

REVIEW JURNAL : MOLECULAR DOCKING SENYAWA ANTIINFLAMASI TERHADAP TARGET ENZIM COX-2

Destya Forcsa¹, Dilva Aulia Putri², Firda Auliya³, Devina Putri Oktaviani⁴, Elsa Nur Alia Rifda⁵, Desy Amelia⁶, Dicko Raka Pratama P. B⁷, Fasya Nabila⁸, Dinda Aisyarini⁹,
Muhamad Iqbal Rhamadianto¹⁰

^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10}Universitas Muhammadiyah Bandung

Email : destyaforcsaa@gmail.com¹, dilvaaulia04@gmail.com², frdaalyaaa04@gmail.com³,
devinaraina03@gmail.com⁴, aliaelsa440@gmail.com⁵, desyamelia727@gmail.com⁶,
dickoraka@gmail.com⁷, fasyanabila2511@gmail.com⁸, dindaaisyar@gmail.com⁹,
iqbalbubun@gmail.com¹⁰

Abstrak

Peradangan kronis salah satu faktor pemicu utama berbagai penyakit degeneratif, sehingga dibutuhkan pengembangan agen anti inflamasi yang efektif dan selektif. Enzim Cyclooxygenase-2 (COX-2) menjadi target utama dalam terapi anti inflamasi modern karena perannya dalam sintesis mediator inflamasi. Studi ini merupakan tinjauan pustaka terhadap 20 artikel yang mengkaji molecular docking senyawa antiinflamasi terhadap COX-2. senyawa flavonoid, baik alami maupun hasil modifikasi struktur, memiliki afinitas tinggi dan selektivitas kuat terhadap COX-2 dibandingkan dengan senyawa lain yang disintesis seperti derivat parasetamol, isothiocyanate, dan NSAID, serta asam lemak memiliki spesifitas yang rendah terhadap enzim cyclooxygenase-2. Selain itu, beberapa penelitian juga mengintegrasikan metode lanjutan seperti prediksi ADMET, simulasi dinamika molekul, modifikasi struktur, dan validasi in vitro untuk memperkuat data in silico. Secara keseluruhan, integrasi berbagai pendekatan ini menjadikan molecular docking sebagai metode awal yang menjanjikan dalam pengembangan obat antiinflamasi yang aman, selektif, dan berbasis ilmiah.

Kata Kunci: Molecular Docking, COX-2, Antiinflamasi, Flavonoid, In Silico

Abstract

Chronic inflammation is one of the main contributing factors to various degenerative diseases, thus necessitating the development of effective and selective anti-inflammatory agents. Cyclooxygenase-2 (COX-2) is a primary target in modern anti-inflammatory therapy due to its role in synthesizing inflammatory mediators. This study is a literature review of 20 articles discussing the molecular docking of anti-inflammatory compounds targeting COX-2. Flavonoid compounds, both from natural sources and structurally modified derivatives, demonstrate high binding affinity and strong selectivity toward COX-2 compared to other synthetic compounds such as paracetamol derivatives, isothiocyanates, NSAIDs, and fatty acids, which show lower specificity for COX-2. In addition, several studies integrate advanced approaches such as ADMET prediction, molecular dynamics simulations, structural modification, and in vitro validation to strengthen the in silico findings. Overall, the integration

of these methods highlights molecular docking as a promising initial strategy in the development of safe, selective, and scientifically-based anti-inflammatory drugs.

Keywords: *Molecular Docking, COX-2, Anti-Inflammatory, Flavonoid, In Silico*

PENDAHULUAN

Peradangan merupakan respon fisiologis kompleks yang terjadi sebagai bentuk pertahanan tubuh terhadap cedera jaringan, infeksi, atau iritasi. Meskipun peradangan bersifat protektif, reaksi inflamasi yang berlebihan atau berlangsung kronis dapat menimbulkan berbagai gangguan kesehatan, seperti artritis, kanker, penyakit kardiovaskular, dan penyakit neurodegeneratif (Hidayah *et al.*, 2024). Oleh karena itu, penanganan peradangan secara efektif dan selektif menjadi isu penting dalam pengembangan obat modern. Salah satu target utama dalam terapi antiinflamasi adalah enzim siklooksigenase (COX), khususnya isoform COX-2, yang terinduksi selama proses inflamasi dan bertanggung jawab atas produksi prostaglandin proinflamasi. COX-2 berbeda dari COX-1 yang berperan dalam fungsi fisiologis normal, sehingga penghambatan spesifik terhadap COX-2 diharapkan dapat memberikan efek antiinflamasi dengan efek samping minimal (Na'imah, 2019; Md Idris *et al.*, 2022). Hal ini mendorong pencarian senyawa inhibitor

COX-2 selektif sebagai strategi yang menjanjikan.

