



**KAJIAN SENYAWA BIOAKTIF TERHADAP PENGHAMBATAN
RESEPTOR *RNA Dependent RNA Polimerase (RdRp)* SEBAGAI ANTI
COVID SECARA *Virtual Screening***

Skripsi

Untuk melengkapi syarat-syarat guna memperoleh gelar Sarjana Farmasi

Oleh:

ISMA SALSABILLA PUTRI

1704015317





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

Skripsi dengan judul

**KAJIAN SENYAWA BIOAKTIF TERHADAP PENGHAMBATAN RESEPTOR
RNA Dependent RNA Polimerase (RdRp) SEBAGAI ANTI COVID SECARA
*Virtual Screening***

Telah disusun dan dipertahankan di hadapan penguji oleh:
Isma Salsabilla Putri, NIM 1704015317

	Tanda Tangan	Tanggal
Wakil Dekan I Drs. apt. Inding Gusmayadi, M.Si.		<u>22/6/22</u>
Penguji I Dr. apt. Supandi, M.Si.		<u>30 Mei 2022</u>
Penguji II Hanifah Rahmi, M.Biomed.		<u>6 Juni 2022</u>
Pembimbing I Dr. apt. Hariyanti, M.Si.		<u>8 Juni 2022</u>
Pembimbing II Rizky Arcinthy Rachmania, M.Si.		<u>8 Juni 2022</u>
Mengetahui: Ketua Program Studi Dr. apt. Rini Prastiwi, M.Si		<u>8/6/2022</u>

Dinyatakan Lulus pada tanggal : 14 April 2022

**KAJIAN SENYAWA BIOAKTIF TERHADAP PENGHAMBATAN
RESEPTOR *RNA Dependent RNA Polimerase (RdRp)* SEBAGAI ANTI
COVID SECARA *Virtual Screening***

Isma Salsabilla Putri

1704015317

ABSTRAK

Sindrom pernapasan akut coronavirus-2 (SARS-COV-2) ialah virus yang menyebabkan pandemi penyakit COVID-19. *RNA Dependent RNA Polimerase (RdRp)* merupakan reseptor penting yang berfungsi mengkatalisis replikasi RNA pada SARS-COV-2, dan menjadi salah satu target yang menjanjikan dalam mengembangkan obat antivirus. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengumpulkan dan mengkaji senyawa bioaktif dari tumbuhan herbal terhadap reseptor *RNA Dependent RNA Polimerase (RdRp)* serta *software docking* yang digunakan untuk mendapatkan senyawa yang memiliki potensi sebagai anticovid secara *virtual screening* dengan menggunakan kajian literatur. Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan metode kajian literatur terhadap penelitian *molecular docking* dengan menggunakan berbagai macam *software*. Dari hasil studi literatur dapat disimpulkan bahwa *software* yang paling banyak digunakan dalam penelitian *molecular docking* ialah Autodock vina. Berdasarkan hasil *molecular docking* diperoleh senyawa Diosmetin-7-O-beta-D-apiofuranosida memiliki energi bebas ikatan terendah dengan nilai sebesar -10,4 kkal/mol dibandingkan dengan senyawa pembanding yaitu remdesivir (-4,7 kkal/mol sampai -7,9 kkal/mol).

Kata kunci : *RNA Dependent RNA Polimerase*, RdRp SARS-COV-2, senyawa bioaktif, *molecular docking*, kajian literatur

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur atas kehadiran Allah SWT yang telah memberikan banyak nikmat dan rahmat-Nya sehingga penulis mampu menyelesaikan skripsi yang berjudul **“KAJIAN SENYAWA BIOAKTIF TERHADAP PENGHAMBATAN RESEPTOR *RNA Dependent RNA Polymerase (RdRp)* SEBAGAI ANTICOVID SECARA *Virtual Screening*”** dengan baik. Penulisan skripsi ini dilakukan untuk memenuhi tugas akhir sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana Farmasi (S.Farm.) di Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. HAMKA, Program Studi Farmasi Fakultas Farmasi dan Sains. Dalam penyusunan skripsi ini juga tidak lepas dari dukungan, bimbingan serta saran yang membantu dari berbagai pihak. Sehingga pada kesempatan kali ini penulis ingin mengucapkan banyak terima kasih kepada :

1. Bapak Dr. apt. Hadi Sunaryo, M.Si. selaku Dekan Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA.
2. Bapak apt. Drs. Inding Gusmayadi, M.Si. selaku Wakil Dekan I Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA.
3. Ibu apt. Kori Yati, M.Farm. selaku Wakil Dekan II Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA.
4. Bapak apt. Kriana Effendi, M.Farm. selaku Wakil Dekan III Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA.
5. Bapak Anang Rohwiyono, M.Ag. selaku Wakil Dekan IV Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA.
6. Ibu Dr. apt. Rini Prastiwi, M.Si. selaku Ketua Program Studi Farmasi Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA.
7. Ibu apt. Rahmah Elfiyani, M.Farm. selaku dosen pembimbing akademik yang telah membimbing selama masa perkuliahan.
8. Ibu Dr. apt. Hariyanti, M.Si. selaku dosen pembimbing I yang telah banyak membimbing dan membantu selama proses penyusunan skripsi dan penelitian.

