

Analisis Jejaring Farmakologi Tanaman Jati Belanda (*Guazuma ulmifolia* Lamk.) sebagai Imunomodulator

Nour Lena*, Ahmad Shobrun Jamil, M. Artabah Muchlisin, Irsan Fahmi Almutahrihan

Department of Pharmacy, Faculty of Health Science, University of Muhammadiyah Malang, Malang, East Java, Indonesia

*Corresponding Author. E-mail: nurlena@webmail.umm.ac.id

ABSTRAK

Covid-19 merupakan wabah penyakit yang menginfeksi sistem pernafasan pada manusia. Kasusnya terjadi hampir di seluruh negara di dunia dan keberadaannya sangat meresahkan karena penyebarannya terjadi dengan sangat cepat. Salah satu upaya yang dapat dilakukan untuk mencegah penyebaran penyakit Covid-19 adalah dengan meningkatkan sistem imun. Sistem imun melindungi tubuh dari infeksi dengan memproduksi molekul protein yang disebut antibodi yang mengikat antigen agen infeksi. Berdasarkan studi literatur yang telah dilakukan, beberapa tanaman lokal Indonesia memiliki potensi sebagai imunomodulator. Fokus penelitian ini ditujukan untuk mengetahui jejaring protein yang terkait dengan sistem imun tubuh yang teraktivasi karena pemberian ekstrak tanaman jati belanda (*Guazuma ulmifolia* Lamk.). Metode penelitian yang digunakan adalah deskriptif eksploratif berdasarkan *online database* dan *web server* (KNAPsACK Family, Dr. Duke's Phytochemical and Ethnobotanical Databases, SwissTargetPrediction, GeneCards, SwissADME, Venny, dan StringDB). Berdasarkan hasil penelitian, tanaman *G. ulmifolia* mengandung 17 senyawa metabolit sekunder, lima diantaranya memiliki bioavailabilitas yang tinggi meliputi *ent-catechin*, (-)-*epigallocatechin*, *caffeine*, *kaempferol*, dan *quercetin*. Senyawa (-)-*epigallocatechin* diprediksi dapat berinteraksi dengan MAPK14 yang memiliki koneksi dengan lima jalur penting dalam imunomodulator yaitu *Fc epsilon RI signaling pathway*, *PD-L1 expression and PD-1 checkpoint pathway in cancer*, *THF17 cell differentiation*, *TNF signaling pathway*, dan *IL-17 signaling pathway*.

Kata Kunci: Imunomodulator, jati belanda, *Guazuma ulmifolia*, jejaring farmakologi, *in silico*

ABSTRACT

*Covid-19 is a disease outbreak that infects the respiratory system in humans. This case occurs in almost all countries, and its existence is troubling because its spread occurs quickly. One of the efforts that can be made to prevent the spread of Covid-19 is to boost the immune system. The immune system protects the body from infection by producing protein molecules called antibodies that bind to the antigens of the infectious agents. Based on the literature studies that have been conducted, several local Indonesian plants have the potential as immunomodulators. This study was aimed to determine the protein network associated with the body's immune system, which is activated due to jati belanda plant (*Guazuma ulmifolia* Lamk.). The research method used is descriptive exploratory based on online databases and web servers (KNAPsACK Family, Dr. Duke's Phytochemical and Ethnobotanical Databases, SwissTargetPrediction, GeneCards, SwissADME, Venny, and StringDB). Based on the research results, the *G. ulmifolia* plant contains 17 secondary metabolites, five of which have high bioavailability, including *ent-catechin*, (-)-*epigallocatechin*, *caffeine*, *kaempferol*, and *quercetin*. Compound (-)-*epigallocatechin* is predicted to interact with MAPK14, which connected with five critical pathways in immunomodulators, namely *Fc epsilon RI signalling pathway*, *PD-L1 expression and PD-1 checkpoint pathway in cancer*, *THF17 cell differentiation*, *TNF signalling pathway*, and *IL-17 signalling pathways*.*

Keywords: Immunomodulator, jati belanda, *Guazuma ulmifolia*, pharmacological network, *in silico*

Submitted: April 9th 2023 | Accepted: June 5th 2023 | Published: June 30th 2023

Pendahuluan

Coronavirus Disease (Covid-19) merupakan penyakit yang disebabkan oleh virus *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-Cov-2). Virus dapat menyebar melalui droplet ketika berbicara dalam jarak dekat, batuk, dan bersin. Selain itu, virus dapat juga menyebar melalui kontak dengan

permukaan benda yang terpapar. Gejala yang ditimbulkan oleh virus dapat berupa asimtomatik, gejala ringan, serta gejala berat bahkan hingga menyebabkan kematian yang tinggi [1]. Covid-19 perlu diwaspadai karena penularannya relatif cepat dan memiliki tingkat mortalitas atau kematian yang tinggi [2]. Oleh karena itu diperlukan adanya upaya untuk menjaga imunitas tubuh.

