

Analisis Aktivitas Immunomodulator dan Antiinflamasi Senyawa Bioaktif Fraksi Daun Sungkai (*Peronema canescens* Jack) Secara In Silico

Analysis of Immunomodulatory and Anti-inflammatory Activities of Bioactive Compounds of Sungkai Leaf Fractions (*Peronema canescens* Jack) In Silico

**Viola Giary Rizkillah Maharani, Delviani, Madyawati Latief,
Indra Lasmana Tarigan***

Program Studi Kimia, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Jambi, Jambi, Indonesia

*Email Korespondensi: indratarigan@unja.ac.id

Abstrak

Sistem kekebalan tubuh merupakan bentuk pengenalan dan respons berbagai patogen dalam melindungi tubuh. Ketidakseimbangan sistem kekebalan dapat menyebabkan inflamasi tidak terkontrol yang menimbulkan peradangan. Penemuan agen baru sebagai immunomodulator dan antiinflamasi sangat penting dalam pencarian obat efektif untuk penggunaan jangka panjang. Sungkai merupakan tumbuhan dengan efek immunomodulator dan antiinflamasi. Tujuan penelitian ini adalah untuk memprediksi potensi senyawa dalam sungkai yang berperan sebagai immunomodulator dan antiinflamasi melalui pendekatan secara in silico dengan metode *molecular docking*. Berdasarkan hasil *molecular docking* ligan uji dengan reseptor antiinflamasi COX 1 berupa *prostaglandin H2 synthase-1* diperoleh ligan terbaik berupa *3 β -acetoxy-6-nitrocholest-5-ene*, Squalen, Kuarsetin dan Apigenin dengan nilai energi bebas pengikatan (ΔG) masing-masing -12.48; -8.26; -8.09; dan -7,95 kkal/mol. Sedangkan antara ligan uji dengan reseptor immunomodulator IL-6 berupa *Human Interleukin-6* diperoleh ligan terbaik berupa *3 β -acetoxy-6-nitrocholest-5-ene*, Apigenin, Kuarsetin dan Squalen nilai energi bebas pengikatan (ΔG) yaitu -5.80; -5.05; -4.70; dan -2.81 kkal/mol.

Kata Kunci: Immunomodulator, Antiinflamasi, In Silico, Sungkai

Abstract

The immune system recognizes and responds to various pathogens to protect the body. An imbalance in the immune system can lead to uncontrolled inflammation that causes inflammation. The discovery of new agents as immunomodulators and anti-inflammatories is very important in the search for effective drugs for long-term use. Sungkai is a plant with immunomodulatory and anti-inflammatory effects. The purpose of this study is to predict the potential of compounds in sungkai that act as

immunomodulators and anti-inflammatory through an in silico approach with molecular docking method. Based on the results of molecular docking of test ligands with COX 1 anti-inflammatory receptor in the form of prostaglandin H2 synthase-1, the best ligands were obtained in the form of 3 β -acetoxy-6-nitrocholest-5-ene, Squalen, Quercetin and Apigenin with binding free energy (ΔG) values of -12.48; -8.26; -8.09; and -7.95 kcal/mol, respectively. Meanwhile, between the test ligands and the IL-6 immunomodulatory receptor in the form of Human Interleukin-6, the best ligands were obtained in the form of 3 β -acetoxy-6-nitrocholest-5-ene, Apigenin, Quercetin and Squalen with binding free energy values (ΔG) of -5.80; -5.05; -4.70; and -2.81 kcal/mol.

Keywords: Immunomodulator, Anti-inflammatory, In Silico, Sungkai

Diterima: 14 Juni 2024

Disetujui: 19 Agustus 2025

DOI: <https://doi.org/10.25026/jsk.v7i4.2481>



Copyright (c) 2025, Jurnal Sains dan Kesehatan (J. Sains Kes.).
Published by Faculty of Pharmacy, University of Mulawarman, Samarinda, Indonesia.
This is an Open Access article under the CC-BY-NC License.

Cara Sitasi:

Maharani, V. G. R., Delviani, D., Latief, M., Tarigan, I. L., 2025. Analisis Aktivitas Imunomodulator dan Antiinflamasi Senyawa Bioaktif Fraksi Daun Sungkai (*Peronema canescens* Jack) Secara In Silico. *J. Sains Kes.*, 7(4). 271-279. DOI: <https://doi.org/10.25026/jsk.v7i4.2481>

