Usadha: Journal of Pharmacy. Vol. 5, No. 3, (2026). ISSN 2827-9905
Available online at: https://jsr.lib.ums.ac.id/index.php/ujp

AKTIVITAS ANTIINFLAMASI EKSTRAK ETANOL BUNGA KERSEN (*Muntingia calabura* L.) SECARA *IN SILICO* DAN *IN VITRO* MELALUI STABILISASI MEMBRAN ERITROSIT

ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF ETHANOL EXTRACT OF *Muntingia calabura* L. FLOWERS THROUGH IN SILICO AND IN VITRO APPROACHES USING ERYTHROCYTE MEMBRANE STABILIZATION

Masdiana Tahir[1]*, Andi Trihadi Kusuma[1], St. Maryam[1], Akbar[1]
[1]Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Muslim Indonesia, Makassar, Indonesia
*E-mail correspondence : masdiana.tahir@umi.ac.id

Dikirim : 22 Juli 2026 ; Disetujui : 27 Agustus 2026 ; Diterbitkan : 31 Agustus 2026.

Abstrak

Bunga kersen (*Muntingia calabura* L.) mengandung metabolit sekunder, khususnya flavonoid dan fenolik, yang diketahui berpotensi menghasilkan beragam efek biologis. Penelitian ini bertujuan mengevaluasi potensi aktivitas antiinflamasi ekstrak etanol bunga kersen melalui pendekatan *in silico* dan *in vitro*. Pada pendekatan *in silico*, senyawa yang dilaporkan terdapat pada tanaman kersen ditelusuri melalui basis data KNApSAcK Family dan dianalisis menggunakan *molecular docking* dengan AutoDock Vina terhadap reseptor COX-2 (PDB ID: 5IKR). Pengujian *in vitro* dilakukan dengan metode stabilisasi membran eritrosit menggunakan natrium diklofenak sebagai kontrol positif. Simulasi *docking* menghasilkan tiga senyawa dengan nilai energi bebas ikatan (ΔG) lebih rendah daripada ligan pembanding asam mefenamat (−10,07 kal/mol), yaitu Hiravanone (−10,62 kcal/mol), Myrtillin (−11,48 kcal/mol), dan Kaempferol 7-(6''-p-coumarylglucoside) atau Biondnoid A (−12,59 kcal/mol). Pada konsentrasi 200 ppm, ekstrak etanol bunga kersen menunjukkan persentase stabilitasi membran eritrosit sebesar 47,08%, sedangkan natrium diklofenak mencapai 62,17%. Hasil tersebut menunjukkan bahwa ekstrak mampu mempertahankan integritas membran eritrosit dan memiliki potensi aktivitas antiinflamasi. Kaempferol 7-(6''-p-coumarylglucoside) menunjukkan afinitas d*ocking* paling menguntungkan terhadap COX-2 di antara senyawa yang dianalisis secara *in silico* dan berpotensi untuk dikaji lebih lanjut.

Kata Kunci: Antiinflamasi, *Muntingia calabura* L., *molecular docking*, COX-2, stabilisasi membran eritrosit

Abstract

Muntingia calabura L. flowers contains secondary metabolites, particularly phenolic and flavonoid compounds, which may contribute to diverse biological activities. This study evaluated the anti-inflammatory potential of kersen flower ethanol extract using complementary in silico and in vitro approaches. In the computational analysis, compounds reported from KNApSAcK Family were screened by molecular docking with AutoDock Vina against cyclooxygenase-2 (COX-2; PDB ID: 5IKR). In vitro activity was assessed using the erythrocyte membrane stabilization assay, with diclofenac sodium as the positive control. Three compounds produced more negative binding free energies than mefenamic acid (−10.07 kcal/mol): Hiravanone (−10.62 kcal/mol), Myrtillin (−11.48 kcal/mol), and Kaempferol 7-(6''-p-coumarylglucoside), also identified as Biondnoid A (−12.59 kcal/mol). At 200 ppm, the ethanol extract produced 47.08% erythrocyte membrane stabilization,

compared with 62.17% for diclofenac sodium. These results indicated that the extract was able to maintain the integrity of erythrocyte membranes and had potential anti-inflammatory activity. Kaempferol 7-(6''-p-coumarylglucoside) showed the most favorable docking affinity against COX-2 among the compounds analyzed in silico and has the potential for further study.

Keywords: *Anti-inflammatory, Muntingia calabura L., molecular docking, COX-2, erythrocyte membrane stabilization*

PENDAHULUAN

Inflamasi merupakan respons biologis yang muncul ketika jaringan mengalami gangguan atau cedera dan berfungsi sebagai bagian dari mekanisme pertahanan tubuh. Proses ini tidak berlangsung melalui satu jalur tunggal, tetapi melibatkan rangkaian perubahan vaskular dan seluler, termasuk aktivasi enzim, pembentukan mediator, perpindahan leukosit dari sirkulasi ke jaringan, serta tahapan kerusakan, dan perbaikan jaringan. Pada jaringan yang terpapar pemicu inflamasi, makrofag, neutrofil, limfosit, dan sel terkait lainnya berperan dalam mengatur respons tersebut. Aktivasi sel-sel tersebut diikuti pelepasan mediator seperti amina dan peptida vasoaktif, eikosanoid, sitokin proinflamasi, dan protein fase akut. Mediator tersebut mengoordinasikan respons lokal untuk membatasi kerusakan sekaligus memulai proses pemulihan jaringan. Apabila respons berlangsung terus-menerus, inflamasi dapat berkaitan dengan berbagai gangguan, termasuk rinitis vasomotor, artritis reumatoid, aterosklerosis, dan osteoartritis (Kumar *et al.,* 2021; Hidayati *et al.,* 2022).

