

STUDI IN SILICO: POTENSI SENYAWA AKTIF DAUN SERAI (*Cymbopogon citratus*) SEBAGAI OBAT HERBAL ANTIINFLAMASI DENGAN MEKANISME AKTIVASI COX-1 DAN PENGHAMBATAN COX-2

Mohammad Yusuf Abdillah, Yeni Amalia, Dian Novita*

Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang

ABSTRAK

Pendahuluan: Daun serai (*Cymbopogon citratus*) mengandung berbagai senyawa aktif yang berpotensi sebagai antiinflamasi khususnya mengurangi rasa nyeri, demam dan *protection* gastrointestinal. Penelitian ini bertujuan untuk memprediksi potensi senyawa aktif daun serai sebagai antiinflamasi dengan mekanisme aktivasi COX-1 dan penghambatan COX-2 secara *in silico*.

Metode: Tahap pertama penelitian dilakukan dengan penambatan molekul untuk menilai afinitas senyawa aktif daun serai terhadap protein COX-1 dan COX-2 diukur menggunakan autodok vina 1.5.6 dengan parameter energi ikatan bebas dan residu asam amino, yang divisualisasikan menggunakan Biovia Studio. Tahap kedua dengan uji farmakokinetik menggunakan *website pkcs online tools* dengan melihat nilai ADMET (absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, toksisitas). Analisa data dilakukan secara diskriptif analitik dan validasi penambatan molekul berdasarkan *Root Mean Square Deviation*.

Hasil: Senyawa aktif memiliki afinitas yang tinggi terhadap COX-1 antara lain Luteolin (ΔG -10,3 kkal/mol) dengan persamaan residu asam amino 77%; Chlorogenic acid (ΔG -8,3 kkal/mol) dengan persamaan residu asam amino 77%; Isoorientin (ΔG -8,2 kkal/mol) dengan persamaan residu asam amino 40%. Senyawa aktif yang memiliki afinitas yang tinggi terhadap COX-2 antara lain Isoorientin (ΔG -11 kkal/mol) dengan persamaan residu asam amino 42%; Luteolin (ΔG -9,6 kkal/mol) dengan persamaan residu asam amino 72%; Quercetin (ΔG -9,5 kkal/mol) dengan persamaan residu asam amino 42%. Setiap senyawa aktif yang diujikan memiliki kesamaan residu asam amino dengan kontrol obat. Hasil sifat farmakokinetik didapatkan semua senyawa aktif memiliki nilai absorpsi diatas 30%, tidak dapat menembus sawar otak, nilai VDss baik kecuali caffeic acid, CYP inhibitor tidak ditemukan, nilai *total clearance* antara 0,3 sampai 1,2 dan tidak bersifat toksik.

Kesimpulan: Senyawa aktif daun serai mempunyai efek antiinflamasi dengan mengaktivasi COX-1 dan menghambat COX-2 yang dibuktikan dengan kesamaan asam amino dengan kontrol obat.. Uji Farmakokinetik didapatkan senyawa aktif daun serai baik untuk dikonsumsi secara oral dan tidak mengakibatkan hepatotoksik.

Kata Kunci : Antiinflamasi; *Cymbopogon citratus*; *in silico*.

IN SILICO STUDY: POTENTIAL ACTIVE COMPOUND OF LEAF LEMON GRASS (*Cymbopogon citratus*) AS HERBAL ANTIINFLAMASI DRUG WITH MECHANISM INHIBITION COX-1 AND COX-2

Mohammad Yusuf Abdillah, Yeni Amalia, Dian Novita*

Faculty of Medicine University of Islam Malang

ABSTRACT

Introduction: lemon grass (*Cymbopogon citratus*) contains various of active compounds, that have the potential as anti-inflammatory in particular reduce pain, fever and gastrointestinal protection. This study aims to predict the potential of lemon grass active compounds as anti-inflammatory with mechanism activation COX-1 and inhibit COX-2 with *in silico* method.

Method: This research is computationally study. The affinity of the lemon grass active compounds for protein COX-1 and COX-2 was measured using a autodoc Vina 1.5.6 with parameters are free bond energy and amino acid residues, which were visualized using Biovia Studio. The second stage is pharmacokinetic testing using the pkcs online tools website by looking at the ADMET value (absorption, distribution, metabolism, excretion, toxicity). The model for analysis is using analytical descriptive and validation of molecular anchoring is based on Root Mean Square Deviation.

Results: The active compounds have high affinity for COX-1 is Luteolin (ΔG -10,3 kkal/mol) with the same amino acid residue 77%; Chlorogenic acid (ΔG -8,3 kkal/mol) with the same amino acid residue 75%; Isoorientin (ΔG -8,2 kkal/mol) with the same amino acid residue 40%. The active compounds have high affinity for COX-2 is Isoorientin (ΔG -11 kkal/mol) with the same amino acid residue 42%; Luteolin (ΔG -9,6 kkal/mol) with the same amino acid residue 72%; Quercetin (ΔG -9,5 kkal/mol) with the same amino acid residue 42%. Each active compound tested had the same amino acid residue as the control drug, and attached to the active site of the target protein. The results of pharmacokinetic properties showed that all active compounds had absorption values above 30%, could not penetrate the brain barrier, good VDss values except for caffeic acid, CYP inhibitors were not found, total clearance values were between 0.3 to 1.2 and not toxic.