1 Pendahuluan

Istilah kekebalan tubuh mendefinisikan sistem pertahanan alami tubuh terhadap beragam penyakit atau molekul berbahaya. Sistem kekebalan tubuh yang sangat kompleks mampu menghasilkan berbagai sel dan molekul yang tidak terbatas untuk menangkap spektrum infeksi yang disebabkan oleh bakteri, virus, jamur atau mikroorganisme lain dan zat yang tidak diinginkan serta menghasilkan imunoglobulin (antibodi) [1]. Disfungsi sistem kekebalan tubuh menyebabkan terjadinya perkembangan alergi, radang, autoimun kronis serta kanker. Inflamasi atau peradangan adalah reaksi lokal jaringan terhadap infeksi atau cedera. Peradangan menjadi penyebab utama penyakit kronis seperti diabetes, obesitas, kanker, multiple sclerosis, lupus, rheumatoid arthritis, neurodegeneratif dan penyakit autoimun [2]. Tanda-tanda lokal respons

inflamasi yaitu panas, kemerahan, bengkak, nyeri, atau kehilangan fungsi [3]. Prostaglandin merupakan mediator endogen pembentuk inflamasi yang terbentuk dari asam arakidonat oleh enzim COX (Siklooksigenase). Enzim siklooksigenase 1 (COX-1) merupakan salah satu enzim konstitutif yang berperan sebagai katalis pembentukan prostanoide regulatoris pada jaringan platelet, ginjal, selaput lendir traktus gastrointestinal dan pada epitel pembuluh darah[4]. Selain itu, Interleukin-6 (IL-6) diproduksi sebagai respons terhadap infeksi dan cedera jaringan, dan berkontribusi terdapat pertahanan tubuh melalui stimulasi respons fase akut, hematopoiesis dan reaksi imun[5]. Penghambatan enzim COX-1 berperan dalam penghambatan proses inflamasi sedangkan IL-6 dapat mengembalikan proses ketidakseimbangan sistem imun. Imunomodulator adalah senyawa yang dapat membantu mengembalikan ketidakseimbangan

sistem kekebalan tubuh [6]. Sedangkan, antiinflamasi adalah obat yang dapat menghilangkan peradangan yang disebabkan bukan karena aktivitas mikroorganisme (non infeksi).

Pengobatan inflamasi dilakukan dengan meredakan nyeri yang terjadi atau dengan menghentikan kerusakan pada jaringan dengan cara mengkonsumsi obat anti-inflamasi berupa obat non-steroid [7]. Konsumsi dalam jangka waktu yang kurun lama dapat menimbulkan efek samping seperti gangguan gastriuntensial, gangguan fungsi ginjal dan penyakit kardiovaskular [8]. *The World Health Organization* (WHO) telah merekomendasikan pengobatan dengan memanfaatkan bahan alam tumbuhan (*back to nature*) dibandingkan dengan penggunaan obat sintetik sebagai alternatif pengobatan dengan efek samping yang minimal.

Penemuan agen baru sebagai imunomodulator dan antiinflamasi sangat penting dalam pencarian obat yang aman dan efektif untuk penggunaan jangka panjang [9]. Kemajuan IPTEK terhadap pemahaman tentang patofisiologi penyakit autoimun telah merujuk pada kemungkinan untuk mengidentifikasi target obat baru dan senyawa bioaktif yang efektif dengan potensi terapeutik yang signifikan. Beberapa program riset penemuan dan pengembangan obat difokuskan pada pencarian senyawa bioaktif yang diperoleh dari sumber daya alam [2]. Daun sungkai merupakan salah satu tanaman herbal yang telah dimanfaatkan oleh masyarakat tradisional sebagai obat demam dan malaria. Daun sungkai memiliki senyawa bioaktif alkaloid, flavonoid, terpenoid-steroid, saponin dan tanin [10]. Tumbuhan alam dan metabolit aktifnya memainkan peran penting dalam pengelolaan penyakit imunologi dengan memodulasi respon imun. Baru-baru ini, fitokimia mendapatkan perhatian besar karena aktivitaas multi-farmakologisnya seperti aktivitas imunomodulator dan antioksidan. Fitokimia telah banyak diteliti dengan memanfaatkan berbagai model in-vivo dan in-vitro [11]. Penelitian sebelumnya melaporkan bahwa isolasi daun sungkai memperoleh beberapa senyawa bioaktif diantaranya adalah apigenin dan squalen[12] Daun sungkai memiliki

bioaktivitas sebagai immunomodulator dan antiinflamasi [13].

Kajian mengenai kandungan tanaman sungkai dari jenis flavonoid dan steorid sebagai penghambat kerja reseptor COX-1 dan IL-6 secara in silico hingga saat ini belum ada yang terpublikasi. Oleh karena itu pada penelitian ini bertujuan untuk mengetahui afinitas senyawa flavonoid dan steroid yang terkandung dalam daun sungkai dengan reseptor COX-1 sebagai antiinflamasi dan IL-6 sebagai immunomodulator serta mengetahui ikatan hidrogen yang dapat terbentuk dengan menggunakan metode docking molekuler.

2 Metode Penelitian

2.1 Alat dan Bahan

Alat yang akan digunakan untuk mendukung penelitian ini diantaranya ialah seperangkat komputer dengan spesifikasi *Windows 10 Pro 64 bit* yang dilengkapi program *Chimera 1.13*, *Discovery Studio 2017R2*, *Chem3D 22.2.0 64-bit* dan aplikasi *AutoDock Tools* yang dilengkapi Program *Autodock 4.2* dan *Autogrid*.

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah struktur senyawa kuarsetin, apigenin, aqualen dan *3 β -acetoxy-6-nitrocholest-5-ene* dalam bentuk 3D diunduh dari aplikasi *Chem3D*. Struktur protein target menggunakan reseptor androgen (PDB ID: 1EQG) untuk antiinflamasi dan (PDB ID: 1ALU) untuk immunomodulator yang diunduh dari website PDB (Protein Data Bank) dengan situs <https://www.rcsb.org/>.

