

Efek Potensial Senyawa Curcumin sebagai Terapi pada Penderita Covid-19: Literature Review

Nur Rahmah Hidayati¹, Ikrima Khaerun Nisa², Arief Darmawan³,
Fitrotun Nisa⁴

^{1,2,3,4} STIKes Muhammadiyah Tegal, Jawa Tengah
e-mail: nur.rahmah.hidayati@gmail.com

Abstrak

COVID-19 telah menjadi perhatian dunia karena jumlah kematian yang terus meningkat. Pencarian pengobatan yang efisien masih terus dilakukan hingga saat ini. Respon kompleks dan multifaktorial ini memerlukan pendekatan terapeutik yang komprehensif, memungkinkan integrasi dan penyempurnaan respons terapeutik dari senyawa tunggal tertentu yang memiliki beberapa potensi aksi. Untuk itu ulasan studi ini bertujuan untuk memahami struktur serta pemahaman berbagai peran curcumin sebagai potensi terapi penderita COVID-19. Studi ini menunjukkan bahwa curcumin memiliki potensi sebagai anti viral, dan memiliki potensi pada terapi post COVID-19. Oleh karena itu, curcumin dapat menjadi pilihan terapi potensial untuk pasien COVID-19 dan studi ini juga menunjukkan bahwa diperlukan lebih banyak penelitian dan pengembangan klinis untuk menyiapkan obat baru untuk COVID-19.

Kata Kunci: Covid-19; Curcumin; Efek Potensial

Abstract

COVID-19 has come to the attention of the world because of the ever-increasing number of deaths. The search for efficient treatment is still ongoing. This complex and multifactorial response requires a comprehensive therapeutic approach, allowing the integration and refinement of the therapeutic response of a particular single compound having multiple action potentials. For this reason, this study review aims to understand the structure and various roles of curcumin as a potential therapy for patients with COVID-19. This study shows that curcumin has potential as an anti viral and has potential in the treatment of post-COVID-19. Therefore, curcumin maybe a potential therapeutic option for COVID-19 patients and this study also shows that more research and clinical development is needed to prepare new medicine for COVID-19.

Keywords : Covid-19; Curcumin; Potential Effect

PENDAHULUAN

Penyakit Coronavirus 2019 (COVID-19) adalah penyakit menular yang menyebar dengan cepat ke seluruh dunia yang menyebabkan tingkat kematian yang tinggi. Manifestasi klinis COVID-19 berkisar dari infeksi saluran pernapasan atas tanpa gejala hingga penyakit kritis dan pneumonia yang terkait dengan pernapasan akut sindrom distres (ARDS) (Guan et al., 2020). Terlepas dari pengetahuan tentang penyakit sebelumnya yang disebabkan oleh virus dari keluarga yang sama, seperti MERS dan SARSCoV, manajemen dan pengobatan pasien dengan COVID-19 adalah sebuah tantangan.

Memerangi virus yang baru muncul selalu menjadi tantangan. RNA polimerase virus memiliki tingkat mutasi yang tinggi (Elena & Sanjuán, 2005). Fitur ini membantu virus dengan genom RNA untuk mengembangkan resistensi terhadap obat antivirus yang sudah ada sebelumnya (Bolken & Hruby, 2008; Sahin et al., 2020).

Telah banyak bukti yang berkembang terkait potensi antivirus dari senyawa herbal (Praditya et al., 2019). Dalam hal ini, penggunaan fitokimia telah diperhatikan karena latar belakang kemanjuran dan keamanannya berdasarkan laporan etnomedis. Selain itu,