Conclusion: The active compounds of lemon grass leaves has a potential to be an anti-inflammatory by activation COX-1 and inhibit COX-2 as evidenced by the similarity of amino acids to the control drug and the active site of the target protein. Pharmacokinetic test found that the active compound of lemon grass leaves is good for oral consumption and does not cause hepatotoxicity.

Keywords: *anti-inflammatory*; *Cymbopogon citratus*; *in silico*.

*Correspondence:

Dian Novita

Faculty of Medicine, University of Islam Malang

Address: Jl MT Haryono 193 Malang City, East Java Indonesia, 65145

PENDAHULUAN

Pada dasarnya inflamasi disebabkan oleh adanya kerusakan pada membran fosfolipida, enzim fosfolipase A2 akan merespon hal tersebut dengan menghasilkan asam arakhidonat. Enzim siklooksigenase mengubah asam arakhidonat menjadi prostaglandin, tromboksan dan prostasiklin, yang memiliki fungsi berbeda pada proses inflamasi¹. Enzim siklooksigenase (COX) terbagi menjadi dua yaitu COX-1 dan COX-2, yang sama-sama memiliki gugus heme di gugus peroksidase dan gugus oksigenase untuk penempelan asam arakhidonat. Perbedaan dari COX-1 dan COX-2 adalah pada splicing, stabilitas dan efektifitas translasional mRNA, dimana COX-1 berfungsi sebagai respon inflamasi pada homeostatis tubuh, sedangkan COX-2 berfungsi sebagai respon inflamasi patologis^{1,2}.

Fungsi COX-1 dan COX-2 diterapkan untuk beberapa obat misalnya *Non Steroid Anti Inflammatory Drugs* (NSAID) untuk beberapa indikasi peradangan dan nyeri. Pada kasus nyeri pasca trauma atau pendarahan gastrointestinal, NSAID yang digunakan adalah selektif inhibitor COX-2 dikarenakan untuk menekan aktivitas dari prostaglandin yang berfungsi sebagai mediator nyeri, dan tetap mengaktivasi dari COX-1 untuk menghasilkan prostacyclin dan tromboxane yang berfungsi sebagai merangsang agregrasi platelet dan anti-trombosis. Pemakaian NSAID lebih dari 2 minggu mengakibatkan meningkatkan tromboemboli yang dapat mengakibatkan stoke. NSAID tidak baik untuk ibu hamil, maka dari itu penelitian ini bertujuan untuk menemukan obat herbal selektif COX-2 dan sekaligus aktivasi COX-2 dengan minimal efek samping³.

Tanaman serai (*Cymbopogon citratus*) adalah tumbuhan tergolong dalam famili Piperaceae yang secara empiris dimanfaatkan sebagai obat gangguan lambung (gastritis), bengkak-bengkak, hidung berdarah. Penelitian sebelumnya kandungan senyawa aktif ekstrak daun serai diantaranya Isoorientin, Caffeic acid, Quercetin, Chlorogenic acid, Terpenoid, Tanin, Alkaloid, Glycoside, Phenol terbukti menurunkan odem kaki pada mencit yang diinduksi karagenan 2%⁴. Penelitian lainnya sediaan infusa daun serai memiliki kemampuan menurunkan nyeri yang ditunjukkan oleh penurunan jumlah geliat pada mencit betina

yang diberikan asam asetat secara intraperitoneal⁵. Dari penelitian tersebut menyebutkan bahwa daun serai memiliki potensi sebagai antiinflamasi, namun mekanismenya masih belum diketahui secara pasti.

Penelitian ini dilakukan berfokus pada penemuan calon obat herbal antiinflamasi daun serai (*Cymbopogon citratus*) dengan memprediksikan mekanismenya sebagai aktivasi COX-1 dan menghambat COX-2, oleh karena itu penelitian akan dilakukan secara in silico dikarenakan metode tersebut cukup akurat dan cepat dalam memprediksi mekanisme senyawa calon obat baru. Parameter yang digunakan adalah energi ikatan bebas dan persamaan residu asam amino. Parameter tersebut menginterpretasikan kekuatan ikatan dan keefektifitasan senyawa aktif daun serai terhadap protein target⁶.

METODE PENELITIAN

Desain Penelitian

Penelitian ini menggunakan metode *in silico* dengan melakukan penambatan molekul, antara senyawa aktif daun serai (*Cymbopogon citratus*) dengan protein target COX-1 dan COX-2. Tahap kedua dengan melihat sifat farmakokinetik senyawa aktif menggunakan *website pkCSM online tools*.

Waktu Penelitian

Proses penelitian dilakukan pada bulan Mei sampai Juni 2022 di Laboratorium Terpadu Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang.

Alat

Alat berupa laptop dengan spesifikasi prosesor Intel(R) Core (TM) i5-7200U, Windows 10 Pro 64-bit, aplikasi Autodesk VINA 1.5.6 pada (<http://mgltools.scripps.edu/>) dan Visualisasi hasil penambatan molekul menggunakan aplikasi Biovia Studio. Uji Farmakokinetik pada *pkcsM online tools* (<http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsM>)

Bahan

Struktur 3D senyawa aktif daun serai didapatkan dari PubChem. Struktur protein target COX-1 (kode: 3KK6 organisme: *homo sapien*) dan COX-2 (kode: 1CX2 organisme: *homo sapien*) yang digunakan didapatkan dari protein data bank.

