

STUDI *IN SILICO* POTENSI SENYAWA BIOAKTIF PADA KAPULAGA JAWA (*Amomum compactum*) SEBAGAI ANTIINFLAMASI

Kusumawati RD^{1*}, Yuniastuti A¹, R. Susanti¹, Nugrahaningsih WH¹

¹Jurusan Biologi, FMIPA, Universitas Negeri Semarang
Jl. Raya Sekaran, Gunungpati, Semarang 50229.

*Email: rizkadwikusumawati07@gmail.com

Abstrak

Tanaman kapulaga jawa (*Amomum compactum*) mengandung berbagai senyawa bioaktif yang dapat digunakan dalam pengembangan obat, salah satunya sebagai antiinflamasi. Inflamasi merupakan respon biologis sistem imunitas tubuh yang dapat menyebabkan kerusakan jaringan berupa pecahnya sel mast diikuti dengan pelepasan mediator inflamasi seperti interleukin-6 (IL-6) dan faktor nekrosis tumor-alfa (TNF- α). Tujuan penelitian ini untuk mengetahui kandungan senyawa bioaktif pada kapulaga jawa (*Amomum compactum*) yang berpotensi sebagai antiinflamasi secara *in silico*. Metode penelitian dilakukan menggunakan database Dr. Duke's Phytochemical (untuk mengoleksi senyawa bioaktif pada kapulaga jawa), PubChem (untuk mengunduh struktur ligan senyawa bioaktif) dan PASS (Prediction of Activity Spectra for Substance) Online (untuk skrining nilai aktivitas antiinflamasi senyawa bioaktif). Hasil yang diperoleh terdapat 17 senyawa bioaktif yang ditemukan pada tanaman kapulaga jawa (*Amomum compactum*) tetapi hanya tujuh senyawa yang berpotensi sebagai antiinflamasi dengan nilai potential activity (Pa) lebih dari 0,7 yaitu borneol (Pa 0,869), caryophyllene (Pa 0,745), camphor (Pa 0,743), D-borneol (Pa 0,869), D-camphor (Pa 0,743), humulene (Pa 0,741) dan humulene epoxide II (Pa 0,823). Hasil ini menunjukkan bahwa senyawa bioaktif pada tanaman kapulaga jawa dimungkinkan memiliki potensi sebagai antiinflamasi yang dapat menghambat protein proinflamasi seperti IL-6 dan TNF- α melalui jalur persinyalan JAK/STAT dan NF- κ B.

Kata kunci: Antiinflamasi, Kapulaga Jawa, Potential Activity (Pa), Senyawa Bioaktif

1. PENDAHULUAN

Inflamasi merupakan respon biologis sistem imunitas tubuh terhadap berbagai rangsangan berbahaya seperti patogen, sel yang mengalami kerusakan, senyawa beracun atau iradiasi. Proses inflamasi akan menyebabkan kerusakan jaringan yang ditandai dengan kemerahan, bengkak, panas, nyeri, dan hilangnya fungsi jaringan (Chen dkk., 2018). Kerusakan jaringan terjadi akibat adanya stimulus yang menyebabkan pecahnya sel mast diikuti dengan pelepasan mediator inflamasi seperti oksida nitrat (NO), Prostaglandin (PG), Interleukin-6 (IL-6), dan faktor nekrosis tumor-alfa (TNF- α) (Utami dkk., 2020).

Saat ini obat golongan non steroid banyak digunakan untuk mengatasi inflamasi, misalnya adalah NSAID (*Non-steroid antiinflammatory drug*) seperti ibuprofen, aspirin, diklofenak dan celecoxib. Obat ini menghambat proses inflamasi dengan menekan aktivitas enzim proinflamasi yang mensintesis prostaglandin. Namun konsumsi NSAID dalam jangka panjang dapat memberikan dampak negatif seperti iritasi lambung, pendarahan, penyakit ginjal, penyakit bronkus, sistem kardiovaskular dan perforasi (Utami dkk., 2020). Pengobatan tradisional dengan senyawa herbal saat ini telah menjadi alternatif bagi masyarakat. Tanaman obat mengandung fitokonstituen seperti steroid, glikosida, fenolat, flavonoid, alkaloid, polisakarida, terpenoid, kanabinoid dan lain sebagainya yang sama efektifnya dengan mekanisme molekul pada obat sintesis (Yatoo dkk., 2018). Penemuan obat berbahan herbal diharapkan dapat menjadi alternatif yang memberikan sedikit efek samping.

