

**STUDI *IN SILICO* TURUNAN LUTEOLIN TERFLUORINASI SEBAGAI
KANDIDAT INHIBITOR *CYCLOOXYGENASE-2* (COX-2)
MENGUNAKAN METODE *MOLECULAR DOCKING* DAN ANALISIS
ADMET**

Skripsi

**Untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai derajat Sarjana Kimia**



Miftachul Jannah

19106030017

**STATE ISLAMIC UNIVERSITY
SUNAN KALIJAGA
YOGYAKARTA**

**PROGRAM STUDI KIMIA
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI SUNAN KALIJAGA
YOGYAKARTA**

2026



PENGESAHAN TUGAS AKHIR

Nomor : B-1972/Un.02/DST/PP.00.9/08/2026

Tugas Akhir dengan judul : Studi In Silico Turunan Luteolin Terfluorinasi sebagai Kandidat Inhibitor Cyclooxygenase-2 (COX-2) Menggunakan Metode Molecular Docking dan Analisis ADMET

yang dipersiapkan dan disusun oleh:

Nama : MIFTACHUL JANNAH
Nomor Induk Mahasiswa : 19106030017
Telah diujikan pada : Jumat, 14 Agustus 2026
Nilai ujian Tugas Akhir : A/B

dinyatakan telah diterima oleh Fakultas Sains dan Teknologi UIN Sunan Kalijaga Yogyakarta

TIM UJIAN TUGAS AKHIR



Ketua Sidang
Karmanto, S.Si., M.Sc.
SIGNED

Valid ID: 6a8730d9a22fd



Penguji I
Didik Krisdiyanto, S.Si., M.Sc.
SIGNED

Valid ID: 6a86866a3d85d



Penguji II
Priyagung Dhemi Widiakongko, M.Sc.
SIGNED

Valid ID: 6a86ac7448a19



Yogyakarta, 14 Agustus 2026
UIN Sunan Kalijaga
Dekan Fakultas Sains dan Teknologi
Prof. Dr. Dra. Hj. Khurul Wardati, M.Si.
SIGNED

Valid ID: 6a87b9791956d

SURAT PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertandatangan di bawah ini :

Nama : Miftachul Jannah
NIM : 19106030017
Jurusan : Kimia
Fakultas : Sains dan Teknologi

Menyatakan bahwa skripsi yang berjudul “Studi In Silico Turunan Luteolin Terfluorinasi sebagai Kandidat Inhibitor *Cyclooxygenase-2* (COX-2) Menggunakan Metode Molekular Docking dan Analisis ADMET” merupakan hasil penelitian saya sendiri, tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjana di suatu Perguruan Tinggi, dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan orang lain, kecuali secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Yogyakarta, 12 Agustus 2026



Miftachul Jannah

19106030017

STATE ISLAMIC UNIVERSITY
SUNAN KALIJAGA
YOGYAKARTA

SURAT PERSETUJUAN SKRIPSI/TUGAS AKHIR

Hal : Persetujuan Skripsi / Tugas Akhir

Lamp :

Kepada

Yth. Dekan Fakultas Sains dan Teknologi

UIN Sunan Kalijaga Yogyakarta

di Yogyakarta

Assalamu'alaikum wr. wb.

Setelah membaca, meneliti, memberikan petunjuk dan mengoreksi serta mengadakan perbaikan seperlunya, maka kami selaku pembimbing berpendapat bahwa skripsi Saudara:

Nama : Miftachul Jannah

NIM : 19106030017

Judul Skripsi : Studi In Silico Turunan Luteolin Terfluorinasi sebagai Kandidat Inhibitor *Cyclooxygenase-2* (COX-2) Menggunakan Metode Molekular Docking dan Analisis ADMET

sudah dapat diajukan kembali kepada Program Studi Kimia Fakultas Sains dan Teknologi UIN Sunan Kalijaga Yogyakarta sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Strata Satu dalam Program Studi Kimia.

Dengan ini kami mengharap agar skripsi/tugas akhir Saudara tersebut di atas dapat segera dimunaqasyahkan. Atas perhatiannya kami ucapkan terima kasih.

Wassalamu'alaikum wr. wb.

Yogyakarta, 12 Agustus 2026

Pembimbing



Karmanto, M.Sc

NIP: 19820504 200912 1
005

HALAMAN MOTTO

“Lamun sira sekti, ojo mateni; lamun sira banter, ojo ndisiki; lamun sira pinter, ojo minteri.”

(Meskipun kamu kuat, berkuasa, atau sakti, jangan suka menjatuhkan; meskipun kamu cepat atau unggul, jangan melangkahi atau mendahului dengan cara yang tidak sportif; meskipun kamu pandai atau pintar, jangan bersikap sok pintar untuk menipu atau merendahkan orang lain.)

Hidup seperti Larry ~Larry the Lobster



STATE ISLAMIC UNIVERSITY
SUNAN KALIJAGA
YOGYAKARTA

HALAMAN PERSEMBAHAN

Karya ini kami dedikasikan

untuk almamater Program Studi Kimia

UIN Sunan Kalijaga Yogyakarta



STATE ISLAMIC UNIVERSITY
SUNAN KALIJAGA
YOGYAKARTA

KATA PENGANTAR

Segala puji bagi Allah SWT yang telah memberikan rahmat dan hidayah-Nya. Berkah kemudahan yang diberikan-Nya sehingga penulis mampu menyelesaikan skripsi yang berjudul “Studi In Silico Turunan Luteolin Terfluorinasi sebagai Kandidat Inhibitor *Cyclooxygenase-2* (COX-2) Menggunakan Metode Molekular Docking dan Analisis ADMET” sebagai salah satu persyaratan untuk mencapai derajat Sarjana Sains di bidang Kimia.

