



Tersedia daring pada: <http://ejurnal.undana.ac.id/jvn>

STUDI IN SILICO POTENSI SENYAWA TURUNAN KORTIKOSTEROID SEBAGAI OBAT COVID-19

Ridho Pratama¹

¹DIII Analisis Kesehatan, Poltekkes Kemenkes Makassar, Makassar

Abstract

Riwayat Artikel: Diterima: 7 Juni 2020 Direvisi: 10 Juli 2020 Disetujui: 1 Agustus 2020	<i>Compounds containing corticosteroids have anti-inflammatory effects and can also suppress the immune system to work effectively. The use of corticosteroid derivatives is limited because certain doses are very toxic to the body. With the development of science, the properties of absorption, distribution, metabolism, excretion, and toxicity or the so-called ADME-Tox of bioactive corticosteroid compounds can be predicted using in silico research methods, so as to minimize the use of test animals in in vivo studies. In addition, in silico can also predict bioactive corticosteroid compounds that can become receptor inhibitors of COVID-19. This study aims to determine the absorption, distribution, metabolism, excretion, and toxicity of corticosteroid derivatives and the interaction of COVID-19 receptors with corticosteroid derivatives in silico so that the potential of corticosteroid derivatives as drug candidates for COVID-19 can be predicted. The in silico analysis method uses the FAFDrugs web application and the UCSF Chimera software. The results showed that corticosteroid derivatives, namely methylprednisolone, and prednisolone, have good absorption, distribution, metabolism, excretion, and toxicity properties and have the same docking score and are close to the docking score of positive control compounds so that they have the potential to become a COVID-19 drug. This research requires a further in vitro and in vivo test phase as a step to validate the potential of the COVID-19 drug from methylprednisolone and prednisolone compounds.</i>
Keywords: ADME-Tox, COVID-19, Corticosteroid derivative compounds, In silico, Molecular docking, Methylprednisolone, Prednisolone.	
Korespondensi: ridhopratama90@gmail.com	

PENDAHULUAN

Banyak senyawa bioaktif yang dapat menjadi obat antikanker, antivirus, antifungi dan antibakteri, tetapi penggunaan senyawa bioaktif tersebut sangat terbatas karena memiliki efek toksik yang tinggi (Malchers et al., 2017); (Supandi et al., 2018). Dengan berkembangnya ilmu pengetahuan, toksisitas dari senyawa bioaktif dapat diprediksi menggunakan metode *in silico*, sehingga dapat meminimalkan penggunaan hewan uji pada penelitian *in vivo*. Selain itu, *in silico* juga bisa memprediksi senyawa bioaktif menjadi kandidat obat untuk penyakit menular berbahaya yang belum ditemukan obatnya. Melalui pendekatan farmakologi penyerapan, distribusi, metabolisme dan ekskresi (ADME) distribusi dan eliminasi suatu senyawa kimia dalam organisme dapat digambarkan. Selain ADME, digunakan juga gambaran toksisitas suatu senyawa kimia dalam organisme sehingga istilah tersebut menjadi ADME-Tox (Craciun, Modra, & Isvoran, 2015). Penilaian sifat ADME-Tox dari senyawa kimia dapat dilakukan dengan menggunakan metode *in vitro* dan *in vivo*, tetapi percobaan ini biasanya mahal terutama ketika kita perlu menguji senyawa yang jumlahnya banyak (Moroy, Martiny, Vayer, Villoutreix, & Miteva, 2012).

Dengan menggunakan pendekatan *in silico*, dapat mempercepat proses penemuan kandidat obat baru. Sejalan dengan hal tersebut. Dunia saat ini sedang dilanda pandemi COVID-19 yang merupakan penyakit menular berbahaya yang disebabkan oleh virus corona baru (SARS COV-2) yang belum ditemukan obatnya (Wong, Cregeen, Ajami, & Petrosino, 2020). Virus tersebut dapat menginfeksi karena adanya ikatan antara protein virus (spike protein)

