

**Studi In Silico Aktivitas Senyawa Bioaktif Dari Kulit Batang Kayu Manis
(*Cinnamomum verum*) Sebagai Antiinflamasi**

Prima Gita Islami¹, R. Susanti^{2*}

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Negeri Semarang. Jl. Kelud Utara III,
Semarang, Jawa Tengah 50237

²Program Studi Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri
Semarang. Gedung D6 Lt.1, Kampus Sekaran Gunungpati, Semarang 50229

E-mail: basanatha8@mail.unnes.ac.id

Diterima 22 September 2024 Disetujui 25 April 2025

Abstrak

Kulit batang kayu manis (*Cinnamomum verum*) mengandung berbagai senyawa bioaktif yang dapat digunakan dalam pengembangan obat, salah satunya sebagai antiinflamasi. Inflamasi merupakan respon pertahanan akibat infeksi bakteri, trauma, autoimun, virus dan toksin. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis senyawa bioaktif pada kulit batang kayu manis yang berpotensi sebagai antiinflamasi secara in silico. Koleksi senyawa bioaktif pada kulit batang kayu manis diambil dari database Dr. Duke's Phytochemical, struktur ligan senyawa bioaktif diunduh dari PubChem, skrining nilai aktivitas antiinflamasi senyawa bioaktif dengan Prediction of Activity Spectra for Substance Online, protein target diketahui dari SEA dan Swiss Target Prediction, analisis interaksi antar protein target menggunakan STRING, prediksi topologi jaringan menggunakan Cytoscape, penambatan molecular docking menggunakan Pyrex, dan Biovia Discovery Studio digunakan untuk memvisualisasikan hasil docking. Terdapat 16 senyawa kulit batang kayu manis yang memiliki nilai $P_a > 0,5$. Berdasarkan hasil docking, senyawa beta caryophyllene, caryophyllene, fatty acid, dan isocaryophyllene merupakan aktivator PPAR α dengan binding affinity berturut-turut sebesar -7,4 kkal/mol, -7,9 kkal/mol, -7,8 kkal/mol, dan -5,6 kkal/mol. Senyawa caffeic acid merupakan aktivator MMP-9 dengan binding affinity sebesar -5,7 kkal/mol. Visualisasi hasil docking menunjukkan bahwa senyawa isocaryophyllene dan caffeic acid memiliki kesamaan interaksi dan residu asam amino dengan obat kontrol sehingga dapat digunakan sebagai agen antiinflamasi.

Kata kunci: antiinflamasi, *Cinnamomum verum*, in silico

Abstract

Cinnamon bark (*Cinnamomum verum*) contains various bioactive compounds that can be used for drug development, one of which is an anti-inflammatory. Inflammation is a defense response due to bacterial infection, trauma, autoimmune, viruses and toxins. This study aims to analyze in silico the potential of bioactive compounds in cinnamon bark as anti-inflammatory. The collection of bioactive compounds in cinnamon bark was taken from the Dr. Duke's Phytochemical database, the ligand structure of the bioactive compound was downloaded from PubChem, screening of the anti-inflammatory activity value of the bioactive compound with Prediction of Activity Spectra for Substance Online, target proteins were known from SEA and Swiss Target Prediction, analysis of interactions between target proteins using STRING, prediction of network topology using Cytoscape, molecular docking using Pyrex, and Biovia Discovery Studio was used to visualize the docking results. There are 16 cinnamon bark compounds that have a $P_a > 0.5$ value. Based on the docking results, beta caryophyllene, caryophyllene, fatty acid, and isocaryophyllene compounds are PPAR α activators with binding affinities of -7.4 kcal/mol, -7.9 kcal/mol, -7.8 kcal/mol, and -5.6 kcal/mol, respectively. Caffeic acid compound is an MMP-9 activator with a binding affinity of -5.7 kcal/mol. Visualization of the docking results shows that isocaryophyllene and caffeic acid compounds have similar interactions and amino acid residues with the control drug so that they can be used as anti-inflammatory agents.

Keywords: anti-inflammatory, *Cinnamomum verum*, in silico

How to cite:

Islami, P. G., Susanti, R. (2025). Studi in silico aktivitas senyawa bioaktif dari kulit batang kayu manis (*Cinnamomum verum*) sebagai antiinflamasi. *Indonesian Journal of Mathematics and Natural Sciences*, 48(1), 1-11.

PENDAHULUAN

Inflamasi merupakan respon pertahanan tubuh atas terjadinya suatu cedera akibat infeksi bakteri, trauma, autoimun, virus dan toksin (Migliozi, 2017). Perubahan respon inflamasi dari jangka pendek ke jangka panjang dapat menyebabkan terjadinya inflamasi kronik. Inflamasi kronik yang tidak ditangani dengan baik bisa menyebabkan penyakit lainnya seperti penyakit kardiovaskular, diabetes, arthritis, dan kanker (Libby, 2007; Zhu *et al.*, 2003). Penyebab kematian manusia di dunia 50% disebabkan oleh inflamasi kronik (Widyanto, 2019). Efek antiinflamasi obat golongan nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) dan SAID melalui penghambatan siklooksigenase. Namun penggunaan obat golongan NSAID dan SAID dapat menimbulkan efek samping yang berbahaya.

Salah satu minuman herbal khas Indonesia yang memiliki banyak khasiat yaitu wedang uwuh. Rempah-rempah yang digunakan dalam wedang uwuh memiliki sifat antiinflamasi (Saras, 2023). Salah satu jenis rempah wedang uwuh adalah kulit batang kayu manis (*Cinnamomum verum*). Kulit batang kayu manis mengandung cinnamaldehyde yang bersifat antiinflamasi (Astika *et al.*, 2022). Beberapa penelitian secara in vitro dan in vivo membuktikan bahwa kulit batang kayu manis memiliki aktivitas sebagai antiinflamasi, namun belum diketahui mekanisme kerjanya.

Kemajuan ilmu pengetahuan dan teknologi memungkinkan pengembangan simulasi dan kalkulasi perancangan obat baru. Ada 3 jenis metode yang biasa digunakan untuk melakukan pengembangan obat baru, yaitu in vitro, in vivo dan in silico (Kurniasih *et al.*, 2022). Metode in vitro dan in vivo bisa digunakan untuk mengetahui aktivitas dari suatu tanaman. Namun dengan menggunakan metode in vitro dan in vivo membutuhkan waktu penelitian yang cukup lama, biaya mahal, dan membutuhkan energi cukup besar. Untuk mengurangi resiko tersebut, pengembangan atau penemuan obat baru dapat diprediksi secara komputasi (in silico) (Yusransyah *et al.*, 2016; Bare *et al.*, 2020). Metode in silico dapat memprediksi interaksi senyawa kimia dengan reseptor protein target (Bare *et al.*, 2019). Hasil interaksi antara ligan dengan protein target melalui molecular docking menghasilkan nilai afinitas dan model interaksi ligan terhadap protein target (Anjani *et al.*, 2022). Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis senyawa bioaktif pada kulit batang kayu manis yang berpotensi sebagai antiinflamasi secara in silico.