Penulis mengucapkan terimakasih kepada semua pihak yang telah terlibat dalam memberikan dorongan, motivasi, semangat, dan masukan sehingga skripsi ini selesai. Ucapan terimakasih tersebut secara khusus disampaikan kepada :

1. Ibu Dr. Khurul Wardati, M. Si. selaku Dekan Fakultas Sains dan Teknologi UIN Sunan Kalijaga Yogyakarta.
2. Ibu Prof. Dr. Maya Rahmayanti, S.Si., M.Si. selaku Ketua Program Studi Kimia UIN Sunan Kalijaga Yogyakarta.
3. Bapak Karmanto, S.Si., M.Sc., selaku Dosen Pembimbing Skripsi yang secara ikhlas telah memberikan waktu, tenaga, dan pikirannya untuk membimbing, mengarahkan, dan memotivasi penulis dalam menyelesaikan skripsi.
4. Bapak dan Ibu dosen Program Studi Kimia Fakultas Sains dan Teknologi UIN Sunan Kalijaga Yogyakarta, yang telah memberikan ilmu yang bermanfaat selama masa studi.

5. Kedua orang tua penulis, Bapak Mohamad Kusarifin dan Ibu Siti Istisarotun yang selalu memberikan doa, semangat, dan dukungan dalam menyusun dan menyelesaikan skripsi ini.
6. Maulvi Najibullah dan Umar Daud Trikusuma selaku adik penulis yang selalu menemani dan memberi semangat penulis dalam penyusunan skripsi.
7. Mas Luthfi, Mba Tasyah dan Mba Afifah yang selalu saya repotkan untuk mengoreksi dan memberi ide selama masa skripsi.
8. Ananda Charisma Devi yang sudah mengajari metode dan tahapan molecular docking kepada saya.
9. Teman-teman seperjuangan saya, Shepta Rasika Putri, Isti Ngafiah, dan Azzah Atika Mawaddah yang selalu kebersamai selama proses skripsi.
10. Keluarga besar Kimia Angkatan 2019 yang telah mendukung dan membantu selama masa studi dan penyusunan skripsi.
11. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu atas bantuannya dalam penyusunan skripsi ini.

Demi kesempurnaan skripsi ini, kritik dan saran sangat diharapkan. Penulis berharap skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan secara umum dan secara khusus di bidang kimia.

Yogyakarta, 12 Agustus 2026

Penulis

DAFTAR ISI

PENGESAHAN SKRIPSI/TUGAS AKHIR.....	ii
SURAT PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI.....	iii
KATA PENGANTAR.....	vii
DAFTAR ISI.....	ix
ABSTRAK	xiii
ABSTRACT	xiv
BAB I.....	1
PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Batasan Masalah	7
C. Rumusan Masalah	7
D. Tujuan Penelitian	8
E. Manfaat Penelitian.....	8
BAB II	9
TINJAUAN PUSTAKA DAN LANDASAN TEORI.....	9
A. Tinjauan Pustaka	9
B. Landasan Teori.....	12
1. Inflamasi	12
2. Enzim Cyclooxygenase-2 (COX-2)	13
3. Etoricoxib.....	16
4. Luteolin dan Turunannya.....	18
5. Fluorinasi dalam Pengembangan Obat.....	21
6. Molecular Docking	23
7. ADMET dan Drug-Likeness	26
C. Hipotesis.....	29
BAB III.....	31
METODOLOGI PENELITIAN	31
A. Waktu dan Tempat Penelitian.....	31
B. Alat-Alat Penelitian	31
C. Bahan-Bahan Penelitian	31

D. Cara Kerja	32
1. Preparasi Protein	32
2. Preparasi Ligan	32
3. Identifikasi Sisi Aktif Makromolekul.....	35
4. Validasi Docking.....	35
5. Molecular Docking menggunakan AutoDock Vina.....	36
6. Visualisasi Hasil Docking	37
7. Prediksi Profil Fisikokimia, Farmakokinetik, dan Toksisitas (ADMET) ..	37
8. Analisis Hasil	39
BAB IV	41
HASIL DAN PEMBAHASAN	41
BAB V	54
KESIMPULAN DAN SARAN	54
A. Kesimpulan.....	54
B. Saran	55
DAFTAR PUSTAKA	57
LAMPIRAN	61

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Enzim COX-2	16
Gambar 2. 2 Struktur Etoricoxib	18
Gambar 2. 3 Struktur Luteolin.....	19
Gambar 3. 1 Luteolin dan Modifikasinya posisi 1	33
Gambar 3. 2 Luteolin dan Modifikasinya posisi 2	33
Gambar 4. 1 Native ligand (blue) dan redocked ligand (green)	42
Gambar 4. 2 Visualisasi 2D interaksi ikatan re-docking native ligand.....	42
Gambar 4. 3 Overlay Pose Senyawa dengan native ligand	44

