

**NETWORK PHARMACOLOGY DAN MOLECULAR DOCKING
EKSTRAK KULIT JERUK MANIS (*Citrus sinensis*) SEBAGAI
KANDIDAT SENYAWA ANTIVIRAL TERHADAP VIRUS
HERPES SIMPLEX TIPE-I**

SKRIPSI

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana
Farmasi (S.Farm) di Jurusan Farmasi pada Fakultas MIPA**



Oleh:

NAHLA AKILA FIKRIA

08061282025059

**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

2024

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Makalah Hasil : *Network Pharmacology* dan *Molecular Docking*
Ekstrak Kulit Jeruk Manis (*Citrus sinensis*) sebagai
Kandidat Senyawa Antiviral terhadap Virus Herpes
Simplex Tipe-I

Nama Mahasiswa : Nahla Akila Fikria

NIM : 08061282025059

Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan di hadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Hasil di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 3 Januari 2024 serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 3 Januari 2024

Pembimbing :

1. Dr. apt. Shaum Shiyan, M.Sc
NIP. 198605282012121005

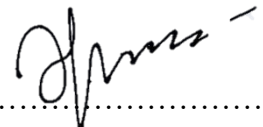
(.....


2. Dr. Nirwan Syarif, M.Si
NIP. 197010011999031003

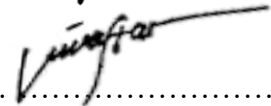
(.....


Pembahas :

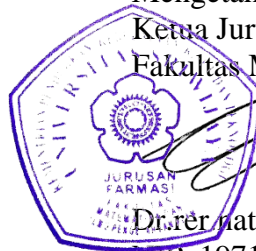
1. Laida Neti Mulyani, M.Si.
NIP. 198504262015042002


(.....


2. Viva Starlista, M.Farm., Apt
NIP. 199504272022032013

(.....


Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA UNSRI




Dr. rer. nat. apt. Mardiyanto, M.Si.
NIP. 197103101998021002

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Makalah Hasil : *Network Pharmacology* dan *Molecular Docking*
Ekstrak Kulit Jeruk Manis (*Citrus sinensis*) sebagai
Kandidat Senyawa Antiviral terhadap Virus Herpes
Simplex Tipe-I

Nama Mahasiswa : Nahla Akila Fikria
NIM : 08061282025059
Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 10 Januari 2024 serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui sesuai dengan masukan panita sidang skripsi.

Inderalaya, 10 Januari 2024

Ketua :

1. Dr. apt. Shaum Shiyon, M.Sc.
NIP. 198605282012121005

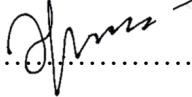
(.....


Anggota :

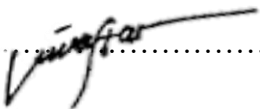
2. Dr. Nirwan Syarif, M.Si.
NIP. 197010011999031003

(.....


3. Laida Neti Mulyani, M.Si.
NIP. 198504262015042002

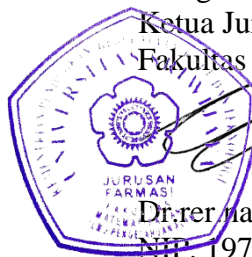
(.....



4. Viva Starlista, M.Pharm.Sci., Apt
NIP. 199504272022032013

(.....


Mengetahui,

Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA UNSRI




Dr. rer. mat. apt. Mardiyanto, M.Si.
NIP. 197103101998021002

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Nahla Akila Fikria
NIM : 08061282025059
Fakultas/Jurusan : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/Farmasi

Menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri dan karya ilmiah ini belum pernah diajukan sebagai pemenuhan persyaratan untuk memperoleh gelar kesarjanaan strata satu (S1) dari Universitas Sriwijaya maupun perguruan tinggi lain. Semua informasi yang dimuat dalam skripsi ini yang berasal dari penulis lain baik yang dipublikasikan atau tidak telah diberikan penghargaan dengan mengutip nama sumber penulis secara benar. Semua isi dari skripsi ini sepenuhnya menjadi tanggung jawab saya sebagai penulis.

Demikianlah surat pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Indralaya, 19 Januari 2024

Penulis,



Nahla Akila Fikria

NIM. 08061282025059

HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

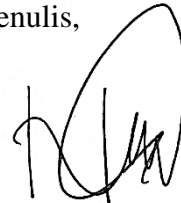
Sebagai civitas akademik Universitas Sriwijaya, yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Nahla Akila Fikria
NIM : 08061282025059
Fakultas/Program Studi : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/Farmasi
Jenis Karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Sriwijaya “hak bebas royalti non-eksklusif” (*non-exclusive royalty-free right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul: “*Network Pharmacology dan Molecular Docking Ekstrak Kulit Jeruk Manis (Citrus sinensis)* sebagai Kandidat Senyawa Antiviral terhadap Virus Herpes Simplex Tipe-I” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-eksklusif ini Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalihmedia/memformatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir atau skripsi saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya.

Indralaya, 19 Januari 2024
Penulis,



Nahla Akila Fikria
NIM. 08061282025059

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

“Dengan Menyebut nama Allah yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang”

Skripsi ini saya persembahkan kepada Allah Subhanahu wa Ta’ala, Nabi Muhammad Shallallahu ‘Alaihi wa Sallam, Ayah, Ibu, Abang, keluarga besar, sahabat, teman seperjuangan Farmasi 2020, almamater dan orang disekelilingku yang selalu memberikan doa dan semangat.

“Tidaklah mungkin bagi matahari mengejar bulan dan malam pun tidak dapat mendahului siang. Masing-masing beredar pada garis edarnya.”

(Q.S Yasin: 40)

“Allah tidak membebani seseorang melainkan sesuai dengan kesanggupannya.”

(Q.S Al-Baqarah: 286)

“dan jika kamu menghitung nikmat Allah, niscaya kamu tidak akan mampu menghitungnya. Sungguh, Allah benar-benar Maha Pengampun, Maha Penyayang.”

(Q.S An-Nahl: 18)

“Apapun yang jadi takdirmu pasti akan mencari jalannya sendiri untuk menemukanmu”

(Ali bin Abi Thalib)

Motto:

“You're tired but you ain't giving up”

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT, atas seluruh curahan rahmat dan hidayah-Nya yang diberikan sehingga penulis dapat menjalani proses perkuliahan dari awal sampai tahap penyelesaian skripsi serta upaya penulis untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) di Universitas Sriwijaya. Skripsi ini diberi judul **“*Network Pharmacology dan Molecular Docking Ekstrak Kulit Jeruk Manis (Citrus sinensis) sebagai Kandidat Senyawa Antiviral terhadap Virus Herpes Simplex Tipe-I*”**.

Dalam penulisan skripsi ini, penulis menyadari bahwa masih terdapat banyak kekurangan dan hasil masih jauh dari sempurna dengan segala kerendahan hati penulis mengucapkan terima kasih jika ada kritik dan saran yang membangun demi kesempurnaan skripsi ini. Penulis juga mengucapkan banyak terimakasih kepada para pihak yang telah membantu selama pengerjaan skripsi ini sampai selesai, melalui kesempatan ini penulis berbangga hati mengucapkan terimakasih kepada:

1. Allah Subhanahu Wa Taa'la yang mana berkat rahmat dan karunia-Nya, penulis dapat menyelesaikan penelitian dan skripsi ini, serta Nabi Muhammad Shalallahu Alaihi Wassalam yang telah menjadi suri tauladan terbaik untuk umatnya.
2. Kedua orang tua tercinta, Ayah (M. Emyulis Syahda) dan Ibu (Ummi Khadijah) terimakasih atas segala pengorbanan, doa, dan dukungan yang tak terhingga yang telah dicurahkan kepada penulis sehingga penulis dapat terus semangat dan bertahan dalam menyelesaikan setiap langkah dalam menyelesaikan studi ini. Semoga Allah SWT senantiasa memberikan keberkahan dan kesehatan kepada Ayah dan Ibu.
3. Diri saya sendiri yang mampu bertahan hingga saat ini. Terimakasih banyak karena tidak menyerah dan tetap semangat menyelesaikan dan menjalani semua prosesnya meskipun sering kali menemui berbagai macam kesulitan, masalah, hambatan, rintangan, dan rasa putus asa selama menjalankan perkuliahan ini.
4. Abang (M. Fauzan Azhari) yang memberikan semangat dan dukungan, serta menghibur penulis selama perkuliahan.

