

**STUDI *IN SILICO* DAUN KUBIS (*Brassica oleracea* var. *capitata*) SEBAGAI ANTI
INFLAMASI *MAMAE POSTPARTUM***

Ulvatus Syarivah^{1*}, Akhmad Fathir², Taufikurrahman³
Universitas Islam Madura¹²³
Ulvasyarifah70@gmail.com¹

Abstrak: Pembengkakan *mamae postpartum* merupakan salah satu masalah umum yang dialami oleh ibu menyusui dan sering dikaitkan dengan proses inflamasi akibat obstruksi saluran ASI atau infeksi. Penanganan farmakologis yang umum digunakan seperti ibuprofen dapat menimbulkan efek samping jika digunakan dalam jangka panjang. Oleh karena itu, diperlukan alternatif terapi berbasis bahan alam yang aman dan efektif. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi potensi metabolit sekunder ekstrak daun kubis (*Brassica oleracea* var. *capitata*) sebagai agen antiinflamasi melalui pendekatan *in silico* terhadap target enzim *cyclooxygenase-2* (COX-2). Metode yang digunakan meliputi penentuan senyawa aktif berdasarkan literatur, pemodelan struktur molekul, analisis farmakokinetik, serta uji *molecular docking* menggunakan perangkat lunak AutoDockTools dan visualisasi menggunakan Discovery Studio. Parameter utama yang dianalisis meliputi nilai *binding affinity*, interaksi residu asam amino, dan validitas metode melalui nilai RMSD. Hasil penelitian menunjukkan bahwa senyawa kuercetin dan kaempferol memiliki nilai *binding affinity* sebesar -8,4 kcal/mol dan -8,2 kcal/mol, mendekati ligan reseptor dan lebih tinggi dibandingkan ibuprofen (-7,0 kcal/mol). Kedua senyawa ini juga menunjukkan interaksi yang stabil dengan residu aktif COX-2 seperti Tyr355, Ser530, dan Trp387. Nilai RMSD sebesar 0,631 Å menunjukkan bahwa metode *docking* yang digunakan valid dan akurat. Sementara itu, senyawa lain seperti indole-3-carbinol dan sulforaphane juga menunjukkan aktivitas pengikatan meskipun dengan afinitas yang lebih rendah.

Kata Kunci: Anti-inflamasi, COX-2, Daun kubis, *In silico*, *Mamae postpartum*

PENDAHULUAN

Peradangan merupakan respons biologis kompleks yang terjadi akibat adanya stimulus berbahaya seperti infeksi, cedera jaringan, atau iritasi kimia. Proses ini melibatkan berbagai mediator kimia yang bekerja untuk mempertahankan homeostasis tubuh. Salah satu enzim penting yang terlibat dalam proses inflamasi adalah *cyclooxygenase-2* (COX-2), yang bertanggung jawab atas konversi asam arakidonat menjadi prostaglandin, mediator utama peradangan (Kumar *et al.*, 2012).

Salah satu kondisi inflamasi yang sering terjadi pada ibu menyusui adalah pembengkakan payudara atau *mamae postpartum*. Kondisi ini dapat disebabkan oleh berbagai faktor seperti sumbatan saluran ASI, infeksi bakteri seperti

Staphylococcus aureus, serta trauma pada jaringan payudara akibat teknik menyusui yang tidak tepat. Peradangan ini menyebabkan rasa nyeri, kemerahan, panas, serta pembengkakan yang mengganggu proses menyusui dan berisiko menurunkan produksi ASI. Berdasarkan data WHO dan berbagai penelitian nasional, pembengkakan *mamae postpartum* masih menjadi salah satu kendala utama dalam keberhasilan pemberian ASI eksklusif (World Health Organization, 2021).

Penatalaksanaan konvensional untuk inflamasi pada payudara *postpartum* biasanya melibatkan pemberian obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS) seperti ibuprofen atau parasetamol. Walau efektif, penggunaan jangka panjang dari obat-obatan sintesis ini tidak lepas dari risiko efek samping seperti gangguan lambung,

hepatotoksisitas, dan nefrotoksisitas (Rang *et al.*, 2012). Oleh karena itu, eksplorasi bahan alam sebagai alternatif terapeutik yang aman dan efektif menjadi prioritas riset yang penting.

Tanaman kubis (*Brassica oleracea* var. *capitata*) merupakan salah satu tanaman sayuran yang telah lama digunakan dalam pengobatan tradisional, terutama untuk meredakan nyeri dan pembengkakan. Daun kubis mengandung berbagai senyawa bioaktif, seperti flavonoid (*kuercetin* dan *kaempferol*, *glukosinolat* (*prekursor sulforaphane*), serta *indole-3-carbinol*) yang telah diketahui memiliki aktivitas antioksidan, antikanker, dan antiinflamasi. Penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa kompres daun kubis dapat membantu mengurangi pembengkakan pada payudara *postpartum*, meskipun bukti ilmiah berbasis molekuler masih terbatas (Podsędek, 2007).

