

STUDI *IN SILICO* MENIRAN (*Phyllanthus niruri*) SEBAGAI ANTIINFLAMASI MELALUI PENGHAMBATAN COX-2 DAN 5-LOX

Izza Waqiatul Fitriah, Yoni Rina Bintari, Dini Sri Damayanti*
Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang

ABSTRAK

Pendahuluan: Ekstrak metanol meniran (*Phyllanthus niruri*) menunjukkan adanya aktivitas antiinflamasi. Oleh karena itu penelitian ini bertujuan memprediksi senyawa aktif meniran (*Phyllanthus niruri*) sebagai antiinflamasi melalui penghambatan COX-2 dan 5-LOX.

Metode: *Docking molekuler* dari 24 ligan uji dari senyawa aktif meniran (*Phyllanthus niruri*) dengan dua protein yaitu COX-2 dan 5-LOX menggunakan aplikasi *autodock tools* kemudian divisualisasikan dengan aplikasi *BIOVIA discovery studio 2021*. Prediksi fisikokimia dan ADMET senyawa aktif menggunakan website pkCSM. Penelitian ini menggunakan analisa deskriptif terhadap kontrol.

Hasil: Epicatechin-3-O-gallate (ΔG -10,20 kkal/mol; Ki 0,033 μM ; asam amino 75%), gallocatechin-3-O-gallate (ΔG -9,20 kkal/mol; Ki 0,181 μM ; asam amino 62,5%), betulinic acid (ΔG -8,64 kkal/mol; Ki 0,46 μM ; asam amino 75%), dan isoquercitrin (ΔG -7,75 kkal/mol; Ki 2,08 μM ; asam amino 75%) mempunyai potensi antiinflamasi terbaik melalui penghambatan COX-2. Sementara itu, betulinic acid (ΔG -7,94 kkal/mol; Ki 1,52 μM ; asam amino 87,5%), lupeol (ΔG -8,80 kkal/mol; Ki 0,35 μM ; asam amino 62,5%), gallocatechin-3-O-gallate (ΔG -7,6 kkal/mol; Ki 2,65 μM ; asam amino 62,5%), quercitrin (ΔG -8,12 kkal/mol; Ki 1,12 μM ; asam amino 50%), dan quercetin (ΔG -7,06 kkal/mol; Ki 6,68 μM ; asam amino 50%) mempunyai potensi antiinflamasi terbaik melalui penghambatan 5-LOX. Hasil prediksi fisikokimia yang memenuhi aturan lipinski dan hasil prediksi farmakokinetik quercetin, epicatechin-3-O-gallate, dan lupeol memiliki nilai absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi terbaik serta tidak hepatotoksik.

Kesimpulan: Senyawa aktif epicatechin-3-O-gallate, gallocatechin-3-O-gallate, betulinic acid, dan isoquercitrin diprediksi berpotensi menghambat COX-2. Sementara itu, betulinic acid, lupeol, gallocatechin-3-O-gallate, quercitrin, dan quercetin diprediksi berpotensi menghambat 5-LOX.

Kata Kunci: Antiinflamasi; *Phyllanthus niruri*; *In silico*; COX-2; 5-LOX.

*Korespondensi: Dr. dr. Dini Sri Damayanti, M.Kes
Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang
Jl. MT Haryono 193 Malang, Jawa Timur Indonesia 65144
+62-341-57892
dinisridamayanti@unisma.ac.id

IN *SILICO* STUDY OF MENIRAN (*Phyllanthus niruri*) AS AN ANTIINFLAMMATORY THROUGH INHIBITION OF COX-2 AND 5-LOX

Izza Waqiatul Fitriah, Yoni Rina Bintari, Dini Sri Damayanti*
Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang

ABSTRACT

Introduction: Methanol extract of meniran (*Phyllanthus niruri*) shows anti-inflammatory activity. Therefore, this study aims to predict the active compounds of meniran (*Phyllanthus niruri*) as anti-inflammatory through inhibition of COX-2 and 5-LOX.

Method: Molecular docking of 24 test ligands from the active compound meniran (*Phyllanthus niruri*) with two proteins, namely COX-2 and 5-LOX using the autodock tools application, then the results were visualized using the BIOVIA discovery studio 2021 application. Physicochemical and ADMET predictions of active compounds using the pkCSM website. This study uses descriptive analysis of the control.

Results: Epicatechin-3-O-gallate (ΔG -10.20 kkal/mol; Ki 0.033 μM ; amino acid 75%), gallocatechin-3-O-gallate (ΔG -9.20 kkal/mol; Ki 0.181 μM ; amino acid 62.5%), betulinic acid (ΔG -8.64 kkal/mol; Ki 0.46 μM ; amino acid 75%), and isoquercitrin (ΔG -7.75 kkal/mol; Ki 2.08 μM ; amino acid 75%) have the best anti-inflammatory potensi in COX-2 inhibition. Meanwhile, betulinic acid (ΔG -7.94 kkal/mol; Ki 1.52 μM ; amino acid 87.5%), lupeol (ΔG -8.80 kkal/mol; Ki 0.35 μM ; 62.5% amino acid), gallocatechin-3-O-gallate (ΔG -7.6 kkal/mol; Ki 2.65 μM ; 62.5% amino acid), quercitrin (ΔG -8.12 kkal/mol; Ki 1.12 μM ; 50% amino acid), and quercetin (ΔG -7.06 kkal/mol; Ki 6.68 μM ; amino acid 50%) show the best anti-inflammatory potency in 5-LOX inhibition. The physicochemical prediction results that meet the Lipinski rule and the pharmacokinetic prediction results of quercetin, epicatechin-3-O-gallate, and lupeol have the best absorption, distribution, metabolism, and excretion values and are not hepatotoxic.

Conclusion: The active compounds epicatechin-3-O-gallate, gallocatechin-3-O-gallate, betulinic acid, and isoquercitrin are predicted to have the potential to inhibit COX-2. Meanwhile, betulinic acid, lupeol, gallocatechin-3-O-gallate, quercitrin, and quercetin are predicted to have the potential to inhibit 5-LOX..

Keywords: Anti-inflammatory; *Phyllanthus niruri*; *In silico*; COX-2; 5-LOX.

*Korespondensi: Dr. dr. Dini Sri Damayanti, M.Kes
Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang
Jl. MT Haryono 193 Malang, Jawa Timur Indonesia 65144
+62-341-57892
dinisridamayanti@unisma.ac.id

PENDAHULUAN

Inflamasi merupakan respon sistem imun tubuh terhadap rangsangan berbahaya¹. Inflamasi pada dasarnya disebabkan oleh kerusakan pada membran fosfolipida yang membuat enzim fosfolipase A2 (PLA2) akan menghasilkan asam arakidonat (AA)². Prostaglandin (PG), leukotrien (LT), dan tromboxana A2 (TXA2) adalah zat kimia inflamasi kuat yang diproduksi ketika kadar asam arakidonat terlalu tinggi melalui jalur siklooksigenase (COX) dan lipoksigenase (LOX)³. Enzim COX terdapat dua macam yaitu COX-1 dan COX-2, dimana COX-1 berfungsi sebagai enzim yang merespon inflamasi pada homeostasis tubuh sedangkan COX-2 berfungsi sebagai enzim yang merespon inflamasi patologis². Enzim LOX berfungsi sebagai enzim penghasil LT yang berperan sebagai mediator akumulasi leukosit pada peradangan akut⁴. Enzim COX-2 dan 5-LOX bersifat penting karena terlibat dalam proses pembentukan mediator proinflamasi³.

NSAID adalah obat antiinflamasi yang paling banyak digunakan⁵. NSAID bekerja melalui penghambatan pada jalur COX yang akan menyebabkan terhambatnya sintesis prostaglandin sehingga tanda inflamasi dapat berkurang^{6,7}. Penggunaan NSAID dapat menimbulkan efek menguntungkan karena menghambat COX-2 sehingga menurunkan inflamasi dan efek merugikan karena menghambat COX-1 yang dapat menyebabkan disfungsi renal dan ulserasi mukosa lambung⁸. Penghambatan COX-1 dan COX-2 juga menyebabkan peningkatan pembentukan LT melalui jalur LOX. Leukotrien yang diproduksi secara berlebihan dapat menyebabkan asma, kerusakan lambung, dan ulserasi⁹. Oleh karena itu, penghambatan jalur COX dan LOX dapat berkontribusi terhadap pengembangan obat antiinflamasi baru dengan efek antiinflamasi yang lebih luas⁷.