Terapi inflamasi saat ini banyak menggunakan obat antiinflamasi nonsteroid (AINS) dan antiinflamasi steroid (AIS). Kedua kelompok tersebut efektif dalam mengendalikan gejala dan mediator peradangan, tetapi pemakaian yang tidak rasional atau berkepanjangan dapat meningkatkan risiko efek yang merugikan. Kondisi tersebut menjadi salah satu alasan penting untuk mencari sumber kandidat antiinflamasi baru, termasuk dari bahan alam. Eksplorasi tanaman obat diharapkan dapat menghasilkan senyawa dengan aktivitas farmakologis yang menjanjikan dan profil keamanan yang dapat dikembangkan lebih lanjut.

Bunga kersen (*Muntingia calabura* L.) merupakan salah satu bahan alam yang menarik untuk diteliti lebih lanjut. Penelitian sebelumnya melaporkan bahwa ekstrak etanol bunga kersen mengandung flavonoid, fenolik, tanin, saponin, alkaloid, dan terpenoid. Keberadaan kelompok metabolit tersebut memberikan dasar untuk mengeksplorasi aktivitas farmakologis bunga kersen, termasuk kemungkinan aktivitas antiinflamasinya (Tahir *et al.,* 2023).

Aktivitas biologis bunga kersen telah dilaporkan melalui beberapa model pengujian. Ekstrak metanol bunga kersen menunjukkan kemampuan antioksidan yang sangat kuat pada metode DPPH dengan nilai IC_{50} sebesar 9,271 µg/mL Pada penelitian lain, ekstrak etanol bunga kersen yang mengandung senyawa flavonoid menghasilkan nilai SPF 48,7 pada konsentrasi 0,025% dan dikategorikan memiliki perlindungan tinggi. Ekstrak etanol, fraksi etil asetat, dan fraksi n-heksan bunga kersen juga telah dievaluasi terhadap enzim tirosinase. Ekstrak etanol memberikan aktivitas penghambatan paling baik dengan IC_{50} 3,673 µg/mL yang termasuk kategori kuat. Rangkaian temuan tersebut menunjukkan bahwa bunga kersen memiliki profil metabolit sekunder yang layak dieksplorasi untuk menemukan aktivitas biologis lainnya (Maryam *et al.,* 2023;Tahir *et al.,* 2023).

Atas dasar temuan terdahulu tersebut, penelitian ini diarahkan untuk mengevaluasi potensi antiinflamasi bunga kersen melalui dua pendekatan yang saling melengkapi, yaitu *in silico* dan *in vitro*. Analisis *molecular docking* digunakan untuk memperkirakan kemampuan

senyawa yang dilaporkan terdapat pada tanaman kersen dalam berinteraksi dengan COX-2, salah satu target molekuler yang berkaitan dengan pembentukan prostaglandin pada proses inflamasi. Struktur tiga dimensi reseptor yang digunakan berasal dari Protein Data Bank (PDB).

Aktivitas biologis secara *in vitro* diuji menggunakan pendekatan stabilisasi membran eritrosit (*red blood cell membrane stabilization)*. Metode ini menilai kemampuan sampel mempertahankan integritas eritrosit ketika sel berada pada kondisi hipotonik. Penggunaannya sebagai skrining awal antiinflamasi didasarkan pada kemiripan karakteristik membran eritrosit dan membran lisosom. Kerusakan membran lisosom dapat memfasilitasi keluarnya enzim hidrolitik, termasuk fosfolipase, yang berperan dalam memperkuat kerusakan jaringan dan respons peradangan. Oleh karena itu, kemampuan suatu sampel mengurangi hemolisis eritrosit dapat digunakan sebagai indikator awal kemampuan stabilisasi membran (Saepudin *et al.,* 2024).

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Peralatan yang digunakan pada penelitian in vitro meliputi spektrofotometer UV-Vis (Thermo Scientific Genesys 10S UV-Vis®), rotary evaporator (IKA®), sentrifugator (Hettich®), water bath (Memmert®), mikropipet (Dragon Lab®), neraca analitik (KERN®), oven (Memmert®), pH meter (Xingweiqiang®), sonikator (Krisbow®), autoklaf, serta peralatan gelas laboratorium. Perangkat lunak yang digunakan pada kajian in silico meliputi AutoDock Vina versi 1.2.3, Discovery Studio Visualizer 2021 Client, AutoDock Tools, ChemDraw, Chem3D, Protein Data Bank (PDB), PubChem, dan KNApSAcK Family Database.

Bahan yang digunakan meliputi ekstrak etanol bunga kersen (*Muntingia calabura* L.), etanol 96%, akuades, natrium klorida (Merck®), dinatrium hidrogen fosfat (Merck®), natrium dihidrogen fosfat (Merck®), natrium diklofenak (Sigma®), serta suspensi sel darah merah kelinci yang diperoleh melalui pengambilan darah dari hewan penelitian sesuai prosedur yang telah disetujui oleh Komite Etik Penelitian Universitas Muslim Indonesia, dengan nomor 602/A.1/KEP-UMI/XI/2024.

