

Kandungan Kimia dan Potensi Bawang Merah (*Allium cepa* L.) sebagai Inhibitor SARS-CoV-2

Ancilla Yovita Devi Setiawan, Rosari Indahni Putri, Friska Dwi Indayani, Ni Made Santi Widiasih, Novita Anastasia, Dewi Setyaningsih, Florentinus Dika Octa Riswanto*

Fakultas Farmasi, Universitas Sanata Dharma, Kampus III Paingan Maguwoharjo, Depok, Sleman, Yogyakarta, 55282, Indonesia

*Corresponding author: Florentinus Dika Octa Riswanto | Email: dikaocta@usd.ac.id

Received: 10 Desember 2021; Revised: 18 Desember 2021; Accepted: 19 Desember 2021; Published: 28 Desember 2021

Abstract: SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2) is a new type of coronavirus that was discovered in Wuhan in December 2019. This virus is the cause of COVID-19, which is still a global pandemic until now. In onion (*Allium cepa* L.) there are several secondary metabolites including flavonoids. Three flavonoid classes are mainly found in onion are quercetin, anthocyanins and kaempferol. This compound has demonstrated the inhibitory potential associated with COVID-19. Furthermore, in this study, it was known the potential of onions as an inhibitor of 3CLPro SARS-CoV-2 by the flavonoid compounds present in onion. The literature search method was obtained from Pubchem, Elsevier, Science Direct, and Google Scholar using the keywords "Quercetin", "Anthocyanin", "Kaempferol", "*Allium cepa* L." and "SARS-CoV-2". The selected literature is literature with a maximum publishing range of the last 10 years. Quercetin showed antiviral properties of SARS-CoV-2 with inhibition of 3CLpro, ACE2 and PLpro while anthocyanins and kaempferol also showed inhibition of PLpro SARS-CoV-2. Quercetin, kaempferol, anthocyanins can be used as promising candidates for the development of drugs to treat infections caused by SARS-CoV-2.

Keywords: *Allium cepa*; anthocyanin; kaempferol; SARS-CoV-2; quercetin

1. PENDAHULUAN

Pada Desember 2019, masyarakat dunia digemparkan dengan adanya wabah yang mirip dengan pneumonia di Wuhan, Hubei, Cina. Saat itu WHO (*World Health Organization*) belum memberikan informasi lebih lanjut [1]. Sebuah investigasi menunjukkan bahwa persebaran wabah tersebut berpusat di salah satu pasar yang berlokasi di Wuhan [2]. Hingga akhirnya pada awal tahun 2020 WHO menyebut penyakit tersebut sebagai COVID-19 (*Coronavirus disease 2019*) dan disebabkan oleh SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus-2*) [3,4]. Penyakit ini telah menjadi pandemi global yang mengkhawatirkan dengan jumlah kasus terkonfirmasi sebanyak 244 juta dengan total kematian lebih dari 4.9 juta [5]. Gambaran klinis pada COVID-19 cukup bervariasi, mulai dari keadaan tanpa gejala hingga sindrom gangguan pernapasan akut dan disfungsi multiorgan (Huang et al., 2020). Gejala umumnya berupa demam, batuk kering, sakit tenggorokan, dan sesak nafas hingga membutuhkan bantuan ventilator [7].

Virus SARS-CoV-2 berasal dari keluarga *Coronaviridae* [8]. Virus yang merupakan *positive-sense single-stranded RNA* ini memiliki beberapa *open reading frames* (ORFs) [9]. ORF1a dan 1ab menghasilkan dua prekursor poli protein replikasi besar (450 kDa untuk ORF1a; 750 kDa untuk ORF1ab) yang pada pembelahan proteolitik menghasilkan 16 protein non-struktural (NSP) 1–16 [10].

ORF lain mengkodekan 4 protein struktural utama SARS-CoV-2 yaitu *protein spike* (S), membran (M), *envelope* (E) dan nukleokapsid (N), serta protein aksesori [11]. Pemrosesan prekursor poliprotein bergantung pada dua *protease* virus, NSP, dan NSP5. Domain *papain-like protease* (PLpro) dari NSP3 bertanggung jawab atas pembelahan proteolitik nsp 1-4. Protein NSP5 atau *3-Chymotrypsin-like protease* (3CLpro), bertanggung jawab atas pemrosesan situs pembelahan lain yang menghasilkan NSP 5-16. NSP4 secara unik dibelah oleh NSP3 pada N-terminus dan NSP5 pada C-terminus [12].

Protein non-struktural (Nsps) dan protein fungsional berperan penting dalam replikasi virus dan infeksi inang dengan menginduksi transkripsi dan translasi RNA virus. Beberapa protein pada SARS-CoV-2 yang dapat menjadi target obat untuk pengobatan COVID-19 ialah *3-chymotrypsin-like protease* (3CLpro), *RNA-dependent RNA polymerase* (RdRp), *papain-like protease* (PLpro), dan *helicase* [13]. Selain itu, protein struktural berupa *Spike*, *Envelope*, *Nucleocapsid*, and *Membrane Proteins* juga dapat dijadikan sebagai target antivirus SARS-CoV-2. Protein *spike* (S) merupakan penginduksi utama respons imun inang. Fusi membran dan aktivasi masuknya virus memerlukan pembelahan di persimpangan S1-S2. Hal tersebut mengakibatkan antibodi monoklonal yang menargetkan subunit S1 dan inhibitor fusi yang menargetkan subunit S2 mungkin merupakan agen terapi yang efektif untuk mengobati infeksi COVID-19 [14]. Pada dasarnya protein envelope (E) memiliki fungsi biologis vital untuk integritas struktural coronavirus dan virulensi inang [15]. Pada N protein N-terminal domain (NTD) memiliki aturan penting dalam pengikatan RNA, sedangkan fungsi utama dari C-terminal domain (CTD) adalah dimerisasi [16]. Di sisi lain, fungsi utama protein membran (M) adalah mempertahankan bentuk selubung virus saat berinteraksi dengan protein *coronavirus* lain, menggabungkan kompleks Golgi menjadi virion baru, dan menstabilkan protein N [16–18]. Hingga saat ini, belum ada senyawa yang spesifik dinyatakan dapat menyembuhkan COVID-19 namun protein E, N, dan M berpotensi menjadi target pengembangan obat untuk COVID-19.

