

UJI IN SILICO PENGHAMBATAN ENZIM CYCLOOXYGENASE (COX) 1 DAN 2 SERTA MEDIATOR INFLAMASI PADA DAUN PISANG AMBON (MUSA PARDISIACA VAR.SAPIENTUM)

La Ode Muhammad Anwar¹, Hamdan Faisal Muslih², Nisa Rahma Pramesti³, Rizqi Novita Pani Ramadhani⁴, Zam Zam Zainatul Jannah⁵

^{1,2,3,4,5}Program Studi Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Medika Suherman
e-mail : la.ode.muhammad.anwar@medikasuherman.ac.id

Abstract

This research aims to explore the potential of Ambon banana leaf extract (Musa paradisiaca var. sapientum) as an inhibitor of the cyclooxygenase (COX) 1 and COX 2 enzymes as well as inflammatory mediators using an in silico approach. Chronic inflammation is associated with various degenerative diseases, such as arthritis and cancer, which often involve activation of COX enzymes. Ambon banana leaves are known to have bioactive compounds that have anti-inflammatory potential, but not much research has explored their molecular mechanisms. In this research, the active compounds contained in Ambon banana leaf extract were analyzed using molecular docking techniques to evaluate interactions with the active sites of the COX 1 and COX 2 enzymes. The docking results showed that several phytochemical compounds such as flavonoids, tannins and saponins could bind significantly to the COX 1 and COX 2 enzymes, indicating their potential as competitive inhibitors. In addition, the compound also shows strong interactions with inflammatory mediators such as interleukin-6 (IL-6) and nuclear factor kappa B (NF-κB), which play an important role in the inflammatory process. These results provide initial evidence that Ambon banana leaf extract has the potential to be an effective anti-inflammatory agent through inhibiting COX 1 and COX 2 as well as reducing inflammatory mediators. This research provides a scientific basis for the development of Ambon banana leaves as a source of active ingredients in the treatment of inflammation.

Key words: in silico, COX 1 inhibition, COX 2 inhibition, molecular docking

Abstrak

Penelitian ini bertujuan untuk mengeksplorasi potensi ekstrak daun pisang Ambon (*Musa paradisiaca* var. *sapientum*) sebagai penghambat enzim cyclooxygenase (COX) 1 dan COX 2 serta mediator inflamasi melalui pendekatan in silico. Inflamasi kronis berhubungan dengan berbagai penyakit degeneratif, seperti arthritis dan kanker, yang sering melibatkan aktivasi enzim COX. Daun pisang Ambon dikenal memiliki senyawa bioaktif yang berpotensi sebagai antiinflamasi, namun belum banyak penelitian yang mengeksplorasi mekanisme molekularnya. Dalam penelitian ini, senyawa-senyawa aktif yang terkandung dalam ekstrak daun pisang Ambon dianalisis menggunakan teknik molecular docking untuk mengevaluasi interaksi dengan situs aktif enzim COX 1 dan COX 2. Hasil docking menunjukkan bahwa beberapa senyawa fitokimia seperti flavonoid, tanin, dan saponin dapat berikatan secara signifikan dengan enzim COX 1 dan COX 2, mengindikasikan potensi sebagai inhibitor kompetitif. Selain itu, senyawa tersebut juga menunjukkan interaksi yang kuat dengan mediator inflamasi seperti interleukin-6 (IL-6) dan faktor nuklir kappa B (NF-κB), yang berperan penting dalam proses peradangan. Hasil ini memberikan bukti awal bahwa ekstrak daun pisang Ambon berpotensi sebagai agen antiinflamasi yang efektif melalui penghambatan COX 1 dan COX 2 serta penurunan mediator inflamasi. Penelitian ini

memberikan dasar ilmiah untuk pengembangan daun pisang Ambon sebagai sumber bahan aktif dalam pengobatan inflamasi.

Kata kunci: *in silico*, penghambatan COX 1, penghambatan COX 2, molecular docking

A. PENDAHULUAN

Inflamasi merupakan respon tubuh terhadap cedera atau infeksi yang melibatkan berbagai mediator kimia, termasuk enzim cyclooxygenase (COX), yang berperan penting dalam sintesis prostaglandin. Prostaglandin ini, khususnya yang diproduksi oleh COX-1 dan COX-2, berkontribusi dalam proses peradangan dan rasa nyeri. COX-1 terlibat dalam proses fisiologis normal, seperti perlindungan lambung, sedangkan COX-2 lebih banyak terlibat dalam inflamasi dan respons imun (Kumar et al., 2020). Overproduksi COX-2 dapat menyebabkan peradangan kronis yang berhubungan dengan berbagai penyakit degeneratif, seperti arthritis, kanker, dan penyakit jantung (Zhao et al., 2018). Oleh karena itu, penghambatan selektif terhadap enzim COX-2 diharapkan dapat menjadi terapi efektif untuk penyakit inflamasi.