Pembuatan Ekstrak

Sebanyak 50 g serbuk simplisia bunga kersen dimaserasi menggunakan 500 mL etanol 96% selama 3 × 24 jam pada suhu ruang. Wadah ekstraksi dipertahankan dalam keadaan tertutup dan terlindung dari cahaya, sedangkan campuran diaduk secara berkala untuk membantu kontak antara pelarut dan bahan. Setelah setiap tahap ekstraksi, campuran disaring menggunakan kertas saring. Residu kemudian diremaserasi sebanyak 2 kali menggunakan masing-masing 300 mL etanol 96%. Filtrat dari setiap tahap kemudian digabungkan dan diuapkan dengan *rotary evaporator* hingga diperoleh ekstrak etanol bunga kersen yang pekat. Prosedur ini mengacu pada metode Ahmad *et al.,* (2015).

Uji Aktivitas Antiinflamasi *In vitro*

Dapar fosfat 0,15 M pH 7,4, larutan isosalin, dan larutan hiposalin disiapkan mengikuti Burhannuddin & Karta (2023). Darah kelinci digunakan untuk memperoleh suspensi eritrosit. Darah dicuci berulang kali dengan larutan isosalin sampai supernatan menjadi jernih, kemudian eritrosit disiapkan sebagai suspensi dengan konsentrasi 10% (v/v) sesuai prosedur Oyedapo *et al*., (2010).

Larutan ekstrak etanol bunga kersen dan natrium diklofenak dibuat pada konsentrasi 40, 80, 120, 160, dan 200 ppm. Untuk setiap perlakuan, 1 mL larutan sampel atau kontrol positif dicampurkan dengan 1 mL dapar fosfat pH 7,4, 2 mL larutan hiposalin, dan 0,5 mL suspensi eritrosit. Pada kontrol negatif, larutan sampel digantikan dengan isosalin. Campuran kemudian diinkubasi pada 56 °C selama 30 menit, disentrifugasi pada 5.000 rpm selama 10 menit, dan supernatannya diukur menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada 576 nm. Untuk menghilangkan kontribusi absorbansi intrinsik dari warna ekstrak terhadap hasil pengukuran, disiapkan blanko sampel berupa larutan ekstrak pada masing-masing konsentrasi tanpa suspensi eritrosit. Nilai absorbansi sampel ekstrak dikoreksi terhadap absorbansi blanko sampel sebelum digunakan dalam perhitungan persentase hemolisis dan stabilisasi membran (Burhannuddin & Karta, 2023; Oyedapo *et al.,* 2010; Tavita *et al.,* 2022).
Persentase hemolisis dihitung berdasarkan perbandingan absorbansi larutan uji terhadap kontrol negatif (persamaan 1), sedangkan persentase stabilisasi membran dihitung menggunakan persamaan 2 (Burhannuddin & Karta, 2023; Tavita et al., 2022).

$$\% \text{ Hemolisis} = \frac{\text{Absorbansi sampel}}{\text{Absorbansi kontrol negatif}} \text{ X } 100\% \qquad \text{(persamaan 1)}$$

$$\% \text{ stabilitas} = 100\% - \%\text{hemolisis} \qquad \text{(persamaan 2)}$$

Uji Aktivitas Antiinflamasi *In silico*

Untuk kajian komputasi digunakan reseptor COX-2 dengan PDB ID 5IKR yang diperoleh dari Protein Data Bank. Struktur tiga dimensi ligan uji ditelusuri melalui KNApSAcK *family* dan PubChem. Preparasi reseptor dilakukan dengan membuang molekul air serta ligan ko-kristal, kemudian menambahkan atom hidrogen dan menghitung muatan parsial Gasteiger menggunakan AutoDock Tools.

Sebelum *docking* senyawa uji, metode dievaluasi melalui *re-docking* ligan referensi pada kantong pengikatan reseptor. Tingkat kesesuaian pose hasil simulasi dengan pose ligan acuan dinilai menggunakan *Root Mean Square Deviation* (RMSD). Setelah validasi, sepuluh ligan uji di-*docking* dengan AutoDock Vina versi 1.2.3 untuk memperoleh *binding affinity* atau energi bebas ikatan (ΔG) (Trott & Olson, 2010). Pola interaksi ligan-reseptor kemudian divisualisasikan menggunakan *Discovery Studio Visualizer* dengan memperhatikan residu asam amino, ikatan hidrogen, dan bentuk interaksi molekuler lainnya. Nilai ΔG yang lebih negatif digunakan untuk membandingkan kecenderungan afinitas pengikatan ligan terhadap reseptor dalam pemeringkatan hasil *docking* (Ferreira *et al*., 2015).

Analisis Data

Data hasil pengujian *in vitro* dianalisis secara deskriptif berdasarkan nilai absorbansi, persentase hemolisis, dan persentase stabilisasi membran sel darah merah. Data hasil *molecular docking* dianalisis berdasarkan nilai energi bebas ikatan (ΔG), jumlah residu asam amino, jumlah ikatan hidrogen, serta pola interaksi ligan terhadap reseptor COX-2 untuk menentukan senyawa yang memiliki afinitas terbaik sebagai kandidat antiinflamasi.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Aktivitas Antiinflamasi *In vitro* Metode Stabilisasi Membran Sel Darah Merah

Aktivitas antiinflamasi ekstrak etanol bunga kersen dievaluasi melalui kemampuan sampel mempertahankan integritas membran eritrosit dalam kondisi hipotonik. Natrium diklofenak digunakan sebagai kontrol positif. Pendekatan stabilisasi membran eritrosit merupakan metode skrining awal yang memanfaatkan kemiripan karakteristik membran eritrosit dengan membran lisosom. Jika membran dapat dipertahankan, pelepasan komponen intraseluler dan enzim hidrolitik yang berkaitan dengan proses inflamasi diperkirakan dapat ditekan.

