



Review Artikel: Analisis Molecular Docking Senyawa yang Menghambat Pertumbuhan SARS-CoV-2

Diba Masyrohah¹, Lhidya Halizah Malik², Nadia Andriaini³, Nisa Alifia Zahra⁴,
Putri Wulanbirru⁵

^{1,2,3,4,5} Program Studi Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Singaperbangsa Karawang

Email : 1910631210065@student.unsika.ac.id¹, 1910631219974@student.unsika.ac.id²,

1910631210084@student.unsika.ac.id³, 1910631210048@student.unsika.ac.id⁴,

1910631210077@student.unsika.ac.id⁵

Abstrak

SARS-CoV-2 merupakan virus yang menyebabkan sindrom pernapasan akut berat yang dikenal sebagai COVID-19. Tingginya kemampuan mutasi pada virus mengakibatkan SARS-Cov-2 menghasilkan beberapa varian, varian yang menjadi perhatian karena kemampuan dalam penyebaran saat ini adalah varian delta dan omicron. Review artikel ini bertujuan untuk mengetahui beberapa turunan sebagai calon obat antivirus SARS-CoV-2 dengan menggunakan metode molecular docking. Artikel ini dibuat dengan metode studi literatur dari berbagai jurnal. Jurnal yang digunakan dalam artikel ini berjumlah total 15 jurnal. Jurnal-jurnal yang dipakai sebagai referensi review ini adalah jurnal yang diterbitkan tidak lebih dari 10 tahun yang lalu. Obat yang saat ini digunakan sebagai pedoman pengobatan termasuk azitromisin, remdesivir, oseltamivir, dan nelfinavir. Namun, agen-agen ini telah dilaporkan kekurangan, sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut untuk menemukan agen yang efektif dan efisien menekan COVID-19. Studi fitokimia terhadap zat alami sedang dilakukan untuk mencari bahan aktif yang mungkin memiliki efek antivirus terhadap SARS-CoV-2. Adapun Docking senyawa ke situs aktif protein lonjakan SARS-CoV-2, yang mengikat ke ACE2, menghasilkan empat senyawa paling potensial sebagai kandidat obat COVID-19. Senyawa dioscin dari golongan bahan tumbuhan sekunder, lalu quercetin, yang berasal dari berbagai spesies tanaman, berpotensi sebagai penghambat protein 3CLpro, PLpro, dan NSP3 SARS-CoV-2 novel inhibitor.

Kata kunci: SARS-CoV-2, molecular docking, desain obat

Abstract

SARS-CoV-2 is a virus that causes severe acute respiratory syndrome known as COVID-19. The high mutation ability of the virus resulted in SARS-Cov-2 producing several variants, the variants that are of concern because of their ability to spread at this time are the delta and omicron variants. This review article aims to find out several derivatives as candidates for SARS-CoV-2 antiviral drugs using the molecular docking method. This article was prepared using the method of studying literature from various journals. The journals used in this article total 15 journals. The journals used as references for this review are journals published no more than 10 years ago. Drugs currently used as treatment guidelines include azithromycin, remdesivir, oseltamivir, and nelfinavir. However, these agents have been reported to be lacking, so further research is needed to find agents that are effective and efficient in suppressing COVID-19. Phytochemical studies of natural substances are being carried out to look for active ingredients that may have antiviral effects against SARS-CoV-2. The docking of the compound to the active site of the SARS-CoV-2 spike protein, which binds to ACE2, produces the four most potential compounds as COVID-19 drug candidates. The compound dioscin from the secondary

plant material group, then quercetin, which comes from various plant species, has the potential to act as a protein inhibitor 3CLpro, PLpro, and the novel SARS-CoV-2 NSP3 inhibitor.