METODE

Alat yang digunakan pada penelitian ini terdiri perangkat keras dan perangkat lunak yakni Laptop Lenovo intel inside Corei5, Pubchem, PASS Online (*Prediction of Activity Spectra for Substances*), Swiss Target Prediction, SEA (Similarity Ensemble Approach), STRING, Biovia Discovery Studio, dan Pyrx tools Autodock. Adapun bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah senyawa bioaktif kulit batang kayu manis (*Cinnamomum verum*) yang diperoleh dari database online.

Senyawa bioaktif dari kayu manis dikoleksi dari database berbasis online Dr. Duke's Phytochemical (<https://phytochem.nal.usda.gov/>) dengan kata kunci *Cinnamomum verum*. Unifikasi menggunakan PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) dengan menuliskan nama senyawa pada bagian explore chemistry dan koleksi struktur canonical SMILE-nya. Uji PASS dilakukan pada laman <https://www.way2drug.com/passonline/> untuk mengetahui nilai Pa. Hasil analisis dikumpulkan dan dipilih senyawa dengan nilai Pa>0,5 yang menunjukkan potensi tertinggi dalam reaksi antiinflamasi. Senyawa dengan Pa>0,5 memiliki aktivitas biologis cukup tinggi secara laboratorium, uji eksperimen in vitro dan atau in vivo (Sjakoer *et al.*, 2021).

Prediksi protein target dilakukan dengan swiss target prediction (<http://www.swisstargetprediction.ch/>) dan similarity ensemble approach (SEA) (<https://sea.bkslab.org/>). Pembuatan jejaring interaksi antara protein target dilakukan dengan menggunakan STRING (<https://string-db.org/>). Desain interaksi antara protein target dengan senyawa bioaktif kulit batang kayu manis dengan cytoscape (<https://cytoscape.org/>) (Khoirunnisa *et al.*, 2023; Leong *et al.*, 2021).

Preparasi struktur senyawa dalam kulit batang kayu manis dilakukan dengan Pubchem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) dan diunduh senyawa dalam bentuk file 3D SDF. Preparasi struktur protein target menggunakan RCSB Protein Data Bank (<https://www.rcsb.org/pdb/>). Evaluasi struktur protein target dilakukan dengan PDBSum (<http://www.ebi.ac.uk/thorntonsrv/databases/pdbsum/>). Selanjutnya, diunduh struktur protein terpilih dalam bentuk file pdb.format.

Struktur protein kemudian dibersihkan menggunakan aplikasi Biovia Discovery Studio (<https://www.3ds.com/productsservices/biovia/products/molecular-modeling-simulation/biovia-discovery-studio/>).

Proses molecular docking dilakukan dengan menggunakan Pyrx tools Autodock vina wizard. Hasil docking disimpan dalam bentuk file csv kemudian molekul hasil docking antara ligan dengan protein target disimpan dalam bentuk pdbqt. Hasil molecular docking didapat nilai afinitas kkal/mol atau docking score. Semakin kecil nilai afinitas menunjukkan semakin kuat ikatan antara ligan dan reseptor. Nilai root mean square deviation (RMSD) <2 sebagai parameter yang menunjukkan hasil docking yang benar sehingga docking dapat digunakan.

Analisis Data

Interaksi antara protein target dapat menghasilkan KEGG pathway yang berkaitan dengan mekanisme antiinflamasi. Nilai *degree* dan *betweenness centrality* yang didapatkan mengindikasikan protein yang berperan dalam mekanisme inflamasi. Interaksi senyawa dan protein target yang divisualisasikan menggunakan biovia discovery studio visualizer, mendapatkan data jenis ikatan dan residu asam amino yang telah terbentuk. Keseluruhan data dianalisis secara deskriptif.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Komponen Senyawa Antiinflamasi dan Protein Targetnya

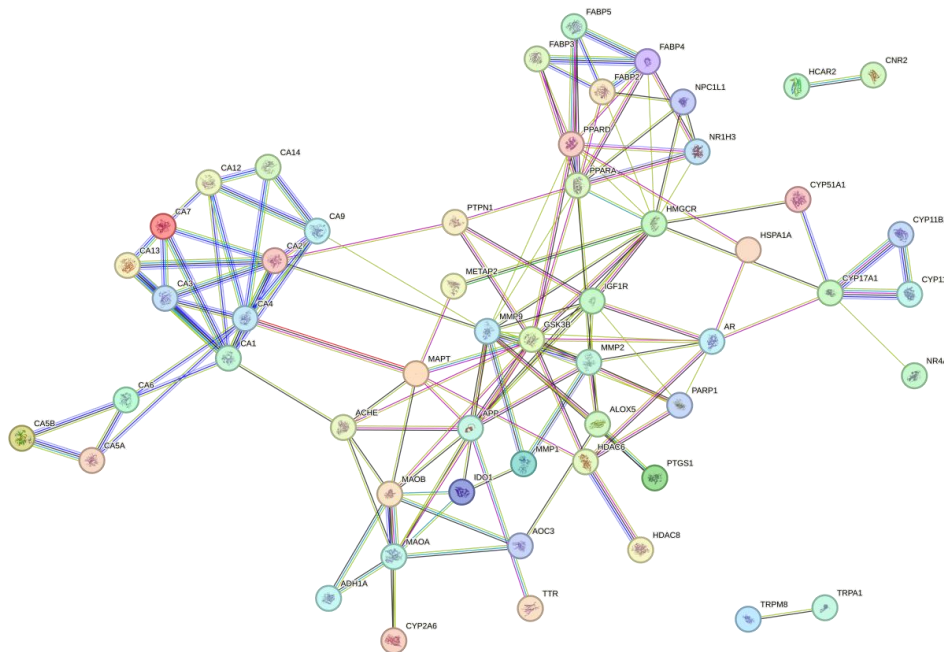
Senyawa pada kulit batang kayu manis sebanyak 281 yang mempunyai aktivitas farmakologis dan memiliki peran dalam pengobatan, 134 senyawa diantaranya yang mempunyai aktivitas sebagai antiinflamasi, dan 48 senyawa antiinflamasi yang memiliki nilai $P_a > 0,5$. Menurut Raihan *et al.* (2023), senyawa dengan nilai $P_a > 0,7$ memiliki aktivitas biologis yang sangat tinggi dan hasilnya tidak berbeda jauh dengan uji skala laboratorium, senyawa dengan $0,5 < P_a < 0,7$ memiliki potensi farmakologis dalam pengujian, dan senyawa dengan $P_a < 0,5$ memiliki aktivitas farmakologis dengan potensi rendah.