Sebagai negara dengan keanekaragaman hayati yang tinggi, Indonesia memiliki banyak tanaman obat yang berpotensi untuk dikembangkan [19]. Salah satu yang berpotensi untuk dikembangkan adalah bawang merah (*Allium cepa* L.). Bawang merah termasuk dalam tanaman hortikultura dan cukup banyak digunakan dalam dunia kuliner sebagai bumbu masakan, sayuran, maupun produk olahan seperti bawang goreng [20]. Saat ini sudah banyak penelitian tentang pemanfaatan bawang merah sebagai tanaman obat seperti pemanfaatan ekstrak umbi untuk anti kanker, anti mikroba, dan anti inflamasi [21]. Asupan bawang putih dan bawang merah dapat menawarkan perlindungan terhadap perkembangan kanker, dan karena pemanfaatannya sebagai agen terapeutik tampaknya sangat aman [22]. Bawang merah mengandung berbagai metabolit sekunder seperti flavonoid, tanin, saponin, minyak atsiri, *kaempferol*, flavonglikosida, floroglusin, dihidroaliin, sikloaliin, metiallin, *quercetin*, polifenol, dan juga ditemukan sulfur pada bagian umbinya [23]. Tujuan dari *review* ini adalah memberikan informasi tentang kandungan senyawa kimia dan potensi bawang merah (*Allium cepa* L.) sebagai inhibitor SARS-CoV-2. Beberapa studi literatur terkait metode analisis fitokimia berikut senyawa yang teridentifikasi juga ditampilkan untuk membuat *review* ini semakin komprehensif.

2. METODE

Literatur yang digunakan diselidiki, diidentifikasi dan dikumpulkan dari berbagai sumber seperti Pubchem, Elsevier, Science Direct, dan Google Scholar. Kata kunci yang digunakan selama pencarian literatur terdiri dari "Quercetin", "Antosianin", "Kaempferol", "Allium cepa L.", dan

“SARS-CoV-2”. Pencarian literatur dilakukan selama dua bulan, mulai dari bulan September hingga bulan Oktober 2021. Data terkait banyaknya kasus terkonfirmasi dan total kematian akibat SARS-CoV-2 didapatkan dari laman web *World Health Organization*. Referensi pendukung seperti jurnal artikel, prosiding, dan buku yang digunakan memiliki rentang penerbitan maksimal 10 tahun terakhir. Berdasarkan pencarian yang telah dilakukan, total sebanyak 51 literatur yang digunakan dari yang dikumpulkan lalu dibuat dalam ringkasan berupa *narrative review*.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

3.1. Kandungan Kimia dalam *Allium cepa* L.

Bawang merah kaya akan berbagai fitokimia dengan fungsional yang bermanfaat, termasuk senyawa organosulfur, senyawa fenolik, polisakarida, dan saponin. Senyawa bioaktif utama bawang merah adalah senyawa yang mengandung sulfur, seperti *onion A* dan sistein sulfoksida, serta senyawa fenolik, seperti rutin, *quercetin*, dan glikosida *quercetin*. Kandungan senyawa bioaktif antar varietas bawang merah berbeda. Bawang merah memiliki kandungan antosianin dan flavonoid tertinggi, diikuti oleh bawang kuning, tetapi bawang putih mengandung jumlah terendah. Selain itu, senyawa utama bervariasi di berbagai lapisan bawang. *Quercetin* merupakan senyawa utama pada kulit bawang merah, sedangkan *quercetin-4-glucoside* merupakan senyawa utama pada umbinya [24]. Struktur masing-masing kandungan ditampilkan pada Gambar 1, sedangkan daftar publikasi terkait dicantumkan pada Tabel 1.

Tabel 1. Daftar Publikasi Terkait Kandungan *Allium cepa* L.

No	Referensi	Hasil
1	Fredotović et al., 2017	Berdasarkan hasil analisis HPLC flavonol dan antosianin, didapatkan kuantifikasi Flavonol yang terdiri dari <i>Quercetin 3,4'-diglucoside</i> , <i>Quercetin 4'-monoglucoside</i> , <i>Myricetin</i> , <i>Quercetin aglycone</i> dan <i>Isorhamnetin</i> . Kemudian didapatkan kuantifikasi antosianin yang terdiri dari <i>Peonidin 3'-glucoside</i> , <i>Petunidin 3'-glucoside acetate</i> , <i>Delphinidin 3'-glucoside</i> , dan <i>Malvidin 3'glucoside</i> .
2	Metrani et al., 2020	Berdasarkan hasil identifikasi flavonoid dan antosianin pada bawang merah secara LC-ESI-QTOF-MS menggunakan mode ionisasi positif didapatkan kandungan fitokimia dari <i>Allium cepa</i> L. yaitu Flavonoid yang terdiri dari <i>Quercetin-3,7,4'-triglucoside</i> , <i>Quercetin-7,4'-diglucoside</i> , <i>Quercetin-3,4'-diglucoside</i> , <i>Isorhamnetin-3,4'-diglucoside</i> , <i>Quercetin-3-glucoside</i> , <i>Quercetin-4'-glucoside</i> , <i>Isorhamnetin-4'-glucoside</i> , dan <i>Quercetin</i> . Kemudian Antosianin yang terdiri dari <i>Cyanidin-3-glucoside</i> , <i>Cyanidin-3-laminaribioside</i> , <i>Delphinidin-3,5-diglucoside</i> , <i>Cyanidin-3-(6''-malonoylglucoside)</i> , <i>Cyanidin-3-(6''-malonoyl-laminaribioside)</i> , <i>Peonidin-3-malonoylglucoside</i> , <i>Cyanidin-3(malonoyl)-(acetyl)-glucoside</i> .
3	Marrelli et al., 2019	Senyawa fitokimia bawang merah terutama yang berkaitan dengan efek menguntungkan dalam pengobatan obesitas yaitu <i>Quercetin</i> , <i>cycloalliin</i> , <i>S-methyl-L-cysteine</i> , <i>S-propyl-L-cysteine sulfoxide</i> , <i>dimethyl trisulfide</i> , <i>S-</i>

