

***Curcuma longa* as a Natural Immunomodulator for Preventing infection from COVID 19 With an In Silico Approach**

Lely Mauliana, Ahmad Shobrun Jamil*, Siti Rofida

Pharmacy Departement, Health Science Faculty, Muhammadiyah University, Malang, Indonesia

Article History

Received : January 20th, 2022

Revised : February 23th, 2022

Accepted : March 07th, 2022

*Corresponding Author:

Ahmad Shobrun Jamil

Health Science Faculty,
Muhammadiyah University,
Malang, Indonesia

Email: shobrun@umm.ac.id

Abstract: SARS-CoV-2 is a Coronaviridae virus with a single-stranded RNA genome. This virus is highly contagious and spreads rapidly, with mutations occurring at a rapid pace. Various preventive actions have been implemented to prevent the spread of Covid-19 instances. The World Health Organization recommended that everyone clean their hands, masks, and other items in their environment on a frequent basis. As a result of these measures, the virus's transmission will be slowed. Furthermore, keeping one's immune system is critical for limiting the spread of Covid-19. As a result of a weakening immune system, our body's defenses will deteriorate, making us more susceptible to sickness and unable to fight diseases caused by viruses or bacteria. If the immune system is strong, it will recognize and kill viral and bacterial compounds when they are exposed. Immunomodulators, such as natural vitamins and herbs, can help maintain and boost immunity. Indonesia is primarily a farming country. In Indonesia, many different varieties of plants can be grown. Turmeric is an Indonesian medicinal plant that may be found all across the country. Turmeric's ability to act as an immunomodulator has also been proven. As a result, the goal of this study is to determine the usefulness of the active chemicals found in the *Curcuma longa* plant as a natural immunomodulator in order to avoid mutations of the COVID 19 variation by looking at the background of the current situation. The approach employed in this study is an in silico Molecular Docking test, with the goal of determining the active side of the drug and the value of Binding Affinity from the Docking data. Tissue Pharmacology is used to depict the protein network found in turmeric plants, as well as the substances and diseases that are linked to these proteins. According to the findings, the compound quercetin acts as a ligand for the PIK3CG protein and has a high binding affinity of -7.4. As a result, it can be identified as a substance that acts as a natural immunomodulator in turmeric plants.

Keywords: turmeric, immunomodulator, immunity, in silico, molecular docking

Pendahuluan

SARS-CoV-2 adalah virus RNA dengan hanya satu rantai. Virus ini sangat menular dan menyebar dengan cepat, dengan mutasi yang terjadi dengan sangat cepat. Karena virus SARS-CoV-2 telah menyebar ke hampir setiap negara, virus ini menjadi ancaman dunia. COVID-19 tidak membedakan dalam hal menginfeksi manusia. Orang dengan sistem kekebalan yang lemah, di sisi lain lebih rentan terhadap infeksi

oleh virus ini (Bhat et al., 2020; Mona, 2020). Organisasi Kesehatan Dunia terus menekankan perlunya menjaga jarak sosial dan menghindari orang yang memiliki gejala pernapasan atau demam. Sebagai hasil dari langkah-langkah ini, penularan virus akan melambat. Lebih lanjut, menjaga daya tahan tubuh seseorang sangat penting untuk membatasi penyebaran Covid-19 (Nopiyanto et al., 2020; Shi et al., 2020). Akibat melemahnya sistem kekebalan tubuh, pertahanan tubuh kita akan memburuk, membuat kita lebih

rentan terhadap penyakit dan tidak mampu melawan penyakit yang disebabkan oleh virus atau bakteri. Akibat melemahnya sistem kebalan tubuh, pertahanan tubuh kita akan menurun, membuat kita lebih rentan terhadap penyakit dan tidak mampu mengobati penyakit yang disebabkan oleh virus atau bakteri (Fristiody et al., 2019). Kekebalan tubuh yang tinggi diperlukan dalam keadaan ini untuk memerangi mikroorganisme berbahaya. Imunomodulator alami, seperti vitamin dan suplemen herbal, dapat membantu dalam pengobatan dan pencegahan kebalan (Catanzaro et al., 2018; Herawati et al., 2021; Ortuño-Sahagún et al., 2019).

