



STUDI KOMPUTASI TURUNAN FLAVONOID DAUN SAMBUNG NYAWA TERHADAP ENZIM COX-1 DAN COX-2 SEBAGAI KANDIDAT ANTIINFLAMASI

Himyatul Hidayah^{1*}, Ruswanto², Yeni Ari Safitri Dalimunthe¹, Surya Amal¹

¹Fakultas Farmasi, Universitas Buana Perjuangan Karawang.

²Fakultas Farmasi, Universitas Bakti Tunas Husada, Tasikmalaya.

*Email: himyatul.hidayah@ubpkarawang.ac.id

Received: 26/10/2025 Revised: 08/12/2025 Accepted: 08/12/2025 Published: 31/12/2025

ABSTRAK

Penggunaan bahan alami sebagai sumber obat semakin meningkat sebagai alternatif terapi untuk berbagai penyakit, termasuk inflamasi dan kanker. Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO) ada sekitar 11,9 juta orang yang menderita radang sendi di seluruh dunia. Penelitian ini bertujuan untuk mempelajari interaksi turunan flavonoid yang terkandung dalam daun sambung nyawa (*Gynura procumbent*) terhadap enzim *cyclooxygenase-1* (COX-1) dan enzim *cyclooxygenase-2* (COX-2) sehingga dapat diprediksi mempunyai aktivitas sebagai kandidat antiinflamasi. Metode yang digunakan dalam penelitian ini yaitu secara *in silico*. Hasil *Virtual screening* pada turunan flavonoid dalam daun sambung nyawa yang berinteraksi dengan reseptor 1EQG terdapat satu senyawa yang memiliki *energy Gibbs* terendah yaitu senyawa homoorientin -9,3 kal/mol, sedangkan senyawa yang memiliki *energy Gibbs* terendah saat berinteraksi dengan reseptor 3LN1 yaitu senyawa apigenin -9,9 kal/mol. Hasil *molecular dinamic* pada senyawa homoorintin terhadap reseptor COX-1 memiliki nilai RMSD 2,40 Å dan nilai RMSF 1,09, untuk senyawa apigenin terhadap reseptor COX-2 yaitu memiliki nilai RMSD 3,25 Å dan nilai RMSF 1,36. Berdasarkan hasil simulasi molekular dinamik dari interaksi terhadap reseptor *cyclooxygenase-1* dan *cyclooxygenase-2* terlihat bahwa homoorientin memiliki interaksi yang cukup stabil terhadap reseptor *cyclooxygenase-1* (1EQG) dibandingkan interaksi antara *cyclooxygenase-2* (3LN1) dengan apigenin.

Kata kunci : Cyclooxygenase-1; Cyclooxygenase-2; Antiinflamasi; *Gynura Procumbent*; Molecular Docking.

ABSTRACT

The use of natural ingredients as a source of medicine is increasing as an alternative therapy for various diseases, including inflammation and cancer. Based on data from the World Health Organization (WHO), there are approximately 11.9 million people suffering from arthritis worldwide. This study aims to study the interaction of flavonoid derivatives contained in the leaves of the sambung nyawa (*Gynura procumbent*) with the cyclooxygenase-1 (COX-1) and cyclooxygenase-2 (COX-2) enzymes so that they can be predicted to have activity as anti-inflammatory candidates. The method used in this study is *in silico*. The results of virtual screening on flavonoid derivatives in the leaves of the sambung nyawa that interact with the 1EQG receptor include one compound that has the lowest Gibbs energy, namely the homoorientin compound at -9.3 cal/mol, while the compound that has the lowest Gibbs energy when interacting with the 3LN1

receptor is the apigenin compound at -9.9 cal/mol. The molecular dynamic results of homoorientin against the COX-1 receptor have an RMSD value of 2.40 Å and an RMSF value of 1.09, while apigenin against the COX-2 receptor has an RMSD value of 3.25 Å and an RMSF value of 1.36. Based on the results of molecular dynamic simulations of the interaction with the cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 receptors, it appears that homoorientin has a fairly stable interaction with the cyclooxygenase-1 (1EQG) receptor compared to the interaction between cyclooxygenase-2 (3LNI) and apigenin.

Keywords: Cyclooxygenase-1; Cyclooxygenase-2; Anti-inflammatory; *Gynura Procumbent*; Molecular Docking

PENDAHULUAN

Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO) ada sekitar 11,9 juta orang yang menderita radang sendi di seluruh dunia. Penggunaan bahan alami sebagai sumber obat semakin meningkat sebagai alternatif terapi untuk berbagai penyakit, termasuk inflamasi dan kanker (Zaini, 2016), (Suryandari *et al.*, 2021).

Salah satu tanaman yang banyak diteliti adalah *Gynura procumbens* (Lour.) Merr., (Kaewseejan *et al.*, 2015). Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa *G. Procumbens* atau sambung nyawa mengandung berbagai senyawa bioaktif seperti flavonoid, yang berpotensi sebagai agen antiinflamasi dan antikanker (Kaewseejan *et al.*, 2015).

Berdasarkan penelitian Uthia, *et.al* (2018) ekstrak etanol daun sambung nyawa (*Gynura procumbens* (Lour.) Merr.) memiliki aktivitas antiinflamasi pada kaki tikus putih jantan, dengan mempengaruhi jumlah dan mingrasi sel leukosit setelah diinduksi karagen (Uthia, 2018). Penelitian

terkait aktivitas antiinflamasi pada daun sambung nyawa sudah banyak dilaporkan, namun belum ada penelitian yang menunjukkan yang berperan penting dalam menghambat enzim cyclooxygenase-1 (COX-1) dan cyclooxygenase-2 (COX-2).

