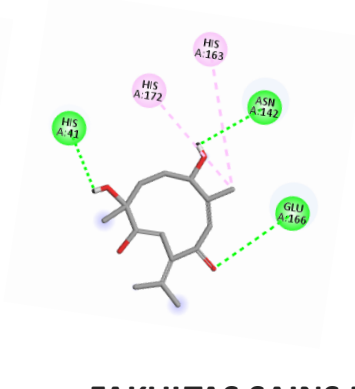
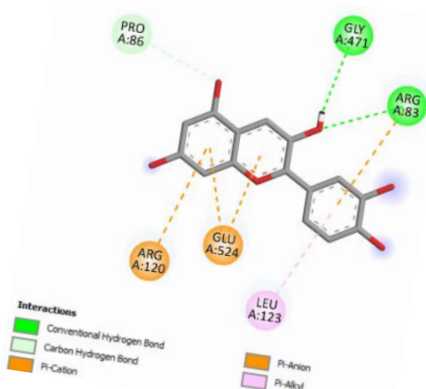




KOMPILASI TANAMAN DENGAN AKTIVITAS BIOLOGIS: *IN SILICO*



PROGRAM STUDI SI FARMASI

FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI UNIVERSITAS PERADABAN

2024

Disusun Oleh:

Tim Program Studi Farmasi Makultas Sains dan Teknologi

Isi dalam kompilasi ini merupakan hasil penelitian yang dilakukan oleh tim (mahasiswa dan dosen) yakni Erni Murniningsih, Elyn Dwi Agutin, Assyifa Hanum Salsabila, Kharisma Arsyifatin Nadiyah, Ameliya Sari, M.Fardan Rizquloh, Syaiful Prayogi, Luthfi Hidayat Maulana, Pudjono, Aulia Rahman, Baedi Mulyanto, dan Ubun Fadly Serahli,

DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR ISI	3
Potensi Senyawa Buah Persik (<i>Prunus persica</i> (L.)) pada Aktivasi Estrogen Reseptor Betha (ER—β): melalui <i>Molecular Docking</i>	4
A. Buah Persik (<i>Prunus persica</i>)	4
B. Data Aktivitas.....	8
Potensi Senyawa Temu Griring (<i>Curcuma heyneana</i>) terhadap PROTEIN M^{Pro} SARS CoV-2: melalui <i>Molecular Docking</i>	13
A. Temu Giring (<i>Curcuma heyneana</i>).....	13
B. Hasil Docking	15
C. Hasil Docking Obat Pemanding	19
Potensi Senyawa Flavonoid pada Pelepah Pisang (<i>Musa</i> sp.) pada Enzim COX-2	21
A. Tanaman Pisang (<i>Musa</i> sp.)	21
B. Hasil Docking	23
Potensi Senyawa Golongan Flavonoid dari Tanaman Temu Kunci (<i>Boesenbergia pandurata</i>) terhadap Estrogen Reseptor Alpha: Melalui Molekuler Docking.....	28
A. Tanaman Temu Kunci (<i>Boesenbergia pandurata</i>)	28
B. Data Aktivitas	44
Docking Senyawa Golongan Flavonoid Pada Daun Sirsak (<i>Annona muricata</i> L.) terhadap Enzim Cyclooxygenase-2 (COX-2) sebagai Antiinflamasi Rheumatoid Arthritis.....	50
A. Sirsak (<i>Annona muricata</i> L)	50
B. Hasil Docking	54
Potensi Senyawa Flavonoid Daun Sembung (<i>Blumea balsamifera</i> (L.)) terhadap Enzim Siklooksigenase-2 (Cox-2) sebagai Antiinflamasi <i>Gout Arthritis</i>	59
A. Daun Sembung (<i>Blumea balsamifera</i> L.)	59
B. Hasil <i>Docking</i>	63

Potensi Senyawa Buah Persik (*Prunus persica* (L.)) pada Aktivasi Estrogen Reseptor Beta (ER— β): melalui *Molecular Docking*
Erni Murniningsih, Syaiful Prayogi, Luthfi Hidayat Maulana
Email: erniff.mnsh11@gmail.com

Kanker payudara merupakan salah satu jenis kanker yang paling banyak menyebabkan kematian pada wanita. Pengembangan terapi perlu dilakukan terutama yang memiliki target spesifik dan selektifitas yang tinggi terhadap kanker payudara dengan eksplorasi potensi bahan alam berkhasiat. Senyawa metabolit sekunder yang ada pada buah persik (*Prunus persica* (L.)) memiliki aktivitas sebagai antikanker dengan menghambat metastasis sel kanker payudara. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui senyawa dari buah persik (*Prunus persica* (L.)) yang memiliki aktivitas sebagai antikanker payudara melalui *molecular docking*, menganalisis bagaimana aktivitas antikanker pada senyawa dari buah persik (*Prunus persica* (L.)) terhadap reseptor ER- β . Penelitian ini merupakan penelitian kualitatif eksploratif dengan mengidentifikasi kompleks ligan-reseptor dan efek dari penyatuan ligan yang berasal dari senyawa tanaman dengan reseptor yang merupakan protein target dari penyakit kanker payudara menggunakan metode *molecular docking*. *Molecular docking* dilakukan melalui beberapa tahap diantaranya pemodelan dan optimasi struktur senyawa, preparasi protein ER- β , validasi *docking*, proses *docking*, dan visualisasi interaksi. Hasil penelitian menunjukkan bahwa senyawa dari buah persik catechi, cyanidin-3-O-rutinoside, dan quercetin-3-O-rutinoside berpotensi sebagai antikanker payudara yang ditunjukan dengan nilai energi ikatan berturut-turut (-7,1), (-7,4), (7,2) dan berbagai ikatan berupa hidrofobik, electrostatic, dan hidrogen. Senyawa paling berpotensi sebagai kandidat obat baru kanker payudara melalui aktivasi ER- β adalah cyanidin-3-O-rutinoside.

A. Buah Persik (*Prunus persica*)



Gambar 2.2 Buah persik (*Prunus persica* (L.))
Sumber: diunduh dari Wikipedia (Wikipedia, 2022)

Persik dikenal juga dengan nama *peach* (*Prunus persica*) merupakan tanaman berbuah famili *Rosaceae*. Buah ini disebut juga sebagai buah momok di dalam bahasa Jepang. Buah persik memiliki daging berwarna kuning dengan aroma harum dan memiliki satu biji yang keras (Wahyu, 2019). Buah persik berbentuk lonjong berwarna hijau kekuningan ketika muda dan berwarna kuning kemerahan ketika tua (Rahmatika, 2019).

1. Taksonomi Tanaman Buah Persik

Dalam redaksi (Kant *et al.*, 2018) menjelaskan klasifikasi tumbuhan buah persik dengan nama ilmiah *Prunus persica* sebagai berikut:

Kingdom	: <i>Plantae</i>
Divisi	: <i>Magnoliophyta</i>
Kelas	: <i>Magnoliopsida</i>
Subkelas	: <i>Rosidae</i>
Ordo	: <i>Rosales</i>
Famili	: <i>Rosaceae</i>
Genus	: <i>Prunus</i>
Spesies	: <i>Prunus persica</i> (L.)

2. Asal-Usul Tanaman

Buah persik telah tumbuh di Cina sejak abad ke-5 SM. Persik sangat populer dimasyarakat Cina seperti halnya apel di Negara barat. Pohon *peach* (*Prunus persica* (L.)) adalah spesies asli prunus ke Cina yang dikenal sebagai buah berair yang dapat dimakan disebut buah persik (Wahyu, 2019).

3. Anatomi Buah Persik (*Prunus persica*)

Bagian anatomi dari buah persik terdiri atas:

a. Lapisan luar (eksokarp)

Lapisan luar buah disebut juga kulit buah pada tumbuhan ada yang keras dan ada yang lunak. Kulit buah pada buah kering umumnya keras, misalnya buah kacang tanah, namun ada juga buah yang memiliki eksokarp tipis, misalnya buah tomat.

b. Lapisan tengah (mesokarp)

Pada beberapa jenis buah, lapisan tengah ini biasa disebut daging buah.

c. Lapisan Dalam (endokarp)

Endokarp merupakan lapisan paling dalam yang mengelilingi biji, endokarp ada yang tebal dan keras.

d. Biji

Biji terdiri dari kulit biji, endosperma (putih lembaga), dan embrio (lembaga). Biji merupakan alat perkembangbiakan tumbuhan biji (Angiospermae), karena didalam biji terdapat embrio yang merupakan calon tumbuhan baru (Wahyu, 2019).

2. Kandungan Kimia dan Senyawa Fitoestrogen Buah Persik

Persik adalah buah yang sangat bergizi dan memiliki berbagai senyawa fenolik. Kandungannya yang kaya akan antioksidan, berfungsi sebagai buah dengan sumber antioksidan alami dan promotor kesehatan yang baik (Bento *et al.*, 2020). Menurut penelitian sebelumnya, senyawa golongan alkaloid, flavonoid dan polifenol memiliki aktivitas sebagai antioksidan. Antioksidan merupakan senyawa yang dapat menghentikam rekasi pripogasi radikal bebas, baik yang berasal dari produk samping metabolisme yang terjadi didalam tubuh maupun yang berasal dari lingkungan seperti asap rokok, polusi udara, oabt-obatan tertentu, sinar ultraviolet dan radiasi (Hardiana *et al.*, 2012).

Buah persik memiliki beberapa kandungan yang bermanfaat antara lain fenol (polifenol), flavonoid, tanin, antosianin, dan alkaloid. Data yang tersedia telah mengungkapkan dari flavonoid terutama quercetin yaitu sebagai antioksidan, anti-inflamasi dan antikarsinogenik yang menghasilkan peran potensial sebagai agen kemopreventif (Weng C-J & Yen G-C, 2012). Flavonoid merupakan senyawa polifenol terbesar yang ada pada tumbuhan. Diet dengan menu flavonoid diketahui memiliki banyak manfaat yang didalamnya termasuk sebagai antikanker. Banyak mekanisme kerja flavonoid antara lain seperti inaktivasi karsinogen, antiproliferasi, inhibisi siklus sel, induksi apoptosis, dan diferensiasi, serta penghambatan angiogenesis. Beberapa penelitian menekankan aktivitas flavonoid sebagai antioksidan terutama peran flavonoid sebagai kemopreventif kanker. Selain itu, beberapa flavonoid tertentu seperti naringenin, apigenin, dan kaempferol memiliki afinitas yang tinggi terhadap reseptor ER- α dan ER- β yang telah dikaitkan dengan mekanisme inhibitor dari proliferasi sel pada jaringan payudara (Ortega *et al.*, 2016).

Buah persik juga memiliki kandungan asam fenol yang dipercaya memiliki aktivitas sebagai antikanker (Floegel A *et al.*, 2013). Salah satu kandungan fenol yang diketahui memiliki aktivitas sebagai antikanker adalah polifenol. Estrak polifenol dari genotip *Prunus persica* L. Batsch menunjukkan sitotoksitas selektif terhadap estrogen sel kanker payudara MDA-MB-435 dibandingkan dengan sel MCF-7 dalam senyawa fenol juga terdapat asam klorogenik dimana memiliki efektivitas terhadap kedua sel kanker tersebut (Vizzotto *et al.*, 2014).

Pada uji kandungan golongan senyawa dengan metode Kromatografi Lapis Tipis (KLT) dalam ekstrak etanol 96%. Buah persik memiliki kandungan senyawa alkaloid dan flavonoid, pada ekstrak etil asetat buah persik memiliki kandungan flavonoid, pada uji ekstrak kloroform buah persik menunjukkan memiliki kandungan senyawa golongan alkaloid dan flavonoid, ekstrak n-heksan buah persik tidak mempunyai kandungan senyawa golongan alkaloid, flavonoid dan polifenol.

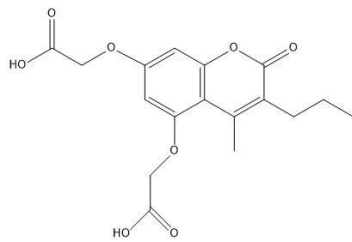
Tabel 2.1 Kandungan senyawa ekstrak etanol buah persik

No.	Senyawa	Ekstrak etanol 96%	Ekstrak etil asetat	Ekstrak kloroform	Ekstrak n-heksan
1.	Alkaloid	√	-	√	-
2.	Flavonoid	√	√	√	-
3.	Polifenol	-	-	-	-

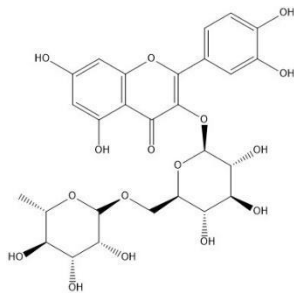
(Bhagawan, 2017)

Buah persik mengandung flavonoid yang cukup tinggi (Bhagawan, 2017). Keberadaan flavonoid banyak dikaitkan dengan aktivitas fitoestrogenik. Fitoestrogen merupakan senyawa yang berasal dari alam dengan struktur, aktivitas maupun afinitas yang sama dengan estrogen yang ditemukan dalam tubuh mamalia. Senyawa fitoestrogen mampu memberikan aktivitasnya setelah berikatan dengan reseptornya (Mirza *et al.*, 2021). Fitoestrogen ini secara alami menjadi bahan kimia yang dapat berinteraksi dengan reseptor estrogen untuk melemahkan estrogen atau dengan kata lain sebagai antiestrogen (Mulyati, 2019). Senyawa fitoestrogen juga memiliki sifat estrogenic yang berasal dari tumbuhan. Fitoestrogen berhubungan dengan beberapa kelas senyawa kimia seperti flavon, flavonon, isoflavone, coumestan, dan lignan. Pada

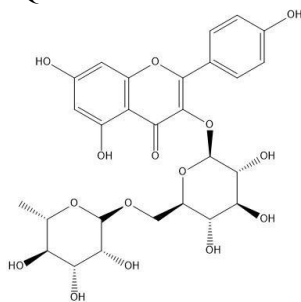
Gambar 2.3 menunjukan struktur senyawa pada buah persik yang tergolong dalam senyawa fitoestrogen.



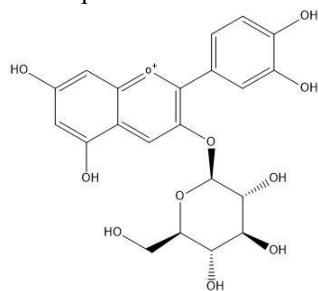
2,2'-(4-Methyl-2-oxo-3-propyl-2H-chromone-5,7-diyl)bis(oxy) diacetic acid



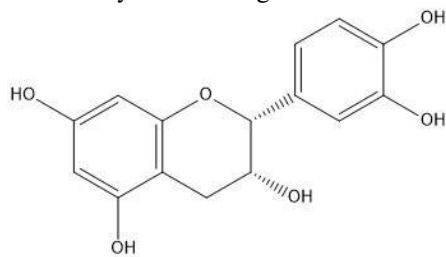
Quercetin-3-O-rutinoside



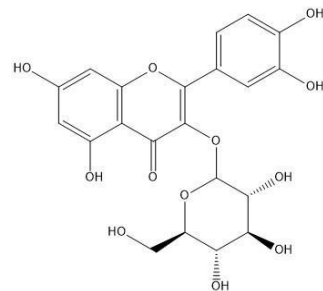
Kaempferol-3-O-rutinoside



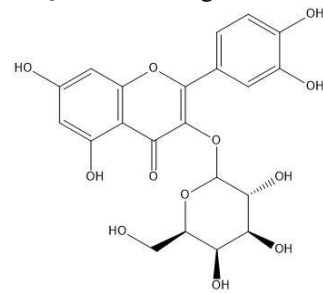
Cyanidin-3-O-glucoside



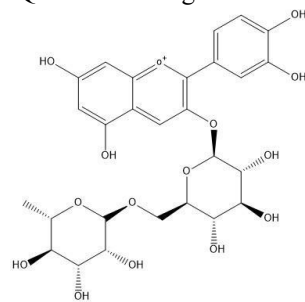
Epicatechin



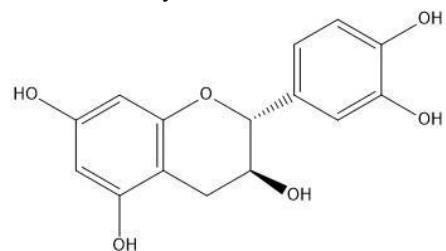
Quercetin-3-O-glucoside



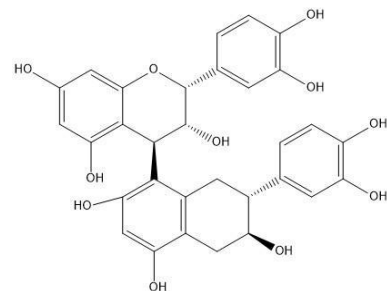
Quercetin-3-O-galactoside



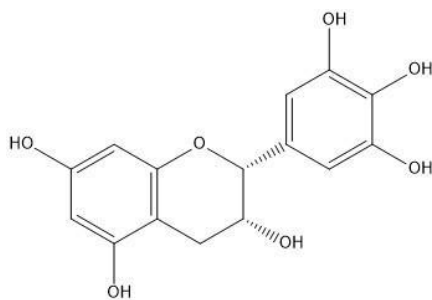
Cyanidin-3-O-rutinoside



Catechi



Procyanidin B1 dimer



Epigallocatechin

Gambar 2.3 Struktur senyawa fitoestrogen buah persik (*Prunus persica* (L.)

Sumber: Gambar diadaptasi dari laporan penelitian oleh (Bento *et al.*, 2020) dan (Winartiana,2019)

3. Manfaat buah persik

Pada buah persik segar kandungan antioksidan lebih tinggi dibandingkan dengan buah persik olahan. Antioksidan merupakan komponen pada tumbuhan yang bermanfaat dalam melawan kerusakan oksidatif serta melindungi tubuh dari penuaan dan berbagai macam penyakit. Kandungan vitamin C pada buah persik bermanfaat bagi kesehatan kulit yakni dapat memperbaiki tekstur, menjaga elastisitas dan mempertahankan kelembaban kulit. Daging buah dari buah persik kaya akan karotenoid dan asam caffeic, keduanya merupakan jenis antioksidan yang memiliki manfaat antikanker (Giziklopedia, 2021).

B. Data Aktivitas

Docking (penambatan) berarti perlakuan satu molekul (ligan) disekitar molekul lainnya (protein) sehingga terjadi orientasi untuk terjadinya interaksi antara kedua molekul (Dar & Mir, 2017). *Docking* dilakukan menggunakan *software Pyrx* berbasis *Autodock Vina* dan diamati beberapa parameter yakni energi ikatan, RMSD, dan profil ikatan ligan dengan residu asam amino. Koordinat atau *grid box* disesuaikan dengan hasil validasi pada Tabel 4.5, karena koordinat tersebut merupakan tempat ligan alami berinteraksi dengan protein ER- β .

Penambatan molekul senyawa (ligan) kepada reseptor (protein target) dilakukan menggunakan *software Autodock Vina* yang dapat diakses melalui *software Pyrx*. *Software* ini dapat melakukan proses penambatan molekul dalam jumlah yang lebih dari satu sekaligus dan meminimalisir ukuran senyawa agar proses penambatan molekul dapat dilakukan dengan cepat. Penambatan molekul menggunakan *Autodock Vina* akan memperoleh *score* hasil penambatan dari interaksi anatar suatu molekul senyawa dengan protein target. Dalam proses *docking* menggunakan *Autodock Vina*, ligan ditambahkan terlebih dahulu yang kemudian dilakukan penambahan makromolekul untuk penentuan *grid box* atau posisi *active site* dari protein. Setelah itu akan di-*forward* untuk proses *scoring* energi katan antara ligan dan protein target. Jika nilai *affinity* (energi ikatan) mode 1 dari ligan uji semakin rendah maka dikatakan layak untuk dilanjutkan ketahap visualisasi hasil *docking* (Rastini *et al.*, 2019).

Docking (penambatan) dilakukan untuk mengetahui interaksi senyawa/ligan dengan protein target/reseptor (Dar & Mir, 2017). 11 senyawa fitoestrogen yang telah di-*docking* dengan protein ER- β ditemukan senyawa yang berpotensi sebagai anti kanker

payudara adalah senyawa Catechi, Cyanidin-3-O rutinoside, Quercetin-3-O-rutinoside. Hasil yang diperoleh dari *docking* senyawa uji dengan protein ER- β yaitu berupa energi ikatan, RMSD, dan profil ikatan ligan-protein. Hasil penambatan ligan uji senyawa fitoestrogen buah persik dengan reseptor ER- β dapat dilihat pada tabel berikut:

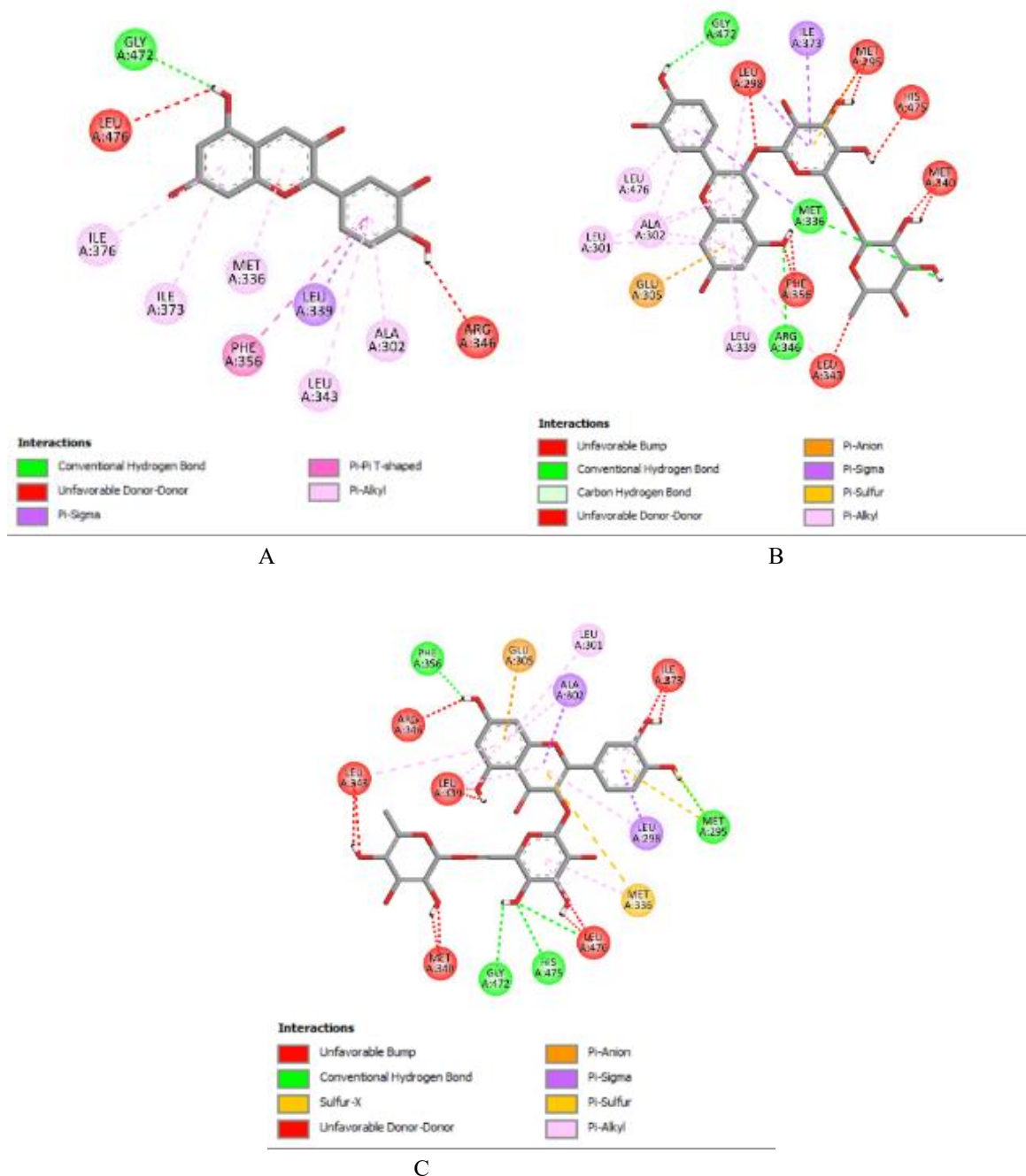
Tabel 4.6 Interaksi ligan uji dengan Protein ER- β

No.	Ligand	Energi Ikatan	RMSD/ lb	RMSD/ ub	Ikatan Hidrogen	Ikatan Lain
1.	Catechi (8)	-7,1	0,0	0,0	GLY472	ILE376, ILE373, MET336, ALA302, LEU434, PHE356, ARG346, LEU476, LEU339
2.	Cyanidin-3-O-rutinoside (6)	-7,4	0,0	0,0	ARG346, MET336, GLY472	LEU476, ALA302, LEU301, LEU339, ILE373, GLU 305, LEU298, PHE356, LEU343, MET295, HIS475, MET340
3.	Quercetin-3-O-rutinoside (3)	-7,2	0,0	0,0	GLY472, HIS475, MET295, PHE356	LEU343, ARG346, LEU339, MET340, ILE373, LEU476, GLU305, LEU301, ALA302, LEU298, MET336

Berdasarkan data hasil *docking* pada tabel 4.7 antara ligan senyawa fitoestrogen buah persik dengan protein target kanker payudara ER- β , diketahui bahwa senyawa fitoestrogen buah persik dapat berinteraksi dengan sisi aktif dari protein target. Diantaranya berhasil memperoleh nilai konformasi energi ikatan mencapai (-7,1) kkal/mol yaitu senyawa Catechi, (-7,4) yaitu senyawa Cyanidin-3-O-rutinoside, (-7,2) yaitu senyawa Quercetin-3-O-rutinoside. Hasil energi ikatan ketiga senyawa tersebut tergolong paling rendah dibandingkan dengan senyawa lain yang mengindikasikan bahwa ketiga senyawa tersebut merupakan senyawa yang berpotensi sebagai kandidat obat apabila berikatan dengan protein target. Energi ikatan merupakan ukuran kemampuan obat untuk berikatan dengan reseptor (protein). Semakin kecil nilai energi ikatan maka afinitas antara reseptor dengan ligan semakin tinggi dan sebaliknya jika semakin besar nilai energi ikatan maka afinitas antara reseptor semakin rendah (Saputri *et al.*, 2016). Energi ikatan menunjukkan besarnya afinitas antara senyawa uji dengan reseptor target. Semakin rendah nilai energi ikatan menunjukkan ikatan antara protein dan ligan yang dihasilkan semakin stabil (Manna *et al.*, 2017). Pengikatan protein-ligan hanya terjadi secara spontan ketiuka energi bebas bernilai negatif dan energi bebas ikatan sebanding dengan stabilitas interaksi protein-ligan (Du *et al.*, 2016). Oleh karena itu, protein-ligan terjadi energi ikatan energi bebas ikatan mengindikasikan kestabilan kompleks ligan-protein dan ini merupakan karakteristik penting dalam kemanjuran suatu obat (Mohamad *et al.*, 2017).

Visualisasi hasil *docking* interaksi ikatan struktur 3D dan 2D dilakukan dengan memanfaatkan *software Discovery studio*. Berikut visualisasi hasil *docking* dari ligan

dengan nilai energi ikatan terendah yaitu senyawa catechi, Cyanidin-3-O-rutinoside, dan Quercetin-3-O-rutinoside.



Gambar 4.10 Interaksi senyawa uji dengan protein ER- β
interaksi senyawa catechi dengan asam amino (A), interaksi senyawa cyanidin-3-O-rutinoside dengan asam amino (B), interaksi senyawa Quercetin-3-O-rutinoside dengan asam amino (C)

Visualisasi *docking* antara makromolekul Estrogen Reseptor Beta (ER- β) dengan ligan catechi menunjukkan berbagai ikatan energi yang terbentuk, diantaranya yang mendominasi adalah ikatan hidrofobik seperti yang terlihat pada residu asam amino LEU 476, ARG 346, LEU 339, PHE 356, ILE 376, ILE 373, MET 336, LEU 343, ALA 362. Selain itu terdapat ikatan hidrogen bond pada residu asam amino GLY 472, yakni antara atom H pada gugus OH (donor) dengan asam amino pada atom O pada gugus C=O

(acceptor). Hal tersebut menandakan adanya interaksi antara ligan catechi dengan sisi aktif makromolekul ER- β . Penelitian ini didukung oleh penelitian yang dilakukan oleh (Kirtishanti *et al.*, 2022) tentang Aktivitas Sitotoksik Ekstrak Biji Alpukat (*Persea Americana* Mill.) pada Sel Kanker Payudara secara *In silico* yang menyatakan bahwa senyawa epicatechin gallate memiliki aktivitas sitotoksik paling besar dibandingkan senyawa lain pada biji buah alpukat dari hasil uji *In silico* pada reseptor estrogen.

Visualisasi *docking* antara makromolekul Estrogen Reseptor Beta (ER- β) dengan ligan Quercetin-3-O-rutinoside menunjukkan berbagai ikatan energi yang terbentuk, diantaranya yang mendominasi adalah ikatan hidrofobik seperti yang terlihat pada residu asam amino LEU 343, MET 340, LEU 339, LEU 476, ARG 346, ILE 373, MET 336, ALA 302, LEU 298, LEU 301. Terbentuk pula ikatan elektrostatic pada residu asam amino GLU 305. Selain itu terdapat ikatan hidrogen bond pada residu asam amino PHE 356, GLY 472, HIS 475, MET 295. Ikatan hidrogen pada residu asam amino GLY 472, yakni antara atom H pada gugus OH (donor) dengan asam amino pada atom O pada gugus C=O (acceptor). Ikatan hidrogen pada residu asam amino HIS 475, yakni antara atom O pada gugus OH (donor) dengan asam amino pada atom N pada gugus NH₃ (acceptor). Ikatan hidrogen pada residu asam amino PHE 356, yakni antara atom H pada gugus OH (donor) dengan asam amino pada atom O pada gugus C=O (acceptor). Hal tersebut menandakan bahwa terjadi interaksi antara ligan Quercetin-3-O-rutinoside dengan sisi aktif makromolekul ER- β .