Indonesia dikenal memiliki keanekaragaman hayati tumbuhan obat terbesar kedua setelah Brazil. Karena terdapat lebih dari 1000 jenis tanaman yang dapat dimanfaatkan sebagai bahan baku obat, produksi tanaman obat Indonesia memiliki potensi yang sangat besar (Jiang, 2019; Majeedi et al., 2015; Nugraha, 2015). Kunyit merupakan tanaman obat yang dapat ditemukan di seluruh Indonesia. Menurut penelitian ilmiah, kunyit memiliki efek imunomodulator, antioksidan, antiinflamasi, antibakteri, dan antikanker (Datta et al., 2014). Oleh karena itu, penelitian ini bermaksud untuk mengetahui kegunaan senyawa kimia aktif yang terdapat pada tanaman kunyit (*Curcuma longa*) sebagai imunomodulator alami dalam upaya menghindari infeksi virus COVID 19 dengan melihat latar belakang permasalahan yang ada. Uji *in silico* *Molekular Docking* pada penelitian ini yaitu bertujuan untuk mengetahui nilai *Binding Affinity* dari hasil *Docking*. *Binding affinity* menjadi salah satu ukuran aktivitas ikatan antara ligand dan protein target. Ketika ligand memiliki *binding affinity* yang rendah pada protein target COVID-19 maka dimungkinkan ligand dari tumbuhan terpilih menjadi kandidat penghambat penambatan protein virus pada protein target dan memunculkan infeksi. Sedangkan *Network Pharmacology* pada penelitian ini digunakan untuk memvisualisasikan jejaring protein yang terdapat pada tanaman kunyit terkait hubungan senyawa dengan protein dan penyakit yang berhubungan dengan protein tersebut. Manfaat dari penelitian ini yaitu untuk memberikan gambaran mekanisme imunomodulator dan sebagai data pendahuluan untuk melanjutkan penelitian

terkait senyawa aktif tanaman kunyit (*Curcuma longa*) sebagai imunomodulator alami dan anti COVID-19.

Bahan dan Metode

Alat dan Bahan

Alat : pada penelitian ini menggunakan perangkat keras berupa laptop dengan spesifikasi yang digunakan RAM 4.00 GB dan prosessor Intel® Core™ i3-111G54. Perangkat lunak yang digunakan yaitu Dr. Duke, Pubchem, Swiss Target Prediction, Swiss ADME, String DB, Cytoscape 3.8.2, Protein Data Bank (PDB), PyRx 0.8 dan BIOVIA Discovery Studio Visualizer.

Bahan : artikel ilmiah, protein yang sudah dipreparasi, protein dengan ligand, protein tanpa ligand (*clean*).

Metode :

Identifikasi Senyawa Kimia: untuk mencari data senyawa kimia dari kunyit menggunakan *database* Dr Duke's <https://phytochem.nal.usda.gov/phytochem/search>

Analisis Senyawa Kimia : mencari *canonical smile* dari senyawa kimia yang didapatkan melalui Pubchem <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> (Kim et al., 2016)

Analisis Bioavailabilitas Senyawa : menggunakan <http://www.swissadme.ch/> dengan memasukkan *canonical smile* dan mencari senyawa dengan kriteria senyawa yang memasuki radar pink serta melihat *drug likeness* dari senyawa tersebut (Daina et al., 2017).

Analisis Protein Target : menggunakan <http://www.swisstargetprediction.ch/> dengan mencari protein dengan ketentuan kriteria yang memiliki probabilitas yang baik yaitu lebih dari 0,50 (Daina et al., 2019).

Network Pharmacology : menggunakan Cytoscape 3.8.2. (Ono, 2016) memvisualisasikan hubungan protein dengan senyawa aktif dan pengelompokan protein berdasarkan penyakit dan imunomodulator.

Molecular Docking :

1. Preparasi Senyawa : mengunduh senyawa aktif yang digunakan melalui Pubchem (Bolton et al., 2008) dalam bentuk 3 dimensi dan disimpan dalam format SDF.