Penelitian ini dilakukan sebagai langkah awal untuk mengetahui bagaimana turunan aktif flavonoid dari daun sambung nyawa (*Gynura procumbens*) berinteraksi terhadap enzim sebagai kandidat antiinflamasi dengan menggunakan metode *molecular docking*. Metode *in silico* digunakan untuk memudahkan dalam mempelajari interaksi molekul dengan reseptor, absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas bahan obat baru sebelum masuk dalam pengujian *in-vitro* maupun *in-vivo* (Nursamsiar *et al.*, 2016).

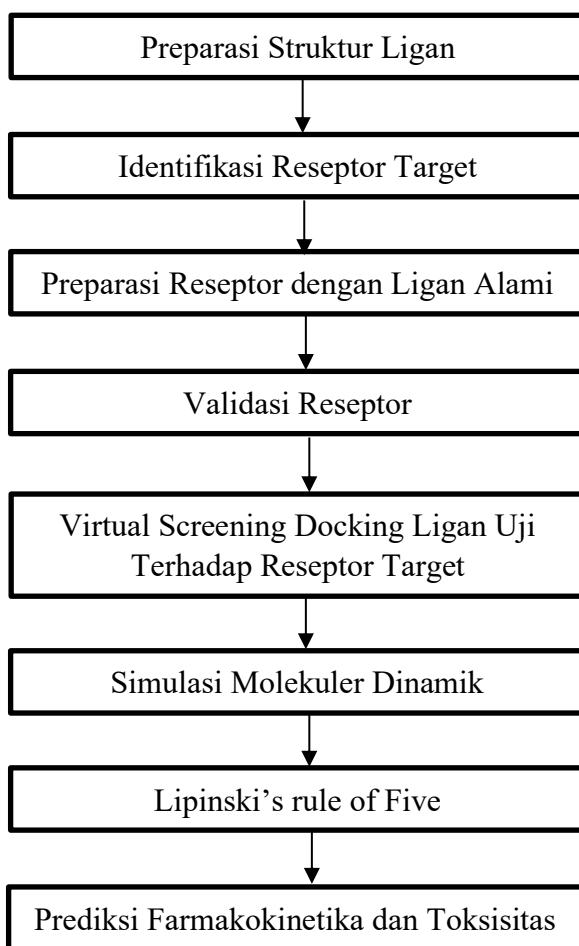
METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Software. Operating system windows 10 dan Operating of linux Ubuntu 18.04.LTS, MarvinSketch, AutodockTools-1.5.7, Discovery Studio versi 21.1, Molegro

Molecul Viewer, Desmond software for academic, Pyrex dan program pembantu lain yang berbasis server online seperti pkCSM, Pubchem, SAVES, dan Lipinski's Rule of Five. Komponen uji dari daun sambung nyawa. Reseptor. Data struktur kristal 3D dari reseptor diperoleh dari Protein Data Bank (PDB), yang dapat ditemukan di <http://www.rcsb.org/pdb>. Reseptor yang digunakan adalah COX-1 (kode 1EQG) dan COX-2 (kode 3LN1).

Jalannya Penelitian



HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Protein dan Ligan

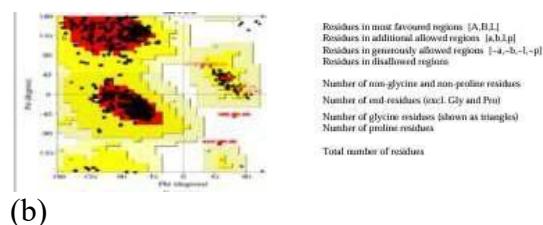
Hasil konformasi ligan dari 12 turunan flavonoid yaitu nicotiflorin, rutin, eriocitrin, astragalin, luteolin, myricetin, negletein, querctein, apigenin, homoorientin, kaemferol dan luteolin 7- rutinoside didapati energi terendah yaitu apigenin dengan energi 45,53kal/mol lalu untuk hasil konformasi dengan energi tertinggi yaitu senyawa eriocitrin dengan energi 89,76 kal/mol. Reseptor yang di analisis yaitu reseptor COX-1 (*cyclooxygenase-1*) (kode 1EQG) dan reseptor COX-2 (*cyclooxygenase-2*)(kode 3LN1 sebagai penyebab inflamasi. Analisis reseptor dilakukan dengan melihat profil protein pada Plot Ramachandran melalui website (www.ebi.ac.uk/pdbsum) dan SWISS-Model, permodelan 3D protein server online. Menurut plot ramachandran struktur protein dapat dikatakan baik apabila plot residu non glisin menunjukkan hasil dengan nilai *disallowed regions* < 0,8% (Ruswanto et al., 2018).

1EQG



(a)

3LN1



(b)

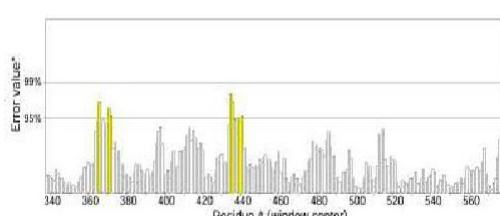
Gambar 1. Hasil *plot ramchandran*

(a) 1EQG (b) 3LN1

Berdasarkan hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa nilai plot residu pada *most favoured region* dan *disallowed region* pada kedua reseptor yaitu 1EQG dan 3LN1 memenuhi syarat karena nilai plot residu pada kedua reseptor tersebut pada daerah yang diinginkan (*most favoured region*) memiliki nilai $> 50\%$ dan nilai pada daerah *disallowed regions* memiliki nilai $< 0,8\%$.

