

STUDI PENELUSURAN PUSTAKA HASIL TELAAH *IN SILICO* AKTIVITAS ANTIVIRAL DARI SENYAWA AKTIF BAHAN ALAM TERHADAP VIRUS CORONA

Dandi Rustandi*, Apt. Indra Topik Maulana, M.Si.

Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung, Indonesia.

*dandirustandi989@gmail.com, indra.topik@gmail.com

Abstract. The Corona virus or *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) which emerged at the end of 2019, is considered a global public health problem, because it causes high morbidity and mortality. Some potential targets of the corona virus are spike proteins, RNA dependent RNA polymerase, ACE2 and viral proteases. Indonesia is one of the countries with high biodiversity. Some examples of plants that have been tested for their medicinal properties are pomegranate, turmeric, tea, and finger roots. The chemical compounds contained in it, both in the form of secondary metabolites, macromolecules and genetics, are very potential for various benefits for mankind, especially the people of Indonesia. The purpose of this literature search is to collect data related to active compounds that have antiviral activity against SARS-CoV-2. This research was conducted by examining scientific journals obtained from Google Scholar, Taylor, Pubmed, Springer, and Science Direct. The active compounds found in pomegranate peel, turmeric, tea, *justicia adhatoda* leaves, and finger roots have antiviral activity from the corona virus, where these compounds have high structural stability of protein-ligand complexes and have high energy binding affinity according to with their respective protein targets. These active compounds from natural ingredients can be used as a data base that can later be used for further research on *in vitro* and *in vivo* tests.

Keywords: *Secondary metabolites, in silico, antiviral, corona virus, potential target.*

Abstrak. Virus corona atau *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) yang muncul pada akhir tahun 2019, dianggap sebagai masalah kesehatan masyarakat global, karena menyebabkan morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Beberapa target potensial dari virus corona adalah protein spike, RNA dependen RNA polimerase, ACE2 dan protease virus. Indonesia adalah salah satu negara yang tinggi akan keanekaragaman hayatinya. Beberapa contoh tanaman yang telah teruji khasiatnya dalam pengobatan yaitu seperti delima, kunyit, teh, dan akar jari. Senyawa kimiawi yang terkandung di dalamnya baik berupa kandungan metabolit sekunder, makromolekul maupun genetik sangat potensial untuk beragam manfaat bagi umat manusia khususnya masyarakat Indonesia. Tujuan dari penelitian penelusuran pustaka ini adalah untuk mengkoleksi data terkait dengan senyawa-senyawa aktif yang memiliki aktivitas sebagai antiviral terhadap SARS-CoV-2. Penelitian ini dilakukan dengan cara menelaah jurnal-jurnal ilmiah yang didapatkan dari Google Scholar, Taylor, Pubmed, Springer, dan Science Direct. Senyawa-senyawa aktif yang terdapat pada kulit delima, kunyit, teh, daun *justicia adhatoda*, dan akar jari memiliki aktivitas antiviral dari virus corona, dimana senyawa-senyawa ini memiliki stabilitas struktural kompleks protein-ligan yang tinggi serta memiliki afinitas pengikatan energi yang tinggi sesuai dengan target protein masing-masing. Senyawa-senyawa aktif dari bahan alam ini bisa dijadikan sebagai data base yang nantinya dapat dilakukan untuk penelitian lebih lanjut pada uji *in vitro* maupun *in vivo*.

Kata Kunci: *Metabolit sekunder, in silico, antiviral, virus corona, target potensial.*

A. Pendahuluan

Virus corona atau Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) yang muncul pada akhir tahun 2019, dianggap sebagai masalah kesehatan masyarakat global, karena menyebabkan morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Virus baru patogen manusia ini pertama kali ditemukan di kota Wuhan, Cina, di mana penyebab pneumonia yang tidak ditentukan dilaporkan pada bulan Desember 2019. Virus COVID-19 ini termasuk dalam kelas virus RNA, yang terdiri dari 22–26 kilo basa. Empat protein struktural seperti spike, nukleokapsid, membran dan envelop dikodekan oleh genom virus RNA penginderaan positif ini. Beberapa target potensial adalah protein spike, RNA dependen RNA polimerase, ACE2 dan protease virus [1].

