



Kajian Literatur: Pemanfaatan Senyawa Fitokimia Tumbuhan sebagai Immunomodulator melalui Penargetan Jalur TNF- α , IL-6, dan NF- κ B

Zahwa Ramadani¹, Nidaul Ulfa², Salmina Ulfa³, Firdus⁴, Rosnizar⁵

¹Departemen Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Syiah Kuala, Jalan Teuku Nyak Arief, Kopelma Darussalam, Kota Banda Aceh, Aceh, Indonesia, 23111

*Penulis Korespondensi: firdus.usk@gmail.com

Abstract. *The immune system plays a crucial role in maintaining body homeostasis by regulating immune responses against pathogens and tissue damage. However, excessive immune activation can lead to chronic inflammation, which contributes to the pathogenesis of various diseases, including rheumatoid arthritis, type 2 diabetes mellitus, cardiovascular diseases, neurodegenerative disorders, and cancer. In this context, Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- α), Interleukin-6 (IL-6), and Nuclear Factor-kappa B (NF- κ B) are key inflammatory mediators involved in immune regulation, making them promising targets for the development of immunomodulatory agents. Plant-derived phytochemicals have attracted considerable attention due to their anti-inflammatory and immunomodulatory properties through the modulation of multiple inflammatory signaling pathways. This literature review aims to evaluate the potential of plant phytochemicals as immunomodulatory agents by targeting the TNF- α , IL-6, and NF- κ B signaling pathways based on in silico studies employing molecular docking approaches. The review was conducted by collecting scientific articles published between 2021 and 2026 from several electronic databases, including PubMed, Scopus, ScienceDirect, MDPI, and Google Scholar. Selected articles focused on the immunomodulatory activity of phytochemicals against TNF- α , IL-6, or NF- κ B and included molecular docking analyses. The findings indicate that various classes of phytochemicals, including flavonoids, alkaloids, terpenoids, phenolic compounds, and saponins, exhibit favorable binding affinities toward the target proteins and possess the potential to inhibit inflammatory pathways through multiple molecular mechanisms. Furthermore, molecular docking has proven to be an effective in silico tool for the preliminary identification and screening of natural immunomodulatory compounds prior to experimental validation. Therefore, plant-derived phytochemicals represent promising multitarget immunomodulatory candidates targeting TNF- α , IL-6, and NF- κ B and may contribute to the future development of natural product-based therapies for inflammatory diseases.*

Keywords: *IL-6; Immunomodulator; Molecular Docking; NF- κ B; TNF- α*

Abstrak. Sistem imun berperan penting dalam mempertahankan homeostasis tubuh melalui regulasi respons terhadap patogen dan kerusakan jaringan. Namun, aktivasi sistem imun yang berlebihan dapat memicu inflamasi kronis yang berkontribusi terhadap berbagai penyakit, seperti artritis reumatoid, diabetes melitus tipe 2, penyakit kardiovaskular, penyakit neurodegeneratif, dan kanker. Pada proses tersebut, *Tumor Necrosis Factor-alpha* (TNF- α), *Interleukin-6* (IL-6), dan *Nuclear Factor-kappa B* (NF- κ B) merupakan mediator utama yang berperan dalam regulasi respons inflamasi sehingga menjadi target potensial dalam pengembangan agen immunomodulator. Senyawa fitokimia tumbuhan diketahui memiliki aktivitas antiinflamasi dan immunomodulator melalui kemampuan memodulasi berbagai jalur pensinyalan inflamasi. Kajian literatur ini bertujuan untuk mengulas potensi senyawa fitokimia tumbuhan sebagai immunomodulator melalui penargetan jalur TNF- α , IL-6, dan NF- κ B berdasarkan hasil penelitian *in silico* menggunakan pendekatan *molecular docking*. Metode yang digunakan berupa *literature review* dengan mengumpulkan artikel ilmiah yang dipublikasikan pada periode 2020-2026 dari berbagai basis data, meliputi PubMed, Scopus, ScienceDirect, MDPI, dan Google Scholar. Artikel yang dipilih membahas aktivitas immunomodulator senyawa fitokimia terhadap TNF- α , IL-6, atau NF- κ B serta memuat data *molecular docking*. Hasil kajian menunjukkan bahwa berbagai kelompok fitokimia, seperti flavonoid, alkaloid, terpenoid, senyawa fenolik, dan saponin, memiliki afinitas ikatan yang baik terhadap protein target

serta berpotensi menghambat jalur inflamasi melalui berbagai mekanisme molekuler. Selain itu, pendekatan *molecular docking* terbukti efektif dalam mengidentifikasi kandidat senyawa imunomodulator berbasis bahan alam sebelum dilakukan pengujian eksperimental. Oleh karena itu, senyawa fitokimia tumbuhan berpotensi dikembangkan sebagai agen imunomodulator multitarget yang menargetkan TNF- α , IL-6, dan NF- κ B untuk mendukung pengembangan terapi penyakit inflamasi di masa mendatang.