.

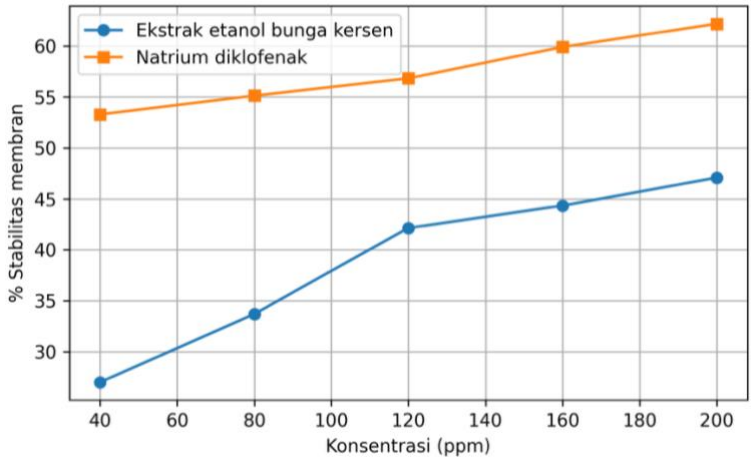
Tabel 1. Aktivitas stabilisasi membran eritrosit ekstrak etanol bunga kersen dan natrium diklofenak

Perlakuan	Konsentrasi (ppm)	Absorbansi (mean ± SD)	% Hemolisis	% Stabilitas
Natrium Diklofenak	40	0,966 ± 0.0073	46,73	53,27
	80	0,928 ± 0.0033	44,90	55,10
	120	0,893 ± 0.0033	43,20	56,80
	160	0,829 ± 0.0033	40,11	59,89
	200	0,782 ± 0.0033	37,83	62,17
Ekstrak etanol bunga kersen	40	1,352 ± 0.0033	73,00	27,00
	80	1,228 ± 0.0033	66,31	33,69
	120	1,072 ± 0.0053	57,88	42,12
	160	1,031 ± 0.0053	55,67	44,33
	200	0.980 ± 0.0273	52,92	47,08

Keterangan: Data absorbansi disajikan sebagai mean ± SD, n = 3. Persentase hemolisis dan stabilisasi membran dihitung berdasarkan nilai absorbansi rata-rata.

Perlakuan dengan natrium diklofenak sebagai pembanding dan sampel ekstrak etanol bunga kersen memperlihatkan pola yang sama, yaitu peningkatan nilai stabilisasi membran seiring kenaikan konsentrasi (Tabel 1). Pada 200 ppm, natrium diklofenak mencapai 62,17%, sedangkan ekstrak etanol bunga kersen mencapai 47,08% (Tabel 1, Gambar 1). Perbedaan tersebut menunjukkan bahwa aktivitas ekstrak pada konsentrasi tertinggi masih berada di bawah kontrol positif, tetapi respon yang meningkat antar-konsentrasi memberikan indikasi adanya kemampuan ekstrak dalam melindungi membran eritrosit.

Parameter aktivitas pada metode ini berkaitan dengan jumlah hemoglobin yang dilepaskan ketika eritrosit mengalami hemolisis. Hemoglobin dalam supernatan diukur pada 576 nm menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Absorbansi yang lebih kecil menunjukkan pelepasan hemoglobin yang lebih rendah sehingga kerusakan membran juga lebih terbatas. Kondisi tersebut tercermin sebagai penurunan persentase hemolisis dan kenaikan persentase stabilisasi. Pada penelitian ini, peningkatan konsentrasi ekstrak maupun natrium diklofenak diikuti pola penurunan hemolisis dan peningkatan stabilisasi membran (Burhannuddin & Karta, 2023; Tavita *et al.,* 2022).



Gambar 1. Persentase stabilitas membran sel darah merah ekstrak etanol bunga kersen (*Muntingia calabura* L.) dan natrium diklofenak pada konsentrasi 40-200 ppm

Kemampuan ekstrak dalam mempertahankan membran eritrosit kemungkinan berkaitan dengan komposisi metabolit sekundernya. Penelitian sebelumnya mengidentifikasi adanya flavonoid, fenolik, tanin, saponin, alkaloid, dan terpenoid pada ekstrak etanol bunga kersen (Tahir *et al.,* 2022; Tahir *et al.,* 2023). Flavonoid merupakan salah satu kelompok yang relevan dalam pembahasan aktivitas antiinflamasi karena berbagai senyawanya dapat memengaruhi jalur COX dan LOX, pelepasan histamin, migrasi leukosit, serta pembentukan mediator seperti prostaglandin, dan leukotrien (Burhannuddin & Karta, 2023). Penelitian ini tidak melakukan *profiling* senyawa kimia secara langsung terhadap ekstrak yang digunakan, misalnya menggunakan LC-MS/LC-MS/MS, sehingga keberadaan dan kadar masing-masing metabolit yang dilaporkan dalam penelitian sebelumnya pada ekstrak penelitian ini belum dapat dikonfirmasi.