Kasus pertama di Indonesia dilaporkan pada 2 Maret 2020, dan COVID19 tersebar luas di sebagian besar provinsi di Indonesia. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia telah mengeluarkan pedoman untuk masyarakat menangani COVID19 dalam rangka pengendalian dan pencegahan COVID19. Salah satu upaya pencegahan yang dapat dilakukan adalah dengan memperkuat daya tahan tubuh masyarakat, antara lain melalui pola hidup sehat, seperti menjaga kebersihan diri, asupan gizi dan mengkonsumsi suplemen kesehatan dari bahan alami. Banyaknya berbagai macam informasi mengenai produk alam untuk pencegahan dan pengobatan COVID-19 menuntut masyarakat untuk dapat menggunakan pedoman agar tidak terjerumus ke dalam informasi yang tidak terjamin kebenarannya [14].

Indonesia adalah salah satu negara yang tinggi akan keanekaragaman hayatinya. Tidak kurang dari 30.000 spesies tanaman ada di negara kita, di mana 9.600 di antaranya diakui keefektifannya, tetapi tidak semuanya digunakan secara optimal sebagai obat. Beberapa contoh tanaman yang telah teruji khasiatnya dalam pengobatan yaitu seperti delima, kunyit, teh, dan akar jari. Senyawa kimiawi yang terkandung di dalamnya baik berupa kandungan metabolit sekunder, makromolekul maupun genetik sangat potensial untuk beragam manfaat bagi umat manusia khususnya masyarakat Indonesia. Masyarakat Indonesia telah menggunakan bahan-bahan alami sebagai bagian dari budaya leluhur untuk meningkatkan kesehatan, melalui konsumsi obat-obatan herbal yang merupakan warisan budaya bangsa [14].

Uji *in silico* merupakan suatu percobaan atau pengujian yang dilakukan dengan menggunakan simulasi komputasi. *In silico* dapat memprediksi senyawa bioaktif yang merupakan kandidat obat untuk penyakit menular berbahaya yang belum ditemukan obatnya. Pendekatan farmakologi terhadap absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi (ADME) dapat menjelaskan distribusi dan ekskresi senyawa dalam suatu organisme. Selain ADME, deskripsi toksisitas senyawa terhadap organisme hidup juga digunakan, sehingga dapat disebut dengan istilah ADME Tox. Maka dari itu, pendekatan *in silico* mampu mempercepat proses penemuan kandidat obat baru [8].

Berdasarkan uraian di atas, maka rumusan masalah pada penelusuran pustaka ini adalah senyawa apa saja dari bahan alam yang memiliki potensi sebagai antiviral terhadap SARS-CoV-2 yang sudah di analisa secara *in silico*. Selanjutnya tujuan dari penelitian penelusuran pustaka ini adalah untuk mengkoleksi data terkait dengan senyawa-senyawa aktif yang memiliki aktivitas sebagai antiviral terhadap SARS-CoV-2. Adapun manfaat dari penelitian penelusuran pustaka ini adalah bisa dijadikan sebagai data base yang dapat dikembangkan menjadi obat kimia sintetik sebagai antivirus dan dapat memberikan informasi yang berharga bagi masyarakat terkait dengan penggunaan tanaman obat yang berkhasiat sebagai antivirus corona.

B. Metodologi Penelitian

Penelitian ini dilakukan dengan cara menelaah jurnal-jurnal ilmiah yang didapatkan dari *Google Scholar*, *Taylor*, *Pubmed*, *Springer*, dan *Science Direct*.

