



**KAJIAN SENYAWA BIOAKTIF SEBAGAI ANTI COVID TERHADAP
PENGHAMBATAN ENZIM *MAIN PROTEASE* (Mpro) SECARA *VIRTUAL
SCREENING***

Skripsi

Untuk melengkapi syarat-syarat guna memperoleh gelar Sarjana Farmasi

Oleh:






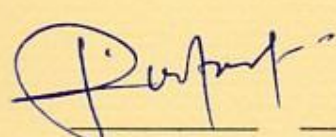
**LATIFAH NUR HALIMAH
1704015282**



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI DAN SAINS
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PROF. DR. HAMKA
JAKARTA
2022**

Skripsi dengan Judul
**KAJIAN SENYAWA BIOAKTIF SEBAGAI ANTI COVID TERHADAP
PENGHAMBATAN ENZIM *MAIN PROTEASE* (Mpro) SECARA *VIRTUAL
SCREENING***

Telah disusun dan dipertahankan di hadapan penguji oleh:
Latifah Nur Halimah , NIM 1704015282

	Tanda Tangan	Tanggal
Ketua <u>Wakil Dekan I</u> Drs. apt. Inding Gusmayadi, M.Si.		<u>7/6/22</u>
Penguji I Dr. apt. Supandi, M.Si.		<u>23 Mei 2022</u>
Penguji II Hanifah Rahmi, M.Biomed.	 <small>Acc. Lulus 25 Mei 2022</small>	<u>25 Mei 2022</u>
Pembimbing I Rizky Arcintha Rachmania, M.Si.		<u>2-6-2022</u>
Pembimbing II Dr. apt. Hariyanti, M.Si.		<u>3-6-2022</u>
Mengetahui:		
Ketua Program Studi Dr. apt. Rini Prastiwi, M.Si.		<u>6/6/2022</u>

Dinyatakan lulus pada tanggal: **13 April 2022**

ABSTRAK

KAJIAN SENYAWA BIOAKTIF SEBAGAI ANTI COVID TERHADAP PENGHAMBATAN ENZIM *MAIN PROTEASE* (Mpro) SECARA *VIRTUAL SCREENING*

Latifah Nur Halimah
1704015282

COVID-19 adalah penyakit pernapasan akibat virus yang menyebabkan keadaan darurat kesehatan global dan diumumkan sebagai penyakit pandemi oleh Organisasi Kesehatan Dunia. *Main protease* (Mpro) merupakan reseptor penting dalam memediasi replikasi dan transkripsi pada SARS-CoV-2, dan menjadi target penting dalam penghambatan COVID-19. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengumpulkan dan mengkaji senyawa bioaktif dari tanaman herbal terhadap reseptor *main protease* (Mpro) untuk mendapatkan hasil energi bebas ikatan yang terbaik melalui *virtual screening*. Berdasarkan hasil studi literatur dapat disimpulkan bahwa *software* yang paling baik adalah Autodock. *Software* ini digunakan untuk mencari senyawa bioaktif yang memiliki potensi sebagai anti covid dengan menggunakan enzim *main protease* (Mpro). Berdasarkan hasil *molecular docking* diperoleh senyawa Theaflavin-3-3'-digallate dari golongan fenol memiliki energi bebas ikatan terendah dengan nilai sebesar -12,41 kkal/mol dibandingkan dengan senyawa pembanding yaitu lopinavir (-5,4 kkal/mol sampai -9,70 kkal/mol)

Kata kunci : *main protease*, SARS-CoV-2, senyawa bioaktif, *molecular docking*, kajian literatur

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrohim

Alhamdulillah, penulis mengucapkan puji syukur kehadirat Allah SWT karena berkat rahmat hidayah-Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi dengan judul “: **KAJIAN SENYAWA BIOAKTIF SEBAGAI ANTI-COVID TERHADAP PENGHAMBATAN ENZIM MAIN PROTEASE (Mpro) SECARA VIRTUAL SCREENING**