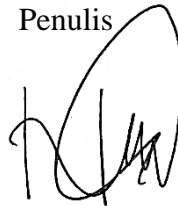
5. Keluarga besar saya yang tidak bisa disebutkan satu-persatu, terima kasih karena telah mendoakan, memberi semangat, dan memberikan dukungan pada penulis untuk segera menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi.
6. Bapak Prof. Dr. Taufiq Marwa, S.E., M.Si. selaku Rektor Universitas Sriwijaya, Bapak Hermansyah, S.Si., M.Si., PhD. Selaku Dekan Fakultas MIPA dan Bapak Dr. rer. Nat. Mardiyanto., M.Si., Apt selaku Ketua Jurusan Farmasi atas sarana dan prasarana yang telah diberikan kepada penulis sehingga penulisan skripsi ini berjalan dengan lancar.
7. Bapak Dr. Apt. Shaum Shiyani, M.Sc dan Bapak Dr. Nirwan Syarif, M.Si selaku pembimbing tugas akhir terbaik yang telah meluangkan waktu, memberikan ilmu, arahan, saran, serta motivasi dan semangat selama penulis melakukan penelitian hingga penyusunan skripsi terselesaikan.
8. Ibu Apt. Rennie Puspa Novita, M.Farm.Klin sebagai pembimbing akademik penulis yang telah memberikan arahan, masukan dan motivasi untuk terus selalu maju dan menjadi lebih baik.
9. Ibu Laida Neti Mulyani, M.Si dan Ibu Viva Starlista, M.Pharm.Sci., Apt, selaku dosen pembahas atas kritik dan saran yang telah diberikan untuk kesempurnaan skripsi.
10. Seluruh dosen Jurusan Farmasi FMIPA Unsri yang telah memberikan banyak ilmu, wawasan dan nasihat kepada penulis sejak awal perkuliahan hingga penyusunan skripsi ini selesai.
11. Seluruh staf admin di Farmasi UNSRI (Kak Ria dan Kak Erwin) dan seluruh analis (Kak Tawan, Kak Isti, Kak Fit dan Kak Fitri) atas bantuan yang diberikan kepada penulis selama perkuliahan hingga penyusunan skripsi ini selesai.
12. Sahabat sekaligus saudara “Majelis Ta’lim Al-Majnun”, yakni Deanova Insiratu, Nurul Andini, dan Gilang Kurniawan yang selalu ada untuk mendengarkan keluh kesah dan menemani hari-hari penulis sejak awal kuliah hingga hari ini.
13. Sahabat perkuliahan Rifdah Jazilah (cek nda), Umi, Abi, yang telah penulis anggap keluarga dan memberikan banyak kebaikan dan doa kepada penulis.

14. Sahabat “Girls on top”, yakni Irun, Rara, Aurel, Salsa, Piyan, dan Erika yang selalu memberikan doa dan bersedia untuk menjadi tempat berkeluh kesah, menghibur, memberikan, semangat dan dukungan kepada penulis.
15. Tim GelaGelo, yakni Athirah, Innah, Arum, Adinda, Rifdah, Innah, dan Nadiyah yang telah berbagi sukadukanya selama menjalani proses penelitian dan menjadikan semangat hingga akhir pengerjaan skripsi.
16. Saudara perasuhan 059 kak Oliv, Fahma, Meylika, Ade, dan Mutiara yang telah memberikan bantuan dan dukungan kepada penulis selama penelitian.
17. Seluruh keluarga Farmasi 2020 terutama teman-teman Farmasi A 2020. Terima kasih untuk kebersamaan dan kenangan manis yang telah kita lewati selama kurang lebih 3,5 tahun ini.
18. Seluruh pihak yang telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan studi hingga selesai baik secara langsung maupun tidak langsung yang namanya tidak dapat disebutkan satu per satu.

Demikian yang dapat penulis sampaikan. Bila ada kesalahan dan kekurangan dalam Skripsi ini penulis mohon maaf yang sebesar-besarnya. Harapan penulis semoga skripsi bisa menambah khasanah pengetahuan bagi pembaca dan dapat berguna dalam memajukan ilmu pengobatan di bidang farmasi. Semoga Allah SWT memberikan keberkahan dan balasan yang berlipat ganda kepada semua pihak yang telah memberikan dukungan, doa dan bantuan kepada penulis.

Indralaya, 19 Januari 2024

Penulis



Nahla Akila Fikria

NIM. 08061282025059

**NETWORK PHARMACOLOGY DAN MOLECULAR DOCKING EKSTRAK
KULIT JERUK MANIS (*Citrus sinensis*) SEBAGAI KANDIDAT
SENYAWA ANTIVIRAL TERHADAP VIRUS HERPES SIMPLEX TIPE-I**

**Nahla Akila Fikria
08061282025059**

ABSTRAK

Herpes Simplex Virus Type-1 (HSV-1) adalah virus umum yang menyebabkan infeksi kulit dan kelamin. Penelitian ini menggunakan pendekatan *in silico* untuk memprediksi mekanisme target ekstrak kulit jeruk manis (*Citrus sinensis*) terhadap HSV-1. Ekstrak kulit jeruk manis diteliti memiliki sifat antivirus yang bertujuan untuk mencegah infeksi HSV-1 melalui interaksi molekuler. Basis data *SwissTargetPrediction* dan *GeneCards* mengidentifikasi bahan aktif kulit jeruk manis memiliki prediksi target dari penyakit. Basis data *STRING* dan *STICH* digunakan dalam menganalisis interaksi yang terjadi antara protein-protein dan senyawa-protein. Kontruksi jaringan yang dapat menggambarkan peta topologi dua dimensi dalam setiap node dan menganalisis dasar farmakologi dari senyawa dengan proteinnnya digunakan basis data *Cytoscape*. Jaringan tersebut mengungkapkan lima senyawa dan 20 target, dengan *genistein*, *naringin*, dan *palmitate* diidentifikasi sebagai senyawa kulit jeruk manis yang paling berpotensi terhadap sifat antivirus HSV-1. Target protein yang paling utama sebagai antivirus HSV-1 meliputi AKT1, BCL2, TNF, dan STAT3. Hasil prediksi sifat fisikokimia melalui basis data *SwissADME*, digunakan senyawa pembanding berupa Acyclovir, dan senyawa uji memenuhi kaidah Lipinski yang berpotensi sebagai obat secara oral. Hasil deteksi molekuler interaksi *genistein*, *naringin*, dan *palmitate* pada reseptor AKT1, BCL2, TNF, dan STAT3 mempunyai aktivitas biologis yang sama dengan senyawa pembanding Acyclovir. *Molecular docking* menunjukkan interaksi yang kuat antara *naringin* dan AKT1, dengan afinitas pengikatan -9.166 kkal/mol. Senyawa *naringin* pada kulit jeruk manis berinteraksi dengan reseptor pada sisi aktif reseptor dengan afinitas yang lebih baik dibandingkan senyawa pembanding.

Kata Kunci : Kulit jeruk manis, antiviral HSV-1, *network pharmacology*, *molecular docking*, senyawa fiokimia.

NETWORK PHARMACOLOGY AND MOLECULAR DOCKING SWEET ORANGE PEEL EXTRACT (*Citrus sinensis*) AS A CANDIDATE ANTIVIRAL COMPOUND AGAINST TYPE-I HERPES SIMPLEX VIRUS

**Nahla Akila Fikria
08061282025059**

ABSTRACT

Herpes Simplex Virus Type-1 (HSV-1) is a common virus responsible for skin and genital infections. This research employs an in silico approach to predict the target mechanisms of sweet orange (*Citrus sinensis*) peel extract against HSV-1. The investigated peel extract is known for its antiviral properties aimed at preventing HSV-1 infection through molecular interactions. SwissTargetPrediction and GeneCards databases identify active compounds in sweet orange peel, predicting their targets in various diseases. The STRING and STITCH databases are utilized to analyze interactions between proteins and compound-protein relationships. A network depicting two-dimensional topology maps in each node and analyzing the pharmacological basis of compounds with their associated proteins is constructed using the Cytoscape database. This network reveals five compounds and 20 targets, with genistein, naringin, and palmitate identified as the most potent compounds in sweet orange peel against HSV-1's antiviral properties. Key protein targets for HSV-1 antiviral activity include AKT1, BCL2, TNF, and STAT3. Physicochemical property predictions through the SwissADME database, using Acyclovir as a reference compound, demonstrate that the test compounds adhere to Lipinski's rules and have potential for oral drug development. Molecular interaction analysis of genistein, naringin, and palmitate with AKT1, BCL2, TNF, and STAT3 receptors indicates biological activity comparable to the reference compound Acyclovir. Molecular docking reveals a strong interaction between naringin and AKT1, with a binding affinity of -9.166 kcal/mol. Naringin in sweet orange peel interacts with receptors at the active site with superior affinity compared to the reference compound.

Keywords: Sweet orange peel, antiviral HSV-1, network pharmacology, molecular docking, phytochemical compounds.

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL	ii
HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI.....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH.....	iv
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS	v
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO.....	vi
KATA PENGANTAR	vii
ABSTRAK.....	x
ABSTRACT.....	xi
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR TABEL.....	xvi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	Err
.....	or! Bookmark not defined.
2.1 Infeksi Herpes Simplex Virus Tipe-1 (HSV-1)	Err
.....	or! Bookmark not defined.
2.1.1 Definisi	Err
.....	or! Bookmark not defined.
2.1.2 Struktur HSV-1.....	Err
.....	or! Bookmark not defined.
2.1.3 Replikasi dan infeksi HSV-1	Err
.....	or! Bookmark not defined.
2.1.4 Pengobatan Herpes dan Kebutuhan Penelitian Obat Baru ...	Err
.....	or! Bookmark not defined.

