

**SKRIPSI**

**AFINITAS ZAT BIOAKTIF ASAM KLOOROGENAT,  
KAFEIN, DAN QUERCETIN SEBAGAI ANTIVIRUS  
COVID-19 DENGAN METODE  
*MOLECULAR DOCKING***



**SURYA BAGASKARA**

**04011281823126**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

**2021**

**SKRIPSI**

**AFINITAS ZAT BIOAKTIF ASAM KLOOROGENAT,  
KAFEIN, DAN QUERCETIN SEBAGAI ANTIVIRUS  
COVID-19 DENGAN METODE  
*MOLECULAR DOCKING***

**Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh  
gelar Sarjana Kedokteran (S. Ked.)**



**OLEH**

**SURYA BAGASKARA**

**04011281823126**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

**2021**

## HALAMAN PENGESAHAN

Afinitas Zat Bioaktif Asam Klorogenat, Kafein, dan Quercetin Sebagai Antivirus  
COVID-19 dengan Metode *Molecular Docking*

Oleh:

**Surya Bagaskara**  
**04011281823126**

### SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar sarjana  
kedokteran

Palembang, 22 Desember 2021

**Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya**

**Pembimbing I**

**Prof. Dr. dr. HMT.Kamaluddin, Sp.FK., M.Sc**  
NIP. 195209301982011001

.....

**Pembimbing II**

**dr. Nita Parisa, M.Bmd**  
NIP. 195808021986031000

.....

**Penguji I**

**dr. Rouly Pola Pasaribu, Sp.PD-KP**  
NIP. 197811072006041017

.....

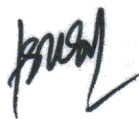
**Penguji II**

**dr. Nia Savitri Tamzil, M.Biomed**  
NIP. 198911102015042004

.....

**Koordinator Program Studi  
Pendidikan Dokter**

**Mengetahui,  
Wakil Dekan I**







**dr. Susilawati, M.Kes**  
NIP. 197802272010122001

**Dr. dr. Irfannuddin, Sp.KO., M.Pd.Ked**  
NIP. 197306131999031001

## HALAMAN PERSETUJUAN

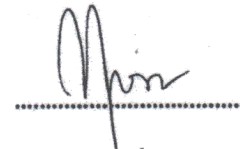
Karya tulis ilmiah berupa Laporan Akhir Skripsi ini dengan judul “Afinitas Zat Bioaktif Asam Klorogenat, Kafein, dan Quercetin Sebagai Antivirus COVID-19 dengan Metode *Molecular Docking*” telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada tanggal 14 Desember 2021.

Palembang, 16 Desember 2021

Tim Penguji Karya tulis ilmiah berupa Laporan Akhir Skripsi

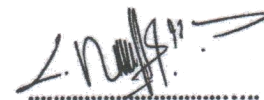
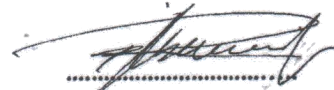
Pembimbing :

1. **Prof. Dr. dr. HMT.Kamaluddin, Sp.FK., M.Sc**  
NIP. 195209301982011001
2. **dr. Nita Parisa, M.Bmd**  
NIP. 195808021986031000



Penguji :

1. **dr. Rouly Pola Pasaribu, Sp.PD-KP**  
NIP. 197811072006041017
2. **dr. Nia Savitri Tamzil, M.Biomed**  
NIP. 198911102015042004



**Koordinator Program Studi  
Pendidikan Dokter**

**Mengetahui,  
Wakil Dekan I**



**dr. Susilawati, M.Kes**  
NIP. 197802272010122001

**Dr. dr. Irfannuddin, Sp.KO., M.Pd. Ked**  
NIP. 197306131999031001

## HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Surya Bagaskara

NIM : 04011281823126

Judul : Afinitas Zat Bioaktif Asam Klorogenat, Kafein, dan Quercetin Sebagai Antivirus COVID-19 dengan Metode *Molecular Docking*

Menyatakan bahwa skripsi saya merupakan hasil karya sendiri didampingi tim pembimbing dan bukan hasil penjiplakan/*plagiat*. Apabila ditemukan unsur penjiplakan/*plagiat* dalam skripsi ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik dari Universitas Sriwijaya dengan aturan yang berlaku.

Demikian, pernyataan ini saya buat dalam keasaan sadar tanpa ada paksaan dari siapapun.



**Palembang, 2 Desember 2021**



**(Surya Bagaskara)**

## ABSTRAK

### Afinitas Zat Bioaktif Asam Klorogenat, Kafein, dan Quercetin Sebagai Antivirus COVID-19 dengan Metode *Molecular Docking*

**Latar Belakang :** COVID-19 adalah penyakit yang disebabkan oleh SARS-CoV-2. Sampai 31 Mei 2021, belum ada obat COVID-19 yang diakui semua pihak, dan peneliti masih mengembangkan terapi COVID-19. Dari terapi kausatif COVID-19 di Indonesia, terdapat beberapa protein yang menjadi target dari obat-obatan ini, yaitu ACE2, 3CLpro, TMPRSS2, dan RdRp. Dalam penemuan suatu obat, obat harus memiliki afinitas dan selektivitas yang tinggi terhadap target, serta memiliki absorpsi yang baik. Dalam penelitian *in silico*, penelitian yang dapat digunakan untuk mengestimasi afinitas antara ligan dengan *pocket* dari makromolekul biologis adalah penelitian *molecular docking*.

**Metode :** Jenis penelitian yang dilakukan adalah penelitian eksperimental secara pendekatan komputasional. Objek penelitian adalah data sekunder yang diakses dari PDB dan PubChem. Penelitian dilaksanakan dengan memanfaatkan beberapa aplikasi yang tersedia secara gratis di internet.

**Hasil :** Berdasarkan uji *Lipinski's Rule of Five*, asam klorogenat memiliki satu pelanggaran, sedangkan kafein dan quercetin tidak memiliki pelanggaran. Asam klorogenat memiliki *binding energy* sebesar -7,8kkal/mol dengan ACE2, -6,9kkal/mol dengan TMPRSS2, -7,0kkal/mol dengan RdRp, dan -7,4kkal/mol dengan 3CLpro. Kafein memiliki *binding energy* sebesar -5,3kkal/mol dengan ACE2, -5,9kkal/mol dengan TMPRSS2, -5,7kkal/mol dengan RdRp, dan -5,6kkal/mol dengan 3CLpro. Quercetin memiliki *binding energy* sebesar -7,7kkal/mol dengan ACE2, -7,3kkal/mol dengan TMPRSS2, -8,0kkal/mol dengan RdRp, dan -7,3kkal/mol dengan 3CLpro. Berdasarkan hasil interaksi antara ketiga zat bioaktif terhadap keempat protein target, didapatkan hampir semua asam amino yang terlibat merupakan *active site* protein targetnya.

**Kesimpulan :** Protein target ACE2 dan 3CLpro memiliki afinitas yang paling tinggi terhadap asam klorogenat, sedangkan protein target TMPRSS2 dan RdRp memiliki afinitas yang paling tinggi terhadap quercetin. Asam klorogenat paling selektif terhadap ACE2, kafein paling selektif terhadap TMPRSS2, dan quercetin paling selektif terhadap RdRp. Asam klorogenat, kafein, dan quercetin memiliki solubilitas dan permeabilitas yang baik untuk digunakan sebagai obat oral.

