



Peran Kimia Medisinal dalam Pengembangan Obat Anti Sars Cov-2: Eksplorasi Senyawa Bioaktif dari Teh Hijau (*Camellia Sinensis*)

Fitya Fithrotun Najiah¹, Citra Kusumaningsih², Saeful Amin^{3*}, Hanifiani Kamila⁴

¹⁻⁴ Universitas Bakti Tunas Husada, Indonesia

Correspondent Author: saefulamin@universitas-bth.ac.id *

Abstract, COVID-19 is a viral respiratory disease that has caused a global health emergency and was declared a pandemic by the World Health Organization. The lack of certain drug molecules or treatment strategies for this disease is making it worse. Therefore, effective drug molecules are urgently needed to fight COVID-19. Specific therapies for the SARS-COV2 virus are still being developed in several countries around the world. One of the molecular targets that is thought to be specific to SARS-COV 2 is 3CLpro or the main protease of the COVID-19 virus which is an important enzyme to be able to replicate related viruses. The purpose of this study is to explore the role of medicinal chemistry in the development of anti-sars-cov 2 drugs through the exploration of bioactive compounds from natural sources, namely green tea. Green tea (*Camellia sinensis*) also contains eight native monomeric catechins or polyphenolic compounds. The method used was literature review with analysis of 3 selected articles from international databases such as PubMed, ScienceDirect, and Springer, as well as SINTA accredited national journals. The results showed that all test compounds except caffeine had stronger binding energy than lopinavir. Epicatechin and catechin have the same binding energy value as lopinavir, which is -7.1 kcal/mol. Catechin gallate and epicatechin gallate have the strongest bond among all test compounds because they have the most negative AG, namely -9.0 and 8.2 kcal/mol.

Keywords: Anti Sars Cov-2, Drug development, Green tea, Medicinal chemistry

Abstrak, COVID-19 ialah penyakit peradangan saluran respirasi yang diakibatkan oleh virus SARS-CoV-2. Penyakit ini telah menyebabkan krisis kesehatan global dan diklaim selaku endemi oleh Organisasi Kesehatan Dunia (WHO). Salah satu tantangan penting dalam penindakan COVID-19 adalah belum tersedianya obat yang secara spesifik dan efektif dapat menanggulangi virus tersebut. Hal ini memperburuk kondisi penyebaran penyakit secara global. Oleh sebab itu, diperlukan pengembangan molekul obat yang efektif untuk menghambat replikasi virus SARS-CoV-2. Salah satu target molekuler utama yang sedang dikaji adalah enzim 3CLpro (main protease), yaitu enzim penting dalam proses replikasi dan pematangan protein virus. Penelitian ini bertujuan untuk mengeksplorasi potensi senyawa bioaktif dari sumber alam, khususnya teh hijau (*Camellia sinensis*), dalam pengembangan obat antivirus melalui pendekatan kimia medisinal. Teh hijau diketahui mengandung delapan katekin monomer atau senyawa polifenol yang memiliki aktivitas biologis. Metode penelitian yang digunakan berupa tinjauan pustaka (literature review) terhadap tiga artikel ilmiah yang diambil dari basis data internasional seperti PubMed, ScienceDirect, dan Springer, serta jurnal nasional terakreditasi SINTA. Hasil analisis menunjukkan bahwa semua senyawa percobaan, melainkan kafein, mempunyai tenaga jalinan yang lebih kokoh dibandingkan lopinavir. Epicatechin serta catechin mempunyai nilai tenaga hubungan yang setara dengan lopinavir (-7,1 kcal/mol), sedangkan catechin gallate dan epicatechin gallate menunjukkan energi ikatan paling negatif, yakni masing-masing -9,0 dan -8,2 kcal/mol, yang mengindikasikan potensi sebagai kandidat senyawa antivirus terhadap SARS-CoV-2.