Uji Penambatan Molekul Senyawa Aktif Daun Serai terhadap COX-2 dan COX-1

Proses sebelum penambatan molekul adalah melakukan uji validasi dengan melakukan penambatan antara protein target dengan obat celecoxib dan meloxicam untuk melihat apakah kontrol dapat digunakan pada penelitian⁷.

Proses awal penambatan molekul adalah pengunduhan ligan senyawa aktif dan obat kontrol pada Pubchem, pengunduhan protein target COX-1 dan COX-2 pada Protein Data Bank. Proses selanjutnya dilakukan preparasi protein menggunakan Biovia untuk menghilangkan molekul air, ligan dan menyamakan kepolarannya⁶.

Ligan dan Protein yang diunduh kemudian dilakukan pengukuran gridbox pada autodok vina 1.5.6. Kemudian melakukan proses penambatan dengan dibantu *command prompt* pada *windows*. Hasil yang ditunjukkan berupa format *Text document*⁶.

Teknik Analisis Data Penambatan Molekul

Analisa hasil uji validitas dengan melihat nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD), interpretasi nilai RMSD kurang dari 2 angstrom menandakan jarak antara ligan dan protein target telah valid dan mendekati konformasi yang sebenarnya⁸.

Analisa hasil penambatan molekul diamati dengan parameter energi ikatan bebas, semakin negatif nilai maka semakin stabil ikatan antara senyawa aktif dan protein. Sedangkan residu asam amino antara ligan dan protein target yang dibandingkan dengan obat kontrol menandakan adanya sisi aktif dan efek yang sama dengan kontrol⁸.

Uji Sifat Farmakokinetik dan Toksisitas Senyawa Aktif Daun Serai

Proses prediksi sifat farmakokinetik, fisikokimia dan toksisitas menggunakan

pkCSM *online tool*. Langkah awal adalah menyalin Kode Smile yang ada pada Pubchem kemudian ditempelkan pada kolom kode yang tertera pada web kemudian menekan ADMET. Hasil yang disajikan dilakukan analisis sesuai dengan parameter masing masing

Teknik Analisa Data Farmakokinetik

Hasil Prediksi Sifat Farmakokinetik diamati berdasarkan profil Absorpsi dengan parameter absorpsi intestinal, permeabilitas Caco2. Profil Distribusi dengan parameter *Volume Distribusi Steady State* (VDss), permeabilitas *Blood Brain Barrier* (BBB). Profil Metabolisme dengan parameter CYP2D6 dan CYP3A4 inhibitor. Profil Ekskresi dengan parameter *Clearance Total* (CLTOT). Hasil Prediksi Sifat Toksisitas dievaluasi berdasarkan parameter resiko hepatotoksik.

HASIL PENELITIAN

Hasil Data Uji Validitas dan Penambatan Molekul

Hasil validitas penambatan molekul dengan didapatkan nilai RMSD COX-2 dengan celecoxib didapatkan nilai 1,6 Å dapat dilihat pada **tabel 3**. Hasil penambatan senyawa aktif daun serai (*Cymbopogon citratus*) diantaranya Isoorientin, Caffeic acid, Quercetin, Chlorogenic acid, Terpenoid, Alkaloid, phenol, geraniol, sitral dengan parameter yang digunakan untuk menilai afinitas ikatan yaitu energi ikatan bebas dan residu asam amino. Penambatan molekul senyawa aktif dengan terhadap protein COX-1 didapat 3 senyawa terbaik yaitu Alkaloid, Terpenoid, Chlorogenic acid sesuai pada **Tabel 4**. Sedangkan penambatan molekul senyawa aktif terhadap COX-2 didapat 3 senyawa terbaik yaitu Isoorientin, Quercetin, Chlorogenic acid sesuai pada **Tabel 5**.

Tabel 3. Nilai RMSD Kontrol Celecoxib terhadap COX-2

Ligan	Energi ikatan bebas	RMSD	Residu Asam amino
Meloxicam	-6,6	1	Vdn: PRO156, TYR39, PRO153, CYS47, LEU152, VAL155 Hidrogen: CYS36, GLN461
Colecoxib	-8,8	1,6	Vdn: VAL155, PRO154, ALA156, LEU152 Hidrogen: GLN461

Keterangan: Data nilai RMSD hasil penambatan meloxicam dengan COX-1 dan Celecoxib terhadap COX-2. Ikatan Van Der Waals ditulis dengan Vdn

Tabel 4. Hasil Energi Ikatan Bebas (ΔG) dan Residu Asam Amino Senyawa Aktif Daun serai (*Cymbopogon citratus*.) terhadap COX-1