Selain aktivitas antiinflamasi, flavonoid juga memiliki kapasitas antioksidan. Selama respon inflamasi, peningkatan spesies reaktif dapat memicu peroksidasi lipid dan mengganggu integritas membran. Secara teoritis, kemampuan senyawa antioksidan dalam mengurangi tekanan oksidatif dapat membantu mempertahankan integritas membran eritrosit. Penelitian sebelumnya melaporkan bahwa ekstrak metanol bunga kersen memiliki aktivitas antioksidan sangat kuat berdasarkan metode DPPH dengan nilai IC_{50} sebesar 9,271 µg/mL (Maryam *et al.,* 2023). Temuan tersebut memberikan dasar untuk menduga bahwa aktivitas antioksidan turut berkontribusi terhadap kemampuan ekstrak dalam mempertahankan membran eritrosit pada penelitian ini (Burhannuddin & Karta, 2023; Tavita *et al.,* 2022)

Walaupun nilai stabilisasi ekstrak etanol bunga kersen lebih rendah dibandingkan natrium diklofenak, peningkatan respon pada konsentrasi yang lebih tinggi menunjukkan pola yang konsisten dengan kecenderungan peningkatan aktivitas seiring bertambahnya konsentrasi. Hasil ini memberikan indikasi awal mengenai potensi ekstrak etanol bunga kersen sebagai sumber bahan alam dengan aktivitas antiinflamasi. Temuan *in vitro* tersebut selanjutnya dipertimbangkan bersama hasil *molecular docking* untuk memberikan gambaran awal mengenai kemungkinan aktivitas metabolit yang telah dilaporkan pada bunga kersen (*Muntingia calabura* L.).

Molecular Docking terhadap Reseptor COX-2

Analisis *molecular docking* digunakan untuk memperoleh gambaran awal mengenai kemungkinan interaksi senyawa bunga kersen dengan COX-2. Enzim ini merupakan salah satu target penting dalam jalur pembentukan prostaglandin yang berkaitan dengan respons inflamasi. Pada tahap penemuan obat, *molecular docking* dapat digunakan untuk mengevaluasi kemungkinan orientasi dan interaksi ligan pada sisi pengikatan protein serta membandingkan kecenderungan interaksi berdasarkan skor *docking* yang dihasilkan (Ferreira *et al.,* 2015).

Keandalan prosedur *docking* terlebih dahulu diperiksa melalui *re-docking* ligan referensi. Hasil pengujian menghasilkan RMSD sebesar 0,5572 Å. Nilai tersebut lebih kecil daripada batas RMSD ≤2 Å yang digunakan sebagai kriteria penerimaan, sehingga pose hasil simulasi menunjukkan kesesuaian yang baik dengan posisi ligan acuan (Gambar 2). Dengan demikian, parameter *docking* yang digunakan dapat dilanjutkan untuk mengevaluasi ligan uji terhadap COX-2 (Nur *et al.,* 2023).

Gambar 2. *Overlay* posisi ligan hasil *re-docking* (biru) dan ligan alami (hijau) di reseptor COX-2

Setelah tahap validasi, sepuluh senyawa dari basis data KNApSAcK *family* dianalisis menggunakan AutoDock Vina. Nilai ΔG setiap ligan dibandingkan dengan asam mefenamat sebagai ligan pembanding untuk melihat kecenderungan afinitas terhadap COX-2. Struktur COX-2 dengan PDB ID 5IKR dipilih karena merupakan struktur kristal COX-2 manusia yang memiliki asam mefenamat sebagai ligan ko-kristal. Asam mefenamat digunakan sebagai ligan referensi untuk validasi metode melalui proses *re-docking* dan selanjutnya sebagai pembanding dalam evaluasi nilai energi bebas ikatan ligan uji (Tabel 2) (Nur *et al.,* 2023).