Penulisan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi tugas akhir sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Farmasi (S. Farm) pada Program Studi Farmasi FFS UHAMKA. Pada kesempatan yang baik ini penulis ingin menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Bapak Dr. Hadi Sunaryo, M.Si., Apt. selaku Dekan FFS UHAMKA.
2. Bapak Drs. Inding Gusmayadi, M.Si., Apt. selaku Wakil Dekan I FFS UHAMKA.
3. Ibu Kori Yati, M.Farm., Apt. selaku Wakil Dekan II FFS UHAMKA.
4. Bapak Kriana Efendi, M.Farm., Apt. selaku Wakil Dekan III FFS UHAMKA.
5. Bapak Anang Rohwiyono, M.Ag., selaku Wakil Dekan IV FFS UHAMKA.
6. Ibu Dr. Rini Prastiwi, M.Si., Apt., selaku Ketua Program Studi Farmasi FFS UHAMKA
7. Ibu apt. Zahmilia Akbar M.Farm. selaku Pembimbing Akademik dan Dosen yang telah memberikan arahan, ilmu, dan masukan yang berguna selama penulisan sripsi.
8. Ibu Rizky Arcintha Rachmania, M.si selaku pembimbing I dan Ibu Dr.apt. Hariyanti, M.Si. selaku pembimbing II yang telah banyak membantu memberikan ilmu, nasihat, support dan masukan-masukan yang berguna selama kuliah sehingga skripsi ini dapat diselesaikan.
9. Segala perjuangan saya hingga titik ini saya persembahkan pada dua orang paling berharga dalam hidup saya, yaitu Mamah Budiarti dan Papah Marno. Hidup menjadi begitu mudah dan lancar ketika kita memiliki orang tua yang lebih memahami kita daripada diri kita sendiri. Terima kasih telah menjadi orang tua yang sempurna.
10. Keluarga besarku yang selalu menyemangati memberikan semangat serta doa-doa terutama kakak-kakak ku yang telah mengajari dan mendukung setiap langkahku hingga saat ini.
11. Suamiku Ahmad Fauzi S.I.A Saya ingin mengucapkan terima kasih karena telah begitu baik dan simpatik. Saya berhasil mengatasi semua tantangan ini hanya karenamu. Dan sekarang saya memiliki harapan untuk masa depan yang lebih baik.
12. Anakku Muhammad Al-Fatih Firdaus terima kasih telah menjadi anak yang baik serta pengertian terhadap mamahnya yang sedang skripsi hingga dapat menyelesaikan skripsi ini.
13. Sahabat, Teman, Bahkan saudaraku Rizkia Aliana, Rezagita Devi Yolanda, Selvi Angelia Fernika, Sherly Aesya, Ida Mugi Rahayu, Afifa, Dwi Apriliyani, Diah Ayu Marfuati, dan Kintan Lisna Firramida yang selalu memberikan hal-hal positif serta memberikan semangat dan dukungan.

14. Teman-teman angkatan 2017 yang telah menemani dan berjuang bersama selama ini di FFS UHAMKA

Penulis menyadari bahwa dalam penulisan ini masih memiliki banyak kekurangan karena keterbatasan ilmu dan kemampuan penulis. Untuk itu sarandan kritik dari pembaca sangat penulis harapkan. Penulis berharap skripsi ini dapat berguna bagi semua pihak yang memerlukan.

Jakarta, 20 Maret 2022

Penulis



DAFTAR ISI

	Hlm
HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
ABSTRAK	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR GAMBAR	vii
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Permasalahan Penelitian	3
C. Tujuan Penelitian	3
D. Manfaat Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
A. Landasan Teori	4
1. <i>Novel Coronavirus Disease-2019 (COVID-19)</i>	4
2. Terapi Antivirus	4
3. Senyawa Bioaktif	5
4. Enzim Covid	5
5. <i>Main Protease (Mpro)</i>	6
6. <i>Virtual Screening</i>	7
7. <i>Molecular Docking</i>	8
8. Kajian Literatur	11
9. Metode <i>State of The Art</i>	13
10. Metode <i>Literatur Review</i>	13
B. Kerangka Berfikir	13
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	15
A. Desain Penelitian	15
B. Waktu dan Tempat Penelitian	15
C. Populasi dan Sampel	15
1. Populasi	15
2. Sampel	15
D. Pengumpulan Data	15
1. Teknik Pengumpulan Data	15
2. Kriteria Inklusi	16
E. Analisis Data	16
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	17
A. Informasi Artikel	17
B. Hasil Review Jurnal	20
BAB V. SIMPULAN DAN SARAN	36
A. Simpulan	36
B. Saran	36
DAFTAR PUSTAKA	37
LAMPIRAN	44