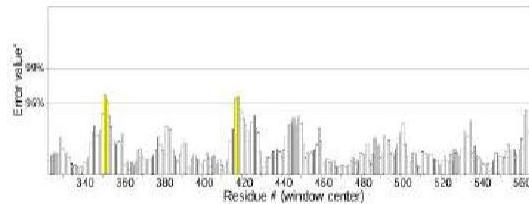
Jika hasil pada nilai kesalahan melebihi 99% maka area tersebut dapat dikatakan pemodelannya buruk. Pada Gambar 2. reseptor 1EQG memiliki *overall quality factor* sebesar 93,917%, sementara pada reseptor 3LN1 memiliki *overall quality factor* sebesar 96,871%.

Program: ERRAT2
File: 1eqg (2).pdb
Chain#:A
Overall quality factor**: 93,917



Program: ERRAT2
File: 3ln1.pdb
Chain#:A
Overall quality factor**: 96,871

Program: ERRAT2
File: 3ln1.pdb
Chain#:A
Overall quality factor**: 96,871



Gambar 2. Hasil *overall quality factor* ERRAT (a) 1EQG (b) 3LN1

2. Validasi Metode Docking

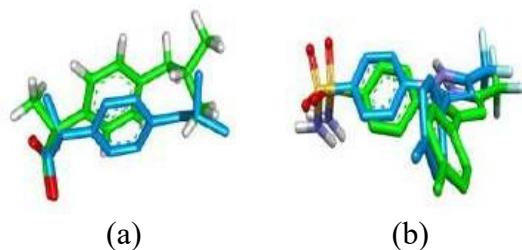
Validasi *docking* dilakukan untuk menentukan koordinat ligan yang akan berinteraksi dengan sisi aktif reseptor, perlu dilakukan pengaturan *grid box*.

Tabel 1. Pengaturan *grid box* dan hasil validasi docking

Kode PDB	1EQG	3LN1
Center (A)	x 26,642 y 33,105 z 200,231	30,092 -22,559 -15,758
Box	x 40	40
Dimension (A)	y 40 z 40	40
Spacing	0,375	0,375
RMSD	0,90	0,83
Binding	-7,62	-10,50
Affinity (kcal/mol)		

Berdasarkan Tabel 1 reseptor *Cyclooxygenase-1* (1EQG) menunjukkan nilai RMSD terendah 0,90 Å pada *running* ke-9 dengan *energy binding affinity* -7,62 kcal/mol, reseptor *Cyclooxygenase-2* dengan (3LN1) menunjukkan nilai RMSD terendah

0,83 Å pada running ke-1 dengan *energy binding affinity* -10,50 kcal/mol. Berdasarkan hasil validasi reseptor metode *docking* dari kedua reseptor tersebut dinyatakan valid dan dapat dilanjutkan ke proses *virtual screening* sebagai reseptor target. Pengaturan parameter *grid box* tersebut kemudian dapat dijadikan sebagai rujukan dalam proses *docking* dalam *virtual screening* senyawa flavonoid.



Gambar 3. Overlay struktur ligan alami (a) 1EQG, (b) 3LN1 (Sumber: Dokumen Pribadi)

Pada Gambar 3 terlihat kesesuaian antara ligan alami dengan ligan hasil Docking. Hal tersebut berkaitan dengan nilai RMSD, semakin kecil nilai RMSD maka pose ligan hasil docking dengan ligan alami akan semakin dekat.

3. Virtual Screening

Hasil dari *virtual screening* akan menyaring senyawa flavonoid yang memiliki afinitas terbaik terhadap reseptor *cyclooxygenase-1* dan *cyclooxygenase-2* yang bertujuan menciptakan ikatan yang stabil dengan melihat energy bebas Gibbs (ΔG) dan konstanta inhibisi (Ki) yang

dihasilkan. Dalam menggunakan metode *lamarckian genetic algorithm* (LGA), pengaturan grid box disesuaikan. Energi bebas Gibbs (ΔG) menunjukkan kekuatan ikatan antara bahan dengan protein. Ikatan yang lebih stabil ditunjukkan oleh nilai ΔG yang lebih rendah. Semakin stabil ikatan antara ligan dan protein target, lebih mungkin terjadi aktivitas biologis yang signifikan (Gunarti et al., 2024).

Tabel 2. Hasil *virtual screening* reseptor 1EQG dan 3LN1

PDB	Nama Senyawa	ΔG (kcal/mol)
1EQG	Ligan Alami	-7,62
	Ibuprofen	-7,8
	Homoorientin	-9,3
	Apigenin	-9,1
	Negletein	-8,8
	Luteolin	-8,4
	Kaemferol	-8,0
	Quercetin	-7,7
3LN1	Ligan Alami	-10,50
	Celecoxib	-7,7
	Apigenin	-9,9
	Quercetin	-9,8
	Luteolin	-9,8
	Negletin	-9,3
	Kaemferol	-8,8
	Homoorientin	-8,4

Berdasarkan Tabel 2 Senyawa flavonoid daun sambung nyawa yang berinteraksi dengan reseptor 1EQG terdapat *energy Gibbs* (homoorientin: -9,3 kcal/mol), dan reseptor 3LN1 *energy Gibbs* terendah (apigenin: -9,9 kcal/mol).

