

AKTIVITAS PENGHAMBATAN ENZIM PROTEASE 6LU7 VIRUS SARS-COV-2 OLEH SENYAWA DERIVAT KURKUMINOID SECARAIN SILICO

INHIBITION ACTIVITY OF PROTEASE ENZYME 6LU7 SARS-COV-2 VIRUS BY CURCUMINOID DERIVATIVE COMPOUNDS IN SILICO

^{1*}Vivi Purwandari, ¹Yosy Cinthya Eriwaty Silalahi, ¹Artha Yuliana Sianipar, ¹Ledy Lenta Dirga Indah Mendrofa

¹Program Studi S1 Farmasi, Universitas Sari Mutiara Indonesia

Korespondensi penulis: Universitas Sari Mutiara Indonesia

Alamat email: vivipurwandari@sari-mutiara.ac.id

Abstrak. Penggunaan curcumin sebagai penghambat enzim protease 6LU7 virus SARS-COV-2 sebagai bahan alam yang digunakan dalam terapi pendukung untuk menangani COVID-19 masih terdapat perdebatan dikarenakan curcumin dapat meningkatkan kadar protein ACE2 yang merupakan homolog ACE. Protease inhibitor disarankan menjadikan didatobat yang baik untuk menghentikan siklus hidup virus. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas penghambatan enzim protease sars-cov-2 senyawa *derivate kurkuminoid* secara insilico, untuk mengetahui manfaat yang terdapat di dalam senyawa *derivate kurkuminoid*, dan untuk mengetahui ini lai-nilai senyawa *derivate kurkuminoid* didalam penghambatan enzim protease sars-cov-2. Metode pada penelitian ini menggunakan metode penelitian secara eksperimental dengan cara menguji aktivitas senyawa *Derivat Kurkumin* terhadap penghambatan enzim protease 6LU7 Virus SARS CoV-2. Hasil penelitian ini diperoleh bahwa poses penambatan enzim protease 6LU7 virus SARS-CoV-2 dinyatakan valid, sehingga dapat digunakan untuk penambatan molekulsenyawa uji *Derivat Kurkuminoid* secara in silico. Senyawa uji *Derivat Kurkuminoid* mampu menghambat enzim protease 6LU7 Virus SARS-CoV-2. Docking score senyawa uji *Derivat Kurkuminoid* pada enzim protease 6LU7 virus SARS-CoV-2 lebih rendah dari pembandingan. Hasil visualisasi docking terdapat beberapa residu asam amino yang saling berinteraksi diantaranya terdapat ikatan hydrogen.

Kata kunci : Enzim Protease 6LU7, SARS-COV-2, Senyawa *Derivat Kurkuminoid*, In Silico Asam Amino.

Abstract. The use of curcumin as an inhibitor of the protease enzyme 6LU7 of the SARS-CoV-2 virus as a natural ingredient used in supportive therapy to treat COVID-19 is still debatable because curcumin can increase levels of the protein ACE2, which is an ACE homolog. Protease inhibitors are suggested to be good drug candidates to stop the viral life cycle. This study aims to determine the inhibitory activity of the protease enzyme sars-cov-2 in silico-derived curcuminoid compounds, to determine the benefits contained in the curcuminoid-derived compounds, and to determine the values of curcuminoid-derived compounds in inhibiting the protease enzyme sars-cov-2. . The method in this study used experimental research methods by testing the activity of curcumin derivative compounds against the inhibition of the protease enzyme 6LU7 of the SARS CoV-2 Virus. The results of this study showed that the binding process of the protease enzyme 6LU7 of the SARS-CoV-2 virus was declared valid so that it could be used for in silico bonding of the curcuminoid derivative test compound. The curcuminoid derivative test compound was able to inhibit the protease enzyme 6LU7 of the SARS-CoV-2 Virus. The docking score of the curcuminoid derivative test compound on the protease enzyme 6LU7 of the SARS-CoV-2 virus was lower than the comparison. The results of the docking visualization show that there are several interacting amino acid residues, including hydrogen bonds.