Tanaman kapulaga mengandung senyawa bioaktif sekitar 60-80% cineole, α -pinene, pinene, champene, limonene, cymene, α -terpineol dan humulene (Feng dkk., 2011). Minyak astiri pada *Amomum compactum* memiliki sifat antiinflamasi, anti nosiseptif dan antimikroba (Feng dkk., 2010). Secara fitokimia, *Amomum compactum* memiliki beberapa senyawa aktif seperti alkaloid, flavonoid, terpenoid dan tanin (Komala dan Maulana, 2020).

Senyawa flavonoid dapat menghambat enzim yang berperan dalam mensintesis prostaglandin. Triterpenoid sebagai antiinflamasi dapat mengurangi sel-sel yang mengekspresikan sintase asam nitrat yang diinduksi (iNOS), misalnya luteol atau dengan menghambat produksi oksida nitrat dengan mengurangi ekspresi iNOS. (Owolabi dkk., 2018). Beberapa penelitian telah menunjukkan pengaruh ekstrak etanol dari kapulaga jawa terhadap beberapa inhibitor seperti dapat menghambat produksi nitrat (NO), prostaglandin E2 (PGE2), interleukin-6 (IL-6), faktor nekrosis tumor- α (TNF- α), menghambat ekspresi protein dari sintase oksida nitrat yang dapat diinduksi, menghambat siklooksigenase-2, dan menghambat translokasi nuclear factor- κ B (NF- κ B) (Lee dkk., 2012).

Penelitian terbaru dengan pendekatan berbasis bioinformatika memiliki potensi untuk menemukan hubungan kompleks antara obat, target dan penyakit yang dituju (Liu dkk., 2013). Pengembangan obat melalui pendekatan bioinformatika saat ini dapat dilakukan dengan basis komputasi yang disebut *in silico*. Metode ini digunakan untuk mengetahui target menggunakan *molecular docking* dan untuk mengidentifikasi hubungan antara senyawa fitokimia pada tanaman dan efek terapeutik dari tanaman obat (Lagunin dkk., 2014). Dengan demikian, pada penelitian ini dilakukan untuk mengetahui kandungan senyawa bioaktif pada kapulaga jawa (*Amomum compactum*) yang berpotensi sebagai antiinflamasi secara *in silico*.

2. METODELOGI

Penelitian ini menggunakan metode deskriptif eksploratif yang dilaksanakan pada bulan Juni-Agustus 2021. Alat yang digunakan antara lain *hardware* berupa Laptop Lenovo Ideapad 100 Processor Intel Celeron N3060 dan *software* berupa database *Dr. Duke's Phytochemical*, PubChem dan PASS Online (*Prediction of Activity Spectra for Substance*). Prosedur yang dilakukan dalam penelitian adalah sebagai berikut :

2.1 Koleksi Senyawa Bioaktif Kapulaga Jawa (*Amomum compactum*)

Koleksi senyawa bioaktif kapulaga jawa dilakukan menggunakan database online *Dr. Duke's Phytochemical* dilaman <https://phytochem.nal.usda.gov/phytochem/search> dengan *keyword* "*Amomum compactum*" dan diperoleh hasil senyawa bioaktif sejumlah 17 senyawa.

