

Studi *In Silico* Senyawa L-mimosine Pada Herba Putri Malu (*Mimosa pudica* L.) yang berpotensi Sebagai Kandidat Antivirus Sars-CoV-2

In Silico Study of L-mimosine Compounds in Putri Malu Herba (*Mimosa pudica* L.) which has the potential as a candidate for Sars-CoV-2 Antivirus

Risnawa Puji Astuti¹, Ruswanto²

¹⁻²Program Studi Farmasi, STIKes Bakti Tunas Husada, Jl. Clolohan No. 36 Tasikmalaya, Jawa Barat 46115, Indonesia

*Corresponding author email: risnawapuji14@gmail.com

Received 25-10-2021

Accepted 20-11-2021

Available online 19-12-2021

ABSTRAK

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) merupakan penyakit infeksi baru yang disebabkan oleh Sindrom Pernapasan Akut Parah atau *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2). Herba putri malu (*Mimosa pudica* L.) mengandung senyawa L-mimosine yang memiliki beragam aktivitas diantaranya inhibisi proliferasi sel serta pertumbuhan tumor secara *in vivo* dan berpotensi juga untuk dikembangkan sebagai antivirus karena diketahui memiliki aktivitas sebagai antivirus mumps berdasarkan penelitian sebelumnya. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi antivirus senyawa L-mimosine pada herba putri malu (*Mimosa pudica* L.) dalam menghambat reseptor Sars-CoV-2 melalui studi *in silico* dengan menggunakan metode *molecular docking*. Hasil menunjukkan bahwa L-mimosine memiliki kemampuan sebagai penghambat protein dari reseptor main protease (PDB ID : 7JKV) dengan adanya ikatan hidrogen dengan residu asam amino, tetapi dengan afinitas ikatan energi atau binding energinya lemah dibandingkan dengan native ligandnya yaitu -5.72 kcal/mol.

Kata kunci: sars-cov-2, covid-19, studi *in silico*, L-mimosine, *molecular docking*

ABSTRACT

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a new infectious disease caused by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Putri malu herb (*Mimosa pudica* L.) contains L-mimosine compound which has various activities including inhibition of cell proliferation and tumor growth *in vivo* and has the potential to be developed as an antiviral because it is known to have activity as an antiviral for mumps based on previous research. This study aims to determine the antiviral potential of the L-mimosine compound in the Putri malu herb (*Mimosa pudica* L.) in inhibiting the Sars-CoV-2 receptor through an *in silico* study using the molecular docking method. The results show that L-mimosine has the ability as a protein inhibitor of the main protease receptor (PDB ID: 7JKV) in the presence of hydrogen bonds with amino acid residues, but with a weak binding energy or binding energy affinity compared to the native ligand, which is -5.72 kcal/mol.

Key words: sars-cov-2, covid-19, *in silico* study, L-mimosine, molecular docking

Pendahuluan

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) merupakan penyakit infeksi baru yang disebabkan oleh Sindrom Pernapasan Akut Parah atau *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2), dan telah diketahui sebagai virus ketujuh dalam keluarga coronavirus (Nugraha *et al.*, 2020). Setelah wabah SARS-CoV dan MERS-CoV, COVID-19 adalah wabah virus corona besar ketiga, yang terbukti paling mematikan di antara semua wabah sebelumnya. SARS-CoV-2 adalah bentuk baru dari coronavirus yang termasuk dalam genus *Betacoronavirus* dan subgenus *Sarbecovirus*. Virus ini berbentuk elipsoidal, dengan diameter rata-rata $64,8 \pm 11,8$, $85,9 \pm 9,4$, dan $96,6 \pm 11,8$ nm (rata-rata \pm SD) untuk sumbu pendek, sedang, dan amplop yang panjang, dan memiliki mahkota yang khas (Khan and Khan, 2021).