Dalam konteks farmasi modern, pendekatan bioinformatika seperti studi *in silico* menawarkan metode yang efisien untuk mengevaluasi potensi senyawa bioaktif dari bahan alam. *Molecular docking* atau penambatan molekul yang memungkinkan analisis interaksi antara ligan (senyawa aktif) dengan target biologis tertentu, seperti enzim COX-2 (Ferreira *et al.*, 2015). Pendekatan ini dapat menghemat waktu dan biaya, serta memberikan prediksi awal yang kuat terhadap aktivitas farmakologis suatu senyawa sebelum dilanjutkan ke uji *in vitro* atau *in vivo*.

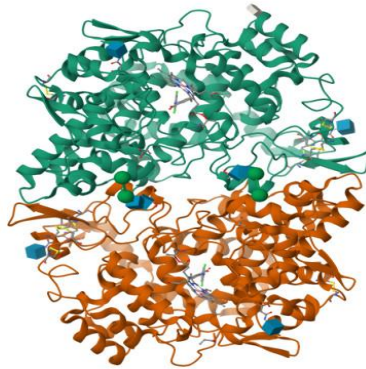
Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi secara *in silico* potensi metabolit sekunder ekstrak daun kubis dalam menghambat aktivitas enzim COX-2 sebagai target utama inflamasi. Dengan mengintegrasikan data literatur, pemodelan molekuler, dan analisis komputasi, diharapkan hasil penelitian ini dapat memberikan kontribusi ilmiah dalam pengembangan fitofarmaka berbasis daun kubis sebagai agen antiinflamasi alami untuk mengatasi pembengkakan *mamae postpartum*.

METODE PENELITIAN

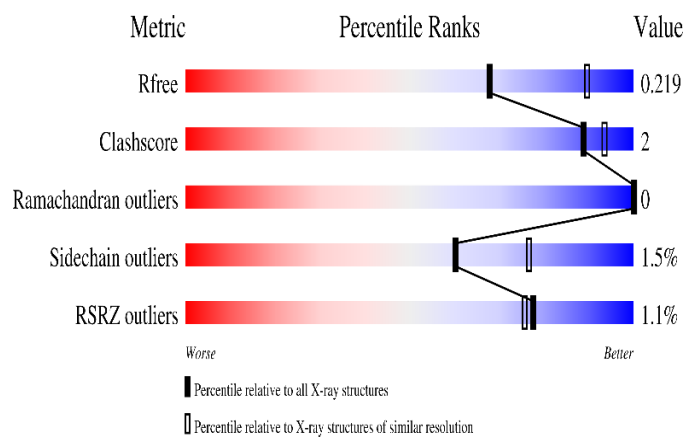
Penelitian ini dilakukan secara *in silico* dengan beberapa tahapan utama. Senyawa uji aktif dari daun kubis (*kuersetin*, *kaempferol*, *sulforafana*, *indol-3-karbinol*) ditentukan berdasarkan literatur ilmiah (Herr & Büchler, 2010). Struktur makromolekul enzim target, COX-2, diperoleh dari Protein Data Bank (PDB ID: 5IKQ) dapat dilihat pada Gambar 1. Proses preparasi reseptor meliputi pemisahan ligan asli, pembersihan molekul air, dan penambahan atom hidrogen menggunakan AutoDockTools. Validasi metode *docking* dilakukan dengan melihat nilai RMSD (*Root Mean Square Deviation*) dan diterima jika $\leq 2 \text{ \AA}$ (Meng *et al.*, 2011).

Struktur ligan disiapkan menggunakan ChemDraw dan Chem3D, lalu diuji *docking* terhadap COX-2 menggunakan perangkat lunak AutoDockTools 1.5.6. Interaksi ligan dan reseptor dianalisis dari nilai *binding affinity* serta jenis ikatan (hidrogen, hidrofobik) dan divisualisasikan menggunakan BIOVIA Discovery Studio. Visualisasi 2D dan 3D digunakan untuk menilai interaksi residu aktif penting seperti Tyr355, Ser530, dan Trp387 (Kurumbail *et al.*, 1996). Gambar 2 menunjukkan nilai afinitas ikatan serta parameter RMSD menjadi indikator utama keberhasilan simulasi validasi stereokimia struktur protein dilakukan menggunakan multi-persentil untuk memastikan bahwa mayoritas sudut torsi residu berada dalam wilayah yang diharapkan secara stereostruktural, menunjukkan struktur valid dan siap untuk simulasi *docking*.

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah laptop LENOVO AMD RYZEN 5 dengan Windows 11 Home Single Language Versi 22H2 64-bit yang dilengkapi dengan perangkat lunak, yakni sistem Operasi Windows 11, ChemDraw Ultra 12.0, Chem3D Pro 12.0, AutoDockTools 1.5.6, BIOVIA Discovery Studio 2021, Protein Data Bank dan PubChem.