penyelidikan farmakologi modern dan uji klinis telah mengungkap banyak aktivitas farmakologis untuk fitokimia terpilih. Curcumin, bahan bioaktif kunyit (Abdollahi, Momtazi, Johnston, & Sahebkar, 2018; Iranshahi, Sahebkar, Takasaki, Konoshima, & Tokuda, 2009; Mollazadeh et al., 2019; Panahi et al., 2016, 2017; Rezaee, Momtazi, Monemi, & Sahebkar, 2017; Sahebkar, 2010), adalah contoh fitokimia yang baik dengan mode aksi multi-mekanistik. Curcumin sudah disetujui oleh Food and Drug Administration (FDA) AS. Lebih dari 300 uji klinis telah melaporkan efek perlindungan yang menguntungkan dari curcumin terhadap berbagai penyakit termasuk penyakit inflamasi, penyakit saraf, penyakit kardiovaskular, penyakit paru-paru, penyakit metabolisme, penyakit hati, dan kanker (Jager et al., 2014). Curcumin telah menunjukkan aktivitas antivirus terhadap beberapa virus yang berbeda, dan bisa menjadi pilihan terapi untuk pengelolaan infeksi COVID-19. Semua hipotesis yang disebutkan dalam ulasan ini didasarkan pada premis bahwa respons imun terhadap COVID-19 serupa dengan virus corona lainnya, yang harus dikonfirmasi oleh studi dimasa depan terkait SARS-CoV-2.

Curcumin adalah senyawa alami yang dapat ditoleransi dengan baik pada manusia, bahkan pada konsentrasi tinggi (Dhillon et al., 2008; Kanai et al., 2011; Gupta et al., 2013). Jadi, kombinasinya dengan obat yang sudah disetujui untuk digunakan tampak logis. Curcumin adalah senyawa alami yang dapat ditoleransi dengan baik pada manusia, bahkan pada suhu tinggi konsentrasi (Dhillon et al., 2008; Kanai et al., 2011; Gupta et al., 2013). Jadi, kombinasinya dengan obat-obatan yang sudah ada disetujui untuk digunakan tampak logis.

METODE PENELITIAN

Metode pada penelitian ini yaitu literature review yang berfokus pada beberapa penelitian yang berkaitan dengan efek potensial senyawa curcumin sebagai terapi pada penderita Covid-19. Artikel ilmiah disusun dengan data primer berupa jurnal nasional dan internasional yang didapatkan melalui penelusuran menggunakan elektronik based dengan sumber yang terakreditasi/terindeks sinta, seperti Google Scholar, Scencedirect atau PubMed dengan rentang tahun terbit 5-10 tahun terakhir. Pencarian literatur menggunakan Bahasa Indonesia atau berbahasa Inggris. Jurnal atau artikel kemudian akan disaring kembali dengan melihat hasil, metode dan keseluruhan teks dan didapatkan 28 artikel.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Bukti menunjukkan bahwa curcumin memiliki potensi penghambatan terhadap berbagai infeksi virus. Curcumin mencegah pengikatan influenza A virus (IAV) (Chen et al., 2010; Ou et al., 2013), dengue virus, virus zika, dan virus chikungunya ke sel inang. Curcumin menghambat masuknya virus hepatitis C (HCV) (Chen et al., 2012), human norovirus (HuNoV) (Yang et al., 2016), viral hemorrhagic septicemia virus (VHSV), dan bovine herpesvirus 1 (BHV-1). Lebih lanjut, curcumin menghambat replikasi genom virus dan transkripsi Respiratory syncytial virus (RSV) (Obata et al., 2013; Yang et al., 2016) dan virus ensefalitis Jepang (JEV) (Dutta et al., 2009), dan mengganggu terjemahan dan perakitan virus Epstein-Barr (EBV) (Hergenhausen et al., 2002), human cytomegalovirus (HCMV) (Lv et al., 2014a; Lv et al., 2014b), dan human immunodeficiency virus (HIV) (Gupta et al., 2011; Ali dan Banerjea, 2016).

Efek pleiotropik curcumin terhadap virus muncul dari kemampuannya untuk berinteraksi dengan berbagai target molekuler, sehingga memicu jalur pensinyalan seluler seperti apoptosis dan peradangan. Penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa curcumin berinteraksi langsung dengan sekitar 30 protein, termasuk DNA polimerase, thioredoxin reductase, focal adhesion kinase (FAK), protein kinase (PK), tubulin, dan lipoxygenase (LOX). Selain itu, curcumin memodulasi kaskade pensinyalan antar sel yang penting untuk replikasi virus yang efisien seperti pelemahan pensinyalan NF- κ B dan PI3K/Akt. Ini juga mempengaruhi modifikasi pascatranskripsi dan pasca-translasi seluler, sehingga membatasi multiplikasi virus dengan mengganggu langkah-langkah penting dalam

siklus replikasi mereka, termasuk replikasi genom, dan perlekatan virus (Ahn et al, 2006; Mathew & Hsu, 2018; Praditya et.al., 2019; Puar et.al., 2018).