Tanaman meniran merupakan bahan pangan yang biasa dikonsumsi masyarakat yang berfungsi sebagai antiinflamasi¹⁰. Senyawa yang terkandung dalam ekstrak meniran hijau seperti alkaloid, flavonoid, dan tanin diduga memiliki aktivitas anti-inflamasi melalui penghambatan enzim COX¹¹. Sebelumnya Mostofa *et al.*, 2017 juga telah melakukan penelitian terhadap ekstrak metanol *P.niruri* yang menunjukkan adanya aktivitas antiinflamasi. Senyawa aktif meniran yang berpotensi sebagai antiinflamasi seperti gallic

acid, rutin, dan quercetin¹³. Namun, penelitian mengenai efek senyawa aktif meniran (*Phyllanthus niruri*) terhadap enzim COX-2 dan 5-LOX, sebagai inhibitor reaksi inflamasi secara *in silico* belum dilakukan. Oleh karena itu, penelitian secara *in silico* (komputasi) *molecular docking* ini dilakukan.

METODE PENELITIAN

Desain, Waktu, dan Tempat Penelitian

Penelitian *in silico molecular docking* dengan menambatkan senyawa aktif meniran (*Phyllanthus niruri*) terhadap protein COX-2 (5IKR) dan 5-LOX (6N2W). Penelitian ini dilakukan dari April – Juli 2024 di Universitas Islam Malang.

Alat dan Bahan

Penelitian ini menggunakan dua jenis alat yaitu, *hardware* dan *software*. *Hardware* berupa laptop VivoBook_ASUS X515JA_A516JA dengan spesifikasi processor Intel(R) Core(TM) i5-1035G1 CPU @ 1.00GHz (8 CPUs), 12GB RAM, sistem operasi Windows 11 Home Single Language 64-bit. *Software* berupa *Autodock tools* versi 1.5.7 yang dapat diakses melalui web (<https://ccsb.scripps.edu/mgltools/downloads/>), Discovery Studio Visualizer 2021 dapat diakses melalui web (<https://discover.3ds.com/discovery-studio-visualizer-download>), database RCSB PDB (<http://rcsb.org>), database Pubchem (<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>), dan database pkCSM *online tool* (<http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsm/prediction>).

Skrining Potensi Aktifitas Antiinflamasi

Senyawa aktif meniran (*phyllanthus niruri*) didapatkan dari studi literatur sebanyak dua puluh empat senyawa dilakukan menggunakan PASS (*Prediction of Activity Spectra for Substances*) *online* (<https://www.way2drug.com/passonline/>). Skrining ini dilakukan dengan memasukkan SMILES yang didapatkan dari web pubchem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>). Untuk memperoleh nilai Pa (probabilitas untuk aktif), pilih "dapatkan prediksi" berikutnya. Senyawa dengan aksi anti-inflamasi dan nilai Pa lebih besar dari 0,5 disaring dalam penyelidikan ini. Ketika nilai Pa lebih besar dari 0,7, ini menunjukkan bahwa bahan kimia tersebut sangat mirip dengan senyawa obat lain dengan bioaktivitas serupa dan menunjukkan harapan besar dalam uji wetlab. Bahan kimia tersebut

memiliki harapan besar untuk menciptakan senyawa terapeutik baru dengan bioaktivitas

yang diinginkan, meskipun nilainya berada di antara 0,5 dan 0,7¹⁴.

Tabel 1 Skrining Fitokimia Senyawa Aktif Meniran Sebagai Antiinflamasi

No	Nama Senyawa	SMILE	PA	Potensi
1.	Quercetin	<chem>C1=CC(=C(C=C1C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O)O)O</chem>	0,689	Antiinflammatory
2.	Rutin	<chem>CC1C(C(C(C(O1)OCC2C(C(C(O2)OC3=C(OC4=CC(=CC(=C4C3=O)O)O)C5=CC(=C(C=C5)O)O)O)O)O)O)O</chem>	0,728	Antiinflammatory
3.	Astragalin	<chem>C1=CC(=CC=C1C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)OC4C(C(C(O4)CO)O)O)O)O</chem>	0,748	Antiinflammatory
4.	Quercitrin	<chem>CC1C(C(C(C(O1)OC2=C(C(OC3=CC(=CC(=C3C2=O)O)O)C4=CC(=C(C=C4)O)O)O)O)O)O</chem>	0,754	Antiinflammatory
5.	Isoquercitrin	<chem>C1=CC(=C(C=C1C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)OC4C(C(C(O4)CO)O)O)O)O)O</chem>	0,739	Antiinflammatory
6.	Gallocatechin	<chem>C1C(C(OC2=CC(=CC(=C21)O)O)C3=CC(=C(C(=C3)O)O)O)O</chem>	0,611	Antiinflammatory
7.	Quercitol	<chem>C1C(C(C(C(C1O)O)O)O)O</chem>	0,615	Antiinflammatory
8.	Catechin	<chem>C1C(C(OC2=CC(=CC(=C21)O)O)C3=CC(=C(C(=C3)O)O)O</chem>	0,548	Antiinflammatory
9.	Epicatechin-3-O-Gallate,	<chem>C1C(C(OC2=CC(=CC(=C21)O)O)C3=CC(=C(C(=C3)O)O)OC(=O)C4=CC(=C(C(=C4)O)O)O</chem>	0,611	Antiinflammatory
10.	Gallocatechin-3-O-Gallate	<chem>C1C(C(OC2=CC(=CC(=C21)O)O)C3=CC(=C(C(=C3)O)O)O)OC(=O)C4=CC(=C(C(=C4)O)O)O</chem>	0,623	Antiinflammatory
11.	Myricetin	<chem>C1=C(C=C(C(=C1O)O)O)C2=C(C(=O)C3=C(C(=C(C=C3O2)O)O)O</chem>	0,720	Antiinflammatory
12.	Luteolin-7-O-(2-Apiosyl 6-Malonyl Glucoside)	<chem>C1C(C(C(O1)OC2C(C(C(OC2OC3=CC(=C4C(=C3)OC(=CC4=O)C5=CC(=C(C=C5)O)O)O)COC(=O)CC(=O)O)O)O)O)O</chem>	0,745	Antiinflammatory
13.	Naringenin	<chem>C1C(OC2=CC(=CC(=C2C1=O)O)O)C3=CC(=C(C(=C3)O</chem>	0,660	Antiinflammatory
14.	Naringin	<chem>CC1C(C(C(C(O1)OC2C(C(C(OC2OC3=CC(=C4C(=O)CC(OC4=C3)C5=CC(=C(C=C5)O)O)CO)O)O)O)O)O</chem>	0,700	Antiinflammatory
15.	Pinocembrin	<chem>C1C(OC2=CC(=CC(=C2C1=O)O)O)C3=CC=CC=C3</chem>	0,677	Antiinflammatory
16.	Kaempferol-3-O-Rutinoside	<chem>CC1C(C(C(C(O1)OCC2C(C(C(O2)OC3=C(OC4=CC(=CC(=C4C3=O)O)O)C5=CC(=C(C=C5)O)O)O)O)O)O)O</chem>	0,743	Antiinflammatory
17.	Methyl Salicylate	<chem>COC(=O)C1=CC=CC=C1O</chem>	0,711	Antiinflammatory, intestinal
18.	Protocatechuic Acid	<chem>C1=CC(=C(C=C1C(=O)O)O)O</chem>	0,707	Antiinflammatory, intestinal
19.	Salicylic Acid	<chem>C1=CC=C(C(=C1)C(=O)O)O</chem>	0,812	Antiinflammatory, intestinal
20.	Caffeic Acid	<chem>C1=CC(=C(C=C1C=CC(=O)O)O)O</chem>	0,648	Antiinflammatory, intestinal
21.	Gallic Acid	<chem>C1=C(C=C(C(=C1O)O)O)C(=O)O</chem>	0,640	Antiinflammatory, intestinal
22.	Ellagic Acid	<chem>C1=C2C3=C(C(=C1O)O)OC(=O)C4=CC(=C(C(=C43)OC2=O)O)O</chem>	0,749	Antiinflammatory
23.	Betulinic Acid	<chem>CC(=C)C1CCC2(C1C3CCC4C5(CCC(C(C5CCC4(C3(CC2)C)C)C)O)C)C(=O)O</chem>	0,741	Antiinflammatory
24.	Lupeol	<chem>CC(=C)C1CCC2(C1C3CCC4C5(CCC(C(C5CCC4(C3(CC2)C)C)C)O)C)C</chem>	0,708	Antiinflammatory

Keterangan: Data hasil skrining potensi antiinflamasi senyawa aktif meniran (*Phyllanthus niruri*) menggunakan PASS online dengan nilai Pa >0,5.

Dengan menggunakan program visualiser Discovery Studio, protein target COX dan 5-LOX disiapkan dengan menghilangkan molekul air dan ligan. Protein tersebut kemudian disimpan dalam format pdb. Setelah itu, program alat autodock hanya menyediakan informasi tentang muatan dan ikatan hidrogen polar. Dengan menggunakan program visualiser Discovery Studio, ligan asli disimpan dalam format pdb setelah diisolasi dari protein

target, molekul air, dan ligan pengganggu. Perangkat lunak autodocktools digunakan untuk menyiapkan ligan asli, yang kemudian diisi dan ikatan hidrogen diselesaikan.

