

ANALISIS JEJARING FARMAKOLOGI SENYAWA METABOLIT SEKUNDER DAUN SUNGKAI (*Peronema canescens*) TERHADAP JALUR NF- κ B DAN IL-6 DALAM PERADANGAN KRONIS

network pharmacology analysis of secondary metabolite compounds from sungkai leaves (peronema canescens) on nf-kb and il-6 pathways in chronic inflammation

Blegoh Iwan Santoso^{1*}, Muhammad Zaini¹

¹Program Studi D3 Farmasi, Politeknik Unggulan Kalimantan

*Korespondensi: iwan@polanka.ac.id

ABSTRACT

The potential of Peronema canescens (sungkai) leaf as a natural anti-inflammatory agent is increasingly studied due to its abundant secondary metabolites. This study aimed to investigate the interaction of sungkai leaf compounds with inflammation-related targets, especially NF- κ B and IL-6, using pharmacological network analysis. Compounds were obtained from databases and literature, then analyzed through SwissTargetPrediction. The targets were visualized using String to identify networks between bioactive compounds and key inflammatory pathways. Results showed that flavonoids and terpenoids in sungkai interact with targets that regulate NF- κ B and IL-6 signaling. The network also revealed key nodes such as TNF, IL1B, and MAPK8 as central mediators. These findings indicate that sungkai leaves have potential as a multi-target anti-inflammatory agent through modulation of inflammatory networks. Further validation through in vitro and in vivo studies is recommended.

Keywords: Peronema Canescens, NF-Kb, IL-6, Network Pharmacology, Inflammation

ABSTRAK

Potensi daun sungkai (*Peronema canescens*) sebagai agen antiinflamasi alami semakin menarik perhatian karena kandungan metabolit sekundernya yang melimpah. Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji interaksi senyawa aktif daun sungkai terhadap target-target peradangan, khususnya jalur NF- κ B dan IL-6, dengan pendekatan analisis jejaring farmakologi. Senyawa diperoleh dari basis data dan literatur, kemudian dianalisis menggunakan SwissTargetPrediction. Hasil target divisualisasikan menggunakan String untuk melihat hubungan antara senyawa bioaktif dan jalur inflamasi. Hasil menunjukkan bahwa senyawa flavonoid dan terpenoid dalam sungkai berinteraksi dengan target yang mengatur jalur NF- κ B dan IL-6. Jejaring juga mengungkap simpul-simpul kunci seperti TNF, IL1B, dan MAPK8 sebagai mediator utama. Temuan ini menunjukkan bahwa daun sungkai berpotensi sebagai agen antiinflamasi multitarget melalui modulasi jejaring peradangan. Validasi lebih lanjut melalui studi *in vitro* dan *in vivo* sangat dianjurkan.

Kata Kunci: Peronema Canescens, Nf-Kb, Il-6, Jejaring Farmakologi, Peradangan

PENDAHULUAN

Peradangan kronis merupakan kondisi patologis yang berperan sentral dalam perkembangan berbagai penyakit degeneratif seperti diabetes melitus, artritis reumatoid, penyakit kardiovaskular, hingga kanker (Koç et al., 2023). Tidak seperti peradangan akut yang bersifat protektif dan sementara, peradangan kronis berlangsung dalam jangka waktu lama dan dapat menyebabkan kerusakan jaringan, disregulasi sistem imun, serta gangguan fungsi organ (Herrero-Cervera et al., 2022). Hal ini menjadikan peradangan kronis sebagai salah satu target utama dalam pengembangan terapi modern. Salah satu jalur molekuler penting yang terlibat dalam proses peradangan kronis adalah Nuclear Factor kappa B (NF- κ B), yang berperan dalam mengatur ekspresi gen-gen proinflamasi. Jalur ini memicu pelepasan sitokin seperti interleukin-6 (IL-6), yang bertindak sebagai mediator utama peradangan dan menjadi indikator penting dalam banyak penyakit kronis (Zhang et al., 2021; Han & Hyun, 2023). Oleh karena itu, penghambatan jalur NF- κ B dan ekspresi IL-6 menjadi strategi penting dalam upaya mengembangkan agen antiinflamasi yang efektif.

