di Kabupaten Tapanuli Utara. (The dominant chemical components of essential oils in three varieties of Andaliman leaves in North Tapanuli District).

Senyawa (chemical constituents)	Angka CAS (CAS number)	Waktu retensi (menit) [Retention time (min.)]	% area senyawa pada minyak atsiri daun andaliman (% peak area of chemical constituents on essential oil of andaliman leaves)		
			Siganjangpat	Siholpu	Varietas 3
alfa-pinena	80-56-8	3,91	1,3±0,02	3,0±0,07	5,0±0,03
sabinena	3387-41-5	4,34	2,3±0,05	4,6±0,1	2,2± 0,01
limonena	5989-27-5	5,07	87,7±0,11	50,4±1,66	42,6±0,18
1,8-sineol	470-82-6	5,12	td	td	5,1±0,19
neril asetat	141-12-8	10,02	td	12,4±0,08	23,3±0,07
kariofilena	87-44-5	10,77	3,9±0,03	7,3±0,11	4,1±0,01

Keterangan: Rerata ± SD (Mean ± SD).
td : tidak terdeteksi (not detected)



Gambar 3. PCA 1) Varietas Siholpu; 2) Varietas Siganjangpat; 3) Varietas 3. (PCA 1) Siholpu variety; 2) Siganjangpat variety; 3) Variety 3).

Hasil pengelompokan kandungan minyak atsiri daun dari tiga varietas Andaliman di Kabupaten Tapanuli Utara menggunakan *Principal Component Analysis* (PCA) ditunjukkan pada Gambar 3. F1 dan F2 menjelaskan keragaman komponen utama dengan PC 99,94%; F1 96,07%; dan F2 3,87%. Minyak atsiri daun Andaliman Siholpu, Siganjangpat, dan Varietas 3 terletak pada kuadran yang berbeda. Ketiga varietas tersebut tidak dikelompokkan dalam satu kuadran. Hal ini menunjukkan bahwa ketiga varietas daun Andaliman di Tapanuli Utara memiliki komponen kimia yang berbeda.

Senyawa dominan pada minyak atsiri daun Andaliman pada penelitian ini seperti terlihat pada Tabel 3 digunakan untuk menentukan potensinya sebagai anti SARS-Cov-2. Dari keenam senyawa tersebut, senyawa kariofilena dibagi menjadi dua yaitu alfa- dan beta-kariofilena, sehingga jumlah senyawa yang dianalisis menjadi tujuh senyawa. Sebelum dilakukan simulasi *molecular docking*, ketujuh senyawa ditentukan kesesuaiannya dengan aturan Lipinski dan sifat ADMET. Hasil analisisnya terangkum pada Tabel 4. Sementara hasil penambatan molekul terhadap enam protein target dilaporkan sebagai energi afinitas dan terangkum pada Tabel 5.

Tabel 4. Parameter Fisikokimia dan ADMET Ligan uji. (*Physicochemical Parameters and ADMET Test Ligand*).

Ligan	Parameter Fisikokimia				Keterangan	Parameter ADMET				
	MW ^a (<500 g mol ⁻¹)	LogP ^b (<5)	HBD ^c (<5)	HBA ^d (<10)		Bioavailabilitas (Skor)	Absorpsi pada usus manusia (HIA)	AMES Mutagenesis	Karsinogenitas	LD ₅₀ (mg/kg) (Prediksi kelompok toksisitas)
limonena	136,23	3,31	0	16	Lolos uji	BB (0,55)	HIA (+)	AMES (-)	TK	4400 (V)
1,8-sineol	152,25	2,74	0	19	Lolos uji	BB (0,55)	HIA (+)	AMES (-)	TK	2480 (V)
alfa-kariofilena	204,35	5,04	0	24	Lolos uji	BB (0,55)	HIA (+)	AMES (-)	TK	3650 (V)
beta-kariofilena	204,35	4,73	0	24	Lolos uji	BB (0,55)	HIA (+)	AMES (-)	TK	5300 (V)
alfa-pinena	136,23	3	0	16	Lolos uji	BB (0,55)	HIA (+)	AMES (-)	TK	3700 (V)
sabinena	136,23	3	0	16	Lolos uji	BB (0,55)	HIA (+)	AMES (-)	TK	5000 (V)
neril asetat	196,29	3,24	0	22	Lolos uji	BB (0,55)	HIA (+)	AMES (-)	TK	5000 (V)

