



In Silico Study of the Bioactivity Potential of Teak Leaves (*Tectona grandis*) for the Treatment of Chronic Inflammation-Related Disease

Abdul Madjid Abdillah¹, Angga Juniansa¹, Tjie Kok^{1,2*}

¹Magister Bioteknologi, Fakultas Teknobiologi, Universitas Surabaya, Indonesia

²Pusat Unggulan Iptek Produk Pangan dan Suplemen Kesehatan untuk Kondisi Degeneratif, Universitas Surabaya, Indonesia

*Corresponding Author: tjie_kok@staff.ubaya.ac.id

ABSTRACT

Chronic diseases are the leading cause of death in the modern era. One of the important proinflammatory mediators known to play a role in the pathogenesis of chronic diseases is MIF. The aim of this *in silico* study was to investigate whether the active compounds in teak leaf tea (*Tectona grandis*) have the potential to inhibit MIF target proteins. A literature search showed that the aqueous extract of teak leaves contains active compounds such as acetovanilone, lariciresinol, betulinic acid, 3-hydroxy-1-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl) propan-1-one and verbacoside. Subsequently, the water-soluble active compounds were evaluated based on biological activity, toxicity and suitability as drugs. Since verbacoside did not meet the criteria for suitability as a drug, molecular docking was performed on the other four compounds. The docking results showed that acetovanilone and 3-hydroxy-1-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl) propan-1-one had binding affinities of -6.2 kcal/mol and -5.7 kcal/mol, respectively, close to the ISO-1 reference compound of -8.7 kcal/mol, with amino acid Pro 1 on MIF forming another type of bond with acetovanilone and Ile 64 forming a type of hydrogen bond with 3-hydroxy-1-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl) propan-1-one. Thus, these two compounds could potentially be developed further after experimental validation as inhibitors of MIF proinflammatory activity associated with chronic inflammation-related diseases.

Keywords: Macrophage migration inhibitory factor (MIF); Chronic disease; Bioactive compounds; *In silico* study; Teak leaves

Abstrak

Penyakit kronis merupakan penyebab utama kematian di era modern. Salah satu mediator proinflamasi penting yang diketahui berperan dalam patogenesis penyakit kronis adalah MIF. Tujuan dari penelitian *in silico* ini adalah untuk menyelidiki apakah senyawa aktif dalam teh daun jati (*Tectona grandis*) memiliki potensi untuk menghambat protein target MIF. Pencarian literatur menunjukkan bahwa ekstrak air daun jati mengandung senyawa aktif seperti asetovanilon, lariciresinol, asam betulinat, 3-hidroksi-1-(4-hidroksi-3,5-dimetoksifenil) propan-1-one dan verbakosida. Selanjutnya, senyawa aktif yang larut dalam air dievaluasi berdasarkan aktivitas biologis, toksisitas, dan kesesuaian sebagai obat. Karena verbakosida tidak memenuhi kriteria kesesuaian sebagai obat, maka *docking* molekular dilakukan terhadap empat senyawa lainnya. Hasil *docking* menunjukkan bahwa asetovanilon dan 3-hidroksi-1-(4-hidroksi-3,5-dimetoksifenil) propan-1-one memiliki afinitas pengikatan masing-masing sebesar -6,2 kkal/mol dan -5,7 kkal/mol, mendekati senyawa referensi ISO-1 yaitu -8,7 kkal/mol, dengan asam amino Pro 1 pada MIF membentuk jenis ikatan lain dengan asetovanilon dan Ile 64 membentuk jenis ikatan

hidrogen dengan 3-hidroksi-1-(4-hidroksi-3,5-dimetoksifenil) propan-1-one. Dengan demikian kedua senyawa ini berpotensi untuk dikembangkan lebih lanjut setelah validasi eksperimental sebagai inhibitor aktivitas proinflamasi MIF yang berhubungan dengan penyakit kronis terkait peradangan.

Kata Kunci: *Macrophage migration inhibitory factor* (MIF); Penyakit kronis; Senyawa bioaktif; Studi *in silico*; Daun jati

PENDAHULUAN

Penyakit kronis merupakan penyebab kematian utama di era modern [1]. Faktor risiko utama penyakit ini adalah gaya hidup tidak sehat, konsumsi alkohol, paparan radiasi, infeksi mikroorganisme patogen, dan berbagai sebab lain. Saat ini telah diketahui bahwa faktor-faktor ini mengakibatkan terjadinya peradangan yang mengarah pada perkembangan penyakit kronis [2].

