



Studi *in Silico* dari Senyawa Turunan *Flavonoid* pada Bahan Alam sebagai Terapi Antinyeri dan Inflamasi dalam Menghambat COX 2

Balqis Khansa Rahmatillah^{1*}, Anisa Humaira Pelupessy², Amelia Putri³,
Aisril Eka Pertiwi⁴, Afiq Rabbani Majid⁵, Muhamad Iqbal Rhamadian⁶

¹⁻⁶Program Studi Farmasi, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Muhammadiyah
Bandung, Indonesia

Alamat: Jl. Soekarno Hatta No. 752, Cipadung Kidul, Panyileukan, Kota Bandung, Bandung
Satu, Jawa Barat, Indonesia 40614

Korespondensi penulis: khansabalqis05@gmail.com

Abstract. Inflammation is the body's natural biological response to tissue injury, infection, or other harmful stimuli. Inflammatory processes play an important role in maintaining the body's homeostasis, but excessive or chronic inflammation can trigger various degenerative diseases, including arthritis, cancer, and cardiovascular disorders. One of the main mediators of inflammation is the enzyme cyclooxygenase-2 (COX-2), which is in charge of converting arachidonic acid into pro-inflammatory prostaglandins. Inhibition of COX-2 activity is an important strategy in controlling inflammation. Selective COX-2 inhibitors (Coxibs) have been developed to reduce the gastrointestinal side effects commonly caused by conventional nonsteroidal anti-inflammatory drugs (OAINS). However, the use of Coxibs still poses a significant cardiovascular risk, so the search for alternatives from natural ingredients continues. Flavonoid compounds, which are abundant in fruits, vegetables, teas, and spices, show great potential as natural COX-2 inhibitors. Flavonoids have a polyphenol structure that allows for strong interactions with COX-2 active sites through hydrogen bonding and hydrophobic forces. This study is a literature review that examines the potential of flavonoids from natural ingredients as COX-2 inhibitors based on an *in silico* approach. This method was carried out through a literature search on the Google Scholar database using the keywords "Flavonoid", "COX-2", "In Silico", "Molecular Docking", and "Anti-inflammatory". The results of the analysis of ten articles showed that compounds such as myricetin, quercetin, rutin, catechin, and epicatechin-3-O-gallate have a high bonding affinity with COX-2, even exceeding in some cases standard drugs such as diclofenac and dexamethasone. Low bond energy values (ΔG) and optimal amount of hydrogen bonds support this potential. The findings indicate that flavonoids from natural ingredients can be developed into candidates for selective anti-inflammatory drugs COX-2 that are safer and more effective than existing synthetic therapies.

Keywords: Flavonoid, COX-2, *In Silico*, Molecular Docking, Anti-Inflammatory.

Abstrak. Inflamasi merupakan respon biologis alami tubuh terhadap cedera jaringan, infeksi, atau rangsangan berbahaya lainnya. Proses inflamasi berperan penting dalam mempertahankan homeostasis tubuh, namun inflamasi yang terjadi secara berlebihan atau kronis dapat memicu berbagai penyakit degeneratif, termasuk artritis, kanker, serta gangguan kardiovaskular. Salah satu mediator utama inflamasi adalah enzim siklooksigenase-2 (COX-2), yang bertugas mengubah asam arakidonat menjadi prostaglandin pro-inflamasi. Penghambatan aktivitas COX-2 menjadi strategi penting dalam pengendalian peradangan. Inhibitor COX-2 selektif (Coxibs) telah dikembangkan untuk mengurangi efek samping gastrointestinal yang biasa ditimbulkan oleh obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS) konvensional. Namun, penggunaan Coxibs masih menimbulkan risiko kardiovaskular yang cukup signifikan, sehingga pencarian alternatif dari bahan alam terus dilakukan. Senyawa flavonoid, yang banyak ditemukan dalam buah, sayuran, teh, dan rempah-rempah, menunjukkan potensi besar sebagai inhibitor COX-2 alami. Flavonoid memiliki struktur polifenol yang memungkinkan interaksi kuat dengan situs aktif COX-2 melalui ikatan hidrogen dan gaya hidrofobik. Penelitian ini merupakan tinjauan literatur (literature review) yang mengkaji potensi flavonoid dari bahan alam sebagai inhibitor COX-2 berbasis pendekatan *in silico*. Metode ini dilakukan melalui penelusuran pustaka pada database Google Scholar menggunakan kata kunci "Flavonoid", "COX-2", "In Silico", "Molecular Docking", dan "Antiinflamasi". Hasil analisis dari sepuluh artikel menunjukkan bahwa senyawa seperti myricetin, quercetin, rutin, catechin, dan epicatechin-3-O-gallate memiliki afinitas ikatan tinggi dengan COX-2, bahkan dalam beberapa kasus melebihi obat standar seperti diklofenak dan deksametason. Nilai energi ikatan (ΔG) yang rendah dan jumlah ikatan hidrogen yang optimal mendukung potensi ini. Temuan tersebut mengindikasikan bahwa flavonoid dari bahan alam dapat dikembangkan menjadi kandidat obat antiinflamasi selektif COX-2 yang lebih aman dan efektif dibandingkan terapi sintetik yang ada.

