MASALIQ
Jurnal Pendidikan dan Sains

e-ISSN: 2808-8115
p-ISSN: 2809-1051

Terindeks: Sinta 5, Copernicus, Dimensions, Scilit, Lens, Crossref, Garuda, Google Scholar, Base, etc

https://doi.org/10.58578/masaliq.v6i1.8307

MOLECULAR DOCKING SENYAWA BIOAKTIF EKSTRAK DAUN CANTIGI (*Vaccinium varingiaefolium* (BLUME) LEAVES) PADA ENZIM COX-2 SEBAGAI ANTI-INFLAMASI

Molecular Docking of Bioactive Compounds from Cantigi (*Vaccinium varingiaefolium* (Blume)) Leaf Extract with the COX-2 Enzyme as an Anti-Inflammatory Agent

Salsa Yosrika Putri & Fitri Amelia
Universitas Negeri Padang
*salsayosrika18@gmail.com

Article Info:

Submitted:	Revised:	Accepted:	Published:
Nov 4, 2025	Nov 26, 2025	Dec 8, 2025	Dec 13, 2025

Abstract

The use of natural products as anti-inflammatory agents is becoming increasingly important due to the long-term side effects of synthetic drugs. Cantigi (*Vaccinium varingiaefolium*), an Indonesian mountain plant species, is known to contain various bioactive compounds. This study aimed to explore the potential of compounds from cantigi leaves as COX-2 enzyme inhibitors using a molecular docking approach. A total of 19 compounds were examined through Lipinski screening, ADMET prediction, and docking against COX-2 (PDB: 6COX). The results showed that eight compounds met all Lipinski parameters and thus have potential to be developed as oral drug candidates, while ADMET analysis indicated that α-bisabolol and 2H-tetrazole possess favorable absorption and distribution profiles with minimal toxicity. Molecular docking analysis revealed that ligand 14 exhibited the highest binding energy (ΔG = –7.8262 kcal/mol) and interacted with the His386 residue, the same binding site as indomethacin, thereby

Masaliq Journal is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License

suggesting a potentially similar mechanism of action. This study concludes that several compounds from cantigi leaves have promising potential as natural anti-inflammatory agents. These findings contribute to the development of local phytopharmaceuticals based on computational evidence and provide a foundation for further experimental research in the development of effective and safe herbal medicines.

Keywords: Molecular Docking; Bioactive Compounds; Cantigi Leaf Extract; COX-2; Natural Anti-Inflammatory Agents

Abstrak: Penggunaan bahan alam sebagai agen antiinflamasi menjadi semakin penting karena efek samping jangka panjang obat sintetik. Tanaman cantigi (*Vaccinium varingiaefolium*) merupakan spesies pegunungan Indonesia yang diketahui mengandung berbagai senyawa bioaktif. Penelitian ini bertujuan mengeksplorasi potensi senyawa dari daun cantigi sebagai inhibitor enzim COX-2 menggunakan pendekatan *molecular docking*. Sebanyak 19 senyawa dikaji melalui seleksi *Lipinski*, prediksi *ADMET*, dan *docking* terhadap COX-2 (PDB: 6COX). Hasil menunjukkan bahwa delapan senyawa memenuhi seluruh parameter *Lipinski* sehingga berpotensi dikembangkan sebagai kandidat obat oral, sementara analisis *ADMET* mengindikasikan bahwa α-bisabolol dan 2H-tetrazole memiliki profil penyerapan dan distribusi yang baik serta toksisitas minimal. Analisis *molecular docking* mengungkap bahwa ligan nomor 14 memiliki energi pengikatan tertinggi (ΔG –7,8262 kkal/mol) dan berinteraksi dengan residu His386, yaitu lokasi yang sama dengan pengikatan indometasin, sehingga mengindikasikan kemungkinan mekanisme aksi yang serupa. Penelitian ini menyimpulkan bahwa beberapa senyawa daun cantigi memiliki potensi sebagai agen antiinflamasi alami. Temuan tersebut berkontribusi pada pengembangan fitofarmaka lokal berbasis bukti komputasi dan menjadi dasar bagi penelitian eksperimental lanjutan dalam pengembangan obat herbal yang efektif dan aman.