2. **Preparasi Protein** : struktur protein didapatkan dari situs website Protein Data Bank (PDB) <https://www.rcsb.org/> diunduh struktur 3 dimensi dalam format file PDB. Selanjutnya membuka aplikasi BIOVIA (Systemes, 2019) untuk melakukan preparasi dengan menghapus bagian protein yang tidak dibutuhkan seperti *water* dan disisakan reseptor dengan ligand. Selanjutnya disimpan dalam format file PDB. Selanjutnya preparasi protein *clean* yaitu protein tanpa ligand dan disimpan dalam format PDB
3. **Docking** : Setelah dilakukan preparasi protein tahapan terakhir yaitu melakukan *Docking* antara senyawa aktif dan protein menggunakan aplikasi PyRx 0.8

Hasil dan Pembahasan

Hasil

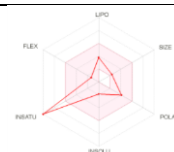
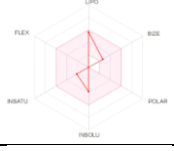
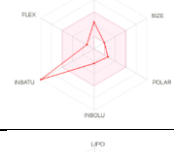
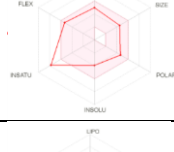
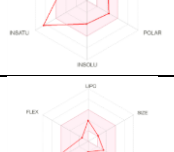
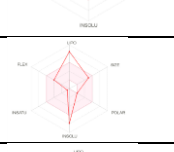
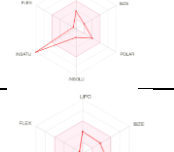
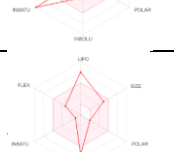
1. Identifikasi Senyawa Kimia

Hasil dari identifikasi senyawa kimia yang terkandung pada tanaman *Curcuma longa* pada penelitian ini diambil melalui Dr. Duke yang tertera pada situs web berikut ini <https://phytochem.nal.usda.gov/phytochem/plants/show/563?et=>. Didapatkan sejumlah 267 senyawa kimia.

2. Analisis Bioavailabilitas Senyawa

Analisis bioavailabilitas senyawa kimia menggunakan *Web Server Swiss ADME* untuk mengetahui *Drug Likness* dari senyawa aktif serta senyawa yang memiliki kriteria radar. Bioavailabilitas atau ketersediaan hayati merupakan kemampuan obat untuk larut dalam cairan biologis, melintasi membran, dan secara efisien mencapai target farmakologisnya (Gigliobianco et al., 2018). *Drug Likeness* merupakan sifat molekuler dan merupakan sebagai parameter kemiripan obat atau dapat didefinisikan sebagai molekul mirip obat (J et al., 2019). Diketahui sebanyak 11 senyawa aktif yang memiliki kriteria radar dan memiliki *Drug Likeness*. Senyawa aktif ini merupakan kandidat senyawa yang akan digunakan dalam metode penelitian selanjutnya.

Tabel 1. Analisis Bioavailabilitas Senyawa

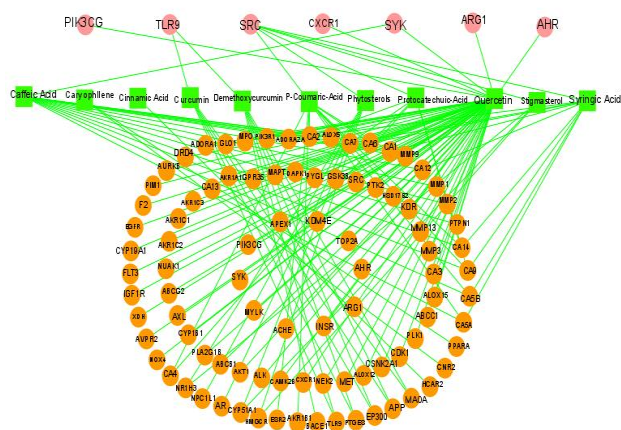
Senyawa	Kriteria Radar	Drug Likness
Caffeic Acid		Yes
Caryophyllene		Yes
Cinnamic Acid		Yes
Curcumin		Yes
Demethoxycurcumin		Yes
Monodemethoxy Curcumin		Yes
P-Coumaric-Acid		Yes
Phytosterols		Yes
Protocatechuic-Acid		Yes
Quercetin		Yes
Stigmasterol		Yes

3. Analisis Protein Target

Analisis protein target menggunakan *Web Server Swiss Targetprediction*. Didapatkan sebanyak 93 protein dari 11 senyawa aktif yang didapatkan. Protein tersebut merupakan kandidat protein target, karena memiliki nilai probabilitas lebih dari 0,50. Hasil tersebut akan divisualisasikan melalui *Network Pharmacology*.