Sumber : https://toxnew.chari.de/protoc_II/ (uji Lipinski, AMES, Karsinogenitas, dan LD50), <http://www.swissadme.ch/index.php> (uji bioavailabilitas), <https://admetmesh.scbdd.com/service/evaluation/cal> (uji HIA)Keterangan: a= berat molekul, b= koefisien partisi oktanol air, c= donor ikatan hidrogen, d= donor akseptor hidrogen, BB = Bioavailabilitas baik, TK = Tidak karsinogen, tanda + (menunjukkan dapat terjadi), - (tidak dapat terjadi).

Tabel 5. Penambatan molekul daun Andaliman di Kabupaten Tapanuli Utara (*Molecular docking of Andaliman leaves in North Tapanuli District*)

Ligan (senyawa target)	Energi Afinitas (kcal/mol) pada protein target					
	3CLpro	PLpro	helicase	nukleokapsid	E-channel	membrane
limonena	-4,5	-4,8	-5,9	-4,1	-3,6	-5,6
1,8-sineol	-4,9	-4,9	-4,9	-4,2	-3,7	-4,6
alfa-kariofilena	-5,8	-5,7	-4,9	-5,0	-4,3	-5,5
beta- kariofilena	-5,8	-5,7	-5,0	-5,2	-4,5	-6,0
alfa-pinena	-4,8	-4,8	-6,0	-4,3	-3,7	-4,8
sabinena	-4,3	-4,6	-5,4	-4,0	-3,4	-5,0
neril asetat	-4,9	-5,6	-5,8	-4,8	-4,2	-5,6
hidroksiklorokuina (ligan pembanding)	-6,2	-5,7	-5,3	-5,1	-3,3	-5,7

PEMBAHASAN

Rendemen minyak atsiri tiga varietas daun Andaliman di Tapanuli Utara bervariasi seperti terlihat pada Tabel 2. Rendemen daun Andaliman yang dihasilkan ini setara dengan rendemen daun Andaliman yang berasal dari Serbia (Rakic et al., 2009). Rendemen tertinggi ditemukan pada Varietas 3. Selain varietas, rendemen minyak atsiri daun Andaliman juga dapat dipengaruhi oleh perbedaan musim dan proses distilasi. Rendemen minyak atsiri daun Andaliman di musim panas dilaporkan sebesar 0,019% (v/w) berat kering yang lebih besar dibandingkan dengan rendemen pada musim dingin yaitu 0,017% (v/w) berat kering (Rakic et al., 2009). Rendemen minyak atsiri buah Andaliman lebih besar dibandingkan daunnya. Minyak atsiri buah Andaliman yang berasal dari Indonesia dengan rendemen sebesar 4,94% (Moektiwardoyo et al., 2014) dan 0,36% yang berasal dari China (He et al., 2018). Namun, daun Andaliman tersedia sepanjang tahun tanpa memandang musim. Sehingga sangat prospektif untuk dikembangkan minyak atsiri dari daun Andaliman. Aroma minyak atsiri daun Andaliman lebih lembut, menyenangkan, dan tahan lama dibandingkan minyak pada buahnya yang memiliki aroma yang sangat kuat. Komponen kunci aroma buah Andaliman adalah Citronellal, beraroma jeruk, kuat, dan hangat (Wijaya et al., 2001).