Wabah pneumonia atipikal yang disebabkan oleh novel coronavirus dilaporkan di Wuhan, di Provinsi Hubei, Cina pada Desember 2019. Komite Internasional untuk Taksonomi Virus (ICTV) dan Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) kemudian menamai coronavirus ini dan penyakit yang disebabkan oleh virus ini sebagai sindrom pernafasan akut yang parah coronavirus 2 (SARS-CoV-2) dan Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). Pasien yang menderita infeksi SARS-CoV-2 biasanya datang dengan gejala demam, batuk kering, saluran pernapasan bagian atas tersumbat, produksi sputum, dan sesak napas, tetapi jarang sakit kepala, hemoptisis, dan diare. Anosmia (anosmia) dan hilangnya rasa (ageusia) juga telah dilaporkan (Tsang *et al.*, 2021).

Menurut laporan situasional terbaru dari WHO, total kasus konfirmasi

positif COVID-19 secara global per tanggal 30 November 2021 adalah sebanyak 261.435.768 kasus, termasuk 5.207.634 kematian. (WHO, 2021). Di Indonesia total kasus konfirmasi positif COVID-19 per tanggal 30 November 2021 adalah sebanyak 4.256.409 kasus, termasuk 4.104.657 pasien positif COVID-19 dinyatakan sembuh dan 143.830 pasien positif COVID-19 dinyatakan meninggal dunia (KEMENKES RI, 2021). SARS-CoV-2 adalah jenis coronavirus dengan urutan genetik yang sangat mirip dengan SARS-CoV-1 (80%) dan coronavirus kelelawar RaTG13 (96,2%) (Cevik *et al.*, 2020).

Sampai saat ini, upaya untuk penelurusan dan pengembangan untuk obat antivirus COVID-19 masih terus dilakukan oleh para pebeliti. Rancangan obat berarti mendapatkan obat baru dengan aktivitas yang lebih baik dan memiliki toksisitas yang lebih rendah melalui pemodelan molekul. Pemodelan molekul atau disebut juga uji *in silico* memiliki peranan yang sangat penting dalam dalam rangka merancang, menemukan serta optimasi senyawa bioaktif pada proses pengembangan obat (Siswandono, 2014).

Uji *in silico* merupakan metode simulasi komputer dengan menggunakan program tertentu untuk mengawali penemuan senyawa obat baru dan meningkatkan efisiensi dalam optimasi aktivitas senyawa induk. Manfaat dari uji *in silico* adalah memberi hipotesis, memprediksi, dan memberi penemuan kemajuan baru dalam pengobatan dan terapi (Hardjono, 2013). Uji *in silico* yang sering dilakukan oleh peneliti adalah dengan metode docking molekul atau (molecular docking) yang akan diprediksi aktivitasnya pada sel target yang dipilih. Test *in silico* ini menghasilkan nilai energi ikatan atau Rerank Score (RS). Energi ikatan menunjukkan jumlah energi yang

dibutuhkan untuk membentuk ikatan antara ligan dengan reseptor. Semakin kecil energi ikatan berarti semakin stabil ikatan tersebut. Semakin stabil ikatan ligan dengan reseptor maka dapat diprediksikan bahwa aktivitasnya juga semakin besar (Kesuma *et al.*, 2018).

Molecular docking atau docking molekul adalah metode untuk mengantisipasi konformasi ligan molekul kecil di dalam situs pengikatan target yang tepat dengan tingkat akurasi yang tinggi, dan merupakan salah satu pendekatan yang paling umum yang digunakan dalam SBDD (Ferreira *et al.*, 2015).