Keywords: SARS-CoV-2, molecular docking, compounds

PENDAHULUAN

Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) merupakan virus Corona penyebab sindrom pernapasan akut berat yang dikenal sebagai *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) (Syamsu *et al.*, 2021). SARS-CoV-2 merupakan virus golongan coronaviridae dari subgenus sarbecovirus yang dapat menginfeksi manusia serta beberapa spesies hewan. Pasien yang terinfeksi SARS-CoV-2 mengalami gejala ringan sampai berat bahkan tidak mengalami gejala sama sekali. Gejala akibat infeksi ini di antaranya: demam, batuk kering, dan sesak napas (Hidayat *et al.*, 2021). Penyakit ini dilaporkan muncul pertama kali di daerah Wuhan, China pada sekitar akhir tahun 2019 dan saat ini telah menyebar ke hampir seluruh negara di dunia, termasuk Indonesia (Syamsu *et al.*, 2021). Kasus pertama yang dilaporkan di Indonesia yaitu pada tanggal 2 Maret 2020, jumlah yang diperiksa sampai tanggal 25 Maret 2021 adalah 8.176.521 orang, dengan kasus terkonfirmasi 1.476.452 orang, sembuh 1.312.543 orang, dan meninggal positif 39.983 orang (Salamahu *et al.*, 2022).

Tingginya kemampuan mutasi pada virus mengakibatkan SARS-CoV-2 menghasilkan beberapa varian, varian yang menjadi perhatian karena kemampuan dalam penyebaran saati ini adalah varian delta dan omicron. Siklus hidup dari SARS-CoV-2 sudah banyak dilaporkan, sehingga dengan menggunakan informasi ini dapat digunakan untuk penanganan penderita covid 19. SARS-CoV-2 masuk kedalam sel inang melalui angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2), kemudian virus akan melakukan penggandaan materi genetik di dalam sitoplasma, sedangkan penggandaan protein struktural memanfaatkan adanya organel seperti retikulum endoplasma dan kompleks golgi pada sel inang (Mushlih *et al.*, 2022).

Obat-obatan yang saat ini dijadikan pedoman terapi diantaranya, azitromisin, remdesivir, oseltamivir, dan nelfinavir. Akan tetapi, obat-obatan tersebut dilaporkan memiliki permasalahan terkait kardiotoxicitas serta inkompatibilitas terhadap obat antituberkulosis sedangkan disfungsi jantung serta tuberkulosis merupakan komorbid dari COVID-19. Oleh karena itu, pemberian obat-obatan ini memiliki risiko tinggi jika diberikan pada pasien dengan komorbid disfungsi jantung dan tuberkulosis. Akibatnya, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menemukan senyawa aktif agar angka infeksi SARS-CoV-2 penyebab COVID-19 ini dapat diturunkan secara efektif dan efisien. Dalam hal pencarian senyawa aktif yang berpotensi sebagai antivirus SARS-CoV-2, studi fitokimia terhadap senyawa-senyawa bahan alam terus dilakukan (Hidayat *et al.*, 2021).

Beberapa senyawa bahan alam dari seluruh dunia seperti fentermin, luteolin-7-galaktosida, asam maslinat, asam glizirizinat, plantarisin, terpineol, guaicol, linalool, skutelarin-7-galaktosida, dan galokatekin telah diketahui memiliki aktivitas terhadap protein ACE-2 pada manusia yang merupakan tempat masuk SARS-CoV-2 pada sel epitel nasofaring manusia. Kesepuluh senyawa tersebut memiliki potensi afinitas pada protein yang terdapat pada sel inang. Oleh karena itu, penemuan potensi kesepuluh senyawa tersebut terhadap tubuh SARS-CoV-2 perlu diketahui untuk memunculkan potensi terapi multitarget dari kesepuluh senyawa tersebut. Penelaahan potensi multitarget senyawa uji dilakukan untuk meningkatkan potensi aktivitas senyawa dalam mengeliminasi COVID-19 untuk meningkatkan efektivitas terapi COVID-19 (Hidayat *et al.*, 2021).

