

Potensi Aktivitas Anti-Aging *Azadirachta indica* Melalui Induksi *ER-β* dan *SIRT1* Secara *in Silico*

Gita Ashari¹, Nugroho Wibisono², dan Denis Mery Mirza³

^{1,2,3} Program Studi Farmasi, Universitas Islam Malang
Jalan Mayjen Haryono 193, Malang, Indonesia, 65144

Korespondensi: Denis Mery Mirza (denismerymirza@unisma.ac.id)

Received: 24 Juli 2024 – *Revised:* 31 Agustus 2024 - *Accepted:* 05 Sept 2024 - *Published:* 10 Sept 2024

Abstrak. Kerusakan pada kulit dapat mengganggu kesehatan manusia. Radikal bebas berbentuk sinar ultraviolet merupakan pemicu kerusakan yang terjadi pada kulit. Molekul yang memiliki satu atau lebih elektron yang tidak berpasangan disebut radikal bebas. Antioksidan memiliki kegunaan utama untuk memutus reaksi dan radikal bebas pada tubuh yang nantinya akan merusak sel hingga menyebabkan penuaan kulit. Daun tanaman mimba (*Azadirachta indica*) diketahui memiliki senyawa bersifat antioksidan yang disebabkan adanya polifenol. Senyawa aktif yang terdapat pada tanaman mimba diantaranya *Hydroxytyrosol*, *Tyrosol*, *Vanillic Acid*, *Caffeic Acid*, *p-Coumaric Acid*, *Vanillin*, *Ferulic Acid*, *Avicularin*, *Castalagin*, *Galllic Acid*, *Ellagic Acid*, *Quercetin-3-O-Glucoside* dan *Quercetin*. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui potensi ikatan anti-aging pada 19 senyawa turunan fenolik tanaman mimba pada Estrogen Reseptor (*ER-β*) yang terkompleks dengan genistein (PDB ID: 1X7J) dan aktivitas *SIRT1* pada substrat berupa resveratrol (PDB ID: 5BTR) dengan metode *In Silico Molecular Docking*. Proses *Molecular Docking* dilakukan dengan plugin Autodock Vina dalam PyRX 0.8. Sampel yang digunakan didapatkan melalui Protein Data Bank (PDB). Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa senyawa terbaik adalah senyawa Tyrosol yang memiliki interaksi dengan *ER-β* karena memiliki %*similarity* terbesar yaitu 55,5%. Interaksi terbaik pada *SIRT1* ditunjukkan oleh senyawa Castalagin yang memiliki binding affinity sebesar -10.1. Interaksi yang didapatkan digambarkan saat senyawa berupaya memberikan aktivitas anti-aging saat membentuk hubungan ligan reseptor terhadap *ER-β* dan *SIRT1*.

Kata kunci: *Azadirachta indica*, Anti-aging, Fenolik, *Molecular Docking*

Citation Format: Ashari, G., Wibisono, N., & Mirza, D.M. (2024). Potensi Aktivitas Anti-Aging *Azadirachta indica* Melalui Induksi *ER-β* dan *SIRT1* Secara *in Silico*. *Prosiding SENAM 2024: Seminar Nasional Ilmu Kesehatan Universitas Ma Chung*. 4, 01-10. Malang: Ma Chung Press.

PENDAHULUAN

Kulit adalah suatu organ yang terdapat diseluruh permukaan tubuh dan berfungsi untuk melindungi dari berbagai pengaruh luar seperti mikroorganisme yang berbahaya, melindungi dari zat kimia berbahaya dan paparan sinar matahari (Saputro *et al.*, 2022). Kerusakan kulit dapat diakibatkan dari radikal bebas yang dapat berupa sinar UV (UltraViolet) (Sari, 2015). Radikal bebas terbentuk dari dua sumber, yaitu secara endogen dan eksogen. Sumber endogen diperoleh dari hasil sisa proses metabolisme di dalam tubuh,

sedangkan sumber eksogen dapat berasal dari paparan sinar UV. Terpapar sinar UV yang berlebih mampu memicu kerusakan pada kulit dan merusak DNA sehingga terjadi proliferasi sel secara terus menerus yang akan berkembang menjadi kanker kulit (Adzhani *et al.*, 2022).

