



PREDIKSI POTENSI KOLEKSI KEBUN RAYA PURWODADI SEBAGAI ANTI-CORONAVIRUS: SEBUAH KAJIAN LITERATUR

PREDICTING THE POTENTIAL OF PURWODADI BOTANIC GARDEN LIVING COLLECTIONS AS ANTI-CORONAVIRUS: A LITERATURE STUDY

Elga Renjana^{1*}, Elok Rifqi Firdiana¹, Linda Wige Ningrum¹, Melisnawati H. Angio¹,
Syaiful Rizal²

¹Pusat Riset Konservasi Tumbuhan, Kebun Raya, dan Kehutanan, Badan Riset dan Inovasi Nasional,
Jl. Ir. H. Juanda No. 13, Bogor, Jawa Barat, 16122

²Pusat Riset Zoologi Terapan, Badan Riset dan Inovasi Nasional, Jalan Raya Jakarta-Bogor Km. 46 Cibinong,
Jawa Barat, 16911

*Corresponding author: elgarenjana@gmail.com

Naskah Diterima: 7 Juli 2020; Direvisi: 21 Juli 2021; Disetujui: 17 Januari 2022

Abstrak

SARS-CoV-2 dikenal sebagai agen penyebab COVID-19. Penyakit ini pertama kali muncul di Cina yang dalam beberapa bulan telah menyebar secara masif ke 198 negara lain termasuk Indonesia, dan menyebabkan pandemik global. Sekalipun vaksin telah ditemukan namun laju mutasi virus yang sangat cepat menjadikannya kurang efektif. Beberapa dekade terakhir, para ilmuwan telah mengidentifikasi senyawa-senyawa tumbuhan yang mempunyai potensi sebagai anti-*coronavirus*. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengkaji senyawa aktif yang dapat menghambat aktivitas *coronavirus* dan menentukan koleksi tumbuhan Kebun Raya Purwodadi yang mengandung senyawa tersebut. Penelitian dilakukan melalui *review* dan kompilasi berbagai literatur terkait. Hasil penelitian menunjukkan bahwa KR Purwodadi memiliki 49 jenis, 38 marga, dan 24 suku koleksi tumbuhan yang diprediksi mengandung 12 jenis senyawa anti-*coronavirus*, yaitu *amentoflavone*, *beta-sitosterol*, *betulinic acid*, *curcumin*, *emodin*, *epigallocatechin gallate*, *eucalyptol*, *hinokinin*, *kaempferol*, *luteolin*, *myricetin*, dan *quercetin*. Hal ini menunjukkan bahwa tumbuhan memiliki potensi dalam menyediakan bahan obat alami terhadap penyakit di dunia, sehingga kelestariannya perlu untuk terus dijaga. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi acuan penelitian selanjutnya dalam mencari tumbuhan yang paling berpotensi sebagai anti-*coronavirus*.

Kata kunci: Anti-*coronavirus*; COVID-19; Kebun Raya Purwodadi; Tumbuhan obat

Abstract

SARS-COV-2 is known as the causing agent of COVID-19. It first appeared in China and in just a few months it spread massively to 198 other countries including Indonesia and caused a global pandemic. Even though the vaccine has been found, the rapid mutation rate of the virus makes it less effective. In the last few decades, scientists have identified the plant compounds having potential as anti-*coronavirus*. The purpose of this study was to examine active compounds having the activity of coronavirus inhibition and to determine the living collections of Purwodadi Botanic Garden containing those compounds. The study was conducted through a review and compilation of various related literature. The results showed that Purwodadi BG had 49 species, 38 genera, and 24 families of living collections predicted to contain 12 types of anti-*coronavirus* compounds, namely *amentoflavone*, *beta-sitosterol*, *betulinic acid*, *curcumin*, *emodin*, *epigallocatechin gallate*, *eucalyptol*, *hinokinin*, *kaempferol*, *luteolin*, *myricetin*, and *quercetin*. It shows that plants are potential to provide natural medicinal ingredients against diseases in the world so their sustainability needs to be maintained. The results of this study are expected to be a reference for further research in finding most potential plants as anti-*coronavirus*.

Keywords: Anti-*coronavirus*; COVID-19; Medicinal Plants; Purwodadi Botanic Garden

Permalink/DOI: <http://dx.doi.org/10.15408/kauniyah.v15i1.16381>

PENDAHULUAN

Bulan Desember 2019, terjadi wabah penyakit yang disebabkan oleh *Coronavirus* 2019 (COVID-19) di Wuhan, Cina. Penyebaran penyakit ini tergolong sangat cepat karena telah menjangkau sebagian besar wilayah Cina dan beberapa negara lainnya dalam satu bulan pertama (Chen et al., 2020a). Hal tersebut menyebabkan *World Health Organization* (WHO) menetapkan status darurat kesehatan terhadap ancaman COVID-19 (World Health Organization (WHO), 2020a). Total infeksi COVID-19 telah mencapai 5.704.736 kasus positif hingga 28 Mei 2020 (World Health Organization (WHO), 2020b). Awal Maret 2020, Presiden Republik Indonesia mengumumkan bahwa Indonesia telah menjadi salah satu negara positif COVID-19 (Kompas, 2020). Kementerian Kesehatan Republik Indonesia mengeluarkan Surat Edaran Nomor HK.02.01/MENKES/202/2020 tentang Protokol Isolasi Diri dalam Penanganan *Coronavirus Disease* (COVID-19). Wabah *coronavirus* di Indonesia telah mencapai 25.216 kasus per tanggal 29 Mei 2020 (Kementerian Kesehatan, 2020).

Coronavirus (CoV) termasuk dalam subsuku *Orthocoronavirinae*, suku *Coronaviridae*, dan ordo *Nidovirales*. Kelompok *alpha-coronavirus*, *beta-coronavirus*, *gamma-coronavirus*, dan *delta-coronavirus* juga termasuk dalam subsuku *Orthocoronavirinae* (Banerjee et al., 2019). Menurut Schoeman dan Fielding (2019), *coronavirus* biasanya menginfeksi burung dan mamalia, namun pada dekade terakhir dilaporkan dapat menginfeksi manusia. Studi epidemiologis selanjutnya menunjukkan bahwa musang adalah inang antara SARS-CoV dan kelelawar adalah *reservoir* alami SARS-CoV serta sejumlah besar *SARS-like coronavirus* (SL-CoVs) (Shi & Wang, 2017). Penyebab COVID-19 merupakan virus rantai tunggal RNA yang struktur genomnya termasuk pada kelompok *beta-coronavirus* (Chen et al., 2020b). Virus ini juga memiliki kemiripan dengan SARS *coronavirus* (SARS-CoV) sebesar 82% (Chan et al., 2020; Zhang et al., 2020b). Zhou et al. (2020) menyebutkan bahwa *coronavirus* dapat masuk melalui sel epitel alveolus manusia melalui ikatan dengan reseptor *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2). Pasien yang mengidap penyakit COVID-19 menunjukkan gejala gangguan pernafasan seperti batuk, demam, dan kerusakan paru-paru, serta beberapa gejala lain seperti kelelahan, mialgia, dan diare (Huang et al., 2020).

Sejauh ini belum ditemukan vaksin ataupun obat yang dapat digunakan untuk pengobatan dan pencegahan COVID-19 (Center for Disease Control and Prevention, 2020; U.S. Food & Drug Administration, 2020; World Health Organization, 2020c). Dalam mengatasi hal tersebut, upaya yang dilakukan oleh tim medis selama ini adalah dengan pemberian antibiotik, antivirus, kortikosteroid, dan *convalescent plasma* (Jin et al., 2020). Salah satu jenis obat tersebut ialah ribavirin, yaitu obat yang digunakan untuk penanggulangan penyakit infeksi *respiratory syncytial virus* (RSV) (Jordan et al., 2018). Ribavirin juga digunakan saat terjadi wabah penyakit SARS tahun 2002 dan MERS tahun 2012 silam (Zumla et al., 2016). Namun ribavirin memiliki beberapa efek samping bagi penggunaannya, salah satunya adalah anemia (Jordan et al., 2018).

Pada beberapa dekade terakhir, para ilmuwan telah berupaya untuk mengidentifikasi beberapa senyawa kimia yang terkandung dalam obat tradisional Cina dengan aktivitas anti-SARS-CoV, seperti *aloe-emodin* dan *quercetin* (Lin et al., 2005; Nguyen et al., 2012; Yang et al., 2020). Formula obat tradisional tersebut pernah digunakan untuk mengobati penyakit SARS dan menunjukkan adanya perbaikan gejala pada pasien (Hsu et al., 2006). Beberapa penelitian telah melaporkan bahwa tumbuh-tumbuhan mengandung senyawa yang dapat menghambat aktivitas *3-chymotrypsin-like protease* (3CLpro), yaitu enzim berperan penting dalam replikasi SARS-CoV. Adapun beberapa jenis tumbuhan tersebut adalah *Houttuynia cordata* (Lau et al., 2008; Fung et al., 2011), *Isatis indigotica* (Lin et al., 2005), *Rheum palmatum* (Luo et al., 2009), dan *Torreya nucifera* (Ryu et al., 2010). Di samping itu, Li et al. (2005) juga melaporkan bahwa *Artemisia annua*, *Lindera aggregata*, *Lycoris radiata*, dan *Pyrrosia lingua* juga memiliki kemampuan menghambat aktivitas SARS-CoV.