9. Ibu Rizky Arcintha Rachmania, M.Si. selaku dosen pembimbing II yang telah banyak membimbing dan membantu selama proses penyusunan skripsi dan penelitian.
10. Seluruh dosen dan sivitas Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA yang telah memberikan banyak ilmu selama masa perkuliahan.
11. Kedua orang tua penulis tercinta yang selalu memberikan do'a serta dukungan yang terbaik.
12. Kakak dan adik penulis yang banyak membantu serta memberikan do'a, dukungan, dan semangat selama penyusunan skripsi.
13. Kepada teman-teman penulis yang selalu memberikan semangat dan sebagai tempat berbagi cerita selama perkuliahan hingga saat ini.

Selama penyusunan tugas akhir ini penulis menyadari masih terdapat banyak kekurangan dalam berbagai hal. Oleh karena itu, besar harapan penulis kepada para pembaca untuk dapat memberikan saran sehingga dapat menjadi lebih baik kedepannya. Penulis juga berharap agar skripsi ini dapat memberikan manfaat kepada para pembacanya.

Jakarta, 22 Maret 2022

penulis

DAFTAR ISI

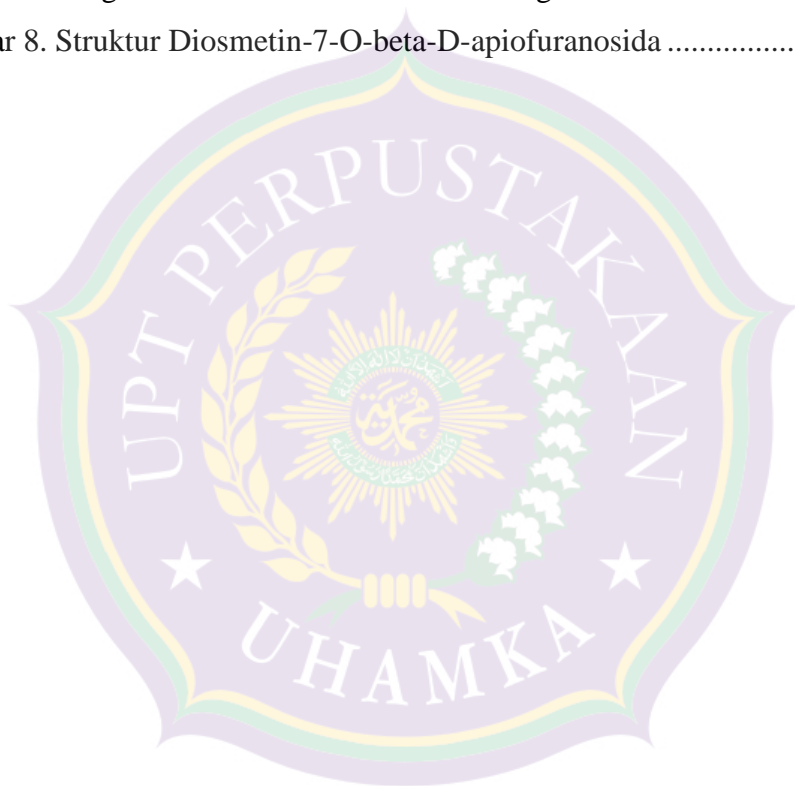
LEMBAR PENGESAHAN.....	ii
ABSTRAK	iii
KATA PENGANTAR.....	iv
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR GAMBAR.....	viii
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Permasalahan Penelitian	3
C. Tujuan Penelitian.....	3
D. Manfaat penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
A. Teori	4
1. Coronavirus Disease 19 (COVID-19)	4
2. Reseptor RNA Dependent RNA Polimerase (RdRp).....	6
3. Remdesivir	7
4. Senyawa Bioaktif	8
5. Molecular Docking	9
6. Fungsi Skoring.....	10
7. Algoritma	11
8. Interaksi Ikatan	12
9. Kajian Literatur	13
B. Kerangka Berfikir	14
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	16
A. Desain Penelitian	16
B. Waktu dan Tempat Penelitian	16
C. Populasi dan Sampel.....	16
D. Pengumpulan Data.....	17
E. Analisis Data	18
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	19
A. Informasi Literatur.....	19
B. Hasil dan Pembahasan	22

BAB V SIMPULAN DAN SARAN.....	42
A. Simpulan.....	42
B. Saran.....	42
DAFTAR PUSTAKA.....	43
LAMPIRAN	50



DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Mekanisme SARS-CoV-2.....	5
Gambar 2. Mekanisme replikasi RNA.....	7
Gambar 3. Struktur Remdesivir	8
Gambar 4. Diagram Prisma Alur Penyusunan literatur	17
Gambar 5. Diagram Presentase Kode PDB.....	23
Gambar 6. Diagram Presentase Senyawa Bioaktif	25
Gambar 7. Diagram Presentase Software Docking.....	25
Gambar 8. Struktur Diosmetin-7-O-beta-D-apiofuranosida	27



BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) adalah penyakit menular yang disebabkan oleh virus korona jenis baru yang belum pernah diidentifikasi sebelumnya pada manusia yang disebut dengan *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2020). Penyakit ini ditemukan pertama kali di Wuhan, China pada Desember 2019 dan hingga saat ini COVID-19 telah menyebar ke seluruh negara di dunia, salah satunya di Indonesia (Sanders *et al.*, 2020). Penularan SARS-CoV-2 merupakan penularan dari manusia ke manusia yang terjadi melalui droplet dan kontak dengan benda yang terkontaminasi. Orang dengan usia lanjut dan orang dengan penyakit bawaan memiliki resiko lebih tinggi untuk mengalami penyakit yang lebih parah serta dapat mengakibatkan kematian (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2020).

SARS-CoV-2 diklasifikasikan ke dalam genus betacoronavirus yang menyerupai virus SARS-CoV (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus*) dan MERS-CoV (*Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus*) (Wang *et al.*, 2020). Virus SARS-CoV-2 masuk ke dalam tubuh manusia melalui perlekatan virus dengan reseptor *Angiotensin Converting Enzyme 2* (ACE2) pada permukaan sel inang yang dibantu oleh protein spike. Tahap selanjutnya ialah virus masuk ke dalam sel inang dan melepaskan materi genetiknya. Kemudian terjadi proses translasi dan perbanyakan materi genetik. Perakitan partikel virus baru dilakukan oleh beberapa protein salah satunya ialah oleh *RNA Dependent RNA Polimerase* (RdRp) (Septiana, 2020). Pada virus corona, *RNA dependent RNA polymerase* (RdRp) merupakan enzim penting dalam siklus hidup virus yang berfungsi dalam mengkatalisis replikasi RNA dari template RNA. Oleh karena itu enzim *RNA Dependent RNA Polimerase* (RdRp) menjadi salah satu target terapi yang berpotensi dalam penghambatan virus SARS- CoV-2 (Lung *et al.*, 2020).

Hingga saat ini obat, vaksin, atau agen antiviral yang spesifik untuk mengobati dan mencegah infeksi SARS-COV-2 masih dikembangkan. Beberapa vaksin telah diproduksi dan digunakan dalam pengobatan COVID-19, diantaranya adalah Moderna, Pfizer, dan Sinovac (Ferdian *et al.*, 2021). Vaksin ini diketahui efektif mencegah penyakit COVID-19 berdasarkan bukti dari uji klinis. Vaksin membantu melindungi orang yang divaksinasi agar tidak mudah terpapar COVID-19 atau sakit parah akibat COVID-19, termasuk mengurangi risiko untuk rawat inap dan mengurangi risiko kematian (CDC, 2021). Walaupun vaksin telah terbukti efektifitasnya, namun pandemi COVID-19 masih terus berlangsung. Selain vaksin, usaha lain yang dapat dilakukan ialah dengan pencarian obat yang efektif dan spesifik terhadap SARS-COV-2 dalam menghambat ataupun membunuh virus tersebut (Ferdian *et al.*, 2021).

Salah satu penelitian yang banyak dipertimbangkan dalam pencarian obat antivirus untuk SARS-CoV-2 yang efektif ialah dengan meneliti senyawa bioaktif yang terdapat pada senyawa alam. Senyawa bioaktif ialah senyawa yang terdapat pada tumbuhan atau hewan yang memiliki banyak manfaat bagi manusia, diantaranya yaitu sebagai antibakteri, antiinflamasi, antikanker, antivirus, dan sebagainya (Firdiyani *et al.*, 2015). Senyawa bioaktif saat ini menjadi kajian yang menarik untuk diteliti karena manfaatnya sebagai obat di dalam dunia medis. Penelitian untuk mengungkap potensi senyawa bioaktif sebagai obat COVID-19 menjadi salah satu upaya yang dilakukan untuk melawan SARS-COV-2 selain dengan obat kimia yang digunakan untuk mengobati penyakit akibat virus lainnya (Ferdian *et al.*, 2021).

Virtual screening ialah metode komputasi yang digunakan dalam menemukan senyawa kandidat struktur desain obat dan pemodelan molekul melalui proses screening terhadap sebuah database senyawa kimia. *Virtual screening* digunakan untuk menyeleksi puluhan, ratusan, ribuan, atau bahkan jutaan senyawa secara komputasi untuk menemukan beberapa senyawa yang paling berpotensi dalam mengikat protein target tertentu (Juliana *et al.*, 2016). Salah satu metode komputasi ialah *molecular docking* yang digunakan untuk memprediksi ikatan suatu molekul dengan target protein, memprediksi afinitas dan aktivitas dari suatu molekul, serta melihat geometri tiga dimensi dari

senyawa yang terikat pada sisi aktif protein (Pratama *et al.*, 2017). Pendekatan desain obat berbantuan komputer dianggap menjanjikan dalam penemuan serta pengembangan obat karena memiliki kelebihan yang dapat menghemat biaya dan waktu yang dibutuhkan (Arba, 2019).

