

POTENSI ANTIINFLAMASI SENYAWA BIOAKTIF DARI SYZYGIUM MYRTIFOLIUM: STUDI MOLECULAR DOCKING BERTARGET COX-2

**Refsya Azanti Putri^{1*}, Muhammad Yogi Saputra², Nia Natalia Enggelina², Liska Windasari²,
Atthar Luqman Ivansyah^{3,4}**

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Sains, Institut Teknologi Sumatera, Lampung Selatan, Indonesia

²Program Studi Kimia, Fakultas Sains, Institut Teknologi Sumatera, Lampung Selatan, Indonesia

³Program Studi Magister Sains Komputasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Institut Teknologi Bandung

⁴KK Kimia Fisik dan Anorganik, Program Studi Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Institut Teknologi Bandung

*Penulis Korespondensi: refsya.putri@fa.itera.ac.id

Abstrak

Peradangan kronis berkontribusi besar terhadap berbagai penyakit degeneratif, dan Cyclooxygenase-2 (COX-2) merupakan target utama dalam pengembangan terapi antiinflamasi. *Syzygium myrtifolium*, tanaman asli Indonesia, diketahui mengandung beragam senyawa bioaktif dengan potensi farmakologis. Penelitian ini bertujuan untuk mengeksplorasi aktivitas antiinflamasi senyawa aktif *S. myrtifolium* terhadap COX-2 melalui pendekatan molecular docking. Senyawa yang diteliti antara lain avikularin, asam betulinat, asam ursolat, serta dua flavanon yang dimodelkan dan di-docking terhadap protein COX-2 (PDB ID: 5F19). Proses docking dilakukan menggunakan perangkat lunak YASARA dengan metode blind docking, dan hasil divisualisasikan menggunakan Discovery Studio. Hasil menunjukkan bahwa empat senyawa memiliki nilai energi ikat lebih tinggi dibandingkan celecoxib sebagai kontrol, dengan senyawa (2S)-7-Hydroxy-5-methoxy-6,8-dimethylflavanone menunjukkan interaksi paling stabil memiliki nilai energi ikat 9.0450 kkal/mol. Prediksi toksisitas menunjukkan bahwa senyawa-senyawa tersebut tergolong aman berdasarkan parameter LD50 dan kelas toksisitas. Temuan ini memberikan dasar yang kuat untuk pengembangan senyawa alami sebagai inhibitor COX-2 potensial.

Kata kunci: *Syzygium myrtifolium*, antiinflamasi, COX-2, molecular docking, senyawa bioaktif

Abstract

Chronic inflammation contributes significantly to various degenerative diseases, with Cyclooxygenase-2 (COX-2) being a central target for anti-inflammatory drug development. *Syzygium myrtifolium*, a native Indonesian plant, is known to contain a variety of bioactive compounds with pharmacological potential. This study aims to investigate the anti-inflammatory activity of *S. myrtifolium* active compounds on COX-2 using a molecular docking approach. The tested compounds include avicularin, betulinic acid, ursolic acid, and two flavanones modeled and docked against the COX-2 protein (PDB ID: 5F19) using YASARA. Docking simulations were performed using YASARA software via a blind docking method and visualized through Discovery Studio. The results revealed that four compounds demonstrated stronger binding affinity than celecoxib, with (2S)-7-Hydroxy-5-methoxy-6,8-dimethylflavanone showing the most stable interaction with 9.0450 kcal/mol binding energy. Toxicity prediction suggests these compounds are generally safe based on LD50 values and toxicity class. These findings support the potential of *S. myrtifolium* as a natural source of COX-2 inhibitors.

Keywords: *Syzygium myrtifolium*, anti-inflammatory, COX-2, molecular docking, bioactive compounds

PENDAHULUAN

Peradangan merupakan respon biologis terhadap rangsangan berbahaya seperti infeksi,

cedera jaringan, dan stimulus imunologis (Deng & Liu, 2021). Namun, peradangan yang berkelanjutan dapat menyebabkan kerusakan jaringan dan terlibat

dalam berbagai patogenesis penyakit kronis. Tanda terjadinya inflamasi adalah adanya pembengkakan/edema, kemerahan, panas, nyeri, dan perubahan fungsi (Bäck et al., 2019).

Proses inflamasi atau peradangan secara signifikan dipengaruhi oleh senyawa yang berasal dari metabolisme asam arakidonat. Salah satu enzim yang berperan dalam mediator ini yaitu COX-2. COX ialah enzim yang penting dalam pembentukan mediator yang terlibat dalam proses inflamasi. Inhibitor COX merupakan salah satu pilihan terapi yang bertujuan memodulasi nyeri, peradangan, dan demam. COX-2 dipilih dalam penelitian ini karena secara spesifik meningkat pada kondisi inflamasi. Hal ini menjadikan COX-2 target yang lebih selektif dan aman dibanding protein inflamasi lain (Deng & Liu, 2021). Oleh karena itu, penghambatan COX-2 menjadi pendekatan yang efektif dalam terapi antiinflamasi (Araújo et al., 2020).