Mediator proinflamasi penting yang teridentifikasi secara klinis meningkatkan patogenesis dari penyakit kronis adalah *macrophage migration inhibitory factor* (MIF). MIF merupakan sitokin proinflamasi yang diekspresikan oleh berbagai jenis sel dan mengalami peningkatan kadar pada kondisi inflamasi dan infeksi [3]. Berbagai penelitian yang telah dilakukan menunjukkan bahwa perkembangan penyakit kronis berhubungan erat dengan aktivitas dari protein MIF [4]. Peningkatan produksi MIF pada penyakit kronis diikuti dengan peningkatan berbagai mediator proinflamasi lain. Pada fase tertentu peradangan, MIF menarik sel imun dan menstimulasi pelepasan mediator inflamasi lainnya, seperti IL1 β dan TNF α [5][6].

Pada studi *in silico* ini, pencegahan dan penanganan penyakit kronis dilakukan melalui inhibisi aktivitas protein MIF yang berdampak pada inhibisi sekresi mediator proinflamasi lain oleh makrofag.

Untuk mengatasi kondisi inflamasi yang berlebihan dan/atau berkepanjangan, penting dicari senyawa yang dapat menghambat aktivitas MIF sehingga inflamasi dapat diredakan.

Pada studi terdahulu dilaporkan bahwa daun jati memiliki berbagai aktivitas biologi: anti-inflamasi, anti jamur, antibakteri [7], antidiabetes [8]. Pada penelitian ini, dilakukan studi pemanfaatan teh daun jati (*Tectona grandis*), dimana beberapa senyawa larut air yang terdapat dalam daun jati dilaporkan memiliki aktivitas antioksidan sehingga bermanfaat sebagai agen pencegahan dan penanganan inflamasi [9].

Dalam studi ini, digunakan senyawa larut air dalam daun jati (*Tectona grandis*) dan MIF yang berperan sebagai protein target yang potensial untuk pengembangan obat antiinflamasi, sehingga dapat dievaluasi apakah teh daun jati memiliki potensi untuk mencegah dan menangani penyakit kronis terkait inflamasi.

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan dalam studi ini adalah perangkat lunak PyRx 2024, Biova Discovery studio 2024 [10], Way2Drug [11], Protox-3.0 [12] dan SwissADME [13]. Bahan yang digunakan dalam studi ini adalah struktur protein target MIF (PDB ID 1LJT) resolusi 2.00 Å dan ligan berupa senyawa dalam ekstrak air daun jati yang meliputi acetovanillone (PubChem ID 2214), lariciresinol (PubChem ID 332427), betulinic acid (PubChem ID 64971), 3-hydroxy-1-(4-hydroxy-3,5-dimethoxy phenyl) propan-1-one (PubChem ID 54353627), dan verbacoside (PubChem ID 5281800) yang diperoleh dari *webserver* PubChem.

Alur Penelitian

Penelitian ini dilakukan secara *in silico* dengan tahapan sebagai berikut:

1. Analisis Aktivitas Biologis

Senyawa bioaktif larut air dari daun jati (*Tectona grandis*) ditelusuri melalui database PubChem dan setiap senyawa dianalisis menggunakan *webserver* Way2Drug untuk memprediksi potensi aktivitas biologis khususnya antiinflamasi, berdasarkan nilai *probability of activity* (P_a) dan *probability of inactivity* (P_i). Senyawa dengan $P_a \geq 0,5$ dan $P_i \leq 0,5$ dipilih untuk analisis lanjut

2. Analisis Toksisitas

Evaluasi toksisitas senyawa dilakukan dengan *webserver* Protox-3.0 untuk mengetahui kelas toksisitas, prediksi LD₅₀ serta tingkat akurasi

3. Analisis Kelayakan Obat

Senyawa kemudian dianalisis menggunakan webserver SwissADME berdasarkan kaidah Lipinski's Rule of Five untuk menentukan kesesuaiannya sebagai kandidat obat. Senyawa dengan pelanggaran ≤ 1 masih memiliki potensi dikembangkan sebagai kandidat obat namun jika senyawa dengan jumlah pelanggaran ≥ 3 dinyatakan tidak layak untuk tahap berikutnya.