2.2 Jeruk Manis (Citrus sinensis).....	Err
or! Bookmark not defined.	
2.2.1 Definisi dan Identifikasi Jeruk Manis (Citrus sinensis)	Err
or! Bookmark not defined.	
2.2.2 Taksonomi Jeruk Manis (Citrus sinensis)	Err
or! Bookmark not defined.	
2.2.3 Senyawa Fitokimia Kulit Jeruk manis (Citrus sinensis)	Err
or! Bookmark not defined.	
2.2.4 Penelitian Mengenai Potensi Kulit Jeruk Manis sebagai Antivirus.....	Err
or! Bookmark not defined.	
2.3 Studi In Silico	Err
or! Bookmark not defined.	
2.3.1 Network Pharmacology.....	Err
or! Bookmark not defined.	
2.3.2 Molecular Docking.....	Err
or! Bookmark not defined.	
2.3.3 Aplikasi Penunjang.....	Err
or! Bookmark not defined.	
2.3.4 Hukum Lima Lipinski	Err
or! Bookmark not defined.	
BAB III METODOLOGI PENELITIAN.....	Err
or! Bookmark not defined.	
3.1 Waktu dan Tempat Penelitian.....	Err
or! Bookmark not defined.	
3.2 Alat dan Bahan.....	Err
or! Bookmark not defined.	
3.2.1 Alat	Err
or! Bookmark not defined.	

3.2.2 Bahan.....	Err
or! Bookmark not defined.	
3.3 Ekstraksi dan Analisis Profil Senyawa Ekstrak.....	Err
or! Bookmark not defined.	
3.3.1 Preparasi dan Ekstraksi Kulit Jeruk Manis.....	Err
or! Bookmark not defined.	
3.3.2 Analisis profil senyawa menggunakan GC-MS.....	Err
or! Bookmark not defined.	
3.4 Studi In Silico.....	Err
or! Bookmark not defined.	
3.4.1 Network Pharmacology.....	Err
or! Bookmark not defined.	
3.4.2 Molecular Docking.....	Err
or! Bookmark not defined.	
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	Err
or! Bookmark not defined.	
4.1 Pengumpulan Komponen Utama dari Ekstrak Kulit Jeruk Manis dan Target Potensial yang Terkait Aktivitas Antiviral HSV-1.....	Err
or! Bookmark not defined.	
4.1.1 Ekstraksi Kulit Jeruk Manis.....	Err
or! Bookmark not defined.	
4.1.2 Hasil Analisis profil senyawa menggunakan GC-MS.....	Err
or! Bookmark not defined.	
4.1.3 Hasil Pengumpulan Data Senyawa Metabolit.....	Err
or! Bookmark not defined.	
4.1.4 Hasil Prediksi Aktivitas Senyawa Metabolit Melalui PASS ONLINE.....	Err
or! Bookmark not defined.	
4.1.5 Hasil Prediksi Target Senyawa melalui SwissTargetPrediction.....	

.....	Err
or! Bookmark not defined.	
4.1.6 Hasil Pengumpulan Target HSV-1 Melalui GeneCards.....	
.....	Err
or! Bookmark not defined.	
4.1.7 Hasil Pengumpulan Target Citrus sinensis pada HSV-1.....	
.....	Err
or! Bookmark not defined.	
4.2 Potensi Senyawa Bioaktif Ekstrak Kulit Jeruk Manis dengan Analisis Melokuler Senyawa dengan Target Antiviral HSV-1	
.....	Err
or! Bookmark not defined.	
4.2.1 Identifikasi Jalur Pensinyalan HSV-1 Melalui KEGG Pathway	
.....	Err
or! Bookmark not defined.	
4.2.2 Hasil interaksi protein-protein (PPI) menggunakan STRING	
.....	Err
or! Bookmark not defined.	
4.2.3 Hasil interaksi senyawa-protein (CPI) menggunakan STICH	
.....	Err
or! Bookmark not defined.	
4.2.4 Visualisasi Interaksi Protein-Protein (PPI) Network Pharmacology.....	
.....	Err
or! Bookmark not defined.	
4.2.5 Visualisasi Interaksi Senyawa-Protein (CPI) Network Pharmacology.....	
.....	Err
or! Bookmark not defined.	
4.3 Interaksi Molekuler yang Terjadi pada Senyawa Aktif Ekstrak Kulit Jeruk Manis dalam Aktivitas Antiviral HSV-1	
.....	Err
or! Bookmark not defined.	
4.3.1 Hasil Preparasi Reseptor	
.....	Err
or! Bookmark not defined.	
4.3.2 Hasil Preparasi Struktur Ligan.....	
.....	Err
or! Bookmark not defined.	
4.3.3 Hasil Prediksi Sifat Fisikokimia	
.....	Err
or! Bookmark not defined.	

4.3.4 Validasi Metode atau Redocking	Err
or! Bookmark not defined.	
4.3.5 Hasil Simulasi Docking	Err
or! Bookmark not defined.	
4.3.6 Hasil Analisis Binding Affinity dan Konstanta Inhibisi	Err
or! Bookmark not defined.	
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	Err
or! Bookmark not defined.	
5.1 Kesimpulan	Err
or! Bookmark not defined.	
5.2 Saran	Err
or! Bookmark not defined.	
DAFTAR PUSTAKA	5
LAMPIRAN	Err
or! Bookmark not defined.	
DAFTAR RIWAYAT HIDUP.....	Err
or! Bookmark not defined.	

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Struktur HSV-1.	
.....	Err
or! Bookmark not defined.	
Gambar 2. Proses masuknya sel HSV-1.	
.....	Err
or! Bookmark not defined.	
Gambar 3. Struktur kimia dari obat antiviral HSV-1	
.....	Err
or! Bookmark not defined.	
Gambar 4. Tumbuhan Jeruk manis (Citrus sinensis)	
.....	Err
or! Bookmark not defined.	
Gambar 5. Website STRING	
.....	Err
or! Bookmark not defined.	
Gambar 6. Website STICH	
.....	Err
or! Bookmark not defined.	
Gambar 7. Hasil Kromatogram GC-MS dari ekstrak kental kulit jeruk manis...	
.....	Err
or! Bookmark not defined.	
Gambar 8. Interseksi Protein Target Pada HSV-1 dan kulit jeruk manis melalui Venny 2.1.0 database	
.....	Err
or! Bookmark not defined.	
Gambar 9. Jalur Pensinyalan HSV-1 Melalui KEGG Pathway	
.....	Err
or! Bookmark not defined.	

- Gambar 10. Kontruksi jaringan PPI (Protein-Protein Interaction) melalui.....
.....**Err**
or! Bookmark not defined.
- Gambar 11. Jaringan interaksi antara senyawa kulit jeruk manis dengan protein target melalui STICH database
.....**Err**
or! Bookmark not defined.
- Gambar 12. Visualisasi PPI Network Pharmacology Melalui Cytoscape
.....**Err**
or! Bookmark not defined.
- Gambar 13. Visualisasi CPI Network Pharmacology melalui Cytoscape
.....**Err**
or! Bookmark not defined.

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Flavanon kulit buah jeruk (Addi et al., 2022).....	Err
.....	Err
or! Bookmark not defined.	
Tabel 2. Hasil standarisasi ekstrak etil asetat kulit jeruk manis.....	Err
.....	Err
or! Bookmark not defined.	
Tabel 3. Senyawa hasil analisis GC-MS dari ekstrak kental kulit jeruk manis ..	Err
.....	Err
or! Bookmark not defined.	
Tabel 4. Data interseksi protein target	Err
.....	Err
or! Bookmark not defined.	
Tabel 5. Pemetaan protein target berdasarkan pathway penyakit HSV-1.....	Err
.....	Err
or! Bookmark not defined.	
Tabel 6. Skor interaksi senyawa dan protein yang berasosiasi secara	Err
.....	Err
or! Bookmark not defined.	
Tabel 7. Protein target yang paling berperan pada HSV-1	Err
.....	Err
or! Bookmark not defined.	
Tabel 8. Reseptor yang diunduh dari Protein Data Bank.....	Err
.....	Err
or! Bookmark not defined.	
Tabel 9. Struktur 3D ligan.....	Err
.....	Err
or! Bookmark not defined.	
Tabel 10. Hasil Prediksi Sifat Fisikokimia Senyawa Uji dan Pembanding	Err
.....	Err
or! Bookmark not defined.	

Tabel 11. Hasil redocking ligan alami dengan reseptor	Err
.....	
or! Bookmark not defined.	
Tabel 12. Interaksi residu asam amino hasil docking	Err
.....	
or! Bookmark not defined.	
Tabel 13. Nilai afinitas dengan Autodock Vina.....	Err
.....	
or! Bookmark not defined.	
Tabel 14. Nilai Konstanta inhibisi (Ki).....	Err
.....	
or! Bookmark not defined.	

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Skema Kerja Umum	Err
.....	Err
or! Bookmark not defined.	
Lampiran 2. Skema Network Pharmacology	Err
.....	Err
or! Bookmark not defined.	
Lampiran 3. Skema Molecular Docking	Err
.....	Err
or! Bookmark not defined.	
Lampiran 4. Persentase Bobot Rendemen Ekstrak Kental Kulit Jeruk Manis....	Err
.....	Err
or! Bookmark not defined.	
Lampiran 5. Daftar Senyawa Metabolit Sekunder Kulit jeruk manis	Err
.....	Err
or! Bookmark not defined.	
Lampiran 6. Skrining aktivitas senyawa metabolit kulit jeruk manis sebagai antivirus melalui PASSOnline	Err
.....	Err
or! Bookmark not defined.	
Lampiran 7. Hasil Prediksi Target Senyawa melalui SwissTargetPrediction.....	Err
.....	Err
or! Bookmark not defined.	
Lampiran 8. Pengumpulan Target HSV-1 melalui GeneCards.....	Err
.....	Err
or! Bookmark not defined.	
Lampiran 9. Struktur 3D reseptor	Err
.....	Err
or! Bookmark not defined.	