Syzygium myrtifolium, anggota famili Myrtaceae, memiliki sejarah panjang dalam pengobatan tradisional Indonesia. Daun tanaman ini diketahui mengandung senyawa flavonoid, tanin, terpenoid, steroid dan minyak atsiri yang dilaporkan memiliki aktivitas farmakologis, termasuk antioksidan dan antiinflamasi (Jena et al., 2021). Meski penggunaannya dalam pengobatan tradisional telah dikenal luas, potensi senyawa aktif dari tanaman ini dalam menargetkan COX-2 masih belum banyak dieksplorasi. Senyawa aktif yang berpotensi untuk dieksplorasi lebih jauh diantaranya yaitu avikularin, asam betulinat, asam ursolinat, dan 2 senyawa aktif lainnya (Amanah et al., 2023).

Proses penemuan obat memakan waktu bertahun-tahun karena melibatkan tahapan yang panjang dan kompleks. Oleh karena itu, seiring berkembangnya teknologi, penelitian dengan bantuan komputasi mulai dikembangkan. Penelitian *in silico* menggunakan metode molecular docking dapat dilakukan secara komputasional. Molecular docking secara komputasi secara rutin dilakukan pada berbagai tahap dalam proses penemuan obat (Hawash et al., 2023). Metode ini sering digunakan untuk memprediksi orientasi ikatan kandidat obat terhadap target protein guna memperkirakan afinitas dan aktivitas senyawa kecil. Setelah aktivitas biologis diketahui, langkah selanjutnya adalah mengidentifikasi target reseptor yang dapat dihambat oleh suatu senyawa, mengeksplorasi senyawa aktif yang paling potensial, dan melihat bagaimana senyawa aktif tersebut terkandung dalam ekstrak melalui pengujian *in silico* berbasis metode molecular docking. Keberadaan data hasil uji *in silico* dapat memperkuat hasil uji *in vitro* yang dilakukan (Peregrym et al., 2021). Sejalan dengan proses docking, penting juga untuk mengevaluasi dan mengoptimalkan efisiensi senyawa bioaktif dalam tubuh melalui penentuan sifat farmakokinetik dan toksisitasnya.

Penelitian ini menggunakan pendekatan molecular docking untuk mengevaluasi interaksi senyawa bioaktif dari *S. myrtifolium* dengan protein target COX-2 (PDB ID: 5F19) (Lucido et al., 2016). Pendekatan ini digunakan secara luas untuk menentukan senyawa dengan potensi sebagai obat, berdasarkan energi ikatan dan orientasi molekuler dalam sisi aktif protein target serta analisis prediktif terhadap toksisitas senyawa aktif yang berpotensi sebagai antiinflamasi.

METODE PENELITIAN

Persiapan Ligan dan Protein Target

Struktur kristal dari protein target, yaitu 5F19, diperoleh dari basis data PDB. Beberapa parameter dipertimbangkan dalam pemilihan struktur kristal. Pertama, struktur tersebut harus merupakan kompleks pengikatan antara protein target dengan ligan alami atau inhibitor molekul kecil. Kedua, sisi pengikatan atau sisi katalitik tidak boleh mengalami mutasi. Konfigurasi 3D dari senyawa aktif *Syzygium myrtifolium* (avikularin, asam betulinat, asam ursolinat, (S)-5,7-dihydroxy-6,8-dimethylflavanone, (2S)-7-Hydroxy-5-methoxy-6,8-dimethylflavanone, celecoxib dan ligan alami dibuat menggunakan perangkat lunak Avogadro. Ligan yang telah dioptimasi ini kemudian disimpan untuk digunakan dalam proses *molecular docking* dengan protein target.

Molecular Docking dan Visualisasi Interaksi

Simulasi *molecular docking* dilakukan menggunakan makro dock_run.mcr dengan medan gaya AMBER03 pada perangkat lunak YASARA versi 22.9.24 (289534716). Metode yang digunakan adalah *blind docking*, yang memungkinkan eksplorasi seluruh permukaan protein tanpa informasi awal mengenai sisi aktif (Oktaviani et al., 2023). Proses docking menghasilkan nilai energi ikat (skor *docking*), yang digunakan untuk mengevaluasi kekuatan interaksi antara ligan dan reseptor. Proses docking dilakukan dengan senyawa aktif *Syzygium myrtifolium* (avikularin, asam betulinat, asam ursolinat, (S)-5,7-dihydroxy-6,8-dimethylflavanone, (2S)-7-Hydroxy-5-methoxy-6,8-dimethylflavanone), celecoxib dan ligan alami. Interaksi antara ligan dan protein target

disimulasikan menggunakan perangkat lunak Biovia Discovery Studio (Mariska et al., 2024).