4. Analisis Interaksi Molekular

Analisis ini dilakukan terhadap senyawa yang memenuhi kriteria kelayakan sebagai kandidat obat. Struktur protein target MIF (PDB ID: 1LJT) terlebih dahulu dipreparasi dengan cara optimasi energi dan pembersihan struktur, meliputi: penghapusan molekul air kristal, penambahan atom hidrogen polar menggunakan PyMOL sehingga *docking* untuk senyawa referensi ISO-1 menunjukkan bahwa ISO-1 berinteraksi dengan jenis-jenis residu asam amino yang persis sama dengan interaksi antara ISO-1 dengan protein MIF pada struktur kristal PDB ID 1LJT. Protein MIF yang sudah dioptimasi ini digunakan untuk *docking* dengan senyawa-senyawa aktif pada daun jati yang sudah disiapkan strukturnya. *Docking* dilakukan dengan perangkat lunak PyRx menggunakan situs aktif MIF yang telah diketahui dari literatur, yaitu situs tautomerase yang menjadi lokasi pengikatan inhibitor referensi ISO-1 [14]. Situs aktif ini dipilih karena terbukti secara

eksperimental berperan penting dalam aktivitas biologis MIF dan sering menjadi situs target dalam studi pengembangan obat antiinflamasi yang menarget inhibisi protein MIF. Hasil interaksi ligan-reseptor dievaluasi berdasarkan nilai afinitas ikatan (kkal/mol) serta jenis interaksi dengan residu asam amino, kemudian dibandingkan dengan senyawa referensi ISO-1.

HASIL PENELITIAN

Preparasi Senyawa Ekstrak Air Daun Jati

Preparasi senyawa dalam ekstrak air daun jati dilakukan dengan menelusuri PubChem ID beserta Cannonical SMILES (Tabel 1).

Analisis Aktivitas Biologis

Analisis aktivitas biologis terhadap lima senyawa yang telah ditelusur dilakukan menggunakan webserver Way2Drug [11] untuk pengecekan skor *probability of activity* (Pa) yaitu prediksi peluang suatu senyawa mempunyai aktivitas biologis tertentu. Skor ini diprediksi berdasarkan database aktivitas senyawa yang telah diidentifikasi sebelumnya. Hasil skor aktivitas biologis ditentukan berdasarkan nilai *probability of activity* (Pa) dan *probability of inactivity* (Pi) pada skala 0 - 1 (Tabel 2). Terhadap senyawa yang mempunyai skor Pa pada rentang $\geq 0,5$ dan Pi pada rentang 0,0 - 0,5, yaitu *probability of activity* sedang-tinggi dan *probability of inactivity* rendah dilakukan analisis lebih lanjut.

Tabel 1. Preparasi senyawa ekstrak air daun jati

No	Nama Senyawa	PubChem ID	Cannonical SMILES
1	Acetovanillone	2214	<chem>CC(=O)C1=CC(=C(C=C1)O)OC</chem>
2	Lariciresinol	332427	<chem>COC1=C(C=CC(=C1)C[C@H]2CO[C@@H]([C@H]2CO)C3=CC(=C(C=C3)O)OC)O</chem>
3	Betulinic acid	64971	<chem>CC(=C)[C@@H]1CC[C@]2([C@H]1[C@H]3CC[C@@H]4[C@]5(C[C@H]([C@@H](C4)5CC[C@]4([C@@]3(CC2)C)C(C)C)O)C(=O)O</chem>
4	3-hydroxy-1-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)propan-1-one	54353627	<chem>COC1=CC(=CC(=C1O)OC)C(=O)CCO</chem>

5	Verbacoside	5281800	<chem>C[C@H]1[C@@H]([C@H]([C@H]([C@@H](O1)O[C@@H]2[C@H]([C@@H](O[C@@H]([C@H]2OC(=O)/C=C/C3=CC(=C(C=C3)O)O)CO)OCCC4=CC(=C(C=C4)O)O)O)O)O</chem>
---	-------------	---------	--

Tabel 2. Analisis aktivitas biologis

No	Nama Senyawa	Skor Pa	Skor Pi	Aktivitas Biologi
1	Acetovanillone	0,566	0,004	Antiinflamasi
2	Lariciresinol	0,604	0,031	Antiinflamasi
3	Betulinic acid	0,741	0,011	Antiinflamasi
4	3-hydroxy-1-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl) propan-1-one	0,462	0,011	Antiinflamasi
5	Verbacoside	0,655	0,022	Antiinflamasi

Tabel 3. Analisis toksisitas

No	Nama Senyawa	Kelas Toksisitas	Prediksi LD ₅₀	Prediksi Akurasi
1	Acetovanillone	6	9000 mg/kg	100 %
2	Lariciresinol	4	1500 mg/kg	69 %
3	Betulinic acid	5	2610 mg/kg	69 %
4	3-hydroxy-1-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl) propan-1-one	5	5000 mg/kg	70 %
5	Verbacoside	5	5000 mg/kg	100 %