Ligan	Energi ikatan bebas (kkal/mol)	Residu Asam amino	Persamaan Residu Asam Amino (%)
Luteolin	-10,3	Vdn: PRO153, TYR39 , PRO153, LEU152, VAL155 Hidrogen: CYS36 , CYS47 , GLN461 , GLU465	77%
Chlorogenic acid	-8,2	Vdn: CYS36 , PRO153, TYR39 , PRO156 Hidrogen: CYS47 , ARG459, ASP158, GLN327	75%
Isoorientin	-8,1	Vdn: TYR39 , PRO156 Hidrogen: GLU520, ARG467, THR80	40%
Quercetin	-8,1	Vdn: CYS47 , CYS36 , PRO156, ARG49, ASP135 Hidrogen: TYR130	50%
Ascorbid	-7,7	Vdn: CYS36 , CYS47 , SER154, GLN327 Hidrogen: ASP135	40%
Cafeic acid	-6,7	Vdn: TYR39 , GLN461 , PRO153, CYS36 Hidrogen: CYS41, GLU465	66%
alpha_beta_dihydropseudopionone	-6,6	Vdn: PRO153, CYS36 , ILE46 Hidrogen: ASP135, CYS47	60%
1,8 Cineole	-6,0	Vdn: PRO153, CYS47 , CYS41, TYR36 , LEU152 Hidrogen: GLN461	66%
Linalol	-5,5	Vdn: PRO153 CYS41, TYR39, ILE146, LEU152 Hidrogen: CYS47 , GLY45	40%
Phenol	-4,9	Vdn: GLY45, GLN44, PRO153, GLN461, TYR355	0%
Capric acid	-4,7	Vdn: TRP100, LEU92, ILE89, LEU99	0%
Neral	-4,7	Vdn: VAL116, LEU93, ILE89, LEU115, ARG120	0%
Sitral	-4,2	Vdn: ASN571, ARG311, LYS251, ASN310	0%
Geraniol	-3,6	Vdn: ILE74, ILE71, GLU73	0%

Keterangan: Data hasil penambatan molekul senyawa aktif terhadap COX-1. Penelitian menggunakan pendekatan obat pembanding, sehingga residu asam amino senyawa aktif (teks bold) dianggap sebagai sisi aktif dari protein target sama seperti residu asam amino kontrol. Ikatan Van Der Waals ditulis dengan Vdn

Tabel 5. Hasil Analisis Energi Ikatan Bebas (ΔG) dan Residu Asam Amino Senyawa Aktif Daun Serai (*Cymbopogon citratus*.) terhadap COX-2

Ligan	Energi ikatan bebas (kkal/mol)	Residu Asam Amino	Persamaan Residu Asam Amino (%)
Isoorientin	-11	Vdn: TYR130, GLN461 , LYS468, VAL155 Hidrogen: CYS36, PRO154, GLY135	42%
Luteolin	-9,6	Vdn: VAL155 , PRO154, ALA156 , LEU152 Hidrogen: GLN461 , CYS47, GLY45	72%
Quercetin	-9,5	Vdn: VAL155 , TYR136, GLN461 , GLN327 Hidrogen: ASN34, ALA156 , GLU465	42%
Chlorogenic acid	-9,3	Vdn: VAL155 , GLN461 , TYR136, TYR130 Hidrogen: GLU465, CYS41, ALA156 , GLY135	37%
ascorbid	-7,4	Vdn: PRO153, LEU152, GLN461 Hidrogen: GLY45, GLU465, ARG44	33%
Alpha beta dihydropseudopionone	-7,2	Vdn: ALA156 , PRO154, MET48 Hidrogen: GLN327, ASN34	40%
Cafeic acid	-6,7	Vdn: TYR385, PHE210, HIS201, LEU152 Hidrogen: HIS386	20%
1,8 cineole	-5,9	Vdn: LEU93, ILE112, PRO153, HIS201	0%
Phenol	-5,3	Vdn : ALA199, HIS386, PHE210 Hidrogen: TYR385, THR305	0%
Linolool	-4,5	Vdn: PRO392, ILE430, PHE187	0%
Neral	-4,4	Vdn: LEU93, ILE112, PRO84, VAL116	0%
Sitral	-4,3	Vdn: ILE564, ASN581, GLU281	0%

Hidrogen: SER579, PHE580			
Geraniol	-4,2	Vdn: ASP499, SER462, GLU465 Hidrogen: LYS166	0%
Capric acid	-4,0	Vdn: MET163, PRO162, LEU171 Hidrogen: SER174, ARG456	0%

Keterangan: Data hasil penambatan molekul senyawa aktif terhadap COX-2. Penelitian menggunakan pendekatan obat pembanding, sehingga residu asam amino senyawa aktif (teks bold) dianggap sebagai sisi aktif dari protein target sama seperti residu asam amino kontrol. Ikatan Van Der Waals ditulis dengan Vdn.

Tabel 7. Hasil Prediksi Sifat Farmakokinetik dan Toksisitas Senyawa Aktif Daun Serai

