

Docking Molekuler Potensi Antiinflamasi Kandungan Senyawa Benger (*Lagerstroemia ovalifolia* Teijsm. & Binn) Terhadap 5KIR- *Cyclooxygenase-2* (COX-2)

Molecular Docking of Anti-Inflammatory Potential of Benger (*Lagerstroemia Ovalifolia* Teijsm. & Binn) Compounds Against 5KIR - *Cyclooxygenase-2* (COX-2)

Weri Veranita^{1,*}, Agung Eru Wibowo², Tiara Ajeng Listyani³

¹Prodi Studi Sarjana Farmasi, Universitas Indonesia Maju, Jakarta Indonesia

²Pusat Riset Bahan Baku Obat dan Obat Tradisional Organisasi Riset Kesehatan BRIN, Kawasan Sain dan Teknologi Soekarno Cibinong Bogor, Indonesia

³Prodi Farmasi, Universitas Duta Bangsa Surakarta, Jawa Tengah Indonesia

*Email Korespondensi: weri.veranita@gmail.com

Abstrak

Senyawa ekstrak tanaman Benger (*Lagerstroemia ovalifolia* Teijsm. & Binn.) dilaporkan sebagai kelas baru inhibitor enzim COX-2. Analisis *docking* molekuler senyawa Senyawa ekstrak tanaman Benger (*Lagerstroemia ovalifolia* Teijsm. & Binn.) terhadap enzim COX-2 diperlukan untuk mengetahui afinitas dan pola interaksi antara senyawa di atas dengan enzim COX-2. Sebanyak 23 senyawa metabolit Benger dievaluasi terhadap struktur protein COX-2 (PDB: 5KIR) menggunakan perangkat lunak *Molegro Virtual Docker* (MVD). Hasil *docking* menunjukkan bahwa tiga senyawa, yaitu Kaempferol-3-O-acetyl-glucoside isomer, Acacetin malonylgalactoside, dan Kaempferol-3-Oa-L-rhamnoside, memiliki *rerank score* yang lebih rendah (lebih negatif) dibandingkan dengan ligan (RCX_601), menunjukkan potensi sebagai inhibitor COX-2 yang mempengaruhi regulasi peradangan secara *in silico*. Selain itu, analisis ADMET secara *in silico* menggunakan pkCSM menunjukkan bahwa Kaempferol-3-O-a-L-arabinoside (Juglalin) lebih mudah diabsorpsi oleh usus dibandingkan dengan kedua senyawa lainnya namun ketiga senyawa tersebut diklasifikasikan tidak bersifat toksik.

Kata Kunci: *Lagerstroemia ovalifolia*, *Cyclooxygenase-2*, *Molegro Virtual Docker*, 5KIR

Abstract

Content Benger plant extract compounds (*Lagerstroemia ovalifolia* Teijsm. & Binn.) are reported as a new class of COX-2 enzyme inhibitors. Molecular docking analysis of Benger plant extract compounds (*Lagerstroemia ovalifolia* Teijsm. & Binn.) against COX-2 enzyme is required to determine the affinity

and interaction pattern between the above compounds and COX-2 enzyme. A total of 23 Benger metabolite compounds were evaluated against COX-2 protein structure (PDB: 5KIR) using Molegro Virtual Docker (MVD) software. The docking results showed that three compounds, namely Kaempferol-3-O-acetyl-glucoside isomer, Acacetin malonylgalactoside, and Kaempferol-3-Oa-L-rhamnoside, had a lower rerank score (more negative) compared to the ligand (RCX_601), indicating potential as COX-2 inhibitors that affect inflammation regulation *in silico*. In addition, *in silico* ADMET analysis using pkCSM showed that the three compounds were classified as non-toxic according to BPOM Regulation no. 10 of 2022.

Keywords: Lagerstroemia ovalifolia, Cyclooxygenase-2, Molegro Virtual Docker, 5KIR

Diterima: 19 Februari 2024

Disetujui: 31 Oktober 2024

DOI: <https://doi.org/10.25026/jsk.v6i5.2326>



Copyright (c) 2024, Jurnal Sains dan Kesehatan (J. Sains Kes.).
Published by Faculty of Pharmacy, University of Mulawarman, Samarinda, Indonesia.
This is an Open Access article under the CC-BY-NC License.