DAFTAR GAMBAR

	Hlm
Gambar 1. Infeksi <i>SARS-Cov-2</i> dan proses polimerasi yang dimediasi oleh host dan <i>protease virus</i>	6
Gambar 2. Diagram Alir Prisma Studi	16
Gambar 3. Diagram Lingkar Kode PDB	21
Gambar 4. Struktur Senyawa <i>Theaflavin-3-3'-digallate</i>	23
Gambar 5. Diagram Lingkar Senyawa Bioaktif	24
Gambar 6. Diagram Lingkar <i>Software docking</i>	25



BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Coronavirus disease 2019 (Covid-19) merupakan keluarga besar virus yang menyebabkan infeksi saluran pernafasan atas dapat disebut *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-Cov-2). Corona virus pertama kali dilaporkan pada akhir tahun 2019 di Wuhan, China Gejala klinisnya terutama adalah demam, batuk kering, dan kelelahan. Beberapa disertai dengan hidung tersumbat, pilek, sakit tenggorokan, nyeri otot, dan diare (Zhong, 2020). SARS-Cov-2 dapat menyebabkan infeksi paru yang parah, gagal nafas, bersama dengan kerusakan disfungsi organ, seperti gangguan hematologi dan sistem pencernaan, resiko sepsis dan syok septic akan menjadi serius akibat peningkatan yang cukup besar dalam tingkat kematian pada penderita komorbid (Jamiu *et al.*, 2020).

Indonesia juga merupakan salah satu negara yang terdampak virus ini. Berdasarkan data Kementerian Kesehatan (covid19.go.id, 2022) sampai tanggal 4 Februari 2022, Indonesia telah melaporkan 4.446.694 kasus tenkorfikasi positif dari 73.639.619 sampel yang diperiksa. Pengobatan Covid-19 sampai saat ini masih belum definitif, sehingga dilakukan berbagai upaya penemuan obat baru untuk terapi dan pencegahan Covid-19. Diantara beberapa obat antivirus yang disetujui oleh FDA (termasuk *ribavirin*, *penciclovir*, *nitazoxanide*, *nafamostat*, *chloroquine*) serta dua agen antivirus lainnya yaitu *remdesivir* dan *favipiravir*, hanya dua senyawa (*chloroquine* dan *remdesivir*) yang terbukti sangat efisien dalam pengobatan infeksi SARS-CoV-2 (Seyed *et al.*, 2020). Selain pencarian obat antivirus, terdapat juga senyawa bioaktif yang berpotensi sebagai antivirus.

Salah satu upaya pencegahan Covid-19 ialah dengan menghambat enzim *Main protease* (Mpro) yang akan berikatan dengan virus menggunakan senyawa bioaktif. Senyawa bioaktif merupakan senyawa yang terkandung dalam tubuh hewan maupun tumbuhan. Senyawa ini memiliki berbagai manfaat bagi kehidupan manusia, diantaranya dapat dijadikan sebagai sumber antioksidan, antibakteri, antiinflamasi, dan antikanker (Prabowo *et al.*, 2014).

Main protease (Mpro) dari SARS-Cov-2 memainkan peran penting dalam pematangan virus dengan memproses banyak poliprotein yang diterjemahkan dari RNA virus. Mpro melakukan pembelahan pada 12 protein nonstruktural (Nsp4-Nsp16), termasuk protein penting seperti RNA polimerase yang bergantung pada RNA (RdRp, Nsp12) dan helicase (Nsp13). Karena aktivitas vitalnya untuk SARS-Cov-2, Mpro merupakan salah satu target obat antivirus yang paling menarik. Beberapa penelitian ekperimental telah menunjukkan bahwa penghambatan Mpro dapat mencegah virus dari replikasi (Luan *et al.*, 2020).

