

Studi Aktivitas Tanaman Herbal Sebagai Salah Satu Alternatif Anticovid-19

Study On Herbal Plant Activity as An Alternative Anticovid-19

Agus Dwi Ananto*, Handa Muliasari, Rizqa Fersiyana Deccati

Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran, Universitas Mataram

Corresponding author: Agus Dwi Ananto: Email: agus_da@unram.ac.id

Submitted: 11-11-2021

Revised: 21-02-2023

Accepted: 27-02-2023

ABSTRAK

Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) belakangan ini menjadi topik penyakit yang sangat diperbincangkan. Penggunaan obat-obatan yang biasa digunakan untuk penanganan virus Corona terdahulu yaitu SARS-CoV dan Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) menjadi salah satu alternative yang bisa dilakukan, hal ini dikarenakan adanya kemiripan genome diantara ketiga jenis virus ini. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis potensi interaksi antara senyawa-senyawa yang terdapat pada beberapa tanaman herbal di Indonesia yang sebagai antiCOVID-19 yang bekerja sebagai inhibitor 3CLpro dan PLpro virus SARS-CoV-2 dengan reseptor target menggunakan metoda in silico. Metode yang digunakan pada penelitian ini yaitu dengan menggunakan pendekatan insilico yang akan mengkaji hubungan interaksi senyawa yang terdapat dalam tanaman dengan reseptor target dilihat dari pendekatan visual berbasis komputasi. Hasil yang diperoleh pada penelitian ini adalah untuk target protein PLpro didapat senyawa seperti 6-gingerol dengan skor docking -99,011 dibandingkan dengan senyawa pembanding sebesar -101,771. Sedangkan untuk target 3CLpro didapat senyawa kombinasi antara citral, xanthorrhizol, curcumin, dan 6-gingerol dengan skor docking -78,735 sedangkan pembandingnya sebesar -87,026. Berdasarkan hasil visualisasi terlihat adanya interaksi antara senyawa-senyawa tersebut dengan residu asam amino. Berdasarkan hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa beberapa senyawa dari bahan alam seperti curcumin, 6-gingerol dan androgapolide serta kombinasi dari beberapa senyawa bahan alam memiliki potensi untuk dikembangkan sebagai anticovid-19.

Kata kunci: anticovid-19; docking; senyawa bahan alam

ABSTRACT

Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) has recently become a topic of disease that is highly discussed. The use of drugs commonly used to treat the previous Corona virus, namely SARS-CoV and Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) is an alternative that can be done, this is due to the similarity of the genomes between these three types of viruses. This study aims to analyze the potential interactions between compounds found in several herbal plants in Indonesia which act as anti-COVID-19 inhibitors of 3CLpro and PLpro SARS-CoV-2 viruses with target receptors using the in silico method. The method used in this research is using the insilico approach which will examine the interaction relationship of compounds in herbal plant with target receptors seen from a computational-based visual approach. The results obtained in this study were for the protein target of PLpro, compounds such as 6-gingerol were obtained with a docking score of -99,011 compared to the comparison compound of -101,771. As for the target of 3CLpro, a combination of citral, xanthorrhizol, curcumin, and 6-gingerol was obtained with a docking score of -78.735 while the comparison was -87.026. Based on the results of the visualization, it can be seen that there is an interaction between these compounds and amino acid residues. Based on these results, it can be concluded that several compounds from herbal plants such as curcumin, 6-gingerol and androgapolide as well as a combination of several compounds from herbal plants have the potential to be developed as anticovid-19 agents.

Keywords: anticovid-19; docking; Herbal plant

PENDAHULUAN

Awal tahun 2020 merupakan awal tahun yang sedikit menggemparkan bagi dunia

kesehatan di Indonesia. Hal ini disebabkan karena mulai ditemukannya kasus Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) di beberapa wilayah

di Indonesia. Setelah itu kasus ini terus meningkat. Penyakit ini sendiri pertama kali muncul di Wuhan, China pada Desember 2019.

Analisis genomik yang pernah dilakukan menunjukkan bahwa SARS-CoV-2 mempunyai kemiripan dengan virus Corona terdahulu yaitu SARS-CoV dan Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) (Islam et al., 2020). Dalam usaha penanggulangan wabah COVID-19, beberapa pendekatan pengobatan telah dilakukan. Salah upaya yang bisa dilakukan yaitu dengan mencoba beberapa antivirus yang telah terbukti efektif dalam menghambat perkembangan SARS-CoV dan MERS-CoV.