Cara Sitasi:

Veranita, W., Wibowo, A. E., Listyani, T. A., 2024. *Docking Molekuler Potensi Antiinflamasi Kandungan Senyawa Benger (Lagerstroemia ovalifolia* Teijsm. & Binn) Terhadap 5KIR-Cyclooxygenase-2 (COX-2). *J. Sains Kes.*, **6**(5). 765-772. DOI: <https://doi.org/10.25026/jsk.v6i5.2326>

1 Pendahuluan

Peradangan adalah respons biologis dari sistem kekebalan tubuh yang dipicu oleh berbagai faktor, seperti zat eksogen, patogen, sel yang rusak, dan senyawa beracun yang masuk ke dalam tubuh. Inflamasi biasanya dipicu oleh beberapa mediator inflamasi, salah satunya adalah prostaglandin. Prostaglandin diproduksi dari asam arakidonat yang dikatalisis oleh enzim COX-2. Oleh karena itu, salah satu upaya untuk mencegah terjadinya inflamasi adalah dengan menghambat Aktivitas COX-2. [1] Banyak tanaman telah ditemukan mengandung senyawa dengan sifat anti-inflamasi, Salah satu tumbuhan dari keluarga Lythraceae yang telah diidentifikasi memiliki efek antiinflamasi berdasarkan penelitian *in vitro* yakni tanaman Benger (*Lagerstroemia ovalifolia* Teijsm. & Binn.). Penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa ekstrak

daun Benger dapat mengurangi peradangan pada asma tanpa menimbulkan efek beracun. Ekstrak daun Benger juga dapat mengurangi produksi senyawa nitrogen oksida (NO), ekspresi enzim induksi *nitric oxide synthase* (iNOS), pembentukan prostaglandin E2 (PGE₂), ekspresi *cyclooxygenase-2* (COX-2), serta pembentukan interleukin-6 (IL-6) dan interleukin-1 β (IL-1 β). [2] Penelitian terbaru menunjukkan bahwa ekstrak kloroform dari daun tanaman Benger memiliki kemampuan untuk mengurangi produksi sitokin pro-inflamasi seperti interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), dan interleukin-1 β (IL-1 β), serta kemokin seperti *thymus activation-regulated chemokine* (TARC/CCL17), *monocyte chemoattractant protein 1* (MCP1/CCL2), dan *macrophage-derived chemokine* (MDC/CCL22) pada sel keratinosit HaCaT.[3] Lebih dari separuh komponen kimia alami yang telah diisolasi dari tanaman tersebut oleh penelitian

sebelumnya menunjukkan sifat antiinflamasi dan antioksidan. [4]

Pada penelitian ini dilakukan pengujian secara *in silico docking* molekuler aktivitas ekstrak tanaman Benger (*Lagerstroemia ovalifolia* Teijsm. & Binn.) Teknik *docking* molekuler bertujuan untuk memprediksi mode pengikatan yang paling sesuai antara ligan (molekul kecil yang berpotensi menjadi obat) dan reseptor (biasanya protein) dalam suatu kompleks protein-ligan. Metode ini memungkinkan perkiraan afinitas pengikatan antara ligan dan protein serta struktur kompleks protein-ligan [5]. Dalam *docking* molekuler, reseptor dapat dimodelkan sebagai molekul yang kaku (tidak bergerak) untuk efisiensi perhitungan, atau sebagai molekul fleksibel yang memperhitungkan perubahan konformasi.

2 Metode Penelitian

Bahan yang digunakan untuk uji *in silico* adalah 3D dari protein COX-2 dengan kode PDB 5KIR di unduh dari www.pdb.org. Ligan yang digunakan adalah 23 Senyawa metabolit Benger (*Lagerstroemia ovalifolia* Teijsm. & Binn.) diperoleh dari data penelitian terdahulu yakni identifikasi senyawa fitokimia pada *L. ovalifolia*. Pencarian bentuk 3D senyawa-senyawa tersebut menggunakan pubchem ncbi <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> metabolit Benger (*Lagerstroemia ovalifolia* Teijsm. & Binn.) tersimpan dalam file *structure* data file (SDF). Energi minimisasi struktur 3D dilakukan menggunakan *datawarrior* file disimpan dalam bentuk SDF. Uji *In silico* dilakukan dengan menggunakan *Molegro virtual docker* (MVD).