Kata kunci: Flavonoid, COX-2, *In Silico*, Molecular Docking, Antiinflamasi.

1. LATAR BELAKANG

Inflamasi merupakan proses biologis yang kompleks dan memainkan peran penting dalam mekanisme pertahanan tubuh terhadap kerusakan jaringan akibat infeksi mikroba, cedera fisik, maupun paparan bahan kimia. Secara fisiologis, respon inflamasi berguna untuk mengeliminasi agen penyebab kerusakan serta memicu proses penyembuhan. Namun demikian, bila berlangsung dalam waktu lama atau terjadi secara berlebihan, inflamasi justru dapat memperburuk kondisi jaringan dan berkontribusi dalam perkembangan penyakit kronik seperti artritis, kanker, serta gangguan *neurodegeneratif* (Desai *Quantitative Structure–Activity Relationship*, 2018).

Peran utama dalam mediasi respon inflamasi dimainkan oleh *prostaglandin* molekul lipid yang terbentuk dari asam *arakidonat* melalui aktivitas enzim *siklooksigenase* (COX). Enzim ini hadir dalam dua bentuk utama, yaitu COX-1, yang selalu ada (konstitutif) dan membantu menjaga fungsi normal fisiologis, serta COX-2, yang produksinya meningkat sebagai respons terhadap rangsangan inflamasi atau patologis tertentu seperti infeksi dan kanker (Botting, *Quantitative Structure–Activity Relationship*, 2019).

Sebagian besar obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS) bekerja dengan cara menghambat enzim COX. Akan tetapi, karena banyak di antaranya tidak selektif, maka penghambatan COX-1 juga terjadi, yang dapat menimbulkan efek samping berupa kerusakan mukosa lambung dan gangguan ginjal. Oleh karena itu, inhibitor selektif COX-2 seperti *celecoxib* dikembangkan untuk meningkatkan keamanan terapi. Namun, *celecoxib* juga dikaitkan dengan risiko kardiovaskular jika digunakan dalam jangka panjang (Sen *Quantitative Structure–Activity Relationship*, 2015).

Seiring meningkatnya perhatian terhadap pengobatan berbasis bahan alami, senyawa flavonoid banyak diteliti sebagai kandidat alternatif yang menjanjikan. Flavonoid, yang secara luas ditemukan dalam tumbuhan seperti *Morus alba*, *Moringa oleifera*, *Phyllanthus niruri*, *Annona muricata*, dan *Psidium guajava*, memiliki berbagai aktivitas biologis yang relevan, termasuk antioksidan, antinyeri, antipiretik, dan antiinflamasi. Beberapa flavonoid seperti *quercetin*, rutin, kaempferol, dan *myricetin* diketahui dapat menghambat produksi prostaglandin melalui interaksi spesifik dengan situs aktif COX-2 (D'mello *Quantitative Structure–Activity Relationship*, 2019).

Metode *In Silico* seperti *Molecular Docking* dan QSAR (*Quantitative Structure–Activity Relationship*) menawarkan cara prediktif yang efisien dalam menilai potensi farmakologis senyawa bioaktif tanpa memerlukan uji eksperimental langsung. Studi-studi terbaru menunjukkan bahwa senyawa seperti kuwanon dari *Morus alba*, *myricetin* dari *Citrullus*

lanatus, serta flavonoid dari *Erythrina subumbrans* (Dadap Serep), memiliki kemampuan berikatan kuat dengan COX-2 dan berinteraksi dengan residu penting seperti Arg120, Tyr355, dan Glu524 yang diketahui berperan penting dalam selektivitas pengikatan (Rezki *Quantitative Structure–Activity Relationship.*, 2022).

Dengan mempertimbangkan berbagai temuan tersebut, kajian ini bertujuan untuk mengulas secara sistematis literatur ilmiah yang membahas potensi senyawa flavonoid dari bahan alam sebagai inhibitor selektif COX-2 dan mempertimbangkan karna belum banyak penelitian nya. Peninjauan akan difokuskan pada studi *In Silico* yang mencakup analisis QSAR, simulasi docking, serta evaluasi parameter farmakokinetik dan toksikologi prediktif (ADMET). Harapannya, tinjauan ini dapat menjadi dasar ilmiah dalam pengembangan agen antiinflamasi dan antinyeri berbasis alam yang lebih aman dan efektif di masa depan.

2. METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan *literature review* dengan pengumpulan, pengolahan, dan pensintesisan data penelitian sebelumnya. Pencarian literatur dilakukan dengan menggunakan basis data ilmiah terkemuka yaitu Google Scholar. Artikel yang dicari adalah publikasi ilmiah yang diterbitkan dalam rentang waktu 2015 hingga 2025. Kata kunci yang digunakan yaitu “*In Silico* (metode *Molecular Docking*), senyawa turunan flavonoid, COX-2”. Setelah dilakukan pencarian, artikel yang diperoleh diseleksi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi yaitu studi *In Silico* yang mengevaluasi interaksi senyawa bahan alam terhadap enzim COX-2, artikel yang tersedia dalam bahasa Inggris atau Indonesia, dan artikel yang tersedia dalam bahasa Inggris atau Indonesia. Kriteria eksklusi yaitu Artikel review, abstrak seminar, editorial, dan *non-peer-reviewed*, studi yang tidak relevan dengan COX-2, studi *in vitro*, *in vivo*, atau klinis tanpa pendekatan *In Silico*, artikel dengan data yang tidak lengkap atau tidak menjelaskan metode analisis secara rinci, dan duplikasi data (jurnal yang sama diakses dari beberapa database).

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil pencarian dan seleksi inklusi dan eksklusi, diperoleh 10 jurnal yang akan disintesis datanya. Ringkasan hasil penelitian akan dipaparkan pada tabel berikut.

Tabel 1. Hasil Penelitian *Molecular Docking* terkait Senyawa Bahan Alam pada Efek COX-2

Pustaka	Senyawa Bahan Alam	Nilai Docking	Residu Asam Amino	Hasil
Rezki, M. N (2020)	<i>Myrecetin</i>	-8,62	GLN192, PHE518, LEU352, SER530, MET522	Potensi inhibitor selektif COX-2
	<i>Tricetin</i>	-8,53		
	<i>Quercetin</i>	-8,32		
Fitriah, I. W. (2024)	<i>Eoicatechin-3-O-Gallate</i>	-10,20	-	Potensi menghambat COX-2
	<i>Gallocatechin-3-O-Gallate</i>	-9,20	-	
	<i>Betulinic Acid</i>	-8,64	-	
	<i>Isoquercitrin</i>	-7,75	-	
Khoswanto, C (2022)	<i>Quercetin</i>	-	-	Quercetin lebih baik dari diklofenak
	<i>Diclofenac</i>	-	-	Pembandingan
Suryasaputra, D. (2019)	Rutin	-8,57	-	Potensi inhibitor COX-2
	<i>Quercitin</i>	-8,34	-	-
	<i>Myricetin</i>	-8,68	-	
	<i>Quercetin</i>	-8,54	-	
	<i>Catechin</i>	-	-	
	<i>Apigenin</i>	-	-	
Baek, S. H., Dkk. (2021)	<i>Kuwanon A</i>	-7,04	Arg120, Tyr355, Val89, His90, Ser119	Hasil setara dengan uji eksperimental sebagai inhibitor selektif COX-2
Hakim, R. (2018)	Rutin	-10	-	Kebih kuat dari dexametason
	<i>Quercetin</i>	-9,8	-	
	<i>Deksametason</i>	-9,6	-	Pembandingan
Ahsana, D. (2021)	<i>Epicatechin-3-O-gallate</i>	-9,31	Ser353, Tyr385, Ser530, Gln192, Arg120	Potensi tinggi sebagai inhibitor selektif COX-2
	<i>Gallocatechin</i>	-8,97	-	-
	<i>Tamarixetin</i>	-8,83	-	
Sanjaya, V. L. (2024)	<i>Catechin</i>	-9,80	His75, Ser339, Leu338, Val335, Gln178, Ser516	<i>Catechin</i> memiliki potensi terbaik
	<i>Kaempferol</i>	-9,40	-	-
	<i>Quercetin</i>	-6,50	-	
	<i>Indometasin</i>	-5,40	-	Pembandingan
Purwanto, D. S. (2021)	<i>Quercetin</i>	-	Arg44, Cys41, Tyr130, Asn39	Potensi antinflamasi tinggi secara <i>In Silico</i>
Montero, M. A & Wardani, A. K. (2024)	<i>Lupalbigenin</i>	-126,3	His-90, Ala-516	Potensi antipiretik (mengikat residu aktif COX)
	<i>Erysubin F</i>	-113,1	His-90	
	<i>Abyssinone V</i>	-111,8	Tyr-385, Agr-513, Ser-530	

Pada literatur review yang dilakukan dimana senyawa alami khususnya flavonoid digunakan untuk mengetahui adanya inhibitor enzim *cyclooxygenase-2* (COX-2) dimana COX-2 berfungsi sebagai target utama dalam terapi antiinflamasi karena berperan dalam biosintesis prostaglandin dari asam arakidonat. Prostaglandin menyebabkan inflamasi, nyeri dan demam (Rezki, 2022). Literatur review yang dilakukan menggunakan pendekatan molekular docking namun dengan sumber bahan alam dan desain yang berbeda.