2.2 Unifikasi Senyawa Bioaktif Kapulaga Jawa (*Amomum compactum*)

Senyawa bioaktif kapulaga jawa yang telah dikoleksi kemudian dilakukan unifikasi dengan mengoleksi *canonical SMILES* masing-masing senyawa menggunakan database PubChem di laman <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> yang digunakan untuk prediksi bioaktivitas dan lainnya.

2.3 Analisis Potensi senyawa Bioaktif Kapulaga Jawa (*Amomum compactum*) sebagai antiinflamasi

Senyawa bioaktif kapulaga jawa yang memiliki aktivitas sebagai antiinflamasi diprediksi berdasarkan struktur kimianya secara *in silico* menggunakan software PASS Online di laman <http://www.pharmaexpert.ru/passonline/>. Tahap awal melalui SMILES untuk mencari senyawa aktif kapulaga di laman <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>. Selanjutnya ligan SMILES dimasukkan dalam PASS Online dan dilakukan prediksi aktivitas (*Get Prediction*). Hasil uji PASS menghasilkan nilai Pa (*Potential Activity*), Pi (*Potential Inactive*) dan *Activity*. Dalam penelitian ini dilakukan skrining senyawa yang memiliki aktivitas antiinflamasi dengan nilai Pa > 0,7. Hal ini karena nilai Pa lebih dari 0,7 (Pa > 0,7) menunjukkan bahwa senyawa memiliki aktivitas biologis yang sangat tinggi berdasarkan uji pada skala laboratorium dan memiliki tingkat kemiripan yang tinggi dengan senyawa obat pada bioaktivitas yang sama. Nilai Pa lebih dari 0,5 tetapi kurang dari 0,7 (0,5 < Pa < 0,7) menunjukkan bahwa senyawa memiliki aktivitas biologis yang tinggi dalam skala laboratorium dan memiliki potensi untuk pengembangan senyawa obat yang baru dengan bioaktivitas yang bersangkutan. Nilai Pa kurang dari 0,5 (Pa < 0,5) menunjukkan bahwa senyawa memiliki aktivitas biologis yang rendah dalam uji skala laboratorium dan memiliki potensi rendah untuk berhasil apabila dikembangkan menjadi senyawa obat.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

3.1 Koleksi Senyawa Bioaktif Kapulaga Jawa (*Amomum compactum*)

Kapulaga merupakan tanaman asli Indonesia yang tumbuh liar di hutan Pulau Jawa. Terdapat dua macam jenis tanaman kapulaga di Indonesia yaitu kapulaga sebrang (*Elettaria cardamomum* (L.) Maton) dan kapulaga jawa (*Amomum compactum* Soland. Ex Maton) (Setyawan dkk., 2014). Pemanfaatan kapulaga sebagai rempah dalam makanan maupun jamu tradisional diyakini dapat memberikan berbagai manfaat melalui senyawa bioaktif yang terkandung dalam ekstrak kapulaga.

Bedasarkan penelitian Dang dkk (2020) menyatakan bahwa senyawa bioaktif yang terkandung dalam minyak atsiri kapulaga berupa 1,8-cineole (48,22%), α -pinene (2,43%), α -terpineol (2,28%), geranial (9,24%) dan neral (9,24%) menunjukkan aktifitas antiinflamasi yang sangat menjanjikan. Studi molekuler menunjukkan bahwa 1,8-cineole secara efektif dapat mengurangi ekspresi sitokin proinflamasi seperti NF-IL-1 β dan IL-6 yang ditemukan sebagai inhibitor kuat dari aktivasi jalur NF- κ B. Aktivitas antiinflamasi juga dipengaruhi oleh senyawa α -humulene yang dapat menghambat ekspresi siklooxygenase-2 (COX-2) dan iNOS, senyawa lain β -pinene, α -terpinene, dan caryophyllene oxide mampu menghambat produksi NO yang diinduksi oleh LPS sebagai antiinflamasi (Coté dkk., 2017).