Dalam beberapa dekade terakhir, senyawa alami, terutama golongan flavonoid, banyak diteliti sebagai agen anti inflamasi potensial. Flavonoid yang ditemukan dalam berbagai tanaman memiliki struktur kimia yang memungkinkan interaksi dengan situs aktif enzim COX-2 melalui ikatan hidrogen, hidrofobik, dan π - π stacking (Dadan *et al.*, 2019; Ahsana *et al.*, 2021). Studi eksperimental maupun pendekatan komputasional telah membuktikan aktivitas penghambatan COX-2 oleh berbagai senyawa flavonoid seperti kuersetin, kaempferol, dan kurkumin analog. Metode yang banyak digunakan dalam tahap awal skrining obat adalah molecular docking, yaitu simulasi interaksi antara ligan (senyawa uji) dan protein target untuk memprediksi afinitas dan konformasi ikatan. Metode ini dinilai efisien, hemat biaya, dan dapat dilakukan sebelum uji laboratorium, sehingga mempercepat proses penemuan obat (Kharwar *et al.*, 2024; Selvaraj *et al.*, 2020). Molecular

docking memungkinkan analisis detail mengenai posisi dan energi ikatan senyawa terhadap situs aktif COX-2.

Penelitian-penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa teknik docking telah berhasil mengidentifikasi beberapa senyawa dari bahan alam seperti guava, jahe, kayu jawa, dan waluh yang berpotensi menjadi inhibitor COX-2 (Lubis *et al.*, 2025; Muflihunna & Sukmawati, 2023; Sundari *et al.*, 2022). Selain itu, prediksi farmakokinetika dan toksisitas melalui pendekatan *in silico* juga mulai diintegrasikan untuk menilai kelayakan senyawa sebagai kandidat obat (Maisarah *et al.*, 2024; Listyani *et al.*, 2025). Berdasarkan latar belakang tersebut, penelitian ini akan membahas secara khusus studi molecular docking berbagai senyawa antiinflamasi terhadap target enzim COX-2. Tujuannya adalah untuk meninjau potensi interaksi, afinitas ikatan, dan kontribusi senyawa-senyawa tersebut sebagai kandidat inhibitor COX-2 selektif. Kajian ini diharapkan dapat memperkaya pengetahuan dasar dalam pengembangan terapi antiinflamasi berbasis bahan alam melalui pendekatan komputasional.

METODE PENELITIAN

Jenis Penelitian

Penelitian ini merupakan studi literatur (literature review) yang bersifat deskriptif kualitatif. Tujuan utama dari penelitian ini adalah untuk mengkaji dan menganalisis hasil-hasil penelitian terdahulu mengenai aktivitas senyawa anti inflamasi, baik alami maupun sintetik, sebagai inhibitor enzim Cyclooxygenase-2 (COX-2) melalui pendekatan *in silico* dengan metode molecular docking. Penelitian ini berfokus pada evaluasi interaksi ligan-reseptor, nilai binding affinity, dan selektivitas senyawa terhadap COX-2.

Sumber Data dan Strategi Pencarian

Sumber data yang digunakan dalam penelitian ini berasal dari artikel ilmiah yang dipublikasikan dalam jurnal nasional dan internasional yang terakreditasi dan telah melalui proses peer-review. Data dikumpulkan melalui penelusuran di beberapa basis data elektronik, antara lain Google Scholar, Directory of Open Access Journals (DOAJ), PubMed, dan Garuda (Garba Rujukan Digital). Strategi pencarian menggunakan kata kunci kombinatorial seperti “molecular docking”, “COX-2 inhibitor”, “anti-inflammatory”, “flavonoid”, dan “natural compounds”, baik dalam Bahasa Indonesia maupun Bahasa Inggris. Rentang waktu publikasi

artikel yang disertakan adalah antara tahun 2019 hingga 2025.

Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Kriteria inklusi dalam pemilihan literatur mencakup:

1. Artikel yang menggunakan metode molecular docking terhadap enzim Cyclooxygenase-2 (COX-2).
2. Senyawa uji berupa senyawa alami (fitokimia) atau sintetik dengan potensi aktivitas antiinflamasi.
3. Artikel tersedia dalam akses penuh (open access/full text).
4. Artikel mencantumkan data terkait binding affinity, jenis interaksi ligan–reseptor, dan/atau visualisasi hasil docking.

Adapun kriteria eksklusi yaitu:

1. Artikel yang tidak relevan dengan topik COX-2 atau tidak menggunakan pendekatan in silico.
2. Studi yang hanya membahas COX-1 atau tidak menyebutkan nilai binding affinity.
3. Artikel dalam bentuk abstrak, prosiding singkat, atau yang tidak tersedia dalam akses penuh.

4. Artikel yang tidak menunjukkan metodologi docking secara jelas.

Seleksi Literatur

Proses seleksi dilakukan secara purposif melalui tahap identifikasi, skrining awal berdasarkan judul dan abstrak, kemudian peninjauan isi artikel secara menyeluruh. Artikel yang memenuhi seluruh kriteria inklusi dan lolos proses eksklusi kemudian dikategorikan sebagai literatur utama. Dari proses ini diperoleh sebanyak 20 artikel yang digunakan sebagai dasar analisis.

Teknik Analisis Data

Analisis data dilakukan secara kualitatif dengan pendekatan tematik dan komparatif. Analisis tematik dilakukan dengan mengidentifikasi tema-tema utama yang muncul dalam setiap artikel, seperti jenis senyawa, sumber senyawa, jenis enzim target, perangkat lunak yang digunakan, serta parameter docking seperti nilai binding affinity dan residu aktif yang terlibat. Analisis komparatif dilakukan dengan membandingkan hasil-hasil antar studi berdasarkan kekuatan ikatan senyawa terhadap COX-2, selektivitas, serta efisiensi interaksi molekuler. Hasil analisis disajikan dalam bentuk naratif dan tabel

agar memudahkan pemahaman dan perbandingan antar senyawa yang diuji.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Tabel 1. Hasil Penelitian

No	Penulis & Tahun	Golongan	Senyawa	Nilai Aktivitas (IC ₅₀ /logI C)	Spesifisitas COX-2	Selektivitas COX-2 vs COX-1
1	Suryasaputra, et al. (2020)	Flavonoid	Rutin, Kuersetin, Mirisetin	7.52 µM, 6.25 µM, 5.46 µM	Tinggi	Lebih selektif terhadap COX-2
2	Ahsana, et al. (2021)	Flavonoid	Quercetin, Luteolin	< 10 µM	Tinggi	COX-2 lebih kuat dari COX-1
3	Dadan, et al. (2019)	Flavonoid	Rutin, Apigenin	8.1 µM	Tinggi	Lebih selektif terhadap COX-2
4	Hidayah, et al. (2024)	Derivat Parasetamol	Parasetamol modifikasi	32.4 µM	Rendah	Non-spesifik
5	Khawwar, et al. (2024)	Non-flavonoid	Molekul hasil desain	4.3 µM	Sangat tinggi	Hanya COX-2
6	Listyani, et al. (2025)	Flavonoid sintetis	Derivat Flavonoid	6.0 µM	Tinggi	COX-2 selektif
7	Lubis, et al. (2025)	Isothiocyanate	Glucobrassicin	25 µM	Sedang	Non-spesifik
8	Maicarah, et al. (2024)	Chalcone	Sappanone A	7.1 µM	Tinggi	COX-2 lebih aktif
9	Idris, et al. (2022)	Flavonoid	Rutin, Luteolin	4.7 µM	Tinggi	Dual COX-2 dan 5-LOX
10	Mora, et al. (2023)	Sintetik	Pirazolo-piridin	5.9 µM	Tinggi	COX-2 spesifik
11	Muflihuna & Sukmawati (2023)	Flavonoid alami	Lanena coromandelica	6.2 µM	Tinggi	Selektif COX-2
12	Na'imah (2019)	NSAID	Indomethacin	503.29 µM	Rendah	Tidak spesifik
13	Nurhayati, et al. (2019)	NSAID	Ibuprofen	300 µM	Rendah	COX-1 dominan
14	Ravelliani, et al. (2022)	Beragam	Anti-inflamatori alami	~10 µM	Tinggi	COX-2 dominan
15	Rosa, et al. (2023)	Gingerol and Shogol	Zingiber officinale	15 µM	Sedang	Dual COX-2/5-LOX
16	Sanjaya & Mulki (2024)	Beragam	Senyawa herbal	8 µM	Tinggi	COX-2 spesifik
17	Selvaraj, et al. (2020)	Sintetik	Molekul design	3.1 µM	Sangat tinggi	Hanya COX-2
18	Sundari, et al. (2022)	Asam lemak	Walnut oil compounds	12 µM	Sedang	COX-2 dominan
19	Suriyeni, et al. (2024)	Flavonoid	Orthosiphon flavonoid	7.8 µM	Tinggi	COX-2 dominan
20	Wiratama & Budimarwanti (2025)	Mono Karbonil curcumin	Curcumin analog	9.5 µM	Tinggi	COX-2 spesifik

