



INTERACTION OF COUMARIN, DAPHNETIN, FRAXETIN FROM NATURAL MATERIALS WITH CARBONIC ANHYDRASE II IN INHIBITING GLAUCOMA

Rismi Verawati, Fajri Ikhsan, Okta Suryani*

Departemen Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri Padang
Jln. Prof. Dr. Hamka Air Tawar, Padang, 25131, Indonesia.

ARTICLE INFO

Article history:

Received 07 Jun 2024,

Revised 05 Oct 2024,

Accepted 08 Oct 2024,

Available online 11 Nov 2024,

Keywords:

- ✓ *Molecular Docking*,
- ✓ *Coumarin*,
- ✓ *Daphnetin*,
- ✓ *Fraxetin*,
- ✓ *Carbonic anhydrase II*,
- ✓ *Glaucoma*.

*corresponding author:

okta.suryani.os@gmail.com

Phone: +62

[https://doi.org/10.31938/jsn.v](https://doi.org/10.31938/jsn.v14i3.735)

[14i3.735](https://doi.org/10.31938/jsn.v14i3.735)

ABSTRACT

This article explores the interaction of Coumarin compounds and their derivatives obtained from natural extracts with Carbonic anhydrase II protein in inhibiting Glaucoma computationally. This research method includes modeling using software such as Pymol, Pyrx, Protein Plus, and Lipinski Rule of Five. The results showed Binding Affinity and RMSD of Coumarin, Daphnetin, and Fraxetin compounds with Carbonic anhydrase II with strong interaction. Protein Plus analysis was used to visualize the interaction that occurred between the compound and the Carbonic anhydrase II protein, in addition to the Lipinski Rule of Five test results, which showed results that were in accordance with the rules and met the drug criteria. These results indicate that Coumarin, Daphnetin, and Fraxetin compounds as Carbonic anhydrase II inhibitors have the potential to inhibit glaucoma. Daphnetin compound is the best inhibitor seen from the Binding Affinity value of -6.9, -5.8, and -5.5, as well as the results of Daphnetin's Lipinski Rule of Five data. However, further research is needed to validate this computational study.

Interaksi Coumarin, Daphnetin, Fraxetin dari Bahan Alam dengan Carbonic Anhydrase II dalam Menghambat Penyakit Glaukoma

ABSTRAK

Artikel ini mengeksplorasi interaksi senyawa kumarin dan turunannya yang diperoleh dari ekstrak bahan alam dengan protein *Carbonic anhydrase II* dalam menghambat glaukoma secara komputasi. Metode penelitian mencakup pemodelan menggunakan perangkat lunak berupa Pymol, Pyrx, Protein Plus dan *Lipinski Rule of Five*. Hasil penelitian menunjukkan *Binding Affinity* dan RMSD dari senyawa kumarin, daphnetin dan fraxetin dengan *Carbonic anhydrase II* adanya interaksi yang kuat. Analisis Protein Plus digunakan untuk memvisualisasi interaksi yang terjadi antara senyawa dan protein *Carbonic anhydrase II*, selain itu hasil pengujian *Lipinski Rule of Five* menunjukkan hasil yang sesuai aturan dan memenuhi sebagai kriteria obat. Hasil ini menunjukkan bahwa senyawa kumarin, daphnetin dan fraxetin sebagai inhibitor *Carbonic anhydrase II* memiliki potensi dalam menghambat penyakit glaukoma. Senyawa daphnetin merupakan inhibitor paling baik dilihat dari nilai *Binding affinity* sebesar -6.9, -5.8, dan -5.5, serta hasil data *Lipinski Rule of Five* daphnetin. Namun penelitian lebih lanjut diperlukan untuk memvalidasi studi komputasi ini.

Kata Kunci: Molekuler Docking, Kumarin, Daphnetin, Fraxetin, Carbonic anhydrase II, Glaukoma

PENDAHULUAN

Glaukoma adalah penyakit multifaktorial yang ditandai dengan degenarasi apoptosis progresif sel ganglion retina dan dapat menyebabkan kehilangan penglihatan serta kebutaan permanen. Glaukoma dapat terjadi ketika *aqueous humor* (cairan mata) yang diproduksi secara berlebihan. Enzim yang

berperan dalam memproduksi *aqueous humor* adalah enzim *Carbonic anhydrase II*, dimana enzim ini mengkatalisis reaksi antara karbondioksida (CO₂) dan air (H₂O) untuk membentuk ion karbonat (HCO₃⁻), yang kemudian berperan dalam transportasi cairan dan elektrolit mata, dimana proses ini mendukung produksi *aqueous humor* (Michels & Ivan, 2023).



Carbonic anhydrase II adalah metaloenzim seng yang terdiri atas 260 asam amino dan merupakan enzim yang terlibat dalam glaukoma. Oleh karena itu, penelitian mengenai pengembangan agen stimulan yang dapat menghambat aktivitas protein menjadi sangat penting dalam mengatasi glaukoma, salah satunya dengan cara mendoking senyawa aktif dari bahan alam terhadap protein. Bahan alam mengandung banyak senyawa bioaktif yang bermanfaat bagi manusia, seperti tumbuhan kayu manis (*Cinnamomum verum*) mengandung senyawa yang kaya akan kandungan kumarin, tumbuhan *Daphne* mengandung senyawa daphnetin, dan tumbuhan pacar kuku (*Lawsonia inermis*) mengandung senyawa fraxetin yang sudah diketahui memiliki berbagai aktivitas farmakologis (Singh et al., 2017). Namun sejauh ini belum adanya penelitian secara khusus mengidentifikasi potensi dari senyawa Kumarin dan turunannya dalam merangsang protein *Carbonic Anhydrase II* dalam menghambat penyakit glaukoma (Thada et al., 2013).