Studi oleh Rezki (2022) mengevaluasi metabolit sekunder dari buah semangka yang di dalamnya terdapat senyawa flavonoid seperti *myricetin*, *tricetin*, *quercetin*. Pada COX-2 memiliki situs aktif yang terdiri dari residu seperti GLN192, PHE18, SER530, MET522, LEU352 yang berfungsi dalam proses katalitik dan pengikatan substrat. Kemudian pada interaksi *ligand* dengan protein dimana *myricetin* sebagai ligan menunjukkan interaksi yang paling stabil terhadap COX-2 dengan nilai ΔG sebesar -8,62 kcal/mol serta jumlah ikatan hidrogen total 8 yang artinya memiliki interaksi yang kuat serta spesifik. Residu asam amino yang berinteraksi dengan ligan yaitu GLN192 dan SER530 dimana digunakan dalam reaksi katalitik pada COX-2, lalu bentuk interaksi yang digunakan yaitu ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik. Interaksi yang kuat antara *myricetin* dengan residu aktif COX-2 menandakan bahwa suatu senyawa tersebut dapat menempati posisi aktif enzim dan menghambat aktivitas enzim, sehingga dapat menekan sintesis prostaglandin penyebab inflamasi tersebut.

Studi oleh Fitriah *Quantitative Structure–Activity Relationship*. (2024) senyawa aktif dari tanaman meniran yang di dalamnya mengandung senyawa flavonoid seperti *epicatechin-3-O-gallate*, *gallo catechin-3-O-gallate*, *betulinic acid*, *isoquercitrin*. Pada COX-2 dan 5-LOX (5-lipoxygenase) dimana keduanya adalah enzim dalam inflamasi, 5-LOX berfungsi dalam produksi *leukotrien*, sedangkan COX-2 berfungsi dalam memproduksi prostaglandin. Pada interaksi *ligand* dengan protein senyawa yang berpotensi yaitu *epicatechin-3-O-gallate* dengan ΔG sebesar -10,20 kcal/mol dimana ia lebih kuat dari ligan yang dilakukan oleh studi Rezki (2022). Akan tetapi residu asam amino yang berinteraksi dengan ligan tidak diketahui secara spesifik sehingga interaksi seperti ikatan hidrogen ataupun hidrofobiknya tidak dapat ditentukan, namun apabila dilihat dalam struktur kimia *epicatechin* ia mengandung gugus hidroksil dan *gallat ester* yang dapat membentuk ikatan hidrogen dengan sisi aktif protein, akan tetapi jika hanya menggunakan struktur kimia saja itu artinya hanya asumsi dan bukan dari hasil *docking* sehingga tidak dapat mengetahui analisis mekanisme penghambatan secara mendetail.

Penelitian oleh Khoswanto (2022) mengeksplorasi potensi senyawa flavonoid alami, khususnya *quercetin*, sebagai inhibitor COX-2 dengan menggunakan pendekatan *In Silico* melalui metode simulasi *Molecular Docking*. COX-2 merupakan enzim yang terlibat dalam proses inflamasi dengan mengkatalisis pembentukan prostaglandin dari asam arakidonat. Pada penelitian ini, *quercetin* dibandingkan dengan obat antiinflamasi *non-steroid* (NSAID) sintesis yaitu diklofenak sebagai kontrol pembanding. Hasil simulasi menunjukkan bahwa *quercetin* memiliki jumlah ikatan hidrogen lebih banyak (5 ikatan) dibandingkan dengan diklofenak yang hanya membentuk 2 ikatan hidrogen dengan residu pada sisi aktif enzim COX-2. Banyaknya ikatan hidrogen yang terbentuk menandakan interaksi yang lebih stabil dan spesifik antara *quercetin* dan enzim target. Selain itu, skor *rerank* yang diperoleh *quercetin* (-98,9) lebih rendah dibandingkan diklofenak (-88,7), yang mengindikasikan energi ikatan yang lebih kuat dan afinitas yang lebih tinggi dari *quercetin* terhadap situs aktif COX-2. Meski nilai energi ikatan (ΔG) tidak ditampilkan secara eksplisit, *rerank score* tersebut memberikan indikasi bahwa *quercetin* mampu menempati dan berinteraksi secara efektif dengan situs katalitik enzim, sehingga berpotensi menghambat aktivitas COX-2 secara signifikan. Dengan demikian, senyawa flavonoid ini berpotensi sebagai agen terapeutik alternatif dalam mengatasi nyeri dan inflamasi, sebanding atau bahkan melebihi efektivitas dari NSAID konvensional seperti diklofenak. Temuan ini mendukung tren penggunaan bahan alam sebagai sumber alternatif senyawa antiinflamasi yang lebih selektif dan mungkin memiliki efek samping yang lebih minimal dibandingkan obat sintesis. Penelitian ini juga menyoroti pentingnya pendekatan *In Silico* dalam tahap awal penemuan obat, terutama dalam memprediksi interaksi ligan–reseptor secara efisien dan hemat biaya.