Validasi Metode Molecular Docking

Sebagai persiapan untuk validasi, ligan alami protein target di-docking ulang. Dengan membandingkan nilai RMSD ligan asli dan

ligan uji sebelum dan sesudah docking, validasi dilakukan menggunakan program pymol 4.6.0. Jika angka RMSD 2,5 atau kurang, maka dianggap memuaskan¹⁵.

Penambahan Senyawa Aktif Meniran Terhadap COX-2 dan 5-LOX

Langkah awal dengan menambahkan protein target dan ligan uji yang kemudian dilakukan pengaturan *gridbox* dengan cara manual memaksimalkan protein target terhadap *native ligand*. Kemudian dilakukan proses *docking* menggunakan *software autodocktools* diperoleh hasil berupa kompleks ligan-reseptor dalam format *dlg* dan dianalisis perbandingan nilai energi ikatan bebas (ΔG) dan konstanta inhibisi (K_i). Memeriksa konformasi berjalan optimal menggunakan *autodocktools* adalah langkah terakhir setelah docking selesai. Setelah itu, perangkat lunak yang disebut Discovery Studio Visualiser digunakan untuk memeriksa residu asam amino.

Prediksi Fisikokimia dan ADMET

Prediksi sifat fisikokimia dan ADMET (absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas) menggunakan pkCSM (<https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsm>).

HASIL PENELITIAN

Hasil Validasi Metode *Molecular Docking*

Hasil redocking protein dengan *native ligand* Asam mefenamat memperoleh nilai RMSD 0,818 Å (gambar 1). Hasil redocking *native ligand* NDGA memperoleh nilai RMSD 2,390 Å (gambar 2). Hal ini menunjukkan protein 5IKR dan 6N2W dapat dikatakan valid karena nilai RMSD dikatakan baik jika lebih kecil atau sama dengan 2,5 ($\leq 2,5$)¹⁵.

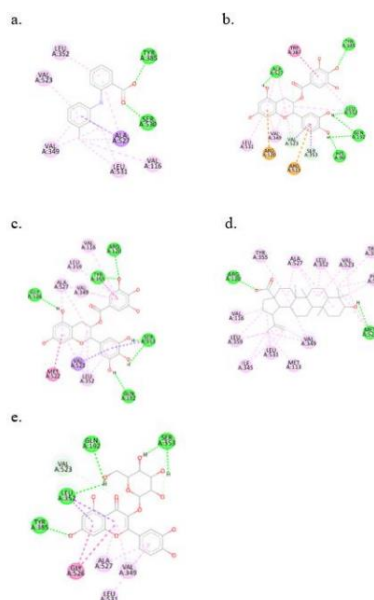
Tabel 2 Hasil validasi

<i>Native Ligand</i>	<i>Number of Genetic Algorithm Run</i>	Nilai RMSD
Asam mefenamat	100 kali running <i>docking</i>	0,818 Å
NDGA	100 kali running <i>docking</i>	2,390 Å

Keterangan: Data hasil validasi metode menggunakan *software pymol* native ligan sebelum dan sesudah *docking*.

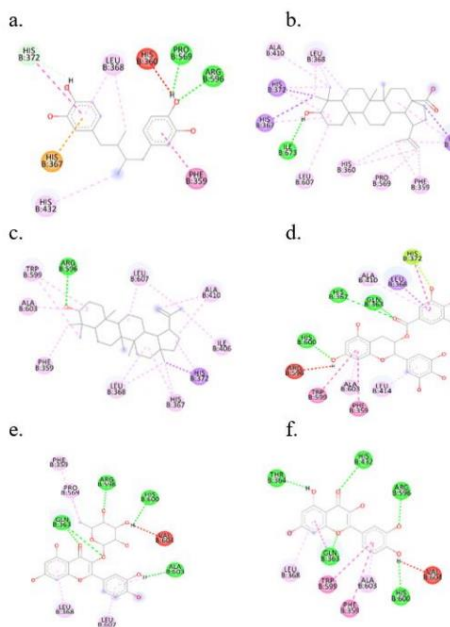
Hasil Penambahan Senyawa Aktif Meniran terhadap Protein

Interaksi residu asam amino ligan dan reseptor pada protein COX-2 dan 5-LOX seperti pada gambar 2 dan gambar 3.



Gambar 2 visualisasi 2D senyawa aktif yang telah ditambahkan pada protein COX-2

Keterangan: a. Asam mefenamat (kontrol); b. Epicatechin-3-O-gallate; c. Gallocatechin-3-O-gallate; d. Betulinic acid; e. Isoquercitrin.



Gambar 3 visualisasi 2D senyawa aktif yang telah ditambahkan pada protein 5-LOX

Keterangan: a. NDGA (kontrol); b. Betulinic acid; c. Lupeol; d. Gallocatechin-3-O-gallate; e. Quercitrin; f. Quercetin.

Tabel 3 Hasil *Docking* Senyawa Aktif Meniran Terhadap Protein COX-2

Ligan	ΔG (kkal/mol)	Ki (μM)	Residu Asam Amino	Persamaan Residu Asam Amino (%)
Asam mefenamat	-7,82	1,85	Hydrogen: Tyr-385, Ser-530 Pi-Sigma: Ala-527 Alkyl: Leu-352, Leu-531, Val-116, Val-349, Val-523	100%
Epicatechin-3-O-gallate	-10,20	0,03341	Hydrogen: Ala-527, Tyr-385, Leu-352 , Gln-192, His-90, Ser-353, Val-523 Pi-Cation: Arg-120, Arg-513 Pi-Sigma: Ser-353, Pi-Pi T-Shaped: Trp-387 Alkyl: Leu-531, Val-349	75%
Galocatechin-3-O-gallate	-9,20	0,18069	Hydrogen: Gly-526, Arg-120, Tyr-355, Ser-353, Gln-192 Pi-Sigma: Val-523 Amide-Pi Stacked: Met-522 Alkyl: Val-116, Leu-359, Ala-527, Val-349, Leu-352	62,5%
Betulinic acid	-8,64	0,46296	Hydrogen: Arg-120, Met-522 Alkyl: Val-116, Leu-359, Ile-345, Leu-531, Met-113, Val-349, Tyr-355, Ala-527, Leu-352, Val-523 , Trp-387, Phe-518 Van Der Waals: His-90	75%
Astragalin	-8,57	0,52666	Hydrogen: Arg-120, Tyr-355, His-90, Gln-192, Leu-352, Ala-527	25%
Naringenin	-8,04	1,27	Hydrogen: Tyr-385, Ser-530 , Met-522, Arg-120, Tyr-355 Pi-Sigma: Ala-527 Pi-Alkyl: Leu 352	37,5%
Isoquercitrin	-7,75	2,08	Hydrogen: Ser-353, Gln-192, Leu-352, Tyr-385, Val-523 Amide-Pi Stacked: Gly-526 Pi-Alkyl: Ala-527, Val-349, Leu-531	75%
Pinocembrin	-7,47	3,32	Hydrogen: Met-522, Ser-530 Pi-Sigma: Ala-527 Pi-Alkyl: Leu-352	37,5%
Quercitrin	-7,46	3,41	Unfavorable Donor-Donor: Arg-120 Hydrogen: Met-522, Gln-192, His-90 Pi-Sigma: Val-523, Ser-353 Alkyl: Leu-359, Val-349, Ala-527, Leu-352	50%
Naringin	-7,25	4,86	Hydrogen: Tyr-385, Ser-530 , Gly-526, Met-522, Ala-527, Arg-120, Leu-352 , Ser-353, Gln-192, Tyr-355, Arg-513, His-90 Alkyl: Val-523, Leu-534, Val-116	75%
Lupeol	-7,16	5,62	Hydrogen: Met-522 Alkyl: Phe-518, Trp-387, Val-523, Leu-352 , Tyr-355, Arg-120, Val-116 , Leu-359, Leu-531 , Ile-345, Val-349 , Met-113, Ala-527	75%
Quercetin	-7,07	6,56	Hydrogen: Ala-527, Val-523, Tyr-385 Pi-Cation: Arg-120 Pi-Sigma: Val-349, Leu-352 Pi-Alkyl: Ala-527	75%
Kaempferol-3-O-Rutinoside	-6,84	9,62	Unforable Bump: Gln-192, Leu352, Ser-530 Hydrogen: Tyr-348, Ser-353, His-90, Val-523 , Arg-120 Alkyl: Ala-516, Leu-531, Val-349, Ala-527	62,5%
Catechin	-6,73	11,57	Hydrogen: Tyr-385 , Met-522, Tyr-355, Arg-120 Pi-Sigma: Ala-527 Amide-Pi Stacked: Gly-526 Alkyl: Val-349, Leu-352	50%
Myricetin	-6,61	14,28	Hydrogen: Tyr-385, Val-523 , Tyr-355, Arg-120 Pi-Sigma: Ala-527 Amide-Pi Stacked: Gly-526 Pi-Alkyl: Leu-352, Val-349, Leu-531	75%
Rutin	-6,60	14,44	Unfavorable Bump: Met-522, Tyr- 348, Tyr-385 Hydrogen: His-90, Leu:352, Ser-353 Pi-Sigma: Val-349 Alkyl: Val-523, Tyr-355, Val-344, Leu-534, Ala-527, Leu-531	62,5%
Ellagic acid	-6,56	15,49	Hydrogen: Ser-530 Pi-Sigma: Ala-527, Leu-352, Val-523 Amide-Pi Stacked: Gly-526	62,5%

