

POTENSI ANDROGRAFOLID, DEOKSIANDROGRAFOLID, NEOANDROGRAFOLID SEBAGAI ANTIATEROSKLEROSIS PADA CASPASE-1: STUDI IN SILICO

**Putu Yudha Ugrasena^{1*}, Dyah Ratna Ayu Puspita Sari², Putu Ika Indah
Indraswari³**

¹Departemen Farmakologi dan Terapi, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana,
Denpasar, Bali, Indonesia

²Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam,
Universitas Tadulako, Palu, Sulawesi Tengah, Indonesia

³Program Studi Diploma 3 Farmasi, Fakultas Kesehatan, Institut Teknologi dan
Kesehatan Bintang Persada, Denpasar, Bali, Indonesia

*Email: ugrasenayudha@gmail.com

Artikel diterima: 23 Oktober 2023; Disetujui: 02 Oktober 2024

DOI: <https://doi.org/10.36387/jiis.v9i2.1625>

ABSTRAK

Aterosklerosis merupakan kondisi patologi vaskular yang ditandai dengan adanya inflamasi aktif, kronis, progresif dan pembentukan plak di dinding arteri. Sitokin interleukin 1-beta (IL-1 β) mempengaruhi setiap tahap perkembangan aterosklerosis mulai dari perekrutan monosit dan sel imun lainnya hingga pembentukan dan stabilitas plak. Protein Caspase-1 berperan dalam mengaktivasi sitokin Inflamasi Pro-Interleukin-1 Beta (Pro IL-1 β) menjadi IL-1 β . Salah satu tanaman yang memiliki potensi untuk pengobatan arterosklerosis adalah sambiloto (*Andrographis paniculata*). Andrografolid dan senyawa analognya yaitu, neoandrografolid, dan deoksiandrografolid merupakan senyawa bioaktif utama dan memiliki berbagai aktivitas farmakologi. Tujuan dari penelitian ini skrining aktivitas senyawa melalui gambaran stabilitas ikatan senyawa pada protein caspase-1. Jenis penelitian ini yaitu eksploratif secara in-silico terhadap protein target yaitu protein caspase-1 (PDB ID:1RWK), dengan taapan preparasi senyawa uji, preparasi protein, validasi metode molecular docking hingga docking senyawa andrografolid, neoandrografolid dan deoksiandrografolid pada protein target. Ketiga senyawa uji memiliki afinitas pada protein target dengan nilai energi ikatan berturut-turut -5.95 kkal/mol, -6.02 kkal/mol, dan -6.81 kkal/mol lebih kecil dibandingkan native ligand -4.77 kkal/mol. Hasil *docking* menunjukkan bahwa andrografolid, neoandrografolid dan deoksiandrografolid memiliki potensi dalam menghambat caspase-1 yang berperan dalam mengaktifkan sitokin pro-inflamasi IL-1 β pada aterosklerosis.

Kata kunci: Andrografolid, Neoandrografolid, Deoksiandrografolid, Caspase-1, *Molecular docking*

ABSTRACT

*Atherosclerosis is a vascular pathological condition characterized by active, chronic, progressive inflammation and plaque formation in the arterial walls. Interleukin 1-beta (IL-1 β) cytokine influences every stage of atherosclerosis, from destroying monocytes and other immune cells to forming plaques. Caspase-1 protein plays a role in activating the inflammatory cytokine Pro-Interleukin-1 Beta (Pro IL-1 β) to IL-1 β . One of the plants that has the potential to treat atherosclerosis is *Andrographis paniculata*. Andrographolide and its analogs, such as neoandrographolide and deoxyandrographolide, are the main bioactive compounds with various pharmacological activities. This study aimed to screen the activity of the compounds through the description of the stability of the compounds in protein caspase-1. This type of research was an in-silico exploratory study of the caspase-1 protein (PDB ID: 1RWK), with compound preparations, protein preparations, validating the molecular docking method to docking andrographolide, neoandrographolide, and deoxyandrographolide compounds on the target protein. The compounds have an affinity for the target protein with binding energy values of -5.95 kcal/mol, -6.02 kcal/mol, and -6.81 kcal/mol respectively, which are smaller than the native ligand -4.77 kcal/mol. Docking results show that andrographolide, neoandrographolide, and deoxyandrographolide can potentially inhibit caspase-1, which activates the pro-inflammatory cytokine IL-1 β in atherosclerosis..*

Keywords: *Andrographolide, Neoandrographolide, Deoxy-Andrographolide, Caspase-1, Molecular Docking.*