A. Pendekatan Molecular Docking dalam Penemuan Obat Antiinflamasi

Penelitian mengenai molecular docking senyawa antiinflamasi terhadap target enzim Cyclooxygenase-2 (COX-2) telah menunjukkan perkembangan signifikan dalam dekade terakhir. Molecular docking menjadi bagian integral dari computer-aided drug design (CADD), sebuah pendekatan yang memungkinkan

penyaringan awal senyawa bioaktif sebelum dilakukan uji laboratorium. COX-2 sendiri merupakan isoform dari enzim siklooksigenase yang terinduksi dalam kondisi inflamasi dan bertanggung jawab atas pembentukan mediator inflamasi berupa prostaglandin. Penghambatan enzim ini diyakini dapat menekan gejala peradangan secara efektif tanpa mengganggu fungsi fisiologis COX-1 yang terlibat dalam perlindungan mukosa lambung dan homeostasis vaskular.

Berbeda dengan pendekatan konvensional yang membutuhkan waktu dan biaya besar dalam pengujian biologis, molecular docking memungkinkan simulasi digital interaksi ligan dan protein target secara cepat dan sistematis. COX-2 menjadi target utama dalam desain antiinflamasi selektif karena ekspresinya meningkat dalam jaringan yang mengalami inflamasi, seperti pada kasus artritis dan kanker kolon. Oleh karena itu, penggunaan docking tidak hanya mempermudah identifikasi senyawa potensial, tetapi juga menjadi filter awal dalam menghindari senyawa yang tidak kompatibel secara spasial maupun kimiawi terhadap situs aktif enzim target (Na'imah, 2019; Md Idris et al., 2022).

B. Efektivitas Metode Docking dalam Memodelkan Interaksi Ligan-Protein

Pendekatan molecular docking dalam studi *in silico* memberikan kemampuan untuk mengevaluasi orientasi, kekuatan ikatan, dan kestabilan interaksi antara senyawa ligan dengan protein target secara teoritis. Informasi penting yang dihasilkan termasuk nilai energi bebas pengikatan (binding affinity), jumlah dan jenis ikatan (seperti hidrogen, hidrofobik, dan elektrostatik), serta keterlibatan residu aktif dalam ikatan tersebut. Hal ini membantu peneliti memahami bagaimana suatu senyawa dapat menghambat atau mengintervensi aktivitas enzim secara spesifik dan selektif, termasuk pada target COX-2 yang memiliki kantung aktif khas.

Penelitian oleh Hidayah et al. (2024) menjadi contoh konkret penerapan metode ini, dimana lima senyawa turunan parasetamol disimulasikan terhadap COX-2. Hasilnya menunjukkan bahwa senyawa hasil modifikasi memiliki energi pengikatan yang lebih kuat dibandingkan parasetamol asli, sekaligus menunjukkan potensi toksisitas yang lebih rendah berdasarkan perhitungan prediktif. Temuan ini mengindikasikan bahwa melalui metode docking, kandidat senyawa dapat

dioptimasi strukturnya untuk meningkatkan efektivitas biologis dan menurunkan risiko efek samping sebelum dilanjutkan ke tahap eksperimen aktual. Pendekatan ini menjadikan docking sebagai alat utama dalam fase awal pengembangan obat yang efisien dan berbasis data.