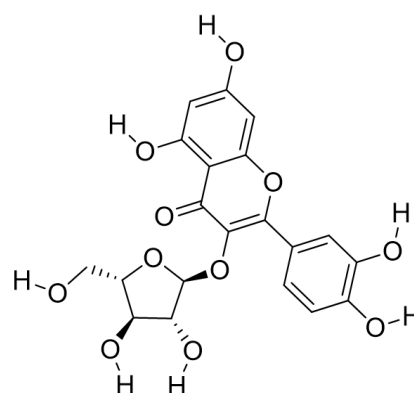
Prediksi Toksisitas

Prediksi toksisitas dilakukan menggunakan situs web ProTox, dengan parameter yang meliputi hepatotoksitas, kelas toksisitas dan nilai LD50.

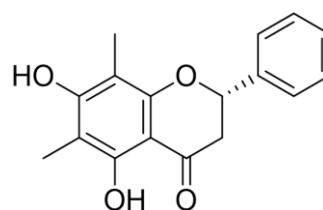
HASIL DAN PEMBAHASAN

Dalam penelitian ini, senyawa aktif golongan flavonoid (avikularin, (S)-5,7-dihydroxy-6,8-dimethylflavanone, dan (2S)-7-Hydroxy-5-methoxy-6,8-dimethylflavanone) dan steroid (asam betulinat dan asam ursolinat) digunakan untuk mengkaji potensinya sebagai antiinflamasi yang ditargetkan pada protein 5F19 melalui pendekatan *in silico* menggunakan metode *molecular docking*. Selain senyawa metabolit sekunder tersebut, celecoxib sebagai obat perbandingan dan ligan alami juga digunakan sebagai perbandingan. Struktur masing-masing senyawa metabolit dan senyawa perbandingan dapat dilihat pada **Gambar 1**.

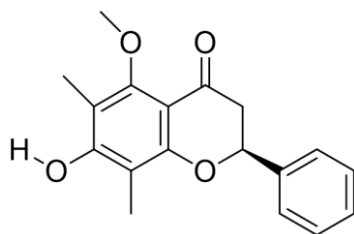
a.



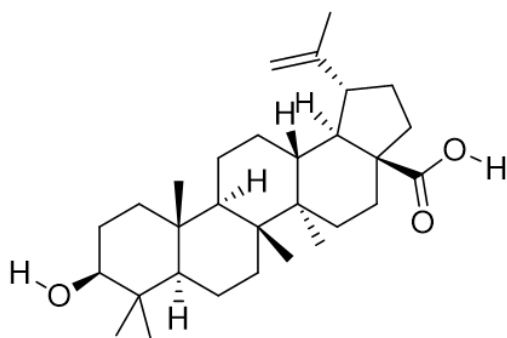
b.



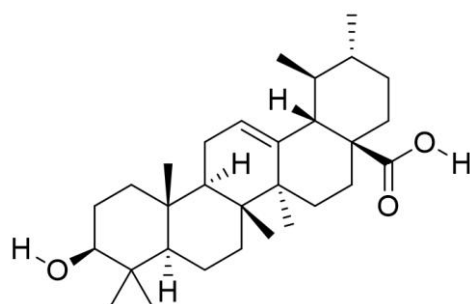
c.



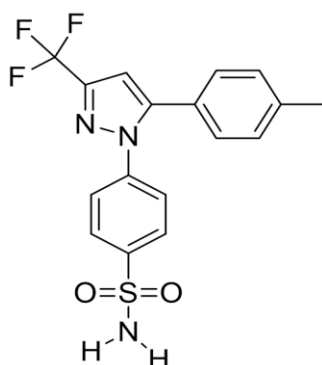
d.



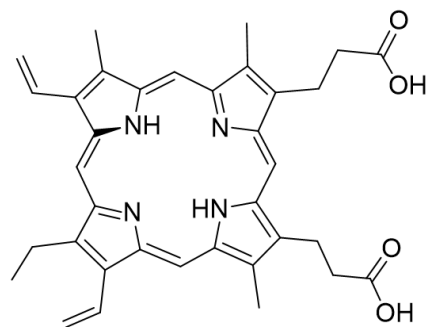
e.



f.



g.



Gambar 1. Struktur molekul: a. avikularin, b. (S)-5,7-dihydroxy-6,8-dimethylflavanone, c. (2S)-7-Hydroxy-5-methoxy-6,8-dimethylflavanone, d. asam betulinat, e. asam ursolat, f. celecoxib, g. ligan alami