Beberapa penelitian *molecular docking* senyawa bahan alam terhadap reseptor *RNA Dependent RNA Polymerase* (RdRp) telah banyak dilakukan dan menunjukkan aktivitas penghambatan yang cukup baik ketika dibandingkan dengan obat antivirus yang saat ini digunakan. Berdasarkan uraian latar belakang di atas, maka peneliti tertarik untuk melakukan kajian literatur mengenai penelitian terhadap senyawa bioaktif dalam menghambat reseptor *RNA Dependent RNA Polymerase* (RdRp) secara *molecular docking* dan mendapatkan kandidat senyawa obat baru yang memiliki potensi sebagai anticovid. Kajian literatur sendiri adalah sebuah uraian deskripsi dari literatur yang relevan terhadap suatu bidang atau penelitian dan memberikan tinjauan mengenai suatu hal yang telah dibahas oleh peneliti ataupun penulis, berupa teori dan hipotesis yang mendukung, permasalahan penelitian yang diajukan atau ditanyakan, serta metodologi yang sesuai (Yusuf & Khasanah, 2019).

B. Permasalahan Penelitian

Berdasarkan latar belakang di atas maka permasalahan penelitian ini yaitu apakah senyawa bioaktif dapat menghambat reseptor *RNA Dependent RNA Polymerase* (RdRp) sebagai anticovid secara *virtual screening* dengan melalui kajian literatur?

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji senyawa bioaktif dan software *docking* yang potensial dalam menghambat reseptor *RNA Dependent RNA Polymerase* (RdRp) sebagai anticovid secara *virtual screening* melalui kajian literatur.

D. Manfaat penelitian

Manfaat dari penelitian ini yaitu untuk memberikan informasi mengenai anticovid dari senyawa bioaktif terhadap reseptor *RNA Dependent RNA Polymerase* (RdRp) secara *virtual screening*.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdul-jabar, R. A., & Al-fadal, S. A. L. I. M. (2020). In-Silico Study of the Inhibitory Effect of Some Flavonoids Compounds and their Derivatives on SARS- COV-2. *International Journal of Pharmaceutical Research*, 12(2), 2668–2686.
- Africa, J. G. G., Arturo, H. C. P., Bernardo, L. J. M., Kyle, J., Ching, A. R., Casandra, O., Cruz, E. De, Hernandez, J. B. E., Magsipoc, R. J. Y., Sales, C. T. C., Agbay, J. C. M., Neri, G. L. L., Quimque, M. T. J., & Macabeo, A. P. G. (2022). In Silico Triple Targeting of SARS-CoV-2 3CL pro , PL pro , and RdRp by Philippine Antitubercular Natural Products Libraries. *Philippine Journal of Science*, 151(1), 35–58.
- Alamri, M. A., Altharawi, A., Alabbas, A. B., Alossaimi, M. A., & Alqahtani, S. M. (2020). Structure-based virtual screening and molecular dynamics of phytochemicals derived from Saudi medicinal plants to identify potential COVID-19 therapeutics. *Arabian Journal of Chemistry*, 13(9), 7224–7234.
- Alanagreh, L., Alzoughool, F., & Atoum, M. (2020). The Human Coronavirus Disease COVID-19 : Its Origin , Characteristics , and Insights into Potential Drugs and Its Mechanisms. *Pathogens*, 9(331), 1–11.
- Allam, A. E., Amen, Y., Ashour, A., Assaf, H. K., Hassan, H. A., Abdel-rahman, I. M., Sayed, A. M., & Shimizu, K. (2021). In silico study of natural compounds from sesame against COVID-19 by targeting M pro , PL pro and RdRp. *Royal Society of Chemistry*, 11(36), 22398–22408.
- Amirian, E. S., & Levy, J. K. (2020). Current knowledge about the antivirals remdesivir (GS-5734) and GS-441524 as therapeutic options for coronaviruses. *One Health*, 9(9), 100128–100134.
- Arba, M. (2019). *Buku Ajar Farmasi Komputasi*. Yogyakarta: Penerbit deepublish.
- Ardra, P., Singh, P., VR, H., UV, B., Rafiq, M., & Rao, R. P. (2020). Potential Phytochemical Inhibitors of the Coronavirus RNA Dependent RNA Polymerase : A Molecular Docking Study. *Research Square*, 1(1), 1–16.
- Arifin, B., & Ibrahim, S. (2018). Struktur, Bioaktivitas dan Antioksidan Flavonoid. *Jurnal Zarah*, 6(1), 21–29.
- Balkrishna, A., Mittal, R., Sharma, G., & Arya, V. (2021). Computational insights of phytochemical-driven disruption of RNA- dependent RNA polymerase-mediated replication of coronavirus : a strategic treatment plan against coronavirus disease 2019. *New Microbes and New Infections*, 41, 100878–100887.
- CDC, C. F. D. C. and P. (2021). *COVID 19*. Diakses pada 10 Juni 2021 pukul 16.40. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/>,
- Dewi, K., & Riyandari, A. B. (2020). Potensi Tanaman Lokal sebagai Tanaman Obat dalam Menghambat Penyebaran COVID-19. *Jurnal Pharmascience*, 7(2), 112–128. <https://ppjp.ulm.ac.id/journal/index.php/pharmascience>
- Dey, D., Dey, N., Ghosh, S., Chandrasekaran, N., & Thomas, J. (2021). Potential combination therapy using twenty phytochemicals from twenty plants to prevent SARS- CoV-2 infection : An in silico Approach. *VirusDisease*, 32(1), 108–116.