C. Potensi Flavonoid sebagai Inhibitor COX-2

Senyawa flavonoid merupakan salah satu golongan metabolit sekunder yang paling banyak dieksplorasi dalam kajian docking terhadap COX-2. Ahsana et al. (2021) mengevaluasi 31 flavonoid dari daun jambu biji (*Psidium guajava*) dan menemukan bahwa epicatechin-3-O-gallate memiliki afinitas ikatan terbaik dan membentuk interaksi dengan residu-residu aktif COX-2 seperti Ser353 dan Tyr385. Studi oleh Suriyeni et al. (2024) juga menunjukkan bahwa eupatorine dari *Orthosiphon stamineus* memiliki nilai afinitas sebesar $-8,3$ kcal/mol, menjadikannya kandidat kuat untuk pengembangan lebih lanjut.

Tidak hanya flavonoid, senyawa lain dari tanaman seperti glucoraphanin dan squalene dari lobak putih (Lubis et al., 2025), serta 6-shogaol dan gingerdione dari jahe pahit (Rosa et al., 2023), juga

menunjukkan potensi tinggi sebagai penghambat COX-2. Ravelliani et al. (2022) dalam tinjauan literturnya menggarisbawahi bahwa senyawa-senyawa seperti terpenoid, alkaloid, dan minyak atsiri juga memiliki kapasitas pengikatan yang kompetitif terhadap COX-2. Mekanisme kerja senyawa alami ini umumnya melibatkan interaksi hidrogen dan hidrofobik yang kuat, serta kompatibilitas struktural dengan kantung aktif enzim.

D. Pendekatan Terpadu dalam Pengembangan Inhibitor COX-2: Modifikasi Struktur, Evaluasi ADMET, Validasi, dan Teknologi Docking

Beberapa studi menunjukkan bahwa modifikasi struktur senyawa alami dapat meningkatkan afinitas dan selektivitas terhadap COX-2. Penelitian oleh Listyani et al. (2025) menunjukkan bahwa derivatif flavonoid hasil modifikasi struktur memiliki nilai binding affinity yang lebih baik dibanding senyawa induk. Demikian pula, penelitian oleh Wiratama dan Budimarwanti (2025) yang melakukan sintesis dari analog kurkumin menunjukkan peningkatan kestabilan struktur dan interaksi yang lebih kuat dengan COX-2. Penemuan ini menegaskan

bahwa optimasi struktur kimia melalui pendekatan structure-based drug design dapat meningkatkan potensi bioaktif suatu senyawa.

Selain aktivitas penghambatan, beberapa studi juga menilai aspek farmakokinetik dan toksisitas dari senyawa yang diuji. Prediksi ADMET menjadi elemen penting dalam mengevaluasi kelayakan senyawa untuk dikembangkan lebih lanjut. Maisarah et al. (2024) mengevaluasi tiga senyawa dari *Caesalpinia sappan* dan menemukan bahwa meskipun dua senyawa memiliki afinitas ikatan yang baik, profil ADMET menunjukkan potensi sifat mutagenik dan iritasi kulit. Sebaliknya, Kharwar et al. (2024) menunjukkan bahwa 12 dari 70 senyawa hasil penyaringan menunjukkan profil ADMET yang sangat baik dengan potensi rendah terhadap toksisitas sistemik, menjadikannya kandidat kuat untuk pengembangan sebagai NSAID generasi baru.

Beberapa penelitian juga mengeksplorasi mekanisme kerja ganda dari senyawa, yaitu kemampuan menghambat lebih dari satu jalur inflamasi. Rosa et al. (2023) dan Md Idris et al. (2022) menunjukkan bahwa beberapa senyawa seperti gingerol dan flavonoid tertentu

mampu bertindak sebagai inhibitor ganda (dual inhibitor) terhadap COX-2 dan 5-lipoxygenase (5-LOX). Pendekatan ini dianggap menjanjikan untuk terapi inflamasi yang lebih menyeluruh dan dapat mengurangi risiko resistensi atau kompensasi jalur inflamasi lain.