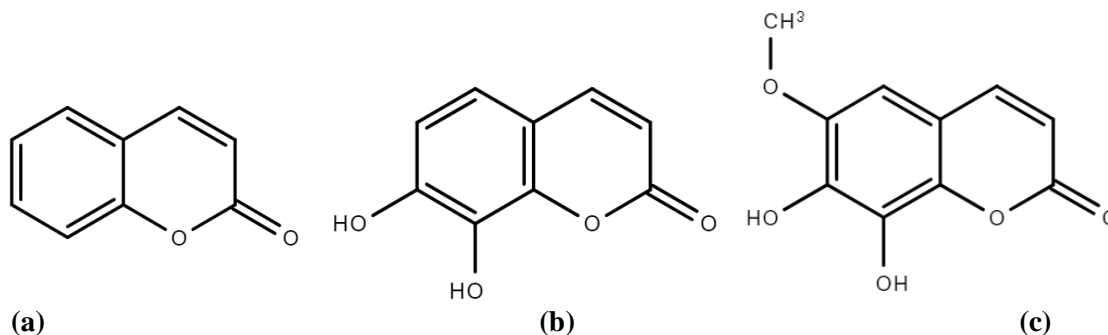
Dalam beberapa tahun terakhir, penelitian penggunaan senyawa alami dalam pengobatan penyakit glaukoma telah menjadi signifikan. Telah banyak dilakukan penelitian terkait identifikasi senyawa-senyawa alami yang mempunyai aktivitas biologis dalam menghambat glaukoma. Beberapa senyawa yang telah diteliti yaitu pilokarpin yang diekstrak dari tumbuhan *Pilocarpus microphyllus* (Ige & Liu, 2020), saffron dari tumbuhan *Crocus sativus L* dan baicalin ekstrak dari tumbuhan *Scutellaria baicalensis* (Vitiello et al., 2023). Namun sejauh ini masih belum ada penelitian secara khusus dalam mengidentifikasi potensi senyawa kumarin dan turunannya yang di ekstrak dari bahan alam dalam merangsang *Carbonic anhydrase II* pada glaukoma. Oleh karena itu, studi secara komputasi sangat penting dilakukan untuk mengevaluasi potensi kumarin, daphnetin

dan fraxetin sebagai stimulan pada *Carbonic anhydrase II* dan menjelaskan interaksi antar molekul. Dengan memadukan informasi tentang interaksi molekuler dan parameter farmakokinetik, penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi penting dalam pengembangan terapi baru yang efektif dan inovatif untuk mengatasi glaukoma (Aini et al., 2022). Struktur senyawa ditunjukkan pada Gambar 1 dibawah, dimana (a) kumarin, (b) merupakan daphnetin dan (c) fraxetin.

Penelitian ini dapat memberikan kebaruan dan kontribusi yang signifikan dalam mengeksplorasi potensi kumarin serta turunannya daphnetin dan fraxetin sebagai stimulan penyakit glaukoma yang belum pernah dilakukan. Selain itu penelitian ini memberikan keuntungan dalam menganalisis interaksi molekuler antara senyawa dan enzim *Carbonic anhydrase II* terkait mekanisme potensial yang terlibat. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengidentifikasi interaksi molekuler antara senyawa kumarin, daphnetin, dan fraxetin dari bahan alam dengan enzim *Carbonic anhydrase II* (Zainul et al., 2023).

BAHAN DAN METODE

Penelitian ini menggunakan pendekatan komputasi untuk menyelidiki senyawa kumarin, daphnetin, fraxetin sebagai inhibitor dalam menghambat penyakit glaukoma. Tahap pertama struktur 3D protein *Carbonic anhydrase II* dirancang menggunakan website swiss model (<https://swissmodel.expasy.org>) dengan FASTA atau nukleotida diambil dari *National Center for Biotechnology Information* (NCBI) (Komari et al., 2020). Untuk memastikan keakuratannya dilakukan menggunakan perangkat pymol (<https://pymol.org/2/>) (Rosignoli & Paiardini, 2022).



Gambar 1. (a) Kumarin, (b) Daphnetin, dan (c) Fraxetin
Sumber: (Matos et al., 2015), (Xia et al., 2018), (Ren et al., 2020)

Tahap kedua, struktur 3D senyawa kumarin, daphnetin, fraxetin diambil melalui *Pubchem* (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>). Selanjutnya digunakan perangkat lunak *pyrx* (<https://pyrx.sourceforge.io/>) untuk melakukan docking molekuler. *Pyrx* merupakan perangkat lunak dalam molekuler docking yang diperoleh berupa data energi *binding affinity* dan RMSD senyawa dengan protein target (Stanzione et al., 2021).

Tahap ketiga digunakan *Protein Plus* (<https://proteins.plus/>) untuk memeriksa ikatan dan memvisualisasikan antara senyawa kumarin, daphnetin, fraxetin dengan protein *Carbonic anhydrase II* berinteraksi secara lebih detail. Metode ini memungkinkan visualisasi interaksi dan identifikasi ikatan hidrogen, kontak hidrofobik, dan interaksi lainnya antara senyawa dan protein target (Schöning-Stierand et al., 2020). Selain itu digunakan *Lipinski Rule of Five* untuk memastikan sifat fisikokimia senyawa berupa massa molekul, jumlah donor ikatan hidrogen, jumlah akseptor ikatan hidrogen, log p, dan reaktivitas molar. *Lipinski Rule of Five* merupakan salah satu aturan penting dalam perancangan obat, yang dapat digunakan untuk

menilai apakah senyawa dengan sifat tertentu dapat menjadi obat yang efektif secara oral dalam manusia (Tijjani et al., 2022)