Sistem imun merupakan sistem yang membentuk kemampuan tubuh untuk melawan bibit penyakit atau patogen dengan menolak berbagai macam benda asing (antigen) yang akan masuk ke dalam tubuh sehingga fungsi tubuh tidak terganggu [3,4]. Sistem imun melindungi tubuh dari berbagai infeksi dengan memproduksi antibodi yang mengikat antigen yang terjadi melalui serangkaian mekanisme interaksi sistem imunitas bawaan dan imunitas adaptif [5].

Imunitas bawaan adalah pertahanan lini pertama terhadap patogen yang tidak bergantung pada antigen atau bersifat nonspesifik serta terjadi segera atau dalam hitungan jam setelah antigen masuk. Respon ini tidak memiliki memori imunologik sehingga tidak mampu mengenali patogen yang sama ketika ada serangan selanjutnya. Sedangkan imunitas adaptif bersifat spesifik antigen, sehingga terdapat suatu keterlambatan respon saat terpapar antigen. Karakteristik utama imunitas adaptif adalah kapasitas memori sehingga mampu memberikan respon imun yang lebih cepat dan efisien ketika ada serangan selanjutnya [6], sehingga menjaga dan meningkatkan sistem imun tubuh dapat membantu agar terlindungi dari berbagai serangan penyakit, salah satunya adalah Covid-19.

Tanaman jati belanda (*Guazuma ulmifolia* Lamk.) memiliki potensi sebagai imunomodulator [7]. Komposisi utama dari *G. ulmifolia* adalah *caffeine*, *catechin*, *epicatechin*, *friedelin*, *procyanidin B-2*, *sitosterol*, *kaempferol*, dan *quercetin* [8]. Selain itu *G. ulmifolia* juga mengandung senyawa golongan alkaloid dan flavonoid, dengan kandungan utama pada daunnya adalah tanin. Alkaloid dan flavonoid diketahui memiliki aktivitas sebagai imunomodulator. Selain itu daun *G. ulmifolia* yang mengandung fitosterol yang juga berfungsi antiinflamasi dan imunomodulator [9].

Penelitian terdahulu berhasil menunjukkan secara signifikan bahwa tumbuhan tertentu meningkatkan sistem imun tubuh melalui peningkatan produksi sel imuno kompeten contohnya sel imun leukosit seperti makrofag, sel B, dan sel T [6]. Akan tetapi, masih sedikit informasi yang menerangkan terkait aktivitas imunomodulator tersebut. Oleh sebab itu, penelitian ini dilakukan untuk mengungkap atau mendemonstrasikan proses/ mekanisme seluler molekular yang terjadi pada manusia ketika diberi perlakuan ekstrak tanaman *G. ulmifolia*.

Eksplorasi aktivitas senyawa suatu tanaman dapat dilakukan melalui tiga pendekatan, yaitu uji *in vitro*, uji *in vivo*, dan uji *in silico*. Uji *in silico* memiliki validitas ilmiah, relatif baru, dan tingkat akurasinya tinggi [10]. Secara *in silico* koleksi senyawa bioaktif pada suatu tanaman dapat diketahui dengan menggunakan *database* berbasis *online* yang di dalamnya tersedia data-data yang diperlukan terkait tanaman obat, fitokimia, dan etnobotani dari berbagai negara di dunia [2]. Nantinya, akan dibuat model jejaring farmakologi untuk menganalisis bagaimana senyawa metabolit sekunder dapat berinteraksi secara molekular dengan target biologi yang berhubungan dengan imunomodulator.

Metode Penelitian

Alat dan Bahan

Senyawa metabolit sekunder tanaman *G. ulmifolia* didapatkan dari *database* berbasis *online* yaitu dari *KNAPsACK Family* (http://www.knapsackfamily.com/KNAPsACK_Family/) dan *Dr. Duke's Phytochemical and Ethnobotanical*

Databases (<https://phytochem.nal.usda.gov/>), protein target terkait dengan senyawa metabolit sekunder tanaman dari basis data *SwissTargetPrediction* (<http://www.swisstargetprediction.ch/>), dan protein target terkait imunomodulasi dari basis data *online GeneCards* (<https://www.genecards.org/>).

Selain itu penelitian ini juga menggunakan beberapa *online tools* seperti *SwissADME* (<http://www.swissadme.ch/>), *Venny* (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>), dan *StringDB* (<https://string-db.org/>).