Berdasarkan database STRING dan *Swiss Target Prediction* ada hanya 16 senyawa kulit batang kayu manis dengan nilai probabilitas 0,5 (Tabel 1). Menurut Putra (2023) pengujian protein target dengan database Swiss Target Prediction dilandaskan pada persamaan prinsip *reverse screening*. Suatu senyawa yang paling dipengaruhi oleh target ditandai dengan tingginya bar probabilitas (warna hijau). Semakin tinggi nilai probabilitasnya menunjukan hasil yang semakin akurat. Pengujian protein target dengan SEA didasarkan pada pendekatan *molecular fingerprints*.

Table 1. Senyawa dengan protein target yang memiliki nilai probabilitas >0,5

No	Senyawa	Protein Target
1.	<i>2-Methoxy-cinnamaldehyde</i>	ADH1A, IDO1, MAOB, AOC3, CYP11B1, CYP11B2, MAPT, APP, CYP2A6, IGF1R, NR4A1, HSPA1A
2.	<i>Acetylenol</i>	PTGS1
3.	<i>Ascorbic acid</i>	GSK3B
4.	<i>Beta caryophyllene</i>	PPARA, CNR2
5.	<i>Borneol</i>	CA2, CA1, CA4, TRPM8
6.	<i>Caffeic acid</i>	CA2, ALOX5, CA7, CA1, CA6, MMP9, CA12, MMP1, MMP2, PTPN1, CA14, CA9, CA5B, CA5A
7.	<i>Campesterol</i>	HMGCR, CYP51A1, CYP17A1, AR
8.	<i>Caryophyllene</i>	PPARA, CNR2
9.	<i>Cinnamaldehyde</i>	TRPA1
10.	<i>Cinnamic acid</i>	HCAR2
11.	<i>Coumarin</i>	CA2, CA7, CA1, CA3, CA6, CA12, CA14, CA9, CA4, CA13, CA5B, CA5A
12.	<i>Eugenol acetate</i>	PTGS1
13.	<i>Fatty acid</i>	FABP4, PPARA, FABP3, FABP5, PPARD, FABP2
14.	<i>Isocaryophyllene</i>	PPAR, CNR2
15.	<i>Stigmasterol</i>	CYP51A1, HMGCR, NR1H3, NPC1L1, CYP17A1
16.	<i>Trans cinnamaldehyde</i>	TRPA1

Jaringan interaksi protein-protein hasil analisis dengan STRING terlihat pada Gambar 1. Penggunaan STRING dalam uji *in silico* mempermudah prediksi protein kueri dan protein lainnya (Abbas & Jumardin, 2020). *Node* merupakan protein yang berperan pada aktivitas biologis, *edges* merupakan garis-garis yang menghubungkan *nods* menunjukkan adanya interaksi (Hasanah *et al.*, 2018).

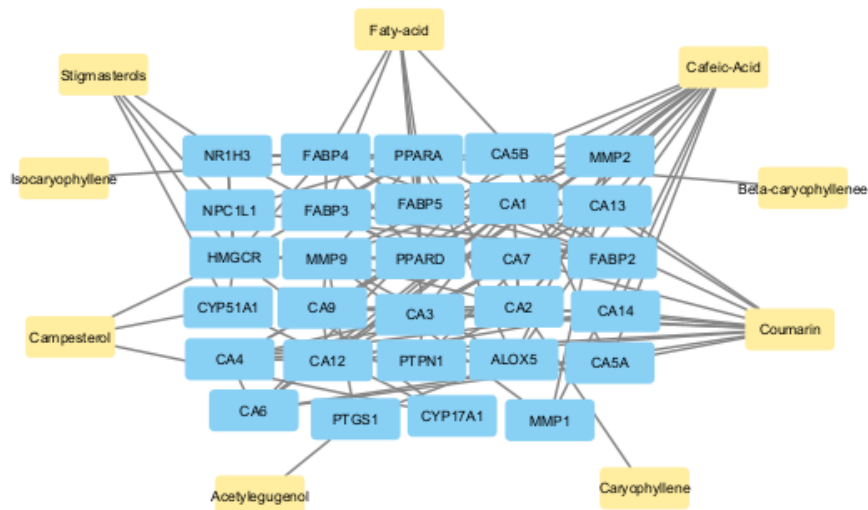


Gambar 1. Jaringan interaksi protein pada STRING

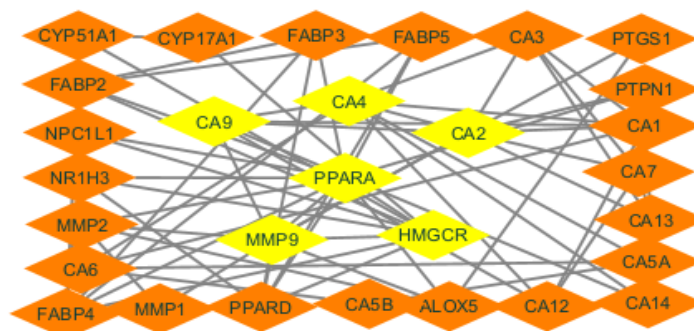
Dari 191 protein target didapatkan KEGG *pathway* dengan jalur pensinyalan PPAR signaling pathway dan IL-17 signaling pathway. *Peroxisome proliferator activated receptors* (PPARs) adalah DNA-binding nuclear hormone receptor yang meregulasi respon inflamasi. Terdapat tiga sub tipe PPAR mamalia yang telah diidentifikasi, yaitu PPAR α , PPAR γ , dan PPAR δ (Fikry, 2019). Interleukin 17 (IL-17) merupakan sitokin yang sangat berperan pada reaksi inflamasi tipe-lambat dan berperan dalam pelepasan sitokin dan kemokin inflamasi lain seperti IL-1, IL-6 TNF- α , dan *macrophage inflammatory protein-2* (MIP-2).

Hasil visualisasi jaringan interaksi senyawa dan protein ditunjukkan pada Gambar 2. Jaringan tersebut menunjukkan interaksi dari banyak senyawa (*multi compound*) dan banyak target (*multi target*). Senyawa-senyawa dari kulit batang kayu manis yang memiliki protein target sebanyak 9 senyawa, yaitu *caffeic acid*, *beta caryophyllene*, *coumarin*, *caryophyllene*, *acetyl eugenol*, *campesterol*, *fatty acid*, *isocaryophyllene*, dan *stigmaterols*. Senyawa pada kulit batang kayu manis yang paling berpengaruh ditunjukkan dengan jumlah protein target terbanyak yaitu *isocaryophyllene* dan *caffeic acid*. Senyawa yang lainnya mampu meregulasi protein target inflamasi sehingga menunjang aktivitas antiinflamasi yang ditimbulkan.