2.2 Preparasi Ligan

Preparasi ligan dilakukan dengan mengkonversikan struktur molekul 2 dimensi (2D) senyawa kuarsetin, apigenin, aqualen dan *3 β -acetoxy-6-nitrocholest-5-ene* yang digambar dengan menggunakan *ChemDraw Ultra* versi 22.0 lalu dikonversi ke dalam model struktur 3 dimensi (3D) dengan aplikasi *Chem3D* versi 22.0 yang disimpan dalam format file **.pdb*. Kemudian dilakukan penambahan ion hidrogen pada ligan dengan menggunakan *software Discovery studio 2021* dan disimpan dalam format file *pdb*. Selanjutnya dilakukan optimasi pada ligan melalui program *AutoDockTools*, lalu diatur jumlah ikatan torsi pada ligan dan disimpan dalam format file **.pdbqt*

2.3 Preparasi Makromolekul

Makromolekul tiga dimensi untuk reseptor COX 1 adalah *prostaglandin H2 synthase-1* yang diunduh dari data Protein Data Bank dengan situs <https://www.rcsb.org>. (PDB ID: 1EQG). Sedangkan makromolekul tiga dimensi untuk reseptor IL-6 adalah *Human Interleukin-6* yang diunduh dari data Protein Data Bank dengan situs <https://www.rcsb.org>. (PDB ID: 1ALU). Makromolekul dipisahkan dari pelarut dan native ligand atau residu non standar menggunakan aplikasi *UCSF Chimera*. File makromolekul (reseptor) disimpan dalam format *.pdb. Selanjutnya makromolekul dioptimasi dengan *AutoDockTools* dengan cara menambahkan ion hidrogen dan muatan Kollman dan disimpan dalam format file *.pdbq [11].

2.4 Validasi Parameter Molecular Docking

Validasi metode *molecular docking* dilakukan menggunakan *software AutoDockTools* dengan metode *re-docking* (docking ulang) ligan alami setiap makromolekul (reseptor). Parameter yang digunakan yaitu *Root Mean Square Deviation* (RMSD). Hasil yang diperoleh pada proses ini adalah parameter *grid box* dan nilai RMSD. Metode docking dikatakan valid apabila memiliki nilai RMSD < 3 Å, nilai tersebut menunjukkan parameter diterima dan *docking* dapat dilakukan [14].

2.5 Molecular Docking

Proses *molecular docking* atau penambatan molekul dilakukan dengan menggunakan *software PyRx* berbasis *Autodock Tools*. Struktur makromolekul (reseptor) dan ligan yang telah dioptimasi secara terpisah disimpan dalam satu folder. Proses penambatan molekul menggunakan *grid box* dan parameter minimisasi energi sesuai

hasil validasi. Penambatan molekul dilakukan dengan menggunakan *software PyRx* dengan fitur *AutoDock wizard*. Data *docking* yang ditampilkan berupa nilai afinitas yang mengikat (*binding affinity*) dan interaksi residu asam amino [11].

2.6 Visualisasi dan Analisis Hasil Docking

Proses visualisasi dilakukan untuk melihat interaksi yang terjadi pada hasil *docking* antara reseptor dan ligan. Visualisasi hasil *docking* dilakukan dengan menggunakan *software Discovery Studio Visualizer 2021*.

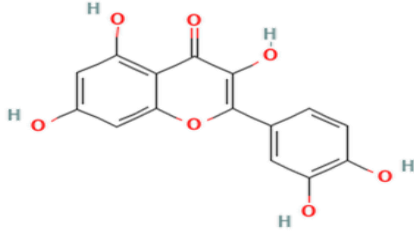
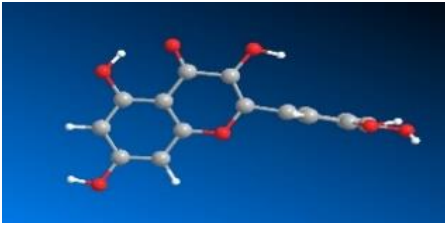
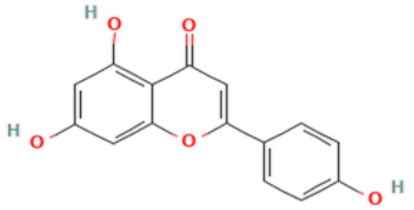
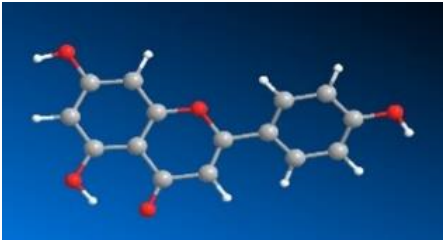
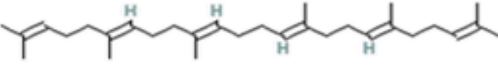