DAFTAR TABEL

Tabel 3. 1 Parameter fisikokimia berdasarkan aturan Lipinski dan Veber	39
Tabel 3. 2 Parameter farmakokinetik ADME	40
Tabel 3. 3 Parameter toksisitas (T)	40
Tabel 4. 1 Nilai Binding Affinity Senyawa Uji terhadap COX-2	43
Tabel 4. 2 Interaksi Senyawa dengan Residu Kunci COX-2	45
Tabel 4. 3 Parameter fisikokimia dan drug-likeness (SwissADME)	48
Tabel 4. 4 Parameter ADME terpilih (pkCSM)	49
Tabel 4. 5 Perbandingan prediksi CYP3A4 antara SwissADME dan pkCSM	50
Tabel 4. 6 Prediksi Toksisitas (ProTox-3.0 dan pkCSM)	51

ABSTRAK

STUDI IN SILICO TURUNAN LUTEOLIN TERFLUORINASI SEBAGAI KANDIDAT INHIBITOR *CYCLOOXYGENASE-2* (COX-2) MENGUNAKAN METODE MOLEKULAR DOCKING DAN ANALISIS ADMET

Oleh:

Miftachul Jannah

19106030017

Pembimbing:

Karmanto, S.Si., M.Sc

Luteolin merupakan senyawa flavonoid dengan aktivitas antiinflamasi melalui penghambatan enzim *cyclooxygenase-2* (COX-2), namun pemanfaatannya sebagai kandidat obat masih dibatasi oleh kelarutan air yang rendah dan bioavailabilitas oral yang terbatas. Fluorinasi pada gugus katekol (posisi 3' dan 4') cincin B luteolin dikaji sebagai strategi modifikasi struktur untuk mengevaluasi pengaruhnya terhadap afinitas pengikatan, pola interaksi molekuler, dan profil ADMET terhadap COX-2. Penelitian ini bertujuan menganalisis pengaruh substitusi atom fluor pada posisi tersebut terhadap afinitas pengikatan dan pola interaksi dengan COX-2, serta memprediksi dan membandingkan profil ADMET dan drug-likeness 3'-fluoroluteolin dan 4'-fluoroluteolin terhadap luteolin. *Molecular docking* dilakukan menggunakan AutoDock Vina terhadap struktur kristal COX-2 (PDB ID: 5IKR) dengan Etoricoxib sebagai kontrol positif, didahului validasi metode melalui redocking *native ligand* (RMSD 0,484 Å). Profil ADMET diprediksi menggunakan SwissADME, pkCSM, dan ProTox-3.0.

Hasil docking menunjukkan binding affinity luteolin (-9,123 kcal/mol) lebih negatif dibandingkan 3'-fluoroluteolin (-8,611 kcal/mol) dan 4'-fluoroluteolin (-8,583 kcal/mol), namun luteolin tidak berinteraksi dengan residu kunci situs aktif COX-2 (Arg120, Tyr355, Tyr385, Ser530, Val523), sedangkan 4'-fluoroluteolin membentuk ikatan hidrogen dengan Ser530 dan interaksi pi-alkyl dengan Val523, pola paling mendekati *native ligand* dan Etoricoxib. Fluorinasi menurunkan HBD dan TPSA serta meningkatkan LogP tanpa pelanggaran Lipinski maupun Veber, disertai peningkatan absorpsi intestinal, namun kedua turunan diprediksi aktif pada parameter hepatotoksitas, berbeda dengan luteolin yang inaktif; sebaliknya, keduanya diprediksi inaktif pada parameter karsinogenisitas dan mutagenisitas (Ames), berbeda dengan luteolin yang aktif. Hasil ini menunjukkan bahwa pengaruh fluorinasi terhadap afinitas dan profil ADMET bersifat bergantung posisi (*position-dependent*) dan disertai trade-off toksikologis yang memerlukan validasi *in vitro* lebih lanjut.

Kata Kunci: Luteolin; fluorinasi; molecular docking; Cyclooxygenase-2 (COX-2); ADMET

ABSTRACT
IN SILICO STUDY OF FLUORINATED LUTEOLIN DERIVATIVES AS
CANDIDATE INHIBITORS OF CYCLOOXYGENASE-2 (COX-2) USING
MOLECULAR DOCKING AND ADMET ANALYSIS

By:

Miftachul Jannah
19106030017

Adviser:
Karmanto, S.Si., M.Sc

Luteolin is a flavonoid compound with anti-inflammatory activity through inhibition of cyclooxygenase-2 (COX-2); however, its utilization as a drug candidate is limited by its low water solubility and limited oral bioavailability. Fluorination of the catechol group at positions 3' and 4' of the B ring of luteolin was investigated as a structural modification strategy to evaluate its effects on binding affinity, molecular interaction patterns, and ADMET profiles toward COX-2. This study aimed to analyze the effects of fluorine atom substitution at these positions on binding affinity and interaction patterns with COX-2, as well as to predict and compare the ADMET and drug-likeness profiles of 3'-fluoroluteolin and 4'-fluoroluteolin with those of luteolin. Molecular docking was performed using AutoDock Vina against the crystal structure of COX-2 (PDB ID: 5IKR), with etoricoxib as the positive control, preceded by method validation through redocking of the native ligand (RMSD 0.484 Å). ADMET profiles were predicted using SwissADME, pkCSM, and ProTox-3.0.

The docking results showed that luteolin had a more negative binding affinity (−9.123 kcal/mol) than 3'-fluoroluteolin (−8.611 kcal/mol) and 4'-fluoroluteolin (−8.583 kcal/mol); however, luteolin did not interact with key residues of the COX-2 active site (Arg120, Tyr355, Tyr385, Ser530, and Val523), whereas 4'-fluoroluteolin formed a hydrogen bond with Ser530 and a pi-alkyl interaction with Val523, exhibiting an interaction pattern most similar to those of the native ligand and etoricoxib. Fluorination decreased HBD and TPSA and increased LogP without violating the Lipinski or Veber rules, accompanied by increased intestinal absorption. However, both derivatives were predicted to be active for hepatotoxicity, in contrast to luteolin, which was inactive; conversely, both derivatives were predicted to be inactive for carcinogenicity and mutagenicity (Ames), in contrast to luteolin, which was active. These results indicate that the effects of fluorination on binding affinity and ADMET profiles are position-dependent and involve a toxicological trade-off that requires further in vitro validation.