Kanker kulit merupakan pertumbuhan jaringan pada kulit yang berlebihan hingga menyerang sebagian atau seluruh lapisan pada kulit, terjadi diferensiasi sel pada kromatin, *nucleus* dan sitoplasma sehingga memiliki struktur yang tidak teratur serta bermestastis melalui pembuluh darah yang mengakibatkan kerusakan jaringan sekitarnya (Wilvestra *et al.*, 2018). Di Indonesia, kanker kulit menjadi kasus terbanyak pada tingkatan ketiga setelah kanker rahim dan kanker payudara (Pratoko, 2018). Kasus kanker kulit dapat ditemukan 5,9% hingga 7,8% dari semua jenis kanker per tahun. Jenis kanker kulit terbanyak yang dijumpai adalah karsinoma sel basal (65,5%), lalu karsinoma sel skuamosa (23%), diikuti melanoma maligna (7,9%) serta kanker kulit lainnya. Berdasarkan data tersebut, diperlukan antioksidan yang dapat digunakan sebagai pelindung tubuh dari radikal bebas terutama paparan sinar UV (Saputro *et al.*, 2022). Kemampuan antioksidan sebagai pendonor radikal *hydrogen* atau menjadi penerima radikal bebas yang mampu memperlambat proses inisiasi dari penyusun radikal bebas sehingga mengurangi kasus kerusakan jaringan yang mengakibatkan kanker kulit (Ikhlis *et al.*, 2023).

Berdasarkan penelitian Bouker and Hilakivi-Charke, genistein yang berhubungan dengan *ER-β* memiliki potensi yang kuat untuk mencegah kerusakan kulit yang dapat menyebabkan kanker kulit karena memiliki kemampuan anti proliferasi (Pratoko, 2018). Aktivitas anti-aging yang dapat mencegah pertumbuhan sel kanker kulit juga terdapat pada resveratrol melalui penekanan enzim *SIRT1* yang berperan sebagai penghambatan kestabilan *p53* yang dapat mengganggu regulasi siklus sel dengan menurunkan kestabilannya (Shofi, 2021).

Meskipun saat ini banyak terapi yang digunakan sebagai *anti-aging* dengan mencegah kerusakan sel akibat radikal bebas, tetapi terdapat potensi efek samping yang dapat membahayakan bagi tubuh. Salah satu terapi yang digunakan menggunakan *Asthin Force* yang bermanfaat sebagai antioksidan dan dapat mencegah kerusakan sel hingga memperbaiki kerusakan sel. *Asthin Force* dapat menimbulkan reaksi alergi seperti rasa gatal pada kulit hingga kemerahan serta pembengkakan kulit (Amala *et al.*, 2023). Berdasarkan insiden tersebut perlu dikembangkan pengobatan alternatif berupa pemanfaatan senyawa aktif mengandung antioksidan yang dapat menghasilkan efek

farmakologis lebih maksimal serta mengurangi potensi efek samping yang tidak diinginkan.

Satu diantara bahan alam yang mampu dikembangkan yakni tanaman mimba (*Azadirachta indica*). Tanaman mimba adalah salah satu antioksidan potensial di alam (Prasetiawati et al., 2018). Adanya polifenol dalam tanaman mimba merupakan penyebab adanya sifat antioksidan (Sarkar et al., 2021). Fungsi antioksidan pada polifenol karena adanya gugus hidroksil (-OH) yang terikat oleh cincin aromatik serta bertindak sebagai *hydrogen* atau donor elektron untuk radikal bebas (Mumpuni et al., 2018). Meskipun senyawa aktif tanaman mimba sebagai anti-aging telah banyak diketahui, tetapi penelitian yang mengungkapkan adanya potensi ikatan pada *ER-β* (Estrogen Receptor Beta) dan *SIRT1* (Sirtuin 1) untuk mencegah kanker kulit akibat kerusakan sel kulit belum dilaporkan. Oleh karena itu, studi berbasis komputer menggunakan *Molecular Docking* dapat digunakan dengan tujuan untuk mengetahui potensi pengikatan anti-aging tanaman mimba pada *ER-β* dan *SIRT1* melalui model *in silico* sebagai pengembangan obat baru. Keuntungan metode *in silico* antara lain proses pengujian yang singkat serta praktis dalam melihat aktivitas suatu senyawa.