**Kata Kunci :** COVID-19, afinitas, asam klorogenat, kafein, quercetin, molecular docking, selektivitas

Pembimbing I



**Prof. Dr. dr. HMT.Kamaluddin, Sp.FK., M.Sc**  
NIP. 195209301982011001

Pembimbing II



**dr. Nita Parisa, M.Bmd**  
NIP. 195808021986031000

## ABSTRACT

### **Affinity of Bioactive Substances of Chlorogenic Acid, Caffeine, and Quercetin as COVID-19 Antivirus with Molecular Docking Method**

**Background :** COVID-19 is a disease caused by SARS-CoV-2. Until May 31<sup>th</sup> 2021, there is still no COVID-19 drug that approved by all parties, and scientist still develop COVID-19 therapy. From COVID-19 causative therapies in Indonesia, there are some protein that targeted from these drugs, like ACE2, 3CLpro, TMPRSS2, and RdRp. In drug discovery, the drug needed to have high affinity and selectivity against target, and must have good absorption. In in silico study, study that used to estimate affinity between ligand and *pocket* from biologic macromolecule is molecular docking study.

**Method :** Type of study used is experimental study with a computational approach. Study objects are secondary data accessed from PDB and PubChem. Study implemented with using some applications which is available for free in the internet.

**Results :** From Lipinski's Rule of Five test, chlorogenic acid has one violation, while caffeine and quercetin have no violation. Chlorogenic acid has binding energy of -7,8kcal/mol with ACE2, -6,9kcal/mol with TMPRSS2, -7,0kcal/mol with RdRp, dan -7,4kcal/mol with 3CLpro. Caffeine has binding energy of -5,3kcal/mol with ACE2, -5,9kcal/mol with TMPRSS2, -5,7kcal/mol with RdRp, and -5,6kcal/mol with 3CLpro. Quercetin has binding energy of -7,7kcal/mol with ACE2, -7,3kcal/mol with TMPRSS2, -8,0kcal/mol with RdRp, and -7,3kcal/mol with 3CLpro. From interaction results between three bioactive substances and four target proteins, obtained that almost all amino acid residues involved are active sites from target proteins.

**Conclusion :** ACE2 and 3CLpro have highest affinity with chlorogenic acid, while TMPRSS2 and RdRp have highest affinity with quercetin. Chlorogenic acid most selective to ACE2, caffeine most selective to TMPRSS2, and quercetin most selective to RdRp. Chlorogenic acid, caffeine, and quercetin have good solubility and permeability to used as oral drugs.

**Keywords :** COVID-19, affinity, chlorogenic acid, caffeine, quercetin, molecular docking, selectivity

Pembimbing I



**Prof. Dr. dr. HMT. Kamaluddin, Sp.FK., M.Sc**  
NIP. 195209301982011001

Pembimbing II



**dr. Nita Parisa, M.Bmd**  
NIP. 195808021986031000

## RINGKASAN

AFINITAS ZAT BIOAKTIF ASAM KLOOROGENAT, KAFEIN, DAN QUERCETIN SEBAGAI ANTIVIRUS COVID-19 DENGAN METODE *MOLECULAR DOCKING*

Karya Tulis Ilmiah berupa Skripsi, 2 Desember 2021

Surya Bagaskara; dibimbing oleh Prof. Dr. dr. HMT.Kamaluddin, Sp.FK., M.Sc dan dr. Nita Parisa, M.Bmd.

Affinity of Bioactive Substances of Chlorogenic Acid, Caffeine, and Quercetin as COVID-19 Antivirus with Molecular Docking Method

xvi + 76 halaman, 8 tabel, 3 bagan

lampiran RINGKASAN

Sampai 31 Mei 2021, belum ada obat COVID-19 yang diakui semua pihak, dan peneliti masih mengembangkan terapi COVID-19. Dari terapi kausatif COVID-19 di Indonesia, beberapa protein yang menjadi target dari obat-obat ini adalah ACE2, 3CLpro, TMPRSS2, dan RdRp. Dalam penemuan suatu obat, obat harus memiliki afinitas dan selektivitas yang tinggi kepada target, juga memiliki absorpsi yang baik. Penelitian *molecular docking* adalah penelitian *in silico* yang digunakan untuk mengestimasi afinitas antara ligan dengan *pocket* makromolekul biologis.

Jenis penelitian yang dilakukan adalah penelitian eksperimental secara pendekatan komputasional. Objek penelitian adalah data sekunder yang diakses dari PDB dan PubChem. Data struktur yang didapatkan diuji permeabilitas dan solubilitasnya menggunakan *Lipinski's Rule of Five*. Selain itu, data struktur protein target yang didapatkan akan dicari *active site*-nya. Selain itu, data struktur yang didapatkan akan dipersiapkan, di-*docking*, dan dianalisis pose terbaik hasil *docking*-nya.

Hasil penelitian ini menunjukkan pelanggaran *Lipinski's Rule of Five* pada ketiga zat bioaktif yang diuji, *binding energy* yang terbentuk antara masing-masing zat bioaktif terhadap keempat protein target, dan sesuai tidaknya residu asam amino yang terlibat dengan *active site* dari keempat protein target.

Dapat disimpulkan bahwa protein target ACE2 dan 3CLpro memiliki afinitas yang paling tinggi terhadap asam klorogenat, sedangkan protein target TMPRSS2 dan RdRp memiliki afinitas yang paling tinggi terhadap quercetin. Asam klorogenat paling selektif terhadap ACE2, kafein paling selektif terhadap TMPRSS2, dan quercetin paling selektif terhadap RdRp. Ketiga zat bioaktif memiliki permeabilitas yang baik untuk digunakan sebagai obat oral.

Kata Kunci : COVID-19, afinitas, asam klorogenat, kafein, quercetin, molecular docking, selektivitas

Sosial Kepustakaan: 100 (1997-2021)



## SUMMARY

AFFINITY OF BIOACTIVE SUBSTANCES OF CHLOROGENIC ACID, CAFFEINE, AND QUERCETIN AS COVID-19 ANTIVIRUS WITH MOLECULAR DOCKING METHOD

Scientific Paper in the form of Skripsi, 2 Desember 2021

Surya Bagaskara; supervised by Prof. Dr. dr. HMT.Kamaluddin, Sp.FK., M.Sc and dr. Nita Parisa, M.Bmd.

Afinitas Zat Bioaktif Asam Klorogenat, Kafein, dan Quercetin Sebagai Antivirus COVID-19 dengan Metode *Molecular Docking*

xvi + 76 pages, 8 table, 3 charts

lampiran RINGKASAN

Until May 31<sup>th</sup> 2021, there is still no COVID-19 drug that approved by all parties, and scientist still develop COVID-19 therapy. From COVID-19 causative therapies in Indonesia, there are some protein that targeted from these drugs, like ACE2, 3CLpro, TMPRSS2, and RdRp. In drug discovery, the drug needed to have high affinity and selectivity against target, and must have good absorption. In in silico study, study that used to estimate affinity between ligand and *pocket* from biologic macromolecule is molecular docking study.

Type of study used is experimental study with a computational approach. Study objects are secondary data accessed from PDB and PubChem. Study implemented with using some applications which is available for free in the internet. Structural data obtained being tested in case of it's permeability and solubility with Lipinski's Rule of Five. Other than that, target proteins active sites will be analyzed from target proteins structural data obtained . Furthermore, structural data obtained will be prepared and docked, then docking resultes best pose will be analyzed.

This study show Lipinski's Rule of Five violation in three bioactive substanced tested, binding energy formed between each one bioactive substance with the four target proteins, and whether or not involved amino acid residues are same with the *active site* of the four protein targets.