Keywords: Enzim Protease 6LU7, SARS-COV-2, Senyawa *Derivat Kurkuminoid*, In Silico

PENDAHULUAN

Corona virus adalah agenetiologi dari infeksi parah pada manusia dan hewan, yang dapat menyebabkan gangguan tidak hanya di saluran pernapasan tetapi juga di saluran pencernaan dan secara sistemik. Studi sebelumnya tentang CoV, telah melaporkan bahwa CoV dapat menginfeksi spesies hewan tertentu, termasuk mamalia, spesies burung, dan reptil (Malik W, dkk, *et al* 2019). Strain baru CoV diidentifikasi pada akhir 2019, awalnya bernama 2019- nCoV, dan muncul selama wabah di Wuhan, Cina [1]. WHO menyatakan wabah di China pada 30 Januari, yang dianggap

sebagai Keadaan Darurat Kesehatan Masyarakat dari Kepedulian Internasional (PHEIC) [2]. Secara resmi, WHO menamakan CoV COVID-19 ini (penyakit corona virus 2019), pada 11 Februari 2020, berdasarkan konsultasi dan kolaborasi dengan Organisasi Dunia untuk Kesehatan Hewan dan Organisasi Pangan dan Pertanian PBB [3]. Faktor lingkungan dapat sangat mempengaruhi sekresi metabolit sekunder dari tanaman tropis. Oleh karenanya, perhatian besar telah diberikan pada metabolit sekunder yang dikeluarkan oleh tanaman di daerah tropis yang dapat dikembangkan sebagai obat [4]. Menurut laporan situasional saat ini dari WHO, yang dirilis pada 11 Februari 2020, 43.103 COVID-19 kasus telah dikonfirmasi secara global, termasuk 2.560 kasus baru. Di Cina, jumlah kasus yang dikonfirmasi mencapai 42.708, termasuk 2.484 kasus baru, 7.333 kasus parah, dan 1.017 kematian. Di luar Cina, 395 kasus dikonfirmasi di 24 negara, dengan 1 kematian [3]. Saat ini, tidak ada terapi khusus untuk COVID-19 yang tersedia dan investigasi mengenai pengobatan COVID-19 masih kurang [2]. Namun, langkah-langkah yang telah diterapkan tetap terbatas pada terapi preventif dan suportif, yang dirancang untuk mencegah komplikasi lebih lanjut dan kerusakan organ [4]. Beberapa penelitian pendahuluan telah menyelidiki kombinasi potensial yang meliputi protease inhibitor lopinavir / ritonavir, yang umumnya digunakan untuk mengobati pasien human immunodeficiency virus (HIV) / immunodeficiency syndrome yang didapat, untuk perawatan pasien yang terinfeksi COVID-19 [5]. Perawatan antivirus lain yang dilaporkan membentuk CoV patogenik manusia termasuk analog nukleosida, penghambat neuraminidase, remdesivir, umifenovir (arbidol), tenofovir disoproxil (TDF), dan lamivudine (3TC) [3]. Investigasi terpisah yang dilakukan oleh Xu *et al.* pro, berdasarkan pada perhitungan energi bebas yang mengikat menggunakan mekanika molekuler dengan model solvasi *Born and surface area* (MM / GBSA) yang digeneralisasi dan metode energi interaksi terlarut (SIE) [1]. Kunyit, *Curcuma longa* L. (*Zingiberaceae*) adalah tanaman tropis yang banyak terdapat di benua Asia yang secara ekstensif dipakai sebagai zat pewarna dan pengharum makanan. Dalam bentuk serbuk yang dikenal sebagai turmeric “*turmeric*” juga banyak digunakan untuk bahan obat. Pada zaman agama Hindu mulai berkembang, yaitu pada bukutua “Ayurvedic” juga dituliskan bahwa kunyit tercatat sebagai aromatika, stimulan, dan sebagai sumber zat warna merah tua. Turmeric yang dicampur dengan kapur banyak digunakan masyarakat sebagai bahan pengobatan untuk keseleo dan pembekakan yang diakibatkan oleh luka dan akhir-akhir ini secara tradisional di India turmeric telah digunakan untuk melawan penyakit yang berhubungan dengan empedu maupun “hepatobiliary disorders”, selesma, batuk, diabetes dan penyakit hepatic, reumatik dan sinusitis. Sedangkan di China dilaporkan bahwa kunyit digunakan untuk penyakit yang berhubungan dengan penyakit perut dan penyakit kuning. Penggunaan curcumin sebagai bahan alam yang digunakan dalam terapi pendukung untuk menangani COVID-19 masih terdapat perdebatan dikarenakan curcumin dapat meningkatkan kadar protein ACE2 yang merupakan homolog ACE [6]. Sementara itu penelitian terbaru mengonfirmasi bahwa SARS-CoV-2 menggunakan reseptor yang digunakan oleh SARS-CoV, yaitu reseptor ACE2 untuk memasuki sel host. Tingginya ekspresi ACE2 dapat meningkatkan risiko infeksi SARS-CoV-2, sehingga penggunaan curcumin dikhawatirkan dapat meningkatkan ekspresi ACE2 sehingga meningkatkan potensi terkenanya infeksi COVID-19 [3]. Protease inhibitor juga disarankan menjadikan didatobat yang baik untuk menghentikan siklus hidup virus [6]. Beta coronavirus menggunakan protease untuk membelah protein struktural yang dibutuhkan selama pembentukan virus dalam sel inang. Protease inhibitor telah dikembangkan untuk menghentikan penyebaran virus yang menyebabkan penyakit seperti HIV-AIDS, MERS, dan SARS [7]. Banyak obat yang telah terbukti juga telah disaring dengan hasil yang menjanjikan untuk mengatasi SARS-CoV-2 sebagai repurposing obat, seperti lopinavir (obat HIV-AIDS) yang terus dalam studi klinis [1].