Metode

Identifikasi senyawa metabolit sekunder tanaman diperoleh menggunakan *database KNApSack* dan *Dr. Duke's Phytochemical and Ethnobotanical Databases* [11,12]. Kemudian dimasukkan ke dalam *SwissADME* untuk dilihat prediksi bioavailabilitas dengan menggunakan metode *Boiled-Egg* [13,14]. Senyawa yang dipilih hanyalah senyawa yang masuk ke dalam *Boiled-Egg*.

Senyawa dengan probabilitas > 0 dipilih untuk dianalisis lebih lanjut menggunakan *SwissTargetPrediction* dengan tujuan untuk memprediksi interaksi senyawa dengan protein yang ditargetkan dalam penelitian [15]. Pencarian protein target dari imunomodulator dilakukan dengan menggunakan *GeneCards* [16]. Kemudian dicari perpotongan protein-protein yang diprediksi dapat berikatan dengan senyawa dari tanaman menggunakan *Venny* [17]. Daftar protein-protein yang muncul kemudian dimasukkan ke dalam *StringDB* dan dilakukan pengayaan dengan dicari prediksi protein yang saling berkaitan dengan sistem imun dengan menggunakan *KEGG Pathway* [18,19].

Analisis Data

Analisis data dilakukan menggunakan *KEGG* dengan melihat protein mana yang paling banyak berinteraksi dengan pathway yang berhubungan dengan sistem imun, kemudian dilakukan pencarian senyawa metabolit sekunder *G. ulmifolia* yang berinteraksi dengan protein tersebut dengan melihat data yang didapatkan dari *SwissTargetPrediction*.

Hasil dan Pembahasan

Prediksi Bioavailabilitas Senyawa Metabolit Sekunder *G. ulmifolia*

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui jejaring farmakologi dari senyawa metabolit sekunder *G. ulmifolia* sebagai imunomodulator. Langkah pertama yang dilakukan adalah mendapatkan daftar metabolit sekunder tanaman *G. ulmifolia* dengan menggunakan bantuan *online database KNApSack Family* dan *Dr. Duke's Phytochemical and Ethnobotanical Databases*. Hasil senyawa yang didapatkan dari *online database* diseleksi dengan melakukan eksklusi senyawa anorganik dan asam lemak rantai panjang. Dari hasil seleksi didapatkan 17 senyawa metabolit sekunder tanaman *G. ulmifolia* (**Tabel 1**).

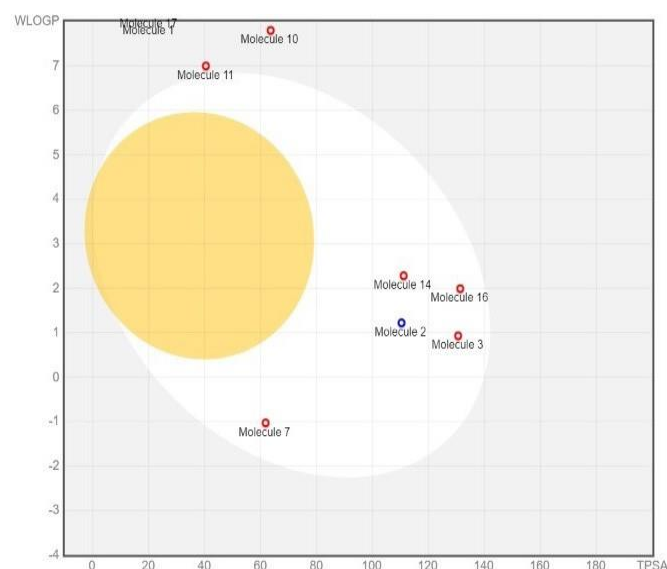
Setelah itu dilakukan prediksi bioavailabilitas untuk mencari senyawa metabolit sekunder yang diprediksi memiliki bioavailabilitas yang baik. Bioavailabilitas suatu obat menjadi parameter yang penting untuk mengetahui jumlah serta kecepatan obat yang diabsorpsi dalam tubuh [20]. Oleh karena itu penentuan bioavailabilitas ini menjadi sangat penting dalam penelitian ini.

Selanjutnya dilakukan prediksi bioavailabilitas dengan

menggunakan *SwissADME* dan metode *BOILED-Egg*. Metode ini menggunakan model gambar untuk mengklasifikasikan absorpsi dari suatu senyawa (**Gambar 1**). Daerah putih telur menunjukkan kemampuan senyawa untuk diabsorpsi di saluran cerna, sedangkan daerah kuning telur menunjukkan kemampuan penembusan sawar darah otak. Perhitungan ini berdasarkan parameter lipofilik (WlogP) dan kepolaran senyawa (TPSA) [14]. Terdapat lima senyawa yang diprediksi memiliki bioavailabilitas yang tinggi (**Tabel 2**).