It can be concluded that ACE2 and 3CLpro have highest affinity with chlorogenic acid, while TMPRSS2 and RdRp have highest affinity with quercetin. Chlorogenic acid most selective to ACE2, caffeine most selective to TMPRSS2, and quercetin most selective to RdRp. Chlorogenic acid, caffeine, and quercetin have good solubility and permeability to used as oral drugs.

**Keywords :** COVID-19, affinity, chlorogenic acid, caffeine, quercetin, molecular docking, selectivity

Citations : 100 (1997-2021)

## KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadirat Tuhan Yang Maha Esa penulis ucapkan, karena atas berkat dan anugerah-Nya skripsi dengan judul “Afinitas Zat Bioaktif Asam Klorogenat, Kafein, dan Quercetin Sebagai Antivirus COVID-19 dengan Metode *Molecular Docking*” yang disusun untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar Sarjana Kedokteran (S. Ked) dapat diselesaikan dengan baik dengan arahan serta bimbingan berbagai pihak. Oleh karena itu, ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya penulis ucapkan kepada:

1. Prof. Dr. dr. HMT.Kamaluddin, Sp.FK., M.Sc dan dr. Nita Parisa, M.Bmd sebagai pembimbing yang telah meluangkan banyak waktu, ide, tenaga, serta ilmu untuk membimbing dan mengarahkan penulis selama penyusunan skripsi ini.
2. dr. Rouly Pola Pasaribu, Sp.PD-KP dan dr. Nia Savitri Tamzil, M.Biomed sebagai penguji yang telah memberikan arahan dan masukan dalam penyusunan skripsi ini.
3. Orang tua(Sumino dan Marlina Dewi) serta kakak-kakak (Permata Tien Suharta dan Bintang Suharta) terkasih yang selalu memberikan doa serta dukungan selama penyusunan skripsi ini.
4. Sahabat SAOS MAZAM (Agri, Anca, Audrey, Ce Silvia, Kiya, Made, Mei) serta seluruh teman-teman kelas Gamma 2018 dan angkatan MEDUSA.

Penulis menyadari masih terdapat kekurangan dalam skripsi ini. Kritik dan saran yang membangun guna menyempurnakan skripsi ini sangat diharapkan penulis. Semoga hasil akhir dari skripsi yang telah dilakukan dapat memberikan manfaat kepada pembacanya.

Palembang, 2 Desember 2021

Penulis



Surya Bagaskara

## HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Surya Bagaskara

NIM : 04011281823126

Judul : Afinitas Zat Bioaktif Asam Klorogenat, Kafein, dan Quercetin Sebagai Antivirus COVID-19 dengan Metode *Molecular Docking*

Memberikan izin kepada Pembimbing dan Universitas Sriwijaya untuk mempublikasikan hasil penelitian saya untuk kepentingan akademik apabila dalam waktu 1 (satu) tahun tidak mempublikasikan karya penelitian saya. Dalam kasus ini saya setuju menempatkan pembimbing sebagai penulis korespondensi (*corresponding author*).

Demikian, pernyataan ini saya buat dalam keasaan sadar tanpa ada paksaan dari siapapun.

**Palembang, 2 Desember 2021**



**(Surya Bagaskara(04011281823126))**

## DAFTAR ISI

	<b>Halaman</b>
<b>Halaman Judul.....</b>	<b>i</b>
<b>Halaman Pengesahan.....</b>	<b>ii</b>
<b>Halaman Persetujuan.....</b>	<b>iii</b>
<b>Halaman Pernyataan Integritas.....</b>	<b>iv</b>
<b>Abstrak.....</b>	<b>v</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>vi</b>
<b>Ringkasan.....</b>	<b>vii</b>
<b>Summary.....</b>	<b>viii</b>
<b>Kata Pengantar.....</b>	<b>ix</b>
<b>Halaman Pernyataan Persetujuan Publikasi.....</b>	<b>x</b>
<b>Daftar Isi.....</b>	<b>xi</b>
<b>Daftar Tabel.....</b>	<b>xiv</b>
<b>Daftar Gambar.....</b>	<b>xv</b>
<b>Daftar Lampiran.....</b>	<b>xvi</b>
<b>Daftar Singkatan.....</b>	<b>xvii</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN.....</b>	<b>1</b>
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	4
1.3. Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1. Tujuan Umum.....	4
1.3.2. Tujuan Khusus.....	4
1.4. Manfaat Penelitian.....	4
1.4.1. Manfaat Teoretis/Akademis.....	4
1.4.2. Manfaat Tatalaksana.....	4
1.4.3. Manfaat Masyarakat.....	4

<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>5</b>
2.1. COVID-19.....	5
2.1.1. Definisi COVID-19.....	5
2.1.2. Etiologi COVID-19.....	5
2.1.3. Epidemiologi COVID-19.....	6
2.1.4. Patogenesis COVID-19.....	7
2.1.5. Manifestasi Klinis COVID-19.....	10
2.1.6. Terapi Kausatif COVID-19 di Indonesia.....	11
2.1.7. Prognosis COVID-19.....	15
2.2. Asam klorogenat.....	15
2.3. Kafein.....	16
2.4. Quercetin.....	18
2.5. Studi <i>In Silico</i> dalam Farmakologi.....	19
2.6. <i>Lipinski's Rule of Five</i> .....	22
2.7. Kerangka Teori.....	24
2.8. Kerangka Konsep.....	25
<b>BAB III METODE PENELITIAN.....</b>	<b>26</b>
3.1. Jenis Penelitian.....	26
3.2. Waktu dan Tempat Penelitian.....	26
3.3. Populasi dan Sampel Penelitian.....	26
3.4. Variabel Penelitian.....	26
3.4.1. Variabel Independen.....	26
3.4.2. Variabel Dependen.....	26
3.5. Definisi Operasional.....	27
3.6. Alat dan Bahan.....	29
3.6.1. Alat.....	29
3.6.2. Bahan.....	29
3.7. Cara Kerja.....	29
3.7.1. Persiapan Protein Target.....	30
3.7.2. Persiapan Ligan.....	30

3.7.3. Pencarian <i>Active Site</i> Protein Target dengan CASTp.....	30
3.7.4. <i>Docking</i> Protein Target dan Ligan.....	31
3.7.5. Penghitungan Pelanggaran <i>Lipinski's Rule of Five</i> .....	31
3.8. Parameter Keberhasilan.....	31
3.8.1. Jumlah Pelanggaran <i>Lipinski's Rule of Five</i> .....	31
3.8.2. <i>Binding Energy</i> Hasil <i>Docking</i> Ligan dan Protein Target.....	32
3.9. Kerangka Operasional.....	33
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....</b>	<b>34</b>
4.1. Hasil Penelitian.....	34
4.1.1. Penghitungan Pelanggaran <i>Lipinski's Rule of Five</i> .....	34
4.1.2. <i>Docking</i> Protein Target dan Ligan.....	35
4.2. Pembahasan.....	50
4.2.1. Penghitungan Pelanggaran <i>Lipinski's Rule of Five</i> .....	50
4.2.2. <i>Docking</i> Protein Target dan Ligan.....	51
4.3. Keterbatasan Penelitian.....	55
<b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>57</b>
5.1. Kesimpulan.....	57
5.2. Saran.....	57
<b>Daftar Pustaka.....</b>	<b>58</b>
<b>Lampiran.....</b>	<b>66</b>
<b>Biodata.....</b>	<b>76</b>