dengan reseptor Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) yang terdapat pada host (Wan, Shang, Graham, Baric, & Li, 2020). Ikatan antara Spike protein dari virus corona dengan ACE2 dari host dapat menurunkan fungsi regulasi dari reseptor ACE2 (Glowacka et al., 2010). Hal tersebut mengacaukan sistem kekebalan tubuh sehingga tidak bekerja secara efektif untuk melawan spike protein virus tersebut, akibatnya terjadi peradangan pada paru-paru (Russell, Moss, Rigg, & Van Hemelrijck, 2020). Sejalan dengan hal tersebut, senyawa yang mengandung kortikosteroid mempunyai efek antiinflamasi (antiperadangan) dan juga dapat menekan sistem kekebalan tubuh supaya bekerja secara efektif. Penggunaan obat ini dibatasi karena dengan dosis tertentu sangat beracun bagi tubuh. Senyawa kortikosteroid memiliki banyak turunan, diantaranya: cortisol, cortisone, dexamethasone, fludrocortisone, methylprednisolone, prednisolone, dan prednisone (Samuel, Nguyen, & Choi, 2017).

Penelitian ini menggunakan pendekatan ADME-Tox dan molecular docking yang bertujuan untuk mengetahui penyerapan, distribusi, metabolisme, ekskresi dan toksisitas dari senyawa turunan kortikosteroid, serta interaksi antara reseptor dari Sars Cov 2 atau penyebab COVID-19 dengan senyawa turunan kortikosteroid (cortisol, cortisone, dexamethasone, fludrocortisone, methylprednisolone, prednisolone, dan prednisone) sehingga berpotensi digunakan sebagai kandidat obat COVID-19. Aplikasi web ADME-Tox yaitu FAFDRugs4 (Lagorce, Bouslama, Becot, Miteva, & Villoutreix, 2017) yang dapat digunakan untuk menganalisis penyerapan, distribusi, metabolisme, ekskresi dan toksisitas

turunan senyawa kortikosteroid, sedangkan perangkat lunak molecular docking yang digunakan adalah UCSF Chimera (Yang et al., 2012), dan turunan senyawa kortikosteroid dimodelkan dengan struktur dua dimensi dari pubchem (Kim et al., 2019). Pendekatan pencarian obat dengan cara terapi obat mustahil untuk dilakukan karena wabah COVID-19 sangat cepat menginfeksi semua orang di dunia (Wang, Horby, Hayden, & Gao, 2020). Dengan demikian, untuk mencari potensi obat dari covid19 yang aman bagi tubuh dan cepat digunakan pendekatan metode in silico

MATERI DAN METODE

Alat dan bahan

Satu set komputer personal dengan Quad Core Processor (Intel Core I7), RAM 8 gigabyte, Graphic Card NVIDIA Ge Force GTS 9400 32 core GPU dan sistem operasi LINUX Ubuntu versi 18.04 LTS. Struktur dua dimensi (2D) turunan senyawa kortikosteroid dan senyawa kontrol positif menggunakan aplikasi web pubchem (Kim et al., 2019), Struktur 2D turunan senyawa kortikosteroid yang diuji sifat ADME-Tox nya terdiri dari senyawa cortisol, cortisone, dexamethasone, fludrocortisone, methylprednisolone, prednisolone, dan prednisone (Samuel et al., 2017), sedangkan senyawa yang berfungsi sebagai kontrol positif adalah favipiravir dan klorokuin. Selanjutnya struktur 2D senyawa bioaktif dan obat diuji efek farmakologinya menggunakan aplikasi web FAFDrugs4 (Lagorce et al., 2017) dan interaksinya dengan reseptor ACE2 dengan Kode Protein data Bank (PDB) 1r42 menggunakan perangkat lunak UCSF Chimera (Yang et al., 2012).

Simulasi in Silico

Sifat ADME-Tox dari turunan Senyawa kortikosteroid dan senyawa obat diskriminasi menggunakan aplikasi FAFDrugs4. Kemudian hasil skrining ADME tersebut dianalisis menggunakan lima aturan Lipinski (Lipinski, 2004); (Lipinski, 2016), sedangkan Toksisitas dianalisis menggunakan web FAFDrugs 4 (Lagorce et al., 2017). Sifat ADME-Tox ini sangat vital dalam proses pengembangan obat baru, jika sifat ADME-Tox nya buruk maka proses pengembangan obat baru tersebut akan mengalami kegagalan. Selanjutnya Proses simulasi molecular docking menggunakan perangkat lunak UCSF Chimera (Yang et al., 2012). Koordinat situs aktif yang digunakan sebagai tempat berinteraksi antara senyawa turunan kortikosteroid dengan reseptor 1r42 adalah koordinat dari hasil redocking kristal reseptor 1r42. Untuk menghomogenkan simulasi, nilai exhaustiveness yang digunakan adalah 30 (Novian, 2019); (Novian dan Aji, 2019). Dengan simulasi yang homogen akan mendapatkan konformasi terbaik dari senyawa turunan kortikosteroid.