2.1 Persiapan Protein dan ligan

Struktur kristal protein yang telah diambil dari basis data RSCB PDB diimpor ke *Molegro virtual docker* (MVD). Semua molekul air dikeluarkan dan dikoreksi pada residu asam amino yang tidak sesuai. Persiapan ligan menggunakan *Datawarrior* untuk menemukan konformasi yang paling stabil dan memiliki nilai energi yang paling rendah.

2.2 Deteksi rongga (cavity)

Deteksi rongga (*cavity*) menggunakan *molegro virtual docking* (MVD) untuk memprediksi rongga atau situs potensial untuk

pengikatan ligan (PDB ID :5KIR). RCX (Rofecoxib) adalah Ligan dalam 5KIR. Dengan demikian penambatan molekuler senyawa metabolit dalam tanaman Benger dengan *druglikeness* bernilai positif dilakukan pada salah satu rantai protein PRPK yaitu rantai A (5KIR [A]).

Sebuah rongga dalam struktur kristal 5KIR telah diidentifikasi sebagai lokasi tempat terikatnya RCX_601, suatu ligan yang terdapat pada rantai A. Rongga ini memiliki volume sebesar 53,76 Å³ dan luas permukaan 172,8 Å². Informasi ini penting untuk memahami bagaimana interaksi antara ligan dan struktur kristal tersebut berlangsung. Analisis interaksi antara protein dan ligan melalui pengikatan molekuler dilakukan dengan menggunakan *Molecular Virtual Docking* (MVD) pada semua struktur 3D dari ligan atau senyawa metabolit tanaman Benger yang memiliki *druglikeness* positif. Sebelumnya, suatu proses *redocking* dilakukan terhadap molekul 3D RCX_601 pada 5KIR [A] di wilayah *binding site* protein untuk memvalidasi metode *docking* yang digunakan. Persyaratan validitas metode ini ditetapkan dengan nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD) kurang dari 2Å. Setelahnya, penambatan molekuler diterapkan pada struktur 3D ligan terhadap struktur kristal protein. Dalam proses *docking* ini, parameter yang diukur meliputi nilai energi yang terlibat, seperti *MolDock Score*, *Rerank Score*, dan *Hbond*. Untuk mengevaluasi kekuatan ikatan antara ligan dan protein reseptor, *Rerank Score* Merupakan parameter yang sering digunakan secara umum.

2.3 Analisis ADMET secara in silico menggunakan pkCSM

Analisis ADMET dilakukan pada senyawa metabolit Benger (*Lagerstroemia ovalifolia* Teijsm. & Binn.) dengan *rerank score* lebih negatif dari nilai *rerank score* RCX_601

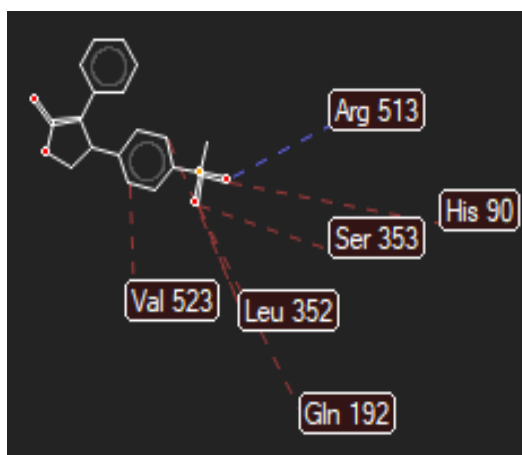
3 Hasil dan Pembahasan

Penentuan reseptor merupakan langkah awal dalam proses *docking*, yang dalam penelitian ini merujuk pada enzim COX-2. Enzim ini memiliki peran vital dalam pembentukan prostanooid yang melibatkan prostaglandin dan tromboksan dari substrat asam arakidonat [5]. Struktur 3D COX-2 diperoleh dari Bank Data

Protein dengan kode PDB 5IKR. Struktur tersebut terdiri dari dua rantai, yaitu rantai A dan B, dengan masing-masing terdiri dari 551 asam amino. Meskipun demikian, struktur tersebut masih berbentuk kompleks dengan ligan asam mefenamat, sehingga diperlukan pemisahan untuk memperoleh struktur murni dari protein COX-2 [6]. Proses pemisahan

protein COX-2 dari ligan telah berhasil dilakukan menggunakan perangkat lunak VMD. Pada tahap ini, molekul air, pelarut, dan molekul non-protein kecil dipindahkan untuk menghasilkan struktur murni dari COX-2.