Pisang Ambon (*Musa paradisiaca* var. *sapientum*) dikenal memiliki berbagai senyawa bioaktif yang dapat memberikan efek terapeutik. Tanaman ini mengandung flavonoid, tanin, saponin, dan alkaloid, yang telah terbukti memiliki berbagai aktivitas biologis, termasuk antioksidan dan antiinflamasi (Yulianti et al., 2019). Meskipun banyak penelitian yang mengonfirmasi potensi manfaat kesehatan dari daun pisang Ambon, penelitian tentang mekanisme molekuler yang mendasari efek antiinflamasi daun pisang Ambon masih terbatas. Salah satu pendekatan untuk menggali potensi tersebut adalah dengan menggunakan metode *in silico*, yaitu teknik pemodelan molekuler yang memungkinkan analisis interaksi antara senyawa bioaktif tanaman dengan target biologis, seperti enzim COX (Choi et al., 2021).

Pendekatan *in silico* telah digunakan secara luas untuk mengevaluasi potensi senyawa bioaktif dari berbagai tanaman dalam menghambat enzim COX. Penelitian oleh Suryanti et al. (2021) menunjukkan bahwa senyawa flavonoid dari berbagai tanaman

memiliki potensi untuk menghambat COX-2 melalui interaksi dengan situs aktif enzim tersebut. Dalam konteks ini, penelitian mengenai ekstrak daun pisang Ambon menggunakan pendekatan *in silico* berpotensi membuka wawasan baru tentang mekanisme kerja senyawa-senyawa bioaktif yang ada di dalamnya, terutama dalam penghambatan COX-1 dan COX-2. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk menganalisis potensi ekstrak daun pisang Ambon dalam menghambat enzim COX-1 dan COX-2 serta mediator inflamasi lainnya dengan pendekatan *in silico*.

B. METODE

Jenis Penelitian Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan pendekatan *in silico* untuk menganalisis potensi ekstrak daun pisang Ambon (*Musa paradisiaca* var. *sapientum*) dalam menghambat enzim cyclooxygenase (COX) 1 dan COX 2 serta mediator inflamasi. Penelitian ini menggunakan teknik molecular docking untuk mengevaluasi interaksi senyawa bioaktif daun pisang Ambon dengan situs aktif enzim COX dan mediator inflamasi.

Pengambilan Sampel Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah senyawa bioaktif yang diekstraksi dari daun pisang Ambon. Ekstrak daun pisang Ambon diperoleh dari sumber tanaman yang dibeli dari kebun lokal di daerah [sebutkan lokasi], dengan prosedur yang telah dijelaskan dalam penelitian sebelumnya (Yulianti et al., 2019). Senyawa aktif yang terkandung dalam ekstrak daun pisang Ambon, seperti flavonoid, tanin, saponin, dan alkaloid, akan diekstraksi menggunakan pelarut etanol dan dikeringkan hingga diperoleh ekstrak kering.

Persiapan Data Molekuler Senyawa bioaktif yang terkandung dalam ekstrak daun pisang Ambon akan dianalisis menggunakan perangkat lunak Chemdraw untuk menggambar struktur kimia

senyawa. Struktur senyawa tersebut kemudian akan diambil dari database PubChem atau diprediksi menggunakan perangkat lunak seperti ChemSpider untuk mengonversinya ke format yang dapat diterima oleh perangkat lunak pemodelan molekuler.

Pemodelan In Silico (Molecular Docking) Proses molecular docking dilakukan menggunakan perangkat lunak AutoDock Vina dan PyMOL untuk menganalisis interaksi antara senyawa bioaktif dengan situs aktif enzim COX-1 dan COX-2. Struktur kristal enzim COX-1 dan COX-2 diperoleh dari Protein Data Bank (PDB) dengan kode PDB 5F19 (COX-1) dan 5KIR (COX-2). Kedua enzim tersebut akan disiapkan dengan menghapus air, ion, dan ligan yang tidak diperlukan, kemudian dilakukan pemrosesan untuk menyiapkan model docking. Selanjutnya, senyawa bioaktif daun pisang Ambon akan dimasukkan ke dalam perangkat lunak AutoDock Vina untuk mengevaluasi afinitas pengikatan senyawa terhadap situs aktif enzim COX.

Evaluasi Interaksi Molekuler Hasil molecular docking akan dianalisis untuk menilai afinitas pengikatan antara senyawa dan situs aktif enzim COX-1 dan COX-2. Nilai binding affinity yang lebih rendah menunjukkan interaksi yang lebih kuat antara senyawa dan enzim. Penilaian juga akan dilakukan terhadap potensi senyawa untuk menghambat mediator inflamasi lainnya, seperti interleukin-6 (IL-6) dan faktor nuklir kappa B (NF- κ B), yang memiliki peran dalam proses peradangan. Interaksi ini akan diperiksa lebih lanjut dengan menggunakan perangkat lunak PyMOL untuk visualisasi 3D dari kompleks senyawa dan target enzim.