4. Visualisasi Hasil Docking

Visualisasi dilakukan terhadap senyawa flavonoid terbaik yang hasilkan dari *virtual screening*. Visualisasi hasil docking dilakukan untuk melihat interaksi residu asam amino ligan. Jika ada interaksi asam amino, ligan tersebut dianggap berinteraksi dengan reseptor target. Jenis ikatan yang diamati termasuk ikatan hidrogen dan hidrofobik, yang keduanya berkontribusi pada kestabilan konformasi ikatan ligan-reseptor dan berdampak pada nilai energi Gibbs (Siagian dan Roza, 2021). Interaksi kovalen antara atom yang tidak terikat secara kovalen satu sama lain, seperti protein dan asam nukleat, dikenal sebagai ikatan hidrogen (Akbar *et al.*, 2022).

Tabel 3. Perbandingan visualisasi hasil docking reseptor target

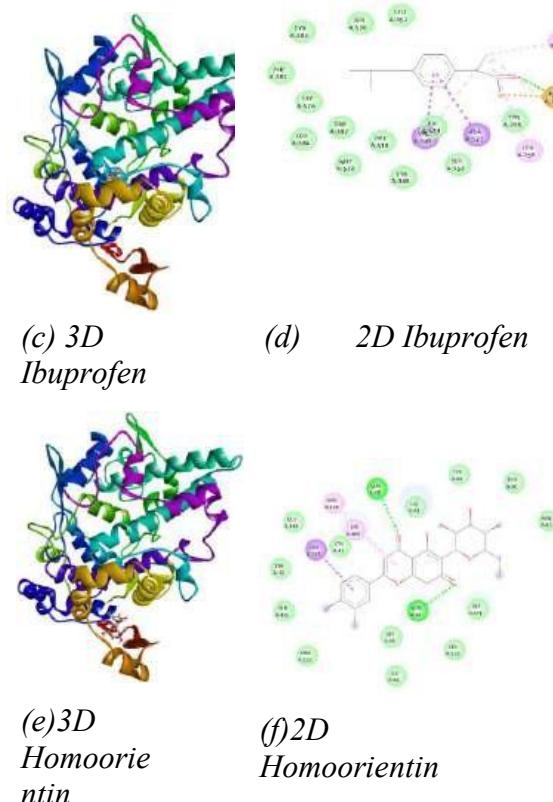
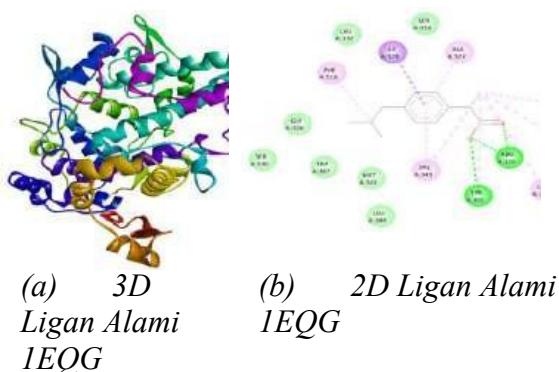
Resept or	Senyawa	Ikatan Hidrogen	Ikatan Hidrofobik
IEQG	Ligan Alami	Tyr355, , Arg120	Ser353, Ala527, Leu531, Val16, Leu359, Val349, Met522, Leu384, Trp387, Ser530, Gly526, Phe518, Leu352, Ile523
Ibuprofen			Leu32, Leu531, Arg120, Val116,

Resept or	Senyawa	Ikatan Hidrogen	Ikatan Hidrofobik
		Tyr355, Leu359, Ala527, Ile523, Ser353, Val349, Tyr348, Phe518, Met522, Trp387, Leu384, Gly526, Phe381, Tyr385, Ser530	
	Homoorientin	Gln42, Gln44	His43, Tyr64, Thr80, Arg83, Gly471, Leu123, Ile46, Gly45, Pro153, Gln461, Tyr39, Glu465, Leu152, Cys41, Lys468, Arg469
3LN1	Ligan Alami	Phe504, , Leu338 , His75, Gln178 , Arg106	Trp373, Gly512, Val335, Ala513, Tyr341, Val102, Leu517, Leu345, Ser339, Arg499, Ala502, Ile503, Gly340, Leu370, Met508
Celecoxib		Glu506, , Lys459 , Asn72, Glu466	Gly505, Lys497, Thr70, Pro71, Arg453, Leu458, Arg499, Tyr461, Glu496

Resept or	Senyawa	Ikatan Hidrogen	Ikatan Hidrofobik
	Apigenin	Tyr341 , Ile503, Gln178 , Phe504 , Ser516	Ala513, Trp373, Phe367, Tyr371, Tyr334, Val335 , Leu338, Val509, Ala501, Arg499 , His75, Ser339