Lampiran 10. Hasil Visualisasi dari Penambatan Ligan Pembanding	Err
.....	
or! Bookmark not defined.	
Lampiran 11. Hasil Visualisasi dari Penambatan Ligan Genistein	Err
.....	
or! Bookmark not defined.	
Lampiran 12. Hasil Visualisasi dari Penambatan Ligan Naringin	Err
.....	
or! Bookmark not defined.	
Lampiran 13. Hasil Visualisasi dari Penambatan Ligan Palmitate	Err
.....	
or! Bookmark not defined.	
Lampiran 14. Hasil Prediksi Sifat Fisikokimia Swissadme	Err
.....	
or! Bookmark not defined.	
Lampiran15. Nilai Afinitas Pengikatan Senyawa Pembanding dan Uji	Err
.....	
or! Bookmark not defined.	
Lampiran 16. Sertifikat Workshop Cytoscape dan Docking Molekul.....	Err
.....	
or! Bookmark not defined.	

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit herpes merupakan salah satu jenis penyakit kulit dan kelamin (Wijayanti, 2021). Penyakit ini disebabkan oleh *Herpes Simplex Virus* (HSV), yang terbagi menjadi dua jenis utama, yaitu HSV-1 cenderung menginfeksi oral-facial dan HSV-2 biasanya terkait dengan infeksi genital (Irianti *et al.*, 2020; Haryono *and* Wibianto, 2021). Transmisi HSV-1 lebih umum karena dapat ditularkan melalui lesi kulit yang umumnya terlihat, sedangkan HSV-2 biasanya ditularkan melalui kontak genital (Sukik *et al.*, 2019). Menurut laporan World Health Organization (WHO), sebagian besar infeksi HSV disebabkan oleh HSV-1 dan hampir 3,7 miliar orang terutama pada orang di bawah usia 50 tahun hidup dengan infeksi virus ini (WHO, 2022).

Pengobatan infeksi HSV melibatkan penggunaan turunan nukleosida seperti Acyclovir, Ganciclovir, Penciclovir, dan Famciclovir (Tiffany *et al.*, 2014). Namun, penggunaan berulang terapi obat anti-HSV dapat menimbulkan efek samping dan menghasilkan virus yang menjadi resisten terhadap obat tersebut. Situasi ini menimbulkan kebutuhan dalam pengembangan alternatif obat yang memiliki mekanisme berbeda dan efektif mengatasi virus yang resisten (Li *et al.*, 2019). Senyawa murni dari produk alami telah banyak dilaporkan memiliki aktivitas farmakologis sebagai anti-HSV.

Pemanfaatan tanaman obat secara tradisional telah menjadi metode alternatif untuk mengatasi berbagai penyakit virus, dengan senyawa-senyawa baru

dari bahan alam menjadi fokus dalam mengatasi resistensi yang semakin tinggi terhadap obat antivirus yang sudah ada (Alberto *et al.*, 2023). Salah satu agen bahan alam yang menjanjikan sebagai kandidat antiviral efektif melawan HSV-1 adalah kulit jeruk manis (*Citrus sinensis*) (Elserehy *et al.*, 2014). Kulit jeruk manis, terutama pada bagian kulit buahnya, diketahui mengandung senyawa metabolit kompleks yang berperan sebagai sumber antioksidan untuk meningkatkan imunitas tubuh sehingga berpotensi sebagai agen anti HSV-1 dalam penyembuhan herpes (Herlina *et al.*, 2020; El-Kersh *et al.*, 2021; Long *et al.*, 2021). Pemanfaatan kulit jeruk manis untuk pengobatan infeksi herpes dapat menjadi solusi efektif, mengatasi tantangan seperti biaya produksi antiherpes yang tinggi, resistensi obat yang meningkat, dan masalah terkait antivirus (Alberto *et al.*, 2023).

Ekstrak dari kulit jeruk manis memiliki senyawa komponen kimia yang kompleks, mencakup beragam komponen dan memiliki berbagai target dalam menjalankan aktivitasnya sebagai antivirus. Penelitian sebelumnya yang dilakukan El-Serehy *et al.* (2014), berupa penyelidikan efek antiviral terhadap HSV-1 dari *Citrus sinensis* secara *in vitro* menunjukkan ekstrak tersebut memiliki efek antivirus yang kuat dalam mengganggu adsorpsi sel inang dan beberapa aktivitas intraseluler. Maka untuk mempertegas penelitian sebelumnya dilakukan pembuktian secara *in silico*, tidak hanya mengulas mekanisme terkait satu senyawa yang terdapat dalam suatu bahan, tetapi penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi seluruh komponen senyawa dan memahami bagaimana mekanisme mereka berperan dalam aktivitas antiviral terhadap HSV-1 secara molekuler.

Network pharmacology (NP) dan *molecular docking* saling terkait dalam merancang obat dan memprediksi interaksi enzim substrat pada tubuh (Huang *et al.*, 2020). NP memahami jalur biologis dan interaksi kompleks dalam penyakit, sementara *molecular docking* fokus pada interaksi molekuler kandidat obat dengan target spesifik (Liu *et al.*, 2021; Zhuang *et al.*, 2018). Studi Tao *et al.* (2023) menggunakan NP dan *docking* untuk memahami mekanisme tindakan ramuan obat Tiongkok pada COVID-19, mengidentifikasi senyawa aktif dan memprediksi interaksi molekuler dengan protein terkait.

Terbentuknya *network pharmacology* dan *molecular docking* dari kulit jeruk manis terhadap aktivitas antiviral HSV-1, diharapkan dapat mengidentifikasi senyawa aktif potensial dalam kulit jeruk manis menggunakan teknik *network pharmacology*, serta memahami interaksi kompleks antara senyawa-senyawa tersebut dan target terkait virus HSV-1 melalui *molecular docking*. Variabel penelitian melibatkan jenis senyawa yang terkandung pada ekstrak, nilai afinitas ikatan dengan virus HSV-1, dan parameter farmakokinetik dalam studi ekstrak kulit jeruk manis. Hasil penelitian yang mendukung interaksi kuat dan didukung landasan ilmiah dapat menunjukkan potensi ekstrak kulit jeruk manis sebagai senyawa antiviral untuk pengobatan HSV-1.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian diatas rumusan masalah dalam penelitian ini, yaitu:

1. Apa saja komponen utama dari ekstrak kulit jeruk manis analisis GC-MS dan target potensial yang terkait dengan aktivitas HSV-1?

2. Bagaimana potensi dari setiap senyawa bioaktif dari ekstrak kulit jeruk manis dengan analisis interaksi molekuler senyawa dengan target antiviral HSV-1?
3. Bagaimana interaksi molekuler yang terjadi pada senyawa aktif ekstrak kulit jeruk manis dalam aktivitas antiviral HSV-1?

1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian ini dilakukan dengan tujuan sebagai berikut:

1. Mengeksplorasi komponen utama dari kulit jeruk manis analisis GC-MS dan target potensial yang terkait dengan aktivitas HSV-1.
2. Mengetahui potensi dari setiap senyawa bioaktif dari ekstrak kulit jeruk manis dengan menganalisis interaksi molekuler senyawa dengan target antiviral HSV-1.
3. Mengetahui interaksi molekuler yang terjadi pada senyawa aktif kulit jeruk manis dalam aktivitas antiviral HSV-1 .

1.4 Manfaat penelitian

Manfaat penelitian ini memiliki nilai akademis sebagai sumber referensi untuk pengembangan obat baru berbasis bahan alam. Manfaat pada bidang kesehatan, penelitian ini memberikan pengetahuan tambahan terkait inovasi terapi alternatif pada penderita penyakit herpes, khususnya infeksi *Herpes Simplex Virus Type-1* (HSV-1), dengan memanfaatkan ekstrak kulit jeruk manis (*Citrus sinensis*).