MASALAH

Banyak obat yang telah ditemukan dan dikembangkan untuk mencegah kanker kulit, tetapi memiliki efek samping yang tidak diinginkan (Amala et al., 2023). Dari pernyataan tersebut maka perlu dilakukan analisa berupa *Molecular Docking* pada tanaman mimba yang menggunakan reseptor berupa *ER-β* dan *SIRT1* dengan melihat kemiripan interaksi ligan protein pada genestein dan resveratrol.

METODE PELAKSANAAN

Preparasi Sampel

Mempersiapkan struktur makromolekul dan ligan. Struktur makromolekul didapatkan melalui Protein Data Bank (PDB) (<https://rcsb.org>) ID: IX7J dan ID: 5BTR dengan reseptor target berupa *ER-β* dan *SIRT1*. Untuk melakukan validasi internal, makromolekul yang dihasilkan dipisahkan antara protein dan ligan menggunakan aplikasi Biovia Discovery Studio Visualizer 2016. Terdapat 19 senyawa pada daun tanaman mimba sebagai sampel uji yang didapatkan dari laman *Dr. Duke's Phytochemical and Ethnobotanical Databases* yang digunakan melihat kemampuan menjadi senyawa berkhasiat obat, senyawa terpilih dirubah menjadi bentuk SMILESS dan pengamatan sifat

fisikokimia yang memanfaatkan *website online tool* SwissADME untuk melihat potensi sebagai senyawa yang bermanfaat sebagai obat dan kemampuan melewati *blood-brain barrier* (BBB). Untuk memperoleh senyawa dengan susunan geometri paling stabil menggunakan parameter *MMFF94*, senyawa yang terbentuk dalam rancangan 3D selanjutnya melakukan persiapan ligan protein menggunakan *Avogadro 1.90.0* (Mirza *et al.*, 2021).

Simulasi *Molecular Docking* dan analisis potensi senyawa

Setelah melakukan validasi internal terhadap protein 1X7J dan 5BTR dilanjutkan dengan simulasi *Molecular Docking* dengan plug-in Autodock Vina dengan *PyRX 0.8*. Bentuk kompleks ligan-reseptor dari hasil simulasi *Molecular Docking* kemudian dilanjutkan visualisasi dengan mengamati interaksi asam amino menggunakan *Biovia Discovery Studio Visualizer 2016*. Dalam mengetahui potensi keterikatan senyawa fenolik, hasil pengamatan jarak farmakor dan asam amino yang terbentuk dibandingkan dengan hasil simulasi ligan internal (Mirza *et al.*, 2021).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Simulasi *Molecular Docking* Serta Analisis Potensi Senyawa

Setelah melakukan simulasi *Molecular Docking* pada senyawa, dilanjutkan tahap analisis terhadap besar binding affinity, interaksi asam amino serta *%similarity*. Analisis senyawa pada protein 1X7J dan 5BTR dapat dilihat pada tabel 1 dan tabel 2.

Tabel 1. Rekapitulasi Simulasi *Molecular Docking* senyawa fenolik dengan protein 1X7J

Senyawa	Binding Affinity	Asam Amino Terikat (Jenis Ikatan)	% <i>Similarity</i>
Avicularin	-6,4	-	0%
Caffeic Acid	-6,4	-	0%
Castalagin	-7,8	-	0%
Ferulic Acid	-4,7	Arg A:346 (Hidrogen)	11,11%
Hydroxytyrosol	-5,8	Leu A:339; Phe A:356; Ala A:302 (Hidrogen)	33,33%
Ligstroside Aglycone	-5,1	Arg A:346 (Hidrogen)	11,11%
Luteolin	-6,0	-	0%
Oleuropein Aglycone	-5,7	-	0%
Pinoresinol	-6,6	Arg A:346 (Hidrogen)	11,11%
Quercetin	-6,4	-	0%
Tyrosol	-5,8	Leu A:339; Arg A:346; Leu A:343; Ala A:302; Phe A:356 (Hidrogen)	55,55%
Vanillic Acid	-5,8	Ala A:302; Leu A:476 (Hidrogen)	22,22%