Gallocatechin	-641	20,14	Pi-Alkyl: Val-349 Hydrogen: Tyr-355, Arg-120, Gly-526 Alkyl: Val-523, Ala-527, Leu-352, Val-349	50%
Caffeic acid	-5,73	63,08	Hydrogen: Tyr-355, Arg-120, Ser-530 Pi-Sigma: Ala-527, Val-349 Pi-Alkyl: Leu-531	50%
Gallic acid	-5,03	205,21	Hydrogen: Ser-530, Tyr-385, Met-522, Val-523 Pi-Alkyl: Leu-352, Ala-527	62,5%
Methyl salicylate	-5,01	211,03	Hydrogen: Tyr-385, Ser-530 Pi-Pi T-Shaped: Trp-387 Alkyl: Leu-352, Val-344, Phe-205, Tyr-348	37,5%
Protocatechuic acid	-4,84	281,66	Unforable Donor-Donor: Tyr-348 Hydrogen: Ser-530, Val-523, Met-522 Pi-Alkyl: Ala-527, Leu-352	50%
Salicylic acid	-4,51	497,76	Hydrogen: Tyr-385 Pi-Pi T-Shaped: Trp-387 Pi-Alkyl: Leu-352	25%
Luteolin-7-O-(2-Apiosyl 6-Malonyl Glucoside)	-4,45	549,12	Unforable Bump: Leu-359, Met-522 Hydrogen: Arg-120, Tyr-385, Ser-530, Tyr-355, Gly-526 Pi-Cation: Arg-120 Pi-Sigma: Val-523	62,5%
Quercitol	-3,59	2350	Pi-Alkyl: Val-116, Ala-527, Leu-352 Hydrogen: Tyr-385, Ser-530, Met-522 Pi-Alkyl: Phe-381, Trp-387	25%

Keterangan: Data hasil penambatan senyawa aktif meniran (*Phyllanthus niruri*) terhadap protein 5IKR. Asam amino dengan huruf yang dicetak tebal adalah residu asam amino yang sama dengan kontrol (Asam mefenamat).

Tabel 4 Hasil Docking Senyawa Aktif Meniran Terhadap Protein 5-LOX

Ligan	ΔG (kkal/mol)	Ki (μM)	Residu Asam Amino	Persamaan Residu Asam Amino (%)
NDGA	-6.38	21,20	Unforable Donor-Donor: His-360 Hydrogen: His-372, Pro-569, Arg-596 Pi-Cation: His-367 Pi-Pi Stacked: Phe-359 Alkyl: Leu-368, His-432 Hydrogen: Arg-596 Pi-Sigma: His-372	100%
Lupeol	-8.80	0,35158	Alkyl: Trp-599, Ala-603, Phe-359, Leu-368, His-367, Ile-406, Ala-410, Leu-607 Unfavorable Donor-Donor: Val-604	62,5%
Quercitrin	-8.12	1,12	Hydrogen: Gln-363, Arg-596, His-600, Ala-603 Alkyl: Phe-359, Pro-569, Leu-368, Leu-607 Hydrogen: Ile-673	50%
Betulinic acid	-7.94	1,52	Pi-Sigma: His-372, His-367, His-432 Alkyl: Ala-410, Leu-368, Leu-607, His-360, Pro-569, Phe-359 Unfavorable Donor-Donor: Arg-596	87,5%
Gallocatechin-3-O-gallate	-7.61	2,65	Hydrogen: His-600, His-367, Gln-363 Pi-Sigma: Leu-368 Pi-Lone Pair: His-372 Pi-Pi T-Shaped: Trp-599, Phe-359 Pi-Alkyl: Ala-603, Leu-414, Ala-410	62,5%
Ellagic acid	-7.45	3,44	Hydrogen: His-432, Arg-596, His-600, Gln-363 Pi-Pi T-Shaped: Phe-359, Trp-599 Pi-Alkyl: Ala-603	37,5%
Epicatechin-3-O-gallate	-7.40	3,76	Unfavorable Donor-Donor: Arg-596 Hydrogen: Gln-363, His-600 Pi-Pi T-Shaped: Phe-359, Trp-599 Pi-Alkyl: Leu-368, Ala-603	37,5%
Pinocembrin	-7.37	3,99	Hydrogen: Arg-596, Gln-363, His-600 Pi-Pi T-Shaped: Phe-359, Trp-599 Pi-Alkyl: Leu-368, Ala-603	37,5%
Myricetin	-7.22	5,09	Hydrogen: His-600, Val-604, Arg-596, Gln-363 Pi-Pi T-Shaped: Phe-359, His-367, Trp-599 Pi-Alkyl: Leu-368, Ala-603	50%
Quercetin	-7.06	6,68	Unforable Donor-Donor: Val-604 Hydrogen: Thr-364, His-432, Arg-596, Gln-363, His-600 Pi-Pi T Shaped: Trp-599, Phe-359	50%

Isoquercitrin	-6.81	10,19	Pi-Alkyl: Leu-368 , Ala-603 Unfavorable Donor-Donor: Val-604 Hydrogen: Arg-596 , His-600, Gln-363, Thr-364, His-432	25%
			Pi-Pi T-Shaped: Trp-599 Pi-Alkyl: Ala-603 Hydrogen: Ile-673, Gln-557 Pi-Pi T-Shaped: Trp-599	
Rutin	-6.77	10,89	Pi-Alkyl: Ala-603, Leu-607, Ala-606 Unfavorable Donor-Donor: Arg-596 Hydrogen: Gln-363, His-600 Pi-Pi T-Shaped: Phe-359 , Trp-599 Pi-Alkyl: Leu-368 , Ala-603	0%
Catechin	-6.72	11,83	Hydrogen: Gln-363, His-432 , Pro-569, Arg-596 Pi-Pi T-Shaped: Phe-359 Pi-Alkyl: Leu-368 Hydrogen: Gln-363	37,5%
Galocatechin	-6.53	16,46	Pi-Pi T-Shaped: Trp-599, Phe-359 , His-367 Pi-Alkyl: Ala-603 Hydrogen: Thr-364, Gln-413 Pi-Anion: Ile-673	62,5%
Naringenin	-6.47	18,02	Alkyl: Leu-368 , Ala-410, Leu-414 Hydrogen: Arg-596 , Thr-364, His-600, Gln-363 Pi-Pi T-Shaped: His-367 Pi-Alkyl: His-432 , His-360, Ala-603, Leu-368	25%
Naringin	-6.34	22,62	Hydrogen: Arg-596 , Gln-363, Thr-364 Pi-Cation: His-432 Pi-Pi T-Shaped: Trp-599, Phe-359 Pi-Alkyl: Ala-603	12,5%
Kaempferol-3-O-Rutinoside	-6.31	23,85	Hydrogen: Arg-596 , His-600, Pro-596 Alkyl: Ala-603, Val-604, Phe-359 Hydrogen: His-600, Arg-596 Pi-Alkyl: Ala-603	62,5%
Astragalin	-6.21	28,19	Hydrogen: Arg-596 , His-600 Pi-Pi T-Shaped: Phe-359 Pi-Alkyl: Ala-603	37,5%
Methyl salicylate	-5.06	195,99	Hydrogen: His-600, Arg-596 , Thr-364 Hydrogen: His-600, Arg-596 Pi-Alkyl: Ala-603	25%
Salicylic acid	-4.90	255,64	Hydrogen: Arg-596 , His-600 Pi-Pi T-Shaped: Phe-359 Pi-Alkyl: Ala-603	12,5%
Protocatechuic acid	-4.88	264,11	Hydrogen: His-600, Arg-596 , Thr-364 Hydrogen: His-600, Arg-596 Pi-Pi T-Shaped: Phe-359 , Trp-599 Pi-Alkyl: Ala-603	25%
Caffeic acid	-4.83	288,26	Hydrogen: Gln-413, His-367 , Gln-363, Arg-596 , His-432 Alkyl: Ala-410, Leu-607	12,5%
Gallic acid	-4.60	428,13	Hydrogen: Arg-596 , His-600, Val-604 Alkyl: Ala-603	25%
Luteolin-7-O-(2-Apiosyl 6-Malonyl Glucoside)	-4.44	553,88	Hydrogen: Arg-596 , His-600, Val-604 Alkyl: Ala-603	37,5%
Quercitol	-4.07	1030	Hydrogen: Arg-596 , His-600, Val-604 Alkyl: Ala-603	12,5%

Keterangan: Data hasil penambatan senyawa aktif meniran (*Phyllanthus niruri*) terhadap protein 6N2W. Asam amino dengan huruf yang dicetak tebal adalah residu asam amino yang sama dengan kontrol (NDGA).