METODE PENELITIAN

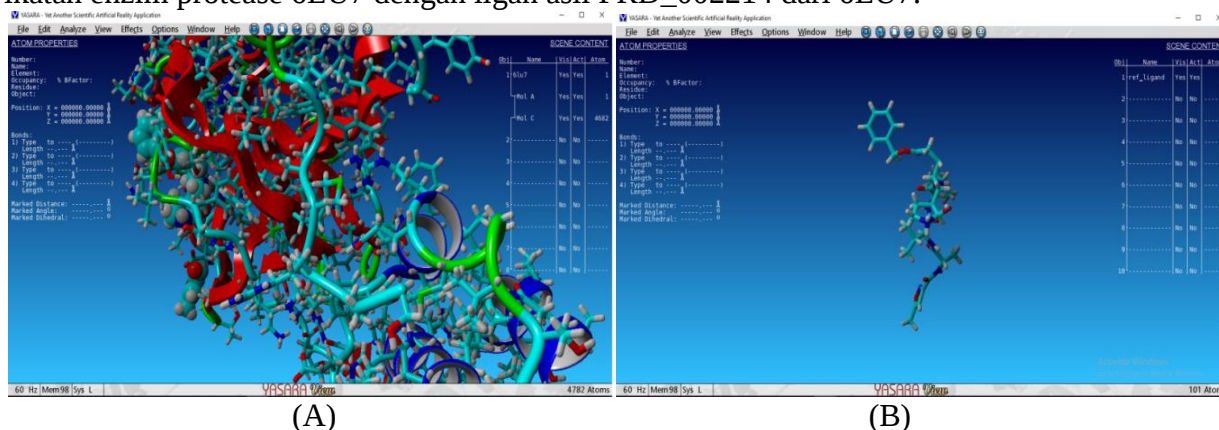
Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental untuk menguji aktivitas senyawa *Derivat Kurkumin* terhadap penghambatan enzim protease 6LU7 Virus SARS CoV-2. Tahap dalam penelitian ini meliputi: download dan instalasi aplikasi yang dibutuhkan (PLANTS, Marvin Sketch, dan Yasara), Validasi metode penambatan secara *in silico* terhadap enzim protease 6LU7 Virus

SARS CoV-2, Serta penambatan molekul senyawa *Derivat Kurkuminoid* terhadap penghambatan enzim protease 6LU7 Virus SARS CoV-2 secara insilico.

HASIL DAN PEMBAHASAN

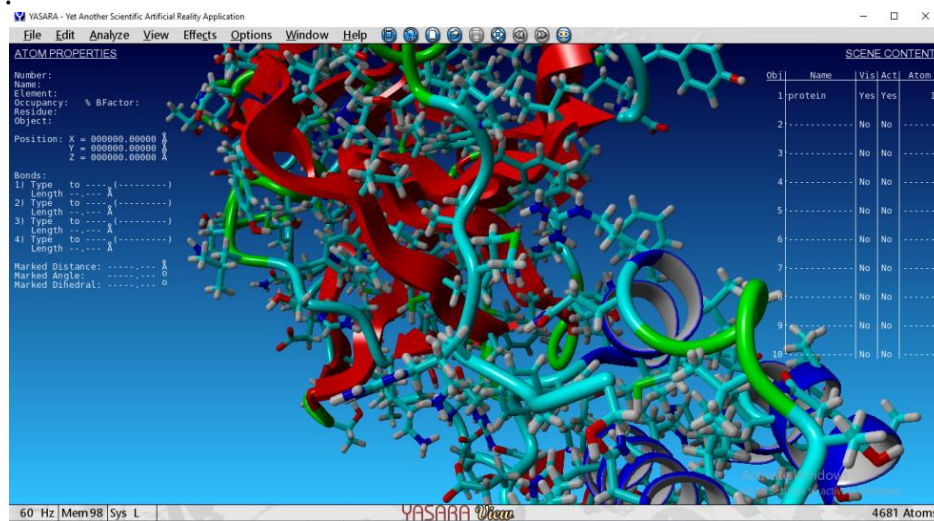
Hasil Validasi Metode Penambatan In Silico 6LU7