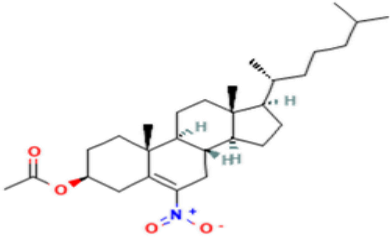
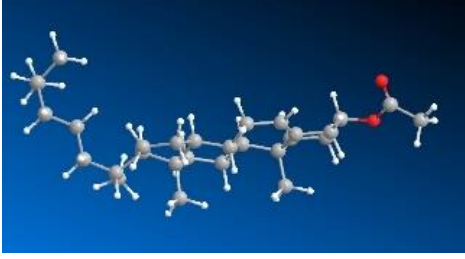
3 Hasil dan Pembahasan

Metode *in silico* merupakan metode gabungan ilmu struktural molekular biologi dan komputasi obat. Metode ini memiliki tujuan untuk memperoleh informasi interaksi struktur tiga dimensi dari protein dan ligan (senyawa uji) dengan menggunakan indikator energi bebas interaksi (ΔG). Informasi jenis ikatan dan kekuatan interaksi memberikan data yang dapat memperlihatkan mekanisme inhibisi suatu senyawa aktif terhadap reseptor spesifik yang berperan dalam pengembangan penyakit. Studi *in silico* menggunakan penambatan molekular yang memberikan gambaran yang terjadi dari interaksi senyawa yang dijadikan ligan uji dengan reseptor yang ada dalam tubuh manusia [15]

3.1 Pembuatan Struktur 3D Senyawa

Senyawa yang diuji pada penelitian ini adalah kuarsetin dan apigenin sebagai turunan senyawa flavonoid serta squalen dan *3 β -acetoxy-6-nitrocholest-5-ene* sebagai turunan senyawa steroid. Struktur senyawa tersebut dalam bentuk 2D dan 3D serta dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Struktur 2D dan 3D Ligan Uji

Struktur 2D	Struktur 3D
	
Kuarsetin	
	
Apigenin	
	
Squalen	
	
3β-acetoxy-6-nitrocholest-5-ene	

3.2 Validasi Molecular Docking

Validasi metode *molecular docking* dilakukan dengan mendocking *native ligand* pada protein target yang sudah dihilangkan menggunakan program *AutoDock Tools*. Parameter validasi docking yang digunakan adalah nilai RMSD (*Root Mean Square Distance*). Nilai RMSD merupakan nilai yang digunakan untuk menentukan prediksi modulus ikatan tersebut berhasil dan penting untuk

validasi program docking. Nilai RMSD dikatakan baik jika $< 3 \text{ \AA}$. Semakin besar penyimpangan, maka semakin besar pula kesalahan pada prediksi interaksi ligan dengan protein [19]. Proses validasi memiliki tujuan untuk melihat penyimpangan antara konformasi *native ligand* sebelum dan sesudah *didocking* kembali. Dari hasil proses *redocking* pada *native ligand* pada reseptor 1EQG dan 1ALU menunjukkan nilai RMSD dibawah 3 \AA sehingga metode yang digunakan dapat dikatakan valid.