Indonesia merupakan negara yang kaya akan tanaman obat herbal yang kaya akan aktivitas farmakologi untuk manusia. Salah satu tanaman yang dapat digunakan sebagai obat herbal adalah Tanaman Herba Putri Malu (*Mimosa pudica* L.) *M.pudica* L. biasa disebut 'Lajjabati' berasal dari famili Fabaceae, adalah tumbuhan perdu yang kuat dengan daun majemuk, peka terhadap sentuhan, berduri, dan kepala bunga merah muda bulat. Putri malu berasal dari Amerika Selatan dan dinaturalisasi di seluruh wilayah tropis dan subtropis India. Tanaman ini memiliki aktivitas farmakologi sebagai diuretik, antispasmodik, dan astringen (Gopal, Rangasamy and Balasubramaniam, 2021). Daun dan batang tanaman putri malu telah dilaporkan mengandung asam amino mimosine. Daunnya juga mengandung lendir dan akarnya mengandung tanin. Daun *M. pudica* digunakan untuk antihiperqlikemik, antiulcer, antidiare, antikonvulsan, sitotoksik dan sifat hepatoprotektif (Parmar *et al.*, 2015).

Herba putri malu (*Mimosa pudica* L.) mengandung senyawa L-mimosine yang memiliki beragam aktivitas

diantaranya inhibisi proliferasi sel serta pertumbuhan tumor secara *in vivo* (Parmar *et al.*, 2015). Berdasarkan penelitian sebelumnya terkait penelurusan aktivitas antivirus ekstrak *Mimosa pudica* pada virus *mumps* dengan hasil penelitian menunjukkan bahwa konsentrasi 150 µg/mL ekstrak *Mimosa pudica* berpotensi dalam penghambatan virus, seperti mempengaruhi replikasi virus *mumps* (MuV) setelah sel terinfeksi (Malayan *et al.*, 2013).

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi antivirus senyawa L-mimosine pada herba putri malu (*Mimosa pudica* L.) dalam menghambat reseptor Sars-CoV-2 melalui studi *in silico* dengan menggunakan metode *molecular docking*.

Metode Penelitian

Alat

Alat yang digunakan pada penelitian ini yaitu peralatan berupa perangkat keras (*hardware*) dan lunak (*software*). Perangkat keras yang digunakan berupa laptop acer *Aspire* E14 (E5-471G-5251) dengan spesifikasi prosesor Intel® Core™ i5-4210U @ 1.7 GHz Turbo Boost Up to 2.7 GHz, RAM (*Random Acces Memory*) 4.00 GB DDR3 L 64-bit dengan sistem operasi Windows 10. Perangkat lunak yang akan digunakan diantaranya *AutodockTools* 1.5.6, *MarvinSketch* versi 21.17.0, *Discovery Studio Version 20.1*, *Molegro*, dan program berbasis web seperti *PDB*, *PubChem*, *Notepad ++* dan *pkCSM*

Bahan

Struktur ligan uji berupa senyawa L-mimosine diunduh dari situs *PubChem* dengan format *pdb* (<http://PubChem.ncbi.nlm.nih.gov>) lalu di paste ke software *Marvin Sketch*, struktur 3 dimensi dari reseptor Sars-CoV-2 yaitu Main Protease (dengan PDB

ID : 7JKV) diunduh dari *Protein Data Bank* dengan format .pdb melalui situs (<https://www.rcsb.org/>).

Prosedur penelitian

1. Preparasi Ligan

Ligan quersetin tersedia dan dapat diunduh pada pubchem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>). Pada pH darah (7,4) ligan diprotonasi dan dilakukan konformasi pada struktur senyawa quersetin dengan perangkat lunak *MarvinSketch* dari *chemaxon*. Ligan yang telah dipreparasi disimpan dengan format file .pdb.

2. Identifikasi Reseptor

Reseptor dianalisis dengan melihat profil protein PDB dengan kode 7JKV pada website <http://www.ebj.ac.uk/pdbsum>. Hasil analisis dilihat dan dipastikan bahwa protein baik digunakan dan sesuai dengan plot Ramachandran.

3. Preparasi Reseptor dan Ligan L-Mimosine

Reseptor 7JKV diunduh dari website protein data bank (<https://www.rcsb.org/>) dengan format pdb. Kemudian dilakukan optimasi dan preparasi dengan cara menambahkan atom hidrogen dan menghilangkan molekul air dari reseptor 7JKV dengan bantuan software *Molegro Molecular Viewer* dan hasil optimasi disimpan dengan format pdb.