Analisis Data

Data dari analisis ADME-Tox diolah dalam bentuk data kualitatif dan data kuantitatif. Data kualitatif dinyatakan dalam bentuk pernyataan positif dan negatif yang dibandingkan dengan data dari senyawa kontrol positif, sedangkan data kuantitatif dinyatakan dalam bentuk scoring nilai ADMET-Tox dan simulasi molecular docking senyawa turunan kortikosteroid dan senyawa kontrol positif. Kemudian dari data kualitatif dan kuantitatif selanjutnya diperoleh senyawa terbaik yang menjadi kandidat obat COVID-19.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Kortikosteroid adalah golongan hormon steroid yang diproduksi dan disekresikan oleh kelenjar adrenal. Hormon steroid bertanggung jawab untuk mengatur fungsi kelenjar endokrin, termasuk mengelola stres dan mengendalikan homeostasis (Pharmd et.al, 2017). Selain itu, senyawa yang mengandung kortikosteroid mempunyai efek antiinflamasi dan dapat menekan sistem kekebalan tubuh supaya bekerja secara efektif. Namun, penggunaan obat yang mengandung kortikosteroid dibatasi karena dengan dosis tertentu sangat beracun bagi tubuh. Senyawa kortikosteroid yang digunakan dalam penelitian berfungsi sebagai ligan yang dapat menjadi penghambat ikatan antara reseptor ACE2 pada manusia dengan virus SARS-CoV-2. Senyawa kortikosteroid yang digunakan adalah cortisol, cortisone, dexamethasone, fludrocortisone, methylprednisolone, prednisolone, dan prednisone (Samuel et al., 2017) (Gambar 1), dan senyawa kontrol positif adalah senyawa obat Favipiravir dan Klorokuin Gambar 2.

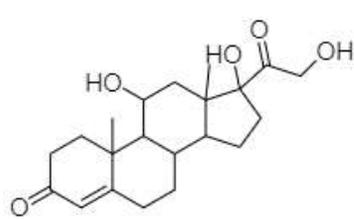
Reseptor ACE2 merupakan reseptor utama SARS-CoV-2 yang berperan dalam proses masuknya virus tersebut ke dalam sel inang. SARS-CoV-2 diketahui memiliki banyak persamaan gen dengan SARS-CoV. Seperti SARS-CoV, SARS-CoV-2 juga memiliki protein spike (protein S) (Zhang, Penninger, Li, Zhong, & Slutsky, 2020). Protein S pada SARS-CoV-2 memiliki ikatan yang kuat dengan reseptor ACE2 pada manusia, (Wan et al., 2020), sehingga virus tersebut mudah menginfeksi manusia. Kode PDB Reseptor ACE2 yang digunakan adalah 1r42 (Gambar 3).

Pemilihan ligan terbaik yang dapat menghambat interaksi antara Protein S dari SARS-CoV-2 dengan

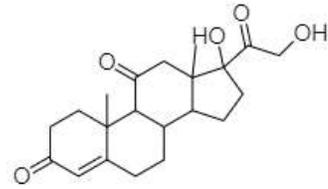
reseptor ACE2 dilakukan dengan cara skrining berdasarkan kriteria Lipinski. Kriteria Lipinski memperkirakan kelarutan dan permeabilitas yang dikembangkan melalui pendekatan eksperimental dan komputasi (Lipinski, Dominy, & Feeney, 1997). Dengan demikian ligan yang dipilih telah memenuhi kriteria Lipinski, maka ligan tersebut diasumsikan berpotensi bisa masuk ke dalam membran sel tubuh dan diserap oleh tubuh. Aturan Lipinski tersebut menjelaskan bahwa penyerapan atau permeabel akan buruk jika jumlah donor proton ikatan hidrogen > 5 , jumlah akseptor proton ikatan hidrogen > 10 , berat molekul > 500 gram/mol, dan log yang dihitung P (ClogP) $>$ dari 5 (atau MlogP >4.15) (Lipinski et al., 1997).