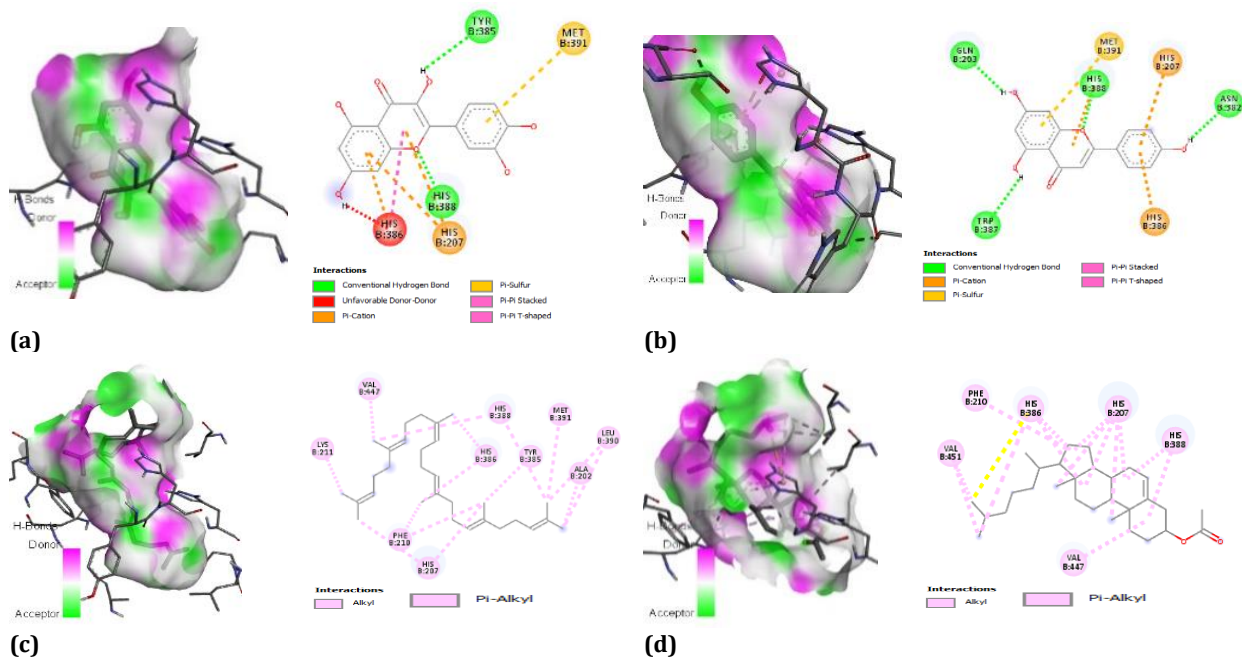
3.3 Analisis Molecular Docking

Analisis *docking* memungkinkan identifikasi awal terhadap molekul target yang berpotensi sebagai anti-inflamasi dan immunomodulator dari senyawa alami. Proses docking akan menghasilkan energi bebas pengikatan (ΔG) yang berfungsi sebagai parameter kestabilan konformasi antara reseptor dan ligan. Interaksi antara ligan dan reseptor cenderung berada pada kondisi yang paling rendah, kondisi ini akan menyebabkan molekul berada pada keadaan stabil. Energi bebas pengikatan akan berbanding lurus

dengan konstanta inhibisi. Semakin besar nilai negatif pada (ΔG) ikatan suatu senyawa, maka kemampuan untuk berinteraksi dengan reseptor target akan semakin spontan. Konstanta inhibisi dapat dinyatakan kuat jika memiliki nilai $\leq 100 \mu\text{M}$ dan sebaliknya lemah jika $\geq 100 \mu\text{M}$ [20]. Nilai ikatan yang rendah menunjukkan kompleks ligan-protein yang terbentuk stabil. Penambatan molekuler yang digunakan pada penelitian ini melalui program *PyRx* dengan fitur *AutoDock wizard* dengan ukuran *grid box* dan koordinat yang diperoleh pada saat proses validasi.

Tabel 2. Hasil docking ligan uji dengan reseptor antiinflamasi

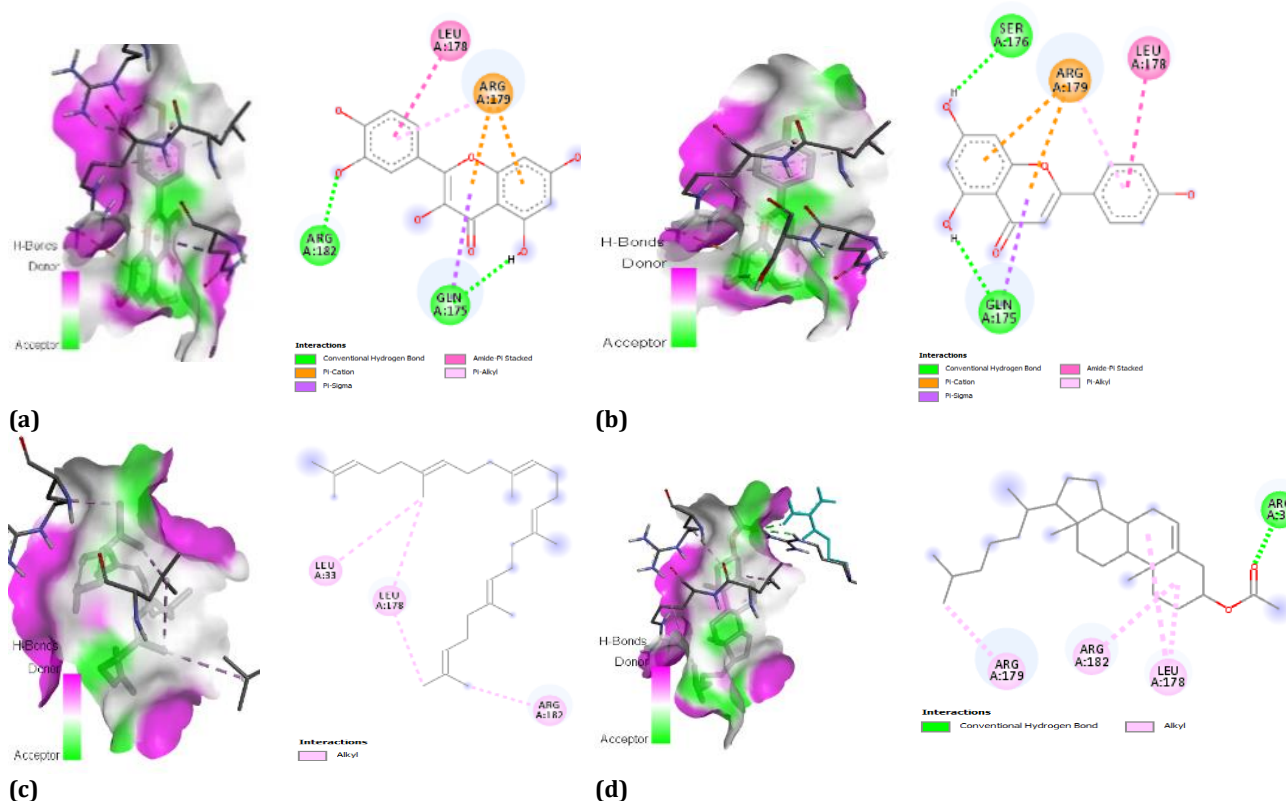
Ligan Uji	Energi bebas pengikatan (kcal/mol)	Konstanta Inhibisi (μM)	Ikatan Hidrogen	Jarak Ikatan Hidrogen (\AA)	Residu Asam Amino
Kuarsetin	-8,09	1,17	HIS 388 TYR 385	2,79046 2,31311	HIS 386, HIS 207, MET 391
Apigenin	-7.95	1,48	HIS 388 ASN 382 TRP 387 GLN 203	2,76059 1,88703 2,23176 2,1701	MET 391, HIS 207, HIS 386
Squalen	-8.26	0,88623	-	-	HIS 388, HIS 386, HIS 207, MET 391, TYR 385, LEU 390, ALA 202, PHE 210, LYS 211, VAL 441
3 β -acetoxy-6-nitrocholest-5-ene	-12.48	0,00070804	-	-	HIS 386, HIS 388, HIS 207, VAL 447, VAL 451, PHE 210