Senyawa	Binding Affinity	Asam Amino Terikat (Jenis Ikatan)	%Similarity
Vanilin	-5,4	His A:475; Leu A:476 (Hidrogen)	22,22%
Vitamin D	-6,9	-	0%
Vitamin A	-5,6	-	0%
Allagic Acid	-6,7	-	0%
Gallic Acid	-5,7	Arg A:346 (Hidrogen)	11,11%
P-Coumaric Acid	-6,5	Leu A:343; Phe A:356; Ala A:302; Leu A:339 (Hidrogen)	44,44%
Quercetin-3-O-Glucoside	-6,5	-	0%

Keterangan: = Senyawa terbaik yang berikatan dengan IX7J

Tabel 2. Rekapitulasi Simulasi *Molecular Docking* senyawa fenolik dengan protein 5BTR

Senyawa	Binding Affinity	Asam Amino Terikat (Jenis Ikatan)	%Similarity
Avicularin	-7,7	-	0%
Caffeic Acid	-6,4	-	0%
Castalagin	-10,1	Glu B:230	20%
Allagic Acid	-6,0	Glu B:230	20%
Ferulic Acid	-4,6	-	0%
Gallic Acid	-5,0	-	0%
Hydroxytyrosol	-4,9	-	0%
Ligstroside Aglycone	-5,2	-	0%
Luteolin	-6,9	-	0%
Oleuropein Aglycone	-6,8	Ile B:223	20%
P-Coumaric Acid	-5,6	Arg B:466	20%
Pinoresinol	-7,9	-	0%
Quercetin	-7,0	Glu B:230	20%
Quercetin-3-O-Glucoside	-7,7	Glu B:230	20%
Tyrosol	-6,3	-	0%
Vanillic Acid	-5,2	-	0%
Vanilin	-4,6	-	0%
Vitamin D	-6,1	-	0%
Vitamin A	-6,5	-	0%

Keterangan: = Senyawa terbaik yang berikatan dengan 5BTR

Setelah dilakukan *Molecular Docking* selanjutnya dipilih senyawa terbaik dengan melihat nilai %similarity terbesar. %similarity menunjukkan persentase kesamaan asam amino yang terikat terhadap senyawa dengan protein, semakin besar nilai %similarity menggambarkan suatu senyawa semakin mempunyai kemiripan ikatan asam amino dengan protein reseptor. Dari hasil yang didapatkan pada protein 1X7J didapatkan senyawa terbaik

senyawa obat serta dapat menunjukkan apakah senyawa tersebut merupakan golongan senyawa yang memiliki sifat *orally active* pada manusia (Krisnayana *et al.*, 2021). Analisis *Lipinski* dengan memprediksi ligan senyawa yang di uji apakah memenuhi kualifikasi aturan untuk mengetahui sifat permeabilitas dan absorpsi nya (Fauziah *et al.*, 2023). *Lipinski* Parameter yang digunakan adalah bobot molekul (g/mol), hidrogen donor, hidrogen reseptor, Log P dan reflaktori molar (Syamsul *et al.*, 2022).