Kata kunci: IL-6; Imunomodulator; *Molecular Docking*; NF- κ B; TNF- α

1. LATAR BELAKANG

Sistem imun merupakan mekanisme sistem pertahanan tubuh yang berperan dalam melindungi tubuh dari berbagai ancaman, seperti mikroorganisme (virus, bakteri, jamur, dan parasit) dan zat asing yang tidak dikenali tubuh. Sistem ini terdiri atas sistem imun bawaan (*innate immunity*) dan sistem imun adaptif (*adaptive immunity*) yang bekerja melalui aktivasi berbagai sel imun serta pelepasan mediator inflamasi. Pada kondisi normal, inflamasi dibutuhkan untuk mengeliminasi patogen serta memperbaiki jaringan yang rusak (Oleđzka & Czerwińska). Namun, aktivasi sistem imun yang berlebihan dan tidak terkontrol dapat menyebabkan inflamasi kronis yang berkontribusi terhadap patogenesis berbagai penyakit, seperti artritis reumatoid, penyakit kardiovaskular, penyakit neurodegeneratif, diabetes melitus tipe 2, hingga kanker (Borsoi *et al.*, 2023). Oleh karena itu, regulasi respons imun menjadi salah satu pendekatan penting dalam pencegahan dan terapi penyakit inflamasi.

Upaya mengembalikan keseimbangan sistem imun dilakukan melalui penggunaan imunomodulator, yaitu senyawa yang mampu memberikan efek tertentu pada sistem imun. Berdasarkan mekanisme kerjanya, imunomodulator dibedakan menjadi imunostimulan, imunoadjuvan, dan immunosupresan. Imunostimulan merupakan molekul yang sering digunakan untuk meningkatkan respons imun pada kondisi imunodefisiensi, infeksi tertentu, maupun sebagai terapi pendukung pada kanker, sedangkan imunoadjuvan merupakan molekul yang meningkatkan respon imun terhadap antigen, terutama ditambahkan pada vaksin. Sementara itu, immunosupresan merupakan molekul yang dapat menekan sistem imun yang sering digunakan untuk terapi autoimun, transplantasi organ, serta anti penolakan organ (Behl *et al.*, 2021). Pengembangan imunomodulator yang efektif dan aman menjadi tantangan penting karena diperlukan senyawa yang mampu mengendalikan respons imun tanpa mengganggu fungsi protektifnya.

Salah satu strategi dalam pengembangan imunomodulator adalah menargetkan mediator utama yang mengendalikan proses inflamasi, yaitu Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- α), Interleukin-6 (IL-6), dan Nuclear Factor-kappa B (NF- κ B). TNF- α merupakan sitokin proinflamasi utama yang mengaktifkan berbagai jalur pensinyalan inflamasi (Liu *et al.*, 2025), sedangkan IL-6 berperan dalam diferensiasi limfosit dan aktivasi jalur JAK/STAT (Groza *et al.*, 2022). Sementara itu, NF- κ B merupakan faktor transkripsi yang mengendalikan ekspresi berbagai gen proinflamasi, termasuk TNF- α , IL-6, IL-1 β , COX-2, dan iNOS (Guo *et al.*, 2024). Interaksi ketiga mediator tersebut membentuk mekanisme *positive feedback* yang mempertahankan inflamasi kronis apabila tidak diregulasi dengan baik. Kondisi ini menjadikan TNF- α , IL-6, dan NF- κ B sebagai target molekuler yang paling prospektif dalam pengembangan agen imunomodulator dan antiinflamasi.

Seiring berkembangnya penelitian mengenai terapi berbasis bahan alam, senyawa fitokimia tumbuhan menjadi salah satu sumber kandidat imunomodulator yang banyak mendapat perhatian. Fitokimia merupakan metabolit sekunder tumbuhan, seperti flavonoid, alkaloid, terpenoid, senyawa fenolik, saponin, dan lignan, yang diketahui memiliki berbagai aktivitas biologis, termasuk antioksidan, antiinflamasi, dan imunomodulator. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa senyawa-senyawa tersebut mampu memodulasi respons imun melalui penghambatan produksi sitokin proinflamasi, seperti TNF- α dan IL-6, serta penekanan aktivasi jalur NF- κ B dan jalur pensinyalan inflamasi lainnya. Selain itu, karakteristik fitokimia yang mampu bekerja pada beberapa target molekuler (*multitarget activity*) menjadikannya berpotensi sebagai agen imunomodulator multitarget yang mampu memodulasi beberapa jalur pensinyalan inflamasi secara simultan (Alarabei *et al.*, 2023).

Skrining potensi senyawa fitokimia sebagai imunomodulator dapat dilakukan melalui pendekatan *in silico* menggunakan *molecular docking*, yang mampu memprediksi afinitas ikatan (*binding affinity*) dan interaksi senyawa dengan protein target sebelum dilakukan pengujian *in vitro* maupun *in vivo*. Protein TNF- α , IL-6, dan NF- κ B merupakan target utama dalam studi imunomodulator karena berperan sentral dalam regulasi inflamasi. Meskipun berbagai penelitian telah melaporkan potensi senyawa fitokimia terhadap ketiga target tersebut, namun belum banyak tersedia sintesis yang membandingkan potensi berbagai kelompok fitokimia terhadap ketiga target molekuler

tersebut Oleh karena itu, kajian literatur ini bertujuan untuk mengulas potensi senyawa fitokimia tumbuhan sebagai imunomodulator melalui penargetan jalur TNF- α , IL-6, dan NF- κ B berdasarkan hasil penelitian *in silico*, sehingga dapat menjadi dasar dalam pengembangan kandidat obat berbasis bahan alam.