4. Network Pharmacology

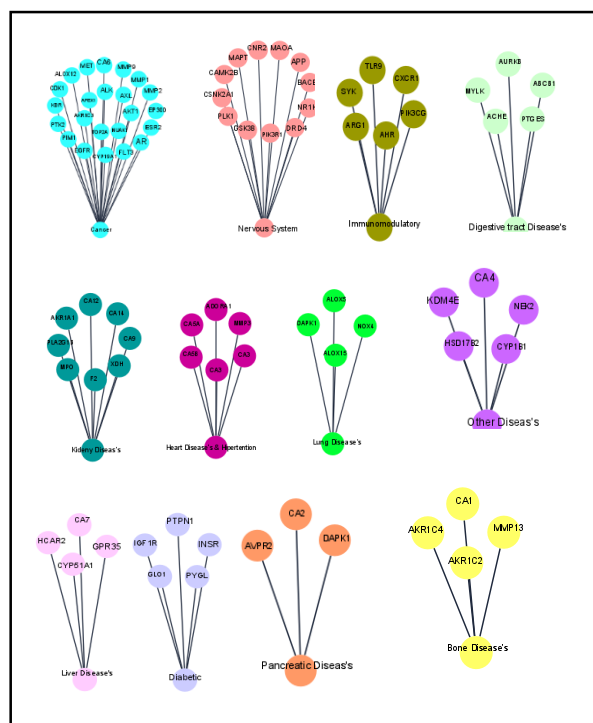
Dibawah ini merupakan hasil *network* protein target dengan senyawa aktif. Lingkaran berwarna orange adalah protein target yang berjumlah 93 protein, kotak berwarna hijau adalah senyawa aktif yang terdapat pada tanaman *Curcuma longa*, lingkaran berwarna orange adalah protein target yang telah didapatkan pada 11 senyawa aktif yang memiliki nilai probabilitas lebih dari 0,50 dan lingkaran berwarna merah muda merupakan protein target yang berkaitan dengan imunomodulator alami. Dalam menghubungkan antara senyawa aktif dan protein pada hasil *Network Pharmacology* dibawah ini yaitu protein target pada senyawa aktif yang telah didapatkan dihubungkan dengan protein yang memiliki nilai probabilitas lebih dari 0,50 pada senyawa aktif tersebut.



Gambar.1. Network protein dan senyawa aktif

Di bawah ini merupakan hubungan protein target dengan penyakit terkait. Dari hasil network dibawah ini dapat diketahui

bahwa protein yang terdapat pada *Curcuma longa* dapat bekerja terhadap berbagai macam penyakit yaitu penyakit kanker, sistem saraf, saluran pencernaan, penyakit hati, diabetes, penyakit ginjal, jantung dan hipertensi, penyakit paru-paru, penyakit pancreas serta penyakit pada tulang. Selain itu juga dapat diketahui untuk protein yang memiliki aktivitas sebagai imunomodulator.



Gambar.2 Network Protein dan Penyakit Terkait

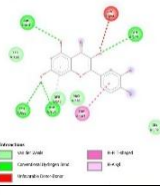
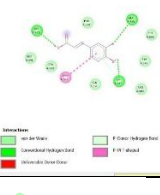
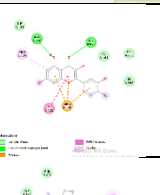
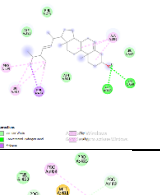
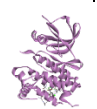
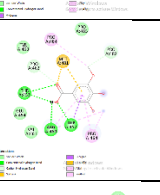
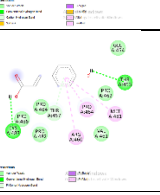
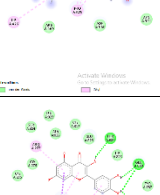
5. Molecular Docking

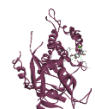
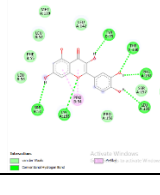
Dalam struktur biologi molekuler dan penemuan obat berbasis struktur, *Molecular Docking* adalah alat yang berguna. Memahami dan memprediksi pengenalan senyawa kimia, menemukan opsi mode, dan memprediksi afinitas pengikatan adalah semua tujuan pengikatan ligan protein (Prasetyo et al., 2021).