Simulasi *molecular docking* dilakukan untuk menentukan potensi interaksi senyawa aktif *Syzygium myrtifolium* dengan protein 5F19 pada sisi aktifnya. *Molecular docking* dilakukan dengan menambatkan ligan ke sisi aktif reseptor untuk mengetahui nilai afinitas ikatan dari masing-masing senyawa uji. Hasil analisis molecular docking disajikan pada Tabel 1. Simulasi menghasilkan nilai energi ikat yang menunjukkan kekuatan interaksi antara ligan dengan reseptor target. Dalam perangkat lunak YASARA, nilai energi ikatan yang lebih positif menunjukkan interaksi yang lebih kuat antara ligan dan reseptor (Oktaviani et al., 2023). Interaksi antara ligan dan reseptor dievaluasi berdasarkan ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik. Tabel 1 menyajikan hasil nilai energi ikatan masing-masing senyawa dengan protein target. Nilai energi ikat dari Avikularin, (S)-5,7-dihydroxy-6,8-dimethylflavanone, (2S)-7-Hydroxy-5-methoxy-6,8-dimethylflavanone, asam betulinat, asam ursolat, celecoxib, dan ligan alami masing-masing secara berurutan adalah 8.9660; 9.0205; 9.0450; 8.5810; 8.0140; 8.1230 dan 10.9020 kkal/mol.

Nilai energi ikat yang lebih tinggi dari celecoxib menunjukkan potensi kompetitif senyawa *S. myrtifolium* sebagai inhibitor COX-2. Hasil ini menunjukkan bahwa 4 senyawa bioaktif dari *Syzygium myrtifolium* yaitu Avikularin, (S)-5,7-dihydroxy-6,8-dimethylflavanone, (2S)-7-Hydroxy-5-methoxy-6,8-dimethylflavanone, asam betulinat memiliki interaksi ikatan yang lebih kuat dibandingkan dengan obat komersial pembanding celecoxib meskipun nilainya masih dibawah ligan alami. Hal ini mengindikasikan bahwa 4 senyawa tersebut memiliki potensinya sebagai agen antiinflamasi, dengan senyawa (2S)-7-Hydroxy-5-methoxy-6,8-dimethylflavanone memiliki potensi paling baik.

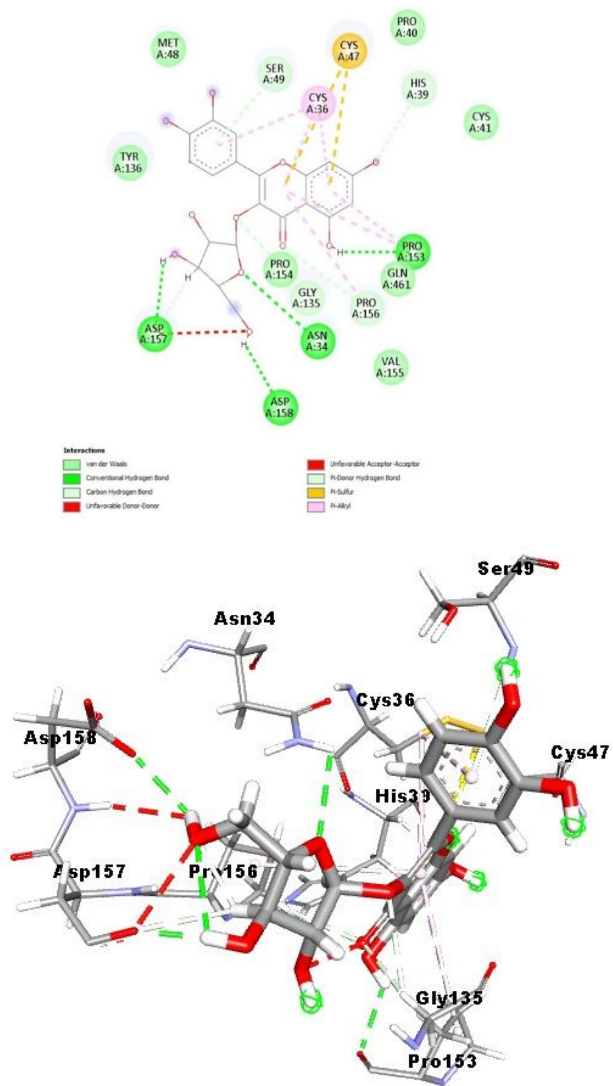
Tabel 1. Hasil *molecular docking*

Senyawa	Energi ikat (kkal/mol)
Avikularin	8.9660
(S)-5,7-dihydroxy-6,8-dimethyl flavanone	9.0205
(2S)-7-Hydroxy-5-methoxy-6,8-dimethyl flavanone	9.0450
Asam Betulinat	8.5810
Asam Ursolat	8.0140
Celecoxib	8.1230
Ligan alami	10.9020