Tabel 4. Analisis kelayakan obat

No	Nama senyawa	Lipinski's rule of five				Jumlah Pelanggaran
		Berat Molekul (< 500)	H-donor (≤ 5)	H-akseptor (≤ 10)	LogP (≤ 5)	
1	Acetovanillone	166,17	1	3	0,83	
2	Lariciresinol	360,40	3	6	1,17	-
3	Betulinic acid	456,70	2	3	*5,82	1
4	3-hydroxy-1-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl) propan-1-one	226,23	2	5	0,01	-
5	Verbacoside	*624,59	*9	*15	-2,37	3

* Menunjukkan tidak memenuhi kriteria tertentu; senyawa dengan jumlah pelanggaran ≥ 3 tidak memenuhi kelayakan sebagai kandidat obat.

Analisis Toksisitas

Analisis toksisitas yang bertujuan untuk mengevaluasi potensi bahaya dari suatu senyawa terhadap organisme hidup dilakukan menggunakan webserver ProTox-3.0 [12]. Terdapat kelas toksisitas yang merupakan tabel kategorisasi yang digunakan untuk mengelompokkan senyawa berdasarkan tingkat toksisitasnya, dan prediksi *lethal dose* (LD₅₀)

yaitu dosis senyawa yang dapat menyebabkan kematian pada 50% populasi uji yang dinyatakan dalam mg/kg berat badan (Tabel 3).

Analisis Kelayakan Obat

Analisis kelayakan obat yang merupakan evaluasi terhadap potensi senyawa untuk dapat dikembangkan menjadi obat berdasarkan

karakteristik kimia dan biologisnya dilakukan menggunakan *webserver* SwissADME [13]. Kelayakan obat ini memperkirakan aspek farmakokinetik dan farmakodinamik senyawa, yang meliputi absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi (ADME). Metode yang paling umum digunakan untuk mengevaluasi kelayakan obat adalah *Lipinski's rule of five*, yang menyatakan bahwa senyawa memiliki peluang untuk digunakan sebagai kandidat obat apabila memiliki kriteria tertentu. Analisis kelayakan obat dari senyawa ekstrak air daun jati dilakukan menggunakan metode ini (Tabel 4).

Analisis Interaksi Molekuler

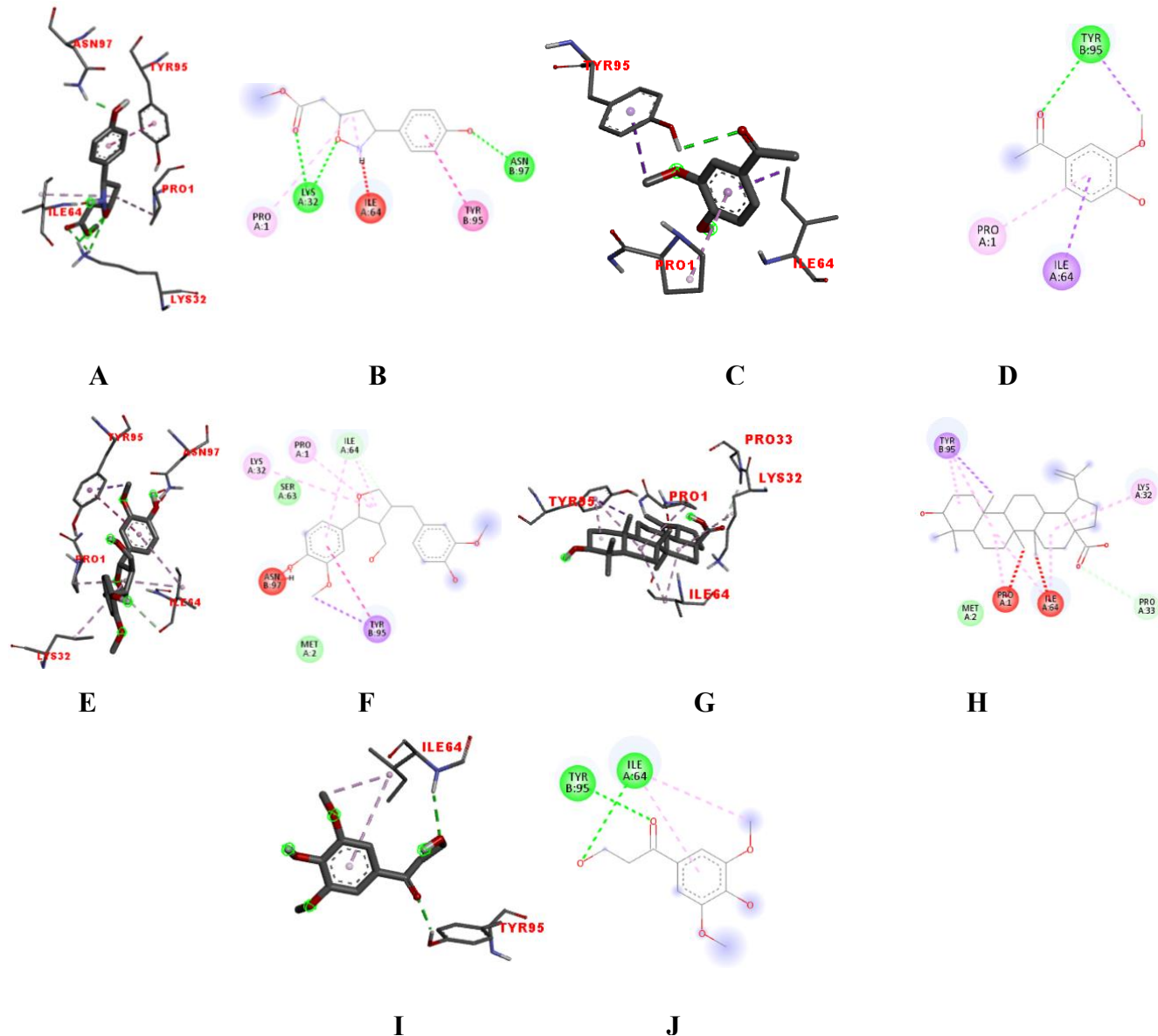
Analisis interaksi molekuler dilakukan terhadap senyawa yang memenuhi kriteria kelayakan sebagai