Visualisasi *docking* antara makromolekul Estrogen Reseptor Beta (ER- β) dengan ligan cyanidin-3-O-rutinoside menunjukkan berbagai ikatan energi yang terbentuk, diantaranya yang mendominasi adalah ikatan hidrofobik seperti yang terlihat pada residu asam amino LEU 298, PHE 355, LEU 343, MET 295, HIS 475, MET 340, ILE 373, LEU 476, ALA 302, LEU 301, LEU 339 yang menandakan adanya aktifitas hidrofobik. Terbentuk pula ikatan elektrostatic seperti yang terlihat pada residu asam amino GLU 305. Selain itu terdapat ikatan hidrogen bond pada residu asam amino ARG 346, MET 336, GLY 472. Ikatan hidrogen pada residu asam amino ARG 346, yakni pada atom O pada gugus OH (donor) dengan asam amino pada atom H pada gugus NH₂ (acceptor). Ikatan hidrogen pada residu asam amino GLY 472, yakni pada atom H pada gugus OH (donor) dengan asam amino pada atom O pada gugus C=O (acceptor). Hal tersebut menandakan bahwa terjadi interaksi antara ligan cyanidin-3-O-rutinoside dengan sisi aktif makromolekul ER- β . Dilihat dari besar energi ikatan dan jenis ikatan yang terbentuk, senyawa cyanidin-3-O-rutinoside diduga paling berpotensi sebagai kandidat obat kanker payudara dibandingkan dengan dua senyawa lainnya. Penelitian terdahulu yang dilakukan oleh (Yuransyah *et al.*, 2016) menyebutkan bahwa senyawa dari golongan alkaloid dari bunga Tapak Dara tidak berpotensi sebagai antikanker payudara pada reseptor estrogen beta dilihat dari nilai energi ikatan yang terbentuk. Hal ini menjadi perbandingan bahwa hasil penelitian yang telah dilakukan yaitu senyawa cyanidin-3-O-rutinoside tergolong dalam senyawa antosianin yang mampu berinteraksi dengan reseptor estrogen beta dan berpotensi sebagai antikanker payudara dibandingkan senyawa lain.

Selain energi ikatan, jenis interaksi molekuler seperti ikatan hidrogen, hidrofobik, dan interaksi elektrostatik, dengan residu asam amino menunjukkan ligan *docking* dalam konformasi yang perlu dipertimbangkan (Mohamad *et al.*, 2017).

Berdasarkan hasil visualisasi *docking* antara reseptor target ER- β dengan ketiga senyawa menunjukkan berbagai ikatan yang terbentuk, diantaranya yang mendominasi residu asam amino adalah ikatan hidrofobik yang terlihat pada setiap hasil visualisasi yang menandakan adanya aktifitas hidrofobik. Ikatan hidrofobik merupakan kontributor utama stabilitas protein. Ikatan hidrogen juga mendukung stabilitas protein, tetapi pada tingkat yang lebih rendah daripada ikatan hidrofobik (Hariono *et al.*, 2016). Ikatan hidrofobik juga merupakan molekul non polar yang tidak larut dalam air dan ikatan yang penting pada proses penyatuan daerah non polar molekul ligan dengan daerah non polar reseptor target (Hariz, 2019).

Terbentuk pula ikatan elektrostatic yang terlihat pada visualisasi ketiga senyawa yang menandakan adanya interaksi elektrostatic. Ikatan electrostatic umumnya dikaitkan dengan afinitas pengikatan, struktur, karakteristik kimia, dan stabilitas, dan dengan reaktivitas biologis protein dan asam nukleat (Klebe, 2013). Menurut Apriani (2015), adanya interaksi elektrostatic dan ikatan hidrofobik juga memberikan kontribusi pada nilai energi ikatan dari konformasi ligan reseptor selain ikatan hidrogen. Interaksi electrostatic hanya terlihat pada interaksi ligan cyanidin-3-O-rutinoside dengan reseptor ER- β dan terlihat pada interaksi ligan Quercetin-3-O-rutinoside dengan reseptor ER- β yakni jenis pi-anion, hal ini diduga memberi kontribusi yang baik terhadap energi ikatan yang terbentuk.

Selain itu, yang terpenting adalah berhasil terjadi interaksi antara senyawa dengan sisi aktif dari reseptor ER- β yang ditandai dengan terbentuknya energi berupa ikatan hidrogen bond. Ikatan hidrogen (H) sangat sering diamati antara ligan dan reseptor. Pasangan pembawa proton (yang disebut donor ikatan hidrogen) dalam sistem biologis (protein/reseptor) biasanya adalah gugus NH₃ atau OH. Ikatan tersebut mencapai kekuatan yang besar karena atom hidrogen dari kelompok donor terikat pada atom yang sangat elektronegatif, dimana kerapatan electron atom hidrogen bergeser ke atom tetangga (Pace *et al.*, 2011). Ikatan hidrogen dan hidrofobik yang menyebabkan perubahan aktivitas biologis dan memberikan efek farmakologi tertentu atau dengan kata lain senyawa tersebut dapat bereaksi sebagai obat apabila berikatan dengan reseptor penanda pada kanker payudara (Alfisah, 2020).

Hasil *docking* ketiga senyawa yang telah divisualisasikan merupakan senyawa fitoestrogen yang berfungsi sebagai Modulator Estrogen Spesifik (SERMs). Modulator estrogen spesifik akan berinteraksi dengan reseptor estrogen untuk menghasilkan efek antiestrogenic. Mekanisme fitoestrogen dalam bentuk modulator estrogen spesifik yang berinteraksi dengan reseptor estrogen akan membentuk efek terapi yang serupa dengan efek penggunaan tamoxifen. SERMs bekerja dengan menembus membrane sel dan berikatan dengan reseptor estrogen, kemudian membentuk kompleks dan bertranslokasi ke nukleus dan kemudian berikatan dengan Estrogen Respon Element (ERE). Kompleks tersebut selanjutnya akan berikatan dengan protein ko-repressor CoR yang akan menekan proses transkripsi reseptor target dan kemudian mengatur proliferasi sel (Fitriah, 2017).

Potensi Senyawa Temu Giring (*Curcuma heyneana*) terhadap PROTEIN M^{pro} SARS CoV-2: melalui *Molecular Docking*

Elyn Dwi Agutin, Pudjono, Syaiful Prayogi

Covid-19 merupakan penyakit infeksi *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2). Protein M^{pro} merupakan protease yang terlibat dalam pembentukan kompleks replikasi virus corona, disebut sebagai target obat terbaik yang potensial untuk terapi. Salah satu tanaman tradisional yang paling potensial untuk pengobatan adalah temu giring (*Curcuma heyneana*). Tanaman temu giring salah satu penggolongan obat yang secara spesifik digunakan untuk mengobati infeksi virus. Tanaman temu giring (*Curcuma heyneana*) mengandung berbagai metabolit sekunder salah satunya sesquiterpen. Senyawa golongan sesquiterpen pada beberapa penelitian memiliki bioaktivitas sebagai antivirus. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui senyawa golongan sesquiterpen dari temu giring yang memiliki aktivitas sebagai antivirus Covid-19 melalui *molecular docking*, serta menganalisis bagaimana aktivitas antivirus pada senyawa golongan sesquiterpen dari temu giring terhadap protein M^{pro}. Penelitian ini merupakan penelitian kualitatif eksploratif dengan mengidentifikasi kompleksasi dan efek dari penyatuan ligan yang berasal dari senyawa tanaman dengan protein target dari penyakit Covid-19 menggunakan metode *molecular docking* secara *in silico*. *Molecular docking* dilakukan melalui beberapa tahap diantaranya pemodelan dan optimasi struktur senyawa, preparasi protein M^{pro}, validasi docking, proses docking, dan visualisasi interaksi. Terdapat 24 senyawa golongan sesquiterpen temu giring (*Curcuma heyneana*) yang dilakukan penelitian. Hasil penelitian menunjukkan bahwa senyawa golongan sesquiterpen dari temu giring yaitu heyneanone A, heyneanone B, dan heyneanone C berpotensi sebagai antivirus Covid-19 yang ditunjukkan dengan nilai energi ikatan yaitu -6,8 dan ikatan yang terbentuk berupa hidrofobik, dan hidrogen.

A. Temu Giring (*Curcuma heyneana*)

1. Klasifikasi Temu Giring (*Curcuma heyneana*)

Kingdom	: Plantae
Sub divisi	: Angiospermae
Divisi	: Spermatophyta
Kelas	: Monocotyledoneae
Ordo	: Zingiberales
Famili	: Zingiberaceae
Genus	: Curcuma
Spesies	: Curcuma heyneana Valetton & Zijp (Faradila, 2021)



Gambar 2.1 Rimpang temu giring (Ichshanti, 2013)

2. Definisi umum

Temu giring merupakan tanaman dengan batang semu yang tingginya mencapai 1 meter. Rimpang temu giring beraroma khas dan berwarna kuning. Temu giring mempunyai daun bertepi rata dan runcing, warnanya hijau dan berpelelepah sehingga saling melekat membentuk batang semu. Bunga dari tanaman temu giring kebanyakan berbulu dan mempunyai tangkai hingga panjang 40 cm serta kelopak bunga dengan warna kuning. Buah dari temu giring berbentuk bulat berwarna coklat kehitaman. Temu giring tumbuh di daerah dengan ketinggian hingga 750 mdpl. Tanaman ini sering dijumpai di perumahan ataupun di hutan dengan suasana yang teduh. Budidaya tanaman temu giring dapat dilakukan dengan steak rimpang induk atau rimpang cabang yang bertunas (Putri, 2018)

Temu giring (*Curcuma heyneana*) merupakan jenis tanaman yang termasuk ke dalam keluarga *Zingiberaceae*. Temu giring biasa disebut dengan temureng dan temupala. Di daerah Bali tanaman ini dinamakan temu poh. Temu giring dapat tumbuh dengan cuaca hujan tinggi, cerah maupun kemarau sekalipun, dengan suhu udara yang diperlukan 19°C - 30°C. Temu giring membutuhkan daerah yang lembab dan penyinaran yang tinggi (Jalil, 2019)

3. Manfaat

Bagi masyarakat Indonesia, rimpang dari tanaman temu giring digunakan untuk perawatan kecantikan sebagai lulur, mengobati perasaan yang tidak tenang, sebagai obat cacing, menyembuhkan kulit terkelupas dan luka, serta sebagai pelangsing tubuh (Putri, 2018). Dalam penelitian lain menyebutkan bahwa tanaman temu giring juga dimanfaatkan untuk mengatasi haid tidak teratur, obat rematik, menambah nafsu makan, meningkatkan stamina, menghaluskan kulit, obat jerawat, obat cacar air dan obat batuk (Layaly, 2018)

Temu giring memiliki banyak khasiat dan mudah di tanam dalam segala kondisi, sehingga tanaman ini masuk ke dalam 26 tanaman obat yang direkomendasikan di tanam di wilayah perkotaan sebagai apotik hidup. Temu giring oleh masyarakat Madura dimanfaatkan sebagai bahan untuk membuat pilis yang digunakan untuk melancarkan peredaran darah pada bagian kepala pada ibu yang sedang melakukan persalinan. Selain itu di Sumenep temu giring dibuat lulur scrap yang dicampur dengan temulawak, kulit kerang, beras, dan bahan dupa yang dipercaya masyarakat dapat menghaluskan dan membersihkan kulit, dan juga bermanfaat sebagai obat cacingan (Faradila, 2021)

4. Aktivitas Farmakologi

Temu giring merupakan salah satu dari anggota *Zingiberaceae* yang mempunyai warna rimpang berwarna kuning cerah. Temu giring memiliki berbagai macam aktivitas seperti antioksidan, antivirus, antiaging, antimikroba antiinflamasi, antidiabetes, dan antikanker. Senyawa aktif yang umumnya bertanggungjawab terhadap aktivitas farmakologi adalah golongan fenol, flavonoid, saponin dan minyak atsiri (Putri, 2018)

Tanaman temu giring dapat dimanfaatkan sebagai obat antivirus. Salah satu penggolongan obat yang secara spesifik digunakan untuk mengobati infeksi virus (Jalil, 2019). Temu giring oleh Lolita (2014), dibuat jamu viranur yang mampu menurunkan titer virus menjadi 20. Dengan demikian temu giring memiliki kemampuan antivirus (Lolita *et al.*, 2014)

5. Kandungan Kimia

Tanaman temu giring mengandung minyak atsiri, amilum, damar, lemak, tannin, saponin, dan flavonoida (Jalil, 2019). Selain itu juga temu giring mengandung zat pewarna atau pigmen yaitu kurkumin dan kandungan lainnya seperti pati juga terdapat dalam temu giring (Layaly, 2018). Pada penelitian lain juga menyebutkan bahwa temu giring mengandung berbagai jenis senyawa sesquiterpenoid seperti, *heyneanone A*, *heyneanone B*, *heyneanone C*, *heyneanone D*, *4,10- epizedoarondiol*, *15-hidroksiprokurkumenol*, *12- hidroksi-kurkumenol*, serta *curcumanolides C* dan *D* yang termasuk dalam 9 sesquiterpen baru pada tanaman temu giring. Sedangkan, golongan sesquiterpen lainnya yaitu *gajutsulactone A*, *caulolactone B*, *zedoarondiol*, *isozedoarondiol*, *gaidiol A*, *epigaidiol A*, *procur-cumenol*, *aerugidiol*, *isocurcumenol*, *oxycurcumenol epoxide*, *curcumanolides A* dan *B*, *cyperusol C*, *zerumin A*, serta *(E)-15,16-bisnorlabda-8(17),11-dien-13-one* (Saifudin *et al.*, 2013)

B. Hasil Docking

Penambatan (*docking*) adalah proses dimana dua molekul dicocokkan melalui penambatan dalam ruang 3D (Frimayanti *et al.*, 2019). *Docking* dilakukan menggunakan software *Pyrx* berbasis *Autodock Vina* dan diamati beberapa parameter yakni energi ikatan, RMSD, dan profil ikatan ligan dengan residu asam amino. Koordinat atau *grid box* disesuaikan dengan hasil validasi pada Tabel 4.3, karena koordinat tersebut merupakan tempat ligan alami berinteraksi dengan protein M^{pro}.

Table 4.4 hasil *docking* dan interaksi ligan uji dengan protein M^{pro}

No	Senyawa	RMSD /lb	RMSD /ub	Energi ikatan (kkal/ mol)	Ikatan hidrogen	Interaksi lainnya
1.	heyneanone A (1)	0,0	0,0	-6,8	GLU 166, HIS 41	HIS 163, HIS 172
2.	heyneanone B (2)	0,0	0,0	-6,8	HIS 41, ASN 142, GLU 166	HIS 172, HIS 163
3.	heyneanone C (3)	0,0	0,0	-6,8	GLU 166, ASN 142, CYS 145, HIS 41, HIS 164	HIS 163, HIS 172

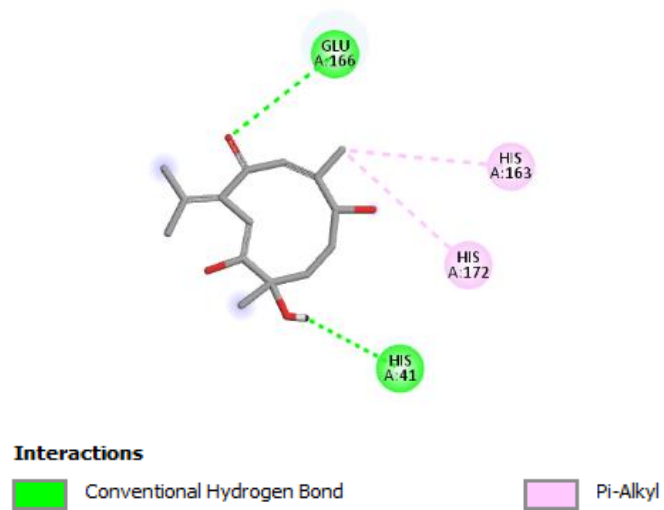
Penambatan molekul senyawa (ligan) ke reseptor (protein target) dilakukan dengan menggunakan perangkat lunak *Autodock Vina* yang dapat diakses melalui perangkat lunak *Pyrx*. Perangkat lunak ini dapat melakukan proses *docking* dengan jumlah lebih dari satu sekaligus dan meminimalkan ukuran senyawa sehingga *docking* dapat dilakukan dengan cepat.

Penambatan molekul menggunakan *Autodock Vina* akan menghasilkan skor karena adanya interaksi antara molekul senyawa dengan protein target. Selama proses *docking* menggunakan *Autodock Vina*, ligan ditambahkan terlebih dahulu kemudian ditambahkan makromolekul untuk menentukan *grid box* atau *active site* protein. Kemudian diteruskan untuk scoring energi ikatan antara ligan dan protein target. Jika nilai *affinity* (energi ikatan) mode 1 ligan yang diuji lebih rendah, tahap visualisasi hasil *docking* dapat dilanjutkan (Rastini *et al.*, 2019).

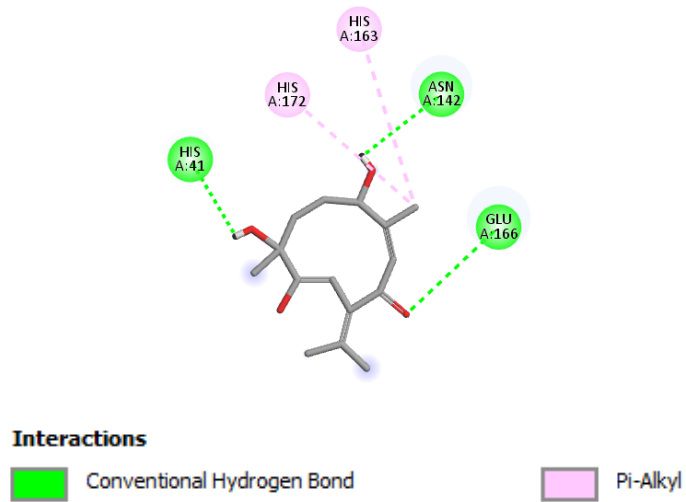
24 senyawa sesquiterpen yang telah di-*docking* dengan protein M^{pro} ditemukan senyawa yang berpotensi sebagai obat Covid-19 adalah senyawa heyneanone A, heyneanone B, heyneanone C. Hasil yang diperoleh dari *docking* senyawa uji dengan protein M^{pro} yaitu berupa energi ikatan, RMSD, dan profil ikatan ligan-protein. Hasil penambatan ligan uji senyawa golongan sesquiterpen pada temu giring dengan protein M^{pro} dapat dilihat pada tabel 4.3.

Berdasarkan data hasil *docking* pada tabel 4.3 antara ligan senyawa golongan sesquiterpen pada temu giring dengan protein target M^{pro} SARS-CoV-2, diketahui bahwa senyawa golongan sesquiterpen pada temu giring dapat berinteraksi dengan sisi aktif dari protein target. Nilai konformasi energi ikatan yang diperoleh yaitu pada senyawa heyneanone A, heyneanone B, dan heyneanone C adalah sebesar -6,8 kkal/mol. Hasil energi ikatan ketiga senyawa tersebut tergolong paling rendah dibandingkan dengan senyawa lain yang mengindikasikan bahwa ketiga senyawa tersebut merupakan senyawa yang berpotensi sebagai kandidat obat apabila berikatan dengan protein target. Energi ikatan merupakan ukuran kemampuan obat untuk berikatan dengan reseptor (protein). Semakin kecil nilai energi ikatan maka afinitas antara reseptor dengan ligan semakin tinggi dan sebaliknya jika semakin besar nilai energi ikatan maka afinitas antara reseptor semakin rendah (Saputri *et al.*, 2016). Energi ikatan menunjukkan besarnya afinitas antara senyawa uji dengan reseptor target. Semakin rendah nilai energi ikatan menunjukkan ikatan antara protein dan ligan yang dihasilkan semakin stabil (Atiatul *et al.*, 2017).

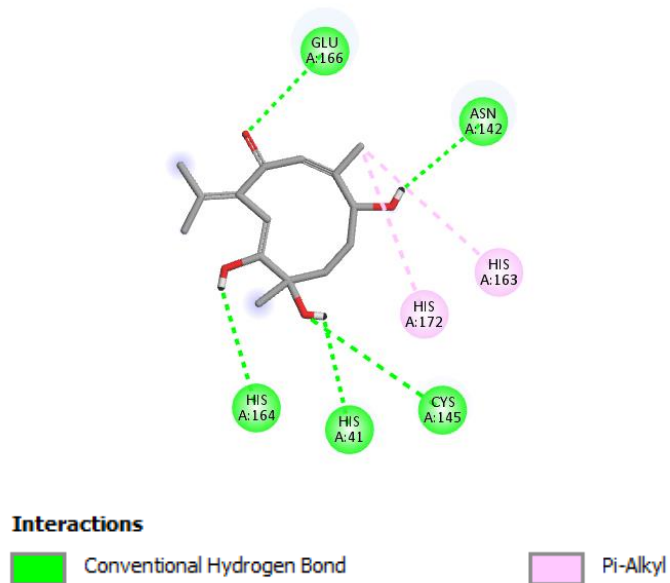
Visualisasi hasil *docking* interaksi ikatan struktur 3D dan 2D dilakukan dengan menggunakan *software Biovia discovery studio*. Berikut visualisasi hasil *docking* dari ligan dengan nilai energi ikatan terendah.



A



B



C

Gambar 4.4 Interaksi senyawa uji dengan protein M^{pro}

Interaksi senyawa heyneanone A dengan asam amino (A), interaksi senyawa heyneanone B dengan asam amino (B), interaksi senyawa heyneanone C dengan asam amino (C)

Visualisasi *docking* antara makromolekul M^{pro} dengan ligan heyneanone A menunjukkan hasil bahwa hanya terdapat ikatan hidrogen bond pada residu asam amino GLU 166 dan HIS 41. Ikatan hidrogen pada residu asam amino GLU 166 yakni terdapat pada atom H pada gugus OH (donor) dengan asam amino pada atom O pada gugus C=O (*acceptor*). Ikatan hidrogen pada residu asam amino HIS 41 yakni terdapat pada atom H pada gugus OH (donor) dengan asam amino pada atom C pada gugus C=O (*acceptor*). Hal tersebut menandakan adanya interaksi antara ligan heyneanone A dengan sisi aktif makromolekul M^{pro}. Selain itu juga terdapat ikatan hidrofobik yaitu pada residu asam amino HIS 163, dan HIS 172 yang menunjukkan bahwa terdapat aktifitas hidrofobik.

Visualisasi *docking* antara makromolekul Main protease (M^{pro}) dengan ligan heyneanone B menunjukkan hasil bahwa terdapat ikatan hidrofobik pada residu asam amino HIS 163 dan HIS 172 yang menunjukkan bahwa terdapat aktifitas hidrofobik. Selain itu juga terdapat ikatan Hidrogen yaitu pada residu asam amino HIS 41, GLU 166 dan ASN 142. Ikatan Hidrogen pada residu asam amino HIS 41 yakni terdapat pada atom H pada gugus OH (donor) dengan asam amino pada atom C pada gugus C=O (*acceptor*). Ikatan Hidrogen pada residu asam amino GLU 166 yakni terdapat pada atom H pada gugus OH (donor) dengan asam amino pada atom O pada gugus C=O (*acceptor*). Ikatan Hidrogen pada residu asam amino ASN 142 yakni terdapat pada atom atom H pada gugus OH (donor) dengan asam amino pada atom C pada gugus C=O (*acceptor*). Hal tersebut menandakan adanya interaksi antara ligan heyneanone B dengan sisi aktif makromolekul M^{pro}.

Visualisasi *docking* antara makromolekul Main protease (M^{pro}) dengan ligan heyneanone C menunjukkan hasil bahwa terdapat ikatan hidrofobik pada residu asam amino HIS 163 dan HIS 172 yang menunjukkan bahwa terdapat aktifitas hidrofobik. Selain itu juga terdapat ikatan hidrogen yaitu pada residu asam amino HIS 41, GLU 166, ASN 142, HIS 164 dan CYS 145. Ikatan hidrogen pada residu asam amino HIS 41 yakni terdapat pada atom H pada gugus OH (donor) dengan asam amino pada atom C pada gugus C=O (*acceptor*). Ikatan hidrogen pada residu asam amino GLU 166 yakni terdapat pada atom H pada gugus OH (donor) dengan asam amino pada atom O pada gugus C=O (*acceptor*). Ikatan hidrogen pada residu asam amino ASN 142 yakni terdapat pada atom H pada gugus OH (donor) dengan asam amino pada atom C pada gugus C=O (*acceptor*). Ikatan hidrogen pada residu asam amino HIS 164 yakni terdapat pada atom H pada gugus OH (donor) dengan asam amino pada atom O pada gugus C=O (*acceptor*). Ikatan hidrogen pada residu asam amino CYS 145 yakni terdapat pada atom O pada gugus OH (donor) dengan asam amino pada atom C pada gugus C=O (*acceptor*). Hal tersebut menandakan adanya interaksi antara ligan heyneanone C dengan sisi aktif makromolekul M^{pro}.

Berdasarkan hasil visualisasi *docking* antara reseptor target M^{pro} dengan ketiga senyawa menunjukkan berbagai ikatan yang terbentuk, diantaranya ikatan hydrogen dan ikatan hidrofobik. Ikatan hidrofobik dalam stabilitas protein merupakan kontributor utama. Ikatan hidrogen juga membantu stabilitas protein, tetapi pada tingkat yang lebih rendah daripada ikatan hidrofobik (Hariono *et al.*, 2016). Selain itu, yang paling penting adalah keberhasilan interaksi antara senyawa dan situs aktif protein M^{pro}, yang ditandai dengan pembentukan

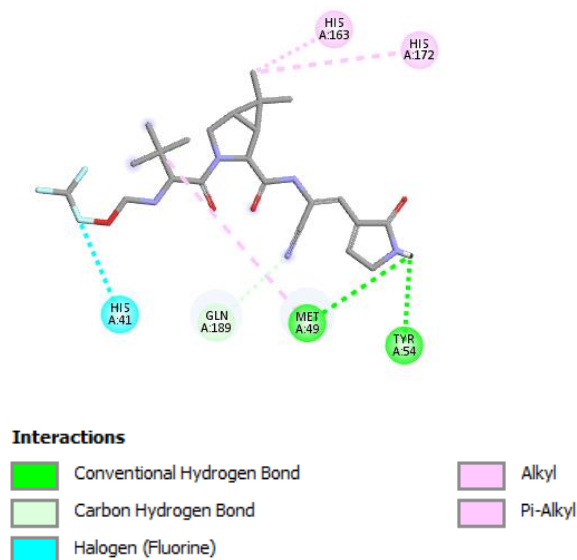
energi dalam bentuk ikatan hidrogen. Ikatan hidrogen (H) diamati sangat sering antara ligan dan reseptor. Pasangan pembawa proton (disebut donor ikatan hidrogen) dalam sistem biologis (protein/reseptor) biasanya adalah gugus NH₃ atau OH. Ikatan memperoleh kekuatan besar karena atom hidrogen kelompok donor terikat pada atom yang sangat elektronegatif, sehingga kerapatan elektron atom hidrogen bergeser ke atom lainnya (Pace *et al.*, 2011).

C. Hasil Docking Obat Pembanding

Tabel 4.5 hasil *docking* dan interaksi ligan pembanding (nirmatrelvir) dengan protein M^{pro}

No	Senyawa obat	RMSD /lb	RMSD /ub	Energi ikatan (kkal/mol)	Ikatan hidrogen	Interaksi lainnya
1.	Nirmatrelvir	0,0	0,0	-8	MET 49, TYR 54, GLN 189	HIS 41, HIS 163, HIS 172

Berdasarkan data hasil *docking* pada tabel 4.5 antara ligan senyawa Nirmatrelvir dengan protein target M^{pro} SARS-CoV-2, diketahui bahwa senyawa obat Nirmatrelvir dapat berinteraksi dengan sisi aktif dari protein target. Nilai konformasi energi ikatan yang diperoleh yaitu sebesar -8 kkal/mol yang dimana lebih kecil dari nilai konformasi energi ikatan pada heyneanone A, heyneanone B dan heyneanone C. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa pembanding yaitu obat nirmatrelvir yang telah digunakan untuk mengobati Covid-19 lebih berpotensi sebagai anti SARS-CoV-2 dibanding dengan senyawa golongan sesquiterpen pada tanaman temu giring, karena nilai konformasi energi ikatan pada senyawa nirmatrelvir lebih kecil dibandingkan dengan senyawa golongan sesquiterpen pada temu giring yaitu heyneanone A, heyneanone B, serta heyneanone C.



Gambar 4.5 Interaksi senyawa pembanding (nirmatrelvir) dengan protein M^{pro}

Visualisasi hasil *docking* antara makromolekul M^{pro} dengan ligan nirmatrelvir menunjukkan adanya ikatan hidrofobik yaitu pada residu asam amino HIS 163, HIS 172, HIS 41 dengan demikian menandakan bahwa ligan memiliki aktifitas hidrofobik. Selain ikatan hidrofobik, terdapat juga ikatan hidrogen berupa Conventional hidrogen yaitu pada

residu asam amino MET 49 dan TYR 54, serta Carbon hidrogen yang terdapat pada residu asam amino GLN 189. Ikatan hidrogen pada residu asam amino MET 49 yakni antara atom H pada gugus NH (donor) dengan asam amino pada atom C pada gugus C=O (*acceptor*), Ikatan hidrogen pada residu asam amino TYR 54 yakni antara atom H pada gugus NH (donor) dengan asam amino pada atom C pada gugus C=O (*acceptor*), Ikatan hidrogen pada residu asam amino GLN 189 yakni antara atom H pada gugus OH (donor) dengan asam amino pada atom O pada gugus C=O (*acceptor*), hal ini menandakan bahwa terjadi interaksi antara ligan nitmetralvir dengan sisi aktif makromolekul M^{pro}

Penelitian hampir sama dilakukan oleh Ding Luo (2022) (Luo *et al.*, 2022) dimana menelusuri secara sistematis mekanisme interaksi dari serangkaian novel yang mengandung bicloproline pada M^{pro} SARS-CoV-2 (7D3I) inhibitor melalui pendekatan pemrosesan terintegrasi. Pada penelitian Ding Luo (2022) dibandingkan dengan penelitian ini terdapat persamaan yaitu pada hasil *docking* yang menunjukkan beberapa residu asam amino berinteraksi pada ikatan hidrogen yang sama yaitu GLU 166, ASN 142, CYS 145, HIS 164. Pada penelitian Ding Luo (2022), dilakukan rancangan enam novel M^{pro} SARS-CoV-2 yang dimodifikasi secara struktural inhibitor berdasarkan studi QSAR. Empat senyawa yang dirancang dengan skor *docking* lebih tinggi dieksplorasi lebih lanjut tidak hanya melalui *docking* molekul. Hasil *docking* yang dilakukan yaitu senyawa N1 dengan nilai energi ikatan -7,1 kkal/mol dan visualisasi hasil *docking* menunjukkan ikatan hidrogen pada residu asam amino ASN 142, SER 144, HIS 164 dan ikatan hidrofobik pada residu asam amino LEU 27, MET 49. Senyawa N2 dengan nilai energi ikatan -7,5 kkal/mol dan visualisasi hasil *docking* menunjukkan ikatan hidrogen pada residu asam amino PHE 140, CYS 145, HIS 164 dan ikatan hidrofobik pada residu asam amino MET 49, LEU 167, PRO 164. Senyawa N3 dengan nilai energi ikatan -7,4 kkal/mol dan visualisasi hasil *docking* menunjukkan ikatan hidrogen pada residu asam amino PHE 140, CYS 145, HIS 164 dan ikatan hidrofobik pada residu asam amino MET 49. Senyawa N4 dengan nilai energi ikatan -7,9 kkal/mol dan visualisasi hasil *docking* menunjukkan ikatan hidrogen pada residu asam amino PHE 140, GLY 143, CYS 145, HIS 164, GLU 166 dan ikatan hidrofobik pada residu asam amino MET 49, PRO 168. Senyawa N5 dengan nilai energi ikatan -7,8 kkal/mol dan visualisasi hasil *docking* menunjukkan ikatan hidrogen pada residu asam amino PHE 140, GLY 143, CYS 145, HIS 164, GLN 192 dan ikatan hidrofobik pada residu asam amino MET 49. Senyawa N6 dengan nilai energi ikatan -8,0 kkal/mol dan visualisasi hasil *docking* menunjukkan ikatan hidrogen pada residu asam amino PHE 140, GLY 143, CYS 145, HIS 164, GLN 192 dan ikatan hidrofobik pada residu asam amino MET 49.