Telah terbukti bahwa pengobatan curcumin dapat memodifikasi struktur protein permukaan virus, sehingga menghalangi masuknya virus dan virus budding. Selanjutnya, curcumin memiliki efek pada protein membran dengan memodulasi karakteristik lapisan ganda lipid inang menggunakan docking molekuler dengan reseptor target termasuk protease SARS-CoV-2, lonjakan glikoprotein-RBD, dan PD-ACE2, yang diyakini berpartisipasi dalam infeksi virus dibandingkan dengan ligan atau obat yang dikenal sebagai referensi. Hasilnya menunjukkan bahwa beberapa senyawa seperti curcumin dapat mengikat reseptor target (Utomo & Meiyanto, 2020).

Virus tidak memiliki semua enzim yang diperlukan untuk replikasinya sebagai satu unit. Virus menggunakan mesin seluler untuk proses metabolisme dan reproduksinya. Agen antivirus harus mencegah pertumbuhan virus dalam sel yang terinfeksi tanpa merusak sel sehat. Proses replikasi virus, termasuk perlekatan, penetrasi, uncoating, replikasi genom, dan ekspresi gen adalah target terapi yang potensial. Beberapa efek curcumin yang diketahui antara lain menghambat infeksi virus dengan menargetkan penetrasi virus dan menyerang komponen yang diperlukan untuk replikasi virus (Mathew & Hsu, 2018).

1. Curcumin Menghalangi Masuknya Virus Kedalam Sel

Analisis *in vitro* menunjukkan efek antivirus curcumin terhadap virus SARS-CoV dalam sel Vero-E6, polifenol alami ini dapat menghambat replikasi virus pada konsentrasi 3-10 M (Wen et al., 2007). Berdasarkan data tersebut mengenai aktivitas antivirus, para peneliti yang menggunakan model prediksi *in silico* mengevaluasi potensi curcumin terhadap protein pengikat SARS-CoV-2 dan reseptor selulernya. Glikoprotein SARS-CoV-2 S bertanggung jawab atas interaksi antara virus dan sel inang, mendorong fusi dan internalisasi virus melalui reseptor ACE2. Dengan demikian, baik glikoprotein S dan ACE2 adalah target potensial untuk pengobatan COVID-19. Analisis *in silico* menunjukkan bahwa curcumin memiliki afinitas tinggi untuk berinteraksi dengan glikoprotein S melalui pembentukan enam ikatan hydrogen. Pada penelitian ini, curcumin memperoleh skor yang lebih tinggi dibandingkan dengan senyawa kontrol, seperti nafamostat dan hidrosiklorokuin. Selain itu, curcumin menunjukkan afinitas untuk ACE2. Hasil docking menunjukkan bahwa curcumin berinteraksi dengan sisi aktif protein, selain membentuk dua ikatan hydrogen. Demikian pula, curcumin menunjukkan afinitas yang lebih baik untuk ACE2 daripada senyawa kontrol, seperti kaptopril dan hidrosiklorokuin (Maurya et al., 2020).