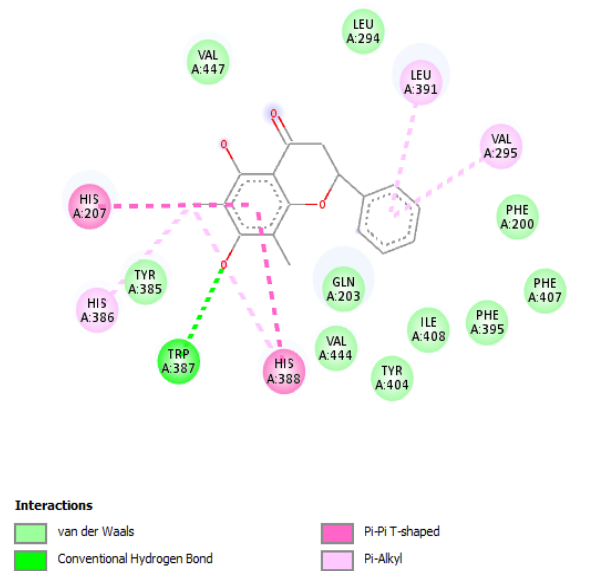
Hasil docking divisualisasikan menggunakan Biovia Discovery Studio untuk memperoleh data posisi dan jenis interaksi. Hasil visualisasi antara senyawa ligan dan reseptor 5F19 disajikan pada Gambar 2, yang menunjukkan berbagai jenis interaksi seperti ikatan hidrogen, van der Waals, dan lainnya. Stabilitas kompleks akan meningkat seiring dengan jumlah interaksi yang terbentuk (Shifeng et al., 2022). Hasil visualisasi pada Gambar 2 menunjukkan bahwa senyawa potensial, (2S)-7-Hydroxy-5-methoxy-6,8-dimethylflavanone,

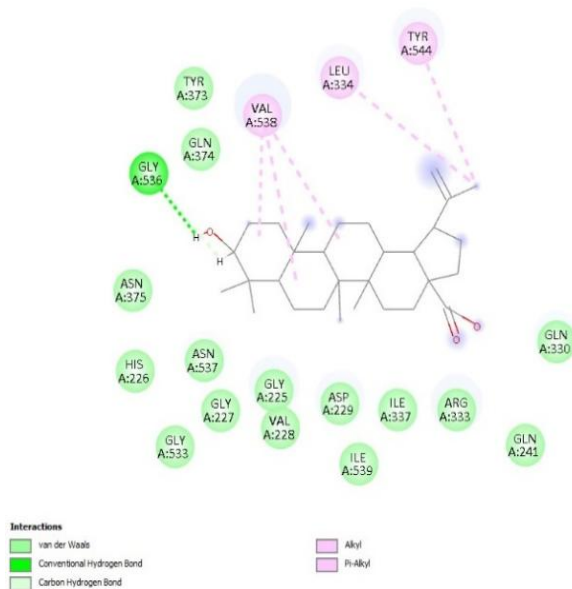
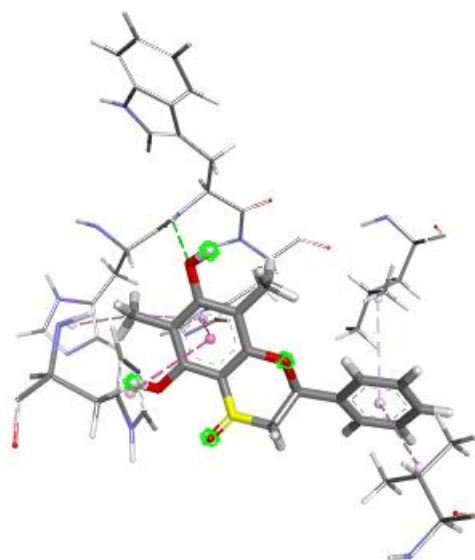
memiliki jumlah interaksi yang lebih banyak dibandingkan dengan senyawa lainnya.

a.

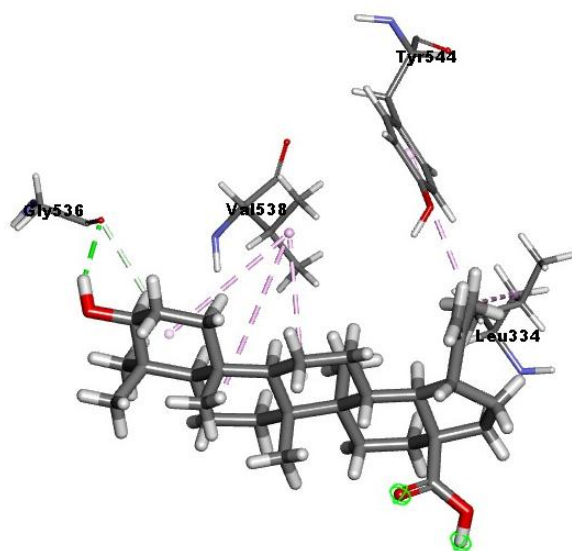
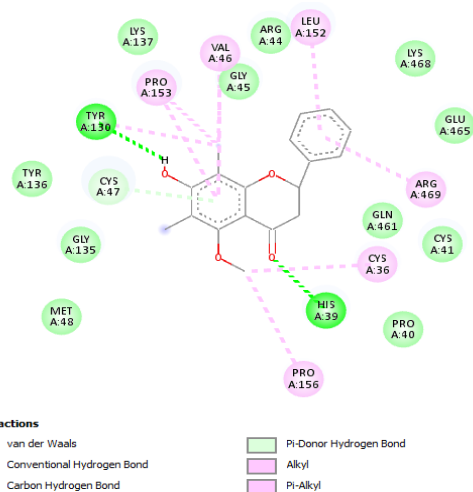


b.

