

## Biota Laut Sebagai Antivirus COVID-19 : Review

Hesti Riasari\*, Cindy Wan Yik Sin

Program Studi S1 Farmasi, Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia, Bandung, Indonesia.

\*Corresponding author: hestiriasari@stfi.ac.id

### Abstract

The outbreak of Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) caused by Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2 (SARS-CoV-2) has hit the world. Until now, only vaccines have been found as an effort to prevent COVID-19 but no therapeutic drugs have been found, so drug discovery, especially from drugs with specific structures, will help the urgency. The discovery of construction drugs using plants isolate computational modeling has been widely carried out, while in marine biota are still few. Whereas the potential of marine biota as structural medicine is very large because its diversity is very wide and until now it is still under-explored. This systematic review was carried out to identify compounds from marine biota that may be antiviral for COVID-19 based on the search for compounds from plants that have the most potential as antiviral-COVID-19 by *in silico* molecular docking. This review begins with the search for the 10 most recent topics that raise the topic of potential compounds of natural ingredients in plants as COVID-19 antivirals *in silico*, then a library search of potential compounds on natural plant materials in marine biota on the Google Scholar database. The results of docking Sars-COV2 main protease (Mpro 6LU7) showed kaempferol, gamma mangostin, nigelidin compounds with a dcore of -7.8, with a difference in the docking score of the control compound, namely Lopinavir (-0.4). From this review, it was found that flavonols are flavonoid compounds with the most potential chemical as anti Main Protease (M<sup>Pro</sup>) of SARS-CoV-2, and can be found in 10 marine biota which are: Fire Mangroves, White Snapper, Sea Lettuce, Golden Sea Cucumber, Butoh Rivet Sea Cucumber, Red Algae, Local Seaweed and other Seaweeds.

**Keywords:** Antivirus; COVID-19; Molecular Docking; Marine Biota Natural Materials; Flavonol.

### Abstrak

Wabah Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) yang disebabkan oleh Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2 (SARS-CoV-2) telah melanda dunia. Hingga saat ini baru ditemukan vaksin sebagai upaya pencegahan COVID-19 namun belum ditemukan obat terapisnya sehingga upaya penemuan obat terutama dari obat yang berstruktur spesifik akan membantu keterdesakkan tersebut. Penemuan obat struktural menggunakan pemodelan komputasi dari tanaman sudah marak dilakukan sedangkan pada biota laut masih sedikit. Padahal potensi biota laut sebagai obat struktural sangat besar karena keanekaragamannya sangat luas dan hingga kini masih kurang dieksplorasi. Sistematis *review* ini dilakukan untuk dapat mengidentifikasi senyawa-senyawa dari biota laut yang berpotensi sebagai antivirus COVID-19 berdasarkan penelusuran kategori senyawa dari tanaman yang paling potensial sebagai antivirus-COVID-19 secara penambatan molekul *in silico*. *Review* ini diawali dengan penelusuran 10 jurnal terkini yang mengangkat topik potensi senyawa bahan alam pada tanaman sebagai antivirus COVID-19 secara *in silico*, lalu penelusuran pustaka senyawa potensial pada bahan alam tanaman di biota laut pada database *Google Scholar*. Hasil docking Sars-COV2 main protease (Mpro 6LU7) menunjukkan senyawa kaempferol, gamma mangostin, nigelidin dengan dcore -7,8, dengan selisih score docking senyawa control yaitu Lopinavir (-0,4). Dari *review* ini didapatkan bahwa flavonol merupakan senyawa flavonoid yang paling potensial sebagai anti Main Protease (M<sup>Pro</sup>) dari SARS-CoV-2, dan dapat ditemukan pada 10 biota laut yang antara lain adalah: Mangrove Api-Api Ikan Kakap Putih Selada Laut, Teripang Emas Teripang Butoh Keling, Alga Merah, Rumput laut lokal dan Rumput Laut lainnya.