Salah satu cara untuk menemukan kandidat obat adalah dengan menggunakan *in silico* atau teknologi pemodelan senyawa yang terkait dengan protein target. Metode pemodelan sendiri merupakan metode yang menggunakan program tertentu untuk mendekati kondisi atau situasi nyata dengan simulasi komputer, tujuannya untuk meningkatkan efisiensi proses simulasi dan perhitungan dalam desain obat. Istilah *in silico*, yang mirip dengan *in vitro* dan *in vivo*, mengacu pada penggunaan informatika dalam penelitian penemuan obat, karena diketahui sangat memakan waktu dan mahal, sehingga tren pemodelan molekul (desain obat)

menggunakan *in silico* telah banyak dikembangkan saat ini untuk memprediksi kandidat obat (Shofi, 2021). Review artikel ini bertujuan untuk mengetahui beberapa turunan sebagai calon obat antivirus SARS-CoV-2 dengan studi *in silico* menggunakan metode *molecular docking*.

METODE

Artikel ini dibuat dengan metode studi literatur dari berbagai jurnal. Jurnal yang digunakan dalam artikel ini berjumlah total 15 jurnal yang berkaitan dengan senyawa yang memiliki potensi antivirus yang baik untuk dijadikan kandidat senyawa antivirus yang efektif untuk virus Covid-19. Jurnal-jurnal yang dipakai sebagai referensi *review* ini adalah jurnal yang diterbitkan tidak lebih dari 10 tahun yang lalu.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Tabel Hasil

Sitasi Jurnal	Judul	Hasil Penelitian
(Nasyanka <i>et al.</i> , 2022)	Studi <i>in silico</i> : Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas Antivirus SARS-COV-2 Pada Senyawa Turunan N-4-benzoil-N'-(4-fluorofenil) tiourea	dari hasil penelitian didapatkan bahwa semua senyawa turunan yang dijadikan objek penelitian memiliki nilai total energi yang lebih kecil daripada ligan awal yang terdapat pada reseptor main protease virus. Semakin kecil energi ikatan akan memudahkan interaksi antara ligan yang diuji dan reseptor, hal ini akan membuat semakin besar afinitasnya. dari hasil penelitian tersebut dapat disimpulkan bahwa 8 senyawa turunan N-4-benzoil-N'-(4-fluorofenil) tiourea memiliki potensi antivirus yang lebih baik daripada senyawa ligan awal.
(Hidayat <i>et al.</i> , 2021)	Uji Aktivitas Senyawa Bahan Alam terhadap Enzim Mpro pada SARS-CoV-2 Secara <i>In Silico</i>	dari penelitian ini dapat disimpulkan, setelah dilakukannya simulasi uji <i>in silico</i> 10 senyawa bahan alam yang digunakan terhadap enzim Mpro ditemukan bahwa asam maslinat adalah senyawa yang memiliki potensi paling besar dari 10 senyawa bahan alam yang diuji. senyawa tersebut memiliki nilai energi bebas sebesar -8,73 kkal/mol dan nilai konstanta hambat 0,40 μ M. hal ini dapat diartikan senyawa asam maslinat memiliki potensi ikatan dan farmakologis yang baik terhadap enzim Mpro pada SARS-COV-2. dengan demikian asam maslinat dikatakan dapat menghambat enzim Mpro sehingga menghambat kerja virus.
(Shofi, 2021)	Analisis Senyawa α -spinasterol Pada Biji Trembesi (<i>Samanea</i>	dari hasil penelitian didapatkan untuk senyawa uji α -spinasterol nilai total energi bebas ikatan senyawa adalah (ΔG) sebesar -8.4 kkal/mol,