kandidat obat. Analisis interaksi molekuler pada studi ini ditujukan untuk mengevaluasi interaksi senyawa dengan asam amino pada protein target MIF yang mana sebelumnya telah dilakukan optimasi digunakan untuk docking dengan senyawa-senyawa aktif pada daun jati. Metode yang dipakai adalah *docking* spesifik menggunakan perangkat lunak PyRx, dengan situs aktif protein MIF-ISO-1 dipilih sebagai target yaitu berupa koordinat kotak sisi X = 12,48 Å; Y = 8,82 Å; Z = 9,90 Å, dengan koordinat pusat X = -42,53 Å; Y = 25,38 Å; Z = -13,64 Å. Kekuatan interaksi senyawa dengan protein target MIF dinyatakan sebagai afinitas ikatan (kkal/mol), yang dapat dibandingkan dengan senyawa referensi ISO-1 (Tabel 5).

Tabel 5. Interaksi molekuler senyawa ekstrak air daun jati dengan protein target MIF

Senyawa	Afinitas ikatan (kkal/mol)	Protein target	Residu asam amino yang berinteraksi
ISO-1 (referensi) [15]	-8,7	MIF	- Ikatan Hidrogen: Asn 97, Lys 32, Ile 64 - Pi-Staking: Tyr 95 - Jenis ikatan lain: Pro 1
Acetovanillone	-6,2	MIF	- Ikatan Hidrogen: Tyr 95. - Pi-sigma: Tyr 95, Ile 64 - Jenis ikatan lain: Pro 1
Lariciresinol	-2,9	MIF	- Pi-sigma: Tyr 95 - Jenis ikatan lain: Lys 32, Pro 1
Betulinic acid	20,4	MIF	- Pi sigma: Tyr 95 - Jenis ikatan lain: Tyr 95, Lys 32
3-hydroxy-1-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl) propan-1-one	-5,2	MIF	Ikatan Hidrogen: Ile 64, Tyr 95

Keterangan: Cetak tebal menunjukkan bahwa senyawa memiliki afinitas ikatan mendekati senyawa referensi ISO-1 dan mempunyai ikatan hidrogen dengan asam amino yang sama dengan senyawa referensi ISO-1.



Gambar 1. **A** Struktur ligan 3D protein MIF dengan ISO-1; **B** Struktur 2D protein MIF dengan ISO-1; **C** dan **D** Struktur 3D, 2D acetovanillone; **E** dan **F** Struktur 3D, 2D lariciresinol; **G** dan **H** Struktur 3D, 2D Betulinic acid; **I** dan **J** Struktur 3D, 2D 3-hydroxy-1-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl) propan-1-one.