Gambar 1. Ikatan Hidrogen dan Residu Asam amino antara reseptor antiinflamasi dengan ligan uji (a) Kuarsetin; (b) Apigenin; (c) Squalen; (d) 3 β -acetoxy-6-nitrocholest-5-ene

Tabel 3. Hasil docking ligan uji terhadap reseptor imunomodulator

Ligan Uji	Energi bebas pegikatan (kkal/mol)	Konstanta Inhibisi (μM)	Ikatan Hidrogen	Jarak Ikatan Hidrogen (\AA)	Residu Asam Amino
Kuarsetin	-4.70	200.35	ARG 182 GLN 175	1,81975 1,98971	LEU 178, ARG 179
Apigenin	-5.05	358.43	SER 176 GLN 175	1,86989 1,9343	LEU 178, ARG 179
Squalen	-2.81	8770	-	-	LEU 33 LEU 178 ARG 182
3β -acetoxy-6-nitrocholest-5-ene	-5.80	55.90	ARG 30	2,75623 1,60412 2,07336	ARG 179 ARG 182 LEU 178



Gambar 2. Ikatan Hidrogen dan Residu Asam amino antara reseptor imunomodulator dengan dengan ligan uji (a) Kuarsetin; (b) Apigenin; (c) Squalen; (d) 3β -acetoxy-6-nitrocholest-5-ene

Berdasarkan hasil *molecular docking* antara beberapa ligan uji dengan reseptor antiinflamasi COX 1 berupa *prostaglandin H2 synthase-1* menunjukkan nilai energi bebas pengikatan (ΔG) yang paling baik dimiliki oleh ligan 3β -acetoxy-6-nitrocholest-5-ene dengan nilai -12.48 kkal/mol, diikuti dengan Squalen dengan nilai -8.26, Kuarsetin -8.09, dan Apigenin -7,95. Hal ini berbanding lurus dengan nilai konstanta inhibisi yang diperoleh, dengan nilai terbaik dimiliki oleh ligan 3β -acetoxy-6-nitrocholest-5-ene dengan nilai 0,00070804 μM ,

diikuti dengan Squalen dengan nilai 0,88623 μM , Kuarsetin 1,17 μM dan Apigenin 1,48 μM .

Pada Gambar 1. dapat dilihat bahwa residu HIS207 dan HIS386 selalu muncul disetiap interaksi ligan-reseptor, sehingga residu-residu tersebut diprediksikan berperan penting pada area *binding site* pada reseptor. Ikatan hidrogen ini berperan sebagai penanda yang menunjukkan adanya interaksi kimia yang terjadi antara obat dan pembawa. Ikatan hidrogen dapat berfungsi untuk menjaga

stabilitas protein yang mewakili interaksi antara senyawa dan reseptor [21]

Beberapa ligan uji dengan reseptor IL-6 berupa *Human Interleukin-6* menunjukkan nilai energi bebas pengikatan (ΔG) yang paling baik dimiliki oleh ligan *3 β -acetoxy-6-nitrocholest-5-ene* dengan nilai -5.80 kkal/mol, diikuti dengan Squalen dengan nilai -5.05, Kuarsetin -4.70, dan Apigenin -2.81. Hal ini berbanding lurus dengan nilai konstanta inhibisi yang diperoleh, dengan nilai terbaik dimiliki oleh ligan *3 β -acetoxy-6-nitrocholest-5-ene* dengan nilai 55.90 μ M, diikuti dengan Kuarsetin 200.35 μ M, Apigenin 358.43 μ M dan Squalen dengan nilai 8770 μ M. Berdasarkan uraian tersebut hanya senyawa *3 β -acetoxy-6-nitrocholest-5-ene* menunjukkan bahwa ligan uji memiliki potensi sebagai immunomodulator yang kuat, sedangkan kuarsetin, apigenin dan squalen memiliki potensi sebagai immunomodulator yang lemah.