SARS-CoV-2 sendiri oleh WHO dinyatakan sebagai jenis virus corona baru. SARS-CoV-2 memiliki kemiripan dengan SARS-CoV, akan tetapi ternyata juga mempunyai beberapa perbedaan. Protein 8a yang ada pada SARS-CoV tidak ditemukan pada SARS-CoV-2, dan protein 8b pada SARS-CoV sebanyak 121 asam amino lebih panjang dibandingkan SARS-CoV yang hanya 84 asam amino. Selain itu, protein 3b pada SARS-CoV-2 sejumlah 22 asam amino lebih pendek dibandingkan SARS-CoV (Wu et al., 2020). Adanya beberapa perbedaan inilah yang menyebabkan hingga saat ini masih terus dilakukan beberapa penelitian terkait dengan pengobatan yang efektif untuk pasien yang terkena covid-19.

Sampai saat ini masih belum ada obat yang terbukti efektif dalam mengatasi COVID-19. Beberapa obat antivirus, seperti oseltamivir, lopinavir, dan ritonavir, sudah dicoba untuk diberikan kepada pasien COVID-19 sambil terus dilakukan penelitian lanjutan. Sedangkan pada SARS dan MERS, pemberian lopinavir, ritonavir, serta obat antivirus spektrum luas bernama remdesivir sudah terbukti efektif sebagai pengobatan. Pada penderita infeksi virus Corona dengan gejala yang berat, di samping obat antivirus, mereka juga perlu mendapatkan terapi cairan (infus), oksigen, antibiotik, serta obat-obatan lainnya sesuai gejala yang muncul (Sahin, 2020)

Penelitian *in vitro* baru-baru ini menemukan bahwa Favipiravir dan Remdesivir secara nyata menghambat infeksi SARS-CoV-2 pada sel normal Vero E6 (Wang et al., 2020a). Penelitian terbaru telah melaporkan bahwa beberapa obat antivirus tersebut telah diujicobakan pada pasien SARS-CoV-2 diantaranya adalah Hidroksiklorokuin

(Mahevas et al., 2020), Lopinavir-Ritonavir dan Ribavirin (Hung et al., 2020), Remdesivir (Wang et al., 2020b) dan Tocilizumab (Xu et al., 2020).

Selain penggunaan antivirus yang berasal dari bahan sintetis, pemanfaatan antivirus berbasis produk bahan alam bisa juga dipertimbangkan untuk pengobatan COVID-19. Indonesia merupakan salah satu negara dengan keanekaragaman kekayaan hayati yang melimpah. Tidak kurang dari 30.000 spesies tumbuhan ada di hutan tropis Indonesia. Dari jumlah tersebut sekitar 9.600 spesies yang diketahui memiliki khasiat obat namun belum semuanya dimanfaatkan secara optimal sebagai obat herbal (BPOM RI, 2020).

Pengajuan penggunaan resep obat herbal juga telah dilakukan terhadap beberapa pasien COVID-19 di beberapa negara, salah satunya di China (Ren et al., 2020). Akan tetapi, masih belum banyak penelitian yang melaporkan tentang efektivitas penggunaan obat herbal sebagai anti-SARS-CoV-2. Beberapa senyawa bahan alam yang telah dilaporkan efektif dalam menghambat SARS-CoV maupun MERS-CoV layak untuk diujicobakan pada SARS-CoV-2, mengingat secara genetika ada kemiripan di antara ketiga virus tersebut. Sehingga pada penelitian ini akan mencoba menggali secara *insilico* terkait aktivitas tanaman herbal yang ada di Indonesia sebagai salah satu alternative anti-COVID-19.

METODE

Penelitian ini menggunakan pendekatan *insilico* yang bersifat prediktif. Penelitian ini termasuk kedalam penelitian eksperimental. Penggunaan metode molecular docking ikatan ligan juga digunakan untuk interaksi senyawa usulan terhadap protein target.

Alat yang digunakan pada penelitian ini diantaranya yaitu Perangkat lunak yang terdiri dari: sistem operasi windows 10, YASARA View Versi 19.12.14 (YASARA Bioscience), MarvinSketch Versi 5.2 tahun 2009 (ChemAxon), LigPlot versi 4.5.3, dan PLANTS versi 1.2. Adapun perangkat keras digunakan diantaranya yaitu prosesor Pentium core i5 6600, RAM 4 GB, Harddisk 1 TB, Motherboard Asus, Monitor LED.

Bahan-bahan yang digunakan pada penelitian ini diantaranya yaitu senyawa remdesivir yang akan digunakan sebagai senyawa pembanding (diunduh dari laman <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>), data

reseptor protein target PLpro dan 3CLpro (diunduh dari laman <http://rcsb.org>). Data set senyawa dari tanaman Indonesia yang memiliki khasiat sebagai antivirus, di ambil dari buku Pedoman Penggunaan Herbal dan Suplemen Kesehatan 2020.