2. KAJIAN TEORITIS

2.1 PERAN SITOKIN PROINFLAMASI

Inflamasi merupakan respons fisiologis protektif tubuh yang memberikan reaksi terhadap infeksi, iritasi ataupun cedera yang ditandai dengan adanya kemerahan, panas, bengkak, dan juga nyeri, Inflamasi diatur oleh jaringan mediator (Emelda *et al.*, 2022). Di antara berbagai mediator tersebut, sitokin proinflamasi memegang peran sentral dalam menginisiasi, memperkuat, dan mempertahankan respons inflamasi. Sitokin pro inflamasi adalah mediator yang paling penting untuk membentuk respons anti-infeksi (Pasaribu, 2024). Berbagi komponen kritis yang menjadi fokus bahasan ini adalah *Tumor Necrosis Factor-alpha* (TNF- α), Interleukin-6 (IL-6), dan faktor transkripsi *Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells* (NF- κ B), yang bersama-sama membentuk sumbu regulasi inflamasi yang menjadi target terapi utama dalam berbagai penyakit kronis, autoimun, dan kanker.

a. TNF- α (*Tumor Necrosis Factor-alpha*)

TNF- α merupakan salah satu sitokin proinflamasi utama yang memainkan peran penting dalam regulasi respons imun dan proses inflamasi. Sitokin ini diproduksi terutama oleh makrofag teraktivasi, limfosit T, dan sel natural killer sebagai respons terhadap berbagai rangsangan imunologis (Jang *et al.*, 2021). Menurut Horiuchi *et al.* (2010), secara molekuler, TNF- α tersusun atas tiga subunit identik yang membentuk protein homotrimer dengan panjang 157 asam amino. TNF- α diekspresikan dalam bentuk transmembran (tmTNF- α) yang kemudian dipotong oleh *TNF- α -converting enzyme* (TACE) untuk menghasilkan bentuk larut (sTNF- α). Kedua bentuk tersebut memiliki aktivitas biologis yang berperan dalam menginduksi pelepasan mediator inflamasi lainnya, termasuk sitokin dan kemokin, sehingga berkontribusi terhadap aktivasi dan amplifikasi respons imun. Aktivitas TNF- α yang tidak terkontrol diketahui berhubungan dengan perkembangan berbagai penyakit inflamasi kronis dan gangguan autoimun (Jang *et al.*, 2021).

TNF- α diproduksi terutama oleh makrofag, namun juga dapat disekresikan oleh berbagai sel imun lainnya, seperti limfosit T, neutrofil, dan sel dendritik sebagai respons terhadap infeksi atau cedera jaringan. TNF- α menjalankan fungsinya melalui ikatan dengan dua reseptor yang berbeda, yaitu TNFR1 dan TNFR2, yang masing-masing mengaktifkan jalur pensinyalan intraseluler yang berbeda yang dapat dilihat pada Tabel 2.1. (Jarceno, 2024).

Tabel 2.1. Reseptor persinyalan intraseluler TNF- α

Reseptor	Karakteristik & Fungsi
TNFR1	Diekspresikan secara ubikuiter oleh semua sel bernukleus; mediator utama efek sitotoksik dan proinflamasi TNF- α ; mengaktifkan kaspase-8, NF- κ B, dan JNK (Cabal-Hierro dan Lazo, 2012).
TNFR2	Terutama diekspresikan pada sel imun; berperan dalam sinyal sitoprotektif dan proliferasi sel, aktivasi NF- κ B melalui jalur non-kanonik, kritis untuk survival limfosit T regulatorik (Kitaura <i>et al.</i> , 2022)

Aktivasi TNFR1 umumnya berhubungan dengan induksi respons proinflamasi, apoptosis (kematian sel terprogram), serta aktivasi Nuclear Factor-kappa B (NF- κ B), suatu faktor transkripsi penting yang mengatur ekspresi berbagai gen yang terlibat dalam proses inflamasi. Sebaliknya, aktivasi TNFR2 lebih berperan dalam regulasi sistem imun dan perbaikan jaringan. Dalam kondisi fisiologis normal, TNF- α memiliki peran penting dalam pertahanan imun tubuh dengan mengaktifkan sel-sel imun, meningkatkan permeabilitas vaskular sehingga sel imun dapat mencapai lokasi infeksi, serta merangsang pelepasan sitokin, kemokin, dan faktor pertumbuhan lainnya. Akan tetapi,

pada kondisi penyakit inflamasi kronis, ekspresi atau aktivasi TNF- α yang berlebihan dapat memicu berbagai efek patologis yang merugikan (Jarceno, 2024).

b. IL-6 (*Interleukin-6*)