Di sisi lain, Indonesia memiliki kekayaan hayati yang berpotensi besar untuk dikembangkan sebagai agen terapeutik alami. Salah satunya adalah daun sungkai (*Peronema canescens*), yang diketahui mengandung senyawa metabolit sekunder seperti flavonoid, terpenoid, dan alkaloid. Beberapa studi menunjukkan aktivitas antiinflamasi tanaman ini secara *in vitro* maupun *in vivo* (Kokom et al., 2024; Latief et al., 2023). Namun, hingga saat ini masih terbatas penelitian yang mengungkap secara sistematis mekanisme molekuler senyawa aktif daun sungkai terhadap target-target biologis peradangan kronis, khususnya jalur NF- κ B dan IL-6. Urgensi penelitian ini didasari oleh kebutuhan akan terapi antiinflamasi alami yang bekerja melalui mekanisme multitarget dan minim efek samping. Pendekatan *in silico* melalui jejaring farmakologi (network pharmacology) dapat menjadi strategi efektif untuk memetakan potensi senyawa aktif terhadap berbagai target protein dan jalur biologis secara komprehensif.

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis potensi senyawa metabolit sekunder daun sungkai terhadap jalur pensinyalan NF- κ B dan IL-6 menggunakan pendekatan analisis jejaring farmakologi berbasis *in silico*, guna mengungkap mekanisme multitarget yang mendasari aktivitas antiinflamasi tanaman ini.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan desain eksploratif-deskriptif berbasis *in silico* dengan pendekatan analisis jejaring farmakologi (*network pharmacology*) yang bertujuan memetakan potensi senyawa metabolit sekunder dari daun sungkai (*Peronema canescens*) terhadap target-target molekuler dalam jalur peradangan kronis, khususnya NF- κ B dan IL-6. Subjek penelitian berupa senyawa metabolit sekunder daun sungkai yang diidentifikasi dari studi literatur dan basis data fitokimia seperti PubChem. Teknik pengambilan data (sampling) dilakukan secara purposif terhadap senyawa yang telah terbukti memiliki aktivitas biologis berdasarkan jurnal ilmiah terpublikasi.

Instrumen utama yang digunakan meliputi:

- SwissTargetPrediction untuk memprediksi protein target berdasarkan struktur senyawa (input format SMILES/SDF).
- STRING v11.5 untuk analisis dan visualisasi interaksi antar protein (*protein-protein interaction network*).

Variabel bebas adalah senyawa bioaktif daun sungkai, sedangkan variabel terikat adalah protein target yang terkait jalur NF- κ B dan IL-6. Analisis data dilakukan secara deskriptif melalui interpretasi hasil prediksi target dan visualisasi jaringan. Parameter topologi yang dianalisis mencakup degree, betweenness centrality, dan closeness centrality untuk menentukan peran penting protein dalam jejaring. Data pendukung jalur

biologis divalidasi melalui database KEGG dan GeneCards. Karena penelitian ini bersifat *in silico*, tidak melibatkan uji coba langsung terhadap hewan maupun manusia, sehingga tidak memerlukan persetujuan etik penelitian biomedis. Namun, seluruh prosedur mengikuti prinsip-prinsip Good Research Practice dan integritas akademik, serta menggunakan sumber data terbuka dengan izin penggunaan riset non-komersial.

HASIL DAN PEMBAHASAN

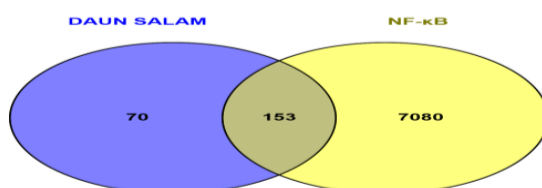
Senyawa Bioaktif dan Target Prediksi

Sebanyak empat senyawa metabolit sekunder utama dari daun sungkai berhasil diidentifikasi, yaitu *3,6,7-Trimethylquercetagenin*, *Genkwanin*, *Kaempferol 3-O- α -L-rhamnopyranoside*, dan *Kaempferol-3-gentiobioside*. Berdasarkan hasil prediksi target, senyawa-senyawa tersebut menunjukkan afinitas terhadap protein kunci yang terlibat dalam proses peradangan, seperti IL-6 dan subunit p65 dari NF- κ B (Dillasamola et al., 2025).