Tahapan yang dilakukan pada penelitian ini diawali dengan melakukan preparasi protein dengan cara mengunduh data protein dari protein data bank (www.pdb.org), kemudian membukanya di aplikasi YASARA. Preparasi ligan dilakukan dengan cara mengekstrak file ligan dari pdb sebagai input file. Preparasi input file dengan menggunakan menggunakan aplikasi docking PLANTS. Tahapan berikutnya yaitu melakukan running docking kemudian ditunggu hingga semua proses selesai. Setelah proses running selesai maka akan diperoleh data hasil running. Berdasarkan data tersebut, maka bisa di interpretasikan apakah senyawa-senyawa yang diusulkan memiliki bioaktivitas yang bisa digunakan sebagai antiCOVID-19. Hal ini bisa dilakukan dengan cara melakukan analisis data hasil running menggunakan aplikasi YASARA. Interaksi antara protein target dan senyawa usulan dapat dilihat dan dikonfirmasi.

Analisis skor docking merupakan nilai kuantitatif yang didasari pada skor ChemPLP. Semakin negatif atau rendah energi ikatan yang terbentuk, semakin kuat ikatan antara ligan dan protein target. Dari hasil skor docking yang akan diperoleh dari penelitian, senyawa bahan alam dari masing-masing tanaman dengan energi ikatan yang lebih negatif dibandingkan dengan senyawa pembanding. Senyawa bahan alam dengan skor docking lebih tinggi atau sama dengan ligand alami dan remdesivir dipilih sebagai senyawa dengan potensi sebagai anti-COVID-19 dan selanjutnya akan dilakukan visualisasi interaksi (Mulatsari et al., 2019). Visualisasi hasil docking dilakukan menggunakan bantuan aplikasi LigPlot.

HASIL DAN PEMBAHASAN

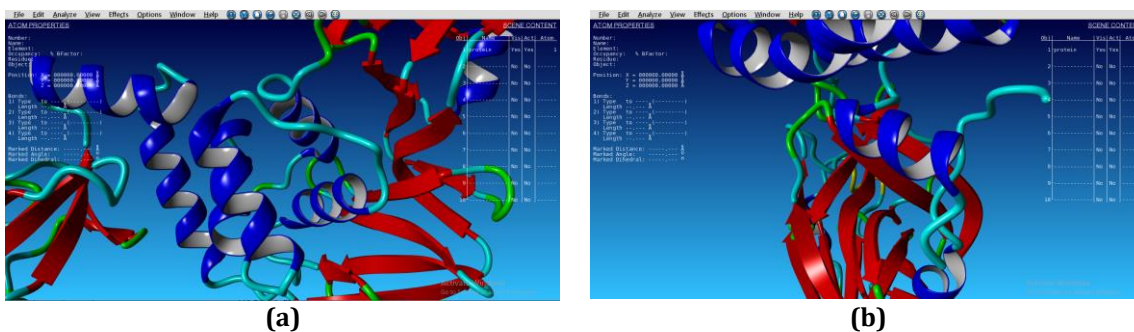
Pendekatan yang digunakan pada penelitian ini menggunakan pendekatan uji insilico. Pendekatan ini menggunakan metode docking molekuler. Aplikasi yang digunakan pada penelitian ini menggunakan aplikasi Protein-Ligand Ant System (PLANTS) yang merupakan produk Jerman yang penggunaannya didasari pada ACO (*Ant Colony Optimization*) yang meniru perilaku semut dalam

menemukan jalan terpendek antara sarang dan sumber makanan. Penerapan sistem ini dalam *molecular docking* ligan-protein, "koloni semut" diprogram untuk menemukan konformasi senyawa dengan energi terendah pada sisi ikatan suatu protein (Purnomo, 2013).