Gambar 1. Protein Reseptor (5IKQ)



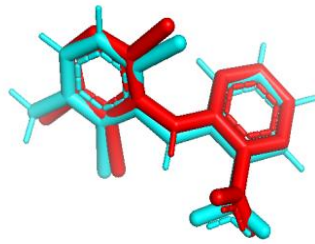
Gambar 2. Validitas Stereokimia

HASIL DAN PEMBAHASAN

Validasi Metode *Docking*

Validasi *docking* dilakukan dengan menghitung nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD) yang menunjukkan tingkat kesesuaian antara *pose* hasil *docking* dan struktur kristal referensi. Sebagaimana ditunjukkan pada Gambar 3 hasil nilai RMSD sebesar 0,631 Å, Validasi *docking* dilakukan dengan menghitung nilai RMSD yang menunjukkan tingkat kesesuaian antara *pose* hasil *docking* dan struktur kristal referensi. Nilai RMSD sebesar 0,631

Å diperoleh, berada jauh di bawah ambang batas 2,0 Å, yang menandakan bahwa metode *docking* memiliki akurasi tinggi dan reproduktif terhadap posisi ligan di situs aktif COX-2. Sebagai yang disampaikan (Liu *et al.*, 2017) nilai $RMSD \leq 2,0$ Å dianggap baik dan mencerminkan interaksi ligan dengan reseptor berada dalam posisi yang stabil dan representatif secara structural. Hal ini mengindikasikan bahwa kompleks ligan-reseptor yang dihasilkan valid secara structural dan dapat digunakan untuk analisis lebih lanjut.



Gambar 3. Hasil Nilai RMSD
RMSD: 0.631 (18 to 18 atoms)

Hasil nilai *binding affinity*

Hasil *molecular docking* menunjukkan nilai *binding affinity* dari masing-masing senyawa terhadap enzim COX-2. *Binding affinity* dinyatakan dalam

satuan kcal/mol. Hal ini menunjukkan semakin negatif nilainya, semakin kuat dan stabil ikatan yang terbentuk antara ligan dan reseptor (Forli *et al.* 2016). Nilai *binding affinity* berdasarkan hasil penelitian ini sebagai berikut:

Tabel 1. Hasil Nilai *Binding Affinity*

Senyawa	Binding Affinity (kcal/mol)
Ligan (jms)	-9.00
Kuercetin	-8.4
Kaemferol	-8.2
Ibuprofen	-7.0
Indol-3-karbinol	-6.2
Sulforafana	-4.9

Pada Tabel 1 menunjukkan Hasil *molecular docking* bahwa (JMS) asam meklofenamat memiliki nilai *binding affinity* sebesar -9.0 kcal/mol, yang merupakan nilai paling tinggi (paling negatif) di antara semua senyawa yang diuji, termasuk ibuprofen, kuercetin, kaempferol, indol-3-karbinol, dan sulforafana. Nilai ini menunjukkan bahwa JMS memiliki afinitas yang sangat kuat terhadap situs aktif enzim COX-2, sehingga diperkirakan mampu membentuk kompleks enzim-ligan yang sangat stabil.

Kuercetin menunjukkan nilai *binding affinity* sebesar -8.4 kcal/mol,

Kaemferol juga memiliki *binding affinity* yang kuat (-8.2 kcal/mol). *Kaemferol* mampu menekan ekspresi COX-

mendekati ligan reseptor asli (JMS) (-9.0 kcal/mol) dan lebih berpotensi dibandingkan ibuprofen sebagai kontrol (-7.0 kcal/mol). Nilai afinitas ikatan kuercetin hampir setara dengan ligan reseptor asli yaitu asam meklofenamat, sehingga menunjukkan bahwa kuercetin memiliki kemampuan pengikatan yang baik pada sisi aktif COX-2. Kemampuan pengikatan kuercetin terhadap sisi aktif COX-2 juga dilaporkan oleh (Li *et al.*, 2016) bahwa kuercetin memiliki aktivitas antiinflamasi melalui penghambatan ekspresi COX-2 dan produksi prostaglandin.

2. *Kaemferol* merupakan senyawa flavonoid yang secara luas telah diteliti memiliki efek antiinflamasi melalui mekanisme

penghambatan enzim COX-2. Penelitian oleh (Wang *et al.* 2023) menunjukkan bahwa kaemferol memiliki afinitas pengikatan sebesar $-9,1$ kcal/mol terhadap COX-2 dan berinteraksi dengan residu aktif seperti ARG376 dan TYR237.

Indole-3-carbinol dan *sulforafana* menunjukkan nilai *binding affinity* lebih tinggi (lebih positif), mengindikasikan interaksi yang kurang stabil dibandingkan kuercetin dan kaemferol. Nilai *binding affinity* yang lebih negatif (tinggi) menunjukkan kekuatan ikatan yang lebih tinggi dan stabil antara senyawa dengan protein target.

Hasil Interaksi Asam Amino

Hasil *binding affinity* yang telah diketahui maka dilakukan interaksi asam

amino. Interaksi antara ligan dan reseptor ditinjau dari ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik, serta jarak antar atom yang berikatan. Residu aktif enzim COX-2 yang berperan penting dalam pengikatan ligan adalah: Arg120, Tyr355, Leu531, Glu524, Ser530, Trp387, Tyr385.