Pada strategi pencarian jurnal ilmiah yang dipilih adalah jurnal yang dipublikasi dari tahun 2011 hingga 2021 baik dalam bahasa Indonesia maupun bahasa Inggris. Metode pencarian dilakukan dengan menggunakan kata kunci '*studi in silico for coronavirus treatment*',

‘secondary metabolites for the treatment of coronavirus’, dan ‘secondary metabolites for the treatment of coronavirus by the insilico study method’.

Kemudian kriteria inklusi pada penelitian penelusuran pustaka ini yaitu dipilih artikel yang dipublikasi di jurnal, artikel lengkap, memuat materi terkait dengan senyawa aktif dari bahan alam yang memiliki potensi sebagai antiviral terhadap virus corona yang dilakukan secara *in silico*.

Sedangkan untuk kriteria eksklusi pada penelitian penelusuran pustaka ini yaitu artikel yang tidak memuat studi *in silico*, artikel yang tidak lengkap, artikel yang dipublikasi dibawah tahun 2011 dan artikel berupa review.

Kemudian data yang diambil dari beberapa artikel yang dipilih yaitu meliputi nama senyawa aktif, target senyawa, RMSD, RMSF, dan BEV.

C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Dari hasil penelusuran yang telah dilakukan, ada beberapa senyawa aktif dari bahan alam yang memiliki aktivitas antiviral dari virus corona. Hasil penelusuran ini dilihat dari beberapa parameter, yaitu target senyawa, RMSD, RMSF, dan BEV. Virus corona memiliki 2 kelompok Protein, yaitu protein struktural dan non struktural (*non structural protein* (NSP)). Protein struktural terdiri dari: spike (S), membrane (M), envelop (E), dan nucleocapside (N). Dimana kedua kelompok protein tersebut menjadi target dari senyawa aktif untuk menghambat proses sintesis dan replika RNA virus [9]. *Root mean square deviation* (RMSD) atau akar kuadrat rata-rata deviasi merupakan jarak penyimpangan dari posisi ikatan *native ligand* dengan protein setelah di-*docking*-kan terhadap posisi ikatan *native ligand* yang sebenarnya. Nilai RMSD ini dapat disebut juga dengan jarak ikatan [7]. *Root mean square fluctuayion* (RMSF) atau akar kuadrat rata-rata fluktuasi merupakan ukuran dari deviasi antara posisi partikel dan beberapa posisi referensi. Berbeda dengan RMSD, RMSF dihitung terhadap masing-masing residu penyusun protein yakni melihat sejauh mana fluktuasi pergerakan masing-masing residu selama simulasi berlangsung. RMSF berfungsi untuk mengevaluasi fluktuasi nomor urutan residu asam amino penyusun protein selama simulasi [7]. *Binding energy velue* (BEV) atau nilai energi ikatan merupakan suatu parameter kestabilan struktur antara ligan dengan reseptor [5].

3.1. Delima

Delima merupakan salah satu tanaman yang diduga mengandung senyawa kimia yang aktif menghambat virus covid-19. Beberapa senyawa yang memiliki potensi sebagai anti virus covid-19 dapat dilihat pada **Tabel III.1**.

Tabel III.1. Senyawa target, RMSD, & BEV dari senyawa aktif kulit buah delima [13]

Nama Senyawa	Senyawa Target	RMSD (nm)	RMSF (nm)	BEV (kcal/mol)
Ellagic acid	S-glikoprotein	18,06-18,55	-	-7.56
Asam Galat	S-glikoprotein	18,11-18,54	-	-6.29
Punicalagin	S-glikoprotein	18,05-18,50	-	-7.79
Punicalin	S-glikoprotein	18,15-18,60	-	-9.25
Urolitin	S-glikoprotein	18,12-18,57	-	-6.86