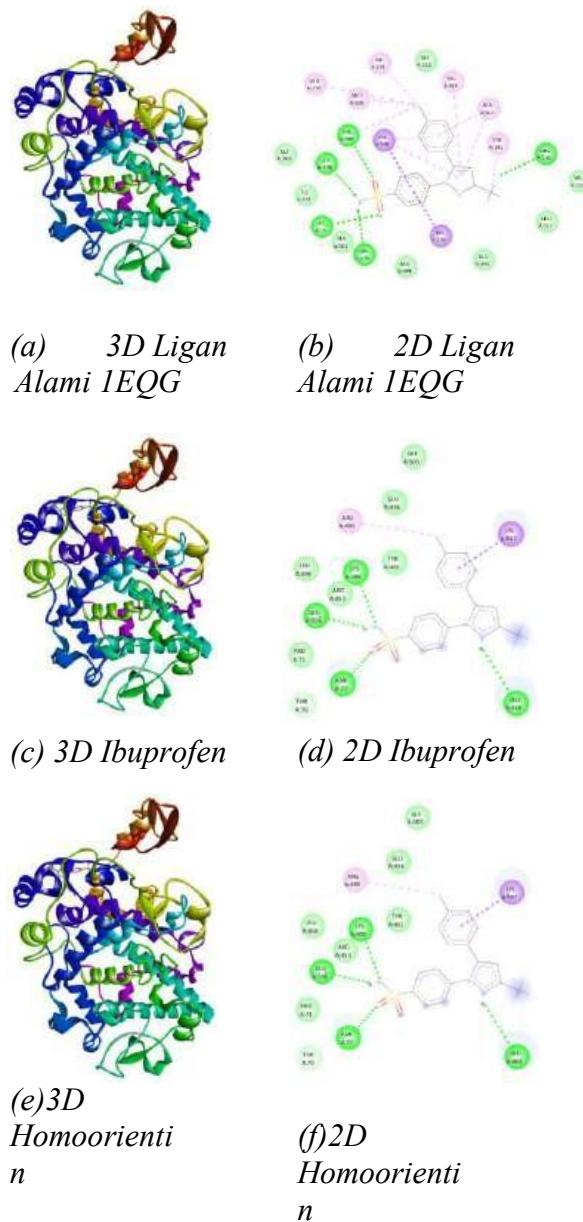
Keterangan: kata dengan cetak tebal menunjukkan adanya interaksi yang sama dengan ligan alami

Tabel 3. menunjukkan hasil data interaksi perbandingan visualisasi *docking* pada reseptor target, terlihat interaksi antara reseptor *cyclooxygenase-1* (1EQG) dengan ligan alami, senyawa pebanding (ibuprofen) dan senyawa uji (homoorientin) yang menunjukkan bahwa pada interaksi ligan alami dengan residu asam amino redapat sebanyak 17 ikatan dan memiliki 2 ikatan hydrogen.



Gambar 4. Hasil visualisasi 2D dan 3D 1EQG (Sumber: Dokumen Pribadi, 2025)

Pada **Gambar 4.** menunjukkan hasil visualisasi 3D dan 2D terhadap reseptor 1EQG, yang memperlihatkan hasil residu asam amino dalam ikatan yang terbentuk pada protein 1EQG, meliputi ligan alami, ibuprofen (senyawa pebanding) dan homoorientin (senyawa uji).



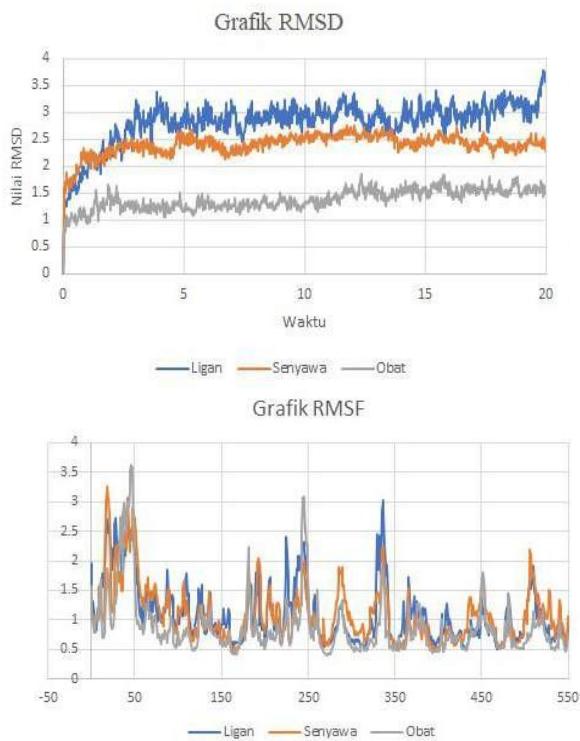
Gambar 5. Hasil visualisasi 2D dan 3D 3LN1(Sumber: Dokumen Pribadi, 2025)

Pada Gambar 5. menunjukkan hasil visualisasi 3D dan 2D terhadap reseptor 3LN1, yang memperlihatkan hasil residu asam amino dalam ikatan yang terbentuk pada protein 3LN1, meliputi ligan alami, celecoxib (senyawa pembanding) dan apigenin (senyawa uji).

5. Simulasi Dinamika Molekular

Analisis dari hasil simulasi molecular dinamik dilakukan dengan memperhatikan parameter RMSD (*Root Mean Square Deviation*) dan RMSF (*Root Mean Square Fluctuation*). Kestabilan nilai RMSD dikaitkan dengan kestabilan protein terhadap ligan dalam mempertahankan posisi ikatannya. Senyawa uji yang dipilih untuk simulasi *molecular dinamik* yaitu senyawa kandidat turunan flavonoid yang memiliki energy bebas Gibbs terendah terhadap masing-masing reseptor baik reseptor 1EQG dan 3LN1, serta senyawa pembanding ibuprofen untuk reseptor 1EQG dan celecoxib untuk reseptor 3LN1.