Berdasarkan hasil dari Tabel 2 menunjukkan bahwa hasil *molecular docking* yang diperoleh menunjukkan adanya variasi pola interaksi antara (JMS) asam meklofenamat sebagai kontrol positif dengan senyawa uji lainnya seperti *kuercetin*, *kaempferol*, *ibuprofen*, *indole-3-carbinol*, dan *sulforafana* terhadap target enzim COX-2. Fokus analisis berada pada interaksi terhadap residu-residu penting sisi aktif enzim COX-2: Arg120, Tyr355, Leu531, Glu524, Ser530, Trp387, Tyr385.

Tabel 2. Interaksi Asam Amino

Senyawa	Interaksi Asam Amino			
	Ikatan Hidrogen	Jarak	Interaksi Hidrofobik	Interaksi Elektrostatik
Ligand (jms)	Tyr385 Ser530	2.34 2.58	Tyr348, Phe518, Ser535, Tyr355, Arg120, Met522, Gly526, Gly526, Leu384, Phe381, Trp387	-
Kuercetin	Ser353 Gln192	2.65 2.28	Tyr355, His90, Arg513, Ala516, Ile517, Phe518, Ala527, Trp387, Leu384, Gly526, Phe381, Ser530, Tyr348, Val523, Leu352, Val349	-
Kaemferol	Ser353	2.67	Phe518, Ala516, Ile517, Gln192, Arg513, His90, Tyr355, Ala527, Gly526, Trp387, Phe381, Tyr385, Tyr348, Ser530, Val523, Leu352, Val349	-
Ibuprofen	Tyr385 Gly526	2.51 2.87	Arg120, Leu531, Val116, Leu359, Tyr355, Ser533, Tyr348, Ser530, Phe381, Leu384, Trp387, Leu352, Val349, Met522, Ala527, Phe518, Val523	-
Indol-3-karbinol	Met522	2.19	Trp387, Gly526, Leu384, Ser530, Ser353, Phe518, Trp387, Val523, Leu352, Val349, Ala527	-
Sulforafana	Ser530 Tyr385 Met522	2.64 2.21 3.50	Leu384, Leu352, Phe381, Ala527, Val349, Val523, Gly526, Phe518	Tyr348, Trp387

Asam meklofenamat (JMS) sebagai obat antiinflamasi yang diketahui bekerja langsung pada COX-2, menunjukkan interaksi yang lengkap terhadap tiga residu utama, yaitu Tyr385, Ser530, dan Trp387, serta residu Tyr355 melalui interaksi hidrofobik. Keempat residu ini merupakan bagian dari sisi aktif COX-2 yang sangat berperan dalam konversi asam arakidonat menjadi prostaglandin. Interaksi hidrogen dengan Tyr385 (2,34 Å) dan Ser530 (2,58 Å) menunjukkan kekuatan dan spesifisitas ikatan yang tinggi.

Kuercetin membentuk ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik dengan residu aktif COX-2 seperti Tyr355, Ser530, dan Trp387, mendukung potensinya sebagai inhibitor alami COX-2. Kaempferol, yang secara struktural mirip dengan kuercetin, menunjukkan pola interaksi yang lebih menyerupai JMS. Kaempferol berinteraksi langsung dengan Ser530, Tyr385, Trp387, dan Tyr355, baik secara hidrogen maupun hidrofobik. Kemiripan interaksi ini mengindikasikan bahwa kaempferol dan kuercetin memiliki potensi untuk menggantikan peran JMS sebagai inhibitor COX-2, terlebih lagi dengan nilai *binding affinity* yang tinggi (-8,2 kcal/mol). Ikatan hidrogen pada Ser353 dan keterlibatan residu Tyr385 dan Ser530 memperkuat potensi kaempferol dan kuercetin sebagai kandidat antiinflamasi.

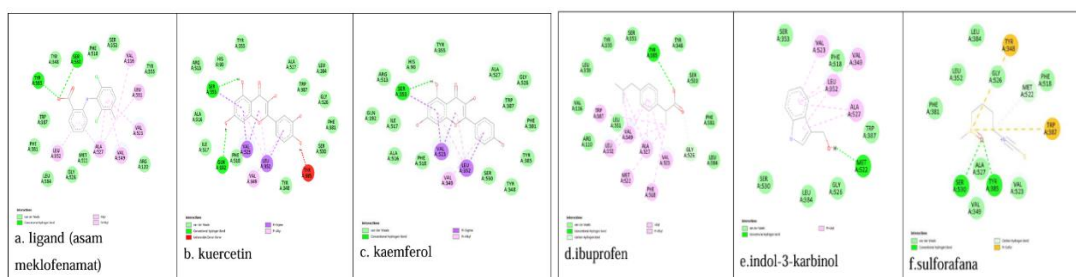
Hasil *molecular docking* menunjukkan bahwa senyawa kaempferol

dan kuercetin berinteraksi langsung dengan beberapa residu ini, yang mengindikasikan bahwa senyawa tersebut dapat berperan sebagai inhibitor kompetitif terhadap enzim COX-2 (Kurumbail *et al.*, 1996). Menurut (Furman *et al.*, 2004), inhibitor COX-2 yang efektif harus dapat berikatan dengan Ser530 dan Tyr385 untuk menghambat jalur konversi asam arakidonat menjadi prostaglandin. Kuercetin dan kaempferol berhasil menunjukkan interaksi pada residu-residu tersebut.