Interaksi keseluruhan protein target kulit batang kayu manis dan jaringan biologisnya dianalisis menggunakan analisis topologi (Gambar 3). Analisis topologi adalah analisis kuantitatif untuk mengetahui protein kunci yang terlibat dalam mekanisme terjadinya suatu penyakit (Hasanah *et al.*, 2018). *Degree* dan *betwenes centrality* adalah beberapa parameter yang diperhatikan dalam analisis topologi (Muttaqin *et al.*, 2018). *Degree* merupakan interaksi antara *node* dengan interaksi antara protein target dengan protein target lainnya, sementara *betwenes centrality* merupakan nilai *degree* untuk mengkuantifikasi hubungan antara *node* yang terletak pada jalur terdekat dengan *node* lain pada jaringan tersebut (Bobade *et al.*, 2024). Terdapat 6 protein yang memiliki nilai *degree* dan *betwenes centrality* tertinggi (Tabel 2).



Gambar 2. Visualisasi raw data interaksi senyawa dan protein target. *Node* biru menunjukkan protein target dan *node* kuning menunjukkan senyawa bioaktif pada kulit batang kayu manis



Gambar 3. Topologi jejaring interaksi protein berdasarkan *degree* dan *betweenness centrality*

Tabel 2. Protein dengan nilai *degree* dan *betweenness centrality* tertinggi

No.	Protein	Degree	Betweenness Centrality
1.	PPAR α	12	0,3482
2.	MMP-9	9	0,8822
3.	HMGCR	9	0,2616
4.	CA-4	8	0,6481
5.	CA-2	8	0,3650
6.	CA-9	8	0,3350

PPAR α merupakan target yang memiliki *degree* dan *betweenness centrality* paling tinggi dengan nilai *degree* 12 dan *betweenness centrality* 0,3482, diikuti MMP-9 dengan nilai *degree* 9 dan *betweenness centrality* 0,8822, kemudian HMGCR dengan *degree* 9 dan *betweenness centrality* 0,2616. Protein yang berperan pada mekanisme inflamasi yaitu PPAR α , MMP9, HMGCR, CA-4, CA-2, dan CA-9. Keenam protein tersebut secara konsisten diregulasi oleh senyawa kulit batang kayu manis dan berperan pada mekanisme antiinflamasi.

PPAR α adalah faktor transkripsi yang juga berperan dalam peradangan. PPAR α mengatur proliferasi dan berkontribusi dalam penyembuhan luka ataupun peradangan. Aktivasi PPAR α menghasilkan efek antiinflamasi (Dubrac *et al.*, 2011). MMP-9 adalah enzim yang berperan pada progresifitas inflamasi menjadi peradangan (Chrestella *et al.*, 2010). Aktivasi MMP-9 memberikan efek antiinflamasi di berbagai kondisi peradangan seperti kemerahan pada kulit (Mutiah, 2015). Peningkatan aktivitas MMP-9 pada endometriosis dapat memfasilitasi invasi yang mengakibatkan pembentukan lesi endometriosis, sehingga memicu reaksi inflamasi kronis dan rasa nyeri (Kumalasari *et al.*, 2018).

Penambatan Molekuler Senyawa dan Protein Target

Protein target yang digunakan harus mengandung native ligand dengan aktivitas inhibisi terhadap protein target (Setyawati *et al.*, 2022). Pada penelitian ini, digunakan 2 struktur protein target yaitu PPAR α , dan MMP-9. Protein target HMGCR tidak bisa dianalisis lebih lanjut, karena obat golongan statin digunakan sebagai penghambat HMGCR/HMG-CoA untuk menurunkan kadar kolesterol (Wang, 2015). Protein target CA-2, CA-4, dan CA-9 juga tidak bisa dianalisis lebih lanjut karena inhibitor CA digunakan untuk mengobati glaukoma, hipertensi, gagal jantung, dan epilepsi (Aslam, 2020). Protein target CA dianggap bagian dari obat golongan diuretik.

Pengujian *in silico* PDBSum mempermudah analisis struktur berdasarkan Procheck Ramchandran dan nilai *G-factors* (Sobolev *et al.*, 2018). Procheck Ramchandran merupakan indikator kualitas intrinsik struktur 3D, dan *G-factor* merupakan indikator reseptor target yang berhubungan dengan ligan. Struktur-struktur protein dengan kualitas yang baik dan bisa digunakan penelitian docking yang mempunyai nilai the most favoured regions di grafik ramchandran sebesar 90% dan nilai *G-factors* dengan nilai *overall average* >0,5. Data statistik Ramchandran protein target terlihat pada Tabel 3.

Table 3. Statistika Ramchandran protein target

No.	Protein Target	Procheck Ramchandran (Most Favoured Regions)	G-factors (Overall average)
1.	PPAR α	91,00%	0,24
2.	MMP9	90,00%	0,15

Ligan senyawa kulit batang kayu manis yang di-docking yang memiliki nilai *degree* dan *betweenness centrality* tertinggi. Hasil *molecular docking* menghasilkan nilai *binding affinity* dan nilai RMSD antar senyawa dan protein target terlihat pada Tabel 4. Pengujian *binding affinity* untuk mengetahui kekuatan interaksi biologi molekuler (Octavia *et al.*, 2018). Nilai *binding affinity* yang semakin kecil menandakan bahwa protein dan senyawa tersebut memiliki aktivitas yang tinggi (Tyas *et al.*, 2018). Nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD) <2 sebagai parameter validitas hasil docking (Sari *et al.*, 2020). Evaluasi perbedaan orientasi docking dari *pose co-crystallized* merupakan manfaat dari RMSD (Wang *et al.*, 2022). Ada tiga kategori RMSD docking yaitu RMSD <2.0 Å menunjukkan jejaring yang baik, RMSD 2,0-3,0 Å menunjukkan jejaring yang dapat diterima, dan RMSD $\geq$ 3.0 Å menunjukkan jejaring yang buruk (Muttaqin *et al.*, 2018).