Tabel 1. Daftar nama senyawa metabolit sekunder *G. ulmifolia* hasil pencarian pada *online database KNApSack Family* dan *Dr. Duke's Phytochemical and Ethnobotanical Databases*

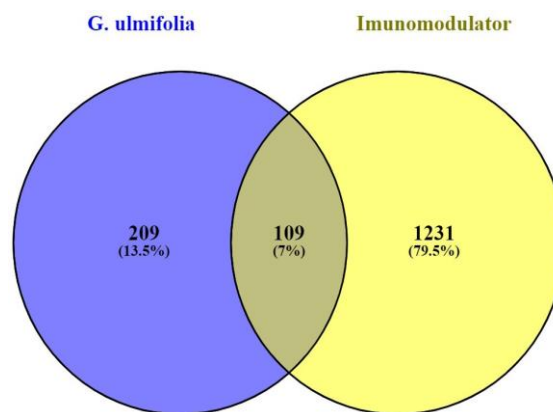
No.	Nama senyawa	Kode Senyawa	Sumber
1	(-)-beta-Sitosterol	Mol1	[11]
2	Ent-Catechin	Mol2	[11]
3	(-)-Epigallocatechin	Mol3	[11]
4	Epiafzelechin-(4beta-8)-epi-catechin	Mol4	[11]
5	Procyanidin B1	Mol5	[11]
6	Procyanidin B2	Mol6	[11]
7	Caffeine	Mol7	[12]
8	Friedelin-3alpha-acetate	Mol8	[12]
9	Friedelin-3beta-ol	Mol9	[12]
10	3-o-acetyloleanolic-acid	Mol10	[12]
11	Betulin	Mol11	[12]
12	Friedelin	Mol12	[12]
13	Kaempferitrin	Mol13	[12]
14	Kaempferol	Mol14	[12]
15	Lignoceric-acid	Mol15	[12]
16	Quercetin	Mol16	[12]
17	Taraxerol	Mol17	[12]



Gambar 1. Hasil analisis prediksi bioavailabilitas senyawa metabolit sekunder *G. ulmifolia* dengan menggunakan metode *BOILED-Egg*

Tabel 2. Prediksi bioavailabilitas senyawa senyawa metabolit sekunder *G. ulmifolia* hasil pencarian pada *online database KNApSack Family* dan *Dr. Duke's Phytochemical and Ethnobotanical Databases*

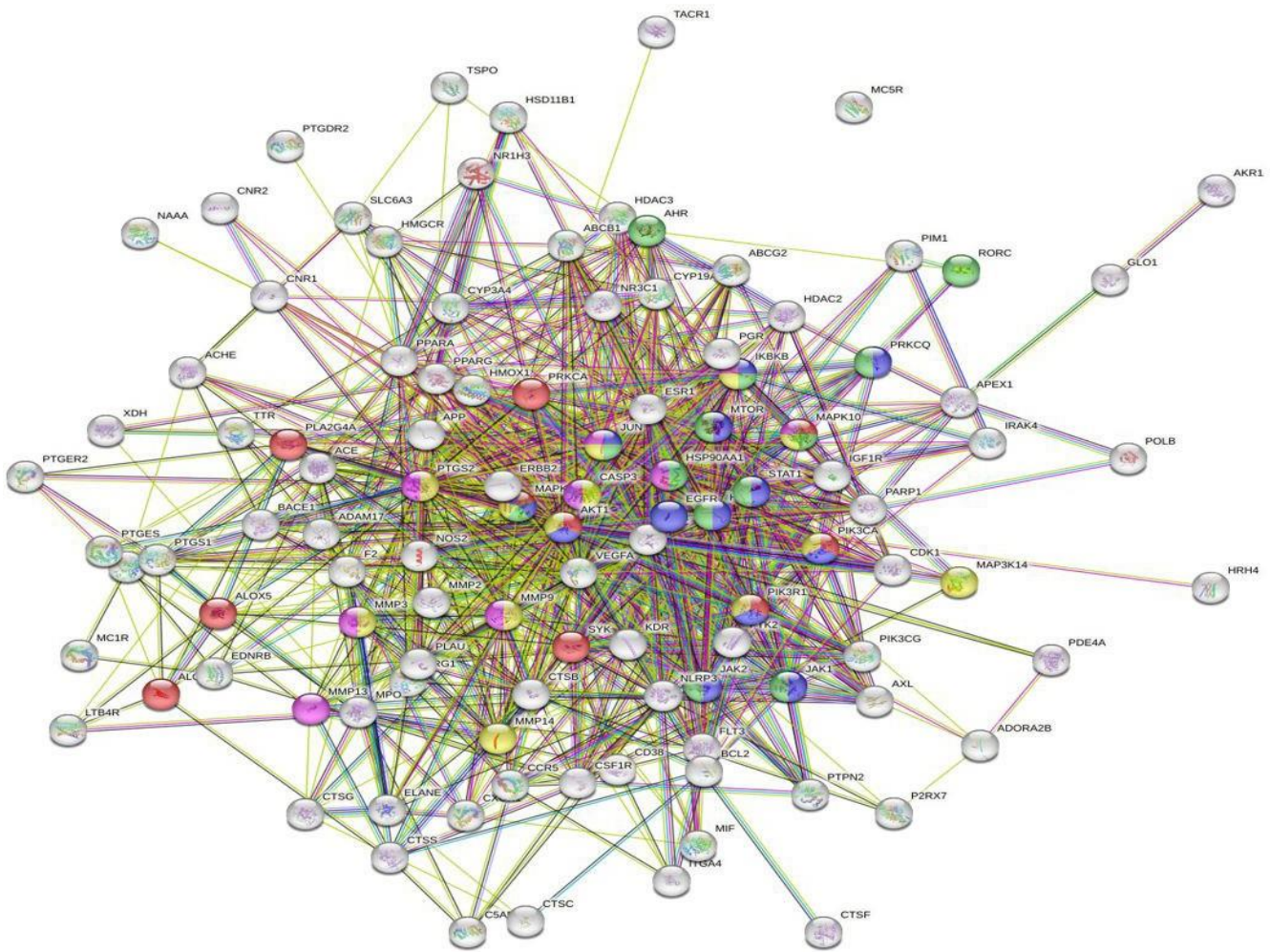
No.	Prediksi Bio-availabilitas	Total Senyawa	Kode Senyawa
1	Tinggi	5	Mol2, Mol3, Mol7, Mol14, Mol16
2	Rendah	12	Mol1, Mol4, Mol5, Mol6, Mol8, Mol9, Mol10, Mol11, Mol12, Mol13, Mol15, Mol17