- Duncan, A., Margetson, J., Roberts, J., Baron, T., & Buxani, N. (2021). Caribbean Plants as Source of Novel Inhibitors for Main Protease, NSP 15, and RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) of SARS-Cov-2. *Drug Designing*, 10(1), 1–9.
- El-aziz, N. M. A., Awad, O. M. E., Shehata, M. G., El-, S. A., Applications, T., & Arab, B. El. (2021). Inhibition of the SARS-CoV-2 RNA-Dependent RNA Polymerase by Natural Bioactive Compounds: Molecular Docking Analysis. *Egyptian Journal of Chemistry*, 64(4), 1989–2001.
- Elfiky, A. A. (2020). SARS-CoV-2 RNA dependent RNA polymerase (RdRp) targeting: an in silico perspective. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 39(9), 3204–3212.
- Falang, K. D., Poyi, C. O., & Kolawole, J. A. (2020). Inhibition of RNA-dependent RNA polymerase from SARSCoV-2 by compounds in Vangag herbal preparation: an in silico evaluation. *Journal of Pharmacy & Bioresources*, 17(2), 88–95.
- Ferdian, P. R., Elfirta, R. R., Zahrah, A., Ikhwan, N., Sutardi, D., & Ruhiat, G. (2021). Studi In Silico Senyawa Fenolik Madu sebagai Kandidat Inhibitor Mpro SARS-CoV-2. *Media Penelitian Dan Pengembangan Kesehatan*, 31(3), 213–232.
- Firdiyani, F., Agustini, T. W., & Ma'ruf, W. F. (2015). Ekstraksi Senyawa Bioaktif Sebagai Antioksidan Alami Spirulina platensis Segar Dengan Pelarut Yang Berbeda. *JPHPI*, 18(1), 28–37.
- Friesner, R. A., Banks, J. L., Murphy, R. B., Halgren, T. A., Klicic, J. J., Mainz, D. T., Repasky, M. P., Knoll, E. H., Shelley, M., Perry, J. K., Shaw, D. E., Francis, P., & Shenkin, P. S. (2004). Glide : A New Approach for Rapid , Accurate Docking and Scoring . 1 . Method and Assessment of Docking Accuracy. *Journal of Medicinal Chemistry*, 47(7), 1739–1749.
- Gagnon, J. K., Law, S. M., & Iii, C. L. B. (2017). Flexible CDOCKER: Development and application of a pseudo_explicit structure-based docking method within CHARMM. *Journal of Computational Chemistry*, 37(8), 753–762.
- Gao, Y., Yan, L., Huang, Y., Liu, F., Zhao, Y., Cao, L., Wang, T., Sun, Q., Ming, Z., Zhang, L., Ge, J., Zheng, L., Zhang, Y., Wang, H., Zhu, Y., Zhu, C., Hu, T., Hua, T., Zhang, B., Rao, Z. (2020). Structure of the RNA-dependent RNA polymerase from COVID-19 virus. *Science*, 368(6492), 779–782.
- Guaadaoui, A., Benaicha, S., & Elmajdoub, N. (2014). What is a bioactive compound? A combined definition for a preliminary consensus. *International Journal of Nutrition and Food Science*, 3(3), 174–179.
- Habibzadeh, S., & Zohalinezhad, M. E. (2022). Evaluation of the Inhibitory Activities of Ferula gummosa Bioactive Compounds against the Druggable Targets of SARS-CoV-2 : Molecular Docking Simulation. *Biointerface Research in Applied Chemistry*, 12(5), 6382–6392.
- Hernawati, S. (2017). *Metodologi Penelitian dalam Bidang Kesehatan Kuantitatif & Kualitatif*. Ponorogo: Forum Ilmiah Kesehatan (FORIKES).
- Hidayat, S., Cahyohartoto, A., Dewi, A. U., Mukminah, I. Al, & Sigalingging, O. S. (2021). Uji Aktivitas Senyawa Bahan Alam terhadap Enzim Mpro pada SARS-CoV-2 Secara In Silico. *Jurnal Farmasi Dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 8(3), 235–241.