Hasil Visualisasi 2D

Visualisasi dua dimensi (2D) kompleks antara ligan dan enzim COX-2 dilakukan guna mendukung data numerik hasil *molecular docking*. Visualisasi ini bertujuan untuk menunjukkan orientasi ligan di dalam kantong pengikatan enzim, jenis serta lokasi interaksi yang terbentuk, dan residu-residu asam amino yang terlibat secara langsung dalam proses pengikatan.

Gambar 4 menyajikan representasi visual 2D dari interaksi antara masing-masing senyawa dan enzim COX-2 berdasarkan *pose* terbaik (mode a) hasil *docking*. Ikatan hidrogen ditunjukkan dengan garis putus-putus, sedangkan interaksi hidrofobik ditandai dengan simbol lengkung. Jarak antar atom yang berinteraksi juga ditampilkan untuk menunjukkan kedekatan molekuler antar ligan dan residu enzim.



Gambar 4. Visualisasi 2D

Berdasarkan hasil pada Gambar 4 visualisasi 2D menunjukkan bahwa Senyawa asam meklofenamat atau JMS (ligan asli) merupakan senyawa yang digunakan sebagai kontrol positif molekuler karena merupakan ligan aktif (native ligan) yang secara alami berikatan dengan enzim COX-2 pada struktur kristal PDB ID: 5IKQ. Senyawa ini merupakan golongan obat non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) dari turunan asam fenamat, yang dikenal bekerja secara selektif terhadap COX-2.

Hasil *docking* menunjukkan nilai *binding affinity* sebesar -9.0 kcal/mol, nilai terendah dalam seluruh uji yang dilakukan, menandakan ikatan yang sangat kuat dan kompleks ligan-enzim yang stabil. Asam meklofenamat berinteraksi langsung dengan residu-residu penting seperti Tyr385, Ser530, dan Arg120, yang merupakan bagian dari situs aktif enzim COX-2. Ikatan hidrogen yang terbentuk dengan Tyr385 (2.34 Å) dan Ser530 (2.58 Å) memperkuat afinitas ikatan ini. Berdasarkan literatur residu Tyr385 berperan sebagai bagian dari domain katalitik oksidatif, sedangkan Ser530 merupakan target utama inhibisi enzim oleh NSAID. Dengan demikian, interaksi kuat yang terbentuk oleh JMS dapat divalidasi sebagai bukti kemampuannya dalam menghambat aktivitas enzim COX-2 secara langsung.

Kuercetin menunjukkan afinitas yang tinggi terhadap COX-2 dengan nilai *binding affinity* sebesar -8.4 kcal/mol. Nilai ini sangat mendekati ligan reseptor asli (JMS) dan lebih baik dibandingkan ibuprofen, yang memiliki nilai -7.0 kcal/mol. Hal ini mengindikasikan bahwa *kuercetin* memiliki kemampuan pengikatan yang sangat baik terhadap situs aktif COX-2. Berdasarkan analisis interaksi, *kuercetin* membentuk ikatan hidrogen dengan residu Ser353 (2.65 Å) dan Gln192 (2.28 Å), serta menjalin interaksi hidrofobik dengan residu Tyr355, His90, Ser530, dan Trp387 yang merupakan bagian dari sisi aktif enzim COX-2. Interaksi ini mendukung stabilitas

kompleks dan menunjukkan bahwa *kuercetin* dapat berperan sebagai inhibitor alami COX-2. Penelitian terdahulu oleh (Kartasasmita *et al*, 2009) dan (Khoswanto *et al*, 2022) telah menunjukkan hasil serupa, *kuercetin* berikatan kuat dengan residu aktif COX-2, serta memiliki *rerank score* yang lebih baik dibandingkan diclofenac (Pharmaceutical, 2023).

Kaemferol, senyawa flavonoid lain yang juga terkandung dalam ekstrak daun kubis, menunjukkan nilai *binding affinity* sebesar -8.2 kcal/mol. Nilai ini hampir setara dengan *kuercetin* dan jauh lebih baik dibandingkan ibuprofen. *Kaemferol* membentuk ikatan hidrogen dengan residu Ser353 (2.67 Å), dan berinteraksi secara hidrofobik dengan beberapa residu aktif penting seperti Tyr355, Ser530, Trp387, dan Tyr385. Penelitian oleh (Zhu *et al*, 2023) secara *in vitro* menunjukkan bahwa *kaemferol* dapat menurunkan ekspresi enzim COX-2 dan PGE₂, yang memperkuat temuan dari analisis *in silico* bahwa senyawa ini berpotensi sebagai antiinflamasi alami.