Studi juga menunjukkan pentingnya validasi dan pelengkap metode docking dengan pendekatan lain seperti simulasi dinamika molekuler (molecular dynamics), analisis QSAR (quantitative structure–activity relationship), serta uji in vitro dan in vivo. Nurhayati et al. (2019) menggunakan simulasi dinamika untuk menilai kestabilan kompleks ibuprofen–COX-2, sementara Suryasaputra et al. (2019) melengkapi analisis docking dengan uji biologis ELISA untuk menilai efektivitas senyawa flavonoid secara langsung. Kombinasi metode ini memberikan data yang lebih komprehensif dan mendekati konteks biologis sebenarnya.

Dalam hal perangkat lunak dan metode docking, sebagian besar studi menggunakan AutoDock, AutoDock Vina, PyRx, dan Discovery Studio, serta protein target COX-2 dengan kode PDB seperti 3LN1, 4PH9, dan 5F19. Penentuan protein target yang tepat, optimasi geometri

molekul, serta validasi grid box menjadi faktor teknis penting yang mempengaruhi kualitas hasil simulasi docking. Ketepatan metode ini berdampak langsung pada akurasi prediksi interaksi senyawa dengan enzim target.

E. Perbandingan Metode dan Efektivitasnya

Dalam menilai efektivitas metode penelitian yang digunakan dalam studi-studi molecular docking terhadap enzim COX-2, penting untuk memahami bahwa tidak semua pendekatan memiliki kedalaman dan keluasan analisis yang sama. Metode paling mendasar dan paling umum digunakan adalah pendekatan docking konvensional, yang hanya mencakup simulasi interaksi ligan dengan protein target berdasarkan prediksi energi pengikatan dan bentuk ikatan. Pendekatan ini digunakan dalam beberapa jurnal seperti oleh Na'imah (2019) dan Selvaraj et al. (2020), yang mengandalkan perangkat lunak seperti AutoDock dan AutoDock Vina. Meskipun metode ini terbukti efektif untuk skrining awal, pendekatan ini tidak memberikan informasi menyeluruh tentang stabilitas interaksi dalam kondisi fisiologis, parameter farmakokinetik, maupun toksisitas.

Namun, efektivitas metode meningkat secara signifikan ketika dilakukan integrasi dengan pendekatan lanjutan. Salah satu kombinasi yang paling sering digunakan adalah molecular docking yang dipadukan dengan prediksi ADMET (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, and Toxicity). Misalnya, penelitian oleh Maisarah et al. (2024) dan Kharwar et al. (2024) tidak hanya menganalisis afinitas ikatan, tetapi juga mengevaluasi sejauh mana senyawa kandidat memenuhi parameter keamanan dan kelayakan farmakologis. Hal ini sangat penting, karena senyawa dengan afinitas tinggi belum tentu aman bagi manusia. Pendekatan seperti ini memungkinkan penyaringan senyawa berdasarkan potensi bioaktivitas sekaligus meminimalkan risiko efek samping.

Lebih lanjut, studi oleh Suryasaputra et al. (2019) dan Md Idris et al. (2022) menjadi contoh unggul dari pendekatan integratif yang menggabungkan molecular docking dengan validasi biologis secara in vitro dan analisis prediktif ADME. Dalam studi tersebut, senyawa-senyawa hasil docking kemudian diuji kembali secara eksperimental menggunakan metode biologis seperti ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) atau uji aktivitas

enzimatik untuk mengukur langsung efektivitas penghambatan terhadap COX-2. Hal ini tidak hanya memperkuat hasil prediksi, tetapi juga mengkonfirmasi potensi senyawa dalam kondisi biologis nyata. Studi-studi seperti ini dapat dianggap sebagai model ideal, karena menciptakan jembatan antara pendekatan komputasional dan dunia klinis.

Di sisi lain, pendekatan sistematis berbasis literatur juga memberikan kontribusi penting, terutama dalam memberikan pemetaan tren penelitian terkini dan menyaring senyawa potensial dari ribuan data. Sanjaya dan Mulki (2024) serta Ravelliani et al. (2022) mengadopsi pendekatan systematic review yang menyaring berbagai jurnal primer untuk mengidentifikasi senyawa-senyawa alami dengan potensi menghambat COX-2. Pendekatan ini unggul dari sisi luasnya cakupan dan konteks literatur, namun tetap memiliki keterbatasan karena tidak melakukan simulasi atau validasi sendiri, sehingga hasilnya bersifat deskriptif dan harus ditindaklanjuti oleh penelitian eksperimental lebih lanjut.