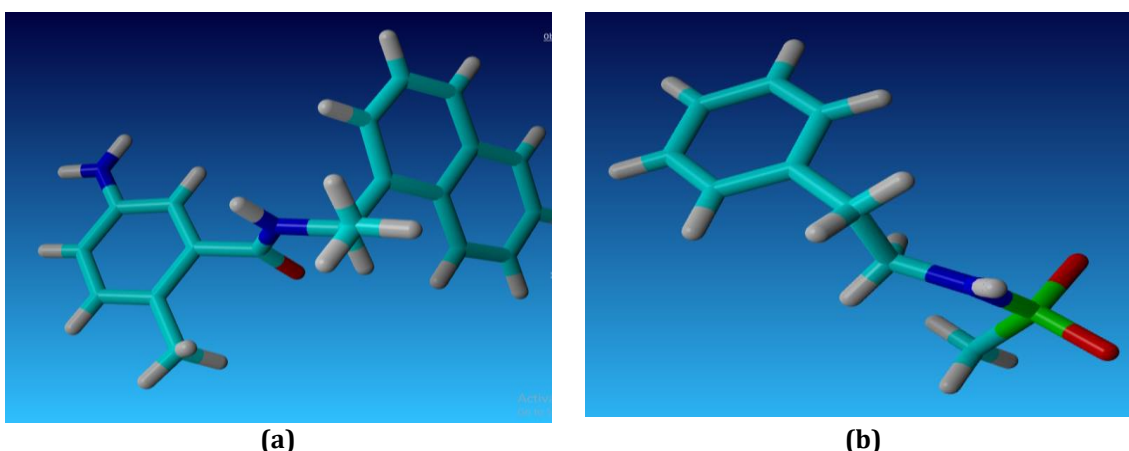
Pada penelitian ini, protein PLpro dan 3CLpro dipreparasi. Kedua protein tersebut di unduh terlebih dahulu pada laman www.rcsb.org. 3CLpro dipilih sebagai target protein karena beberapa alasan, diantaranya yaitu berperan dalam proses replikasi polipeptida menjadi protein fungsional untuk memperbanyak virus (Septiana, 2020). 3CLpro berperan mensintesis replikasi melalui mekanisme proteolysis. Replikasi ini akan digunakan oleh virus untuk menyusun protein struktural untuk memperbanyak diri. Sedangkan PLpro memiliki peran dalam pemotongan N-terminal pada replikasi poliprotein untuk mengeluarkan Nsp1, Nsp2, dan Nsp 3, yang berperan penting dalam mengoreksi replikasi SARS-CoV-2 (Li et al., 2016). Gambar 1 menunjukkan struktur 3D protein PLpro dan 3CLpro.

Pada preparasi protein dilakukan penghilangan residu yang kurang berperan seperti air dan ligan alami. Hal ini dilakukan dengan tujuan agar interaksi yang terjadi spesifik pada antara ligan protein serta untuk menghindari adanya kemungkinan ligan yang akan diuji tersebut melekat pada senyawa pengganggu. Setelah dilakukan penghilangan residu, dilakukan penambahan atom hidrogen dengan tujuan untuk memunculkan atom H pada struktur protein.

Ligan yang digunakan pada penelitian ini dibagi menjadi 3 bagian, yaitu ligan alami, pembanding dan ligan uji. Remdesivir trifospat dipilih menjadi ligan pembanding karena merupakan senyawa yang direkomendasikan oleh NIH dan merupakan metabolit aktif dari remdesivir. Ligan alami merupakan ligan yang melekat pada protein target ketika diunduh pada PDB (<https://www.rcsb.org/>) (Rachmania et al, 2018). Ligan alami dari PLpro dan 3CLpro adalah senyawa 5-amino-2-methyl-N-[(1R)-1-naphthalen-1-ylethyl] benzamide dan N-(2-phenylethyl) methanesulfonamide. Gambar 2 menunjukkan ligan alami tersebut. Senyawa ligan alami ini digunakan sebagai syarat untuk melakukan validasi dalam menentukan nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD).



(a) (b)
Gambar 1. Struktur 3D (a) PLpro dan (b) 3CLpro



(a) (b)
Gambar 2. Struktur 3D ligan alami (a) PLpro dan (b) Clpro

Tahapan selanjutnya yang dilakukan adalah validasi dalam protokol docking. Validasi dimulai dengan menambatkan kembali atau redocking antara ligan alami dan protein asalnya. Ligan alami dari masing-masing protein di tambatkan pada protein asal, dari proses ini akan diperoleh skor docking ligan alami masing-masing konformasi.

Proses penambatan senyawa uji dilakukan dengan cara yang sama persis dengan penambatan senyawa pembanding. Hasil yang diperoleh dari proses docking berupa skor docking yang mempresentasikan energi bebas Gibbs (Mulatsari et al., 2019). Semakin kecil skor docking suatu senyawa maka menunjukkan bahwa senyawa tersebut memiliki stabilitas ikatan dan afinitas yang baik pada reseptor. Senyawa antivirus dari bahan alam dikatakan memiliki potensi sebagai inhibitor protein target apabila memiliki nilai skor docking lebih rendah dibandingkan dengan senyawa sintesis

yang digunakan sebagai pembanding (Rachmania et al., 2018).

Senyawa uji yang digunakan pada penelitian ini berupa senyawa eugenol, aminophenol derivate, sulfonicphenol derivate (yang merupakan senyawa yang terdapat pada tanaman cengkeh), Quercetin (senyawa yang terdapat pada jambu biji), androgapholide (senyawa yang terdapat pada sambiloto), 6-gingerol (senyawa yang terdapat pada jahe), curcumin (senyawa yang terdapat pada kunyit), xanthorrhizol (senyawa yang terdapat pada temulawak), citral (senyawa yang terdapat pada sereh), cinnamaldehyde (senyawa yang terdapat pada kayumanis), kombinasi senyawa A (senyawa quercetin + androgapholide), kombinasi senyawa B (citral + xanthorrhizol + curcumin + 6-gingerol) dan senyawa C (Cinnamaldehyde + citral + xanthorrhizol + curcumin + 6-gingerol). Hasil docking untuk target protein PLpro dengan menggunakan