Potensi Senyawa Flavonoid pada Pelepah Pisang (*Musa sp.*) pada Enzim COX-2

Assyifa Hanum Salsabila, Aulia Rahman, Syaiful Prayogi

Email: assyifas63@gmail.com

Radang atau inflamasi merupakan salah satu dari sekian banyak penyakit yang diderita oleh masyarakat dan oleh reaksi antigen dari suatu penyakit yang dapat menimbulkan nyeri dan menghambat aktivitas. Pengembangan terapi perlu dilakukan dengan eksplorasi potensi bahan alam yang berkhasiat. Senyawa metabolit sekunder yang ada pada pelepah tanaman pisang (*Musa sp.*) memiliki aktivitas sebagai antiinflamasi dengan menghambat enzim *siklooksigenase-2* (COX-2). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui senyawa dari pelepah tanaman pisang (*Musa sp.*) yang memiliki aktivitas sebagai antiinflamasi melalui *molecular docking* dan menganalisis bagaimana aktivitas antiinflamasi pada senyawa dari pelepah tanaman pisang (*Musa sp.*) terhadap enzim 3LN1. Penelitian ini merupakan penelitian kualitatif eksperimental dengan mengidentifikasi kompleks ligan-reseptor dan efek dari penyatuan ligan yang berasal dari senyawa tanaman dengan reseptor yang merupakan protein target dari penyakit inflamasi menggunakan metode *molecular docking*. *Molecular docking* dilakukan melalui beberapa tahap diantaranya pemodelan dan optimasi struktur senyawa, preparasi protein 3LN1, validasi *docking*, proses *docking*, dan visualisasi interaksi. Hasil penelitian menunjukkan bahwa senyawa dari pelepah tanaman pisang kaempferol-3-*O*-rutinoside dan myricetin-3-*O*-rutinoside berpotensi sebagai antiinflamasi yang ditunjukkan dengan *MolDock Score* berturut-turut (-113.246), (-160.77) dan berbagai ikatan berupa hidrofobik dan hidrogen. Kesimpulan: senyawa yang berpotensi sebagai kandidat obat baru antiinflamasi yang menghambat enzim *siklooksigenase-2* (COX-2) adalah myricetin-3-*O*-rutinoside.

A. Tanaman Pisang (*Musa sp.*)

Taksonomi dari pohon pisang:

Divisi	: Magnoliophyta
Kelas	: Liliopsida
Ordo	: Zingiberales
Famili	: Musaceae
Genus	: Musa
Spesies	: <i>Musa sp.</i>



Gambar 2.2 Pohon Pisang (*Musa sp.*)

Sumber: diunduh dari Wikipedia (Wikipedia, 2023)

Pisang merupakan pohon jenis terna (pohon dengan batang yang lunak dan tidak berkayu) dari suku Musaceae dengan batang yang kuat dan daun-daun yang besar memanjang berwarna hijau tua. Tanaman pisang termasuk tanaman monokotil yang mempunyai ikatan pembuluh (*floem dan xilem*) yang tersebar di jaringan batang (Wibowo & Prasetyaningrum, 2015). Batang pisang dibedakan menjadi dua macam yaitu batang asli yang disebut bonggol dan batang semu atau batang palsu. Bonggol berada dipangkal batang semu dan berada dibawah permukaan tanah, memiliki banyak mata tunas yang merupakan calon anakan dan tempat bertumbuhnya akar. Batang semu tersusun atas pelepah-pelepah daun yang saling menutupi, tumbuh tegak dan kokoh serta berada diatas permukaan tanah (Saparinto & Susiana, 2016).

Pisang mempunyai batang semu yang tersusun atas tumpukan pelepah daun yang tumbuh dari batang bawah tanah sehingga mencapai ketebalan 20-50 cm. Daun yang paling muda terbentuk dibagian tengah tanaman, keluarnya menggulung dan terus tumbuh memanjang, kemudian secara progresif membuka. Helaian daun bentuknya lanset memanjang, mudah koyak, panjang 1,5-3 m, lebar 30-70 cm, permukaan pisang mempunyai batang semu yang tersusun atas tumpukan pelepah daun yang tumbuh dari batang bawah tanah sehingga mencapai ketebalan 20-50 cm. (Wibowo & Prasetyaningrum, 2015).

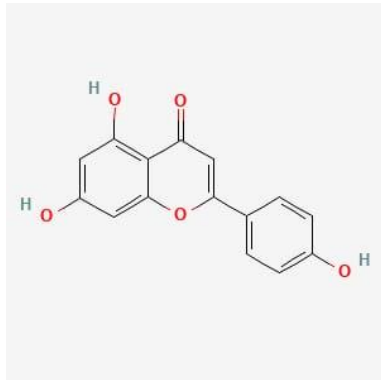
Pelepah pisang adalah bagian dari batang mulai dari akar sampai ke pangkal daun pisang yang terdapat ditengah yang membesar dan mengumpul berselang - selang membentuk suatu struktur seperti batang. Batang pisang yang biasa kita lihat sebenarnya adalah batang semu yang terbentuk dari pelepah daun yang membesar di pangkalnya dan mengumpul membentuk struktur berselang - selang yang terlihat kompak sehingga tampak sebagai batang. Batang pisang yang sebenarnya terdapat di dalam tanah dan kadang-kadang muncul di permukaan tanah sebagai bentuk seperti umbi (Masthura, 2018).

Dalam penelitian Sinung Adi Nugroho *et al.* (2020) menunjukkan bahwa zat aktif seperti flavonoid dan saponin terkandung dalam pelepah pisang. Penelitian Ananta (2020) juga menyebutkan ekstrak batang pohon pisang mengandung tannin, saponin, dan flavonoid. Berdasarkan dari penelitian lain yang telah dilakukan Dewi *et al.* (2021) menunjukan bahwa ekstrak batang pisang memiliki kemampuan sebagai antiinflamasi topical yang dimana memberikan hasil baik dalam penurunan inflamasi.

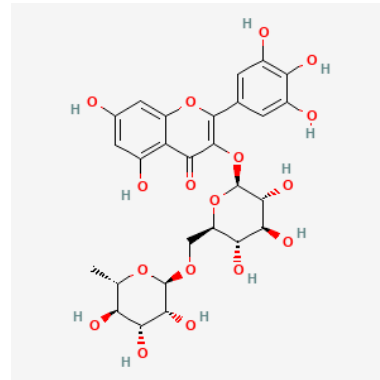
Flavonoid merupakan turunan dari senyawa phenol dari jalur asam malonil dan dari jalur asam shikimik. Asam hidrosinamik merupakan salah satu turunan dari phenilalanin. Jalur asam shikimik akan dihasilkan phenilalanin yang merupakan senyawa intermediet atau senyawa antara yang akan membantu tanaman untuk menghasilkan flavonones, flavonoid, flavonol dan senyawa lain (Wibowo & Prasetyaningrum, 2015).

Flavonoid merupakan senyawa polifenol, yaitu satu golongan fenol alam yang terbesar dan bersifat polar sehingga mudah larut dalam pelarut polar seperti air, etanol, butanol, methanol, dan aseton. Flavonoid umumnya ditemukan dalam bentuk glikosida yang larut air. Flavonoid dari golongan flavonol, flavon, dan isoflavon memiliki aktivitas anti inflamasi (Ananta, 2020). Flavonoid sebagai antiinflamasi bekerja dengan cara memproduksi pro inflamatori mediator menstimulasi sel yang berkaitan dengan inflamasi seperti limfosit, monosit, natural killer sel, neutrophil, makrofaga, dan sel mastosit

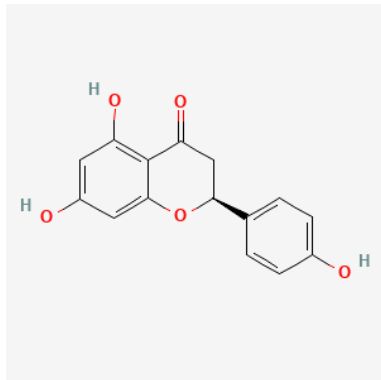
(Sangeetha *et al.*, 2016). Hasil penelitian (Gupta *et al.*, 2022) menyebutkan bahwa terdapat 6 jenis senyawa flavonoid yang terkandung yaitu apigenin glycosides, myricetin-3-*O*-rutinoside, naringenin glycosides, kaempferol-3-*O*-rutinoside, dopamine dan N-acetyl serotonin.



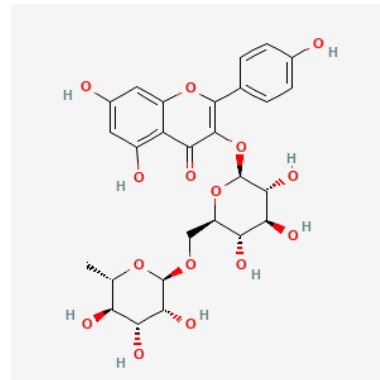
Apigenin



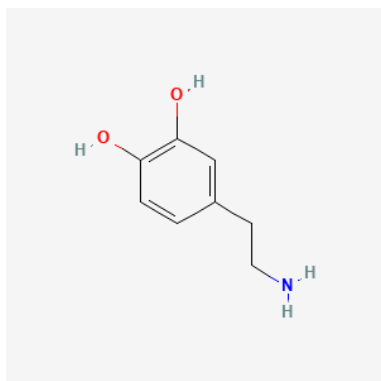
Myricetin-3-*O*-rutinoside



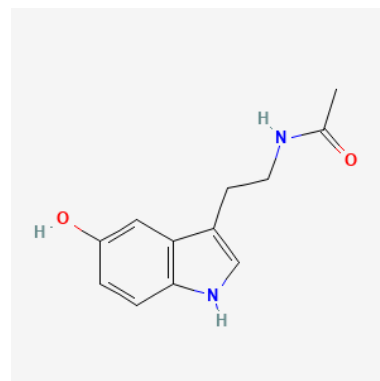
Naringenin



Kaempferol-3-*O*-rutinoside



Dopamine



N-acetyl serotonin

**Gambar 2.3 Struktur senyawa flavonoid pelepah pisang (*Musa sp.*)
Sumber: Diunduh dari PubChem**

B. Hasil Docking

Docking (penambatan) berarti perlakuan satu molekul (ligan) disekitar molekul lainnya (protein) sehingga terjadi orientasi untuk terjadinya interaksi antara kedua

molekul. Perangkat lunak yang digunakan dalam penelitian ini adalah *molegro virtual docker* karena menghasilkan akurasi yang tinggi dibandingkan dengan perangkat lunak lain. Selain itu, algoritma MVD memungkinkan deteksi otomatis dari sisi aktif target molekul protein, sehingga lebih mudah dalam penggunaannya (Kusumaningrum et al., 2014)

Docking dilakukan dengan beberapa tahap yaitu mengunduh reseptor yang mengandung ligan standarnya; mendeteksi ligan terikat pada reseptor (cavities); menentukan koordinat atau grid box disesuaikan dengan hasil validasi karena koordinat tersebut merupakan tempat ligan alami berinteraksi dengan protein 3LN1; meletakkan struktur 3-D senyawa turunan ke dalam cavities yang terpilih dan selanjutnya dilakukan docking senyawa terhadap reseptor 3LN1. Kemudian ditentukan parameter: *MolDock Score*, *Rerank Score*, *HBond* dan nilai RMSD (Widiandani et al., 2013).

Docking (penambatan) dilakukan untuk mengetahui interaksi senyawa/ligan dengan protein target/reseptor. 6 senyawa flavonoid yang telah di-*docking* dengan protein 3LN1 ditemukan senyawa yang berpotensi sebagai antiinflamasi adalah senyawa Kaempferol-3-*O*-rutinoside, Myricetin-3-*O*-rutinoside, dan Dopamine. Hasil yang diperoleh dari *docking* senyawa uji dengan protein 3LN1 yaitu berupa energi ikatan, RMSD, dan profil ikatan ligan-protein. Hasil penambatan ligan uji senyawa flavonoid dengan reseptor 3LN1 dapat dilihat pada tabel berikut:

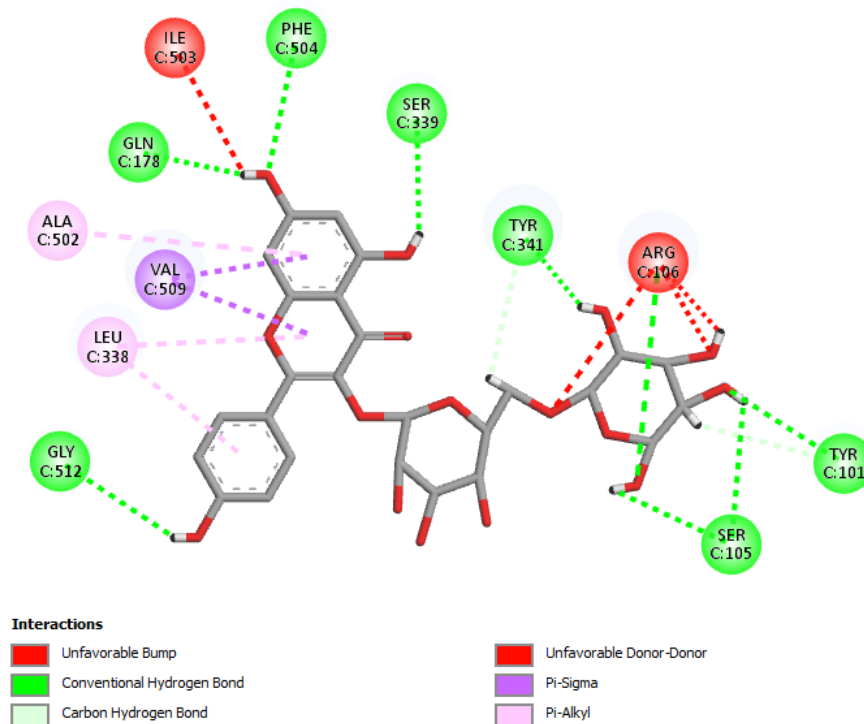
Tabel 4.1 Interaksi ligan uji dengan protein 3LN1

No	Senyawa Uji	<i>MolDock Score</i> (Kkal/mol)	<i>Rerank Score</i> (Kkal/mol)	Ikatan Hidrogen	Interaksi lainnya
1	Kaempferol-3- <i>O</i> -rutinoside	-113.246	-96.6843	PHE 504, GLN 178, SER 339, TYR 341, GLY 512, SER 105, TYR 101	VAL 509, ALA 502, LEU 338, ARG 106, ILE 543
2	Myricetin-3- <i>O</i> -rutinoside	-160.77	-108.065	PHE 504, GLN 178, TYR 341, TYR 101, SER 105, VAL 102, SER 516	ALA 502, VAL 509, LEU 338, ARG106, ILE 503

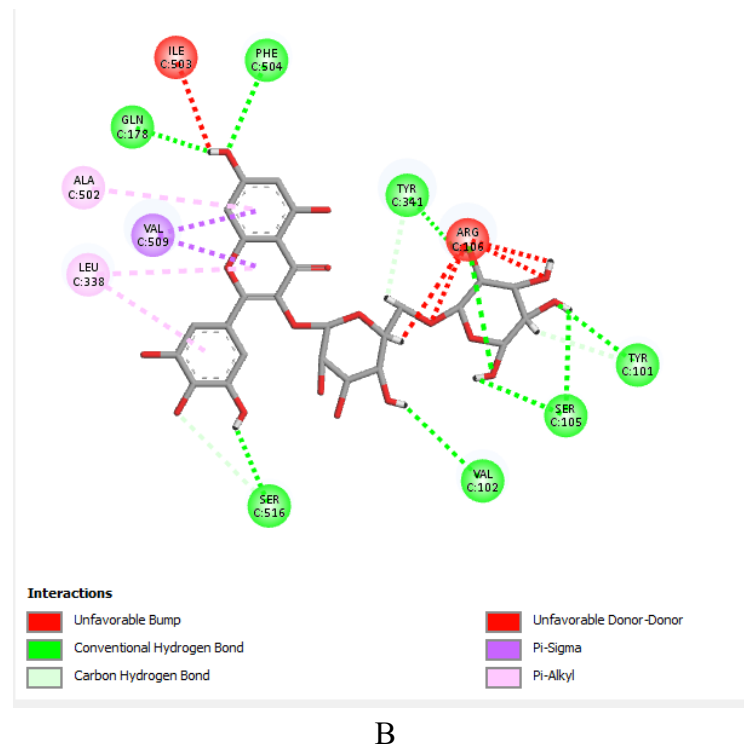
Tabel 4.3 menyajikan hasil docking antara ligan (senyawa uji) dengan protein *siklooksigenase-2* (COX-2) yaitu 3LN1, diketahui bahwa senyawa uji dapat berinteraksi dengan sisi aktif dari protein target. Senyawa terbaik ditandai dengan energi ikatan (*rerank score*) yang rendah. Senyawa dan energi ikatan berturut-turut sebagai berikut: myricetin-3-*O*-rutinoside (-108,065 Kkal/mol) dan kaempferol-3-*O*-rutinoside (-96,6843 Kkal/mol). Hasil energi ikatan ketiga senyawa tersebut tergolong paling rendah dibandingkan dengan senyawa lain yang mengindikasikan bahwa ketiga senyawa tersebut merupakan senyawa

yang berpotensi sebagai kandidat obat apabila berikatan dengan protein target. Energi ikatan merupakan ukuran kemampuan obat untuk berikatan dengan reseptor (protein). Semakin kecil nilai energi ikatan maka afinitas antara reseptor dengan ligan semakin tinggi dan sebaliknya jika semakin besar nilai energi ikatan maka afinitas antara reseptor semakin rendah (Saputri *et al.*, 2016). Energi ikatan menunjukkan besarnya afinitas antara senyawa uji dengan reseptor target. Semakin rendah nilai energi ikatan menunjukkan ikatan antara protein dan ligan yang dihasilkan semakin stabil pula.

Visualisasi hasil *docking* interaksi ikatan struktur 2D dan 3D dilakukan dengan memanfaatkan *software Discovery Studio*. Berikut adalah hasil visualisasi hasil *docking* dari ligan yang memiliki energi ikatan rendah yaitu kaempferol -3-*O*-rutinoside dan myricetin-3-*O*-rutinoside.



A



Gambar 4.1 Interaksi senyawa uji dengan protein 3LN1

Interaksi senyawa kaempferol-3-o-rutinoside dengan asam amino (A), Interaksi senyawa myricetin-3-o-rutinoside dengan asam amino (B),

Visualisasi *docking* antara makromolekul *siklooksigenase-2* (3LN1) dengan ligan kaempferol-3-*o*-rutinoside menunjukkan berbagai ikatan yang terbentuk, diantaranya yang mendominasi adalah ikatan hidrofobik seperti yang terlihat pada residu asam amino C:VAL 509, C:ALA 502, C:LEU 338, C:ARG 106, C:ILE 543. Selain itu terdapat ikatan hidrogen pada residu asam amino C:PHE 504, C:GLN 178, C:SER 339, C:TYR 341, C:GLY 512, C:SER 105, C: TYR 101. Ikatan hidrogen pada residu asam amino C:GLN 178 yakni antara atom H pada gugus OH (donor) dengan asam amino pada atom O pada gugus C=O (acceptor). Ikatan hydrogen pada residu asam amino C:PHE 504 yakni antara atom H pada gugus OH (donor) dengan asam amino pada atom O pada gugus C=O (acceptor). Ikatan hydrogen pada residu asam amino C:TYR 341 yakni antara atom H pada gugus OH (donor) dengan asam amino pada atom O pada gugus C=O (acceptor). Hal tersebut menandakan adanya interaksi antara ligan kaempferol-3-*o*-rutinoside dengan sisi aktif makromolekul 3LN1.

Visualisasi *docking* antara makromolekul *siklooksigenase-2* (3LN1) dengan ligan myricetin-3-*O*-rutinoside menunjukkan berbagai ikatan energi yang terbentuk, diantaranya yang mendominasi adalah ikatan hidrofobik seperti yang terlihat pada residu asam amino C:ALA 502, C:VAL 509, C:LEU 338, C:ARG106, C: ILE 503. Selain itu terdapat ikatan hidrogen bond pada residu asam amino C:PHE 504, C: GLN 178, C:TYR 341, C:TYR 101, C:SER 105, C:VAL 102, C:SER 516. Ikatan hydrogen pada residu asam amino C:GLN 178 yakni antara atom H pada gugus OH (donor) dengan asam amino pada atom O pada gugus C=O (acceptor). Ikatan hydrogen pada residu asam amino C:PHE 504 yakni antara atom H pada gugus OH (donor) dengan asam amino pada atom O pada gugus C=O

(acceptor). Ikatan hydrogen pada residu asam amino C:TYR 341 yakni antara atom H pada gugus OH (donor) dengan asam amino pada atom O pada gugus C=O (acceptor). Dilihat dari besar energi ikatan dan jenis ikatan yang terbentuk, senyawa myricetin-3-*O*-rutinoside diduga paling berpotensi sebagai kandidat obat antiinflamasi dibandingkan dengan dua senyawa lainnya.

Berdasarkan hasil visualisasi docking antara protein target 3LN1 dengan ketiga senyawa uji menunjukkan berbagai ikatan yang terbentuk, diantaranya yang mendominasi residu asam amino adalah ikatan hidrofobik yang terlihat pada setiap hasil visualisasi yang menandakan adanya aktifitas hidrofobik. Ikatan hidrofobik merupakan kontributor utama stabilitas ikatan. Ikatan hydrogen juga mendukung stabilitas protein, tetapi pada tingkat yang lebih rendah daripada ikatan hidrofobik. Ikatan hidrofobik membentuk molekul nonpolar yang tidak larut dalam air dan ikatan yang penting pada proses penyatuan daerah nonpolar molekul ligan dengan daerah nonpolar reseptor target (Hariz, 2019).

Selain itu, peran ikatan hydrogen sangat sering diamati antara ligan dan reseptor. Pasangan pembawa proton (yang disebut donor ikatan hydrogen) dalam sistem biologis (protein/reseptor) biasanya adalah gugus NH₃ atau OH. Ikatan tersebut mencapai kekuatan yang besar karena atom hydrogen dari kelompok donor terikat pada atom yang sangat elektronegatif, dimana kerapatan electron atom hydrogen bergeser ke atom tetangga. Ikatan hydrogen pada senyawa uji tergolong kategori ikatan yang relatif paling kuat dibandingkan ikatan antamolekul lainnya. Ikatan hydrogen terjadi antara atom hydrogen yang sangat elektropositif dari suatu molekul dengan atom yang sangat elektronegatif (O, F, N) dari molekul lain.

Melalui mekanisme pengikatan hydrogen dan hidrofobik menyebabkan perubahan aktivitas biologis dan memberikan efek farmakologi tertentu atau dengan kata lain senyawa tersebut menghambat antiinflamasi apabila berikatan dengan reseptor *siklooksigenase-2* (COX-2) yaitu 3LN1 (Sukmawaty *et al.*, 2022).

Potensi Senyawa Golongan Flavonoid dari Tanaman Temu Kunci (*Boesenbergia pandurata*) terhadap Estrogen Reseptor Alpha: Melalui Molekuler Docking
Kharisma Arsyifatin Nadiyah, Syaiful Prayogi

Kanker payudara merupakan salah satu penyakit kesehatan dunia dengan penyebab utama kematian. Protein ER- α merupakan reseptor inti yang berperan dalam mengatur perkembangan dan fungsi reproduksi wanita, atau disebut juga sebagai peluang agen kemoterapi. Salah satu tanaman tradisional yang paling potensial untuk pengobatan adalah Temu Kunci (*Boesenbergia pandurata*). Tanaman temu kunci salah satu penggolongan obat yang secara spesifik digunakan untuk mengobati kanker. Tanaman temu kunci (*Boesenbergia pandurata*) mengandung berbagai metabolit sekunder salah satunya adalah flavonoid. Senyawa golongan flavonoid pada beberapa penelitian memiliki bioaktivitas sebagai antikanker. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui senyawa golongan flavonoid dari temu kunci yang memiliki aktivitas sebagai antikanker payudara melalui *molecular docking*, serta menganalisis bagaimana aktivitas antikanker payudara pada senyawa golongan flavonoid dari temu kunci terhadap protein ER- α . Penelitian ini merupakan penelitian kualitatif eksploratif dengan mengidentifikasi kompleksasi dan efek dari penyatuan ligan yang berasal dari senyawa tanaman dengan protein target dari penyakit kanker payudara menggunakan metode *molecular docking* secara *in silico*. optimasi struktur senyawa, preparasi protein ER- α , validasi *docking*, proses *docking*, dan visualisasi interaksi. Terdapat 54 senyawa golongan flavonoid temu kunci (*Boesenbergia pandurata*) yang dilakukan penelitian. Hasil penelitian menunjukkan bahwa senyawa golongan flavonoid dari temu kunci yaitu (-)-isopanduratin A2, 5-hydroxy-3,7-dimethoxyflavone, (+)-4-hydroxypanduratin A, rubranine dan panduratin G berpotensi sebagai antikanker payudara yang ditunjukkan nilai energi ikatan yaitu -142.113, -140.535, -139.949, -139.918, -137.929 dan ikatan yang terbentuk berupa hidrofobik dan hidrogen.

A. Tanaman Temu Kunci (*Boesenbergia pandurata*)



Gambar 2.2 Tanaman Temu Kunci (*Boesenbergia pandurata*)

Sumber: diunduh dari Wikipedia (Wikipedia, 2023)

Tanaman temu kunci adalah tanaman herbal yang hidupnya tahunan atau perennial. Tinggi tanaman temu kunci bisa mencapai 30-80 cm. Bentuk daun tegak, banyaknya daun ada 3-7 helai. Pelepah daunnya berwarna kemerahan dan berada diantara bagian basalnya. Bagian lainnya yaitu akar, berada didalam tanah yang diameter akar bisa mencapai 2 cm. Warna akar adalah kuning kecoklatan pada bagian luar dan bagian dalamnya warna kuning menyala. Umbi yang bentuknya bulat kecil berada dibawah tanah atau rimpang bawah pohon dengan lebar 1,5-2 cm pada beberapa umbi ramping dan panjang semuanya bisa tumbuh ke arah yang sama atau dapat menyerupai jari-jari tangan (*fingerroot*). Umbinya sendiri berdiameter 1-1,5 cm dan panjang umbi temu kunci adalah 5-10 cm. Jika

dibandingkan dengan rimpang pusat, jaringan umbinya lebih panjang, ramping dan lapang. Jaringan tersebut tergantung dari warna rimpang dan dari kelompok temu kunci itu sendiri. Kelompok warna temu kunci dapat memberikan hasil rimpang dengan warna rimpang kuning cerah. Temu kunci memiliki bau khas aromatik dan bunga berwarna merah tua serta dapat mekar di sepanjang tahun pada negara tropis (Setiwaty dan Rini, 2021).

Menurut (Atun dan Handayani, 2017) menjelaskan klasifikasi dari tanaman temu kunci beserta nama ilmiah *Boesenbergia pandurata* sebagai berikut:

Kingdom	: <i>Plantae</i>
Divisi	: <i>Magnoliophyta</i>
Kelas	: <i>Liliopsidae</i>
Ordo	: <i>Zingiberales</i>
Famili	: <i>Zingiberaceae</i>
Genus	: <i>Boesenbergia</i>
Spesies	: <i>Boesenbergia Pandurata Roxb</i>
Nama Ilmiah	: <i>Boesenbergia pandurata</i>

1. Manfaat Kandungan Temu Kunci (*Boesenbergia pandurata*)

Temu kunci memiliki banyak sekali manfaat terutama didunia tanaman herbal. Salah satu manfaat dari temu kunci, yaitu untuk pengobatan beberapa penyakit seperti antivirus dan antiradang. Temu kunci biasa hidup di negara-negara yang memiliki iklim tropis. Untuk bentuk nyata temu kunci sedikit berbeda dari temu-temuan lainnya. Bisa dibilang berbeda karena dapat dilihat dari rimpangnya yang bisa tumbuh dibawah tanah. Tumbuhnya temu kunci ini mendatar dan beruas-ruas, sedikit keras, bersisik tipis, dan memiliki bau yang harum. Anakkan dari rimpang temu kunci tumbuh mengelompok kecil-kecil disebelah rimpang induknya (Nasution *et al.*, 2021).

Untuk masyarakat Indonesia temu kunci biasanya dimanfaatkan sebagai bumbu dapur, sayuran, dan obat herbal. Obat herbal yang bisa mengobati penyakit kulit, penyakit yang berikatan dengan ISPA, sinusitis, asma, peluruh dahak, sakit mata, dan rematik (Atun dan Handayani, 2017). Setengah dari badan temu kunci yang biasa digunakan manfaatnya adalah pada bagian daun dan rhizomanya. Bagi masyarakat temu kunci dapat diolah menjadi obat tradisional. Contoh obat tradisionalnya yaitu obat aphrodisiak untuk mencegah adanya gangguan kolik dan mencegah kanker (Silalahi, 2017). Rimpang temu kunci juga mengandung minyak atsiri dan beberapa macam senyawa flavonoid yang perannya sangat besar didunia farmasi, bisa sebagai antiinflamasi, antijamur, antibakteri dan antioksidan. Kandungan lebih lainnya yang ditemukan pada temu kunci yaitu adanya senyawa panduratin, termasuk golongan senyawa flavonoid. Panduratin dipercaya memiliki aktivitas biologi didalam tubuh, khususnya memiliki kemampuan kuat sebagai antikanker (Nasution *et al.*, 2021).