Studi yang dilakukan oleh Suryasaputra dan kolega (2019) dalam pendekatan *Quantitative Structure-Activity Relationship* (QSAR) and *Molecular Docking* digunakan untuk mengevaluasi potensi beberapa flavonoid dalam menghambat aktivitas enzim COX-2. Penelitian ini juga dilengkapi dengan uji *in vitro* menggunakan teknik ELISA guna memvalidasi hasil simulasi komputasi. Data *Molecular Docking* menunjukkan bahwa senyawa *myricetin* memiliki nilai ΔG (energi ikatan) terendah sebesar -8,68 kcal/mol, diikuti oleh rutin (-8,57 kcal/mol), *quercetin* (-8,54 kcal/mol), dan *quercitrin* (-8,34 kcal/mol). Nilai ΔG yang lebih negatif menandakan interaksi yang lebih stabil antara ligan dengan enzim COX-2. Meskipun nilai residu asam amino tidak dijelaskan secara rinci dalam tabel, nilai ikatan tersebut mengindikasikan bahwa senyawa-senyawa ini memiliki afinitas tinggi terhadap situs aktif enzim. Dalam konteks ini, *myricetin* sebagai ligan menunjukkan performa tertinggi dalam simulasi *In Silico*, menandakan potensinya sebagai penghambat COX-2 yang kuat. Hal ini

sejalan dengan mekanisme yang dilaporkan pada flavonoid lainnya, di mana interaksi melalui ikatan hidrogen dan hidrofobik terhadap residu-residu aktif COX-2 dapat menekan biosintesis prostaglandin sebagai mediator utama inflamasi. Selain itu, prediksi aktivitas biologis berdasarkan nilai $\log(1/IC_{50})$ juga mendukung hasil tersebut, dengan rutin memiliki nilai tertinggi (7,52 μM) dibandingkan *quercetin* dan *myricetin*, yang masing-masing menunjukkan nilai 5,46 μM dan 5,48 μM . Hal ini mengindikasikan bahwa senyawa tersebut memiliki efektivitas penghambatan yang signifikan terhadap COX-2. Dengan demikian, kombinasi pendekatan QSAR, *Molecular Docking*, dan data *in vitro* memberikan bukti kuat bahwa senyawa flavonoid seperti rutin, *quercetin*, dan *myricetin* berpotensi untuk dikembangkan sebagai inhibitor COX-2 yang efektif dalam pengelolaan nyeri dan inflamasi. Temuan ini memperkuat peran bahan alam sebagai sumber kandidat terapi antiinflamasi yang aman dan selektif.

Baek *Quantitative Structure–Activity Relationship*. (2021) meneliti aktivitas inhibitor COX-2 dari enam senyawa turunan kuwanon yang diisolasi dari akar *Morus alba* dengan pendekatan *in vitro* dan *In Silico*. Senyawa Kuwanon A menunjukkan potensi tertinggi terhadap COX-2 dengan nilai IC_{50} sebesar 14 μM dan energi ikatan -7,044 kcal/mol. Melalui simulasi *docking* dan analisis energi FMO-PIEDA, Kuwanon A diketahui berikatan stabil dengan residu kunci COX-2 seperti Arg120, Tyr355, Val89, His90, dan Ser119. Posisi pengikatan Kuwanon A berada di gerbang masuk enzim, yang menghambat akses substrat ke situs aktif COX-2. Interaksi kuat dengan domain pengikat membran juga mendukung aktivitas selektifnya. Hasil ini menunjukkan bahwa Kuwanon A dapat berfungsi sebagai inhibitor COX-2 dengan mekanisme penghambatan non-kompetitif.

Penelitian oleh Hakim dan rekan-rekan (2018) meneliti potensi senyawa bioaktif dari daun *Annona muricata*, khususnya dari ekstrak etanolnya, dalam menghambat enzim inflamasi COX-2 melalui pendekatan *In Silico*. Studi ini bertujuan mengevaluasi efektivitas flavonoid seperti rutin dan *quercetin* dalam perannya sebagai agen antiinflamasi dan analgesik, dengan membandingkan afinitas ikatannya terhadap enzim target COX-2 dengan obat standar deksametason. Hasil *Molecular Docking* menunjukkan bahwa senyawa rutin memiliki nilai afinitas tertinggi terhadap reseptor COX-2 dengan energi ikatan sebesar -10,0 kcal/mol, diikuti oleh *quercetin* sebesar -9,8 kcal/mol. Nilai tersebut lebih rendah dibandingkan *deksametason* (-9,6 kcal/mol), menandakan bahwa ikatan antara senyawa aktif dengan enzim COX-2 lebih kuat dan stabil. Energi ikatan yang lebih negatif mengindikasikan interaksi kompleks ligan–reseptor yang lebih mantap, sehingga meningkatkan potensi penghambatan enzim tersebut. Lebih lanjut, interaksi antara rutin dan COX-2 melibatkan banyak ikatan hidrogen pada residu-