HASIL DAN PEMBAHASAN

Protein *Carbonic Anhydrase II*

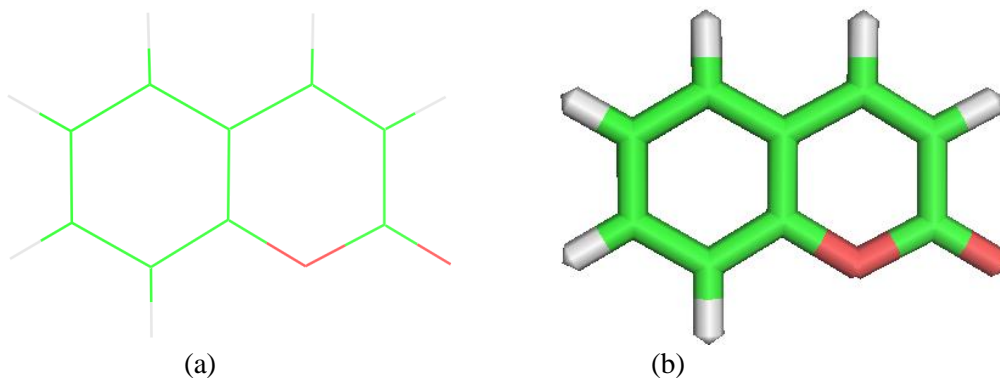
Gambar 2 menunjukkan senyawa protein *Carbonic anhydrase II* yang divisualisasi menggunakan perangkat lunak *pymol* dengan berbagai posisi. Protein *Carbonic anhydrase II* dirancang terlebih dahulu menggunakan *Swiss Model* dengan database yang diperoleh dari NCBI (Lam & Siu, 2017).

Molekuler Docking Kumarin-Carbonic Anhydrase II

Senyawa kumarin divisualisasi terlebih dahulu menggunakan perangkat *Pymol* untuk melihat keakuratan molekul (Gambar 3). Senyawa kumarin selanjutnya dilakukan molekuler *docking* menggunakan perangkat lunak *Pyrx* (Ramayanti et al., 2015).



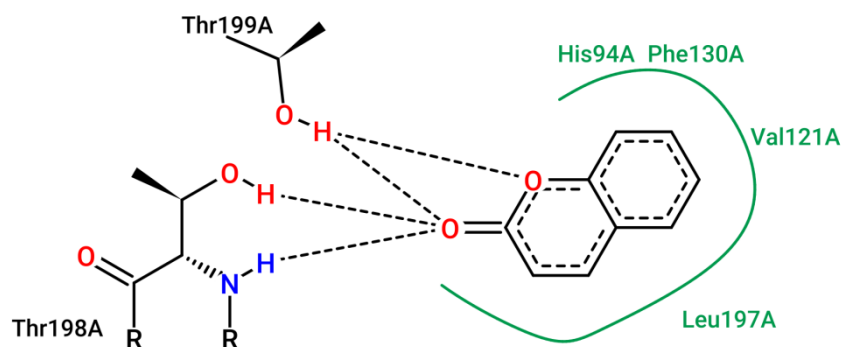
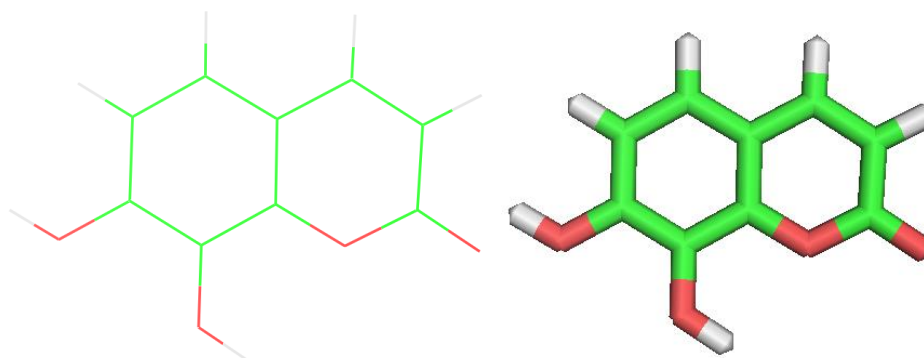
Gambar 2. Protein *Carbonic Anhydrase II*



Gambar 3. (a) 2D Visualisasi Senyawa Kumarin dan (b) 3D Visualisasi Senyawa Kumarin

Tabel 1. *Binding Affinity* Kumarin- *Carbonic anhydrase II*

Ligand	<i>Binding Affinity</i>	rmsd/ub	rmsd/lb
<i>Carbonic Anhydrase II_Coumarin</i>	-5.6	0	0
<i>Carbonic Anhydrase II_Coumarin</i>	-5.5	3.709	1.253
<i>Carbonic Anhydrase II_Coumarin</i>	-5.1	5.025	3.678
<i>Carbonic Anhydrase II_Coumarin</i>	-5.1	6.001	4.365
<i>Carbonic Anhydrase II_Coumarin</i>	-5.0	3.128	2.613
<i>Carbonic Anhydrase II_Coumarin</i>	-4.9	2.151	1.336
<i>Carbonic Anhydrase II_Coumarin</i>	-4.9	4.722	3.915
<i>Carbonic Anhydrase II_Coumarin</i>	-4.8	5.928	4.246
<i>Carbonic Anhydrase II_Coumarin</i>	-4.8	5.854	4.827

Gambar 4. Visualisasi Interaksi Senyawa Kumarin dan *Carbonic Anhydrase II*Gambar 5. (a) 2D visualisasi senyawa *Daphnetin* dan (b) 3D visualisasi senyawa *Daphnetin*

Tabel 1 menunjukkan hasil analisis *docking* senyawa yang telah dilakukan. Berdasarkan hasil tersebut menunjukkan keberhasilan terkait potensi kumarin sebagai inhibitor dengan Protein *Carbonic anhydrase II*. Dari hasil analisis *docking* menggunakan perangkat lunak Pyrx maka ditemukan data *binding affinity* yaitu sebesar -5.6, -5.5, dan -5.1 yang menunjukkan adanya interaksi kuat antara senyawa kumarin dengan protein *Carbonic anhydrase II*. Selain itu, hasil analisis *Root Mean Square Deviation* (RMSD) menunjukkan hasil 1.253, 1.336, dan 2.151 dan tingkat stabilitas kompleks *Carbonic anhydrase II* (Patel & Kukol, 2021).