Nama senyawa	Absorpsi		Distribusi		Metabolisme		Eksresi	Toksisitas
	AI (%)	Per. Caco2 (10 ⁻⁶ cm/s)	Vdss (Log L/Kg)	BBB (log BB)	CYP2D6 Inhibitor	CYP3A4 inhibitor	CLTOT (log ml/min/kg)	Hepatotoksik
Luteolin	81,13	0,09	1,15	-0,90	Tidak	Tidak	0,49	Tidak
Ascorbid Acid	39,15	-0,25	0,21	-0,98	Tidak	Tidak	0,63	Tidak
Capric acid	94,06	1,5	-0,69	0,14	Tidak	Tidak	1,55	Tidak
1,8-Cineole	96,50	1,4	0,49	0,36	Tidak	Tidak	1,00	Tidak
Alpha beta dihydropseudop ionone	91,72	0,5	-1,12	-0,51	Tidak	Tidak	0,81	Tidak
Linolool	93,16	1,49	0,15	0,59	Tidak	Tidak	0,44	Tidak
Neral	98,43	1,38	0,21	0,59	Tidak	Tidak	0,38	Tidak
Chlorogenic acid	36,37,	-0,84	0,58	-1,40	Tidak	Tidak	0,30	Tidak
Isoorientin	61,76	-0,91	1,60	-1,56	Tidak	Tidak	0,37	Tidak
Quercetin	77,20	-0,22	1,55	-1,09	Tidak	Tidak	0,40	Tidak
Cafeic acid	69,40	0,63	-1,09	-0,64	Tidak	Tidak	0,50	Tidak
Phenol	93,05	1,61	0,13	-0,22	Tidak	Tidak	0,20	Tidak
Sitral	95,31	1,50	0,16	0,62	Tidak	Tidak	0,37	Tidak
Geraniol	92,78	1,49	0,17	0,60	Tidak	Tidak	0,43	Tidak

Keterangan: Data yang diperlihatkan merupakan hasil uji prediksi sifat farmakokinetik dan toksisitas senyawa aktif Daun Serai menggunakan parameter absorpsi intestinal (AI), permeabilitas Caco2 (Per. Caco2), *Volume distribution steady state* (Vdss), *Blood Brain Barrier* (BBB), sitokrom P450 (CYP2D6, CYP3A4) inhibitor, *Clearance Total* (CLTOT), Hepatotoksik.

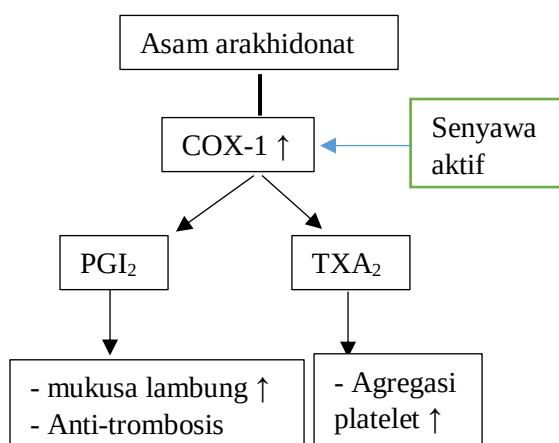
PEMBAHASAN

Uji Validasi Dan Reabilitas

Uji Validasi COX-1 dengan meloxicam didapatkan nilai RMSD 1 Å. Uji validasi COX-2 dengan celecoxib didapatkan nilai RMSD 1,6 Å. Hasil penelitian dikatakan valid dan mendekati konformasi yang semestinya dikarenakan nilai RMSD dibawah 2 Å, RMSD merupakan penyimpangan dari posisi ikatan kontrol dengan protein setelah dilakukan penambatan. Uji validasi diperlukan untuk menguji kualitas dan ketepatan dalam proses penambatan molekul, serta menentukan perbandingan atau kontrol layak digunakan untuk penelitian⁸.

Penambatan Molekul Senyawa Aktif Daun Serai terhadap COX-1

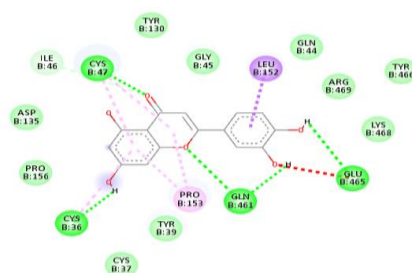
Penambatan molekul protein COX-1 dengan meloxicam didapatkan nilai energi ikatan bebas sebesar -6,6 kkal/mol. Protein COX-1 berperan dalam homeostasis jaringan dengan mengubah asam arakhidonat menjadi prostacyclin (PGI₂) yang berfungsi sebagai anti-trombosis dan meningkatkan mukosa mucus lambung sebagai *cytoprotective* lambung. COX-1 juga menghasilkan thromboxane (TXA₂) yang berfungsi sebagai merespon agregrasi platelet saat terjadi pendarahan. Sisi aktif COX-1 berfungsi untuk mengaktifkan kinerja dari COX-1 untuk mengubah asam arakhidonat menjadi prostacyclin dan tromboxane yang berfungsi sebagai mediator antiinflamasi. Pada penelitian ini diharapkan adanya persaman residu asam amino ikatan senyawa aktif dengan sisi aktif pada kontrol obat meloxicam, sehingga dapat diprediksikan senyawa aktif berpotensi mengaktifkan COX-1¹.



Gambar 1. Prediksi senyawa aktif terhadap COX-1

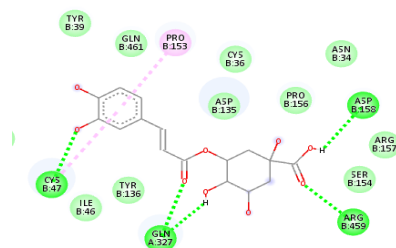
Parameter yang digunakan untuk mengukur afinitas ikatan senyawa diantaranya energi ikatan bebas (ΔG) dan residu asam amino. Energi ikatan bebas adalah besarnya energi yang dilepaskan oleh suatu senyawa untuk berikatan dengan protein target, semakin rendah nilai yang ditunjukkan, maka semakin besar energi yang dilepaskan untuk berikatan, sehingga ikatan antara senyawa aktif dan protein target semakin kuat dan stabil. Semakin mirip ikatan residu asam amino dengan sisi aktif kontrol, maka semakin berpotensi senyawa aktif dalam mengaktifkan kinerja dari COX-1^{10,11}.