Koleksi senyawa bioaktif dilakukan menggunakan database *Dr. Duke's Phytochemical and Ethnobotanical* yang menyajikan data terkait tanaman obat, fitokimia, dan etnobotani dari berbagai negara di dunia. Berdasarkan hasil koleksi yang diperoleh dari database *Dr. Duke's* terdapat 17 senyawa bioaktif Kapulaga Jawa yang disajikan pada tabel 1.

Tabel 1. Koleksi Senyawa Bioaktif Kapulaga Jawa (*Amomum compactum*)

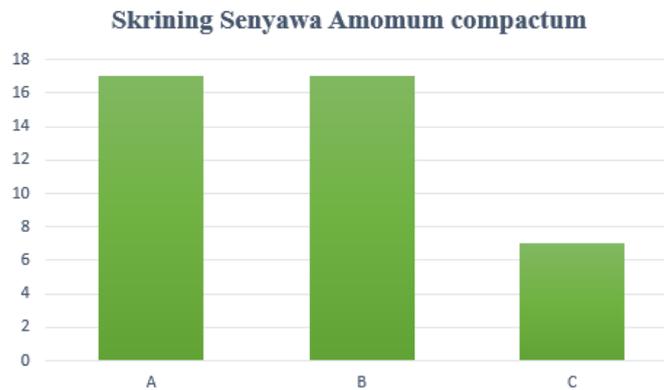
Senyawa	Rumus Molekul
1,8-Cineole	C10H18O
Alpha-Pinene	C10H16
Alpha-Terpineol	C10H18O
Beta-Pinene	C10H16
Borneol	C10H18O
Camphor	C10H16O
Carvone	C10H14O
Caryophyllene	C15H24
D-Borneol	C10H18O
D-Camphor	C10H16O
Gamma-Terpineol	C10H18O
Humulene	C15H24
Humulene-Epoxide-II	C15H24O
Limonene	C10H16
Myrtenal	C10H14O
P-Cymene	C10H14
Terpinen-4-OL	C10H18O

3.2 Skrining Senyawa Kapulaga Jawa (*Amomum compactum*) yang Memiliki Aktivitas sebagai Antiinflamasi

Senyawa bioaktif Kapulaga Jawa yang telah dikoleksi selanjutnya dilakukan unifikasi menggunakan database PubChem untuk mengetahui struktur dari senyawa bioaktif dengan mengunduh *canonical SMILES* yang diperlukan untuk skrining. Skrining dilakukan untuk memperoleh senyawa bioaktif dari kapulaga jawa yang paling potensial sebagai antiinflamasi menggunakan database PASS Online (*Prediction of Activity Spectra for Substance*). Prediksi PASS Online didasarkan pada hubungan antara struktur suatu senyawa dengan aktivitas biologisnya (Filimonov dkk., 2014).

Hasil prediksi yang diperoleh dari PASS Online ditunjukkan dengan nilai Pa (*Potential Activity*). Interpretasi nilai Pa lebih dari 0,7 ($Pa > 0,7$) menunjukkan bahwa senyawa memiliki aktivitas biologis yang sangat tinggi berdasarkan uji pada skala laboratorium dan memiliki tingkat kemiripan yang tinggi dengan senyawa obat pada bioaktivitas yang sama. Nilai Pa lebih dari 0,5 tetapi kurang dari 0,7 ($0,5 < Pa < 0,7$) menunjukkan bahwa senyawa memiliki aktivitas biologis yang tinggi dalam skala laboratorium dan memiliki potensi untuk pengembangan senyawa obat yang baru dengan bioaktivitas yang bersangkutan. Nilai Pa kurang dari 0,5 ($Pa < 0,5$) menunjukkan bahwa senyawa memiliki aktivitas biologis yang rendah dalam uji skala laboratorium dan memiliki potensi rendah apabila dikembangkan menjadi senyawa obat (Chelliah, 2008). Berdasarkan hasil

skrining koleksi senyawa bioaktif pada kapulaga jawa seluruhnya memiliki aktivitas yang dapat digunakan sebagai antiinflamasi dengan tujuh senyawa yang memiliki P_a lebih dari 0,7 ($P_a > 0,7$).