Ligan yang digunakan dalam penelitian ini merupakan turunan senyawa kortikosteroid, pemilihan kandidat ligan terbaik sebagai inhibitor interaksi antara protein S dengan reseptor ACE2 berdasarkan pada kriteria lima aturan Lipinski. Dengan menggunakan aplikasi web FAFDrugs4 penemuan obat dari bahan herbal dapat dilakukan dengan cepat. Selanjutnya data sifat penyerapan, distribusi, metabolisme dan ekskresi (ADME), dan Toksisitas dari ligan hasil FAFDrugs dianalisis berdasarkan aturan aturan Lipinski.

Aplikasi web FAFDrugs4 menghitung nilai ADME dan toksisitas suatu senyawa berdasarkan sifat molekul, yaitu berat molekul (MW), sifat lipofilisitas (logP), jumlah rotasi (RBN), donor ikatan hidrogen (HBD), akseptor ikatan hidrogen (HBA), kelarutan, Bioavailabilitas (OB), hubungan berat molekul dengan logP (4/400), dan hubungan LogP dengan kelarutan (3/75), Hasil ADME dan toksisitas senyawa ligan dan senyawa kontrol positif ditunjukkan oleh Tabel 2.



Cortisol



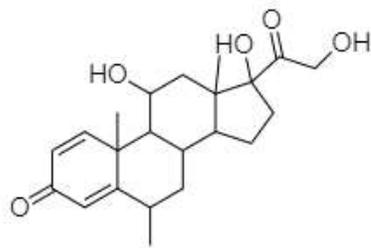
Cortisone



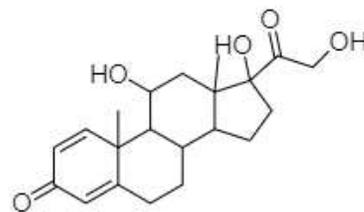
Dexamethasone



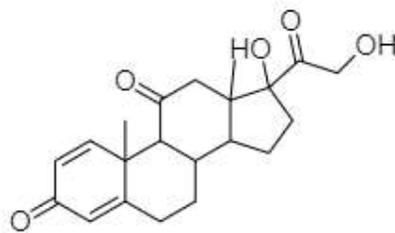
Fludrocortisone



Methylprednisolone

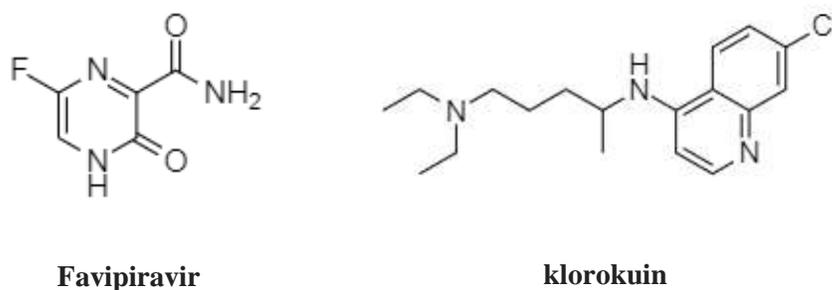


prednisolone



Prednisone

Gambar 1. Struktur ligan yang berasal dari senyawa turunan kortikostroid
(sumber: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>)

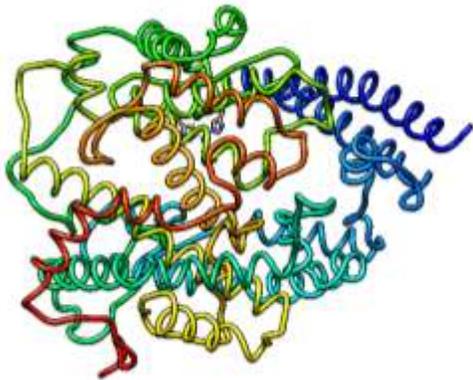


Gambar 2. Struktur Ligan sebagai kontrol positif
(sumber: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>)