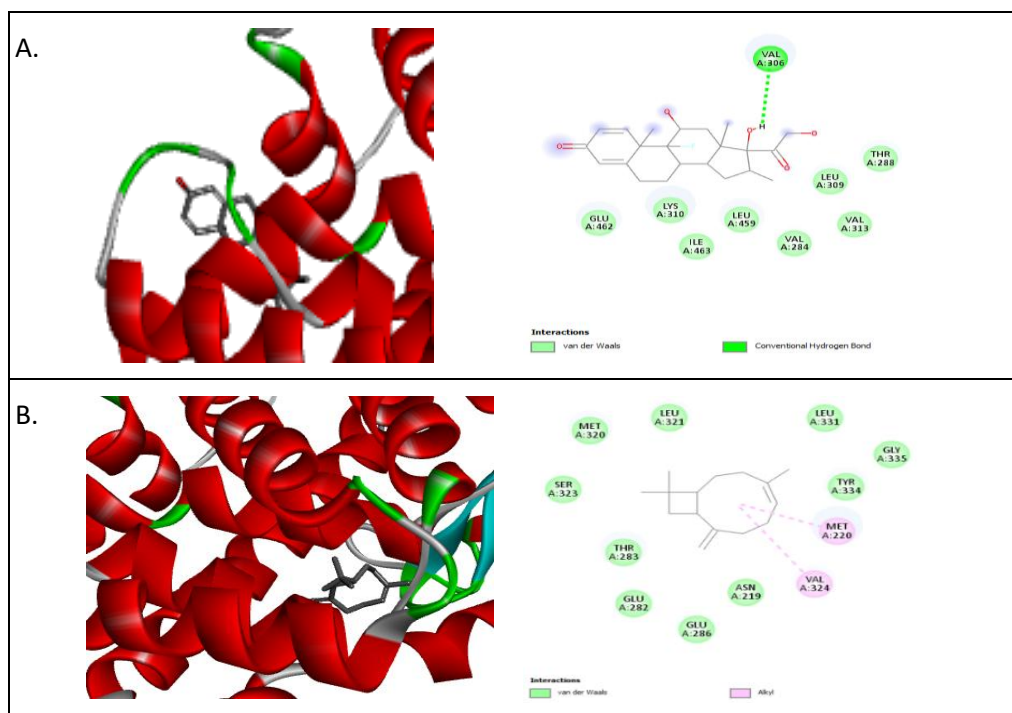
Table 4. Hasil interaksi ligan terhadap protein target

Ikatan Ligand-Protein Target	Binding Affinity (kkal/ mol)	RMSD
Dexamethasone (kontrol)-PPAR α	-7,0	0,0
Beta caryophyllene-PPAR α	-7,4	0,0
Caryophyllene-PPAR α	-7,9	0,0
Fatty acid-PPAR α	-7,8	0,0
Isocaryophyllene-PPAR α	-5,6	0,0
Dexamethasone (kontrol)-MMP-9	-6,9	0,0
Caffeic acid-MMP-9	-5,7	0,0

Berdasarkan hasil docking, interaksi antara PPAR α dengan *beta caryophyllene*, *caryophyllene* dan *fatty acid* masing-masing menghasilkan nilai *binding affinity* yang rendah, yaitu sebesar -7,0 kkal/mol, -7,4 kkal/mol, dan -7,9 kkal/mol. Sementara *isocaryophyllene* memiliki nilai *binding affinity* sebesar -5,6 kkal/mol. Protein target MMP-9 menargetkan senyawa *caffeic acid* mempunyai nilai *binding affinity* sebesar -5,7 kkal/mol. Walaupun sebagian besar hasil analisis docking mempunyai skor *binding affinity* yang lebih tinggi dibandingkan kontrol, tetapi masih dalam skor yang dapat diterima sebagai kandidat antiinflamasi yang potensial.

Visualisasi Docking Molekuler Senyawa dengan Protein Target

Obat *dexamethasone* digunakan sebagai kontrol untuk mempelajari interaksinya dengan protein target PPAR α . Obat *dexamethasone* adalah obat antiinflamasi golongan kortikosteroid (Fahira, 2023). *Dexamethasone* bekerja dengan cara menekankan migrasi neutrofil dan mengurangi proliferasi koloni limfosit. Visualisasi 2D dan 3D interaksi antara PPAR α dengan *dexamethasone* dan PPAR α dengan *isocaryophyllene* terlihat pada Gambar 4.



Gambar 4. Visualisasi secara 2D dna 3D interaksi PPAR α dengan *dexamethasone* (A) dan PPAR α dengan *isocaryophyllene* (B)

Hasil interaksi ikatan asam amino antara protein target PPAR α dan ligan dapat dilihat pada Tabel 5. Interaksi protein target dan ligan mencakup ikatan hidrogen, ikatan hidrofobik, ikatan elektrostatik, dan ikatan van der waals (Pantsar *et al.*, 2018). Ikatan hidrogen adalah ikatan yang terbentuk antara molekul-molekul yang sangat polar dan mengandung atom hidrogen (Fariza *et al.*, 2022). Ikatan hidrofobik adalah interaksi antara molekul nonpolar yang tidak mampu membentuk ikatan hidrogen dengan molekul air (Sumbono, 2021). Ikatan elektrostatik adalah ikatan garam antara gugus yang bermuatan berlawanan pada rantai samping asam amino (Arwansyah *et al.*, 2014). Ikatan van der waals adalah interaksi yang berperan penting dalam pemahaman lintas ikatan berbagai mekanisme biologi, kimia, dan fisika.

Parameter yang diperhatikan pada saat analisis *docking* adalah kesamaan antara residu asam amino dan ikatan yang terjadi antara ligan dengan reseptor. Ligan yang diuji berinteraksi dengan residu asam amino dan jenis ikatan yang mirip menandakan adanya kemiripan aktivitas, dikarenakan memiliki jenis interaksi yang mirip (Bahi *et al.*, 2020).