Kata Kunci: *Molecular Docking*; Senyawa Bioaktif; Ekstrak Daun Cantigi; COX-2; Agen Antiinflamasi Alami

PENDAHULUAN

Satu spesies dari genus Vaccinium, Cantigi *(Vaccinium varingiaefolium (Blume) Miq)*, tumbuh di Indonesia, terutama di dekat kawah gunung berapi di seluruh negara. Hutan Vaccinium terletak di Zona Mid Montane Gunung Tangkuban Parahu, sekitar 20 km dari Bandung, Jawa Barat. Ini berada pada ketinggian 1.900 mdpl, pada koordinat 06°45'40" LS dan 107°37'07" BT, dan didominasi oleh pohon Cantigi (Kosasih et al., 2022). Daun tanaman ini mengandung berbagai metabolit sekunder termasuk flavonoid, steroid, tannin, dan triterpenoid yang terdeteksi melalui skrining fitokimia. Senyawa-senyawa tersebut merupakan kelompok bioaktif yang umum dikaitkan dengan berbagai aktivitas biologis, termasuk antioksidan serta potensi farmakologis lainnya, karena kemampuannya dalam menghambat radikal bebas dan memodulasi jalur biokimia tertentu (Yulyana et al., 2016).

Analisis GC-MS menemukan 23 senyawa berdasarkan pustaka spektra massa, termasuk organosilicon, seskuiterpen alkohol, heterosiklik, ester asam lemak, asam lemak, keton, lipid, pemlastis, alkana, triterpenoid, dan triterpenoid pentasiklik. Senyawa ini memiliki berbagai sifat, seperti analgesik, antialergi, antibakteri, antikanker, antikoroner, antidiabetes, antijamur, antihiperlipidemia, antiinflamasi, antimikroba, antioksidan, antipire (Kosasih et al., 2022).

Inflamasi adalah reaksi alami tubuh sebagai respons terhadap cedera atau infeksi. Ketika cedera terjadi, tubuh akan berupaya menetralkan serta menghilangkan zat-zat berbahaya, sekaligus mempersiapkan proses regenerasi jaringan yang rusak. Proses inflamasi ini umumnya ditandai dengan gejala khas seperti kemerahan, pembengkakan di area yang meradang, peningkatan suhu lokal, dan munculnya rasa nyeri. Untuk mengatasi inflamasi, salah satu pilihan yang digunakan adalah Obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID), yaitu obat sintetis dengan beragam struktur kimia. Namun, penggunaan NSAID seringkali menimbulkan efek samping, terutama pada saluran pencernaan. Karena adanya risiko efek samping yang cukup signifikan tersebut, maka dibutuhkan alternatif lain yang lebih aman untuk terapi inflamasi (Saputri & Zahara, 2016).

NSAID seperti indometasin, ibuprofen, naproksen, diklofenak, piroksikam, nabumeton, dan ketoprofen telah banyak digunakan dalam terapi berbagai kondisi yang berhubungan dengan proses inflamasi, mulai dari osteoartritis hingga gagal jantung kongestif (Hemavathi et al., 2024). NSAID memiliki efek farmakologisnya dengan menghentikan enzim siklooksigenase (COX-1 dan COX-2). Akibatnya, asam arakidonat katalitik tidak dapat diubah menjadi prostaglandin atau tromboksan proinflamasi yang sesuai. Isoenzim COX-2, yang menyebabkan demam, nyeri, dan gejala inflamasi lainnya, adalah salah satu dari dua isoform cyclooxygenase enzyme yang diketahui. (Abdellatif et al., 2021).

Karena penekanan, COX-2 dapat meringankan peradangan dan gejala fisik, enzim COX-2 adalah target utama obat anti-inflamasi. Namun, obat antiinflamasi konvensional memiliki efek samping. Hal ini menjamin minat yang meningkat untuk menjaga anti-inflamasi dengan efek yang minimal atau bahkan tidak ada (Magni et al., 2021). Berbeda dengan COX-1 yang berperan dalam fungsi fisiologis normal, COX-2 lebih dominan pada kondisi patologis, menjadikannya target utama dalam pengembangan agen antiinflamasi selektif (Khalil et al., 2024).

Penggunaan senyawa alami sebagai inhibitor COX-2 dinilai lebih menguntungkan dibandingkan obat anti-inflamasi non-steroid (OAINS) sintetik karena cenderung memiliki efek samping yang lebih minimal, terutama terhadap saluran cerna dan sistem kardiovaskular. Senyawa bioaktif tanaman juga bersifat multitarget, sehingga dapat bekerja secara sinergis dalam menekan proses inflamasi. Oleh karena itu, senyawa bioaktif yang terkandung dalam ekstrak daun cantigi (*Vaccinium varingiaefolium*), yang diketahui kaya akan senyawa fenolik dan flavonoid, berpotensi untuk berperan sebagai inhibitor COX-2 dan layak dikaji lebih lanjut sebagai kandidat anti-inflamasi alami (Pan et al., 2010).