- Indriani, E., & Rostinawati, T. (2020). Review Artikel : Struktur, Replikasi dan Inhibitor RNA Dependent RNA Polymerase Coronavirus. *Farmaka*, 18(2), 146–153.
- Jin, Y., Sun, J., Jeon, S., Lee, J., Kim, S., Rae, H., & Kwon, S. (2020). Lycorine, a non-nucleoside RNA dependent RNA polymerase inhibitor, as potential treatment for emerging coronavirus infections. *Phytomedicine*, 86(15), 153440–153447.
- Juliana, K., Amin, M., & Suarsini, E. (2016). Analisis Virtual Screening Senyawa Alami Anti Aging Kandidat Inhibitor Komplek Protein MMP1. Surakarta: *Seminar Nasional Pendidikan Biologi Dan Saintek*, 114–125.
- Kakodkar, P., Kaka, N., & Baig, M. (2020). A Comprehensive Literature Review on the Clinical Presentation, and Management of the Pandemic Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Cureus*, 12(4), 1–18.
- Kandeel, M., Kitade, Y., & Almubarak, A. (2020). Repurposing FDA-approved phytomedicines , natural products , antivirals and cell protectives against RNA-dependent RNA polymerase. *PeerJ*, 8(14), 1–17.
- Kar, P., Kumar, V., Vellingiri, B., Sen, A., Jaishee, N., Anandraj, A., Malhotra, H., Bhattacharyya, S., Kinoshita, M., Govindasamy, V., Roy, A., Naidoo, D., Subramaniam, M. D., Anandraj, A., Malhotra, H., Bhattacharyya, S., & Mukhopadhyay, S. (2020). Anisotine and amarogentin as promising inhibitory candidates against SARS-CoV-2 proteins: a computational investigation. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 38(2), 1–11.
- Kar, P., Sharma, N. R., Singh, B., Sen, A., Roy, A., Kar, P., Raj, N., Singh, B., Sen, A., & Roy, A. (2021). Natural compounds from Clerodendrum spp . as possible therapeutic candidates against SARS- CoV-2: An in silico investigation Natural compounds from Clerodendrum spp . as possible therapeutic candidates. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 39(13), 4774–4785.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2020). *Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Coronavirus Disease (COVID-19)*. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.
- Khan, A., Khan, M., Saleem, S., Babar, Z., Ali, A., Aziz, A., & Zain, K. (2020). Phylogenetic Analysis and Structural Perspectives of RNA - Dependent RNA - Polymerase Inhibition from SARs - CoV - 2 with Natural Products. *Interdisciplinary Sciences: Computational Life Sciences*, 12(3), 335–348.
- Kushwaha, P. P., Singh, A. K., Bansal, T., Yadav, A., Prajapati, K. S., Shuaib, M., & Kumar, S. (2021). Identification of Natural Inhibitors Against SARS-CoV-2 Drugable Targets Using Molecular Docking , Molecular Dynamics Simulation , and MM-PBSA Approach. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 11(730288), 1–17.
- Laksmiani, N. P. L., Larasanty, L. P. F., Santika, A. A. G. J., Prayoga, P. A. A., Dewi, A. A. I. K., & Dewi, N. P. A. K. (2020). Active Compounds Activity from the Medicinal Plants Against SARS-CoV-2 using in Silico Assay. *Biomedical & Pharmacology Journal*, 13(2), 873–881.
- Lung, J., Lin, Y. S., Yang, Y. H., Chou, Y. L., Shu, L. H., Cheng, Y. C., Liu, H. Te, & Wu, C. Y. (2020). The potential chemical structure of anti SARS-CoV-2 RNA dependent RNA polymerase. *Journal of Medical Virology*, 92(6), 1–5.