DAFTAR PUSTAKA

- Abu-Eid, R., & Ward, F. J. 2021. Targeting the PI3K/Akt/mTOR pathway: A therapeutic strategy in COVID-19 patients. *Immunology letters*, 240, 1-8.
- Adawiyah, Siti. 2016. Analisis Modifikasi Kitosan Menggunakan Asam Trikarboksilat secara Molecular Docking. *Skripsi*, Jember: Universitas Jember.
- Addi, Mohamed, Amine Elbouzidi, Malika Abid, Duangjai Tungmunthum, Ahmed Elamrani, and Christophe Hano. 2022. "An Overview of Bioactive Flavonoids from *Citrus* Fruits" *Applied Sciences* 12, no. 1: 29.
- Adriani, A. 2018. Prediksi Senyawa Bioaktif Dari Tanaman Sanrego (Lunasia Amara Blanco) Sebagai Inhibitor Enzim Siklooksigenase-2 (COX-2) Melalui Pendekatan Molecular Docking. *Jurnal Ilmiah Pena: Sains dan Ilmu Pendidikan*, 10(1), 6-11.
- Afendi, F. M., Okada, T., Yamazaki, M., Hirai-Morita, A., Nakamura, Y., Nakamura, K., Ikeda, S., Takahashi, H., Altaf-Ul-Amin, M., Darusman, L. K., Saito, K., & Kanaya, S. 2012. KNApSAcK family databases: Integrated metabolite-plant species databases for multifaceted plant research. *Plant and Cell Physiology*, 53(2), 1–12.
- Agelidis, A.M. & Shukla, D. (2015). Cell entry mechanisms of HSV: what we have learned in recent years. *Future virology*, 10(10), 1145-1154.
- Alberto, M., Manzur, M., Luciardi, M., Amparo, M., Cartagena, E., dan Arena, M. 2023. *Citrus sinensis* Essential Oils an Innovative Antioxidant and Antipathogenic Dual Strategy in Food Preservation Against Spoilage Bacteria. *Antioxidants*. 12 (246):1-18.
- Aline Andres, Sharon M. Donovan, Mark S. Kuhlenschmidt. 2009, Soy isoflavones and virus infections, *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 20 (8) : 563-569.
- Alshehri, M. M., Sharifi-Rad, J., Herrera-Bravo, J., Jara, E. L., Salazar, L. A., Kregiel, D., Uprety, Y., Akram, M., Iqbal, M., Martorell, M., Torrens-Mas, M., Pons, D. G., Daştan, S. D., Cruz-Martins, N., Ozdemir, F. A., Kumar, M., & Cho, W. C. 2021. Therapeutic Potential of Isoflavones with an Emphasis on Daidzein. *Oxidative medicine and cellular longevity*.6331630.
- Amberg A. 2013. *In silico* Methods R&D DSAR Preclinical Safety, Sanofi Deutschland GmbH, Frankfurt am Main, Germany, Drug Discovery and *In silico* Techniques. *A Mini-Review*. 273-1296.
- ang, D.-i.; Lee, A.-H.; Shin, H.-Y.; Song, H.-R.; Park, J.-H.; Kang, T.-B.; Lee, S.-R.; Yang, S.-H. 2021. The Role of Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α) in Autoimmune Disease and Current TNF- α Inhibitors in Therapeutics. *International Journal Mol. Sci.* 22, 2719.

- Ardyanti, Ni & Suhendra, Lutfi & Puta, G.P.. 2020. Pengaruh Ukuran Partikel dan Lama Maserasi terhadap Karakteristik Ekstrak Virgin Coconut Oil Wortel (*Daucus carota* L.) sebagai Pewarna Alami. *Jurnal Rekayasa Dan Manajemen Agroindustri*. 8. 423.
- Arifianti, A. E., Rahmasari, R., & Irianti, M. I. (2020). *Herpes Simplex Virus* Type 1: Prevalence, Infection and Discovery of New Drugs. *Sainstech Farma*. 13(1), 21-26.
- Arwansyah, Laksmi A., dan Tony I. S. 2014. Simulasi Docking Senyawa Kurkumin dan Analognya Sebagai Inhibitor Reseptor Androgen pada Kanker Prostat. *Current Biochemistry*. Volume 1 (1): 11-19.
- Asbahasni, A. EL *et al.* 2015, Essential oils: from extraction to encapsulation, *International Journal of Pharmaceutics*, 483: 220-243.
- Atun, S. 2009. Potensi senyawa isoflavon dan derivatnya dari kedelai (*Glycine max.* L) serta manfaatnya untuk kesehatan. *Prosiding Semiar Nasional pendidikan dan penerapan MIPA Universitas Negeri Yogyakarta*, 16, 33-41.
- Aziz, A., Andrianto, D., & Safithri, M. 2022. Penambatan Molekuler Senyawa Bioaktif Daun Wungu (*Graptophyllum Pictum* (L) Griff) sebagai Inhibitor Tirosinase. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 9(2), 96-107.
- Banjarnahor, S. D. S. and Artanti, N. Antioxidant properties of flavonoids. *Med. J. Indones.*, vol. 23, no. 4, pp. 239–244, 2014, doi: 10.13181/mji.v23i4.1015.
- Bernstein, D.I., Bellamy, A.R., Hook, E.W., Levin, M.J., Wald, A., Ewell, M.G., Wolff, P.A., Deal, C.D., Heineman, T.C., Dubin G., Belshe, R.B. (2012). Epidemiology, clinical presentation, and antibody response to primary infection with *Herpes Simplex Virus* type 1 and type 2 in young women. *Clin Of Inf Diseas Adv*, 56(3), 344-351.
- Bina, L., Nyanyu, S., Kasman, M., Puput, S. dan Abdurrahman, H. 2022. aktivitas antioksidan dan studi *in silico* ekstrak buah pala (*Myristica fragrans* Houtt). *Pharmamedica Journal*. 7 (1):28-40.
- Chagas, C. M., Moss, S., & Alisaraie, L. 2018. Drug metabolites and their effects on the development of adverse reactions: Revisiting Lipinski's Rule of Five. *International journal of pharmaceutics*, 549(1-2), 133–149.
- Chairunnisa, S., Wartini, N.M., & Suhendra, L. 2019, Pengaruh suhu dan waktu maserasi terhadap karakteristik ekstrak daun bidara (*Ziziphus mauritiana* L.) sebagai sumber saponin, *Jurnal Rekayasa dan Manajemen Agroindustri*, 7(4):551-560.
- Chander, S., Tang, C. R., Al-Maqtari, H. M., Jamalis, J., Penta, A., Hadda, T. B., Sirat, H. M., Zheng, Y. T., & Sankaranarayanan, M. 2017. Synthesis and study of anti-HIV-1 RT activity of 5-benzoyl-4-methyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,5-benzodiazepin-2-one derivatives. *Bioorganic chemistry*, 72, 74–79.

- Cheng, F. J., Huynh, T. K., Yang, C. S., Hu, D. W., Shen, Y. C., Tu, C. Y., ... & Ho, C. Y. 2021. Hesperidin is a potential inhibitor against SARS-CoV-2 infection. *Nutrients*, 13(8), 2800.
- Cohen, J. I. 2017. Vaccination to Reduce Reactivation of *Herpes Simplex Virus* Type 2. *The Journal of infectious diseases*, 215(6), 844-846.
- Dallakyan, Sargis; Olson A. 2015. Participation in global governance: Coordinating “the voices of those most affected by food insecurity.” *Glob Food Secur Gov*. 1263:243–250.
- Dari, A. W., Narsa, A. C., & Zamruddin, N. M. 2020. Literature Review: Aktivitas Kulit Jeruk dalam Bidang Farmasi. In *Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences* (Vol. 12, pp. 125-151).
- Ding, Y., Fang, Y., Moreno, J., Ramanujam, J., Jarrell, M., & Brylinski, M. 2016. Assessing the similarity of ligand binding conformations with the Contact Mode Score. *Computational biology and chemistry*, 64, 403-413.
- Dey, S. and V.K. Rathod. 2013, Ultrasound assisted extraction (UAE) dalam mengekstrak senyawa aktif dari bahan alam, *Jurnal Farmasi & Sains Indonesia*, 2(1): 106-112.
- Duarte, L.F., Farias, M.A., Alvarez, D.M., Bueno, S.M., Riedel, C.A. and Gonzalez, P.A. (2019) *Herpes Simplex Virus* Type 1 Infection of the Central Nervous System: Insights Into Proposed Interrelationships with Neurodegenerative Disorders. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 13, 46.
- Durukan, D., Fairley, C.K., Bradshaw, C.S., Read, T.R.H., Druce, J., Catton, M., Caly, L., & Chow, E.P.F. (2019). Increasing proportion of *Herpes Simplex Virus* type 1 among women and men diagnosed with first-episode anogenital herpes: a retrospective observational study over 14 years in Melbourne, Australia. *Sexually Transmitted Infections*, 95, 307-313.
- Ekinsk S, Mestres J, Testa B. 2007. *In silico* pharmacology for drug discovery: applications to target and beyond. *British Journal Pharmacology*. 152: 21-37.
- El-Kersh, D.M., Ezzat, S.M., Salama, M.M., Mahrous, E.A., Attia, Y.M., Ahmed, M.S. And Elmazar, M.M. 2021, Anti-estrogenic and anti-aromatase activities of citrus peels major compounds in breast cancer. *Scientific*. 11, 7121.
- El-Serehy, Hamed & Al-Rasheid, K.A. & Al-Misned, F. & Mortuza, M. Golam. (2014). *Citrus sinensis* peel extract induced in vitro effects on *Herpes Simplex Virus*. *Journal of Pure and Applied Microbiology*. 8. 3807-3812.
- Etebu, E. and A. B., Nwauzoma. 2014. A Review on sweet orange (*Citrus sinensis* L. Osbeck): Health, Disease, and management. *American Journal of Research Communication* 2(2): 33-70
- Fadilah, N. Q., Jittmitrathap, A., Leungwutiwong, P., Pripdeevech, P., Dhanushka, D., Mahidol, C., ... & Kittakoop, P. 2022. Virucidal activity of

essential oils from citrus x aurantium L. against influenza A virus H 1 N 1: Limonene as a potential household disinfectant against virus. *Natural Product Communications*, 17(1), 1934578X211072713.