Kandungan kimia minyak atsiri pada ketiga varietas daun Andaliman ini berbeda dengan minyak atsiri daun Andaliman yang terdapat di India dan Serbia. Daun Andaliman di Serbia memiliki 62 senyawa kimia dengan komponen utama, 1,8-sineol (33,0–37,4%), limonena (14,8–18,3%), sabinena (5,2–6,4%), dan Germakrena D (4,3–4,7%) (Rakic et al., 2009). Di sisi lain, minyak atsiri daun Andaliman dari Imphal, Manipur, India, yang merupakan negara perbatasan di sudut timur laut India yang dikenal kaya akan tanaman obat mengandung Linalool (14,3%) sebagai senyawa utama, diikuti oleh 9,12- oktadekadien-ol (8,4%), 1,8-sineol (7,7%), 2-undekana (7,3%), farnesol (3,6%), 9,12,15-oktadekatrienoat-1-ol (3,2%) dan beta- kariofilena (3,0%) (Rana dan Blazquez, 2011). Meskipun berasal dari negara yang sama, kandungan minyak atsiri daun Andaliman di India mungkin tidak memiliki komponen kimia yang sama. Minyak atsiri daun Andaliman dari Thoubal, Manipur, India, mengandung paulownin (24,31%), eudesmin (16,49%), beta-sitosterol (10,74%), 4-tert-butilkaliks[4]arena (6,56%), asam heksadekanoat (3,28%), dan fitol (2,71%) (Devi et al., 2015). Kandungan kimia minyak atsiri daun Andaliman dapat berbeda tergantung varietas dan tempat tumbuh Andaliman. Menurut (Stanco et al., 2010), tempat tumbuh dan lingkungan dari suatu jenis tumbuhan merupakan salah satu faktor yang

berpengaruh terhadap komposisi senyawa kimia minyak atsiri selain faktor genetik. (Kurniawan et al., 2009; Astuti et al., 2014) juga melaporkan bahwa ketinggian tempat tumbuh dapat berpengaruh terhadap komposisi senyawa minyak atsiri.

(Gambar 3) menunjukkan bahwa kandungan minyak atsiri daun Andaliman varietas Siholpu dan Varietas 3 lebih dekat dibandingkan varietas Siganjangpat. Hasil ini sejalan dengan kesamaan ciri morfologi, varietas Siholpu, dan Varietas 3 berdasarkan warna daun, panjang daun, panjang anak daun, dan tangkai daun (Tabel 1). Hal ini menunjukkan bahwa semakin mirip karakter morfologi daun Andaliman maka semakin mendekati kandungan minyak atsirinya. Menurut (Sholehah, 2016), kemiripan karakter morfologi pada dua aksesori tumbuhan selasih memiliki kandungan minyak atsiri yang sama yaitu eugenol, geraniol, dan 1,8-sineol. Perbedaan komponen dan kandungan kimia minyak atsiri daun Andaliman diduga karena perbedaan varietas. Berdasarkan (Gambar 3), varietas Siholpu dicirikan dengan memiliki kariofilena dan sabinena. Kariofilena ($C_{15}H_{24}$) adalah hidrokarbon seskuiterpen yang merupakan komponen utama aroma kapas (Flint et al., 1979). Adapun varietas Siganjangpat dicirikan memiliki komponen kimia limonena yang merupakan konstituen signifikan dalam beberapa minyak jeruk (jeruk, lemon, mandarin, jeruk nipis, dan *grapefruit*) (Sun, 2007). Karakteristik limonena adalah memiliki toksisitas yang cukup rendah sehingga cocok untuk menjadi pelarut, dan memiliki aktivitas kemopreventif yang potensial terhadap berbagai jenis kanker dan banyak digunakan sebagai penambah rasa atau aroma dalam kosmetik, makanan, dan pelarut industri karena memiliki aroma seperti lemon, dapat menimbulkan efek iritasi pada kulit namun tetap aman digunakan (Kim et al., 2013). Varietas 3 dicirikan dengan adanya neril asetat dan 1,8-sineol. 1,8-sineol dapat digunakan sebagai antiinflamasi, antimikroba, antivirus, antikanker, antispasmodik, analgesik, sedatif, hipertensi, farmakokinetik (Sudrajat, 2020). Hal ini juga dapat ditemukan pada minyak kayu putih (Widiyanto dan Siarudin, 2014; Muyassaroh, 2016) dan minyak eucalyptus (Irvan et al., 2015; Ratnaningsih et al., 2018; Syarifuddin et al., 2020). 1,8-sineol dalam minyak atsiri Andaliman dilaporkan dapat mencegah nyamuk malaria (He et al., 2018).