PEMBAHASAN

Daun jati (*Tectona grandis*) merupakan bahan herbal dengan potensi bioaktivitas antiinflamasi. Studi *in silico* terhadap senyawa ekstrak air pada teh daun jati merupakan studi yang dilakukan untuk memberikan gambaran awal yang penting pada penelitian ini. Penentuan pelarut merupakan aspek penting yang dipertimbangkan dalam skrining fitokimia sesuai pemanfaatan bahan herbal, dimana terdapat pelarut yang bersifat polar, semi polar dan

non-polar [15]. Pada studi ini digunakan jenis pelarut air sesuai dengan pemanfaatan daun jati sebagai teh daun jati, sehingga penyelidikan terhadap senyawa yang terkandung di dalam ekstrak air daun jati.

Teknik *in silico* kemudian diterapkan untuk memahami karakteristik fisikokimia aktivitas biologis, toksisitas dan kelayakan obat dari senyawa ekstrak air daun jati, beserta interaksi molekular dengan protein target MIF untuk senyawa yang memenuhi kelayakan sebagai kandidat obat [16]. Hasil studi menunjukkan bahwa daun jati memiliki

lima kandungan senyawa aktif umum larut dalam air panas, yaitu asetovanillone, lariciresinol, betulinic acid, 3-hydroxy-1-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl) propan-1-one dan verbacoside [17].

Hasil analisis aktivitas biologis menunjukkan bahwa kelima senyawa larut air tersebut mempunyai potensi aktivitas antiinflamasi masing-masing memiliki skor Pa 0,5 - 0,7 (sedang) dan skor Pi < 0,05 (rendah), tingkat kelas toksisitas rendah dari 4 hingga 6.. Hal ini menandakan senyawa aktif larut air dalam daun jati memiliki potensi sebagai agen antiinflamasi.

Sedangkan dari aspek toksikologi, hasil prediksi ProTox-3.0 menunjukkan kedua senyawa berada pada kategori toksisitas rendah (kelas 5–6) dengan nilai LD50 yang relatif tinggi (≥ 5000 mg/kg), menandakan tingkat keamanan awal yang baik untuk kandidat obat herbal. Hal ini penting karena senyawa dengan toksisitas rendah lebih menjanjikan untuk dikembangkan sebagai terapi jangka panjang pada kondisi kronis [18].

Hasil evaluasi kelayakan obat menggunakan kaidah *Lipinski rule of five* menunjukkan bahwa senyawa verbacoside memiliki jumlah pelanggaran sebanyak tiga, melebihi kriteria kelayakan sebagai kandidat obat yaitu berat molekul < 500, H-donor ≤ 5 , H-acceptor ≤ 10 dan LogP ≤ 5 . Betulinic acid memiliki satu pelanggaran (LogP > 5), namun berdasar literatur pada satu pelanggaran masih dapat ditoleransi pada kandidat obat alami [19][20] oleh karena itu betulinic acid tetap dilakukan pada analisis docking dan ketiga senyawa yang lain tidak memiliki jumlah pelanggaran. Dengan demikian, *docking* molekular dilakukan terhadap keempat senyawa yang memenuhi kaidah *Lipinski rule of five*, yaitu asetovanillon, lariciresinol, betulinic acid, 3-hydroxy-1-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl) propan-1-one. Teknik *docking* molekular ligand-protein ini dilakukan untuk memahami interaksi antara senyawa larut air dalam teh daun jati dengan asam amino pada protein target MIF yang merupakan protein target penting untuk pengembangan obat antiinflamasi. *Docking* molekular ini diperlukan untuk identifikasi inhibitor potensial dari protein MIF. Sebagai senyawa referensi pada *docking* molekular ini digunakan ISO-1 sebagai senyawa referensi. ISO-1 yang telah teridentifikasi sebagai inhibitor dari protein MIF dan merupakan senyawa yang paling umum digunakan dalam pengembangan obat yang menargetkan

penghambatan terhadap protein MIF. Senyawa ini dilaporkan memiliki aktivitas antiinflamasi yang dapat mengurangi cedera ginjal dan paru akut pada banyak model [21][22].