Tabel 2. Nilai energi bebas ikatan (ΔG) hasil *molecular docking*

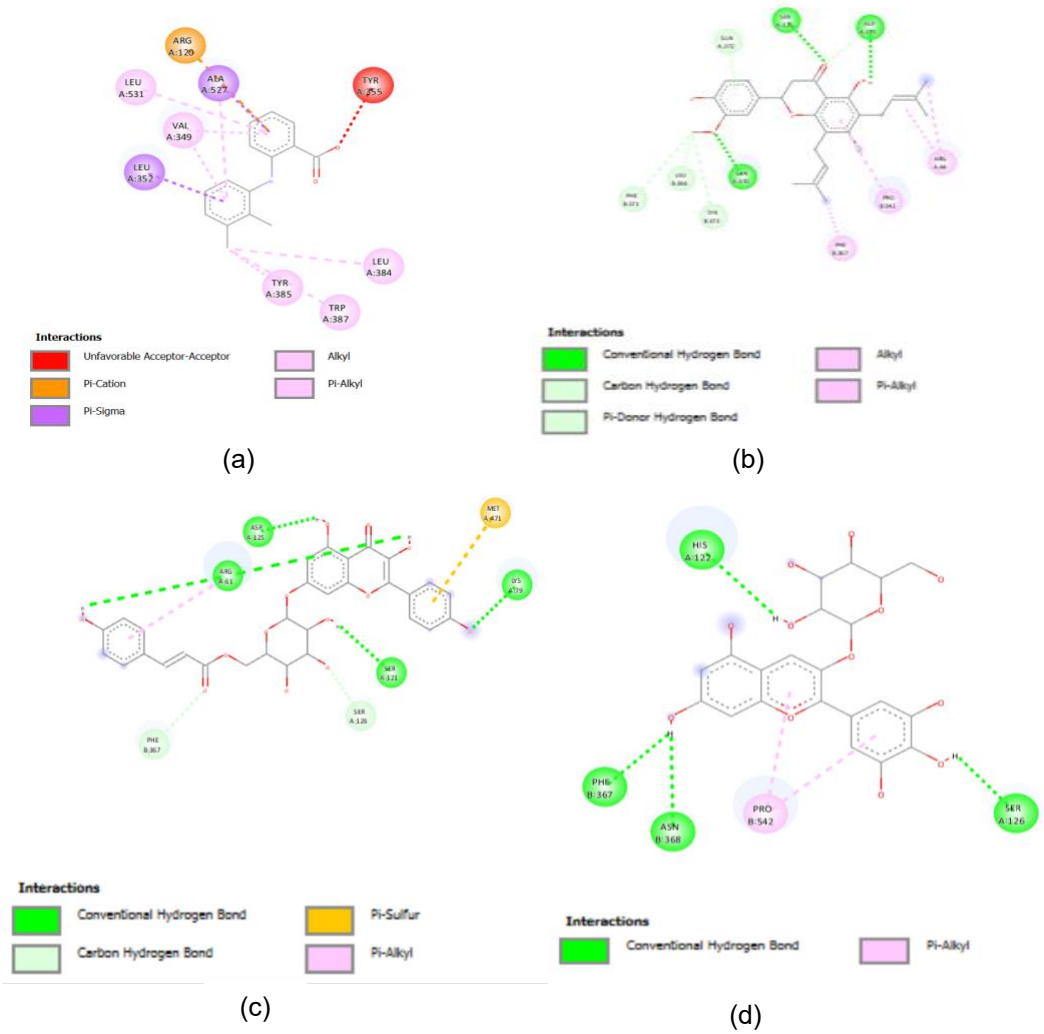
No	Senyawa	ΔG (kcal/mol)
1	Asam mefenamat	−10,07
2	8,3'-Dihydroxy-7,4',5'-trimethoxyflavone	−7,833
3	3'-Hydroxy-7,8,4',5'-tetramethoxyflavone	−8,011
4	7,8,3',4',5'-Pentamethoxyflavone	−7,086
5	Isoliquiritigenin	−8,673
6	Hiravanone	−10,62
7	5,7,3',4'-Tetrahydroxy-6,8-di-C-prenylflavanone	−8,978
8	3'-Hydroxydaidzein	−8,737
9	3',4',5',7,8-Pentamethoxyflavan	−8,733
10	Kaempferol 7-(6''-p-coumarylglucoside) (Biondnoid A)	−12,59
11	Myrtillin	−11,48

Sepuluh senyawa yang diuji menghasilkan rentang nilai ΔG yang berbeda. Parameter ini menggambarkan keuntungan energetik yang diperkirakan dari pembentukan kompleks ligan-protein; nilai yang lebih negatif umumnya menunjukkan kecenderungan ikatan yang lebih menguntungkan. Tiga senyawa mempunyai nilai lebih negatif daripada asam mefenamat, yaitu Hiravanone (−10,62 kcal/mol), Myrtillin (−11,48 kcal/mol), dan Kaempferol 7-(6"-p-coumarylglucoside) atau Biondnoid A (−12,59 kcal/mol) (Tabel 2). Dengan parameter tersebut, ketiga senyawa diprediksi memiliki kecenderungan afinitas lebih baik terhadap COX-2 dibandingkan ligan pembanding (Sari *et al.,* 2022).

Informasi mengenai residu yang berinteraksi dan ikatan hidrogen digunakan sebagai parameter tambahan untuk membaca karakteristik kompleks ligan-COX-2. Visualisasi *Discovery Studio* menunjukkan bahwa Hiravanone berinteraksi dengan sepuluh residu, yaitu PHE371, LEU366, TYR373, GLN370, SER126, ASP125, PRO542, ARG44, GLN372, dan PHE367, serta membentuk tujuh ikatan hidrogen. Kaempferol 7-(6"-p-coumarylglucoside) atau Biondnoid A berinteraksi dengan PHE367, SER126, SER121, LYS79, MET471, ASP125, dan ARG61 serta membentuk lima ikatan hidrogen. Myrtillin berinteraksi dengan HIS122, PHE367, ASN368, PRO542, dan SER126 dengan empat ikatan hidrogen (Gambar 3).

Jumlah residu yang terlibat menggambarkan luas kontak molekuler yang teramati pada model *docking*, sedangkan ikatan hidrogen merupakan salah satu bentuk interaksi yang dapat mendukung kestabilan kompleks. Namun, banyaknya interaksi tidak dengan sendirinya menentukan urutan afinitas, karena hasil *docking* juga dipengaruhi oleh orientasi ligan, sifat masing-masing interaksi, lingkungan kantong pengikatan, dan kontribusi energi residu yang terlibat. Berdasarkan kombinasi parameter tersebut, Hiravanone, Kaempferol 7-(6"-p-coumarylglucoside), dan Myrtillin memiliki profil interaksi yang mendukung untuk dikaji lebih lanjut sebagai kandidat senyawa antiinflamasi (Sari *et al.,* 2022).