Jejaring Interaksi Senyawa-Target

Analisis jejaring memperlihatkan bahwa terdapat 70 node dan 153 edge yang menggambarkan hubungan antara senyawa bioaktif dan protein target. Beberapa protein seperti RELA, MAPK8, dan STAT3 menempati posisi sentral dalam jejaring, menunjukkan keterlibatan dalam regulasi sinyal inflamasi dan respons imun. Hal ini menunjukkan kemungkinan keterlibatan senyawa aktif sungkai dalam modulasi jalur inflamasi yang kompleks dan saling terhubung.

Gambar dan tabel hasil visualisasi jejaring serta daftar kode protein target diformat sesuai pedoman jurnal, disertai penjelasan naratif dan analisis literatur pendukung.



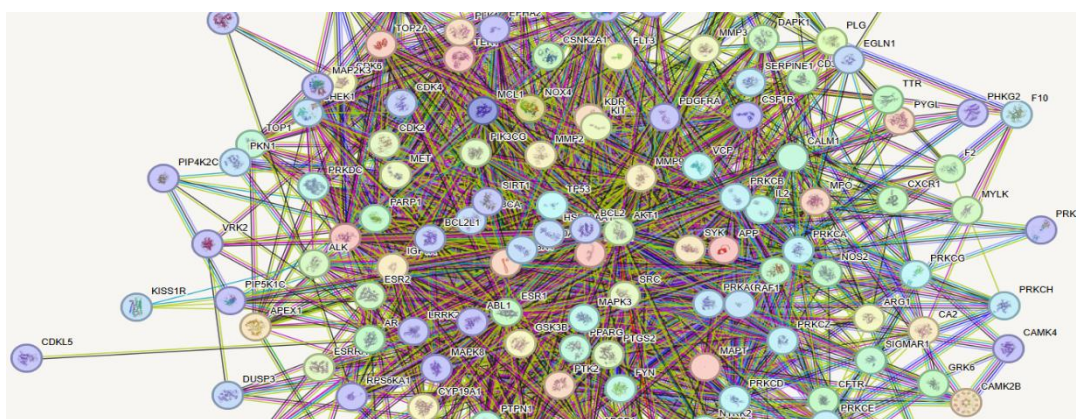
Gambar 1. Diagram venn interaksi antara protein yang diprediksi dapat berinteraksi dengan metabolit sekunder *Peronema canescens* dan protein yang berkaitan jalur NF-Kb dalam peradangan kronis

Tabel 1. Daftar kode nama protein hasil interaksi antara protein yang diprediksi dapat berinteraksi dengan metabolit sekunder *Peronema canescens* dan protein yang berkaitan jalur NF-Kb dalam peradangan kronis

Kode protein
Akr1b1,ca2,rps6ka3,nox4,cd38,ptgs2,xdh,il2,slc29a1,alox5,adora3,kcna3,f10,raf1,chek1,hsp90ab1,kiss1r,plg,abcg2,aldh2,prkcg,prkcd,prkca,prkcb,prkce,,prkch,hsp90aa1,pik3ca,egl n1,ducp3,prkcz,prkaca,pdk1,adrb2,cdk4,sigmar1,bcl2l1,bcl2,wee1,dhodh,serpine1,cnot7,sirt1,lrrk2,cdkl 5,vrk2,pip4k2c,csf1r,abl1,pip5k1c,pdgfra,epha2,map2k3,jak3,mapk8,dyrk1a,phkg2,csnk1g1,camk4,rps6 ka1,prkd3,adora2a,mcl1,cyp1b1,bace1,oprm1,app,cdk1,tert,egfr,mapt,kdm4e,top2a,aurkb,glo1,mpo,pik 3r1,pygl,ptk2,kdr,plk1,nek2,camk2b,nek6,pla2g1b,apex1,nuak1,syk,igf1r,mmp13,mmp9,alox15,mmp2,c yp19a1,gsk3b,flt3,cdk6,arg1,pim1,mmp3,ca9,metkit,abcc1,alox12,src,cdk2,ahr,esrra,pik3cg,insr,akt1,ak r1c3,alk,st6gal1,abcb1,mylk,esr2,f2,dapk1,csnk2a1,axl,cxcr1,esr1,grk6,ttr,cftr,akr1b10,ar,cbr1,nos2,nae 1,parp1,lck,pla2g2a,pfkfb3,mmp12,top1,odc1,calm1,pparg,cyp1a1,cyp1a2,ptpn1,ntrk2,maob,fyn,tacr2,p rkdc,mapk3,vcp,tp53,pkn1