**Kata Kunci:** Antivirus; COVID-19; Penambatan Molekul; Bahan Alam Biota Laut; Flavonol.

### PENDAHULUAN

Pendahuluan Pada tahun 1930an, Virus Corona yang menyebabkan wabah Severe

*Acute Respiratory Syndrome* (SARS) pada tahun 2002-2003 ditemukan (Hudson,1932). Di tahun 2019 virus corona *strain* baru Severe

*Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2* (SARS-CoV-2) kembali melanda dunia hingga tahun 2021 dan masih berlanjut hingga dicabutnya status COVID-19 sebagai pandemi global. COVID-19 merupakan sebuah penyakit bergejala batuk, demam, dan kesulitan bernafas yang disertai dengan *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) (Purwaniati,2020). ARDS adalah respon imunopatologis dari pelepasan sejumlah agen sitokin proinflamasi (badai sitokin) yang umum terjadi pada infeksi MERS-CoV, SARS-CoV dan SARS-CoV-2, namun menjadi penyebab utama kematian pasien yang terinfeksi SARS-CoV-2 (Huang,2020; Williams,2014; Channappanavar,2017; Xu et al,2020; Gao et al, 2020). SARS-CoV-2 yang menyebabkan sejumlah keadaan patologis tersebut disebut sebagai genom virus *betacoronavirus* ( $\beta$ -CoV) dengan persentase kemiripan sebesar 88% dengan *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS)-like coronavirus dan 55% kemiripan dengan MERS-CoV (LI X et al, 2020;Lu et al, 2020) .

Hingga kini ada 10 kandidat vaksin yang sudah masuk fase klinis tahap 3 dan disetujui penggunaan daruratnya. Vaksin tersebut antara lain: Pfizer, Sinovac, Sinopharm Wuhan, Sinopharm Beijing, Cansino, Astrazeneca, Moderna, Gamelaya, Janssen, dan Novavax (Aditama,2020). Meskipun demikian, vaksin tersebut dikatakan hanya efektif untuk 6 bulan saja sehingga probabilitas keterjangkitannya masih ada dan penemuan obat sebagai terapi dari keterjangkitan tersebut harus ditemukan (Aditama,2020). Penemuan obat terapi COVID-19pun hingga kini masih dalam penelitian "*Solidarity Trial*" sehingga masyarakat masih harus menunggu hasil akhir dari kebermanfaatan obat-obatan yang direkomendasikan (Aditama,2020).

Penelitian dibidang disiplin ilmu kimia dan farmasi seperti kimia medisinal menggunakan pemodelan komputasi di masa serba daring ini semakin lama semakin efektif, efisien dan berkembang sangat pesat (Ananto,2017). Dengan menggunakan pemodelan komputasi sebelum mensistesis suatu senyawa obat, model hubungan antara struktur sekelompok

molekul dengan kecurigaannya atas aktivitas tertentu dapat diketahui (Mudasir, 2003). Pemodelan komputasi dapat dikatakan sebagai pengujian potensi senyawa obat secara *in silico*. Dengan kata lain, pengujian potensi senyawa obat secara *in silico* dapat meningkatkan prospek penemuan obat yang diteliti sekaligus merendahkan kemungkinan terbuangnya waktu, biaya dan tenaga yang dikerahkan untuk penemuan obat tersebut (Mudasir, 2003). Pengujian dan penelitian secara *in silico* ini melibatkan protein target untuk ditambatkan dengan senyawa obat struktural dan dihitung besar potensinya. Menurut pengkajian dari Purwaniati (2020), dari sekian protein target kerja obat antivirus COVID-19 yang ada, target Main Protease ( $M^{Pro}$ ) merupakan target yang paling prospektif (Purwaniati, 2020).

Potensi tanaman sebagai obat-obatan sudah sangat banyak diteliti. Hingga 2020 kurang lebih ada 39 senyawa bahan alam dari tanaman yang sudah di uji potensinya terhadap target Main Protease ( $M^{Pro}$ ) dari SARS-CoV-2 (Sumaryada,2020; Khaerunnisa,2020; Kuntcoro. Hal ini terjadi karena banyaknya lokasi penelitian yang berdekatan dengan daratan, padahal 70% dari bumi adalah lautan dengan keanekaragaman taksonomi dan senyawanya yang besar (Schneider,2011). Indonesia bahkan disebut sebagai pemilik kekayaan keanekaragaman hayati dan non hayati kelautan terbesar sehingga Pemerintahan Indonesiapun merencanakan pembangunan berlandaskan kelautan agar menjadi poros maritim dunia (Subdirektorat statistic Lingkungan Hidup, 2016)

## METODE

### Penelusuran struktur senyawa bahan alam tanaman potensial

Penulisan *review* diawali dengan pengumpulan 10 jurnal terkini mengenai pengukuran potensi senyawa bahan alam dari tanaman sebagai antivirus COVID-19 secara *in silico*. Senyawa bahan alam beserta potensinya yang sudah terkumpul kemudian dikaji kesamaan kontrol dan targetnya yaitu  $M^{Pro}$ . Dari seluruh data tersebut kemudian

disimpulkan senyawa paling potensial dan juga kategori senyawanya. Kata kunci yang digunakan dalam pencarian ini adalah "Pengujian *in silico* senyawa bahan alam pada COVID-19".