2. Kandungan Kimia Temu Kunci (*Boesenbergia pandurata*)

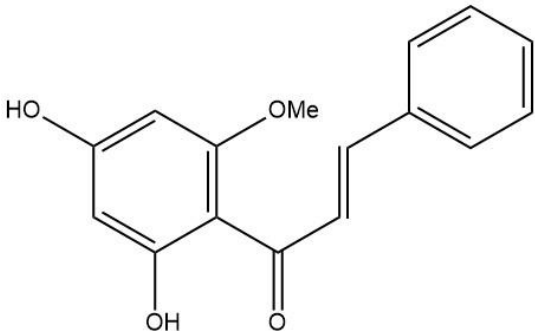
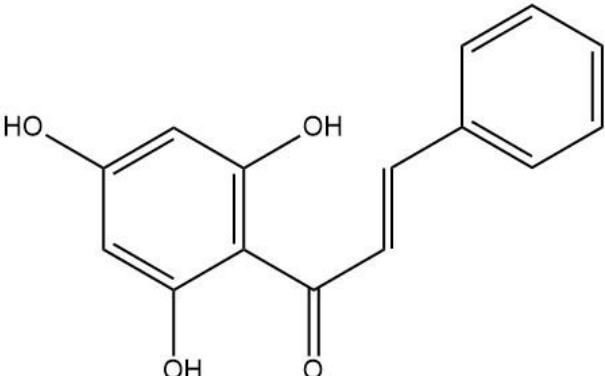
Temu kunci merupakan salah satu anggota keluarga yang berasal dari *Zingiberaceae* dan memiliki warna rimpang kuning cerah. Temu kunci memiliki berbagai macam aktivitas seperti antiinflamasi, antijamur, antibakteri dan antioksidan. Temu kunci juga memiliki kandungan minyak atsiri, dimana didalam minyak atsiri terdapat senyawa 1,8-sineol, kamferborneol, pinnen, sesquiterpen, zingiberan, curcumin, dan zeodarin. Kandungan lain yang ditemukan pada temu kunci terdapat kardamonin, pinosembrin (5,7-dihidroksiflavin), pinostrobin (5-hidroksi-7-metoksiflavanon), panduratin A dan 4-hidroksipanduratin. Tanaman temu lainnya yang mempunyai kesamaan kandungan dengan temu kunci adalah kuncipepet (*Kaempferia Rotunda*). Kuncipepet juga mengandung lebih banyak minyak atsiri dan baunya yang khas. Minyak atsiri pada temu kunci sifatnya sebagai antibakteri. Selain itu juga, beberapa aktivitas lain temu kunci sebagai antiinflamasi, analgetik, antipiretik, antikanker, antitumor, anti HIV dan antioksidan.

Pada penelitian lain juga mengungkapkan bahwa temu kunci mengandung banyak senyawa flavonoid seperti alpinetin, boesenbergia, cardamonin, geraniol, krachazin, panduratin A, 4-hidroksipanduratin A, pinostrobin, pinocembrin, rotundaflavone, dan silybin. Minyak atsiri didalam temu kunci mengandung nerol, kapur barus, cineole, fenchene, hemanthidine, dan limonene. Polifenol temu kunci terdapat asam caffeic, asam coumaric, asam chlorogenic, hesperidin, kaempferol, naringin dan quercetin (Bello *et al.*, 2018). Dari data yang sudah tersedia senyawa-senyawa tersebut menunjukkan adanya aktivitas antioksidan, antibakteri, antifungi, anti-inflamasi, antikanker, dan anti tuberculosis (Handayani *et al.*, 2018). Senyawa kalkon termasuk dalam keluarga senyawa flavonoid. Senyawa kalkon adalah produk biosintetik dari metabolisme *shikimate*. Senyawa kalkon sudah dipelajari secara ekstensif dan terbukti memiliki berbagai efek antara lain antimalaria, antikanker, antioksidan, antimikroba, antituberculosis, dan analgesik (Oktaviani *et al.*, 2019). Menurut penelitian sebelumnya, kandungan utama temu kunci sebagian besar minyak atsiri dan beberapa senyawa golongan flavonoid. Struktur sederhana flavonoid pada temu kunci terdapat pinostrobin dan pinocembrin. Beberapa substituen dalam struktur utama gugus prenyl, dan beberapa turunan kalkon (panduratin) (Widayat *et al.*, 2015). Senyawa kalkon adalah senyawa kandidat kuat sebagai senyawa yang sangat potensial untuk digunakan sebagai obat antikanker. Senyawa turunan kalkon merupakan salah satu senyawa yang berpotensi sebagai sensor. Senyawa kalkon juga senyawa yang sangat menarik karena banyak digunakan untuk berbagai fungsi biologis. Senyawa turunan kalkon dapat digunakan sebagai sensor kimia sebab strukturnya dapat dimodifikasi dengan menambahkan berbagai gugus substituen untuk berinteraksi dengan anion membentuk ikatan hidrogen. Adapun beberapa jenis senyawa kalkon lainnya pada temu kunci seperti (2, 2-dihidroksi-4-metoksikalkon, kardamonin, panduratin A, boesenbergin A, boesenbergin B dan rubranin) (Atun dan Handayani, 2017). Pendekatan komputasi dimana *docking* molekul senyawa kalkon-kumarin hibrida sebagai antikanker dan diduga aktivitas antikanker senyawa kalkon tersebut disebabkan oleh adanya hambatan ganda dari alfa dan beta tubulin (Oktaviani *et al.*, 2019).

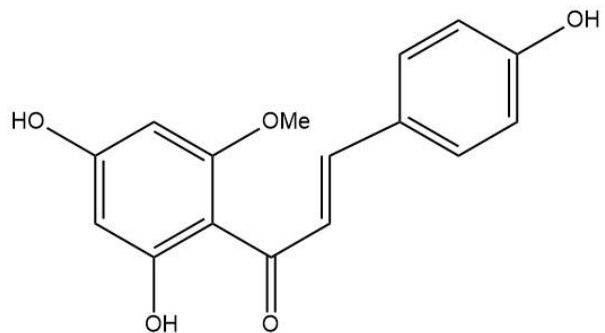
3. Flavonoid

Pengertian dari metabolit sekunder yaitu senyawa yang memiliki berat molekul rendah diproduksi oleh tanaman. Guna keberadaan metabolit sekunder untuk tumbuhan memang belum ada yang dipahami, akan tetapi keberadaannya dipercaya sebagai pelindung dari datangnya ancaman baik lingkungan, patogen maupun non patogen. Yang perlu diketahui adalah kandungan senyawa aktif pada temu kunci terdiri dari terpenoid (mono dan sesquiterpen) dan flavonoid (Silalahi, 2017).

Flavonoid menjadi salah satu senyawa metabolit sekunder yang ada pada tumbuhan tanaman. Senyawa flavonoid turunan dari senyawa polifenol yang berasal dari metabolit sekunder juga. Senyawa flavonoid atau senyawa polifenol memiliki gugus hidroksil, dimana terdapat 15 atom karbon yang tersusun konfigurasi C6-C3-C6. Maksudnya adalah senyawa flavonoid mengandung dua gugus C6 atau cincin benzena yang tersubstitusi dan dapat digabungkan dengan rantai alifatik 3 karbon. Flavonoid memiliki kontribusi yang baik pada tumbuhan. Terutama bagian pigmen. Senyawa flavonoid yang terdapat di bagian pigmen tumbuhan dapat menghasilkan warna kuning, merah, orange, biru, dan ungu. Warna-warna tersebut asalnya bisa dari buah, bunga, dan daun tumbuhan. Flavonoid termasuk kedalam kategori golongan famili polifenol atau bisa larut dalam air. Bioaktif yang terkandung pada flavonoid memiliki peran penting pada makanan dan manfaatnya bisa sangat menguntungkan bagi manusia (Arifin dan Ibrahim, 2018). Senyawa flavonoid pada temu kunci memiliki metabolit sekunder besar baik yang sudah diisolasi maupun sudah dikonfirmasi strukturnya. Senyawa flavonoid utama temu kunci adalah kalkon, flavanon, dan flavon. Sebagian besar dari senyawa tersebut memiliki struktur unik dari beberapa substituen prenyl yang terintegrasi dalam kerangka utamanya. Pada **Gambar 2.3** menunjukkan adanya struktur senyawa pada tanaman temu kunci yang tergolong dalam senyawa flavonoid.

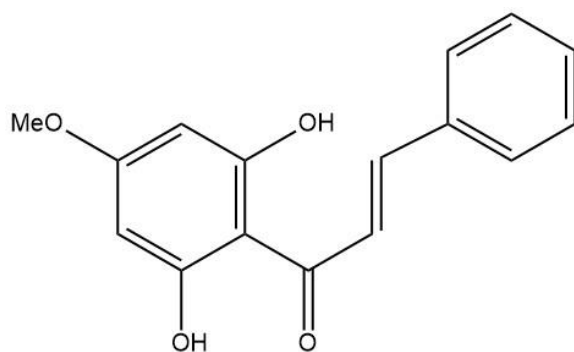
No	Struktur Senyawa	Nama Senyawa
1.		Cardamonin
2.		Pinocembrin chalcone

3.



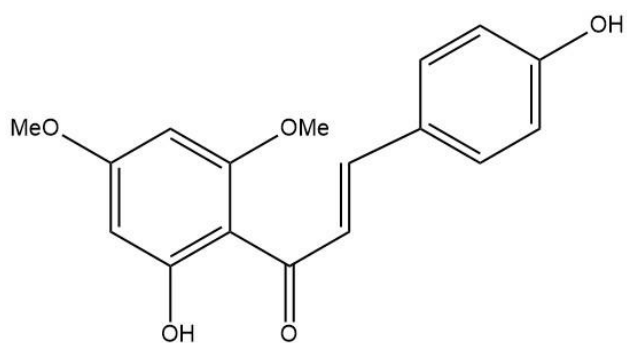
Helichrysetin

4.



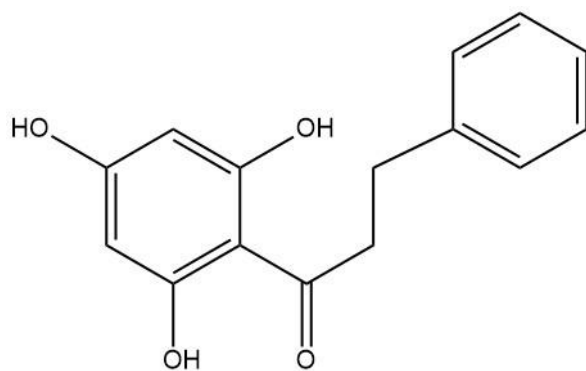
2',6'-dihydroxy-4'-methoxychalcone

5.



Flavokawain

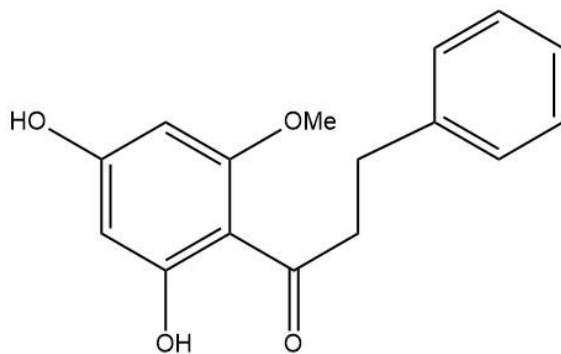
6.



2',4',6'-trihydroxychalcone

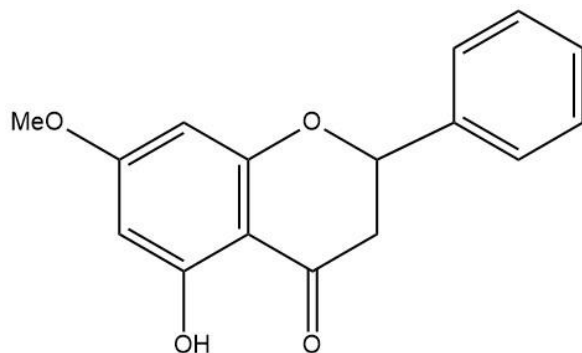
7.

Uvangoletin



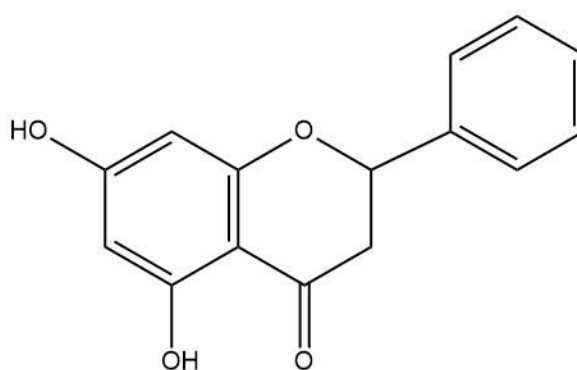
8.

Pinostrobin



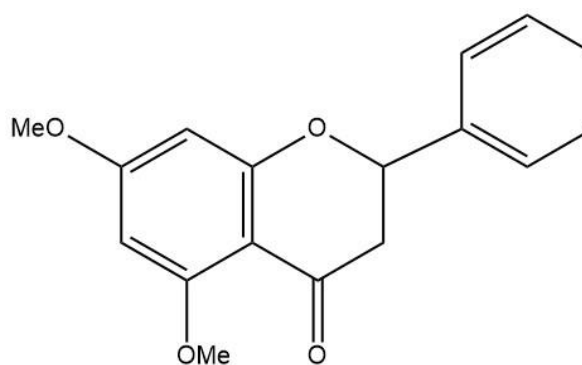
9.

Pinocembrin



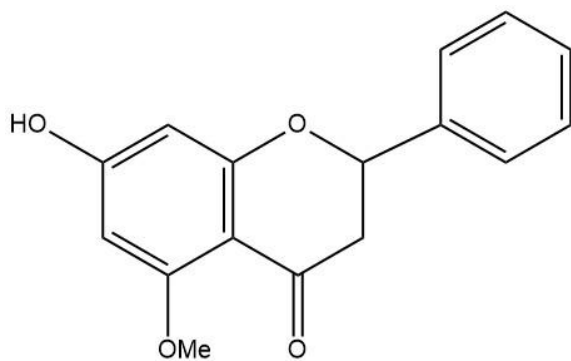
10.

5,7-dimethoxyflavanone



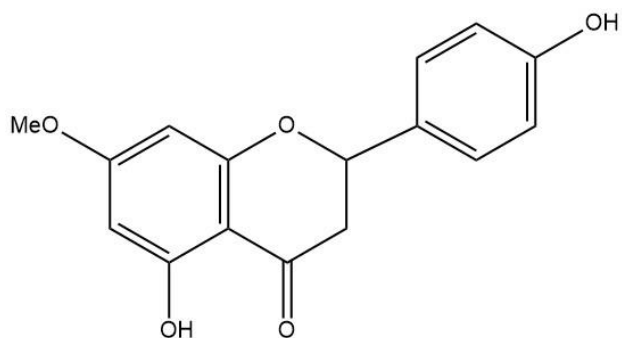
11.

Alpinetin



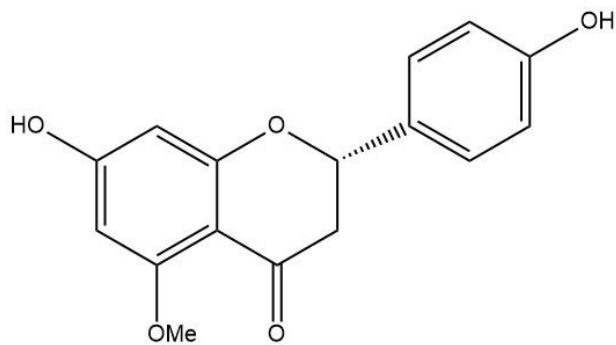
12.

Sakuranetin



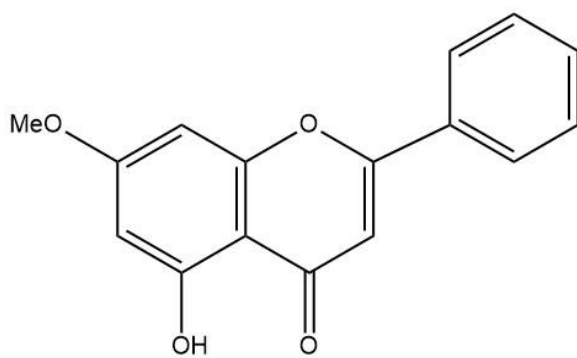
13.

7,4'-dihydroxy-5-methoxyflavanone



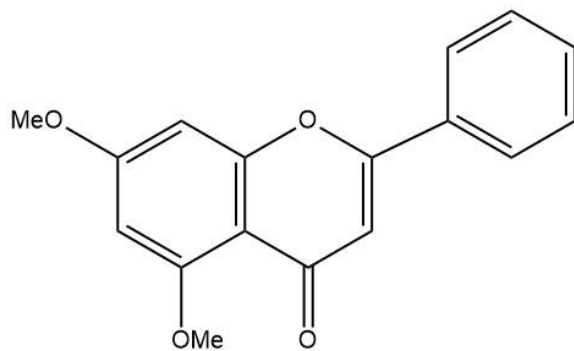
14.

Tectochrysin



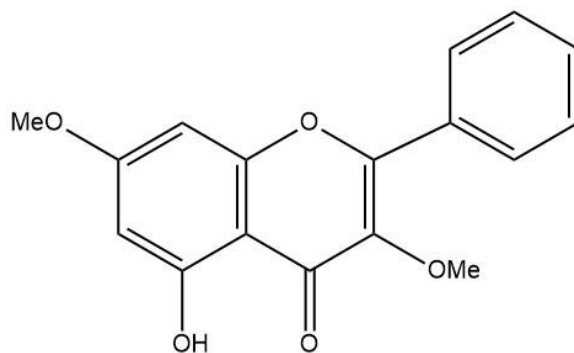
15.

5,7-dimethoxyflavone



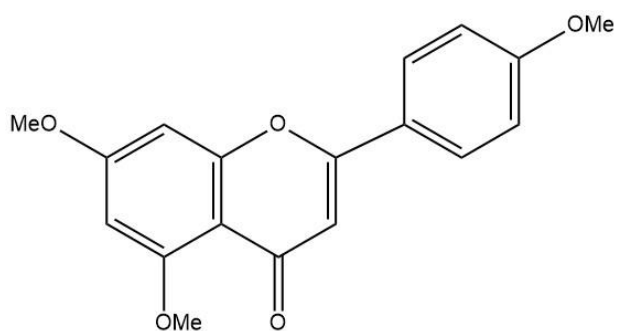
16.

5-hydroxy-3,7-dimethoxyflavone



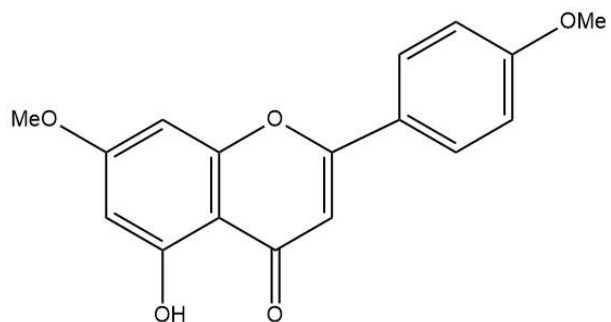
17.

5,7,4'-trimethoxyflavone

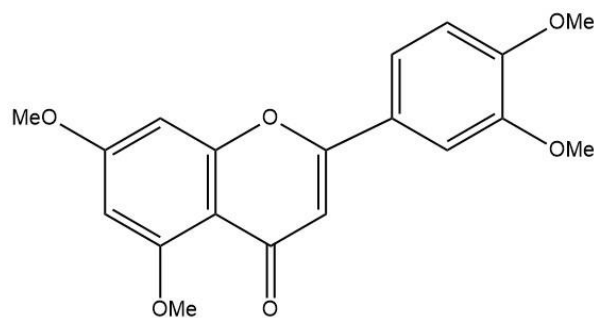


18.

5-hydroxy-7,4'-dimethoxyflavone

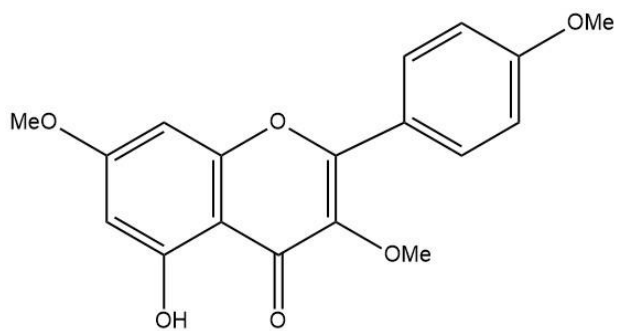


19.



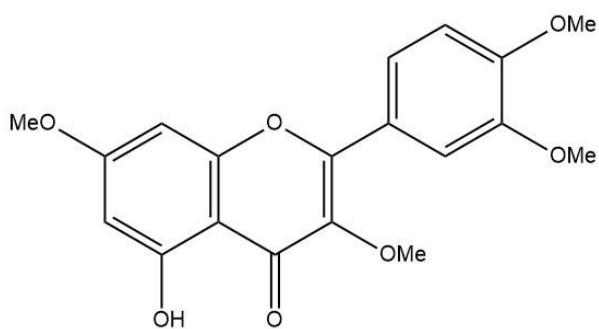
5,7,3',4'-
tetramethoxyflavone

20.



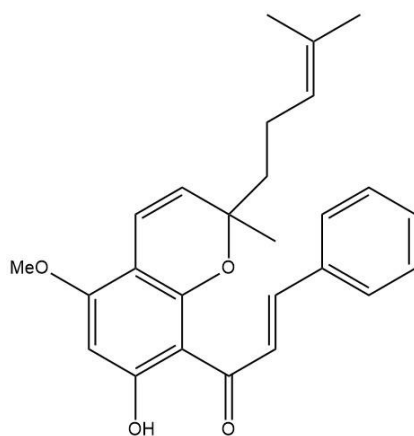
5-hydroxy-3,7,4'-
trimethoxyflavone

21.



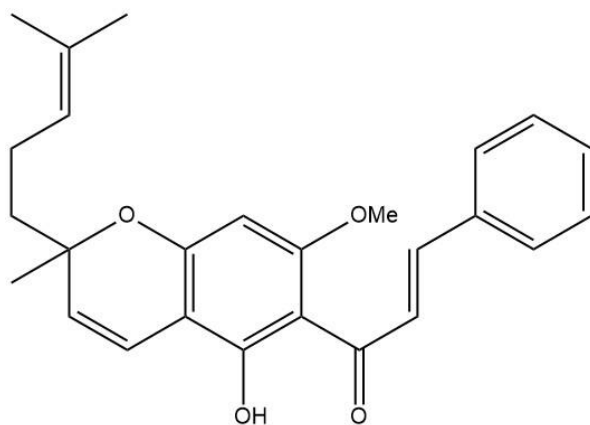
5-hydroxy-3,7,3',4'-
tetramethoxyflavone

22.



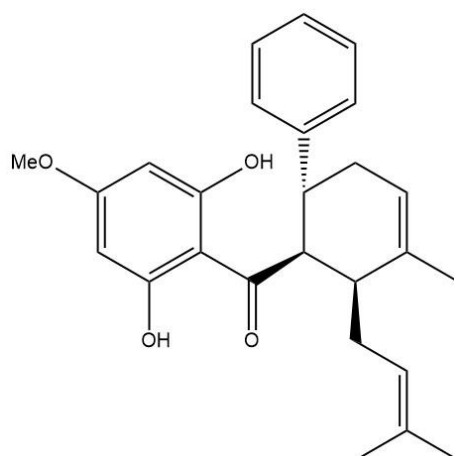
Boesenbergin A

23.



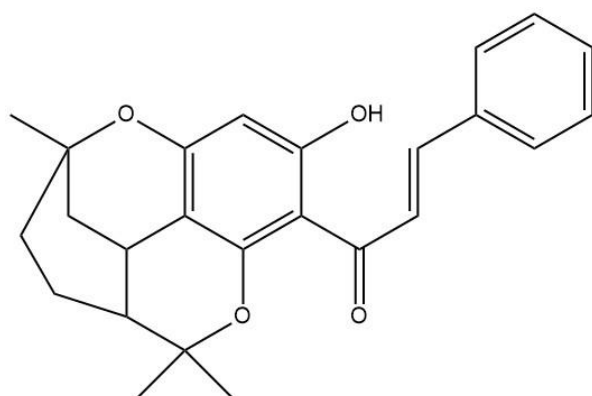
Boesenbergin B

24.



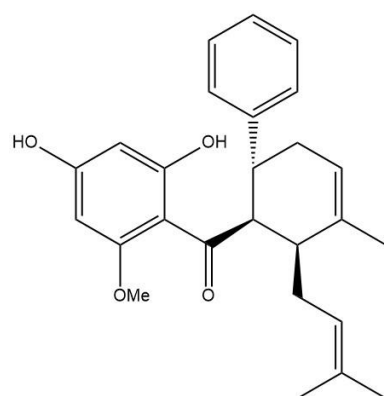
(+) -panduratin A

25.



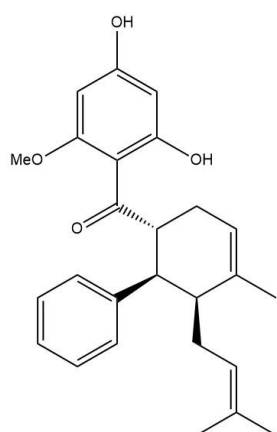
Rubranine

26.



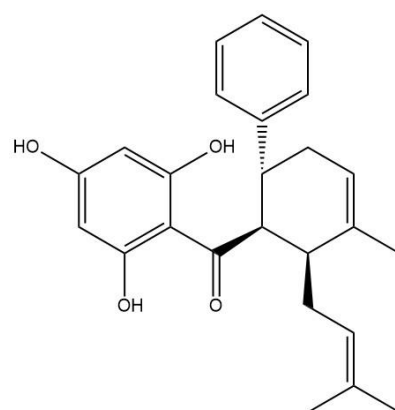
(-) -isopanduratin A2

27.



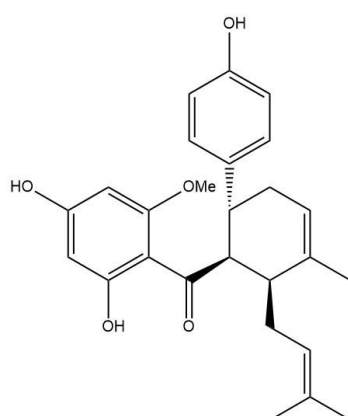
(±)-isopanduratin A1

28.



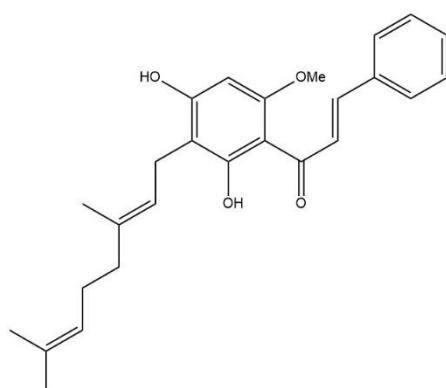
(+)-4-hydroxypanduratin
A

29.



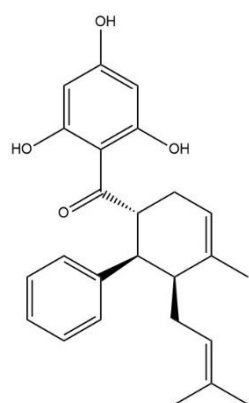
(±)-panduratin C

30.



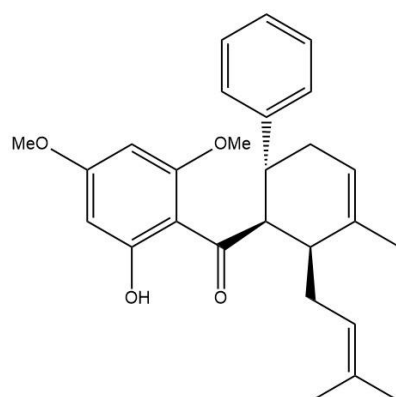
2',4'-dihydroxy-3'-(1''-geranyl)-
6'-methoxychalcone

31.



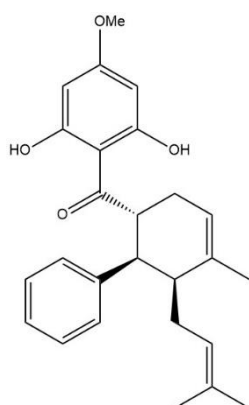
(1'R,2'S,6'S)-2-hydroxyisopanduratin A

32.



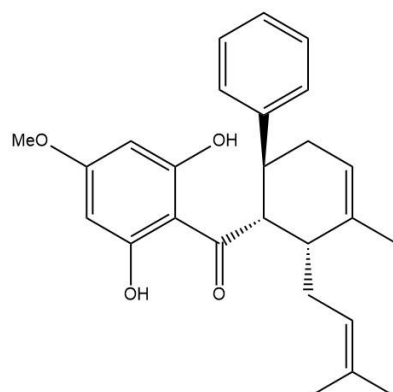
(±)-6-methoxypanduratin A

33.



(-)-nicolaoidesin B

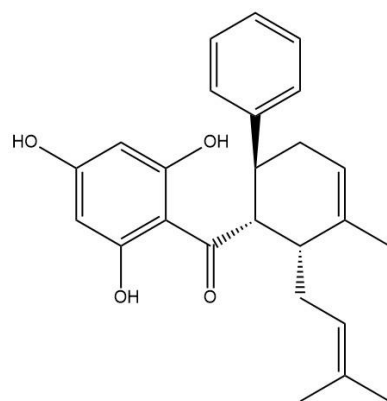
34.



(-)-panduratin A

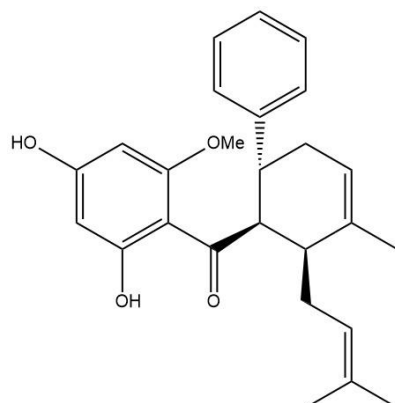
35.

(-)-4-hydroxypanduratin A



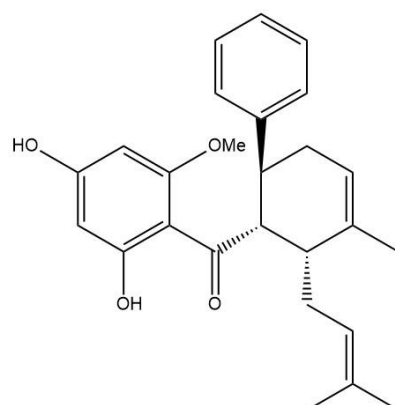
36.

(+)-isopanduratin A



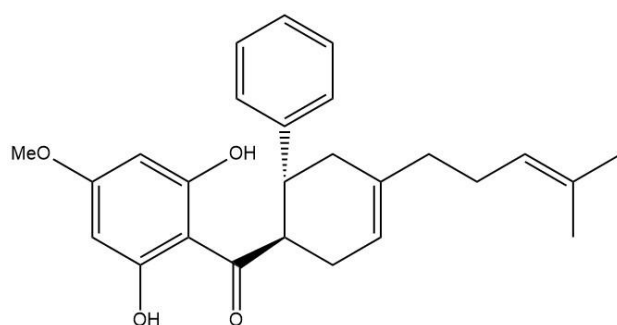
37.