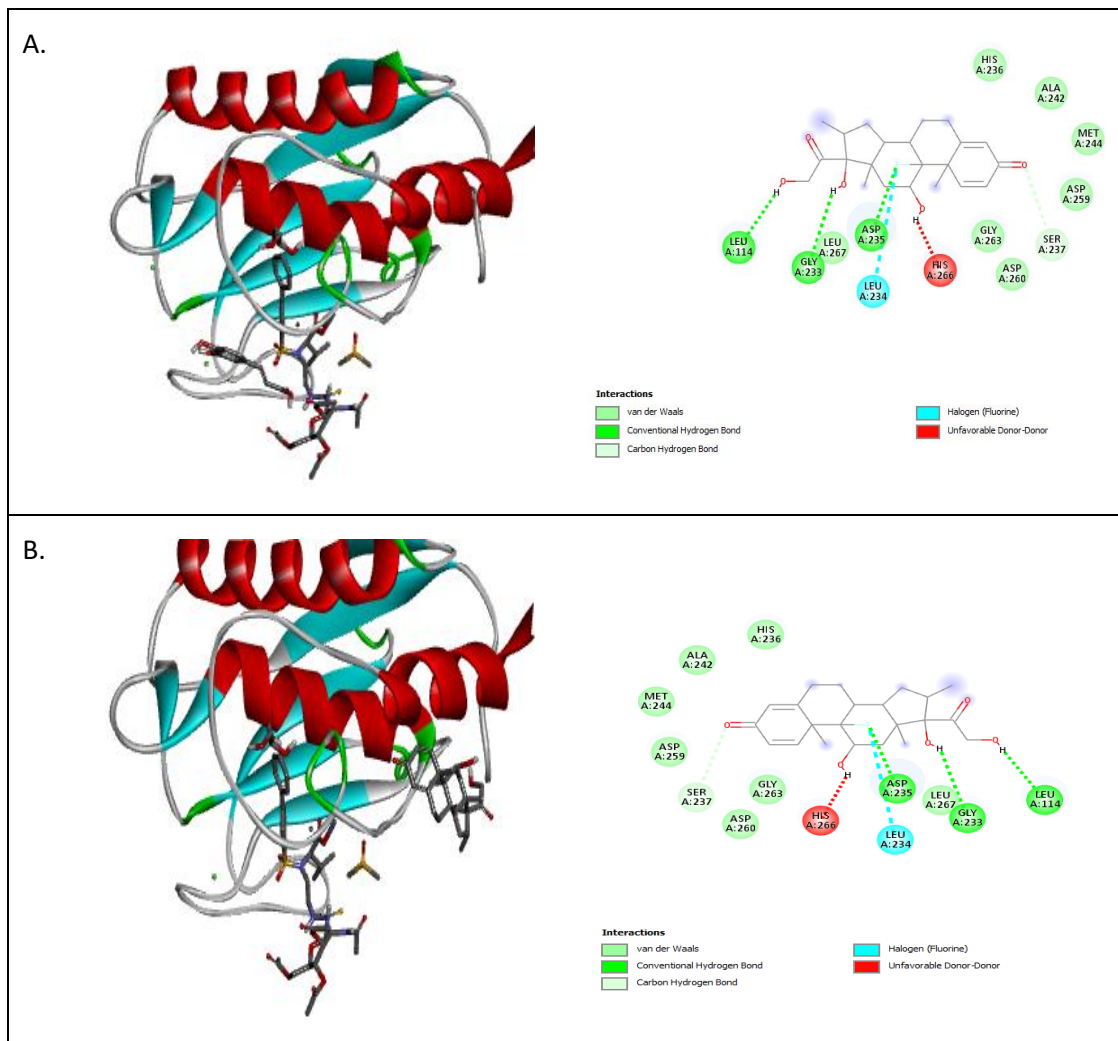
Tabel 5. Interaksi PPAR α dengan ligan *dexamethasone* (kontrol) dan *isocaryophyllene*

Interaksi	Interaksi Van der Waals	Ikatan Hidrofobik- Alkyl	Ikatan Hidrogen
<i>Dexamethasone</i> - PPAR α	Glu462, Lys310, Ile463, Val284, Val313, Leu309, Thr288	-	Val306
<i>Isocaryophyllene</i> - PPAR α	Leu321, Leu331, Gly335, Tyr334, Asn219, Glu286, Glu282, Thr288, Ser323, Met320	Met220, Val324	-

Hasil visualisasi menggunakan *biovia discovery studio visualizer* menunjukkan satu kesamaan *dexamethasone* dan *isocaryophyllene* membentuk ikatan van der waals dengan PPAR α pada residu Thr288. Hal ini sejalan dengan penelitian Viveiros (2007) bahwa senyawa *isocaryophyllene* bersifat antiinflamasi dan sebanding dengan *dexamethasone*. Mekanisme *isocaryophyllene* dalam menurunkan inflamasi diawali dengan aktivasi protein target PPAR α , kemudian PPAR α meningkatkan ekspresi

protein *nuclear corepressor* (NCoR; protein penghambat sitokin inflamasi), sehingga terjadi penurunan respon inflamasi (Ratnadewi, 2023). Sementara senyawa *beta caryophyllene*, *caryophyllene*, dan *fatty acid* dapat digunakan sebagai agen antiinflamasi tertarget dengan protein PPAR α , sesuai dengan hasil *docking* ketiga senyawa berpotensi kuat sebagai agen antiinflamasi.

Obat *dexamethasone* juga digunakan sebagai kontrol untuk mempelajari interaksinya dengan protein target *matrix metalloproteinase-9* (MMP-9). Visualisasi 2D dan 3D interaksi antara MMP-9 dengan *dexamethasone* dan MMP-9 dengan *isocaryophyllene* terlihat pada Gambar 5.



Gambar 5. Visualisasi secara 2D dan 3D interaksi antara MMP-9 dengan *dexamethasone* (A) dan MMP-9 dengan *isocaryophyllene* (B)

Hasil interaksi ikatan asam amino antara protein target MMP-9 dan ligan dapat dilihat pada Tabel 6. Hasil visualisasi menggunakan *biovia discovery studio visualizer* menunjukkan 5 kesamaan *dexamethasone* dan *caffeic acid* membentuk ikatan van der Waals dengan MMP-9 pada residu His236, Ala242, Met244, Asp259, dan Asp260. Mekanisme kerja *caffeic acid* untuk mengaktifasi MMP-9 sehingga mengakibatkan terhambatnya produksi sitokin proinflamasi (IL-1 β dan TNF- α) (Huang *et al.*, 2018).

Table 6. Interaksi yang terbentuk antara MMP-9 dan ligan

Interaksi	Interaksi Van der Waals	Ikatan Halogen	Ikatan Hidrogen
Dexamethasone- MMP9	His236, Ala242, Met 244, Asp259, Asp260, Gly263	Leu234	Leu114, Gly 233, Asp235
Caffeic acid-MMP-9	His236, Ala242, Met244, Asp259, Asp260, Leu267	Leu234	Ser237, Leu267, Asp235, Gly233, Leu114

SIMPULAN

Senyawa kulit batang kayu manis yang berperan sebagai antiinflamasi dengan nilai $Pa > 0,5$ sebanyak 16 senyawa, yaitu *2-methoxy-cinnamaldehyde*, *acetyleugenol*, *ascorbic acid*, *beta caryophyllene*, *borneol*, *caffeic acid*, *campesterol*, *caryophyllene*, *cinnamaldehyde*, *cinnamic acid*, *coumarin*, *eugenol acetate*, *fatty acid*, *isocaryophyllene*, *stigmasterols*, dan *trans cinnamaldehyde*. Sebanyak 5 senyawa kulit batang kayu manis mentarget protein PPAR α dan MMP-9 yang berperan pada mekanisme antiinflamasi. Berdasarkan hasil *docking*, senyawa *isocaryophyllene* sebagai aktivator PPAR α dengan nilai *binding affinity* sebesar -5,6 kkal/mol. Senyawa *caffeic acid* sebagai aktivator MMP-9 dengan nilai *binding affinity* -5,7 kkal/mol. Senyawa lain juga mempunyai kesamaan interaksi dan residu asam amino dengan obat kontrol sehingga dapat digunakan sebagai kandidat agen antiinflamasi yang tertarget dengan protein PPAR α dan MMP-9.