- Maulana, A. (2020). *Mengapa Virus Corona Bisa Bermutasi? Ini Penjelasannya*. <https://www.unpad.ac.id/2020/12/mengapa-virus-corona-bisa-bermutasi-ini-penjelasannya/>, diakses pada 23 Mei 2022 pukul 12.32
- Mir, S. A., Firoz, A., Alaidarous, M., Alshehri, B., Dukhyil, A. A. Bin, Banawas, S., Alsagaby, S. A., Alturaiki, W., Ahmad, G., Kashoo, F., & Abdel-hadi, A. M. (2022). Identification of SARS-CoV-2 RNA-dependent RNA polymerase inhibitors from the major phytochemicals of *Nigella sativa*: An in silico approach. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 29(1), 394–401.
- Mishra, G. P., Bhadane, R. N., Panigrahi, D., Amawi, H. A., Asbhy, C. R., & Tiwar, A. K. (2021). The interaction of the bioflavonoids with five SARS-CoV-2 proteins targets: An in silico study. *Computers in Biology and Medicine*, 134(104464), 1–10.
- Morris, G. M., Huey, R., & Olson, A. J. (2008). Using AutoDock for Ligand-Receptor Docking. *Current Protocols in Bioinformatics*, 8(14), 1–40.
- Nasution, N. H., Hidayah, A., Sari, K. M., Cahyati, W., Khoiriyah, M., Hasibuan, R. P., Lubis, A. A., & Siregar, A. Y. (2021). Gambaran Pengetahuan Masyarakat Tentang Pencegahan Covid-19 Kecamatan Padangsidempuan Batunadua. *Jurnal Kesehatan Ilmiah Indonesia*, 6(1), 107–114.
- Noviardi, H., & Fachrurrazie. (2015). Potensi Senyawa Bullatalisin Sebagai Inhibitor Protein Leukotrien A4 Hidrolase Pada Kanker Kolon Secara In Silico. *Fitofarmaka*, 5(2), 65–73.
- Nursamsiar, Mangande, M. M., Awaluddin, A., Nur, S., & Asnawi, A. (2020). In Silico Study of Aglycon Curculigoside A and Its Derivatives as α -Amilase Inhibitors. *Indonesian of Pharmaceutical Science and Technology*, 7(1), 29–37.
- Ogunyemi, O. M., Gyebi, G. A., Elfiky, A. A., Afolabi, S. O., Ogunro, O. B., Adegunloye, A. P., & Ibrahim, I. M. (2020). Alkaloids and flavonoids from African phytochemicals as potential inhibitors of SARS-Cov-2 RNA-dependent RNA polymerase: an in silico perspective. *Antiviral Chemistry and Chemotherapy*, 28(1), 1–15.
- Pagadala, N. S., Syed, K., & Tuszynski, J. (2017). Software for molecular docking: a review. *Biophysical Reviews*, 9(2), 91–102.
- Pandeya, K. B., Ganeshpurkar, A., & Mishra, M. K. (2020). Natural RNA Dependent RNA Polymerase Inhibitors: Molecular Docking Studies of Some Biologically Active Alkaloids of *Argemone mexicana*. *Medical Hypotheses*, 109905.
- Patil, S. M., Martiz, R. M., Ramu, R., Shirahatti, P. S., Prakash, A., S, J. C., & Ranganatha, V. L. (2021). In silico identification of novel benzophenone – coumarin derivatives as SARS- CoV-2 RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) inhibitors. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 39(1), 1–17.
- Poyi, C. O., Falang, K. D., & Kolawole, J. A. (2020). Phytochemical Compounds Present in COVI-MXG Herbal Preparation Inhibits RNA-Dependent RNA Polymerase from SARS-CoV-2: Virtual Screening. *Research Square*, 1(1), 1–14.
- Pratama, A. A., Rifai, Y., & Marzuki, A. (2017). Docking Molekuler Senyawa 5,5'- Dibromometilsesamin. *Majalah Farmasi Dan Farmakologi*, 21(3), 67–69.

- Rahimah, S. B., Dewi, M. K., & Muflihah, H. (2020). *COVID-19 dan Tatalaksana Farmakoterapi: KOPIDPEDIA*. Bandung: Pusat Penerbitan Universitas (P2U) Unisba.
- Rameshkumar, M. R., Indu, P., Arunagirinathan, N., Venkatadri, B., El-Serehy, H. A., & Ahmad, A. (2021). Computational selection of flavonoid compounds as inhibitors against SARS-CoV-2 main protease, RNA-dependent RNA polymerase and spike proteins: A molecular docking study. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 28(1), 448–458.
- Ridwan, M., Ulum, B., Muhammad, F., & Indragiri, U. I. (2021). Pentingnya Penerapan Literature Review pada Penelitian Ilmiah. *Jurnal Masohi*, 2(1), 42–51.
- Ruslin, Yana, N. R. A., & Leorita, M. (2020). Desain Turunan Senyawa Leonurine Sebagai Kandidat Obat AntiInflamasi. *Jurnal Farmasi Galenika*, 6(1), 181–191.
- Saeed, M., Saeed, A., & Alreshidi, M. (2021). Computational hunting of natural active compounds as an alternative for Remdesivir to target RNA-dependent polymerase. *Cellular and Molecular Biology*, 67(1), 45–49.
- Saha, S., Nandi, R., Vishwakarma, P., & Prakash, A. (2021). Discovering Potential RNA Dependent RNA Polymerase Inhibitors as Prospective Drugs Against COVID-19: An in silico Approach. *Frontiers in Pharmacology*, 12(634047), 1–13.
- Sanders, J. M., Monogue, M. L., Jodlowski, T. Z., & Cutrell, J. B. (2020). Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) A Review. *Clinical Review & Education*, 323(18), 1824–1836.
- Saputri, K. E., Fakhmi, N., Kusumaningtyas, E., Priyatama, D., & Santoso, B. (2016). Docking Molekular Potensi Anti Diabetes Melitus Tipe 2 Turunan Zerumbon Sebagai Inhibitor Aldosa Reduktase Dengan Autodock Vina. *Chemica et Natura Acta*, 4(1), 16–20.
- Sari, A. R., Rahman, F., Wulandari, A., Pujianti, N., Laily, N., Anhar, Y., Anggraini, L., Azmiyannoor, M., Ridwan, A. M., Ilham, F., & Muddin, I. (2020). Perilaku Pencegahan Covid-19 Ditinjau dari Karakteristik Individu dan Sikap Masyarakat. *Jurnal Penelitian Dan Pengembangan Kesehatan Masyarakat Indonesia*, 1(1), 32–37.
- Sari, I. W., Junaidin, & Pratiwi, D. (2020). Studi Molecular Docking Senyawa Flavonoid Herba Kumis Kucing (*Orthosiphon stamineus* B.) In α -Glukosidase Sebagai Antidiabetes Tipe 2. *Jurnal Farmagazine*, 7(2), 54–60.
- Selvaraj, J., Rekha, U. V., Jh, S. F., Sivabalan, V., Ponnulakshmi, R., Vishnupriya, V., Kullappan, M., Surapaneni, S., & Mohan, K. (2021). Molecular docking analysis of SARS-CoV-2 linked RNA dependent RNA polymerase (RdRp) with compounds from *Plectranthus amboinicus*. *Bioinformation*, 17(1), 167–170.
- Septiana, E. (2020). Prospek Senyawa Bahan Alam Sebagai Antivirus Dalam Menghambat SARS-CoV-2. *BioTrends*, 11(1), 30–38.
- Setiadi, A. P., Wibowo, Y. I., Halim, S. V., Brata, C., Presley, B., & Setiawan, E. (2020). Tata Laksana Terapi Pasien dengan COVID-19: Sebuah Kajian Naratif. *Indonesian Journal of Clinical Pharmacy*, 9(1), 70.
- Shaldam, M. A., Yahya, G., Mohamed, N. H., Abdel-daim, M. M., & Naggar, Y. Al. (2021). In silico screening of potent bioactive compounds from honeybee