4. Penentuan Grid box

Tahapan penambatan molekuler dilakukan antara situs aktif 7JKV yaitu daerah yang berinteraksi dengan ligan. Sebelum melakukan penambatan molekul, perlu disiapkan ukuran Grid Box dalam Autodock Tools 1.5.6. Penentuan grid box dilakukan untuk mengetahui titik koordinat pada active site dari 7JKV

dengan menggunakan software Autodock Tools.

5. Penambatan molekul dengan Autodock

Ligan dan protein yang telah tersimpan dalam format .pdbqt dicopy ke dalam folder vina, kemudian config file vina diketik pada notepad, disimpan dengan nama .conf. File config berisi data terkait dengan nama reseptor, ligan, ukuran box, dan center box. Proses penambatan molekul dengan Autodock dijalankan melalui command prompt dengan parameter yang sesuai.

6. Visualisasi

Visualisasi interaksi antara enzim dengan ligan dapat dilihat pada software *Discovery Studio Visualizer*. Visualisasi yang dilakukan dengan melihat residu-residu asam amino yang dihasilkan.

7. Validasi docking

Validasi dilakukan tanpa adanya air karena secara teoritis air akan menghalangi ikatan ligan dengan reseptornya karena air dapat membentuk ikatan hidrogen dengan reseptor. Program validasi dilakukan dengan cara membandingkan struktur native ligand dengan struktur hasil redocking. Analisis data perbandingan nilai dinyatakan dengan RMSD (Rate Mean Square Deviation). Metode docking dikatakan baik jika nilai RMSDnya lebih kecil atau sama dengan 2 Å. Jika nilai RMSD yang diperoleh lebih besar dari 2 Å, metode yang digunakan tidak valid.

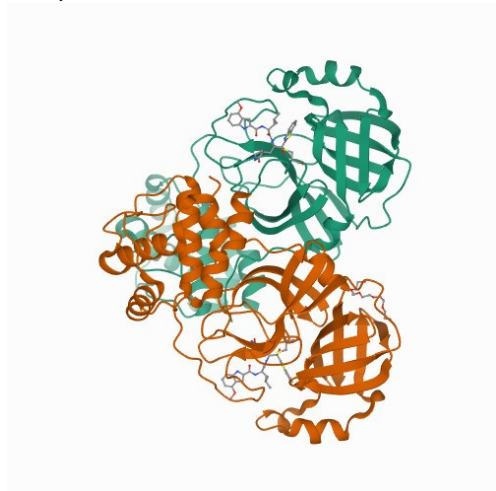
8. Analisis Drug Scan

Analisis drug scan dilakukan dengan mempertimbangkan aturan obat yang baik (*Lipinski's rule of five*). Parameter aturan Lipinski ditentukan menggunakan perangkat lunak *MarvinSketch*. Selain itu, dilakukan dengan *pkCSM* untuk memper timbangkan kriteria farmakokinetik dari senyawa calon obat tersebut.

Hasil dan Pembahasan

Identifikasi Reseptor Main Protease (7JKV)

Reseptor yang digunakan untuk penelitian ini yaitu M-Pro (Main Protease). M-Pro sebagai target obat yang bagus diantara keluarga coronavirus utama dan memiliki peran penting dalam memproses polyprotein yang ditranslasi dari RNA virus. M-Pro juga dikenal sebagai 3-chymotrypsin-like-protease (3CL-pro) mempunyai konformasi homodimer yang memperlihatkan aktivitas protease. Protease ini dapat membelah menghasilkan protein-protein yang sangat dibutuhkan bagi kelangsungan virus. M^{pro} yang juga dikenal sebagai 3-chymotrypsin-like protease (3 CL-pro), memainkan peran penting dalam proses replikasi virus. Oleh karena itu, M^{pro} adalah target potensial untuk skrining *anti*- virus corona dan aktivitas M^{pro} bisa menghentikan penyebaran infeksi virus (Tachoua et al., 2020).