Tabel I. Hasil Docking Senyawa Uji pada Plpro

Compounds	Docking Score	Native Ligand	Remdesivir Tp
		-111,156	-101,771
6-Gingerol	-99,011	>	>
Curcumin	-98,9299	>	>
Andrographolide	-95,2224	>	>
Xanthorrhizol	-87,1833	>	>
Quercetin	-77,6487	>	>
Aminophenol Derivate	-75,215	>	>
Citral	-71,0547	>	>
Eugenol	-69,6638	>	>
Sulphonicphenol Derivate	-68,6839	>	>
Cinnamaldehyde	-67,2572	>	>
Kombinasi senyawa A	-87,1707	>	>
Kombinasi senyawa B	-98,186	>	>
Kombinasi senyawa C	-97,8248	>	>

Tabel II. Hasil Docking Senyawa Uji pada 3Clpro

Compounds	Docking Score	Native Ligand	Remdesivir Tp
		-63,7922	-87,0258
6-Gingerol	-78,298	<	>
Curcumin	-77,7586	<	>
Andrographolide	-74,9733	<	>
Xanthorrhizol	-71,9312	<	>
Quercetin	-66,0082	<	>
Aminophenol Derivate	-60,5521	>	>
Citral	-60,4058	>	>
Eugenol	-57,125	>	>
Sulphonicphenol Derivate	-53,9065	>	>
Cinnamaldehyde	-53,904	>	>
Kombinasi senyawa A	-74,9737	<	>
Kombinasi senyawa B	-78,7352	<	>
Kombinasi senyawa C	-76,9261	<	>

senyawa uji yang dipilih dapat dilihat pada tabel I.

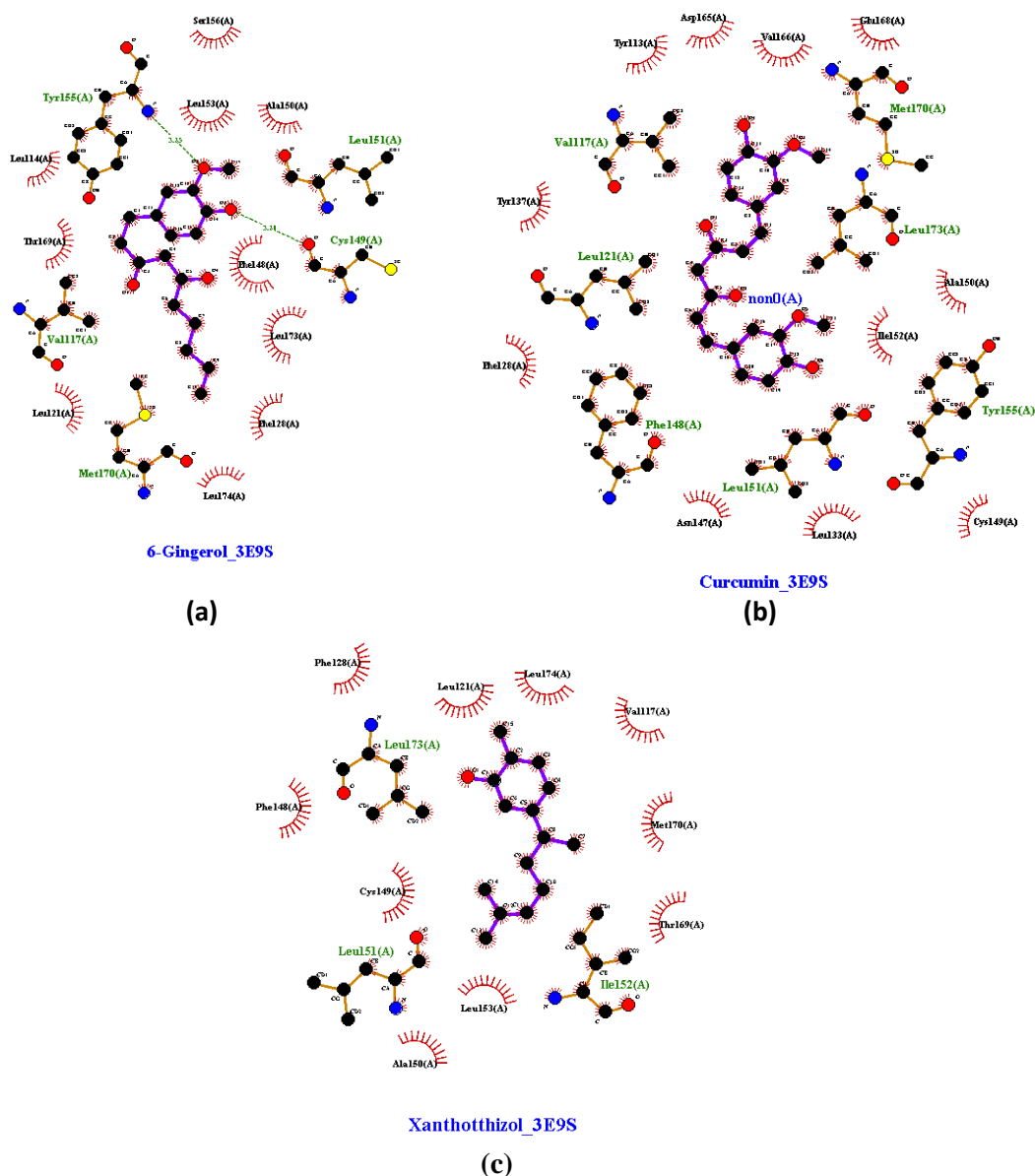
Berdasarkan hasil docking yang sudah dilakukan terhadap senyawa uji tersebut, diperoleh bahwa beberapa senyawa seperti 6-Gingerol, Curcumin, Andrographolide, kombinasi senyawa B, serta kombinasi senyawa C memiliki afinitas yang tidak jauh berbeda dengan senyawa pembanding.