DAFTAR PUSTAKA

- Abbas, S., & Jumardin, J. (2020). Analisis interaksi senyawa saponin dengan protein terlibat dalam pertahanan tumbuhan terhadap patogen secara in silico. *AMPIBI: Jurnal Alumni Pendidikan Biologi*, 8(4), 221-231. <https://doi.org/10.36709/ampibi.v8i4.32>
- Anjani, N.L.A.K., & Laksmiani, N.P.L. (2022). Potensi isokuersitrin sebagai agen antihiperpigmentasi secara in silico dengan metode molecular docking. *Prosiding Workshop dan Seminar Nasional Farmasi*, 171-181. <https://doi.org/10.24843/WSNF.2022.v01.i01.p14>
- Arwansyah, A., Ambarsari, L., & Sumaryada, T. I. (2014). Simulasi docking senyawa kurkumin dan analognya sebagai inhibitor reseptor androgen pada kanker prostat. *Current Biochemistry*, 1(1), 11-19.
- Aslam, S., & Gupta, V. (2020). Carbonic anhydrase inhibitors. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557736/>
- Astika, R. Y., Fathnur Sani, F.K., & Elisma, E. (2022). Uji aktivitas antiinflamasi etanol daun kayu manis (*Cinnamomum verum burmanii*) pada mencit putih jantan. *Jurnal Ilmiah Manuntung: Sains Farmasi Dan Kesehatan*, 8(1), 14-23. <https://doi.org/10.51352/jim.v8i1.465>.
- Bahi, R.R.R., Herowati, R., & Harmastuti, N. (2020). Studi biokemoinformatika kandungan kimia daun sambiloto (*Andrographis paniculata* (Burm. f.) Nees) sebagai antihiperqlikemia serta prediksi parameter farmakokinetik dan toksisitas. *Pharmacy: Jurnal Farmasi Indonesia*, 17(2), 466-477. <https://doi.org/10.30595/pharmacy.v17i2.8944>
- Bare, Y., Helvina, M., Elizabeth, A., & Sari, D. R. T. (2019). Potensi asam kafeat pada kopi sebagai simultan gen peroxixme proliferasi-activated receptor gamma (PPAR- γ): studi in silico. *Jurnal Saintek Lahan Kering*, 2(2), 52-53. <https://doi.org/10.32938/slk.v2i2.866>.
- Bare, Y., Maulidi, A., Sari, D. R. T., & Tiring, S. S. N. D. (2020). Studi in silico prediksi potensi 6-gingerol sebagai inhibitor c-Jun N-terminal kinases (JNK). *Jurnal Jejaring Matematika Dan Sains*, 1(2), 59-63. <https://doi.org/10.36873/jjms.v1i2.211>
- Bobade, I., Badhe, P., & Mali, P. (2024). Network pharmacology approach: analysing pathways in breast cancer. *Preprint*. DOI:10.21203/rs.3.rs-4467041/v1
- Chrestella, J., Lubis, M. N. D., Soekimin, S., & Wibisono, A. H. (2010). Gambaran immunoekspresi matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) pada lesi-lesi prakanker dan karsinoma serviks invansif. *Majalah Patologi Indonesia*, 19(2), 1-7.
- Dubrac, S., & Schmuth, M. (2011). PPAR-alpha in cutaneous inflammation. *Dermato-Endocrinology*, 3(1), 23-26. <https://doi.org/10.4161/derm.3.1.14615>
- Fahira, F. N. (2023). Pengaruh pemberian propolis terhadap profil histopatologi jantung tikus putih jantan yang diinduksi dexamethason. *Skripsi*. Universitas Hasanudin. <http://repository.unhas.ac.id:443/id/eprint/24616>
- Fariza, A., Martiana, E. K., & Wahyunigtyas, E. (2022). Aplikasi flash lite untuk pembelajaran kimia. *Makalah*. https://repo.pens.ac.id/1577/1/Makalah_Elok_7410040754.pdf