Diagram Venn yang disusun menggambarkan hubungan antara protein target yang diprediksi berinteraksi dengan metabolit sekunder daun Sungkai (*Peronema*

canescens) dan protein-protein yang terlibat dalam jalur NF- κ B, suatu jalur molekuler penting dalam regulasi peradangan kronis (Dillasamola, *et al*, 2021). Hasil analisis menunjukkan bahwa sebanyak 70 protein merupakan target unik dari senyawa aktif daun Sungkai, tanpa keterlibatan langsung dalam jalur NF- κ B. Sementara itu, sebanyak 7.080 protein teridentifikasi sebagai bagian dari jaringan jalur NF- κ B secara umum (Pabon, *et al*, 2019). Menariknya, terdapat 153 protein yang menjadi irisan antara kedua kelompok tersebut, yakni protein yang diprediksi sebagai target daun Sungkai sekaligus berperan dalam jalur NF- κ B. Keberadaan irisan ini menandakan adanya potensi multitarget dari metabolit sekunder daun Sungkai dalam memodulasi jalur NF- κ B, khususnya terkait regulasi respons imun dan proses peradangan kronis (Sun, 2017). Protein-protein dalam kelompok ini mencakup berbagai jenis, antara lain kelompok kinase seperti MAPK8, PRKCA, CDK1, dan CDK4; enzim-enzim inflamasi seperti PTGS2 (COX-2), ALOX5, dan MPO; serta beberapa reseptor dan faktor transduksi sinyal seperti EGFR, INSR, dan IL2. Hal ini memperkuat hipotesis bahwa senyawa aktif dalam daun Sungkai memiliki potensi sebagai agen antiinflamasi melalui pendekatan farmakologi berbasis multitarget (Versita & Setiani, 2018).

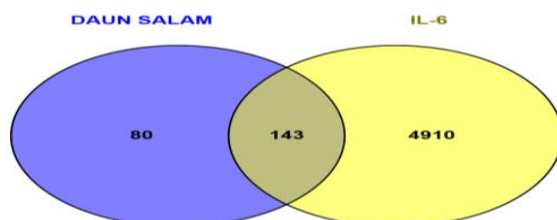


Gambar 2. Hasil prediksi jejaring farmakologi menggunakan StringDB warna menunjukkan jalur mana yang terkait dengan protein.

Gambar di atas menggambarkan kompleksitas jejaring interaksi protein-protein yang terbentuk dari senyawa bioaktif yang diprediksi berinteraksi dengan berbagai target molekuler di dalam tubuh. Dalam jejaring tersebut, setiap simpul (node) merepresentasikan protein target, sementara garis penghubung (edge) menunjukkan adanya hubungan atau interaksi antar protein. Tingginya jumlah edge yang saling berhubungan mencerminkan tingkat kepadatan interaksi yang tinggi, yang mengindikasikan adanya aktivitas biologis yang kompleks dan sinergistik dari senyawa-senyawa yang dianalisis (Ali, *et al*, 2019). Beberapa protein tampak menempati posisi sentral dalam jejaring ini, antara lain RELA (subunit p65 dari NF- κ B), MAPK8 (JNK1), STAT3, AKT1, dan TP53. Protein-protein ini menunjukkan jumlah koneksi yang jauh lebih banyak dibandingkan yang lain, menandakan bahwa mereka berperan sebagai *hub proteins* yang memiliki fungsi penting dalam berbagai proses biologis, khususnya dalam regulasi inflamasi, apoptosis, dan proliferasi sel. Banyaknya koneksi yang melibatkan RELA dan STAT3 secara khusus memperkuat dugaan bahwa senyawa-senyawa tersebut bekerja melalui jalur sinyal NF- κ B dan IL-6, dua jalur utama yang berperan dalam pengaturan respons imun dan peradangan (He, *et al*, 2020).