Gambar 1. Hasil Skrining Senyawa Bioaktif Kapulaga Jawa (*Amomum compactum*)

- A. Senyawa bioaktif kapulaga jawa (*Amomum compactum*) yang dikoleksi
- B. Senyawa bioaktif kapulaga jawa (*Amomum compactum*) yang memiliki aktivitas sebagai antiinflamasi
- C. Senyawa bioaktif kapulaga jawa (*Amomum compactum*) yang memiliki aktivitas sebagai antiinflamasi dengan nilai P_a lebih dari 0,7 ($P_a > 0,7$)

Hasil skrining menggunakan PASS Online diperoleh tujuh senyawa bioaktif dari kapulaga jawa yang memiliki potensi aktivitas tinggi sebagai antiinflamasi yaitu borneol, camphor, caryophyllene, D-borneol, D-camphor, humulene dan humulene epoxide II (Tabel 2.). Aktivitas antiinflamasi yang dimaksud dalam penelitian adalah senyawa bioaktif dari kapulaga jawa yang dapat mencegah dan menghambat protein proinflamasi melalui berbagai jalur persinyalan inflamasi. Inflamasi terjadi akibat pengaktifan stimulus seperti makrofag dan adiposit yang menginduksi produksi sitokin berupa IL-6, TNF- α , protein inflamasi dan enzim. Stimulus ini memediasi inflamasi melalui interaksi dengan reseptor IL-6 (IL-6R), dan reseptor TNF (TNFR) (Chen dkk., 2018). Aktivasi reseptor inflamasi memicu jalur pensinyalan intraseluler yang penting, termasuk jalur *Nuclear Factor-kappa B* (NF- κ B), *Janus kinase* (JAK) dan *transduser sinyal dan jalur penggerak transkripsi* (STAT) (Henríquez-Olguín dkk., 2015).

Tabel 2. Nilai Hasil Skrining melalui PASS Online

Senyawa	P_a	Aktivitas
Borneol	0,869	JAK2 expression inhibitor
Camphor	0,743	JAK2 expression inhibitor
Caryophyllene	0,745	Antiinflammatory
D-Borneol	0,869	JAK2 expression inhibitor
D-Camphor	0,743	JAK2 expression inhibitor
Humulene	0,741	Antiinflammatory
Humulene-Epoxide-II	0,823	Antiinflammatory

3.3 Mekanisme Jalur Persinyalan Antin inflamasi

Pathway inflamasi berdampak pada patogenesis sejumlah penyakit kronis yang melibatkan mediator inflamasi dan jalur regulasi. Rangsangan inflamasi akan mengaktifkan jalur sinyal intraseluler yang kemudian mengaktifkan produksi mediator inflamasi. Berdasarkan pendekatan *in silico* dalam penelitian ini, diperoleh senyawa bioaktif dari kapulaga jawa yang dimungkinkan memiliki potensi sebagai antiinflamasi pada jalur persinyalan JAK/STAT dan NF- κ B.

Persinyalan JAK/STAT adalah salah satu komponen penting dari sistem reseptor sitokin yang mengatur pertumbuhan sel, kelangsungan hidup, proliferasi, hematopoiesis, dan resistensi patogen. Jalur pensinyalan JAK/STAT dapat diamati pada tiga jenis sel utama yang terlibat dalam respons inflamasi seperti sel-T, neutrofil, dan makrofag yang memainkan peran penting dalam

produksi sitokin pro-inflamasi (A Ivanenkov dkk., 2011). Aktifasi jalur JAK/STAT dipengaruhi oleh protein interleukin proinflamasi seperti IL-6 yang dapat menfosforilasi protein STAT menjadi faktor transkripsi yang kuat untuk gen target STAT tertentu (Malemud dan Pearlman, 2009). Interleukin-6 pada sitokin proinflamasi berperan sebagai kaskade penyakit inflamasi. IL-6 yang berkaitan dengan reseptor IL-6 akan menyebabkan fosforilasi JAK1, JAK2 dan STAT3. Aktivitas IL-6 dan STAT3 merupakan kunci mediator utama proses inflamasi.