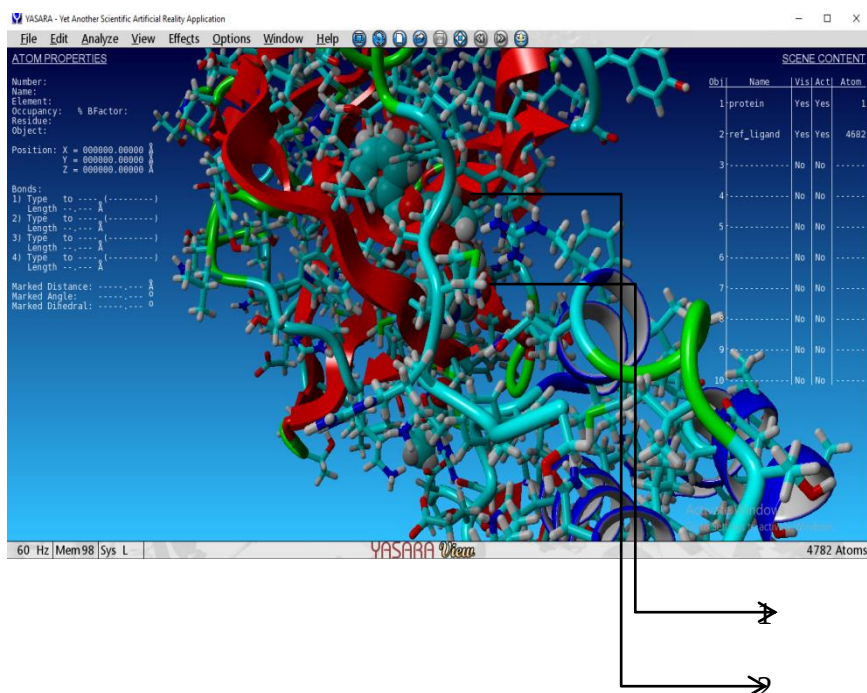
6LU7 yang diperoleh dari Protein Data Bank (PDB) dengan kode 6LU7 merupakan gabungan antar molekul ligand asli PRD_002214 dengan molekul kantung ikatan enzim protease 6LU7. Molekul ligand asli PRD_002214 dipisahkan dari ikatannya dengan molekul kantung ikatan enzim protease 6LU7 dengan bantuan Yasara. Sehingga diperoleh molekul ligand asli PRD_002214 yang terpisah dari molekul kantung ikatan enzim protease 6LU7. **Gambar 1** menunjukkan molekul kantung ikatan enzim protease 6LU7 dengan ligan asli PRD_002214 dari 6LU7.



Gambar 1. (A) Molekul kantung ikatan 6LU7
(B) Molekul ligand asli PRD_002214 dari 6LU7

Molekul ligand asli 6LU7 dibuat model dua dimensinya dan konformasi tiga dimensinya dengan program Marvin Sketch. Hal ini dilakukan agar molekul ligand asli 6LU7 lebih mudah untuk ditambatkan pada molekul kantung ikatan asalnya, yaitu 6LU7. Penambatan kembali molekul ligand asli PRD_002214 kedalam molekul kantung ikatan enzim protease 6LU7 dilakukan dengan program bantuan PLANTS, sehingga diperoleh *docking score* dari masing-masing konformer. Konformer yang memberikan *docking score* yang terendah dihiyung nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD). Perhitungan dilakukan dengan membandingkan antara konformasi awal ligan asli PRD_002214 dengan bantuan program Yasara. Sehingga dapat ditentukan bahwa molekul kantung ikatan enzim protease 6LU7 pada proses penambatan insilico dinyatakan valid atau tidak. **Gambar 2** Menunjukkan proses penambatan kembali molekul ligand asli PRD_002214 kedalam protein 6LU7.