Pada penelitian ini didapatkan hasil penambatan molekul dengan 3 senyawa terbaik diantaranya senyawa luteolin, chlorogenic acid dan isoorientin. Senyawa luteolin adalah senyawa flavonoid golongan flavon yang memiliki tetrahidroksiflavon. Hasil didapatkan memiliki energi bebas ΔG -10,3 kkal/mol dan persamaan residu asam amino dengan sisi aktif kontrol 77%.



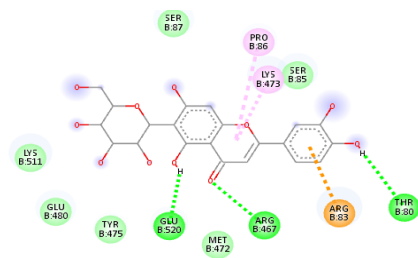
Gambar 2. Interaksi luteolin dengan COX-1

Senyawa aktif terbaik kedua yaitu Chlorogenic acid adalah senyawa fenol golongan fenilpropanoid yang banyak terdapat pada tumbuhan. Memiliki energi bebas ΔG -8,2 kkal/mol dengan persamaan residu asam amino terhadap kontrol 75%.



Gambar 3. Interaksi chlorogenic acid dengan COX-1

Senyawa aktif terbaik ketiga yaitu isoorientin yang termasuk senyawa flavonoid golongan flavon. Memiliki energi bebas ΔG -8,1 kkal/mol dan persentase persamaan residu asam amino terhadap kontrol 40%.



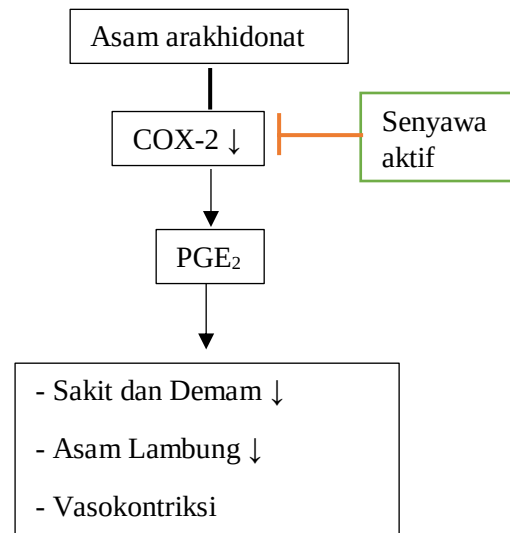
Gambar 3. Interaksi Isoorientin dengan COX-1

Dari keseluruhan hasil dapat disimpulkan bahwa ketiga senyawa aktif daun serai di prediksi memiliki potensi tinggi sebagai antiinflamasi dengan mekanisme aktivasi COX-1. Hasil tersebut mendukung penelitian sebelumnya diantaranya penelitian ekstrak etanol daun serai (*Cymbopogon citratus*) diantaranya Isoorientin, Caffeic acid, Quercetin, Chlorogenic acid, Terpenoid, Tanin, Alkaloid, Glycoside, Phenol terbukti menurunkan odem kaki pada mencit yang diinduksi karagenan 2% ⁴. Penelitian lainnya sediaan infusa daun serai memiliki kemampuan menurunkan nyeri yang ditunjukkan oleh penurunan jumlah geliat pada mencit betina yang diberikan asam asetat secara intraperitoneal ⁵.

Penambatan Molekul Senyawa Aktif Daun Serai terhadap COX-2

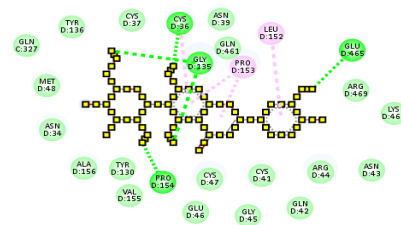
Hasil penambatan molekul yang dilakukan, didapatkan nilai energi bebas dari colecoxib dengan protein target COX-2 didapatkan nilai ΔG -8,8 kkal/mol dan jumlah residu asam amino yang terbentuk dari ikatan tersebut ada 5 ikatan. Pada Penelitian ini menggunakan colecoxib sebagai kontrol protein COX-2 dikarenakan colecoxib adalah obat golongan NSAID yang bekerja secara selektif menghambat kinerja protein COX-2 ¹².

Peran COX-2 dalam inflamasi adalah sebagai proinflamasi yang diaktifkan karena adanya patofisiologi penyakit atau trauma. COX-2 berperan mengubah asam arakhidonat menjadi prostaglandin (PGE_2) yang dapat menyebabkan rasa sakit atau demam. PGE_2 pada lambung berfungsi meningkatkan asam lambung dan vasodilasi pembuluh darah perifer¹.