Keywords: Luteolin; fluorination; molecular docking; cyclooxygenase-2 (COX-2); ADMET

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Inflamasi patologis merupakan manifestasi klinis utama yang mendasari berbagai penyakit tidak menular kronis, mulai dari gangguan kardiovaskular dan diabetes melitus tipe 2, hingga keganasan seperti kanker (Sinniah *et al.*, 2021). Ketika tubuh merespons kerusakan jaringan atau infeksi, berbagai mediator kimia dilepaskan guna meregulasi sistem pertahanan biologis tersebut. Salah satu mediator yang berperan penting dalam proses tersebut adalah prostaglandin E_2 (PGE_2), yang diketahui berkontribusi terhadap timbulnya nyeri, demam, dan edema. Pembentukan PGE_2 berlangsung melalui jalur metabolisme asam arakidonat yang dikatalis secara spesifik oleh enzim *cyclooxygenase-2* (COX-2). Peningkatan ekspresi dan aktivitas fungsional COX-2 akan diikuti peningkatan produksi prostaglandin sehingga memperkuat respons inflamasi. Oleh karena itu, COX-2 menjadi salah satu target terapeutik utama dalam pengembangan obat antiinflamasi untuk menekan pembentukan mediator peradangan tersebut (Ricciotti & FitzGerald, 2011; Chavda *et al.*, 2024).

Selain COX-2, beberapa enzim dan reseptor lain dalam jalur inflamasi juga berperan sebagai mediator nyeri, di antaranya 5-lipoxygenase (5-LOX) pada jalur biosintesis leukotrien dan TRPV1 pada jalur nosisepsi langsung. Namun, pengembangan inhibitor 5-LOX selektif

secara historis lebih sering menghadapi kendala efikasi dan keamanan dibandingkan COX-2 (Charlier & Michaux, 2003; Farhan *et al.*, 2021). Studi mengenai interaksi senyawa fenolik dan flavonoid terhadap COX-2 juga jauh lebih ekstensif didokumentasikan dibandingkan terhadap 5-LOX, dengan estimasi sekitar 2.500 studi untuk polifenol-COX-2 dibandingkan hanya sekitar 120 studi untuk polifenol-5-LOX (Farhan *et al.*, 2021). Ketersediaan data pembandingan docking spesifik luteolin terhadap COX-2 dari studi terdahulu (Hibatulloh *et al.*, 2026), didukung struktur kristal COX-2 beresolusi tinggi dengan native ligand yang telah tervalidasi, menjadikan COX-2 target yang lebih sesuai untuk pendekatan *molecular docking* pada penelitian ini.

Upaya penekanan aktivitas enzim target tersebut secara klinis umumnya bertumpu pada penggunaan obat golongan *Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs* (NSAID), baik yang bersifat non-selektif maupun inhibitor selektif COX-2 seperti golongan *coxibs* (Sinniah *et al.*, 2021). Golongan ini mencakup beberapa agen terapeutik komersial seperti celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, hingga etoricoxib yang secara spesifik didesain untuk meminimalkan efek toksisitas pada lambung yang sering dipicu oleh NSAID konvensional (non-selektif) seperti aspirin, ibuprofen, dan asam mefenamat. Meskipun inhibitor selektif COX-2 seperti etoricoxib efektif dalam mengurangi nyeri dan inflamasi, beberapa penelitian melaporkan penggunaan jangka panjang golongan coxib masih berpotensi menimbulkan efek samping, terutama peningkatan risiko

kardiovaskular (Bäck *et al.*, 2012). Oleh karena itu, pengembangan kandidat inhibitor COX-2 baru yang memiliki aktivitas antiinflamasi yang baik dengan efek samping yang lebih rendah masih menjadi perhatian dalam penelitian ini (Sinniah *et al.*, 2021).

Salah satu pendekatan yang dapat dilakukan adalah mengeksplorasi senyawa bahan alam yang diketahui memiliki aktivitas antiinflamasi. Salah satu senyawa yang berpotensi untuk dikembangkan adalah luteolin (5,7,3',4'-tetrahydroxyflavone), senyawa golongan flavonoid yang dilaporkan memiliki aktivitas antiinflamasi melalui kemampuannya menghambat pembentukan radikal bebas (*Reactive Oxygen Species/ROS*) dan memodulasi berbagai jalur inflamasi (Lv *et al.*, 2025). Selain itu, luteolin juga diketahui mampu menembus sawar darah otak sehingga berpotensi digunakan untuk mengatasi neuroinflamasi melalui modulasi aktivitas sel mikroglia (Wang *et al.*, 2023).

Pemilihan luteolin pada penelitian ini didasarkan bukan semata pada anggapan bahwa luteolin merupakan flavonoid dengan afinitas tertinggi terhadap COX-2 dibandingkan seluruh flavonoid lain, melainkan pada kombinasi tiga pertimbangan: aktivitas antiinflamasi multi-jalur yang telah banyak didokumentasikan (Wang *et al.*, 2023; Lv *et al.*, 2025), tersedianya data pembandingan docking spesifik terhadap COX-2 dari studi terdahulu yang menjadi baseline langsung bagi penelitian ini (Hibatulloh *et al.*, 2026), serta struktur gugus catechol pada posisi 3' dan 4' cincin B

yang menjadikan luteolin representatif untuk dikaji pengaruh modifikasi fluorinasi pada arsitektur catechol flavonoid secara umum.