PENDAHULUAN

Aterosklerosis merupakan kondisi patologi vaskular yang ditandai dengan adanya inflamasi aktif, kronis, progresif dan pembentukan plak di dinding arteri. Kondisi tersebut melibatkan respon imun alami dan adaptif yang mampu berkembang menjadi inflamasi pada pembuluh darah ataupun plak (Dewi et al., 2016). Penyempitan lumen pembuluh darah dalam jangka waktu yang lama dapat menyebabkan terjadinya bekuan darah yang memicu penyakit jantung dan stroke (Hendratta et al., 2018; Herrington et

al., 2016; Mota et al., 2017). Penyakit aterosklerotik kardiovaskular meliputi dua kondisi utama: penyakit jantung iskemik (IHD) dan serebrovaskular (terutama stroke iskemik). IHD dan stroke adalah masing-masing penyebab kematian pertama dan ketiga di dunia dengan angka kejadian 247,9 kematian/100.000 orang pada 2013. Penyakit kardiovaskular diproyeksikan pada tahun 2030 terjadi kematian hingga 23,6 juta jiwa (Barquera et al., 2015; Nguyen et al., 2019).

Proses inflamasi pada fase awal aterosklerosis terjadi karena paparan LDL teroksidasi dalam makrofag, dan kemudian pada fase lanjut, peradangan meningkat dengan paparan tersebut. Sitokin mempengaruhi setiap tahap perkembangan aterosklerosis mulai dari perekrutan monosit dan sel imun lainnya hingga pembentukan dan stabilitas plak. Sitokin pro-inflamasi salah satunya yang berperan aktif yaitu interleukin 1-beta (IL-1 β). IL-1 β memainkan peran utama dalam perkembangan penyakit aterosklerosis (Moss & Ramji, 2016). Sitokin IL-1 β meningkatkan produksi sitokin proinflamasi seperti IL-6, peningkatan CRP, peningkatan produksi molekul adhesi, kemokin, dan meningkatnya jumlah makrofag sehingga pembentukan plak aterogenik semakin meningkat (Fatkhullina et al., 2016). Protein Caspase-1 memiliki hubungan erat dengan Sitokin IL-1 β , protein caspase-1 diaktifkan dan berperan dalam mengaktifasi sitokin Inflamasi Pro-Interleukin-1 Beta (Pro IL-1 β) menjadi IL-1 β (Caruso et al., 2022). Caspase-1 diaktifkan melalui

perakitan NLRP-3 inflammasome yang melibatkan TNF- α , IL-1, LDL teroksidasi, PAMPs. Sitokin IL-1 β yang diaktiviasi caspase-1 akan bertindak secara autokrin atau parakrin sehingga kembali berikatan dengan reseptor IL-1, terjadi peningkatan protein caspase-1 mengakibatkan sitokin IL-1 β meningkat jumlahnya. Hal ini mengakibatkan progresivitas inflamasi pada aterosklerosis akan meningkat (Molla et al., 2020).

Penatalaksanaan aterosklerosis saat ini sebagian besar terkonsentrasi pada usaha untuk menurunkan kadar lipid dalam plasma yang dikombinasikan dengan terapi antiinflamasi. Penggunaan obat tradisional menjadi salah satu pengobatan komplementer alternatif (CAM) pada terapi pengobatan aterosklerosis. Salah satu tanaman yang memiliki potensi untuk pengobatan arterosklerosis adalah sambiloto (*Andrographis paniculata*) (Ugrasena et al., 2023). Studi fitokimia sambiloto menyebutkan bahwa andrografolid dan senyawa analognya yaitu, neoandrografolid, dan deoksiandrografolid merupakan

senyawa bioaktif utama yang memberikan rasa pahit pada tanaman ini. Sambiloto memiliki beberapa efek farmakologi seperti sebagai antikanker, hepatoprotektif, antivirus, efek antipiretik dan analgesik, imunomodulator, antioksidan, antiinflamasi dan aktivitas antimikroba (Marangyana et al., 2022; Marangyana & Ugrasena, 2017; Ugrasena, Puspitasari, et al., 2022; Warditiani et al., 2020). Penelitian terkait aktivitas antiinflamasi senyawa andrografolid, neoandrografolid, deoksiandrografolid pada aterosklerosis tidak banyak menjelaskan hubungannya dengan sitokin pro inflamasi atau bahkan terhadap caspase-1. Pendekatan yang diharapkan pada terapi alternative komplementer inflamasi aterosklerosis melalui hubungannya dengan protein caspase-1 dan peran utamanya dalam perkembangan aterosklerosis (Moss & Ramji, 2016).