#### **Penelusuran kategori senyawapotensial bahan alam tanaman pada biota laut**

Penelusuran ini diawali dengan pengumpulan jurnal yang akan di review. Jurnal yang digunakan adalah jurnal yang berasal dari database *Google Scholar* dengantahun terbit 2011-2021. Kata kunci yang digunakan dalam pencarian ini adalah senyawa potensial pada bahan alam tanaman di biota laut. Senyawa potensial yang dimaksud didapat dari metode 2.1. Jurnal- jurnal tersebut kemudian diseleksi berdasarkan judul, aksesibilitas, bentuk, abstrak, dan isi. *Review* jurnal ini ditulis berdasarkan semua jurnal terseleksi yang dikaji secara utuh.

#### **Analisis data**

Penelusuran kategori senyawa potensial yang ada pada bahan alam tanaman, dilakukan beberapa penyeleksian seperti kesamaan target dan kontrol yang digunakan, dan senyawa yang menghasilkan selisih *score docking* yang paling tinggi (+). Senyawa yang terseleksi tersebut kemudian dianalisis kategori besarnya, dan dicari keberadaannya pada flora, fauna, dan spons yang tumbuh didaerah lautan (biota laut) untuk menyeleksi pendahuluan *pre-in silico* senyawa pada biota laut.

#### **HASIL DAN PEMBAHASAN**

Senyawa aktif berpotensi sebagai inhibitor jika memiliki nilai energi afinitas yang lebih rendah dibandingkan ligan standar (Ramadhan,2018). Penelusuran struktur senyawa potensial pada bahan alam menghasilkan 39 hasil penambatan senyawa dengan target dan kontrol yang berbeda beda. Kesamaan target dan kontrol perlu diseleksi karena perbedaan target akan menghasilkan nilai penambatan struktural yang tidak sebanding, sedangkan perbedaan kontrol akan membedakan parameter yang digunakan. Dari 39 senyawa yang telah ditelusuri, didapatkan 29 senyawa yang berinterseksi kesamaan target dan

kontrolnya. 29 Senyawa yang terseleksi tersebut merupakan senyawa-senyawa berkategori besar flavonoid, antrakuinon, modifikasinya, dan lain lain. Dari 29 senyawa tersebut kemudian dilakukan perhitungan selisih *docking score* dengan *docking score* dari baku lopinavir. Selisih ini dinilai dapat melihat perbedaan potensi antara senyawa uji dengan senyawa baku lopinavir dimana + artinya potensi lebih besar, 0 artinya potensi sama, dan - artinya potensi lebih kecil yang diikuti dengan kuantitas lebih besar atau lebih kecilnya secara penambatan molekular. Berdasarkan penyeleksian tersebut didapat *kaempferol*, *alpha mangostin* dan *nigellidin* sebagai senyawa yang memiliki potensi lebih besar yaitu +0.4 dari potensi lopinavir. *Kaempferol* dikategorikan sebagai senyawa besar flavonol sehingga lebih mudah ditelusuri keberadaannya pada organisme lain, dibandingkan dengan *alpha mangostin* sebagai senyawa modifikasi dari kategori senyawa besar antrakuinon dan *nigellidin* sebagai modifikasi dari kategori senyawa besar alkaloid.

Penelusuran flavonol pada biota laut yang dilakukan pada tanggal 9 September 2021 dengan kata kunci "Senyawa flavonol pada biota laut" menghasilkan 544 hasil. Dari 544 hasil tersebut dilakukan penyeleksian beberapa batasan seleksi antara lain judul, aksesibilitas, bentuk, abstrak dan isi. Parameter seleksi untuk judul ialah kebenaran bahwa pustaka yang didapat membahas flora, fauna dan spons yang hidup di laut, sedangkan parameter seleksi untuk aksesibilitas, bentuk, abstrak dan isi ialah ketertemuan lamannya, bentuk pustakanya jurnal (bukan skripsi, tesis, laporan penelitian, ataupun buku) dan keterkaitannya dengan senyawa isoflavon. Dari penyeleksian tersebut didapat 11 pustaka yang terseleksi secara keseluruhan, dan isi dari kesebelas pustaka tersebut di rangkum dalam tabel 2. Berdasarkan tabel tersebut didapatkan 11 biota laut yang memiliki kandungan flavonoid sebagai kategori besar dari flavonol, namun tidak mengidentifikasi kehadiran flavonolnya secara langsung beserta senyawa spesifiknya sehingga perlu peninjauan lebih lanjut di

penelitian lainnya untuk kemudian ditambahkan secara molekuler.