Meskipun memiliki aktivitas biologis yang baik, pengembangan luteolin sebagai kandidat obat masih menghadapi kendala farmakokinetik yang signifikan. Luteolin memiliki kelarutan air yang rendah serta bioavailabilitas oral yang terbatas akibat metabolisme fase II dan metabolisme lintas pertama yang berlangsung cepat melalui proses glukuronidasi dan sulfatasi di usus maupun hati (Lv *et al.*, 2025). Proses ini melibatkan penambahan gugus asam glukuronat dan sulfat pada molekul luteolin oleh enzim metabolik di usus dan hati, sehingga luteolin lebih mudah diekskresikan dari tubuh dan jumlah senyawa aktif yang mencapai sirkulasi darah menjadi berkurang (Zhu *et al.*, 2024; Ren *et al.*, 2024). Hambatan sistemik tersebut menyebabkan luteolin belum dapat diaplikasikan secara optimal sebagai obat oral sehingga diperlukan strategi optimasi untuk meningkatkan karakteristik farmakokinetiknya tanpa menghilangkan aktivitas biologis yang dimiliki. Salah satu pendekatan yang banyak diterapkan dalam pengembangan obat modern adalah fluorinasi.

Fluorinasi merupakan salah satu strategi modifikasi struktur yang dilakukan dengan mensubstitusi atom hidrogen atau gugus tertentu menggunakan atom fluor. Karena memiliki ukuran yang hampir setara dengan hidrogen namun bersifat sangat elektronegatif, atom fluor mampu memengaruhi distribusi elektron suatu senyawa tanpa mengubah struktur

molekul secara signifikan. Keberadaan atom fluor diketahui dapat meningkatkan lipofilisitas, stabilitas metabolik, serta afinitas interaksi terhadap target biologis sehingga banyak dimanfaatkan untuk memperbaiki karakteristik farmakokinetik dan farmakodinamik kandidat obat (Meanwell, 2018).

Potensi fluorinasi dalam meningkatkan aktivitas antiinflamasi telah dilaporkan oleh Coşkun et al. (2018), yang menunjukkan bahwa substitusi atom fluor pada turunan diflunisal menghasilkan aktivitas penghambatan COX-2 yang lebih baik dibandingkan analog dengan substituen halogen lain. Selain itu, keberadaan atom fluor juga menghasilkan interaksi yang lebih stabil pada kantong aktif COX-2, sehingga berpotensi meningkatkan kualitas interaksi ligan-protein yang berperan dalam aktivitas penghambatan enzim tersebut. Temuan serupa juga dilaporkan oleh Litim *et al.* (2026), yang menunjukkan bahwa senyawa terfluorinasi mampu membentuk interaksi yang stabil dengan residu kunci situs aktif COX-2, yaitu Arg120, Tyr385, dan Ser530 memperkuat bukti bahwa fluorinasi berpotensi memperbaiki kualitas interaksi ligan-protein pada target enzim ini, tidak terbatas pada satu kelas senyawa saja.

Berbagai strategi modifikasi struktur telah dilakukan untuk meningkatkan potensi farmakologis luteolin, salah satunya melalui perubahan substituen pada gugus hidroksil yang berperan penting dalam aktivitas biologisnya. Berdasarkan kajian hubungan struktur dan aktivitas (Structure–Activity Relationship, SAR), gugus 3',4'-dihidroksi (*catechol*

moiety) pada cincin B merupakan salah satu fitur struktural penting yang berkaitan dengan aktivitas antiinflamasi dan penghambatan COX-2. Ribeiro *et al.* (2015) melaporkan bahwa flavonoid yang mampu menghambat COX-2 umumnya memiliki gugus *catechol* pada cincin B. Selain itu, hasil *molecular docking* yang dirangkum oleh Ferraz *et al.* (2020) menunjukkan bahwa cincin B luteolin berorientasi menuju kantong hidrofobik COX-2, sedangkan gugus hidroksil pada posisi 3' dan 4' membentuk ikatan hidrogen dengan residu Tyr385 dan Ser530. Temuan tersebut menunjukkan bahwa posisi 3' dan 4' berperan langsung dalam interaksi luteolin dengan COX-2, sehingga modifikasi pada posisi tersebut berpotensi memengaruhi afinitas pengikatan dan pola interaksi molekuler. Oleh karena itu, substitusi atom fluor pada posisi 3' dan 4' cincin B luteolin menjadi menarik untuk dikaji karena berpotensi memengaruhi afinitas pengikatan dan pola interaksi molekuler dengan COX-2 sebagai dasar pengembangan kandidat inhibitor COX-2 (Ferraz et al., 2020).