Di antara tiga ligan dengan skor terbaik, Kaempferol 7-(6"-p-coumarylglucoside) memberikan nilai ΔG paling negatif, yaitu −12,59 kcal/mol. Hasil tersebut menempatkannya sebagai ligan dengan kecenderungan afinitas tertinggi pada model yang digunakan. Hiravanone memang memperlihatkan lebih banyak residu kontak dan ikatan hidrogen, tetapi nilai ΔG-nya tidak serendah Kaempferol 7-(6"-p-coumarylglucoside). Perbedaan ini menegaskan bahwa jumlah interaksi bukan satu-satunya penentu skor *docking*. Jenis interaksi, orientasi ligan, posisi di dalam kantong pengikatan, dan kontribusi energi tiap residu juga dapat memengaruhi hasil perhitungan. Ketiga senyawa tersebut termasuk kelompok fenolik atau flavonoid yang secara biologis dapat berkaitan dengan modulasi jalur asam arakidonat melalui COX dan LOX. Aktivitas antioksidan flavonoid juga dapat menjadi mekanisme pendukung dengan mengurangi tekanan oksidatif yang berhubungan dengan inflamasi (Lestari *et al.,* 2023; Hidayati *et al.,* 2022).



Gambar 3. Visualisasi interaksi dua dimensi ligan (a) asam mefenamat, (b) Hiravanone, (c) Kaempferol 7-(6''-p-coumarylglucoside), dan (d) Myrtillin terhadap reseptor COX-2

Hasil *molecular docking* memberikan arah interpretasi yang sejalan dengan hasil pengujian stabilisasi membran eritrosit. Ekstrak etanol bunga kersen menunjukkan peningkatan stabilisasi membran pada konsentrasi yang lebih tinggi, sementara beberapa senyawa yang dipilih berdasarkan informasi database KNApSAcK *family* dan sumber literatur mengenai metabolit *Muntingia calabura* L. menunjukkan skor *docking* yang lebih menguntungkan terhadap COX-2. Namun, penelitian ini tidak melakukan *profiling* kimia secara langsung terhadap ekstrak yang diuji, sehingga keberadaan dan kadar senyawa-senyawa tersebut dalam ekstrak penelitian ini belum dapat dikonfirmasi. Dengan demikian, hasil *molecular docking* tidak dapat diinterpretasikan sebagai bukti bahwa senyawa tertentu terdapat dalam ekstrak atau merupakan senyawa yang secara langsung bertanggung jawab terhadap aktivitas stabilisasi membran yang diamati. Kesesuaian antara hasil *in vitro* dan prediksi *in silico* merupakan dasar untuk membangun hipotesis bahwa lebih dari satu metabolit bioaktif mungkin berkontribusi terhadap aktivitas ekstrak. Selain itu, karena *molecular docking* merupakan pendekatan prediktif, interaksi yang diprediksi dengan COX-2 belum dapat dianggap sebagai bukti langsung terjadinya penghambatan enzim. Oleh

karena itu, hubungan sebab-akibat antara senyawa tertentu dan aktivitas antiinflamasi ekstrak masih memerlukan konfirmasi melalui *profiling* kimia, isolasi dan karakterisasi senyawa aktif, pengujian inhibisi COX-2 secara eksperimental, serta evaluasi farmakologis *in vivo*. Penelitian lanjutan diperlukan untuk mengidentifikasi dan menentukan senyawa yang paling berkontribusi terhadap aktivitas ekstrak serta memperjelas mekanisme antiinflamasinya (Lestari *et al.,* 2023).

KESIMPULAN

Ekstrak etanol bunga kersen (*Muntingia calabura* L.) menunjukkan aktivitas stabilisasi membran eritrosit yang meningkat seiring peningkatan konsentrasi, meskipun aktivitasnya lebih rendah dibandingkan natrium diklofenak sebagai kontrol positif. Pendekatan *molecular docking* terhadap COX-2 menunjukkan bahwa beberapa senyawa yang dilaporkan terdapat pada *Muntingia calabura* L. berdasarkan sumber literatur dan database memiliki afinitas pengikatan yang menguntungkan, dengan Kaempferol 7-(6"-p-coumarylglucoside) menunjukkan afinitas paling menguntungkan di antara senyawa yang dianalisis. Hasil tersebut memberikan indikasi awal mengenai potensi bunga kersen sebagai sumber kandidat antiinflamasi dan mendukung hipotesis bahwa beberapa metabolit bioaktif dapat berkontribusi terhadap aktivitas ekstrak. Penelitian lebih lanjut diperlukan melalui *profiling* dan karakterisasi senyawa, pengujian inhibisi COX-2 secara eksperimental, serta evaluasi aktivitas farmakologis *in vivo* untuk mengonfirmasi senyawa aktif dan mekanisme antiinflamasi ekstrak bunga kersen.

PERSANTUNAN

Penulis menyampaikan apresiasi kepada Lembaga Penelitian dan Pengembangan Sumberdaya (LP2S) Universitas Muslim Indonesia atas dukungan pendanaan sehingga penelitian ini dapat dilaksanakan.