	<i>saman</i> (jacq.) Merr) Terhadap Penghambatan 3C-like Protease SARS-CoV-2 Melalui Uji <i>In Silico</i>	lebih kecil daripada senyawa antivirus pembandingnya yaitu lopinavir sebesar -8.2 kkal/mol. residu asam amino yang didapatkan dari senyawa uji adalah Asn203, Gly109, Pro108, Gln107, Gln110, Pro293, dan Leu202. karena energi bebas ikatan senyawa α -spinasterol yang kecil dan berdasarkan hukum Lipinski rule of five pada uji sifat fisika kimia senyawa dinyatakan aman sebagai kandidat senyawa obat baru untuk antivirus SARS-CoV-2.
(Fachrurrazie <i>et al.</i> , 2022)	Pendekatan secara <i>in silico</i> senyawa inhibitor ACE2 dari Senyawaan Ekstrak Asparagus Sebagai Kandidat Obat SARS-CoV-2	hasil dari docking 115 senyawa uji pada tapak aktif spikes protein SARS-CoV-2 yang berikatan dengan ACE2 didapatkan bahwa kandidat senyawa yang potensinya paling besar untuk menjadi senyawa obat untuk SARS-CoV-2 adalah senyawa dioscin dengan total nilai energi bebasnya adalah sebesar ΔG -7,5 kkal/mol.
(Aryanti & Susilo, 2022)	Aktivitas Quercetin sebagai Penghambat Sar-CoV-2 Kajian <i>Molekular Docking</i> pada 3CLpro, PLpro, dan NSP3	hasil dari penelitian ini adalah nilai energi bebas ikatan quercetin kecil dan dapat dikatakan nilai Afinitas docking quercetin terhadap protein target pada SARS-CoV-2 3CLpro, PLpro dan NSP3 dengan nilai masing-masing RMSD: 70,3590; -79,1524, dan -87,3134 memenuhi syarat kurang dari 2 Å. Hal ini berarti senyawa quercetin memiliki potensi yang besar untuk menjadi kandidat antivirus yang efektif untuk SARS-CoV-2.
(Rena <i>et al.</i> , 2022)	Analisis <i>Molecular Docking</i> Senyawa <i>Garcinia mangostana</i> L. Sebagai Kandidat Anti SARS-CoV-2	dari penelitian ini dapat didapatkan hasil berupa Beta-mangostin memiliki potensi yang lebih besar dari pada dua ligan uji lainnya dikarenakan energi bebas ikatannya yang lebih kecil yaitu sebesar -7,8 kkal/mol. selain itu didapatkan hasil dari parameter lain yaitu konstanta inhibisi dengan nilai $v_{ki} = 1,91 \mu M$.
(Manalu, 2021)	<i>Molecular Docking</i> Senyawa Aktif Buah Dan Daun Jambu Biji (<i>Psidium Guajava</i> L.) Terhadap Main Protease Pada SARS-CoV-2	hasil dari penelitian ini adalah 3 ligan uji yang berasal dari senyawa dari jambu biji Hyperin, Kuersetin dan Kaempferol memberikan docking scores yang terbaik masih lebih tinggi nilai energi bebas ikatannya dibandingkan