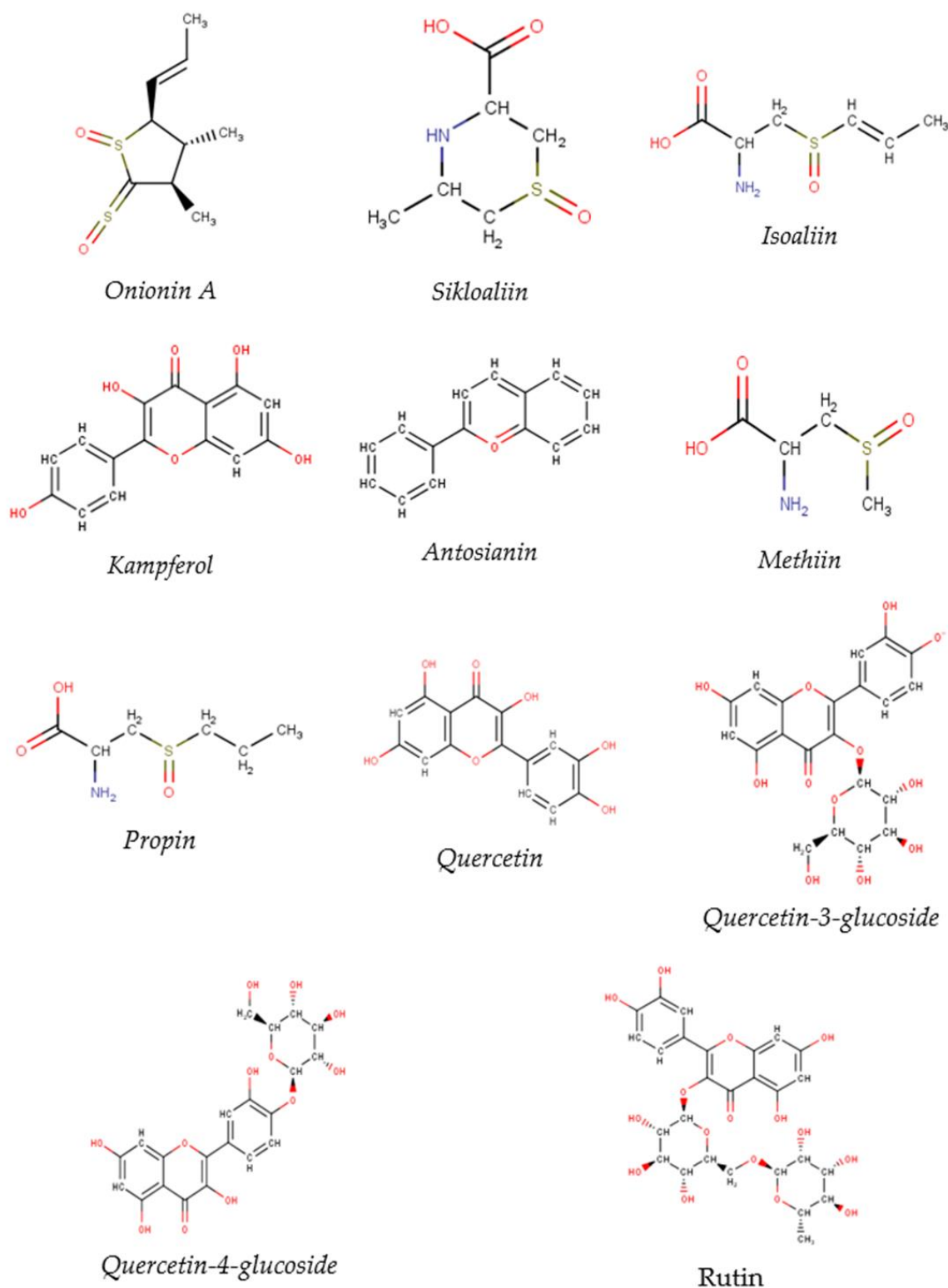
-
- methyl-L-cysteine sulfoxide, N-acetylcysteine, alliuocide.*
- 4 Ladeska et al., 2020 Berdasarkan hasil skrining fitokimia didapatkan kandungan kimia dari peneliti *Allium cepa* yaitu alkaloid, flavonoid, saponin, tanin, fenol, dan steroid/triterpenoid.
 - 5 Gazuwa et al., 2013 Hasil penelitian menemukan terdapat beberapa senyawa fitokimia di dalam *Allium cepa* L. yaitu alkaloid, *cardiac glycosides*, flavonoid, terpena dan steroid.
 - 6 Boukeria et al., 2016 Berdasarkan hasil analisis fitokimia menunjukkan adanya alkaloid tanin, flavonoid, sterol dan triterpenoid, hadir dalam varietas bawang merah.
 - 7 Shobha et al., 2019 Hasil penyelidikan fitokimia dari *Allium cepa* terdapat senyawa fenol, saponin, flavonoid, tanin dan karbohidrat seragam hadir di semua ekstrak; ekstraksi etil asetat dan etanol mengandung alkaloid; heksana dan etanol menunjukkan glikosida; dan steroid hanya ada dalam etanol.
 - 8 Liguori et al., 2017 Berdasarkan hasil penelitian didapatkan komponen senyawa phenol dari *Allium cepa* L yaitu *gallic acid, ferulic acid, quercetin, kaempferol*, dan *chlorogenic acid*.
 - 9 Syahrina et al., 2020 Hasil skrining fitokimia ekstrak etanol kulit bawang merah menemukan kandungan senyawa fitokimia yang terdapat di dalam *Allium cepa* L. yaitu alkaloid, flavonoid, saponin, tanin, steroid/triterpenoid.
 - 10 Irozuru et al., 2021 Konstituen fitokimia A. cepa, yang dianalisis secara kualitatif kaya akan senyawa fitokimia berikut yaitu flavonoid, tanin, saponin, glikosida jantung, terpena, steroid, dan phlobatannin, dan alkaloid.
 - 11 Galavi et al., 2021 Penelitian ini menemukan bahwa *Allium cepa* L. memiliki kandungan flavonoid dan alkenil sistein sulfoksida. *Quercetin* dan *kaempferol* sebagai kandungan utama dari flavonoid yang memiliki fungsi sebagai antioksidan.
 - 12 Sofihidayati et al., 2021 Pada penelitian ini dilakukan pengujian fitokimia untuk mengetahui senyawa-senyawa yang terkandung pada ekstrak kulit bawang merah. Berdasarkan hasil uji fitokimia didapatkan kandungan senyawa alkaloid, flavonoid, tanin dan saponin.
 - 13 Ren et al., 2020 Hasil pengujian pada umbi bawang merah menemukan kandungan antosianin, seperti *cyanidin-3-glucoside, cyanidin-3-diglucoside* dan *peonidin-3-glucoside*. Selain itu, juga terdapat flavonol seperti *quercetin, kaempferol, kaempferol-4-glucoside* dll juga telah ditemukan.
-