Kata kunci: Anti Sars Cov-2, Kimia Medisinal, Pengembangan obat, Teh hijau

1. PENDAHULUAN

Pada awal tahun 2020, terjadi wabah pneumonia yang belum diketahui penyebabnya di Kota Wuhan, Provinsi Hubei, Tiongkok. Kasus ini dengan cepat menarik perhatian dunia karena penyebarannya yang sangat cepat dan meluas (Rothan & Byrareddy, 2020). Hanya dalam waktu kurang dari satu bulan, penyakit ini telah menyebar ke berbagai wilayah di

Tiongkok dan menjangkau beberapa negara di Asia, seperti Thailand, Jepang, dan Korea Selatan. Virus yang menyebabkan penyakit ini awalnya dikenal dengan nama sementara 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). Namun kemudian, Komite Internasional untuk Taksonomi Virus (International Committee on Taxonomy of Viruses/ICTV) menetapkan nama resminya menjadi Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) (Gorbalenya et al., 2020). Sementara itu, penyakit yang disebabkan oleh virus ini dinamakan Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Penyakit ini termasuk dalam kelompok Betacoronavirus, subkelompok Sarbecovirus, dan berasal dari keluarga virus Coronaviridae.

Saat wabah virus corona (COVID-19) lalu menabur. Berbagai macam virus bisa menimbulkan penyakit dengan pertanda ringan hingga berat termasuk virus corona. MERS dan SARS adalah dua virus corona yang jenisnya diketahui menyebabkan penyakit dengan gejala parah yang dikenal menimbulkan penyakit dengan pertanda parah (Larasati & Haribowo, 2020). COVID-19 merupakan penyakit terkini yang belum sempat ditemukan pada manusia sebelumnya. Pengabdian menunjukkan bahwa MERSCOV menyebar dari unta ke manusia, sedangkan SARS unta menyebar melalui musang ke manusia tetapi SARS-COV menyebar melalui luwak ke manusia (Yuliana et al., 2021).

SARS-CoV-2, virus penyebab COVID-19, memasuki sel inang dengan cara berikatan pada reseptor permukaan sel, kemudian melepaskan materi genetiknya berupa messenger RNA (mRNA) ke dalam sitoplasma. Materi genetik ini kemudian diterjemahkan menjadi protein-protein virus yang berperan penting dalam proses replikasi dan perakitan virion baru (Heininger, 2020). Seluruh anggota keluarga coronavirus diketahui mengkode sejumlah protein enzimatik penting, termasuk papain-like proteases (PLpro) dan main protease (MP atau Mpro). Mpro, secara khusus, telah diidentifikasi sebagai target terapeutik yang menjanjikan dalam upaya pengembangan agen farmakologis untuk pengobatan COVID-19 (Sanders et al., 2020). Hingga kini, belum tersedia terapi yang benar-benar spesifik dan terstandarisasi untuk mengatasi infeksi COVID-19. Oleh karena itu, strategi terapeutik yang banyak digunakan adalah *drug repurposing* atau penggunaan kembali obat-obatan yang telah disetujui untuk indikasi lain. Pendekatan ini menjadi pilihan utama dalam penatalaksanaan pasien COVID-19 dengan gejala berat yang menjalani perawatan di rumah sakit. Beberapa obat yang telah digunakan meliputi hidroksiklorokuin, klorokuin, remdesivir, kombinasi lopinavir/ritonavir, serta nitazoxanide. Namun, sejumlah penelitian menunjukkan bahwa pemakaian obat-obatan itu bisa memunculkan dampak sisi yang lumayan sungguh-sungguh dan perlu pengawasan ketat (Hamzah et al., 2022).

Secara klinis, gejala infeksi COVID-19 umumnya mencakup meriang, batuk, perih kerongkongan, pilek, serta kesusahan bernapas. Meskipun telah dilakukan berbagai upaya dalam pengembangan terapeutik, sampai dikala ini belum terdapat anasir obat ataupun pengobatan spesifik yang sepenuhnya efektif dalam menanggulangi penyakit ini. Mengingat risiko komplikasi yang cukup tinggi akibat infeksi SARS-CoV-2, pengembangan agen terapeutik yang efektif sangat mendesak, baik untuk pengobatan maupun dalam rangka memutus mata rantai penularan virus ini secara lebih luas.

Menurut WHO, dikala ini belum terdapat obat yang dengan cara khusus disarankan untuk mengobati COVID-19. Untuk mengatasi gejala COVID-19, individu yang terinfeksi harus tetap mendapatkan perawatan yang tepat (Pratiwi, 2021). Namun, sejumlah obat telah digunakan untuk mengobati COVID-19, sementara uji klinis saat ini sedang dilakukan untuk mengumpulkan data tentang keamanan dan efektivitas obat-obatan ini. Obat-obatan yang aman, tersedia dan sesuai dengan kondisi pasien dapat diberikan oleh tenaga medis profesional (Amin & Yuliani, 2025).