Pada Jalur NF- κ B merupakan aktivator transkripsional gen respon inflamasi yang kuat. Faktor transkripsi NF- κ B mengatur berbagai aspek fungsi imun bawaan dan adaptif yang berfungsi sebagai mediator penting dari respon inflamasi. NF- κ B menginduksi ekspresi berbagai gen pro-inflamasi, termasuk yang mengkode sitokin dan kemokin, juga berpartisipasi dalam regulasi inflamasi. Akibatnya, aktivasi NF- κ B yang diregulasi berkontribusi pada proses patogenik berbagai penyakit inflamasi. Aktifasi NF- κ B diaktifkan oleh berbagai rangsangan sitokin inflamasi seperti TNF- α , ILs1/6, faktor pertumbuhan LPS (Lipopolisakarida, komponen dinding sel bakteri), limfokin, radikal bebas oksidan, partikel yang dihirup, infeksi virus atau ekspresi produk gen virus atau bakteri tertentu, iradiasi UV, aktivasi sel B atau T agen farmakologis dan rangsangan non fisiologis (Pomerantz dan Baltimore, 2002).

4. KESIMPULAN

Pada penelitian ini diperoleh bahwa kapulaga jawa (*Amomum compactum*) mengandung 17 senyawa bioaktif dengan tujuh senyawa yang memiliki aktivitas tinggi sebagai antiinflamasi berdasarkan skrining dari PASS Online. Ketujuh senyawa berupa borneol, camphor, caryophyllene, D-borneol, D-camphor, humulene dan humulene epoxide II dimungkinkan memiliki potensi sebagai antiinflamasi yang dapat menghambat protein proinflamasi seperti IL-6 dan TNF- α melalui jalur persinyalan JAK/STAT dan NF- κ B.

5. UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Prof. Dr. Ari Yuniastuti, S.Pt., M. Kes. selaku dosen pembimbing yang telah memberikan masukan, serta arahan dalam penulisan artikel ini.

6. DAFTAR PUSTAKA

- A Ivanenkov, Y., V Balakin, K., & Lavrovsky, Y, (2011), *Small Molecule Inhibitors of NF- κ B and JAK/STAT Signal Transduction Pathways as Promising Anti-Inflammatory Therapeutics*, Mini Reviews In Medicinal Chemistry, pp. 55-78.
- Chelliah, D. A, (2008), *Biological Activity Prediction of An Ethno Medicinal Plant Cinnamomum Camphora Through Bio-Informatics*, Ethnobotanical Leaflets, pp. 181–190.
- Chen, L., Deng, H., Cui, H., Fang, J., Zuo, Z., Deng, J., Li, Y., Wang, X. and Zhao, L., (2018), *Inflammatory Responses and Inflammation-Associated Diseases In Organs*, Oncotarget, pp. 7204-7218.
- Coté, H., Boucher, M. A., Pichette, A., & Legault, J, (2017), *Anti-inflammatory, Antioxidant, Sntibiotic, and Cytotoxic Activities of Tanacetum vulgare L. Essential Oil and Its Constituents*, Medicines, 4(2), 34.
- Dang, N. H., Anh, L. T. V., & Dat, N. T, (2020), *Anti-inflammatory effects of essential oils of Amomum aromaticum fruits in lipopolysaccharide-stimulated RAW264. 7 cells*, Journal of Food Quality, 2020.
- Feng, X., Jiang, Z.T., Wang, Y. and Li, R., (2010), *Composition Comparison of Essential Oils Extracted by Hydrodistillation and Microwave-Assisted Hydrodistillation from Amomum tsao-ko in China*, Journal of Essential Oil Bearing Plants, pp. 286-291.
- Feng, X., Jiang, ZT., Wang, Y., Li, R., (2011) *Composition Comparison of Essential Oils Extracted by Hydrodistillation and Microwave-Assisted Hydrodistillation from Amomum kravanh and Amomum compactum*, Journal Essential Oil-bearing, pp. 354-359.
- Filimonov, D. A., Lagunin, A. A., Glorizova, T. A., Rudik, A. V., Druzhilovskii, D. S., Pogodin, P. V., & Poroikov, V. V, (2014), *Prediction of The Biological Activity Spectra of Organic Compounds Using The Pass Online Web Resource*, Chemistry of Heterocyclic Compounds, pp. 444–457.