-
- | | | |
|----|----------------------|---|
| 14 | Hasibuan et al, 2020 | Berdasarkan hasil skrining fitokimia ekstrak umbi bawang merah (<i>Allium cepa</i> L) yang dilakukan pada penelitian ini menunjukkan adanya kandungan senyawa flavonoid, saponin, tanin, alkaloid, dan steroid/triterpenoid. |
|----|----------------------|---|
-

Berdasarkan hasil telaah literatur yang dilakukan, menunjukkan bahwa pada bawang merah (*Allium cepa* L.) terdapat kandungan flavonoid berupa *quercetin*, antosianin dan *kaempferol*. Kandungan flavonoid tersebut terdiri dari *quercetin-3-glucoside*, *quercetin-4'-glucoside*, *quercetin 3,4'-diglucoside*, *quercetin-7,4'-diglucoside*, *quercetin-3,7,4'-triglucoside*, *myricetin*, *quercetin aglycone*, *isorhamnetin-4'-glucoside*, *isorhamnetin-3,4'-diglucoside*, dan *isorhamnetin* [25,26]. Sedangkan untuk kandungan antosianinnya terdiri dari *cyanidin-3-glucoside*, *cyanidin-3-laminaribioside*, *cyanidin-3-(6''-malonoylglucoside)*, *cyanidin-3-(6''-malonoyl-laminaribioside)*, *cyanidin-3(malonoyl)-(acetyl)-glucoside*, *delphinidin 3'-glucoside*, *delphinidin-3,5-diglucoside*, *peonidin 3'-glucoside*, *peonidin-3-malonoylglucoside*, *petunidin 3'-glucoside acetate*, *maloidin 3'glucoside* dan *kaempferol*. Selain flavonoid dan antosianin, bawang merah juga memiliki kandungan lainnya seperti alkaloid, sistein, *cycloalliin*, saponin, tanin, fenol, steroid, triterpenoid, *cardiac glycosides* seperti yang dijelaskan pada literatur [27–36]. Pada *Allium cepa* L. juga terdapat kandungan *kaempferol* [33,35,37].

3.2. Potensi Antiviral

Berdasarkan pencarian literatur menggunakan kata kunci yang telah ditetapkan, dan dilakukan seleksi lalu didapatkan sebanyak 15 literatur yang disajikan dalam Tabel 2. Setelah dilakukan pencarian, diketahui bahwa *quercetin* dan antosianin memiliki potensi sebagai inhibitor pada SARS-CoV-2 COVID-19. Mekanisme penghambatan *quercetin* terhadap SARS-COV-2 adalah melalui inhibisi pada 3CLpro, ACE2 dan pada PLpro [6,38–44]. Pada uji *in silico* ditemukan adanya penghambatan pada 3CLpro yang merupakan protein reseptor penting pada SARS-CoV-2 3CL (3CLpro), dapat mengakibatkan terganggunya siklus hidup SARS-CoV-2 melalui penghambatan endositosis. Salah satu senyawa yang berperan ialah *Quercetin-3-O-β-galactoside* dimana memiliki daya inhibisi melalui gugus hidroksil pada 3CLPro dengan IC₅₀ 42.79±4.95 μM pada uji *in vitro*. Selain itu, juga mampu memblok masuknya virus ke dalam sel Vero E6 dan sitotoksitas yang rendah. Kemudian aktivitas penghambatan antosianin yaitu senyawa delphinidin-3,5-diglucoside yang terdapat pada bawang merah melalui inhibisi pada 3CLpro SARS-CoV-2 sehingga mengganggu replikasi dan transkripsi virus [45]. Kandungan *kaempferol* yang dapat berperan sebagai inhibitor 3CLpro yang dinyatakan dengan *binding affinity* melalui *molecular docking* [46–49]. Efektivitas *kaempferol* dalam penghambatan 3CLpro ditunjukkan dengan persen penghambatan sebesar 88.33 ± 12.58, 93.33 ± 5.77 dan 40.00 ± 34.64 pada konsentrasi 125.00 μM, 62.50 μM dan 31.25 μM.



Gambar 1. Kandungan Kimia Utama dalam *Allium cepa* L. (Zhao et al., 2021)

Tabel 2. Publikasi Terkait Potensi Antivirus Quercetin dan Antosianin sebagai Inhibitor SARS-CoV-2

No	Referensi	Hasil
1	Gu et al., 2021	Hasil penelitian menemukan adanya interaksi antara <i>Quercetin</i> dan 3CLpro. <i>Quercetin</i> dapat berikatan ke situs aktif 3CLpro dan membentuk 4 jenis ikatan dengan asam amino ASN ⁷² , ALA ⁷⁰ , LYS ⁹⁷ dan GLY ¹⁵ . Kemudian, ditemukan bahwa <i>quercetin</i> mampu mengikat dengan situs aktif ACE-2 dengan membentuk ikatan hidrogen konvensional dan interaksi Pi-Alkil dengan asam amino TRP ⁶⁹ , LEU ³⁹¹ , LEU ⁷³ dan ALA ⁹⁹
2	Abian et al., 2020	Dari sekitar 150 senyawa, produk alami <i>quercetin</i> diidentifikasi sebagai penghambat SARS-CoV-2 3CLpro (Ki ~ 7 M) yang cukup kuat. <i>Key residue</i> ialah Met ¹⁶⁵ yang dapat membentuk ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik dengan <i>quercetin</i> . Ikatan hidrogen tambahan dapat dibentuk dengan dua residu Ser ¹⁴⁴ dan Asn ¹⁴² . Kontribusi energi juga karena interaksi hidrofobik tambahan dengan Met ⁴⁹ , Phe ¹⁴⁰ dan Leu ¹⁴¹ , dan interaksi elektrostatik yang terbentuk dengan residu polar His ¹⁶⁴ dan residu bermuatan Glu ¹⁶⁶ .
3	Fakhar et al., 2021	Skrining virtual ligan berdasarkan lima deskriptor farmakofor yang dihasilkan dilakukan untuk 3435 turunan antosianin yaitu senyawa Delphinidin-3,5-diglucoside sebagai agen antivirus potensial yang diambil dari PubChem. Hasil menunjukkan enam senyawa alami turunan antosianin terbaik dengan nilai energi ikat 77,04 kkal/mol dan 68,40 kkal/mol pada 3CLpro.
4	Pan et al., 2020	<i>Quercetin</i> menunjukkan afinitas yang jauh lebih tinggi terhadap ACE2 dengan KD pada 4,83x10 ⁻⁶ M dan domain RBD protein S dengan nilai KD 2,41x10 ⁻⁸ M dan hampir menggagalkan pengikatan virus ke reseptor ACE2. Analisis <i>molecular docking</i> mengungkapkan bahwa <i>quercetin</i> dapat membentuk ikatan hidrogen dengan residu K462, E465 dan R466 dari domain SARS-CoV-2 RBD untuk membuat kompleks yang stabil. Interaksi antara ACE2 dan virus sangat bergantung pada residu Tyr453 dan Gln474 dari RBD, yang hanya beberapa residu dari kantong pengikat <i>quercetin</i> pada RBD. Hasil ini mendukung pandangan bahwa perubahan konformasi residu RBD ini pada pengikatan <i>quercetin</i> memainkan peran penting dalam mengganggu pengikatan protein S dengan ACE2.
5	Huang et al., 2020	Hasil <i>docking</i> menunjukkan bahwa <i>quercetin</i> berikatan dengan baik ke masing-masing target, dengan energi ikat sebesar -5,6 kkal/mol ke 3CLpro. Peneliti juga menemukan bahwa <i>quercetin</i> berikatan