Tumbuhan telah lama berperan sebagai sumber utama bahan obat dalam bidang kesehatan, terutama sebagai respons terhadap risiko dan dampak sisi yang ditimbulkan oleh pemakaian obat-obatan kimia sintetis. Seiring meningkatnya kesadaran masyarakat global terhadap pentingnya pengobatan berbasis alami, permintaan terhadap obat-obatan berbahan dasar herbal mengalami peningkatan yang signifikan. Kondisi ini memberikan dorongan untuk mengeksplorasi dan memanfaatkan tanaman obat lokal Indonesia sebagai alternatif pengobatan yang berpotensi, termasuk dalam upaya pencegahan penyebaran COVID-19. Beberapa tanaman lokal diketahui memiliki khasiat sebagai penguat sistem imun (immunobooster), salah satunya adalah teh hijau (*Camellia sinensis*). Teh hijau ialah minuman yang dengan cara besar disantap oleh masyarakat dunia, khususnya setelah air mineral, dan dikenal memiliki potensi efek preventif terhadap kanker berdasarkan studi *in vivo*. Kandungan polifenol yang tinggi dalam teh hijau telah menjadi fokus utama berbagai penelitian epidemiologis dan klinis, mengingat kemampuannya dalam mendukung pencegahan penyakit degeneratif, termasuk kanker. Di Indonesia, konsumsi teh hijau sebagai bagian dari pola hidup sehat telah menjadi kebiasaan di sejumlah kalangan masyarakat. Dalam satu dekade terakhir, sejumlah studi epidemiologi telah memusatkan perhatian pada pengaruh polifenol terhadap kesehatan manusia, menunjukkan prospek yang menjanjikan dalam pengembangan terapi preventif berbasis herbal (Koech et al., 2014).

Teh hijau (*Camellia sinensis*) merupakan salah satu jenis tanaman yang berasal dari Indonesia dan secara luas dimanfaatkan bagian daunnya dalam proses produksi minuman teh. Di antara berbagai jenis teh yang dikenal, teh hijau menempati posisi penting sebagai minuman yang memiliki khasiat kesehatan. Teh hijau diketahui memiliki potensi farmakologis yang cukup luas, di antaranya sebagai agen antikanker, imunomodulator, antivirus, antibakteri, antioksidan, dan antiinflamasi (Firiansyah et al., 2016). Kandungan utama yang berperan dalam efek tersebut adalah epigallocatechin gallate (EGCG), suatu senyawa aktif yang diyakini dapat meningkatkan fungsi sistem imunitas tubuh. Tidak hanya itu, teh hijau pula kaya akan senyawa flavonoid seperti flavonol, flavon, flavanol, isoflavon, antosianin, dan katekin. Komponen kimia lainnya yang turut mendukung manfaat kesehatan teh hijau mencakup minyak esensial, tanin, kafein, vitamin, serta pigmen alami seperti klorofil dan karotenoid (Kusmita et al., 2015).

Teh hijau, yang berasal dari tanaman *Camellia sinensis*, diketahui mengandung delapan jenis katekin monomer murni yang tergolong dalam kelompok senyawa polifenol. Katekin-katekin tersebut meliputi *epigallocatechin gallate* (EGCG), *epigallocatechin* (EGC), *gallocatechin-3-gallate* (GCG), *gallocatechin* (GC), *catechin gallate* (CG), *katekin* (C), *epikatekin* (EC), dan *epikatekin gallate* (ECG) (Ai et al., 2019). Senyawa-senyawa polifenol ini telah terbukti memiliki potensi sebagai agen antivirus. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa katekin dalam teh hijau mampu memberikan aktivitas antiviral terhadap sejumlah virus yang menyerang manusia, seperti virus influenza, hepatitis B, hepatitis C, virus herpes simpleks, serta virus HIV. Selain itu, polifenol dalam teh hijau juga menunjukkan efektivitas dalam melawan virus penyebab penyakit tropis seperti virus dengue (DENV), virus Chikungunya (CHIKV), dan virus Zika (ZIKV) (Carneiro et al., 2016).