(-)-isopanduratin A



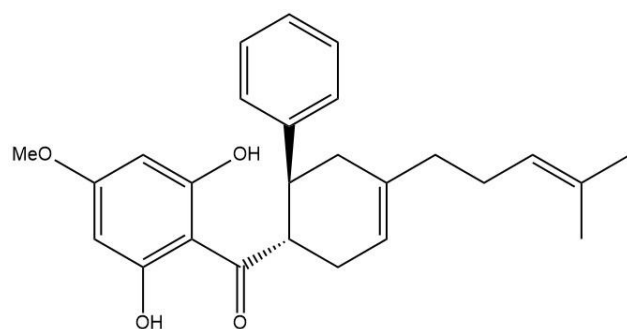
38.

(+)-krachaizin A



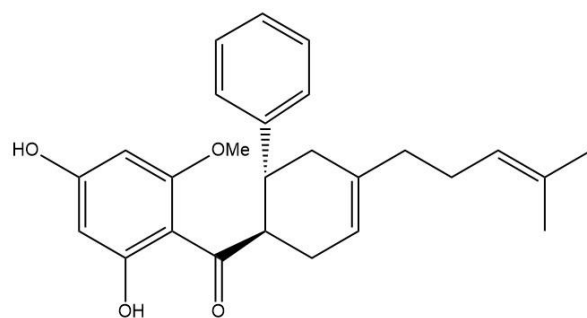
39.

(-)-krachaizin A



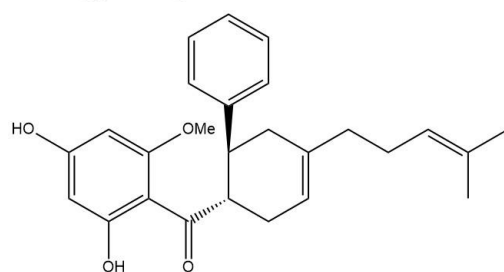
40.

(+) -krachaizin B



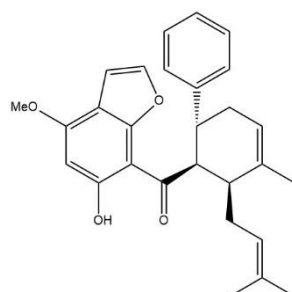
41.

(+) -krachaizin B



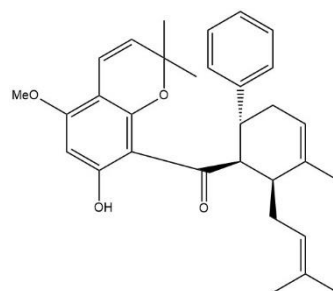
42.

Panduratin D



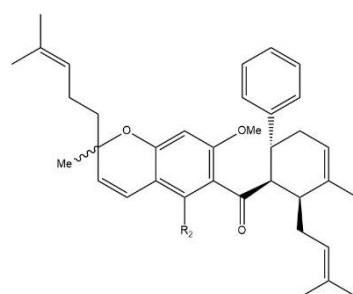
43.

Panduratin E

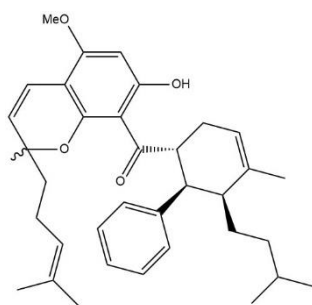


44.

Panduratin F

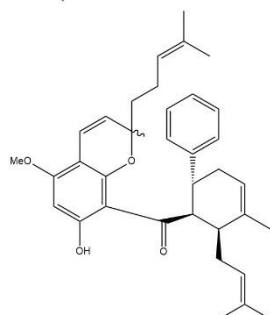


45.



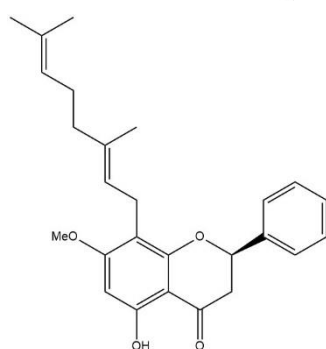
Panduratin G

46.



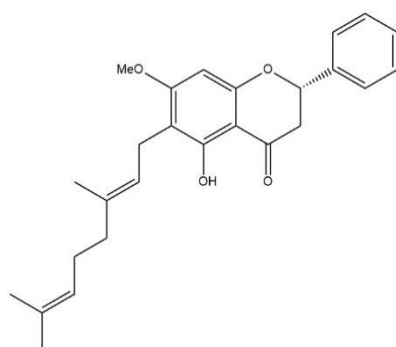
Panduratin B1
Panduratin B2

47.



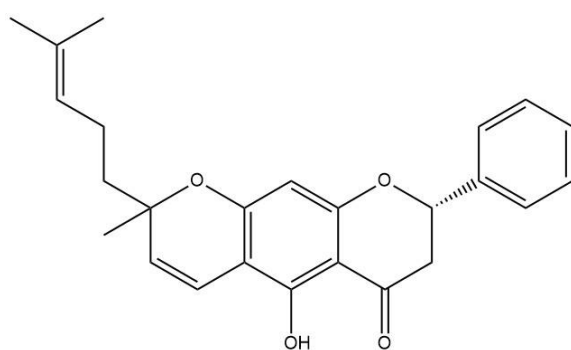
(2R)-8-geranylpinostrobin

48.



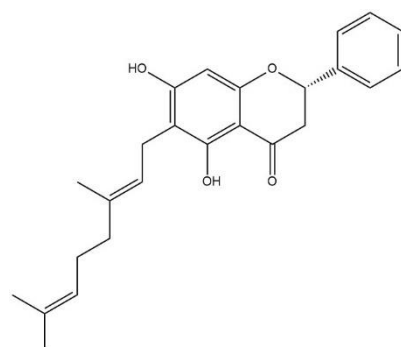
(2S)-6-geranylpinostrobin

49.



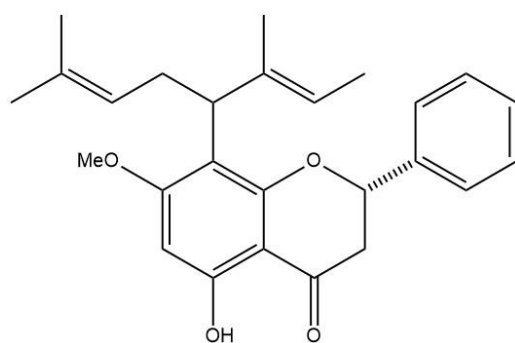
(2S)-7,8-dihydro-5-hydroxy-2-methyl-2-(4''-methyl-3''-pentenyl)-8-phenyl-2H,6H-benzo [1,2-b:5,4- b'] dipyrans-6-one

50.



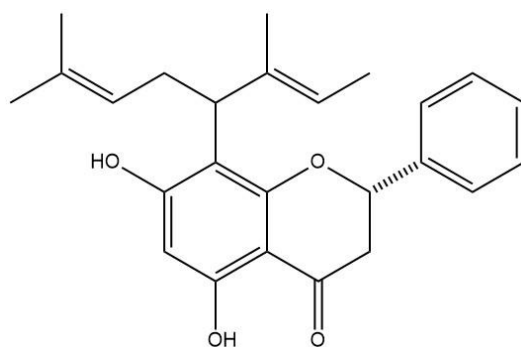
(-)-6-geranylpinocembrin

51.



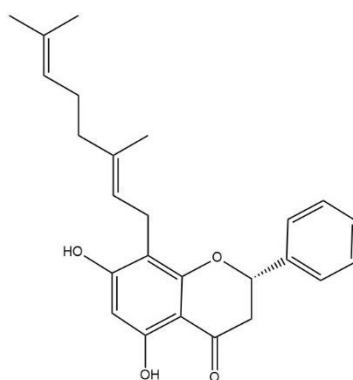
Rotundflavone Ia
Rotundaflavone IIb

52.



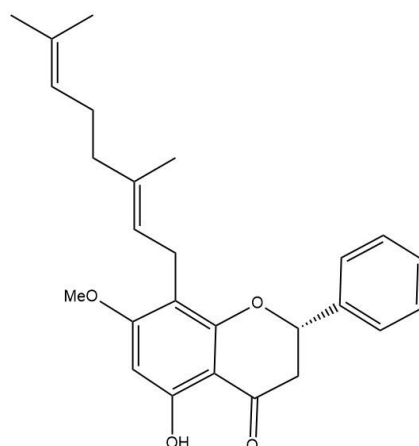
Rotundaflavone IIa
Rotundaflavone IIb

53.



5,7-dihydroxy-8-
geranylfavanone

54.



7-methoxy-5-hydroxy-8-geranylflavanone

B. Data Aktivitas

Sebelumnya definisi dari asam amino adalah unit dasar struktur suatu protein (Ino *et al.*, 2017). Tiap asam amino tersusun atas suatu atom karbon yang dapat mengikat atom hydrogen, gugus amino, dan gugus karboksilat. Salah satu rantai samping (gugus R) yang berbeda pada 20 asam amino dan struktur gugus R dapat ditentukan melalui identitas asam amino maupun sifat-sifat khasnya. Gugus R juga tergantung pada gugus fungsionalnya seperti aligatis, aromatis, asam, basa, hidrosiklik, sulfur atau amidik (Wahyudiati *et al.*, 2017). Jumlah asam amino biasanya lebih dari seratus yang saling berikatan melalui ikatan peptida dan membentuk ikatan polipeptida. Berdasarkan kebutuhan tubuh, terbagi menjadi dua golongan yaitu asam amino essensial dan asam amino non essensial. Asam amino essensial yaitu asam amino yang diperoleh melalui makanan karena tubuh tidak dapat memproduksi asam amino tersebut seperti arginin (ARG), histidin (HIS), isoleusin (Ile), leusin (LEU), lisin (LYS), metionin (MET), phenilalanin (PHE), treonin (THR), triptofan (TRP), dan valin (VAL), sedangkan asam amino non essensial kebalikannya dari essensial yaitu asam amino yang diperoleh dari dalam tubuh contohnya yaitu alanin (ALA), prolin (PRO), glisin (GLY), serin (SER), sistein (CYS), tirosin (TYR), asparagin (ASN), glutamin (GLU), asam aspartate (ASP), dan asam glutamate (GLU) (Ino *et al.*, 2017). Titik koordinat atau *grid box* yang diterapkan disesuaikan dengan hasil validasi pada table 4.3, karena titik koordinat tersebut merupakan tempat ligan alami berinteraksi dengan protein ER- α .

Tabel 4.3 hasil *docking* dan interaksi ligan uji dengan protein ER- α

Senyawa/ ligan	Rerank score	Tipe Ikatan	
		Ikatan hidrogen	Ikatan hidrofobik
(-)-isopanduratin A2	-142.113	PHE 404 LEU 346 ARG 394	GLU 353 MET 388 PHE 404 MET 343 LEU 346 LEU 525 ALA 350 LEU 354 LEU 346 LEU 428 LEU 349 LEU 387 LEU 391

			TRP 383
5-hydroxy-3,7-dimethoxyflavone	-140.535	LEU 387 LEU 346 ARG 394	THR 347 PHE 404 LEU 346 LEU 384 MET 388 MET 421 ILE 424 LEU 391 ALA 350 LEU 525
(+)-4-hydroxypanduratin A	-139.949	PHE 404 LEU 346 ARG 394 LEU 387	MET 388 PHE 404 MET 343 LEU 346 LEU 525 ALA 350 LEU 387 LEU 391 LEU 428 LEU 349 TRP 383
Rubranine	-139.918	LEU 346 PHE 404	MET 388 PHE 404 MET 343 LEU 525 ALA 350 LEU 391 LEU 346 LEU 387 TRP 383
Panduratin G	-137.929	LEU 346 ARG 394 MET 388	GLU 353 MET 388 PHE 404 MET 421 ILE 424 LEU 346 ALA 350 LEU 525 LEU 387 LEU 391 LEU 428 HIS 524

Penambatan molekul senyawa (ligan) ke reseptor (protein target) dilakukan dengan menggunakan perangkat lunak *Docking Wizard* yang dapat diakses melalui perangkat lunak *Molegro*. Perangkat lunak ini dapat melakukan proses *docking* dengan jumlah lebih dari satu sekaligus dan meminimalkan ukuran senyawa sehingga *docking* dapat dilakukan dengan cepat.

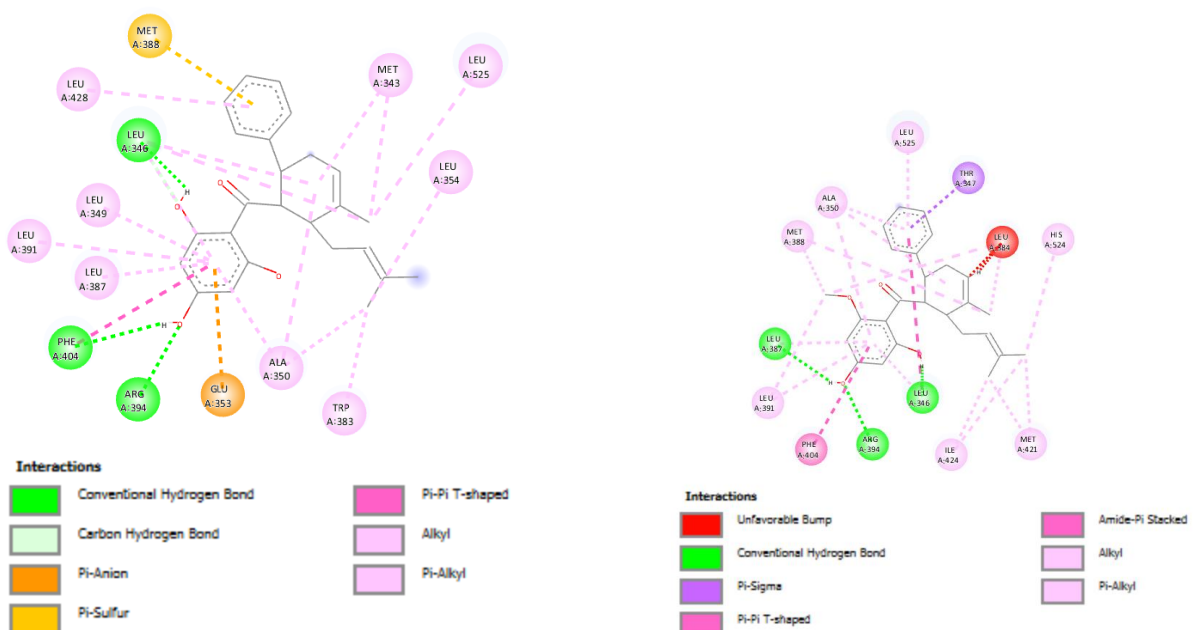
Penambatan molekul menggunakan perangkat lunak *Docking Wizard* akan menghasilkan skor karena adanya interaksi antara molekul senyawa dengan protein target. Selain proses *docking* menggunakan *Docking Wizard*, ligan ditambahkan terlebih dahulu kemudian diperlukan *Detect Cavities* untuk mendeteksi tempat ikatan protein sebagai potensi daerah pada sisi aktif yang berikatan dengan ligan. Penyaringan bentuk ligan yang paling stabil dikombinasikan dengan MM2 sehingga dapat menghasilkan konformasi ligan

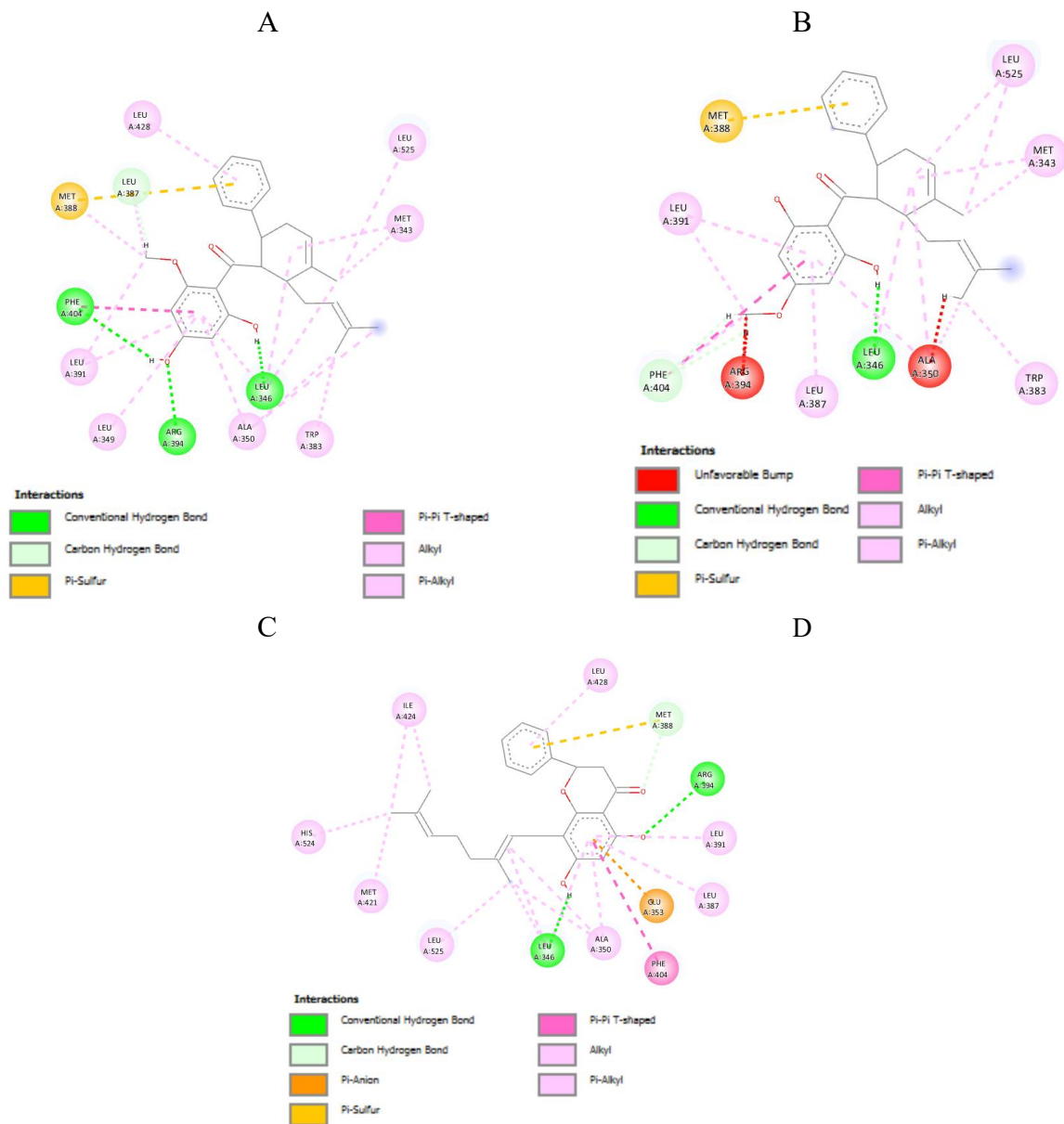
pose yang konsisten dari bentuk sisi aktif protein. Calon pose mempunyai energi minimal dalam sisi aktif yang digunakan metode berbasis grid untuk mengevaluasi interaksi energi protein-ligan dan disimpan dalam bentuk Mol. *Docking* dilakukan dengan standar pengaturan standar non ligan pada *Molegro Virtual Docker* dipilih *cavity* 1 (volume 171.008) untuk protein ER- α dengan grid sesuai dengan pada proses validasi (*re-docking*), parameter iterasi maksimal 1500 dan ukuran populasi maksimal 50 dalam *pose generation* energi 100.00 (Ayik Rosita Puspaningtyas, 2013).

Senyawa (-)-isopanduratin A2, 5-hydroxy-3,7-dimethoxyflavone, (+)-4-hydroxypanduratin A, Rubranine, Panduratin G merupakan 6 dari 54 senyawa flavonoid yang diperkirakan berpotensi sebagai obat antikanker payudara. Nilai *re-rank score* dan profil ikatan ligan-protein hasil penambatan ligan uji senyawa golongan flavonoid pada temu kunci dengan protein ER- α dapat dilihat pada table 4.3.

Berdasarkan data hasil *docking* pada tabel 4.3 antara ligan senyawa golongan flavonoid pada temu kunci dengan protein ER- α , diketahui bahwa senyawa golongan flavonoid pada temu kunci dapat berinteraksi dengan sisi aktif dari protein target. Nilai *re-rank score* pada (-)-isopanduratin A2 merupakan yang terkecil dibandingkan 4 senyawa lainnya yakni sebesar -142.113 kcal/mol. Hasil *re-rank score* 5 senyawa tersebut tergolong energi ikatan paling rendah jika dibandingkan dengan senyawa lain yang dapat diindikasikan bahwa kelima senyawa tersebut merupakan senyawa yang diduga mempunyai potensi sebagai kandidat obat apabila berikatan dengan protein target. Nilai RS (*Rerank score*) adalah nilai suatu energi ikatan yang diperlukan untuk membuat ikatan antara ligan dengan reseptornya. Dari nilai RS dapat diprediksi aktivitas suatu ligan/senyawa apabila nilai RS suatu ligan memiliki nilai yang paling rendah atau terendah maka akan semakin stabil sebaliknya jika nilai RS ligan uji lain memiliki nilai RS paling rendah maka memiliki aktivitas ligan semakin tinggi (Elsiana et al., 2023).

Visualisasi hasil *docking* interaksi ikatan struktur 3D dan 2D dilakukan dengan menggunakan *software Biovia Discovery Studio*. Berikut visualisasi hasil *docking* dari ligan dengan nilai RS terendah.





E

Gambar 4.4 Interaksi senyawa uji dengan protein ER- α

Interaksi senyawa (-)-isopanduratin A2 dengan asam amino (A), interaksi senyawa 5-hydroxy-3,7-dimethoxyflavone dengan asam amino (B), interaksi senyawa (+)-4-hydroxypanduratin A dengan asam amino (C), interaksi senyawa rubranine dengan asam amino (D), interaksi senyawa panduratin G dengan asam amino (E)

Visualisasi *docking* antara makromolekul ER- α dengan ligan (-)-isopanduratin A2 menunjukkan hasil bahwa hanya terdapat ikatan hydrogen bond pada residu asam amino PHE 404, LEU 346 dan ARG 394. Ikatan hydrogen pada residu asam amino PHE 404 yakni terdapat pada atom H pada gugus OH (donor) dengan asam amino pada atom O pada gugus H=O (*acceptor*). Ikatan hydrogen pada residu asam amino LEU 346 yakni terdapat pada atom H pada gugus OH (donor) dengan asam amino pada atom O pada gugus H=O (*acceptor*). Ikatan hydrogen pada residu asam amino ARG 394 yakni terdapat pada atom H pada gugus OH (donor) dengan asam amino pada atom O pada gugus H=O (*acceptor*). Hal tersebut menandakan adanya interaksi antara ligan (-)-isopanduratin A2 dengan sisi aktif makromolekul ER- α . Selain itu juga, terdapat ikatan hidrofobik yaitu pada residu

asam amino PHE 404, MET 343, LEU 346, LEU 525, ALA 350, LEU 354, LEU 428, LEU 349, LEU 387, LEU 391 dan TRP 383 yang menunjukkan bahwa terdapat aktifitas hidrofobik.

Visualisasi *docking* antara makromolekul ER- α dengan ligan 5-hydroxy-3,7-dimethoxyflavone menunjukkan hasil bahwa terdapat ikatan hidrofobik pada residu asam amino THR 347, PHE 404, LEU 346, LEU 384, MET 388, MET 421, ILE 424, LEU 391, ALA 350, LEU 387, LEU 525, dan HIS 524 yang menunjukkan bahwa terdapat aktifitas hidrofobik. Selain itu juga, terdapat ikatan hydrogen yaitu pada residu asam amino LEU 387, LEU 346, dan ARG 394. Ikatan hydrogen pada residu asam amino LEU 387 yakni terdapat pada atom H pada gugus OH (donor) dengan asam amino pada atom O pada gugus H=O (*acceptor*). Ikatan hydrogen pada residu asam amino LEU 346 yakni terdapat pada atom H pada gugus OH (donor) dengan asam amino pada atom O pada gugus H=O (*acceptor*). Ikatan hydrogen pada residu asam amino ARG 394 yakni terdapat pada atom H pada gugus OH (donor) dengan asam amino pada atom O pada gugus H=O (*acceptor*). Hal tersebut menandakan adanya interaksi antara ligan 5-hydroxy-3,7-dimethoxyflavone dengan sisi aktif makromolekul ER- α .

Visualisasi *docking* antara makromolekul ER- α dengan ligan (+)-4-hydroxypanduratin A menunjukkan hasil bahwa terdapat ikatan hidrofobik pada residu asam amino PHE 404, MET 343, LEU 346, LEU 525, ALA 350, LEU 387, MET 388, LEU 391, LEU 428, LEU 349, dan TRP 383 yang menunjukkan bahwa terdapat aktifitas hidrofobik. Selain itu, terdapat ikatan hydrogen yaitu pada residu asam amino PHE 404, LEU 346, dan ARG 394. Ikatan hydrogen pada residu asam amino PHE 404 yakni terdapat pada atom H pada gugus OH (donor) dengan asam amino pada atom O pada gugus H=O (*acceptor*). Ikatan hydrogen pada residu asam amino LEU 346 yakni terdapat pada atom H pada gugus OH (donor) dengan asam amino pada atom O pada gugus H=O (*acceptor*). Ikatan hydrogen pada residu asam amino ARG 394 yakni terdapat pada atom H pada gugus OH (donor) dengan asam amino pada atom O pada gugus H=O (*acceptor*). Hal tersebut menandakan adanya interaksi antara ligan (+)-4-hydroxypanduratin A dengan sisi aktif makromolekul ER- α .

Visualisasi *docking* antara makromolekul Main protease ER- α dengan ligan rubranine menunjukkan hasil bahwa terdapat ikatan hidrofobik pada residu asam amino PHE 404, MET 343, LEU 535, ALA 350, LEU 391, LEU 346, LEU 387, dan TRP 383 yang menunjukkan bahwa terdapat aktifitas hidrofobik. Selain itu juga, terdapat ikatan hydrogen yaitu pada residu asam amino LEU 346. Ikatan hydrogen pada residu asam amino LEU 346 yakni terdapat pada atom H pada gugus OH (donor) dengan asam amino pada atom O pada gugus H=O (*acceptor*). Hal tersebut menunjukkan adanya interaksi antara ligan rubranine dengan sisi aktif makromolekul ER- α .

Visualisasi *docking* antara makromolekul ER- α dengan ligan panduratin G menunjukkan hasil bahwa terdapat ikatan hidrofobik pada residu asam amino PHE 404, MET 421, ILE 424, LEU 346, ALA 350, LEU 525, LEU 387, LEU 391, LEU 428, dan HIS 524 yang menunjukkan bahwa terdapat aktifitas hidrofobik. Selain itu juga, terdapat ikatan hydrogen yaitu pada residu asam amino LEU 346 dan ARG 394. Ikatan hydrogen pada residu asam amino LEU 346 yakni terdapat pada atom H pada gugus OH (donor) dengan asam amino pada atom O pada gugus H=O (*acceptor*). Ikatan hydrogen pada residu

asam amino ARG 394 yakni terdapat pada atom H pada gugus OH (donor) dengan asam amino pada atom O pada gugus H=O (*acceptor*). Hal tersebut menandakan adanya interaksi antara ligan panduratin G dengan sisi aktif makromolekul ER- α .

Berdasarkan hasil visualisasi *docking* antara reseptor target ER- α dengan kelima senyawa menunjukkan berbagai ikatan yang terbentuk, diantaranya ikatan hydrogen dan ikatan hidrofobik. Ikatan hidrofobik dalam stabilitas protein merupakan kontributor utama. Ikatan hydrogen turut membantu dalam stabilitas protein, namun pada tingkat yang lebih rendah daripada ikatan hidrofobik (Hariono *et al.*, 2016). Selain itu juga, yang terpenting adalah tingkat keberhasilan interaksi antara senyawa dan situs aktif protein ER- α , yang ditandai dengan pembentukan energi dalam bentuk ikatan hydrogen. Ikatan hydrogen (H) sering diamati antara ligan dan reseptor. Pasangan pembawa proton (disebut dengan donor ikatan hydrogen) dalam sistem biologis (protein/reseptor) biasa adalah gugus NH₃ atau OH. Ikatan diperoleh dari kekuatan besar karena atom hydrogen mempunyai kelompok donor terikat pada atom yang sangat elektronegatif, sehingga kerapatan elektron atom hydrogen bergeser ke atom lainnya (Pace *et al.*, 2011).

Docking Senyawa Golongan Flavonoid Pada Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) terhadap Enzim Cyclooxygenase-2 (COX-2) sebagai Antiinflamasi Rheumatoid Arthritis

Ameliya Sari, Baedi Mulyanto

Email: asari8714@gmail.com

Rheumatoid arthritis merupakan penyakit autoimun progresif inflamasi kronik yang paling banyak menyebabkan kematian pada wanita 2-3 kali lebih banyak dibanding pria. Perlu dilakukan pengembangan terapi terutama yang memiliki target spesifik dan selektifitas tinggi terhadap peradangan rheumatoid arthritis dengan memanfaatkan bahan alam yang berkhasiat. Senyawa flavonoid yang ada pada daun sirsak (*Annona muricata* L.) mampu menghambat Cyclooxygenase-2 (COX-2) sehingga memiliki aktifitas sebagai antiinflamasi rheumatoid arthritis. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui senyawa flavonoid

dari daun sirsak (*Annona muricata* L.) yang memiliki aktivitas sebagai antiinflamasi rheumatoid arthritis dan mengetahui aktivitas antiinflamasi rheumatoid arthritis dari daun sirsak (*Annona muricata* L.) melalui *molecular docking*. penelitian ini merupakan jenis penelitian kualitatif eksploratif dengan mengidentifikasi kompleks ligan-reseptor dan efek dari penyatuan suatu ligan yang berasal dari senyawa tanaman dengan reseptor yang merupakan enzim target dari inflamasi rheumatoid arthritis menggunakan metode *molecular docking* secara *in silico*. Ada beberapa tahap dalam *molecular docking* diantaranya pemodelan dan optimasi struktur senyawa, preparasi enzim, validasi docking, proses *docking* dan visualisasi hasil. Hasil penelitian menunjukkan bahwa senyawa flavonoid dari daun sirsak catecin dengan energi ikatan (-6) dan quercetin-3beta-d-glucoside memperoleh energi ikatan (-9,6) yang berpotensi sebagai antiinflamasi rheumatoid arthritis dan berbagai ikatan berupa ikatan hidrofobik, elektrostatik dan hidrogen. Enzim Cyclooxygenase-2 (COX-2) lebih selektif dibanding dengan enzim Cyclooxygenase-1 (COX-1) dan senyawa paling berpotensi sebagai kandidat obat baru rheumatoid arthritis dengan menghambat COX-2 adalah quercetin-3beta-d-glucoside.