Pada kulit delima terdapat beberapa senyawa aktif yang memiliki aktivitas antiviral dari virus corona, yaitu Ellagic, Asam galat, punicalagin, punicalin, dan urolitin. Semua senyawa tersebut memiliki target protein struktural S-glikoprotein. Pada studi docking molekuler mengungkapkan bahwa punicalin memiliki skor docking tertinggi ($-9,25$ kkal/mol) dibandingkan dengan senyawa lain yang diuji dari ekstrak kulit buah delima. Punicalagin berinteraksi sebagai kompleks kedua yang paling stabil dengan protein target dengan skor $-7,79$ kkal/mol. Semua senyawa lain yang diuji juga dapat membentuk kompleks ikatan hidrogen dengan residu asam amino protein S-glikol tetapi dengan energi ikat yang lebih tinggi. Beberapa residu asam amino RBD yang menstabilkan kompleks melalui interaksi dengan polifenol ekstrak kulit buah delima sebelumnya telah diidentifikasi sebagai residu interaksi kunci dengan fitokimia kuat lainnya. Situs aktif yang diprediksi untuk semua senyawa yang diuji kecuali asam ellagic dan umifenovir mengandung asam aspartat dan glutamat yang bermuatan negatif pada pH fisiologis. Mengingat asam galat menurut nilai pKa-nya ($4,4$ pada 25°C) adalah molekul bermuatan negatif pada $\text{pH} = 7,4$ diharapkan keberadaan residu bermuatan negatif di situs aktif secara signifikan mempengaruhi afinitas pengikatan senyawa ini [12].

Plot RMSD dari simulasi MD mengungkapkan bahwa asam ellagic, asam galat, punicalin dan urolithin stabil selama simulasi sementara fluktuasi rendah tercatat untuk punicalagin (kontrol positif). Selain itu, parameter simulasi MD lainnya menegaskan bahwa S glikoprotein berinteraksi dalam keadaan aslinya yang hanya dianggap menguntungkan secara energetik. Plot RMSD yang disamakan masing-masing menunjukkan keseimbangan sistem dan perubahan minimal dalam keadaan lipatan makromolekul. Nilai RMSD yang terdeteksi berkisar antara $18,05$ hingga $18,60$ mewakili karakteristik kekompakan struktur protein.

3.2. Kunyit

Selain delima, kunyit juga memiliki beberapa senyawa kimia yang aktif menghambat virus covid-19. Beberapa senyawa yang memiliki potensi sebagai anti virus covid-19 dapat dilihat pada **Tabel III.2**.

Tabel III.2. Senyawa target, RMSD, RMSF, & BEV dari senyawa aktif kunyit [10]

Nama Senyawa	Senyawa Target	RMSD (nm)	RMSF (nm)	BEV (kkal/mol)
Diacetylcurcumin	RdRp	0,2-0,4	0-0,17	-71.964
Curcumin	RdRp	0,2-0,4	0-0,17	-42.162

Pada kunyit terdapat senyawa yang memiliki aktivitas antiviral dari virus corona, yaitu senyawa curcumin dan diacetylcurcumin. Dimana senyawa ini memiliki target protein non struktural yaitu RdRp. RdRp merupakan bagian dari virus RNA yang berperan untuk mengkatalisasi sintesis virus dan memainkan peran sentral dalam siklus replikasi dan transkripsi [4]. Pada nilai rata-rata RMSD keduanya seimbang dan stabil. Selain itu, pada senyawa aktif dari kunyit ini telah dianalisis nilai RMSFnya. Dimana nilai RMSF yang lebih tinggi menunjukkan fleksibilitas, sedangkan nilai RMSF yang rendah menunjukkan penyimpangan yang terbatas. Kedua kompleks mencapai fluktuasi yang lebih kecil di situs pengikatan. Fluktuasi rata-rata ($0-0,17$ nm) dari kedua kompleks adalah moderat dan mirip satu sama lain. Ini dikarenakan senyawa diacetylcurcumin merupakan senyawa turunan dari kurkumin yang disintesis melalui reaksi asetilasi. Analisis RMSF untuk area situs pengikatan kedua kompleks

mengungkapkan bahwa residu yang terlibat dalam pengikatan senyawa stabil selama simulasi [10].