Hasil data nilai Lipinski ditunjukkan pada Tabel 4, diperoleh massa molekul senyawa sebesar 146, *hydrogen bond donor* 0 dan *hydrogen acceptor* 2, log p sebesar 1,6, serta aktivitas molar sebesar 41,1. Gambar 4 merupakan visualisasi interaksi yang terjadi antara senyawa umarin dengan protein *Carbonic anhydrase II*. Hasil ini menunjukkan senyawa kumarin memenuhi semua aturan Lipinski yaitu kumarin memiliki potensi yang baik untuk memiliki biodisponibilitas yang memadai dalam sistem biologis, dan merupakan salah satu kriteria penting dalam penemuan obat (Ivanović et al., 2017).

Molekular Docking Daphnetin-turunan Kumarin dengan *Carbonic Anhydrase II*

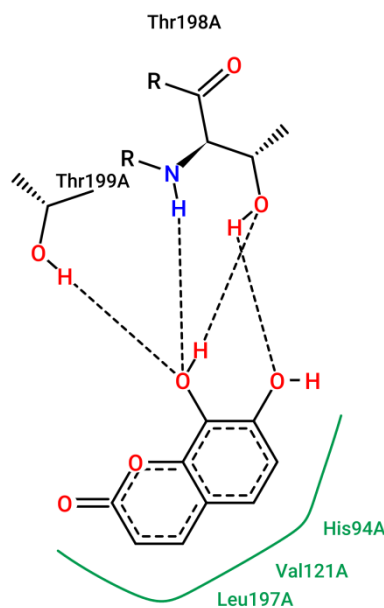
Gambar 5a dan 5b menunjukkan senyawa Daphnetin dalam bentuk 2D dan 3D yang divisualisasikan menggunakan perangkat lunak Pymol untuk memastikan keakuratan suatu senyawa. Tabel 3 merupakan hasil *Binding affinity* -6.9, -5.8, -5.5 dan nilai RMSD 1.074, 1.788, 2.384 dari senyawa Daphnetin. Hasil *Binding affinity* menunjukkan adanya interaksi kuat antara senyawa dengan protein, sedangkan nilai RMSD yang kecil menunjukkan stabilitas kompleks antara senyawa dengan protein. Gambar 6 menunjukkan visualisasi interaksi antar molekul yang terjadi (Ramayanti et al., 2015).

Molekular Docking Fraxetin-turunan kumarin dengan *Carbonic Anhydrase II*

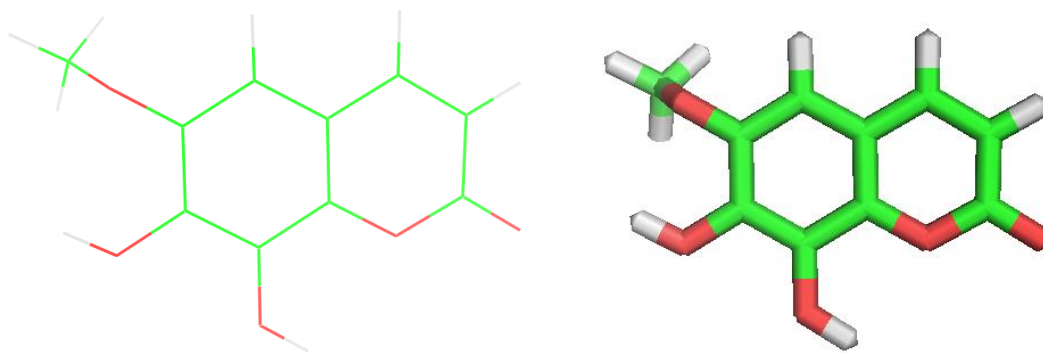
Gambar 7a dan 7b merupakan senyawa fraxetin yang telah divisualisasi menggunakan perangkat lunak pymol. Tabel 5 menunjukkan hasil *binding affinity* -6.0, -5.7, -5.6 dan RMSD sebesar 1.414, 1.424, 1.514, merupakan senyawa yang telah di docking melalui perangkat Pyrx. Gambar 7 merupakan visualisasi interaksi antara fraxetin dan *Carbonic anhydrase II* yang terjadi (Sunadi et al., 2023). Tabel 4 dibawah menunjukkan hasil data Lipinski kumarin, daphnetin dan fraxetin, dimana ketiga senyawa telah memenuhi aturan lipinski. Tabel 5 menunjukkan perbandingan data *Binding affinity* dan nilai RMSD dari senyawa kumarin, daphnetin dan fraxetin.

Tabel 3. *Binding Affinity* Daphnetin-*Carbonic Anhydrase II*

Ligand	<i>Binding Affinity</i>	rmsd/ub	rmsd/lb
<i>Carbonic Anhydrase II</i> _Daphnetin	-6.9	0	0
<i>Carbonic Anhydrase II</i> _Daphnetin	-5.8	4.301	1.074
<i>Carbonic Anhydrase II</i> _Daphnetin	-5.5	4.958	2.384
<i>Carbonic Anhydrase II</i> _Daphnetin	-5.4	5.163	4.36
<i>Carbonic Anhydrase II</i> _Daphnetin	-5.3	6.498	5.076
<i>Carbonic Anhydrase II</i> _Daphnetin	-5.2	4.905	1.788
<i>Carbonic Anhydrase II</i> _Daphnetin	-5.1	6.069	4.988
<i>Carbonic Anhydrase II</i> _Daphnetin	-5.1	5.844	3.87
<i>Carbonic Anhydrase II</i> _Daphnetin	-5.1	4.699	3.212