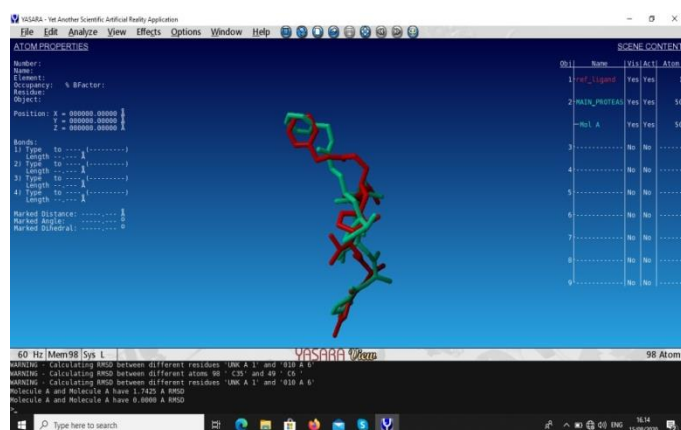




Gambar 2. Penambatan kembali molekul ligand asli PRD_002214 kedalam protein 6LU7

Keterangan (A). Protein dalam 6LU7
 (B). 1. Protein 6LU7
 2. Molekul ligand asli PRD_002214

Proses penambatan in silico dinyatakan valid apabila diperoleh nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD) < 2Å [8]. Pada penelitian ini diperoleh 2 Conformers yang memiliki nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD) sebesar 1,7425 ada Conformers 07. Hal ini menunjukkan bahwa proses penambatan secara in silico yang dilakukan pada penelitian berhasil dan dinyatakan valid. Proses penambatan in silico pada molekul kantung ikatan enzim protease 6LU7 dinyatakan valid karena diperoleh nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD) < 2Å. Sehingga molekul kantung ikatan enzim protease 6LU7 dapat digunakan untuk penambatan molekul senyawa Derivat Kurkuminoid secara in silico.



Gambar 3. Nilai RMSD pada molekul kantung ikatan enzim protease 6LU7 setelah membandingkan antar konformasi yang memberikan docking score terendah dengan konformasi awal ligand asli PRD_002214 dengan bantuan YASARA

Penambatan In Silico Molekul Senyawa Derivat Kurkuminoid terhadap 6LU7

Molekul senyawa Derivat Kurkuminoid dan molekul senyawa pembanding lovinapir dan remesdivir dibuat molekul dua dimensinya dan conformers tiga dimensinya dengan program Marvin Sketch. Konformers tiga dimensi dari masing-masing molekul senyawa Derivat Kurkuminoid di tambahkan kedalam kantung ikatan enzim protease 6LU7 yang sudah divalidasi. Penambatan dilakukan dengan

menggunakan program PLANTS, sehingga diperoleh docking score dari masing-masing konformasi dari molekul senyawa Derivat Kurkuminoid pada kantung ikatan enzim protease 6LU7. Docking score yang diperoleh memberikan informasi bahwa senyawa Derivat Kurkuminoid dapat menghambat enzim protease SARS-CoV-2 6LU7 atau tidak. Konformers dari molekul senyawa Derivat Kurkuminoid yang memberikan docking score yang terendah pada kantung ikatan enzim protease 6LU7 dibandingkan dengan conformers molekul senyawa pembanding lopinavir dan remdesivir yang memiliki kantong docking score terendah pada kantong ikatan yang sama. Hal ini dilakukan untuk melihat apakah senyawa Derivat Kurkuminoid memiliki docking score yang lebih tinggi dari senyawa pembanding lopinavir dan remdesivir atau sebaliknya, senyawa Derivat Kurkuminoid memiliki docking score yang lebih rendah dari senyawa pembanding lopinavir dan remdesivir.