- Faizun, Ghina Mazzyah. 2022. *Network Pharmacology Sambiloto (Andrographis Paniculata) Pada Kasus Melanoma. Skripsi*. Malang : Universitas Muhammadiyah Malang.
- Fajri, L. 2017. Analisis Kemampuan Memori Mahasiswa Prodi Pendidikan Sains Pada Materi Tata Nama Senyawa Kompleks. *Jurnal Edukasi Matematika dan Sains*, 5(1), 18-24.
- Farhan M. 2019. Penambatan molekuler senyawa aktif okra (*Abelmoschus esculentus* L.) pada enzim α -glukosidase sebagai kandidat obat antidiabetes melitus. *skripsi Bogor (ID) : Institut Pertanian Bogor*.
- Farías, M. A., Duarte, L. F., Tognarelli, E. I., & González, P. A. 2021. *Herpes Simplex Virus* interference with immunity: Focus on dendritic cells. *Virulence*, 12(1), 2583-2607.
- Favela-Hernández, J. M. J., González-Santiago, O., Ramírez-Cabrera, M. A., Esquivel-Ferriño, P. C., & Camacho-Corona, M. D. R. 2016. Chemistry and Pharmacology of *Citrus sinensis*. *Molecules*, 21(2), 247.
- Fernando DP, Arciniega M, and Franco JLM. 2018. *Molecular docking: current advances and challenges. Publicacion Anticipada*. 1(21): 1-23.
- Filimonov, D. A., Lagunin, A. A., Glorizova, T. A., Rudik, A. V, Druzhilovskii, D. S., Pogodin, P. V, & Poroikov, V. V. 2014. *PREDICTION OF THE BIOLOGICAL ACTIVITY SPECTRA OF ORGANIC COMPOUNDS USING THE PASS ONLINE WEB RESOURCE*. 50(3), 444–457.
- Gfeller, D., Grosdidier, A., Wirth, M., Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2014). *SwissTargetPrediction* Prediction: A web server for target prediction of bioactive small molecules. *Nucleic Acids Research*, 42(W1), 32–38.
- Goh, Y. X., Jalil, J., Lam, K. W., Husain, K., & Premakumar, C. M. *Genistein: A Review on its Anti-Inflammatory Properties*. *Frontiers in pharmacology*. 2022, 13, 820969.
- Gulo, Kristin & Suhartomi, Suhartomi & Saragih, Albert & Raif, Martinus & Ikhtiari, Refi. 2021. Antioxidant Activity of Flavonoid Compounds in Ethanol and Ethyl Acetate Extract from *Citrus sinensis*, *Pusan National University Library*. 1-6. 10.1109/AIMS52415.2021.9466078.
- Hartono, H. S. O., H. Soetjipto, dan A. I. Kristijanto. 2017. Extraction and Chemical Compounds Identification of Red Rice Bran Oil Using Gas Chromatography – Mass Spectrometry (GC-MS) Method. *Eksakta: Jurnal Ilmu-ilmu MIPA*. Hal 13-25.
- Hartuti, S., and M.D. Supardan. 2013, Optimasi ekstraksi gelombang ultrasonik untuk produksi oleoresin jahe (*Zingiber officinale* Roscoe) menggunakan response surface methodology (RSM), *Agritech*, 33(4): 415-423.

- Haryono, W., dan Wibianto, A. 2021. Herpes Zoster Oftalmikus Sinistra pada Geriatri dengan Komplikasi. *Jurnal Medical Professional*. 48 (4):236-235.
- Hassan, S. T. & Šudomová, M., 2023. Flavonoids with Anti-*Herpes Simplex Virus* Properties: Deciphering Their Mechanisms in Disrupting the Viral Life Cycle. *Viruses*, 15(12), 2340.
- Herlina, T., Euis Julaeha, E. Evy Ernawati, Darwati, & Muhammad Nurzaman. 2020, *An Antioxidant of Lime (Citrus aurantifolia) as a Body's Immunity Booster in Avoiding COVID-19*, *Jurnal ITEKIMA*, 8(2).
- Hofer, E., & Steininger, R. (2023). Does it occur or not?—A structured approach to support students in determining the spontaneity of chemical reactions. *Chemistry Teacher International*, (0).
- Hong, M., Li, S., Tan, H. Y., Cheung, F., Wang, N., & Huang, J. 2017. A Network-Based Pharmacology Study of the Herb-Induced Liver Injury Potential of Traditional Hepatoprotective Chinese Herbal Medicines. *Molecules*, 22, 1–14
- Hotmian, E., Suoth, E., Fatimawali, F., & Tallei, T. 2021. Analisis Gc-Ms (Gas Chromatography - Mass Spectrometry) Ekstrak Metanol Dari Umbi Rumput Teki (*Cyperus rotundus* L.). *PHARMACON*, 10(2), 849–856.
- Huang, S. Y. (2020). Exploring binding pathways and mechanisms of protein–ligand interactions. *Wiley interdisciplinary reviews: computational molecular science*, 10(3), e1448.
- Ibáñez, F.J., Farías, M.A., Gonzalez-Troncoso, M.P., Nicolás, C., Duarte, L.F., Angello, R-D., González, P.A. (2018). Experimental dissection of the lytic replication cycles of *Herpes Simplex Viruses* in vitro. *Front in Microbiol.*, 9, 2406-2406.
- Ike, A.C.; Onu, C.J.; Ononugbo, C.M.; Reward, E.E.; Muo, S.O. 2020. Immune Response to *Herpes Simplex Virus* Infection and Vaccine Development. *Vaccines*. 8, 302.
- Indriyani, N. N., Anshori, J. A., Permadi, N., Nurjanah, S., & Julaeha, E. 2023. Bioactive Components and Their Activities from Different Parts of *Citrus aurantifolia* (Christm.) Swingle for Food Development. *Foods*. 12, 2036.
- Irianti, M., Fitriana, W., Arifianti, A., & Rahmasari, R. (2020). *Herpes Simplex Virus* Tipe 1: Prevalensi, Infeksi dan Penemuan Obat Baru. *Sainstech Farma: Jurnal Ilmu Kefarmasian*, 13(1), 21-26.
- Jambunathan, N., Clark, C. M., Musarrat, F., Chouljenko, V. N., Rudd, J., & Kousoulas, K. G. (2021). Two Sides to Every Story: Herpes Simplex Type-1 Viral Glycoproteins gB, gD, gH/gL, gK, and Cellular Receptors Function as Key Players in Membrane Fusion. *Viruses*, 13(9), 1849.
- Junjun Yin, Duo Wang, Zhifeng Zheng, Yueyuan Ye, Shuirong Li, and Xingyong Jia. 2021, Development of a New Route for Separating and Purifying 4-Ethyl-

2-methoxyphenol Based on the Reaction Mechanism between the Chemical and Calcium Ion, *ACS Publications*, 6 (3), 2206-2214.

- Kanifah, U., M. Lutfi., & B. Susilo. 2015, Karakterisasi ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum*) dengan metode ekstraksi non-thermal berbantuan ultrasonik (kajian perbandingan jenis pelarut dan lama ekstraksi), *Jurnal Bioproses Komoditas Tropis*, 3(1): 73-79
- Khalil, M., Akbar, M. N., Saputra, A. R., & Kusuma, S. H. 2023. *Naringin's Potential As A Hepatitis B Virus Replication Inhibitor: An In-Silico Study Of Secondary Metabolite Compound*. *Jurnal Farmasi Sains Dan Praktis*, 104-113.
- Koolaji N, Shammugasamy B, Schindeler A, Dong Q, Dehghani F, Valtchev P., 2020. Citrus Peel Flavonoids as Potential Cancer Prevention Agents. *Curr Dev Nutr*. 4(5).
- Koujah, L., Suryawanshi, R. K., & Shukla, D. 2019. Pathological processes activated by *Herpes Simplex Virus-1* (HSV-1) infection in the cornea. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*. 76, 405–419.
- Kumar, A., De, S., Moharana, A.K. *et al.* Inhibition of *Herpes Simplex Virus-1* infection by MBZM-N-IBT: in silico and in vitro studies. *Virology* 18, 103 (2021).
- Küpelı Akkol, E., Genç, Y., Karpuz, B., Sobarzo-Sánchez, E., & Capasso, R. (2020). Coumarins and coumarin-related compounds in pharmacotherapy of cancer. *Cancers*, 12(7), 1959.
- Li, F., Song, X., Su, G., Wang, Y., Wang, Z., Jia, J., Qing, S., *et al.* (2019). Amentoflavone Inhibits HSV-1 and ACV-Resistant Strain Infection by Suppressing Viral Early Infection. *Viruses*, 11(5), 466-482.
- Li, Y., Zeng, L., Wang, X., Li, X., Liu, Y., Liu, Y., ... & Yang, S. (2019). Drug repositioning for cancer therapy based on large-scale drug-induced transcriptional signatures and transcriptional network analysis. *Journal of medicinal chemistry*, 62(12), 5745-5757.
- Lionta, E., Spyrou, G., Vassilatis, D. K., & Cournia, Z. 2014. Structure-based virtual screening for drug discovery: principles, applications and recent advances. *Current topics in medicinal chemistry*, 14(16), 1923–1938.
- Lipinski C. A. 2004. Lead- and drug-like compounds: the rule-of-five revolution. *Drug discovery today*. *Technologies*, 1(4), 337–341.
- Liu, X., & Cohen, J. I. 2015. The role of PI3K/Akt in human herpesvirus infection: from the bench to the bedside. *Virology*, 479, 568-577.
- Liu, Y. Y., Yu, L. H., Zhang, J., Xie, D. J., Zhang, X. X., & Yu, J. M. (2021). Network Pharmacology-Based and Molecular Docking-Based Analysis of Suanzaoren Decoction for the Treatment of Parkinson's Disease with Sleep Disorder. *BioMed research international*, 2021, 1752570.