Berikut ini adalah hasil *Molecular Docking* dari protein target yang berkaitan dengan imunomodulator. Dari 7 protein yang memiliki aktivitas sebagai imunomodulator, terdapat 5 protein yang berhasil dilakukan *Docking*. Hal ini dikarenakan adanya keterbatasan dari *web server* Protein Data Bank (PDB) dalam penelusuran protein sehingga protein sulit ditemukan. Protein yang

dapat ditemukan dalam PDB yaitu SRC, SYK, PIK3CG, ARG1 dan AHR

Tabel 2. Hasil Docking dan Bentuk Diagram 2 Dimensi

N o	Senyawa dan Protein	Hasil Docking	Diagram 2 Dimensi
1	Quercetin dan SYK		
2	Caffeic Acid dan SYK		
3	Quercetin dan SRC		
4	Stigmasterol dan SRC		
5	Syringic Acid dan SRC		
6	P-Coumaric Acid dan SRC		
7	Phytosterols dan SRC		
8	Quercetin dan PIK3CG		

9	Quercetin dan AHR		
10	Quercetin dan ARG1		

Tabel 3. Nilai *Binding Affinity*

Senyawa Aktif	Protein	PDB ID	<i>Binding Affinity</i> (kcal/mol)
Quercetin	SYK	6V0V	-7,0
Caffeic Acid	SYK	2BDF	-4,8
Quercetin	SRC	2BDF	-5,8
P Coumaric Acid	SRC	2BDF	-5,1
Phytosterols	SRC	2BDF	-3,5
Stigmasterol	SRC	2BDF	-5,7
Syringic Acid	SRC	2BDF	-5,1
Quercetin	PIK3CG	7JWE	-7,4
Quercetin	AHR	5VOI	-7,1
Quercetin	ARG1	3E6K	-6,0

Pembahasan

Penelitian ini menggunakan metode in silico dengan salah satu langkah krusialnya adalah *molecular docking* senyawa aktif tanaman kunyit (*Curcuma longa*) dengan protein target tubuh yang berkorelasi dengan system imun. Didapatkan sebanyak 267 senyawa aktif yang terkandung didalam *Curcuma longa*. Data ini dapat diunduh dalam format file excel melalui dr duke. Namun pada hasil analisis bioavailabilitas senyawa menggunakan Swiss ADME, terdapat 11 senyawa aktif yaitu caffeic acid, caryophyllene, cinnamic acid, curcumin, demethoxycurcumin, P-Coumaric acid, phytosterols, protocatechuic acid, quercetin, stigmasterol dan syringic acid merupakan senyawa yang memiliki kriteria ADME ditunjukkan dengan adanya DL (*Drug Likeness*) dari senyawa aktif (Cheng et al.,

2012; Ferreira & Andricopulo, 2019). Pada hasil analisis target protein, *Curcuma longa* memiliki 93 target protein dengan nilai probabilitas lebih dari 0,50 yang menunjukkan bahwa protein tersebut memiliki aktivitas yang baik. Protein tersebut memiliki aktivitas terhadap berbagai macam penyakit, dari 93 protein tersebut terdapat sebanyak 7 protein yang bekerja sebagai imunomodulator. Protein yang terlibat dalam imunomodulator alami diantaranya yaitu SRC, SYK, PIK3CG, CXCR1, ARG1, TLR 9 dan AHR.

Studi *Molecular Docking* (Murugesan et al., 2021; Trott & Olson, 2012) merupakan tahapan akhir pada penelitian ini. Sebelum suatu senyawa aktif diuji, docking molekuler digunakan untuk mengantisipasi ada tidaknya aktivitas. Nilai energi ikat atau *Binding Affinity* dalam satuan kkal/mol dihitung dengan melakukan Docking ligan uji. Ketika energi ikat mencapai nilai negatif 12, adalah memungkinkan bahwa ikatan tersebut dapat terjadi. Kemampuan obat untuk mengikat reseptor diukur dengan afinitas pengikatan. Semakin kecil nilai binding affinity maka, afinitas antara reseptor dengan ligan semakin tinggi. Namun sebaliknya jika semakin besar nilai binding affinity maka afinitas antara reseptor semakin rendah (Fakhmi et al., n.d.).