Untuk mengamati pengaruh senyawa bioaktif terhadap penghambatan enzim *Main protease* (Mpro) dilakukan dengan *virtual screening*. *Virtual screening* adalah suatu kegiatan pencarian kandidat obat dengan senyawa kecil dan bekerja sebagai inhibitor atau penghambat reseptor obat yang salah satunya menggunakan metode *molecular docking*. Metode ini menggunakan pendekatan pemodelan komputasi. Algoritma komputer digunakan untuk menambatkan senyawa kandidat obat ke protein yang dijadikan sebagai target. Interaksi ini kemudian dinilai dengan *scoring function* untuk melihat apakah afinitas ikatan (*binding affinity*) antara dua senyawa cukup kuat atau tidak (Pratoko, 2012). Maka dari itu, penelitian ini akan mengkaji terkait pengaruh senyawa bioaktif sebagai anti covid terhadap penghambatan enzim *Main protease* (Mpro) secara *virtual screening* melalui pendekatan literatur sehingga memperoleh informasi baru mengenai metode *molecular docking* dan menjadi suatu karya ilmiah yang berbentuk ulasan.

Kajian literatur merupakan proses mencari, memilih, menilai, mensintesis dan melaporkan bukti klinis tentang pertanyaan atau topik tertentu. Ulasan artikel ditulis untuk meringkas detail penting dari karya penelitian terbaru dan menghubungkan dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan pada topik serupa (Agarwal, 2014). *Review* artikel dibagi menjadi dua kategori yaitu *narrative* dan *systematic review*. Ulasan *narrative* ditulis dalam format yang mudah dibaca, dan memungkinkan pertimbangan materi pelajaran yang sangat rinci dan komprehensif dilakukan pada topik yang dipilih (Gülpinar & Güçlü, 2013). Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan metode *Literatur Review*, sehingga dapat mempermudah pengembangan penelitian baru bagi masyarakat.

B. Permasalahan Penelitian

Berdasarkan uraian diatas, maka permasalahan dalam penelitian ini adalah apakah senyawa bioaktif dapat menghambat enzim *Main Protease* (Mpro) secara *virtual screening* dengan melalui kajian literatur?

C. Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah mengkaji software docking dan senyawa bioaktif yang berpotensi sebagai penghambat enzim *Main Protease* (Mpro) secara *virtual screening* melalui kajian literatur.

D. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai anti covid dengan senyawa bioaktif secara *virtual screening*.



DAFTAR PUSTAKA

- Abdelmohsen UR, Albohy A, Abdulrazik, B. S, Bayoumi SA. L, Malak LG, Khallaf ISA, Bringmann G & Farag SF. 2021. Natural *coumarins* as potential anti-SARS-CoV-2 agents supported by docking analysis. *RSC Advances*, **11**(28) : 16970–16979.
- Agarwal S. 2014. Writing a Review Article: For the Beginners in Research. *International Journal of Science and Research (IJSR)*, **3**(10) : 813-815
- Al-Karmalawy AA, Farid MM, Mostafa A, Ragheb AY, Mahmoud SH, Shehata M, Abo Shama NM, Gaballah M, Mostafa-Hedeab G & Marzouk MM. 2021. Naturally available flavonoid aglycones as potential antiviral drug candidates against SARS-CoV-2. *Molecules*, **26**(21) : 1–11.
- Arba, M. 2019. *Buku Ajar Farmasi Komputasi*. Penerbit Deepublish. Yogyakarta. 127-128.
- Arwansyah A, Ambarsari L & Sumaryada T I. 2014. Simulasi *Docking* Senyawa Kurkumin dan Analognya Sebagai Inhibitor Reseptor Androgen pada Kanker Prostat. *Current Biochemistry*, **1**(1) : 11–19.
- Bramantoro P. 2018. *Pengantar Metodologi Penelitian Bidang Kesehatan*. Penerbit Airlangga University Press. Surabaya. 46
- Cahyono EA. 2019. Literatur Review Panduan Penulisan dan Penyusunan. *Jurnal Keperawatan*, **1**(10) : 1-12.
- Chaturvedi M, Nagre K & Yadav J P. 2021. In silico approach for identification of natural compounds as potential COVID 19 main protease (Mpro) inhibitors. *VirusDisease*, **32**(2) : 325–329.
- Cherrak SA, Merzouk H, & Mokhtari-Soulimane N. 2020. Potential bioactive glycosylated flavonoids as SARS-CoV-2 main protease inhibitors: A molecular docking and simulation studies. *PLoS ONE*, **15**(10) : 2-11.
- El Gizawy HA, Boshra SA, Mostafa A, Mahmoud SH, Ismail MI, Alsfouk AA, Taher AT & Al-Karmalawy AA. 2021. *Pimenta dioica* (L.) merr. bioactive constituents exert anti-sars-cov-2 and anti-inflammatory activities: Molecular docking and dynamics, in vitro, and in vivo studies. *Molecules*, **26**(19) : 5884
- Fakih TM & Dewi ML. 2020. Identifikasi Protease Utama (Mpro) Sebagai Makromolekul Target Inhibitor Novel Coronavirus 2019 (SARS-SoV-2) Secara In Silico. *Jurnal Ilmiah Farmasi Farmasyifa*. **3**(2) : 84–91.
- Purwaniati & Asnawi A. 2020. Target Kerja Obat COVID-19 : Review. *Jurnal Farmagazine*. **7**(2) : 30–42.