**Tabel 3.1.** Daftar senyawa bahan alam dan potensinya sebagai antivirus COVID-19 dengan kesamaan target *docking* (SARS-CoV-2 *Main Protease* (MPro 6LU7)) dan kontrol (Lopinavir)

No	Nama Senyawa	Score <i>docking</i> senyawa	Score <i>docking</i> kontrol	Selisih Score <i>docking</i>
1	<i>Kaempferol</i>	-7.8	-7.4	+0.4 (Sumaryada dkk, 2020)
2	<i>Gamma mangostin</i>	-7.8	-7.4	+0.4 (Sumaryada, 2020)
3	<i>Quercetin</i>	-7.5	-7.4	+ 0.1 (Sumaryada dkk, 2020)
4	<i>Alpha mangostin</i>	-7.4	-7.4	0 (sama) (Sumaryada, 2020)
5	<i>Bisdemethoxycurcumin</i>	-7	-7.4	- 0.4 (Sumaryada dkk, 2020)
6	<i>Nigelidine</i>	-7.8	-7.4	+0.4 (Sumaryada dkk, 2020)
7	<i>Luteolin</i>	-7.4	-7.4	0 (sama) (Sumaryada dkk, 2020)
8	<i>Beta mangostin</i>	-7.1	-7.4	-0.3 (Sumaryada dkk, 2020)
9	<i>Curcumin</i>	-6.7	-7.4	-0.7 (Sumaryada dkk, 2020)
10	<i>Dithymoquinone</i>	-6.4	-7.4	-1 (Sumaryada dkk, 2020)
11	<i>Galangin</i>	-7.3	-7.4	+0.1 (Sumaryada dkk, 2020)
12	<i>Xanthone</i>	-6.1	-7.4	-1.3 (Sumaryada dkk, 2020)
13	<i>Demethoxy curcumin</i>	-6.4	-7.4	- 1 (Sumaryada dkk, 2020)
14	<i>Artesin</i>	-6.3	-7.4	-1.1 (Khaerunnisa dkk,2020)
15	<i>Luteolin-7-glucosidase</i>	-8.17	-9.41	-1.24 (Khaerunnisa dkk,2020)
16	<i>Naringenin</i>	-7.89	-9.41	-1.52 (Khaerunnisa dkk,2020)
17	<i>Apigenine-7-glucosidase</i>	-7.83	-9.41	-1.58 (Khaerunnisa dkk,2020)
18	<i>Oleuropein</i>	-7.31	-9.41	-2.1 (Khaerunnisa dkk,2020)
19	<i>Catechin</i>	-7.24	-9.41	-2.17 (Khaerunnisa dkk,2020)
20	<i>Epicatechin-gallate</i>	-6.67	-9.41	-2.74 (Khaerunnisa dkk,2020)
21	<i>Zingerol</i>	-5.4	-9.41	-4.01 (Khaerunnisa dkk,2020)
22	<i>Gingerol</i>	-5.38	-9.41	-4.03 (Khaerunnisa dkk,2020)
23	<i>Allicin</i>	-4.03	-9.41	-5.38 (Khaerunnisa dkk,2020)

Ket: + = *docking score* uji lebih besar  
0 = *docking score* sama besar  
- = *docking score* uji lebih kecil