Stabilitas dan dinamika interaksi antara ligan dan reseptor selama simulasi dapat dilihat melalui analisis RMSD dan RMSF.



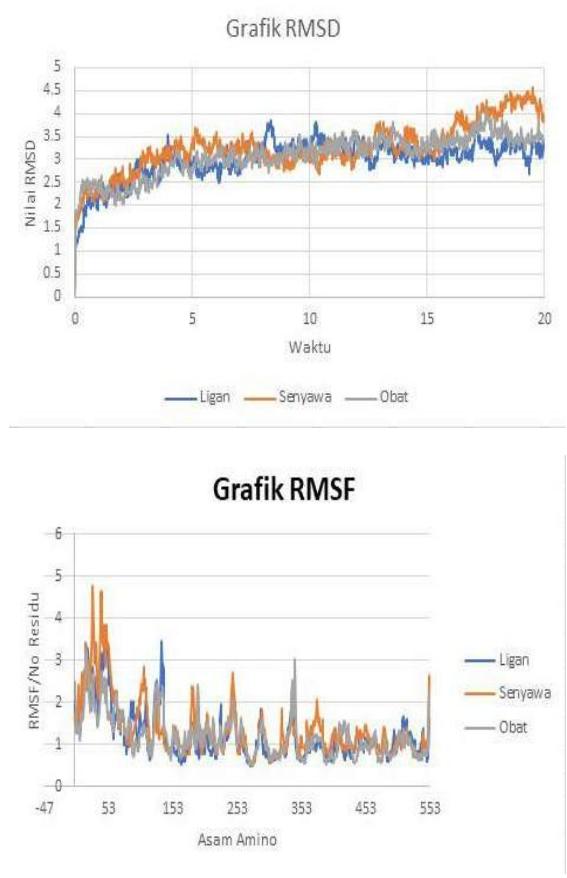
Gambar 6. Hasil RMSD dan RMSF dinamika molekuler 1EQG

Gambar 6. menunjukkan hasil RMSD dinamika molekuler pada ligan reseptor 1EQG, terlihat pada ligan alami dan senyawa uji mengalami fluktuasi yang tinggi dibandingkan dengan senyawa pembanding yang lebih stabil. Pada ligan alami mengalami fluktuasi pada waktu 3- 20 ns, lalu untuk senyawa uji homoorientin mengalami fluktuasi pada waktu 3-4 ns dan 12-20 ns. Fluktuasi pada senyawa uji dan ligan alami ini menunjukkan terjadinya denaturasi protein yang diakibatkan oleh lepasnya ikatan protein (Ruswanto *et al.*, 2019). Dari hasil penelitian ini nilai rata-rata tertinggi RMSD RMSD kah? ditunjukkan oleh ligan alami yaitu 2,82 Å dan nilai rata-

rata terendah ditunjukan oleh senyawa pembanding ibuprofen yaitu 1,38 Å, sedangkan untuk senyawa uji homoorientin memiliki nilai rata-rata 2,40 Å. Sehingga dapat dikatakan bahwa senyawa pembanding ibuprofen memiliki interaksi yang paling stabil dibandingkan dengan senyawa uji homoorientin yang memiliki interaksi cukup stabil, dan untuk interaksi ligan alami tidak lebih stabil dibandingkan dengan interaksi senyawa homoorintin. Selanjutnya parameter yang perlu diperhatikan adalah hasil nilai RMSF (*Root Mean Square Fluctuation*). Nilai RMSF digunakan untuk melihat pergeseran dari residu asam amino yang menyusun protein dengan senyawa ligan berubah.

Grafik RMSF digunakan untuk melihat kestabilan interaksi antara ligan dengan residu asam amino. Nilai RMSF tertinggi pada sistem dapat menunjukkan bahwa ikatan asam amino yang tidak stabil dan sulit terikat, sedangkan nilai RMSF yang lebih rendah menunjukkan bahwa senyawa-senyawa tersebut berinteraksi dengan ikatan yang lebih stabil (Sari *et al.*, 2020). Hasil nilai rata-rata RMSF pada reseptor 1EQG yang meliputi ligan alami 1EQG, senyawa pembanding ibuprofen dan senyawa uji homoorientin. Dari ketiga kompleks protein terlihat yang memiliki fluktuasi terendah yaitu senyawa pembanding ibuprofen dengan

nilai rata-rata RMSF 0,88 dan fluktuasi tertinggi didapatkan oleh ligan alami dengan nilai rata-rata RMSF 1,10. Untuk senyawa uji homoorientin memiliki nilai RMSF 1,09 yang dimana memiliki nilai fluktuasi ligan alami lebih besar dibandingkan dengan senyawa uji. Fluktuasi yang tinggi dari asam amino menunjukkan bahwa fleksibilitas tinggi, sehingga mengakibatkan interaksi menjadi tidak stabil karena banyaknya posisi yang berubah ketika proses simulasi. Berikut merupakan grafik protein RMSF dan kontak residu dari protein 1EQG yang berinteraksi dengan senyawa uji homoorientin.