Ibuprofen, yang digunakan sebagai kontrol karena merupakan obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID), memiliki nilai *binding affinity* sebesar -7.0 kcal/mol. Ibuprofen membentuk ikatan hidrogen dengan residu Tyr385 (2.51 Å) dan Gly526 (2.87 Å), serta berinteraksi dengan residu aktif seperti Tyr355, Ser530, dan Trp387. Meskipun memiliki interaksi yang mirip dengan *kuercetin*, afinitas ikatannya lebih lemah, menandakan bahwa senyawa alami seperti *kuercetin* dan *kaemferol* berpotensi menjadi alternatif atau komplementer terhadap ibuprofen.

Indole-3-carbinol menunjukkan nilai *binding affinity* sebesar -6.2 kcal/mol, lebih rendah dibandingkan ketiga senyawa sebelumnya. *Indole-3-carbinol* membentuk ikatan hidrogen dengan residu Met522 (2.19 Å) dan berinteraksi secara hidrofobik dengan Ser530, Trp387, dan Val523. Penelitian oleh (Boryczka *et al*, 2014) menjelaskan bahwa senyawa indol-3-karbinol dapat dimodifikasi secara

struktural untuk meningkatkan afinitas dan selektivitas terhadap COX-2. Meski demikian, I3C tetap menunjukkan interaksi yang signifikan dengan situs aktif COX-2.

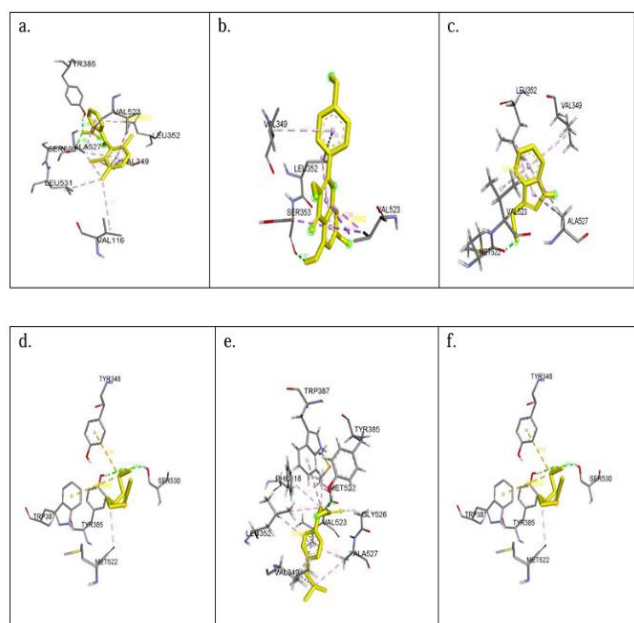
Sulforafana memiliki nilai *binding affinity* paling rendah yaitu -4.9 kcal/mol. Meskipun senyawa ini membentuk tiga ikatan hidrogen dengan Ser530 (2.64 Å), Tyr385 (2.21 Å), dan Met522 (3.50 Å), serta berinteraksi melalui gaya hidrofobik dan elektrostatis dengan residu Tyr348 dan Trp387. Studi oleh (Yilmaz *et al.*, 2025) menunjukkan bahwa sulforafana mampu menghambat COX-2 hingga 94,6% secara *in vitro*, menunjukkan bahwa meskipun afinitas ikatan tidak sebesar senyawa lain, sulforafana tetap berpotensi sebagai agen antiinflamasi dengan mekanisme kompleks.

Berdasarkan keseluruhan data, terlihat bahwa kuercetin dan kaemferol memiliki prediksi paling menonjol sebagai inhibitor COX-2 dan mendekati ligan asli baik dari segi nilai afinitas ikatan maupun

jenis dan jumlah interaksi dengan residu aktif. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa metabolit sekunder dari daun kubis dapat dijadikan kandidat potensial dalam pengembangan agen antiinflamasi alami yang bekerja melalui jalur penghambatan COX-2.

Hasil Visualisasi 3D

Dalam studi *in silico*, visualisasi struktur tiga dimensi (3D) dari senyawa ligan merupakan tahap krusial dalam memahami interaksi antara senyawa uji dan target protein. Struktur 3D memberikan gambaran spasial mengenai bentuk dan orientasi molekul, termasuk posisi gugus fungsional penting yang terlibat dalam interaksi molekul-target, seperti pembentukan ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik. Dengan demikian, struktur 3D ligan sangat berperan dalam menentukan kekuatan dan spesifisitas ikatan antara ligan dan reseptor.