Validasi interaksi 5KIR [A] dengan ligan pada struktur kristalnya (RCX_601) melalui proses *Redocking* dapat dilihat pada gambar 1.



Gambar 1. Hasil redocking protein 5KIR dengan ligan pada struktur kristalnya

Tabel 1. Nilai energi yang dilepaskan (dalam skor *docking*) akibat adanya interaksi 5KIR [A] dengan ligan natif RCX_601 dan nilai RMSD hasil *Redocking*

Name	Ligand	MolDock Score	Rerank Score	RMSD	HBond
[00]RCX_601 [A]	RCX_601 [A]	-152.136	-124.334	1.27306	-3.50898
[01]RCX_601 [A]	RCX_601 [A]	-151.428	-122.548	1.03857	-2.59218
[02]RCX_601 [A]	RCX_601 [A]	-145.478	-118.791	0.381663	-0.854681
[04]RCX_601 [A]	RCX_601 [A]	-124.123	-77.7857	6.42037	-3.97866
[03]RCX_601 [A]	RCX_601 [A]	-128.915	-58.549	6.55465	-3.57764

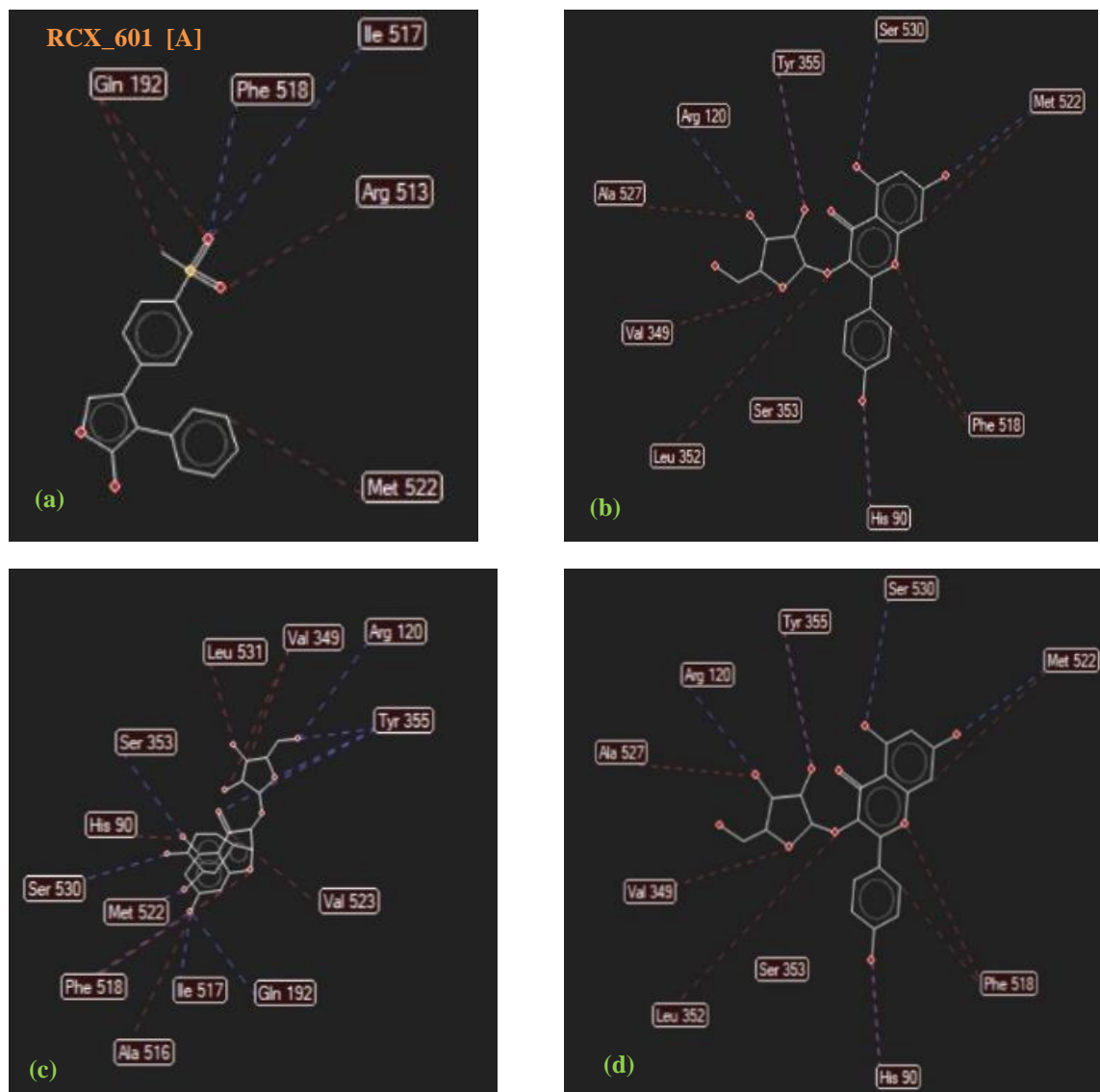
Tabel 2. Nilai energi yang dilepaskan (dalam skor *docking*) dari tiga senyawa terbaik