**Tabel 3.2.** Daftar Biota Laut dengan Kandungan Senyawa Flavonoid

No	Nama Organisme (Nama Latin)	Flavonoid	Flavonol	Sumber
1	Mangrove Api-Api ( <i>Avicennia marina</i> )	+	Belum diidentifikasi	Jacob,2011
2	Ikan Kakap Putih ( <i>Lates calcalifer</i> )	+	Belum diidentifikasi	Silvia dkk,2016
3	Selada Laut ( <i>Ulva lactuca</i> )	+	Belum diidentifikasi	Windyaswari,2019
4	Teripang Emas ( <i>Stichopus hermanii</i> )	+	Belum diidentifikasi	Bordbar dkk,2011
5	Teripang Butoh Keling ( <i>Holothuria leucospilota</i> Brandt)	+	Belum diidentifikasi	Wiranto dkk,2016
6	Alga Merah ( <i>Euchema Cottonii</i> )	+	Belum diidentifikasi	Hidayat,2018;Andriani dkk,2015
7	Rumput laut lokal ( <i>Caulerpa</i> sp.)	+	Belum diidentifikasi	Nursandi,2014
8	Rumput Laut ( <i>Caulerpa lentilifera</i> J.Agardh)	+	Belum diidentifikasi	Handayani, 2020
9	Rumput Laut ( <i>Sargassum</i> sp.)	+	Belum diidentifikasi	Hidayat dkk,2018
10	Rumput Laut ( <i>Sargassum crassifolium</i> )	+	Belum diidentifikasi	Baleta dkk,2017
11	Rumput Laut ( <i>Sargassum ilcifolium</i> )	+	Belum diidentifikasi	Yende dkk,2018

## KESIMPULAN

Flavonol merupakan struktur senyawa kategori flavonoid yang paling berpotensi untuk menghasilkan aktivitas anticovid yang paling besar secara *in silico* atau struktural. 10 biota laut yang mengandung flavonoid ini antara lain Mangrove Api-Api (*Avicennia marina*), Ikan Kakap Putih (*Lates calcalifer*), Selada Laut (*Ulva lactuca*), Teripang Emas (*Stichopus hermannii*), Teripang Butoh Keling (*Holothuria leucospilota* Brandt), Alga Merah (*Euchema Cottonii*), Rumput laut lokal (*Caulerpa sp.*), dan Rumput Laut (*Caulerpa lentilifera* J.Agardh, *Sargassum sp.*, *Sargassum crassifolium*) sehingga berpotensi sebagai calon anticovid. Isolat senyawa flavonol dalam ke-10 biota laut yang mengandung flavonoid ini perlu diidentifikasi dan diisolasi terlebih dahulu untuk kemudian ditambatkan secara molekuler dengan target COVID-19 M<sup>Pro</sup> guna merendahkan resiko kegagalan pencarian obat struktural dari COVID-19 serta mempercepat penemuan obat anticovid.

## DAFTAR PUSTAKA

- Aditama, Tjandra Yoga. 2020. COVID-19 dalam Tulisan Prof. Tjandra. Indonesia: Lembaga Penerbit Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan.
- Ananto, Agus Dwi, dkk. 2017. Desain Senyawa Turunan Meisoindigo Baru Sebagai Anti Kanker Payudara. Indonesia: *Majalah Farmaseutik*.
- Andriani, Zulli, A. Ghanaim Fasya, Ahmad Hanapi. 2015. Antibacterial Activity of the Red Algae *Euchema cottonii* Extract from Tanjung Coast, Sumenep Madura. *Alchemy: Journal of Chemistry*.
- Baleta, F.N., et al. 2017. Phytochemicals Screening and Antimicrobial Properties of *Sargassum oligocystum* and *Sargassum crassifolium* Extract. *J. Med Plant Stud*.
- Bordbar, S., Farooq Anwar, dan Nazamid Saari. 2011. High-Value Components and Bioactives from Sea Cucumbers for Functional Foods-A Review.
- Channappanavar, R. and Perlman, S. 2017. Pathogenic Human Coronavirus Infections: Causes and Consequences of Cytokine Storm and Immunopathology. *Seminars In Immunopathology*.
- Gao, Y. et al. 2020. Structure of The RNA-Dependent RNA Polymerase from COVID-19 Virus. *Science*. Li, X. et al. 2020. Molecular Immune Pathogenesis and Diagnosis of COVID-19. *Journal of Pharmaceutical Analysis: Elsevier Ltd*.
- Handayani, Selpida, dkk. 2020. Aktivitas Antioksidan *Caulerpa lentilifera* J.Agardh Dengan Metode Perendaman Radikal Bebas 1,1-diphenyl-2 picrylhydrazil. Indonesia: *Jurnal Kesehatan*.
- Hidayat, Taufik, dkk. 2018. Karakterisasi Rumput Laut Tropika dari Kepulauan Seribu sebagai Sumber Bahan Baku Kosmetik. Indonesia: *CR Journal*.
- Huang, C. et al. 2020. Clinical Features of Patients Infected with 2019 Novel Coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*.
- Hudson, C.B. and Beaudette, F.R. 1932. Infection of The Cloaca with The Virus of Infectious Bronchitis. *Science*.
- Jacoeb, Agoes Mardiono, Sri Purwaningsih, dan Rinto. 2011. Anatomi, Komponen Bioaktif dan Aktivitas Antioksidan Daun Mangrove Api-Api (*Avicennia marina*). Indonesia: *Jurnal Pengolahan Hasil Perikanan Indonesia*.
- Khaerunnisa, Siti, dkk. 2020. *Potential Inhibitor of COVID-19 Main Protease (MPro) from Several Medicinal Plant Compounds by Molecular Docking Study. Preprints 2020*.
- Kuntjoro, Maharani Pertiwi, Adyan Donastin, dan Endry Nugroho Prasetyo. 2020. Potensi Senyawa Bioaktif Tanaman Kelor Penghambat Interaksi Angiotensin-Converting Enzyme 2 pada Sindroma SARS-CoV-2. *Jurnal Bioteknologi & Biosains Indonesia*.
- Lu, R. et al. 2020. Genomic Characterization and Epidemiology of 2019 Novel Coronavirus: Implications of Virus Origins and Receptor Binding. *The Lancet*.
- Mudasir, Iqmal T. dan Ida P.A.M.P. 2003. Quantitative Structure and Activity Relationship Analysis of 1,2,4-Thiadiazoline Fungicides Based on Molecular Structure Calculated by Am1 Method. Yogyakarta: *Indonesian Journal of Chemistry*.