- Firdayani F & Winarni Agustini T. 2019. Ekstraksi Senyawa Bioaktif sebagai Antioksidan Alami *Spirulina Platensis* Segar dengan Pelarut yang Berbeda. *Jurnal Pengolahan Hasil Perikanan Indonesia*. **18**(1) : 28–37.
- Garg S, Anand A, Lamba Y & Roy A. 2020. Molecular docking analysis of selected phytochemicals against SARS-CoV-2 Mpro receptor. *Vegetos*, **33**(4) : 766–781.
- Gembloux D & Biophysique CD. 2020. The hydrophobic effect in protein folding. *Review Literature And Arts Of The Americas*. **9**(4) : 535–540.
- Ghosh R, Chakraborty A, Biswas A & Chowdhuri, S. 2021. Evaluation of green tea polyphenols as novel corona virus (SARS CoV-2) main protease (Mpro) inhibitors—an in silico docking and molecular dynamics simulation study. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*. **39**(12) : 4362–4374.
- Giofr SV, Napoli E, Iraci N, Speciale A, Cimino F, Muscar C, Sofia M, Ruberto G & Saija A. 2020. Interaction of selected terpenoids with two SARS-CoV-2 key therapeutic targets: An in silico study through molecular docking and dynamics simulations. *Computers in Biology and Medicine*. **134**(3) : 1-11.
- Głowacki ED, Irimia-Vladu M, Bauer S & Sariciftci NS. 2013. Hydrogen-bonds in molecular solids—from biological systems to organic electronics. *Journal of Materials Chemistry B*, **1**(31) : 3742–3753.
- Gulpinar O & Guclu AG. 2013. How to write a review article . *Turkish Journal Of Urologi*. **39** (1) : 44–48.
- Gupta S, Singh AK, Kushwaha PP, Prajapati KS, Shuaib M, Senapati S & Kumar S. 2021. Identification of potential natural inhibitors of SARS-CoV2 main protease by molecular docking and simulation studies. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*. **39**(12) : 4334–4345.
- Halder P, Pal U, Paladhi P, Dutta S, Paul P, Pal S, Das D, Ganguly A, Dutta I, Mandal S, Ray A & Ghosh S. 2022. Evaluation of potency of the selected bioactive molecules from Indian medicinal plants with MPro of SARS-CoV-2 through in silico analysis. *Journal of Ayurveda and Integrative Medicine*. **3**(2) : 1-14.
- Halgren TA, Murphy RB, Friesner RA, Beard HS, Frye LL, Pollard WT & Banks JL. 2004. Glide: A New Approach for Rapid, Accurate Docking and Scoring. 2. Enrichment Factors in Database Screening. *Journal of Medicinal Chemistry*. **47**(7) : 1750–1759.
- Ibrahim MA, Abdelrahman AH, Hussien TA & Badr EAA. 2020. In silico drug discovery of major metabolites from spices as SARS-CoV-2 main protease inhibitors. *Computers in Biology and Medicine*. **126** (8) : 1-11.