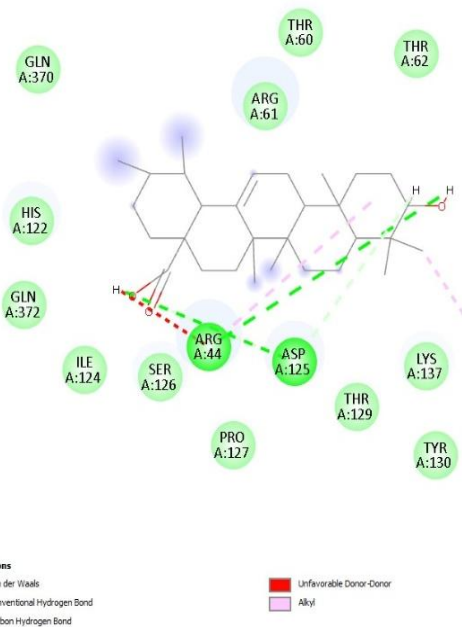




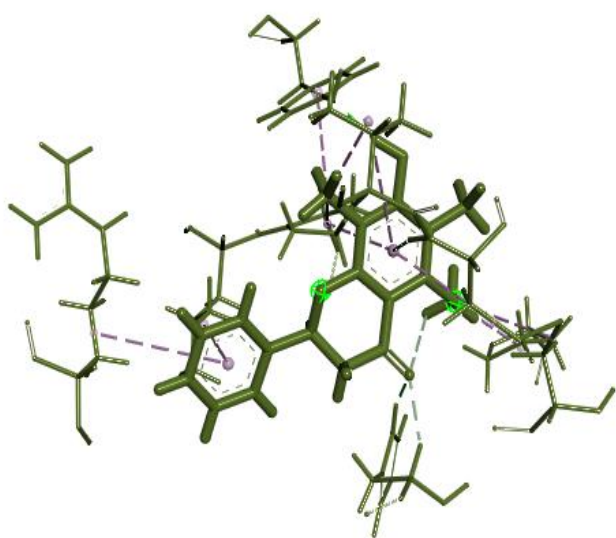
C.



e.



d.

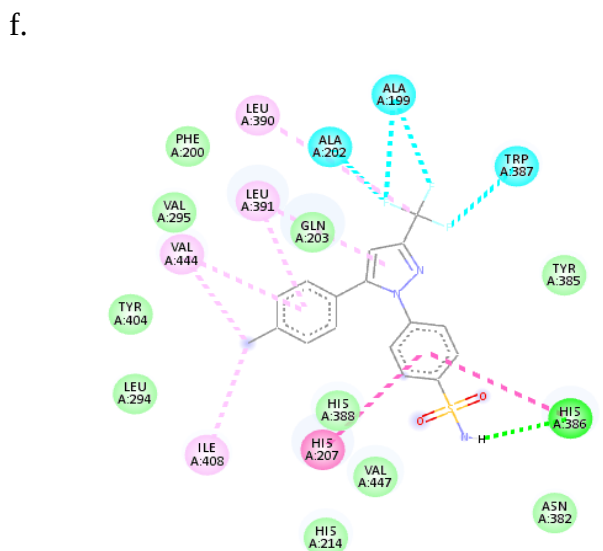
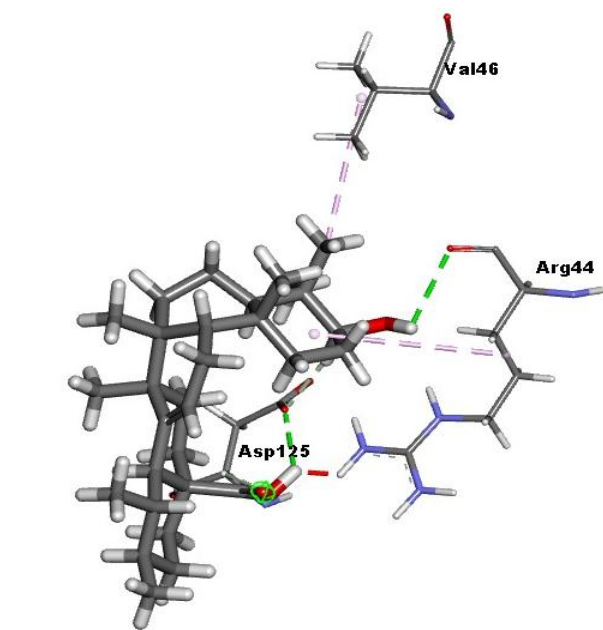


Gambar 2. Visualisasi hasil *molecular docking*: a. avikularin, b. (S)-5,7-dihydroxy-6,8-dimethyl flavanone, c. (2S)-7-Hydroxy-5-methoxy-6,8-dimethylflavanone, d. asam betulinat, e. asam ursolinat, f. celecoxib.