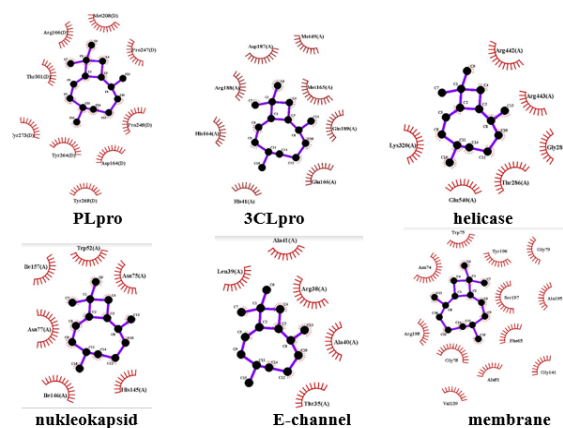
Enam senyawa dominan pada Tabel 3 dijadikan tujuh senyawa dengan memperjelas senyawa kariofilena menjadi alfa- dan beta- ditentukan kesesuaiannya dengan aturan Lipinski dan ADMET yang hasilnya terlihat pada Tabel 4. Aturan Lipinski menunjukkan permeabilitas dan kemampuan ligan uji untuk dapat diserap baik

secara oral. Beberapa parameter uji Lipinski adalah berat molekul <500 Da, koefisien partisi oktanol/air (AlogP) <5, jumlah donor ikatan hidrogen (HBD) <5, dan jumlah akseptor ikatan hidrogen (HBA) <10. Aturan Lipinski memiliki batas toleransi yaitu diperbolehkan melanggar 1 aturan (Bin Choy dan Prausnitz, 2011). Berdasarkan uji Lipinski diketahui bahwa seluruh senyawa memenuhi persyaratan Lipinski. Uji ADMET digunakan untuk mengetahui absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas. Indikator ini menjadi penting dalam penelitian terkait dengan pengembangan obat (Cheng *et al.*, 2012). Berdasarkan (Cheng *et al.*, 2012), semua ligan uji memiliki bioavailabilitas yang baik, dapat diserap oleh usus dan sistem pencernaan manusia, tidak berpotensi menyebabkan kanker serta tidak menyebabkan mutasi pada bakteri (Tabel 4). Tingkat toksisitasnya berdasarkan prediksi berada antara 2000 – 5000 mg/kg berat badan yang termasuk dalam kelompok toksisitas V. Toksisitas kelas V menunjukkan bahwa berpeluang toksik jika ditelan, sehingga jika dikembangkan untuk keperluan obat oral perlu dipastikan kembali toksisitasnya.

Nilai energi afinitas ketujuh ligan (senyawa target) dengan enam protein SARS-Cov-2 beragam (Tabel 5). Nilai energi afinitas menunjukkan bahwa ligan dan protein target memiliki interaksi yang stabil. Adapun kompleks ligan dan protein target termasuk kategori stabil apabila memiliki energi afinitas kurang dari energi afinitas kompleks ligan kontrol, semakin kecil (semakin negatif) menunjukkan semakin kuat gaya ikat ligan ke reseptor sehingga potensi sebagai kandidat obat semakin besar (Mulatsari *et al.*, 2020). Ligan kontrol (pembanding) yang digunakan dalam penelitian ini yaitu hidroksiklorokuina. Jika dibandingkan ligan kontrol terhadap PLpro didapat nilai energi afinitas yang paling baik pada alfa

maupun beta-kariofilena. Nilai energi afinitas protein target helicase terbaik yaitu pada limonena, alfa-pinena, sabinena, dan neril asetat. Adapun protein target nukleokapsid nilai energi afinitas terbaik pada beta-kariofilena. Nilai energi afinitas E-channel terbaik pada semua ligan yaitu limonena, 1,8-sineol, alfa-kariofilena, beta-kariofilena, alfa-pinena, sabinena, dan neril asetat. Adapun protein membrane memiliki energi afinitas terbaik pada beta-kariofilena. Senyawa yang paling berpotensi dari semua senyawa target yaitu beta-kariofilena. Kariofilena merupakan senyawa penciri dari varietas Siholpu. Hal ini menunjukkan bahwa varietas Siholpu merupakan varietas Andaliman yang paling berpotensi sebagai anti SARS-Cov-2 dibandingkan dengan varietas lainnya.