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Lin et al. (2005) dan Nguyen et al. (2012), *aloe-emodin* dan *quercetin* merupakan senyawa kimia yang memiliki aktivitas anti-SARS-CoV. Menurut data yang dihimpun oleh Nakamura et al. (2020), kedua senyawa tersebut terkandung dalam beberapa jenis tumbuhan yang berbeda. Tumbuhan yang mengandung *aloe-emodin* di antaranya

adalah *Aloe vera*, *Berchemia floribunda*, dan *Cassia tora*, sedangkan *quercetin* terkandung pada *Allium cepa*, *Carica papaya*, dan *Magnolia denudata*. Hal tersebut dapat membuka peluang bagi ilmuwan untuk menemukan senyawa lain beserta jenis tumbuhannya yang berpotensi sebagai anti-COVID-19. Oleh sebab itu, penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk mengkaji senyawa aktif pada tumbuhan yang berpotensi dapat menghambat aktivitas *coronavirus*. Selain itu, penelitian ini juga bertujuan untuk mencari potensi koleksi tumbuhan Kebun Raya (KR) Purwodadi yang mengandung senyawa aktif tersebut, sehingga dapat memberikan informasi bagi para ahli dalam mencari senyawa alami yang memiliki aktivitas anti-*coronavirus*, khususnya pada COVID-19. Adanya penelitian ini juga diharapkan dapat meningkatkan upaya perlindungan terhadap kelestarian koleksi tumbuhan-tumbuhan tersebut di KR Purwodadi.

MATERIAL DAN METODE

Penelitian dilakukan Maret hingga Mei 2020. Metode yang digunakan adalah tinjauan artikel atau kepustakaan yang melaporkan penemuan bahan aktif atau senyawa kimia penghambat *coronavirus*. Pencarian artikel dilakukan dengan Google Scholar dan Mendeley dengan kata kunci: “*coronavirus*, covid-19, medicinal plants”. Artikel yang memenuhi kriteria adalah artikel yang melaporkan penemuan senyawa aktif penghambat aktivitas *coronavirus* dan dipublikasikan antara tahun 2000 hingga Mei 2020. Data senyawa aktif yang telah diperoleh selanjutnya digunakan untuk mencari informasi mengenai jenis-jenis tumbuhan yang mengandung senyawa tersebut melalui situs www.knapsackfamily.com (Nakamura et al., 2020). Kumpulan data jenis tumbuhan yang diperoleh tersebut kemudian dicari keberadaannya pada *database* Unit Registrasi KR Purwodadi 2020 (Purwodadi Botanic Garden, 2020). Seluruh data pada penelitian ini dianalisis secara deskriptif.

HASIL

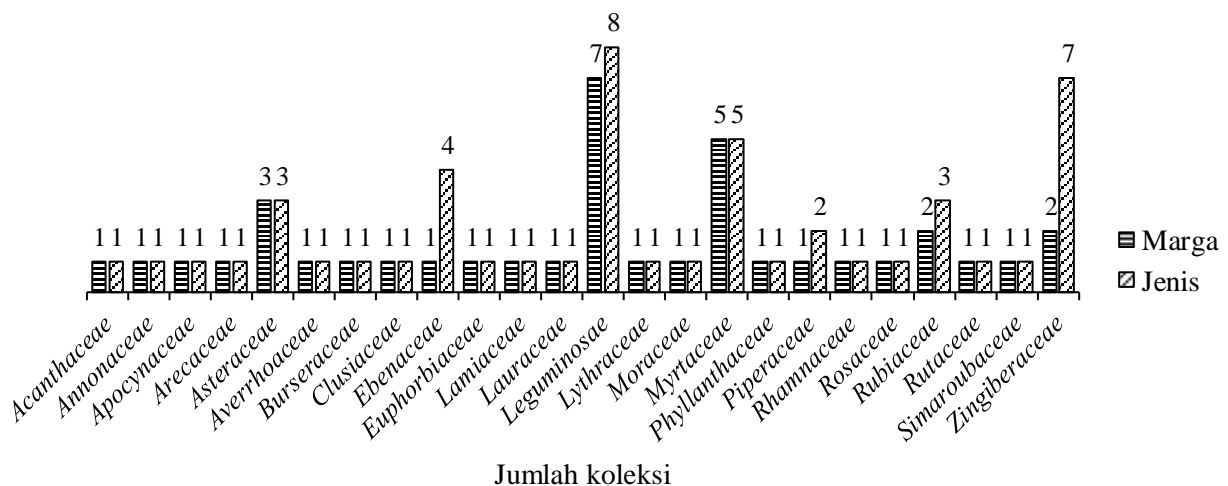
Penyebaran virus COVID-19 yang telah mewabah secara global saat ini membuat para ilmuwan berlomba-lomba untuk mencari obatnya. Namun jauh sebelum virus COVID-19 menyebar, jenis *coronavirus* lain pernah muncul dan menyebabkan penyakit SARS dan MERS yang juga menyerang beberapa negara di dunia. Beberapa penelitian telah dilakukan untuk menangani *coronavirus* tersebut dan mengungkap berbagai senyawa aktif yang menghambat persebaran ataupun aktivitas virulensi *coronavirus*. Tabel 1 menunjukkan bahwa sekitar 37 senyawa aktif telah dilaporkan memiliki aktivitas anti-*coronavirus* (Tabel 1). Sebagian besar senyawa aktif tersebut menghambat aktivitas *3C-like protease* (3CLpro), *papain-like protease* (PLpro), protein Spike, dan *angiotensin-converting enzyme* (ACE) yang berperan dalam infeksi *coronavirus*.

Sebanyak 12 senyawa di antara 37 senyawa aktif pada Tabel 1 yang diprediksi terkandung dalam jenis-jenis tumbuhan koleksi KR Purwodadi berdasarkan hasil penelusuran pada situs www.knapsackfamily.com dan *database* Unit Registrasi KR Purwodadi, yaitu *amentoflavone*, *beta-sitosterol*, *betulinic acid*, *curcumin*, *emodin*, *epigallocatechin gallate*, *eucalyptol*, *hinokinin*, *kaempferol*, *luteolin*, *myricetin*, dan *quercetin* (Tabel 2). Kedua belas senyawa aktif tersebut terkandung dalam 49 jenis koleksi tumbuhan di KR Purwodadi yang terdiri atas 38 marga dan 24 suku (Gambar 1). Adapun bagian tumbuhan yang mengandung senyawa aktif anti-*coronavirus*, yaitu daun, batang, akar, bunga, buah, biji, bahkan seluruh bagian tumbuhan.

Tabel 1. Senyawa aktif yang memiliki aktivitas anti-*coronavirus*

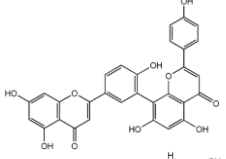
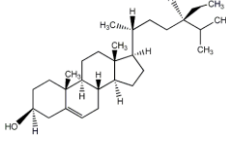
Senyawa aktif	Fungsi	Referensi
<i>Aloe emodin</i>	Menghambat 3CLpro	Lin et al. (2005)
<i>Amentoflavone</i>	Menghambat 3CLpro	Ryu et al. (2010) dan Lin et al. (2014)
<i>Baicalin</i>	Menghambat ACE	Deng et al. (2007)
<i>Beta-sitosterol</i>	Menghambat 3CLpro	Lin et al. (2005)
<i>Betulinic acid</i>	Menghambat replikasi dan 3CLpro	Zhang et al. (2020a)
<i>Coumaroyltyramine</i>	Menghambat PLpro dan 3CLpro	Zhang et al. (2020a)
<i>Cryptotanshinone</i>	Menghambat PLpro dan 3CLpro	Zhang et al. (2020a)
<i>Curcumin</i>	Menghambat 3CLpro	Wen et al. (2007)

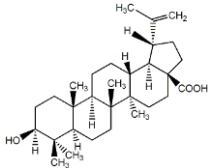
Senyawa aktif	Fungsi	Referensi
<i>Daidzein</i>	Menghambat 3CLpro	Lin et al. (2005)
<i>Desmethoxyreserpine</i>	Menghambat masuk, replikasi, dan 3CLpro	Zhang et al. (2020a)
<i>Dihomo-γ-linolenic acid</i>	Menghambat 3CLpro	Zhang et al. (2020a)
<i>Dihydrotanshinone I</i>	Menghambat masuk dan protein Spike	Kim et al. (2018) dan Zhang et al. (2020a)
<i>Emodin</i>	Menghambat protein Spike, ACE2, protein 3a	Ho et al. (2007) dan Schwarz et al. (2011)
<i>Epigallocatechin gallate</i>	Menghambat 3CLpro	Nguyen et al. (2012)
<i>Eucalyptol</i>	Menghambat Mpro/3CLpro	Sharma dan Kaur (2020)
<i>Hesperetin</i>	Menghambat 3CLpro	Lin et al. (2005)
<i>Hinokinin</i>	Menghambat 3CLpro	Wen et al. (2007)
<i>Indican</i>	Menghambat 3CLpro	Lin et al. (2005)
<i>Indigo</i>	Menghambat 3CLpro	Lin et al. (2005)
<i>Indirubin</i>	Menghambat 3CLpro	Lin et al. (2005)
<i>Kaempferol</i>	Menghambat PLpro dan 3CLpro	Zhang et al. (2020a)
<i>Lignan</i>	Menghambat replikasi dan 3CLpro	Zhang et al. (2020a)
<i>Luteolin</i>	Menghambat protein Spike	Yi et al. (2004)
<i>Moupinamide</i>	Menghambat PLpro	Zhang et al. (2020a)
<i>Myricetin</i>	Menghambat nsP13	Yu et al. (2012)
<i>N-cis-feruloyltyramine</i>	Menghambat PLpro dan 3CLpro	Zhang et al. (2020a)
<i>Niclosamide</i>	Menghambat PLpro	Wen et al. (2007)
<i>Quercetin</i>	Menghambat PLpro dan 3CLpro	Jo et al. (2019) dan Zhang et al. (2020a)
<i>Saikosaponin A</i>	Menghambat penempelan dan penetrasi	Cheng et al. (2006)
<i>Saikosaponin B₂</i>	Menghambat penempelan dan penetrasi	Cheng et al. (2006)
<i>Saikosaponin C</i>	Menghambat penempelan dan penetrasi	Cheng et al. (2006)
<i>Saikosaponin D</i>	Menghambat penempelan dan penetrasi	Cheng et al. (2006)
<i>Savinin</i>	Menghambat 3CLpro	Wen et al. (2007)
<i>Scutellarein</i>	Menghambat nsP13	Yu et al. (2012)
<i>Sinigrin</i>	Menghambat 3CLpro	Lin et al. (2005)
<i>Sugiol</i>	Menghambat replikasi dan 3CLpro	Zhang et al. (2020a)
<i>Tanshinone IIa</i>	Menghambat PLpro dan 3CLpro	Zhang et al. (2020a)