Berdasarkan berbagai penelitian yang telah dilaporkan, modifikasi struktur luteolin melalui substitusi atom fluor menarik untuk dieksplorasi lebih lanjut. Selain berpotensi memperbaiki karakteristik farmakokinetik luteolin yang masih menjadi kendala utama dalam pengembangannya sebagai obat oral, keberadaan atom fluor juga diduga dapat memengaruhi afinitas pengikatan dan pola interaksi molekuler terhadap enzim COX-2. Namun, kajian yang secara khusus mengevaluasi pengaruh posisi substitusi atom fluor pada cincin B luteolin, terutama pada posisi 3' dan 4'

terhadap afinitas pengikatan, pola interaksi molekuler, serta profil ADMET sebagai inhibitor COX-2 masih sangat terbatas. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk mengevaluasi pengaruh substitusi atom fluor pada posisi 3' dan 4' cincin B luteolin terhadap afinitas pengikatan, pola interaksi molekuler, dan profil ADMET sebagai dasar pengembangan kandidat inhibitor COX-2 melalui pendekatan *molecular docking* dan prediksi ADMET secara *in silico*.

B. Batasan Masalah

Batasan masalah pada penelitian ini adalah:

1. Target protein yang digunakan adalah COX-2 dengan PDB ID: 5IKR
2. Senyawa yang diuji adalah luteolin, 3'-fluoroluteolin, dan 4'-fluoroluteolin
3. Etoricoxib sebagai kontrol positif
4. Analisis dilakukan secara *in silico* menggunakan *molecular docking*, SwissADME, pkCSM, dan ProTox-3.0
5. Analisis interaksi ligan-protein pada penelitian ini difokuskan pada lima residu kunci situs aktif COX-2 (Arg120, Tyr355, Tyr385, Ser530, dan Val523) yang berperan penting dalam mekanisme pengikatan inhibitor selektif COX-2, tanpa membahas secara rinci seluruh residu lain yang turut teridentifikasi dalam analisis interaksi ligan-protein.

C. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah:

1. Bagaimana pengaruh substitusi atom fluor pada luteolin terhadap afinitas pengikatan dan pola interaksi molekuler dengan enzim *cyclooxygenase-2* (COX-2) berdasarkan analisis *molecular docking*?
2. Bagaimana profil ADMET dan *drug-likeness* 3'-fluoroluteolin dan 4'-fluoroluteolin dibandingkan dengan luteolin?

D. Tujuan Penelitian

1. Menganalisis pengaruh substitusi atom fluor pada luteolin terhadap afinitas pengikatan dan pola interaksi molekuler dengan enzim *cyclooxygenase-2* (COX-2) menggunakan metode *molecular docking*.
2. Memprediksi dan membandingkan profil ADMET serta drug-likeness dari 3'-fluoroluteolin dan 4'-fluoroluteolin, dan luteolin.

E. Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini adalah:

1. Memberikan informasi awal mengenai potensi 3'-fluoroluteolin dan 4'-fluoroluteolin sebagai kandidat inhibitor COX-2 berdasarkan pendekatan *molecular docking* dan prediksi ADMET.
2. Menjadi dasar bagi penelitian lanjutan secara *in vitro* maupun *in vivo* dalam pengembangan senyawa antiinflamasi berbasis luteolin.
3. Memberikan gambaran mengenai pengaruh posisi substitusi atom fluor terhadap karakteristik interaksi molekuler dan sifat farmakokinetik senyawa.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

Berdasarkan hasil *molecular docking* dan prediksi ADMET yang telah diuraikan, dapat disimpulkan bahwa:

1. Substitusi atom Fluor pada posisi 3' dan 4' cincin B luteolin menghasilkan pengaruh yang bergantung posisi (*position-dependent*) terhadap afinitas pengikatan dan pola interaksi molekuler terhadap COX-2. Meskipun *binding affinity* kedua turunan (3'-fluoroluteolin -8,611 kcal mol⁻¹ dan 4'-fluoroluteolin -8,583 kcal mol⁻¹) lebih lemah dibandingkan luteolin induk (-9,123 kcal mol⁻¹), hanya 4'-fluoroluteolin yang berinteraksi dengan seluruh lima residu kunci situs aktif COX-2 (Ser530, Arg120, Tyr355, Tyr385, dan Val523), mereplikasi pola interaksi *native ligand* secara lengkap, pola yang tidak teramati pada luteolin (tidak berinteraksi dengan residu kunci manapun) maupun 3'-fluoroluteolin (hanya satu residu kunci, Tyr385). Ini menunjukkan bahwa afinitas pengikatan yang lebih negatif tidak selalu mencerminkan relevansi farmakologis yang lebih tinggi, dan bahwa di antara ketiga senyawa uji, 4'-fluoroluteolin menunjukkan kesesuaian pose paling relevan terhadap arsitektur situs aktif COX-2.
2. Fluorinasi memperbaiki sebagian profil ADMET dan *drug-likeness* turunan luteolin dibandingkan senyawa induknya, ditandai dengan

peningkatan absorpsi intestinal (84,392% menjadi 90,263-90,421%) dan penurunan risiko karsinogenisitas serta mutagenisitas, tanpa pelanggaran aturan Lipinski maupun Veber pada ketiga senyawa. Namun, kedua turunan menunjukkan prediksi hepatotoksisitas yang tidak ditemukan pada luteolin, menunjukkan bahwa perbaikan profil ADMET akibat fluorinasi bersifat parsial dan disertai *trade-off* toksikologis, bukan perbaikan menyeluruh. Dengan mempertimbangkan kesesuaian pose terhadap COX-2 pada poin pertama Bersama profil ADMET ini, 4'-fluoroluteolin merupakan kandidat inhibitor COX-2 *in silico* yang paling menjanjikan di antara senyawa uji pada penelitian ini, namun tetap memerlukan validasi eksperimental lebih lanjut mengingat *trade-off* hepatotoksisitas yang teridentifikasi.