Interaksi yang terjadi pada setiap ligan dan residu asam amino melibatkan beberapa residu yang penting pada interaksi ligan dan makromolekul. Pada hasil diatas dapat dilihat bahwa residu LEU 178 selalu muncul disetiap interaksi ligan-reseptor, sehingga residu-residu tersebut diprediksikan berperan penting pada area *binding site* pada reseptor androgen. *Binding site* protein merupakan area dari pengikatan protein terhadap molekul-molekul dan ion-ion (ligan) yang akan mempengaruhi konformasi maupun fungsi dari protein. Area *binding site* melibatkan residu-residu asam amino yang memiliki peran penting pada proses terjadinya pengikatan dengan ligan. Interaksi yang terjadi antara ligan dan residu asam amino makromolekul terbentuk sebagai ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik dan interaksi elektrostatik.

4 Kesimpulan

Berdasarkan hasil *molecular docking* antara beberapa ligan uji dengan reseptor antiinflamasi COX 1 berupa *prostaglandin H2 synthase-1* menunjukkan bahwa ligan uji *3 β -acetoxy-6-nitrocholest-5-ene*, Squalen, Kuarsetin dan Apigenin memiliki potensi sebagai inhibitor penghambat reaksi inflamasi yang baik dalam pengobatan antiinflamasi. Sedangkan hasil *molecular docking* antara beberapa ligan uji dengan reseptor IL-6 berupa *Human*

Interleukin-6 menunjukkan bahwa senyawa *3 β -acetoxy-6-nitrocholest-5-ene* memiliki potensi sebagai immunomodulator yang kuat, sedangkan kuarsetin, apigenin dan squalen memiliki potensi sebagai immunomodulator yang lemah.

5 Pernyataan

5.1 Ucapan Terima Kasih

Terimakasih kepada Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Jambi atas support Laboratorium

5.2 Penyandang Dana

Penelitian ini tidak mendapatkan pendanaan dari sumber manapun.

5.3 Kontribusi Penulis

Kontribusi Penulis: Konsep penelitian, I.L.T ; Metodologi, V.G.R.M, DD, I.L.T; software, M.L, I.L.T., V.G.R.M.; validasi, I.L.T., DD.; Analisis, I.L.T., V.G.R.M, DD; investigasi, Resources, I.L.T.; Kurasi data V.G.R.M, DD; Manuskrip I.L.T., V.G.R.M., DD.; Review dan Editing, I.L.T., V.G.R.M., DD; Visualisasi, V.G.R.M; Funding; I.L.T

5.4 Konflik Kepentingan

Tidak ada konflik kepentingan dalam penulisan artikel ini.

6 Daftar Pustaka

- [1] P. Sharma, P. Kumar, R. Sharma, G. Gupta, and A. Chaudhary, 'Immunomodulators: Role of medicinal plants in immune system', *National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology*, vol. 7, no. 6. Mr Bhawani Singh, pp. 552-556, 2017. doi: 10.5455/njppp.2017.7.0203808032017.
- [2] B. Ahmad, M. Shah, and S. Choi, 'Oceans as a source of immunotherapy', *Marine Drugs*, vol. 17, no. 5. MDPI AG, 2019. doi: 10.3390/md17050282.
- [3] D. Tinesya, N. Andhita, R. Vidmar, and S. PGRI Tulungagung, 'Eksplorasi Potensi Ekstrak Biji Alpukat (*Persea Americana*) Sebagai Agen Antiinflamasi', 2019.
- [4] D. I. Dinata, H. Suryatno, I. Musfiroh, and S. E. Suherman, 'Simulasi Docking Molekuler Senyawa Xanthorrhizol sebagai Antiinflamasi terhadap Enzim COX-1 dan COX-2', 2014. [Online]. Available: www.pdb.com.
- [5] T. Tanaka, M. Narazaki, and T. Kishimoto, 'IL-6 in Inflammation, Immunity, and Disease', *Cold*