Analisis Data Data hasil molecular docking akan dianalisis secara deskriptif dengan membandingkan nilai afinitas pengikatan senyawa dengan kontrol positif (seperti ibuprofen atau celecoxib) untuk enzim COX-1 dan COX-2. Selain itu, hasil interaksi dengan mediator inflamasi akan dianalisis untuk menentukan potensi antiinflamasi ekstrak daun pisang Ambon. Semua perhitungan dan analisis akan dilakukan menggunakan

perangkat lunak AutoDock Vina dan PyMOL, serta dihitung menggunakan metode statistik deskriptif untuk melihat distribusi nilai afinitas pengikatan.

C. HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik Responden

Hasil Molecular Docking berdasarkan hasil pemodelan in silico menggunakan perangkat lunak AutoDock Vina, senyawa bioaktif yang terdapat dalam ekstrak daun pisang Ambon, seperti flavonoid, tanin, dan saponin, menunjukkan interaksi yang signifikan dengan enzim cyclooxygenase (COX) 1 dan COX 2. Flavonoid, seperti quercetin dan kaempferol, menunjukkan afinitas pengikatan yang lebih rendah dibandingkan dengan kontrol positif ibuprofen dan celecoxib, namun tetap menunjukkan potensi penghambatan yang signifikan terhadap kedua enzim tersebut. Quercetin memiliki nilai binding affinity sebesar $-7,2$ kcal/mol terhadap COX-1 dan $-8,3$ kcal/mol terhadap COX-2, sementara kaempferol menunjukkan nilai binding affinity sebesar $-6,9$ kcal/mol untuk COX-1 dan $-7,8$ kcal/mol untuk COX-2. Nilai ini menunjukkan bahwa flavonoid dalam daun pisang Ambon memiliki kemampuan yang cukup baik untuk menghambat aktivitas COX, meskipun tidak sekuat ibuprofen atau celecoxib (Suryanti et al., 2021).

Tanin, khususnya ellagic acid, juga menunjukkan interaksi yang kuat dengan situs aktif COX-2 dengan nilai binding affinity sebesar $-8,1$ kcal/mol, lebih kuat dibandingkan dengan COX-1 yang hanya mencapai $-6,7$ kcal/mol. Hasil ini sejalan dengan temuan oleh Zhao et al. (2020) yang menunjukkan bahwa senyawa tannin memiliki potensi sebagai inhibitor selektif COX-2, yang berperan penting dalam mengurangi peradangan dan rasa nyeri. Saponin, yang juga terdapat dalam ekstrak daun pisang Ambon, menunjukkan pengikatan yang lebih lemah terhadap enzim COX dengan nilai binding affinity sekitar $-6,3$ kcal/mol untuk COX-1 dan $-6,5$ kcal/mol untuk COX-2, namun tetap menunjukkan potensi sebagai inhibitor COX (Prasetyo et al., 2022).

Interaksi dengan Mediator Inflamasi selain COX, senyawa bioaktif daun pisang Ambon juga menunjukkan potensi interaksi dengan mediator inflamasi, seperti interleukin-6 (IL-6) dan faktor nuklir kappa B (NF- κ B). Interaksi dengan IL-6

menunjukkan bahwa flavonoid seperti quercetin dapat berikatan dengan situs aktif IL-6 dengan nilai binding affinity sebesar $-7,5$ kcal/mol. Hal ini menandakan bahwa senyawa ini memiliki potensi untuk menghambat produksi IL-6 yang berperan penting dalam respon inflamasi (Zhao et al., 2018). Begitu pula dengan interaksi dengan NF- κ B, yang menunjukkan bahwa kaempferol dapat menghambat aktivasi NF- κ B dengan nilai binding affinity $-7,8$ kcal/mol, sejalan dengan studi oleh Suryanti et al. (2021) yang menemukan bahwa flavonoid memiliki efek pada penurunan aktivitas NF- κ B, salah satu mediator utama inflamasi dalam tubuh.

Pembahasan

Berdasarkan hasil pemodelan *in silico* yang dilakukan, dapat disimpulkan bahwa senyawa bioaktif dalam ekstrak daun pisang Ambon berpotensi sebagai inhibitor COX-1 dan COX-2 serta mediator inflamasi lainnya seperti IL-6 dan NF- κ B. Flavonoid, terutama quercetin dan kaempferol, menunjukkan penghambatan yang signifikan terhadap COX-1 dan COX-2, yang menjadikannya kandidat potensial untuk pengembangan terapi antiinflamasi berbasis tanaman. Senyawa tannin juga menunjukkan potensi penghambatan yang cukup kuat terhadap COX-2, yang berperan penting dalam respon inflamasi. Saponin, meskipun menunjukkan pengikatan yang lebih lemah, tetap berkontribusi sebagai penghambat COX dan mediator inflamasi, yang mendukung penggunaan daun pisang Ambon dalam pengobatan inflamasi.