Tabel 5 Hasil Analisis Sifat Fisikokimia Meniran

Nama Senyawa	CID	Rumus Molekul	Berat Molekul	Log P	HBD	HBA	Lipiski rule
Quercetin	5280343	C ₁₅ H ₁₀ O ₇	302.238	1.988	5	7	Memenuhi
Rutin	5280805	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₆	610.521	-1.6871	10	16	Tidak
Astragalin	5282102	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁	448.38	-0.2445	7	11	Tidak
Quercitrin	5280459	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁	448.38	0.4887	7	11	Tidak
Isoquercitrin	5280804	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₂	464.379	-0.5389	8	12	Tidak
Galocatechin	65084	C ₁₅ H ₁₄ O ₇	306.27	1.2517	6	7	Memenuhi
Quercitol	441437	C ₆ H ₁₂ O ₅	164.157	-2.8054	5	5	Memenuhi
Catechin	9064	C ₁₅ H ₁₄ O ₆	290.271	1.5461	5	6	Memenuhi
Epicatechin-3-O-Gallate,	107905	C ₂₂ H ₁₈ O ₁₀	442.376	2.5276	7	10	Memenuhi

Gallocatechin-3-O-Gallate	5276890	C ₂₂ H ₁₈ O ₁₁	458.375	2.2332	8	11	Tidak
Myricetin	5281672	C ₁₅ H ₁₀ O ₈	318.237	1.6936	6	8	Memenuhi
Luteolin-7-O-(2-Apiosyl 6-Malonyl Glucoside)	102130970	C ₂₉ H ₃₀ O ₁₈	666.541	-1.754	9	17	Tidak
Naringenin	439246	C ₁₅ H ₁₂ O ₅	272.256	2.5099	3	5	Memenuhi
Naringin	442428	C ₂₇ H ₃₂ O ₁₄	580.539	-1.1652	8	14	Tidak
Pinocembrin	68071	C ₁₅ H ₁₂ O ₄	256.257	2.8043	2	4	Memenuhi
Kaempferol-3-O-Rutinoside	5318767	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₅	594.522	-1.3927	9	15	Tidak
Methyl Salicylate	4133	C ₈ H ₈ O ₃	152.149	1.1788	1	3	Memenuhi
Protocatechuic Acid	72	C ₇ H ₆ O ₄	154.121	0.796	3	3	Memenuhi
Salicylic Acid	338	C ₇ H ₆ O ₃	138.122	1.0904	2	2	Memenuhi
Caffeic Acid	689043	C ₉ H ₈ O ₄	180.159	1.1956	3	3	Memenuhi
Corilagin	73568	C ₂₇ H ₂₂ O ₁₈	634.455	-0.2965	11	18	Tidak
Gallic Acid	370	C ₇ H ₆ O ₅	170.12	0.5016	4	4	Memenuhi
Ellagic Acid	5281855	C ₁₄ H ₆ O ₈	302.194	1.3128	4	8	Memenuhi
Betulinic Acid	64971	C ₃₀ H ₄₈ O ₃	456.711	7.0895	2	2	Memenuhi
Lupeol	259846	C ₃₀ H ₅₀ O	426.729	8.0248	1	1	Memenuhi

Keterangan: Data prediksi sifat fisikokimia senyawa meniran (*Phyllanthus niruri*)

Tabel 6 Hasil Analisis ADMET Senyawa Aktif Meniran

Nama Senyawa	Absorbsi		Distribusi		Metabolisme				Eksresi	Toksitas
	AI (%)	Per. CaCO ₂ (10 ⁻⁶ cm/s)	VDSS (Log L/Kg)	BBB (log BB)	CYP2 D6 substrat	CYP3 A4 substrat	CYP2 D6 inhibitor	CYP3 A4 Inhibitor	Total Clearance (log ml/min/kg)	Hepatotoksik
Quercetin	77.207	-0.229	1.559	-1.098	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.407	Tidak
Rutin	23.446	-0.949	1.663	-1.899	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	-0.369	Tidak
Astragalin	48.052	0.306	1.444	-1.514	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.462	Tidak
Quercitrin	52.709	0.048	1.517	-1.495	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.364	Tidak
Isoquercitrin	47.999	0.242	1.846	-1.688	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.394	Tidak
Gallocatechin	54.128	-0.375	1.301	-1.377	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.328	Tidak
Quercitol	34.967	-0.267	-0.308	-1.024	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.595	Tidak
Catecin	68.829	-0.283	1.027	-1.054	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.183	Tidak
Epicatechin-3-O-Gallate,	62.096	-1.264	0.664	-1.847	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	-0.169	Tidak
Gallocatechin-3-O-	47.395	-1.521	0.806	-2.184	Tidak	Ya	Tidak	Ya	0.292	Tidak
Gallate	65.93	0.095	1.317	-1.493	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.422	Tidak
Myricetin										
Luteolin-7-O-(2-Apiosyl 6-	0	-1.265	0.974	-2.414	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	-0.445	Tidak

Myricetin	65.93	0.095	1.317	-1.493	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.422	Tidak
Luteolin-7-O-(2-Apiosyl 6-Malonyl Glucoside)	0	-1.265	0.974	-2.414	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	-0.445	Tidak
Naringenin	91.31	1.029	-0.015	-0.578	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.06	Tidak
Pectolinarin	41.847	0.309	0.684	-1.863	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.027	Tidak
Naringin	25.796	-0.658	0.619	-1.6	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.318	Tidak
Pinocembrin	92.417	1.152	-0.386	0.42	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.122	Tidak
Kaempferol-3-O-Rutinoside	30.743	0.189	1.71	-1.669	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	-0.16	Tidak
Methyl Salicylate	89.457	1.202	-0.009	-0.222	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.684	Tidak
Protocatechuic Acid	71.174	0.49	-1.298	-0.683	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.551	Tidak
Salicylic Acid	83.887	1.151	-1.57	-0.334	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.607	Tidak
Caffeic Acid	69.407	0.634	-1.098	-0.647	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.508	Tidak
Corilagin	58.509	-1.337	0.462	-2.828	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.229	Tidak
Gallic Acid	43.374	-0.081	-1.855	-1.102	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.518	Tidak
Ellagic Acid	86.684	0.335	0.375	-1.272	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.537	Tidak
Betulinic Acid	99.763	1.175	-1.18	-0.322	Tidak	Ya	Tidak	Tidak	0.116	Ya
Lupeol	95.782	1.226	0	0.726	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.153	Tidak

Keterangan: Data hasil ADMET Senyawa Aktif Meniran (*Phyllanthus niruri*)

PEMBAHASAN

Asam Mefenamat Sebagai Kontrol terhadap COX-2

Asam mefenamat adalah obat kontrol atau *native ligand* protein COX-2. Asam mefenamat merupakan obat golongan antiinflamasi non steroid yang memiliki sifat antiinflamasi, analgesik, dan antipiretik. Asam mefenamat bekerja dengan menghambat enzim siklooksigenase yang berperan dalam pembentukan prostaglandin. Asam mefenamat memiliki efek samping yang sebagian besar berhubungan dengan gastrointestinal seperti nyeri epigastrik, diare, dan mual¹⁶. Hasil dari *molecular docking* didapatkan nilai energi ikatan bebas (ΔG) asam mefenamat terhadap protein COX-2 yaitu -7,82 kkal/mol dan nilai konstanta inhibisi 1,85 μM . Asam mefenamat memiliki binding site pada asam amino Tyr-385, Ser-530, Ala-527, Leu-352, Leu-531, Val-116, Val-349, dan Val-523.

NDGA Sebagai Kontrol terhadap 5-LOX

Asam nordihidroguaiaretik (NDGA) adalah senyawa kontrol atau *native ligand* protein 5-LOX. Asam nordihidroguaiaretik

merupakan lignan yang dapat ditemukan dalam jumlah yang besar padatanaman. Asam nordihidroguaiaretik dapat secara selektif menghambat aktivitas 5-LOX dengan mengurangi sintesis leukotrien dan prostaglandin sehingga terjadi penurunan jalur inflamasi^{17,18}. Hasil dari *molecular docking* didapatkan nilai energi ikatan bebas (ΔG) NDGA terhadap protein 5-LOX yaitu -6,38 kkal/mol dan nilai konstanta inhibisi 21,20 μM . NDGA memiliki binding site pada asam amino His-360, His-372, Pro-569, Arg-596, His-367, Phe-359, Leu-368, dan His-432.