- Spring Harb Perspect Biol*, vol. 6, no. 10, pp. a016295–a016295, Oct. 2014, doi: 10.1101/cshperspect.a016295.
- [6] W. Wahyuni, M. I. Yusuf, F. Malik, A. F. Lubis, A. Indalifiany, and I. Sahidin, 'Efek Imunomodulator Ekstrak Etanol Spons *Melophlus sarasinorum* Terhadap Aktivitas Fagositosis Sel Makrofag Pada Mencit Jantan Balb/C', *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy) (e-Journal)*, vol. 5, no. 2, pp. 147–157, Oct. 2019, doi: 10.22487/j24428744.2019.v5.i2.13611.
- [7] N. Karim *et al.*, 'Anti-nociceptive and Anti-inflammatory Activities of Asparacosin A Involve Selective Cyclooxygenase 2 and Inflammatory Cytokines Inhibition: An in-vitro, in-vivo, and in-silico Approach', *Front Immunol*, vol. 10, Mar. 2019, doi: 10.3389/fimmu.2019.00581.
- [8] K. Idacahyati, T. Nofianti, G. A. Aswa, and M. Nurfatwa, 'Hubungan Tingkat Kejadian Efek Samping Antiinflamasi Non Steroid dengan Usia dan Jenis Kelamin', *Jurnal Farmasi Dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*, vol. 6, no. 2, p. 56, 2019.
- [9] A. Fristiody *et al.*, 'Immunomodulatory Activity of *Xestospongia* sp. Ethanolic Extract Towards Interferon-gamma (IFN- γ) and Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- α) Levels in Wistar Male Rats', *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy) (e-Journal)*, vol. 6, no. 2, Sep. 2020, doi: 10.22487/j24428744.2020.v6.i2.15231.
- [10] M. Latief *et al.*, 'Jurnal Farmasi Sains dan Praktis Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol Daun Sungkai (*Peronema Canescens* Jack) Pada Mencit Terinduksi Karagenan Anti-Inflammatory Activity Of Sungkai Leaves (*Peronema Canescens* Jack) Ethanol Extract In Carrageenan Induced Mice', 2021. [Online]. Available: <http://journal.ummg.ac.id/index.php/pharmacy>
- [11] T. Behl *et al.*, 'Exploring the multifocal role of phytochemicals as immunomodulators', *Biomedicine and Pharmacotherapy*, vol. 133, Elsevier Masson s.r.l., Jan. 01, 2021. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110959.
- [12] I. L. Tarigan, Sutrisno, Rumaida, I. P. S. Aini, and M. Latief, 'Isolation of a Flavone Apigenin and a Steroids Squalene from *Peronema canescens* Jack Leaves with Anti-Inflammatory Activities', *Pharmacognosy Journal*, vol. 14, no. 6, pp. 744–752, Nov. 2022, doi: 10.5530/pj.2022.14.162.
- [13] D. Dillasamola, Y. Aldi, H. Kurniawan, and I. M. Jalius, 'Immunomodulator Effect Test of Sungkai Leaves (*Peronema canescens* Jack) Ethanol Extract Using Carbon Clearance Method', in *Proceedings of the 2nd International Conference on Contemporary Science and Clinical Pharmacy 2021 (ICCSCP 2021)*, Atlantis Press, Nov. 2022. doi: 10.2991/ahsr.k.211105.001.
- [14] N. K. D. P. Dewi, K. D. Suryadewi, D. M. Fitriari, K. L. Andini, and N. P. L. Laksmani, 'Molecular docking of gallic acid as anti-photoaging in silico', *Pharmacy Reports*, vol. 1, no. 2, p. 18, Dec. 2021, doi: 10.51511/pr.18.
- [15] F. Az-Zahra *et al.*, 'Indonesian Journal of Biological Pharmacy In Silico Study of Betel Leaves Compound (*Piper betle* L.) as Acetylcholinesterase (AChE) Enzyme Inhibitor in Alzheimer Disease'.
- [16] P. Rapat *et al.*, 'Prediksi Mekanisme Kerja Obat Terhadap Reseptornya Secara in Silico (Studi pada Antibiotika Sefotaksim)'. [Online]. Available: <http://sg.pdb.org>
- [17] V. Vitadella, C. P. Bulan, J. A. N. Sinurat, M. Latief, Y. Yusnaidar, and I. L. Tarigan, 'Studi In Silico Senyawa Bioaktif Daun Miana (*Coleus scutellarioides* (L.) Benth) sebagai Inhibitor Enzim Asetikolineterase (Ache) pada Alzheimer', *Jurnal Sains dan Kesehatan*, vol. 6, no. 2, pp. 282–291, Apr. 2024, doi: 10.25026/jsk.v6i2.2198.
- [18] S. Manandhar *et al.*, 'Molecular dynamics and structure-based virtual screening and identification of natural compounds as Wnt signaling modulators: possible therapeutics for Alzheimer's disease', *Mol Divers*, vol. 26, no. 5, pp. 2793–2811, Oct. 2022, doi: 10.1007/s11030-022-10395-8.
- [19] M. R. Fadhil Pratama, H. Poerwono, and S. Siswodihardjo, 'Introducing a two-dimensional graph of docking score difference vs. similarity of ligand-receptor interactions', *Indones J Biotechnol*, vol. 26, no. 1, pp. 54–60, Mar. 2021, doi: 10.22146/IJBIOTECH.62194.
- [20] R. G. Putri, M. Safithri, H. Husnawati, and R. Kurniasih, 'Penambatan Molekuler Senyawa Aktif Sirih Merah (*Piper crocatum*) pada Butirilkolinesterase sebagai Kandidat Antialzheimer', *ALCHEMY Jurnal Penelitian Kimia*, vol. 19, no. 1, p. 68, Mar. 2023, doi: 10.20961/alchemy.19.1.59676.68-85.
- [21] N. Aprillah Akbar, S. Amin, and W. T. Wulandari, 'Prosiding Seminar Nasional Diseminasi Hasil Penelitian Program Studi S1 Farmasi Studi In Silico Senyawa yang Berkandung dalam Tanaman Daun Sirih Merah (*Piper crocatum* RUIZ & PAV) sebagai Kandidat Anti SARS CoV-2'. [Online]. Available: <https://www.rcsb.org/>