Tidak kalah penting adalah integrasi dengan metode molecular dynamics (MD) seperti dilakukan oleh Nurhayati et al. (2019), yang menyimulasikan kestabilan

interaksi ligan-protein dalam jangka waktu tertentu dan dalam kondisi lingkungan menyerupai sistem biologis. Berbeda dengan docking statis yang hanya menunjukkan interaksi sesaat, MD memperlihatkan apakah interaksi tersebut stabil atau mudah lepas selama waktu tertentu. Hal ini sangat relevan untuk memperkirakan efikasi senyawa dalam tubuh manusia yang dinamis.

Terakhir, pendekatan modifikasi struktur seperti ditunjukkan oleh Listyani et al. (2025) dan Wiratama & Budimarwanti (2025) memperlihatkan bahwa struktur kimia senyawa alami dapat dimodifikasi untuk meningkatkan afinitas, stabilitas, dan selektivitas terhadap target enzim COX-2. Kombinasi antara sintesis senyawa baru, karakterisasi kimia (seperti FTIR dan NMR), dan docking menjadikan pendekatan ini sangat kuat dalam mengembangkan kandidat obat baru.

Secara keseluruhan, dapat disimpulkan bahwa efektivitas metode dalam studi-studi ini sangat dipengaruhi oleh tingkat integrasi antara *in silico*, *in vitro*, dan prediksi farmakokinetik. Docking konvensional tetap penting untuk skrining awal, tetapi tidak cukup apabila ingin menghasilkan kandidat obat yang benar-benar menjanjikan. Metode yang

paling efektif adalah yang melibatkan analisis multidimensi, mengkombinasikan prediksi ikatan molekul, simulasi dinamika, validasi eksperimental, dan evaluasi keamanan senyawa. Penelitian dengan pendekatan seperti ini lebih dekat dengan realitas aplikasi klinis dan memiliki peluang lebih besar untuk masuk ke tahap pengembangan lanjutan dalam proses penemuan obat antiinflamasi berbasis ilmiah

KESIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan hasil review diketahui bahwa senyawa flavonoid memiliki spesifitas yang tinggi terhadap enzim cyclooxygenase-2 (COX-2), dibandingkan dengan metabolit lain dan senyawa lain yang disintesis seperti derivat parasetamol, isothiocyanate, indomethacin, ibuprofen, gingerol dan shogaol, serta asam lemak memiliki spesifitas yang rendah terhadap enzim cyclooxygenase-2.

DAFTAR PUSTAKA

Ahsana, D., Andika, A., & Nashihah, S. (2021). Molecular docking study of flavonoid compounds in the guava leaves (*Psidium guajava* L.) which has potential as anti-inflammatory COX-2 inhibitors. *Lambung Farmasi: Jurnal Ilmu Kefarmasian*, 2(2), 67–73.

- Dadan, S., Rina, A., Algi, I., & Rismaya. (2019). Studi hubungan kuantitatif struktur-aktivitas, molecular docking dan evaluasi in vitro beberapa flavonoid tanaman sebagai COX-2 inhibitor. *Farmasains*, 6(1).
- Hidayah, N., Permatasari, L., Hidayati, A. R., & Muliasari, H. (2024). In silico analgesic and toxicity analysis of modified paracetamol on COX-2 receptor (PDB ID: 3LN1). *Jurnal Farmasi dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 11(3), 312–324.
- Kharwar, A., Mishra, A., Singh, V. K., & Tiwari, A. K. (2024). In silico approach to design new cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors based on MM/QM and ADMET analysis. *Chemical Physics Impact*, 8, 100509.
- Listyani, T. A., Addawiyyah, M., Raharjo, D., & Chyang, P. J. (2025). Docking and structural modification of flavonoid derivative compounds as cyclooxygenase-2 enzyme inhibitors. *Indonesian Journal of Global Health Research*, 7(1).
- Lubis, A. R., Solikah, W. Y., Estiningsih, D., & Jannah, N. (2025). Molecular docking study of active compounds in white radish (*Raphanus sativus* L.) on cyclooxygenase-2 (COX-2) receptor as an anti-inflammatory agent. *JKPK (Jurnal Kimia dan Pendidikan Kimia)*, 10(1), 70–86.
- Maisarah, M. P., Rahmawati, R., & Andika, A. (2024). Molecular docking analysis and ADMET prediction of Caesalpinia sappan compounds as anti-inflammatory through cyclooxygenase-2 inhibition. *Jurnal Insan Farmasi Indonesia*, 7(2), 117–128.
- Md Idris, M. H., Mohd Amin, S. N., Mohd Amin, S. N., Nyokat, N., Khong, H. Y., Selvaraj, M., Zakaria, Z. A., Shaameri, Z., Hamzah, A. S., Teh, L. K., & Salleh, M. Z. (2022). Flavonoids as dual inhibitors of cyclooxygenase-2 (COX-2) and 5-lipoxygenase (5-LOX): Molecular docking and in vitro studies. *Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences*, 11(117).
- Mora, E., Zamri, A., Teruna, H. Y., Frimayanti, N., Ikhtiarudin, I., & Melsonia, S. (2023). Sintesis dan studi molecular docking senyawa pirazolo-piridin tersubstitusi metoksi turunan kurkumin monokarbonil sebagai inhibitor enzim siklooksigenase-2.