- lebih baik dengan protein *Spike*, ACE2, RdRp dan PLpro. Hal tersebut menunjukkan potensi yang baik terhadap SARS-CoV-2.
- 6 Zhan et al., 2021 Studi *in vitro* menunjukkan *quercetin* yang merupakan flavonoid ini memiliki afinitas pengikatan yang tinggi terhadap ACE2 dan dapat menghambat masuknya virus melalui mekanisme penghambatan pelekatan protein *spike* dengan reseptor. Aktivitas *quercetin* mengikat ACE2 dilakukan dengan teknologi SPR dengan nilai KD sebesar $(5,92 \pm 0,92)$ M.
- 7 Adegbola et al., 2021 Sebanyak 47 senyawa melalui proses *docking* terhadap SARS-CoV-2 PLpro. Semua senyawa yang digunakan telah teridentifikasi dalam *Allium cepa*, *Azadirachta indica* atau *Xylopi aethiopica*. *Quercetin 3-glucoside*, *quercetin 7,4-diglucoside*, *kaempferol-3-O-rutinside*, *quercetin 3,7,4-triglucoside*, *quercetin*, *quercetin 3,4-diglucoside*, *isorhamnetin 4-glucoside*, *isorhamnetin 3,4- diglucoside*, *quercetin-4-glukoside*. Rutin, luteolin, isorhamnetin, apigenin merupakan isolat *Allium cepa* sedangkan *azadironic acid*, *meliacinin*, *nimbionone*, *nimbanal*, *azadirachtin*, *regorafenib* merupakan isolat *Azadirachta indica*. Hanya *cubebene* yang merupakan isolat dari *Xylopi aethiopica*. Hasil *docking* menunjukkan isolat dari *Allium cepa* memiliki daya hambat lebih kuat terhadap PLpro.
- 8 Khan et al., 2021 Studi *in silico* dan *in vitro* menunjukkan bahwa *kaempferol* berpotensi menjadi inhibitor SARs-CoV-2 dengan *main protease* adalah 3CLPro sehingga mampu melindungi sel dari SARs-CoV-2. Total *enery binding kaempferol* pada konformasi 1, 2 dan 3 ialah 25,67 kkal/mol, 26,81 kkal/mol dan 17,21 kkal/mol. Hasil *in vitro* pada konsentrasi *kaempferol* sebanyak 125.00 μ M , 62.50 μ M dan 31.25 μ M menunjukkan persen penghambatan sebesar 88.33 ± 12.58 , 93.33 ± 5.77 dan 40.00 ± 34.64 .
- 9 Jo et al., 2020 *Kaempferol* sebagai senyawa flavonoid dapat menghambat aktivitas proteolitik dari SARS-CoV 3CLpro. Model pengikatan *kaempferol* akan menunjukkan *binding affinity* dengan ikatan hidrogen, hal tersebut menyebabkan fenil dari *kaempferol* akan menempati Glu¹⁶⁶ dari SARS-CoV.
- 10 Huang et al., 2020 Dengan menggunakan *molecule docking* dan analisis *network pharmacology* dapat ditunjukkan bahwa *kaempferol* memiliki potensi sebagai inhibitor 3CLpro yang dapat menghambat replikasi SARS-CoV-2.
- 11 Cherrak et al., 2020 *Kaempferol* dapat berperan menghambat aktivitas proteolitik dari hidrolase SARS-CoV 3CL. Berdasarkan uji potensi inhibitor SARS-

-
- CoV-2 Mpro dengan *molecular docking* dan *molecular dynamics*, *kaempferol* (3-Rhamnose) memiliki ikatan afinitas yang tinggi dengan sisi aktif dari Mpro.
- 12 Babaeekhou et al., 2021 Berdasarkan penelitian ini, *kaempferol* dapat menghambat 3CLpro dari SARS-CoV-2 dengan *binding affinity* -6,01 kcal/mol.
- 13 Derosa et al., 2021 *Quercetin* memiliki daya hambat 3CLpro dan PLpro yang signifikan dengan energi *docking binding* masing-masing yaitu 6,25 dan 4,62 kkal/mol.
- 14 Agrawal et al., 2020 *Quercetin-3-O-β-galactoside* memiliki daya inhibisi pada 3CLPro dengan IC_{50} 42.79 ± 4.95 μ M dengan catatan yaitu proses penghambatannya bergantung pada gugus hidroksil dari *quercetin* tersebut. *Quercetin* juga mampu memblokir masuknya virus ke dalam sel Vero E6 dengan EC_{50} 83,4 M dan sitotoksisitas yang rendah.
- 15 Di Pierro et al., 2021 Pemberian suplementasi *quercetin* pada tikus yang terinfeksi virus influenza secara signifikan mengurangi tingkat keduanya radikal superoksida dan produk peroksidasi lipid, menunjukkan bahwa *quercetin* mungkin berguna sebagai terapi anti-virus untuk mengurangi efek sitopatologis dari infeksi virus yang menyerang saluran pernafasan, seperti SARS-CoV-2.
-