A. Sirsak (*Annona muricata* L)



Gambar 2.2 Sirsak (*Annona muricata* L) [1].

Sistematika dan klasifikasi tanaman sirsak adalah sebagai berikut [1].

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Spermatophyta
Sub divisi	: Angiospermae
Kelas	: Dicotyledonae
Ordo	: Polycarpiceae
Famili	: Annonaceae
Genus	: <i>Annona</i>
Spesies	: <i>Annona muricata</i> L.

Annona muricata (Inggris/Belanda), sirsak (Indonesia), mulwa londa, surikaya welonda, srikaya welandi, nangka sabrang (Jawa), nangka walanda, sirsak (Sunda), srikaya jawa (Bali), nangka buris (Madura), deureuyan Belanda (Aceh), durian batawi (Minangkabau), langelo, walanda (Gorontalo), jambu londa (Lampung), serikaja (Bugis), naka walanda (Ternate) [2].

Morfologi dan Karakteristik Tanaman Sirsak

Tanaman sirsak berasal dari Amerika selatan yaitu meksiko, tumbuh disembarang tempat, pada tempat terbuka dan mengandung air yang cukup banyak. Memiliki tinggi pohon mencapai 5-8 m, batang kayu bercabang dan berwarna coklat, bunganya berwarna kuning kehijauan berupa bunga tunggal di batang kayu. Buah sirsak berwarna hijau berukuran sedang hingga besar dapat berbentuk hati ataupun oval tidak beraturan. Daging buah berwarna putih dapat dikonsumsi secara langsung terdiri atas segmen serat berair dan memiliki biji keras berwarna hitam [1].

Daun sirsak merupakan daun tidak lengkap karena terdiri dari helaian daun dan tangkai daun, daun sirsak termasuk golongan daun tunggal Daun sirsak berwarna hijau muda hingga hijau tua memiliki panjang 6-18 cm, lebar 3-7 cm, permukaan daun licin, berbentuk jorong atau ovalis, ujungnya lancip pendek, daun bagian atas mengkilap hijau dan gundul pucat kusam dibagian bawah daun, berbentuk lateral saraf. Daun sirsak memiliki bau tajam menyengat dengan tangkai daun pendek sekitar 3-10 mm, dan tepi daun rata [3].

Kandungan Kimia dan Senyawa Flavonoid Daun Sirsak

Sirsak (*Annona muricata* (L.)) adalah tumbuhan tropis dari keluarga Annonaceae yang memiliki banyak senyawa fenolik, dari penelitian yang telah dilakukan daun sirsak mengandung senyawa minyak esensial secara empiris bermanfaat untuk nyeri akibat peradangan, demam, pernapasan, infeksi bakteri, hipertensi, penyakit kulit, diabetes dan kanker. Dari beberapa review dan penelitian secara in vivo ditemukan 200 lebih senyawa yang ada pada tumbuhan sirsak termasuk daun sirsak yang memiliki aktifitas sebagai antiinflamasi yaitu senyawa flavonoid [4]

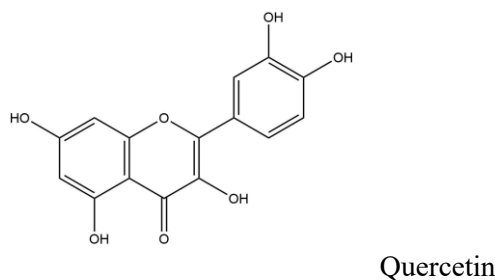
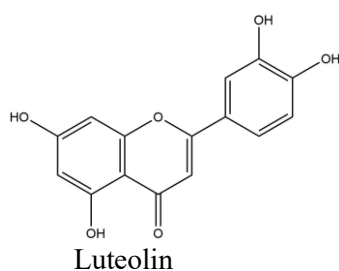
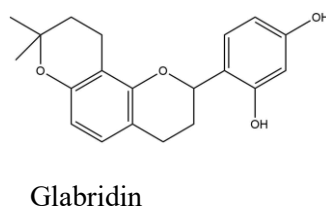
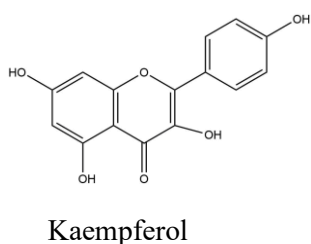
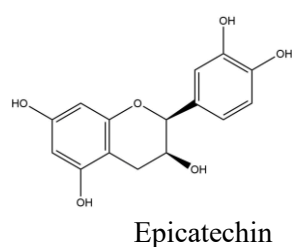
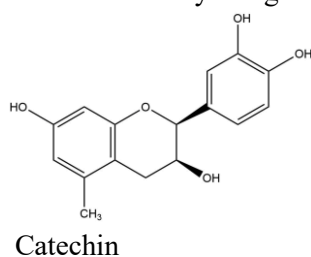
Daun sirsak selain sebagai antiinflamasi juga dapat berfungsi sebagai antioksidan primer dan sekunder. Sebagai antioksidan primer dengan memberikan ion hidrogen sehingga ion radikal bebas menjadi stabil, sedangkan untuk antioksidan sekunder yaitu dengan meningkatkan sintesis enzim antioksidan endogen superoxide dismutase sehingga dalam keadaan ion yang stabil menyebabkan penurunan keadaan stress oksidatif pada jaringan [5]. Daun sirsak digunakan sebagai obat tradisional diberbagai negara karena terdapat sejumlah penelitian telah membuktikan bahwa tanaman sirsak memiliki efek antikonfalsan, antiarthritis, antikanker, antiparasit, antimalaria, antidiabetes [6]. Flavonoid merupakan senyawa polifenol terbesar yang ada pada tumbuhan. Quersetin merupakan senyawa kelompok flavonol terbesar yang ada pada daun sirsak, sekitar 60-75% kandungan quersetin dan glikosidanya dalam flavonoid. Dari studi in vitro quersetin telah menunjukkan aktivitas antiinflamasi yang signifikan dengan menghambat sintesis dan pelepasan histamin dan mediator alergis inflamator lainnya [7].

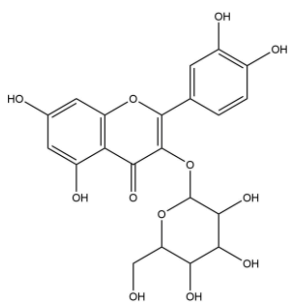
Pada uji fitokimia diketahui kandungan senyawa ekstrak daun sirsak dengan metode Kromatografi Lapis Tipis (KLT) dengan ekstrak etanol 96%. Daun sirsak memiliki kandungan senyawa flavonoid, alkaloid, terpenoid, tanin dan saponin, ekstrak n-heksan pada ekstrak etil asetat daun sirsak tidak memiliki senyawa golongan alkaloid, flavonoid, terpenoid dan saponin, pada uji ekstrak etil asetat daun sirsak tidak memiliki senyawa terpenoid, ekstrak air dan ekstrak air (infusa) daun sirsak tidak memiliki kandungan senyawa alkaloid.

Tabel 2.1 kandungan senyawa ekstrak etanol daun sirsak [4]

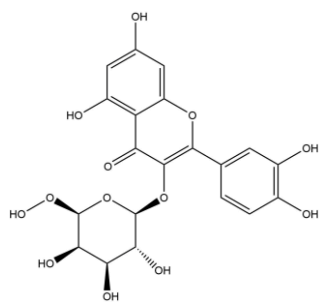
No.	Kandungan Senyawa	Ekstrak n-heksan	Ekstrak Etil asetat	Ekstrak Etanol 96%	Ekstrak Air
1.	Alkaloid	-	√	√	-
2.	Flavonoid	-	√	√	√
3.	Terpenoid	-	-	√	√
4.	Tanin	-	√	√	√
5.	Saponin	-	√	√	√

Senyawa flavonoid pada daun sirsak cukup tinggi, flavonoid merupakan senyawa yang dilaporkan dapat mempengaruhi proses inflamasi dan mempunyai efek sebagai antiinflamasi dengan potensi flavonoid yang dapat menghambat enzim COX-2 sehingga memperlambat pembentukan prostaglandin [8]. Flavonoid adalah senyawa yang digunakan sebagai komponen aktif fisiologis utama dalam mengobati penyakit pada manusia, salah satunya flavonol seperti senyawa quercetin, myricetin dan kaempferol yang telah dilaporkan memiliki berbagai fungsi biologis untuk obat seperti antiinflamasi, antioksidan, antitrombotik, antiaterosklerotik dan efek antiaterogenik [9]. Pada Gambar 2.3 menunjukkan struktur senyawa golongan flavonoid pada daun sirsak.

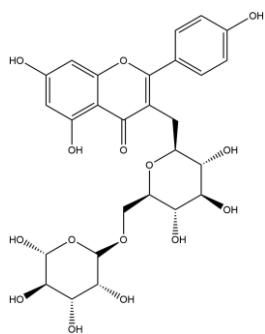




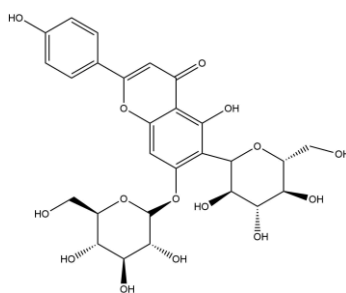
Isoquercitrin



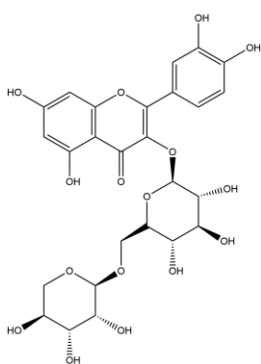
Cacticin



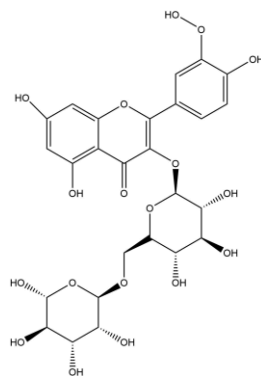
Nicotiflorin



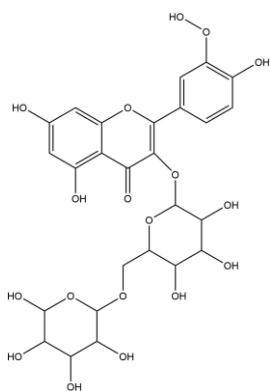
Saponarin



Rutin

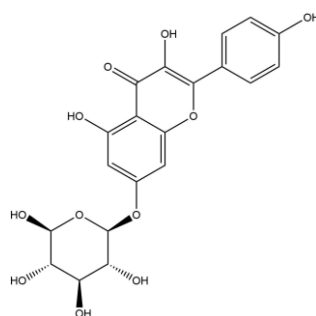


Narcissin

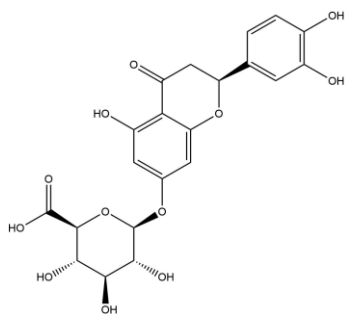


glucoside

Isorhamnetin-3-robinobioside



kaempferol-7-o-



quercetin-3beta-d-glucosid

Gambar 2.3 struktur senyawa flavonoid dau sirsak (*Annona muricata*)
Sumber: Gambar diperoleh dari laporan penelitian [10] dan [11].

Manfaat Daun Sirsak

Daun sirsak dimanfaatkan sebagai salah satu sumber bahan obat. Daun sirsak berkhasiat untuk antioksidan, antipiretik, antibakteri, antibiotik, dan antidiabetes. Daun sirsak memiliki aktivitas sebagai antiinflamasi rematik [2].

B. Hasil Docking

Studi *docking* (penambatan) berarti studi yang mempelajari bagaimana dua atau lebih struktur molekul berikatan secara tiga dimensi. *Molecular docking* umumnya digunakan untuk memprediksi struktur kompleks intermolekuler yang terbentuk antara satu molekul (ligan) disekitar molekul lainnya (protein) sehingga terjadinya interaksi antar kedua molekul [12]. *Software* yang digunakan pada penelitian ini yaitu *pyrx* berbasis *Autodock Vina*. *Software* ini dapat melakukan penambatan molekul dalam jumlah lebih dari satu dan meminimalisir ukuran senyawa agar proses *docking* dapat berjalan dengan cepat [13]. Penambatan molekul melalui *Autodock Vina* akan memperoleh hasil penambatan berupa score dari interaksi antar molekul dengan enzim/protein target.

Penambatan molekul ligan pada enzim target dilakukan menggunakan *software Autodock Vina* melalui *software Pyrx* dengan mengamati parameter RMSD, energi ikatan dan profil ikatan ligan dengan residu asam amino. Titik koordinat (*grid box*) disesuaikan dengan hasil validasi sebab koordinat tersebut merupakan tempat ligan alami berinteraksi dengan enzim COX-1 maupun enzim COX-2. Pada proses docking menggunakan *software Autodock Vina*, ligan ditambahkan kemudian dilakukan penambahan makromolekul untuk penentuan *active site* atau *grid box* dari enzim. Selanjutnya di-*forward* untuk mengetahui *scoring* energi ikatan antara ligan dan enzim target. Jika nilai energi ikatan atau *affinity* mode 1 dari senyawa uji semakin rendah maka layak untuk dilanjutkan ketahap visualisasi hasil *docking* [14]. Berikut ini hasil penambatan senyawa golongan flavonoid dengan enzim COX-1 dan COX-2.

Enzim Cyclooxygenase-1 (COX-1)

Senyawa golongan flavonoid yang telah di-*docking* dengan enzim COX-1 ditemukan senyawa yang berpotensi sebagai antiinflamasi rheumatoid arthritis yaitu senyawa catechin. Hasil yang diperoleh dari penambatan (*docking*) ligan uji dengan enzim COX-1 yakni berupa energi ikatan, RMSD, dan profil ikatan ligan-protein. Hasil penambatan ligan uji senyawa golongan flavonoid daun sirsak dengan enzim COX-1 dapat dilihat pada tabel berikut:

Tabel 4.6 Interaksi ligan uji dengan Enzim COX-1

Enzim	Ligan	Energi ikatan	RMSD/ lb	RMSD/ ub	Ikatan hidrogen	Ikatan lain
-------	-------	---------------	-------------	-------------	-----------------	-------------

COX-1 (6Y3C)	Catechin	-6	0,0	0,0	GLY 471, ARG 83	LEU 123, GLU 524, ARG 120, PRO 86
-----------------	----------	----	-----	-----	--------------------	--

Berdasarkan data hasil *docking* pada tabel 4.6 antara ligan senyawa flavonoid daun sirsak dengan enzim target antiinflamasi rheumatoid arthritis COX-1, diketahui senyawa flavonoid daun sirsak dapat berinteraksi dengan sisi aktif dari enzim target COX-1. Diperoleh hasil penambatan dengan COX-1 nilai konformasi energi ikatan mencapai -6. Senyawa catechin merupakan hasil energi ikatan paling rendah dibanding dengan senyawa lain yang mengindikasikan bahwa senyawa tersebut memiliki potensi sebagai kandidat obat jika berikatan dengan enzim target. Energi ikatan menunjukkan besarnya afinitas antara ligan uji dengan reseptor target. Semakin besar nilai energi ikatan maka afinitas antara reseptor dengan ligan semakin rendah dan sebaliknya apabila semakin kecil nilai energi ikatan maka afinitas antara reseptor dengan ligan semakin tinggi (Muttaqin, 2019).

Enzim Cyclooxygenase-2 (COX-2)

Senyawa golongan flavonoid yang telah di-*docking* dengan enzim COX-2 ditemukan senyawa yang berpotensi sebagai antiinflamasi rheumatoid arthritis yaitu senyawa quercetin-3beta-d-glucoside. Hasil yang diperoleh dari penambatan (*docking*) ligan uji dengan enzim COX-2 yakni berupa energi ikatan, RMSD, dan profil ikatan ligan-protein. Hasil penambatan ligan uji senyawa golongan flavonoid daun sirsak dengan enzim COX-2 dapat dilihat pada tabel berikut:

Tabel 4.7 Interaksi ligan uji dengan enzim COX-2

Enzim	Ligan	Energi ikatan	RMSD/ lb	RMSD/ ub	Ikatan hidrogen	Ikatan lainnya
COX-2 (5F19)	quercetin-3beta-d-glucoside	-9,6	0,0	0,0	ASN 382, TRP 387, TYR 385, ALA 199	ALA 450, VAL 447, HIS 386, HIS 388

Berdasarkan data hasil *docking* pada tabel 4.7 antara ligan senyawa flavonoid daun sirsak dengan enzim target antiinflamasi rheumatoid arthritis COX-2, diketahui senyawa flavonoid daun sirsak dapat berinteraksi dengan sisi aktif dari enzim target COX-2. Diperoleh hasil penambatan dengan COX-2 nilai konformasi energi ikatan mencapai -9,6. *Affinity* (energi ikatan) ialah ukuran kemampuan obat untuk berikatan dengan reseptor. Nilai energi ikatan semakin rendah menunjukkan ikatan antara ligan dan protein yang dihasilkan semakin stabil [16].

Secara termodinamika dalam interaksi intermolekuler dan pembentukan kompleks senyawa ligan-protein ditentukan oleh perubahan energi bebas, pengikatan ligan-protein terjadi jika bernilai negatif dan energi bebas ikatan sebanding dengan stabilitas interaksi ligan-protein maka keseluruhan reaksi berlangsung secara spontan [17]. Interaksi yang akan dianalisis antara ligan-protein yakni ikatan hidrogen dan kontak residu asam amino antara ligan-enzim, Oleh sebab itu ligan-enzim terjadi energi ikatan energi bebas mengindikasikan kestabilan kompleks ligan-enzim yang termasuk karakteristik penting dalam kemanjuran suatu obat [18].

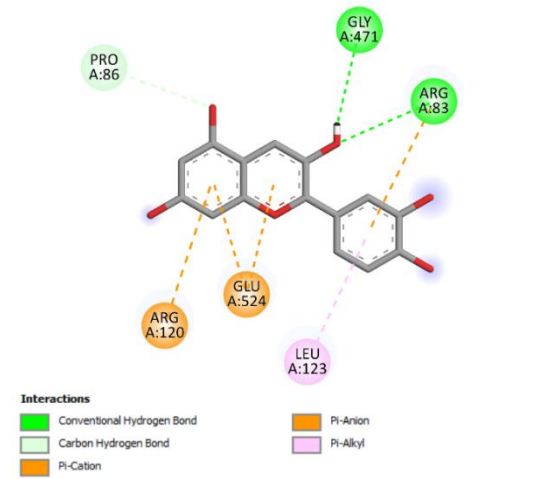
Penilaian selektifitas enzim dilihat dari energi ikatan yang terbentuk antara protein dengan senyawa uji. Senyawa yang memiliki energi ikatan lebih rendah terhadap enzim COX-1 dibanding terhadap enzim COX-2. Dari hasil yang telah diperoleh dapat dikatakan bahwa enzim COX-2 lebih selektif dibandingkan dengan enzim COX-1, karena senyawa uji yang ditambatkan (*docking*) memiliki energi ikatan lebih rendah terhadap enzim COX-2 daripada enzim COX-1. Hal ini didukung dengan penelitiannya [19] menyebutkan bahwa hasil *docking* dari senyawa antiinflamasi xanthorrhizol dapat berikatan dengan sisi aktif enzim COX-1 dan COX-2, namun enzim COX-2 lebih selektif dengan nilai energi ikatan *docking* yang lebih kecil/rendah dibanding interaksinya dengan enzim COX-1.

Visualisasi Hasil

Visualisasi hasil *docking* interaksi ikatan struktur 2D dan 3D menggunakan *software Biiovia Discovery Studio*.

Enzim Cyclooxygenase-1 (COX-1)

Berikut ini hasil visualisasi hasil docking dari senyawa ligan uji dengan nilai energi ikatan terendah yaitu senyawa catechin. Interaksi senyawa catechin dengan enzim COX-1 dapat dilihat pada gambar 4.10 sebagai berikut:



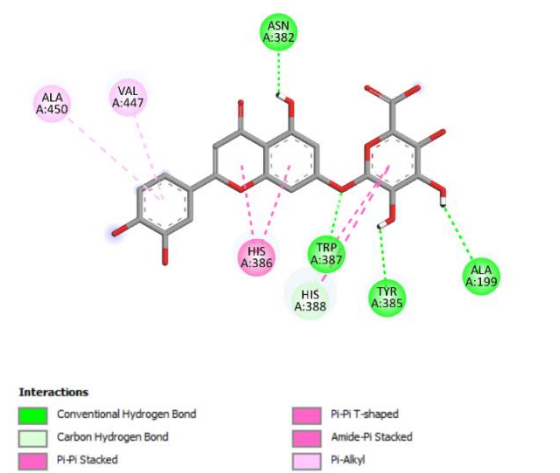
Gambar 4.10 Interaksi senyawa uji catechin dengan enzim COX-1

Hasil visualisasi *docking* antara makromolekul cyclooxygenase-1 (COX-1) dengan senyawa catechin menunjukkan berbagai macam ikatan energi yang terbentuk yaitu ikatan hidrofobik diantaranya pada residu asam amino Arginin (ARG 120), Prolin (PRO 86), Arginin (ARG 83), Leusin (LEU 123), ikatan hidrofobik merupakan kontributor utama dalam stabilitas protein yang memiliki sifat tidak larut dalam air dan merupakan ikatan yang penting dalam proses penyatuan daerah molekul ligan dan reseptor target non polar [20]. Terbentuk pula ikatan elektrostatis pada residu asam amino Glutamin (GLU 524) yang menandakan adanya interaksi elektrostatis. Adanya ikatan hidrofobik dan interaksi elektrostatis dapat memberikan kontribusi pada konformasi ligan enzim selain ikatan hidrogen dan nilai energi ikatannya [21].

Selain ikatan hidrofobik dan interaksi elektrostatis juga terdapat ikatan hidrogen bond pada residu asam amino Glisin (GLY 471) yakni pada atom H pada gugus OH (donor) dengan asam amino pada atom O pada gugus C=O (acceptor). Hal tersebut menandakan adanya interaksi antara ligan catechin dengan sisi aktif makromolekul Cyclooxygenase-1 (COX-1). Penelitian ini didukung penelitian hasil uji *in silico* yang dilakukan oleh (Romadhana *et al.*, 2023) menyebutkan bahwa senyawa golongan flavonoid catechin menjadi senyawa kandidat obat kedua yang mempunyai nilai energi ikatan terendah dengan reseptor interleukin-6 (IL-6) sebagai antiinflamasi, reseptor IL-6 merupakan sitokin kunci yang terlibat dalam rheumatoid arthritis.

Enzim Cyclooxygenase-2 (COX-2)

Hasil visualisasi hasil docking dari senyawa ligan uji dengan nilai energi ikatan terendah yaitu senyawa quercetin-3beta-d-glucoside. Interaksi senyawa quercetin-3beta-d-glucoside dengan enzim COX-2 dapat dilihat pada gambar 4.11 sebagai berikut.



Gambar 4.11 Interaksi senyawa uji quercetin-3beta-d-glucoside dengan enzim COX-2

Visualisasi *docking* antara makromolekul cyclooxygenase-2 (COX-2) dengan senyawa quercetin-3beta-d-glucoside menunjukkan berbagai ikatan energi yang terbentuk, diantaranya ikatan hidrofobik seperti yang terlihat pada gambar 4.11 pada residu asam amino Alanin (ALA 450), Histidin (HIS 386), Valin (VAL 447), Histidin (HIS 388), Triptofan (TRP 387), Tyrosin (TYR 385), Alanin (ALA 199). Ikatan hidrogen pada residu asam amino ASN 382, yakni pada atom O gugus OH (donor) dengan asam amino dengan atom H pada gugus NH₂ (acceptor). Hal tersebut menandakan adanya interaksi antara ligan quercetin-3beta-d-glucoside dengan sisi aktif makromolekul Cyclooxygenase-2 (COX-2). Penelitian terdahulu yang dilakukan oleh [23] tentang potensi senyawa aktif daun serai (*Chymbopogon citratus*) sebagai obat herbal antiinflamasi dengan mekanisme aktivasi pada enzim COX-1 dan penghambatan COX-2 melalui studi *in silico* yang menyatakan bahwa, senyawa quercetin merupakan senyawa flavonol terbesar menjadi senyawa aktif terbaik ketiga yang mempunyai efek antiinflamasi dengan cara berikatan terhadap enzim target COX-2 dan menghambat aktivitasnya sehingga menghambat pengeluaran prostaglandin.

Berdasarkan hasil visualisasi hasil docking antara senyawa catechin dengan enzim COX-1 dan senyawa quercetin-3beta-d-glucoside dengan enzim COX-2 menunjukkan berbagai ikatan yang terbentuk, yang paling mendominasi yaitu interaksi hidrofobik. Interaksi elektrostatik hanya terlihat pada interaksi senyawa catechin dengan enzim COX-1 yakni jenis pi-anion yang diduga memberikan kontribusi baik pada energi ikatan yang terbentuk. Senyawa quercetin-3beta-d-glucoside dengan enzim COX-2 terdapat ikatan hidrogen dan hidrofobik menyebabkan perubahan aktifitas biologis dengan memberikan efek farmakologi terapi tertentu atau bisa disebut bahwa senyawa akan bereaksi sebagai obat jika berikatan dengan reseptor atau enzim [24]. Ikatan hidrogen penting dalam sifat khas dan menentukan struktur molekul, semakain banyak interaksi ikatan hidrogen yang dihasilkan maka semakin kuat afinitas obat terhadap reseptor target [25].

Ikatan hidrogen sangat penting untuk diamati antara ligan dan reseptor dan dari visualisasi hasil senyawa telah terjadi interaksi antara senyawa dengan sisi aktif dari enzim

COX-1 maupun COX-2 yang ditandai dengan terbentuknya energi berupa ikatan hidrogen bond. Ikatan tersebut mencapai energi yang besar sebab atom hidrogen (H) dari kelompok donor terikat pada tom yang sangat elektronegatif [26]. Hasil penambatan kedua senyawa flavonoid daun sirsak (*Annona muricata* L.) yang telah divisualisasikan berfungsi sebagai inhibitor yang dapat menghambat atau menghentikan laju reaksi kimia enzimatik yang diekspresikan pada area peradangan akibat pembentukan prostaglandin. Mekanisme flavonoid dalam bentuk inhibitor yang bereaksi dengan enzim Cyclooxygenase-2 (COX-2) akan membentuk efek terapi yang serupa dengan efek penggunaan antiinflamasi nonsteroid celecoxib. COX-2 inhibitor selektif (penghambat COX-2) akan berperan menghambat sintesis prostaglandin yang terinduksi pada area peradangan membran synovial tanpa mempengaruhi aksi isoenzim COX-1 yang aktif secara konstitutif pada saluran cerna, trombosit, dan ginjal [27].

Potensi Senyawa Flavonoid Daun Sembung (*Blumea balsamifera* (L.)) terhadap Enzim Siklooksigenase-2 (Cox-2) sebagai Antiinflamasi *Gout Arthritis*.
M.Fardan Rizquloh, Ubun Fadly Serahli, Syaiful Prayogi

Gout Arthritis merupakan salah satu jenis penyakit arthritis yang memiliki angka kejadian yang cukup tinggi terlihat dari data diagnosis tenaga kesehatan. Penggunaan obat-obatan antiinflamasi non steroidal (AINS) dalam jangka waktu yang panjang dapat menyebabkan efek samping yang merugikan, perlu dilakukan pengembangan terapi yang memiliki target spesifik dan aman terhadap antiinflamasi *gout arthritis* dengan memanfaatkan bahan alam. Senyawa flavonoid pada daun sembung (*Blumea balsamifera* (L.)) mampu menghambat enzim COX-2 sehingga memiliki aktivitas sebagai antiinflamasi *gout arthritis*. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui senyawa flavonoid sebagai antiinflamasi *gout arthritis* dan menganalisis aktivitas antiinflamasi *gout arthritis* dari daun sembung (*Blumea balsamifera* (L.)) melalui *molecular docking*. Penelitian ini merupakan penelitian kualitatif eksploratif dengan mengidentifikasi kompleksasi dan efek dari penggabungan ligan yang berasal dari senyawa bahan alam dengan protein target dari penyakit *gout arthritis* menggunakan metode *molecular docking* secara *in silico*. Ada beberapa tahap dalam *molecular docking* diantaranya pemodelan dan optimasi senyawa, preparasi enzim, validasi *docking*, proses *docking*, visualisasi dan prediksi ADMET. Hasil penelitian menunjukkan bahwa senyawa quercetin dan tamarixetin memiliki energi ikatan berturut-turut sebesar -83,385 kkal/mol dan -81,919 kkal/mol yang berpotensi sebagai antiinflamasi *gout arthritis* dibandingkan dengan senyawa pembanding (ibuprofen dan rofecoxib) dan berbagai ikatan yang terbentuk berupa ikatan hidrogen dan hidrofobik. Enzim COX-2 lebih selektif dibandingkan enzim COX-1. Hasil prediksi ADMET menunjukkan bahwa terdapat 3 senyawa yang termasuk aturan *lipinski rule of five* diantaranya: quercetin, tamarixetin dan rhamnetin.

A. Daun Sembung (*Blumea balsamifera* L.)



Gambar 2.3 Tanaman Sembung
Sumber: (Widhiantara & Jawi, 2021)

1. **Klasifikasi Ilmiah Tanaman Sembung (*Blumea balsamifera* L.)**

Sistematika dan klasifikasi adalah sebagai berikut (Rahardjo, 2016).

Kingdom	: Plantae
Subkingdom	: Embryophyta
Divisi	: Spermatophyta
Kelas	: Dicotyledonae

Ordo	: Asterales
Famili	: Asteraceae (Compositae)
Genus	: <i>Blumea</i>
Spesies	: <i>Blumea balsamifera</i> (L.)

Nama spesies tanaman sembung adalah *Blumea balsamifera* Linn., merupakan tumbuhan dari kelas *Dicotyledonae*, famili *Asteraceace* dan genus *Blumea*. Istilah tanaman sembung sendiri mempunyai penyebutan nama yang berbeda di berbagai daerah khususnya indonesia, misalnya dikenal dengan sembung gantung, sembung kuwuk, sembung mingsa, sembung langu di Jawa, sembung utan di Sunda, kamadhin di Madura, sembung di Bali dan capo di Sumatera (Narsamsu & Firmansyah, 2017).