Hasil docking untuk target protein 3CLpro dengan menggunakan senyawa uji yang dipilih dapat dilihat pada tabel II.

Berdasarkan pada hasil docking tersebut, diperoleh bahwa terdapat beberapa senyawa yang memiliki afinitas yang mendekati pembandingnya, seperti senyawa 6-Gingerol, Curcumin dan Kombinasi senyawa C.

Interaksi senyawa uji dengan protein target pada penelitian ini menggunakan aplikasi LigPlot. Hasil visualisasi 2D 3 Senyawa dengan Skor Docking terendah pada Protein PLpro dapat dilihat pada gambar 3.

Berdasarkan pada gambar 3 tersebut, pada visualisasi 6-gingerol terdapat ikatan hydrogen dengan Cys149 (3.24), Tyr155 (3.25), terdapat kontak hidrofobik yang teramati dengan Ser156, Leu153, Ala150, Phe148, Leu173, Leu114, Thr169, Leu121, Phe128, Leu174 serta adanya interaksi dengan asam amino terdekat seperti Cys149, Met170, Val117, Leu151, Tyr155. Pada senyawa curcumin tidak diketemukan adanya ikatan hydrogen akan tetapi terdapat kontak hidrofobik dengan Gln168, Ala150, Ile152, Cys149, Leu133,



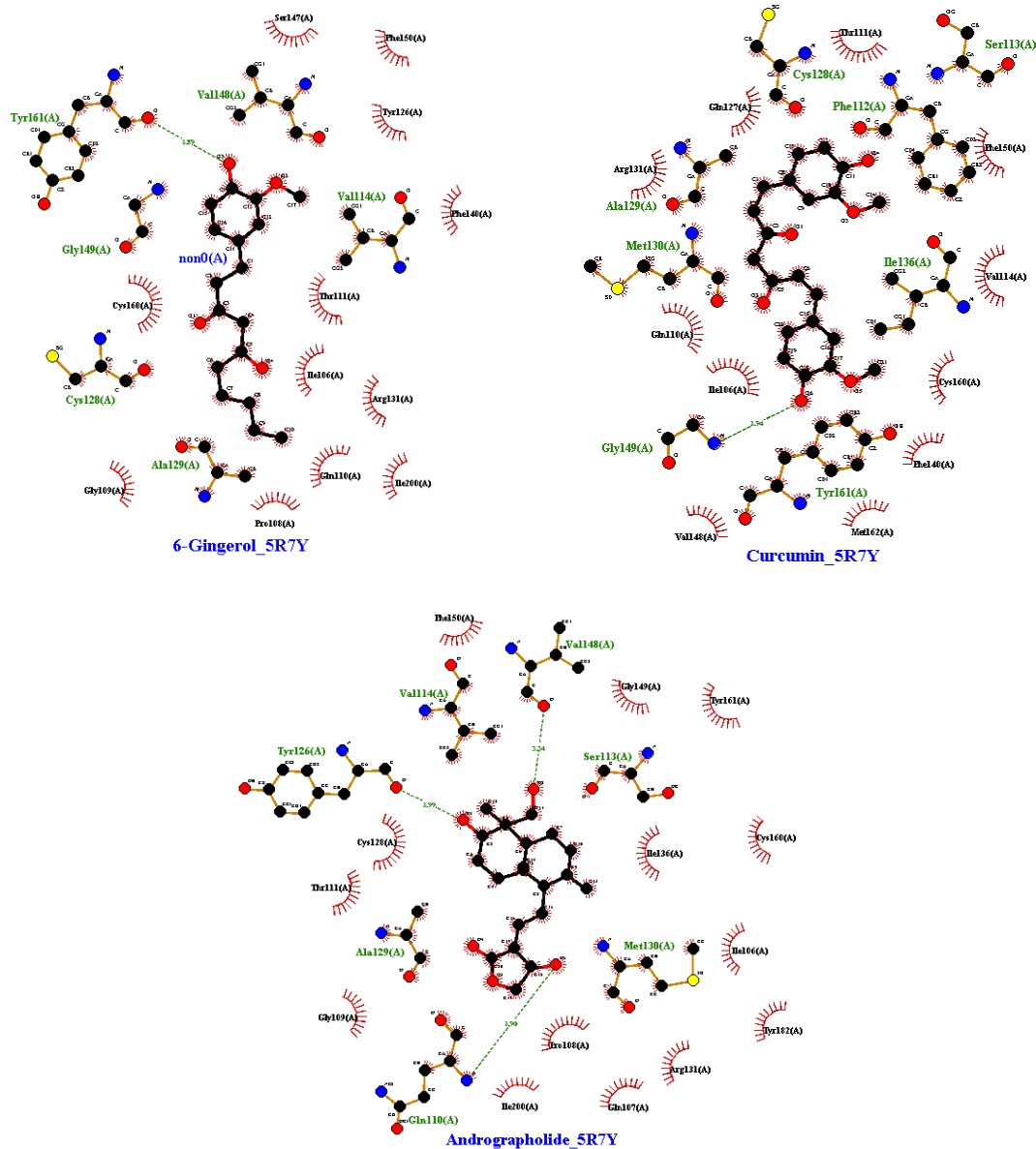
Gambar 3. Visualisasi 2D 3 Senyawa dengan Skor docking terendah pada protein PLpro; (a) 6-gingerol; (b) curcumin; (c) xanthorhizol