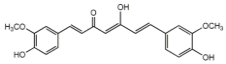
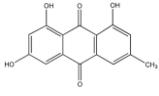
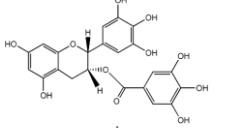



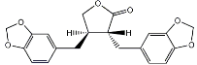
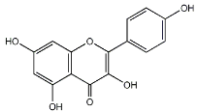
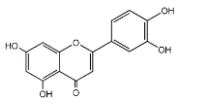
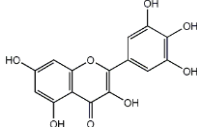
Gambar 1. Keanekaragaman koleksi tumbuhan Kebun Raya Purwodadi yang diprediksi berpotensi sebagai anti-*coronavirus*

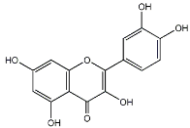
Tabel 2. Koleksi tumbuhan Kebun Raya Purwodadi yang mengandung senyawa aktif anti-*coronavirus*

Senyawa aktif	Struktur	Jenis tumbuhan	Suku	Lokasi di KR Purwodadi	Bagian tumbuhan	Referensi
<i>Amentoflavone</i>		<i>Elateriospermum tapos</i> Blume	<i>Euphorbiaceae</i>	XVI.H.81,82	Daun	Pattamadilok dan Suttisri (2008)
<i>Beta-sitosterol</i>		<i>Andrographis paniculata</i> (Burm.f) Nees	<i>Acanthaceae</i>	XIV.G.VII.1	Seluruh bagian	Rao et al. (2004)
		<i>Monoon longifolium</i> (Sonn.) B.Xue & R.M.K.Saunders	<i>Annonaceae</i>	XVII.C.21-21a-21b-21c-21d-21e,53a-53b	Daun	Chen et al. (2000)
		<i>Borassus flabellifer</i> L.	<i>Areaceae</i>	III.A.I.91-91a,91b-91c; III.H.I.36-36a,56-56a-56b	Bunga	Yoshikawa et al. (2007)
		<i>Artemisia vulgaris</i> L.	<i>Asteraceae</i>	XIV.G.II.2	Daun	Ragasa et al. (2008a)
		<i>Caesalpinia pulcherrima</i> (L.) Sw.	<i>Leguminosae</i>	XIII.C.36a	Daun	Ragasa et al. (2008b)
		<i>Diospyros buxifolia</i> (Blume) Hiern.	<i>Ebenaceae</i>	XVIII.C.63-63a	Kelopak bunga	Mallavadhani et al. (1998)
		<i>Diospyros blancoi</i> A.DC.	<i>Ebenaceae</i>	III.B.8; VII.A.10; XX.G.3-3a-3b,5-5a-5b-5c-5d,22-22a-22b-22c-22d,24-24a; XX.H.25-25a	Kelopak bunga	Mallavadhani et al. (1998)
		<i>Diospyros ebenum</i> J.Konig ex Retz.	<i>Ebenaceae</i>	XX.H.30-30a-30b	Kelopak bunga	Mallavadhani et al. (1998)
		<i>Diospyros ferrea</i> (Willd.) Bakh.	<i>Ebenaceae</i>	XX.H.7-7a-7c-7d,9; XX.G.21-21a-21b	Kelopak bunga	Mallavadhani et al. (1998)
		<i>Alantsilodendron pilosum</i> Villiers	<i>Leguminosae</i>	XIII.G.34; XIII.K.15, 26-26a	-	Joshi dan Pathak (1977)
		<i>Piper betle</i> L.	<i>Piperaceae</i>	XIV.G.III.2	Daun	Parmar et al. (1998)
		<i>Piper nigrum</i> L.	<i>Piperaceae</i>	XIV.G.I.44	Buah	Siddiqui et al. (2004)
		<i>Coffea canephora</i> Pierre ex A. Froehner	<i>Rubiaceae</i>	X.A.12,82; X.C.65-65a-65b-65c-65d	Biji	Dussert et al. (2008)

Senyawa aktif	Struktur	Jenis tumbuhan	Suku	Lokasi di KR Purwodadi	Bagian tumbuhan	Referensi
<i>Betulinic acid</i>		<i>Coffea liberica</i> Hiern.	Rubiaceae	X.C.3	Biji	Dussert et al. (2008)
		<i>Ailanthus altissima</i> (Mill.) Swingle	Simaroubaceae	XIV.E.I.5	Kulit akar	Varga et al. (1980)
		<i>Zingiber zerumbet</i> subsp. <i>zerumbet</i>	Zingiberaceae	V.E.I.39-39a	Rimpang	Subehan et al. (2005)
		<i>Zingiber officinale</i> Roscoe	Zingiberaceae	XIV.G.I.52; XIV.G.VIII.5	Rimpang	Ma et al. (2004)
		<i>Garcinia dulcis</i> (Roxb.) Kurz	Clusiaceae	XV.A.4,8,33; XVII.K.II.8-8a,27,40-40a; VII.A.3	Buah muda	Deachathai et al. (2005)
		<i>Nerium oleander</i> L.	Apocynaceae	XIV.G.IV.8	Daun	Fu et al. (2005)
		<i>Diospyros cauliflora</i> Blume	Ebenaceae	XVIII.C.49; XIX.H.5-5a; XX.G.18; XX.H.33-33a-33b-33c-33d,53-53a,81-81a	Kelopak bunga	Mallavadhani et al. (1998)
		<i>Diospyros blancoi</i> A.DC.	Ebenaceae	III.B.8; VII.A.10; XX.G.3-3a-3b,5-5a-5b-5c-5d,22-22a-22b-22c-22d,24-24a; XX.H.25-25a	Kelopak bunga	Mallavadhani et al. (1998)
		<i>Diospyros ebenum</i> J.Konig ex Retz.	Ebenaceae	XX.H.30-30a-30b	Kelopak bunga	Mallavadhani et al. (1998)
		<i>Diospyros ferrea</i> (Willd.) Bakh.	Ebenaceae	XX.H.7-7a-7c-7d,9; XX.G.21-21a-21b	Kelopak bunga	Mallavadhani et al. (1998)
		<i>Phyllanthus reticulatus</i> Poir.	Phyllanthaceae	V.A.III.4	Batang	Hui et al. (1976)
		<i>Broussonetia papyrifera</i> (L.) L'Hér. ex Vent.	Moraceae	IV.B.I.10-10a-10b	Akar	Ko et al. (1997)
		<i>Syzygium cumini</i> (L.) Skeels	Myrtaceae	V.C.3; XXII.E.1; XXII.F.51-51a-51b; II.B.40-40a,46-46a-46b; V.I.7-7a	Batang	Ayyanar dan Subash-Babu (2012)
		<i>Pongamia pinnata</i> (L.) Pierre	Leguminosae	XIII.F.21; XIII.H.18-18a-18b; XIII.I.3-3a-3b-3c-	Batang	Carchace-Blanco et al. (2003)