2. Morfologi dan Karakteristik Tanaman Sembung (*Blumea balsamifera* (L.))

Tanaman Sembung (*Blumea balsamifera* (L.)) merupakan tanaman yang cenderung tumbuh hijau dan berbunga di pinggir jalan dan tanah lapang. Tanaman sembung memiliki tinggi mencapai 4 meter dengan batang yang tegak, berbulu halus dan berwarna hijau kekotoran. Daunnya berbentuk lonjong dengan pangkal dan ujung meruncing, tepi bergerigi dan memiliki bulu yang halus (Narsamsu & Firmansyah, 2017). Daun tanaman sembung bewarna hijau dengan panjang sekitar 10 – 30 cm. Tanaman sembung biasanya tumbuh diwilayah yang beriklim tropis salah satunya adalah Indonesia (Dwi Ocktaviani *et al.*, 2023). Tanaman sembung juga memiliki bunga kelompok berbentuk malai tumbuh diketiak daun dan ujung batang serta buahnya berbentuk silindris, berambut dan bewarna putih kecoklatan (Narsamsu & Firmansyah, 2017).

3. Kandungan kimia dan Senyawa Daun Sembung

Blumea balsamifera merupakan tanaman liar yang hidup ditanah lapang, biasanya tanaman ini digunakan sebagai obat tradisional untuk mengobati peradangan, batuk, bronkitis, dan asma (Bagus *et al.*, 2019). Tanaman sembung mengandung berbagai senyawa penyusun. Studi *in vivo* melaporkan bahwa lebih dari 100 kandungan fitokimia pada tanaman sembung bersifat volatil dan non volatil. Senyawa penyusun volatil terdiri dari terpenoid, asam lemak, fenol, alkohol, aldehid, eter, keton, piridin, furan dan alkana. Sedangkan senyawa penyusun non-volatil terdiri dari flavonoid, flavanon dan kalkon (Widhiantara & Jawi, 2021). Beberapa penelitian lain juga menemukan bahwa tumbuhan sembung mengandung zat aktif seperti flavanol, tanin, damar, ksantoksilin dan minyak atsiri yang terdiri atas borneol, sineol, landerol, dan kamper.

Senyawa metabolit sekunder yang berfungsi sebagai bahan aktif dalam biofarmaka, juga ditemukan dalam daun sembung. Flavonoid, alkaloid, tanin, terpenoid, dan saponin merupakan metabolit sekunder yang ditemukan didalam daun sembung. Senyawa flavonoid telah terbukti mampu menghambat proliferasi sel-sel kanker pada manusia. Selain itu, Senyawa flavonoid dan polifenolat memiliki sifat antioksidan, antidiabetik, antikanker, antiseptik, dan antiinflamasi (Maslahat *et al.*, 2014). Flavonoid merupakan salah satu senyawa yang tergolong kelompok polifenol yang diklasifikasikan berdasarkan struktur biosintesisnya. Struktur kimia pada senyawa

flavonoid dirumuskan dengan C6-C3-C6. Flavonoid mempunyai kerangka struktur yang terbentuk dari satu cincin aromatik A, satu cincin aromatik B, dan cincin tengah membentuk heterosiklik yang mengandung oksigen dengan bentuk teroksidasi, yang digunakan sebagai dasar untuk mengelompokkan flavonoid kedalam sub-sub kelompoknya (Amalia & Alfaridz, 2018). Flavonoid juga memiliki aktivitas antiinflamasi dikarenakan flavonoid berperan dalam menghambat produksi prostaglandin, dengan menghambat enzim *siklooksigenase* (COX) atau *lipooksigenase* (LOX) serta menghambat akumulasi leukosit sehingga menjadi antiinflamasi (Saputri *et al.*, 2020).

Quercetin merupakan jenis senyawa flavonoid yang tergolong dalam kelompok flavonol terbesar pada daun sembung, quercetin menunjukkan aktivitas antiinflamasi menghambat sintesis dan pelepasan histamin dan mediator inflamasi (Purwanto *et al.*, 2021).

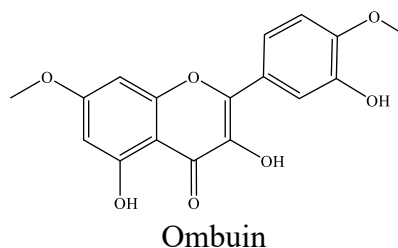
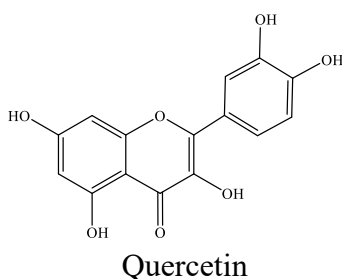
Pada pengujian fitokimia diketahui bahwa kandungan senyawa ekstrak daun sembung memiliki kandungan alkaloid, flavonoid, tanin dan steroid dengan pelarut masing masing diantaranya n-heksan, etil asetat dan etanol yang menunjukkan positif.

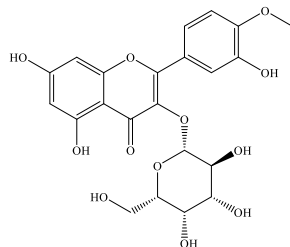
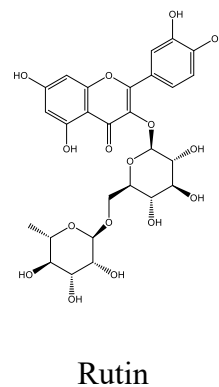
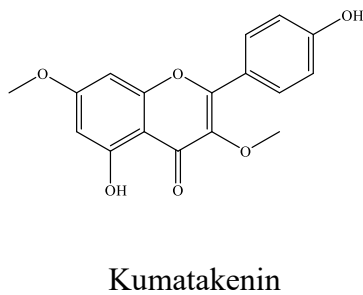
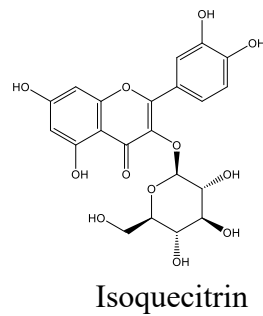
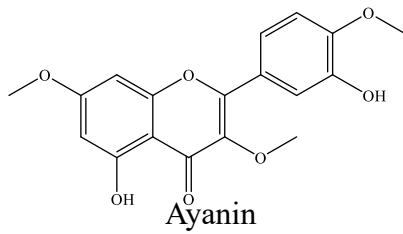
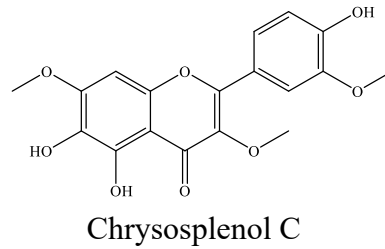
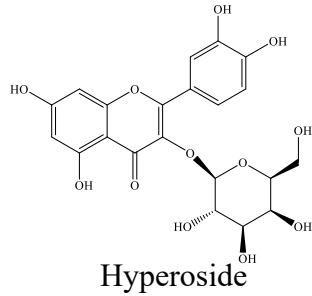
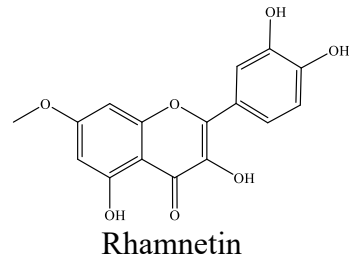
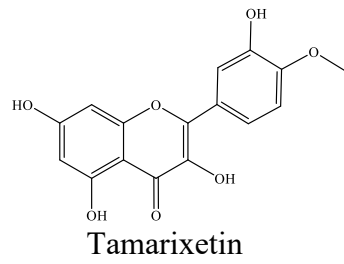
Tabel 2.1 Kandungan senyawa ekstrak n-heksan, etil asetat dan etanol daun sembung (Ameliana *et al.*, 2022).

Pelarut	Alkaloid	Flavonoid	Saponin	Tanin	Steroid	Triterpenoid
N-heksan	+	+	-	+	+	-
Etil Asetat	+	+	-	+	+	-
Etanol	+	+	-	+	-	-

Senyawa flavonoid pada daun sembung cukup tinggi, selain itu flavonoid memiliki efek yang bermanfaat untuk kesehatan dan memiliki berbagai aplikasi dalam nutraceutical, farmasi, obat, dan kosmetik karena memiliki aktivitas yang beragam termasuk antioksidan, antiinflamasi, antimutagenik, dan sifat antikarsinogenik. Selain itu, flavonoid juga mampu memodulasi fungsi enzim seluler kunci. Beberapa enzim penting seperti xanthine oxidase (XO), cyclooxygenase (COX), lipoxxygenase, dan phosphoinositide 3-kinase dapat dihambat oleh senyawa flavonoid yang dikenal sebagai inhibitor poten (Khoirunnisa & Sumiwi, 2019).

Struktur Kimia Senyawa Flavonoid pada Daun Sembung (Wang *et al.*, 2023)





4. Manfaat Daun Sembung

Daun sembung (*Blumea*) merupakan tanaman biofarmaka yang dikenal memiliki banyak manfaat bagi kesehatan. Kebanyakan masyarakat Indonesia memanfaatkan daun sembung untuk mengatasi berbagai masalah kesehatan seperti batuk, diare, diabetes, influenza, rematik, nyeri haid, haid yang tidak teratur, demam,

asma, bronchitis dan perut kembung (Maslahat *et al.*, 2014). Daun sembung memiliki manfaat empiris seperti antitumor, hepatoprotektif, pembasmi radikal superoksida, antioksidan, antimikroba, antiinflamasi, antiplasmodial, antitirosinase, agregasi trombosit, penyembuhan luka dan antiobesitas (Pang *et al.*, 2014). Selain itu, penelitian eksperimental menunjukkan bahwa ekstrak daun sembung dapat mengurangi kadar asam urat darah tikus putih jantan galur wistar hiperurisemia dengan berat tikus 150 hingga 200 gram dan usia 2 hingga 3 bulan. Studi ini melibatkan 25 tikus yang diambil secara acak dan dikelompokkan menjadi 5 kelompok termasuk kelompok kontrol. Untuk menetapkan kadar awal asam urat darah, tikus ini sebelumnya dipuasakan selama lebih dari dua belas jam. Setelah itu, darahnya diambil melalui jantung. Hasil perhitungan statistik menunjukkan bahwa tidak ada korelasi antara dosis ekstrak daun sembung yang lebih tinggi dengan efek yang lebih besar pada penurunan kadar asam urat darah pada tikus putih jantan yang menderita hiperurisemia. Dosis 2 g/kgB dapat menurunkan asam urat dengan paling efektif (Agustina, 2009).

B. Hasil Docking

Docking senyawa uji terhadap enzim target dilakukan menggunakan perangkat lunak PLANTS berbasis *command prompt* (cmd). Hasil skor *docking* dari 11 senyawa flavonoid yang telah *didocking* dengan enzim COX-1 ditemukan beberapa senyawa yang berpotensi sebagai antiinflamasi namun memiliki sedikit aktivitas antiinflamasinya dibandingkan dengan senyawa yang ditambatkan dengan enzim COX-2. Hasil yang diperoleh dari ligan uji dengan enzim COX-1 berupa energi ikatan dan profil ikatan antara ligan dengan protein. Berikut merupakan hasil skor penambatan 11 senyawa flavonoid yang dapat dilihat dari tabel 4.4 berikut

Tabel 4.4 Hasil *score docking* senyawa flavonoid terhadap enzim COX-1

Nama senyawa	Skor <i>docking</i>
Quercetin	-51,503
Ombuin	-47,329
Tamarixetin	-47,172
Rhamnetin	-49,746
Hyperoside	-24,354
Chrysosplenol C	-23,964
Ayanin	-35,417
Isoquercitrin	-17,844
Kumatakenin	-39,650
Rutin	-27,072
Isoharmnetin-3-O- β -D Galactopyranoside	0,7868

Sedangkan hasil skor *docking* dari 11 senyawa flavonoid yang telah *didocking* dengan enzim COX-2 ditemukan beberapa senyawa yang berpotensi sebagai antiinflamasi yang cukup kuat. Hasil yang diperoleh dari ligan uji dengan enzim COX-2 berupa energi ikatan dan profil ikatan antara ligan dengan protein. Berikut merupakan hasil skor penambatan 11 senyawa flavonoid yang dapat dilihat dari tabel 4.5 berikut

Tabel 4.5 Hasil *score docking* senyawa flavonoid terhadap enzim COX-2

Nama senyawa	Skor <i>docking</i>
Quercetin	-83,385
Ombuin	-79,059
Tamarixetin	-81,919
Rhamnetin	-79,521

Hyperoside	-60,561
Chrysosplenol C	-60,050
Ayanin	-68,003
Isoquercitrin	-59,903
Kumatakenin	-72,341
Rutin	-44,380
Isohamnetin-3-O- β -D Galactopyranoside	-60,671

Dari hasil tabel 4.5 menunjukkan bahwa nilai skor *docking* yang menunjukkan energi ikatan yang semakin negatif terdapat pada senyawa quercetin, rhamnetin dan tamarixetin. Berdasarkan hasil penambatan dari ketiga senyawa diatas senyawa yang memiliki energi paling rendah terdapat pada senyawa quercetin dengan energi ikatan sebesar -83,385 kkal/mol.

Beberapa faktor penambatan molekul dapat dikatakan optimal yaitu dilihat dari nilai *scoring* penambatan serta penentuan geometri yang tepat. Nilai *scoring* berguna sebagai pertimbangan dalam menghitung energi ikatan yang semakin negatif menunjukkan tingkat kestabilannya terhadap protein dengan ligan yang terbentuk serta mengidentifikasi urutan peringkat energi pada senyawa (Jannah, 2021). Hal ini dapat dikatakan bahwa ketiga senyawa tersebut memiliki aktivitas sebagai antiinflamasi terhadap enzim COX-2.

Selain dilihat dari nilai skor *docking*, ketiga senyawa ini dapat dilihat dari beberapa interaksi antara ligan dengan enzim. Berikut tabel 4.6 hasil interaksi yang terjadi pada ketiga senyawa yang didocking dengan enzim COX-1.

Tabel 4.6 Hasil interaksi senyawa uji dengan enzim COX-1

No	Ligan	Energi ikatan	Ikatan Hidrogen	Ikatan Lain
1.	Quercetin	-51,503	ARG 120 TYR 355	ALA 527, ILE 523 LEU 352, SER 530 PHE 518, VAL 116 VAL 349
2.	Ombuin	-47,329	ARG 120	ALA 527, ILE 523 LEU 352, LEU 357 LEU 359, LEU 384 SER 530, TYR 355 TYR 385, TRP 387 PHE 381, VAL 116 VAL 349
3.	Rhamnetin	-49,746	ARG 120	ALA 527, ILE 523 LEU 352, LEU 384 SER 530, TYR 355 TYR 385, TRP 387 PHE 381, PHE 518 VAL 116, VAL 349

Berdasarkan data hasil *docking* pada tabel 4.6 interaksi senyawa uji dengan enzim COX-1 diperoleh nilai konformasi energi ikatan diantaranya senyawa Quercetin (-51,503) kkal/mol, senyawa Ombuin (-47,329) kkal/mol dan senyawa Rhamnetin (-49,746) kkal/mol. Hasil energi ikatan dari ketiga senyawa tersebut merupakan hasil senyawa yang tergolong paling rendah dibandingkan dengan senyawa lain yang mengindikasikan bahwa ketiga senyawa tersebut merupakan senyawa yang dapat berpotensi sebagai kandidat obat apabila berikatan dengan enzim target. Energi ikatan merupakan parameter suatu obat untuk berikatan dengan enzim target, dimana nilai energi yang semakin rendah menunjukkan tingkat kestabilan ikatan antara protein dengan ligan semakin baik. Kestabilan interaksi yang terjadi sebanding dengan kemampuan suatu senyawa dalam membentuk ikatan kimia yang kuat (Dari et al, 2022).

Berikut tabel 4.7 hasil interaksi yang terjadi pada ketiga senyawa yang *didocking* dengan enzim COX-2.

Tabel 4.7 Hasil interaksi senyawa uji dengan enzim COX-2

No	Ligan	Energi ikatan	Ikatan Hidrogen	Ikatan Lain
1.	Quercetin	-83,385	GLN 192 TYR 355 TYR 385 PHE 518 SER 530	LEU 352, VAL 349 VAL 523
2.	Tamarixetin	-81,919	GLN 192 ILE 517 PHE 518 SER 353 SER 530 TYR 355 TYR 385	LEU 352, TYR 348 VAL 344, VAL 349 VAL 523
3.	Rhamnetin	-79,521	PHE 518 SER 530 TYR 355 TYR 385	ALA 516, ARG 513 HIS 90, LEU 352 VAL 349, VAL 523

Berdasarkan data hasil *docking* pada tabel 4.7 interaksi senyawa uji dengan enzim COX-1 diperoleh nilai konformasi energi ikatan diantaranya senyawa Quercetin (-83,385) kkal/mol, senyawa Tamarixetin (-81,919) kkal/mol dan senyawa Rhamnetin (-79,521) kkal/mol. Hasil energi ikatan dari ketiga senyawa tersebut merupakan hasil senyawa yang tergolong paling rendah dibandingkan dengan senyawa lain yang mengindikasikan bahwa ketiga senyawa tersebut merupakan senyawa yang dapat berpotensi sebagai kandidat obat apabila berikatan dengan sisi aktif enzim target. berdasarkan hasil dari penambatan tersebut, senyawa yang memiliki energi ikatan paling rendah diperoleh senyawa quercetin yang memiliki energi ikatan sebesar -83,835 kkal/mol. Senyawa quercetin diketahui memiliki aktivitas antiinflamasi terutama pada jalur peradangan NLRP3 pada *gout arthritis*. Selain itu senyawa quercetin ini dapat menurunkan produksi sitokin pro-inflamasi seperti IL-1 β , IL-6, IL-18 dan TNF- α (Nutmakul, 2022).

Selektivitas dinilai dari besarnya energi ikatan yang terbentuk, jika energi ikatan yang diperlukan untuk berikatan dengan senyawa uji terhadap COX-2 semakin kecil

dibandingkan dengan energi ikatan terhadap COX-1, maka dapat dikatakan bahwa senyawa uji semakin selektif terhadap COX-2. Berikut merupakan hasil penilaian selektivitas antara senyawa uji dan senyawa pembanding dengan enzim COX-1 yang disajikan pada tabel 4.8.

1.8 Tabel hasil penilaian selektivitas antara senyawa uji dan senyawa pembanding dengan enzim COX-1

No	Enzim	Ligan	Energi ikatan	Ikatan Hidrogen	Ikatan Lain
1.	COX-1 (1EQG)	Rofecoxib (Pembanding)	-60,039	ARG 120 TYR 355	ALA 527, ILE 523 LEU 352, LEU 531 VAL 116, VAL 349
2.	COX-1 (1EQG)	Quercetin	-51,503	ARG 120 TYR 355	ALA 527, ILE 523 LEU 352, SER 530 PHE 518, VAL 116 VAL 349
3.	COX-1 (1EQG)	Ombuin	-47,329	ARG 120	ALA 527, ILE 523 LEU 352, LEU 357 LEU 359, LEU 384 SER 530, TYR 355 TYR 385, TRP 387 PHE 381, VAL 116 VAL 349
4.	COX-1 (1EQG)	Rhamnetin	-49,746	ARG 120	ALA 527, ILE 523 LEU 352, LEU 384 SER 530, TYR 355 TYR 385, TRP 387 PHE 381, PHE 518 VAL 116, VAL 349
5.	COX-1 (1EQG)	Tamarixetin	-47,172	ARG 120 SER 530 MET 522	ALA 527, GLY 526 ILE 523, LEU 93 LEU 357, LEU 359 LEU 531, TYR 355 VAL 116, VAL 349

Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa senyawa pembanding (rofecoxib) yang di *dockingkan* dengan enzim COX-1 memiliki aktivitas penghambatan COX-1 yang baik dibandingkan dengan senyawa flavonoid daun sembung, karena senyawa pembanding (rofecoxib) memiliki energi ikatan lebih rendah dibandingkan senyawa flavonoid daun sembung, hal ini dapat dikatakan senyawa pembanding rofecoxib memiliki indeks selektivitas yang baik terhadap enzim COX-1. Obat rofecoxib merupakan obat golongan antiinflamasi non steroidal yang selektif menghambat COX-2. Pada hasil selektivitas, obat rofecoxib tersebut di *dockingkan* dengan enzim COX-1 yang diketahui menghambat enzim COX-1 dengan sangat baik dimana hal tersebut dapat memicu terjadinya efek samping pada *gastrointestinal* (lambung) yang mekanismenya mencegah pembentukan prostaglandin yang dapat melindungi mukosa lambung, oleh karena itu perlu alternatif dalam penggunaan obat-obatan antiinflamasi yaitu digunakannya obat-obatan antiinflamasi yang selektif terhadap COX-2 yang memiliki risiko efek samping yang lebih rendah (Pribadi et al, 2022).

Selanjutnya berikut merupakan tabel hasil penilaian selektivitas antara senyawa uji dan senyawa pembanding terhadap enzim COX-2 yang disajikan pada tabel 4.9

1.9 Tabel hasil penilaian selektivitas antara senyawa uji dan senyawa pembanding dengan enzim COX-1

No	Enzim	Ligan	Energi ikatan	Ikatan Hidrogen	Ikatan Lain
1.	COX-2 (5KIR)	Ibuprofen (Pembanding)	-77,039	ARG 120 TYR 355	ALA 527, ILE 523 LEU 359, LEU 531 TYR 385, TRP 387 PHE 518, VAL 116 VAL 349
2.	COX-2 (5KIR)	Quercetin	-83,385	GLN 192 TYR 355 TYR 385 PHE 518 SER 530	LEU 352, VAL 349 VAL 523
3.	COX-2 (5KIR)	Tamarixetin	-81,919	GLN 192 ILE 517 PHE 518 SER 353 SER 530 TYR 355 TYR 385	LEU 352, TYR 348 VAL 344, VAL 349 VAL 523
4.	COX-2 (5KIR)	Rhamnetin	-79,521	PHE 518 SER 530 TYR 355 TYR 385	ALA 516, ARG 513 HIS 90, LEU 352 VAL 349, VAL 523
5.	COX-2 (5KIR)	Ombuin	-79,059	PHE 518 TYR 355 TYR 385	ALA 516, ARG 513 HIS 90, LEU 352, TYR 348, VAL 344, VAL 349, VAL 523.

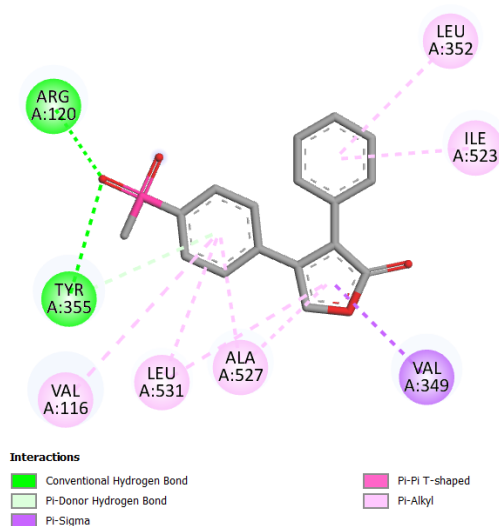
Pada tabel 4.9 menunjukkan bahwa senyawa Quercetin daun sembung memiliki aktivitas penghambatan enzim COX-2 yang baik dibandingkan senyawa pembanding (ibuprofen) karena senyawa Quercetin memiliki energi ikatan lebih rendah dibandingkan senyawa pembanding ibuprofen, hal ini dapat dikatakan senyawa Quercetin memiliki indeks selektivitas yang baik terhadap enzim COX-2. Hal ini didukung dengan penelitian yang sejalan yang dilakukan oleh (Dinata *et al.*, 2014) yang menyebutkan bahwa hasil *docking* dari senyawa antiinflamasi xanthorrhizol dapat berikatan dengan sisi aktif enzim COX-1 dan COX-2, namun enzim COX-2 lebih selektif dengan nilai energi ikatan *docking* yang lebih kecil atau rendah dibanding interaksinya dengan enzim COX-1.

Berdasarkan hasil penilaian selektivitas antara senyawa pembanding dengan senyawa pembanding yang didockingkan terhadap enzim COX-1 maupun COX-2 dapat diketahui bahwa senyawa pembanding (ibuprofen) yang didockingkan dengan enzim COX-2 lebih selektif dibandingkan senyawa pembanding (rofecoxib) yang didockingkan dengan COX-1, karena senyawa pembanding yang ditambahkan memiliki energi ikatan lebih rendah terhadap enzim COX-2 daripada enzim COX-1. Selain itu juga diketahui senyawa quercetin yang *didockingkan* dengan enzim COX-2 lebih selektif dibandingkan senyawa pembanding ibuprofen. Karena senyawa quercetin daun sembung yang *didockingkan* dengan enzim COX-2 memiliki energi ikatan yang lebih baik daripada senyawa pembanding ibuprofen. Oleh karena itu senyawa quercetin tersebut selektif terhadap enzim COX-2 dan dapat dijadikan kandidat obat antiinflamasi yang tergolong selektif COX-2.

Berikut merupakan hasil *docking* obat senyawa pembanding rofecoxib yang ditambahkan dengan enzim COX-1 menggunakan *software* PLANTS berbasis *command prompt* yang disajikan pada tabel 4.11

Tabel 4.10 Hasil *Docking* dan interaksi ligan rofecoxib dengan Enzim COX-1

No	Ligan	Energi ikatan	Ikatan Hidrogen	Ikatan Lain
1.	Rofecoxib	-60,039	ARG 120 TYR 355	ALA 527, ILE 523 LEU 352, LEU 531 VAL 116, VAL 349



Gambar 4.5 Interaksi senyawa pembeding (rofecoxib) dengan enzim COX-1

Berdasarkan data hasil *docking* pada tabel 4.10 antara ligan senyawa rofecoxib dengan enzim COX-1, diketahui bahwa senyawa obat rofecoxib dapat berinteraksi dengan sisi aktif dari protein target. Nilai konformasi energi ikatan yang diperoleh yaitu sebesar -60,039 kcal/mol yang dimana lebih kecil dari nilai konformasi energi ikatan pada senyawa quercetin, ombuin dan rhamnetin. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa pembeding yaitu obat rofecoxib yang telah digunakan untuk mengobati antiinflamasi *gout arthritis* lebih berpotensi sebagai antiinflamasi dibanding dengan senyawa golongan flavonoid pada tanaman daun sembung, karena nilai konformasi energi ikatan pada senyawa rofecoxib lebih kecil dibandingkan dengan senyawa golongan flavonoid pada daun sembung yaitu quercetin, ombuin dan rhamnetin.

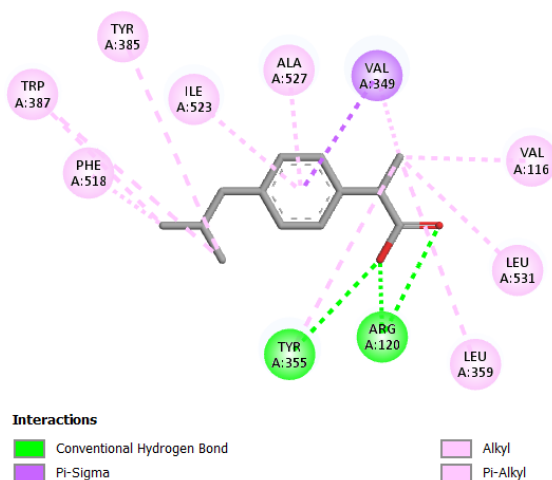
Visualisasi *docking* antara makromolekul *siklooksigenase-1* (COX-1) dengan ligan rofecoxib menunjukkan berbagai ikatan energi yang terbentuk seperti halnya ikatan hidrogen bond yang terbentuk pada residu asam amino ARG 120 dan TYR 355. Ikatan hidrogen pada residu asam amino ARG 120 yakni pada atom O pada gugus S=O (donor) dengan asam amino pada atom N pada gugus NH₂ (Aseptor). Ikatan hidrogen pada residu asam amino TYR 355 yakni pada atom O pada gugus S=O (donor) dengan asam amino pada atom O pada gugus OH (Aseptor). Hal tersebut menandakan adanya interaksi antara ligan rofecoxib dengan sisi aktif makromolekul COX-1. Selain itu juga terdapat ikatan hidrofobik yaitu pada residu asam amino ALA 527, ILE 523, LEU 352, LEU 531, VAL 116, VAL 349 yang menandakan adanya aktivitas hidrofobik.

Selanjutnya berikut merupakan hasil *docking* obat senyawa pembeding rofecoxib yang ditambatkan dengan enzim COX-2 menggunakan *software* PLANTS berbasis *command prompt* yang disajikan pada tabel 4.11

Tabel 4.11 Hasil *Docking* dan interaksi ligan pembanding Ibuprofen Enzim COX-2

No	Ligan	Energi ikatan	Ikatan Hidrogen	Ikatan Lain
1.	Ibuprofen	-77,191	ARG 120 TYR 355	ALA 527, ILE 523 LEU 359, LEU 531 TYR 385, TRP 387 PHE 518, VAL 116 VAL 349.

Berdasarkan data hasil *docking* pada tabel 4.11 antara ligan senyawa ibuprofen dengan enzim COX-2, diketahui bahwa senyawa obat ibuprofen dapat berinteraksi dengan sisi aktif dari protein target. Nilai konformasi energi ikatan yang diperoleh pada senyawa ibuprofen diperoleh energi ikatan sebesar -77,191 kkal/mol, yang dimana nilai tersebut lebih besar dari nilai konformasi energi ikatan yang lebih kecil pada senyawa quercetin. Hal ini didukung dengan penelitian yang dilakukan oleh (Hakim *et al.*, 2018) yang melakukan penelitian sama yaitu *docking molecular* dengan senyawa dari ekstrak etanol sirsak terhadap antiinflamasi dan analgesik. Dimana pada penelitian ini menyebutkan bahwa hasil *molecular docking* dari ekstrak etanol *Annona muricata* dapat bekerja sebagai antiinflamasi dan analgesic, khususnya pada senyawa quercetin dengan energi ikatan sebesar -9,8 kkal/mol, lebih baik dibandingkan obat dexametason (pembanding). Hal ini menunjukkan bahwa senyawa quercetin pada daun sembung dapat berpotensi sebagai antiinflamasi *gout arthritis* dibanding dengan senyawa pembanding ibuprofen, karena nilai konformasi energi ikatan pada senyawa quercetin daun sembung lebih kecil dibandingkan dengan senyawa obat ibuprofen.