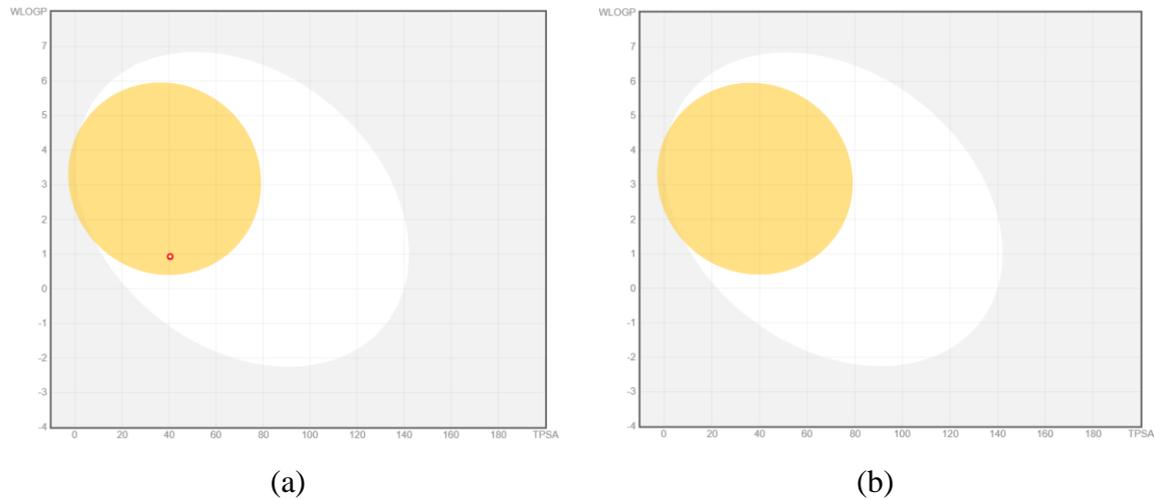
Masing-masing parameter memiliki rentang tertentu sehingga dapat dikatakan memenuhi *Lipinski rule* meliputi besar bobot molekul yang tidak lebih dari 500 g/mol, nilai donor ikatan tidak melebihi 5, akseptor ikatan hidrogen tidak lebih dari 10, besar nilai Log P tidak lebih dari 5 dan nilai reflaktori molar sebesar 40-130 (Makatita *et al.*, 2020).

Berdasarkan hasil analisis menunjukkan senyawa Tyrosol memenuhi aturan pada *Lipinski rule* dengan bobot molekul 138,16 g/mol, hidrogen donor sebesar 2, hidrogen reseptor sebesar 2, Log P 1,35 dan nilai reflaktori molar 39,40. Sedangkan pada senyawa Castalagin tidak memenuhi aturan dari *Lipinski rule* karena memiliki bobot molekul 934,63 g/mol, hidrogen donor 16, hidrogen reseptor 16, Log P 1,15 dan reflaktori molar 211,49 (Tabel 3).

Tabel 3. Rekapitulasi *Lipinski rule* pada senyawa Tyrosol dan Castalagin

Parameter	Rentang	Senyawa Tyorosol	Senyawa Castalagin
Bobot Molekul	≤500g/mol	✓	✗
Donor Ikatan Hidrogen	≤ 5	✓	✗
Akseptor Ikatan Hidrogen	≤ 10	✓	✗
Log P	P ≤ 5	✓	✓
Reflaktori Molar	40-140	✗	✗

Untuk melihat sifat farmakokinetika senyawa dapat di analisis menggunakan *Boiled-Egg* (Daina & Zoete, 2016). Pada zona putih menggambarkan suatu senyawa dapat terjadi penyerapan pasif oleh saluran cerna. Sedangkan pada zona kuning mengindikasikan senyawa yang dapat menembus *Blood brain barrier* (BBB) (Daina *et al.*, 2017). Berdasarkan hasil analisis hanya senyawa *tyrosol* yang dapat menembus BBB secara pasif karena berada pada zona kuning. Sedangkan, senyawa *castalagin* berada pada luar zona kuning maupun zona putih sehingga dapat dikatakan senyawa castalagin tidak memiliki sifat farmakokinetika senyawa yang baik (Gambar 3).



Gambar 3. Hasil analisis *Boiled-Egg* (a) senyawa tyrosol (b) senyawa castalagin

Berdasarkan penelitian Chang *et al.*, (2010) menunjukkan $ER-\beta$ dapat mencegah kerusakan kulit yang disebabkan oleh sinar UV, sehingga $ER-\beta$ selektif memiliki manfaat sebagai anti-aging. Penelitian yang lain oleh Zou *et al.*, (2021) mengungkapkan bahwa kerusakan pada kulit dapat dikaitkan pada penurunan kesehatan kulit dengan penipisan epidermis serta kurangnya proliferasi pada sel kulit. Penggunaan $ER-\beta$ dapat meningkatkan proliferasi sel basal kulit dan dapat meningkatkan ketebalan epidermis, sehingga $ER-\beta$ dapat dikatakan efektif untuk digunakan sebagai pencegah kerusakan pada kulit. Kerusakan kulit yang diakibatkan radikal bebas dapat berkembang menjadi kanker kulit. (Zhar *et al.*, 2024).