Transmembrane protease serine 2 (TMPRSS2) memfasilitasi masuknya SARSCoV-2 dari protein spike (Hoffmann et al., 2020). Analisis *in silico* yang berfokus pada TMPRSS2 menunjukkan bahwa curcumin membentuk empat interaksi hidrofobik dan ikatan H dengan TMPRSS2 (Motohashi et al., 2020). Temuan ini menguatkan hasil studi *in vitro* di mana pengobatan curcumin menyebabkan penurunan regulasi TMPRSS2 dalam sel kanker prostat (Zhang et al., 2007; Thangapazham et al., 2008). Protease utama (Mpro) dari SARS-CoV-2 sangat diperlukan dalam pematangan dan replikasi virus, dan merupakan target yang menjanjikan dalam pengobatan SARS-CoV-2. Protein yang dimatangkan oleh Mpro termasuk RNA-dependent RNA polymerase (RdRp, Nsp12) dan helicase (Nsp13), yang bergantung pada pembelahan Mpro (Rut et al., 2020). Penghambatan Mpro mencegah replikasi virus; dengan demikian, senyawa dengan efek penghambatan pada Mpro telah menjadi target yang menarik untuk pengobatan COVID-19 (Zhang S. et al., 2020; Anand et al., 2003). Untuk mengidentifikasi senyawa yang berpotensi mengikat Mpro, studi *in silico* menggunakan docking adalah dilakukan untuk mengevaluasi serangkaian senyawa, termasuk obat yang saat ini digunakan dalam pengobatan COVID-19. Dalam penelitian ini, dua senyawa dengan afinitas tinggi untuk Mpro digunakan sebagai kontrol: N3 dan O6K (HUYNH; WANG; LUAN, 2020). Di antara senyawa yang diuji, termasuk klorokuin, entecavir, hydroxychloroquine, dan remdesivir, curcumin secara mengejutkan membentuk kompleks paling stabil dengan SARS-CoV-2 Mpro, dan skor afinitas sebanding dengan kontrol N3 (Huynh et al., 2020). Masuknya

SARS-CoV-2 melalui endosom membutuhkan lingkungan anendosomal dengan pH asam yang didorong oleh protease endosom, cathepsin B dan L, dan saluran ion, khususnya pompa vakuolar ATPase (V-ATPase), yang sangat penting dalam mengatur pH endosom (Aslam dan Ladilov, 2020; Khan et al., 2020). Curcumin telah terbukti menjadi agen pengontrol pH potensial, menurunkan ekspresi V-ATPase, yang menyebabkan peningkatan pH dalam sel tumor (Vishvakarma et al., 2011). Hasil *in vitro* dari tindakan antivirus curcumin pada SARSCoV dan data dari analisis *in silico* memperkuat hipotesis aktivitas potensial terhadap SARS-CoV-2.

2. Curcumin Menghambat Replikasi Virus

Studi melaporkan efek curcumin pada replikasi virus dengan kuantifikasi jumlah protein lonjakan yang ada dalam kultur sel Vero E6 yang terinfeksi SARS-CoV. Hasilnya menunjukkan bahwa efek penghambatan curcumin dalam nilai EC50 lebih tinggi dari 10 M pada replikasi SARS-CoV (Wen et al., 2007). Selanjutnya, Ting Du et al. mempelajari efek curcumin pada sintesis RNA untai negatif dengan menggunakan PEDV sebagai model coronavirus. Mereka menunjukkan bahwa curcumin dapat menghambat PEDV pada langkah replikasi. Jumlah plak berkurang ketika terkena curcumin. Penurunan jumlah plak dan titer virus menunjukkan bahwa curcumin dapat menghambat replikasi virus (Ting et al., 2018).

3. Potensi Efek Penghambat Curcumin Terhadap Protease Viral

SARS-CoV dan MERS-CoV mengkodekan papain-like protease (PLPs) yang dapat menghambat respon imun (Sun et al., 2012). Obat yang saat ini dicoba untuk penanganan COVID-19 adalah protease inhibitor yang utamanya bekerja pada main protease (Mpro). Beta CoV menerapkan protease untuk membelah protein struktural penting dari sel inang selama pembentukan virus. Inhibitor protease telah dikembangkan untuk menghambat perkembangbiakan virus seperti HIV-AIDS, MERS, dan SARS (Zumla et al., 2016). Terdapat peran beberapa fitokimia senyawa seperti curcumin yang berpotensi menghambat infeksi COVID-19 dengan docking molekuler. Curcumin menunjukkan energi ikat dan konstanta penghambatan yang relatif rendah. Mereka berpendapat bahwa curcumin berpotensi memiliki efek penghambatan terhadap COVID-19 Mpro dan berpotensi sebagai agen terapeutik (Khaerunnisa et al., 2020).

SIMPULAN

Curcumin mungkin memiliki efek menguntungkan terhadap infeksi COVID-19 melalui kemampuannya untuk memodulasi berbagai target molekuler yang berkontribusi pada perlekatan dan internalisasi SARS-CoV-2 di banyak organ, termasuk hati, sistem kardiovaskular, dan ginjal. Curcumin bisa juga memodulasi jalur pensinyalan seluler seperti peradangan, apoptosis, dan replikasi RNA.