Pada penelitian ini dilakukan *Docking* terhadap 5 protein yaitu SYK, SRC, PIK3CG, ARG1 dan AHR. Hasil *Docking* dapat dilihat pada tabel nilai *Binding Affinity*. Semakin tinggi nilai negatifnya maka dapat dikatakan bahwa ikatan tersebut kuat. Dapat dilihat pada tabel *Binding Affinity*, nilai *Binding Affinity* terendah yaitu terdapat pada protein PIK3CG dan senyawa Quercetin dengan nilai -7,4 kkal/mol. Sehingga protein PIK3CG dan Quercetin memiliki ikatan yang kuat dan dapat direkomendasikan sebagai protein dan senyawa yang digunakan sebagai imunomodulator alami pada tanaman *Curcuma longa*.

Kesimpulan

Aktivitas tanaman *Curcuma longa* sebagai imunomodulator alami pada penelitian *in silico* dengan menggunakan studi *Molecular Docking* pada penelitian ini, ditunjukkan dengan nilai *Binding Affinity*. Hasil Nilai *Binding Affinity*

paling kecil terdapat pada senyawa quercetin dan protein PIK3CG yaitu -7,4 kkal/mol sehingga quercetin dan protein PIK3CG dapat berikatan kuat. Oleh karena itu senyawa quercetin dan protein PIK3CG dapat dijadikan sebagai rekomendasi senyawa dalam khasiat imunomodulator alami pada tanaman kunyit. Karena itu, penelitian ini dapat bermanfaat sebagai penelitian lanjutan yang bersifat eksperimen laboratorium yaitu uji *in vitro* dan *in vivo* pada tanaman kunyit (*Curcuma longa*) sebagai imunomodulator alami dalam hal peningkatan imunitas dalam upaya pencegahan mutasi virus COVID 19.

Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih kepada Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Malang.

Referensi

- Bhat, S. A., Rather, S. A., Iqbal, A., Qureshi, H. A., & Islam, N. (2020). Immunomodulators for Curtailing COVID-19: a Positive Approach. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 10(3-s), 286–294. <https://doi.org/10.22270/jddt.v10i3-s.4085>
- Bolton, E. E., Wang, Y., Thiessen, P. A., & Bryant, S. H. (2008). Chapter 12 PubChem: Integrated Platform of Small Molecules and Biological Activities. In *Annual Reports in Computational Chemistry* (Vol. 4, Issue 08). Elsevier B.V. [https://doi.org/10.1016/S1574-1400\(08\)00012-1](https://doi.org/10.1016/S1574-1400(08)00012-1)
- Catanzaro, M., Corsini, E., Rosini, M., Racchi, M., & Lanni, C. (2018). Immunomodulators inspired by nature: A review on curcumin and Echinacea. In *Molecules* (Vol. 23, Issue 11). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/molecules23112778>
- Cheng, F., Li, W., Zhou, Y., Shen, J., Wu, Z., Liu, G., Lee, P. W., & Tang, Y. (2012). AdmetSAR: A comprehensive source and free tool for assessment of chemical ADMET properties. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 52(11), 3099–3105. <https://doi.org/10.1021/ci300367a>

- Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*, 7(October 2016), 1–13. <https://doi.org/10.1038/srep42717>
- Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2019). SwissTargetPrediction: updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules. *Nucleic Acids Research*, 47(W1), W357–W3664. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz382>
- Datta, N., Pal, M., Roy, U., Mitra, R., & Pradhan, A. (2014). IMMUNOSTIMULANT DRUGS IN UNANI MEDICINE Abdul. *Infection*, 13(6), 15. <https://doi.org/10.20959/wjpr20206-17643>
- Fakhmi, K. E., Kusumaningtyas, N., & Priyatama, E. (n.d.). DOCKING MOLEKULAR POTENSI ANTI DIABETES MELITUS TIPE 2 TURUNAN ZERUMBON SEBAGAI INHIBITOR ALDOSA REDUKTASE DENGAN AUTODOCK-VINA. www.pdb.org
- Ferreira, L. L. G., & Andricopulo, A. D. (2019). ADMET modeling approaches in drug discovery. *Drug Discovery Today*, 24(5), 1157–1165. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2019.03.015>
- Gigliobianco, M. R., Casadidio, C., Censi, R., & di Martino, P. (2018). Nanocrystals of poorly soluble drugs: Drug bioavailability and physicochemical stability. In *Pharmaceutics* (Vol. 10, Issue 3). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10030134>
- Herawati, H., Oktanella, Y., & Anisa, A. K. (2021). Molecular Docking Analysis of Curcuminoids from Curcuma longa Extract on iNOS as an Immunomodulator Candidate in Broilers. *Advances in Animal and Veterinary Sciences*, 9(4), 519-524. <https://doi.org/10.17582/journal.aavs/2021/9.4.519.524>
- J, K., D, C., & M, R. (2019). Molecular Docking, Drug-likeness Studies and ADMET Prediction of Quinoline Imines for Antimalarial Activity. *Journal of Medicinal Chemistry and Drug Design*, 2(1). <https://doi.org/10.16966/2578-9589.113>
- Jiang, T. A. (2019). Health benefits of culinary herbs and spices. *Journal of AOAC International*, 102(2), 395–411. <https://doi.org/10.5740/jaoacint.18-0418>
- Kim, S., Thiessen, P. A., Cheng, T., Yu, B., Shoemaker, B. A., Wang, J., Bolton, E. E., Wang, Y., & Bryant, S. H. (2016). Literature information in PubChem: Associations between PubChem records and scientific articles. *Journal of Cheminformatics*, 8(1). <https://doi.org/10.1186/s13321-016-0142-6>
- Majeedi, S. F., Roqaiya, M., Begum, W., & Khan, A. A. (2015). A Review on Galactagogue Herbs of Unani Medicine. *International Journal of Herbal Medicine*, 4(2), 112–115.
- Mona, N. (2020). Konsep Isolasi Dalam Jaringan Sosial Untuk Meminimalisasi Efek Contagious (Kasus Penyebaran Virus Corona Di Indonesia). *Jurnal Sosial Humaniora Terapan*, 2(2), 117–125.
- Murugesan, S., Kottekad, S., Crasta, I., Sreevathsan, S., Usharani, D., Perumal, M. K., & Mudliar, S. N. (2021). Targeting COVID-19 (SARS-CoV-2) main protease through active phytochemicals of ayurvedic medicinal plants – Emblica officinalis (Amla), Phyllanthus niruri Linn. (Bhumi Amla) and Tinospora cordifolia (Giloy) – A molecular docking and simulation study. *Computers in Biology and Medicine*, 136. <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2021.104683>
- Nopiyanto, Y. E., Raibowo, S., Sugihartono, T., & Yarmani, Y. (2020). Pola Hidup Sehat Dengan Olahraga dan Asupan Gizi Untuk Meningkatkan Imun Tubuh Menghadapi Covid-19. *Dharma Raflesia : Jurnal Ilmiah Pengembangan Dan Penerapan IPTEKS*, 18(2), 90–100. <https://doi.org/10.33369/dr.v18i2.13008>
- Nugraha, S. P. (2015). Pelatihan Penanaman Tanaman Obat Keluarga (Toga). *Asian Journal of Innovation and Entrepreneurship*, 4(Vol 4, No 01 (2015): January 2015), 58–62.

- Ono, K. (2016). *Introduction to Biological Network Analysis and Visualization with Cytoscape*.
- Ortuño-Sahagún, D., Rawat, A. K. S., & Zänker, K. (2019). Natural Immunomodulators 2018. *Journal of Immunology Research*, 2019, 3–6. <https://doi.org/10.1155/2019/4341698>
- Prasetio, N. F., Bodhi, W., Manampiring, A., & Budiarto, F. (2021). *eISSN 2337-330X eBiomedik*. 9(1), 101–106. <https://doi.org/10.35790/ebm.9.1.2021.31809>
- Shi, Y., Wang, Y., Shao, C., Huang, J., Gan, J., Huang, X., Bucci, E., Piacentini, M., Ippolito, G., & Melino, G. (2020). COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death and Differentiation*, 27(5), 1451–1454. <https://doi.org/10.1038/s41418-020-0530-3>
- Systemes, D. B. (2019). *Discovery Studio Modeling Environment, Release 2019*. 2019.
- Trott, O., & Olson, A. J. (2012). AutoDock Vina: Improving the Speed and Accuracy of Docking with a New Scoring Function, Efficient Optimization, and Multithreading. *Journal of Computational Chemistry*, 32, 174–182. <https://doi.org/10.1002/jcc>