- Long, X.Y., Zeng, X.G., Yan, H.T., Xu, M.J., Zeng, Q.T., Xu, C., Xu, Q.M., Liang, Y. And Zhang, J. 2021, Flavonoids composition and antioxidant potential assessment of extracts from Gannanzao Navel Orange (*Citrus sinensis* Osbeck Cv. Gannanzao) peel. *Natural Product Research*. 35, 702-706.
- M'hiri, N.; Ioannou, I.; Ghoul, M.; Mihoubi, B.N. Phytochemical characteristics of citrus peel and effect of conventional and nonconventional processing on phenolic compounds: A review. *Food Rev. Int.* **2017**, 33, 587–619.
- Ma, Y., & He, B. 2014. Recognition of *Herpes Simplex Viruses*: toll-like receptors and beyond. *Journal of molecular biology*, 426(6), 1133-1147.
- Madavaraju, K.; Koganti, R.; Volety, saya.; Yadavalli, T.; Shukla, D. Mekanisme Entri Sel Virus Herpes Simpleks: Pembaruan.Depan. Menginfeksi Sel. *Mikrobiol.*2020,10, 617578.
- Mahjoor, M., Mahmoudvand, G., Farokhi, S., Shadab, A., Kashfi, M., & Afkhami, H. 2023. Double-edged sword of JAK/STAT signaling pathway in viral infections: novel insights into virotherapy. *Cell Communication and Signaling*, 21(1), 272.
- Maqbool, Z., Khalid, W., Atiq, H. T., Koraqi, H., Javaid, Z., Alhag, S. K., ... & Al-Farga, A. (2023). Citrus waste as source of bioactive compounds: Extraction and utilization in health and food industry. *Molecules*, 28(4), 1636.
- Mielcarskaa, B. M., Nowickaa, M. B., Tokaa F. N. (2018). Functional failure of TLR3 and its signaling components contribute to herpes simplex encephalitis. *Journal of Neuroimmunology*. Vol 3. no 3
- Milind, P. & Dev, C., 2012, Orange of Benefits, *International Research Journal Pharmacy*, 3(7), 59-64
- Miller, E. J., & Lappin., S. L. 2022. Physiology, Cellular Receptor. *StatPearls*
- Moustakas, D. T., Lang, P. T., Pegg, S., Pettersen, E., Kuntz, I. D., Brooijmans, N., & Rizzo, R. C. 2016. Development and validation of a modular, extensible docking program: DOCK 5. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*. 20(10–11), 601–619.
- Mulatsari, E., Martati, T., Mumpuni, E., dan Dewi, N. L. 2020. In Silico Analysis of Antiviral Activity of Analog Curcumin Compounds. *Jurnal Jamu Indonesia*, 5(3), 114-121.
- Muttaqin, F. Z, Halim, I., dan Hubbi N. M. 2019. Studi Molecular Docking, Molecular Dynamic, Dan Prediksi Toksisitas Senyawa Turunan Alkaloid Naftiridin Sebagai Inhibitor Protein Kasein Kinase 2-A Pada Kanker Leukemia. *Pharmacoscript*, 2(2), 131-151.
- Nguyen, N. T., Nguyen, T. H., Pham, T. N. H., Huy, N. T., Bay, M. Van, Pham, M. Q., Nam, P. C., Vu, V. V., & Ngo, S. T. (2020). Autodock Vina Adopts More Accurate Binding Poses but Autodock4 Forms Better Binding Affinity. *Journal of Chemical Information and Modeling*. 60(1):204-211.

- Özçelik, B., Kartal, M., & Orhan, I. 2011. Cytotoxicity, antiviral and antimicrobial activities of alkaloids, flavonoids, and phenolic acids. *Pharmaceutical biology*, 49(4), 396-402
- Poole, C. L., & James, S. H. 2018. Antiviral therapies for herpesviruses: current agents and new directions. *Clinical therapeutics*, 40(8), 1282-1298.
- Prasetiawati, R. Suherman, M., Permana, B., & Rahmawati, R. 2021. Molecular Docking Study of Anthocyanidin Compounds Against Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) as Anti-Lung Cancer. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 8(1), 8-20.
- Priani, Sani E., and Taufik M. Fakhri. "Studi Interaksi Molekular Senyawa Hesperidin Dan Nobiletin Dari Kulit Buah Jeruk Terhadap Enzim Tyrosinase Secara in Silico." *Jurnal Ilmiah Farmasi Farmasyifa*, vol. 4, no. 1, 2021, pp. 17-24.
- Putri, A. B., & Anita, A. (2017). Efek Anti Inflamasi Enzim Bromelin Nanas Terhadap Osteoarthritis. *Jurnal Kesehatan*, 8(3), 489-500.
- Putri, S. W., et al. 2014, Skrining Fitokimia Ekstrak Etil Asetat Kulit Buah Manggis (*Garcinia Mangostana* L.). *Jurnal Farmasi Udayana*. 2 (4) : 56-60.
- Rafiq, S., Kaul, R., Sofi, S. A., Bashir, N., Nazir, F., & Ahmad Nayik, G. (2018). Citrus peel as a source of functional ingredient: A review. *Journal of the Saudi Society of Agricultural Sciences*, 17(4), 351–358.
- Rani, A.C., Kalaimathi, K., Jayasree, S. et al. Exploring the Drug Potential of Phytochemicals as a Novel Therapeutic Drug Candidate for Herpesvirus: An In-silico Evaluation. *Chemistry Africa* 6, 805–818 (2023).
- Ravindranath, P. A., Forli, S., Goodsell, D. S., Olson, A. J., & Sanner, M. F. (2015). AutoDockFR: Advances in Protein-Ligand Docking with Explicitly Specified Binding Site Flexibility. *PLoS Computational Biology*. 11(12):e1004586.
- Rehwinkel, J., & Gack, M. U. (2020) RIG-I-like receptors: their regulation and roles in RNA sensing. *Nature Reviews Immunology*, 20(9), 537-551.
- Roberts A. W. 2020. Therapeutic development and current uses of BCL-2 inhibition. Hematology. American Society of Hematology. *Education Program*. 1, 1–9.
- Ruswanto, R. 2015. Molecular Docking Empat Turunan Isonicotinohidrazide Pada Mycobacterium Tuberculosis Enoyl-Acyl Carrier Protein Reductase (InhA). *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada: Jurnal Ilmu-ilmu Keperawatan, Analisis Kesehatan dan Farmasi*, 13(1).
- Safdar, M.N., Kausar, T., Jabbar, S., Mumtaz, A., Ahad, K., dan Saddozai, A.A. 2017. Extraction and Quantification of Polyphenols from Kinnow (*Citrus reticulata* L.) Peel Using Ultrasound and Maceration Techniques. *Journal of Food and Drug Analysis*. 3 (25):488-500.

- Sari, I. W., Junaidin, J., & Pratiwi, D. 2020. Studi Molecular Docking Senyawa Flavonoid Herba Kumis Kucing (*Orthosiphon stamineus* B.) Pada Reseptor A-Glukosidase Sebagai Antidiabetes Tipe 2. *Jurnal Farmagazine*, 7(2), 54-60.
- Sarkar, Lucky, Ravi Kiran Putchala, Abass Alao Safiriyu & Jayasari Das Sarma. 2020. *Azadirachta Indica* A. Juss Ameliorates Mouse Hepatitis Virus-Induced Neuroinflammatory Demyelination By Modulating Cell-To-Cell Fusion In An Experimental Animal Model Of Multiple Sclerosis. *Original Research*. Vol 14.
- Shah, K., Mujwar, S., Gupta, J. K., Shrivastava, S. K., & Mishra, P. 2019. Molecular Docking and In Silico Cogitation Validate Mefenamic Acid Prodrugs as Human Cyclooxygenase-2 Inhibitor. *Assay and drug development technologies*, 17(6), 285–291.
- Sohn, S. I., Pandian, S., Oh, Y. J., Kang, H. J., Cho, W. S., & Cho, Y. S. 2021. Metabolic Engineering of Isoflavones: An Updated Overview. *Frontiers in plant science*. 12, 670103.
- Stelzer, G., Rosen, N., Plaschkes, I., Zimmerman, S., Twik, M., Fishilevich, S., Iny Stein, T., Nudel, R., Lieder, I., Mazor, Y., Kaplan, S., Dahary, D., Warshawsky, D., Guan-Golan, Y., Kohn, A., Rappaport, N., Safran, M., & Lancet, D. 2016. The *GeneCards* suite: From gene data mining to disease genome sequence analyses. *Current Protocols in Bioinformatics*, 2016.
- Šudomová, M., & Hassan, S. T. 2023. Flavonoids with Anti-*Herpes Simplex Virus* Properties: Deciphering Their Mechanisms in Disrupting the Viral Life Cycle. *Viruses*, 15(12), 2340.
- Šudomová, M., Berchová-Bímová, K., Mazurakova, A., Šamec, D., Kubatka, P., & Hassan, S. T. 2022. Flavonoids target human herpesviruses that infect the nervous system: Mechanisms of action and therapeutic insights. *Viruses*, 14(3), 592.
- Suhadi, A., Rizarullah, R., & Feriyani, F. 2019. Simulasi Docking Senyawa Aktif Daun Binahong Sebagai Inhibitor Enzyme Aldose Reductase. *Sel Jurnal Penelitian Kesehatan*, 6(2), 55-65.
- Sukik, L., Alyafei, M., Harfouche, M., & Abu-Raddad, L., J. (2019). *Herpes Simplex Virus* type 1 epidemiology in Latin America and the Caribbean: Systematic review and meta-analytics. *PLoSOne*, 1-20.
- Sulastyaningtyas, F., dan Diasturi, N. 2021, Formulasi dan Evaluasi Fisik Sediaan Gel Ekstrak Kulit Kentang dengan Kombinasi Basis Karbopol 940 dan HPMC, *Journal of Pharmacy, Medical and Health Science*, 2 (2) : 69-79.
- Suniti, S., & Setiadhi, R. 2018. Infeksi herpes simpleks virus 1 rekuren dengan faktor predisposisi stres emosional Recurrent *Herpes Simplex Virus* 1 infection with predisposing factors of emotional stress. *Jurnal Kedokteran Gigi Universitas Padjadjaran*, 30(3), 207-214.