DAFTAR PUSTAKA

Ahmad, A. R., Juwita, J., & Ratulangi, S. A. D. (2015). Penetapan kadar fenolik dan flavonoid total ekstrak metanol buah dan daun patikala (*Etlingera elatior* (Jack) R.M.Sm.). *Pharmaceutical Sciences and Research,* 2(1), 1–10. https://doi.org/10.7454/psr.v2i1.3481

Burhannuddin, B., & Karta, I. W. (2023). Uji aktivitas antiinflamasi teh cang salak secara in vitro dengan metode stabilisasi membran human red blood cell. *Jurnal Fitofarmaka Indonesia*, 10(2), 39–46. https://doi.org/10.33096/jffi.v10i2.903

Ferreira, L. G., dos Santos, R. N., Oliva, G., & Andricopulo, A. D. (2015). Molecular docking and structure-based drug design strategies. *Molecules,* 20(7), 13384–13421. https://doi.org/10.3390/molecules200713384

Hidayati, S., Oktavianti, F., Susanti, D. A., & Aini, Q. (2022). Aktivitas antiinflamasi in vitro dan in vivo ekstrak etanol daun mangga arumanis (Mangifera indica L.). *Jurnal Sains dan Kesehatan,* 4(5), 488–494. https://doi.org/10.25026/jsk.v4i5.1195

Kumar, V., Bhat, Z. A., Kumar, D., Khan, N. A., Chashoo, I. A., & Shah, M. Y. (2012). Evaluation of anti-inflammatory potential of petal extracts of *Crocus sativus* “Cashmerianus”. *International Journal of Phytopharmacology*, 3(1), 27–31.

Lestari, D., Sari, R. P., Musfiroh, I., Megantara, S., Praceka, M. S., Ikram, N. K. K., & Muchtaridi. (2023).Interactions of xanthone compounds from the mangosteen (*Garcinia mangostana* L.) pericarps against iNOS, COX-1, and COX-2 enzyme receptors as anti-inflammatory. *International Journal of Applied Pharmaceutics,* 15(1), 186–194. https://doi.org/10.22159/ijap.2023v15i1.45861

Maryam, S., Tahir, M., Alifiah, N. I., & Sari, F. F. (2023). The activity of kersen flower extract (*Muntingia calabura* L.) as antioxidant and inhibitor of xanthine oxidase enzyme against uric acid in vitro. Book of Abstracts of the Makassar International Conference on Pharmaceutical Sciences, 2(1), 19. https://conference.umi.ac.id/index.php/micps-abstract/article/view/228

Nur, S., Hanafi, M., Setiawan, H., Nursamsiar, N., & Elya, B. (2023). Molecular docking simulation of reported phytochemical compounds from *Curculigo latifolia* extract on target proteins related to skin antiaging. *Tropical Journal of Natural Product Research*, 7(11), 5067–5080. https://doi.org/10.26538/tjnpr/v7i11.9

Oyedapo, O. O., Akinpelu, B. A., Akinwunmi, K. F., Adeyinka, M. O., & Sipeolu, F. O. (2010). Red blood cell membrane stabilizing potentials of extracts of *Lantana camara* and its fractions. *International Journal of Plant Physiology and Biochemistry*, 2(4), 46–51. https://doi.org/10.5897/IJPPB.9000038

Saepudin, S., Hidayat, T. S., Al-Azzahra, Y., & Cahyati, A. (2024). Uji aktivitas antiinflamasi ekstrak batang akar kuning (*Arcangelisia flava* (L.) Merr.) secara in vitro. *Jurnal Buana Farma*, 4(1), 1–10. https://doi.org/10.36805/jbf.v4i1.934

Sari, B.L, Elfrieda, N. S. A. L., Marsuan, K., Sapitri, P., & Hafidh, A. (2022). Aktivitas antioksidan dan studi in silico ekstrak buah pala (*Myristica fragrans* Houtt.). *Jurnal Farmamedika (Pharmamedica Journal),* 7(1), 28–40. https://doi.org/10.47219/ath.v7i1.142

Tahir, M., Maryam, S., Ramadhani, R. A., & Nur, S. (2023). Tyrosinase inhibitor activity of ethanol extract, ethyl acetate fraction and n-hexane fraction of Jamaica cherry flower (*Muntingia calabura* L.) as a skin-brightening agent. Book of Abstracts of the Makassar International Conference on Pharmaceutical Sciences, 2(1), 7. . https://conference.umi.ac.id/index.php/micps-abstract/article/view/214

Tahir, M., Rahmawati, R., Maryam, S., Nurfauziah, P., & Nazhifah, N. (2022). Aktivitas senyawa flavonoid ekstrak etanol bunga kersen (*Muntingia calabura* L.) sebagai tabir surya. *As-Syifaa Jurnal Farmasi,* 14(2), 97–104. https://doi.org/10.56711/jifa.v14i2.839

Tavita, G. E., Lestari, D., Linda, R., Apindiati, R. K., & Rafdinal, R. (2022). Phytochemical testing and in vitro anti-inflammatory activity on ethanol extract of akar kuning (*Arcangelisia flava* L.) stems from West Kalimantan. *Jurnal Biologi Tropis*, 22(4), 1334–1339. https://doi.org/10.29303/jbt.v22i4.4431

Trott, O., & Olson, A. J. (2010). AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *Journal of Computational Chemistry,* 31(2), 455–461. https://doi.org/10.1002/jcc.21334