Secara keseluruhan, kompleksitas dan kepadatan interaksi dalam jejaring ini menunjukkan bahwa mekanisme kerja senyawa bersifat multitarget, tidak terbatas pada

satu protein atau jalur spesifik saja. Pendekatan multitarget ini sangat relevan untuk pengembangan terapi penyakit kompleks seperti inflamasi kronis, yang umumnya melibatkan banyak jalur molekuler secara simultan. Di sisi lain, terdapat pula beberapa protein yang berada di pinggiran jejaring dengan koneksi yang relatif sedikit, seperti CDKL5 dan KISS1R. Hal ini mengindikasikan bahwa meskipun protein-protein tersebut terlibat dalam interaksi, perannya kemungkinan bersifat minor atau sekunder dalam konteks keseluruhan jejaring biologis yang dianalisis (Bukhar, 2022).

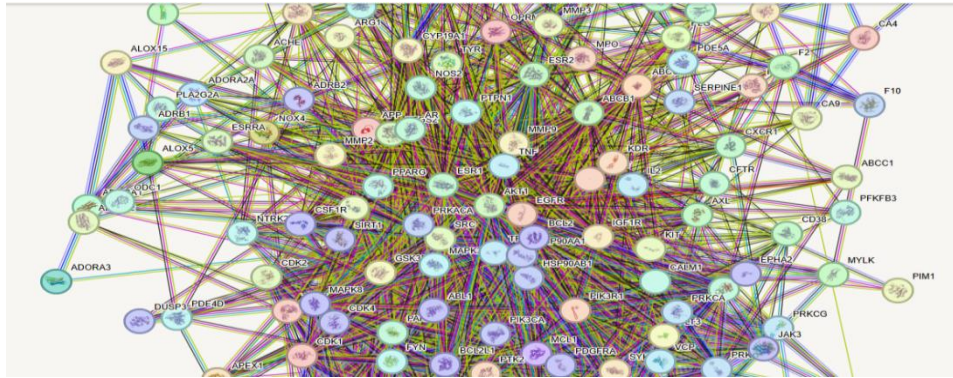


Gambar 3. Diagram venn interaksi antara protein yang diprediksi dapat berinteraksi dengan metabolit sekunder *Peronema canescens* dan protein yang berkaitan jalur IL-6 dalam peradangan kronis

Tabel 2. Daftar kode nama protein hasil interaksi antara protein yang diprediksi dapat berinteraksi dengan metabolit sekunder *Peronema canescens* dan protein yang berkaitan jalur IL-6 dalam peradangan kronis

Kode protein
Akr1b1,ca2,ca7,ca12,ca4,rps6ka3,ache,nox4,cd38,ptgs2,pde5a,adora1,xdh,tnf,il2,alox5,adora3,f10,raf1, chek2,hsp90ab1,plg,abcg2,aldh2,prkcg,prkcd,prkca,prkcbprkce,prkch,hsp90aa1,comt,pik3ca,dusp3,prk cz,prkaca,adrb2,adrb1,cdk4,bcl2l1,bcl2,serpine1,sirt1,lrrk2,csf1r,abl1, pdgfra, epha2, map2k3, jak3, mapk8, camk4, prkd3, mapk10, adora2a, mcl1, cyp1b1, oprm1, app, cdk1, tert, egfr, hsd17b2, mapt, mpo, pik3r1, pygl, pt k2, kdr, ca3, plk1, apex1, akr1c1, akr1a1, syk, maoa, igf1r, mmp13, mmp9, alox15, mmp2, cyp19a1, gsk3b, flt3, cd k6, arg1, pim1, mmp3, ca9, met, kit, abcc1, alox12, src, cdk2, hsd17b1, tyr, ahr, esrra, pik3cg, insr, akt1, akr1c3, ak r1c2, alk, st6gal1, abcb1, mylk, esr2, f2, drd4, dapk1, csnk2a1, axl, cxcr1, bche, esr1, grk6, ttr, cfr, akr1b10, ar, nos 2, parp1, lck, pla2g2a, pfkfb3, mmp12, odc1, calm1, pparg, cyp1a1, cyp1a2, ptpn1, ikkbk, ntrk2, pde4d, fyn, tacr2, prkdc, mapk3, vcp, tp53