Lee et al (2020) dalam penelitian *in vitro* menyebutkan bahwa andrografolid dalam ekstrak *andrographis paniculata* menurunkan ekspresi IL-1 β , IL-6,

COX-2, dan iNOS dalam sel RAW264.7 yang distimulasi lipopolisakarida (LPS). Al Batran et al (2014) pada penelitiannya menyebutkan pemberian andrografolid menyebabkan penurunan kadar beberapa sitokin salah satunya IL-1 β pada kelinci aterosklerosis yang diinduksi *Porphyromonas gingivalis*. Shu et al (2020) menyebutkan andrografolid menurunkan kadar TNF- α , MCP-1, hs-CRP, dan IL-1 β secara in-vivo dengan mengatur sinyal PPAR- α dan NF-kB. Data penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa *Andrographis paniculata* memiliki aktivitas dalam menurunkan sitokin pro inflamasi salah satunya IL-1 β , namun mekanisme penurunan kadar sitokin tersebut dapat disebabkan melalui berbagai mekanisme penghambatan. Salah satunya dapat melalui mekanisme penghambatan caspase-1. Cabrera et al (2017) dalam penelitiannya secara in-vivo menyebutkan pemberian andrografolid dapat mengurangi ekspresi IL-1 β dan caspase-1. Namun diketahui bahwa *Andrographis paniculata* terdiri dari metabolit

sekunder yang tidak hanya andrografolid melainkan terdapat neoandrografolid, dan deoksiandrografolid yang merupakan senyawa mayor dan menjadi marker dari tanaman ini. In-Silico dengan *docking molecular* menjadi metode skrining pilihan terhadap aktivitas suatu senyawa melalui gambaran stabilitas ikatan senyawa dengan target. Senyawa metabolit sekunder tanaman sebagian besar adalah molekul organik kecil (ligan) yang berinteraksi dengan biomolekul spesifik (reseptor), sehingga pendekatan komputasi dengan in-silico menjadi perlu dilakukan sebagai penelitian awal untuk mengetahui mekanisme molekuler andrografolid, neoandrografolid dan deoksiandrografolid sebagai anti aterosklerosis pada penghambatan caspase-1.

METODE

A. Optimasi Struktur

Struktur andrografolid, neoandrografolid dan deoksiandrografolid diunduh dari PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>).

Dilakukan optimalisasi menggunakan HyperChem 8. Optimasi dilakukan dengan metode komputasi semi-empiris AM1 (Austin Model 1) dan dilakukan perhitungan energy optimasi *single point* dan geometri.

B. Preparasi Protein Caspase-1

Pada Protein caspase-1 (PDB ID: 1RWK) diunduh dari <https://www.rcsb.org>. Protein Caspase-1 disiapkan dengan cara dipisahkan dari *native ligan* Q158 menggunakan program Chimera 1.10.1.

C. Validasi *Molecular docking*

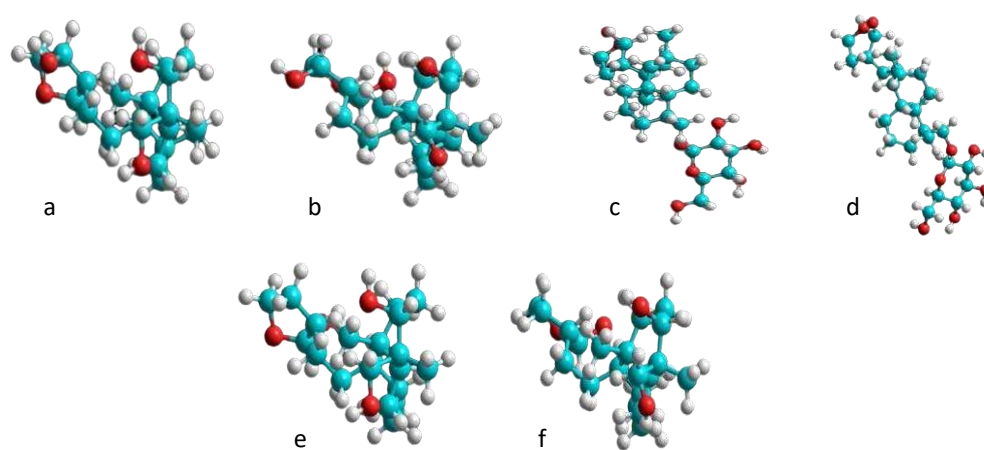
Validasi dilakukan dengan menggunakan aplikasi *Autodock* 4.2 dan *Autogrid*. Dilakukan dengan *redocking native ligand* Q158 ke protein Caspase-1 yang telah dipreparasi. *Grid box* diatur dan disesuaikan dengan nilai $x = 40 \text{ \AA}$, $y = 40 \text{ \AA}$, $z = 40 \text{ \AA}$; *grid center* $x = 33.016 \text{ \AA}$, $y = 60.302 \text{ \AA}$, $z = 4.934 \text{ \AA}$. Validasi ditentukan dari nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD). Nilai $\text{RMSD} \leq 3.0 \text{ \AA}$ dianggap valid (Saputra et al., 2021).