Senyawa aktif	Struktur	Jenis tumbuhan	Suku	Lokasi di KR Purwodadi	Bagian tumbuhan	Referensi
Curcumin		<i>Punica granatum</i> L.	<i>Lythraceae</i>	3d,27-27a-27b; XIII.K.14	Seluruh bagian Rimpang	Mors et al. (2000)
		<i>Curcuma aeruginosa</i> Roxb.	<i>Zingiberaceae</i>	XXII.A.I.1-1a V.E.I.17-17a-17b, 25-25a; XIV.G.I.51		Bos et al. (2007)
		<i>Curcuma longa</i> L.	<i>Zingiberaceae</i>	V.E.I.18		Lechtenberg et al. (2004)
		<i>Curcuma heyneana</i> Valeton & Zijp	<i>Zingiberaceae</i>	V.E.I.19		Bos et al. (2007)
		<i>Curcuma zanthorrhiza</i> Salisb.	<i>Zingiberaceae</i>	XIV.G.I.52		Harbone et al. (1999)
Emodin		<i>Curcuma aromatica</i> Salisb.	<i>Zingiberaceae</i>	V.E.I.21	Rimpang	Morikawa (2007)
		<i>Cassia javanica</i> L.	<i>Leguminosae</i>	XIII.C.47; XIII.E.I.5	Daun	Chaudhuri dan Chawla (1987), serta El-Sayyad & Ross (1983) Mai et al. (2001)
Epigallocatechin gallate		<i>Rhamnus nepalensis</i> (Wall.) Laws.	<i>Rhamnaceae</i>	XIV.A.26-26a	Buah	Hosoi et al. (2008)
		<i>Averrhoa carambola</i> L.	<i>Averrhoaceae</i>	XII.K.I.1; XII.L.2	Buah	Hussein et al. (2003)
Eucalyptol		<i>Eugenia myrcianthes</i> Nied.	<i>Myrtaceae</i>	XXII.G.I.21; XXIII.D.5-5a-5b	Daun	
		<i>Vitex trifolia</i> L.	<i>Lamiaceae</i>	II.D.3-3a; XXIII.E.19	Bagian atas	Kim et al. (2003)
		<i>Cinnamomum camphora</i> (L.) J. Presl.	<i>Lauraceae</i>	III.B.18-18a	-	Umezawa (2003)
		<i>Eucalyptus globulus</i> Labill.	<i>Myrtaceae</i>	V.C.1; XII.B.B.3; XV.A.15	Daun	Harbone et al. (1999)
		<i>Citrus × aurantiifolia</i> (Christm.) Swingle	<i>Rutaceae</i>	XIV.B.106ab	Bunga	Jabalpurwala et al. (2009)
		<i>Curcuma aeruginosa</i> Roxb.	<i>Zingiberaceae</i>	V.E.I.17-17a-17b, 25-25a; XIV.G.I.51	Rimpang	Bos et al. (2007)
		<i>Curcuma xanthorrhiza</i> Roxb.	<i>Zingiberaceae</i>	XIV.G.I.52	Rimpang	Harbone et al. (1999)
		<i>Zingiber officinale</i> Roscoe	<i>Zingiberaceae</i>	XIV.G.I.52; XIV.G.VIII.5	Rimpang	Ukeh et al. (2009)

Senyawa aktif	Struktur	Jenis tumbuhan	Suku	Lokasi di KR Purwodadi	Bagian tumbuhan	Referensi
<i>Hinokinin</i>		<i>Bursera simaruba</i> (L.) Sarg.	<i>Burseraceae</i>	XIV.E.20-20a-20c-20d; XVII.J.4	Batang	Maldini et al. (2009)
		<i>Cinnamomum camphora</i> (L.) J. Presl.	<i>Lauraceae</i>	III.B.18-18a	-	Umezawa (2003)
<i>Kaempferol</i>		<i>Nerium oleander</i> L.	<i>Apocynaceae</i>	XIV.G.IV.8	Biji	Mors et al. (2000)
		<i>Elateriospermum tapos</i> Blume	<i>Euphorbiaceae</i>	XVI.H. 81,82	Daun	Pattamadilok dan Suttisri (2008)
		<i>Eugenia myrcianthes</i> Nied.	<i>Myrtaceae</i>	XXII.G.I.21; XXIII.D.5-5a-5b	Daun	Hussein et al. (2003)
		<i>Syzygium cumini</i> (L.) Skeels	<i>Myrtaceae</i>	V.C.3; XXII.E.1; XXII.F.51-51a-51b; II.B.40-40a,46-46a-46b; V.I.7-7a	Batang	Ayyanar dan Subash-Babu (2012)
		<i>Punica granatum</i> L.	<i>Lythraceae</i>	XXII.A.I.1-1a	Buah	Lansky dan Newman (2007)
		<i>Morinda citrifolia</i> L.	<i>Rubiaceae</i>	X.C.5-5a-5b; XIV.G.I.25; XIV.G.VIII.13	Buah	Deng et al. (2007)
<i>Luteolin</i>		<i>Blumea balsamifera</i> (L.) DC.	<i>Asteraceae</i>	XIV.G.I.48; XIV.G.IV.22; XIV.G.V.17	Daun	Saewan et al. (2011)
		<i>Senna siamea</i> (Lam.) H.S.Irwin & Barneby	<i>Leguminosae</i>	XIII.L.8; XIII.H.3	Daun	Ingkaninan et al. (2000)
		<i>Prosopis juliflora</i> (Sw.) DC.	<i>Leguminosae</i>	XIII.H.27	Daun	Bragg et al. (1978)
		<i>Punica granatum</i> L.	<i>Lythraceae</i>	XXII.A.I.1-1a	Kulit buah	Lansky dan Newman (2007)
<i>Myricetin</i>		<i>Intsia bijuga</i> (Colebr.) Kuntze	<i>Leguminosae</i>	XIII.E.I.1-1a-1b-1c-1d; XIII.F.25; XIII.H.48; XIII.I.11-11a-11b-11c; XIII.K.1-1a	Bagian dalam batang	Hillis dan Yazaki (1973)
		<i>Intsia palembanica</i> Miq.	<i>Leguminosae</i>	XIII.I.22-22a-22b-22c; XIII.I.28-28a-28b-28c; II.B.17; XIII.C.58-58a-58b	Bagian dalam batang	Hillis dan Yazaki (1973)

Senyawa aktif	Struktur	Jenis tumbuhan	Suku	Lokasi di KR Purwodadi	Bagian tumbuhan	Referensi
Quercetin		<i>Eucalyptus globulus</i> Labill.	Myrtaceae	V.C.1; XII.B.B.3; XV.A.15	Daun	Harbone et al. (1999)
		<i>Pimenta dioica</i> (L.) Merr.	Myrtaceae	III.C.10; XXII.D.6	Buah	Kikuzaki et al. (2008)
		<i>Syzygium cumini</i> (L.) Skeels	Myrtaceae	V.C.3; XXII.E.1; XXII.F.51-51a-51b; II.B.40-40a,46-46a-46b; V.I.7-7a	Daun dan bunga	Ayyanar dan Subash-Babu (2012)
		<i>Blumea balsamifera</i> (L.) DC.	Asteraceae	XIV.G.I.48; XIV.G.V.17	Daun	Saewan et al. (2011)
		<i>Solidago canadensis</i> L.	Asteraceae	XIV.G.II.4	Bunga	Bradette-Hebert et al. (2008)
		<i>Psidium guajava</i> L.	Myrtaceae	II.B.20-20a, 44-44a-44b; V.I.13; XXII.D.27-27a-27b, 51; XXII.E.18-18a	Daun	Arima dan Danno (2002)
		<i>Syzygium cumini</i> (L.) Skeels	Myrtaceae	V.C.3; XXII.E.1; XXII.F.51-51a-51b; II.B.40-40a,46-46a-46b; V.I.7-7a	Daun, batang, dan bunga	Ayyanar dan Subash-Babu (2012)
		<i>Punica granatum</i> L.	Lythraceae	XXII.A.I.1-1a-1b	Buah	Lansky dan Newman (2007)
<i>Rhaphiolepis bibas</i> (Lour.) Galasso & Banfi	Rosaceae	XV.C.2-2a,3	Daun	Ito et al. (2000)		