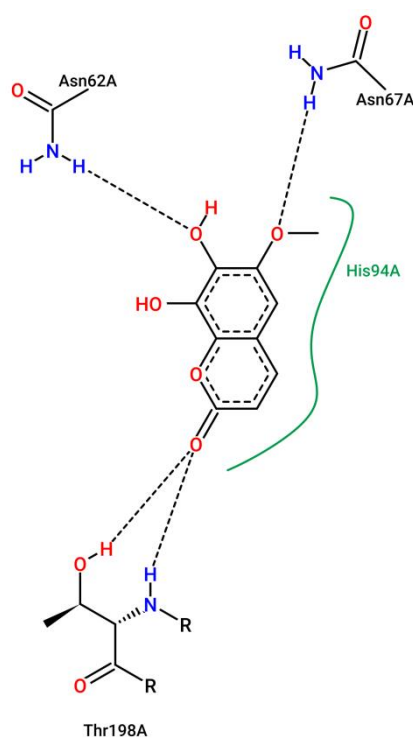
Gambar 6. Visualisasi Interaksi Senyawa Daphnetin-*Carbonic Anhydrase II*



Gambar 7. (a) 2D Visualisasi Senyawa Fraxetin dan (b) 3D senyawa Fraxetin

Tabel 5. *Binding Affinity* Fraxetin-Carbonic Anhydrase II

Ligand	<i>Binding Affinity</i>	rmsd/ub	rmsd/lb
<i>Carbonic Anhydrase II</i> _Fraxetin	-6.0	0	0
<i>Carbonic Anhydrase II</i> _Fraxetin	-5.7	4.657	1.83
<i>Carbonic Anhydrase II</i> _Fraxetin	-5.6	1.858	1.414
<i>Carbonic Anhydrase II</i> _Fraxetin	-5.6	5.143	2.949
<i>Carbonic Anhydrase II</i> _Fraxetin	-5.5	3.133	2.658
<i>Carbonic Anhydrase II</i> _Fraxetin	-5.5	1.514	1.424
<i>Carbonic Anhydrase II</i> _Fraxetin	-5.3	4.066	2.946
<i>Carbonic Anhydrase II</i> _Fraxetin	-5.3	3.563	2.408
<i>Carbonic Anhydrase II</i> _Fraxetin	-5.2	3.061	2.243



Gambar 8. Visualisasi Interaksi Senyawa Fraxetin-Carbonic Anhydrase II

Tabel 4. Hasil Lipinski Kumarin, Daphnetin dan Fraxetin

No	Ligand	Mass	Hydrogen bond donor	Hydrogen bond acceptor	LOGP	Molar reactivity
1	Kumarin	146.000000	0	2	1.618800	41.110996
2	Daphnetin	178.000000	2	4	1.030000	44.440598
3	Fraxetin	208.000000	2	5	1.038600	50.992592

Tabel 5. Data *Binding Affinity* dan RMSD Kumarin, Daphnetin dan Fraxetin

No	Ligan	Binding Affinity (kcal/mol)	RMSD
1	Kumarin	-5.6	1.252
2	Daphnetin	-6.9	1.074
3	Fraxetin	-6.0	1.414

Pymol merupakan sistem visualisasi molekuler yang menghasilkan gambar makromolekul yang berkualitas tinggi dalam representasi yang berbeda, dan umum digunakan pada penelitian bioinformatika dan struktural, termasuk studi penelitian komputasi ini. Pada penelitian ini perangkat Pymol digunakan dalam visualisasi struktur 3D senyawa kumarin, daphnetin, dan fraxetin dengan protein *Carbonic anhydrase II* (Yuan et al., 2017).

Berdasarkan penelitian ini dapat dilihat interaksi setiap senyawa dengan protein. Hasil *Binding affinity* senyawa kumarin sebesar -5.6, -5.5, -5.1, daphnetin sebesar -6.9, -5.8, -5.5 dan untuk senyawa fraxetin memiliki *Binding affinity* sebesar -6.0, -5.7, -5.6. Semakin besar nilai *Binding affinity* yang terbentuk maka akan semakin kuat interaksi antara senyawa dengan protein dalam menghambat penyakit glaukoma. Dari ketiga senyawa tersebut dapat disimpulkan bahwa senyawa daphnetin merupakan kriteria paling baik dalam berinteraksi dengan protein *Carbonic anhydrase II*. Nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD) merupakan nilai yang digunakan untuk menentukan keberhasilan dalam prediksi ikatan molekul. Nilai RMSD menjelaskan nilai penyimpangan dari kesalahan yang terjadi saat melakukan *docking*. Nilai RMSD rendah menunjukkan stabilitas tinggi dalam model *docking* dan mungkin memiliki relevansi fisiologis (Rosalina et al., 2023) (Pratama et al., 2021).

Lipinski, atau "*Rule of Five*", merupakan suatu landasan yang digunakan dalam penelitian ini untuk mengetahui potensi senyawa sebagai obat yang efektif. Menurut aturan ini, senyawa yang mempunyai potensi sebagai obat secara umum memiliki massa molekul kurang dari 500 Daltons, tidak lebih dari 5 donor ikatan hidrogen, tidak lebih dari 10 penerima ikatan hidrogen, dan nilai logP tidak lebih dari 5. Senyawa kumarin,

daphnetin dan fraxetin memenuhi setiap aturan dalam Lipinski yang mana menunjukkan kemampuan senyawa sebagai obat glaukoma (Chen et al., 2020).

Selain itu hasil analisis Protein Plus menunjukkan adanya interaksi hidrofobik yaitu ikatan hidrogen antara senyawa kumarin, daphnetin dan fraxetin dengan *Carbonic anhydrase II*. Interaksi ini memiliki peran penting dalam menjaga kestabiliras dan interaksi yang kuat antar molekul. Hasil Protein Plus memperkuat argumen bahwa ketiga senyawa ini dapat berinteraksi dengan *Carbonic anhydrase II* dan memiliki potensi dalam menghambat penyakit glaukoma (Fitriani et al., 2020).