Name	MolDock Score	Rerank Score	HBond
[00]Quercetin-3-O-β-L-xyloside (Reynoutrin)	-165,284	-137,756	-17,7385
[04]Kaempferol-3-O-a-L-arabinoside (Juglalin)	-158,416	-131,269	-6,32844
[02]Kaempferol-3-O-acetyl-glucoside isomer	-177,332	-128,545	-14,5194
[00]RCX_601 [A]	-152,065	-124,374	-3,54634

Berdasarkan hasil penambatan molekuler 23 senyawa metabolit tanaman Benger (*Lagerstroemia ovalifolia* Teijsm. & Binn.) terhadap 5KIR [A] yang tercantum pada tabel 2, tiga senyawa menunjukkan *rerank score* yang lebih rendah (lebih negatif) dari pada RCX_601 [A].

Hasil interaksi 5KIR dengan 3 derivat terbaik (Gambar 2.) menunjukkan interaksi

yang sama dengan ligan asli makromolekul target. Ikatan hidrogen dengan residu asam amino Gln 192 dan Met 522 ditunjukkan oleh ligan dengan nilai energi ikatan yang baik. Sehingga dengan demikian Kaempferol-3-O-acetyl-glucoside isomer, Acacetin malonylgalactoside dan Kaempferol-3-Oa-L-rhamnoside berpotensi dapat berperan sebagai inhibitor *Cyclooxygenase-2* (COX-2).



Gambar 2. (a) Interaksi 5KIR [A] dengan ligan *native* RCX_601 [A] pada struktur kristal RCX_601 [A] (b) Kaempferol-3-O-acetyl-glucoside isomer (c) Quercetin-3-O-β-L-xyloside, (d) [04]Kaempferol-3-O-α-L-arabinoside.

Keterangan :

----- Hydrogen Bonds;

----- Electrostatic Interactions;

----- Steric Interactions

Dalam Benger (*Lagerstroemia ovalifolia* Teijsm. & Binn.) , senyawa-senyawa seperti Quercetin-3-O-β-L-xyloside Kaempferol-3-O-α-L-arabinoside (Juglalin), dan Kaempferol-3-O-acetyl-glucoside isomer memiliki potensi untuk berperan sebagai inhibitor 5KIR. Metode yang direkomendasikan oleh MVD (*Molekuler Virtual Docking*) untuk mengevaluasi hasil dari penambatan molekuler adalah menggunakan *Rerank Score*. *Rerank Score* adalah ukuran dari afinitas ikatan antara ligan dan protein yang didasarkan pada energi yang dilepaskan dari interaksi tersebut (*Einter*), serta energi internal

ligan (*Eintra*).[8] Dengan mempertimbangkan energi internal ligan, seperti torsi ikatan, ikatan sp²-sp², ikatan hidrogen, interaksi *van der Waals*, dan interaksi elektrostatis, *Rerank Score* bertujuan untuk meningkatkan ketepatan dalam pemilihan urutan posisi ligan. Semakin negatif nilai *Rerank Score*, semakin stabil ikatan antara ligan dan reseptor. Penurunan *Rerank Score* juga dapat terkait dengan peningkatan aktivitas senyawa atau ligan. Koefisien aktivitas senyawa dapat langsung terhubung dengan energi bebas *Gibbs* atau energi yang dilepaskan akibat interaksi ligan-reseptor. Dengan

demikian, *Rerank Score* memberikan pandangan yang lebih rinci terhadap potensi aktivitas senyawa dalam mengikat target protein tertentu.