Selain itu, beberapa penelitian telah melaporkan efek terapeutik sinergis curcumin dalam kombinasi dengan senyawa alami atau sintesis lainnya (Singh et al., 2013). Secara keseluruhan, efek anti-inflamasi dan imunomodulator curcumin yang terdokumentasi dengan baik bersama dengan bukti tentang efek anti-fibrotik dan pulmonoprotektif dari fitokimia ini pada jaringan paru-paru menjadikannya kandidat yang menjanjikan untuk pengobatan COVID-19. Singkatnya, ulasan ini menunjukkan bahwa curcumin sebagai agen antivirus dan anti-inflamasi dapat membantu untuk pencegahan dan pengobatan virus corona baru yang muncul. Namun, uji klinis yang dirancang dengan baik diperlukan untuk menunjukkan potensi kemanjuran curcumin terhadap infeksi SARS-CoV-2 dan komplikasi selanjutnya.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdollahi, E., Momtazi, A. A., Johnston, T. P., & Sahebkar, A. (2018). Therapeutic effects of curcumin in inflammatory and immune-mediated diseases: A nature-made jack-of-all-trades? *Journal of Cellular Physiology*, 233(2), 830–848. <https://doi.org/10.1002/jcp.25778>
- Ahn, K. S., Sethi, G., Jain, A. K., Jaiswal, A. K., & Aggarwal, B. B. (2006). Genetic deletion of NAD(P)H:Quinone oxidoreductase 1 abrogates activation of nuclear factor-kappaB,

- IkappaB α kinase, c-Jun Nterminal kinase, Akt, p38, and p44/42 mitogen-activated protein kinases and potentiates apoptosis. *The Journal of Biological Chemistry*, 281(29), 19798–19808. <https://doi.org/10.1074/jbc.M601162200>
- Anand, P., Kunnumakkara, A. B., Newman, R. A., & Aggarwal, B. B. (2007). Bioavailability of curcumin: Problems and promises. *Molecular Pharmaceutics*, 4(6), 807–818. <https://doi.org/10.1021/mp700113r>
- Bolken, T. C., & Hruby, D. E. (2008). Discovery and development of antiviral drugs for biodefense: Experience of a small biotechnology company. *Antiviral Research*, 77(1), 1–5.
- Chen, B., Zhang, D. P., & Gao, W. (2008). Effect of curcumin on the expression of collagen type I protein and transforming growth factor-beta1 mRNA in pulmonary fibrosis rats]. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi*, 26(5), 257–261.
- Chen, T.-Y., Chen, D.-Y., Wen, H.-W., Ou, J.-L., Chiou, S.-S., Chen, J.-M. Hsu, W.-L. (2013). Inhibition of enveloped viruses infectivity by curcumin. *PLoS One*, 8(5), e62482.
- Elena, S. F., & Sanjuán, R. (2005). Adaptive value of high mutation rates of RNA viruses: Separating causes from consequences. *Journal of Virology*, 79(18), 11555–11558.
- Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S., Schiergens T., Herrler G., Wu N., Nitsche A. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271–280.
- Iranshahi, M., Sahebkar, A., Takasaki, M., Konoshima, T., & Tokuda, H. (2009). Cancer chemopreventive activity of the prenylated coumarin, umbelliprenin, in vivo. *European Journal of Cancer Prevention*, 18(5), 412–415. <https://doi.org/10.1097/CEJ.0b013e32832c389e>
- Jager, R., Lowery, R. P., Calvanese, A. V., Joy, J. M., Purpura, M., & Wilson, J. M. (2014). Comparative absorption of curcumin formulations. *Nutrition Journal*, 13, 11. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-13-11>
- Khaerunnisa, S., Kurniawan, H., Awaluddin, R., Suhartati, S., & Soetjipto, S. (2020). Potential inhibitor of COVID-19 main protease (Mpro) from several medicinal plant compounds by molecular docking study. *Preprints*, 2020030226. <https://doi.org/10.20944/preprints202003.0226.v1>
- Maurya V.K., Kumar S., Prasad A.K., Bhatt M.L., Saxena S.K. Structure-based drug designing for potential antiviral activity of selected natural products from Ayurveda against SARS-CoV-2 spike glycoprotein and its cellular receptor. *Virus Disease*. 2020;31(2):179–193.
- Mathew, D., & Hsu, W.-L. (2018). Antiviral potential of curcumin. *Journal of Functional Foods*, 40, 692–699.
- Mollazadeh, H., Cicero, A. F. G., Blesso, C. N., Pirro, M., Majeed, M., & Sahebkar, A. (2019). Immune modulation by curcumin: The role of interleukin-10. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 59(1), 89–101. <https://doi.org/10.1080/10408398.2017.1358139>
- Obata, K., Kojima, T., Masaki, T., Okabayashi, T., Yokota, S., Hirakawa, S., Tanaka, S. (2013). Curcumin prevents replication of respiratory syncytial virus and the epithelial responses to it in human nasal epithelial cells. *PLoS One*, 8(9), e70225
- Panahi, Y., Hosseini, M. S., Khalili, N., Naimi, E., Simental-Mendía, L. E., Majeed, M., & Sahebkar, A. (2016). Effects of curcumin on serum cytokine concentrations in subjects with metabolic syndrome: A post-hoc analysis of a randomized controlled trial. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 82, 578–582. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.05.037>
- Panahi, Y., Kianpour, P., Mohtashami, R., Jafari, R., Simental-Mendía, L. E., & Sahebkar, A. (2017). Efficacy and safety of phytosomal curcumin in nonalcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial. *Drug Research*, 67(4), 244–251. <https://doi.org/10.1055/s-0043-100019>