Secara keseluruhan, penelitian ini memberikan hasil analisis yang mengindikasikan bahwa senyawa kumarin, daphnetin dan fraxetin memiliki potensi dalam menghambat penyakit glaukoma melalui hasil data interaksi dengan protein *Carbonic anhydrase II*. Berdasarkan hasil data *Binding affinity*, RMSD, dan Protein Plus menunjukkan interaksi molekuler antara ketiga senyawa dengan protein *Carbonic anhydrase II* dapat membentuk kompleks protein-ligand yang stabil dan afinitas yang signifikan. Selain itu, berdasarkan hasil karakteristik fitokimia melalui *Lipinski Rule of Five* menunjukkan setiap senyawa memenuhi persyaratan dan kriteria penting dalam perencanaan obat, sehingga temuan ini dapat memberikan landasan yang kuat untuk penelitian berikutnya. Dari ketiga senyawa tersebut, senyawa daphnetin merupakan inhibitor paling baik dilihat dari data *Binding affinity* sebesar -6.9, -5.8, -5.5 yang menunjukkan bahwa senyawa daphnetin berikatan lebih kuat dengan *Carbonic anhydrase II* dalam menghambat penyakit oseopetrosis (Nur et al., 2022).

Penelitian sebelumnya telah dilakukan pada senyawa alami lain seperti *hydroxmate* menghambat protein *Carbonic anhydrase II* yang

memberikan pemahaman terkait pengikatan antar molekul (Scolnick et al., 1997). Selain itu penelitian *Carbonic anhydrase II* yang di degredasi untuk menghambat penyakit glaukoma pernah dilakukan, dan menunjukkan hasil yang optimal (O'Herin et al., 2023). Meskipun senyawa dan metode yang diteliti berbeda, namun temuan ini mendukung temuan dalam penelitian ini bahwa kumarin, daphnetin dan fraxetin juga memiliki potensi dalam menghambat protein *Carbonic anhydrase II* (Zainul et al., 2023).

Senyawa bioaktif kumarin yang diisolasi dari *Cinnamomum verum* telah banyak dilakukan oleh para peneliti, dan diantaranya berfokus pada sifat antioksidan dan sebagai penghambat enzim glukosida. Meskipun demikian, penelitian ini membuka wawasan dan pemahaman baru untuk mengeksplorasi kumarin sebagai stimulant glaukoma (Tisnadaja et al., 2020). Penelitian senyawa fraxetin telah dilakukan dengan mendocking fraxetin dengan ciplatin dan mitoxantrone sebagai obat penyakit *melanoma manigma* secara *in vitro* dan menunjukkan hasil yang signifikan (Wróblewska-Luczka et al., 2023). Selain itu, senyawa bioaktif daphnetin pernah diteliti secara *in vitro* sebagai obat anti kanker yang menunjukkan adanya interaksi sinergis yang memperkuat potensial senyawa daphnetin (Wróblewska-Luczka et al., 2023).

Pada konteks penelitian ini menggunakan metode komputasi yang telah banyak digunakan secara luas pada penelitian biologi dan farmasi, dengan pendekatan perangkat lunak dengan Pymol, Pyrx, Protein Plus dan *Lipinski Rule of Five*. Aturan *Lipinski Rule of Five* memberikan cara baru dalam mengevaluasi sumber alam sebagai penelitian untuk obat. Berdasarkan hasil aturan ini, senyawa kumarin, daphnetin dan fraxetin memenuhi semua persyaratan sebagai potensial dalam obat (Faridah et al., 2023).

Penelitian ini memberikan landasan untuk mengembangkan terapi inovatif dalam mengatasi gangguan glaucoma. *Carbonic anhydrase II* berinteraksi dengan senyawa kumarin, daphnetin dan fraxetin dengan cara menurunkan efektivitas dari protein. Penelitian sebelumnya berfokus pada senyawa lain sebagai inhibitor protein *Carbonic anhydrase II* yang menjadi pembanding bahwa senyawa yang diekstrak dari bahan alam seperti tumbuhan kayu manis, daphne, dan tumbuhan pacar kuku juga menunjukkan kemampuan potensialnya sebagai obat yang efektif terhadap penyakit glaukoma (Lomelino & McKenna, 2019).

Namun, temuan ini perlu diperkuat dengan melakukan studi klinis dan harus divalidasi lebih lanjut. Temuan ini memerlukan pemahaman mendalam tentang efektivitas dan keamanan penggunaan kumarin, daphnetin, dan fraxetin sebagai obat penyakit glaukoma yang melibatkan uji biologis maupun uji klinis. Oleh karena itu, penelitian lanjutan diperlukan untuk penggunaan ketiga senyawa ini sebagai agen terapeutik dalam pengobatan penyakit glaukoma (Khsiba et al., 2022).

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa senyawa kumarin dari tumbuhan kayu manis (*Cinnamomum verum*) menunjukkan potensi dalam menghambat penyakit glaukoma dengan menurunkan aktivitas dari protein *Carbonic anhydrase II*. Selain itu senyawa daphnetin dari tumbuhan daphne (*Daphne odora*) dan fraxetin dari tumbuhan pacar kuku (*Lawsonia inermis*) yang merupakan turunan senyawa kumarin juga menunjukkan kemampuannya dalam menghambat protein *Carbonic anhydrase II*. Pendekatan komputasi yang digunakan dalam penelitian ini memberikan pemahaman yang mendalam tentang interaksi molekuler antara senyawa kumarin, daphnetin, fraxetin dengan *Carbonic anhydrase II*, serta memberikan pemahaman mendalam terkait interaksi molekuler yang signifikan dengan nilai *Binding affinity* dan RMSD yang kuat, serta stabilitas struktur yang kompleks senyawa-*Carbonic anhydrase II*. Selain itu ketiga senyawa ini memenuhi semua aturan *Lipinski Rule of Five* yang menunjukkan potensinya sebagai obat yang efektif.

Dari ketiga senyawa tersebut, daphnetin menunjukkan interaksi yang paling baik dan stabilitas tinggi dalam model *docking* yang dilakukan, memberi wawasan baru terhadap inhibitor dalam penyakit glaukoma. Namun, penelitian ini hanya berbasis komputasi dan belum diuji secara biologis dan klinis untuk mengonfirmasi potensi dari suatu senyawa. Hasil ini dapat memberi peluang untuk penelitian lebih lanjut, serta memperluas pengetahuan tentang kumarin, daphnetin, dan fraxetin dalam potensinya sebagai pengobatan penyakit glaukoma.