## DAFTAR TABEL

	<b>Halaman</b>
3.1. Definisi operasional.....	27
4.1. Hasil analisis parameter dan pelanggaran <i>Lipinski's rule of five</i> zat ligan berpotensi.....	34
4.2. Residu asam amino yang merupakan <i>active site</i> dari protein target.....	38
4.3. Nilai koordinat dan ukuran gridbox protein target.....	39
4.4. <i>Binding energy</i> hasil <i>docking</i> ligan dan protein target.....	39
4.5. Rangkuman hasil visualisasi ikatan asam klorogenat terhadap protein target.....	42
4.6. Rangkuman hasil visualisasi ikatan kafein terhadap protein target.....	45
4.7. Rangkuman hasil visualisasi ikatan quercetin terhadap protein target.....	48

## DAFTAR GAMBAR

	<b>Halaman</b>
2.1. Skema struktur SARS-CoV-2.....	6
2.2. Lokasi-lokasi pembelahan 3CLpro dan PLpro pada pp1a dan pp1ab hasil translasi genom (+) SARS-CoV-2 .....	8
2.3. Mekanisme endositosis dan replikasi SARS-CoV-2.....	9
2.4. Struktur kimia asam klorogenat.....	16
2.5. Struktur kimia kafein.....	16
2.6. Struktur kimia quercetin.....	18
2.7. Tampilan website RCSB PDB.....	19
2.8. Tampilan website PubChem.....	20
2.9. Kerangka teori.....	24
2.10. Kerangka konsep.....	25
3.1. Kerangka operasional.....	33
4.1. Struktur protein target.....	35
4.2. Struktur hasil preparasi protein target.....	36
4.3. Struktur hasil preparasi ligan.....	37
4.4. Visualisasi 2D dan 3D interaksi molekuler antara asam klorogenat dengan tiap protein target.....	41
4.5. Visualisasi 2D dan 3D interaksi molekuler antara kafein dengan tiap protein target.....	44
4.6. Visualisasi 2D dan 3D interaksi molekuler antara quercetin dengan tiap protein target.....	47



## DAFTAR LAMPIRAN

	<b>Halaman</b>
1. Sertifikat Etik Penelitian.....	66
2. Hasil output SwissADME pada zat bioaktif asam klorogenat.....	67
3. Hasil output SwissADME pada zat bioaktif kafein.....	67
4. Hasil output SwissADME pada zat bioaktif quercetin.....	68
5. Gridbox protein target.....	68
6. Hasil output AutoDockVina antara asam klorogenat dan keempat protein target.....	69
7. Hasil output AutoDockVina antara kafein dan keempat protein target.....	70
8. Hasil output AutoDockVina antara quercetin dan keempat protein target.....	71
9. Lembar Konsultasi Proposal Skripsi.....	72
10. Lembar Konsultasi Skripsi.....	73
11. Persetujuan Sidang Skripsi.....	74
12. Hasil Pemeriksaan Kemiripan Naskah.....	75

## DAFTAR SINGKATAN

ACE2	: <i>Angiotensin-Converting Enzyme 2</i>
Ala	: <i>Alanine</i>
APC	: <i>Antigen Presenting Cell</i>
ARDS	: <i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>
Arg	: <i>Arginine</i>
Asn	: <i>Asparagine</i>
Asp	: <i>Aspartic acid</i>
CASTp	: <i>Computed Atlas of Surface Topography of proteins</i>
COVID-19	: <i>Coronavirus Disease-2019</i>
CPU	: <i>Central Processing Unit</i>
CT	: <i>Computerized Tomography</i>
Cys	: <i>Cysteine</i>
FDA	: <i>Food and Drug Administration</i>
Gln	: <i>Glutamine</i>
Glu	: <i>Glutamic acid</i>
Gly	: <i>Glycine</i>
GM-CSF	: <i>Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor</i>
His	: <i>Histidine</i>
IFN	: <i>Interferon</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
Ile	: <i>Isoleucine</i>
IVIg	: <i>Intravenous Immunoglobulin</i>
Kd	: <i>Konstanta Disosiasi</i>
Leu	: <i>Leucine</i>
Lys	: <i>Lysine</i>
MERS-CoV	: <i>Middle East Respiratory Syndrome CoronaVirus</i>
Met	: <i>Methionine</i>
NME	: <i>New Molecular Entity</i>

PDB	: <i>Protein Data Bank</i>
Phe	: <i>Phenylalanine</i>
PLpro	: <i>Papain-Like Protease</i>
Pro	: <i>Proline</i>
RAM	: <i>Random-Access Memory</i>
RdRp	: <i>RNA-dependent RNA Polymerase</i>
RNA	: <i>Ribonucleic Acid</i>
RTC	: <i>Replicase-Transcriptase Complex</i>
SARS-CoV	: <i>Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus</i>
SARS-CoV-2	: <i>Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2</i>
Ser	: <i>Serine</i>
Thr	: <i>Threonine</i>
TMPRSS2	: <i>Transmembrane Protease Serine-2</i>
TNF	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>
Trp	: <i>Tryptophan</i>
Tyr	: <i>Tyrosine</i>
Val	: <i>Valine</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>
wwPDB	: <i>Worldwide Protein Data Bank</i>
3CLpro	: <i>3-Chymotrypsin Like Protease</i>

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

COVID-19(*Coronavirus Disease-2019*) adalah penyakit yang disebabkan oleh SARS-CoV-2(*Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2*), yang pertama kali ditemukan di kota Wuhan, provinsi Hubei, China, pada bulan Desember 2019. SARS-CoV-2 adalah virus RNA(*Ribonucleic Acid*) rantai tunggal yang menular pada manusia. COVID-19 dapat ditransmisikan dari pasien simtomatik ataupun pasien asimtomatik ke orang lain melalui kontak erat via droplet pernapasan. Selain itu, jalur transmisi COVID-19 yang lain dapat berupa kontak langsung dengan orang yang terinfeksi, kontak dengan objek dan permukaan yang terkontaminasi, ataupun melalui aerosol di tempat yang tertutup dan ramai.<sup>1</sup>

COVID-19 menjadi pandemi kelima yang tercatat sejak pandemi pertama, yaitu flu Spanyol pada tahun 1918. Onset gejala kasus pertama COVID-19 terjadi pada tanggal 1 Desember 2019, dengan gejala demam, malaise, batuk kering dan dispnea. Awalnya pasien tersebut didiagnosis dengan pneumonia akibat virus, dan disebut sebagai pneumonia Wuhan.<sup>2</sup> Setelahnya, jumlah kasus COVID-19 terus meningkat secara cepat dan meluas ke berbagai negara, sehingga WHO(*World Health Organization*) akhirnya menamakan penyakit ini sebagai COVID-19 pada tanggal 12 Februari 2020, dan mengumumkan COVID-19 sebagai pandemi pada tanggal 11 Maret 2020.<sup>3</sup> Di Indonesia, kasus pertama COVID-19 terjadi pada tanggal 2 Maret 2020, dimana pada tanggal tersebut ditemukan 2 kasus konfirmasi COVID-19. Empat hari kemudian, kasus COVID-19 meningkat sebanyak 2 kasus dan terus bertambah sampai saat ini.<sup>4</sup>

Tercatat pada tanggal 29 Mei 2021 pukul 20.24 WIB, kasus terkonfirmasi COVID-19 di dunia telah mencapai 169.118.995 kasus, dengan kematian berjumlah 3.519.175(2,08%) kasus.<sup>5</sup> Sedangkan di Indonesia, pada tanggal 29

Mei 2021, kasus terkonfirmasi COVID-19 telah mencapai 1.816.041 kasus, dengan kasus aktif sebanyak 101.639 kasus dan kematian sebanyak 50.404 kasus.<sup>6</sup>

Sampai 31 Mei 2021, satu-satunya obat yang diakui FDA (*Food and Drug Administration*) sebagai obat terapi COVID-19 adalah remdesivir. Remdesivir direkomendasikan pada pasien-pasien dewasa dan pediatrik dengan usia diatas 12 tahun dan memiliki berat badan setidaknya 40 kg yang dirawat di rumah sakit karena COVID-19.<sup>7</sup> Sedangkan menurut WHO, pemberian remdesivir selain perawatan standar tidak disarankan terkait kurangnya bukti bahwa remdesivir memberikan luaran penting yang lebih baik dibandingkan perawatan standar.<sup>8</sup> Hal ini menunjukkan bahwa sampai saat ini, belum ada obat COVID-19 yang diakui oleh semua pihak, dan para peneliti diseluruh dunia masih mencari dan mengembangkan terapi untuk COVID-19.