Gambar 2. Diagram Venn interseksi antara protein yang diprediksi dapat berinteraksi dengan metabolit sekunder *G. ulmifolia* dan protein yang berkaitan dengan imunomodulator

Tabel 3. Daftar kode nama protein hasil interseksi antara protein yang diprediksi dapat berinteraksi dengan metabolit sekunder *G. ulmifolia* dan protein yang berkaitan dengan imunomodulator

Kode Protein
ABCB1, ABCG2, ACE, ACHE, ADAM17, ADORA2B, AHR, AKR1A1, AKT1, ALOX5, ALOX5AP, APEX1, APP, ARG1, AXL, BACE1, BCL2, C5AR1, CASP3, CCR5, CD38, CDK1, CNR1, CNR2, CSF1R, CTSB, CTSC, CTSE, CTSG, CTSS, CXCR1, CYP19A1, CYP3A4, EDNRB, EGFR, ELANE, ERBB2, ESR1, F2, FLT3, GLO1, HDAC2, HDAC3, HIF1A, HMGCR, HMOX1, HRH4, HSD11B1, HSP90AA1, IGF1R, IKBKB, IRAK4, ITGA4, JAK1, JAK2, JUN, KDR, LTB4R, MAP3K14, MAPK10, MAPK14, MC1R, MC5R, MIF, MMP13, MMP14, MMP2, MMP3, MMP9, MPO, MTOR, NAAA, NLRP3, NOS2, NR1H3, NR3C1, P2RX7, PARP1, PDE4A, PGR, PIK3CA, PIK3CG, PIK3R1, PIM1, PLA2G4A, PLAU, POLB, PPARA, PPARG, PRKCA, PRKCQ, PTGDR2, PTGER2, PTGES, PTGS1, PTGS2, PTK2, PTPN2, RORC, SLC6A3, SRC, STAT1, SYK, TACR1, TSPO, TTR, TYR, VEGFA, XDH



Gambar 3. Hasil prediksi *Network Pharmacology* menggunakan *StringDB*. Warna menunjukkan jalur mana yang terkait dengan protein. *Fc epsilon RI signaling pathway* (merah); *PD-L1 expression and PD-1 checkpoint pathway in cancer* (biru); *Th17 cell differentiation* (hijau); *TNF signaling pathway* (ungu); *IL-17 signaling pathway* (kuning)

Tabel 4. Lima jalur yang berhubungan dengan imunomodulator dengan menggunakan analisis *KEGG Enrichment*

No.	Kode Jalur	Nama Jalur
1.	Hsa04664	<i>Fc epsilon RI signaling pathway</i>
2.	Hsa05235	<i>PD-L1 expression and PD-1 checkpoint pathway in cancer</i>
3.	Hsa04659	<i>Th17 cell differentiation</i>
4.	Hsa04468	<i>TNF Signaling pathway</i>
5.	Hsa04657	<i>IL-17 signaling pathway</i>

Pencarian Protein yang Berkaitan dengan Imunomodulator yang Diprediksi Dapat Berinteraksi dengan Senyawa Metabolit Sekunder *G. ulmifolia*

Setelah didapatkan senyawa dengan prediksi bioavailabilitas yang tinggi, selanjutnya dilakukan pencarian prediksi target protein yang bisa berinteraksi dengan senyawa metabolit sekunder dengan menggunakan *SwissTargetPrediction*. Dari hasil pencarian didapatkan bahwa terdapat 318 protein yang diprediksi berinteraksi dengan metabolit sekunder *G. ulmifolia*.