Prediksi toksisitas dilakukan untuk mengetahui profil toksisitas senyawa bioaktif secara *in silico*. Toksisitas adalah tingkat kerusakan yang dapat ditimbulkan oleh suatu senyawa ketika masuk ke dalam organisme (Krewski et al., 2010). Dalam penelitian ini, parameter toksisitas yang digunakan meliputi hepatotoksisitas, kelas toksisitas, dan LD50. Hasil analisis yang disajikan pada Tabel 2 menunjukkan bahwa beberapa senyawa bioaktif tidak memiliki potensi sebagai zat hepatotoksik. Prediksi toksisitas menunjukkan sebagian besar senyawa berada dalam kelas toksisitas 4–5, serupa atau lebih aman dibanding celecoxib. Hal ini menunjukkan potensi terapeutik dengan risiko toksisitas yang dapat diterima.

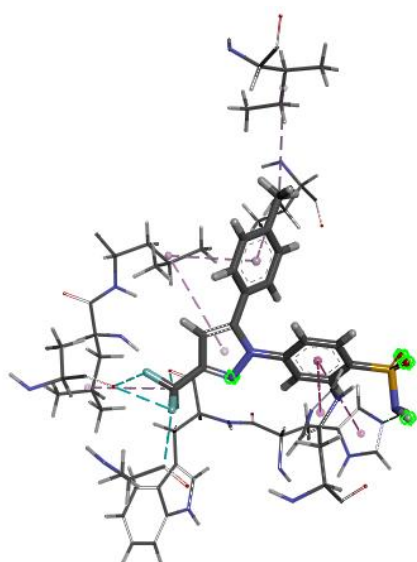
Tabel 2. Prediksi toksisitas

Senyawa	LD50 mg/kg	Hepato toksisitas	Kelas toksisitas	Keterangan
Avicularin	5000	Ya	5	Mungkin berbahaya jika tertelan
(S)-5,7-dihydroxy-6,8-dimethyl flavanone	2000	Tidak	4	Berbahaya jika tertelan
(2S)-7-Hydroxy-5-methoxy-6,8-dimethyl flavanone	2000	Tidak	4	Berbahaya jika tertelan
Asam Betulinat	2610	Tidak	5	Mungkin berbahaya jika tertelan
Asam Ursolat	2000	Ya	4	Berbahaya jika tertelan



Interactions

- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Halogen (Fluorine)
- Pi-Pi T-shaped
- Alkyl
- Pi-Alkyl



Celecoxib	1400	Ya	4	Berbahaya jika tertelan
-----------	------	----	---	-------------------------

Tantangan utama dalam pemanfaatan *Syzygium myrtifolium* sebagai agen antiinflamasi adalah rendahnya data eksperimental in vitro dan in vivo yang mendukung hasil in silico. Selain itu, variasi kandungan metabolit sekunder antar populasi tanaman juga menjadi kendala dalam standarisasi ekstrak. Penelitian ini masih terbatas pada simulasi molecular docking, sehingga uji biologis lanjutan sangat disarankan untuk validasi farmakologis. Rekomendasi penelitian selanjutnya mencakup isolasi senyawa murni, uji enzimatik COX-2, serta formulasi sediaan untuk bioavailabilitas oral.

PENUTUP

Penelitian ini membuktikan bahwa senyawa bioaktif dari *Syzygium myrtifolium*, khususnya (2S)-7-Hydroxy-5-methoxy-6,8-dimethylflavanone, menunjukkan potensi yang tinggi sebagai inhibitor COX-2 berdasarkan pendekatan *molecular docking*. Keempat senyawa yang dianalisis memiliki energi ikat lebih baik dari celecoxib dan aman secara prediksi toksikologis. Selain itu, hasil prediksi toksisitas menunjukkan bahwa senyawa-senyawa tersebut memiliki profil keamanan yang baik dan layak untuk dieksplorasi lebih lanjut. Temuan ini mendukung pemanfaatan *S. myrtifolium* sebagai sumber alami inhibitor COX-2. Studi lanjutan berbasis uji biologis sangat diperlukan untuk mengonfirmasi efektivitas dan keamanan senyawa tersebut dalam pengembangan obat antiinflamasi alami. Penelitian lanjutan disarankan mencakup uji in vitro dan in vivo untuk

menilai efektivitas biologis, mekanisme molekuler, serta profil toksisitas komprehensif guna mendukung potensi penggunaannya dalam terapi peradangan kronis.