		dengan ligan native dari proteinnya. nilai energi bebas ikatannya berurutan adalah -92.231, -92.399, 92.012. karena hal tersebut maka dapat dinilai bahwa senyawa tersebut masih belum memiliki potensi untuk menjadi antivirus untuk SARS-CoV-2
(Ami Fini Faqiha <i>et al.</i> , 2022)	Potensi Senyawa Nitazoxanide dan Arbidol sebagai Antivirus SARS-CoV-2 terhadap Reseptor NSP5 (7BQY dan 2GZ7) dan ACE2 (3D0G dan 1R4L)	hasil dari penelitian ini adalah didapatkan interaksi yang terjadi antara ligan uji Nitazoxanide dan reseptor 2GZ7 serta ligan uji lainnya Arbidol pada reseptor 3D0G dan 1R4L menunjukkan perbedaan dengan senyawa pembandingnya yaitu lopinavir dan chloroquine dengan nilai $p < 0,05$. dapat disimpulkan bahwa kedua ligan yang diujikan memiliki potensi antivirus pada SARS-CoV-2 daripada pembandingnya.
(Rizarullah & Thahara, 2021)	Pendekatan <i>In Silico</i> Potensi Penghambat Aktivitas Protein <i>Main Protease</i> (Mpro) SARS-Cov-2 Dari Tiga Senyawa Tanaman Obat Jahe Merah	dari penelitian ini didapatkan hasil nilai energi bebas ikatan (ΔG) sebesar masing-masing Ligan uji 1 (-5.5 kkal/mol), Ligan uji 2 (-6.0 kkal/mol), dan Ligan uji 3 (- 5.6 kkal/mol). dapat disimpulkan bahwa nilai energi bebas ikatan ketiga ligan yang berasal dari senyawa aktif tanaman obat jahe merah bernilai kecil sehingga berpotensi untuk menjadi antivirus yang efektif untuk SARS-CoV-2.
(Mushlih <i>et al.</i> , 2022)	Analisis Potensi <i>Phyllanthus niruri</i> sebagai antivirus SARS-CoV-2: varian Omicron dan delta secara <i>in silico</i>	dari hasil penelitian dijelaskan bahwa ada 5 senyawa uji yaitu Hypophyllanthin, Hinokinin, 4-Methoxynorsecurinine, Nirtetralin, & Lintetralin. dimana masing-masing memiliki potensi masing-masing. pertama untuk senyawa Nirtetralin & 4-Methoxynorsecurinine, kedua senyawa tersebut mampu untuk membuat konformasi penempelan RBD-ACE2 pada Varian Omicron berubah. kedua untuk senyawa Hypophyllanthin mampu untuk membuat perubahan pada konformasi penempelan RBD-ACE2 pada SARS-CoV-2 varian delta. Sedangkan senyawa Hinokinin, 4-Methoxynorsecurinine, & Nirtetralin pada penelitian lain disebutkan dapat membuat perubahan konformasi pada penempelan RBD-ACE2 SARS-CoV-2 varian awal.

(Prasetio <i>et al.</i> , 2021)	Molecular Docking terhadap Senyawa Isoeuletherin dan Isoeuletherol sebagai Penghambat Pertumbuhan SARS-CoV-2	dari hasil penelitian dijelaskan bahwa senyawa isoeuletherin memiliki interaksi ikatan van der Waals, ikatan hidrogen dan interaksi Alkyl/Pi Alkyl sedangkan isoeuletherol memiliki ikatan Hidrogen dan interaksi Alkyl/Pi Alkyl dan diperoleh hasil interaksi asam amino residu yang bekerja pada sisi aktif main protease SARS-CoV-2 memiliki nilai binding affinity yang lebih rendah dari remdesivir, maka senyawa isoeuletherin dan isoeuletherol memiliki hasil yang lebih rendah sebagai penghambat COVID-19
(Arifin & Febriansah, 2022)	Uji <i>molecular docking</i> dan bioinformatika terhadap meniran (<i>Phyllanthus niruri</i> L.) sebagai antivirus SARS-CoV-2 dan antikanker serviks	dari hasil penelitian dijelaskan bahwa senyawa corilagin pada meniran (<i>Phyllanthus niruri</i> L.) memiliki degree score yang tinggi dibandingkan dengan senyawa pembanding obat paclitaxel dan molnupiravir sehingga senyawa corilagin berpotensi untuk dikembangkan sebagai agen antivirus SARS-CoV-2

Virus corona merupakan virus RNA dengan ukuran partikel 60-140nm yang menyediakan messenger RNA (mRNA) sehingga dapat membantu proses translasi dari proses replikasi/transkripsi. Mekanisme virulensi virus corona berkaitan dengan protein struktural dan nonstruktural. Gen yang berperan dalam proses replikasi/transkripsi ini mencakup 2/3 dari rangkaian RNA 5'-end dan dua Open Reading Frame (ORF) yang saling tumpang tindih. RNA Dependedent RNA polymerase (RdRp) merupakan enzim penting yang membantu sintesis RNA dalam mengkatalisis perkembangan RNA template-dependent dari ikatan fosfodiester. Proses replikasi genomik oleh infeksi virus RNA dikontrol oleh RdRp. Oleh karena itu, RdRp sangat penting untuk menjadi target terapi pada penyakit yang disebabkan oleh virus RNA, termasuk SARS-CoV-2 (Rezkitia *et al.*, 2022).