Penambatan Molekul Senyawa Aktif Meniran (*Phyllanthus niruri*) terhadap COX-2

Hasil docking 24 senyawa aktif meniran (*Phyllanthus niruri*) didapatkan lima senyawa dengan nilai energi ikatan bebas terendah dibanding asam mefenamat yaitu epicatechin-3-O-gallate ΔG -10,20 kkal/mol, gallocatechin-3-O-gallate ΔG -9,20 kkal/mol, betulinic acid ΔG -8,64 kkal/mol, astragalin ΔG -8,57 kkal/mol, dan naringenin ΔG -8,04 kkal/mol. Oleh karena itu, lima senyawa aktif ini

diprediksi memiliki daya ikat yang lebih stabil dibandingkan dengan senyawa uji lain. Sementara itu, isoquercitrin ΔG -7,75 kkal/mol memiliki nilai energi bebas yang mendekati kontrol. Energi bebas dengan nilai <0 kkal/mol menunjukkan bahwa suatu senyawa uji mempunyai afinitas terhadap protein dan tengah berikatan pada *active site* protein target¹⁹.

Ditinjau berdasarkan konstanta inhibisi terendah atau terbaik secara berurutan yaitu epicatechin-3-O-gallate 0,033 μM , gallo catechin-3-O-gallate 0,181 μM , betulinic acid 0,46 μM , astragalin 0,53 μM , dan naringenin 1,27 μM , dan isoquercitrin 2,08 μM . Pada hasil penambatan ini nilai konstanta inhibisi masih tergolong rendah. Dengan nilai K_i yang rendah, pengikatan ligan (bahan aktif meniran) ke protein mudah terjadi, sehingga terbentuk kompleks ligan-protein yang stabil²⁰.

Kontak permukaan, nilai konstanta penghambatan (K_i), nilai energi pengikatan bebas (ΔG), dan pengikatan residu asam amino memengaruhi afinitas, yang merupakan kapasitas ligan untuk mengikat reseptor²¹. Ketika nilai K_i menurun, ligan dan protein menjadi lebih mudah terikat karena penghalang di antara keduanya semakin berkurang²⁰. Semakin kuat afinitas pengikatan ligan terhadap enzim, semakin rendah nilai ΔG ²². Serta semakin besar jumlah ikatan hidrogen dengan residu asam amino, semakin tinggi afinitasnya²³.

Di antara zat-zat aktif yang ditemukan dalam protein COX-2, epicatechin-3-O-gallate, gallo catechin-3-O-gallate, betulinic acid, dan isoquercitrin memiliki nilai ΔG dan K_i terendah. Epicatechin dan gallo catechin tiga-O-gallate, betulinic acid, dan isoquercitrin memiliki kesamaan asam amino berturut-turut yaitu 75%, 62,5%, 75%, 75% dibandingkan asam mefenamat sehingga berpotensi tinggi dalam menghambat COX-2. Kemiripan total residu asam amino dengan kontrol ini menunjukkan bahwa senyawa aktif mempunyai potensi yang sama dengan kontrol²⁴.

Epicatechin-3-O-gallate dan gallo catechin-3-O-gallate adalah senyawa aktif golongan flavonoid. Pada penelitian sebelumnya dikatakan bahwa epicatechin-3-O-gallate mempunyai potensi tinggi sebagai antiinflamasi dalam menghambat COX-2 secara selektif yang dilakukan secara *docking*²⁵. Sementara itu, gallo catechin gallate mengurangi sepsis pada model tikus berdasarkan berat badan, skor sepsis, dan

tingkat kelangsungan hidup serta mengurangi konsentrasi faktor inflamasi seperti TNF- α , IL-1 α , IL-4, dan IL-10²⁶.

Betulinic acid adalah senyawa aktif golongan terpenoid. Betulinic acid memiliki efek antibakteri, antikanker, antinosiseptif dan antiinflamasi¹³. Pada penelitian secara *in vivo* betulinic acid dapat menurunkan produksi mediator inflamasi dengan menghambat aktivasi jalur MAPK-COX-2-PGE2 pada telapak kaki tikus yang diinduksi Carr²⁷. Kategori flavonoid mengandung bahan aktif isoquercitrin. Isoquercitrin memiliki sifat anti-inflamasi dan antioksidan^{13,28}.

Penambatan Molekul Senyawa Aktif Meniran (*Phyllanthus niruri*) terhadap 5-LOX

Hasil *docking* 24 senyawa aktif meniran (*Phyllanthus niruri*), senyawa dengan nilai energi ikatan bebas terendah yaitu lupeol ΔG -8,80 kkal/mol, quercitrin ΔG -8,12 kkal/mol, betulinic acid ΔG -7,94 kkal/mol, gallo catechin-3-O-gallate ΔG -7,6 kkal/mol, ellagic acid ΔG -7,45 kkal/mol, epicatechin-3-O-gallate ΔG -7,40 kkal/mol, pinocembrin ΔG -7,37 kkal/mol, myricetin ΔG -7,22 kkal/mol, quercetin ΔG -7,06 kkal/mol, isoquercitrin ΔG -6,81 kkal/mol, rutin ΔG -6,77 kkal/mol, catechin ΔG -6,72 kkal/mol, gallo catechin ΔG -6,5 kkal/mol, dan naringenin ΔG -6,47 kkal/mol. Semakin rendah nilai ΔG interaksi ligan dengan protein target akan semakin stabil²⁹. Oleh karena itu, senyawa aktif ini diprediksi memiliki daya ikat yang lebih stabil dibandingkan dengan senyawa uji lain.

Ditinjau berdasarkan konstanta inhibisi terendah atau terbaik secara berurutan yaitu lupeol 0,35 μM , quercitrin 1,12 μM , betulinic acid 1,52 μM , gallo catechin-3-O-gallate 2,65 μM , dan quercetin 6,68 μM . Nilai K_i menunjukkan lebih kecil dari kontrol.

Protein 5-LOX mengandung senyawa aktif dengan potensi tinggi untuk menghambat enzim, termasuk asam betulinat, lupeol, gallo catechin-3-O-gallate, quercitrin, dan quercetin. Senyawa-senyawa ini mempunyai nilai ΔG dan K_i terendah dibandingkan dengan senyawa lain dalam protein, dan kesamaan residu asam aminonya masing-masing adalah 87,5%, 62,5%, 50%, dan 50%. Aktivitas senyawa diproyeksikan identik dengan kontrol jika mereka mengikat residu asam amino yang sama²⁰.

Lupeol adalah senyawa aktif golongan terpenoid. Lupeol memiliki efek anti-arthritis,

antiinflamasi, antitumor, dan antidiabetik. Lupeol dapat menghambat asam arakidonat sehingga mengakibatkan sitokin pro inflamasi dan rangsangan terhadap peningkatan sel neutrophil menurun³⁰.

Quercitrin dan quercetin adalah senyawa aktif golongan flavonoid dan memiliki aktifitas antiinflamasi. Dalam penelitian *in vivo* quercitrin dapat memperbaiki kerusakan kolon yang diinduksi dekstran natrium sulfat pada tikus kolitis³¹. Sedangkan quercetin menurunkan kadar sitokin pro-inflamasi IL-6 dan TNF- α dalam plasma serta meningkatkan kadar sitokin antiinflamasi IL-10³².

Prediksi Fisikokimia dan ADMET Senyawa Aktif Meniran

Salah satu cara untuk mengetahui seberapa mirip molekul aktif dengan obat adalah dengan memperkirakan kualitas fisikokimianya. Diperkirakan bahwa molekul akan memiliki difusi membran dan pengikatan reseptor yang lebih mudah jika berat molekulnya kurang dari 500 dalton, yang merupakan salah satu kriteria evaluasi. Kesulitan dalam berdifusi melalui membran dan memasuki sirkulasi sistemik dikaitkan dengan peningkatan berat molekul, yang pada gilirannya memengaruhi penyerapan, distribusi, metabolisme, dan ekskresi^{21,33}.

Jika logaritma koefisien partisi oktanol/air (Log P) kurang dari 5, ini menunjukkan bahwa senyawa tersebut sangat larut dalam air, memiliki permeabilitas yang kuat, dan sangat hidrofilik. Semakin besar nilai Log P suatu senyawa, semakin besar pula lipofilisitasnya dan semakin besar pula kemampuannya untuk bertahan dalam membran lipid dwilapis. Kelarutan dalam air merupakan kebutuhan untuk pengikatan protein dalam sirkulasi sistemik untuk distribusi selanjutnya ke seluruh sirkulasi sistemik^{21,33}.