Gambar 7. Hasil RMSF dan RMSD Dinamika Molekuler 3LN1

Gambar 7 menunjukkan hasil RMSD dinamika molekular pada ligan reseptor 3LN1, celecoxib sebagai senyawa pembanding/obat dan senyawa apigenin sebagai senyaw uji. Fluktuasi yang terjadi pada senyawa uji, ligan alami dan senyawa pembanding ini menunjukkan terjadinya denaturasi protein yang diakibatkan oleh lepasnya ikatan protein (Ruswanto *et al.*, 2019). Dari hasil penelitian ini nilai rata-rata RMSD tertinggi ditunjukkan oleh senyawa uji apigenin dengan nilai rata-rata 3,25 Å dan nilai rata-rata terendah ditunjukkan oleh ligan alami yaitu 2,99 Å lalu untuk senyawa pembanding memiliki nilai rata-rata RMSD 3,08 Å. Sehingga dapat dikatakan bahwa senyawa uji apigenin dan senyawa pembanding celecoxib tidak lebih stabil dibandingkan ligan alami.

Gambar 7 menunjukkan hasil RMSF dari ligan alami, senyawa uji (apigenin) dan senyawa pembanding (celecoxib). Dari hasil penelitian ini menunjukkan nilai rata-rata RMSF tertinggi ditunjukkan oleh senyawa uji apigenin dengan nilai rata-rata 1,36 lalu untuk nilai RMSF terendah ditunjukkan oleh senyawa pembanding dengan nilai rata-rata 1,19 lalu untuk nilai RMSF ligan alami memiliki nilai rata-rata 1,20. Dari ketiga kompleks protein terlihat yang memiliki fluktuasi terendah yaitu senyawa

pembanding celecoxib dan fluktuasi tertinggi didapati oleh senyawa uji apigenin. Fluktuasi yang tinggi dari asam amino menunjukan bahwa fleksibilitas tinggi, sehingga mengakibatkan interaksi menjadi tidak stabil karena banyaknya posisi yang berubah ketika proses simulasi. Berikut merupakan grafik protein RMSF dan kontak residu dari protein 3LN1 yang berinteraksi dengan senyawa uji homoorientin.

6. Lipinski's Rule Of Five

Pengamatan ini dilakukan secara insilico untuk menganalisis kemiripan suatu

struktur kimia kandidat untuk dijadikan obat yang akan dibuat ke dalam bentuk sediaan oral. Analisis ini dilakukan melalui laman (<http://www.scfbioiitd.res.in/software/drugdesign/lipinski.jsp>), yang bertujuan untuk mengetahui sifat fisikokimia dari senyawa uji dengan parameter yang telah ditentukan dari *Lipinski's Rule Of Five* antara lain bobot molekul <500 g/mol, nilai log P <5, ikatan hydrogen donor <5, dan ikatan hydrogen ekspor <10 dan refactory molar antara 40-130.

Tabel 4. Hasil pengujian *drug scan* pada senyawa flavonoid

No	Nama Senyawa	Parameter				
		Berat Molekul <500 g/mol	Donor Hidroge n <5	Akseptor Hidrogen <10	Log p	Refraksi Molar
1	Homoorientin	448	7	11	1,509290	98,580582
2	Apigenin	270	3	5	0,956370	61,890392
3	Negletin	284	2	5	1,951680	65,855095
4	Luteolin	286	4	6	0,834560	63,436192
5	Kaempferol	286	4	6	0,646070	62,824192

Tabel 5. Hasil pengujian farmakokinetika pada senyawa flavonoid

No	Nama Senyawa	Parameter						
		Absorpsi		Distribusi	Metabolisme		Ekskresi	
CaCO ₂	Human Intestinal Absorption	VDss	BBB	CYP3A4 Substrat	CYP3A4 Inhibitor	Total Clearence	Renal OCT ₂ substrat	
1	Homoorientin	-0,641	32,309	0,46	-2,071	Tidak	Tidak	-0,566
2	Apigenin	1,041	91,622	-0,301	-0,968	Tidak	Ya	0,616
3	Negletein	1,055	90,789	-0,304	-0,316	Tidak	Ya	0,396
4	Luteolin	0,808	84,41	0,144	-1,189	Tidak	Ya	0,636
5	Kaemferol	0,443	75,342	-0,027	-1,234	Tidak	Tidak	0,592

Tabel 6. Hasil pengujian toksisitas pada senyawa flavonoid

No	Nama Senyawa	Amest Toxicity Ya/Tidak	Parameter	
			LD50 Mol/Kg	Hepatotoxicity Ya/Tidak
1	Homoorientin	Ya	2,668	Tidak
2	Apigenin	Tidak	2,169	Tidak
3	Negletein	Tidak	2,534	Tidak
4	Luteolin	Tidak	2,254	Tidak
5	Kaemferol	Tidak	2,425	Tidak

Berdasarkan hasil prediksi farmakokinetik dan toksisitas dari turunan flavonoid daun sambung nyawa, kelima senyawa memiliki nilai permeabilitas yang kecil untuk melewati epitel intestinal, satu senyawa yang memiliki absorpsi tingkat sedang dan empat senyawa lainnya memiliki nilai absorpsi yang baik pada intestinal (Az-Zahra F, 2022). Pada parameter distribusi kelima senyawa masih tergolong dalam volume distribusi yang rendah, dan memiliki kemampuan yang buruk untuk menembus sawar otak (Pires *et al.* (2015), (Nursamsiar *et al.*, (2016). Parameter metabolism kelima senyawa kelima senyawa tersebut dapat dimetabolisme oleh CYP450 namun terdapat 3 senyawa yang dapat menghambat kinerja sitokrom CYP450 (Ruswanto *et al.*, 2022). dan kelima senyawa tersebut tidak termasuk dalam sifat substrat OCT₂ sehingga tidak menekan kerja pembersihan ginjal (krihariyani *et al.*, 2020)., lalu untuk parameter toksisitas terdapat 1 senyawa yang

bersifat mutagenik dan kelima senyawa tidak bersifat hepatotoksik (Fani *et al.*, 2022), (Astuty dan Komari, 2022), (Sulastra e al., 2020).