Interaksi beta-kariofilena dengan keenam protein tergambar pada Gambar 4. Terlihat bahwa penambatan ligan (beta-kariofilena) dengan keenam protein merupakan interaksi hidrofobik. Sebanyak sembilan interaksi hidrofobik ditemukan saat penambatan dengan PLpro, delapan interaksi hidrofobik dengan 3CLpro, enam interaksi hidrofobik dengan helicase, enam interaksi hidrofobik dengan nukleokapsid, lima interaksi hidrofobik dengan E-channel, dan 12 interaksi hidrofobik dengan protein membrane. Jumlah interaksi menggambarkan besarnya nilai energi afinitas (Tabel 5). Nilai energi afinitas paling baik apabila dibandingkan dengan ligan kontrol adalah -6,0 kcal/mol saat interaksi antara beta-kariofilena dengan protein membrane. Jumlah interaksi hidrofobik pada kondisi ini merupakan jumlah interaksi paling banyak yaitu 12. Dapat disimpulkan bahwa senyawa beta-kariofilena pada minyak atsiri daun Andaliman paling berpotensi ditambatkan dengan protein membrane SARS-Cov-2.



Gambar 4. Visualisasi penambatan molekul beta-kariofilena dengan PLpro, 3CLpro, helicase, nukleokapsid, E-channel, dan membrane. (Visualization of the molecular docking of beta-caryophyllene with PLpro, 3CLpro, helicase, nucleocapsid, E-channel, and membrane).

KESIMPULAN

Kandungan minyak atsiri daun Andaliman (*Z. acanthopodium*) di Kabupaten Tapanuli Utara, Provinsi Sumatera Utara dikelompokkan menjadi tiga kelompok berdasarkan varietas, Siholpu, Siganjangpat, dan Varietas 3. Terdapat 53 senyawa dengan komponen kimia dominan yang ditemukan pada ketiga varietas daun Andaliman adalah limonena (Siganjangpat: 87,7%, Siholpu: 50,4%, dan Varietas 3: 42,6%). Masing-masing varietas dicirikan oleh komponen kimia tertentu, varietas Siholpu dicirikan oleh kariofilena dan sabinena. Varietas Siganjangpat dicirikan oleh limonena, Varietas 3 dicirikan oleh neril asetat dan 1,8-sineol. Komponen kimia potensial sebagai anti SARS-Cov-2 yaitu beta-kariofilena sehingga varietas Siholpu paling berpotensi dibandingkan dua varietas lainnya.