"Aturan Lima" Lipinski, atau "Aturan Lima" Pfizer. Aturan ini digunakan untuk mengevaluasi kesamaan obat atau untuk menentukan apakah suatu bahan kimia dengan sifat farmakologis atau biologis tertentu memiliki sifat kimia dan fisik yang membuatnya aktif secara oral pada manusia. Namun, perlu diingat bahwa aturan ini tidak menentukan apakah bahan tersebut memiliki sifat farmakologis yang aktif. Selama penemuan obat, aturan ini harus diterapkan untuk mengoptimalisasi struktur timbal aktif secara farmakologis untuk meningkatkan aktivitas dan selektivitas senyawa serta memastikan sifat fisikokimia obat seperti yang dijelaskan di atas (Rahman, 2023).

Molecular docking adalah metode untuk memprediksi posisi dan afinitas ligan (molekul kecil) pada tempat pengikatan reseptor (makromolekul). Untuk mendapatkan konformasi yang ideal, proses docking terutama melibatkan pencocokan spasial dan energi antara ligan dan reseptor. Proses docking ini biasanya berfokus pada kesesuaian dan meningkatkan konsistensi (Tao et al., 2020). Parameter utama yang dihasilkan dari studi *molecular docking* adalah nilai energi bebas ikatan (ΔG), yang merepresentasikan kestabilan kompleks ligan–reseptor, di mana nilai ΔG yang lebih negatif menunjukkan afinitas ikatan yang lebih kuat dan potensi aktivitas biologis yang lebih tinggi (Meng et al., 2011).

Pengujian in silico ini dilakukan untuk mengidentifikasi senyawa aktif dalam daun cantigi yang memiliki sifat antiinflamasi. Prediksi Lipinski, prediksi ADMET, dan molecular docking termasuk dalam rangkaian uji komputasi atau skrining virtual yang dilakukan. Pengujian komputasi ini menggunakan konsep pengenalan ligan-reseptor untuk mengembangkan obat berbasis struktur target dan obat berbasis struktur molekul kecil. Penelitian ini bertujuan untuk mengeksplorasi potensi antiinflamasi dari senyawa cantingi terhadap COX-2 menggunakan metode in silico dan studi ADME terintegrasi, dengan potensi implikasi untuk pengembangan agen anti-inflamasi baru.

METODE

Penelitian ini dilakukan di lab miching universitas negeri padang menggunakan berbagai perangkat dan sumber untuk mendukung analisis in silico. Molecular Operating Environment (MOE) menjadi perangkat utama, dengan program tambahan seperti RCSB PDB untuk pencarian protein target, PubChem untuk pencarian ligan, serta SwissADME dan PreADMET untuk analisis toksisitas dan evaluasi parameter farmakokinetik berdasarkan Aturan Lima Lipinski.

Protein COX2 (pdb id:6COX) yang digunakan dalam penelitian ini dapat ditemukan di https://www.rcsb.org/pdb/home. Senyawa yang diuji dalam penelitian ini. Berasal dari penelitian sebelumnya (Kosasih et al., 2020). dapat dilihat pada tabel 1:

Tabel 1. Senyawa ekstrak daun cantigi.

No.	Rt (minute)	Compound name	Molecular formula	Molecular weight	Peak area (%)	Compound nature
1	4. 287	Cyclotrisiloxane, hexamethyl-	$C_6H_{18}O_3Si_3$	222.46	0. 49	Organosilicon
2	27.848	Alpha bisabolol	$C_{15}H_{26}O$	222.37	0. 19	Sesquiterpene alcohol
3	28.069	2H-tetrazole, 5-(thiopen-2- yl) methyl-	$C_6H_6ON_4S$	166.21	5. 18	Heterocyclic
4	30.179	Hexadecanoic acid, methyl ester	$C_{17}H_{34}O_2$	270.45	7. 11	Fatty acid ester
5	30.461	Hexadecanoic acid	$C_{16}H_{32}O_2$	256.42	1. 70	Fatty acid
6	30.606	3-decen-5-one, 2-methyl-	$C_{11}H_{20}O$	168.28	1. 06	Ketone
7	30.654	Sulfurous acid, cyclohexylmethyl heptadecyl ester	$C_{24}H_{48}O_3S$	416.70	0. 72	Ester
8	31.282	9-octadecenoic acid (Z), methyl ester	$C_{19}H_{66}O_2$	296.50	1. 08	Fatty acid ester