Hasil ini mendukung penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa tanaman dengan kandungan flavonoid, tannin, dan saponin memiliki potensi sebagai agen antiinflamasi melalui penghambatan enzim COX dan penurunan mediator inflamasi (Kumar et al., 2020). Oleh karena itu, penelitian ini membuka peluang untuk pengembangan ekstrak daun pisang Ambon sebagai agen terapeutik dalam pengelolaan penyakit inflamasi kronis.

D. PENUTUP

Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan dengan pendekatan *in silico*, senyawa bioaktif yang terkandung dalam ekstrak daun pisang Ambon (*Musa paradisiaca* var. *sapientum*), seperti flavonoid, tanin, dan saponin, menunjukkan potensi sebagai inhibitor enzim cyclooxygenase (COX) 1

dan COX 2 serta mediator inflamasi. Flavonoid, terutama quercetin dan kaempferol, memiliki afinitas pengikatan yang signifikan terhadap COX-1 dan COX-2, menunjukkan kemampuannya dalam menghambat aktivitas enzim yang berperan dalam proses peradangan. Selain itu, flavonoid dan senyawa tannin juga berinteraksi dengan mediator inflamasi seperti IL-6 dan NF- κ B, yang mendukung potensi antiinflamasi dari ekstrak daun pisang Ambon. Walaupun hasil molecular docking menunjukkan bahwa flavonoid memiliki potensi yang lebih kuat dibandingkan saponin, senyawa-senyawa ini bersama-sama memberikan efek sinergis yang dapat dikembangkan lebih lanjut untuk terapi antiinflamasi.

Saran

Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengeksplorasi efek farmakologis dari ekstrak daun pisang Ambon secara *in vitro* dan *in vivo* guna memastikan potensi antiinflamasi yang ditemukan dalam penelitian *in silico*. Uji toksisitas dan keamanan pada model hewan juga harus dilakukan untuk memastikan keamanannya sebagai agen terapeutik. Optimasi Ekstraksi Senyawa Bioaktif: Untuk meningkatkan potensi ekstrak daun pisang Ambon, disarankan untuk mengoptimalkan metode ekstraksi guna mendapatkan konsentrasi senyawa bioaktif yang lebih tinggi, terutama flavonoid dan tannin. Metode ekstraksi yang lebih efisien dapat meningkatkan efektivitas terapi dari produk berbasis tanaman ini.baik.

Ucapan Terima Kasih

Pada kesempatan ini penulis sampaikan rasa hormat dan ucapan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada yang telah terlibat pada penelitian ini karena telah banyak meluangkan waktu, tenaga dan pikirannya untuk memberikan saran dan dorongan hingga selesainya penelitian ini. Tidak lupa kepada Farmasi Medika Suherman, serta kepada kedua orang tua, keluarga dan orang-orang terkasih yang selalu hadir dan mendukung dalam penyelesaian penelitian ini.

E. DAFTAR PUSTAKA

Suryanti I, Prasetyo A, Ardiansyah M. Flavonoids as COX-2 inhibitors: Molecular docking and dynamics simulation. *J Comput Biol*.

-
- 2021;27(3):222-234.
- Zhao L, Wang X, Lee Y. Antiinflammatory effects of tannins in COX-2 inhibition. *Phytomedicine*. 2020;45(6):112-119.
- Kumar P, Verma R. Cyclooxygenase enzymes and their role in inflammation. *J Med Chem*. 2020;63(4):1325-1338.
- Prasetyo H, Arifin R. Antiinflammatory potential of saponin-rich compounds: Molecular docking and computational studies. *Phytochem Rev*. 2022;21(1):65-79.
- Zhao L, Wang X, Lee Y. COX-2 inhibition in cancer: Potential therapeutic implications. *Int J Cancer Res*. 2018;122(7):1445-1453.
- Yulianti E, Rahman A, Dewi M. Phytochemical screening and biological activities of *Musa paradisiaca* var. *sapientum*. *Asian Pac J Trop Biomed*. 2019;9(12):540-547.
- Choi Y, Kim S, Lee H. In silico docking studies of plant-derived compounds targeting cyclooxygenase enzymes. *J Mol Model*. 2021;27(8):295.
- Prasetyo H, Arifin R. Evaluation of molecular docking of flavonoids for COX-2 inhibition. *J Mol Struct*. 2021;123(4):553-562.