Quercetin merupakan flavonoid yang paling banyak diteliti dan memiliki efek antiinflamasi yang kuat dan berkepanjangan [9]. Quercetin bekerja melalui beberapa mekanisme seperti menghambat produksi TNF- α yang diinduksi lipopolisakarida (LPS) pada makrofag [10], menghambat IL-8 yang diinduksi LPS pada sel epitel karsinoma paru A549 [11], dan menghambat produksi enzim yang memproduksi mediator inflamasi seperti COX dan LOX. Kaempferol menunjukkan penghambatan yang kuat terhadap enzim COX-1 dan 2 dalam sistem uji bebas sel *in vitro*[12].

Sel-sel Chang Liver yang berasal dari hepatosit manusia yang diinkubasi bersama dengan kaempferol dan campuran sitokin menunjukkan penurunan tingkat ekspresi iNOS dan COX-2 dengan cara yang bergantung pada konsentrasi.

Studi lain oleh Lee *et al.* menunjukkan bahwa kaempferol menghambat ekspresi COX-2 dengan mengekang aktivitas Src-kinase yang disebabkan oleh paparan sinar UVB [13]. Studi oleh berbagai kelompok juga telah melaporkan penghambatan LOX oleh kaempferol dalam kondisi *in vitro* dan *in vivo*[14], LOX memainkan peran utama dalam derivatisasi leukotrien (LT) dari jalur AA yang terlibat dalam berbagai gangguan inflamasi termasuk asma, *rheumatoid arthritis*, penyakit radang usus, dll.

Tabel 3. Hasil analisis ADMET, Quercetin, Kaempferol-3-O-a-L-arabinoside dan Kaempferol-3-O-acetyl-glucoside isomer

ADMET	Nilai Prediksi			Kriteria
	Reynoutrin	Juglalin	Kaempferol-3-O-a-g	
Absorpsi				
Kelarutan air	-2.903	-2.967	-2.937	log mol/L << (kelarutan lebih sedikit)
Permeabilitas Caco2	0.052	0.128	0.231	Papp > 8x10 ⁻⁶ cm/s (tinggi)
Penyerapan oleh usus	51.884	59.181	28.028	% Diserap > 30% (tinggi)
Permeabilitas Kulit	-2.735	-2.735	-2,735	log Kp < -2,5 (tinggi)
Substrat P-glikoprotein	ya	ya	ya	tidak (bioavailabilitas tinggi)
Inhibitor P-glikoprotein I	tidak	tidak	tidak	tidak (bioavailabilitas rendah)
Inhibitor P-glikoprotein II	tidak	tidak	tidak	tidak (bioavailabilitas rendah)
Distribusi				
VDss (manusia)	1.508	1.135	1.624	log L/kg > -0,15 (tinggi)
Fraction unbound	0.134	0.092	0.145	semakin besar, makin baik
Permeabilitas BBB	-1.473	-1.243	-1.912	log BB<-1 (rendah)
Permeabilitas SSP	-4.215	-4.053	-4.975	log PS <-3,0 (rendah)
Metabolisme				
Substrat CYP2D6	tidak	tidak	tidak	tidak dimetabolisme oleh sitokrom P450
Substrat CYP3A4	tidak	tidak	tidak	tidak dimetabolisme oleh sitokrom P450
Inhibitor CYP1A2	tidak	tidak	tidak	tidak mempengaruhi sitokrom P450
Inhibitor CYP2C19	tidak	tidak	tidak	tidak mempengaruhi sitokrom P450
Inhibitor CYP2C9	tidak	tidak	tidak	tidak mempengaruhi sitokrom P450
Inhibitor CYP2D6	tidak	tidak	tidak	tidak mempengaruhi sitokrom P450
Inhibitor CYP3A4	tidak	tidak	tidak	tidak mempengaruhi sitokrom P450
Ekskresi				
Total Clearance	0.364	0.431	0.705	log ml/min/kg
Substrat OCT2 ginjal	tidak	tidak	tidak	tidak (kurang diekskresi di ginjal)
Toksistas				
Toksistas AMES	tidak	tidak	tidak	tidak (bukan mutagenik)
Maks. dosis awal yang dapat ditoleransi manusia (uji klinik fase 1)	0.494	0.543	0.47	log mg/kg/hari <0,477 (rendah)
Inhibitor hERG I	tidak	tidak	tidak	tidak (tidak menyebabkan aritmia ventrikel)
Inhibitor hERG II	ya	ya	ya	tidak (tidak menyebabkan aritmia ventrikel)
Toksistas Akut Tikus (LD50)	2.585	2.607	2.556	LD50 (mol/kg)> 5000 mg/kg (tidak toksik) *
Toksistas Oral Kronis Tikus (LOAEL)	3.059	2.837	3.21	LOAEL (mol/kg/hari)>1000 mg/kg/hari (tidak toksik)
Hepatotoksistas	tidak	tidak	tidak	tidak (tidak toksik)
Sensitisasi Kulit	tidak	tidak	tidak	tidak (tidak menimbulkan sensitisasi)
Toksistas <i>T. Pyriformis</i>	0.285	0,285	0,285	log μ g/L > -0,5 (beracun)