Diagram Venn di atas menunjukkan keterkaitan antara protein target yang diprediksi berinteraksi dengan metabolit sekunder daun salam (*Syzygium polyanthum*) dan protein-protein yang terlibat dalam jalur IL-6, yaitu jalur biologis penting dalam regulasi respons imun dan peradangan kronis. Dari analisis tersebut, diketahui bahwa sebanyak 80 protein merupakan target spesifik dari senyawa aktif daun salam namun tidak beririsan dengan jalur IL-6 (Schultz, *et al*, 2022). Hal ini menunjukkan kemungkinan bahwa senyawa daun salam juga dapat memengaruhi jalur atau mekanisme biologis lain di luar IL-6. Sementara itu, sebanyak 4.910 protein tercatat sebagai bagian dari jaringan jalur IL-6 secara umum, yang menggambarkan kompleksitas dan signifikansi biologis dari jalur ini dalam berbagai proses inflamasi dan imunologis. Menariknya, ditemukan 143 protein yang menjadi titik irisan antara target daun salam dan jalur IL-6. Keberadaan irisan ini menjadi indikator penting bahwa senyawa metabolit sekunder daun salam memiliki kemampuan untuk memodulasi jalur IL-6 secara langsung melalui beragam protein target. Potensi multitarget ini mengindikasikan bahwa daun salam dapat dikembangkan sebagai agen antiinflamasi alami yang bekerja secara luas namun tetap terarah, khususnya dalam konteks penyakit-peryakit peradangan kronis seperti artritis reumatoid, kanker, maupun gangguan autoimun lainnya (Shafia, *et al*, 2023).



Gambar 4. Hasil prediksi jejaring farmakologi menggunakan StringDB warna menunjukkan jalur mana yang terkait dengan protein.

Gambar di atas merupakan visualisasi jejaring interaksi protein-protein (protein-protein interaction network) hasil pemetaan target dari senyawa metabolit sekunder terhadap berbagai jalur biologis yang relevan dengan peradangan kronis. Tiap node (titik) merepresentasikan protein, sedangkan garis penghubung (edge) antar node menunjukkan adanya interaksi fungsional atau fisik antar protein berdasarkan data prediksi dan eksperimen memakai STRINGDB. Kerapatan dan kerumitan jejaring ini mengindikasikan bahwa metabolit sekunder yang dianalisis berpotensi berinteraksi dengan berbagai target protein dalam tubuh manusia, menunjukkan sifat multitarget (Szkarczyk, *et al*, 2019).

Jejaring ini juga memperlihatkan adanya protein kunci (hub proteins) seperti RELA, MAPK8, STAT3, EGFR, dan HSP90AA1 yang memiliki konektivitas tinggi, berperan sebagai pusat pengatur (regulator) dalam berbagai jalur pensinyalan, termasuk IL-6 dan NF- κ B. Keterlibatan protein-protein ini menegaskan bahwa senyawa metabolit sekunder yang diteliti tidak hanya bekerja secara selektif, tetapi juga dapat memodulasi berbagai jalur imunologis dan inflamasi secara simultan. Oleh karena itu, data jejaring ini mendukung hipotesis bahwa senyawa-senyawa alami dari tanaman berpotensi untuk dikembangkan sebagai agen terapi dengan mekanisme kerja kompleks namun terintegrasi (Hayden, & Ghosh 2011) (Zhao, *et al*, 2021).