Tabel 2. Sifat ADME-Tox Ligan

Nama Senyawa (Ligan)	Sifat ADME-Tox								
	MW	logP	HBD	HBA	Kelarutan	OB	4/400	3/75	Lipinski
<i>Cortisol</i>	362,46*	1,61*	3*	5*	Baik	Baik	Baik	Baik	√
<i>Cortisone</i>	360,44*	1,47*	2*	5*	Baik	Baik	Baik	Baik	√
<i>Dexamethasone</i>	392,46*	1,83*	3*	5*	Baik	Baik	Baik	Baik	
<i>Fludrocorti</i>	380,45*	1.19*	3*	5*	Baik	Baik	Baik	Baik	√
<i>Sone</i>									
<i>Methylpred</i>	374,47*	1,95*	3*	5*	Baik	Baik	Baik	Baik	√
<i>Nisolone</i>									
<i>Prednisolone</i>	360,44*	1,62*	5*	8*	Baik	Baik	Baik	Baik	√
<i>Prednisone</i>	358,43*	1,46*	2*	5*	Baik	Baik	Baik	Baik	√
Favipiravir ^o	157,1*	-0,56*	3*	5*	Baik	Baik	Baik	Baik	√
Klorokuin ^o	319,87*	4,63*	1*	3*	Baik	Baik	Baik	Jelek	√

* : memenuhi aturan Lipinski sebagai kandidat obat. ^o : senyawa obat



Gambar 3. Struktur dari reseptor ACE2 (1r42) (*Protein Data Bank*, 2020)

Tabel 2 menunjukkan bahwa ligan yang digunakan sebagai kandidat penghambat intreraksi antara reseptor 1r42 dengan Protein S dari Virus Sars Cov 2 atau penyebab COVID-19 semuanya memenuhi kriteria Lipinski. Hal ini dikarenakan, nilai dari berat molekul (MW) dari kriteria pertama aturan Lipinski adalah semua ligan kurang dari 500 Dalton. Bila nilai MW ini lebih dari 500 Dalton maka tubuh akan mengalami kesulitan untuk dapat menyerapnya secara sempurna. Dari nilai MW ini, favipiravir dari kelompok senyawa kontrol postif (obat) adalah yang paling kecil dengan nilai 157,1 dan yang paling besar adalah senyawa fludcocortisone dengan nilai 380,45. Kriteria yang kedua dari aturan Lipinski adalah sifat lipofilitas (logP), sifat ini adalah kemampuan suatu senyawa untuk larut dalam lemak. Menurut Lipinski sifat LogP yang baik adalah kurang dari 5. Berdasarkan data dari Tabel 2, semua ligan memiliki nilai logP kurang 5. Jika nilai logP ini lebih dari 5 maka senyawa tersebut akan sukar larut di dalam tubuh. Kriteria yang ketiga adalah jumlah akseptor donor hidrogen (HBA) kurang dari 10. Semua ligan menunjukan nilai kurang dari 10. Bila jumlah HBA ini lebih dari 10 maka akan mengganggu ikatan

hidrogen antara senyawa ligan dengan reseptor. Ikatan hidrogen ini memiliki peranan penting dalam interaksi ligan dengan reseptor, jika ikatan hidrogen ini terganggu maka ligan tidak akan mampu menghambat interaksi antara reseptor 1r42 dengan protein S virus Sars Cov2. Kriteria keempat adalah jumlah donor ikatan hidrogen (HBD) kurang dari 5. Pada penelitian ini jumlah HBD semua ligan adalah kurang 5. Sama seperti HBA, jika jumlah HBD tidak sesuai dengan aturan Lipinski, maka akan berpengaruh terhadap ikatan hidrogen yang terbentuk antara ligan dengan reseptor.

Selain kriteria dari Lipinski, senyawa kandidat obat juga di analisis menggunakan aplikasi web FAFDrugs4, hasil analisis dari aplikasi web tersebut yang pertama adalah kelarutan. Semua ligan memiliki kelarutan yang baik. Kelarutan ligan ini sangat penting untuk kandidat senyawa obat, karena bila kelarutan nya rendah, maka akan sulit disulit diserap oleh tubuh. Analisis yang kedua adalah sifat bioavaibilitas (OB), dimana OB adalah persentase jumlah relatif dari obat yang masuk ke sirkulasi sistemik tubuh sesudah pemberian obat dalam sediaan tertentu, serta kecepatan peningkatan kadar obat dalam sirkulasi sistemik dari tubuh. Nilai OB semua ligan berdasarkan tabel 2 adalah baik sehingga bisa dijadikan kandidat obat. Analisis yang ketiga dan keempat adalah sifat toksisitas yang berdasarkan hubungan berat molekul dengan logP (4/400), dan hubungan LogP dengan kelarutan (3/75). Berdasarkan nilai dari Tabel 2, nilai 4/400 dan 3/75 dari semua ligan adalah baik, kecuali senyawa klorokuin yang memiliki nilai 3/75 yang jelek.