Interleukin-6 (IL-6) pertama kali diidentifikasi pada tahun 1973 sebagai protein yang disekresikan oleh limfosit T dan berperan dalam membantu diferensiasi limfosit B menjadi sel penghasil antibodi. Produksi IL-6 tidak terbatas pada satu jenis sel saja, melainkan dapat dihasilkan oleh berbagai sel imun maupun nonimun. Sel-sel yang diketahui mampu mensekresikan IL-6 meliputi limfosit B, limfosit T, makrofag, mikroglia, fibroblas, keratinosit, sel mesangial, sel endotel vaskular, sel mast, dan sel dendritik. Ekspresi IL-6 terutama diinduksi oleh sitokin proinflamasi seperti *interleukin-1 β* (IL-1 β) dan tumor *necrosis factor- α* (TNF- α). Selain itu, produksi IL-6 juga dapat dipicu oleh aktivasi *Toll-like receptor* (TLR), prostaglandin, adipokin, respons terhadap stres, serta berbagai mediator inflamasi lainnya (Grebenciucova dan VanHaerents, 2023).

Aktivitas biologis IL-6 dimediasi melalui interaksi dengan reseptornya, yaitu reseptor IL-6 yang terikat membran (*membrane-bound IL-6 receptor*; mIL-6R) maupun reseptor IL-6 terlarut (*soluble IL-6 receptor*; sIL-6R). Transduksi sinyal IL-6 melibatkan glikoprotein 130 (gp130), suatu molekul transmembran yang diekspresikan secara luas pada hampir seluruh jenis sel. Sebaliknya, ekspresi IL-6R lebih terbatas dan terutama ditemukan pada sel-sel imun serta hepatosit. Perbedaan distribusi ini menjelaskan luasnya spektrum aktivitas biologis IL-6 dalam tubuh (Hunter dan Jones, 2015). Terdapat dua mode pensinyalan IL-6 yang memiliki konsekuensi biologis yang berbeda, dan perbedaan ini sangat penting untuk memahami peran ganda IL-6 dalam kondisi fisiologis dan patologis yang dapat dilihat pada Tabel 2.2.

Tabel 2.2. Mode pensinyalan IL-6

Mode Pensinyalan	Karakteristik
<i>Classic Signaling (Antiinflamasi)</i>	IL-6 berikatan dengan <i>IL-6 receptor membran</i> (mIL-6R) di permukaan sel tertentu (hepatosit, sebagian leukosit/sel imun), lalu kompleks ini merekrut gp130 dan mengaktifkan jalur JAK/STAT dan lain-lain (Baran <i>et al.</i> , 2018).
<i>Trans-Signaling (Proinflamasi)</i>	IL-6 dilepas dan berikatan dengan soluble IL-6R (sIL-6R) di sirkulasi, kompleks IL-6/sIL-6R kemudian menempel ke gp130 di hampir semua sel, termasuk sel yang tidak punya mIL-6R. Bertanggung jawab atas efek proinflamasi kronis IL-6 (Wolf <i>et al.</i> , 2014)

c. NF- κ B (*Nuclear Factor kappa-B*)

Faktor transkripsi NF- κ B (*Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*) pertama kali diidentifikasi pada tahun 1986 oleh Ranjan Sen dan David Baltimore sebagai protein nuklir yang berikatan dengan elemen enhancer pada gen rantai ringan immunoglobulin κ di sel B, sehingga berperan dalam mengatur produksi antibodi (Sen *et al.*, 1968). Sebagai regulator utama sistem imun, NF- κ B mengendalikan ekspresi berbagai mediator inflamasi, termasuk sitokin proinflamasi seperti *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α) dan interleukin-6 (IL-6), kemokin seperti CXCL8, serta molekul adhesi seperti intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) yang berperan penting dalam rekrutmen dan komunikasi antarsel imun (Hayden dan Ghosh, 2008). Selain itu, NF- κ B juga mendukung kelangsungan hidup sel dengan meningkatkan ekspresi gen antiapoptosis, seperti BCL-2

dan *X-linked inhibitor of apoptosis protein* (XIAP), sehingga memungkinkan sel-sel imun bertahan selama berlangsungnya respons inflamasi (Karin dan Lin, 2002).

Sel dapat mengaktifkan NF- κ B melalui dua jalur pensinyalan utama, yaitu jalur kanonik (*canonical pathway*) dan jalur non-kanonik (*non-canonical pathway*). Jalur kanonik umumnya diaktifkan oleh berbagai rangsangan eksternal yang sering dijumpai, seperti infeksi, sitokin proinflamasi, dan stres seluler. Aktivasi jalur ini menghasilkan respons yang cepat melalui aktivasi NF- κ B dan ekspresi gen-gen targetnya, sehingga memicu respons imun dan inflamasi akut yang diperlukan untuk pertahanan tubuh terhadap berbagai ancaman. Sebaliknya, jalur non-kanonik diaktifkan oleh kelompok sinyal yang lebih terbatas, terutama yang berhubungan dengan perkembangan, diferensiasi, dan pemeliharaan sistem imun. Jalur ini bekerja dengan kinetika yang lebih lambat dan berperan dalam mengatur ekspresi gen yang terlibat dalam proses biologis seperti perkembangan limfosit, pembentukan organ limfoid sekunder, dan homeostasis imun (Hoffmann *et al.*, 2025).