D. Docking

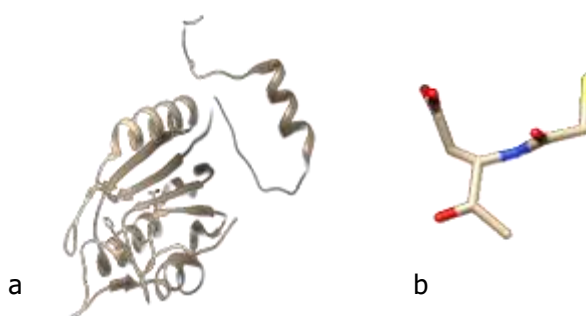
Struktur andrografolid, deoksiandrografolid, dan

neoandrografolid yang telah dioptimalkan kemudian dirapatkan ke protein target menggunakan Autodock 4.2 dengan ukuran *grid box* dan *grid center* yang sama sesuai

hasil validasi. Hasil *docking* berupa adalah energi ikatan dan ikatan yang terbentuk antara senyawa dan protein target.



Gambar 1. Andrografolid, neoandrografolid dan deoxyandrografolid yang dioptimalkan (a) andrografolid kalkulasi single point (b) andrografolid optimasi geometri (c) neoandrografolid kalkulasi single point (d) neoandrografolid optimasi geometri (e) deoxyandrografolid kalkulasi single point (f) deoxyandrografolid optimasi geometri



Gambar 2. (a) Protein Caspase-1, (b) Native Ligand Q158

HASIL DAN PEMBAHASAN

Optimalisasi andrografolid memberikan nilai energi *single point* sebesar -5651,94 kkal/mol dan optimasi geometri -5878,36 kkal/mol.

Deoksiandrografolid memberikan energi single point sebesar -5601,90 kkal/mol dan energi optimasi geometri -5779,57 kkal/mol. Neoandrografolid dengan energi *single point* -7584,29 kkal/mol dan

energi optimasi geometri sebesar -5878,36 kkal/mol (Gambar 1). Protein caspase-1 dibuat dengan memisahkan protein dari *native ligand*. Caspase-1 tanpa *native ligand* Q158 dan *native ligand* Q158 terpisah divisualisasikan pada Gambar 2. Kesamaan konformasi antara *native ligand* Q158 dan protein caspase-1 dibandingkan dengan hasil percobaan melalui validasi. Hasil menunjukkan nilai energi ikatan dan RMSD bervariasi pada sepuluh konformasi *native ligand* ke sisi pengikatan aktif caspase-1. Dipilih konformasi dengan nilai RMSD terendah dan memenuhi persyaratan validasi ($\text{RMSD} \leq 3.0 \text{ \AA}$) (Pratama et al., 2022). Penelitian ini

menggunakan nilai RMSD 2.30 Å pada konformasi 8 (Tabel 1). Andrografolid, deoksiandrografolid dan neoandrografolid yang telah dioptimalisasi diikatkan pada protein caspase-1 menggunakan *grid box* saat validasi. Hasil *docking* menunjukkan sepuluh konformasi senyawa aktif dengan caspase-1. Konformasi dengan energi ikatan terendah menunjukkan konformasi yang paling stabil. Energi ikatan *native ligand*, andrografolid, deoksiandrografolid, neoandrografolid dengan caspase-1 berturut-turut adalah -4.77 kkal/mol (Tabel 1), -5.95 kkal/mol (Tabel 2), -6.02 kkal/mol (Tabel 3), dan -6.81 kkal/mol (Tabel 4).