Terapi COVID-19 di Indonesia terdiri dari terapi kausatif dan terapi suportif. Terapi kausatif COVID-19 di Indonesia terdiri dari: antivirus seperti oseltamivir, favipiravir, dan remdesivir; antibiotik seperti azitromisin dan levofloksasin; kortikosteroid; plasma konvalesen; IVIg; dan spironolakton. Dari terapi-terapi kausatif COVID-19 di Indonesia, terdapat beberapa protein yang menjadi target dari obat-obatan ini, yaitu ACE2 (*Angiotensin-Converting Enzyme 2*), 3CLpro (*3-Chymotrypsin Like Protease*), TMPRSS2 (*Transmembrane Protease Serine-2*), dan RdRp (*RNA-dependent RNA Polymerase*).<sup>4,9-13</sup>

Asam klorogenat merupakan polifenol yang dapat ditemukan dalam makanan dan tanaman herbal seperti apel, sirih, *burdock*, biji kopi, wortel, terong, kentang, dan lain-lain.<sup>14</sup> Berdasarkan beberapa penelitian ditemukan bahwa asam klorogenat juga dapat menghalangi ikatan antara SARS-CoV-2 dan ACE2 serta dapat menginhibisi 3CLpro, sehingga dapat menjadi inhibitor yang berpotensi terhadap SARS-CoV-2.<sup>15-18</sup> Kafein merupakan alkaloid alami yang ditemukan pada biji kopi, daun teh, biji kakao, dan tanaman-tanaman lain.<sup>19</sup> Beberapa penelitian menunjukkan bahwa kafein merupakan *competitive inhibitor* yang dapat menginhibisi 3CLpro dan ACE2.<sup>17,18,20,21</sup> Quercetin merupakan flavonoid yang ditemukan pada buah dan sayur seperti apel, beri, anggur, bawang bombai, bawang merah, teh, dan tomat. Selain itu, quercetin juga dapat ditemukan pada

kopi, biji-bijian, kacang-kacangan, dan daun-daunan. Menurut sebuah penelitian, quercetin ditemukan dapat menghambat RdRp sehingga dapat menjadi terapi COVID-19 yang berpotensi, karena dapat menghambat proses pembentukan RTC (*Replicase-Transcriptase Complex*) dan menghambat replikasi genom dan subgenom SARS-CoV-2.<sup>22</sup>

Dalam penemuan suatu kandidat obat, terdapat berbagai proses yang harus dipenuhi oleh kandidat obat tersebut. Kandidat obat tersebut harus memiliki afinitas dan selektivitas yang tinggi terhadap target yang diinginkan. Selain itu, kandidat obat tersebut juga harus memiliki absorpsi yang baik di tubuh manusia dan memiliki metabolisme yang lambat.<sup>23</sup> Dalam penelitian *in silico*, penelitian yang dapat digunakan untuk mengestimasi afinitas antara ligan dengan *pocket* dari makromolekul biologis adalah penelitian *molecular docking*.<sup>24</sup> Dalam studi *molecular docking*, sebuah obat atau ligan dipelajari kecocokannya secara komputasional ketika ligan atau obat tersebut berikatan dengan protein target tertentu dalam beberapa pose, yang dilihat dalam bentuk besar afinitas melalui *binding energy* yang terbentuk.<sup>25</sup>

Dalam penelitian *in silico*, salah satu penelitian yang ditemukan untuk memprediksi absorpsi yang baik atau buruk dari suatu kandidat obat adalah *Lipinski's rule of five*. *Lipinski's rule of five* dikembangkan untuk menjadi pedoman *drugability* pada sebuah kandidat obat, karena *Lipinski's rule of five* dapat menentukan baik tidaknya solubilitas dan permeabilitas dari sebuah zat jika dijadikan sebuah obat oral.<sup>26,27</sup>

Belum banyaknya penelitian mengenai afinitas ketiga zat bioaktif ini sebagai kandidat obat COVID-19 menjadi dasar dilakukannya penelitian ini untuk mengetahui afinitas target zat bioaktif asam klorogenat, kafein, dan quercetin sebagai antivirus COVID-19. Oleh karena itu, dibutuhkan penelitian menggunakan *molecular docking* untuk memprediksi afinitas zat bioaktif asam klorogenat, kafein, dan quercetin terhadap protein target obat COVID-19 di Indonesia seperti ACE2, TMPRSS2, RdRp, dan 3CLpro.

## **1.2. Rumusan Masalah**

Bagaimana afinitas zat bioaktif asam klorogenat, kafein, dan quercetin sebagai antivirus COVID-19?

## **1.3. Tujuan Penelitian**

### **1.3.1. Tujuan Umum**

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui afinitas zat bioaktif asam klorogenat, kafein, dan quercetin sebagai antivirus COVID-19.

### **1.3.2. Tujuan Khusus**

- 1) Membandingkan afinitas pada zat bioaktif asam klorogenat, kafein, dan quercetin berdasarkan protein target terapi COVID-19 sesuai *binding energy* ikatan yang terbentuk.
- 2) Menentukan target yang paling selektif untuk tiap zat bioaktif,
- 3) Menganalisis kemampuan solubilitas dan permeabilitas zat bioaktif asam klorogenat, kafein, dan quercetin dengan *Lipinski's rule of five*.

## **1.4. Manfaat Penelitian**

### **1.4.1. Manfaat Teoretis/Akademis**

Penelitian ini diharapkan menjadi studi dasar untuk penelitian lanjutan terkait seberapa besar manfaat zat bioaktif asam klorogenat, kafein, dan quercetin sebagai terapi COVID-19 berdasarkan target utamanya.

### **1.4.2. Manfaat Tatalaksana**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi salah satu pertimbangan dalam melakukan penelitian lebih lanjut terkait penggunaan zat bioaktif asam klorogenat, kafein, dan quercetin sebagai terapi COVID-19.

### **1.4.3. Manfaat Masyarakat**

Hasil penelitian ini diharapkan menjadi salah satu sumber pengetahuan masyarakat terkait adanya hubungan antara konsumsi zat bioaktif asam klorogenat, kafein, dan quercetin dengan penyakit COVID-19.

## DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. Clinical management Living guidance COVID-19. World Heal Organ. 2021;(January):9.
2. Liu YC, Kuo RL, Shih SR. COVID-19: The first documented coronavirus pandemic in history. *Biomed J* [Internet]. 2020;43(4):328–33. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bj.2020.04.007>
3. Santos WG dos. Natural history of COVID-19 and current knowledge on treatment therapeutic options. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2020;129(May):110493. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110493>
4. Burhan E, Susanto AD, Nasution SA, Ginanjar E, Pitoyo CW, Susilo A, et al. Pedomannya tatalaksana COVID-19 Edisi 3 [Internet]. 3rd ed. Burhan E, Susanto AD, Isbaniah F, Nasution SA, Ginanjar E, Pitoyo CW, et al., editors. Pedomannya Tatalaksana COVID-19. Jakarta: PDPI, PERKI, PAPDI, PERDATIN, IDAI; 2020. 36–37 p. Available from: <https://www.papdi.or.id/download/983-pedomannya-tatalaksana-covid-19-edisi-3-desember-2020>
5. WHO. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. 2021 [cited 2021 May 30]. Available from: <https://covid19.who.int/>
6. KPCPEN. Peta Sebaran Covid-19 [Internet]. 2021 [cited 2021 May 30]. Available from: <https://covid19.go.id/peta-sebaran-covid19>
7. Rubin D, Chan-Tack K, Farley J, Sherwat A. FDA Approval of Remdesivir — A Step in the Right Direction. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Dec 31;383(27):2598–600. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMp2032369>
8. WHO. Therapeutics and COVID-19 (20/11/20). *Living Guidel.* 2020;(November):10.
9. Neldi V, Suharjono S. Remdesivir: Mechanism and Effectiveness for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Pharm Sci Res.* 2020;7(4):39–48.
10. Joshi S, Parkar J, Ansari A, Vora A, Talwar D, Tiwaskar M, et al. Role of favipiravir in the treatment of COVID-19. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2021;102:501–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.10.069>
11. Tan Q, Duan L, Ma Y, Wu F, Huang Q, Mao K, et al. Is oseltamivir suitable for fighting against COVID-19: In silico assessment, in vitro and retrospective study. *Bioorg Chem* [Internet]. 2020 Nov;104(January):104257. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0045206820315558>
12. Cadegiani FA, Goren A, Wambier CG. Spironolactone may provide protection from SARS-CoV-2: Targeting androgens, angiotensin converting enzyme 2 (ACE2), and renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS). *Med Hypotheses* [Internet]. 2020;143:1101–12. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110112>
13. Zhu H, Du W, Song M, Liu Q, Herrmann A, Huang Q. Spontaneous



- binding of potential COVID-19 drugs (Camostat and Nafamostat) to human serine protease TMPRSS2. *Comput Struct Biotechnol J* [Internet]. 2021;19:467–76. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2020.12.035>
14. Santana-Gálvez J, Cisneros-Zevallos L, Jacobo-Velázquez DA. Chlorogenic Acid: Recent advances on its dual role as a food additive and a nutraceutical against metabolic syndrome. *Molecules*. 2017;22(3):7–9.
  15. Patil RS, Khatib NA, Patil VS, Suryawanshi SS. Chlorogenic acid may be a potent inhibitor of dimeric SARS-CoV-2 main protease 3CLpro: an in silico study. *Tradit Med Res* [Internet]. 2020;1–12. Available from: <https://journals.indexcopernicus.com/search/article?articleId=2929814>
  16. Yu J wang, Wang L, Bao L dao. Exploring the active compounds of traditional Mongolian medicine in intervention of novel coronavirus (COVID-19) based on molecular docking method. *J Funct Foods* [Internet]. 2020;71(April):104016. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jff.2020.104016>
  17. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus. *StatPearls* [Internet]. 2020;2019(Cdc):19. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32150360>
  18. Mody V, Ho J, Wills S, Mawri A, Lawson L, Ebert MCCJC, et al. Identification of 3-chymotrypsin like protease (3CLPro) inhibitors as potential anti-SARS-CoV-2 agents. *Commun Biol* [Internet]. 2021;4(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s42003-020-01577-x>
  19. Cappelletti S, Daria P, Sani G, Aromatario M. Caffeine: Cognitive and Physical Performance Enhancer or Psychoactive Drug? *Curr Neuropharmacol*. 2014;13(1):71–88.
  20. Elzupir AO. Caffeine and caffeine-containing pharmaceuticals as promising inhibitors for 3-chymotrypsin-like protease of SARS-CoV-2. *J Biomol Struct Dyn* [Internet]. 2020 Oct 23;0(0):1–8. Available from: <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1835732>
  21. Mohammadi S, Heidarizadeh M, Entesari M, Esmailpour A, Esmailpour M, Moradi R, et al. In silico investigation on the inhibiting role of nicotine/caffeine by blocking the s protein of sars-cov-2 versus ace2 receptor. *Microorganisms*. 2020;8(10):1–14.
  22. Abd El-Aziz NM, Eldin Awad OM, Shehata MG, El-Sohaimy SA. Inhibition of the SARS-CoV-2 RNA-Dependent RNA polymerase by natural bioactive compounds: Molecular docking analysis. *Egypt J Chem*. 2021;64(4):1989–2001.
  23. Collis M. How drugs are discovered and developed. *Physiol News* [Internet]. 2013 Sep 1;39(Autumn 2013):23–6. Available from: <https://www.physoc.org/magazine-articles/how-drugs-are-discovered-and-developed/>
  24. Qifeng, B., Li, L., Shanhui, L., Shujun, X., & Yu G (2018). Drug Design Progress of In silico, In vitro and In vivo Researches. *In-vitro In-vivo In-silico J*. 2018;(1):16–37.

25. Rao VS, Srinivas K. Modern drug discovery process : An in silico approach. *J Bioinforma Seq Anal* [Internet]. 2011;2(June):89–94. Available from: <http://www.academicjournals.org/JBSA>
26. Benet LZ, Hosey CM, Ursu O, Oprea TI. BDDCS, the Rule of 5 and drugability. *Adv Drug Deliv Rev* [Internet]. 2016 Jun;101(4):89–98. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4910824/>
27. Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings IPII of original article: S0169-409X(96)00423-1. The article was originally published in *Advanced Drug Delivery Reviews* 23 (1997) . *Adv Drug Deliv Rev* [Internet]. 2001 Mar;46(1–3):3–26. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0169409X00001290>
28. Rauf A, Abu-izneid T, Olatunde A, Khalil AA, Alhumaydhi FA, Tufail T, et al. COVID-19 Pandemic : Epidemiology , Etiology , Conventional and Non-Conventional Therapies. 2020;
29. Mittal A, Manjunath K, Ranjan RK, Kaushik S, Kumar S, Verma V. COVID-19 pandemic: Insights into structure, function, and hACE2 receptor recognition by SARS-CoV-2. *PLoS Pathog* [Internet]. 2020;16(8):e1008762. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.ppat.1008762>
30. Lotfi M, Hamblin MR, Rezaei N. COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2020 Sep;508(January):254–66. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0009898120302503?via%3Dihub>
31. Yurianto A, Wibowo B, Pritasari K, Kadir A, Ginting AK, Tjen D, et al. *Pedoman Pencegahan dan Pengendalian CORONAVIRUS DISEASE (COVID-19)*. 5th ed. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2020.
32. Alexander S, Ball J, Tsoleridis T. Coronavirus (CoV) proteins (version 2020.5) in the IUPHAR/BPS Guide to Pharmacology Database. *IUPHAR/BPS Guid to Pharmacol* [Internet]. 2020; Available from: <https://doi.org/10.2218/gtopdb/F80/2020.5>
33. Bergmann CC, Silverman RH. COVID-19: Coronavirus replication, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Cleve Clin J Med*. 2020;87(5):321–7.
34. Sette A, Crotty S. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. *Cell* [Internet]. 2021 Feb;184(4):861–80. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0092867421000076>
35. Samudrala PK, Kumar P, Choudhary K, Thakur N, Wadekar GS, Dayaramani R, et al. Virology, pathogenesis, diagnosis and in-line treatment of COVID-19. *Eur J Pharmacol* [Internet]. 2020 Sep;883:173375. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0014299920304672>
36. Chen Z, John Wherry E. T cell responses in patients with COVID-19. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2020;20(9):529–36. Available from:

- <http://dx.doi.org/10.1038/s41577-020-0402-6>
37. Vabret N, Britton GJ, Gruber C, Hegde S, Kim J, Kuksin M, et al. Immunology of COVID-19: Current State of the Science. *Immunity*. 2020;52(6):910–41.
  38. Ragab D, Salah Eldin H, Taeimah M, Khattab R, Salem R. The COVID-19 Cytokine Storm; What We Know So Far. *Front Immunol*. 2020;11(June):1–4.
  39. Long QX, Tang XJ, Shi QL, Li Q, Deng HJ, Yuan J, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat Med*. 2020;26(8):1200–4.
  40. Bleyzac N, Goutelle S, Bourguignon L, Tod M. Azithromycin for COVID-19: More Than Just an Antimicrobial? *Clin Drug Investig [Internet]*. 2020;40(8):683–6. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40261-020-00933-3>
  41. Gyselinck I, Janssens W, Verhamme P, Vos R. Rationale for azithromycin in COVID-19: An overview of existing evidence. *BMJ Open Respir Res*. 2021;8(1):1–10.
  42. Scroggs SLP, Offerdahl DK, Flather DP, Morris CN, Kendall BL, Broeckel RM, et al. against SARS-CoV-2 and MERS-CoV. 2021;1–12.
  43. Singh AK, Majumdar S, Singh R, Misra A. Role of corticosteroid in the management of COVID-19: A systemic review and a Clinician's perspective. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev [Internet]*. 2020;14(5):971–8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S187140212030223X?via%3Dihub>
  44. Ahmed MH, Hassan A. Dexamethasone for the Treatment of Coronavirus Disease (COVID-19): a Review. *SN Compr Clin Med*. 2020;2(12):2637–46.
  45. AlQahtani M, Abdulrahman A, Almadani A, Alali SY, Al Zamrooni AM, Hejab AH, et al. Randomized controlled trial of convalescent plasma therapy against standard therapy in patients with severe COVID-19 disease. *Sci Rep [Internet]*. 2021;11(1):1–8. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-89444-5>
  46. Simonovich VA, Burgos Prats LD, Scibona P, Beruto M V., Vallone MG, Vázquez C, et al. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. *N Engl J Med*. 2021;384(7):619–29.
  47. Gharebaghi N, Nejadrahim R, Mousavi SJ, Sadat-Ebrahimi SR, Hajizadeh R. Correction to: The use of intravenous immunoglobulin gamma for the treatment of severe coronavirus disease 2019: a randomized placebo-controlled double-blind clinical trial (*BMC Infectious Diseases*, (2020), 20, 1, (786), 10.1186/s12879-020-05507-4). *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):1–8.
  48. Tajik N, Tajik M, Mack I, Enck P. The potential effects of chlorogenic acid, the main phenolic components in coffee, on health: a comprehensive review of the literature. *Eur J Nutr*. 2017;56(7):2215–44.
  49. Farah A, De Paulis T, Moreira DP, Trugo LC, Martin PR. Chlorogenic acids and lactones in regular and water-decaffeinated arabica coffees. *J Agric Food Chem*. 2006;54(2):374–81.

50. Onakpoya IJ, Spencer EA, Thompson MJ, Heneghan CJ. The effect of chlorogenic acid on blood pressure: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Hum Hypertens*. 2015;29(2):77–81.
51. PubChem. Chlorogenic Acid [Internet]. 2021 [cited 2021 Jul 10]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1794427#section=2D-Structure>
52. PubChem. Caffeine [Internet]. 2021 [cited 2021 Jul 11]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2519>
53. Bae J-H, Park J-H, Im S-S, Song D-K. Coffee and health. *Integr Med Res* [Internet]. 2014 Dec;3(4):189–91. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213422014000456>
54. Nawrot P, Jordan S, Eastwood J, Rotstein J, Hugenholtz A, Feeley M. Effects of caffeine on human health. *Food Addit Contam*. 2003;20(1):1–30.
55. Li Y, Yao J, Han C, Yang J, Chaudhry MT, Wang S, et al. Quercetin, inflammation and immunity. *Nutrients*. 2016;8(3):1–14.
56. Lee M, McGeer EG, McGeer PL. Quercetin, not caffeine, is a major neuroprotective component in coffee. *Neurobiol Aging* [Internet]. 2016;46:113–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.06.015>
57. Singh P, Arif Y, Bajguz A, Hayat S. The role of quercetin in plants. *Plant Physiol Biochem*. 2021;166:10–9.
58. PubChem. Quercetin. 2021; Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5280343>
59. Andres S, Pevny S, Ziegenhagen R, Bakhiya N, Schäfer B, Hirsch-Ernst KI, et al. Safety Aspects of the Use of Quercetin as a Dietary Supplement. *Mol Nutr Food Res*. 2018;62(1):1–15.
60. Gu YY, Zhang M, Cen H, Wu YF, Lu Z, Lu F, et al. Quercetin as a potential treatment for COVID-19-induced acute kidney injury: Based on network pharmacology and molecular docking study. *PLoS One* [Internet]. 2021;16(1 January):1–17. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0245209>
61. Ekins S, Mestres J, Testa B. In silico pharmacology for drug discovery: Methods for virtual ligand screening and profiling. *Br J Pharmacol*. 2007;152(1):9–20.
62. Geldenhuys WJ, Gaasch KE, Watson M, Allen DD, Van Der Schyf CJ. Optimizing the use of open-source software applications in drug discovery. *Drug Discov Today*. 2006;11(3–4):127–32.
63. Berman HM. The Protein Data Bank. *Nucleic Acids Res* [Internet]. 2000 Jan 1;28(1):235–42. Available from: <https://academic.oup.com/nar/article-lookup/doi/10.1093/nar/28.1.235>
64. Torres PHM, Sodero ACR, Jofily P, Silva-Jr FP. Key topics in molecular docking for drug design. *Int J Mol Sci*. 2019;20(18):1–29.
65. Kim S, Chen J, Cheng T, Gindulyte A, He J, He S, et al. PubChem in 2021: New data content and improved web interfaces. *Nucleic Acids Res*. 2021;49(D1):D1388–95.
66. Cambridge Crystallographic Data Centre. GOLD User Guide [Internet].