Selanjutnya dilakukan pencarian protein yang berkaitan dengan imunomodulator dengan menggunakan *online database GeneCards*. Dari hasil pencarian didapat 1380 protein yang

berkaitan dengan imunomodulator. Kemudian dari hasil tersebut dibuat diagram venn dengan menggunakan *Venny* untuk mendapatkan interseksi antara protein yang diprediksi dapat berinteraksi dengan metabolit sekunder *G. ulmifolia* dan protein yang berkaitan dengan imunomodulator. Dari hasil interaksi didapatkan 109 protein yang diprediksi berinteraksi dengan metabolit sekunder *G. ulmifolia* yang berkaitan dengan imunomodulator (**Gambar 2** dan **Tabel 3**).

Jejaring Farmakologi Menggunakan *StringDB* dan *Enrichment Data Menggunakan KEGG Pathway*

Protein yang didapatkan dari hasil interseksi diagram venn selanjutnya dianalisis lebih lanjut menggunakan *StringDB*. Analisis ini digunakan untuk membuat jejaring interaksi antara senyawa metabolit sekunder dengan protein target yang telah diseleksi [18]. Hal ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara protein-protein yang telah terseleksi dengan senyawa yang terkandung dalam tanaman *G. ulmifolia* serta menganalisis jalur biologi imunostimulan yang dipengaruhi oleh protein-protein tersebut. Setelah itu dilakukan analisis *KEGG enrichment* dengan memilih lima jalur dengan nilai prediksi yang tinggi yang berhubungan dengan imunomodulator. Hal ini dilakukan untuk mengetahui jalur mana yang berhubungan dengan protein target (**Tabel 4**).

Fc epsilon RI Signaling pathway ($Fc\epsilon RI$) merupakan

jalur persinyalan yang dimediasi oleh FcεRI dalam sel *mast* yang diprakarsai oleh interaksi antigen dengan imunoglobulin E (IgE) yang terikat pada domain ekstraseluler rantai alfa FcεRI. Aktivasi jalur pensinyalan IgE/FcεRI pada manusia menyebabkan sel *mast* atau basofil melepaskan mediator aktif biologis yang memediasi reaksi hipersensitivitas. Oleh karena itu, penyakit yang disebabkan oleh jalur persinyalan ini merupakan reaksi alergi. Pengikatan IgE ke reseptor afinitas tinggi pada permukaan sel target FcεRI adalah kunci untuk penyakit hipersensitivitas [21].

PD-L1 expression and PD-1 checkpoint pathway merupakan salah satu contoh imunoterapi yang sukses digunakan untuk berbagai kanker. Molekul PD-L1 pada sel tumor dapat berinteraksi dengan reseptor PD-1 pada sel T. Molekul PD-L1 memberi sinyal pada limfosit T untuk “berhenti bekerja” sehingga limfosit bisa mengalami apoptosis. Dengan menghasilkan PD-L1, sel tumor bisa menghindari serangan limfosit. Terapi anti-PD-1/PD-L1 mencegah interaksi ini dengan memblokir PD-1 atau PD-L1. Respon pasien terhadap imunoterapi ini biasanya tergantung pada tingkat ekspresi PD-L1 pada jaringan tumor. Semakin tinggi ekspresi PD-L1, respon akan semakin baik [22].

Th17 cell differentiation merupakan sel yang diidentifikasi yang sangat proinflamasi dan menginduksi autoimunitas yang parah [23]. Sel Th17 menghasilkan sitokin IL-17 yang sangat terlibat dalam patogenesis penyakit autoimun seperti psoriasis, *multiple sclerosis*, dan penyakit radang usus. Memberikan terapi antibodi monoklonal yang dapat mengganggu jalur Th17/IL-17 ternyata merupakan strategi terapi yang sukses [24]. Sehingga sel THF17 menunjukkan fungsi yang sangat penting dalam kekebalan dan penyakit [23].