Asn147, Phe128, Tyr137, Tyr113, Asp165, Val166 (12 asam amino) serta adanya interaksi dengan residu asam amino terdekat seperti Met170, Leu173, Tyr155, Leu151, Phe148, Leu121, Val117 (7 asam amino). Sedangkan untuk senyawa xanthorhizol juga tidak ditemukan adanya ikatan hydrogen akan tetapi ditemukan adanya kontak hidrofobik dengan Leu121, Leu174, Val117, Met170, Thr169, Leu153, Ala150, Cys149, Phe148,

Phe128 (10 asam amino), serta terlihat adanya interaksi dengan residu asam amino terdekat seperti Leu173, Leu151, Ile152 (3 asam amino).

Adapun hasil visualisasi 2D 3 Senyawa dengan Skor Docking Terendah pada Protein 3CLpro dapat dilihat pada gambar 4.

Berdasarkan gambar 4, pada senyawa 6-gingerol terdapat ikatan hydrogen dengan Tyr161 (2,59), dan terlihat adanya kontak hidrofobik dengan Ser174, Phe156, Tyr126,



Gambar 4. Hasil visualisasi 2D 3 Senyawa dengan Skor Docking Terendah pada Protein 3CLpro

Phe140, Thr111, Ile106, Arg131, Ile200, Gln110, Pro108, Gly109, Cys160 (12 asam amino) serta terlihat interaksi dengan residu asam amino seperti Val148, Val114, Ala129, Cys128, Gly149, Tyr161 (6 asam amino). Pada senyawa curcumin, terdapat ikatan hydrogen dengan Gly149 (2,94), terlihat kontak hidrofobik dengan Val114, Cys160, Phe140, Met162, Val148, Ile106, Gln110, Arg131, Gln127, Thr111, Phe150 (11 asam amino), serta terlihat

interaksi dengan residu asam amino seperti Ser113, Phe112, Ile136, Cys128, Ala129, Met130, Gly149, Tyr161 (8 asam amino).

Pada senyawa adrogapholide terlihat adanya ikatan hydrogen dengan Val148 (3.34), Gln110 (2.90), Tyr126 (2,99), selain itu juga terlihat adanya kontak hidrofobik dengan Gly149, Tyr161, Cys160, Ile136, Ile106, Tyr182, Arg131, Pro108, Gln107, Ile200, Gly109, Thr111, Cys128, Phe150, serta terlihat interaksi

dengan residu asam amino seperti Val148, Ser113, Met130, Gln110, Ala129, Tyr126, Val114.

Berdasarkan pada penelitian-penelitian sebelumnya, senyawa senyawa seperti curcumin dan androgapholide berpotensi dimanfaatkan untuk dikembangkan menjadi senyawa anticovid-19. Hal ini dikarenakan senyawa seperti kurkumin pada dasarnya adalah senyawa yang masuk kedalam golongan polifenol, yang mana senyawa polifenol secara garis besar memiliki potensi untuk dikembangkan sebagai anticovid-19 (Paraiso et al, 2020). Potensi tersebut bukan hanya sebatas pada inhibisinya di protease saja akan tetapi juga dapat dimanfaatkan sebagai inhibisi spike protein, RdRp maupun ACE2. Akan tetapi perlu bukti lebih lanjut dan lebih kuat untuk mendukung riset yang telah ada.