No.	Rt (minute)	Compound name	Molecular formula	Molecular weight	Peak area (%)	Compound nature
9	31.316	11-octadecenoic acid, methyl ester	$C_{19}H_{36}O_2$	296.50	1. 62	Fatty acid ester
10	31.413	Octadecanoic acid, methyl ester	$C_{19}H_{38}O_2$	298.50	1. 04	Fatty acid ester
11	32.440	7-octen-2-one	$C_8H_{14}O$	126.20	0. 47	Ketone
12	32.971	Beta-mono-olein	$C_{21}H_{40}O_4$	356.50	2. 25	Lipid
13	34.026	1,2-benzenedicar-boxylic acid, mono(2-ethylhexyl) ester	$C_{16}H_{22}O_3$	278.34	1. 59	Plasticizer
14	35.095	Eicosane	$C_{20}H_{42}$	282.50	0. 78	Alkane
15	37.267	Nonacosane	$C_{29}H_{60}$	408.8	2. 02	Alkane
16	37.322	Heptacosanol	$C_{27}H_{56}O$	396.7	2. 71	Alcohol
17	40.473	Hentriacontane	$C_{31}H_{64}$	436.8	1. 98	Alkane
18	46.741	Gamma-sitosterol	$C_{29}H_{50}O$	414.7	13.95	Triterpenoid

Senyawa bioaktif yang teridentifikasi GC-MS dicari di PubChem (http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/) untuk mendapatkan struktur 2D, dan disimpan dalam format file data struktur (file *.sdf). Nama-nama senyawa masukan jalur molekuler yang disederhanakan secara kanonik (SMILES) dari senyawa bioaktif diambil. Kemudian dianalisis untuk penyaringan ADMET dan kemiripan obat menggunakan berbagai deskriptor. SwissADME digunakan untuk analisis kemiripan obat menggunakan metode penyaringan Lipinski http://www.swissadme.ch/index.php di server web, sedangkan studi toksisitas, distribusi, metabolisme, dan penyerapan yang diantisipasi ADMET dianalisis dengan server web SuperPred https://admetmesh.scbdd.com/service/evaluation/cal. File SDF dan SMILES kanonik senyawa diunduh dari database PubChem atau disalin dari ChemDraw.

Struktur kristal enzim COX2, yang diidentifikasi dengan pdb id:6COX, dapat diunduh dari https://www.rcsb.org/. Protein kemudian disiapkan untuk proses docking dengan pembersihan rantai air menggunakan aplikasi MOE (Molecular Operating

Environment). Selanjutnya, ikatan antara reseptor protein dan asam amino dievaluasi menggunakan PDBSum.

Tahap terakhir adalah proses docking. Senyawa yang telah dipreparasi diuji melalui aplikasi MOE untuk mengevaluasi afinitasnya terhadap reseptor. Validasi hasil docking dilakukan dengan menilai nilai RMSD (*Root Mean Square Deviation*) dan kekuatan ikatan (S).

Proses docking dilakukan antara protein COX2 dengan Indomethacin sebagai kontrol positif dan 18 senyawa yang sudah dipreparasi. Pada tahap ini, docking molekuler dilakukan sebanyak 5 kali untuk tiap-tiap senyawa dan skor energi ikatan terendah diambil sebagai hasil. Kemudian, dilakukan dengan melihat jarak ikatan dan gambaran ligan interaksi yang terjadi antara senyawa dengan enzim COX2.

HASIL

Lipinski's

Terdapat 5 kriteria dalam uji lipinski's rule of five jumlah hydrogen bond acceptor (HBA) <10, hydrogen bond donor (HBD) <5, molecular weight <500 atau g/mol, Logp <5, TPSA <140.

Berdasarkan hasil uji lipiski's rule of five potensi senyawa yang melewati membran sel ada 18 ligan dengan pengontrol tapi terdapat 7 ligan yang layak jadi kandidat obat anti inflamasi dari senyawa daun cantigi (Vaccinium varingiaefolium (Blume) Miq) yaitu Cyclotrisiloxane, hexamethyl-, Alpha bisabolol, 2H-tetrazole, 5-(thiopen-2- yl) methyl-, dan 7-octen-2-one. Rangkuman hasil evaluasi parameter fisikokimia berdasarkan *Lipinski's Rule of Five* disajikan pada Tabel 2.