Tabel 1. Hasil *docking native ligand* Q158 dan senyawa uji dengan caspase-1

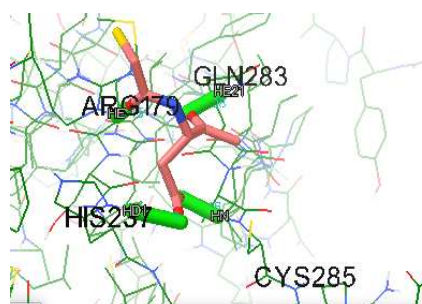
Protein Target	Ligan	RMSD (Å)	Energi Ikatan (kkal/mol)	Residu Asam Amino	Gugus dalam Ikatan Hidrogen
Caspase-1	Q158	2.30	-4.77	GLN283	HE21-O8
				CYS285	HN-O11
				HIS237	HD1-O12
				ARG179	HE-O13
	Andrografolid	67.70	-5.95	ARG179	HH21-O5
				GLN283	HE21-O3
	Deoksiandrografolid	68.36	-6.02	SER236	O
				HIS237	HD1-O
				CYS285	HN-O
	Neoandrografolid	64.33	-6.81	ARG179	HH21-O
				GLN283	HE21-O
				GLY287	O
				CYS285	HN-O
				HIS237	HD1-O

Proses optimasi senyawa uji dilakukan perhitungan *single point*

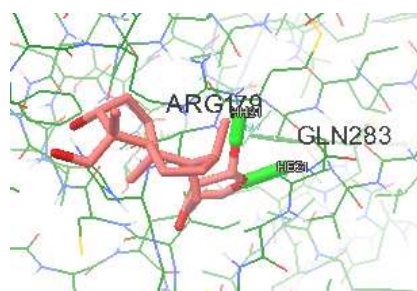
untuk menentukan energi total molekul dari struktur tanpa suatu proses

optimasi struktur senyawa uji. Optimasi geometri dilakukan dengan tujuan meminimalisir energi sehingga diperoleh struktur senyawa uji yang paling stabil, ditandai dengan penurunan energi total dari struktur senyawa uji (Reddy et al., 2020). Optimasi senyawa uji dinyatakan berhasil apabila terjadi penurunan nilai energi total senyawa dari kalkulasi *single point* ke optimasi geometri (Saputra et al., 2021). Senyawa uji andrografolid, deoksiandrografolid dan

neoandrografolid berpotensi sebagai antiaterosklerosis dengan energi ikatan andrografolid, deoksiandrografolid, neoandrografolid pada caspase-1 berturut-turut adalah -5.95 kkal/mol, -6.02 kkal/mol, dan -6.81 kkal/mol, dan memiliki potensi berikatan terhadap sisi aktif caspase-1. Hal tersebut terlihat dari energy ikatan *native ligand* Q158 adalah 4.77 kkal/mol lebih besar dibandingkan senyawa uji (Ugrasena, Diantari, et al., 2022) -.



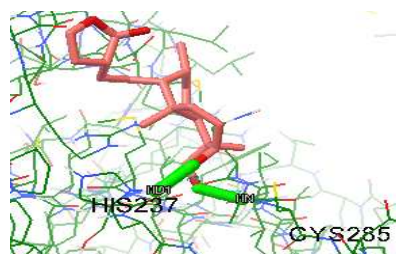
a. *Native ligand* (Q158)



b. Andrografolid



c. Neoandrografolid



d. Deoksiandrografolid

Gambar 3. Visualisasi *Native ligand* dan Senyawa Uji pada Protein Target

Proses optimasi senyawa uji dilakukan perhitungan *single point* untuk menentukan energi total molekul dari struktur tanpa suatu proses optimasi struktur senyawa uji. Optimasi geometri dilakukan dengan tujuan meminimalisir energi sehingga diperoleh struktur senyawa uji yang paling stabil, ditandai dengan penurunan energi total dari struktur senyawa uji (Reddy et al., 2020). Optimasi senyawa uji dinyatakan berhasil apabila terjadi penurunan nilai energi total senyawa dari kalkulasi *single point* ke optimasi geometri (Pratama et al., 2022). Senyawa uji andrografolid, deoksiandrografolid dan neoandrografolid berpotensi sebagai antiaterosklerosis dengan energi ikatan andrografolid, deoksiandrografolid, neoandrografolid pada caspase-1 berturut-turut adalah -5.95 kkal/mol, -6.02 kkal/mol, dan -6.81 kkal/mol, dan memiliki potensi berikatan terhadap sisi aktif caspase-1. Hal tersebut terlihat dari energi ikatan *native ligand* Q158 adalah -4.77 kkal/mol lebih besar dibandingkan senyawa uji (Ugrasena, et al., 2022).