UCAPAN TERIMA KASIH

Kami mengucapkan terima kasih kepada Program By Research BRIN, Kepala Desa Horison Ranggitgit, Kabupaten Tapanuli Utara (Ferdinand Manalu), Lukman dan Ismu Purnaningsih yang membantu dalam analisis di laboratorium dan semua pihak yang telah membantu dalam penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Astuti, E., Sunarminingsih, R., Jenie, U.A., Mubarika, S. dan Sismindari., 2014. Pengaruh lokasi tumbuh, umur tanaman dan variasi jenis distilasi terhadap komposisi senyawa minyak atsiri rimpang *Curcuma mangga* produksi beberapa sentra di Yogyakarta. *Jurnal Manusia dan Lingkungan*, 21(3), pp.323–330. <https://journal.ugm.ac.id/JML/article/view/18560>. (diakses 2 Juli 2022).
- Awaluddin, F., Batubara I. and Wahyudi, S.T., 2021. Molecular dynamics of bioactive compounds against six protein target of Sars-Cov-2 as covid-19 antivirus candidates. *Jurnal Kimia Valensi*, 7(2), pp. 178–187. https://www.researchgate.net/publication/356589681_Molecular_Dynamics_Simulation_of_Bioactive_Compounds_Against_Six_Protein_Target_of_Sars-Cov-2_As_Covid-19_Antivirus_Candidates. (diakses 6 Juli 2022).
- Batubara, M.S., Sabri, E. dan Tanjung, M., 2017. Pengaruh pemberian ekstrak etanol daun Andaliman (*Zanthoxylum acanthopodium* DC.) terhadap gambaran morfologi ovarium mencit (*Mus musculus* L.) strain DDW. *Jurnal Klorofil*, 1(1), pp.5–10. <http://jurnal.uinsu.ac.id/index.php/klorofil/article/view/1232>. (diakses 6 April 2022).
- Bisht, D. and Chanotiya, C.S., 2011. 2-Undecanone rich leaf essential oil from *Zanthoxylum armatum*. *Natural Product Communications*, 6 (1), pp.111–114. <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1934578X1100600126>. (diakses 3 April 2022).
- Cheng, F., Li, W., Zhou, Y., Shen, J., Wu, Z., Liu, G., Lee, P.W. and Tang, Y., 2012. AdmetSAR: a comprehensive source and free tool for assessment of chemical ADMET Properties *Journal of Chemical Information and Modeling*, 52(11), pp.3099–3105. <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/ci300367a>. (diakses 8 April 2022).
- Choy, Y.B. and Prausnitz, M.R., 2011. The rule of five for non-oral routes of drug delivery: ophthalmic, inhalation and transdermal. *Pharmaceutical Research*, 28, pp.943–948. <https://link.springer.com/article/10.1007/s11095-010-0292-6>. (diakses 8 April 2022).
- Devi, O.Z., Rao, K.S., Bidalia, A., Wangkheirakpam, R. and Singh, O.M., 2015. GC-MS analysis of phytocomponents and antifungal activities of *Zanthoxylum acanthopodium* DC. collected from Manipur, India. *European Journal of Medicinal Plants*, 10(1), pp.1–9. https://www.researchgate.net/profile/Kottapalli-Rao/publication/282487086_GC-MS_Analysis_of_Phytocomponents_and_Antifungal_Activities_of_Zanthoxylum_acanthopodium_DC_Collected_from_Manipur_India/links/56ff9dae08ae650a64f7ef0c/GC-MS-Analysis-of-Phytocomponents-and-Antifungal-Activities-of-Zanthoxylum-acanthopodium-DC-Collected-from-Manipur-India.pdf. (diakses 1 April 2022).
- Flint, H.M., Salter, S.S. and Walters, S., 1979. Caryophyllene: an attractant for the green lacewing. *Environmental Entomology*, 8(6), pp.1123–1125. <https://academic.oup.com/ee/article/8/6/1123/2396561?login=true>. (diakses 2 April 2022).
- Frimayanti, N. dan Ikhtiarudin, I. 2020. *Studi Molekular Docking*. Deepublish. Yogyakarta. pp.44.
- Hartley, T.G., 1966. A revision of The Malesian species of *Zanthoxylum* (Rutaceae). *Journal of the Arnold Arboretum*, 47, pp. 171–221. https://www.jstor.org/stable/43781566?casa_token=yUtcdnuJ5NsAAAAA%3AapvZyfOt2oHHou3y-WslxwXQLGEShRm1BmyX9wwUBNhq1MIJKS-QtODFmczxKi32XlhY5HDsl3teMmyMERbb1j71FLKAr3t2G6EUymjPWmIM-kOT-jYQ&seq=1. (diakses 2 April 2022).
- He, Q., Wang, W. and Zhu, L., 2018. Larvicidal activity of *Zanthoxylum acanthopodium*