- Fikry, M. A. (2019). Studi penambatan molekul senyawa-senyawa flavonoid dari buah mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) pada peroxisome proliferasi-activated receptor-gamma (PPAR γ). *Skripsi*. UIN Syarif Hidayatullah. <https://repository.uinjkt.ac.id/dspace/handle/123456789/25585>
- Hasanah, A. (2018). Analisis interaksi senyawa aktif jahe (*Zingiber officinale*) yang berpotensi sebagai antioksidan pada stress oksidasi yang diinduksi oleh timbal (Pb²⁺). *Skripsi*. UIN Maulana Malik Ibrahim Malang.
- Huang, X., Xi, Y., Pan, Q., Mao, Z., Zhang, R., Ma, X., & You, H. (2018). Caffeic acid protects against IL-1 β -induced inflammatory responses and cartilage degradation in articular chondrocytes. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 107, 433-439. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.07.161>
- Khoirunnisa, A., Jamil, A. S., & Muchlisin, M.A. (2023). Analisis keterkaitan network pharmacology senyawa metabolit sekunder *Abrus precatorius* L. secara in silico. *Jurnal Penelitian Farmasi & Herbal*, 6(2): 15-22. <https://doi.org/10.36656/jpfh.v6i2.1686>
- Kumalasari, S. A., Hendarto, H., & Widjiati, W. (2018). Pengaruh pemberian ekstrak meniran terhadap ekspresi MMP 9 dan luas lesi endometriosis pada mencit model endometriosis. *Jurnal Biosains Pascasarjana*, 20(1), 56-65. <https://doi.org/10.20473/jbp.v20i1.2018.56-65>
- Kurniasih, S., Wijaya, R., Mulyanti, D., & Fakhri, T. M. (2022). Simulasi pengembangan obat baru pada senyawa apigenin, curcumin, fisetin, naringenin dan silibinin terhadap protein target phosphoinositide 3-kinases (PI3-Ks) secara in silico. *Bandung Conference Series: Pharmacy*. 2(2): 660-670. <https://doi.org/10.29313/bcsp.v2i2.4403>
- Leong, G.W., Lee, S.C., Lau, C.C., Klappa, P., & Omar, M.S.S. (2013). Comparison of computational tools for protein-protein interaction (ppi) mapping and analysis. *Jurnal Teknologi*, 63(1): 1-8. <https://doi.org/10.11113/jt.v63.1226>
- Libby, P. (2007). Inflammatory mechanisms: the molecular basis of inflammation and disease. *Nutrition Reviews*, 65(suppl_3), S140-S146. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2007.tb00352.x>
- Migliozzi, J. G. (2017). Inflamasi, respons imun, dan penyembuhan. In: *Dasar-Dasar Patofisiologi Terapan Edisi Kedua: Panduan Penting untuk Mahasiswa Keperawatan dan Kesehatan*. Editor: P Muralitharan Nair & Ian Peate. Penerbit: Bumi Medika.
- Muttaqin, F. Z., Pratama, M. F., & Kurniawan. (2018). Molecular docking and molecular dynamic studies of stilbene derivative compounds as sirtuin-3 (Sirt3) histone deacetylase inhibitor on melanoma skin cancer and their toxicities prediction. *Journal of Pharmacopolium* 2(2). <https://doi.org/10.36465/jop.v2i2.489>
- Mutiah, R. (2015). Evidence based kurkumin dari tanaman kunyit (*Curcuma longa*) sebagai terapi kanker pada pengobatan modern. *Jurnal Farma Sains*, 1(1), 28-41. <https://doi.org/10.18860/jip.v1i1.4178>
- Octavia, O., Dina, D., & Santoso, B. (2018). Interaksi molekuler secara 3D senyawa terkandung dalam kemenyan jawa dan adas bintang sebagai inhibitor protein sintase 2 dari 3-oksasil-[protein-pembawa-asil] *Mycobacterium tuberculosis*. Surakarta: STIKES PKU Muhammadiyah Surakarta.
- Pantsar, T. (2018). Designing effective lead molecules against solid tumors with inadequate treatment options, the efficacy problem. *Publications of the University of Eastern Finland. Dissertations in Health*. <https://erepo.uef.fi/handle/123456789/19429>.
- Putra, H. M. (2023). Prediksi kandidat senyawa dari kulit batang Grandiflora (L.) sebagai antiinflamasi covid-19 menggunakan analisis network molecular docking dan docking dynamics simulations. *Skripsi*. Universitas Lampung. <http://digilib.unila.ac.id/id/eprint/76525>.
- Raihan, A., Illahi, A. K., Rokhimah, S., Elisa, T. P. P., Riwanto, A., & Maliza, R. (2023). Identification of bioactive solutions of corn silk (*Zea mays* L.) extract and biological activity test by bioinformatics. *Jurnal Biologi Tropis*, 23(1), 245-250. <https://doi.org/10.29303/jbt.v23i1.5846>
- Ratnadewi, N. K. A. M. (2023). Potensi aktivitas senyawa turunan sterol sebagai antiaterosklerosis melalui aktivasi reseptor PPAR γ dan LXR α secara in silico. *Thesis*, Universitas Mahasaraswati Denpasar.
- Saras, T. (2023). *Wedang Uwuh: Tradisi Minum Herbal Khas Jawa Tengah*. Tiram Media.

- Sari, C. P., Purwanti, N., & Ana, I. D. (2022). The effect of *cinnamaldehyde* membrane application on the number of macrophages on the *inflammation* process of labial ulcer of wistar rats. *Jurnal Widya Medika*, 8(1), 44-55. <https://doi.org/10.33508/jwm.v8i1.3712>
- Setyawati, N. K. A. A., Santika, I. W. M., & Yustiantara, P. S. (2022). Molecular docking senyawa α -mangostin sebagai antiinflamasi secara in silico. *Jurnal Jejaring Matematika dan Sains*, 4(2), 41-49. <https://doi.org/10.36873/jjms.2022.v4.i2.707>
- Sjakoer, N.A.A., Mubarakati, N.J., and Taufiq, A. 2021. Investigation of excellent ACE inhibitor agents from *Scurrula atropurpurea* and *Dendrophthoe pentandra* for Anti-Hypertension. *Natural and Life Sciences Communications*, 20(3), e2021068. <https://doi.org/10.12982/CMUJNS.2021.068>
- Sobolev, O.V., Afonine, P.V., Moriarty, N.W., Hekkelman, M.L., Joosten, R.P., Perrakis, A., & Adams, P.D. (2020). A global Ramachandran score identifies protein structures with unlikely stereochemistry. *Structure*, 28(11), 1249-1258.e2. <https://doi.org/10.1016/j.str.2020.08.005>
- Sumbono, A. (2021). *Lipida Seri Biokimia Pangan Dasar*. Deepublish: Yogyakarta
- Tyas, P. W., & Santoso, B. (2018). Afinitas ikatan senyawa dalam kulit dan biji buah jeruk keprok serta adas bintang terhadap sintase iii 3-oksoasil-[asil-carrier-protein] dan reduktase enoyl-ACP (InhA) *Myobacterium tuberculosis*. *The 7th University Research Colloquium 2018 STIKES PKU Muhammadiyah Surakarta*. 22-17.
- Viveiros, M. M. H., Silva, M. G., da Costa, J. G. M., de Oliveira, A. G., Rubio, C., Padovani, C. R., Rainho, C. A., & Schellini, S. A. (2022). Anti-inflammatory effects of α -humulene and β -caryophyllene on pterygium fibroblasts. *International Journal of Ophthalmology*, 15(12), 1903-1907. <https://doi.org/10.18240/ijo.2022.12.02>
- Wang, J-B., Cao, D-S., Zhu, M-F., Yun, Y-H., Xiao, N., & Liang, Y-Z. (2022). In silico evaluation of logD7. 4 and comparison with other prediction methods. *Journal of Chemometrics*, 29(7): 389-398. DOI:10.1002/cem.2718
- Wang, H. J., Park, J. Y., Kwon, O., Choe, E. Y., Kim, C. H., Hur, K. Y., Lee, M. S., Yun, M., Cha, B. S., Kim, Y. B., Lee, H., & Kang, E. S. (2015). Chronic HMGCR/HMG-CoA reductase inhibitor treatment contributes to dysglycemia by upregulating hepatic gluconeogenesis through autophagy induction. *Autophagy*, 11(11), 2089-2101. <https://doi.org/10.1080/15548627.2015.1091139>
- Widyanto. F. H. (2019). Arthritis gout dan perkembangannya. *Saintika Medika*, 10(2), 145-152. <https://doi.org/10.22219/sm.v10i2.4182>.
- Yusransyah, Y., Pratiwi, D., & Lia Khaerunnisa, L. (2016). Studi in silico senyawa alkaloid dari bunga tapak dara (*Catharanthus roseus* (L) G.Don) pada reseptor estrogen beta sebagai antikanker payudara. *Farmagazin*, 3(2), 16-20. <http://dx.doi.org/10.47653/farm.v3i2.3>
- Zhu, J., Quyyumi, A. A., Wu, H., Csako, G., Rott, D., Zalles-Ganley, A., Ogunmakina, J., Halcox, J., & Epstein, S. E. (2003). Increased serum levels of heat shock protein 70 are associated with low risk of coronary artery disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 23(6), 1055-1059. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000074899>.