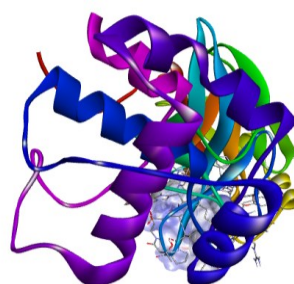
Gambar 1. Reseptor M-pro (7JKV)

Preparasi Struktur 3D Protein Main Protease (7JKV)

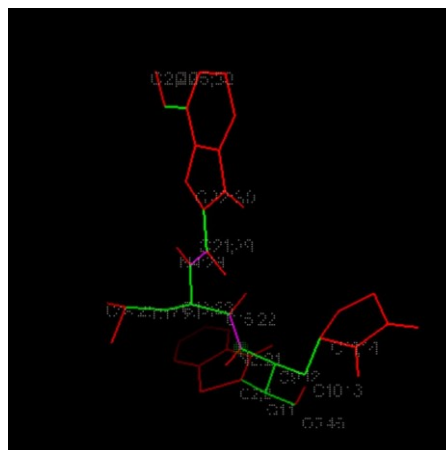
Protein dari main protease (PDB ID : 7JKV) dipisahkan terlebih dahulu dari

native ligand-nya menggunakan software Molegro Molecular Viewer, lalu setelah dipisahkan *native ligand* dan protein ditambahkan hidrogen serta dihilangkan air beserta kofaktornya, dapat dilihat dari gambar 1 dan 2.

Gambar 2 Visualisasi 3D protein sesudah dipisah (etelah dilakukan preparasi)



Gambar 3 Visualisasi native ligand setelah dipisah (setelah dilakukan preparasi)

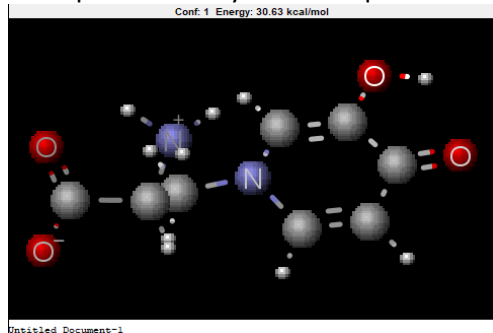


Preparasi Struktur 2D Senyawa L-Mimosine

Struktur 2D L-Mimosine yang diambil dari *Pubchem* yang berupa struktur *SMILES* dioptimasi dan protonisasi dengan menggunakan *software Marvin Skech* dengan diprotonisasi pada pH 7,4 dengan metode *Major Microspecies (MMFF94)* agar sesuai dengan pH darah. Setelah itu struktur dari L-Mimosine

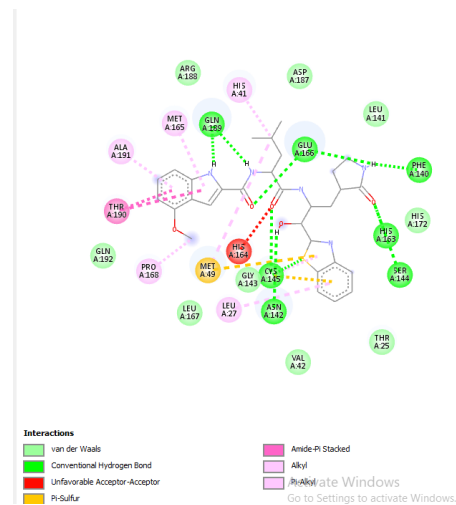
dilakukan *Conformational search* agar didapatkan struktur dari kaempferol yang paling sesuai dan cocok dengan reseptor atau protein dari protein Main Protease (Ruswanto, Garna, *et al.*, 2018). Metode *conformers* digunakan untuk mendapatkan konformasi struktur ligan dari senyawa L-Mimosine didapatkan sekitar 10 konformasi ligan lalu diambil konformasi ligan yang memiliki energi paling kecil yaitu 30.63 kcal/mol struktur dapat dilihat pada gambar 4

Gambar 4 Visualisasi 3D hasil protonisasi dan optimisasi senyawa kaempferol.