KESIMPULAN

Hasil analisis jejaring farmakologi, senyawa metabolit sekunder daun sungkai (*Peronema canescens*) diprediksi memiliki potensi sebagai agen antiinflamasi multitarget. Senyawa seperti 3,6,7-Trimethylquercetagenin, Genkwanin, Kaempferol-3-O- α -L-rhamnopyranoside, dan Kaempferol-3-gentiobioside menunjukkan interaksi signifikan dengan berbagai protein kunci pada jalur pensinyalan NF- κ B dan IL-6, termasuk RELA, MAPK8, dan STAT3. Keberadaan 153 protein yang menjadi irisan antara target senyawa dengan jalur NF- κ B serta 143 protein yang berinteraksi dengan jalur IL-6 memperkuat hipotesis bahwa senyawa aktif daun sungkai bekerja melalui mekanisme multitarget dalam mengatur respons imun dan proses peradangan kronis. Potensi ini mendukung pemanfaatan sungkai sebagai kandidat terapi alami untuk penyakit-penyakit berbasis inflamasi kronis.

DAFTAR PUSTAKA

- Koç, E., Albayrak, F., Öz, H. E., & Kısacık, B. (2023). A Triangle: Rheumatoid Arthritis, Myasthenia Gravis And Anti-Tnf. Good News Or Bad News? Long -Term Follow-Up: Case Report And Review Of Literature. *Rheumatology Quarterly*, 1(1), 27–30. <https://doi.org/10.4274/QRheumatol.Galenos.2023.09797>

- Herrero-Cervera, A., Soehnlein, O., & Kenne, E. (2022). Neutrophils in chronic inflammatory diseases. In *Cellular and Molecular Immunology* (Vol. 19, Issue 2, pp. 177–191). Springer Nature. <https://doi.org/10.1038/s41423-021-00832-3>
- Zhang, T., Ma, C., Zhang, Z., Zhang, H., & Hu, H. (2021). NF- κ B signaling in inflammation and cancer. In *MedComm* (Vol. 2, Issue 4, pp. 618–653). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/mco2.104>
- Han, H. J., & Hyun, C. G. (2023). Acenocoumarol Exerts Anti-Inflammatory Activity via the Suppression of NF- κ B and MAPK Pathways in RAW 264.7 Cells. *Molecules*, 28(5). <https://doi.org/10.3390/molecules28052075>
- Kokom, A., Yasmiwar Susilawati, Sri Adi Sumiwi, & Okta Nama Putra. (2024). Pharmacological Profile and Therapeutic Potential of Sungkai Plant (*Peronema canescens* Jack.): An Emerging Indonesian Herbal Medicine. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 11(2), 95–102. <https://doi.org/10.25077/jsfk.11.2.95-102.2024>
- Latief, M., Rahmani, Fahrezi, A., Sutrisno, & Tarigan, I. L. (2023). Comparison of the Anti-Inflammatory Activity of Flavonoid Bioactive Compounds Acetone Fraction and Steroid Fraction Ethyl Acetate Sungkai Leaves In Vivo and In Silico Studies. *Pharmacognosy Journal*, 15(6), 1068–1076. <https://doi.org/10.5530/pj.2023.15.196>
- Latief, M., Anggun, ;, Fisesa, T., Putri, ;, Sari, M., Indra, ;, & Tarigan, L. (2021). 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. In *JFSP* (Vol. 7, Issue 2). <http://journal.ummgl.ac.id/index.php/pharmacy>
- Tabina Aztur, F., Intan Kemuning Nurzana, N., Supriyanti, Y., Simamora, S., Farmasi, J., & Kemenkes Palembang, P. (n.d.). *Jp: jurnal pharmacopoeia aktivitas antiinflamasi ekstrak etanol daun sungkai (Peronema canescens Jack) Dalam Formulasi Sirup Terhadap Kadar C-Reaktif Protein Pada Tikus Putih Jantan (Rattus Norvegicus) Yang Diinduksi Karagenan*
- Dillasamola, D., Aldi, Y., Wahyuni, F. S., Wahyudi, S. T., & Dewi, I. P. (2025). Immunomodulatory Activity Of Active Isolates Of Sungkai Leaf (*Peronema Canescens* Jack.): In Silico Study. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 17(Special Issue 1), 67–74. <https://doi.org/10.22159/ijap.2025.v17s1.10>
- De Simone, V., Franzè, E., Ronchetti, G., Colantoni, A., Fantini, M. C., di Fusco, D., Sica, G. S., Sileri, P., Macdonald, T. T., Pallone, F., Monteleone, G., & Stolfi, C. (2015). Th17-type cytokines, IL-6 and TNF- α synergistically activate STAT3 and NF- κ B to promote colorectal cancer cell growth. *Oncogene*, 34(27), 3493–3503. <https://doi.org/10.1038/ONC.2014.286>
- Dillasamola, D., Aldi, Y., Wahyuni, F. S., Rita, R. S., Dachriyanus, Umar, S., & Rivai, H. (2021). Study of Sungkai (*Peronema canescens*, Jack) leaf extract activity as an immunostimulators with in vivo and in vitro methods. *Pharmacognosy Journal*, 13(6), 1397–1407. <https://doi.org/10.5530/PJ.2021.13.177>