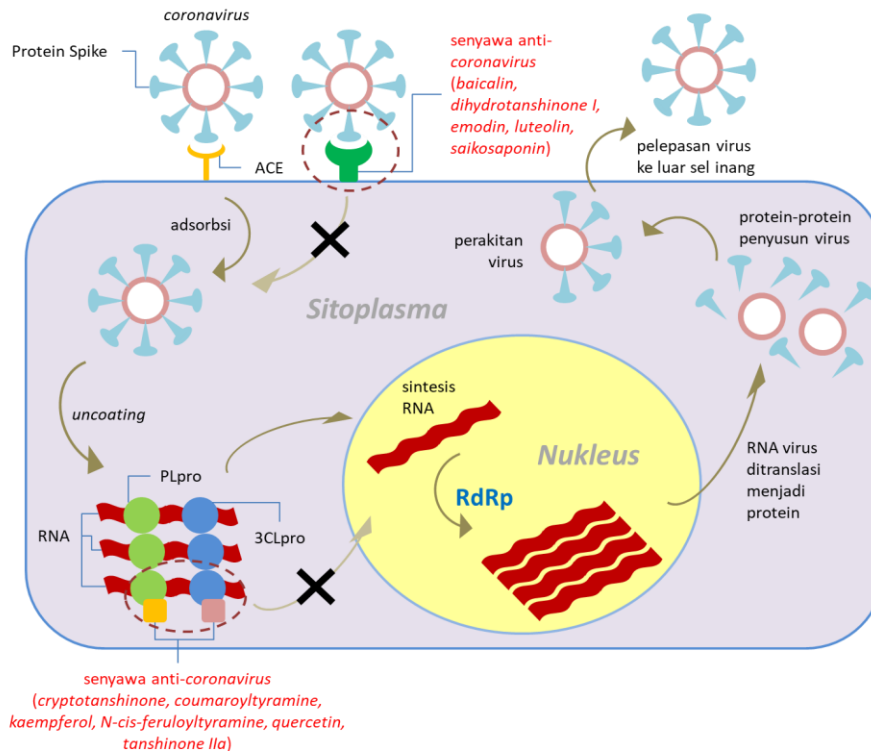
PEMBAHASAN

Menurut Yang et al. (2020), beberapa senyawa memiliki aktivitas menghambat atau mencegah masuknya *coronavirus* ke dalam sel inang (Gambar 2). Mekanisme penghambatan tersebut terjadi dengan cara mencegah interaksi antara protein Spike dengan ACE (Schwarz et al., 2011; Yang et al., 2020). ACE merupakan reseptor pada sel epitel alveolus manusia yang dapat berikatan dengan protein Spike *coronavirus*, sehingga memungkinkan virus masuk ke dalam sel tersebut (Wu et al., 2020; Xu et al., 2020; Zhou et al., 2020). Senyawa *baicalin* (Deng et al., 2007), *dihydrotanshinone I* (Zhang et al., 2020a), *emodin* (Ho et al., 2007), *luteolin* (Yi et al., 2004), dan *saikosaponin A, B₂, C, D* (Cheng et al., 2006) dilaporkan dapat mencegah interaksi protein Spike dengan ACE. Deng et al. (2007) menyatakan bahwa senyawa *baicalin* yang diekstrak dari *Scutellaria baicalensis* dapat menghambat aktivitas ACE dengan nilai IC_{50} sebesar 2,24 mM. Hasil analisis *in silico* yang dilakukan oleh Zhang et al. (2020a) menunjukkan terbentuknya interaksi antara protein Spike dan senyawa *dihydrotanshinone I* dengan *binding energy* sebesar -5,16 kcal/mol, sehingga mencegah terbentuknya interaksi dengan reseptor ACE. Ho et al. (2007) juga menyatakan bahwa senyawa *emodin* yang diekstrak dari marga *Rheum* dan *Polygonum* berpotensi sebagai obat SARS-CoV karena dapat menghambat protein Spike secara efektif. Begitu pula dengan senyawa *luteolin* memiliki aktivitas penghambatan protein Spike dengan nilai EC_{50} sebesar 9,02 μ M dan tidak memiliki efek sitotoksik meskipun digunakan pada konsentrasi yang tinggi (Yi et al., 2004). Selain itu, Cheng et al. (2006) menyatakan bahwa senyawa *saikosaponin A, B₂, C, dan D* dapat menghambat infeksi *human coronavirus 229E* (HCoV-229E) pada sel MRC-5 dengan CC_{50} kisaran 121,5-383,3 μ mol/L.

Coronavirus juga mengkode protein-protein yang berperan dalam replikasi virus, di antaranya adalah 3CLpro dan PLpro (Zhang et al., 2020a). Protein 3CLpro memainkan peranan penting dalam replikasi dan transkripsi virus (Kao et al., 2004). Lin et al. (2005) menyatakan bahwa senyawa *aloe emodin*, *beta-sitosterol*, *daidzein*, *hesperetin*, *indican*, *indigo*, *indirubin*, dan *sinigrin* dapat menghambat aktivitas protein 3CLpro SARS-CoV berdasarkan metode uji pembelahan sel Vero. Berdasarkan uji pembelahan tersebut, senyawa yang paling efisien adalah *sinigrin* dengan nilai IC_{50} sebesar 217 μ M. Senyawa aktif lainnya yang dapat menghambat aktivitas protein 3CLpro adalah *amentoflavone* (IC_{50} : 8,3 μ M) dari ekstrak *Torreya nucifera* (Ryu et al., 2010), *hinokinin* (IC_{50} : >100 μ M), *savinin* (IC_{50} : 25 μ M) dari ekstrak *Chamaecyparis obtusa* var. *formosana*, dan *curcumin* (IC_{50} : 40 μ M (Wen et al., 2007), serta *epigallocatechin gallate* (IC_{50} : 73 μ M) (Nguyen et al., 2012). Selain itu, hasil analisis *molecular docking* menunjukkan adanya interaksi senyawa *eucalyptol* (Sharma & Kaur, 2020), *betulinic acid*, *desmenthoxyreserpine*, *dihomo- γ -linolenic acid*, *lignan*, dan *sugiol* (Zhang et al., 2020a) dengan protein 3CLpro.

PLpro juga memiliki peranan penting pada infeksi *coronavirus*. Hsu et al. (2004) menyatakan bahwa PLpro merupakan enzim kunci tahap awal infeksi saat pembelahan poliprotein virus, eliminasi protein virus dan seluler, dan menghambat respon interferon (IFN). Berdasarkan analisis *molecular docking*, senyawa *moupinamide* dapat berinteraksi dengan PLpro dengan nilai *binding energy* sebesar -3,05 kcal/mol (Zhang et al., 2020a). Begitu pula dengan senyawa *niclosamide* yang menunjukkan aktivitas penghambatan PLpro pada sel Vero E6 dengan nilai IC_{50} sebesar 40 μ M (Wen et al., 2007). Selain itu, terdapat beberapa senyawa aktif yang dapat menghambat aktivitas 3CLpro dan PLpro sekaligus, yaitu *cryptotanshinone*, *coumaroyltyramine*, *kaempferol*, *N-cis-feruloyltyramine*, *quercetin*, dan *tanshinone IIA* (Zhang et al., 2020a). Pencegahan proliferasi *coronavirus* juga dapat dilakukan dengan menghambat kinerja protein 3a. Menurut Lu et al. (2006), protein 3a merupakan kanal ion yang dikode oleh *coronavirus* pada saat berada dalam sel yang terinfeksi dan berperan dalam pelepasan virus tersebut. Dalam hal ini, Schwarz et al. (2011) menyebutkan bahwa senyawa *emodin* dapat menghambat aktivitas protein 3a pada SARS-CoV dan HCoV-OC43, sehingga dapat mencegah pelepasan virus dari sel yang telah terinfeksi. Di samping itu, senyawa *myricetin* dan *scutellarein* juga dapat mencegah replikasi virus dengan menghambat kinerja nsp13 yang merupakan protein helikase SARS-CoV (Yu et al., 2012; Lin et al., 2014). Menurut Lee et al. (2010), meskipun SARS-CoV mengandung *RNA-dependent RNA polymerase*,

nsP13 telah dilaporkan memiliki aktivitas pemutusan dsDNA dan kemampuan untuk mentranslokasi asam nukleat yang lama dengan menghidrolisis ATP.



Gambar 2. Mekanisme penghambatan aktivitas *coronavirus* oleh senyawa aktif yang terkandung dalam tumbuhan

Berdasarkan Tabel 2 dan Gambar 1 diketahui bahwa sebanyak 12 senyawa aktif diprediksi terkandung pada 49 jenis koleksi tumbuhan KR Purwodadi. Suku yang mendominasi adalah *Leguminosae* yang terdiri atas 7 marga dan 8 jenis. Adapun senyawa aktif yang diprediksi terdapat pada koleksi tersebut antara lain *beta-sitosterol* (*Caesalpinia pulcherrima*, *Cassia javanica*, *Dichrostachys cinerea*), *betulinic acid* (*Pongamia pinnata*), *kaempferol* (*C. javanica*), *luteolin* (*Prosopis juliflora*, *Senna siamea*), dan *myricetin* (*Intsia bijuga*, *I. palembanica*). Berdasarkan Tabel 1, kelima senyawa aktif tersebut dapat menghambat proses adsorpsi dan replikasi *coronavirus*. Di samping itu, terdapat 2 senyawa anti-*coronavirus* yang diprediksi paling banyak terdapat pada koleksi tumbuhan KR Purwodadi, yaitu *beta-sitosterol* (17 jenis koleksi) dan *betulinic acid* (11 jenis koleksi). Beberapa literatur menyatakan bahwa kedua senyawa aktif tersebut memiliki aktivitas anti-*coronavirus* dengan cara menghambat aktivitas 3CLpro. Menurut Lin et al. (2005), senyawa *beta-sitosterol* mampu menghambat aktivitas 3CLpro SARS-CoV pada sel Vero dengan nilai IC_{50} sebesar 1210 μ M, sedangkan senyawa *betulinic acid* mampu menghambat 3CLpro pada area antara domain 1 dan 2, dimana area tersebut berperan penting dalam proses pembelahan dimer pada *coronavirus* (Zhang et al., 2020a). Adapun beberapa jenis tumbuhan koleksi KR Purwodadi yang mengandung lebih dari satu jenis senyawa anti-*coronavirus*, yaitu *Blumea balsamifera*, *C. javanica*, *Cinnamomum camphora*, *Curcuma aeruginosa*, *C. zanthorrhiza*, *Diospyros discolor*, *D. ebum*, *D. ferrea*, *Elateriospermum tapos*, *Eucalyptus globulus*, *Eugenia edulis*, *Nerium oleander*, *Punica granatum*, *Syzygium cumini*, dan *Zingiber officinale*. Berdasarkan kandungan dan fungsi senyawanya, *P. granatum* diprediksi yang paling berpotensi sebagai anti-*coronavirus*.