Selain itu, *quercetin* menunjukkan penghambatan pada ACE2 melalui studi *in silico* dan *in vitro* yang dapat mencegah terjadinya invasi virus ke inang. Hal ini diakibatkan proses invasi SARS-CoV-2 bergantung pada protein *Spike* di permukaan untuk masuk ke sel inang dengan mengikat reseptor *Angiotensin-converting enzyme-2* (ACE2) pada permukaan sel inang. *Quercetin* khususnya senyawa *quercetin-3-O-glycoside* (*rutin*) dapat menghambat PLpro melalui uji *in silico* yang ditunjukkan dengan *energy binding* yang negatif sehingga dikatakan dapat menghambat replikasi SARS-CoV-2. Hal ini dikarenakan PLpro berperan untuk mengenali motif tetra peptida yang ditemukan di antara protein nsp1 dan nsp2, nsp 2 dan nsp 3, dan nsp 3 dan nsp 4 yang penting untuk replikasi virus.

3. KESIMPULAN

Bawang merah merupakan tanaman hortikultura yang berpotensi dikembangkan menjadi tanaman obat. Berdasarkan uraian-uraian yang telah disampaikan, bawang merah (*Allium cepa* L.) memiliki potensi yang sangat besar untuk dikembangkan sebagai inhibitor virus SARS-COV-2 berdasarkan kandungan senyawa flavonoid yang dimilikinya yaitu *quercetin*, antosianin dan *kaempferol* yang bekerja dengan menginhibisi 3CLpro, ACE2 dan PLpro pada SARS-COV-2.

Hal tersebut masih perlu dibuktikan lebih lanjut melalui pengujian secara *in vitro* maupun uji klinis dengan tujuan untuk memastikan efektivitas dan keamanannya sebagai inhibitor SARS-COV-2. Semoga uraian ini dapat bermanfaat bagi banyak pihak, terutama untuk pengembangan obat dari bahan alam.

Pendanaan: -

Ucapan terima kasih: Penulis mengucapkan terima kasih kepada Fakultas Farmasi Sanata Dharma yang telah menyediakan berbagai kebutuhan selama studi literatur dan akses informasi hingga artikel ini dapat disusun. Terima kasih penulis ucapkan juga kepada apt. Ipang Djunarko, M.Sc. dan apt. Leonardo Susanto Utomo, M.M yang memberikan pendampingan selama penulisan artikel ilmiah khususnya melalui mata kuliah *Pharmaceutical Dosage Form* pada semester Gasal 2021/2022.

Konflik kepentingan: Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan (*conflict of interest*).

Referensi

1. Wang, M.Y.; Zhao, R.; Gao, L.J.; Gao, X.F.; Wang, D.P.; Cao, J.M. SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* **2020**, *10*, 1–17.
2. Wu, F.; Zhao, S.; Yu, B.; Chen, Y.M.; Wang, W.; Song, Z.G.; Hu, Y.; Tao, Z.W.; Tian, J.H.; Pei, Y.Y.; dkk. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* **2020**, *579*, 265–269.
3. Yesudhas, D.; Srivastava, A.; Gromiha, M.M. COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics. *Infection* **2021**, *49*, 199–213.
4. Chen, N.; Zhou, M.; Dong, X.; Qu, J.; Gong, F.; Han, Y.; Qiu, Y.; Wang, J.; Liu, Y.; Wei, Y.; dkk. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* **2020**, *395*, 507–513, doi:10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
5. WHO WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard Tersedia pada: <https://covid19.who.int/> (diakses Nov 17, 2021).
6. Huang, Y.; Yang, C.; Xu, X.; Xu, W.; Liu, S. Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antivirus drug development for COVID-19. *Acta Pharmacol. Sin.* **2020**, *41*, 1141–1149.
7. Tsai, P.H.; Lai, W.Y.; Lin, Y.Y.; Luo, Y.H.; Lin, Y.T.; Chen, H.K.; Chen, Y.M.; Lai, Y.C.; Kuo, L.C.; Chen, S.D.; dkk. Clinical manifestation and disease progression in COVID-19 infection. *J. Chinese Med. Assoc.* **2021**, *84*, 3–8.
8. Hu, B.; Guo, H.; Zhou, P.; Shi, Z.-L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat. Rev. Microbiol.* **2021**, *19*, 141–154, doi:10.1038/s41579-020-00459-7.
9. V'kovski, P.; Kratzel, A.; Steiner, S.; Stalder, H.; Thiel, V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat. Rev. Microbiol.* **2021**, *19*, 155–170.
10. Finkel, Y.; Mizrahi, O.; Nachshon, A.; Weingarten-Gabbay, S.; Morgenstern, D.; Yahalom-Ronen, Y.; Tamir, H.; Achdout, H.; Stein, D.; Israeli, O.; dkk. The coding capacity of SARS-CoV-2. *Nature* **2021**, *589*, 125–130, doi:10.1038/s41586-020-2739-1.
11. Chan, J.F.W.; Kok, K.H.; Zhu, Z.; Chu, H.; To, K.K.W.; Yuan, S.; Yuen, K.Y. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg. Microbes Infect.* **2020**, *9*, 221–236.
12. Qiu, Y.; Xu, K. Functional studies of the coronavirus nonstructural proteins. *STEMedicine* **2020**, *1*, e39, doi:10.37175/stemedicine.v1i2.39.
13. Wondmkun, Y.T.; Mohammed, O.A. A review on novel drug targets and future directions for COVID-19 treatment. *Biol. Targets Ther.* **2020**, *14*, 77–82, doi:10.2147/BTT.S266487.
14. Wrapp, D.; Wang, N.; Corbett, K.S.; Goldsmith, J.A.; Hsieh, C.-L.; Abiona, O.; Graham, B.S.; McLellan, J.S. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science (80-.)*. **2020**, *367*, 1260–1263.
15. Venkatagopalan, P.; Daskalova, S.M.; Lopez, L.A.; Dolezal, K.A.; Hogue, B.G. Coronavirus envelope (E)