2. METODE PENELITIAN

Metode yang digunakan untuk menyusun artikel ini yaitu metode *computer-aided drug design* secara molecular docking menggunakan reseptor *main protease* dengan kode PDB 3LU7. Dan juga studi literatur yang bersumber dari database internasional seperti PubMed, Science Direct, dan Springer, serta jurnal nasional terakreditasi SINTA. “Peran Kimia Medisinal Pada COVID-19 pada Senyawa Turunan N-4-Benzoil-N’-(4Fluorofenil) Tiourea, Review Artikel Jurnal : Studi Literatur : Molekular Docking Senyawa Anti-COVID-19 Terhadap Enzim 3c-like Protease, Analisis In-Silico Penghambatan Main Protease (M^{pro}) Pada Sars-CoV-2 oleh Senyawa Aktif Teh Hijau (*Camellia sinensis*). Kriteria inklusi yaitu artikel dari jurnal nasional yang menjelaskan mengenai pengembangan obat anti sars-cov 2 melalui eksplorasi senyawa bioaktif dari sumber alam dan diterbitkan pada 5 tahun terakhir.

Sedangkan, kriteria eksklusi yaitu artikel dari jurnal nasional yang diterbitkan lebih dari 5 tahun terakhir. Berdasarkan kriteria tersebut, digunakan 3 artikel dalam penulisan artikel ini.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Molecular docking telah menjadi alat yang efektif dalam memprediksi adanya interaksi yang terjadi antara protein target dengan senyawa, serta dalam proses identifikasi senyawa senyawa yang memiliki afinitas tinggi terhadap enzim virus. Metode ini memungkinkan peneliti untuk mensimulasikan interaksi antara ligan (senyawa) dan reseptor (protein) secara komputasi, sehingga dapat memprediksi potensi senyawa sebagai penghambat enzim virus sebelum dilakukan uji eksperimental (Ruswanto et al., 2018). Daripada itu, fungsi lain dari metode berikut adalah untuk mengoptimasi struktur senyawa agar memiliki afinitas yang lebih tinggi terhadap target protein.

Senyawa Uji	Energi Ikatan (ΔG) (kcal/mol)
Catechin gallate	-9,0
Epicatechin gallate	-8,2
Kaempferol	-7,8
Myricetin	-7,5
Quercetin	-7,4
Lopinavir	-7,1
Epicatechin	-7,1
Catechin	-7,1
Caffein	-5,2

Berdasarkan hasil analisis, seluruh senyawa uji kecuali kafein menunjukkan energi ikatan yang lebih kuat dibandingkan dengan senyawa pembanding, yaitu lopinavir. Ini berarti bahwa hampir semua senyawa uji memiliki potensi ikatan yang lebih stabil terhadap enzim target. Dua senyawa, yakni epicatechin dan catechin, memiliki nilai energi ikatan yang sama dengan lopinavir, yaitu sebesar -7,1 kcal/mol, menandakan bahwa kestabilan ikatan ketiganya terhadap enzim berada pada tingkat yang serupa. Namun, catechin gallate dan epicatechin gallate menunjukkan nilai energi ikatan yang paling kuat, ditandai dengan energi bebas yang paling negatif, masing-masing sebesar -9,0 dan -8,2 kcal/mol. Analisis ini dilakukan melalui metode penambatan molekuler dengan mengukur energi ikatan bebas Gibbs (ΔG), yang menggambarkan kestabilan konformasi antara senyawa uji (ligan) dan enzim MP COVID-19. Dalam konteks ini, interaksi yang terjadi antara ligan dan enzim cenderung menuju keadaan dengan energi serendah mungkin, sehingga semakin negatif nilai ΔG yang diperoleh, maka

semakin kuat dan stabil pula ikatan molekuler yang terbentuk. Oleh karena itu, nilai energi ikatan bebas dapat dijadikan parameter untuk memprediksi potensi suatu senyawa dalam menghambat aktivitas enzim secara eksperimental. Berdasarkan pertimbangan tersebut, senyawa uji yang memiliki nilai energi ikatan lebih negatif dibandingkan lopinavir dipilih untuk tahap visualisasi interaksi molekul guna melihat lebih lanjut bentuk dan kekuatan interaksi yang terbentuk (Syahputra, 2014).