Perancangan obat merupakan upaya untuk mengembangkan obat yang sudah ada. Desain obat sering digambarkan sebagai proses pengembangan sistematis yang bertujuan untuk mengembangkan lebih lanjut obat yang sudah ada. Kegiatan ini bertujuan untuk memperoleh obat baru dengan aktivitas yang lebih baik dan untuk mengurangi atau menghilangkan efek samping yang ada melalui metode rekayasa molekuler. Kegiatan tersebut terdiri dari mensintesis serangkaian turunan senyawa induk, mengidentifikasi strukturnya dan menguji aktivitas biologisnya. Salah satu metode untuk pencarian kandidat obat baru yaitu dengan menggunakan teknik *molecular docking* menggunakan metode *in silico*. Metode ini bisa dipakai untuk memprediksi interaksi reseptor target dengan senyawa uji. Sangat penting dilakukan uji coba kandidat senyawa anticovid-19 untuk formulasi kandidat obat pencegahan penularan virus penyebab Covid-19 (Shofi, 2021).

Berdasarkan pencarian hasil literature review yang dilakukan, bahwa Senyawa Turunan N-4-benzoil-N'-(4-fluorofenil) tiourea ini Perawatan khusus untuk virus SARS-CoV-2 masih dalam pengembangan di beberapa negara di dunia. Salah satu target molekuler yang diyakini spesifik untuk SARS-CoV-2 adalah 3CLpro atau, protease utama virus COVID-19. Berdasarkan tujuan kerja tersebut, terdapat kesamaan antara turunan

N--benzoil-N'-(fluorofenil) tiourea dan penghambatnya. Penelitian ini bertujuan untuk mengembangkan kandidat obat turunan N--benzoyl-N'-(fluorophenyl) thiourea yang dapat menghambat protein virus SARS-CoV-2 menggunakan metode *in silico* HKSA (Nasyanka *et al.*, 2022).

Kemudian studi menyatakan Senyawa Bahan Alam terhadap Enzim Mpro pada SARS-CoV-2 Secara *In Silico* ini Obat yang saat ini digunakan sebagai pedoman pengobatan termasuk azitromisin, remdesivir, oseltamivir, dan nelfinavir. Namun, agen-agen ini telah dilaporkan kekurangan, sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut untuk menemukan agen yang efektif dan efisien menekan COVID-19. Studi fitokimia terhadap zat alami sedang dilakukan untuk mencari bahan aktif yang mungkin memiliki efek antivirus terhadap SARS-CoV-2. Senyawa phentermine, luteolin-7-galactoside, maslinic acid, glycolic acid, plantaricin, terpineol, guaiol, linalool, scutellarin-7-galactoside, dan galocatechin menghambat tempat masuknya sel yaitu protein ACE-2. SARS-CoV-2 pada sel epitel sistem pernapasan manusia (Rizarullah & Thahara, 2021).

Berdasarkan studi docking molekuler biji Trembesi α -spinasterol ke reseptor 6M2N, menghasilkan energi bebas pengikatan (ΔG) sebesar -8, kkal/mol, perbandingannya kurang dari sebagai senyawa lopinavir. (-8,2 kkal/mol). Residu asam amino α -spinasterol adalah Asn203, Gly109, Pro108, Gln107, Gln110, Pro293, dan Leu202, dan senyawa adalah SARS-CoV-2. Meskipun berdasarkan UU dari Lipinski Rule of Five, senyawa alpha-spinasterol memenuhi persyaratan bahkan ketika digunakan sebagai senyawa obat kandidat dengan meningkatkan permeabilitasnya sehingga dapat digunakan sebagai alternatif peningkatan lopinavir (Shofi, 2021).