Tabel 2. Hasil Lipinski's

No	Ligand	MW (g/mol)	RB	HBA	HBD	TPSA (Å²)	Log P	Log S
1	Indomethacin	357.79	5	4	1	68.53	3. 63	-4.86
2	Cyclotrisiloxane, hexamethyl-	222.46	0	3	0	27.69	1. 16	-3.12
3	Alpha bisabolol	222.37	4	1	1	20.23	3. 76	-3.34
4	2H-tetrazole, 5-(thiopen-2-yl) methyl-	166.20	2	3	1	82.70	1. 27	-2.14
5	Hexadecanoic acid, methyl ester	270.45	15	2	0	26.30	5. 54	-5.18
6	Hexadecanoic acid	256.42	14	2	1	37.30	5. 2	-5.02

No	Ligand	MW (g/mol)	RB	HBA	HBD	TPSA (Å²)	Log P	Log S
7	3-decen-5-one, 2-methyl-	168.28	6	1	0	17.07	3. 16	-2.65
8	Sulfurous acid, cyclohexylmethyl heptadecyl ester	416.70	20	3	0	54.74	7. 66	-7.95
9	9-octadecenoic acid (Z), methyl ester	296.49	16	2	0	26.30	5. 92	-5.32
10	11-octadecenoic acid, methyl ester	296.49	16	2	0	26.30	5. 92	-5.32
11	Octadecanoic acid, methyl ester	298.50	17	2	0	26.30	6. 24	-5.92
12	7-octen-2-one	126.20	5	1	0	17.07	2. 13	-1.48
13	β-Mono-olein	356.54	19	4	2	66.76	5. 09	-4.67
14	1,2-benzenedicar-boxylic acid, mono(2-ethylhexyl) ester	278.34	9	4	1	63.60	3. 55	-3.96
15	Eicosane	282.55	17	0	0	0. 00	7. 90	-7.05
16	Nonacosane	408.8	26	0	0	0. 00	11.18	-10.31
17	Heptacosanol	396.7	25	1	1	20.23	9. 43	-8.88
18	Hentriacontane	436.84	28	0	0	0. 00	11.90	-11.04
19	γ- Sitosterol	414.71	6	1	1	20.23	7. 24	-7.90

*Molecular weight (MW), rotatable bonds (RB), polar surface area (PSA), bond acceptor (HBA), hydrogen bond donors (HBD), Log P showing hydrophobicity, total polarity surface area (TPSA), and water solubility (Log S).

"Aturan Lima" Lipinski, atau "Aturan Lima" Pfizer. Aturan ini digunakan untuk mengevaluasi kesamaan obat atau untuk menentukan apakah suatu bahan kimia dengan sifat farmakologis atau biologis tertentu memiliki sifat kimia dan fisik yang membuatnya aktif secara oral pada manusia. Namun, perlu diingat bahwa aturan ini tidak menentukan apakah bahan tersebut memiliki sifat farmakologis yang aktif. (Rahman, 2023).

Hasil analisis terhadap 19 senyawa yang terdapat pada tabel 2, menunjukkan bahwa sebanyak 8 senyawa memenuhi kelima parameter dari aturan Lipinski, yaitu berat molekul (MW) kurang dari 500 g/mol, jumlah akseptor ikatan hidrogen (HBA) < 10, jumlah donor ikatan hidrogen (HBD) <5, nilai logP < 5, serta luas permukaan polar topologi (TPSA) < 140 Å². Senyawa-senyawa yang memenuhi seluruh kriteria tersebut meliputi indometasin (kontrol positif), cyclohexadecenone hexamethyl, alpha bisabolol, 2H-tetrazole, 3-decen-5-one, 7-octen-2-one, β-mono-olein, dan 1,2-benzenedicarboxylic acid. Sementara itu, 11

senyawa lainnya tidak memenuhi satu atau lebih kriteria, terutama karena nilai logP yang melebihi 5.