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil simulasi molekular dinamik dari interaksi senyawa flavonoid terhadap reseptor *cyclooxygenase-1* dan *cyclooxygenase-2* terlihat bahwa turunan flavonoid (homoorinetin) memiliki interaksi yang cukup stabil terhadap reseptor *cyclooxygenase-1* (1EQG) dibandingkan dengan interaksi antara *cyclooxygenase-2* (3LN1) dan senyawa apigenin.

DAFTAR PUSTAKA

- Astuty, F., & Komari, N. (2022). Kajian Molecular Docking Senyawa Karwinaphthol B dari Tanaman Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) sebagai Inhibitor Enzim Glukokinase. *Jurnal Natural Scientiae*, 1-9.
- Az-Zahra, F., Afidika, J., Diamanta, S.D. A., Rahmani, A. E., Fatimah, S., Aulifa, D. L., Elaine, A. A., and Sitinjak, B. D. P.(2022). In Silico Study of Betel Leaves Compound (*Piper betle* L.) as Acetylcholinesterase (AChE) Enzyme Inhibitor in

- Alzheimer Disease. *Indonesian Journal of Biological Pharmacy*, 2(2), 44-58
- Hidayah, H. R. (2024). Virtual Screening of Syzygium cumini (L.) Skeels Flavonoid Compounds as SARS-CoV-2 Main Protease Therapy Candidates. *Jurnal Kimia Sains dan Aplikasi*, 336-345.
- Kaewseejan, N., Sutthikhum, V. & Siriamornpun, S. Potential of Gynura procumbens leaves as source of flavonoid-enriched fractions with enhanced antioxidant capacity. *Journal of Functional Foods*. 2015(12), 120–128
- Krihariyani, D., Sasongkowati, R., & Haryanto, Edy. (N.D.). Studi In Silico Sifat Farmakokinetik, Toksisitas, Dan Aktivitas Imunomodulator Brazilein Kayu Secang Terhadap Enzim 3-Chymotrypsin-Like Cysteine Protease Coronavirus.
- Novika, D. S. (2021). Anti-Inflammatory Activity of Ethanol Extract of Starfruit Leaves (*Averrhoa bilimbi L.*) Against Inhibition of Protein Denaturation. *Stannum : Jurnal Sains dan Terapan Kimia*, 16-22.
- Nursamsiar, Toding AT, Awaluddin A. Studi In Silico Senyawa Turunan Analog Kalkon dan Pirimidin sebagai Antiinflamasi: Prediksi Absorpsi, Distribusi, dan Toksisitas. *Pharmacy*. 2016; 13(1): 92–100.
- Pires, D. E. V., Blundell, T. L., & Ascher, D. B. (2015). Pkcsim: Predicting Small-Molecule Pharmacokinetic And Toxicity Properties Using Graph-Based Signatures. *Journal Of Medicinal Chemistry*, 58(9), 4066–4072.
- Ruswanto, Amir M. Miftah, Daryono H. Tjahjono, Siswand no, Synthesis and in vitro Cytotoxicity of 1 Benzoyl-3-methyl Thiourea Derivatives, *Procedia Chemistry*, 17, (2015), 157-161. <https://doi.org/10.1016/j.proche.2015.12.105>
- Ruswanto, R., Aprillia, A.Y., dan Hapid, P.J. (2022). Monograf telaah analisis bioinformatika turunan alkaloid sebagai kandidat terapi SARS-CoV-2. Surabaya; *Global Aksara Pres*.
- Ruswanto Ruswanto, Tifa Nofianti, Richa Mardianingrum, Tresna Lestari, Desain dan Studi In Silico Senyawa Turunan Kuwanon-H sebagai Kandidat Obat Anti-HIV, *Jurnal Kimia Valensi*, 4, 1, (2018), 57-66
- Siagian., D. G., dan Roza, D. (2021). Studi Molekuler Senyawa Antosianin dari Ekstrak Buah Jamblang (Syzygium cumini) Sebagai Senyawa Anti-Tumor

Secara in Silico. Medan: FMIPA
UNIMED.

Suryandari, S.S. E.D. Queljoe, E. dan O.S.
Datu. 2021. Uji Aktivitas
ANtiinflamasi EKstrak Etanol Daun
Sesewanua (*Clerodendrum squamatum*
Vahl.) terhadap Tikus Putih (*Rattus*
Norvegicus L.) yang diinduksi
Karagenan. *Pharmacon*: Vol. 10(3):
1025-1032.

Uthia, R. K. 2018. Uji Efek Antiinflamasi
Ekstrak Etanol Daun Sambung Nyawa
(*Gynura procumbens* (Lour.) Merr.)
terhadap Kaki Tikus Putih Jantan.
Jurnal Farmasi Higea, 25-32.

Zaini, M.B. (2016). Uji Efek Antiinflamasi
Ekstrak Etanol Herba Lampasau
(*Diplazium esculentum* Swartz)
terhadap Mencit Jantan yang Diinduksi
Karagenin-A. Jurnal Pharmascience,
119-130.