- protein remains at the site of assembly. *Virology* **2015**, *478*, 75–85, doi:10.1016/j.virol.2015.02.005.
16. Chang, C.K.; Lo, S.C.; Wang, Y.S.; Hou, M.H. Recent insights into the development of therapeutics against coronavirus diseases by targeting N protein. *Drug Discov. Today* **2016**, *21*, 562–572.
 17. McBride, R.; van Zyl, M.; Fielding, B.C. The coronavirus nucleocapsid is a multifunctional protein. *Viruses* **2014**, *6*, 2991–3018.
 18. Schoeman, D.; Fielding, B.C. Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virol. J.* **2019**, *16*, 69, doi:10.1186/s12985-019-1182-0.
 19. von Rintelen, K.; Arida, E.; Häuser, C. A review of biodiversity-related issues and challenges in megadiverse Indonesia and other Southeast Asian countries. *Res. Ideas Outcomes* **2017**, *3*, e20860.
 20. Sari, V.; Miiftahudin; Sobir Keragaman Genetik Bawang Merah (*Allium cepa* L .) Berdasarkan Marka Morfologi dan ISSR. *J. agron* **2017**, *45*, 175–181.
 21. Juliadi, D.; Agustini, N.P.D. Ekstrak Kuersetin Kulit Umbi Bawang Merah (*Allium Cepa* L.) Kintamani Sebagai Krim Antiinflamasi Pada Mencit Putih Jantan Mus Musculus Dengan Metode Hot Plate. *J. Ilm. Medicam.* **2019**, *5*, 97–104.
 22. Suleria, H.A.R.; Butt, M.S.; Anjum, F.M.; Saeed, F.; Khalid, N. Onion: Nature Protection Against Physiological Threats. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* **2015**, *55*, 50–66.
 23. Farag, M.A.; Ali, S.E.; Hodaya, R.H.; El-Seedi, H.R.; Sultani, H.N.; Laub, A.; Eissa, T.F.; Abou-Zaid, F.O.F.; Wessjohann, L.A. Phytochemical profiles and antimicrobial activities of *Allium cepa* red cv. and *A. sativum* subjected to different drying methods: A comparative MS-based metabolomics. *Molecules* **2017**, *22*.
 24. Zhao, X.X.; Lin, F.J.; Li, H.; Li, H. Bin; Wu, D.T.; Geng, F.; Ma, W.; Wang, Y.; Miao, B.H.; Gan, R.Y. Recent Advances in Bioactive Compounds, Health Functions, and Safety Concerns of Onion (*Allium cepa* L.). *Front. Nutr.* **2021**, *8*.
 25. Fredotović, Ž.; Šprung, M.; Soldo, B.; Ljubenković, I.; Budić-Leto, I.; Bilušić, T.; Cikeš-Čulić, V.; Puizina, J. Chemical composition and biological activity of *allium cepa* L. and *Allium × cornutum* (Clementi ex Visiani 1842) methanolic extracts. *Molecules* **2017**, *22*.
 26. Metrani, R.; Singh, J.; Acharya, P.K.; Jayaprakasha, G., & S. Patil, B.; Comparative Metabolomics Profiling of Polyphenols, Nutrients and Antioxidant Activities of Two Red Onion (*Allium cepa* L.) Cultivars. *Plants.* **2020**. *9*(9), 1077.
 27. Boukeria, S.; Kadi, K.; Kalleb, R.; Benbott, A.; Bendjedou, D.; Yahia, A. Phytochemical and physicochemical characterization of *Allium sativum* L. and *Allium cepa* L. Essential oils. *J. Mater. Environ. Sci.* **2016**, *7*, 2362–2368.
 28. Gazuwa, S.; Makanjuola, E.; Jaryum, K.; Kutshik, J.; Mafulul, S. The Phytochemical Composition of *Allium Cepa*/*Allium Sativum* and the Effects of Their Aqueous Extracts (Cooked and Raw Forms) on the Lipid Profile and other Hepatic Biochemical Parameters in Female Albino Wistar Rats. **2013**, *4*, 406–410.
 29. Irozuru, C.E.I.; Olugbodi, J.O.; Arunsi, U.O.; Ladeji, O. Phytochemical screening and evaluation of antioxidant capacities of *Allium cepa*, *Allium sativum*, and *Monodora myristica* using in vitro and in vivo models. *AROC Food Nutr.* **2021**, *1*, 41–52, doi:10.53858/aroconf01014152.
 30. Ladeska, V.; Rindita; Amyra, N.; Veranthy, T.D. Analisa Fisikokimia dan Aktivitas Antioksidan Umbi Bawang Bombay (*Allium cepa* L .) Physicochemical Analysis and Antioxidant Activity of Onion Bulbs (*Allium cepa* L .). *J. Jamu Indones.* **2020**, *5*, 56–67.
 31. Marrelli, M.; Amodeo, V.; Statti, G.; Conforti, F. Biological properties and bioactive components of allium