Tabel 1. Penambatan in-silico molekul senyawa Derivat Kurkuminoid dan molekul senyawa pembanding lopinavir dan remdesivir pada kantung ikatan enzim protease 6LU7

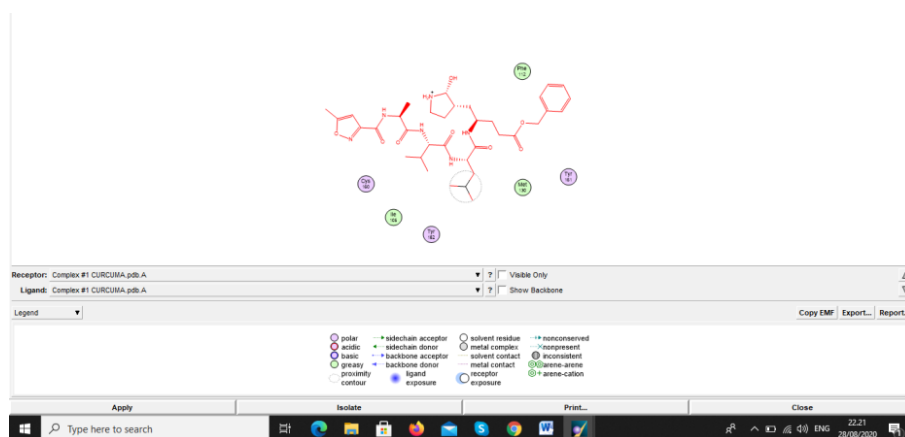
No	Nama Senyawa Derivat Kurkuminoid	Berat Molekul	Best Score
1	α -turmerone	C ₁₅ H ₂₂ O	-74,3619
2	Curcumin (Keto)	C ₁₉ H ₁₅ O ₄	-97,9611
3	Curcumin (Enol)	C ₁₉ H ₁₄ O ₄	-85,9875
4	β -turmerone	C ₁₅ H ₂₀ O	-79,3259
5	Bisdemethoxy curcumin	C ₁₉ H ₁₆ O ₄	-84,4652
6	Demethoxycurcumin	C ₁₉ H ₁₅ O ₄	-86,6394
7	Tetrahydrocurcumin	C ₁₉ H ₂₀ O ₄	-93,7286
8	Hexahydrocurcumin	C ₁₉ H ₂₀ O ₄	-97,8122
9	Hexahydrocurcuminol	C ₂₂ H ₂₉ O ₄	-97,5192
10	Curcumin Sulphate	C ₁₉ H ₁₃ O ₃	-87,6708
11	Cyclocurcumin	C ₂₀ H ₂₀ O ₄	-94,5772
12	Curcumin Glucuronide	C ₂₅ H ₂₂ O ₁₀	-99,4345
13	Resveratrol	C ₁₄ H ₁₂ O ₃	-81,6351
14	Dihydroguaiaretic Acid	C ₁₈ H ₂₀ O ₂	-89,3395
15	T5224	C ₂₉ H ₂₇ NO ₈	-105,683
16	PGV	C ₁₉ H ₁₀ O	-84,8964
17	GVT	C ₁₇ H ₈ O	-77,1071
18	Lopinavir	C ₃₇ H ₄₈ N ₄ O ₅	-123,214
19	Remdesivir	C ₂₇ H ₃₅ N ₆ O ₈ P	-123,103

Enzim protease PDB ID 6LU7, sebagai protein target potensial untuk pengobatan COVID-19. PDB ID 6LU7 adalah Protease utama (M_{Pro}) dalam SARS CoV-2 Protease ini mewakili target potensial untuk menghambat replikasi Coronavirus [2]. Molekul senyawa pembanding yang digunakan sebagai pembanding pada uji aktivitas penghambatan senyawa Derivat Kurkuminoid terhadap molekul enzim protease 6LU7 adalah lopinavir dan remdesivir. Menurut Tegar dan Purnomo, 2013, docking score hasil penambatan secara in siliko merupakan afinitas ikatan antara senyawa uji dengan enzim protease. Semakin rendah docking score hasil penambatan secara in siliko, maka semakin kuat pula interaksi antara molekul senyawa uji dan enzim protease. Berdasarkan hasil penelitian, molekul senyawa uji Derivat Kurkuminoid memiliki docking score yang lebih tinggi dibandingkan molekul senyawa pembanding lopinavir dan remdesivir terhadap molekul enzim protease 6LU7. Hal ini berarti bahwa molekul senyawa Derivat Kurkuminoid memiliki nilai interaksi yang lebih lemah dibandingkan molekul senyawa pembanding lopinavir dan remdesivir terhadap molekul enzim protease 6LU7. Menurut Nerdy, 2015, senyawa uji yang memiliki docking score yang mendekati docking score senyawa pembanding berarti senyawa uji tersebut memiliki aktivitas yang mirip dengan aktivitas senyawa pembanding tersebut. Pada penelitian ini, hanya molekul senyawa uji T5224, Curcumin Glucurinoide, Curcumin (KETO) yang memiliki docking score yang mendekati docking score senyawa pembanding Lopinavir dan Remdesivir. Hal ini berarti bahwa molekul