Sebanyak 17 dari 49 jenis koleksi tumbuhan di KR Purwodadi yang berpotensi sebagai anti-*coronavirus*, masuk dalam daftar *International Union for Conservation of Nature (IUCN) red list* (International Union for Conservation of Nature and Natural Resources, 2020) dengan status konservasi *vulnerable (VU)* dan *least concern (LC)*. Koleksi tumbuhan yang termasuk pada kategori VU adalah *Intsia bijuga*, sedangkan pada kategori LC antara lain *B. balsamifera*, *B. simaruba*, *C. pulcherrima*, *C. javanica*, *Coffea canephora*, *C. liberica*, *C. aeruginosa*, *D. cinerea*,

Garcinia dulcis, *N. oleander*, *Pimenta dioica*, *P. pinnata*, *Psidium guajava*, *P. granatum*, *S. siamea*, dan *S. cumini*. Informasi status konservasi tumbuhan tersebut perlu menjadi perhatian bagi para peneliti atau para ahli untuk turut mempertimbangkan dan menyeleksi jenis-jenis tumbuhan yang akan digunakan sebagai anti-*coronavirus*. Hal tersebut sebagai langkah preventif terhadap eksploitasi berlebihan yang dapat meningkatkan ancaman kepunahan pada suatu jenis tumbuhan tertentu, khususnya yang memiliki aktivitas anti-*coronavirus*.

SIMPULAN DAN SARAN

Penelitian menunjukkan bahwa penggunaan ekstrak tumbuhan dapat menjadi peluang untuk dilakukan penelitian atau uji klinis lanjutan dan solusi alternatif dalam upaya pencegahan serta penanggulangan penyakit yang disebabkan oleh *coronavirus*. Selain itu, fungsi tumbuhan juga menjadi sangat penting sebagai sumber bahan obat di dunia dan beberapa jenis di antaranya termasuk dalam daftar IUCN *red list* yang mengalami ancaman kepunahan. Oleh sebab itu, pemanfaatan tumbuhan juga perlu memperhatikan kelestariannya baik jangka pendek, menengah, dan panjang. Dengan demikian, peran KR Purwodadi sebagai lembaga konservasi *ex situ* harus terus ditingkatkan agar upaya pelestarian tumbuhan koleksi tersebut tetap terjaga.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Unit Registrasi KR Purwodadi yang telah membantu dalam menyediakan data koleksi tumbuhan yang digunakan dalam penelitian ini.

REFERENSI

- Arima, H., & Danno, G.-I. (2002). Isolation of antimicrobial compounds from guava (*Psidium guajava* L.) and their structural. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 66(8), 1727-1730. doi: 10.1271/bbb.66.1727.
- Ayyanar, M., & Subash-Babu, P. (2012). *Syzygium cumini* (L.) Skeels: A review of its phytochemical constituents and traditional uses. *Asian Pasific Journal of Tropical Biomedicine*, 2(3), 240-246. doi: 10.1016/S2221-1691(12)60050-1.
- Banerjee, A., Kulcsar, K., Misra, V., Frieman, M., & Mossman, K. (2019). Bats and coronaviruses. *Viruses*, 11(1), 41. doi: 10.3390/v11010041.
- Bos, R., Windono, T., Woerdenbag, H. J., Boersma, Y. L., Koulman, A., & Kayser, O. (2007). HPLC-photodiode array detection analysis of curcuminoids in *Curcuma* species indigenous to Indonesia. *Phytochemical Analysis*, 18(2), 118-122. doi: 10.1002/pca.959.
- Bradette-Hebert, M.-E., Legault, J., Lavoie, S., & Pichette, A. (2008). A new labdane diterpene from the flowers of *Solidago canadensis*. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 56(1), 82-84. doi: 10.1248/cpb.56.82.
- Bragg, L. H., Bacon, J. D., McMillan, C., & Mabry, T. J. (1978). Flavonoid patterns in the *Prosopis juliflora* complex. *Biochemical Systematics and Ecology*, 6(2), 113-116. doi: 10.1016/0305-1978(78)90036-4.
- Carchace-Blanco, E. J., Kang, Y.-H., Park, E. J., Su, B.-N., Kardono, L. B. S., Riswan, S., ... Kinghorn, A. D. (2003). Constituents of the stem bark of *Pongamia pinnata* with the potential to induce quinone reductase. *Journal of Natural Products*, 66(9), 1197-1202. doi: 10.1021/np030207g.
- Center for Disease Control and Prevention (CDC). (2020). Interim clinical guidance for management of patients with confirmed coronavirus disease (covid-19). (2020, April 18). Retrieved from <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>.
- Chan, J. F.-W., Kok, K.-H., Zhu, Z., Chu, H., To, K. K.-W., Yuas, S., & Yuen, K.-Y. (2020). Genomic characterization of 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerging Microbes & Infections*, 9(1), 221-236. doi: 10.1080/22221751.2020.1719902.
- Chaudhuri, K., & Chawla, H. M. (1987). Anthraquinones and terpenoids from *Cassia javanica* leaves. *Journal of Natural Products*, 50(6), 1183-1189. doi: 10.1021/np50054a035.

- Chen, C.-Y., Chang, F.-R., Shih, Y.-C., Hsieh, T.-J., Chia, Y.-C., Tseng, H.-Y., ... Wu, Y.-C. (2000). Cytotoxic constituents of *Polyalthia longiflora* var. *pendula*. *Journal of Natural Products*, 63(11), 1475-1478. doi: 10.1021/np000176e.
- Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., ... Zhang, L. (2020a). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet*, 395(10223), 507-513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
- Chen, Y., Liu, Q., & Guo, D. (2020b). Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *Journal of Medical Virology*, 92(4), 418-423. doi: 10.1002/jmv.25681.
- Cheng, P. W., Ng, L. T., Chiang, L. C., & Lin, C. C. (2006). Antiviral effects of saikosaponins on human coronavirus 229E in vitro. *Clinical and Experimental Pharmacology Physiology*, 33(7), 612-616. doi: 10.1111/j.1440-1681.2006.04415.x.
- Deachathai, S., Mahabusarakam, W., Phongpaichit, S., & Taylor, W. C. (2005). Phenolic compounds from the fruit of *Garcinia dulcis*. *Phytochemistry*, 66(19), 2368-2375. doi: 10.1016/j.phytochem.2005.06.025.
- Deng, S., Palu, A. K., West, B. J., Su, C. X., Zhou, B.-N., & Jensen, J. C. (2007). Lipoxygenase inhibitory constituents of the fruits of noni (*Morinda citrifolia*) collected in Tahiti. *Journal of Natural Products*, 70(5), 859-862. doi: 10.1021/np0605539.
- Dussert, S., Laffargue, A., de Kochko, A., & Joe, T. (2008). Effectiveness of the fatty acid and sterol composition of seeds for the chemotaxonomy of *Coffea* subgenus *Coffea*. *Phytochemistry*, 69(17), 2950-2960. doi: 10.1016/j.phytochem.2008.09.021.
- El-Sayyad, S. M., & Ross, S. A. (1983). A phytochemical study of some *Cassia* species cultivated in Egypt. *Journal of Natural Products*, 46(3), 431-432. doi: 10.1021/np50027a025.
- Fu, L., Zhang, S., Li, N., Wang, J., Zhao, M., Sakai, J., ... Ando, M. (2005). Three new triterpenes from *Nerium oleander* and biological activity of their compounds. *Journal of Natural Products*, 68(2), 198-206. doi: 10.1021/np040072u.
- Fung, K. P., Leung, P. C., Tsui, K. W., Wan, C. C. D., Wong, K. B., Waye, M. Y. M., ... Lau, B. S. C. (2011). Immunomodulatory activities of the herbal formula Kwan Du Bu Fei Dang in healthy subjects: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Hong Kong Medical Journal*, 17(2), 41-43.
- Harbone, J. B., Baxter, H., & Moss, G. P. (1999). *Phytochemical dictionary: A handbook of bioactive compounds from plants second edition*. Bristol: Taylor & Francis Ltd.
- Hillis, E. W., & Yakazi, Y. (1973). Polyphenols of *Intsia* heartwoods. *Phytochemistry*, 12(10), 2491-2495. doi: 10.1016/0031-9422(73)80461-3.
- Ho, T., Wu, S., Chen, J., Li, C., & Hsiang, C. (2007). Emodin blocks the SARS coronavirus spike protein and angiotensin-converting enzyme 2 interaction. *Antiviral Research*, 74(2), 92-101. doi: 10.1016/j.antiviral.2006.04.014.
- Hosoi, S., Shimizu, E., Arimori, K., Okumura, M., Hidaka, M., Yamada, M., & Sakushima, A. (2008). Analysis of CYP3A inhibitory components of star fruit (*Averrhoa carambola* L.) using liquid chromatography-mass spectrometry. *Journal of Natural Medicines*, 62(3), 345-348. doi: 10.1007/s11418-008-0239-y.
- Hsu, J. T.-A., Kuo, C.-J., Hsieh, H.-P., Wang, Y.-C., Huang, K.-K., Coney, P.-C., ... Liang, P., H. (2004). Evaluation of metal-conjugated compounds as inhibitors of 3CL protease of SARS-CoV. *FEBS Letters*, 574(1-3), 116-120. doi: 10.1016/j.febslet.2004.08.015.
- Hsu, C. H., Hwang, K. C., Chao, C. L., Chang, S. G., Ho, M. S., & Chou, P. (2006). Can herbal medicine assist against avian flu? Learning from the experience of using supplementary treatment with Chinese medicine on SARS or SARS-like infectious disease in 2003. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 12(6), 505-506. doi: 10.1089/acm.2006.12.505.
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., ... Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 395(10223), 497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.