B. Saran

Berdasarkan keterbatasan dan temuan yang diperoleh pada penelitian ini, beberapa saran diajukan untuk penelitian lanjutan:

1. Perlu dilakukan validasi lebih lanjut terhadap hasil docking menggunakan pendekatan komputasi tambahan, seperti simulasi dinamika molekuler (molecular dynamics) atau perhitungan energi bebas pengikatan yang lebih akurat (MM-PBSA/MM-GBSA), untuk mengevaluasi kestabilan kompleks ligan-protein pada rentang waktu simulasi dan bukan hanya pada satu pose statis.

2. Potensi hepatotoksisitas pada 3'-fluoroluteolin dan 4'-fluoroluteolin yang diprediksi secara *in silico* perlu dikonfirmasi melalui uji *in vitro*, misalnya menggunakan model sel hepatosit, sebelum senyawa-senyawa ini dipertimbangkan untuk tahap pengembangan lebih lanjut.
3. Penelitian lanjutan dapat mengeksplorasi posisi substitusi fluor lain pada kerangka luteolin (misalnya pada cincin A) maupun kombinasi substitusi pada lebih dari satu posisi, untuk memperoleh gambaran yang lebih lengkap mengenai hubungan struktur–interaksi senyawa terfluorinasi terhadap COX-2.

DAFTAR PUSTAKA

- Ansari, M. A., & Kumar, A. (2025). Etoricoxib and its hidden risks: a case-based review of dermatological, hematological, and cardiovascular complications. *EXCLI Journal*, 24, 1295.
- Awad, H. M., Boersma, M. G., Boeren, S., van Bladeren, P. J., Vervoort, J., & Rietjens, I. M. (2001). Structure– activity study on the quinone/quinone methide chemistry of flavonoids. *Chemical Research in Toxicology*, 14(4), 398–408.
- Bäck, M., Yin, L., & Ingelsson, E. (2012). Cyclooxygenase-2 inhibitors and cardiovascular risk in a nation-wide cohort study after the withdrawal of rofecoxib. *European Heart Journal*, 33(15), 1928–1933. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr421>
- Burnham, E. A., Abouda, A. A., Bissada, J. E., Nardone-White, D. T., Beers, J. L., Lee, J., Vergne, M. J., & Jackson, K. D. (2022). Interindividual Variability in Cytochrome P450 3A and 1A Activity Influences Sunitinib Metabolism and Bioactivation. *Chemical Research in Toxicology*, 35(5), 792–806.
- Chavda, V. P., Feehan, J., & Apostolopoulos, V. (2024). Inflammation: the cause of all diseases. *Cells*, 13(22), 1906.
- Coşkun, G. P., Djikic, T., Hayal, T. B., Türkel, N., Yelekçi, K., Şahin, F., & Küçükgülzel, Ş. G. (2018). Synthesis, molecular docking and anticancer activity of diflunisal derivatives as cyclooxygenase enzyme inhibitors. *Molecules*, 23(8), 1969.
- Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific reports*, 7(1), 42717.
- Eberhardt, J., Santos-Martins, D., Tillack, A. F., & Forli, S. (2021). AutoDock Vina 1.2. 0: new docking methods, expanded force field, and python bindings. *Journal of chemical information and modeling*, 61(8), 3891–3898.
- Ferraz, C. R., Carvalho, T. T., Manchope, M. F., Artero, N. A., Rasquel-Oliveira, F. S., Fattori, V., ... & Verri Jr, W. A. (2020). Therapeutic potential of flavonoids in pain and inflammation: mechanisms of action, pre-clinical and clinical data, and pharmaceutical development. *Molecules*, 25(3), 762.
- 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.
- Forli, S., Huey, R., Pique, M. E., Sanner, M. F., Goodsell, D. S., & Olson, A. J. (2016). Computational protein–ligand docking and virtual drug screening with the AutoDock suite. *Nature protocols*, 11(5), 905–919.

- Hibatulloh, H., Oktoba, Z., Ulandari, A. S., Iqbal, M., & Patala, R. (2026). Molecular Docking and ADMET Analysis of Bioactive Compounds from *Vitex trifolia* as Potential COX-2 Anti-Inflammatory Agents. *Jurnal Jamu Indonesia*, 11(2), 104-110.
- Hoffmann, M., & Rychlewski, J. (2002). When, in the context of drug design, can a fluorine atom successfully substitute a hydroxyl group? *International Journal of Quantum Chemistry*, 89(4), 419-427.
- Kalgutkar, A. S., Crews, B. C., Rowlinson, S. W., et al. (2000). Biochemically based design of cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors: facile conversion of nonsteroidal antiinflammatory drugs to potent and highly selective COX-2 inhibitors. *PNAS*, 97(2), 925-930
- Kurumbail, R. G., Stevens, A. M., Gierse, J. K., et al. (1996). Structural basis for selective inhibition of cyclooxygenase-2 by anti-inflammatory agents. *Nature*, 384(6610), 644-648.
- Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. (1997). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced drug delivery reviews*, 23(1-3), 3-25.
- Litim, Z., Abdeljaoued, A. B., Abdelhamid, A., Bouraoui, A., Özdemir, İ., Hamdi, N., ... & Kraiem, J. (2026). Design, green synthesis and biological evaluation of fluorinated N-acyl sulfonamides as novel anti-inflammatory agents: an in vivo and in silico study. *RSC advances*, 16(18), 15992-16000.
- Lo, S., Leung, E., Fedrizzi, B., & Barker, D. (2021). Syntheses of mono-acylated luteolin derivatives, evaluation of their antiproliferative and radical scavenging activities and implications on their oral bioavailability. *Scientific Reports*, 11(1), 12595.
- Lv, J., Song, X., Luo, Z., Huang, D., Xiao, L., & Zou, K. (2025). Luteolin: exploring its therapeutic potential and molecular mechanisms in pulmonary diseases. *Frontiers in Pharmacology*, 16, 1535555.
- Md Idris, M. H., Mohd Amin, S. N., Mohd Amin, S. N., Nyokat, N., Khong, H. Y., Selvaraj, M., Zakaria, Z. A., Shaameri, Z., Hamzah, A. S., Teh, L. K., & Salleh, M. Z. (2022). Flavonoids as dual inhibitors of cyclooxygenase-2 (COX-2) and 5-lipoxygenase (5-LOX): Molecular docking and in vitro studies. *Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences*, 11, 117.
- Meanwell, N. A. (2018). Fluorine and fluorinated motifs in the design and application of bioisosteres for drug design. *Journal of medicinal chemistry*, 61(14), 5822-5880.