- Pabon, N. A., Zhang, Q., Cruz, J. A., Schipper, D. L., Camacho, C. J., & Lee, R. E. C. (2019). A network-centric approach to drugging TNF-induced NF- κ B signaling. *Nature Communications*, 10(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-019-08802-0>
- Sun, S. C. (2017). The non-canonical NF- κ B pathway in immunity and inflammation. In *Nature Reviews Immunology* (Vol. 17, Issue 9, pp. 545–558). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.52>
- Versita, R., & Setiani, A. D. (n.d.). Effectiveness Anti-Inflammatory Of Sungkai Leaf (*Peronema canescens* Jack.) Ethanol Extract On Male Rabbit (*Oryctolagus cuniculus*). In *Open Journal Systems STF Muhammadiyah Cirebon : ojs.stfmuhammadiyahcirebon.ac.id* (Vol. 8, Issue 3)
- Ali, A. M., Atmaj, J., van Oosterwijk, N., Groves, M. R., & Dömling, A. (2019). Stapled Peptides Inhibitors: A New Window for Target Drug Discovery. In *Computational and Structural Biotechnology Journal* (Vol. 17, pp. 263–281). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2019.01.012>
- He, T., Shen, H., Wang, S., Wang, Y., He, Z., Zhu, L., Du, X., Wang, D., Li, J., Zhong, S., Huang, W., & Yang, H. (2020). MicroRNA-3613-5p Promotes Lung Adenocarcinoma Cell Proliferation through a RELA and AKT/MAPK Positive Feedback Loop. *Molecular Therapy Nucleic Acids*, 22, 572–583. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2020.09.024>
- Bukhari, S. N. A. (2022). Synthesis and evaluation of new chalcones and oximes as anticancer agents. *RSC Advances*, 12(17), 10307–10320. <https://doi.org/10.1039/d2ra01198k>
- Schultz, D. C., Pan, L., Wang, T., Booker, C., Hyder, I., Hanold, L., Rubin, G., Ding, Y., Lin, J., & Li, C. (2023). Carbohydrate-Small Molecule Hybrids as Lead Compounds Targeting IL-6 Signaling. *Molecules*, 28(2). <https://doi.org/10.3390/molecules28020677>
- Shafia, A., Trisnadi, S., & Putra, A. (2023). Bay Leaf (*Syzygium Polyanthum*) Extract Effect on IL-10 and IL-6 Gene Expression in Traumatic Ulcer. *Jurnal Profesi Medika : Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan*, 17(2), 203–213. <https://doi.org/10.33533/jpm.v17i2.6914>
- Szklarczyk, D., Gable, A. L., Lyon, D., Junge, A., Wyder, S., Huerta-Cepas, J., Simonovic, M., Doncheva, N. T., Morris, J. H., Bork, P., Jensen, L. J., & von Mering, C. (2019). STRING v11: Protein-protein association networks with increased coverage, supporting functional discovery in genome-wide experimental datasets. *Nucleic Acids Research*, 47(D1), D607–D613. <https://doi.org/10.1093/nar/gky1131>
- Hayden, M. S., & Ghosh, S. (2011). NF- κ B in immunobiology. In *Cell Research* (Vol. 21, Issue 2, pp. 223–244). <https://doi.org/10.1038/cr.2011.13>
- Zhao, H., Wu, L., Yan, G., Chen, Y., Zhou, M., Wu, Y., & Li, Y. (2021). Inflammation and tumor progression: signaling pathways and targeted intervention. In *Signal Transduction and Targeted Therapy* (Vol. 6, Issue 1). Springer Nature. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00658-5>