Untuk BEV dari senyawa kunyit ini yang memiliki afinitas pengikatan tertinggi yaitu diacetylcurcumin, dengan nilai BEVnya -71.964 [10]. Dimana semakin rendah/negatif nilai BEV, maka semakin cepat reaksi untuk membentuk konformasi yang stabil [12]. Nilai BEV diacetylcurcumin memiliki afinitas pengikatan yang lebih tinggi dari pada kurkumin, dikarenakan diacetylcurcumin merupakan senyawa turunan kurkumin dari hasil reaksi asetilasi yang menyebabkan perubahan polaritas yakni lebih non-polar dan lebih stabil dibandingkan dengan kurkumin yang memiliki sifat polar dan tidak stabil akibat perubahan pH lingkungan. Hal ini menunjukkan afinitas pengikatan dari senyawa diacetylcurcumin lebih tinggi dibandingkan senyawa kurkumin [6].

3.3. Teh

Teh juga merupakan salah satu tanaman yang diduga memiliki senyawa aktif yang dapat menghambat virus covid-19. Beberapa senyawa yang memiliki potensi sebagai antivirus covid-19 dapat dilihat pada **Tabel III.3**.

Tabel III.3. Senyawa target, RMSD, RMSF, & BEV dari senyawa aktif The [11]

Nama Senyawa	Senyawa Target	RMSD (nm)	RMSF (nm)	BEV (kcal/mol)
Theaflavin	NSP 16	0.17	0.1-0.45	-165.063
Kaempferitrin	NSP 16	0.15	0.1-0.45	-110.230
Isoquercetin	NSP 16	0.16	0.1-0.45	-108.973
Epigallocatechin-3,5-di-O-gallate	NSP 16	0.16	0.1-0.45	-163.136
Epigallocatechin-3,4-di-O-gallate	NSP 16	0.16	0.1-0.45	-143.084
Epicatechin-3,5-di-O-gallate	NSP 16	0.19	0.1-0.45	-82.134

Pada teh terdapat beberapa senyawa aktif yang memiliki aktivitas antiviral terhadap virus corona dengan senyawa targetnya yaitu NSP 16. Pada senyawa tanaman teh ini memiliki nilai RMSD dan RMSF yang rendah, dimana ini menunjukkan stabilitas struktural kompleks protein-ligan yang tinggi. Dimana nilai RMSD yang paling rendah ada pada senyawa Kaempferitrin (0.15 nm). Untuk nilai RMSF semua senyawa memiliki nilai yang mirip. Pada nilai BEV, yang paling rendah/negatif ada pada senyawa theaflavin (-165.063 kcal/mol). Dengan kata lain senyawa theaflavin memiliki afinitas pengikatan yang paling tinggi dari senyawa aktif teh lainnya [11].

3.4. Justicia Adhatoda

Justicia adhatoda juga merupakan tanaman yang diduga memiliki senyawa aktif yang dapat menghambat virus covid-19. Senyawa yang memiliki potensi sebagai antivirus covid-19 dari tanaman justicia adhatoda ini dapat dilihat pada **Tabel III.4**.

Tabel III.4. Senyawa target, RMSD, RMSF, & BEV dari senyawa aktif daun justicia adhatoda [2]

Nama Senyawa	Senyawa Target	RMSD (nm)	RMSF (nm)	BEV (kcal/mol)
Anisotine	M ^{pro}	0.262	0.1791	-42.23