Hasil docking senyawa uji dengan protein target caspase-1 pada gambar 3. menunjukkan adanya ikatan hidrogen yang terbentuk dari interaksi senyawa uji dengan protein tersebut. Ikatan hidrogen juga dapat terjadi akibat ligan yang fleksibel berinteraksi dengan reseptor (Arwansyah et al., 2014). Berdasarkan visualisasi hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa pada koordinat (*gridbox*) yang sama dengan *native ligand*, andrografolid, neoandrografolid dan deoksiandrografolid mampu menempati sisi aktif yang ditempati oleh *native ligand*. Ikatan hidrogen yang terbentuk pada koordinat *native ligand* dan senyawa uji pada protein target caspase-1 juga menunjukkan adanya kesamaan ikatan dengan residu asam amino seperti GLN 283, ARG 179 dan HIS 237.

Penelitian Warditiani et al (2020) menunjukkan *docking* senyawa andrografolid berikatan dengan baik pada protein NF- κ B, ICAM-1, VCAM-1, TNF α , IFN- γ dan Cyt MAP kinase P32 dan berperan dalam efek anti aterosklerosis.

Ketiga senyawa uji yang digunakan merupakan golongan senyawa diterpen lakton yang memiliki afinitas baik dengan protein target. Energi bebas dari ketiga senyawa uji dibandingkan *native ligand* lebih kecil sehingga berikatan lebih kuat dan stabil pada protein caspase-1 (Hemant U Chikhale, 2020; Odoemelum et al., 2022). Andrografolid dan analognya yaitu deoksiandrografolid, neoandrografolid mampu menurunkan IL-1 β melalui penghambatan beberapa protein seperti NF- κ B, NLRP3 inflamassome, reseptor seperti TNF- α , IL-1R, LDL, menghambat autoinflamasi pengikatan IL-1 β di makrofag, sehingga menghambat pelepasan sitokin proinflamasi lainnya dan menurunkan tingkat inflamasi pada plak aterosklerosis (Abbate et al., 2020; Burgos et al., 2021; Van Tassell et al., 2013). Berdasarkan gambaran potensi tersebut maka peran caspase-1 dalam mengaktivasi pro sitokin IL-1 β dapat terhambat dan produksi sitokin IL-1 β dapat ditekan. Andrografolid dan analog andrografolid menunjukkan efek

antiinflamasi yang kuat melalui aktivitas NF- κ B yang selanjutnya mampu menghambat jalur pensinyalan TNF- α /NF- κ B, TLR4/NF- κ B, caspase-1 yang mengarah pada menurunnya kadar IL-1 β dan menurunnya progresivitas aterosklerosis (Nie et al., 2017).

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil energi ikatan antara senyawa uji dengan *native ligand* aktivitas terbesar ditunjukkan oleh senyawa neoandrografolid yang ditunjukkan dengan nilai energi ikatan -6,81, diikuti dengan deoksiandrografolid yang ditunjukkan dengan nilai ikatan -6,02 dan andrografolid yang ditunjukkan dengan nilai ikatan -5,95. Hasil *docking* menunjukkan bahwa andrografolid, neoandrografolid dan deoksiandrografolid memiliki potensi dalam menghambat caspase-1 yang berperan dalam mengaktifkan sitokin pro-inflamasi IL-1 β pada aterosklerosis. Sehingga ketiga senyawa uji berpotensi dan memiliki aktivitas sebagai anti aterosklerosis secara *in silico* melalui penghambatan protein caspase-1.