[7]

Berdasarkan analisis ADMET secara *in silico* menggunakan pkCSM (Tabel. 3), ditemukan bahwa Kaempferol-3-O-a-L-arabinoside (Juglalin) lebih mudah diabsorpsi oleh usus dibandingkan dengan kedua senyawa lainnya. Meskipun demikian, tidak terlihat perbedaan signifikan dalam distribusi, metabolisme, dan ekskresi di antara ketiga senyawa tersebut. Dari segi toksisitas, ketiga senyawa, yaitu Quercetin-3-O- β -L-xyloside (Reynoutrin), Kaempferol-3-O-a-L-arabinoside (Juglalin), dan Kaempferol-3-O-acetyl-glucoside isomer, diklasifikasikan sebagai non-toksik menurut Peraturan BPOM no. 10 tahun 2022[7]. Meskipun begitu, perlu diingat bahwa Quercetin-3-O- β -L-xyloside (Reynoutrin), Kaempferol-3-O-a-L-arabinoside (Juglalin) Kaempferol-3-O-acetyl-glucoside isomer diprediksi sebagai inhibitor hERG II yang dapat menyebabkan aritmia ventrikel.

Oleh karena itu, meskipun senyawa-senyawa ini dianggap non-toksik menurut peraturan, tetap diperlukan penelitian lebih lanjut untuk memahami parameter ADMET dari senyawa-senyawa tersebut dalam Tanaman benger Kesimpulannya, perlu perhatian dalam penggunaan ekstrak tanaman *Benger* (*Lagerstroemia ovalifolia* Teijsm. & Binn.) dalam pengobatan, terutama mengingat potensi efek aritmia ventrikel dari beberapa senyawa yang terkandung di dalamnya. Penelitian lebih lanjut dapat membantu memahami lebih dalam tentang efek dan risiko penggunaan tanaman ini dalam konteks pengobatan

4 Kesimpulan

Berdasarkan uji *in silico* yang telah kami lakukan, kami menyimpulkan bahwa tanaman Benger (*Lagerstroemia ovalifolia* Teijsm. & Binn.) memiliki potensi sebagai antiinflamasi dalam menghambat COX-2, yang mempengaruhi regulasi peradangan sesuai dengan hasil pada metode *docking* molekuler. Terdapat 3 senyawa dalam Benger (*Lagerstroemia ovalifolia* Teijsm. & Binn.) yaitu Quercetin-3-O- β -L-xyloside, Kaempferol-3-O-a-L-arabinoside, dan Kaempferol-3-O-acetyl-glucoside memiliki *rerank score* lebih negatif dari RCX_601 (Rofecoxib). Selain itu, analisis ADMET secara *in silico* menggunakan pkCSM menunjukkan bahwa Kaempferol-3-O-a-L-

arabinoside (Juglalin) lebih mudah diabsorpsi oleh usus dibandingkan dengan kedua senyawa lainnya namun ketiga senyawa tersebut diklasifikasikan tidak bersifat toksik sehingga dapat dilanjutkan uji aktivitas secara *in vitro* di laboratorium untuk mendapatkan hasil sebagai antiinflamasi.

5 Pernyataan

5.1 Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih kepada Prof. Dr. Apt. Siswandono, MS, dan Dr. Apt. Esti Mumpuni, atas ide dan arahan yang diberikan dalam penelitian ini.

5.2 Kontribusi Penulis

Semua penulis berkontribusi dalam penulisan artikel ini.