Kalimat ini berarti bahwa terdapat kurang dari lima donor hidrogen (HBD) dan sepuluh akseptor hidrogen (HBA). Afinitas cairan dan reseptor dipengaruhi oleh donor hidrogen. Afinitas obat terhadap reseptor sebanding dengan jumlah ikatan hidrogen yang dikandungnya^{21,33}. Dilakukan dengan menggunakan *pkCSM online tool*. Hukum ini yang telah menjadi standart acuan suatu obat dikatakan layak²¹.

Berdasarkan **tabel 5** dari 24 senyawa aktif terdapat 16 senyawa aktif yang memenuhi aturan lipinski dan 9 senyawa aktif tidak memenuhi aturan lipinski. Hasil senyawa uji *molecular docking* pada senyawa aktif dengan

kelarutan terbaik adalah quercetin, epicatechin-3-O-gallate, betulinic acid dan lupeol memenuhi aturan lipinski. Sementara itu quercitrin, isoquercitrin, dan gallo catechin-3-O-gallate tidak memenuhi aturan lipinski.

Angka penyerapan yang sehat dari usus adalah di atas 80% dan angka penyerapan yang buruk adalah di bawah 30%³⁴. Betulinic acid dan lupeol memiliki nilai absorpsi baik pada usus. Quercetin, quercitrin, isoquercitrin, epicatechin-3-O-gallate dan gallo catechin-3-O-gallate memiliki nilai absorpsi usus kurang baik tetapi memenuhi syarat >30%. Absorpsi CaCO₂ dengan nilai >0,90 digunakan untuk memprediksi penggunaan obat yang diberikan secara oral³⁴. Permeabilitas CaCO₂ biasanya digunakan untuk memprediksi bioavailabilitas obat secara *in vitro*³⁵. Senyawa aktif yang memiliki nilai CaCO₂ >0,90 adalah betulinic acid dan lupeol.

Nilai volume distribusi yang rendah ditunjukkan dengan nilai Log VDSS kurang dari -0,15, dan nilai yang tinggi ditunjukkan dengan nilai lebih dari 0,45. Oleh karena itu, nilai VDSS yang lebih besar menunjukkan distribusi zat aktif yang lebih besar dari plasma ke jaringan³⁶. Quercetin, quercitrin, isoquercitrin, epicatechin-3-O-gallate, dan gallo catechin-3-O-gallate memiliki nilai VDSS yang tinggi. Nilai distribusi *Blood Brain Barrier* (BBB) <-1, hal ini menunjukkan bahwa senyawa tersebut tidak dapat melewati BBB dan memiliki risiko efek samping neurotoksik yang rendah²¹. Quercetin, quercitrin, isoquercitrin, epicatechin-3-O-gallate, gallo catechin-3-O-gallate, dan betulinic acid memiliki nilai <-1. Sedangkan lupeol dapat menembus BBB karena memiliki nilai logBB >0,3³³.

Sitokrom P450 adalah suatu enzim yang terlibat dalam metabolisme senyawa obat³⁷. Terdapat dua senyawa aktif yang mempengaruhi CYP. Gallo catechin-3-O-gallate mempengaruhi CYP3A4 substrat dan CYP3A4 inhibitor, serta betulinic acid mempengaruhi CYP3A substrat. Ketika suatu senyawa bertindak sebagai substrat, hal ini menunjukkan kemampuannya untuk dimetabolisme oleh enzim CYP450. Sebaliknya senyawa yang berperan sebagai inhibitor dapat menghambat aktivitas enzim sitokrom dalam proses metabolisme³⁸.

Total Clearance (CLTOT) adalah metrik prediktif untuk proses ekskresi suatu senyawa³⁴. Memprediksi pembersihan senyawa dalam

plasma yang diekskresikan melalui hati, saluran empedu, dan ginjal¹⁹). Nilai CLTOT yang baik jika $>0,2 \log \text{ ml/min/kg}$. Semakin tinggi nilai CLTOT semakin baik³⁶. Pada $0,394 \log \text{ ml/menit/kg}$, quercetin memiliki nilai klirens keseluruhan maksimum menurut indikator ekskresi.

Salah satu cara untuk mengetahui seberapa berbahayanya suatu zat kimia atau senyawa mirip obat adalah dengan melihat nilai toksisitasnya²¹. Berdasarkan indikator toksisitas, hanya terdapat satu senyawa aktif yaitu betulinic acid yang memiliki efek hepatotoksik. Reaksi berbahaya terhadap bahan kimia dapat membahayakan hati, suatu kondisi yang dikenal sebagai hepatotoksitas³⁹.

Berdasarkan tabel 6 hasil senyawa uji *molecular docking* pada senyawa aktif dengan farmakokinetik yang baik yaitu quercetin, quercitrin, isoquercitrin, epicatechin-3-O-gallate dan lupeol. Senyawa aktif meniran (*Phyllanthus niruri*) quercetin, epicatechin-3-O-gallate, dan lupeol diduga memiliki bioavailabilitas yang baik jika dikonsumsi dengan rute oral. Namun, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut secara *in vivo*.

KESIMPULAN

1. Senyawa aktif epicatechin-3-O-gallate, gallocatechin-3-O-gallate, betulinic acid, dan isoquercitrin memiliki potensi menghambat COX-2 dan memiliki afinitas yang lebih kuat dibandingkan asam mefenamat sebagai kontrol obat.
2. Senyawa aktif betulinic acid, lupeol, gallocatechin-3-O-gallate, quercitrin, dan quercetin memiliki potensi menghambat 5-LOX dan memiliki afinitas yang lebih kuat dibandingkan NDGA sebagai kontrol.
3. Senyawa aktif quercetin, epicatechin-3-O-gallate, dan lupeol berdasarkan sifat fisikokimia dan ADMET didapatkan hasil tidak toksik dan dapat bekerja di lumen usus melalui rute oral.

SARAN

Karena senyawa aktif meniran diprediksi memiliki potensi antiinflamasi melalui mekanisme penghambatan COX-2 dan 5-LOX maka dilanjutkan studi *in vitro* dan *in vivo*.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada Fakultas Kedokteran UNISMA dan Iuran

Kegiatan Kemahasiswaan Mahasiswa yang telah mendanai penelitian. Serta dosen pembimbing yang telah membimbing dalam penyusunan tugas akhir ini.

REFERENSI

1. Hidayah H, Sinangling BA, Mulyawan I, Kholisoh T. Aktivitas Kandungan Flavonoid Jamun (*Syzygium cumini*) Sebagai Senyawa Anti Inflamasi. *Innov J Soc Sci Res*. 2023;3(2):10790–6.
2. Abdillah MY, Amalia Y, Novita D. Studi In Silico: Potensi Senyawa Aktif Daun Serai (*Cymbopogon citratus*) Sebagai Obat Herbal Antiinflamasi Dengan Mekanisme Aktivitas COX–1 Dan Penghambatan COX–2. *J Kedokt Komunitas (Journal Community Med*. 2023 Jun 23;11(1).
3. Ifora I, Sintia B, Sragenge Y. Pengaruh Penghambatan Enzim Siklooksigenase-2 dan Aktivitas Antiinflamasi dari Ekstrak Daun Ketumbar (*Coriandrum sativum* L.). *J Kefarmasian Indones*. 2021;17–24.
4. Wang B, Wu L, Chen J, Dong L, Chen C, Wen Z, et al. Metabolism pathways of arachidonic acids: mechanisms and potential therapeutic targets. Vol. 6, *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2021.
5. Sherwood L. Introduction to human physiology. Brooks/Cole Cengage Learn. 2013;
6. Vane JR, Botting RM. Anti-inflammatory drugs and their mechanism of action. *Inflamm Res*. 1998;47(SUPPL. 2):78–87.
7. Mukhopadhyay N, Shukla A, Makhal PN, Kaki VR. Natural product-driven dual COX-LOX inhibitors: Overview of recent studies on the development of novel anti-inflammatory agents. *Heliyon*. 2023;9:2405–8440.
8. Amrulloh FM, Utami N. Hubungan Konsumsi OAINS Terhadap Gastritis. *Majority*. 2016;5(5):18–21.
9. El-Miligy MMM, Al-Kubeisi AK, Bekhit MG, El-Zemity SR, Nassra RA, Hazzaa AA. Towards safer anti-inflammatory therapy: synthesis of new thymol–pyrazole hybrids as dual COX-2/5-LOX inhibitors. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2023;38(1):294–308.
10. Widiya Lestari M, Febuanti S, Pertiwi