Hasil *docking* molekular menunjukkan bahwa senyawa asetovanillone memiliki afinitas ikatan sebesar -6,2 kkal/mol, berinteraksi dengan asam amino Tyr 95 melalui ikatan hydrogen dan pi-sigma serta dengan Pro 1 melalui jenis ikatan lain. 3-hydroxy-1-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl) propan-1-one memiliki afinitas sebesar -5,2 kkal/mol membentuk ikatan hydrogen dengan Ile 64 dan Tyr 95. Jenis ikatan ini penting karena residu tersebut merupakan bagian dari situs aktif MIF yang juga berinteraksi dengan senyawa referensi ISO-1, lariciresinol memiliki afinitas ikatan sebesar -2,9 kkal/mol dengan asam amino yang berinteraksi serupa ISO-1 adalah Pro 1, betulinic acid memiliki afinitas ikatan sebesar 20,4 kkal/mol dengan tidak ada asam amino yang berinteraksi serupa ISO-1 untuk senyawa ini. Perbedaan afinitas sebesar 2-3 kkal/mol dapat bermakna secara komputasional karena mencerminkan perbedaan stabilitas interaksi ligan-reseptor. Nilai afinitas ikatan yang mendekati afinitas ikatan ISO-1 mengindikasikan bahwa acetovanillone dan 3-hydroxy-1-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl) propan-1-one dalam ekstrak air *Tectona grandis* berpotensi sebagai inhibitor protein target MIF.

Penelitian sebelumnya melaporkan hubungan yang erat antara penghambatan aktivitas tautomerase MIF oleh ISO-1 dengan penghambatan aktivitas proinflamasi MIF [13]. Dari aspek biologis, interaksi kuat antara acetovanillone dan 3-hydroxy-1-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl) propan-1-one dengan residu kunci pada situs aktif MIF mengindikasikan kemampuan keduanya untuk menghambat fungsi tautomerase MIF. Inhibisi ini berpotensi menurunkan pelepasan mediator inflamasi seperti IL-1 β dan TNF- α , sehingga dapat mengurangi progresivitas penyakit kronis terkait inflamasi.

Dengan demikian, senyawa acetovanillone dan 3-hydroxy-1-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl) propan-1-one merupakan senyawa larut air dalam teh daun jati yang berpotensi sebagai inhibitor protein target MIF dalam pengembangan obat antiinflamasi untuk pencegahan dan penanganan penyakit kronis terkait inflamasi. Perlu dilakukan penelitian *in vitro* dan *in vivo* lebih lanjut untuk mengkonfirmasi hasil studi *in silico* ini.