Adapun Docking 115 senyawa ke situs aktif protein lonjakan SARS-CoV-2, yang mengikat ke ACE2, menghasilkan empat senyawa paling potensial sebagai kandidat obat COVID-19 dalam formulasi inhalasi oral. Senyawa dioscin dari golongan bahan tumbuhan sekunder memiliki nilai ΔG sebesar -7,5 kkal/mol. selanjutnya Quercetin, yang berasal dari berbagai spesies tanaman, berpotensi sebagai penghambat protein 3CLpro, PLpro, dan NSP3 SARS-CoV-2 novel inhibitor, spektrum luas, toksisitas rendah mendesak diperlukan untuk pengembangan quercetin memerlukan pengujian lebih lanjut dengan studi *in vitro* dan *in vivo* (Aryanti & Susilo, 2022).

Skor docking untuk senyawa terbaik yang dimiliki jambu biji berturut-turut adalah -92.231, -92.399, dan 92.012 untuk Hyperin, Quercetin, dan Kaempferol. Tiga senyawa tidak memiliki interaksi yang lebih baik daripada ligan komparatif dan asli untuk SARS-CoV-2, dan karenanya tidak memiliki potensi anti-Covid. Berdasarkan hasil penelitian yang ditinjau, pemberian favipiravir atau Avigan sebagai agen antivirus dalam pengobatan pasien Covid-19 mengurangi viral load lebih cepat dan meningkatkan hasil klinis pada pasien selama 7 hari pengobatan dengan. Dapat disimpulkan bahwa dapat ditingkatkan. Ini memperpendek lama tinggal. Para peneliti merekomendasikan. penelitian lebih lanjut tentang variasi dosis favipiravir untuk menemukan. hasil terbaik dalam mengurangi angka kematian pada pasien Covid-19 (Shofi, 2021).

SIMPULAN

Adapun metode *molecular docking* senyawa ke situs aktif protein SARS-CoV-2, yang mengikat ke ACE2, menghasilkan empat senyawa paling potensial sebagai kandidat obat COVID-19 dalam formulasi inhalasi oral. Senyawa dioscin dari golongan bahan tumbuhan sekunder memiliki nilai ΔG sebesar -7,5 kkal/mol. Selanjutnya Quercetin, yang berasal dari berbagai spesies tanaman, berpotensi sebagai penghambat protein 3CLpro, PLpro, dan NSP3 SARS-CoV-2 novel inhibitor, spektrum luas, toksisitas rendah mendesak diperlukan untuk pengembangan quercetin memerlukan pengujian lebih lanjut dengan studi *in vitro* dan *in vivo*.