- essential oil against the malaria mosquitoes, *Anopheles anthropophagus* and *Anopheles sinensis*. *Malaria Journal*, 17(194), pp. 1–7. <https://link.springer.com/article/10.1186/s12936-018-2341-2>. (diakses 1 April 2022).
- Irvan, Manday, P.B. dan Sasmitra, J., 2015. Ekstraksi 1.8-cineole dari minyak daun *Eucalyptus urophylla* dengan metode soxhletasi. *Jurnal Teknik Kimia USU*, 4(3), pp.52–57. <https://talenta.usu.ac.id/jtk/article/view/1482>. (diakses 3 April 2022).
- Kim, Y.W., Kim, M.J., Chung, B.Y., Bang, D.Y., Lim, S.K., Choi, S.M., Lim, D.S., Cho, M.C., Yoon, K., Kim, H.S., Kim, K.B., Kim, Y.S., Kwack, S.J. and Lee, B.M., 2013. Safety evaluation and risk assessment of d-Limonene. *Journal of Toxicology and Environmental Health Part B*, 16, pp. 17–38. <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10937404.2013.769418#>. (diakses 2 April 2022).
- Kintamani, E., Kusmana, C., Tiryana, T., Batubara, I. and Mirmanto, E., 2020. Wild andaliman (*Zanthoxylum acanthopodium* DC.) varieties as an aromatic plant from North Sumatera. *Proceeding of "The 2nd International Conference of Essential Oil 2019*. Aceh, Indonesia. pp. 136–142. DOI:10.5220/0009958201400146. <https://www.scitepress.org/ProceedingsDetails.aspx?ID=Cil6p1xoJGg=&t=1>. (diakses 1 April 2022).
- Kurniawan, A., Rahayu, W. dan Wahyuningrum, R., 2009. Perbandingan kadar eugenol minyak atsiri daun cengek (*Syzygium aromaticum* (L.) Merr and Perry) yang tumbuh di dataran tinggi dan dataran rendah. *Pharmacy*, 6(3), pp. 83–93. <http://jurnalnasional.ump.ac.id/index.php/PHARMACY/article/view/879>. (diakses 2 Juli 2022).
- Moektiwardoyo, M., Muchtaridi, M. and Halimah, E., 2014. Chemical composition and locomotor activity of Andaliman fruits (*Zanthoxylum acanthopodium* DC.) essential oil on mice. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 6(2), pp. 547–550. https://www.researchgate.net/profile/Muchtaridi-Muchtaridi/publication/286601487_Chemical_composition_and_locomotor_activity_of_Andaliman_fruits_Zanthoxylum_acanthopodium_DC_essential_oil_on_mice/links/5b3c4ed2aca27207850a9091/Chemical-composition-and-locomotor-activity-of-Andaliman-fruits-Zanthoxylum-acanthopodium-DC-essential-oil-on-mice.pdf. (diakses 1 April 2022).
- Mulatsari, E., Martati, T., Mumpuni E. and Dewi, N.L., 2020. In silico analysis of antiviral activity of analog Curcumin compounds. *Jurnal Jamu Indonesia*, 5(3), pp. 114–121.
- Muyassaroh, M., 2016. Distilasi daun kayu putih dengan variasi tekanan operasi dan kekeringan bahan untuk mengoptimalkan kadar sineol dalam minyak kayu putih. *Jurnal Teknik Kimia*, 10(2), pp. 36 – 41. <http://ejournal.upnjatim.ac.id/index.php/tekkim/article/view/536>. (diakses 2 April 2022).
- Raja, R.N.L. dan Hartana, A., 2017. Variasi morfologi Andaliman (*Zanthoxylum acanthopodium*) di Sumatera Utara. *Floribunda*, 5(7), pp. 258–266. <http://www.ptti.or.id/journal/index.php/Floribunda/article/view/143>. (diakses 1 April 2022).
- Rakic, T., Sekulic, J.S., Filipovic, B., Tadic, V., Stevanovic, B. and Tan, K., 2009. Ecophysiological and anatomical characteristics of the subtropical shrub *Zanthoxylum acanthopodium* (Rutaceae) in conditions of a temperate continental climate (Serbia). *Archives of Biological Science*, 61(2), pp. 249–260. <http://www.doiserbia.nb.rs/img/doi/0354-4664/2009/0354-46640902249R.pdf>. (diakses 2 April 2022).
- Rana, V.S. and Blazquez, M.A., 2011. Terpenoid constituents of *Zanthoxylum acanthopodium* DC. leaves. *Journal of Essential Oil Research*, 20(6), pp. 515–516. <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10412905.2008.9700075>. (diakses 2 April 2022).
- Ratnaningsih, A.T., Insusanty, E. dan Azwin. 2018. Rendemen dan kualitas minyak atsiri *Eucalyptus pellita* pada berbagai waktu penyimpanan bahan baku. *Wahana Forestra: Jurnal Kehutanan*, 13(2), pp.90–98. <http://journal.unilak.ac.id/index.php/forestra/article/view/1563>. (diakses 1 April 2022).
- Saragih, D.E. dan Arsita, E.V., 2019. Kandungan fitokimia *Zanthoxylum acanthopodium* dan potensinya sebagai tanaman obat di Wilayah Toba Samosir dan Tapanuli Utara. *Prosiding Seminar Nasional Masyarakat Biodiversitas Indonesia*. Indonesia. 5(1), pp. 71–76. <https://www.smujo.id/psnmbi/article/view/3227/2645>. (diakses 2 April 2022).
- Sepriani, O., Nurhamidah, dan Handayani, D., 2020. Potensi ekstrak tumbuhan Andaliman (*Zanthoxylum acanthopodium* DC.) sebagai antibakteri *Staphylococcus aureus*". *Alotrop Jurnal Pendidikan dan Ilmu Kimia*, 4(2), pp. 133–139. <https://ejournal.unib.ac.id/index.php/alotropjournal/article/view/13864>. (diakses 2 April 2022).
- Sudrajat, S.E., 2020. Minyak kayu putih, obat alami