2.2 POTENSI TUMBUHAN SEBAGAI IMUNOMODULATOR

Tumbuhan mengandung polisakarida, flavonoid, terpenoid, alkaloid, dan fenol yang dapat meningkatkan atau menekan respons imun, sehingga menarik dikembangkan sebagai imunomodulator untuk pencegahan penyakit infeksi maupun inflamasi kronis. Beberapa tanaman Indonesia bahkan sudah diuji hingga level hewan coba. Senyawa metabolit sekunder dari tumbuhan seperti alkaloid, flavonoid, terpenoid, karbohidrat dan polifenol telah banyak diteliti efeknya terhadap aktivitas imunomodulator (Ali-Reza *et al.*, 2021). Perkembangan ilmu fitokimia dan farmakologi molekuler modern memungkinkan identifikasi senyawa bioaktif spesifik yang bertanggung jawab atas efek imunomodulatori tersebut. Imunomodulator merupakan senyawa kimia sintetis atau alami yang saat ini banyak digunakan untuk membantu mengatur sistem imun yang dapat meningkatkan (imunostimulasi), mengembalikan (imunorestorasi), atau menekan sistem imun (imunosupresi) (Nurviana dan Ruswanto, 2022). Tabel 2.3 menampilkan golongan fitokimia sebagai imunomodulator.

Tabel 2.3. Golongan fitokimia sebagai imonumodulator

Golongan	Target Utama	Efek Imunomodulator	Sumber
Flavonoid	NF- κ B, MAPK	Antiinflamasi, Menurunkan produksi <i>nitric oxide</i> (NO) dan <i>sintase</i> NO terinduksi (iNOS)	Kim <i>et al.</i> , (2005).
Alkaloid	TLR4, MAPK, PI3K-Akt	Memodulasi produksi sitokin dan mediator inflamasi, Meningkatkan regulasi TNF- α , IL-1 β , PGE2, dan COX-2	Haque <i>et al.</i> , (2018)
Polisakarida	TLR4/MyD88, MAPK	Meningkatkan ekspresi TNF- α , IL-6, IL-12, dan IL-10 Imunostimulator, meningkatkan produksi sitokin imun	Gupta <i>et al.</i> , (2017).
Terpenoid/ Triterpenoid	TLR4, MyD88, NF- κ B	Menekan inflamasi melalui penghambatan NF- κ B dan sitokin proinflamasi	Hwang <i>et al.</i> , (2014).
Saponin	MAPK, NF- κ B	Mengaktivasi respons imun dan produksi sitokin	Li <i>et al.</i> , (2017).
Glikosida	NF- κ B, MAPK	Menurunkan aktivasi mediator inflamasi	Park <i>et al.</i> , (2013).

Polifenol	NF-κB	Pengendalian inflamasi	Kim <i>et al.</i> , (2005).
-----------	-------	------------------------	-----------------------------

2.3 PENDEKATAN *MOLECULAR DOCKING* DALAM PREDIKSI AKTIVITAS IMUNOMODULATOR SENYAWA FITOKIMIA

Perkembangan teknologi komputasi telah mendorong pemanfaatan metode *in silico* dalam proses penemuan obat berbasis bahan alam. Salah satu metode yang paling banyak digunakan adalah *molecular docking*, yaitu teknik komputasi yang digunakan untuk memprediksi interaksi antara suatu ligan, seperti senyawa bioaktif tumbuhan, dengan protein target tertentu. Melalui pendekatan ini, interaksi antara senyawa fitokimia dan protein target dapat divisualisasikan secara komputasi sehingga memungkinkan peneliti mengevaluasi kekuatan ikatan, jenis interaksi yang terbentuk, serta residu asam amino yang berperan dalam proses pengikatan. Informasi tersebut menjadi dasar untuk memprediksi aktivitas biologis suatu senyawa sebelum dilakukan pengujian *in vitro* maupun *in vivo*. Hal ini bertujuan untuk mengurangi biaya serta mempercepat proses penemuan obat (Gautam *et al.*, 2024).

Salah satu bentuk evaluasi yang dapat dianalisis dalam *molecular docking* adalah nilai *binding affinity* (energi pengikatan). Nilai ini merepresentasikan kekuatan dan kestabilan interaksi antara ligan dengan protein target yang ditinjau berdasarkan perubahan energi bebas selama proses pembentukan kompleks ligan-protein. Umumnya, nilai *binding affinity* yang lebih negatif menunjukkan interaksi yang lebih kuat dan kompleks yang lebih stabil, sehingga mengindikasikan afinitas pengikatan yang lebih tinggi antara senyawa dan target biologisnya. Sejalan dengan temuan Lang *et al.* (2025) yang menyebutkan nilai *binding affinity* yang stabil dari interaksi ligand-protein umumnya diawah dari -7.00 kcal/mol. Oleh karena itu, nilai ini sering digunakan sebagai indikator awal dalam menilai potensi aktivitas biologis suatu senyawa, termasuk dalam proses skrining kandidat obat berbasis bahan alam.

3. METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan metode kajian literatur (*literature review*) dengan pendekatan naratif untuk mengidentifikasi dan mensintesis hasil penelitian mengenai potensi senyawa fitokimia tumbuhan sebagai imunomodulator melalui penargetan jalur TNF- α , IL-6, dan NF- κ B. Data diperoleh dari artikel ilmiah yang dipublikasikan pada periode 2021-2026 melalui basis data PubMed, Scopus, ScienceDirect, mdpi, dan Google Scholar menggunakan kata kunci *phytochemical*, *immunomodulator*, *TNF- α* , *IL-6*, *NF- κ B*, dan *molecular docking*. Artikel dipilih berdasarkan kriteria inklusi, yaitu penelitian yang membahas senyawa fitokimia tumbuhan dengan target TNF- α , IL-6, atau NF- κ B serta menggunakan pendekatan *molecular docking* atau didukung data *in vitro* maupun *in vivo*. Data yang diperoleh kemudian dianalisis secara deskriptif-kualitatif melalui proses ekstraksi, pengelompokan, dan sintesis berdasarkan jenis senyawa fitokimia, target protein, serta hasil *molecular docking*, sehingga diperoleh gambaran komprehensif mengenai potensi senyawa fitokimia sebagai kandidat imunomodulator berbasis bahan alam.

4. HASIL DAN PEMBAHASAN

Tabel 4. Hasil kajian literatur *molecular docking* senyawa yang menargetkan TNF- α , IL-6, dan NF- κ B

Senyawa	Protein Target	Kode PDB	Binding Affinity (kcal/mol)	DOI
Quercetin	NF- κ B p52, TNF- α	1SVC, 2AZ5	-6.7 dan -8.3	10.1016/j.jksus.2022.101828
Catechin	NF- κ B p52, TNF- α	1SVC, 2AZ5	-11.5 dan -8.2	10.1016/j.jksus.2022.101828
Kaempferol	IL-6	1ALU	-17.85	10.3390/ph18040490
Curcumin	TNF- α ,	2ZA5	-26.23	10.1038/s41598-023-36687-z

Luteolin	IL-6	NR	-9.7	10.2147/JIR.S59421 2
Apigenin	IL-6, TNF- α	1ALU, 1TNF	-7.1 dan -6.8	<u>10.1177/1934578X2</u> <u>6145891</u>

Hasil kajian literatu yang telah dilakukan menunjukkan bahwa beberapa senyawa fitokimia memiliki kemampuan untuk berinteraksi dengan protein-protein kunci yang terlibat dalam regulasi respons imun dan inflamasi, yaitu TNF- α , IL-6, dan NF- κ B. Ketiga protein tersebut diketahui berperan sebagai regulator utama dalam produksi sitokin proinflamasi dan aktivasi jalur pensinyalan yang terlibat dalam berbagai penyakit inflamasi kronis. Nilai *binding affinity* yang negatif pada seluruh senyawa menunjukkan bahwa pembentukan kompleks ligan-protein berlangsung secara spontan dan termodinamika menguntungkan, di mana nilai yang lebih rendah mengindikasikan interaksi yang lebih stabil (Pantsar & Poso, 2018).

Curcumin menunjukkan afinitas pengikatan paling kuat terhadap TNF- α dengan nilai *binding affinity* sebesar $-26,23$ kcal/mol. *Curcumin* merupakan senyawa polifenol utama yang banyak ditemukan pada rimpang kunyit (*Curcuma longa* L.). Penelitian Hewlings & Kalman (2017) melaporkan bahwa *curcumin* mampu menekan ekspresi TNF- α , IL-6, IL-1 β , dan NF- κ B melalui penghambatan fosforilasi I κ B α serta translokasi NF- κ B ke inti sel, sehingga mengurangi produksi mediator inflamasi. Nilai afinitas yang sangat rendah pada penelitian ini mengindikasikan bahwa *curcumin* berpotensi menjadi kandidat imunomodulator yang efektif dalam menghambat jalur inflamasi yang dimediasi TNF- α .

Senyawa kaempferol menunjukkan afinitas yang sangat kuat terhadap IL-6 dengan nilai *binding affinity* sebesar $-17,85$ kcal/mol. Kaempferol merupakan flavonol yang banyak ditemukan pada daun teh, brokoli, bayam, kale, dan berbagai tumbuhan dari famili Fabaceae. IL-6 merupakan sitokin penting yang berperan dalam aktivasi limfosit T dan diferensiasi sel B selama respons inflamasi. Penelitian menunjukkan bahwa kaempferol mampu menurunkan ekspresi IL-6, TNF- α , serta menghambat aktivasi NF- κ B dan MAPK, sehingga berkontribusi terhadap efek antiinflamasi dan imunomodulatornya (Imran *et al.*, 2019). Oleh karena itu, tingginya afinitas pengikatan kaempferol terhadap IL-6 mendukung potensinya sebagai modulator respons imun.