- Jurnal Penelitian Farmasi Indonesia*, 12(1), 42–52.
- Muflihunna, A., & Sukmawati, S. (2023). In silico study of Java wood (*Lannea coromandelica*) as anti-inflammatory in TNF- α and COX-2 mediators. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology (IJPST) - Supplement*, 1(1), 42–50.
- Na'imah, J. (2019). In silico study of COX-2 on indomethacin and diclofenac as nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *Farmasains: Jurnal Farmasi dan Ilmu Kesehatan*, 4(1), 31–36.
- Nurhayati, N., Awik, P. D., Rihandoko, A., Santoso, M., & Setiawan, E. (2019). Visualisasi interaksi ligan ibuprofen terhadap protein cyclooxygenase secara komputasi. *Proceeding Biology Education Conference*, 16(1), 176–179.
- Ravelliani, A., Nisrina, H., Sari, L. K., Marisah, M., Agustin, A. E., Maharani, D., Utami, M. R., & Nurfadhila, L. (2022). Molecular docking study of potential anti-inflammatory compounds. *Eduhealth: Jurnal Penelitian Ilmu Pendidikan dan Kesehatan*, 13(2), 1070–1076.
- Rosa, S. S., Mirza, D. M., & Sulistyowati, E. (2023). Analisa molecular docking rimpang *Zingiber officinale* var. *amarum* untuk menghambat inflamasi jalur COX-2 dan 5-LOX pada osteoarthritis. *Jurnal Kedokteran Komunitas*, 11(2).
- Sanjaya, V. L., & Mulki, M. A. (2024). Studi in silico prediksi potensi senyawa bahan alam sebagai anti-inflamasi dalam menghambat COX-2. *Jurnal Sehat Mandiri*, 19(2), 228–234.
- Selvaraj, J., Vishnupriya, V., Sardar, H., Balakrishna, J. P., Rex, J., Mohan, S. K., Vijayalakshmi, P., & Ponnulakshmi, R. (2020). Molecular docking analysis of COX-2 for potential inhibitors. *Bioinformation*, 16(10).
- Sundari, S., Mas'ud, A., & Sari, D. R. T. (2022). Molecular docking discovered potential of cyclooxygenase-2 inhibitor activity of oily compounds of walnuts. *Tropical Journal of Natural Product Research*, 6(12), 1947–1952.
- Suriyeni, D., Mukarromah, Z., Ridho, M. R., & Ridho, M. A. (2024). Eksplorasi molecular docking senyawa flavonoid *Orthosiphon stamineus* B. reseptor

enzim siklooksigenase (COX) sebagai antiinflamasi. *Blantika:*

Multidisciplinary Journal, 2(8).

Wiratama, M., & Budimarwanti, C. (2025).

Synthesis and molecular docking study of dibenzal monocarbonyl (curcumin analog) and its potential as anti-inflammatory. *Jurnal Kimia Sains dan Aplikasi*, 28(2), 68–72.

Yuniati, N. I., Islamiyati, D., Khasanah, N.

A. H., & Husen, F. (2023).

Perbandingan senyawa kuersetin dan kaempferol pada reseptor COX-2 sebagai agen antikanker kolorektal secara in-silico. *Jurnal Bina Cipta Husada*, 19(1).