Pada daun justicia adhatoda terdapat senyawa yang memiliki aktivitas antiviral dari virus corona, yaitu senyawa anisotine. Senyawa ini memiliki target protein M^{pro}. *Main protease* (M^{pro}) disebut juga *3C-like protease* (3CLpro) merupakan salah satu enzim yang penting dalam menentukan kelangsungan hidup CoV, dengan memediasi replikasi dan transkripsi protein-protein pada virus. Inhibisi *main protease* akan menyebabkan terganggunya replikasi dan transkripsi protein non struktural virus, sehingga mengakibatkan kematian virus [9]. Pada senyawa anisotine ini memiliki nilai RMSD dan RMSF yang rendah, dimana ini menunjukkan stabilitas struktural kompleks protein-ligan yang tinggi. Pada nilai BEV, senyawa anisotine ini memiliki nilai yang rendah/negatif yang menunjukkan bahwa senyawa anisotine memiliki afinitas pengikatan yang tinggi [2].

3.5. Akar Jari

Akar jari juga diduga memiliki senyawa aktif yang berpotensi sebagai penghambat antivirus covid-19. Senyawa-senyawa tersebut dapat dilihat pada **Tabel III.5**.

Tabel III.5. Senyawa target, RMSD, & BEV dari senyawa aktif akar jari [3]

Nama Senyawa	Senyawa Target	RMSD (nm)	RMSF (nm)	BEV (kcal/mol)
Alpinetin	M ^{pro}	0,334	-	-8.45
Pinocembrin	M ^{pro}	0,322	-	-10.05
Pinostrobin	M ^{pro}	0,333	-	-10.13
Notoamide E	M ^{pro}	0,308	-	-19.97

Pada tanaman akar jari ini terdapat beberapa senyawa aktif yang memiliki aktivitas antiviral dari virus corona. Senyawa-senyawa ini memiliki target protein M^{pro}. Dimana nilai RMSDnya rendah yang menunjukkan stabilitas struktural kompleks protein-ligan yang tinggi. Senyawa-senyawa akar jari ini juga memiliki nilai BEV yang rendah/negatif, dimana semakin rendah/negatif nilai BEV, maka semakin cepat reaksi untuk membentuk konformasi yang stabil

[12]. Senyawa akar jari yang memiliki afinitas pengikatan yang paling tinggi dari senyawa aktif akar jari yang lainnya yaitu OEN, dimana senyawa OEN memiliki nilai BEV sebesar -19.97 kcal/mol [3].

D. Kesimpulan

Berdasarkan pembahasan dalam penelitian penelusuran pustaka ini, maka peneliti ini dapat disimpulkan sebagai berikut:

Senyawa dari bahan alam yang memiliki potensi sebagai antiviral terhadap SARS-CoV-2 yaitu asam ellagic, asam galat, punicalagin, punicalin, urolitin, curcumin, diacetylcurcumin, theaflavin, kaempferitrin, isoquercetin, epigallocatechin-3,5-di-O-gallate, epigallocatechin-3,4-di-O-gallate, epicatechin-3,5-di-O-gallate, anisotine, alpinetin, pinocembrin, pinostrobin, dan notoamide E. Pada kulit buah delima terdapat senyawa ellagic acid, asam galat, punicalagin, punicalin, urolitin, dan umifenovir sebagai antiviral dari SARS-CoV-2 dimana target dari senyawa tersebut adalah S-glikoprotein. Pada kunyit terdapat senyawa curcumin dan diacetylcurcumin sebagai antiviral terhadap SARS-CoV-2 dimana target senyawa tersebut adalah RdRp. Pada teh terdapat senyawa theflavin, kaempferitrin, isoquercetin, epigallocatechin-3,5-di-O-gallate, epigallocatechin-3,4-di-O-gallate, dan epicatechin-3,5-di-O-gallate sebagai antiviral terhadap SARS-CoV-2 dimana target senyawanya adalah NSP-16. Pada daun *justicia adhatoda* terdapat senyawa anisotine yang memiliki potensi sebagai antiviral terhadap SARS-CoV-2 dimana senyawa targetnya yaitu M^{pro}. Dan pada akar jari terdapat senyawa alpinetin, pinocembrin, pinostrobin, dan notoamide E yang memiliki potensi sebagai antiviral terhadap SARS-CoV-2 dimana senyawa targetnya yaitu M^{pro}.