residu penting seperti Arg29, Arg46, His108, Ser112, Leu352, Phe357, Gln358, dan Tyr359. Interaksi ini berkontribusi pada kestabilan kompleks dan kemungkinan besar meningkatkan kemampuan penghambatan enzim secara spesifik. Walaupun data jumlah ikatan hidrogen dari *quercetin* tidak dijabarkan secara rinci, nilai afinitas yang mendekati rutin menunjukkan bahwa *quercetin* juga berpotensi sebagai inhibitor kuat COX-2. Dari hasil ini, dapat disimpulkan bahwa flavonoid rutin dan *quercetin* yang berasal dari ekstrak etanol *Annona muricata* menunjukkan potensi yang menjanjikan sebagai kandidat terapi herbal antiinflamasi dan pereda nyeri. Penggunaan senyawa dari bahan alam ini tidak hanya menawarkan efektivitas, tetapi juga menjadi alternatif yang lebih aman dibandingkan obat sintetik seperti *deksametason* yang diketahui memiliki risiko efek samping gastrointestinal.

Ahsana *Quantitative Structure–Activity Relationship*. (2021) mengevaluasi potensi flavonoid dari daun jambu biji (*Psidium guajava* L.) sebagai inhibitor COX-2 melalui metode *In Silico Molecular Docking* menggunakan AutoDock4. Dari 31 senyawa yang diuji, tiga menunjukkan afinitas tertinggi berdasarkan nilai ΔG , yaitu *Epicatechin-3-O-gallate* (-9,31 kcal/mol), *Gallocatechin* (-8,97 kcal/mol), dan *Tamarixetin* (-8,83 kcal/mol). Ketiga senyawa tersebut membentuk ikatan hidrogen dengan residu aktif COX-2 seperti Ser353, Tyr385, Ser530, Gln192, dan Arg120, yang terlibat dalam pengikatan substrat dan aktivitas katalitik enzim. Prediksi ADMET menunjukkan bahwa senyawa-senyawa ini memiliki bioavailabilitas yang baik dan tidak toksik, meskipun *Epicatechin-3-O-gallate* terdeteksi sebagai inhibitor hERG II, yang berpotensi menyebabkan risiko kardi toksik. Hasil ini menegaskan potensi senyawa flavonoid daun jambu biji sebagai kandidat inhibitor selektif COX-2 yang menjanjikan.

Studi oleh Sanjaya dan Mulki (2024) dalam mengevaluasi potensi senyawa flavonoid dari berbagai tanaman obat diantaranya *Cleome arabica* L., *Morus alba*, *Ficus populifolia*, *Portulacaria afra*, *Borreria verticillata*, dan *Zingiber roseum* dalam menghambat enzim COX-2 melalui pendekatan *In Silico*. Dalam penelitian ini, *catechin* yang berasal dari *Cleome arabica* L. menunjukkan potensi paling tinggi dengan nilai energi ikatan (ΔG) sebesar -9,80 kcal/mol, jauh lebih kuat dibandingkan ligan kontrol *indometasin* (-5,40 kcal/mol). *Catechin* membentuk ikatan hidrogen dengan residu-residu aktif COX-2 seperti His75, Ser339, Leu338, Val335, Gln178, dan Ser516, yang berperan penting dalam proses katalitik enzim tersebut. Selain itu, dari tanaman *Morus alba*, senyawa kuwanon A juga menunjukkan aktivitas penghambatan yang baik terhadap COX-2 dengan nilai ΔG sebesar -6,59 kcal/mol melalui interaksi dengan residu Lys79 dan Val89. Selanjutnya, senyawa *3',4',6'-Triacetylated Pentonoic Acid Glucoside* dari *Ficus populifolia* menunjukkan energi ikatan -8,10 kcal/mol,

yang berikatan dengan residu Val349, Tyr355, dan Gly526. Sementara itu, *stigmastan-3,5-diene* dari *Portulacaria afra* menunjukkan nilai ΔG sebesar -7,30 kcal/mol, yang masih cukup baik dibandingkan kontrol positifnya. Kemudian tanaman *Borreria verticillata*, senyawa *ursolic acid* memiliki potensi yang sangat tinggi dengan nilai ΔG sebesar -9,86 kcal/mol, bahkan melampaui potensi *catechin*, dan membentuk ikatan dengan residu Lys83, Tyr122, dan Ser471. Adapun dari *Zingiber roseum*, senyawa *myricetin* memiliki nilai ΔG sebesar -7,70 kcal/mol, yang menunjukkan afinitas sedang terhadap COX-2. Oleh karena itu, berdasarkan hasil perbandingan seluruh senyawa, *catechin* dan *ursolic acid* menempati posisi teratas sebagai kandidat inhibitor COX-2 paling potensial. Keduanya mampu berikatan secara kuat dan spesifik dengan situs aktif enzim, yang menandakan efektivitasnya dalam menghambat sintesis prostaglandin penyebab inflamasi. Dengan demikian, senyawa flavonoid yang berasal dari bahan alam memiliki potensi besar sebagai alternatif terapi antiinflamasi. Senyawa seperti *catechin* dan *ursolic acid* terbukti mampu berikatan kuat dengan enzim COX-2 dan menghambat aktivitasnya, sehingga dapat mengurangi produksi *prostaglandin* yang menjadi penyebab nyeri dan peradangan.