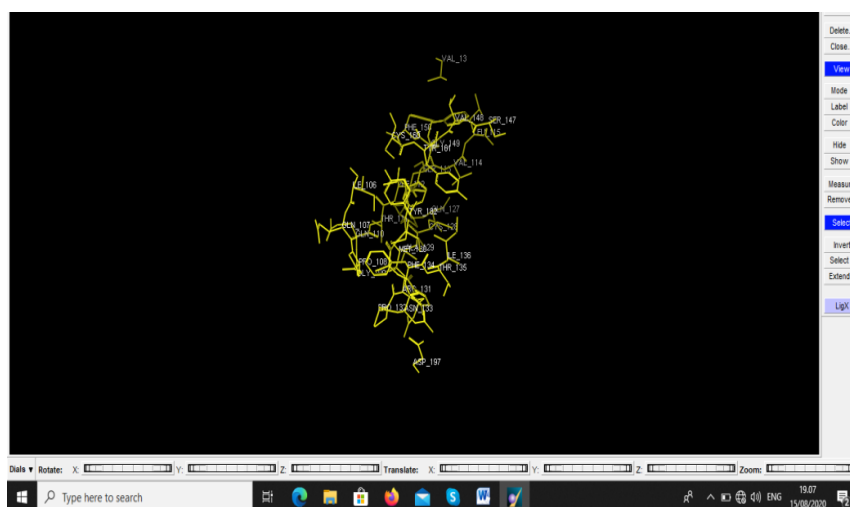
senyawa uji T5224, Curcumin Glucurinoide, Curcumin (KETO) memiliki aktivitas anti covid yang sama dengan senyawa pembanding lopinavir dan remdesivir pada penghambatan enzim protease 6LU7. Sedangkan molekul senyawa uji α -turmerone, Curcumin(ENOL), β -turmerone, Bisdemethoxy curcumin, Demethoxy curcumin, Tetrahydro curcumin, Hexahydro curcumin Hexahydro curcumin, Curcumin Sulphate, Cyclocurmin, Reseveratol, Asam Dihydroguaiaretic, PGV, GVT. Memiliki docking score yang lebih tinggi dibandingkan dengan docking score senyawa pembanding lopinavir dan remdesivir. Hal ini berarti senyawa tersebut memiliki aktivitas anticovid yang lebih rendah dibandingkan dengan senyawa pembanding lopinavir dan remdesivir pada penghambatan enzim protease 6LU7 [8]

Visualisasi Hasil Docking

Docking senyawa Derivat Kurkuminoid dengan menggunakan program PLANTS. Maka dapat diperoleh data sebagai berikut: Energi Ikatanref_ligand.mol2 dengan reseptor 6LU7. Nilai energy ikatan ini dibandingkan dengan Energi ikatan senyawa Derivat Kurkuminoid yang diteliti. Dari Gambar 4 dan 5 dapat dijelaskan bahwa native ligand dengan reseptor 6LU7, dan tiga (3) senyawa yaitu senyawa T5224, Curcumin Glucurinoide, Curcumin (keto) dan pembanding obat lovinapir dan remdesivir terjadi ikatan hidrogen, untuk asam amino yang berinteraksi pada ikatan ligand reseptor adalah Cys 160, Tyr 161, Ile 106, Met 130, Phe 112, Tyr 182 terdapat 6 residu.



Gambar 4. Ikatan asam amino pada senyawa dalam menunjukkan ikatan asam amino pada senyawa reseptor 6lu7 t5224, Curcumin glucurinoide, Curcuma (keto) dan pembanding obat lovinapir dan remdesivir dalam bentuk 3d (2 dimensi)



Gambar 5. Ikatan asam amino pada senyawa reseptor 6LU7 T5224, Curcumin Glucurinoid, Curcumin (keto) dan pembanding obat lopinavir dan remdesivir dalam bentuk 3D (3 dimensi)

Tabel 2. Asam amino yang sama berikatan dengan Enzim protease 6LU7 virus SARS-CoV-2 pada Lopinavir, Remdisivir, Senyawa T5224, Curcumin Glucurinoide, Curcumin (keto).