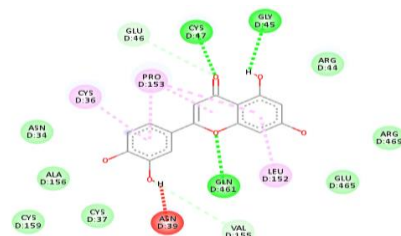
Gambar 5. Prediksi senyawa aktif terhadap COX-2

Hasil Penambatan molekul didapatkan senyawa aktif daun serai yang diidentifikasi memiliki afinitas yang tinggi terhadap COX-2, adalah isoorientin, luteolin dan quersetin. Senyawa Isoorientin adalah senyawa flavonoid golongan flavon. Memiliki energi bebas ΔG -11 kkal/mol, dengan persamaan residu asam amino dibandingkan kontrol 42%



Gambar 6. Interaksi Isoorientin dengan COX-2

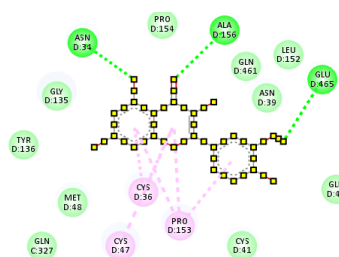
Senyawa aktif terbaik kedua yaitu luteolin dengan energi bebas ΔG -9,6 kkal/mol dengan persamaan residu asam amino dibandingkan kontrol 72%.



Gambar 8. Interaksi luteolin dengan COX-2

Senyawa aktif terbaik ketiga yaitu Quercetin yang termasuk dalam senyawa flavonoid golongan flavonol yang memiliki

gugus aktif O-dihidroksil pada cincin B. Memiliki energi bebas ΔG -9,5 kkal/mol dengan persamaan residu asam amino dibandingkan kontrol 42%.



Gambar 7. Interaksi Quercetin dengan COX-2

Dari keseluruhan hasil dapat disimpulkan bahwa ketiga senyawa aktif daun serai memiliki potensi tinggi sebagai antiinflamasi dengan cara berikatan terhadap protein target COX-2, dan menghambat aktivitasnya sehingga menghambat pengeluaran dari prostaglandin. Hasil tersebut juga mendukung penelitian sebelumnya yang sudah dilakukan mengenai potensi senyawa aktif daun serai sebagai obat herbal antiinflamasi.

Prediksi Sifat Farmakokinetik dan Toksisitas Senyawa Aktif Daun Serai

Sifat farmakokinetik senyawa adalah perjalanan suatu senyawa dari awal diabsorpsi sampai di ekskresi. Berdasarkan hasil prediksi sifat farmakokinetik dari senyawa aktif daun serai, didapatkan hasil profil absorpsi dengan parameter absorpsi intestinal senyawa aktif daun serai rata-rata diatas 90%, parameter permeabilitas Caco2 rata-rata diatas 0,9. Untuk bisa dikatakan suatu senyawa diserap baik oleh intestinal, parameter absorpsi intestinal harus diatas 30% dan parameter permeabilitas Caco2 harus diatas 0,9. Dapat disimpulkan senyawa aktif daun serai memiliki daya absorpsi di intestinal yang tinggi serta dapat melewati seleksi dari Caco2 sel monolayer¹³.

Berdasarkan profil distribusi dilihat dari parameter *volume distribution steady state* (VDss) yaitu konsentrasi senyawa aktif pada sirkulasi darah yang dipertahankan dalam rentang waktu tertentu. VDss dikatakan tinggi jika nilai Log Vdss > 0,45 dan jika Log Vdss < -0,15 dikatakan rendah. Hasil menunjukkan rata-rata senyawa aktif memiliki VDss baik, namun senyawa aktif caffeic acid memiliki VDss rendah dengan nilai -1,09. Adapun parameter yang diujikan adalah *Blood Brain Barrier* (BBB) yaitu konsentrasi yang

diperkirakan dapat menembus sawar otak. Dikatakan dapat menembus sawar otak jika logBB > 0,3, Hasil menunjukkan semua senyawa aktif tidak dapat menembus BBB kecuali sitral dan geraniol, berdasarkan profil distribusi untuk senyawa aktif memiliki konsentrasi dalam sirkulasi darah yang stabil untuk menimbulkan efek fisiologis dan berpotensi rendah memberikan efek samping pada otak¹³.

Selanjutnya profil metabolisme dilihat dari parameter CYP2D6 dan CYP3A4 inhibitor, jika ditemukan inhibitor enzim P450 maka proses oksidasi pada hepar tidak terjadi, senyawa aktif tidak akan di inaktivasi dan akan terus aktif, sehingga akan berakibat toksik. Data yang dihasilkan pada penelitian semua senyawa aktif daun serai tidak ditemukan CYP2D6 dan CYP3A4 inhibitor, sehingga proses inaktivasi senyawa aktif di hepar akan berlangsung. Dapat disimpulkan semua senyawa aktif daun serai dapat di metabolisme baik di hepar dan tidak dapat mengakibatkan hepatotoksik^{13,14}.

Selanjutnya profil ekskresi, parameter yang digunakan adalah *Total Clearance* (CLTOT), semakin besar nilai maka semakin cepat proses *clearance* dari semua senyawa yang didistribusikan, CLTOT dari senyawa aktif memiliki rentang nilai antara 0,10 sampai 0,87, hasil penelitian menunjukan semua senyawa aktif memiliki rentang nilai 0,3 sampai 0,9 dengan nilai tertinggi alkholid dengan nilai 1,2. Dapat disimpulkan senyawa aktif daun serai memiliki CLTOT yang sangat baik dan dapat diekresikan dengan normal, sehingga tidak mengakibatkan akumulasi dan bersifat toksik^{13,14}.