ADMET

Dari delapan senyawa yang lolos seleksi berdasarkan Lipinski's Rule of Five, sebagian besar menunjukkan profil ADMET yang mendukung potensi sebagai kandidat antiinflamasi oral. Senyawa Indometasin sebagai kontrol positif memperlihatkan nilai Caco-2 permeability yang cukup tinggi serta absorpsi intestinal (+++), distribusi luas (VDss > 0.4), serta waktu paruh (t1/2) yang sesuai untuk kerja farmakologis jangka menengah. Senyawa alami seperti Alpha bisabolol dan β-Mono-olein juga menunjukkan absorpsi intestinal tinggi dan clearance moderat, menandakan kemampuannya untuk bertahan di sirkulasi tubuh. Selain itu, senyawa 3-decen-5-one, 7-octen-2-one, dan 2H-tetrazole menunjukkan nilai Caco-2 permeability dan VDss yang cukup, serta tidak menunjukkan interaksi kuat dengan enzim-enzim CYP450, yang artinya potensi interaksi obat rendah. Namun demikian, beberapa senyawa seperti 1,2-benzenedicarboxylic acid menunjukkan prediksi positif pada toksisitas (misalnya DILI atau AMES), yang perlu diperhatikan pada tahap lanjutan. Rangkuman lengkap parameter ADMET dari masing-masing senyawa disajikan pada Tabel 3.

Tabel 3. Hasil ADMET

Compounds	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
Caco2 permeability (cm/s)	-4.78	-5.300	-4.387	-5.454	-4.773	-5.027	-4.285	-5.105	-4.824	-4.778	-4.864	-4.390	-4.947	-4.632	-4.980	-5.389	-5.270	-5.479	-4.624
Pgp-inhibitor	---	---	-	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	+++
Pgp-substrate	---	---	---	---	---	---	---	+	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	--
Human Intestinal Absorption	---	---	---	+++	---	---	---	---	---	---	---	---	--	---	---	---	---	---	---
Volume Distribution (L/kg)	0,197	1.839	3.378	3.161	2.026	0.608	0.381	2.619	2.937	3.838	2.647	0.679	0.745	0.220	4.304	5.424	4.377	5.678	1.713
BBB Penetration	---	---	-	++	-	---	+++	---	-	-	--	+++	--	--	---	---	---	---	--
CYP1A2 inhibitor	+	++	-	---	+	--	+++	---	-	+	-	+	-	-	--	---	---	---	---
CYP2C19 inhibitor	+	++	--	-	-	--	+	--	-	-	-	--	--	---	--	--	--	---	--
CYP2C9 inhibitor	++	-	--	-	--	--	+	---	--	--	--	---	-	+	---	---	---	---	--
CYP2D6 inhibitor	---	--	---	-	--	---	---	---	-	-	--	---	---	--	--	---	--	---	--
CYP3A4 inhibitor	--	---	--	---	-	---	--	---	+	+	-	---	+	---	--	--	--	--	+
CYP1A2 substrate	+++	+++	--	-	--	--	++	--	--	--	--	++	--	-	--	--	--	--	-
CYP2C19 substrate	++	+++	++	---	--	--	++	---	--	---	---	++	---	---	---	---	---	---	+++
CYP2C9 substrate	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++	+	+++	+++	+++	++	+++	--	+++	+++	+++	+++	--
CYP2D6 substrate	+	+++	--	---	---	---	+	---	-	--	---	++	--	---	---	---	---	---	+
CYP3A4 substrate	++	---	--	+	---	---	--	---	---	---	---	--	---	---	---	---	---	---	++
Clearance (Log ml/min/kg)	0.959	2.23	17.911	5.097	4.995	2.377	8.297	50.998	4.635	3.469	4.767	7.579	7.492	2.689	4.470	4.257	4.901	4.209	8.085
Half-life (T1/2) (hours)	0.776	0.476	0.184	0.813	0.281	0.610	0.663	0.009	0.765	0.485	0.201	0.852	0.886	0.720	0.033	0.006	0.02	0.004	0.037
hERG Blockers	---	---	---	---	--	---	---	+	-	--	--	---	--	--	--	-	+	+	+++
Human Hepatotoxicity	+	---	++	-	---	---	---	++	---	---	---	---	---	--	---	---	---	---	--
DILI	+++	---	---	+++	-	---	--	+++	---	--	-	---	---	+	-	-	--	-	+
AMES Toxicity	--	---	---	--	---	---	---	---	---	---	---	---	--	---	---	---	---	---	---
Rat Oral Acute Toxicity	+++	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
FDAMDD	+++	--	---	---	---	---	---	+	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	--
Carcinogenicity	++	---	-	---	---	---	-	--	---	---	---	--	--	--	---	---	---	---	--
Respiratory Toxicity	-	-	---	+++	+++	++	+++	+	+++	++	+++	-	-	+	-	--	-	--	+