Validasi Metode Docking

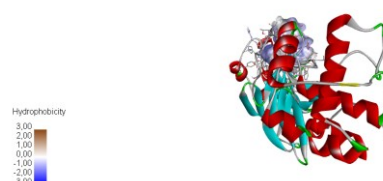
Validasi ini bertujuan untuk mengetahui protein 7JKV yang memiliki ikatan dengan ligan alaminya dan nilai energi bebas ikatannya. Terdapat beberapa ikatan yang terjadi antara protein 7JKV dan ligan alaminya. Nilai energi bebas ikatan antara hasil docking protein dan ligan alaminya yaitu sebesar -10.59 kcal/mol sehingga dapat dikatakan interaksi protein 7JKV dan ligan alaminya sangat baik karena semakin kecil energi ikatan yang dihasilkan maka semakin stabil ikatannya.



Gambar 5. Visualisasi 2D Interaksi protein 7JKV dengan *native ligand*

Pada validasi metode ini melibatkan *redocking* antara *native ligand* dengan protein dari reseptor 7JKV prosedur validasi metode ini juga akan digunakan pada saat penambatan antara protein dengan ligan uji. Output yang didapatkan dari validasi metode ini adalah nilai RMSD, nilai RMSD dinyatakan valid apabila hasil test *ligand* diperoleh hasil kurang dari atau sama dengan 2 (Ruswanto, Mardianingrum, *et al.*, 2018). Pada hasil didapatkan nilai RMSD dari protein 7JKV yaitu 1.83 Å yang berarti bahwa metode *molecular docking* dapat diterima atau tervalidasi. Visualisasi dari validasi metode dapat dilihat dari gambar 6

Gambar 6 Visualisasi hasil validasi metode *docking*



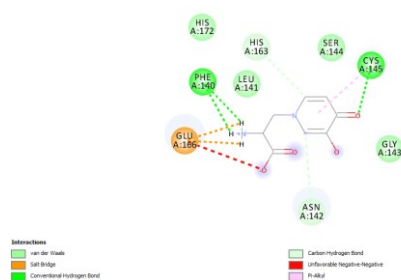
Hasil Docking Ligan Uji dan Visualisasi Interaksi terhadap Protein Target

Tabel 1 Hasil *Docking Native Ligand* pada Protein 7JKV dengan Ligan Uji L-mimosine

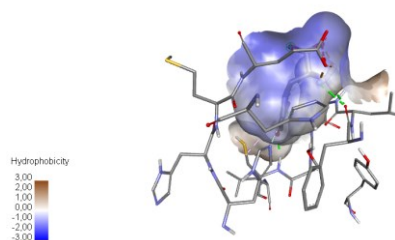
Protein Target	Ligand	Binding Energy (ΔG)
7JKV	Native Ligand	-10.59 kcal/mol
	L-Mimosine	-5.72 kcal/mol

Hasil *binding energy* (ΔG) dari senyawa kaempferol dan native ligan sama – sama bernilai negatif akan tetapi nilai dari binding energi ligan uji lebih besar yaitu (-5.72 kcal/mol) dibandingkan dengan *binding energy* dari *native ligand* (-10.59 kcal/mol) hal ini menunjukkan bahwa ikatan dari ligan uji lebih lemah dibandingkan dengan ikatan *native ligand* terhadap protein main protease (7JKV) meskipun ikatan dari ligan uji lemah akan tetapi ligan uji dapat berikatan dengan reseptor dari protein 7JKV.