Gambar 5. Visualisasi 3D (a:Ligan (asam meklofenamat) b: *Kaemferol*, c: *sulforafana*, d: *indo-3-karbinol*. e: *ibuprofen*, f: *kuercetin*)

Berdasarkan hasil penelitian pada Gambar 5 bahwa *Kuercetin* menunjukkan

interaksi kuat dengan residu aktif COX-2, seperti GLN192, SER353, TYR385, dan

VAL523, melalui ikatan hidrogen (jarak 2,28–2,65 Å) dan interaksi hidrofobik. Struktur aromatik dan banyaknya gugus –OH memungkinkan pengikatan yang kompleks dan stabil, lebih unggul dibandingkan ibuprofen yang cenderung hanya membentuk ikatan hidrofobik terbatas.

Kaempferol juga berinteraksi kuat dengan COX-2 melalui ikatan hidrogen dan π - π stacking, didukung oleh struktur flavonoid planar yang sesuai dengan kantong aktif enzim. Senyawa ini dilaporkan mampu menghambat ekspresi COX-2 dan mediator inflamasi lainnya seperti *IL-6* dan *TNF- α* .

Indole-3 carbinol memiliki struktur kecil dan planar, memungkinkan penetrasi sel yang baik, tetapi interaksinya dengan COX-2 lebih lemah karena minimnya gugus polar. Sementara itu, *sulforafana* dengan rantai alifatik fleksibel dan gugus isothiocyanate bekerja secara tidak langsung melalui aktivasi jalur antioksidan *Nrf2* dan inhibisi *NF- κ B*.

Sebagai pembanding, ibuprofen merupakan obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) yang memiliki struktur kecil dan kaku, terdiri atas satu cincin aromatik dan satu gugus karboksilat (-COOH). Dalam konfigurasi tiga dimensi, struktur ibuprofen sangat sesuai dengan ukuran kantong aktif enzim COX-1 dan COX-2, serta memiliki gugus polar yang memungkinkan pembentukan ikatan hidrogen dengan residu aktif. Ibuprofen bekerja sebagai inhibitor kompetitif yang secara langsung menghambat aktivitas enzim pembentuk prostaglandin, sehingga efektif dalam menurunkan inflamasi secara cepat. Namun demikian, ukuran molekul yang kecil dan sifat pengikatan yang tidak selektif terhadap COX-2 menyebabkan ibuprofen juga menghambat COX-1, yang bersifat protektif terhadap mukosa gastrointestinal. Hal ini yang menjadi dasar efek samping gastrointestinal dari penggunaan ibuprofen jangka panjang.

Pada ligan asli (JMS) terlihat interaksi kuat dengan residu seperti

TYR385, VAL523, dan ALA527, serta ikatan hidrogen dengan SER530. Senyawa ini menunjukkan interaksi hidrofobik yang baik dengan (VAL116, LEU531, dan LEU352), memperkuat afinitas ligan terhadap reseptor. Orientasi planar cincin aromatik mendukung stabilitas ikatan melalui π - π stacking. Hal ini menunjukkan afinitas tinggi dan posisi stabil di situs aktif.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil simulasi *molecular docking* terhadap enzim *Cyclooxygenase-2* (COX-2) sebagai target utama dalam jalur molekuler inflamasi, dapat disimpulkan bahwa senyawa bioaktif dalam daun kubis memiliki kemampuan dalam menghambat aktivitas molekuler inflamasi yang relevan dengan kondisi pembengkakan *mamae postpartum*.

Senyawa *kuercetin* dan *kaempferol*, sebagai dua metabolit utama dari daun kubis, menunjukkan nilai *binding affinity* yang tinggi terhadap COX-2 (-8,4 dan -8,2 kcal/mol secara berurutan) serta membentuk interaksi stabil dengan residu-residu kunci enzim seperti Tyr385, Ser530, dan Trp387. Interaksi ini sebanding bahkan lebih kuat dibandingkan ibuprofen, obat antiinflamasi klinis yang hanya menunjukkan afinitas -7,0 kcal/mol dibandingkan dengan asam meklofenamat (JMS) sebagai ligan aktif kristal COX-2 (-9,0 kcal/mol), senyawa daun kubis tersebut menunjukkan performa molekuler yang kompetitif.

Sementara itu, senyawa lain seperti indol-3-karbinol dan sulforafana menunjukkan afinitas dan interaksi molekuler yang lebih lemah terhadap COX-2, menandakan peran antiinflamasi yang lebih kecil melalui jalur tersebut.

UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada mahasiswa Program Studi D3 Farmasi Fakultas Kesehatan, Universitas Islam Madura yang ikut serta membantu penelitian ini. Penulis berharap penelitian ini dapat memberikan kontribusi terhadap

ilmu pengetahuan, khususnya dalam bidang farmasi.