- Hui, W.-H., Li, M.-M., & Wong, K.-M. (1976). A new compound, 21 α -hydroxyfriedel-4(23)-en-3-one and other triterpenoids from *Phyllanthus reticulatus*. *Phytochemistry*, 15(5), 797-798. doi: 10.1016/S0031-9422(00)94448-0.
- Hussein, S. A. M., Hashem, A. N. M., Seliem, M. A., Lindequist, U., & Nawwar, M. A. M. (2003). Polyoxygenated flavonoids from *Eugenia edulis*. *Phytochemistry*, 64(4), 883-889. doi: 10.1016/S0031-9422(03)00437-0.
- Ingkaninan, K., Ijzerman, A. P., & Verpoorte, R. (2000). Luteolin, a compound with adenosine A₁ receptor-binding activity, and chromone and dihydronaphthalenone constituents from *Senna siamea*. *Journal of Natural Products*, 63(3), 315-317. doi: 10.1021/np9904152.
- Ito, H., Kobayashi, E., Takamatsu, Y., Li, S.-H., Hatano, T., Sakagami, H., ... Yoshida, T. (2000). Polyphenols from *Eriobotrya japonica* and their cytotoxicity against human oral tumor cell lines. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 48(5), 687-693. doi: 10.1248/cpb.48.687.
- International Union for Conservation of Nature and Natural Resources (IUCN). (2020). The IUCN red list of threatened species. (2020, April 20). Retrieved from <https://www.iucnredlist.org>.
- Jabalpurwala, F. A., Smoot, J. M., & Rouseff, L. (2009). A comparison of citrus blossom volatiles. *Phytochemistry*, 70(11-12), 1428-1434. doi: 10.1016/j.phytochem.2009.07.031.
- Jin, Y.-H., Cai, L., Cheng, Z.-S., Cheng, H., Deng, T., Fan, Y.-P., ... for the Zhongnan Hospital of Wuhan University Novel Coronavirus Management and Research Team, Evidence-Based Medicine Chapter of China International Exchange and Promotive Association for Medical and Health Care (CPAM). (2020). A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Military Medical Research*, 7, 4. doi: 10.1186/s40779-020-0233-6.
- Jo, S., Kim, H., Kim, S., Shin, D. H., & Kim, M. S. (2019). Characteristics of flavonoids as potent MERS-CoV 3C-like protease inhibitors. *Chemical Biology & Drug Design*, 94(6), 2023-2030. doi: 10.1111/cbdd.13604.
- Jordan, P. C., Stevens, S. K., & Deval, J. (2018). Nucleosides for the treatment of respiratory RNA virus infections. *Antiviral Chemistry & Chemotherapy*, 26, 2040206618764483. doi: 10.1177/2040206618764483.
- Joshi, K. C., & Pathak, V. N. (1977). Metal chelates of fluorinated 1,3-diketones and related compounds. *Coordination Chemistry Reviews*, 22(1-2), 37-122. doi: 10.1016/S0010-8545(00)80433-6.
- Kao, R. Y., Tsui, W. H., Lee, T. S., Tanner, J. A., Watt, R. M., Huang, J.-D., ... Yuen, K. W. (2004). Identification of novel small-molecule inhibitors of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus by chemical genetics. *Chemistry & Biology*, 11(9), 1293-1299. doi: 10.1016/j.chembiol.2004.07.013.
- Kementerian Kesehatan (KEMKES). (2020). Dashboard data kasus covid-19 di Indonesia. (2020, May 29). Retrieved from <https://www.kemkes.go.id/article/view/20031900002/Dashboard-Data-Kasus-COVID-19-di-Indonesia.html>.
- Kikuzaki, H., Miyajima, Y., & Nakatani, N. (2008). Phenolic glycosides from berries of *Pimenta dioica*. *Journal of Natural Products*, 71(5), 861-865. doi: 10.1021/np0705615.
- Kim, K.-J., Kim, Y.-H., Yu, H.-H., Jeong, S.-I., Cha, J.-D., Kil, B.-S., & You, Y.-O. (2003). Antibacterial activity and chemical composition of essential oil of *Chrysanthemum boreale*. *Planta Medica*, 69(3), 274-277. doi: 10.1055/s-2003-38479.
- Kim, J. Y., Kim, Y. I., Park, S. J., Kim, I. K., Choi, Y. K., & Kim, S. H. (2018). Safe, high-throughput screening of natural compounds of MERS-CoV entry inhibitors using a pseudovirus expressing MERS-CoV spike protein. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 52(5), 730-732. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2018.05.003.
- Ko, H.-H., Yu, S.-M., Ko, F.-N., Teng, C.-M., & Lin, C.-N. (1997). Bioactive constituents of *Morus australis* and *Broussonetia papyrifera*. *Journal of Natural Products*, 60(10), 1008-1011. doi: 10.1021/np970186o.

- Kompas. (2020). Fakta lengkap kasus pertama virus corona di Indonesia. (2020, August 22). Retrieved from <https://nasional.kompas.com/read/2020/03/03/06314981/fakta-lengkap-kasus-pertama-virus-corona-di-indonesia?page=all>.
- Lansky, E. P., & Newman, R. A. (2007). *Punica granatum* (pomegranate) and its potential for prevention and treatment of inflammation and cancer. *Journal of Ethnopharmacology*, *109*(2), 177-206. doi: 10.1016/j.jep.2006.09.006.
- Lau, K. M., Lee, K. M., Koon, C. M., Cheung, C. S. -F., Lau, C. -P., Ho, H. -M., ... Fung, K. -P. (2008). Immunomodulatory and anti-SARS activities of *Houttuynia cordata*. *Journal of Ethnopharmacology*, *118*(1), 79-85. doi: 10.1016/j.jep.2008.03.018.
- Lechtenberg, M., Quandt, B., & Nahrstedt, A. (2004). Quantitative determination of curcuminoids in *Curcuma rhizomes* and rapid differentiation of *Curcuma domestica* Val. and *Curcuma xanthorrhiza* Roxb. by capillary electrophoresis. *Phytochemical Analysis*, *15*(3), 152-158. doi: 10.1002/pca.759.
- Lee, N.-R., Kwon, H.-M., Park, K., Oh, S., Jeong, Y.-J., & Kim, D.-E. (2010). Cooperative translocation enhances the unwinding of duplex DNA by SARS coronavirus helicase nsP13. *Nucleic Acids Research*, *38*(21), 7626-7636. doi: 10.1093/nar/gkq647.
- Li, S.-Y., Chen, C., Zhang, H.-Q., Guo, H.-Y., Wang, H., Wang, L., ... Tan, X. (2005). Identification of natural compounds with antiviral activities against SARS-associated coronavirus. *Antiviral Research*, *67*(1), 18-23. doi: 10.1016/j.antiviral.2005.02.007.
- Lin, C.-W., Tsai, F.-J., Tsai, C.-H., Lai, C.-C., Wan, L., Ho, T.-Y., ... Chao, P.-D. L. (2005). Anti-SARS coronavirus 3C-like protease effects of *Isatis indigotica* root and plant-derived phenolic compounds. *Antiviral Research*, *68*(1), 36-42. doi: 10.1016/j.antiviral.2005.07.002.
- Lin, L.-T., Hsu, W.-C., & Lin, C.-C. (2014). Antiviral natural products and herbal medicines. *Journal of Traditional & Complementary Medicine*, *4*(1), 24-35. doi: 10.4103/2225-4110.124335.
- Lu, W., Zheng, B. J., Xu, K., Schwarz, W., Du, L., Wong, C. K. L., ... Sun, B. (2006). Severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus 3a protein forms an ion channel and modulates virus release. *Proceedings of National Academy Sciences of the United States of America*, *103*(33), 12540-12545. doi: 10.1073/pnas.0605402103.
- Luo, W., Su, X., Gong, S., Qin, Y., Liu, W., Li, J., ... Xu, Q. (2009). Anti-SARS coronavirus 3C-like protease effects of *Rheum palmatum* L. extracts. *Bioscience Trends*, *3*(4), 124-126.
- Ma, J., Jin, X., Yang, L., & Liu, Z.-L. (2004). Diarylheptanoids from the rhizomes of *Zingiber officinale*. *Phytochemistry*, *65*(8), 1137-1143. doi: 10.1016/j.phytochem.2004.03.007.
- Mai, L. P., Gueritte, F., Dumontet V., Tri, M. V., Hill, B., Thoison, O., ... Sevenet, T. (2001). Cytotoxicity of rhamnosylanthraquinones and rhamnosylanthrones from *Rhamnus nepalensis*. *Journal of Natural Products*, *64*(9), 1162-1168. doi: 10.1021/np010030v.
- Maldini, M., Montoro, P., Piacente, S., & Pizza, C. (2009). Phenolic compounds from *Bursera simaruba* Sarg. bark: Phytochemical investigation and quantitative analysis by tandem mass spectrometry. *Phytochemistry*, *70*(5), 641-649. doi: 10.1016/j.phytochem.2009.02.009.
- Mallavadhani, U. V., Panda, A. K., & Rao, Y. R. (1998). Pharmacology and chemotaxonomy of *Diospyros*. *Phytochemistry*, *49*(4), 901-951. doi: 10.1016/s0031-9422(97)01020-0.
- Morikawa, T. (2007). Search for bioactive constituents from several medicinal foods: Hepatoprotective, antidiabetic, and antiallergic activities. *Journal of Natural Medicines*, *61*, 112-126. doi: 10.1007/s11418-006-0105-8.
- Mors, W. B., do Nascimento, M. C., Pereira, B. M. R., & Pereira, N. A. (2000). Plant natural products active against snake bite - the molecular approach. *Phytochemistry*, *55*(6), 627-642. doi: 10.1016/s0031-9422(00)00229-6.
- Nakamura, Y., Asahi, H., Altaf-Ul-Amin, M., Kurokawa, K., & Kanaya, S. (2020). KNApSAcK: A comprehensive species-metabolite relationship database. (2020, March 23-25). Retrieved from <http://www.knapsackfamily.com/KNApSAcK>.