TNF merupakan sitokin multifungsi yang memainkan peranan penting dalam berbagai peristiwa seluler seperti kelangsungan hidup, proliferasi, diferensiasi, dan kematian sel. Sebagai sitokin pro-inflamasi, TNF disekresikan oleh sel-sel inflamasi, yang mungkin terlibat dalam karsinogenesis terkait peradangan. *TNF signaling pathway* memiliki dua reseptor untuk TNF, yaitu reseptor TNFR-1 yang diekspresikan di banyak tempat di dalam tubuh dan TNFR-2 yang lebih banyak diekspresikan di dalam sel imun. Meskipun kedua reseptor mengikat TNF, reseptor utama yang memediasi efek seluler TNF di sebagian besar tipe sel adalah TNFR-1 yang memiliki kemampuan untuk menginduksi kematian sel secara apoptosis [25].

Interleukin 17 (IL17) adalah keluarga sitokin pro-inflamasi. IL-17 yang aktif secara biologis berinteraksi dengan reseptor permukaan sel tipe IIL-17R. Setelah berikatan dengan reseptor, IL-17 mengaktifkan beberapa kaskade persinyalan *IL-17 signaling pathway* yang menyebabkan adanya induksi kemokin. Selain itu, aktivasi persinyalan IL-17 sering diamati dalam patogenesis berbagai gangguan autoimun, seperti psoriasis. Peran IL-17 yang paling menonjol adalah keterlibatannya dalam menginduksi dan memediasi respons proinflamasi. IL-17 [26].

Berdasarkan analisis *KEGG pathway* juga didapatkan hasil bahwa protein MAPK14 merupakan protein yang terlibat dalam lima jalur persinyalan. MAPK14 (*Mitogen-activated protein kinase 14*) atau juga dikenal dengan p38-α merupakan titik penting untuk jalur persinyalan biokimia. Protein ini terlibat pada banyak proses seluler seperti proliferasi, pembelahan, apoptosis, dan transkripsi sel. Pemberian inhibitor p38 secara

in vivo mampu memberikan efek terapi terhadap hewan coba model cedera sistem saraf pusat [27].

Berdasarkan analisis lanjutan, senyawa dengan kode Mol3 ((-)-*epigallocatechin*) diprediksi dapat berinteraksi dengan MAPK14. Senyawa ini merupakan senyawa yang berpotensi untuk dieksplorasi dan dikembangkan lebih lanjut sebagai agen imunomodulasi yang menjanjikan. Studi *in vitro* dan *in vivo* dapat dilakukan untuk membuktikan aktivitas imunomodulasi tanaman, terutama senyawa (-)-*epigallocatechin* yang memainkan peran penting karena diprediksi dapat berinteraksi dengan lima jalur yang berhubungan dengan proses imun.

Kesimpulan

Berdasarkan hasil analisis jejaring farmakologi, (-)-*epigallocatechin* diprediksi merupakan senyawa penting yang berperan dalam sistem imun karena diprediksi memiliki interaksi dengan lima jalur penting yang berhubungan dengan imunomodulator.

Ucapan Terima Kasih

Penelitian ini didukung dan didanai oleh Direktorat Penelitian dan Pengabdian Kepada Masyarakat (DPPM) Universitas Muhammadiyah Malang.

Referensi

- [1] Alkautsar A. Hubungan Penyakit Komorbid dengan Tingkat Keparahan Pasien Covid-19. *J Med Utama*. 2021;03(01): 1488–94.
- [2] Saharani SM, Yuniastuti A, Susanti R, Nugrahaningsih WH. Identifikasi Senyawa Bioaktif Tanaman *Syzygium aromaticum* sebagai Imunostimulan Melalui Toll-Like Receptor Signaling Pathway Berdasarkan Interaksi Senyawa-Protein Secara In Silico. *Pros Sem Nas Bio*. 2021;9:310-6.
- [3] Oktavia D, Muksin NN. Edukasi tentang Upaya Meningkatkan Imunitas Tubuh di Masa Pandemi Covid-19 di Ruang Lingkup Karang Taruna dan Forkomdarisma RW.09 Cirendeu, Ciputat Timur. *Pros Sem Nas Peng Mas LPPM UMJ*. 2021:1-5.
- [4] Perdana PGRW. Review Artikel : Aktivitas Imunomodulator Ekstrak Herba Meniran (*Phyllanthus niruri* L.). *J Farm Malahayati*. 2021;4(1):44–52.
- [5] Kusnul Z. Infeksi Covid-19 dan Sistem Imun: Peran Pengobatan Herbal Berbasis Produk Alam Berkhasiat. *J Ilm Pamenang*. 2020;2(2):25-30.
- [6] Rahadiani D, Herlinawati. Sistem Imunitas Alamiah dan Sistem Imunitas Adaptif. *Nusantara Hasana J*. 2022;2(3):98-106.
- [7] Purwanto. Potensi Tumbuhan Obat Unggul Indonesia. *Biospektrum J Bio*. 2022; 1(1): 51-7.
- [8] Rhomah EH, Safitri D. Pharmacological Activities of *Guazuma ulmifolia*. *J Info Kes*. 2021;11(1):414-9.
- [9] Lumbantobing ZR, Muhartono, Mutiara UG. Jati Belanda (*Guazuma ulmifolia* Lamk.) sebagai Terapi Alternatif Obesitas. *Medula*. 2019;8(2):161–7.
- [10] Wen PP, Shi SP, Xu HD, Wang LN, Qiu JD. Accurate in-silico prediction of species-specific methylation sites based on information gain feature optimization. *Bioinformatics*. 2016;32(20):3107–15.