DAFTAR PUSTAKA

- Ami Fini Faqiha, Indrawijaya, Y. Y. A., Suryadinata, A., Amiruddin, M., & Mutiah, R. (2022). Potensi Senyawa Nitazoxanide dan Arbidol sebagai Antivirus SARS-CoV-2 terhadap Reseptor NSP5 (7BQY dan 2GZ7) dan ACE2 (3DOG dan 1R4L). *Journal of Food and Pharmaceutical Sciences*, 5(1), 570–583. <https://doi.org/10.22146/jfps.3393>
- Arifin, N. H., & Febriansah, R. (2022). Uji molecular docking dan bioinformatika terhadap meniran (*Phyllanthus niruri* L.) sebagai antivirus SARS-CoV-2 dan antikanker serviks. *E-Journal Menara Perkebunan*, 90(1), 11–22. <https://doi.org/10.22302/iribb.jur.mp.v90i1.477>
- Aryanti, I. F. A., & Susilo, J. (2022). Aktivitas Quercetin sebagai Penghambat Sar-Cov2 Kajian Molekular Docking pada 3CLpro, PLpro, DAN NSP3. *Indonesian Journal of Pharmacy and Natural Product*, 5(2), 97–107.
- Fachrurrazie, F., Cahyotomo, A., Untung, J., Panglipur, H. S., Solihat, I., Tirta, A. P., & Wulanawati, A. (2022). Pendekatan secara in silico senyawa inhibitor ACE2 dari Senyawaan Ekstrak Asparagus Sebagai Kandidat Obat SARS-CoV-2. *Warta Akab*, 46(1), 28–34. <https://doi.org/10.55075/wa.v46i1.83>
- 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. <https://doi.org/10.20473/jfiki.v8i32021.235-241>
- Manalu, R. T. (2021). Molecular docking senyawa aktif buah dan daun jambu biji (*Psidium guajava* L.) terhadap main protease pada SARS-CoV-2. *Forte Jurnal*, 1(2), 9–16. www.ojs.unhaj.ac.id/index.php/fj
- Mushlih, M., Aliviameita, A., & Firmansyah, N. (2022). Analisis Potensi *Phyllanthus niruri* sebagai antivirus Sars Cov 2 : varian Omicron dan delta secara insilico. *Procedia of Sciences and Humanities*, 1184–1191.
- Nasyanka, A. L., Ratnasari, D., Na'imah, J., & Kesuma, D. (2022). Studi in silico: Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas Antivirus SARS-COV2 Pada Senyawa Turunan N-4-benzoil-N'-(4-fluorofenil) tiourea. *Journal Syifa Sciences & Clinical Research*, 4(2), 509–516. <http://repository.ubaya.ac.id/42027/>
- Prasetio, N. F., Kepel, B. J., Bodhi, W., Fatimawali, ., Manampiring, A., & Budiarmo, F. (2021). Molecular Docking terhadap Senyawa Isoeuletherin dan Isoeuletherol sebagai Penghambat Pertumbuhan SARS-CoV-2. *Jurnal E-Biomedik*, 9(1), 101–106. <https://doi.org/10.35790/ebm.v9i1.31809>
- Rena, S. R., Nurhidayah, N., & Rustan, R. (2022). Analisis Molecular Docking Senyawa Garcinia Mangostana L Sebagai Kandidat Anti SARS-CoV-2. *Jurnal Fisika Unand*, 11(1), 82–88. <https://doi.org/10.25077/jfu.11.1.82-88.2022>
- Rezkita, B. E., Irving, S., Pribadi, R. R., & Simadibrata, M. (2022). Efektivitas Efikasi Pemberian Antivirus Favipiravir pada Pasien Covid-19: Evidence Based Case Report. *KELUWIH: Jurnal Kesehatan Dan Kedokteran*, 3(2), 100–107. <https://doi.org/10.24123/kesdok.v3i2.4786>
- Rizarullah, & Thahara, C. A. (2021). PENDEKATAN IN SILICO POTENSI PENGHAMBAT AKTIVITAS PROTEIN MAIN PROTEASE (Mpro) SARS-CoV- 2 DARI TIGA. *Jurnal Sains Riset (JSR)*, 11, 798–807.
- Salamahu, B. B. M., Gunardi, W. D., & Oktavia, E. (2022). Peranan Akar Manis (*Glycyrrhiza* sp.) sebagai Terapi Alternatif Antivirus pada COVID-19. *Jurnal Kedokteran Meditek*, 28(3), 335–346. <https://doi.org/10.36452/jkdoktmeditek.v28i3.2511>
- Shofi, M. (2021). Analisis Senyawa α -spinasterol Pada Biji Trembesi (*Samanea saman* (jacq.) Merr) Terhadap Penghambatan 3C-like Protease SARS-CoV-2 Melalui Uji In Silico Analysis of α -spinasterol Compounds in Trembesi Seeds (*Samanea saman* (jacq.) Merr) Against Inhibition of. *Jurnal Sintesis*, 2(2), 74–88.
- Syamsu, R. F., Nuryanti, S., & Jamal, M. F. (2021). Herbal Yang Berpotensi Sebagai Anti Virus Pada Covid-19. *Molucca Medica*, 14(1), 76–85. <https://doi.org/10.30598/molmed.2021.v14.i1.76>