Penelitian yang lain menunjukkan jika $ER-\beta$ merupakan modulator yang penting dari proliferasi dan invasi sel, sehingga dapat mendukung hipotesis yang mengungkapkan kerusakan kulit dapat terjadi akibat hilangnya $ER-\beta$ (Zhao *et al.*, 2018). Berdasarkan pernyataan tersebut, senyawa uji tyrosol yang mempunyai ikatan terbaik dengan reseptor $ER-\beta$, menunjukkan senyawa tyrosol dapat menghambat pertumbuhan sel kanker kulit yang disebabkan oleh radikal bebas.

Beberapa penelitian mengungkapkan bahwa *SIRT1* memiliki reaksi deasetilasi terhadap beberapa substrat yang merupakan protein pro-apoptosis seperti p53 dan Ku70. Reaksi deasetilasi p53 oleh *SIRT1* dapat mencegah apoptosis sel yang disebabkan oleh kerusakan DNA. Penelitian oleh Jeong *et al.*, melaporkan bahwa *SIRT1* dapat meregulasi aktivitas reparasi DNA. Kerusakan pada DNA yang disebabkan proses radiasi dapat memicu terjadinya apoptosis sel. Tetapi kemampuan *SIRT1* dengan membentuk kompleks

dan mendeasetilasi protein Ku70 akan meningkatkan reparasi DNA (Pandeulang *et al.*, 2016). Penelitian oleh Ming *et al.*, (2015) melaporkan jika *SIRT1* dapat memperbaiki kerusakan sel akibat penyinaran UV serta adanya penghambatan *SIRT1* dapat menurunkan penyembuhan peradangan. Hal tersebut menjelaskan bahwa *SIRT1* dapat berperan dalam penyembuhan luka yang diakibatkan oleh peradangan, salah satu penyebab peradangan yang terjadi dapat diakibatkan oleh paparan sinar UV (Qiang *et al.*, 2017). Dari hasil *Molecular Docking* yang telah dilakukan, senyawa castalagin dapat berikatan dengan protein 5BTR melalui reseptor *SIRT1* yang diduga akan merusak sel dengan melakukan apoptosis sel kulit.

Berdasarkan pengamatan yang telah dilakukan, *Molecular Docking* menghasilkan dua senyawa dari 19 senyawa uji yang memiliki ikatan dengan protein reseptor yaitu senyawa tyrosol pada protein 1X7J dan castalagin pada protein 5BTR. Dari dua senyawa di analisis sifat fisikokimia serta sifat farmakokinetikanya. Hasil dari analisis tersebut menunjukkan senyawa Tyrosol merupakan senyawa yang memiliki kemampuan absorpsi yang baik pada pengujian sifat fisikokimia menggunakan *Lipinski rule* dan dapat menembus BBB secara pasif pada pengujian sifat farmakokinetika menggunakan Analisa *Boiled-Egg*, sedangkan pada senyawa Castalagin tidak memenuhi kriteria pada uji sifat fisikokimia maupun sifat farmakokinetikanya. Sehingga dari hal tersebut dapat ditarik Kesimpulan bahwa senyawa tyrosol dapat dikembangkan menjadi obat baru untuk mencegah terjadinya anti-aging melalui reseptor 1X7J dengan cara mencegah kerusakan sel kulit yang dapat berkembang menjadi kanker kulit.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil yang didapatkan, senyawa tyrosol dapat dikembangkan sebagai obat baru melalui ER- β karena berpotensi mencegah dari kerusakan kulit hingga pertumbuhan sel kanker yang disebabkan oleh paparan radikal bebas.

DAFTAR PUSTAKA

- Amala, W. N., Aziz, R. A. Z., Rohmah, N., Imtiyaz, H. N., Iskandar, M. D. I., & Purnama, E. R. (2023). In silico exploration on the potency of basil (*Ocimum basilicum*) as an anti-aging skin agent. *Bioactivities*, 1(2), 61–73. <https://doi.org/10.47352/bioactivities.2963-654x.193>
- Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness, and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*, 7, 42717. <https://doi.org/10.1038/srep42717>
- Daina, A., & Zoete, V. (2016). A BOILED-Egg to predict gastrointestinal absorption and brain penetration of small molecules. *ChemMedChem*, 11(9), 1117–1121.