KONFLIK KEPENTINGAN

Seluruh penulis menyatakan bahwa tidak ada konflik kepentingan dalam penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Abbate, A., Toldo, S., Marchetti, C., Kron, J., Van Tassell, B. W., & Dinarello, C. A. (2020). Interleukin-1 and the Inflammasome as Therapeutic Targets in Cardiovascular Disease. *Circulation Research*, 1260–1280. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.315937>
- Al Batran, R., Al-Bayaty, F., Jamil Al-Obaidi, M. M., Hussain, S. F., & Mulok, T. Z. (2014). Evaluation of the effect of andrographolide on atherosclerotic rabbits induced by *Porphyromonas gingivalis*. *BioMed Research International*, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/724718>
- Arwansyah, A., Ambarsari, L., & Sumaryada, T. I. (2014). Simulasi *Docking* Senyawa Kurkumin dan Analognya Sebagai Inhibitor Reseptor Androgen pada Kanker Prostat. *Current Biochemistry*, 1(1), 11–19. <https://doi.org/10.29244/cb.1.1.11-19>
- Barquera, S., Pedroza-Tobías, A., Medina, C., Hernández-Barrera, L., Bibbins-Domingo, K., Lozano, R., & Moran, A. E. (2015). Global Overview of the Epidemiology of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Archives of Medical Research*, 46(5), 328–338. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2015.06.006>
- Burgos, R. A., Alarcon, P., Quiroga, J., Manosalva, C., & Hancke, J. (2021). Andrographolide, an Anti-Inflammatory Multitarget Drug: All Roads Lead to Cellular Metabolism. *Molecules*, 26(5), 1–17.
- Cabrera, D., Wree, A., Povero, D., Solís, N., Hernandez, A., Pizarro, M., Moshage, H., Torres, J., Feldstein, A. E., Cabello-Verrugio, C., Brandan, E., Barrera, F., Arab, J. P., & Arrese, M. (2017). Andrographolide Ameliorates Inflammation and Fibrogenesis and Attenuates Inflammasome Activation in Experimental Non-Alcoholic Steatohepatitis. *Scientific Reports*, 7(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-017-03675-z>
- Caruso, F., Pedersen, J. Z., Incerpi, S., Kaur, S., Belli, S., Florea, R. M., & Rossi, M. (2022). Mechanism of Caspase-1 Inhibition by Four Anti-inflammatory Drugs Used in COVID-19 Treatment. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(3), 1–21. <https://doi.org/10.3390/ijms23031849>
- Dewi, B. D. N., ImeldaTheodora, Tamayanti, W. D., & Pramono, A. (2016). Effect of Andrographis Paniculata to the Expression of IL-6, IL-17, IL-10, TGF β , and the Ratio of Treg / Th17 in Sprague Dawley Rats with Atherosclerosis Diet and Cigarette Smoke. *International*

- Journal of Science and Research (IJSR)*, 5(2), 100–107.
<https://doi.org/10.21275/v5i2.no.v161038>
- Fatkhullina, A. R., Peshkova, I. O., & Koltsova, E. K. (2016). The role of cytokines in the development of atherosclerosis. *Biochemistry (Moscow)*, 81(11), 1358–1370.
<https://doi.org/10.1134/S0006297916110134>
- Hemant U Chikhale. (2020). Review on In-silico techniques An approach to Drug discovery. *Current Trends in Pharmacy and Pharmaceutical Chemistry*, 21(February), 24–32.
<https://www.researchgate.net/publication/339593123>
- Hendratta, A. P., Handono, K., Kalim, H., & Fitri, L. E. (2018). Andrographis paniculata can modulate the ratio of Treg to Th17 cells in atherosclerotic rats. *Clinical Nutrition Experimental*, 20, 20–29.
<https://doi.org/10.1016/j.clnex.2018.05.002>
- Herrington, W., Lacey, B., Sherliker, P., Armitage, J., & Lewington, S. (2016). Epidemiology of Atherosclerosis and the Potential to Reduce the Global Burden of Atherothrombotic Disease. *Circulation Research*, 118(4), 535–546.
<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.307611>
- Lee, D., Baek, C. Y., Hwang, J. H., & Kim, M. Y. (2020). Andrographis paniculata extract relieves pain and inflammation in monosodium iodoacetate-induced osteoarthritis and acetic acid-induced writhing in animal models. *Processes*, 8(7).
<https://doi.org/10.3390/pr8070873>
- Marangyana, I. G. B. I., & Ugrasena, P. Y. (2017). Potensi Interaksi Farmakokinetika Andrographis Paniculata (Ness) Dengan Obat Anti Inflamasi Non Steroid. *Acta Holist. Pharm.*, 2(2), 21–27.
- Marangyana, I. G. B. I., Ugrasena, P. Y., & Monika, N. L. G. M. (2022). Analisis Multi Linear Regression (MLR) pada Fingerprint Kromatografi Andrografolid untuk Memprediksi Efek Anti Kanker. *Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia*, 8(1), 67–80.
<https://doi.org/10.35311/jmpi.v8i1.169>
- Molla, M. D., Akalu, Y., Geto, Z., Dagnew, B., Ayelign, B., & Shibabaw, T. (2020). Role of caspase-1 in the pathogenesis of inflammatory-associated chronic noncommunicable diseases. *Journal of Inflammation Research*, 13, 749–764.
<https://doi.org/10.2147/JIR.S277457>
- Moss, J. W. E., & Ramji, D. P. (2016). Cytokines: Roles in atherosclerosis disease progression and potential therapeutic targets. *Future Medicinal Chemistry*, 8(11), 1317–1330.
<https://doi.org/10.4155/fmc-2016-0072>
- Mota, R., Homeister, J. W., Willis, M. S., & Bahnson, E. M. (2017). Atherosclerosis: Pathogenesis, Genetics and Experimental Models. In *eLS* (pp. 1–10).
<https://doi.org/10.1002/9780470015902.a0005998.pub3>