- dengan banyak khasiat: tinjauan sistematik. *Jurnal Kedokteran Meditek*, 26(2), pp.51–59. <http://ejournal.ukrida.ac.id/ojs/index.php/Meditek/article/view/1843>. (diakses 3 April 2022).
- Sun, J., 2007. D-limonene: safety and clinical application. *Alternative Medicine Review*, 12(3), pp. 259–264. https://narinar.com/wp-content/uploads/2016/02/blogs_posts-Limonene12-3.pdf. (diakses 1 April 2022).
- Sholehah, D.N., 2016. Morfologi dan kandungan minyak atsiri aksesi selasih (*Ocimum basilicum* L.) asal Madura. *Agrovigor*, 9(2), pp. 90–95. <https://journal.trunojoyo.ac.id/agrovigor/article/view/2205> (diakses 2 Juli 2022).
- Stanco, K.C., Orlic, S., Politeo, O., Strikic, F., Kolak, I., Milos, M. and Satovic, Z., 2010. Composition and antibacterial activities of essential oils of seven *Ocimum* taxa. *Food chemistry*, 119, pp. 196–201. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0308814609008073>. (diakses 2 Juli 2022).
- Syarifuddin, Ellysa, Busthan, M, dan Thalib, A.A., 2020. Pengaruh waktu penjemuran terhadap rendemen minyak atsiri daun *Eucalyptus grandis* dengan metode kohobasi. *Majalah Biam*, 16(2), pp. 64–71. <http://bpkimi1.kemenperin.go.id/bpbiam/article/view/6217>. (diakses 1 April 2022).
- Tan, Y.J., Lim, S.G. and Hong, W., 2005. Characterization of viral proteins encoded by the SARS-coronavirus genome. *Antiviral Research*, 65(2), pp. 69–78. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166354204002402>. (diakses 8 April 2022).
- Tiwary, M., Naik, S.N., Tewary, D.K., Mittal, P.K. and Yadav, S., 2007. Chemical composition and larvicidal activities of the essential oil of *Zanthoxylum armatum* DC. (*Rutaceae*) against three mosquito vectors. *Journal of Vector Borne Diseases*, 44(3), pp. 198–204. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17896622/>. (diakses 2 April 2022).
- Tomar, S.P.P. and Arkin, I.T., 2020. SARS-CoV-2 E protein is a potential ion channel that can be inhibited by gliclazide and memantine. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 530(1), pp.10–14. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.05.206. (diakses 8 April 2022).
- Wang, C.F., Zhang, W.J., You, C.X., Guo, S.S., Geng, Z.F., Fan, L., Du, S.S., Deng, Z.W. and Wang, Y.Y., 2015. Insecticidal constituents of essential oil derived from *Zanthoxylum armatum* against two stored-product insects. *Journal of Oleo Science*, 64(8), pp.861–868. https://www.jstage.jst.go.jp/article/jos/64/8/64_ess15068/_article/-char/ja/. (diakses 1 April 2022).
- Widiyanto, A. dan Siarudin, M., 2014. Sifat fisikokimia minyak kayu putih Jenis *Asteromyrtus brasii*. *Jurnal Penelitian Hasil Hutan*, 32(4), pp.243–252. <http://ejournal.forda-mof.org/ejournal-litbang/index.php/JPHH/article/view/605>. (diakses 2 April 2022).
- Wijaya, C.H., Hadiprodjo, I.T. dan Apriyantono, A., 2001. Komponen volatil dan karakterisasi komponen kunci aroma buah Andaliman (*Zanthoxylum acanthopodium* DC). *Jurnal Teknologi dan Industri Pangan*, XII(2), pp.117–125. <https://jurnal.ipb.ac.id/index.php/jtip/article/view/4497>. (diakses 1 April 2022).