DAFTAR PUSTAKA

- Amin, M., Putra, K. S., Amin, I. F., Earlia, N., Maulina, D., Lukiati, B., & Lestari, U. (2018). Kuercetin: The Bioactive Compound from *Allium cepa* L. As Anti-inflammation Based on *In Silico* Screening. *Biology, Medicine, & Natural Product Chemistry*, 7(1), 27–31. <https://doi.org/10.14421/biomedich.2018.71.27-31>
- Apriyani, T., Rahma, M., Aryanti, & Lestari, I. (2021). Kompres Daun Kubis (*Brassica oleracea* var. *capitata*) Terhadap Penurunan Intensitas Nyeri Dan Pembengkakan Payudara Ibu Postpartum. *Cendekia Medika*, 6(2), 94–102. <https://doi.org/10.52235/cendekiam edika.v6i2.95>
- Barnes, N. L. P., & Bundred, N. J. (2005). COX-2 Inhibitors in Breast Cancer. *Breast Cancer Online*, 8(10). <https://doi.org/10.1017/S1470903105004037>
- Dewi, T. M. A. M. R. S. (2016). *Tinjauan Kubis*. Laboratorium Penelitian dan Pengembangan Farmaka Tropis Fakultas Farmasi Universitas Muallawarman, Samarinda.
- Georgiou, N., Kakava, M. G., Routsis, E. A., Petsas, E., Stavridis, N., Freris, C., ... & Mavromoustakos, T. (2023). Kuercetin: A potential Polydynamic Drug. *Molecules*, 28(24), 1-28. <https://doi.org/10.3390/molecules28248141>
- Gultom, D. K., Saraswati, I., & Sasikirana, W. (2021). Determination of Total Phenolic Content And Antioxidant Activity of Ethyl Acetate Fraction Extract Ethanolic Red Cabbage (*Brassica oleracea* var. *capitata* L.). *Generics: Journal of Research in Pharmacy*, 1(2), 79–87.
- Gunarti, N. S., Ruswanto, R., Angelica, E. O., & Hidayah, H. (2024). Bioinformatics Studies of Flavonoid Derivatives Compound from Saga Rambat Leaves as an Antipyretic Candidate. *Jurnal Kimia Sains dan Aplikasi*, 26(12), 466–476. <https://doi.org/10.14710/jksa.26.12.466-476>
- Ilmiah, J., & Imelda, K. (2022). Studi Kasus: Asuhan Kebidanan Dalam Masa Nifas Dengan Mastitis. *Jurnal Ilmiah Kebidanan*, 8(2), 48–52.
- Journal of Pharmaceutical. (2023). *Molecular Docking* of Compound with Potential as Anti-Breast Cancer: Literature Review. *Journal of Pharmaceutical*, 6(2), 416–427.
- Mardianingrum, R., Bachtiar, K. R., Susanti, S., Nuraisah, A. N., & Ruswanto, R. (2021). Studi *In Silico* Senyawa 1,4-naphthalenedione-2-ethyl Hydroxy Sebagai Antiinflamasi Dan Antikanker Payudara. *Alchemy: Jurnal Penelitian Kimia*, 17(1), 83–95. <https://doi.org/10.20961/alchem y.17.1.43979.83-95>
- Ngurah, G., Candra, H., Adnyana, I. M., & Wijaya, P. (2021). *Molecular Docking* Kaempferol Sebagai Antiinflamasi Pada Aterosklerosis Secara *In Silico*. *Jurnal Ilmiah Medicamento*, 7(1), 13–18.
- Ningrum, N. W., Rohani, S., & Haryono, I. A. (2023). Efektivitas Daun Kubis Untuk Mengurangi Pembengkakan Payudara Masa Nifas Di Wilayah Puskesmas Mataraman. *Health Care: Jurnal Kesehatan*, 12(1), 194–199. <https://doi.org/10.36763/healthcare.v12i1.365>

- Podsedek, A. (2007). Natural Antioxidants and Antioxidant Capacity of Brassica Vegetables: A review. *LWT - Food Science and Technology*, 40(1), 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2005.07.023>
- Rokayya, S., Li, C. J., Zhao, Y., Li, Y., & Sun, C. H. (2013). Cabbage (*Brassica oleracea L. var. capitata*) Phytochemicals with Antioxidant and Anti-Inflammatory Potential. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 14(11), 6657–6662. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2013.14.11.6657>
- Ruhee, R. T., & Suzuki, K. (2024). The Immunomodulatory Effects of Sulforaphane in Exercise-Induced Inflammation and Oxidative Stress: A Prospective Nutraceutical. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(3). <https://doi.org/10.3390/iJMS25031790>
- Selvaraj, J., Vishnupriya, V., Sardar, H., & Papayya, J. (2022). *Molecular Docking* Analysis of COX-2 for Potential Inhibitors. *Bioinformation*, 18(10), 853–860. <https://doi.org/10.6026/97320630016753>
- Thenios, L., & Komari, N. (2022). Kajian *Molecular Docking* Senyawa Kuercetin Dari Buah Terong Pokak (*Solanum torvum Swartz*) Sebagai Antiinflamasi Pada Protein Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α). *Jurnal Natural Scientiae*, 2(1). <https://doi.org/10.20527/jns.v2i1.4462>
- Zhu, Q., Han, Y., He, Y., Fu, Y., Yang, H., Chen, Y., & Shi, Y. (2023). Kaempferol Improves Breast Cancer-Related Depression Through The COX-2/PGE2 Pathway. *Molecules*, 28(11), 311.