Catechin memperlihatkan afinitas yang sangat baik terhadap NF- κ B p52 (-11,5 kcal/mol) dan TNF- α (-8,2 kcal/mol). *Catechin* merupakan golongan flavan-3-ol yang banyak ditemukan pada teh hijau (*Camellia sinensis*), kakao, anggur, dan berbagai buah-buahan. NF- κ B merupakan faktor transkripsi sentral yang mengendalikan ekspresi TNF- α , IL-6, IL-1 β , COX-2, dan berbagai mediator inflamasi lainnya. Penghambatan aktivasi NF- κ B oleh catechin diketahui mampu menurunkan produksi sitokin proinflamasi dan mengurangi stres oksidatif yang berkontribusi terhadap inflamasi kronis (Yang *et al.*, 2016). Sementara itu, luteolin menunjukkan nilai *binding affinity* sebesar -9,7 kcal/mol. Senyawa flavonoid ini banyak ditemukan pada seledri (*Apium graveolens*), paprika hijau, daun kemangi (*Ocimum basilicum*), chamomile (*Matricaria chamomilla*), dan berbagai tanaman obat lainnya. Luteolin diketahui mampu menghambat aktivasi jalur AKT/MAPK yang berperan dalam regulasi ekspresi IL-6, IL-17, dan TNF- α . Penelitian oleh Wang *et al.* (2025) menunjukkan bahwa luteolin dapat menekan sumbu AKT/MAPK-IL-6/IL-17 sehingga mengurangi infiltrasi sel inflamasi dan memperbaiki kondisi dermatitis atopik. Temuan tersebut mendukung hasil docking yang menunjukkan interaksi kuat antara luteolin dan target molekuler yang mengatur produksi sitokin proinflamasi.

Apigenin menunjukkan afinitas sebesar -7,1 kcal/mol terhadap IL-6 dan -6,8 kcal/mol terhadap TNF- α . Apigenin merupakan flavonoid yang umum ditemukan pada chamomile (*Matricaria chamomilla*), peterseli (*Petroselinum crispum*), seledri (*Apium graveolens*), dan berbagai tanaman aromatik lainnya. Berbagai penelitian melaporkan bahwa apigenin mampu menurunkan ekspresi TNF- α , IL-6, dan IL-1 β melalui penghambatan aktivasi AKT, NF- κ B, dan STAT3 (Li *et al.*, 2023). Walaupun nilai afinitasnya lebih rendah dibandingkan curcumin atau kaempferol, kemampuan apigenin dalam memodulasi beberapa target molekuler secara simultan menunjukkan potensinya sebagai imunomodulator multitarget.

Senyawa quercetin menunjukkan afinitas sebesar -6,7 kcal/mol terhadap NF- κ B p52 dan -8,3 kcal/mol terhadap TNF- α . Quercetin merupakan flavonol yang sangat melimpah pada bawang merah (*Allium cepa*), apel (*Malus domestica*), anggur, teh, dan berbagai sayuran hijau. Quercetin diketahui memiliki aktivitas antiinflamasi yang kuat melalui penghambatan aktivasi NF- κ B, penurunan produksi TNF- α , IL-6, serta penghambatan stres oksidatif yang berperan dalam aktivasi jalur inflamasi (Li *et al.*,

2016). Afinitas pengikatan yang cukup baik terhadap TNF- α dan NF- κ B mendukung mekanisme tersebut.

5. KESIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan hasil kajian literatur, senyawa fitokimia seperti quercetin, catechin, kaempferol, curcumin, luteolin, dan apigenin menunjukkan potensi yang menjanjikan sebagai imunomodulator melalui penargetan protein-protein kunci dalam jalur inflamasi, yaitu TNF- α , IL-6, dan NF- κ B. Seluruh senyawa memiliki nilai binding affinity negatif yang menunjukkan kemampuan untuk berinteraksi secara spontan dan stabil dengan target protein. Curcumin menunjukkan afinitas pengikatan paling kuat terhadap TNF- α , diikuti oleh kaempferol terhadap IL-6 dan catechin terhadap NF- κ B p52, yang mengindikasikan potensi penghambatan inflamasi yang lebih tinggi dibandingkan senyawa lainnya.

Berdasarkan hasil kajian literatur, diperlukan penelitian lanjutan untuk memvalidasi potensi imunomodulator senyawa fitokimia yang telah menunjukkan afinitas pengikatan yang baik terhadap TNF- α , IL-6, dan NF- κ B melalui pendekatan molecular docking. Validasi tersebut dapat dilakukan melalui pengujian in vitro menggunakan kultur sel imun maupun in vivo pada model hewan untuk memastikan aktivitas biologis dan mekanisme kerjanya.

DAFTAR REFERENSI

- Alarabei, A. A., Abd Aziz, N. A. L., Ab Razak, N. I., Abas, R., Bahari, H., Abdullah, M. A., Hussain, M. K., Abdul Majid, A. M. S., & Basir, R. (2024). Immunomodulating phytochemicals: an insight into their potential use in cytokine storm situations. *Advanced pharmaceutical bulletin*, 14(1), 105–119. <https://doi.org/10.34172/apb.2024.001>
- Behl, T., Kumar, K., Brisc, C., Rus, M., Nistor-Cseppento, D. C., Bustea, C., Corb Aron, R. A., Pantis, C., Zengin, G., Sehgal, A., Kaur, R., Kumar, A., Arora, S., Setia, D., Chandel, D., & Bungau, S. (2021). *Exploring the multifocal role of phytochemicals as immunomodulators*. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 133, 110959. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110959>
- Borsoi, F. T., Neri-Numa, I. A., de Oliveira, W. Q., de Araújo, F. F., & Pastore, G. M. (2023). Dietary polyphenols and their relationship to the modulation of non-

communicable chronic diseases and epigenetic mechanisms: A mini-review. *Food Chemistry: Molecular Sciences*, 6 (2023), 1-14. <https://doi.org/10.1016/j.fochms.2022.100155>