Hasil Simulasi molecular docking ditunjukkan oleh Tabel 3, menunjukkan energi hasil interaksi antara senyawa ligan dengan reseptor 1r42. Senyawa

ligan berasal dari senyawa turunan kortikosteroid yang digunakan adalah cortisol, cortisone, dexamethasone, fludrocortisone, methylprednisolone, prednisolone, dan prednisone (Samuel et al., 2017), dan senyawa obat sebagai kontrol positif yaitu favipiravir dan klorokuin. Tabel 3 menunjukkan skor docking dari senyawa turunan kortikosteroid yaitu methylprednisolone dan prednisolone berturut turut memiliki skor -3,3 kcal/mol dan 3,0 kcal/mol. Skor docking tersebut sama dan mendekati skor kontrol positif favipiravir dan klorokuin yaitu 3,0 kcal/mol dan 3,5 kcal/mol.

Tabel 3. Skor docking senyawa ligan

Senyawa ligan	Skor docking (kcal/mol)
<i>Cortisol</i>	- 3,1
<i>Cortisone</i>	-2,6
<i>Dexamethasone</i>	-1,0
<i>Fludrocortioone</i>	-1,1
<i>Methylprednisolone</i>	-3,0
<i>Prednisolone</i>	-3,3
<i>Prednisone</i>	-2,0
Favipiravir ^o	-3,0
Klorokuin ^o	-3,5

^o : senyawa ligan yang berasal dari obat

Berdasarkan analisis ADME dan Toksisitas (Tabel 2) semua senyawa ligan dari turunan kortikosteroid yaitu cortisol, cortisone, dexamethasone, fludrocortisone, methylprednisolone, prednisolone, dan prednisone memiliki sifat yang mirip dengan senyawa obat, bahkan efek toksisitasnya lebih baik bila dibandingkan dengan senyawa obat klorokuin yang memiliki toksisitas nya tinggi. Oleh karena itu, penggunaan obat klorokuin harus sangat hati-hati. Sifat obat ADME dan Toksisitas adalah sifat yang penting untuk keberhasilan klinis akhir dari kandidat obat (Li, 2001). Obat yang memenuhi sifat ini akan memiliki bioavailitas yang baik sehingga dapat terserap oleh usus dan juga aman untuk dikonsumsi. Kortikosteroid memiliki efek anti-inflamasi dan immunosupresif yang bekerja ketika terjadi peningkatan sistem kekebalan tubuh. Aktivitas kortikosteroid sebagian besar terbatas pada imunitas tingkat seluler. Berdasarkan skor docking (Tabel 3), dan Tabel 2, senyawa methylprednisolone dan prednisolone merupakan salah satu senyawa yang berpotensi dijadikan obat antiviral karena berpotensi dapat menghambat interaksi antara protein S dari Sars Cov 2 dengan reseptor ACE2. Protein S adalah protein transmembran tipe I dan protein fusi kelas I yang terdiri dari domain N-terminal (S1) dan C-terminal (S2) yang berbeda, yang memediasi pengikatan reseptor dan fusi sel virus. Reseptor ACE2 terletak di sel epitel alveolar tipe 2, sehingga sel ini dapat berfungsi sebagai reservoir SARS-CoV-2 yang menginvasi (Zhang et al., 2020).

SIMPULAN

Berdasarkan hasil uji ADMET melalui aplikasi web FAFDrugs4 dan simulasi docking menggunakan perangkat lunak UCSF Chimera, senyawa

turunan kortikosteroid, yaitu methylprednisolone dan prednisolone memiliki potensi sebagai senyawa obat virus Sars Cov 2 atau obat COVID-19. Penelitian ini memerlukan tahap uji lanjut in vitro maupun in vivo sebagai langkah validasi kandidat obat COVID-19 dari senyawa methylprednisolone dan prednisolone.