- Nguyen, M. T., Verweij, S. L., Van Der Valk, F. M., & Stroes, E. S. G. (2019). Inflammation as a Therapeutic Target in Atherosclerosis. *Journal of Clinical Medicine*, 8(1109), 1–20.
<https://doi.org/10.1097/MOL.000000000000233>
- Nie, X., Chen, S. R., Wang, K., Peng, Y., Wang, Y. T., Wang, D., Wang, Y., & Zhou, G. C. (2017). Attenuation of Innate Immunity by Andrographolide Derivatives Through NF- κ B Signaling Pathway. *Scientific Reports*, 7(1), 1–10.
<https://doi.org/10.1038/s41598-017-04673-x>
- Odoemelam, C. S., Hunter, E., Simms, J., Ahmad, Z., Chang, M.-W., Percival, B., Williams, I. H., Molinari, M., Kamerlin, S. C. L., & Wilson, P. B. (2022). In Silico Ligand Docking Approaches to Characterise the Binding of Known Allosteric Modulators to the Glucagon-Like Peptide 1 Receptor and Prediction of ADME/Tox Properties. *Applied Biosciences*, 1(2), 143–162.
<https://doi.org/10.3390/applbiosci1020010>
- Pratama, I. P. A. A. C., Putra, I. M. H., Pujasari, L. W. S., Dewi, K. D. M. S., & Laksmini, N. P. L. (2022). The potency of blumeatin and luteolin as caspase-1 inhibitor by molecular docking. *Pharmacy Reports*, 2(1), 22.
<https://doi.org/10.51511/pr.22>
- Reddy, P. K., Srinivas, S., & Rao, B. R. (2020). Computational Study On The Electronic Structure Of Phenethicillin-Lactim Zwitterions By Austin Model-1 (Am1) Method. *World Journal of Pharmaceutical Research*, 9(3), 1231–1238.
<https://doi.org/10.20959/wjpr20203-16909>
- Saputra, M. A. W., Mahaswari, A. A. I. R., Anggreni, N. K. S., Putri, W. N. E., & Laksmini, N. P. L. (2021). In silico molecular docking of quercetin as anti-colorectal cancer agents by inhibiting LT4AH. *Pharmacy Reports*, 1(2), 16.
<https://doi.org/10.51511/pr.16>
- Shu, J., Huang, R., Tian, Y., Liu, Y., Zhu, R., & Shi, G. (2020). Andrographolide protects against endothelial dysfunction and inflammatory response in rats with coronary heart disease by regulating ppar and nf-kb signaling pathways. *Annals of Palliative Medicine*, 9(4), 1965–1975.
<https://doi.org/10.21037/apm-20-960>
- Ugrasena, P. Y., Diantari, N. K. D., & Puspitasari, D. R. A. (2022). Analisis In Silico Andrografolid , Neoandrografolid Dan Deoxy Andrografolid Pada Protein Kinase C (PKC) - BII Sebagai Anti Atherosklerosis. *Pharmactive*, 1(2), 10–16.
- Ugrasena, P. Y., Nugraha, I. S., & Dewi, N. W. R. K. (2023). Andrografolid : Potensi Sebagai Antiaterosklerosis Pada Sitokin Il-1 β . *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada*, 12(1), 159–170.
- Ugrasena, P. Y., Puspitasari, D. R. A., & Rupayantini, D. A. (2022). Perbandingan Uji Sitotoksik Fraksi N-Heksan, Fraksi Etil

- Asetat Dan Ekstrak Purifikasi Herba Sambiloto (*Andrographis paniculata* (Burm.f.) Nees) Dengan Metode Brine Shrimp Lethality Test (Bslt). *Jurnal Pharmactive*, 1(1), 1–6.
- Van Tassell, B. W., Toldo, S., Mezzaroma, E., & Abbate, A. (2013). Targeting interleukin-1 in heart disease. *Circulation*, 128(17), 1910–1923. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003199>
- Warditiani, N. K., Sari, P. M. N. A., Ramona, Y., & Wirasuta, M. A. G. (2020). Molecular pharmacology study of andrographolide extracted from *andrographis paniculata* on atherosclerosis preventive effect. *Systematic Reviews in Pharmacy*, 11(9), 201–206. <https://doi.org/10.31838/srp.2020.9.33>