- products against COVID-19 target enzymes. *Environmental Science and Pollution Research*, 28(30), 40507–40514.
- Sharaf, S. E. (2021). Biochemical computational therapeutic approach towards the discovery of natural product non-covalent inhibitors of SARS-CoV-2 RNA-dependent RNA polymerase. *Pharmacy & Pharmacology International Journal*, 9(4), 160–169.
- Silva, F. M. A. da, Silva, K. P. A., Oliveira, L. P. M. De, Costa, E. V, Koolen, H. H. F., Pinheiro, M. L. B., Souza, A. Q. L. De, & Souza, A. D. L. De. (2020). Flavonoid glycosides and their putative human metabolites as potential inhibitors of the SARS-CoV-2 main protease (Mpro) and RNA-dependent RNA polymerase (RdRp). *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 115, 1–8.
- Singh, Kumar, V., & 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*, 139(3), 104965–104970.
- Singh, S., Sk, F., Sonawane, A., Kar, P., & Sadhukhan, S. (2020). Plant-derived natural polyphenols as potential antiviral drugs against SARS-CoV-2 via RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) inhibition: an in-silico analysis. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 39(16), 6249–6264.
- Siswandono. (2016a). *Kimia Medisinal 1* (Edisi 2). Surabaya: Airlangga University Press.
- Siswandono. (2016b). *Kimia Medisinal 2* (Edisi 2). Surabaya: Airlangga University Press.
- Suharyani, I., Falya, Y., Hakim, A., Fajira, D., Sadira, N. A., & Astuti, S. (2021). Review Artikel: Potensi Senyawa Aktif Pada Tanaman Obat Untuk Penanganan Covid-19 Dengan Metode Molecular Docking. *Medical Sains*, 6(2), 115–121. <https://doi.org/10.37874/ms.v6i2.270>
- Susilo, A., Rumende, C. M., Pitoyo, C. W., Santoso, W. D., Yulianti, M., Herikurniawan, H., Sinto, R., Singh, G., Nainggolan, L., Nelwan, E. J., Chen, L. K., Widhani, A., Wijaya, E., Wicaksana, B., Maksum, M., Annisa, F., Jasirwan, C. O. M., & Yunihastuti, E. (2020). Coronavirus Disease 2019: Tinjauan Literatur Terkini. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*, 7(1), 45–67.
- Syahputra, G., Ambarsari, L., & Sumaryada, T. (2014). Simulasi Docking Kurkumin Enol, Bisdemetoksikurkumin dan Analognya Sebagai Inhibitor Enzim 12-Lipoksigenase. *Jurnal Biofisika*, 10(1), 55–67.
- Trott, O., & Olson, A. J. (2010). AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization and multithreading. *Journal of Computational Chemistry*, 31(2), 455–461.
- Wang, Z., Qiang, W., & Ke, H. (2020). *A Handbook of 2019-nCoV Pneumonia Control and Prevention*. Hubei Science and technology press.
- Wardiana, A. (2020). Diagnosis SARS-CoV-2: Peran Sistem Deteksi dan Ragam Metode Uji Dalam Menanggulangi Pandemi. *BioTrends*, 11(1), 21–29.
- Yuqui, F. M., Guerra, N. L., & Palacio, E. A. M. (2020). Targeting the 3CLpro and RdRp of SARS-CoV-2 with phytochemicals from medicinal plants of the Andean Region: molecular docking and molecular dynamics simulations Targeting the 3CLpro and RdRp of SARS-CoV-2 with phytochemicals and molecular dynamics simula. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 40(5), 2010–2023.
- Yusuf, S. A., & Khasanah, U. (2019). *Kajian Literatur dan Teori Sosial Dalam*

Penelitian. Yogyakarta: Penerbit Gawe Buku.

Zhu, W., Chen, C. Z., Gorshkov, K., Xu, M., Lo, D. C., & Zheng, W. (2020). RNA-Dependent RNA Polymerase as a Target for COVID-19 Drug Discovery. *SLAS Discovery*, 25(10), 1141–1151.