Kontrol positif

Tidak lolos kriteria

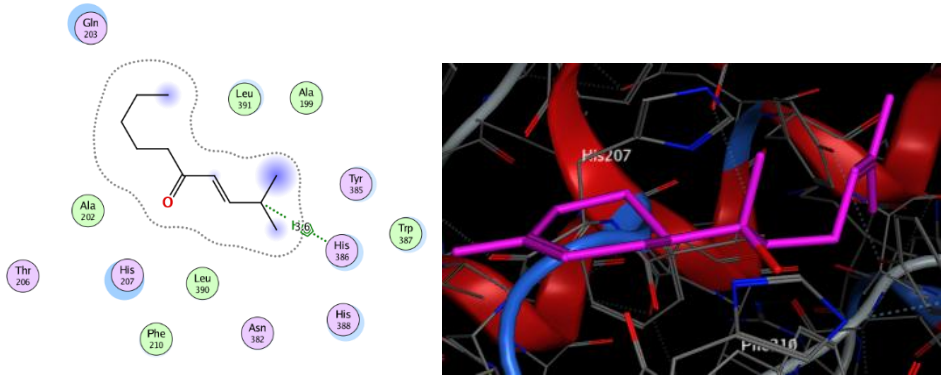
Molekular Docking

Metode ini bertujuan untuk memperkirakan orientasi pengikatan (*binding mode*), afinitas ikatan, serta jenis interaksi yang terbentuk antara ligan dan sisi aktif protein, seperti ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik, dan gaya elektrostatik (Kitchen et al., 2004). Beberapa senyawa uji dapat berikatan dengan asam amino (His A386) yang sama dengan asam amino lead compound yaitu indomethacin, terdapat 2 ligan yang sama dengan lead compound. Ligan nomor 7 memiliki energi gibbs yang paling rendah (-6.4634 kkal/mol), dan ligan nomor 14 memiliki energi gibbs yang paling rendah (-7.8262 kkal/mol). Rincian nilai ΔG, residu asam amino yang berinteraksi, serta jenis interaksi yang terbentuk dari masing-masing ligan disajikan pada Tabel 4.

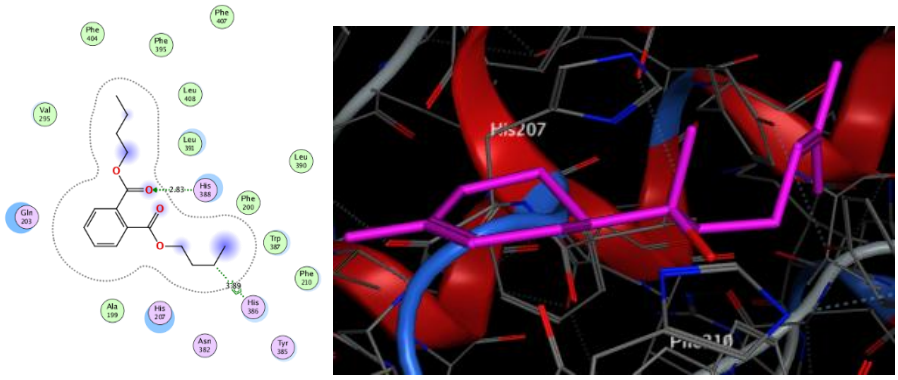
Tabel 4. Hasil ligan interaksi

Ligand	ΔG	Amino Acid Interactions	Types of Interactions
1	-6.9899	His 386	Ikatan Hidrogen
2	-5.2673	-	-
3	-6.4945	Tyr 345	Ikatan Hidrogen
4	-5.4043	Gln 203	Ikatan Hidrogen
7	-6.4634	His 386	Ikatan Hidrogen
12	-5.2553	-	-
13	-8.2381	-	-
14	-7.8262	Gln 203 His 386 His 388	Ikatan Hidrogen

Delta G dapat digunakan untuk menentukan jumlah ligan yang akan digunakan. Nilai delta G yang lebih negatif menunjukkan bahwa ligan tersebut akan lebih efektif digunakan sebagai penghalang energi. Hasil docking, seperti pose dan skor docking, energi ikatan, dan detail interaksi molekuler, membantu para ilmuwan menemukan calon obat dan membuat molekul yang lebih baik. Terdapat empat ligan yang memiliki jenis asam amino yang dilihat pengontrol berdasarkan jenis ikatan dan interaksi asam amino, yaitu ligan 7 dan 14. Berikut merupakan *ligan interaction* dari ligan 7 dan 14 dapat dilihat pada gambar berikut berikut.