5.3 Konflik Kepentingan

Tidak ada konflik kepentingan

6 Daftar Pustaka

- [1] T. Wang *et al.*, "Arachidonic acid metabolism and kidney inflammation," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 20, no. 15, pp. 1–28, 2019, doi: 10.3390/ijms20153683.
- [2] A. Waisman, R. S. Liblau, and B. Becher, "Innate and adaptive immune responses in the CNS," *Lancet. Neurol.*, vol. 14, no. 9, pp. 945–955, Sep. 2015, doi: 10.1016/S1474-4422(15)00141-6.
- [3] J. H. Min *et al.*, "Lagerstroemia ovalifolia exerts anti-inflammatory effects in Mice of LPS-induced ALI via downregulating of MAPK and NF- κ B activation," *J. Microbiol. Biotechnol.*, vol. 31, no. 11, pp. 1501–1507, 2021, doi: 10.4014/jmb.2107.07023.
- [4] M. O. Kim *et al.*, "Metabolomics approach to identify the active substances influencing the antidiabetic activity of Lagerstroemia species," *J. Funct. Foods*, vol. 64, no. November 2019, p. 103684, 2020, doi: 10.1016/j.jff.2019.103684.
- [5] C. Rawat, S. Kukal, U. R. Dahiya, and R. Kukreti, "Cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors: future therapeutic strategies for epilepsy management," *J. Neuroinflammation*, vol. 16, no. 1, p. 197, 2019, doi: 10.1186/s12974-019-1592-3.
- [6] B. J. Orlando and M. G. Malkowski, "Substrate-selective Inhibition of Cyclooxygenase-2 by Fenamic Acid Derivatives Is Dependent on Peroxide Tone," *J. Biol. Chem.*, vol. 291, no. 29,

- pp. 15069–15081, Jul. 2016, doi: 10.1074/jbc.M116.725713.
- [7] BPOM RI, “Peraturan Badan Pengawas Obat Dan Makanan Nomor 10 Tahun 2022 Tentang Pedoman Uji Toksisitas Praklinik Secara In Vivo,” *Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indones.*, pp. 1–220, 2022.
- [8] Molegro ApS, “Molegro Virtual Docker User Manual.” Aarhus C Denmark, 2011.
- [9] D. Yang, T. Wang, M. Long, and P. Li, “Quercetin: Its Main Pharmacological Activity and Potential Application in Clinical Medicine,” *Oxid. Med. Cell. Longev.*, vol. 2020, p. 8825387, 2020, doi: 10.1155/2020/8825387.
- [10] R. Manjeet K and B. Ghosh, “Quercetin inhibits LPS-induced nitric oxide and tumor necrosis factor-alpha production in murine macrophages,” *Int. J. Immunopharmacol.*, vol. 21, no. 7, pp. 435–443, Jul. 1999, doi: 10.1016/s0192-0561(99)00024-7.
- [11] M. Kumar, E. R. Kasala, L. N. Bodduluru, V. Kumar, and M. Lahkar, “Molecular and biochemical evidence on the protective effects of quercetin in isoproterenol-induced acute myocardial injury in rats,” *J. Biochem. Mol. Toxicol.*, vol. 31, no. 1, pp. 1–8, Jan. 2017, doi: 10.1002/jbt.21832.
- [12] J.-H. Lee and G.-H. Kim, “Evaluation of antioxidant and inhibitory activities for different subclasses flavonoids on enzymes for rheumatoid arthritis,” *J. Food Sci.*, vol. 75, no. 7, pp. H212-7, Sep. 2010, doi: 10.1111/j.1750-3841.2010.01755.x.
- [13] K. M. Lee *et al.*, “Kaempferol inhibits UVB-induced COX-2 expression by suppressing Src kinase activity,” *Biochem. Pharmacol.*, vol. 80, no. 12, pp. 2042–2049, Dec. 2010, doi: 10.1016/j.bcp.2010.06.042.
- [14] S. Deng, 'Afa K Palu, B. J. West, C. X. Su, B.-N. Zhou, and J. C. Jensen, “Lipoxygenase inhibitory constituents of the fruits of noni (*Morinda citrifolia*) collected in Tahiti,” *J. Nat. Prod.*, vol. 70, no. 5, pp. 859–862, May 2007, doi: 10.1021/np0605539.