Penelitian terdahulu telah berhasil mengidentifikasi lokasi spesifik dari situs aktif pengikatan pada enzim MPFO (Main Protease) dari virus COVID-19. Lokasi ini terdiri atas sejumlah residu asam amino yang memiliki peran penting dalam aktivitas biologis enzim tersebut, yaitu His41, Met49, Phe140, Leu141, Asn142, Gly143, His163, His164, Met165, Glu166, Leu167, Pro168, His172, Gln189, Thr190, dan Ala191. Semua residu ini merupakan bagian dari wilayah yang memungkinkan enzim untuk berinteraksi dengan substrat atau senyawa penghambat (inhibitor), sebagaimana dijelaskan oleh Agrawal dan rekan-rekannya pada tahun 2020. Selain itu, penelitian lain yang dilakukan oleh Khalifa dan koleganya pada tahun yang sama menyoroti pentingnya dua residu asam amino spesifik, yaitu Cys145 dan His41. Kedua residu ini membentuk apa yang dikenal sebagai *catalytic dyad*, yakni pusat aktif dari enzim yang secara langsung berperan dalam proses katalisis biokimia. Keberadaan *catalytic dyad* ini sangat vital karena merupakan titik utama bagi mekanisme penghambatan kerja enzim, sehingga menjadi target penting dalam pengembangan obat antiviral terhadap COVID-19. Situs aktif merujuk pada area pengikatan antara enzim dan senyawa uji, yang melibatkan residu-residu asam amino yang berperan dalam pengikatan ligan. Interaksi antar residu asam amino di situs aktif menyebabkan senyawa uji menghambat enzim MP COVID-19 secara kompetitif dengan ligan asli M COVID-19. Perbedaan energi bebas Gibbs (ΔG) pada suatu interaksi antara senyawa dan enzim dipengaruhi oleh salah satu faktor utama, yaitu kekuatan dan lokasi pengikatan senyawa terhadap residu asam amino tertentu dalam situs aktif enzim. Menurut Syahputra (2014), perbedaan tersebut mencerminkan seberapa kuat senyawa dapat berinteraksi dengan bagian-bagian penting dari enzim. Dalam studi terbaru, senyawa catechin gallate dan epicatechin gallate menunjukkan energi ikatan yang paling kuat di antara senyawa lainnya. Hal ini terjadi karena keduanya berikatan secara intensif dengan dua residu kunci dalam situs aktif enzim, yaitu Cys145 dan His41, yang merupakan bagian dari pusat katalitik enzim. Temuan ini mendukung hasil studi sebelumnya oleh Macchiagodena et al. (2020), yang menyatakan bahwa semakin banyak dan semakin kuat interaksi senyawa pada situs aktif enzim, maka semakin rendah energi bebas Gibbs yang terbentuk, yang berarti afinitas ikatan semakin tinggi.

Menariknya, hampir semua senyawa yang diuji dalam studi tersebut—kecuali quercetin dan catechin gallate mampu membentuk ikatan hidrogen dengan residu Glu166 dan Gln189. Ikatan hidrogen ini berperan penting dalam stabilisasi interaksi senyawa dengan enzim, dan temuan ini diperkuat oleh hasil penelitian terdahulu (Khan et al., 2021; Ngo et al., 2020; Yoshino et al., 2020) yang juga menemukan bahwa Glu166 dan Gln189 secara konsisten membentuk ikatan hidrogen dengan berbagai senyawa uji di situs aktif dari enzim MPFO (Main Protease) pada virus COVID-19. Penelitian oleh Cheng et al. (2010) pun menegaskan pentingnya peran Glu166, dengan menyatakan bahwa mutasi pada residu ini dapat mengurangi efektivitas inhibitor terhadap enzim Mpro SARS-CoV, yang merupakan enzim homolog dari SARS-CoV-2. Lebih lanjut, seluruh senyawa yang diuji, termasuk lopinavir sebagai kontrol positif, menunjukkan kemampuan untuk berikatan dengan situs aktif enzim karena kesamaan dalam pola pengikatan terhadap residu-residu penting yang sama. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa-senyawa tersebut berpotensi besar untuk bertindak sebagai inhibitor kompetitif terhadap enzim MP SARS-CoV-2, karena mereka bersaing untuk menempati situs aktif yang sama. Temuan ini membuka jalan bagi eksplorasi lebih lanjut terhadap senyawa-senyawa alami, terutama yang berasal dari tumbuhan, yang tampak menjanjikan dalam perannya sebagai penghambat enzim 3CLpro—salah satu target utama dalam pengembangan terapi antiviral untuk COVID-19. Oleh karena itu, penelitian lanjutan yang lebih mendalam sangat dibutuhkan untuk mengungkap potensi farmakologis senyawa-senyawa ini dan memperluas pemahaman mengenai mekanisme penghambatannya terhadap virus SARS-CoV-2