- Imran M, Iqbal S, Hussain A, Uddin J, Shahzad M, Khaliq T, Ahmed AR, Mushtaq L, Muhammad Kashif & Mahmood K. 202. In silico screening, SAR and kinetic studies of naturally occurring flavonoids against SARS CoV-2 main protease. *Ann Oncol.* **3**(10) : 19–21.
- Jamiu AT, Aruwa CE, Abdulakeem IA, Ajao AA & Sabiu, S. 2020. Phytotherapeutic evidence against coronaviruses and prospects for COVID-19. *Pharmacognosy Journal.* **12**(6) : 1252–1267.
- Joshi T, Joshi T, Pundir H, Sharma P, Mathpal S & Chandra S. 2021. Predictive modeling by deep learning, virtual screening and molecular dynamics study of natural compounds against SARS-CoV-2 main protease. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics.* **39**(17) : 6728–6746.
- Kar P, Sharma NR, Singh B, Sen A & Roy A. 2021. Natural compounds from *Clerodendrum* spp. as possible therapeutic candidates against SARS-CoV-2: An in silico investigation. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics.* **39**(13) : 4774–4785.
- Kemendes RI. 2020. Kesiapan Kementerian Kesehatan RI Dalam Menghadapi Outbreak Novel Coronavirus. *Kemendes RI.* **29**(1) : 1–26.
- Khan J, Sakib SA, Mahmud S, Khan Z, Islam MN, Sakib MA, Emran T Bin & Simal-Gandara J. 2021. Identification of potential phytochemicals from *Citrus Limon* against main protease of SARS-CoV-2: molecular docking, molecular dynamic simulations and quantum computations. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics.* **19**(7) : 1–12.
- Khatami, F. 2020. Studi Molecular Docking Senyawa Diterpenoid Abieten Terhadap Enzim Protease Utama (Mpro) Virus Corona. *Natural Sciences.* **20**(8) : 1–12.
- Korb O, Stutzle T & Exner TE. 2009. Empirical scoring functions for advanced Protein-Ligand docking with PLANTS. *Journal of Chemical Information and Modeling.* **49**(1) : 84–96.
- Kramer B, Rarey M & Lengauer T .1999. Evaluation of the FlexX incremental construction algorithm for protein- ligand docking. *Proteins: Structure, Function and Genetics.* **37**(2) : 228–241.
- Kumar A, Mishra DC, Angadi UB, Yadav R, Rai A & Kumar D. 2021. Inhibition Potencies of Phytochemicals Derived from Sesame Against SARS-CoV-2 Main Protease: A Molecular Docking and Simulation Study. *Frontiers in Chemistry.* **9**(10) : 1–16.
- Kumar SB, Krishna S, Pradeep S, Mathews DE, Pattabiraman R, Murahari M & Murthy TPK. 2021. Screening of natural compounds from *Cyperus rotundus* Linn against SARS-CoV-2 main protease (Mpro): An integrated

- computational approach. *Computers in Biology and Medicine*. **134**(5) : 2-9.
- Kushwaha PP, Singh AK, Prajapati KS, Shuaib M, Gupta S & Kumar S. 2021. Phytochemicals present in Indian ginseng possess potential to inhibit SARS-CoV-2 virulence: A molecular docking and MD simulation study. *Microbial Pathogenesis*. **157**(3) : 1-11.
- Kusuma AT & Hadi D. 2019. Virtual screening natural compounds from plants as inhibitor of estrogen receptor alpha I (ESR1) skrining virtual senyawa bahan alam sebagai inhibitor estrogen receptor alpha I (ESR1). *Ijgst-Supp*. **1**(1) : 30-41.
- Li Y, Xie Z, Lin W, Cai W, Wen C, Guan Y, Mo X, Wang J, Wang Y, Peng P, Chen X, Hong W, Xiao G, Liu J, Zhang L, Hu F, Li F, Zhang F, Deng X & Li L. 2020. Efficacy and Safety of Lopinavir/Ritonavir or Arbidol in Adult Patients with Mild/Moderate COVID-19: An Exploratory Randomized Controlled Trial. *Med Clinical Advances*, **1**(1) : 105-113.
- Liliwana EA. 2021. Analisis in-silico penghambatan main protease (Mpro) Pada SARS-CoV-2 Oleh Senyawa Aktif The Hijau (*Camelia sinensis*). *Jurnal Farmagazine*. **7**(2) : 1-7.
- Lokhande K, Nawani NK, Venkateswara S & Pawar S. 2020. Biflavonoids from *Rhus succedanea* as probable natural inhibitors against SARS-CoV-2: a molecular docking and molecular dynamics approach. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*. **30**(11) : 1-13.
- Luan B, Huynh T, Cheng X, Lan G & Wang HR. 2020. Targeting Proteases for Treating COVID-19. *Journal of Proteome Research*. **19**(11) : 4316-4326.
- Marzali A. 2016. Menulis Kajian Literatur . *Jurnal Etnosia*. **1**(2) : 27-36.
- Mauldydia NB, Tallei TE, Ginting B, Idroes R, Illian DN & Faradilla M. 2022. Analysis of flavonoid compounds of Orange (*Citrus sp.*) peel as anti-main protease of SARS-CoV-2: A molecular docking study. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*. **951**(1) : 1-9.
- Meng XY. 2011. Molecular Docking: A Powerful Approach for Structure-Based Drug Discovery. Current Computer-Aided Drug Design. *Curr. Comput. Aid. Dru. Des*. **7**(2) : 146-157.
- Naiola E, Widhyastuti N. Semi Purifikasi Karakteristik Enzim Protease *Bacillus sp.* *Berk Penel Hayati*. **13**(5) : 51-56.
- Noviardi Harry F. 2015. Potensi Senyawa Bullatalisin Sebagai Inhibitor Protein Nukleotrien A4 Hidrolase Pada Kanker Kolon Secara In Silico. *Fitofarmaka*. **5**(2) : 65-73.