KESIMPULAN

Hasil studi *in silico* terhadap teh daun jati (*Tectona grandis*) menunjukkan terdapat senyawa asetovanillone dan 3-hydroxy-1-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl) propan-1-one dalam ekstrak air daun jati yang mempunyai tingkat toksisitas rendah, memenuhi kelayakan sebagai kandidat obat, dan mempunyai potensi menghambat aktivitas protein target MIF, sehingga berpotensi dimanfaatkan untuk dikembangkan sebagai agen antiinflamasi untuk pencegahan dan penanganan penyakit kronis yang berkaitan dengan inflamasi.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis menyampaikan terima kasih kepada Kemdikbudristek dan Universitas Surabaya yang telah mendukung studi ini.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Frank WB, Christian KR, Matthew JL. Lack of exercise is a major cause of chronic disease. *Kompr Fisiol*. 2012; 2(2): 1143-121.
- [2] Ajaikumar BK, Bethsebie LS, Kishore B, Choudhary H, Sahdeo P, Subash CG, Alok CB, Bharat BA. Chronic diseases, inflammation, and spices: how are they linked?. *Kunnumakkara et al. J Transl Med*. 2018; 16(14).
- [3] Juliana A, Kok T. Skripsi: Inhibisi Ekstrak Etanol dan N-Heksana Daun Sambiloto (*Andrographis paniculata* (Burm. F.) Wall. Ex Nees) dan Rimpang Kencur (*Kaempferia galanga* L.) Terhadap Aktivitas Tautomerase Proyein Macrophage Migration Inhibitory Factor (MIF). 2021. Fakultas Teknobiologi. Universitas Surabaya.
- [4] Andriani V, Kok T. Skripsi: Uji Aktivitas Ekstrak Daun Kemangi (*Ocimum sanctum* Linn.) dan Daun Afrika (*Vernonia amygdalina* Delile) Sebagai Inhibitor Factor (MIF). 2021. Fakultas Teknobiologi. Universitas Surabaya.
- [5] Lang T, Lee JPW, Elgass K, et al. Macrophage migration inhibitory factor is required for NLRP3 inflammasome activation. *Nat Commun*. 2018; 9: 2223.
- [6] Li J, Tang Y, Tang PMK, et al. Blocking macrophage migration inhibitory factor protects against cisplatin-induced acute kidney injury in mice. *Mol Ther*. 2018; 26: 2523-2532.
- [7] Vyas P, Yadav DK, Khandelwal P. *Tectona grandis* (teak) -A review on its phytochemical and therapeutic potential. *Natural Product Research-Formerly Natural Product Letter*. 2018; 33: 2338-2354.
- [8] Asdaq SMB, Nayeem N, Abida, Alam MT, Alaql SI, Imran M, Hassan EEW, Rabbani SI. Review: *Tectona grandis* Lf. A comprehensive review on its patents, chemical constituents, and biological activities. *Saudi Journal of Biological Sciences*. 2022; 29(3): 1456-1464.
- [9] Badruttamam MI. Review: Pemanfaatan Kandungan Senyawa Alami Pada Daun Jati (*Tectona grandis*) sebagai Antibakteri dan Antioksidan. *Jurnal Ilmiah Fitomedika Indonesia*. 2022; 1(1).
- [10] BIOVIA, Dassault Systèmes, *BIOVIA Discovery Studio*, Release 2024, San Diego: Dassault Systèmes, 2024.
- [11] Way2Drug. Prediction of biological activity spectra for substances (PASS). <https://www.way2drug.com/passonline/>, diakses Desember 2024.
- [12] ProTox-3.0. Virtual lab for the prediction of toxicities. Berlin: Charite-Universitätsmedizin Berlin. https://tox-new.charite.de/protox_III/, diakses Desember 2024.
- [13] SwissADME. SwissADME: Free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness. Lausanne: Swiss Institute of Bioinformatics. <http://swissadme.ch/>, diakses Desember 2024.
- [14] Lubetsky JB, Dios A, Han J, Aljabari B, Ruzsicska B, Mitchell R, Lolis E, Al-Abed Y. The tautomerase active site of macrophage migration inhibitory factor is a potential target for discovery of novel anti-inflammatory agents. *J Biol Chem*. 2002; 277(28): 24976-24982. <https://dx.doi.org/10.1074/jbc.M203220200>
- [15] Yuliyanti W. Pengaruh Penggunaan Pelarut terhadap Uji Skrining Fitokimia pada Ekstrak Daun Salam (*Syzygium polyanthum*). 2021. Disertasi tidak diterbitkan. Tegal: Politeknik Harapan Bersama.
- [16] Ibrahim YZ, Uzairu A, Shallangwa G, Abechi S. Molecular docking studies, drug-likeness and *in-silico* ADMET prediction of some

- novel β -Amino alcohol grafted 1,4,5-trisubstituted 1,2,3-triazoles derivatives as elevators of p53 protein levels. *Scientific African*. 2020; 10: e00570. <https://doi.org/10.1016/j.scriaf.2020.e00570>
- [17] Lacret R, Varela RM, Molinillo JMG, Nogueiras C, Macias FA. Tectonoelins, new norligands from a bioactive extract of *Tectona grandis*. *Phytochem Lett*. 2012; 5: 382-386.
- [18] Drwal N, Banerjee P, Dunkel M, Wettig R, Preissner. ProTox: A web server for the in silico prediction of rodent oral toxicity. *Nucleic Acids Research*. 2014, 42(W1), W53–W58. <https://doi.org/10.1093/nar/gku401>
- [19] Daina A, Michielin O, Zoete V. SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness. *Scientific Reports*. 2017; 7(1), 42717. <https://doi.org/10.1038/srep42717>
- [20] Zhang, X., Zhao, Y., Zhang, M., Liu T., Feng, Y., Lipinski's rule of five revisited: Evaluation in drug-likeness prediction. *Molecules*. 2020; 25(4), 962. <https://doi.org/10.3390/molecules25040962>
- [21] Li M, Yu J, Zhao L, Mei FC, Zhou Y, Hong YP, Zuo T, Wang WX. Inhibition of macrophage migration inhibitory factor attenuates inflammation and fetal kidney injury in a rat model of acute pancreatitis in pregnancy. *Int Immunopharmacol*. 2019; 68: 106-114.
- [22] Zhou Y, Zhao L, Mei F, Hong Y, Xia H, Zuo T, Ding Y, Wang W. Macrophage migration inhibitory factor antagonist (S,R)3-(4-hydroxyphenyl)-4,5-dihydro-5-isoxazole acetic acid methyl ester attenuates inflammation and lung injury in rats with acute pancreatitis in pregnancy. *Mol Med*. 2018; 17: 6576-6584.