Pengembangan obat anti-COVID-19 adalah suatu proses yang sangat kompleks dan memerlukan kolaborasi yang erat antara para peneliti yang memiliki keahlian di berbagai bidang, termasuk kimia, biologi, farmasi, dan kedokteran. Sinergi antara disiplin ilmu ini sangat penting untuk menciptakan solusi yang efektif dan inovatif dalam menghadapi tantangan yang ditimbulkan oleh virus ini. Dengan menggabungkan pengetahuan dan keterampilan dari masing-masing bidang, diharapkan dapat ditemukan pendekatan yang lebih komprehensif dan efisien dalam pengembangan terapi yang dapat membantu mengatasi pandemik ini. Kolaborasi ini memiliki potensi untuk mempercepat proses penemuan dan pengembangan obat dengan signifikan. Selain itu, kolaborasi ini juga berperan penting dalam memastikan bahwa obat yang dihasilkan tidak hanya aman, tetapi juga efektif untuk digunakan. Dengan sinergi yang terjalin, kita dapat mencapai hasil yang lebih optimal dalam bidang Kesehatan (Amin & Alfarizi, 2025).

Hasil dari molecular docking memiliki sifat yang bersifat prediktif, sehingga penting untuk melakukan validasi eksperimental lebih lanjut guna memastikan keakuratan dan relevansinya. Proses ini tidak hanya menambah kredibilitas hasil, tetapi juga memberikan pemahaman yang lebih mendalam mengenai interaksi molekuler yang terjadi. Dengan demikian, langkah-langkah validasi ini menjadi krusial dalam pengembangan penelitian yang lebih lanjut. Metode ini sering kali tidak mampu memberikan prediksi yang akurat mengenai interaksi ligan-protein dalam konteks biologis yang kompleks. Hal ini disebabkan oleh beberapa factor, termasuk pengaruh lingkungan seluler dan interaksi yang mungkin terjadi dengan protein lain.

4. KESIMPULAN

Daun teh hijau memiliki potensi untuk dikembangkan sebagai kandidat terapeutik terhadap COVID-19, dengan senyawa catechin gallate yang teridentifikasi sebagai senyawa yang paling menjanjikan dibandingkan senyawa lainnya. Semua komponen senyawa dalam daun teh hijau menunjukkan kemampuan sebagai inhibitor terhadap enzim Mpro dari SARS-CoV-2. Residu asam amino yang berperan penting dalam mekanisme pengikatan meliputi Cys145, His41, dan Glu166. Meskipun demikian, diperlukan penelitian lebih lanjut dengan pendekatan in vitro dan in vivo untuk memperkuat validasi ilmiah sebelum pelaksanaan uji klinis.

DAFTAR PUSTAKA

- Ai, Z., Liu, S., Qu, F., Zhang, H., Chen, Y., & Ni, D. (2019). Effect of stereochemical configuration on the transport and metabolism of catechins from green tea across Caco-2 monolayers. *Molecules*, 24(6), 1185.
- Amin, S., & Alfarizi, A. (2025). *Review Artikel Jurnal : Studi Literatur : Molecular Docking Senyawa Anti-COVID-19 terhadap Enzim 3c-Like Protease*. 1(6), 1376–1381.
- Amin, S., & Yuliani, R. (2025). Peran Kimia Medisinal dalam Pandemi Covid19 pada Senyawa Turunanin-4-Benzoil-N'-(4 Fluorofenil) Tiourea. *Science: Indonesian Journal of Science*, 1(6), 1389–1394.
- Carneiro, B. M., Batista, M. N., Braga, A. C. S., Nogueira, M. L., & Rahal, P. (2016). The green tea molecule EGCG inhibits Zika virus entry. *Virology*, 496, 215–218.
- Cheng, S.-C., Chang, G.-G., & Chou, C.-Y. (2010). Mutation of Glu-166 blocks the substrate-induced dimerization of SARS coronavirus main protease. *Biophysical Journal*, 98(7), 1327–1336.