- S, Ikaditya L, Saadah Mardiah S, Wirda Hayati A, et al. Pemberdayaan Masyarakat Melalui Teknologi Produksi “Imunizer Tea” Sebagai Pencegahan Penyakit Covid-19. *CARADDE J Pengabdian Kpd Masy*. 2022;5(1):25–31.
11. Sutrisna E, Maryati, Wahyuni S, Tanti Azizah S. Anti-inflammatory effect of *Phyllanthus niruri* L. From Indonesia (Pre-clinical Study). *Pharmacogn J*. 2019;11(6):1347–50.
 12. Mostofa R, Ahmed S, Begum MM, Sohanur Rahman M, Begum T, Ahmed SU, et al. Evaluation of anti-inflammatory and gastric anti-ulcer activity of *Phyllanthus niruri* L. (Euphorbiaceae) leaves in experimental rats. *BMC Complement Altern Med*. 2017;17(1):1–10.
 13. Kaur N, Kaur B, Sirhindi G. Phytochemistry and Pharmacology of *Phyllanthus niruri* L.: A Review. *Phyther Res*. 2017;31(7):980–1004.
 14. Kusumawati R, Yuniastuti A, R S, W.H N. Studi In Silico Potensi Senyawa Bioaktif Pada Kapulaga Jawa (*Amomum compactum*) Sebagai Antiinflamasi. *Pros Semnas Biol*. 2021;9, p.:304–9.
 15. Rollando R. Pendekatan Struktur Aktivitas dan Penambatan Molekul Senyawa 2-iminoethyl 2-(2-(1-hydroxypentan-2-yl) phenyl)acetate Hasil Isolasi Fungi Endofit Genus *Fusarium* sp pada Enzim β -ketoasil-ACP KasA Sintase dan Enzim Asam Mikolat Siklopropana Sintase. *Pharm J Indones*. 2018;3(2):45–51.
 16. Cimolai N. The potential and promise of mefenamic acid. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2013 May;6(3):289–305.
 17. Lü JM, Nurko J, Weakley SM, Jiang J, Koungias P, Lin PH, et al. Molecular mechanisms and clinical applications of nordihydroguaiaretic acid (NDGA) and its derivatives: An update. *Med Sci Monit*. 2010 Apr 4;16(5):RA93.
 18. Lambert JD, Dorris RT, Timmermann BN. Nordihydroguaiaretic acid: A review of its numerous and varied biological activities. *Pharm Biol*. 2004;42(2):149–58.
 19. Muttaqin FZ. Molecular Docking and Molecular Dynamic Studies of Stilbene Derivative Compounds As Sirtuin-3 (Sirt3) Histone Deacetylase Inhibitor on Melanoma Skin Cancer and Their Toxicities Prediction. *J Pharmacopolium*. 2019;2(2):112–21.
 20. McConkey BJ, Sobolev V, Edelman M. The performance of current methods in ligand-protein docking. *Curr Sci*. 2002;83(7):845–56.
 21. Ishmahdina A, Martino YA, Damayanti DS. Studi In Silico Potensi Antidiabetes Senyawa Aktif Produk Fermentasi Biji Kacang Merah (*Phaseolus vulgaris* L.) Dalam Menghambat Enzim Alpha Amylase Dan Maltase Glucoamylase. *J Ilm*. 2021;1(1):1–12.
 22. Kesuma D, Siswandono S, Purwanto BT, Hardjono S. Uji in silico Aktivitas Sitotoksik dan Toksisitas Senyawa Turunan N-(Benzoil)-N'-feniltiourea Sebagai Calon Obat Antikanker. *JPSCR J Pharm Sci Clin Res*. 2018;3(1):1.
 23. Arrasyid MAA, Damayanti DS, Lestari RD. Studi In Silico Senyawa Aktif Ekstrak Rimpang Jahe Emprit (*Zingiber officinale* Rosc.) terhadap Penghambatan Asetilkolinesterase, β -Tubulin dan Aktivasi Kanal Kalsium sebagai Antelmintik In Silico Study on Compound Activities of Emprit Ginger Rhizomes. *East Java*. 2018;147–58.
 24. 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.
 25. Ahsana D, Andika A, Nashihah S. Molecular Docking Study of Flavonoid Compounds in The Guava Leaves (*Psidium Guajava* L.) Which Has Potential as Anti-Inflammatory COX-2 Inhibitors. *Lambung Farm J Ilmu Kefarmasian*. 2021;2(2):67.
 26. Xiao T, Cui M, Zheng C, Zhang P, Ren S, Bao J, et al. Both Baicalein and Gallic acid Effectively Inhibit SARS-CoV-2 Replication by Targeting M pro and Sepsis in Mice. *Inflammation*. 2022;45(3).
 27. Ou Z, Zhao J, Zhu L, Huang L, Ma Y, Ma C, et al. Anti-inflammatory effect and potential mechanism of betulinic acid on λ -carrageenan-induced paw

- edema in mice. *Biomed Pharmacother*. 2019 Oct 1;118:109347.
28. Shen Y, Zhang Q, Huang Z, Zhu J, Qiu J, Ma W, et al. Isoquercitrin Delays Denervated Soleus Muscle Atrophy by Inhibiting Oxidative Stress and Inflammation. *Front Physiol*. 2020 Aug 12;11:553095.
 29. Kusuma SMW, Utomo DH, Susanti R. Molecular Mechanism of Inhibition of Cell Proliferation: An In Silico Study of the Active Compounds in *Curcuma longa* as an Anticancer. *J Trop Biodivers Biotechnol*. 2022;7(3):1–16.
 30. Thirumalaisamy R, Ameen F, Subramanian A, Selvankumar T, Alwakeel SS, Govarthan M. In-Vitro and In-Silico Anti-inflammatory Activity of Lupeol Isolated from *Crateva adansonii* and Its Hidden Molecular Mechanism. *Int J Pept Res Ther*. 2020 Dec 1;26(4):2179–89.
 31. Camuesco D, Comalada M, Rodríguez-Cabezas ME, Nieto A, Lorente MD, Concha A, et al. The intestinal anti-inflammatory effect of quercitrin is associated with an inhibition in iNOS expression. *Br J Pharmacol*. 2004 Dec 1;143(7):908–18.
 32. Priyanto BA, Wibowo P. Efek Quercetin Dari Buah Delima (*Punicatum Granatum L.*) Terhadap Penurunan Glukosa Darah. *Surabaya Biomed J*. 2021;1(1).
 33. Dwi DK, Sasongkowati R, Haryanto E. Studi In Silico Sifat Farmakokinetik, Toksisitas, Dan Aktivitas Imunomodulator Brazilien Kayu Secang Terhadap Enzim 3-Chymotrypsin-Like Cysteine Protease Coronavirus. *J Indones Med Lab Sci*. 2020 Oct 1;1(1):76–85.
 34. Febri FA, Chilfi T, Salamah AF, Wilipangga A. Analisis Farmakokinetik Dan Toksisitas Pada Kandungan Fenolik Ekstrak Daun Salam (*Syzygium polyanthum*) Menggunakan In Silico pkCMS Dan Protox II. *J Bina Cipta Husada*. 2023;19(1):108–17.
 35. Kus M, Ibragimow I, Piotrowska-Kempisty H. Caco-2 Cell Line Standardization with Pharmaceutical Requirements and In Vitro Model Suitability for Permeability Assays. *Pharmaceutics*. 2023 Nov 1;15(11).
 36. Muslikh FA, Kurniawati E, Ma'arif B, Zenmas S, Salmasfattah N, Dhafin A, et al. ADMET Prediction of the Dominant Compound from Mangosteen (*Garcinia mangostana L.*) using pkCSM: A Computational Approach. *Int J Contemp Sci*. 2023;1(1):33–8.
 37. Tilaqza A, Herhani M. Studi In silico Potensi Anti Hipertensi dan Prediksi Profil Farmakokinetika Daun Jati Belanda (*Guazuma ulmifolia*. Lamk). *J Kesehat Islam Islam Heal J*. 2021;10(2):45.
 38. Fairuz Zaki A, Kusumawardhani Hidayah F, Sri Damayanti D. Molecular Docking Potensi Senyawa Aktif Eceng Gondok (*Eichhornia crassipes*) Sebagai Antidiabetik terhadap Aktivasi Sulfonylurea Receptor 1 dan Glucagon Like Peptide 1 Receptor. 2024;(0341):1–14.
 39. Ntambwe Malangu. *Pharmacokinetics and Adverse Effects of Drugs - Mechanisms and Risks Factors*. BoD–Books on Demand. 2018.
 40. Pranata B, Sintowati R, Hernawan B, Sutrisna E. Efek anti-inflamasi ekstrak etanol 96% daun meniran (*Phyllanthus Niruri L.*) terhadap penurunan volume edema telapak kaki tikus galur wistar yang di induksi karagenan. *Proceeding B Natl Symp Work Contin Med Educ XIV*. 2021;1412–9.
 41. Laksmiawati DR, Tiffani C. Aktivitas Penghambatan Denaturasi Albumin dan Efek Anti-Inflamasi Campuran Ekstrak Herba Meniran, Daun Kelor, Daun Salam. *Maj Farmasetika*. 2020;4(Suppl 1):233–9.