- Nursandi, Nuning Mahmudah Noordan Juli. 2014. Karakteristik Kimiawi Rumput Laut Lokal (*Caulerpa* sp.) dan Potensinya Sebagai Sumber Antioksidan. Lampung: *Prosiding Seminar Nasional Pengembangan Teknologi Pertanian Politeknik Negeri Lampung*.
- Purwaniati, Aiyy Asnawi. 2020. Target Kerja Obat Antivirus COVID-19: Review. Indonesia: *Jurnal Farmagazine*.
- Ramadhan, A. 2018. Skrining Virtual Penghambat Enzim Xanthin Oksidase (XO) dan Sikooksigenase-2 (COX-2) dari Senyawa Tanaman Kelor (*Moringa oleifera* Lam.). *Skripsi*. Universitas Tadulako, Palu.
- Schneider, S.H. 2011. Encyclopedia of climate and Weather. USA: *Oxford University Press*.
- Silvia, Deli, dkk. 2016. Pengumpulan Data Base Sumber Antioksidan Alami Alternatif Berbasis Pangan Lokal di Indonesia. Indonesia: *Surya Octagon Interdisciplinary Journal of Technology*.
- Subdirektorat Statistik Lingkungan Hidup. 2016. Statistik Sumber Daya Laut dan Pesisir. Indonesia: *Badan Pusat Statistik BPS-Statistic Indonesia*.
- Sumaryada, Tony, dan Cindy Agnitya Pramudita. 2020. Molecular Docking Evaluation of Some Indonesian's Popular Herbals for a Possible COVID-19 Treatment. *Biointerface Research in Applied Chemistry*.
- Windyaswari, Ari Sri, dkk. 2019. Profil Fitokimia Selada Laut (*Ulva lactuca*) dan Mikro Alga Filamen (*Spirogyra* sp.) Sebagai Bahan Alam Bahari Potensial dari Perairan Indonesia. Indonesia: *Jurnal Ilmiah Farmasi*.
- Wiranto, Edi, Muhamad Agus Wibowo, dan Puji Ardiningsih. 2016. Aktivitas Antiinflamasi Secara In-Vitro Ekstrak Teripang Butoh Keling (*Holothuria leucospilota* Brandt) Dari Pulau Lemukutan. Indonesia: *JKK*.
- Williams, A.E. and Chambers, R.C. 2014. The Mercurial Nature of Neutrophils: Still an Enigma in ARDS?. *American Journal of Physiology – Lung Cellular and Molecular Physiology*.
- Xu, Z. et al. 2020. Pathological Findings of COVID-19 Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome. *The Lancet Respiratory Medicine*.
- Yende, SR. Arora SK. 2018. Phytochemical Screening and Anticonvulsant Activity of *Sargassum ilicifolium* (Brown Algae) in Mice. *J. Phytopharm.*