Gambar 7 Visualisasi interaksi 2D antara protein dengan ligan uji



Terlihat pada gambar 7 ligan uji L-mimosine memiliki ikatan hidrogen terhadap residu asam amino dari protein 7JKV yaitu (GLU A:166) dan (PHE A:140).



Gambar 8 Visualisasi interaksi 3D antara protein dengan ligan uji

DrugScan

Pada *DrugScan* dilakukan dengan *pkCSM* untuk memprediksi farmakokinetik (ADMET) diakses melalui website : <http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsm/> dan *Lipinski's rule of five* yang diakses melalui website : <http://www.scfbio-iitd.res.in>.

pkCSM

Berdasarkan hasil analisis data ADMET melalui situs *pkCSM* didapatkan nilai Caco-2 permeability sebesar **-0.314** yang mana hasil tersebut tergolong kedalam permeabilitas yang sangat rendah karena berdasarkan teoritis permeabilitas dikatakan tinggi jika memiliki nilai > 0.90 . Dilihat dari nilai HIA absorption memiliki nilai sebesar **45.69** yang tergolong kedalam absorpsi yang baik karena di atas 30%. Dilihat dari uji hepatotoxicity senyawa tersebut tidak hepatotoksik. Hasil dari uji senyawa L-mimosine dapat dikatakan memenuhi semua parameter yang digunakan untuk menjadi calon obat, dapat dilihat pada tabel 2.

Lipinski's rule of five

Salah satu pengujian yang biasa dipakai untuk screening molekul obat harus memenuhi parameter *Lipinski's rule of five*, diantaranya:

- 1) BM : < 500 Dalton
- 2) Log P : < 5
- 3) Donor ikatan hidrogen : < 5

- 4) Akseptor ikatan hidrogen : <10
 5) Refraktori molar : rentang 40-130

Berdasarkan data pada tabel 3, senyawa dari kaempferol memenuhi parameter *Lipinski's rule of five*.

Tabel 2 Hasil Analisis Farmakokinetik

Ligands	Caco2 Cells Permeability	HIA Absorption	BBB Permeability	Hepatotoxicity
L-mimosine	-0.314	45.69	-0.742	No

Tabel 3 Hasil *DrugScan Lipinski's* senyawa kaempferol

Senyawa	Molecular Mass	High Lipophilicity	Hydrogen Bond Donors	Hydrogen Bond Acceptor	Molar Refractivity
	<500 g/mol	Log P <5	<5	<10	40 – 130
L-mimosine	198 g/mol	-0.803900	4	6	47.175995

Simpulan

Berdasarkan hasil dan pembahasan diatas dapat ditarik kesimpulan bahwa senyawa L-mimosine telah memenuhi parameter-paramater sebagai calon obat dimulai dari *DrugScan* dengan *PkCSM* dan *Lipinski rule of five*. Ligan uji dari senyawa L-mimosine juga memiliki kemampuan sebagai penghambat protein Main Protease (PDB ID : 7JKV) yang memiliki *binding energy* yang lebih lemah (-5.72 kcal/mol) dari native ligand protein 7JKV yaitu -10.59 kcal/mol) dan menunjukkan adanya ikatan hidrogen dengan residu asam amino meskipun tidak sebaik *native ligand*-nya. Sehingga dapat dikatakan senyawa L-mimosine memiliki afinitas ikatan yang kurang baik dengan reseptor main protease (PDB ID : 7JKV).

Pustaka

- Cevik, M., Kuppalli, K., Kindrachuk, J., & Peiris, M. (2020). Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. *The BMJ*, 371, 1–6. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3862>
- Ferreira, L. G., Dos Santos, R. N., Oliva, G., & Andricopulo, A. D. (2015). Molecular docking and structure-based drug design strategies. In *Molecules* (Vol. 20, Issue 7). <https://doi.org/10.3390/molecules200713384>
- Gopal, S. K., Rangasamy, M., & Balasubramaniam, N. (2021). In-silico docking analysis of phytochemicals from mimosa pudica L. Leaves as an antiviral agent against herpes simplex virus type I. *International Journal of Biomedical Nanoletters*, 1(January), 1–9.
- Hardjono, S. (2013). Sintesis Dan Uji Aktivitas Antikanker Senyawa 1-(2-Klorobenzoiloksi)Urea Dan 1-(4-Klorobenzoiloksi)Urea. *Berkala*