DAFTAR PUSTAKA

- Amanah, D., Manalu, R. T., Sholikha, M., Syafriana, V., & Yasman, Y. (2023). Molecular Docking of Active Compounds of *Syzygium myrtifolium* Walp. Leaves on Leukotriene A4 Hydrolase Receptors as Colorectal Anticancer. *Jurnal Kimia Sains Dan Aplikasi*, 26(5), 194–203. <https://doi.org/10.14710/jksa.26.5.194-203>
- Araújo, P. H. F., Ramos, R. S., da Cruz, J. N., Silva, S. G., Ferreira, E. F. B., de Lima, L. R., Macêdo, W. J. C., Espejo-Román, J. M., Campos, J. M., & Santos, C. B. R. (2020). Identification of potential COX-2 inhibitors for the treatment of inflammatory diseases using molecular modeling approaches. *Molecules*, 25(18). <https://doi.org/10.3390/molecules25184183>
- Bäck, M., Yurdagul, A., Tabas, I., Öörni, K., & Kovanen, P. T. (2019). Inflammation and its resolution in atherosclerosis: mediators and therapeutic opportunities. In *Nature Reviews Cardiology* (Vol. 16, Issue 7, pp. 389–406). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/s41569-019-0169-2>
- Deng, Z., & Liu, S. (2021). Inflammation-responsive delivery systems for the treatment of chronic inflammatory diseases. *Drug Delivery and Translational Research*, 11(4), 1475–1497. <https://doi.org/10.1007/s13346-021-00977-8>
- Hawash, M., Jaradat, N., Sabobeh, R., Abualhasan, M., & Qaoud, M. T. (2023). New Thiazole Carboxamide Derivatives as COX Inhibitors: Design, Synthesis, Anticancer Screening, In Silico Molecular Docking, and ADME Profile Studies. *ACS Omega*, 8(32), 29512–29526. <https://doi.org/10.1021/acsomega.3c03256>
- Jena, S., Ray, A., Sahoo, A., Das, P. K., Dash, K. T., Kar, S. K., Nayak, S., & Panda, P. C. (2021). Chemical Composition and Biological Activities of Leaf Essential Oil of *Syzygium myrtifolium* from Eastern India. *Journal of Essential Oil-Bearing Plants*, 24(3), 582–595.

<https://doi.org/10.1080/0972060X.2021.1947897>

- Krewski, D., Acosta, D., Andersen, M., Anderson, H., Bailar, J. C., Boekelheide, K., Brent, R., Charnley, G., Cheung, V. G., Green, S., Kelsey, K. T., Kerkvliet, N. I., Li, A. A., McCray, L., Meyer, O., Patterson, R. D., Pennie, W., Scala, R. A., Solomon, G. M., ... Zeise, L. (2010). Toxicity testing in the 21st century: A vision and a strategy. In *Journal of Toxicology and Environmental Health - Part B: Critical Reviews* (Vol. 13, Issues 2–4, pp. 51–138). <https://doi.org/10.1080/10937404.2010.483176>
- Lucido, M. J., Orlando, B. J., Vecchio, A. J., & Malkowski, M. G. (2016). Crystal Structure of Aspirin-Acetylated Human Cyclooxygenase-2: Insight into the Formation of Products with Reversed Stereochemistry. *Biochemistry*, 55(8), 1226–1238. <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.5b01378>
- Mariska, S., Zaki, M., Rahmadi, A., Hanifa, M., Hasna, R., Azara, S., Irawan, N., Putri, R. A., & Saputra, M. Y. (2024). Antibacterial Potency of Bioactive Compounds from Areca catechu Nuts: A Molecular Docking Study Targeting 8H1B. *Helium: Journal of*

Science and Applied Chemistry, 04, 13–18. https://journal.unpak.ac.id/index.php/he_jsac

- Oktaviani, N. P. S., Ivansyah, A. L., Saputra, M. Y., Handayani, N., Fadylla, N., & Wahyuningrum, D. (2023). Potential application of bisoprolol derivative compounds as antihypertensive drugs: Synthesis and in silico study. *Royal Society Open Science*, 10(12). <https://doi.org/10.1098/rsos.231112>
- Peregrym, K., Szczukowski, Ł., Wiatrak, B., Potyrak, K., Czyżnikowska, Ż., & Świątek, P. (2021). In vitro and in silico evaluation of new 1,3,4-oxadiazole derivatives of pyrrolo[3,4-d]pyridazinone as promising cyclooxygenase inhibitors. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(17). <https://doi.org/10.3390/ijms22179130>
- Shifeng, P., Boopathi, V., Murugesan, M., Mathiyalagan, R., Ahn, J. C., Xiaolin, C., Yang, D. U., Kwak, G. Y., Kong, B. M., Yang, D. C., Kang, S. C., & Hao, Z. (2022). Molecular Docking and Dynamics Simulation Studies of Ginsenosides with SARS-CoV-2 Host and Viral Entry Protein Targets. *Natural Product Communications*, 17(11). <https://doi.org/10.1177/1934578X221134331>