Asam amino	Lopinavir	Remdisivir	T5224	Curcumin Glucurinoide	Curcumin (Keto)
Phe112	Ada	Ada	Ada	Ada	Ada
Cys160	Ada	Ada	Ada	Ada	Ada
Ile106	Ada	Ada	Ada	Ada	Ada
Tyr182	Ada	Ada	Ada	Ada	Ada
Met130	Ada	Ada	Ada	Ada	Ada
Tyr161	Ada	Ada	Ada	Ada	Ada

Tabel 3. Pengikat Hidrogen asam amino Enzim protease 6LU7 virus SARS-COV-2 pada Lopinavir, Remdisivir, Senyawa T5224, CURCUMIN GLUCURINOID, CURCUMIN (keto)

Lopinavir	Remdisivir	T5224	Curcumin Glucurinoide	Curcumin (keto)
Cys 128	Cys160	Cys 128	Tyr 182	Gly 149
Glu 290	Ile 106	Glu 290	Tyr 161	Phe 140
Ala 129	Phe 112	Ala 129	Lle 106	Phe 112
Gin 127	Tyr 161	Arg 131	Phe 112	Val 114
Lys 137	Tyr 182		Met 130	Lle 136
			Cys 160	Tyr 161

Dari **Tabel 2** dan **Tabel 3** dapat dijelaskan bahwa native ligand dengan reseptor, tiga (3) senyawa yaitu senyawa T5224, Curcumin Glucurinoide, Curcumin (keto) dan pembanding obat lopinavir dan remdesivir terjadi ikatan hidrogen, untuk asam amino yang berinteraksi pada ikatan ligand reseptor adalah Phe 112 (3), Cys 160 (2), Ile 106 (2), Tyr 182 (2), Met 130 (1), Tyr 161 (3) terdapat 6 residu, asam amino yang terikat pada senyawa lainnya dan ikatan tersebut merupakan ikatan hidrogen, sehingga interaksi antara ligand dan reseptor tersebut diharapkan dapat mengganggu stabilitas dari kinerja pada suatu enzim protease 6LU7 virus SARS-CoV-2.

KESIMPULAN

Proses penambatan enzim protease 6LU7 virus SARS-CoV-2 dinyatakan valid, sehingga dapat digunakan untuk penambatan molekul senyawa uji Derivat Kurkuminoid secara *in silico*. Senyawa uji *Derivat Kurkuminoid* mampu menghambat enzim protease 6LU7 Virus SARS-CoV-2. Docking score senyawa uji *Derivat Kurkuminoid* pada enzim protease 6LU7 virus SARS-CoV-2 lebih rendah dari pembanding. Hasil visualisasi docking terdapat beberapa residu asam amino yang saling berinteraksi diantaranya terdapat ikatan hidrogen

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Fang Liu., Alfang Xu., Yan Zhang., Weiling Xuan., Tingbao Yan., Kenv Pan., Wenyan Yu., Jun Zhang (2020). Patients Of Covid-19 May Benefit From Sustained Lovinapir-Combined Regimen And The Increase Of Eosinophil May Predict The Out Come Of Covid-19 Progression. *International journal of infections Diseases* (2020) 183-191
- [2] Letko M, Marzi A, Munster V. 2020. *Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses*. *Nature Microbiology*: 1–8. doi:10.1038/s41564-020-0688-y
- [3] WHO. *Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report-1*. Januari 21, 2020.
- [4] Hopkins, Johns. 2020. *Coronavirus Resource Center*. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. [diakses 4 juni 2020].
- [5] Channel News Asia, Wuhan virus outbreak: 15 medical workers infected, 1 in critical condition. [Homepage on The Internet]. 2020.
- [6] Rahmawati, E. N.; Teruna, H. Y. dan Zhamri, A. 2018. *Sintesis Dan Uji Toksisitas Senyawa*

Analog Kurkumin 3,5-Bis((E)- MetoksiBenziliden)-1-(Fenilsulfonil)-Piperidin-4-

- [7] Ermayanti, Wiwid, 2018. *PENGARUH KONSENTRASI CAMPURAN EKSTRAK KUNYIT (Curcuma domestica Val) DAN KENCUR (Kaempferia galanga L) TERHADAP ZONA HAMBAT BAKTERI Shigella dysenteriae SEBAGAI BAHAN PENYUSUNAN LEAFLET MATERI SISTEM PENCERNAAN DI SMA*. Undergraduate (S1) thesis, University of Muhammadiyah Malang.<http://eprints.umm.ac.id/38008/>
- [8] H. Purnomo, Kimia Komputasi: Uji *In Siliko* Senyawa Antikanker. Yogyakarta. Pustaka Pelajar. Halaman 17- 40. 2013.