- Ilmiah Kimia Farmasi*, 2(1), 16–21.
- KEMENKES RI. (2021). *Situasi COVID-19*. <https://www.kemkes.go.id/>
- Kesuma, D., Siswandono, S., Purwanto, B. T., & Hardjono, S. (2018). Uji in silico Aktivitas Sitotoksik dan Toksisitas Senyawa Turunan N-(Benzoil)-N'-feniltiourea Sebagai Calon Obat Antikanker. *JPSCR : Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 3(1), 1. <https://doi.org/10.20961/jpscr.v3i1.16266>
- Khan, M., & Khan, S. T. (2021). Epidemiology and Progress So Far. *Moléculas*, 26 (1), 1–25.
- Malayan, J., Selvaraj, B., Warriar, A., Shanmugam, S., Mathayan, M., & Menon, T. (2013). Anti-mumps virus activity by extracts of *Mimosa pudica*, a unique Indian medicinal plant. *Indian Journal of Virology*, 24(2), 166–173. <https://doi.org/10.1007/s13337-013-0143-2>
- Nugraha, R. V., Ridwansyah, H., Ghozali, M., Khairani, A. F., & Atik, N. (2020). Traditional Herbal Medicine Candidates as Complementary Treatments for COVID-19: A Review of Their Mechanisms, Pros and Cons. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/2560645>
- Parmar, F., Kushawaha, N., Highland, H., & George, L. B. (2015). In vitro antioxidant and anticancer activity of *Mimosa pudica* linn extract and L-Mimosine on lymphoma daudi cells. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 7(12), 100–104.
- Ruswanto, R., Garna, I. M., Tuslinah, L., Mardianingrum, R., Lestari, T., & Nofianti, T. (2018). Kuersetin, Penghambat Uridin 5-Monofosfat Sintase Sebagai Kandidat Antikanker. *ALCHEMY Jurnal Penelitian Kimia*, 14(2), 236. <https://doi.org/10.20961/alchemy.14.2.14396.236-254>
- Ruswanto, R., Mardianingrum, R., Lestari, T., Nofianti, T., Tuslinah, L., & Nurmalik, D. (2018). In silico study of the active compounds in bitter melon (*Momordica charantia* L) as antidiabetic medication. *Pharmaciana*, 8(2), 194. <https://doi.org/10.12928/pharmaciana.v8i2.8993>
- Siswandono. (2014). *Pengembangan Obat Baru, Edisi Pertama*. Airlangga University Press.
- Tachoua, W., Kabrine, M., Mushtaq, M., & Ul-Haq, Z. (2020). An in-silico evaluation of COVID-19 main protease with clinically approved drugs. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 101, 107758. <https://doi.org/10.1016/j.jmgm.2020.107758>
- Tsang, H. F., Chan, L. W. C., Cho, W. C. S., Yu, A. C. S., Yim, A. K. Y., Chan, A. K. C., Ng, L. P. W., Wong, Y. K. E., Pei, X. M., Li, M. J. W., & Wong, S. C. C. (2021). An update on COVID-19 pandemic: the epidemiology, pathogenesis, prevention and treatment strategies. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 19(7), 877–888. <https://doi.org/10.1080/14787210.2021.1863146>
- WHO. (2021). *WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard*. https://covid19.who.int/?adgroupsurvey=%7Badgroupsurvey%7D&gclid=Cj0KCQiAkZKNBhDiARIsAPsk0WiDjMvbDyJUQhROR3whmtceesKNbu4iu5LOez2gdhv6Pya_QgM5ExlaAgMUEALw_wcB