- Syahputra, G., Ambarsari, L., dan Sumaryada, T. 2014. Simulasi Docking Kurkumin Enol, Bisdemetoksikurkumin Dan Analognya Sebagai Inhibitor Enzim12-Lipoksigenase. *Jurnal Biofisika*, 10(1), 55-67.
- Syed Lal Badshah, Shah Faisal, Akhtar Muhammad, Benjamin Gabriel Poulson, Abdul Hamid Emwas, Mariusz Jaremko. 2021, Antiviral activities of flavonoids, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, Volume 140, 111596
- Szklarczyk, D., Gable, A. L., Nastou, K. C., Lyon, D., Kirsch, R., Pyysalo, S., Doncheva, N. T., Legeay, M., Fang, T., Bork, P., Jensen, L. J., & Mering, C. Von. 2021. *The STRING database in 2021 : customizable protein – protein networks , and functional characterization of user-uploaded gene / measurement sets*. 605–612.
- Szklarczyk, D., Gable, A. L., Nastou, K. C., Lyon, D., Kirsch, R., Pyysalo, S., ... & von Mering, C. 2021. The *STRING* database in 2021: customizable protein–protein networks, and functional characterization of user-uploaded gene/measurement sets. *Nucleic acids research*, 49(D1), D605-D612.
- Tao, Q., Du, J., Li, X., Zeng, J., Tan, B., Xu, J., ... & Chen, X. L. (2020). Network pharmacology and molecular docking analysis on molecular targets and mechanisms of Huashi Baidu formula in the treatment of COVID-19. *Drug development and industrial pharmacy*, 46(8), 1345-1353.
- Tiffany, K., Christine, W., Badakhshan, T., Sravya, H., & Mohamed, L.B. (2014). The Challenges and Opportunities for Development of a T-Cell Epitope-Based Herpes Simplex Vaccine. *Vaccine*, 32(50), 6733-6745.
- Tzeng, H. T., Chyuan, I. T., & Chen, W. Y. 2019. Shaping of innate immune response by fatty acid metabolite *palmitate*. *Cells*, 8(12), 1633.
- Ullah, A., Munir, S., Badshah, S. L., Khan, N., Ghani, L., Poulson, B. G., ... & Jaremko, M. 2020. Important flavonoids and their role as a therapeutic agent. *Molecules*, 25(22), 5243.
- Ulya Putri Ningsih, R. N. (2022). *Studi In Silico Senyawa Arecoline (Areca Cathecu L.) Sebagai Kandidat Obat Antidepresan*. 20(1), 105–123.
- Wang, L., Song, J., Liu, A., Xiao, B., Li, S., Wen, Z., ... & Du, G. 2020. Research progress of the antiviral bioactivities of natural flavonoids. *Natural products and bioprospecting*, 10, 271-283.
- Wang, S.; Mott, KR; Wawrowsky, K.; Kousoulas, KG; Luscher, B.; Ghiasi, H. 2017. Pengikatan Virus Herpes Simplex 1 UL20 ke GODZ (DHHC3) Mempengaruhi Palmitoylasinya dan Sangat Penting untuk Infektivitas dan Penargetan yang Tepat serta Lokalisasi UL20 dan Glikoprotein K.J.Virol.91.
- Wang, X., Liu, Y., Li, K., & Hao, Z. 2023. Roles of p53-Mediated Host–Virus Interaction in Coronavirus Infection. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(7), 6371.
- Westerhoff, H. V. (2015). Network-based pharmacology through systems biology. *Drug Discovery Today: Technologies*, 15, 15–16.

- Wibowo, Andy E., *et al.* 2018. Optimasi Sintesis Senyawa 1-(2,5-Dihidroksifenil)-(3-Piridin-2-IL) Propenon sebagai Antiinflamasi Menggunakan Variasi Katalis NaOH." *Pharmacy: Jurnal Farmasi Indonesia*, vol. 15, no. 02, pp. 202-208.
- Widiandani, T., Hardjono, S., Sondakh, R., & Zahra, R. 2013. Docking dan modifikasi struktur senyawa baru turunan parasetamol. *Berkala Ilmiah Kimia Farmasi*, 2(1), 41-45.
- Wijaya, S. H., Tanaka, Y., Hirai, A., Afendi, F. M., Batubara, I., Ono, N., Darusman, L. K., & Kanaya, S. 2016. *Utilization of KNApSAcK Family Databases for Developing Herbal Medicine Systems*. 17, 1–7.
- Wijayanti., Haris dan Aritasya. 2021. Potensi Imunomodulator Herbal Ekstrak Etanol Daun Pepaya Varietas Calina terhadap Struktur Jaringan Limpa Tikus Putih Galur Wistar. *Jurnal Veteriner*. 22 (4):531-539.
- World Health Organization. 2022. Herpes virus factsheet. Geneva: Geneva: the WHO Document Production Service.
- Xu, L., Zhong, X. L., Xi, Z. C., Li, Y., & Xu, H. X. 2022. Medicinal plants and natural compounds against Acyclovir-resistant HSV infections. *Frontiers in microbiology*. 13, 1025605.
- Yao, Q.; Lin, M.-T.; Zhu, Y.-D.; Xu, H.-L.; Zhao, Y.-Z. Recent trends in potential therapeutic applications of the dietary flavonoid didymin. *Molecules* 2018, 23, 2547.
- Yerou, Karima & Ibri, K & Djilali, Bouhadi & Ahmed, Hariri & Meddah, Boumediene & Aicha, Tir Touil Meddah. 2017. The use of orange (*Citrus sinensis*) peel as antimicrobial and anti-oxidant agents. *Journal of Fundamental and Applied Sciences*. 9. 1351.
- Yi, F., Li, L., Xu, L. jia, Meng, H., Dong, Y. mao, Liu, H. bo, & Xiao, P. gen. 2018. In silico approach in reveal traditional medicine plants pharmacological material basis. *Chinese Medicine (United Kingdom)*, 13(1), 1–20.
- Yilma, A. N., Singh, S. R., Morici, L., & Dennis, V. A. 2013. Flavonoid naringenin: a potential immunomodulator for Chlamydia trachomatis inflammation. *Mediators of inflammation*, 2013. 2(1), 20–31.
- Yin, W., Mao, C., Luan, X., Shen, D. D., Shen, Q., Su, H., Wang, X., Zhou, F., Zhao, W., Gao, M., Chang, S., Xie, Y. C., Tian, G., Jiang, H. W., Tao, S. C., Shen, J., Jiang, Y., Jiang, H., Xu, Y., Zhang, S., Xu, H. E. 2020. Structural basis for inhibition of the RNA-dependent RNA polymerase from SARS-CoV-2 by remdesivir. *Science* (New York, N.Y.), 368(6498), 1499–1504.
- Yu, Y., Li, C., Liu, J., Zhu, F., Wei, S., Huang, Y., ... & Qin, Q. 2020. Palmitic acid promotes virus replication in fish cell by modulating autophagy flux and TBK1-IRF3/7 pathway. *Frontiers in Immunology*, 11, 1764.
- Yulina, I. K. 2017. Back to Nature: Kemajuan atau Kemunduran. *Mangifera Edu*, 2(1), 20–31.

- Zakaryan, H., Arabyan, E., Oo, A., & Zandi, K.. Flavonoids: promising natural compounds against viral infections. *Archives of virology*. 2017, 162, 2539–2551.
- Zhang Y, Yuan T, Li Y, Wu N, Dai X. 2021. Network Pharmacology Analysis of the Mechanisms of Compound Herba Sarcandrae (Fufang Zhongjiefeng) Aerosol in Chronic Pharyngitis Treatment. *Drug Des. Devel. Ther.* Volume 15:2783–2803. doi:10.2147/DDDT.S304708
- Zheng, W., Xu, Q., Zhang, Y., E, X., Gao, W., Zhang, M., ... & Liu, Z. 2020. Toll-like receptor-mediated innate immunity against herpesviridae infection: A current perspective on viral infection signaling pathways. *Virology Journal*, 17, 1-15.
- Zhu, S., & Viejo-Borbolla, A. 2021. Pathogenesis and virulence of *Herpes Simplex Virus*. *Virulence*, 12(1), 2670-2702.
- Zhuang, Y., Qin, K., Yang, B., Liu, X., Cai, B., & Cai, H. (2018). Prediction of the targets of the main components in blood after oral administration of: Xanthii Fructus: A network pharmacology study. *RSC Advances*, 8(16), 8870–8877.