- Groza, Y., Jemelkova, J., Raskova Kafkova, L., Maly, P., & Raska, M. (2022). IL-6 and its role in IgA nephropathy development. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 66, 1-14. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2022.04.001>
- Guo, Q., Jin, Y., Chen, X., Ye, X., Shen, X., Lin, M., Zeng, C., Zhou, T., & Zhang, J. (2024). NF- κ B in biology and targeted therapy: new insights and translational implications. *Sig Transduct Target Ther*, 9(53), 1-37. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01757-9>
- Hewlings, S. J., & Kalman, D. S. (2017). Curcumin: A review of its effects on human health. *Foods*, 6(10), 92. <https://doi.org/10.3390/foods6100092>
- Hu, M., Yan, H., Li, H., Feng, Y., Sun, W., Ren, Y., & Dong, H. (2023). Use of network pharmacology and molecular docking to explore the mechanism of action of curcuma in the treatment of osteosarcoma. *Scientific Reports*, 13(1), 9569. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-36687-z>
- Imran, M., Rauf, A., Shah, Z. A., et al. (2019). Kaempferol: A key emphasis to its anticancer potential. *Molecules*, 24(12), 2277. <https://doi.org/10.3390/molecules24122277>
- Khan, A., Allemailem, K. S., Alradhi, A. E., & Azam, F. (2025). Preclinical and molecular docking insights into the chemopreventive role of fenugreek seed extract in a murine model of colorectal cancer. *Pharmaceuticals*, 18(4), 490. <https://doi.org/10.3390/ph18040490>
- Lang, S., Braz, N. F., Slater, M. J., & Kidley, N. J. (2025). In silico methods for ranking ligand–protein interactions and predicting binding affinities: Which method is right for you? *Journal of Medicinal Chemistry*, 68(19), 19795–19799. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5c02582>
- Li, X., et al. (2023). Discovery of apigenin as a multi-target therapeutic drug for osteoarthritis complicated with type 2 diabetes mellitus. *Frontiers in Endocrinology*, 14, 1116446. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1116446>
- Li, Y., Yao, J., Han, C., et al. (2016). Quercetin, inflammation and immunity. *Nutrients*, 8(3), 167. <https://doi.org/10.3390/nu8030167>
- Liu, T., Duan, M., Li, J., Dong, W., Yin, Y., Hui, H., Xu, J., Jiang, Z., Gan, C., Xiang, Z., Sheng, J., Wang, X., & Xu, H. (2025). *Stephanine interacts with TNF- α to block NF- κ B signaling and protects against rheumatoid arthritis*. *Food Science and Human Wellness*, 14(7), 1-15. <https://doi.org/10.26599/FSHW.2025.9250551>
- Maleki, S. J., Crespo, J. F., & Cabanillas, B. (2019). Anti-inflammatory effects of flavonoids. *Nutrients*, 11(5), 1102. <https://doi.org/10.3390/nu11051102>
- Ołędzka, A. J., & Czerwińska, M. E. (2023). Role of Plant-Derived Compounds in the Molecular Pathways Related to Inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(5), 4666. <https://doi.org/10.3390/ijms24054666>

- Pantsar, T., & Poso, A. (2018). Binding affinity via docking: Fact and fiction. *Molecules*, 23(8), 1899. <https://doi.org/10.3390/molecules23081899>
- Pasala, P. K., Reddy, L. S. S., Silvia, N., Reddy, Y. D., Sampath, A., Dorababu, N., & Rudrapal, M. (2022). Molecular docking and in vivo immunomodulatory activity of *Albizia procera* bark on doxorubicin-induced immunosuppressive rats. *Journal of King Saus University*, 34(3). <https://doi.org/10.1016/j.jksus.2022.101828>
- Peng, H., Meng, S., Wu, L., Liu, G., Ke, Y., Xiao, Z., & Liu, C. (2026). Discovery of apigenin as a multi-target therapeutic drug for osteoarthritis complicated with type 2 diabetes mellitus: Based on network pharmacology and in vitro experimental validation. *Natural Product Communications*, 21(6). <https://doi.org/10.1177/1934578X261458918>
- Wang, X., Jia, N., Joo, H., Wang, S., Zhang, C., Chen, Q., & Jiang, W. (2025). Yin-Hua Li-Shi formula exerts anti-atopic dermatitis effects through luteolin targeting AKT/MAPK-IL-6/IL-17 axis. *Journal of Inflammation Research*. <https://doi.org/10.2147/JIR.S594212>
- Yang, C. S., Wang, X., Lu, G., & Picinich, S. C. (2009). Cancer prevention by tea: Animal studies, molecular mechanisms and human relevance. *Nature Reviews Cancer*, 9(6), 429–439. <https://doi.org/10.1038/nrc2641>