- Orlando, B. J., & Malkowski, M. G. (2016). Substrate-selective inhibition of cyclooxygenase-2 by fenamic acid derivatives is dependent on peroxide tone. *Journal of Biological Chemistry*, 291(29), 15069-15081.
- Perrone, M. G., Vitale, P., Panella, A., Tolomeo, A., & Scilimati, A. (2015). Current and emerging applications of fluorine in medicinal chemistry. *AD Westwell, Fluorinated Pharmaceuticals: Advances in Medicinal Chemistry, Future Science, London*, 126-139.
- Pietruś, W., Kafel, R., Bojarski, A. J., & Kurczab, R. (2022). Hydrogen Bonds with Fluorine in Ligand–Protein Complexes—the PDB Analysis and Energy Calculations. *Molecules*, 27(3), 1005.
- Pires, D. E., Blundell, T. L., & Ascher, D. B. (2015). pkCSM: predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures. *Journal of medicinal chemistry*, 58(9), 4066-4072.
- Ren, F., Li, Y., Luo, H., Gao, S., Jiang, S., Yang, J., ... & Peng, C. (2024). Extraction, detection, bioactivity, and product development of luteolin: a review. *Heliyon*, 10(24).
- Ribeiro, D., Freitas, M., Tomé, S. M., Silva, A. M., Laufer, S., Lima, J. L., & Fernandes, E. (2015). Flavonoids inhibit COX-1 and COX-2 enzymes and cytokine/chemokine production in human whole blood. *Inflammation*, 38(2), 858-870.
- Ricciotti, E., & FitzGerald, G. A. (2011). Prostaglandins and inflammation. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 31(5), 986-1000.
- Rietjens, I. M. C. M., Boersma, M. G., van der Woude, H., Jeurissen, S. M. F., Schutte, M. E., & Alink, G. M. (2005). Flavonoids and alkenylbenzenes: mechanisms of mutagenic action and carcinogenic risk. *Mutation Research*, 574(1-2), 124–138.
- Saif, M. Z., Suha, H. N., Masud, A. B., Shohelly, S., Rahman, S., Al-Gawati, M., ... & Uddin, K. M. (2026). Computational Design and in silico Screening of Selective Chromone-Based COX-2 Inhibitors. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 37, e-20260048.
- Sinniah, A., Yazid, S., & Flower, R. J. (2021). From NSAIDs to glucocorticoids and beyond. *Cells*, 10(12), 3524.
- Tripathy, S., Pattanayak, P., & Trivarna, V. L. (2023). Combinatorial Libraries and In Silico Approaches in the Design of Etoricoxib Based Selective COX-2 Inhibitors.
- Veber, D. F., Johnson, S. R., Cheng, H. Y., Smith, B. R., Ward, K. W., & Kopple, K. D. (2002). Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. *Journal of medicinal chemistry*, 45(12), 2615-2623.

- Walker, C. (2018). Are all oral COX-2 selective inhibitors the same? A consideration of celecoxib, etoricoxib, and diclofenac. *International journal of rheumatology*, 2018(1), 1302835.
- Wang, T., Yin, Y., Jiang, X., Ruan, Y., Xu, J., Hu, X., ... & Li, L. (2023). Exploring the mechanism of luteolin by regulating microglia polarization based on network pharmacology and in vitro experiments. *Scientific Reports*, 13(1), 13767.
- Wang, Z., Zeng, M., Wang, Z., Qin, F., Chen, J., & He, Z. (2021). Dietary luteolin: a narrative review focusing on its pharmacokinetic properties and effects on glycolipid metabolism. *Journal of agricultural and food chemistry*, 69(5), 1441-1454.
- Wiyono, A. S., & Diyah, N. W. (2023). Molecular docking of 5-o-benzoylpinostrobin derivatives from *Boesenbergia pandurata* roxb. as anti-inflammatory. *Journal of Public Health in Africa*, 14(Suppl 1), 2532.
- Zhang, X., & Wu, C. (2022). In silico, in vitro, and in vivo evaluation of the developmental toxicity, estrogenic activity, and mutagenicity of four natural phenolic flavonoids at low exposure levels. *ACS omega*, 7(6), 4757.
- Zhu, M., Sun, Y., Su, Y., Guan, W., Wang, Y., Han, J., ... & Kuang, H. (2024). Luteolin: a promising multifunctional natural flavonoid for human diseases. *Phytotherapy Research*, 38(7), 3417-3443.