- Olson OT & AJ. 2013. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization and multithreading. *NIH Public Access*. **23**(1) : 1–7.
- Owis AI, El-Hawary MS, El Amir D, Aly OM, Abdelmohsen UR & Kamel MS. 2020. Molecular docking reveals the potential of *Salvadora persica* flavonoids to inhibit COVID-19 virus main protease. *RSC Advances*. **10**(33) : 19570–19575.
- Panikar S, Shoba G & Arun M. 2020. Essential oils as an effective alternative for the treatment of COVID-19: Molecular interaction analysis of protease (Mpro) with pharmacokinetics and toxicological properties. *Journal of Infection and Public Health*. **14**(12) : 1-11.
- Perdana AT & Permana AA. 2021. Molecular Docking Senyawa Potensial Anticovid-19 . *Jurnal Informatika*. **6**(30) : 159–166.
- Prabowo AY, Teti E & Indria P. 2014. Umbi gembili (*Dioscorea esculenta* L .) sebagai bahan pangan mengandung senyawa bioaktif : kajian pustaka. *Jurnal Pangan Dan Agroindustri*. **2**(3) : 129–135.
- Pratoko DK. 2012. Molecular Docking Senyawa Fitokimia *Piper Longum* (L.) Terhadap Reseptor Siklooksigenase-2 (Cox-2) Sebagai Antiinflamasi. *Chemistry Progress*. **5**(1) : 31–36.
- Purwaniati P. 2020. Molecular Docking Study on COVID-19 Drug Activity of N-(2-phenylethyl)methanesulfonamide Derivatives as Main Protease Inhibitor. *Ad-Dawaa' Journal of Pharmaceutical Sciences*. **3**(1) : 1–11.
- Ramadhan DSF, Fakhri TM & Arfan A. 2020. Activity Prediction of Bioactive Compounds Contained in *Etilingera elatior* Against the SARS-CoV-2 Main Protease: An In Silico Approach. *Borneo Journal of Pharmacy*. **3**(4) : 235–242.
- Rollando. (2017). Pengantar Kimia Medisinal. Penerbit CV. Seribu Bintang. Malang. 12-22.
- Rusdi MS. 2021. Farmakologi pada Corona Virus Disease (Covid-19). *Lambung Farmasi: Jurnal Ilmu Kefarmasian*. **103**(2) : 54–61.
- Seyed E, Riahi N & Nikzad H. 2020. The novel coronavirus Disease-2019 (COVID-19): Mechanism of action, detection and recent therapeutic strategies. *Virology*. **551**(9) : 2-9.
- Shah S, Chaple D, Arora S, Yende S, Mehta C & Nayak U. 2021. Prospecting for *Cressa cretica* to treat COVID-19 via in silico molecular docking models of the SARS-CoV-2. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*. **29**(5) : 1–10.