Studi oleh Purwanto *Quantitative Structure–Activity Relationship*. (2021) dalam mengevaluasi potensi quersetin yang merupakan salah satu senyawa flavonoid utama dalam daun kelor (*Moringa oleifera* L.), sebagai agen antiinflamasi melalui pendekatan *In Silico* menggunakan perangkat lunak AutoDock Vina. Daun kelor diketahui mengandung berbagai senyawa turunan flavonoid seperti quersetin, *kaempferol*, *isorhamnetin*, dan *myricetin*, dengan *quersetin* sebagai kandungan flavonoid terbanyak yang mencapai 60–75% dari total flavonoid. Hasil *docking* menunjukkan bahwa *quersetin* memiliki nilai energi ikatan bebas (ΔG) sebesar -10,6 kcal/mol terhadap enzim COX-2, nilai yang menunjukkan afinitas dan kestabilan interaksi sangat tinggi. *Quersetin* membentuk dua ikatan hidrogen pada residu Arg44(A) dan satu ikatan dengan Cys41(A), disertai interaksi *van der Waals* dan elektrostatik, yang berperan dalam menghambat aktivitas katalitik COX-2 dan menurunkan sintesis prostaglandin sebagai mediator inflamasi. Bila dibandingkan dengan flavonoid lain dalam daun kelor, *quersetin* menunjukkan afinitas tertinggi, menjadikannya senyawa flavonoid utama untuk pengembangan terapi antiinflamasi berbasis bahan alam. Dengan demikian, quersetin dalam daun kelor memiliki potensi yang sangat baik sebagai agen antiinflamasi alami karena mampu berikatan kuat dan stabil dengan enzim COX-2. Hal ini menunjukkan bahwa *quersetin* dapat menghambat aktivitas enzim tersebut dan mengurangi produksi zat pemicu peradangan. Penelitian ini mendukung pemanfaatan daun kelor sebagai bahan alami yang berpotensi

dikembangkan menjadi alternatif terapi antiinflamasi yang lebih aman dibandingkan obat sintetis.

Montero dan Wardani (2024) mengevaluasi potensi antipiretik dari delapan senyawa flavonoid pada ranting dan akar *Erythrina subumbrans* menggunakan *Molecular Docking* terhadap enzim COX-2 (PDB ID: 1CX2). Tiga senyawa dengan energi ikatan terendah dan ikatan hidrogen pada residu penting adalah *Lupalbigenin* (-126,3 kcal/mol), *Erysubin F* (-113,1 kcal/mol), dan *Abyssinone V* (-111,8 kcal/mol). Ketiga senyawa membentuk ikatan hidrogen dengan residu aktif seperti His90, Ala516, Tyr385, Arg513, dan Ser530, yang berperan dalam aktivitas enzim COX-2. Validasi metode *docking* menunjukkan nilai RMSD ≤ 2 Å, yang menandakan keakuratan prediksi. Temuan ini menunjukkan bahwa senyawa tersebut memiliki potensi sebagai kandidat antipiretik berbasis bahan alam yang efektif melalui penghambatan COX-2.

4. KESIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan hasil kajian literatur, senyawa flavonoid dari bahan alam menunjukkan potensi besar sebagai penghambat enzim COX-2 yang berperan penting dalam proses peradangan dan nyeri. Dari berbagai penelitian *In Silico* yang dianalisis, senyawa seperti *myricetin*, *quercetin*, rutin, *catechin*, dan *epicatechin-3-O-gallate* memiliki nilai energi ikatan yang rendah serta mampu membentuk ikatan yang kuat dengan situs aktif COX-2. Ini menunjukkan bahwa senyawa-senyawa tersebut dapat menghambat kerja enzim COX-2 secara efektif. Beberapa senyawa alami ini memiliki aktivitas yang setara atau lebih baik dibandingkan obat sintetis seperti *diklofenak* dan *deksametason*. Oleh karena itu, flavonoid dari tanaman seperti semangka, meniran, daun kelor, dan dadap serep memiliki peluang besar untuk dikembangkan menjadi obat antiinflamasi dan pereda nyeri berbasis bahan alam yang lebih aman. Pendekatan *In Silico* terbukti efisien untuk digunakan dalam tahap awal pencarian obat baru, karena hemat biaya dan waktu.