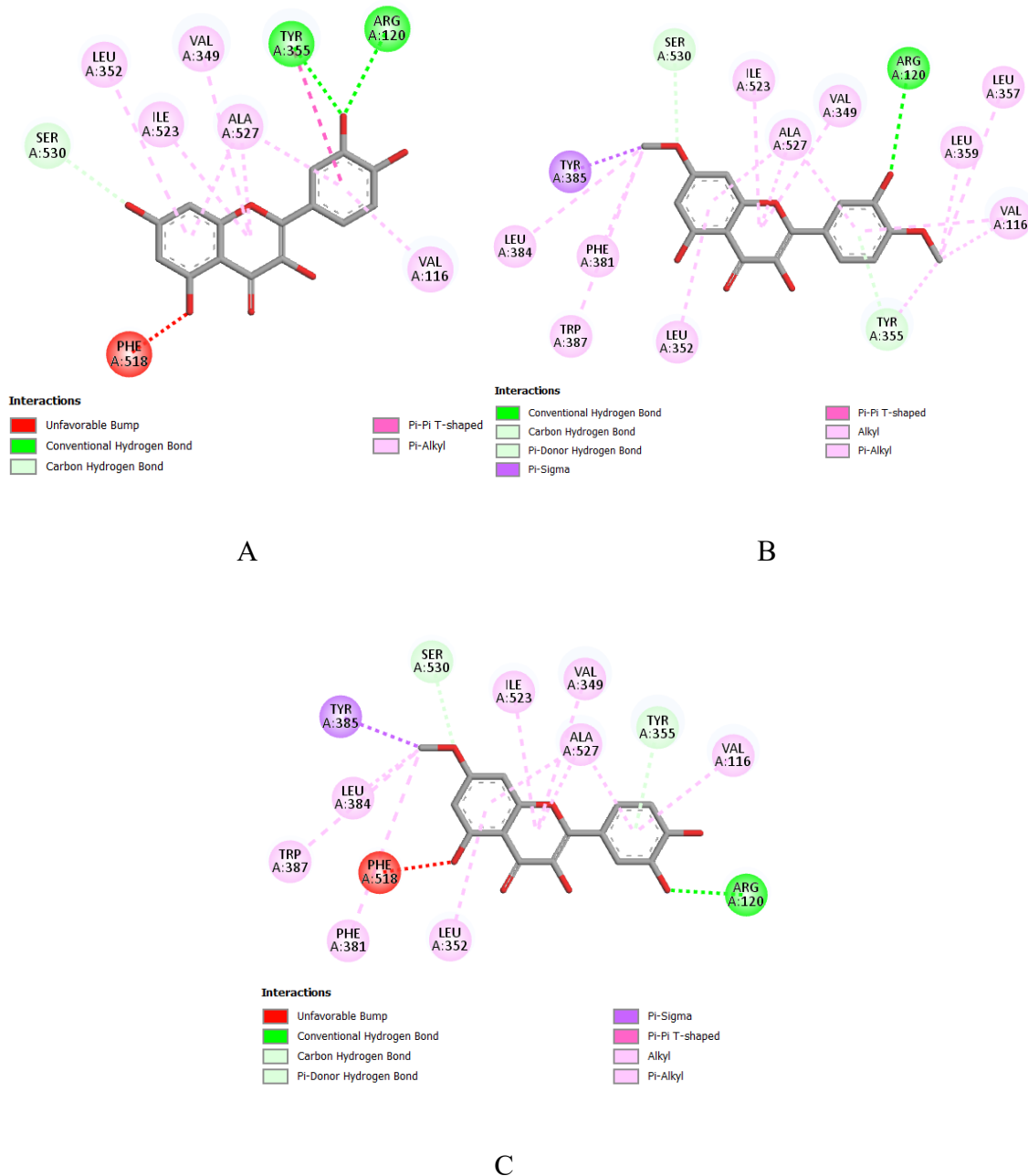


Gambar 4.6 Interaksi senyawa pembanding ibuprofen dengan enzim COX-2

Visualisasi *docking* antara makromolekul *siklooksigenase-2* (COX-2) dengan ligan ibuprofen menunjukkan berbagai ikatan energi yang terbentuk seperti halnya Ikatan hidrogen yang terbentuk pada asam amino ARG 120 dan TYR 355. Ikatan hidrogen pada residu asam amino ARG 120 yakni pada atom O pada gugus OH (donor) dengan asam amino pada atom N pada gugus NH (Aseptor) dan yakni pada atom O pada gugus OH (donor) dengan asam amino pada atom N pada gugus NH₁ (Aseptor). Ikatan hidrogen pada residu asam amino TYR 355 yakni pada atom O pada gugus OH (donor) dengan asam

amino pada atom O pada gugus OH (Aseptor). Ikatan hidrofobik yang terbentuk pada residu asam amino ALA 527, ILE 523, LEU 359, LEU 531, TRP 387, TYR 385, PHE 518, VAL 116 dan VAL 349 yang menandakan adanya aktivitas hidrofobik.

Visualisasi hasil *docking* dilakukan pada software *biovia discovery studio* untuk melihat interaksi ikatan yang terjadi pada senyawa uji terhadap protein target. Berikut visualisasi hasil *docking* dari ligan uji terhadap enzim COX-1 dengan nilai energi ikatan terendah yaitu Senyawa Quercetin, Ombuin dan Rhamnetin.



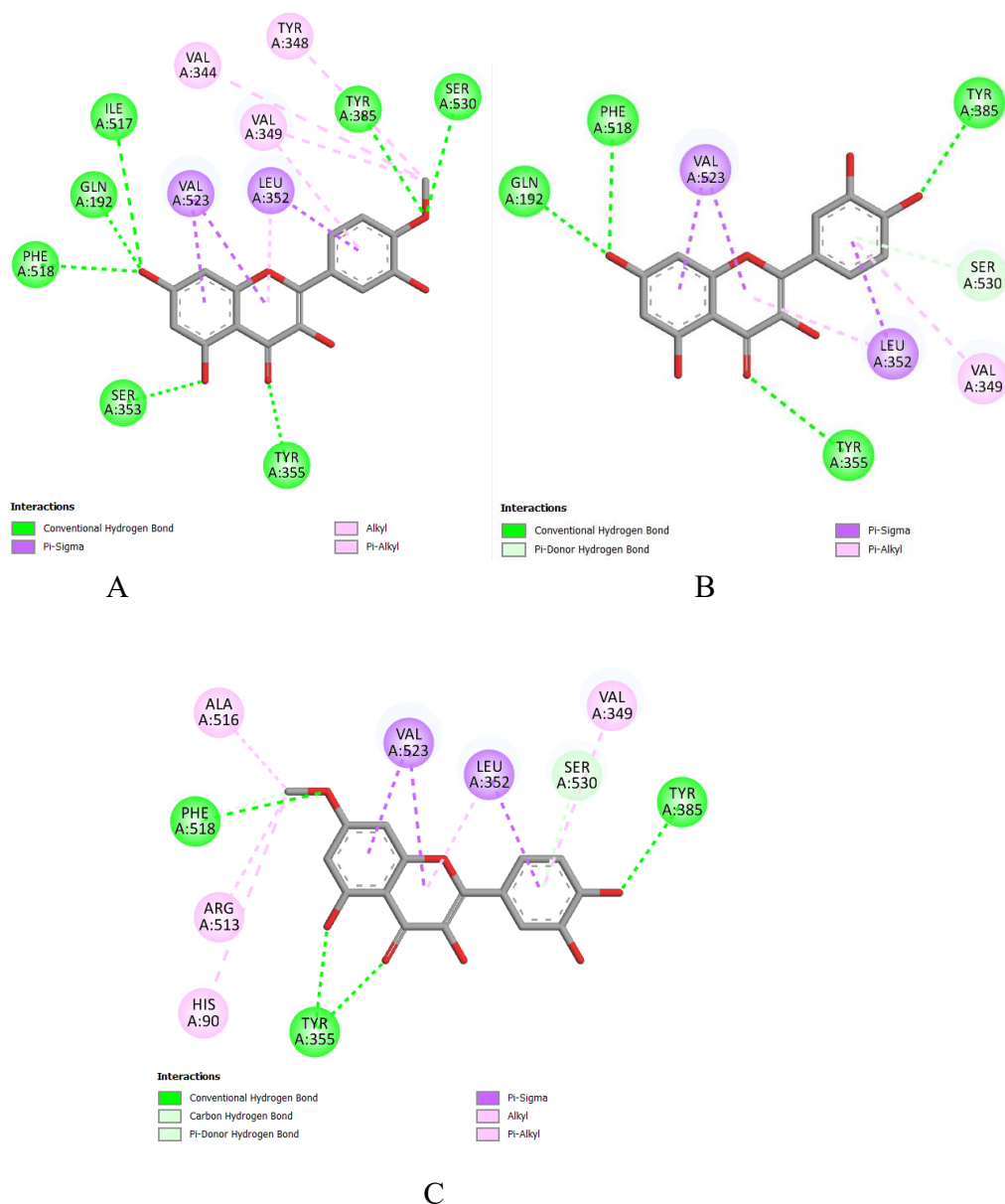
Gambar 4.7 Interaksi senyawa uji dengan enzim COX-1
interaksi senyawa quercetin dengan asam amino (A), interaksi senyawa ombuin dengan asam amino (B),
interaksi senyawa rhamnetin (C).

Visualisasi *docking* antara makromolekul *siklooksigenase-1* (COX-1) dengan ligan quercetin menunjukkan berbagai ikatan energi yang terbentuk seperti halnya ikatan hidrogen bond yang terbentuk pada residu asam amino ARG 120, TYR 355. Ikatan

hidrogen pada residu asam amino ARG 120 yakni pada atom H pada gugus OH (donor) dengan asam amino pada atom N pada gugus NH₂ (Aseptor). Ikatan hidrogen pada residu asam amino TYR 355 yakni pada atom H pada gugus OH (donor) dengan asam amino yakni pada atom O gugus OH (aseptor). Selain itu terdapat ikatan hidrogen carbon pada residu asam amino SER 530. Ikatan hidrogen carbon pada residu asam amino SER 530 yakni terdapat pada atom O pada gugus C=O (donor) dengan asam amino yakni pada atom C gugus C=O (aseptor). Hal tersebut menandakan adanya interaksi antara ligan quercetin dengan sisi aktif makromolekul COX-1. Selain itu juga terdapat ikatan hidrofobik yaitu pada residu asam amino ALA 527, ILE 518, VAL 116, VAL 349 yang menandakan adanya aktivitas hidrofobik.

Visualisasi *docking* antara makromolekul *siklooksigenase-1* (COX-1) dengan ligan ombuin menunjukkan berbagai ikatan energi yang terbentuk seperti halnya ikatan hidrogen bond yang terbentuk pada residu asam amino ARG 120. Ikatan hidrogen pada residu asam amino ARG 120 yakni pada atom H pada gugus OH (donor) dengan asam amino pada atom N pada gugus NH (Aseptor). Selain itu terdapat ikatan hidrogen carbon pada residu asam amino SER 530, TYR 355. Ikatan hidrogen carbon pada residu asam amino SER 530 yakni terdapat pada atom C pada gugus C (donor) dengan asam amino yakni pada atom O gugus OH (aseptor). Ikatan hidrogen carbon pada residu asam amino TYR 355 yakni terdapat pada atom C pada gugus C (donor) dengan asam amino yakni pada atom O gugus OH (aseptor). Hal tersebut menandakan adanya interaksi antara ligan ombuin dengan sisi aktif makromolekul COX-1. Selain itu juga terdapat ikatan hidrofobik yaitu pada residu asam amino ALA 527, ILE 523, LEU 352, LEU 357, LEU 359, LEU 384, PHE 381, TRP 387, TYR 385, VAL 116, VAL 349 yang menandakan adanya aktivitas hidrofobik.

Visualisasi *docking* antara makromolekul *siklooksigenase-1* (COX-1) dengan ligan rhamnetin menunjukkan berbagai ikatan energi yang terbentuk seperti halnya ikatan hidrogen bond yang terbentuk pada residu asam amino ARG 120. Ikatan hidrogen pada residu asam amino ARG 120 yakni pada atom H pada gugus OH (donor) dengan asam amino pada atom N pada gugus NH₂ (Aseptor). Selain itu terdapat ikatan hidrogen carbon pada residu asam amino SER 530, TYR 355. Ikatan hidrogen carbon pada residu asam amino SER 530 yakni terdapat pada atom O pada gugus C=O (donor) dengan asam amino yakni pada atom C gugus C=O (aseptor). Ikatan hidrogen carbon pada residu asam amino TYR 355 yakni terdapat pada atom C pada gugus C (donor) dengan asam amino yakni pada atom O gugus OH (aseptor). Hal tersebut menandakan adanya interaksi antara ligan rhamnetin dengan sisi aktif makromolekul COX-1. Selain itu juga terdapat ikatan hidrofobik yaitu pada residu asam amino ALA 527, ILE 523, LEU 352, LEU 384, PHE 381, TRP 387, TYR 385, VAL 116, VAL 349 yang menandakan adanya aktivitas hidrofobik. Berikut visualisasi hasil *docking* dari ligan uji terhadap enzim COX-2 dengan nilai energi ikatan terendah yaitu senyawa Quercetin, Rhamnetin dan Tamarixetin.



Gambar 4.8 Interaksi senyawa uji dengan enzim COX-2
interaksi senyawa quercetin dengan asam amino (A), interaksi senyawa rhamnetin dengan asam amino (B),
interaksi senyawa tamarixetin dengan asam amino (C).

Visualisasi *docking* antara makromolekul *siklooksigenase-2* (COX-2) dengan ligan quercetin menunjukkan berbagai ikatan energi yang terbentuk seperti halnya ikatan hidrogen bond yang terbentuk pada residu asam amino GLN 192, PHE 518, TYR 355, TYR 385. Ikatan hidrogen pada residu asam amino GLN 192 yakni pada atom O pada gugus OH (donor) dengan asam amino pada atom O pada gugus C=O (Aseptor). Ikatan hidrogen pada residu asam amino PHE 518 yakni pada atom H pada gugus OH (donor) dengan asam amino pada atom N pada gugus NH₁ (Aseptor). Ikatan hidrogen pada residu asam amino TYR 355 yakni pada atom H pada gugus OH (donor) dengan asam amino pada atom O pada gugus OH (Aseptor) dan yakni pada atom O gugus C=O (donor) dengan asam amino pada atom O gugus OH. Ikatan hidrogen pada residu asam amino TYR 385 yakni pada atom H pada gugus OH (donor) dengan asam amino pada atom O pada gugus OH (Aseptor). Pada residu asam amino tersebut terdapat ikatan hidrogen, dimana ikatan

hidrogen mendukung stabilitas sisi aktif protein (Hariono *et al.*, 2016). Hal tersebut menandakan adanya interaksi antara ligan quercetin dengan sisi aktif makromolekul COX-2. Selain itu juga terdapat ikatan hidrofobik yaitu pada residu asam amino LEU 352, VAL 523 yang menandakan adanya aktivitas hidrofobik. Pada residu asam amino tersebut terdapat interaksi hidrofobik yang menjadi kontributor utama dalam kestabilan protein, dimana ikatan ini merupakan molekul non polar yang tidak larut dalam air dan ikatan yang penting dalam proses penyatuan daerah non polar molekul ligan dengan daerah non polar reseptor target (Hariz, 2019).

Visualisasi *docking* antara makromolekul *siklooksigenase-2* (COX-2) dengan ligan rhamnetin menunjukkan berbagai ikatan energi yang terbentuk seperti halnya ikatan hidrogen bond yang terbentuk pada residu asam amino PHE 518, TYR 355 dan TYR 385. Ikatan hidrogen pada residu asam amino PHE 518 yakni pada atom O pada gugus OH (donor) dengan asam amino pada atom N pada gugus NH (Aseptor). Ikatan hidrogen pada residu asam amino TYR 355 yakni pada atom O pada gugus OH (donor) dengan asam amino pada atom N pada gugus NH₁ (Aseptor) dan yakni pada atom O gugus C=O (donor) dengan asam amino pada atom O gugus OH (Aseptor). Ikatan hidrogen pada residu asam amino TYR 385 yakni pada atom O pada gugus OH (donor) dengan asam amino pada atom O pada gugus OH (Aseptor). Pada residu asam amino tersebut terdapat ikatan yang mendominasi berupa ikatan hidrogen, dimana ikatan hidrogen merupakan ikatan yang mempengaruhi faktor kestabilan sisi aktif makromolekul (Gandu *et al.*, 2021). Hal tersebut menandakan adanya interaksi antara ligan rhamnetin dengan sisi aktif makromolekul COX-2. Selain itu juga terdapat ikatan hidrofobik yaitu pada residu asam amino ALA 516, ARG 513, HIS 90, LEU 352, VAL 349, VAL 523 yang menandakan adanya aktivitas hidrofobik. Pada residu asam amino tersebut terdapat ikatan hidrofobik yang berperan penting dalam menentukan stabilitas senyawa terhadap makromolekul (Ekawasti *et al.*, 2021).

Visualisasi *docking* antara makromolekul *siklooksigenase-2* (COX-2) dengan ligan tamarixetin menunjukkan berbagai ikatan energi yang terbentuk seperti halnya ikatan hidrogen bond yang terbentuk pada residu asam amino GLN 192, ILE 517, PHE 518, SER 353, SER 530, TYR 355, TYR 385. Ikatan hidrogen pada residu asam amino yakni GLN 192 pada atom O pada gugus OH (donor) dengan asam amino pada atom O pada gugus C=O (Aseptor). Ikatan hidrogen pada residu asam amino yakni ILE 517 pada atom O pada gugus OH (donor) dengan asam amino pada atom N pada gugus NH (Aseptor). Ikatan hidrogen pada residu asam amino yakni PHE 518 pada atom O pada gugus OH (donor) dengan asam amino pada atom N pada gugus NH (Aseptor). Ikatan hidrogen pada residu asam amino yakni SER 353 pada atom O pada gugus OH (donor) dengan asam amino pada atom O pada gugus C=O (Aseptor). Ikatan hidrogen pada residu asam amino yakni SER 530 pada atom O pada gugus OH (donor) dengan asam amino pada atom O pada gugus OH (Aseptor). Ikatan hidrogen pada residu asam amino yakni TYR 355 pada atom O pada gugus C=O (donor) dengan asam amino pada atom O pada gugus OH (Aseptor). Ikatan hidrogen pada residu asam amino yakni TYR 385 pada atom O pada gugus OH (donor) dengan asam amino pada atom O pada gugus OH (Aseptor). Pada residu asam amino tersebut terdapat ikatan hidrogen yang paling mendominasi, dimana berdasarkan laporan Sheu pada penelitian (Alam *et al.*, 2020) ikatan hidrogen dapat menstabilkan

susunan residu asam amino pada struktur tiga dimensi protein dan sebagai penentu dalam stabilitas sisi aktif makromolekul. Hal tersebut menandakan adanya interaksi antara ligan tamarixetin dengan sisi aktif makromolekul COX-2. Selain itu juga terdapat ikatan hidrofobik yaitu pada residu asam amino LEU 352, TYR 348, VAL 344, VAL 349 dan VAL 523 yang menandakan adanya aktivitas hidrofobik. Pada residu asam amino tersebut terdapat ikatan hidrofobik, dimana interaksi hidrofobik bersifat menghindari lingkungan cair dan cenderung memiliki residu asam amino bersifat non polar sehingga interaksi hidrofobik berperan penting dalam menentukan stabilitas ligan terhadap sisi aktif makromolekul (Arwansyah, 2014).

Berdasarkan hasil visualisasi *docking* antara enzim COX-1 maupun COX-2 dengan ketiga senyawanya masing masing menunjukkan berbagai ikatan yang terbentuk diantaranya ikatan hidrogen dan ikatan hidrofobik. Ikatan hidrogen merupakan ikatan molekul antara atom H dengan atom elektronegatif seperti N, O dan F. Peran ikatan hidrogen sangat penting dalam struktur protein karena kestabilan struktur suatu protein dipengaruhi oleh ikatan hidrogen. Sedangkan residu yang terlibat dalam interaksi hidrofobik merupakan residu asam amino nonpolar. Efek hidrofobik biasanya didefinisikan sebagai pengurangan salah satu interaksi yang relatif tidak menguntungkan yang terjadi antara air dan atom nonpolar (Suryani *et al.*, 2018) Selain itu, penting untuk memperhatikan ikatan hidrogen antara ligan dan reseptor. Visualisasi hasil senyawa menunjukkan adanya interaksi antara senyawa dengan sisi aktif dari enzim COX-1 maupun COX-2, yang ditandai dengan pembentukan ikatan hidrogen. Ikatan tersebut memiliki energi yang signifikan karena atom hidrogen (H) dari kelompok donor terikat pada atom yang sangat elektronegatif.

Berdasarkan hasil visualisasi penambatan ketiga senyawa flavonoid dari daun sembung (*Blumea balsamifera* (L.)) menunjukkan bahwa senyawa-senyawa tersebut berfungsi sebagai inhibitor yang mampu menghambat atau menghentikan laju reaksi kimia enzimatik yang terjadi pada area peradangan akibat pembentukan prostaglandin. Mekanisme inhibitor flavonoid terhadap enzim cyclooxygenase-2 (COX-2) akan menghasilkan efek terapi yang mirip dengan penggunaan antiinflamasi nonsteroid.

Kepustakaan

- [1] E. N. Qomaliah, "Ethnopharmacology and Bioactivity Potential of Soursop (*Annona Muricata*) Leaves and Fruits," *BIOCITY J. Pharm. Biosci. Clin. Community*, vol. 1, no. 1, pp. 36–55, 2022.
- [2] P. Salempa, "UJI BIOAKTIVITAS SENYAWA METABOLIT SEKUNDER EKSTRAK KLOOROFORM KULIT BATANG SIRSAK (*Annona muricata* Linn.)," *J. Bionature*, vol. 17, no. 1, pp. 37–40, 2016.
- [3] F. Afrianto, "PENGENDALIAN HAMA KUTU PUTIH (*Bemisia tabaci*) PADA BUAH SIRSAK DENGAN MENGGUNAKAN PESTISIDA NABATI EKSTRAK SERAI (*Cymbopogon nardus* L.)," *J. Ilm.*, vol. 5, no. 1, pp. 7–26, 2018, doi: <https://doi.org/10.33084/daun.v5i1.321>.
- [4] E. Soekaryo, S. Setyahadi, and P. Simanjuntak, "Isolasi dan Identifikasi Senyawa Aktif Fraksi Etanol Daun Sirsak (*Annona muricata* Linn.) sebagai Anti Inflamasi Penghambat Enzim Siklooksigenase-2 (COX-2) Sebagai In Vitro," *J. Para Pemikir*, vol. 6, no. 2, pp. 139–144, 2017.
- [5] N. M. Aisyiyah, K. A. A. K. Siregar, and P. M. Kustiawan, "REVIEW: POTENTIAL OF RED BETEL LEAVES (*Piper crocatum*) AS ANTI-INFLAMMATORY IN Rheumatoid Arthritis," *J. Farm. Sains dan Prakt.*, vol. 7, no. 2, pp. 197–206, 2021, doi: 10.31603/pharmacy.v7i2.5283.
- [6] S. Tri Raharjo, D. B. Pambudi, and E. Mugiyanto, "Pengaruh Penambahan Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) Terhadap Profil Farmakokinetika Piroksikam 1)Setyo," *Huang 2009*, pp. 672–678, 2018.
- [7] D. S. Purwanto, H. Susanti, and N. Sugihartini, "Docking Molekuler Potensi Anti Inflamasi Quersetin Daun Kelor (*Moringa oleifera* L.) dengan Autodock-Vina," *J. Ilm. Mns. dan Kesehat.*, vol. 4, no. 2, pp. 309–313, 2021.
- [8] T. Sentat, "Uji Aktivitas Anti Inflamasi Ekstrak Etanol Daun Pandan Wangi (*Pandanus amaryllifolius* Roxb.) Pada Mencit Putih Jantan (*Mus Musculus*)," *Semin. Nas. 2016 Akad. Farm. Samarinda*, pp. 1–11, 2016.
- [9] G. N. H. Candra and I. M. A. P. Wijaya, "Molecular Docking Kaempferol sebagai Antiinflamasi pada Aterosklerosis secara In Silico," *J. Ilm. Medicam.*, vol. 7, no. 1, pp. 13–18, 2021, doi: 10.36733/medicamento.v7i1.1497.
- [10] C. H. Lee *et al.*, "Integrated ultrasound-mechanical stirrer technique for extraction of total alkaloid content from *Annona muricata*," *Process Biochem.*, vol. 109, no. July, pp. 104–116, 2021, doi: 10.1016/j.procbio.2021.07.006.
- [11] A. B. Justino, N. C. Miranda, R. R. Franco, M. M. Martins, N. M. da Silva, and F. S. Espindola, "*Annona muricata* Linn. leaf as a source of antioxidant compounds with in vitro antidiabetic and inhibitory potential against α -amylase, α -glucosidase, lipase, non-enzymatic glycation and lipid peroxidation," *Biomed. Pharmacother.*, vol. 100, no. January, pp. 83–92, 2018, doi: 10.1016/j.biopha.2018.01.172.
- [12] A. Meily, A. Purwanto, J. Gubernur Sarkawi, H. Bakti, and K. Selatan, "STUDI PENAMBATAN MOLEKUL SENYAWA FLAVONOID DAUN TABAT BARITO (*Ficus deltoidea* Jack) DALAM MENGHAMBAT ENZIM TIROSINASE MOLECULAR DOCKING STUDY OF FLAVONOID COMPOUNDS IN TABAT BARITO LEAVES (*Ficus deltoidea* Jack) FOR INHIBITING TYROSINASE ENZYME," *Med. Sains*, vol. 6, no. 1, pp. 25–34, 2021.
- [13] I. O. Pertiwi H, "Virtual Screening Senyawa Obat Penurun Gula Darah dari Database Tanaman Herbal Terhadap Pyruvate Dehidrogenase Kinase Isoform-1 Berbasis Pharmacophore Modelling dan Molecular Docking," 2017.
- [14] herawati, "Analisis Pemberian Serbuk Jahe Merah, Kunyit, dan Temulawak dengan Metode In Silico dan In Vivo pada Ayam Broiler," *J. Sain Vet.*, vol. 41, p. 14, 2023,

- doi: 10.22146/jsv.76111.
- [15] F. Z. Muttaqin, "Molecular Docking and Molecular Dynamic Studies of Stilbene Derivative Compounds As Sirtuin-3 (Sirt3) Histone Deacetylase Inhibitor on Melanoma Skin Cancer and Their Toxicities Prediction," *J. Pharmacopolium*, vol. 2, no. 2, pp. 112–121, 2019, doi: 10.36465/jop.v2i2.489.
 - [16] M. Shofi, "STUDI IN SILICO SENYAWA KUARSETIN DAUN KENCANA UNGU (*Ruellia tuberosa* L.) SEBAGAI AGEN ANTIKANKER PAYUDARA," *J. Sint. Penelit. Sains, Terap. dan Anal.*, vol. 2, no. 1, pp. 1–9, 2022, doi: 10.56399/jst.v2i1.13.
 - [17] F. Amelia, "Studi Interaksi Ligan Peptidoid dan Peptida Dengan Enzim Protease NS3/NS2B Virus Dengue," *J. Sainstek*, vol. 6, no. 1, pp. 24–29, 2014.
 - [18] M. N. Mohamad Rosdi, S. Mohd Arif, M. H. Abu Bakar, S. A. Razali, R. Mohamed Zulkifli, and H. Ya'akob, "Molecular docking studies of bioactive compounds from *Annona muricata* Linn as potential inhibitors for Bcl-2, Bcl-w and Mcl-1 antiapoptotic proteins," *Apoptosis 2017 231*, vol. 23, no. 1, pp. 27–40, Dec. 2017, doi: 10.1007/S10495-017-1434-7.
 - [19] D. I. Dinata, H. Suryatno, I. Musfiroh, and S. E. Suherman, "Simulasi Docking Molekuler Senyawa Xanthorrhizol sebagai Antiinflamasi terhadap Enzim COX-1 dan COX-2 Molecular Docking Simulation of Xanthorrhizol Compounds Derived from Temulawak as Antiinflammatory on Enzymes COX-1 and COX-2," *Ijpsst*, vol. 1, no. 1, pp. 7–13, 2014.
 - [20] A. Arwansyah, L. Ambarsari, and T. I. Sumaryada, "Simulasi *Docking* Senyawa Kurkumin dan Analognya Sebagai Inhibitor Reseptor Androgen pada Kanker Prostat," *Curr. Biochem.*, vol. 1, no. 1, pp. 11–19, 2014, doi: 10.29244/cb.1.1.11-19.
 - [21] S. E. Priani and T. M. Fakih, "Identifikasi Aktivitas Inhibitor Enzim Tirosinase Senyawa Turunan Flavonoid pada Kulit Buah Cokelat (*Theobroma cacao* L) secara In Silico," *ALCHEMY J. Penelit. Kim.*, vol. 17, no. 2, p. 168, 2021, doi: 10.20961/alchemistry.17.2.45317.168-176.
 - [22] Y. Romadhana *et al.*, "POTENSI SENYAWA AKTIF DAUN NIMBA (*Azadirachta indica*) SEBAGAI ANTICOID-19 SECARA IN SILICO POTENTIAL OF ACTIVE COMPOUNDS OF NIMBA LEAVES (*Azadirachta indica*) AS AN ANTICOID-19 IN SILICO".
 - [23] C. O. X. Dan, "STUDI IN SILICO: POTENSI SENYAWA AKTIF DAUN SERAI (*Cymbopogon citratus*) SEBAGAI OBAT HERBAL ANTIINFLAMASI DENGAN MEKANISME AKTIVASI COX–1 DAN PENGHAMBATAN COX–2," *J. Kedokt. komunitas*, vol. 11, no. 1, p. 10, 2023.
 - [24] F. Naufa, R. Mutiah, and Y. Y. A. Indrawijaya, "Studi in silico potensi senyawa katekin teh hijau (*Camellia sinensis*) sebagai antivirus SARS CoV-2 terhadap spike glycoprotein (6LZG) dan main protease (5R7Y)," *J.Food Pharm.Sci*, vol. 10, no. 1, pp. 584–596, 2022.
 - [25] A. S. Arfi, R. D. Lestari, and D. S. Damayanti, "Studi In Silico Senyawa Aktif Rimpang Kunyit (*Curcuma Domestica*) terhadap Penghambatan Acetylcholinesterase, Microtubulin (Beta Tubulin), dan Aktivasi Calcium Channel sebagai Terapi Antelmintik," *J. Kedokt. Komunitas*, vol. 8, no. 2, pp. 36–47, 2020.
 - [26] Arwansyah and Hasrianti, "Simulasi Molecular Docking Senyawa Kurkumin dan Analognya Sebagai Selective Androgen Receptor Modulators (SARMs) Pada Kanker Prostat," *J. Din.*, vol. 5, no. 2, pp. 60–75, 2014.
 - [27] E. K. A. Abdelall, P. F. Lamie, A. K. M. Ahmed, and E. S. EL-Nahass, "COX-1/COX-2 inhibition assays and histopathological study of the new designed anti-inflammatory agent with a pyrazolopyrimidine core," *Bioorg. Chem.*, vol. 86, pp. 235–253, 2019, doi: 10.1016/j.bioorg.2019.01.031.