- Henríquez-Olguín, C., Altamirano, F., Valladares, D., López, J. R., Allen, P. D., & Jaimovich, E, (2015), *Altered ROS Production, NF- κ B Activation and Interleukin-6 Gene Expression Induced by Electrical Stimulation In Dystrophic mdx Skeletal Muscle Cells*, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, pp. 1410-1419.
- Komala, O. and Maulana, M.A., (2020), *Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Biji Kapulaga Jawa (Amomum compactum Soland. Ex Maton) terhadap Streptococcus pyogenes*, *Ekologia: Jurnal Ilmiah Ilmu Dasar dan Lingkungan Hidup*, pp. 31-39.
- Lagunin, A. A., Goel, R. K., Gawande, D. Y., Pahwa, P., Glorizova, T. A., Dmitriev, A. V., & Poroikov, V. V., (2014) *Chemo-and Bioinformatics Resources for In Silico Drug Discovery from Medicinal Plants Beyond their Traditional Use: A Critical Review*, *Natural Product Reports*, pp. 1585-1611.
- Lee, J.A., Lee, M.Y., Shin, I.S., Seo, C.S., Ha, H. and Shin, H.K., (2012) *Anti-inflammatory Effects of Amomum compactum on RAW 264.7 Cells Via Induction of Heme Oxygenase-1*. *Archives of Pharmacal Research*, pp. 739-746.
- Liu, Z., Fang, H., Reagan, K., Xu, X., Mendrick, D. L., Slikker Jr, W., & Tong, W., (2013), *In Silico Drug Repositioning—What We Need To Know*, *Drug Discovery Today*, pp. 110-115.
- Malemud, C. J., & Pearlman, E, (2009), *Targeting JAK/STAT signaling pathway in inflammatory diseases*, *Current Signal Transduction Therapy*, pp. 201-221.
- Owolabi, O.O., James, D.B., Sani, I., Andongma, B.T., Fasanya, O.O. and Kure, B., (2018), *Phytochemical Analysis, Antioxidant and Anti-inflammatory Potential of Feretia apodanthera Root Bark Extracts*, *BMC Complementary and Alternative Medicine*, pp. 1-9.
- Pomerantz, J. L., & Baltimore, D, (2002), *Two pathways to NF- κ B*. *Molecular cell*, pp. 693-695.
- Setyawan, A. D., Wiryanto, W., Suranto, S., Bermawie, N., & Sudarmono, S, (2014), *Comparisons of Isozyme Diversity In Local Java Cardamom (Amomum compactum) and True Cardamom (Elettaria cardamomum)*, *Nusantara Bioscience*. 6(1).
- Utami, W., Aziz, H.A., Fitriani, I.N., Zikri, A.T., Mayasri, A. and Nasrudin, D., (2020), *In silico Anti-Inflammatory Activity Evaluation of Some Bioactive Compound from Ficus religiosa through Molecular Docking Spproach*, In *Journal of Physics: Conference Series*, No. 1, p. 012024, IOP Publishing.
- Yatoo, M., Gopalakrishnan, A., Saxena, A., Parray, O. R., Tufani, N. A., Chakraborty, S., & Iqbal, H., (2018), *Anti-inflammatory Drugs and Herbs with Special Emphasis On Herbal Medicines for Countering Inflammatory Diseases and Disorders- A Review*, *Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery*, pp. 39-58.