- [11] Afendi FA, Okada T, Yamazaki M, Hirai-Morita A, Nakamura Y, Nakamura K, Ikeda S, Takahashi H, Altaf-Ul-Amin M, Darusman LK, Saito K. KNApSACk family databases: integrated metabolite-plant species databases for multifaceted plant research. *Plant and Cell Physio*. 2012;53(2):e1(1-12).
- [12] U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service. Dr. Duke's Phytochemical and Ethnobotanical Databases [ONLINE]. 1992-2016. Available from: <https://phytochem.nal.usda.gov/>.
- [13] Daina A, Michielin O, Zoete V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*. 2017;7:1-13.
- [14] Daina A, Zoete MA. BOILED-Egg to Predict Gastrointestinal Absorption and Brain Penetration of Small Molecules. *ChemMedChem*, 2016;11(11):1109-87.
- [15] Daina A, Michielin O, Zoete V. SwissTargetPrediction: updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules. *Nucleic Acids Research*. 2019;47(W1):W357–W364.
- [16] Stelzer G, Rosen N, Plaschkes I, Zimmerman S, Twik M, Fishilevich S, Stein TI, Nudel R, Lieder I, Mazor Y, Kaplan S, Dahary, D, Warshawsky D, Guan-Golan Y, Kohn A, Rappaport N, Safran M, Lancet D. The GeneCards Suite: From Gene Data Mining to Disease Genome Sequence Analysis. *Current Protocols in Bioinfo*. 2016;54: 1.30.1-1.30.33.
- [17] Oliveros, JC. Venny. An interactive tool for comparing lists with Venn's diagrams [ONLINE]. 2007-2015. Available from: <https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>.
- [18] Szklarczyk D, Gable AL, Nastou KC, Lyon D, Kirsch R, Pyysalo S, Doncheva NT, Legeay M, Fang T, Bork P, Jensen LJ, Von Mering C. The STRING database in 2021: customizable protein–protein networks, and functional characterization of user-uploaded gene/measurement sets. *Nucleic Acids Research*. 2021;49(D1):D605-612.
- [19] Kanehisa M, Furumichi M, Sato Y, Kawashima M, Ishiguro-Watanabe M. KEGG for taxonomy-based analysis of pathways and genomes. *Nucleic Acids Research*, 2023;51(D1):D587-D592.
- [20] Labibah L, Rusdiana T. Review Artikel: Hubungan Jenis Kelamin terhadap Eksipien Farmasi dalam Mempengaruhi Bioavailabilitas Obat. *Maj Farmaset*. 2022;7(3):176-88.
- [21] Pawankar R. Mast cells as orchestrators of the allergic reaction: the IgE-IgE receptor mast cell network. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2001;1(1):3-6.
- [22] National Cancer Institute. Immune checkpoint inhibitors [ONLINE]. 2019. Available from <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/immune-checkpoint-inhibitor>.
- [23] Singh B, Schwartz JA, Sandrock C, Bellemore SM, Nikoopour E. Modulation of autoimmune diseases by interleukin (IL)-17 producing regulatory T helper (Th17) cells. *Indi J of Med Res*. 2013;138(5):591–4.
- [24] Meijer FA, Doveston RG, de Vries RMJM, Vos GM, Vos AAA, Leysen S, Scheepstra M, Ottmann C, Milroy LG, Brunsveld L. Ligand-Based Design of Allosteric Retinoic Acid Receptor-Related Orphan Receptor γ (ROR γ) Inverse Agonists. *J of Med Chem*. 2020;63(1):241-59.
- [25] Singh S, Sahu K, Singh C, Singh A. Lipopolysaccharide induced altered signaling pathways in various neurological disorders. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch of Pharmaco*. 2022;395(3):285-94.
- [26] Moseley TA, Haudenschild DR, Rose L, Reddi AH. Interleukin-17 family and IL-17 receptors. *Cytokine & growth factor rev*. 2003;14(2):155-74
- [27] Lo U, Selvaraj V, Plane JM, Chechneva OV, Otsu K, Denga W. p38 α (MAPK14) critically regulates the immunological response and the production of specific cytokines and chemokines in astrocytes. *Sci Reports*. 2014;4(7405)