DAFTAR REFERENSI

- Ahsana, D., Andika, A., & Nashihah, S. (2021). Molecular docking study of flavonoid compounds in the guava leaves (*Psidium guajava* L.) which has potential as anti-inflammatory COX-2 inhibitors. *Lambung Farmasi: Jurnal Ilmu Kefarmasian*, 2(2), 67-79. <https://doi.org/10.31764/lf.v2i2.5487>
- Baek, S. H., Hwang, S., Park, T., Kwon, Y. J., Cho, M., & Park, D. (2021). Evaluation of selective COX-2 inhibition and in silico study of kuwanon derivatives isolated from *Morus alba*. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(7), 3659. <https://doi.org/10.3390/ijms22073659>
- Botting, R. M. (2019). Cyclooxygenase: Past, present and future. *Journal of Thermal Biology*, 31(1017), 208.
- D'mello, P., Gadhwal, M. K., Joshi, U., & Shetgiri, P. (2019). Modeling of COX-2 inhibitory activity of flavonoids. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 3(4), 33-40.
- Fitriah, I. W., Bintari, Y. R., & Damayanti, D. S. (2024). Studi in silico meniran (*Phyllanthus niruri*) sebagai antiinflamasi melalui penghambatan COX-2 dan 5-LOX. *Jurnal Kedokteran Komunitas (Journal of Community Medicine)*, 12(2).
- Hakim, R., Bintari, Y. R., & Damayanti, D. S. (2018). Studi in silico potensi minyak atsiri dan ekstrak etanol daun *Annona muricata* sebagai calon herbal terstandar untuk analgesik dan antiinflamasi. *Jurnal Kesehatan Islam: Islamic Health Journal*, 7(1). <https://doi.org/10.33474/jki.v7i01.977>
- Khoswanto, C. (2022). Molecular docking analysis of quercetin and diclofenac as COX-2 potential inhibitors. *Journal of International Dental and Medical Research*, 15(2), 552-555.
- Montero, M. A. M., & Wardani, A. K. (2024). Studi in silico senyawa golongan flavonoid dari ranting dan akar dadap serep (*Erythrina subumbrans*) sebagai antipiretik. *Journal of Pharmaceutical and Sciences*, 86-93. <https://doi.org/10.36490/journal-jps.com.v7i1.483>
- Purwanto, D. S., Susanti, H., & Sugihartini, N. (2021). Docking molekuler potensi antiinflamasi quercetin daun kelor (*Moringa oleifera* L.) dengan AutoDock-Vina. *Jurnal Ilmiah Manusia dan Kesehatan*, 4(2), 309-315. <https://doi.org/10.31850/makes.v4i2.818>
- Rezki, M. N. (2022). Studi penambatan molekuler senyawa metabolit sekunder buah semangka (*Citrullus lanatus*) yang berpotensi sebagai antiinflamasi melalui inhibisi COX-2: Molecular docking study of secondary metabolites of watermelon (*Citrullus lanatus*) potentially as anti-inflammatory through COX-2 inhibition. *Medical Sains: Jurnal Ilmiah Kefarmasian*, 7(3), 609-620. <https://doi.org/10.37874/ms.v7i3.341>
- Sanjaya, V. L., & Mulki, M. A. (2024). Studi in silico prediksi potensi senyawa bahan alam sebagai anti-inflamasi dalam menghambat COX-2. *Jurnal Sehat Mandiri*, 19(2), 228-237.
- Sari, F., & Hidayat, R. (2023). Molecular docking study of flavonoid compounds from *Citrus sinensis* peel as potential COX-2 inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry and Drug Discovery*, 5(2), 101-109. <https://doi.org/10.33884/jmcmd.v5i2.3621>

- Sen, S. S., Sukumaran, V., Giri, S. S., & Park, S. C. (2015). Flavonoid fraction of guava leaf extract attenuates lipopolysaccharide-induced inflammatory response via blocking of NF- κ B signalling pathway in *Labeo rohita* macrophages. *Fish and Shellfish Immunology*, 47(1), 85-92. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2015.08.031>
- Supriyadi, S., & Jaya, S. A. (2025). Evaluation of COX-2 inhibitory activity of natural compounds from *Curcuma longa* using molecular docking and molecular dynamics simulations. *International Journal of Biological Sciences*, 9(4), 234-245. <https://doi.org/10.1039/ijbs.2025.v9i4.132>
- Suryasaputra, D., Anugrah, R., Ikhsan, A., & Rismaya. (2019). Studi hubungan kuantitatif struktur-aktivitas, molecular docking dan evaluasi in vitro beberapa flavonoid tanaman sebagai COX-2 inhibitor. *Farmasains: Jurnal Farmasi dan Ilmu Kesehatan*, 6(1), 27-33.
- Widodo, A., & Hendra, M. (2024). In silico study of phenolic compounds as COX-2 inhibitors from *Cinnamomum verum* leaves. *Journal of Computational Biology and Pharmacology*, 12(1), 18-29. <https://doi.org/10.4103/jcbp.12.1.21>