Hasil toksisitas yang dilakukan didapatkan bahwa semua senyawa aktif daun serai tidak berpotensi mengakibatkan hepatotoksik dan aman untuk dikonsumsi^{13,15}.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil dan analisa data yang didapatkan dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa:

1. Senyawa aktif daun serai yaitu luteolin, chlorogenic acid dan isoorientin mempunyai afinitas tinggi terhadap COX-1. dengan energi ikatan bebas diatas -8,1 kkal/mol dan persamaan residu asam amino lebih dari 70%.
2. Senyawa aktif daun serai yaitu Isoorientin, luteolin dan Quercetin mempunyai afinitas

tinggi terhadap COX-2 dengan energi ikatan bebas lebih tinggi dibandingkan kontrol celecoxib. dan persamaan residu asam amino dibandingkan kontrol diatas 37%

3. Hasil sifat farmakokinetik didapatkan semua senyawa aktif memiliki nilai absorpsi diatas 30%, tidak dapat menembus sawar otak kecuali sitral dan geraniol, nilai VDss baik kecuali caffeic acid, CYP inhibitor tidak ditemukan, nilai total clearance antara 0,3 sampai 1,2 dan tidak bersifat hepatotoksik

SARAN

Perlu dilakukan penelitian lanjutan secara *in vivo* potensi senyawa aktif daun serai sebagai antiinflamasi dengan menginduksi pendarahan gastrointestinal mencit, kemudian diberikan formulasi pakan dengan kandungan ekstrak daun serai selama 1 minggu, dengan diharapkan penyembuhan hewan perlakuan lebih cepat dibandingkan kontrol.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih disampaikan kepada IOM, dosen pembimbing, penguji dan semua teman saya atas masukan dan dukungannya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bagus. Siklooksigenase, jalur arakidonat, dan nonsteroidal antiinflammatory drugs. 2017;
2. Puratchikody A, Sriram D, Umamaheswari A, Irfan N. 3 - D structural interactions and quantitative structural toxicity studies of tyrosine derivatives intended for safe potent inflammation treatment. *Chem Cent J*. 2016;1–19.
3. Budianto J. Peran Obat Anti Inflamasi Non Steroid Sebagai Analgesia Preventif Terhadap Intensitas Nyeri Dan Kadar Prostaglandin-E2 Pada Pasien Pasca Bedah. 2018;1.
4. Inayati A, Farmasi J, Kedokteran F, Kesehatan I. Uji efek analgetik dan antiinflamasi ekstrak etanol daun sirih 70. 2010.
5. Shella. Uji Efek Analgesik Infusa Daun Serai (*Cymbopogon Citratus*) Pada Mencit Betina Galur Swiss Terinduksi Asam Asetat. 2018;39.
6. Eberhardt J, Santos-Martins D, Tillack AF, Forli S. AutoDock Vina 1.2.0: New Docking Methods, Expanded Force Field, and Python Bindings. *J Chem Inf Model*. 2021;61(8):3891–8.
7. Dinata DI, Suryatno H, Musfiroh I, Suherman SE. 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*. 2014;1(1):7–13.
8. Ramírez D, Caballero J. Is It Reliable to Take the Molecular Docking Top Scoring Position as the Best Solution without Considering Available Structural Data? *Molecules*. 2018;23(5):1–17.
9. Sudewa IBA, Budiarta IG. Siklooksigenase, Jalur Arakidonat, Dan Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. Anestesiologi dan Reanimasi Fak Kedokt Univ Udayana. 2017;1–19.
10. Damayanti DS, Nurdiana, Chandra Kusuma HMS, Soeatmadji DW. The potency of soursop leaf water extract on activating GLP-1R, inhibiting DPP4 and FOXO1 protein based on in silico analysis. *Int J Appl Pharm*. 2019;11(Special Issue 6):72–9.
11. Hanif AU, Lukis PA, Fadlan A. Pengaruh Minimisasi Energi MMFF94 dengan MarvinSketch dan Open Babel PyRx pada Penambatan Molekuler Turunan Oksindola Tersubstitusi. *Alchemy*. 2020;8(2):33–40.
12. Battistone MJ, Sawitzke AD. Clinical Medicine Insights : Therapeutics Celecoxib in the Treatment of selective COX-2. 2016;(March 2010).
13. Pires DE V, Blundell TL, Ascher DB. pkCSM : predicting small-molecule pharmacokinetic properties using graph-based signatures (Theory- How to Interpret pkCSM Result). *pkCSM* [Internet]. 2015;5. Available from: <http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsml/theory>
14. Ekowati J, Diyah NW, Nofianti KA, Hamid IS, Siswandono. Molecular docking of ferulic acid derivatives on P2Y12 receptor and their ADMET prediction. *J Math Fundam Sci*. 2018;50(2):203–19.

15. Bilqis SU. Kajian Administrasi, Farmasetik, dan Klinis Resep Pasien Rawat Jalan Di Rumkital Dr. Mintohardjo Pada Bulan Januari 2015. Skripsi UIN Syarif Hidayatullah JKT. 2015;1–58.