2019. Available from: [https://www.ccdc.cam.ac.uk/support-and-resources/ccdcresources/GOLD\\_conf\\_file\\_user\\_guide.pdf](https://www.ccdc.cam.ac.uk/support-and-resources/ccdcresources/GOLD_conf_file_user_guide.pdf)
67. Trott O, Olson AJ. AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *J Comput Chem.* 2009;31(2):NA-NA.
  68. Huey R, Morris GM, Forli S. Using AutoDock 4 and AutoDock Vina with AutoDockTools: A Tutorial. *Scripps Res Inst Mol.* 2012;32.
  69. Lohning AE, Levonis SM, Williams-Noonan B, Schweiker SS. A Practical Guide to Molecular Docking and Homology Modelling for Medicinal Chemists. *Curr Top Med Chem.* 2017;17(18).
  70. Pantsar T, Poso A. Binding affinity via docking: Fact and fiction. *Molecules.* 2018;23(8):1DUMMY.
  71. Aziz FK, Nukitasari C, Oktavianingrum FA, Aryati LW, Santoso B. Hasil In Silico Senyawa Z12501572, Z00321025, SCB5631028 dan SCB13970547 dibandingkan Turunan Zerumbon terhadap Human Liver Glycogen Phosphorylase (115Q) sebagai Antidiabetes. *J Kim Val.* 2016;2(2):120–4.
  72. Arwansyah A, Ambarsari L, Sumaryada TI. Simulasi *Docking* Senyawa Kurkumin dan Analognya Sebagai Inhibitor Reseptor Androgen pada Kanker Prostat. *Curr Biochem.* 2014;1(1):11–9.
  73. Salahudeen MS, Nishtala PS. An overview of pharmacodynamic modelling, ligand-binding approach and its application in clinical practice. *Saudi Pharm J* [Internet]. 2017;25(2):165–75. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsps.2016.07.002>
  74. Holloway FA, Peirce JM. *Fundamental Psychopharmacology.* Compr Clin Psychol. 1998 Jan 1;173–206.
  75. Farinde A. Site Selectivity [Internet]. MSD Manual Consumer Version. 2021 [cited 2021 Aug 3]. Available from: <https://www.msmanuals.com/home/drugs/drug-dynamics/site-selectivity>
  76. Kawasaki Y, Freire E. Finding a better path to drug selectivity. *Drug Discov Today* [Internet]. 2011 Nov;16(21–22):985–90. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1359644611002479>
  77. Roy K, Kar S, Das RN. Other Related Techniques. *Understanding the Basics of QSAR for Applications in Pharmaceutical Sciences and Risk Assessment.* 2015. 357–425 p.
  78. Cammisa M, Correria A, Andreotti G, Cubellis MV. Identification and analysis of conserved pockets on protein surfaces. *BMC Bioinformatics.* 2013;14(SUPPL7):1–9.
  79. Strelow J, Dewe W, Iversen PW, Brooks HB, Radding JA, McGee J, et al. Mechanism of Action Assays for Enzymes [Internet]. Vol. 126, Assay Guidance Manual. 2004. 14435–14446 p. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22553872>
  80. Kenakin TP. Pharmacology in Drug Discovery. *Pharmacol Drug Discov Dev.* 2017;275–99.
  81. Daina A, Michielin O, Zoete V. SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of

- small molecules. *Sci Rep.* 2017;7(January):1–13.
82. Azer SA. COVID-19: pathophysiology, diagnosis, complications and investigational therapeutics. *New Microbes New Infect* [Internet]. 2020;37(M):100738. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100738>
  83. Nguyen TTH, Jung JH, Kim MK, Lim S, Choi JM, Chung B, et al. The inhibitory effects of plant derivate polyphenols on the main protease of SARS coronavirus 2 and their structure–activity relationship. *Molecules.* 2021;26(7).
  84. Morris GM, Lim-Wilby M. Molecular Docking. In: *Encyclopedic Reference of Genomics and Proteomics in Molecular Medicine* [Internet]. 2008. p. 365–82. Available from: [http://link.springer.com/10.1007/978-1-59745-177-2\\_19](http://link.springer.com/10.1007/978-1-59745-177-2_19)
  85. Tian W, Chen C, Lei X, Zhao J, Liang J. CASTp 3.0: Computed atlas of surface topography of proteins. *Nucleic Acids Res.* 2018;46(W1):W363–7.
  86. Jin J, Chen B, Zhan X, Zhou Z, Liu H, Dong Y. Network pharmacology and molecular docking study on the mechanism of colorectal cancer treatment using Xiao-Chai-Hu-Tang. *PLoS One* [Internet]. 2021;16(6 June). Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0252508>
  87. Eberhardt J, Santos-Martins D, Tillack AF, Forli S. AutoDock Vina 1.2.0: New Docking Methods, Expanded Force Field, and Python Bindings. *J Chem Inf Model.* 2021;61(8):3891–8.
  88. Dhorajiwala TM, Halder ST, Samant L. Comparative in silico molecular docking analysis of l-threonine-3-dehydrogenase, a protein target against African trypanosomiasis using selected phytochemicals. *J Appl Biotechnol Reports.* 2019;6(3):101–8.
  89. Fu Y, Zhao J, Chen Z. Insights into the Molecular Mechanisms of Protein-Ligand Interactions by Molecular Docking and Molecular Dynamics Simulation: A Case of Oligopeptide Binding Protein. *Comput Math Methods Med.* 2018;2018.
  90. Zafirah Ismail N, Annamalai N, Mohamad Zain NN, Arsad H. Molecular Docking of Selected Compounds From *Clinacanthus Nutans* With Bcl-2, P53, Caspase-3 and Caspase-8 Proteins in the Apoptosis Pathway. *J Biol Sci Opin.* 2020;8(1):4–11.
  91. Kharisma VD, Ansori ANM, Fadholly A, Sucipto TH. Molecular mechanism of caffeine-aspirin interaction in kopi balur 1 as anti-inflammatory agent: A computational study. *Indian J Forensic Med Toxicol.* 2020;14(4):4040–6.
  92. Wang WX, Zhang YR, Luo SY, Zhang Y Sen, Zhang Y, Tang C. Chlorogenic acid, a natural product as potential inhibitor of COVID-19: virtual screening experiment based on network pharmacology and molecular docking. *Nat Prod Res* [Internet]. 2021;0(0):1–6. Available from: <https://doi.org/10.1080/14786419.2021.1904923>
  93. Saakre M, Mathew D, Ravisankar V. Perspectives on plant flavonoid quercetin-based drugs for novel SARS-CoV-2. *Beni-Suef Univ J Basic Appl Sci.* 2021;10(1).

94. Emon NU, Alam MM, Akter I, Akhter S, Sneha AA, Irtiza M, et al. Virtual screenings of the bioactive constituents of tea, prickly chaff, catechu, lemon, black pepper, and synthetic compounds with the main protease (Mpro) and human angiotensin-converting enzyme 2 (ACE 2) of SARS-CoV-2. *Futur J Pharm Sci.* 2021;7(1).
95. Mohammed IA. Virtual screening of Microalgal compounds as potential inhibitors of Type 2 Human Transmembrane serine protease ( TMPRSS2 ).
96. Istifli ES, Sihoglu-Tepe A, Sarikurkcü C, Tepe B. Molecular interactions of some phenolics with 2019-nCoV and related pathway elements. *Int J Second Metab.* 2021;8(3):246–71.
97. Y M, Iliya S SZ, Kani YA MB, Wali U AM, Tahiru A MY, Ahmed AY MY, et al. Molecular Docking, Drug-Likeness and ADMET Analysis of Potential Inhibitors (Ligands) from *Carica papaya* Against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Saudi J Med.* 2020;05(05):222–32.
98. Cava C, Castiglioni I. Integration of molecular docking and in vitro studies: A powerful approach for drug discovery in breast cancer. *Appl Sci.* 2020;10(19):1–18.
99. Xu J, Gao L, Liang H, Chen S. In silico screening of potential anti-COVID-19 bioactive natural constituents from food sources by molecular docking. *Nutrition* [Internet]. 2021 Feb;82(January):111049. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0899900720303324>
100. Nouadi B, Ezaouine A, El Messal M, Blaghen M, Bennis F, Chegiani F. Prediction of Anti-COVID 19 Therapeutic Power of Medicinal Moroccan Plants Using Molecular Docking. *Bioinform Biol Insights.* 2021;15.