- Nguyen, T. T. H., Woo, H.-J., Kang, H.-K., Nguyen, V. D., Kim, Y.-K., Kim, D.-W., ... & Kim, D. (2012). Flavonoid-mediated inhibition of SARS coronavirus 3C-like protease expressed in *Pichia pastoris*. *Biotechnology Letters*, 34, 831-838. doi: 10.1007/s10529-011-0845-8.
- Parmar, V. S., Jain, S. C., Gupta, S., Talwar, S., Rajwanshi, V. K., Kumar, R., ... Wengel, J. (1998). Polyphenols and alkaloids from piper species. *Phytochemistry*, 49(4), 1069-1078. doi: 10.1016/S0031-9422(98)00208-8.
- Pattamadilok, D., & Suttisri, R. (2008). Seco-terpenoids and others constituents from *Elateriospermum tapos*. *Journal of Natural Products*, 71(2), 292-294. doi: 10.1021/np070629g.
- Purwodadi Botanic Garden, (2020). Registration. (2020, March 23-35). Retrieved from www.krpurwodadi.lipi.go.id.
- Ragasa, C. Y., de Jesus, J. P., Apuada, M. J., & Rideout, J. A. (2008a). A new sesquiterpene from *Artemisia vulgaris*. *Journal of Natural Medicines*, 62(4), 461-463. doi: 10.1007/s11418-008-0253-0.
- Ragasa, C. Y., Hofilena, J. G., & Rideout, J. A. (2008b). New furanoid diterpenes from *Caesalpinia pulcherrima*. *Journal of Natural Products*, 65(8), 1107-1110. doi: 10.1021/np0201523.
- Rao, Y. K., Vimalamma, G., Rao, V. C., & Tzeng, Y. -M. (2004). Flavonoids and andrographolides from *Andrographis paniculata*. *Phytochemistry*, 65(16), 2317-2321. doi: 10.1016/j.phytochem.2004.05.008.
- Ryu, Y. B., Jeong, H. J., Kim, J. H., Kim, Y. M., Park, J.-Y., Kim, D., ... Lee, W. S. (2010). Biflavonoids from *Torreya nucifera* displaying SARSCoV 3CL (pro) inhibition. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 18(22), 7940-7947. doi: 10.1016/j.bmc.2010.09.035.
- Saewan, N., Koysomboon, S., & Chantrapromma, K. (2011). Anti-tyrosinase and anti-cancer activities of flavonoids. *Journal of Medicinal Plants Research*, 5(6), 1018-1025.
- Schoeman, D., & Fielding, B. C. (2019). Coronavirus envelope protein: Current knowledge. *Virology Journal*, 16, 69.
- Schwarz, S., Wang, K., Yu, W. J., Sun, B., & Schwarz, W. (2011). Emodin inhibits current through SARS-associated coronavirus 3a protein. *Antiviral Research*, 90(1), 64-69. doi: 10.1016/j.antiviral.2011.02.008.
- Sharma, A. D., & Kaur, I. (2020). Eucalyptol (1,8 cineole) from *Eucalyptus* essential oil a potential inhibitor of covid 19 corona virus infection by molecular docking studies. *Preprints*, 1, 2020030455. doi: 10.20944/preprints202003.0455.v1.
- Shi, Z., & Wang, F. (2017). Evolution of SARS coronavirus and the relevance of modern molecular epidemiology. In M. Tibayrenc (Eds.), *Genetics and evolution of infectious disease 2nd ed* (pp. 601-619) Amsterdam, Netherlands: Elsevier.
- Siddiqui, B. S., Gulzar, T., Mahmood, A., Begum, S., Khan, B., & Afshan, F. (2004). New insecticidal amides from petroleum ether extract of dried *Piper nigrum* L. whole fruits. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 52(11), 1349-1352. doi: 10.1248/cpb.52.1349.
- Subehan., Usia, T., Kadota, S., & Tezuka, Y. (2005). Constituents of *Zingiber aromaticum* and their CYP3A4 and CYP2D6 inhibitory activity. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 53(3), 333-335. doi: 10.1248/cpb.53.333.
- Ukeh, D. A., Birkett, M. A., Pickett, J. A., Bowman, A. S., & Luntz, J. M. (2009). Repellent activity of alligator pepper, *Aframomum melegueta*, and ginger, *Zingiber officinale*, against the maize weevil, *Sitophilus zeamais*. *Phytochemistry*, 70(6), 715-758. doi: 10.1016/j.phytochem.2009.03.012.
- Umezawa, T. (2003). Diversity in lignan biosynthesis. *Phytochemistry Reviews*, 2, 371-390. doi: 10.1023/B:PHYT.0000045487.02836.32.
- U.S. Food & Drug Administration (FDA). (2020). Coronavirus disease 2019 (Covid-19). (2020, April 18). Retrieved from <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-issues/coronavirus-disease-2019-covid-19>.
- Varga, E., Szendrei, K., Reisch, J., & Maroti, G. (1980). Indole alkaloids of *Ailanthus altissima*. *Planta Medica*, 40, 337-339. doi: 10.1021/np50048a007.

- Wen, C.-C., Kuo, Y.-H., Jan, J.-T., Liang, P.-H., Wang, S.-Y., Liu, H.-G., ... Yang, N.-S. (2007). Specific plant terpenoids and lignoids possess potent antiviral activities against severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Journal of Medicinal Chemistry*, 50(17), 4087-4095. doi: 10.1021/jm070295s.
- Wu, A., Peng, Y., Huang, B., Ding, X., Wang, X., Niu, P., ... Jiang, T. (2020). Genome composition and divergence of the novel Coronavirus (2019-nCoV) originating in China. *Cell Host Microbe*, 27(3), 325-328. doi: 10.1016/j.chom.2020.02.001.
- World Health Organization (WHO). (2020a). Novel coronavirus (2019-nCoV) situation report–22. (2020, May 29). Retrieved from https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200211-sitrep-22-ncov.pdf?sfvrsn=fb6d49b1_2.
- World Health Organization (WHO). (2020b). WHO coronavirus (Covid-19) dashboard. (2020, Mei 29). Retrieved from <https://covid19.who.int/>.
- World Health Organization (WHO). (2020c). Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected: interim guidance. (2020, May 29). Retrieved from [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected).
- Xu, X. T., Chen, P., Wang, J., Feng, J., Zhou, H., Li, X., Zhong, W., & Hao, P. (2020). Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Science China Life Science*, 63, 457-460. doi: 10.1007/s11427-020-1637-5.
- Yang, Y., Islam, M. S., Wang, J., Li, Y., & Chen, X. (2020). Traditional Chinese medicine in the treatment of patients infected with 2019-new coronavirus (SARS-CoV-2): A review and perspective. *International Journal of Biological Sciences*, 16(10), 1708-1717. doi: 10.7150/ijbs.45538.
- Yi, L., Li, Z., Yuan, K., Qu, X., Chen, J., Wang, G., ... Xu, X. (2004). Small molecules blocking the entry of severe acute respiratory syndrome coronavirus into host cells. *Journal of Virology*, 78(20), 11334-11339. doi: 10.1128/JVI.78.20.11334-11339.2004.
- Yoshikawa, M., Xu, F., Morikawa, T., Pongpiriyadacha, Y., Nakamura, S., Asao, Y., ... Matsuda, H. (2007). Medicinal flowers. XII.(1) new spirostane-type steroid saponins with antidiabetogenic activity from *Borassus flabellifer*. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 55(2), 308-316. doi: 10.1248/cpb.55.308.
- Yu, M.-S., Lee, J., Lee, J. M., Kim, Y., Chin, Y.-W., Jee, J.-G., ... Jeong, Y.-J. (2012). Identification of myricetin and scutellarein as novel chemical inhibitors of the SARS coronavirus helicase, nsP13. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 22(12), 4049-4054. doi: 10.1016/j.bmcl.2012.04.081.
- Zhang, D.-H., Wu, K.-L., Zhang, X., Deng, S.-Q., & Peng, B. (2020a). In silico screening of Chinese herbal medicines with the potential to directly inhibit 2019 novel coronavirus. *Journal of Integrative Medicine*, 18(2), 152-158. doi: 10.1016/j.joim.2020.02.005.
- Zhang, N., Wang, L., Deng, X., Liang, R., Su, M., & He, C. (2020b). Recent advances in the detection of respiratory virus infection in humans. *Journal of Medical Virology*, 92(4), 408-417. doi: 10.1002/jmv.25674.
- Zhou, P., Yang, X.-L., Wang, X.-G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., ... Shi, Z.-L. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 579, 270-273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.
- Zumla, A., Chan, J. F., Azhar, E. I., Hui, D. S., & Yuen, K. Y. (2016). Coronaviruses-drug discovery and therapeutic options. *Nature Reviews Drug Discovery*, 15(5), 327-347. doi: 10.1038/nrd.2015.37.