- Praditya, D., Kirchoff, L., Brüning, J., Rachmawati, H., Steinmann, J., & Steinmann, E. (2019). Anti-infective properties of the golden spice curcumin. *Frontiers in Microbiology*, 10, 912.
- Puar, Y. R., Shanmugam, M. K., Fan, L., Arfuso, F., Sethi, G., & Tergaonkar, V. (2018). Evidence for the involvement of the master transcription factor NF- κ B in cancer initiation and progression. *Biomedicine*, 6(3), 82. <https://doi.org/10.3390/biomedicines6030082>
- Rezaee, R., Momtazi, A. A., Monemi, A., & Sahebkar, A. (2017). Curcumin: A potentially powerful tool to reverse cisplatin-induced toxicity. *Pharmacological Research*, 117, 218–227. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.12.037>
- Sahebkar, A. (2010). Molecular mechanisms for curcumin benefits against ischemic injury. *Fertility and Sterility*, 94(5), e75–e76. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.07.1071>
- Sahin, A. R., Erdogan, A., Agaoglu, P. M., Dineri, Y., Cakirci, A. Y., Senel, M. E., ... Tasdogan, A. M. (2020). 2019 novel coronavirus (COVID-19) outbreak: A review of the current literature. *EJMO*, 4 (1), 1–7.
- Sun, L., Xing, Y., Chen, X., Zheng, Y., Yang, Y., Nichols, D. B. Baker, S. C. (2012). Coronavirus papain-like proteases negatively regulate antiviral innate immune response through disruption of STING-mediated signaling. *PLoS One*, 7(2), e30802.
- Ting, D., Dong, N., Fang, L., Lu, J., Bi, J., Xiao, S., & Han, H. (2018). Multisite inhibitors for enteric coronavirus: Antiviral cationic carbon dots based on curcumin. *ACS Applied Nano Materials*, 1(10), 5451–5459.
- Utomo, R. Y., & Meiyanto, E. (2020). Revealing the potency of citrus and galangal constituents to Halt SARS-CoV-2 infection. *Preprints*, 2020030214. <https://doi.org/10.20944/preprints202003.0214.v1>
- Wen, C.-C., Kuo, Y.-H., Jan, J.-T., Liang, P.-H., Wang, S.-Y., Liu, H.-G. Lee, S.-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.
- Yang, K. Y., Lin, L. C., Tseng, T. Y., Wang, S. C., & Tsai, T. H. (2007). Oral bioavailability of curcumin in rat and the herbal analysis from *Curcuma longa* by LC-MS/MS. *Journal of Chromatography. B, Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, 853(1-2), 183–189. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2007.03.010>
- 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