DAFTAR PUSTAKA

- Aini, N. S., Kharisma, V. D., Widyananda, M. H., Murtadlo, A. A. A., Probojati, R. T., Turista, D. D. R., Tamam, M. B., Jakhmola, V., Novaliendry, D., Mandeli, R. S., Oktavia, B., Albari, M. T., Al Aziz, S., Ghifari, M. R., Suryani, O., Azhari, P., Ghifari, M. A., Purnamasari, D., Samala, A. D., ... Zainul, R. (2022). Bioactive Compounds from Purslane (*Portulaca oleracea* L.) and Star Anise (*Illicium verum* Hook) as SARS-CoV-2 Antiviral Agent via Dual Inhibitor Mechanism: In Silico Approach. *Pharmacognosy Journal*, 14(4), 352–357. <https://doi.org/10.5530/pj.2022.14.106>
- Chen, X., Li, H., Tian, L., Li, Q., Luo, J., & Zhang, Y. (2020). Analysis of the Physicochemical Properties of Acaricides Based on Lipinski's Rule of Five. *Journal of Computational Biology*, 27(9). <https://doi.org/10.1089/cmb.2019.0323>
- Faridah, A., Verawati, R., Oktavia, B., Ghufron, M., Purnamasari, D., Ghifari, M. R., Rosalina, L., Azhari, P., Zainul, R., Kharisma, V. D., Jakhmola, V., Rebezov, M., & Ansori, A. N. M. (2023). Study on the Inhibition of Sinensetin Extract from Cat's Whiskers Plant (*Orthosiphon aristatus*) on ATP Binding Cassette Sub-Family G Member 2 in Uric Acid. *Pharmacognosy Journal*, 15(4), 506–511. <https://doi.org/10.5530/pj.2023.15.110>
- Fitriani, I. N., Utami, W., Zikri, A. T., & Santoso, P. (2020). In Silico Approach of Potential Phytochemical Inhibitor from *Moringa oleifera*, *Cocos nucifera*, *Allium cepa*, *Psidium guajava*, and *Eucalyptus globulus* for the treatment of COVID-19 by Molecular Docking. In *ResearchSquare*. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-42747>
- Ige, M., & Liu, J. (2020). Herbal medicines in glaucoma treatment. In *Yale Journal of Biology and Medicine* (Vol. 93, Issue 2).
- Ivanović, V., Rančić, M., Arsić, B., & Pavlović, A. (2017). *Lipinski's rule of five, famous extensions and famous exceptions Lipinski rule of five*. 3(1), 171–177.
- Khsiba, A., Nasr, S., Hamzaoui, L., Mahmoudi, M., Mohamed, A. Ben, Yaakoubi, M., Medhioub, M., & Azouz, M. M. (2022). Osteopetrosis: a rare case of portal hypertension. *Future Science OA*, 8(8). <https://doi.org/10.2144/fsoa-2022-0028>
- Komari, N., Hadi, S., & Suhartono, E. (2020). Pemodelan Protein dengan Homology Modeling menggunakan SWISS-MODEL. *Jurnal Jejaring Matematika Dan Sains*, 2(2), 65–70. <https://doi.org/10.36873/jjms.2020.v2.i2.408>
- Lam, W. W. T., & Siu, S. W. I. (2017). PyMOL mControl: Manipulating molecular visualization with mobile devices. *Biochemistry and Molecular Biology Education*, 45(1). <https://doi.org/10.1002/bmb.20987>
- Lomelino, C. L., & McKenna, R. (2019). Carbonic anhydrase II in complex with carboxylic acid-based inhibitors. *Acta Crystallographica Section F: Structural Biology Communications*, 75. <https://doi.org/10.1107/S2053230X18018344>
- Matos, M. J., Santana, L., Uriarte, E., Abreu, O. A., Molina, E., & Yordi, E. G. (2015). Coumarins — An Important Class of Phytochemicals. In *Phytochemicals - Isolation, Characterisation and Role in Human Health*. <https://doi.org/10.5772/59982>
- Michels, T. C., & Ivan, O. (2023). Glaucoma: Diagnosis and Management. *American Family Physician*, 107(3). <https://doi.org/10.1111/j.1442-9071.2006.01326.x>
- Nur, M. S., Yudiandani, R. E., & Solikah, A. N. (2022). Potensi Senyawa Chromodoris sebagai Pengikat Reseptor SARS-CoV-2 secara In Silico. *Sains Dan Matematika*, 7(2), 70–76.
- O'Herin, C. B., Moriuchi, Y. W., Bemis, T. A., Kohlbrand, A. J., Burkart, M. D., & Cohen, S. M. (2023). Development of Human Carbonic Anhydrase II Heterobifunctional Degradable. *Journal of Medicinal Chemistry*, 66(4). <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.2c01843>
- Patel, H., & Kukol, A. (2021). Integrating molecular modelling methods to advance influenza A virus drug discovery. In *Drug*