<https://doi.org/10.1002/cmdc.201600182>

- Ikhlas, E.N., Rizkuloh, L.R., & Mardianingrum, R. (2023). Analisa in silico senyawa biji lada hitam (*Piper nigrum* L.) terhadap aktivitas antioksidan. *Jurnal Riset Rumpun Ilmu Kesehatan*, 2(2), 301–321. <https://doi.org/10.55606/jurrikes.v2i2.1815>
- Krisnayana, I. G. B., Febyani, P. D., Sari, I. A. Y. P., & Laksyani, N. P. L. (2021). Molecular docking of lutein as anti-photoaging agent in silico. *Pharmacy Reports*, 1(1), 15. <https://doi.org/10.51511/pr.15>
- Makatita, F. A., Wardhani, R., & Nuraini. (2020). Riset in silico dalam pengembangan sains di bidang pendidikan, studi kasus: Analisis potensi cendana sebagai agen anti-aging. *Jurnal ABDI*, 2(1), 59–67.
- Mirza, D. M., Ma'arif, B., Purbosari, I., Hardjono, S., & Agil, M. (2021). Prediksi aktivitas fitoestrogenik senyawa golongan flavonoid terhadap receptor estrogen ($ER-\beta$) dengan pendekatan in silico. *Jurnal Sains dan Kesehatan*, 3(4), 512–519. <https://doi.org/10.25026/jsk.v3i4.640>
- Mumpuni, E., & Mulatsari, E. (2018). Molecular docking and toxicity test of apigenin derivative compounds as an anti-aging agent. *Journal of Applied Chemical Science*, 5(1), 409–413. <https://doi.org/10.22341/jacs.on.00501p409>
- Prasatiawati, R., Permana, B., Soni, D., & Agung, S. N. (2018). Molecular docking study of xanthone derivative compounds of mangosteen rind (*Garcinia mangostana* L.) to $ER-\alpha$ (estrogen receptor alpha) and $ER-\beta$ (estrogen receptor beta) as anti-breast cancer. *Journal Ilmiah Farmako Bahari*, 10(1), 45–52. <http://www.rscb.org/pdb/>
- Qiang, L., Sample, A., Liu, H., Wu, X., & He, Y. Y. (2017). Epidermal *SIRT1* regulates inflammation, cell migration, and wound healing. *Scientific Reports*, 7, 14371. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-14371-3>
- Saputro, R. R., Junaidi, A., & Saputra, W. A. (2022). Klasifikasi penyakit kanker kulit menggunakan metode convolutional neural network (studi kasus: Melanoma). *Journal of Dinda: Data Science, Information Technology, and Data Analytics*, 2(1), 52–57. <https://doi.org/10.20895/dinda.v2i1.349>
- Sari, A. N. (2015). Antioksidan alternatif untuk menangkal bahaya radikal bebas pada kulit. *Elkawnie: Journal of Islamic Science and Technology*, 1(1), 63–68. <https://www.jurnal.ar-raniry.com/index.php/elkawnie>
- Sarkar, S., Singh, R. P., & Bhattacharya, G. (2021). Exploring the role of *Azadirachta indica* (neem) and its active compounds in the regulation of biological pathways: An update on molecular approach. *3 Biotech*, 11(4), 27. <https://doi.org/10.1007/s13205-021-02745-4>
- Syamsul, E. S., Umar, S., Wahyuni, F. S., Martien, R., & Hamidi, D. (2022). Anti-aging activity, in silico modeling, and molecular docking from *Sonneratia caseolaris*. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 10(A), 1471–1477. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2022.10558>
- Wilvestra, S., Lestari, S., & Asri, E. (2018). Studi retrospektif kanker kulit di poliklinik ilmu kesehatan kulit dan kelamin RS Dr. M. Djamil Padang periode tahun 2015-2017. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 7(Supplement 3), 47. <https://doi.org/10.25077/jka.v7i0.873>