KESIMPULAN

Berdasarkan pada penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa beberapa senyawa dari tanaman khas Indonesia seperti jahe, temulawak, kunyit, sambiloto maupun kombinasi dari beberapa senyawa tersebut memiliki potensi untuk dikembangkan sebagai salah satu alternatif anticovid-19.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis ucapkan terimakasih kepada Universitas Mataram yang telah memberikan dana DIPA BLU Universitas Mataram tahun anggaran 2021 sesuai dengan surat perjanjian penugasan pelaksanaan penelitian dengan nomor: 2769/UN18.L1/PP/2021.

DAFTAR PUSTAKA

Badan Pengawas Obat dan Makanan RI, 2020. *Pedoman Penggunaan Herbal dan Suplemen Kesehatan dalam Menghadapi COVID-19 di Indonesia*. Jakarta : Badan Pengawas Obat dan Makanan RI.

Hung IFH, Lung KC, Tso EYK, et al. (2020): Triple Combination of Interferon Beta-1b, Lopinavir-Ritonavir, and Ribavirin in the Treatment of Patients Admitted to Hospital with COVID-19: An Open-Label, Randomised, Phase 2 Trial, *The Lancet*.

Islam MT, Sarkar C, El-Kersh DM, et al. (2020): Natural Products and Their Derivatives Against Coronavirus: A Review of the Non-Clinical and Pre-Clinical Data, *Phytotherapy Research*,

Li, S.W., Wang, C.Y., Jou, Y.J., Huang, S.H., Hsiao, L.H., Wan, L., Ling, Y.J., Kung, S.H., dan Lin, C.W., 2016. SARS Coronavirus Papain-Like Protease Inhibits The TLR7 Signaling Pathway Through Removing Lys63-linked Polyubiquitination of TRAF3 and TRAF6. *Internation Journal of Molecular Science*, Vol.17 No.5. p.5-6.

Mahevas M, Tran VT, Roumier M, et al. (2020): Clinical Efficacy of Hydroxychloroquine in Patients with Covid-19 Pneumonia who Require Oxygen: Observational Comparative Study Using Routine Care Data, *BMJ*, 369.

Mulatsari, E., Mumpuni, E., dan Ramadhan, I., 2019, Skrining Virtual dan Elusidasi Moda Ikatan Senyawa dalam Bawang Putih (*Allium Sativum* L.) sebagai Penghambat Reseptor Advanced Glycation end Products. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 17(2), 210

Paraiso, I.L., Revel, J.S., dan Stevens J.F., 2020. Potential Use of Polyphenols in the Battle Against COVID-19. *Science Direct*. Vol.32.p.149-155.

Purnomo Hari, 2013. *Kimia Komputasi Untuk Farmasi dan Ilmu Terkait*. Pustaka Pelajar, Yogyakarta

Rachmania, R. A., Hariyanti, H., Zikriah, R., dan Sultan, A., 2018. Studi In Silico Senyawa Alkaloid Herba Bakung Putih (*Crinum Asiaticum* L.) pada Penghambatan Enzim Siklooksigenase (COX). *Jurnal Kimia VALENSI*, Vol.4 No.2, p.124-136

Ren JL. (2020): Traditional Chinese Medicine for COVID-19 Treatment, *Pharmacological Research*, 155, 104743,

Sahin, A. R., 2020. 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Outbreak: A Review of the Current Literature. *Eurasian Journal of Medicine and Oncology*, Vol.4 No.1, p.1-7.

Septiana, Eris, 2020. Prospek Senyawa Bahan Alam Sebagai Antivirus Dalam Menghambat SARS-CoV-2. *BioTrends*, Vol.11 No.1, p. 34-35.

Wang M, Cao R, Zhang L, et al. (2020a): Remdesivir and Chloroquine Effectively Inhibit the Recently Emerged Novel Coronavirus (2019-Ncov) In Vitro, *Cell Research*, 30, 1-3.

Wang Y, Zhang D, Du G, et al. (2020b): Remdesivir in Adults with Severe COVID-19: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicentre Trial,

- Lancet, 395, 1569- 1578.
- Wu C, Liu Y, Yang Y, et al. (2020): Analysis of Therapeutic Targets for SARS-CoV-2 and Discoverey of Potential Drugs by Computational Methods, Acta Pharmaceutica Sinica B.
- Xu X, Han M, Li T, et al. (2020): Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab, Proceedings of the National Academy of Sciences.