- Discovery Today* (Vol. 26, Issue 2). <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.11.014>
- Pratama, A. B., Herowati, R., & Ansory, H. M. (2021). Studi Docking Molekuler Senyawa Dalam Minyak Atsiri Pala (*Myristica fragrans* H.) Dan Senyawa Turunan Miristisin Terhadap Target Terapi Kanker Kulit. *Majalah Farmaseutik*, 17(2), 233. <https://doi.org/10.22146/farmaseutik.v17i2.59297>
- Ramayanti, K., Riza, H., & Fajriaty, I. (2015). Molecular Docking of Drymaritin, Triptonine A and Triptonine B Compounds Against HIV Enzymes. *Jurnal Mahasiswa Farmasi Fakultas Kedokteran UNTAN*, 3(1).
- Ren, S., Xing, Y., Wang, C., Jiang, F., Liu, G., Li, Z., Jiang, T., Zhu, Y., & Piao, D. (2020). Fraxetin inhibits the growth of colon adenocarcinoma cells via the Janus kinase 2/signal transducer and activator of transcription 3 signalling pathway. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 125(February), 105777. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2020.105777>
- Rosalina, L., Purnamasari, D., Verawati, R., Suryani, O., Ghifari, M. A., Lubis, A. P., Zainul, R., Mandeli, R. S., Kharisma, V. D., Jakhmola, V., Rebezov, M., & Ansori, A. N. M. (2023). In Silico Study on the Inhibition of Sitogluside from Clove Plant (*Syzygium aromaticum*) on Interleukin 2 in B and T Cell Proliferation. *Pharmacognosy Journal*, 15(4), 575–580. <https://doi.org/10.5530/pj.2023.15.122>
- Rosignoli, S., & Paiardini, A. (2022). Boosting the Full Potential of PyMOL with Structural Biology Plugins. *Biomolecules*, 12(12). <https://doi.org/10.3390/biom12121764>
- Schöning-Stierand, K., Diedrich, K., Fährrolfes, R., Flachsenberg, F., Meyder, A., Nittinger, E., Steinegger, R., & Rarey, M. (2020). ProteinsPlus: Interactive analysis of protein–ligand binding interfaces. *Nucleic Acids Research*, 48(W1), W48–W53. <https://doi.org/10.1093/NAR/GKAA235>
- Scolnick, L. R., Clements, A. M., Liao, J., Crenshaw, L., Hellberg, M., May, J., Dean, T. R., & Christianson, D. W. (1997). Novel binding mode of hydroxamate inhibitors to human carbonic anhydrase II. *Journal of the American Chemical Society*, 119(4). <https://doi.org/10.1021/ja963832z>
- Singh, D. K., Cheema, H. S., Saxena, A., Jyotshana, Singh, S., Darokar, M. P., Bawankule, D. U., Shanker, K., & Luqman, S. (2017). Fraxetin and ethyl acetate extract from *Lawsonia inermis* L. ameliorate oxidative stress in *P. berghei* infected mice by augmenting antioxidant defence system. *Phytomedicine*, 36. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2017.09.012>
- Stanzione, F., Giangreco, I., & Cole, J. C. (2021). Use of molecular docking computational tools in drug discovery. In *Progress in Medicinal Chemistry* (Vol. 60). <https://doi.org/10.1016/bs.pmch.2021.01.004>
- Sunadi, Aziz, S. Al, Fitri, F., Sari, D. P., Ghifari, M. R., Verawati, R., Yessirita, N., Illiandri, O., Mandeli, R. S., Purnamasari, D., Azhari, P., Zainul, R., Kharisma, V. D., Jakhmola, V., Rebezov, M., & Ansori, A. N. M. (2023). Hepatitis E Inhibited by Rosmarinic Acid Extract from Clove Plant (*Syzygium Aromaticum*) through Computational Analysis. *Pharmacognosy Journal*, 15(4), 518–523. <https://doi.org/10.5530/pj.2023.15.112>
- Thada, R., Chockalingam, S., Dhandapani, R. K., & Panchamoorthy, R. (2013). Extraction and quantitation of coumarin from cinnamon and its effect on enzymatic browning in fresh apple juice: A bioinformatics approach to illuminate its antibrowning activity. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 61(22), 5385–5390. <https://doi.org/10.1021/jf4009789>
- Tijjani, H., Olatunde, A., Adegunloye, A. P., & Ishola, A. A. (2022). In silico insight into the interaction of 4-aminoquinolines with selected SARS-CoV-2 structural and nonstructural proteins. In *Coronavirus Drug Discovery: Druggable Targets and In Silico Update: Volume 3*. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-95578-2.00001-7>
- Tisnadajaja, D., Irawan, H., Ekawati, N., Bustanussalam, B., & Simanjuntak, P. (2020). Potency of *Cinnamomum burmannii*

- as Antioxidant and α Glucosidase Inhibitor and Their Relation to Trans-Cinamaldehyde and Coumarin Contents. *Jurnal Fitofarmaka Indonesia*, 7(3), 20–25. <https://doi.org/10.33096/jffi.v7i3.639>
- Vitiello, L., Capasso, L., Cembalo, G., De Pascale, I., Imperato, R., & De Bernardo, M. (2023). Herbal and Natural Treatments for the Management of the Glaucoma: An Update. In *BioMed Research International* (Vol. 2023). <https://doi.org/10.1155/2023/3105251>
- Wróblewska-Łuczka, P., Grabarska, A., Góralczyk, A., Marzęda, P., & Łuszczki, J. J. (2023). Fraxetin Interacts Additively with Cisplatin and Mitoxantrone, Antagonistically with Docetaxel in Various Human Melanoma Cell Lines—An Isobolographic Analysis. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(1). <https://doi.org/10.3390/ijms24010212>
- Xia, Y., Chen, C., Liu, Y., Ge, G., Dou, T., & Wang, P. (2018). Synthesis and structure-activity relationship of daphnetin derivatives as potent antioxidant agents. *Molecules*, 23(10). <https://doi.org/10.3390/molecules23102476>
- Yuan, S., Chan, H. C. S., & Hu, Z. (2017). Using PyMOL as a platform for computational drug design. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science*, 7(2). <https://doi.org/10.1002/wcms.1298>
- Zainul, R., Verawati, R., Sukma Rita, R., Ranuharja, F., Ghufron, M., Samala, A. D., Satriawan, H., Ghifari, M. R., Purnamasari, D., Mandeli, R. S., Lubis, A. P., Kharisma, V. D., Jakhmola, V., Rebezov, M., & Ansori, A. N. M. (2023). Computational Evaluation of the Potential of Salicylate Compound from *Syzygium aromaticum* on Carbonic Anhydrase I as a Gastric Acid Stimulant. *Pharmacognosy Journal*, 15(4), 489–493. <https://doi.org/10.5530/pj.2023.15.107>