- cepa L.: Focus on potential benefits in the treatment of obesity and related comorbidities. *Molecules* **2019**, *24*.
32. Shobha, M.; Inala, R.; Kiranmayee, P.; Kutty, A.V.M. Original Article Qualitative and quantitative phytochemical analysis of *Allium cepa* L springs with a focus on its biological activity : A pilot study. *2019*, *9*, 34–41.
33. Syahrina, S.; Asfianti, V.; Gurning, K.; Iksen, I. Phytochemical Screening and Anti-Hyperuricemia Activity Test In Vivo of Ethanolic Extract of Shallot (*Allium cepa* L.) Skin. *Borneo J. Pharm.* **2020**, *3*, 146–151, doi:10.33084/bjop.v3i3.1365.
34. Hasibuan, A.S.; Edrianto, V. Sosialiasi Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Umbi Bawang Merah (*Allium cepa* L.). *J. Pengmas Kestra* **2021**, *1*, 80–84, doi:10.35451/jpk.v1i1.732.
35. Liguori, L.; Califano, R.; Albanese, D.; Raimo, F.; Crescitelli, A.; Di Matteo, M. Chemical composition and antioxidant properties of five white onion (*Allium cepa* L.) landraces. *J. Food Qual.* **2017**, *2017*, doi:10.1155/2017/6873651.
36. Sofihidayati, T. Penetapan Kadar Flavonoid Dan Aktivitas Antimikroba Ekstrak Etanol Kulit Bawang Merah (*Allium cepa* L.) terhadap *Staphylococcus aureus*. *FITOFARMAKA J. Ilm. Farm.* **2018**, *8*, 99–104.
37. Sanchez-Rangel, E.; Inzucchi, S.E. Metformin: clinical use in type 2 diabetes. *Diabetologia* **2017**, *60*, 1586–1593, doi:10.1007/s00125-017-4336-x.
38. Abian, O.; Ortega-Alarcon, D.; Jimenez-Alesanco, A.; Ceballos-Laita, L.; Vega, S.; Reyburn, H.T.; Rizzuti, B.; Velazquez-Campoy, A. Structural stability of SARS-CoV-2 3CLpro and identification of quercetin as an inhibitor by experimental screening. *Int. J. Biol. Macromol.* **2020**, *164*, 1693–1703, doi:10.1016/j.ijbiomac.2020.07.235.
39. Adegbola, P.I.; Semire, B.; Fadahunsi, O.S.; Adegoke, A.E. Molecular docking and ADMET studies of *Allium cepa*, *Azadirachta indica* and *Xylopiya aethiopica* isolates as potential anti-viral drugs for Covid-19. *VirusDisease* **2021**, *32*, 85–97, doi:10.1007/s13337-021-00682-7.
40. Agrawal, P.K.; Agrawal, C.; Blunden, G. Quercetin: Antiviral Significance and Possible COVID-19 Integrative Considerations. *Nat. Prod. Commun.* **2020**, *15*, 1–10, doi:10.1177/1934578X20976293.
41. Derosa, G.; Maffioli, P.; D'Angelo, A.; Di Pierro, F. A role for quercetin in coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Phyther. Res.* **2021**, *35*, 1230–1236, doi:10.1002/ptr.6887.
42. Gu, Y.Y.; Zhang, M.; Cen, H.; Wu, Y.F.; Lu, Z.; Lu, F.; Liu, X.S.; Lan, H.Y. Quercetin as a potential treatment for COVID-19-induced acute kidney injury: Based on network pharmacology and molecular docking study. *PLoS One* **2021**, *16*, 1–17, doi:10.1371/journal.pone.0245209.
43. Pan, B.; Fang, S.; Zhang, J.; Pan, Y.; Liu, H.; Wang, Y.; Li, M.; Liu, L. Chinese herbal compounds against SARS-CoV-2: Puerarin and quercetin impair the binding of viral S-protein to ACE2 receptor. *Comput. Struct. Biotechnol. J.* **2020**, *18*, 3518–3527, doi:10.1016/j.csbj.2020.11.010.
44. Zhan, Y.; Ta, W.; Tang, W.; Hua, R.; Wang, J.; Wang, C.; Lu, W. Potential antiviral activity of isorhamnetin against SARS-CoV-2 spike pseudotyped virus in vitro. *Drug Dev. Res.* **2021**, doi:10.1002/ddr.21815.
45. Fakhar, Z.; Famarzi, B.; Pacifico, S.; Famarzi, S. Anthocyanin derivatives as potent inhibitors of SARS-CoV-2 main protease: An in-silico perspective of therapeutic targets against COVID-19 pandemic. *J. Biomol. Struct. Dyn.* **2021**, *39*, 6171–6183.
46. Cherrak, S.A.; Merzouk, H.; Mokhtari-Soulimane, N. Potential bioactive glycosylated flavonoids as SARS-CoV-2 main protease inhibitors: A molecular docking and simulation studies. *PLoS One* **2020**, *15*, 1–10.

47. Huang, C.; Wang, Y.; Li, X.; Ren, L.; Zhao, J.; Hu, Y.; Zhang, L.; Fan, G.; Xu, J.; Gu, X.; dkk. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* **2020**, *395*, 497–506.
48. Jo, S.; Kim, S.; Shin, D.H.; Kim, M.S. Inhibition of SARS-CoV 3CL protease by flavonoids. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2020**, *35*, 145–151.
49. Dipierro, F.; Khan, A.; Bertuccioli, A.; Maffioli, P.; Derosa, G.; Khan, S.; Khan, B.A.; Nigar, R.; Ujjan, I.; Devrajani, B.R. Quercetin Phytosome® as a potential candidate for managing COVID-19. *Minerva Gastroenterol.* **2021**, *67*, 19–195.
50. Metrani, R.; Singh, J.; Acharya, P.; K. Jayaprakasha, G.; S. Patil, B. Comparative Metabolomics Profiling of Polyphenols, Nutrients and Antioxidant Activities of Two Red Onion (*Allium cepa* L.) Cultivars. *Plants* **2020**, *9*, 1077.
51. Galavi, A.; Hosseinzadeh, H.; Razavi, B.M. The effects of *Allium cepa* L. (onion) and its active constituents on metabolic syndrome: A review. *Iran. J. Basic Med. Sci.* **2021**, *24*, 3–16.
52. Huang, F.; Li, Y.; Leung, E.L.-H.; Liu, X.; Liu, K.; Wang, Q.; Lan, Y.; Li, X.; Yu, H.; Cui, L.; dkk. A review of therapeutic agents and Chinese herbal medicines against SARS-COV-2 (COVID-19). *Pharmacol. Res.* **2020**, *158*, 104929, doi:10.1016/j.phrs.2020.104929.
53. Khan, A.; Heng, W.; Wang, Y.; Qiu, J.; Wei, X.; Peng, S.; Saleem, S.; Khan, M.; Ali, S.S.; Wei, D.Q. In silico and in vitro evaluation of kaempferol as a potential inhibitor of the SARS-CoV-2 main protease (3CLpro). *Phyther. Res.* **2021**, *35*, 2841–2845, doi:10.1002/ptr.6998.
54. Huang, Y.F.; Bai, C.; He, F.; Xie, Y.; Zhou, H. Review on the potential action mechanisms of Chinese medicines in treating Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Pharmacol. Res.* **2020**, *158*, 104939, doi:10.1016/j.phrs.2020.104939.
55. Babaeekhou, L.; Ghane, M.; Abbas-Mohammadi, M. In silico targeting SARS-CoV-2 spike protein and main protease by biochemical compounds. *Biologia (Bratisl)*. **2021**, doi:10.1007/s11756-021-00881-z.
56. Di Pierro, F.; Iqtadar, S.; Khan, A.; Ullah Mumtaz, S.; Masud Chaudhry, M.; Bertuccioli, A.; Derosa, G.; Maffioli, P.; Togni, S.; Riva, A.; dkk. Potential clinical benefits of quercetin in the early stage of COVID-19: Results of a second, pilot, randomized, controlled and open-label clinical trial. *Int. J. Gen. Med.* **2021**, *14*, 2807–2816, doi:10.2147/IJGM.S318949.



© 2021 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).