- Gorbalenya, A. E., Baker, S. C., Baric, R. S., De Groot, R. J., Drosten, C., Gulyaeva, A. A., Haagmans, B. L., Lauber, C., Leontovich, A. M., & Neuman, B. W. (2020). The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature Microbiology* 5: 536-544. *Link: <https://Go.Nature.Com/2WNCCCKs>*.
- Hamzah, H. A., Ernanto, J. H., Afladhanti, P. M., & Theodorus, T. (2022). Potensi Daun Teh Hijau (*Camellia Sinensis*) Sebagai Inhibitor Main Protease (Mpro) Covid-19: Sebuah Studi Molecular Docking. *JIIS (Jurnal Ilmiah Ibnu Sina): Ilmu Farmasi Dan Kesehatan*, 7(2), 212–222.
- Heininger, U. (2020). Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 vaccines: Setting expectations appropriately. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 39(7), e123–e124.
- Khalifa, I., Zhu, W., Nafie, M. S., Dutta, K., & Li, C. (2020). Anti-COVID-19 effects of ten structurally different hydrolysable tannins through binding with the catalytic-closed sites of COVID-19 main protease: An in-silico approach. *Preprints*, 15, 2020030277.
- Khan, S. A., Zia, K., Ashraf, S., Uddin, R., & Ul-Haq, Z. (2021). Identification of chymotrypsin-like protease inhibitors of SARS-CoV-2 via integrated computational approach. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 39(7), 2607–2616.
- Koech, K. R., Wachira, F. N., Ngure, R. M., Wanyoko, J. K., Bii, C. C., Karori, S. M., & Kerio, L. C. (2014). Antioxidant, antimicrobial and synergistic activities of tea polyphenols. *African Crop Science Journal*, 22, 837–846.
- Kusmita, L., Puspitaningrum, I., & Limantara, L. (2015). Identification, isolation and antioxidant activity of pheophytin from green tea (*Camellia sinensis* (L.) Kuntze). *Procedia Chemistry*, 14, 232–238.
- Larasati, A. L., & Haribowo, C. (2020). Penggunaan desinfektan dan antiseptik pada pencegahan penularan COVID-19 di masyarakat. *Majalah Farmasetika*, 5(3), 137–145.
- Macchiagodena, M., Pagliai, M., & Procacci, P. (2020). Inhibition of the main protease 3CL-pro of the coronavirus disease 19 via structure-based ligand design and molecular modeling. *ArXiv Preprint ArXiv:2002.09937*.
- Ngo, S. T., Quynh Anh Pham, N., Thi Le, L., Pham, D.-H., & Vu, V. V. (2020). Computational determination of potential inhibitors of SARS-CoV-2 main protease. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 60(12), 5771–5780.
- Pratiwi, D. K. (2021). Inovasi kebijakan pemerintah daerah dalam penanganan Covid-19 di Indonesia. *Amnesti: Jurnal Hukum*, 3(1), 37–52.
- Rothan, H. A., & Byrareddy, S. N. (2020). The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of Autoimmunity*, 109, 102433.
- 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), 177–194.

- Sanders, J. M., Monogue, M. L., Jodlowski, T. Z., & Cutrell, J. B. (2020). Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *Jama*, 323(18), 1824–1836.
- Syahputra, G. (2014). Simulasi docking kurkumin enol, bisdemetoksikurkumin dan analognya sebagai inhibitor enzim 12-lipoksigenase. *Jurnal Biofisika*, 10(1).
- Yoshino, R., Yasuo, N., & Sekijima, M. (2020). Identification of key interactions between SARS-CoV-2 main protease and inhibitor drug candidates. *Scientific Reports*, 10(1), 12493.
- Yuliana, A., Priatna, M., Rahmiyani, I., Amin, S., & Indra, I. (2021). Gambaran Tingkat Kesadaran Masyarakat Dalam Penerapan Protokol Kesehatan Di Masa Pandemi COVID. *Jurnal PengaMAS*, 4(3), 259–269.