- Shivanika C, Deepak Kumar S, Ragunathan V, Tiwari P, Sumitha A & Brindha Devi P. 2022. Molecular docking, validation, dynamics simulations, and pharmacokinetic prediction of natural compounds against the SARS-CoV-2 main-protease. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*. **40**(2) : 585–611.
- Shree P, Mishra P, Selvaraj C, Singh SK, Chaube R, Garg N & Tripathi YB. 2022. Targeting COVID-19 (SARS-CoV-2) main protease through active phytochemicals of ayurvedic medicinal plants—*Withania somnifera* (Ashwagandha), *Tinospora cordifolia* (Giloy) and *Ocimum sanctum* (Tulsi)—a molecular docking study. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*. **40**(1) : 190–203.
- Susilo A, Rumende CM, Pitoyo CW, Santoso WD, Yulianti M, Sinto R, Singh G, Nainggolan L, Nelwan EJ, Khie L, Widhani A, Wijaya E, Wicaksana B, Maksum M, Annisa F, Jasirwan OM, Yuniastuti E, Penanganan T, New Cipto R. 2020. Coronavirus Disease 2019 : Tinjauan Literatur Terkini Coronavirus Disease 2019 : Review of Current Literatures. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*. **7**(1) : 45–67.
- Tallei TE, Tumilaar SG, Niode NJ, Fatimawali Kepel BJ, Idroes R, Effendi Y, Sakib SA & Emran TBin. 2020. Potential of Plant Bioactive Compounds as SARS-CoV-2 Main Protease (Mpro) and Spike (S) Glycoprotein Inhibitors: A Molecular Docking Study. *Scientifica*. **23**(12) : 1-18.
- Tambunan USF & Alamudi S. 2010. Designing cyclic peptide inhibitor of dengue virus NS3-NS2B protease by using molecular docking approach. *Bioinformation*. **5**(6) : 250–254.
- Tjahyanto Teddy, Eldy Clarissa & Jesica Karmenia LO. 2022. Aktivitas Antivirus Polifenol Sebagai Profilaksis Dan Terapi Potensial Dalam Penanganan Covid-19 . *Jurnal Health Sains*. **3**(2) : 311- 330.
- Vargas M, Servillo G & Einav S. 2020. Lopinavir/ritonavir for the treatment of SARS, MERS and COVID-19: a systematic review. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. **24**(16) : 8592–8605.
- Verma D, Mitra D, Paul M, Chaudhary P, Kamboj A, Thatoi H, Janmeda P, Jain D, Panneerselvam P, Shrivastav R, Pant K & Das Mohapatra PK. 2021. Potential inhibitors of SARS-CoV-2 (COVID 19) proteases PLpro and Mpro/3CLpro: molecular docking and simulation studies of three pertinent medicinal plant natural components. *Current Research in Pharmacology and Drug Discovery* **2**(4) : 1-23.
- Verma S, Patel CN & Chandra M. 2021. Identification of novel inhibitors of SARS-CoV-2 main protease (Mpro) from *Withania sp.* by molecular docking and molecular dynamics simulation. *Journal of Computational Chemistry*. **42**(26) : 1861–1872.

- Vijayakumar M, Janani B, Kannappan P, Renganathan S, Al-Ghamdi S, Alsaidan M, Abdelaziz MA, Peer Mohideen A, Shahid M & Ramesh T. 2022. 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*. **29**(1) : 18–29.
- Wahidah I, Athallah R, Hartono NFS, Rafqie MCA & Septiadi MA. 2020. Pandemi COVID-19: Analisis Perencanaan Pemerintah dan Masyarakat dalam Berbagai Upaya Pencegahan. *Jurnal Manajemen Dan Organisasi*. **11**(3) : 179–188.
- Wijaya RM, Hafidzhah MA, Kharisma VD, Ansori ANM & Parikesit AA. 2021. Covid-19 in silico drug with *zingiber officinale* natural product compound library targeting the mpro protein. *Makara Journal of Science*. **25**(3) : 162–171.
- Zackria AA, Pattabiraman R, Murthy TPK, Kumar SB, Mathew BB & Biju VG. 2021. Computational screening of natural compounds from *Salvia plebeia* R. Br. for inhibition of SARS-CoV-2 main protease. *Vegetos*. **17**(9) : 1-15.
- Zaki AA, Ashour A, Elhady SS, Darwish KM & Al-Karmalawy AA. 2021. Calendulaglycoside A showing potential activity against SARS-CoV-2 main protease: Molecular docking, molecular dynamics, and SAR studies. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*. **11**(3) : 1-19.