Acknowledge

Terimakasih kepada dosen pembimbing yang membantu penelitian ini beserta para dosen pengajar, tendik, dan juga dosen wali Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Program Studi Farmasi Universitas Islam Bandung.

Daftar Pustaka

- [1] Abdelaziz, M. A., Alghamdi, S., Alsaidan, M., Janani, B., Kannappan, P., Mohideen, A. P., Vijayakumar, M. (2021). In silico identification of potential inhibitors against main protease of SARS-CoV-2 6LU7 from *Andrographis paniculata* via molecular docking, binding energy calculations and molecular dynamics simulation studies. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 1-12.
- [2] Ghosh, R., Chakraborty, A., Biswas, A., & Chowdhuri, S. (2021, October 18). Identification of alkaloids from *Justicia adhatoda* as potent SARS CoV-2 main protease inhibitors: An in silico perspective. *Journal of Molecular Structure*, 5-7.
- [3] Gurung, A. B., Ali, M. A., Al-Hemaid, F., El-Zaidy, M., & Lee, J. (2021, November 22). In silico analyses of major active constituents of fingerroot (*Boesenbergia rotunda*) unveils inhibitory activities against SARS-CoV-2 main protease enzyme. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 7-8.
- [4] Indriani, E., & Rostinawati, T. (2020, Agustus 16). Review artikel : struktur, replikasi dan inhibitor rna-dependent rna polymerase coronavirus. *Farmaka*, xviii(2), 1.
- [5] Malau, N., & Azzahra, S. (2020). *Pencarian obat antimalaria berbasis komputer dalam mendukung digitalisasi universitas kristen indonesia*. Jakarta: Uki Press.
- [6] Meliani. (2021). *Perbandingan Profil Metabolit Sekunder Hasil Asetilasi Ekstrak Rimpang Kunyit (Curcuma longa Linn.) dan Ekstrak Rimpang Temulawak (Curcuma xanthorrhiza Roxb.)*. Makasar: Universitas Hasanuddin.

- [7] Nauli. (2014). Penentuan Sisi Aktif Selulase *Aspergillus Niger* dengan Docking Ligan. *JKTI*, 16(2), 3.
- [8] Pratama, R. (2020). Studi in silico potensi senyawa turunan kortikosteroid sebagai obat covid-19. *Jurnal Veteriner Nusantara*, 3, 1-10.
- [9] Purwaniati, & Asnawi, A. (2020, Agustus). Target Kerja Obat Antivirus Covid-19: Review. *Jurnal Farmagazine*, 7(2), 3-8.
- [10] Singh, R., Bhardwaj, V. K., & Purohit, R. (2021). Potential of turmeric-derived compounds against RNA-dependent RNA polymerase of SARS-CoV-2: An in-silico approach. *Computers in Biology and Medicine*, 1-6.
- [11] Singh, R., Bhardwaj, V. K., Sharma, J., Kumar, D., & Purohit, R. (2021). Identification of potential plant bioactive as SARS-CoV-2 Spike protein and human ACE2 fusion inhibitors. *Computers in Biology and Medicine*, 1-7.
- [12] Suharna, S. (2012). *Studi in silico senyawa turunan flavonoid terhadap penghambatan enzim tirosinase*. Skripsi. Makassar: Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Alauddin.
- [13] Surucic, R., Travar, M., Petkovic, M., Tubic, B., Stojiljkovic, M. P., Grabez, M., Skrbic, R. (2021). Pomegranate Peel Extract Polyphenols Attenuate The SARS-CoV-2 S-glycoprotein Binding Ability to ACE2 Receptor: In Silico And In Vitro Studies. *Bioorganic Chemistry*, 2-3.
- [14] Yunita, F. (2021, Juni). Peranan bahan alam dalam pandemi covid-19. *Ebers papyrus*, 27, 1-12.