DAFTAR PUSTAKA

- Craciun, D., Modra, D., & Isvoran, A. (2015). ADME-Tox profiles of some food additives and pesticides. *AIP Conference Proceedings*. <https://doi.org/10.1063/1.4937259>
- Glowacka, I., Bertram, S., Herzog, P., et al. (2010). Differential Downregulation of ACE2 by the Spike Proteins of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus and Human Coronavirus NL63. *Journal of Virology*. <https://doi.org/10.1128/jvi.01248-09>
- Kim, S., Chen, J., Cheng, T., et al. (2019). PubChem 2019 update: Improved access to chemical data. *Nucleic Acids Research*. <https://doi.org/10.1093/nar/gky1033>
- Lagorce, D., Bouslama, L., Becot, J., Miteva, M. A., & Villoutreix, B. O. (2017). FAF-Drugs4: Free ADME-tox filtering computations for chemical biology and early stages drug discovery. *Bioinformatics*. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btx491>
- Li, P., A. (2001). Screening for human ADME/Tox drug properties in drug discovery. *Drug Discovery Today*, 6(7), 357–366. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1359-6446\(01\)01712-3](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1359-6446(01)01712-3)
- Lipinski, C. A. (2004). Lead- and drug-like compounds: The rule-of-five revolution. *Drug Discovery Today: Technologies*. <https://doi.org/10.1016/j.ddtec.2004.11.007>
- Lipinski, C. A. (2016). Rule of five in 2015 and beyond: Target and ligand structural limitations, ligand chemistry structure and drug discovery project decisions. *Advanced Drug Delivery Reviews*. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.04.029>
- Lipinski, C. A., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. (1997). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*.
- Malchers, F., Ercanoglu, M., Schütte, D., et al. (2017). Mechanisms of primary drug resistance in FGFR1-amplified lung cancer. *Clinical Cancer Research*. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-0478>
- Moroy, G., Martiny, V. Y., Vayer, P., Villoutreix, B. O., & Miteva, M. A. (2012). Toward in silico structure-based ADMET prediction in drug discovery. *Drug Discovery Today*. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2011.10.023>
- Novian DR. (2019). Anthelmintic Potential Of Moringa Oleifera As Inhibitor Mitochondrial Rhodoquinol-Fumarate Reductase From Ascaris Suum Using The Docking Method, *Jurnal Farmasi Sains dan Praktis* 5 (2), 106-114.

- Novian DR., dan Winarso A. (2019). Studi in silico potensi anthelmintik rambusa (*Passiflora foetida*) sebagai inhibitor produksi ATP pada *Ascaris suum*. *ARSHI Veterinary Letters* 3 (4), 79-80.
- Protein Data Bank. (2020). RCSB PDB: Homepage.
- Pubchem. (2020). <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>. (Diakses pada September 2020)
- Russell, B., Moss, C., Rigg, A., & Van Hemelrijck, M. (2020). COVID-19 and treatment with NSAIDs and corticosteroids: Should we be limiting their use in the clinical setting? *Ecancermedalscience*. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2020.1023>
- Samuel, S., Nguyen, T., & Choi, H. A. (2017). Pharmacologic Characteristics of Corticosteroids. *Journal of Neurocritical Care*. <https://doi.org/10.18700/jnc.170035>
- Supandi, Yeni, & Merdekawati, F. (2018). In silico study of pyrazolylaminoquinazoline toxicity by lazar, protox, and admet predictor. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2018.8.918>
- Wan, Y., Shang, J., Graham, R., Baric, R. S., & Li, F. (2020). Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: An analysis based on decade-long structural studies of SARS. *Journal of Virology*, 94(7), 1–9. <https://doi.org/10.1128/jvi.00127-20>
- Wang, C., Horby, P. W., Hayden, F. G., & Gao, G. F. (2020). A novel coronavirus outbreak of global health concern. *The Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30185-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30185-9)
- Wong, M. C., Cregeen, S. J. J., Ajami, N. J., & Petrosino, J. F. (2020). Evidence of recombination in coronaviruses implicating pangolin origins of nCoV-2019. *BioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.02.07.939207>
- Yang, Z., Lasker, K., Schneidman-Duhovny, D., Webb, B., Huang, C. C., Pettersen, E. F., ... Ferrin, T. E. (2012). UCSF Chimera, MODELLER, and IMP: An integrated modeling system. *Journal of Structural Biology*. <https://doi.org/10.1016/j.jsb.2011.09.006>
- Zhang, H., Penninger, J. M., Li, Y., Zhong, N., & Slutsky, A. S. (2020). Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Medicine*, 46(4), 586–590. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05985-9>