Senayawa 7



Senyawa 14

Gambar 1. *Ligan Interaction* senyawa kandidat obat

PEMBAHASAN

Evaluasi senyawa bioaktif sebagai kandidat obat antiinflamasi dilakukan melalui pendekatan in silico yang melibatkan analisis Lipinski's Rule of Five, prediksi ADMET, serta studi molecular docking. Berdasarkan aturan Lipinski, delapan dari delapan belas senyawa yang diuji memenuhi seluruh kriteria, seperti berat molekul <500 g/mol, logP <5, jumlah donor dan akseptor ikatan hidrogen dalam batas yang ditentukan, serta luas permukaan polar topologi (TPSA) <140 Å². Pemenuhan kriteria ini menunjukkan bahwa senyawa-senyawa tersebut memiliki potensi bioavailabilitas yang baik secara oral (Benet et al., 2016). Evaluasi lanjutan melalui parameter ADMET memperkuat temuan ini, di mana senyawa seperti α-bisabolol, β-mono-olein, dan 2H-tetrazole menunjukkan profil absorpsi yang tinggi (HIA +++), volume distribusi yang luas (VDss > 0.45), dan tidak menjadi inhibitor kuat enzim CYP450, sehingga mengurangi risiko interaksi obat dan mendukung kestabilan metabolik. Namun, aspek toksisitas tetap menjadi pertimbangan penting karena beberapa senyawa

menunjukkan potensi hepatotoksik atau mutagenik berdasarkan prediksi AMES dan DILI (Jantarawong et al., 2025).

Pada studi molecular docking, parameter energi bebas Gibbs (ΔG) digunakan untuk mengevaluasi afinitas interaksi ligan dengan protein target. Semakin negatif nilai ΔG, semakin stabil interaksi yang terbentuk. Dari data yang diperoleh, ligan nomor 14 menunjukkan nilai ΔG terendah sebesar -7.8262 kkal/mol, diikuti oleh ligan nomor 1 dan nomor 7, yang masing-masing memiliki nilai ΔG sebesar -6.9899 dan -6.4634 kkal/mol. Ketiga senyawa tersebut menunjukkan interaksi spesifik dengan residu His386, yang juga merupakan lokasi pengikatan dari senyawa referensi indometasin, sehingga menunjukkan potensi aktivitas biologis yang serupa. Selain itu, ligan nomor 14 juga membentuk ikatan tambahan dengan Gln203 dan His388, yang berkontribusi terhadap stabilitas kompleks ligan-protein. Jenis interaksi utama yang terbentuk adalah ikatan hidrogen, yang penting dalam proses pengenalan molekuler dan penguatan afinitas ligan (Laskowski & Swindells, 2011).

Dengan menggabungkan ketiga pendekatan ini, dapat disimpulkan bahwa senyawa seperti ligan 7 dan ligan 14 menunjukkan potensi kuat sebagai kandidat antiinflamasi oral yang menjanjikan. Meskipun prediksi secara in silico sangat membantu dalam seleksi awal, hasil ini tetap memerlukan validasi lebih lanjut melalui uji in vitro, in vivo, dan simulasi dinamika molekular untuk mengonfirmasi stabilitas interaksi dan profil farmakologis secara lebih menyeluruh

KESIMPULAN

Penelitian ini menunjukkan bahwa delapan senyawa memenuhi kriteria Lipinski dan memiliki profil ADMET yang mendukung, seperti absorpsi tinggi, distribusi jaringan luas, dan risiko toksisitas yang rendah. Hasil docking mengungkap bahwa ligan nomor 14 memiliki afinitas pengikatan tertinggi (ΔG = –7.8262 kkal/mol) dan berinteraksi dengan residu His386, serupa dengan senyawa referensi indometasin, menunjukkan potensi sebagai agen antiinflamasi alami.

Studi ini berkontribusi dalam validasi in silico kandidat senyawa aktif melalui pendekatan terpadu Lipinski–ADMET–docking. Rekomendasi penelitian lanjutan mencakup uji biologis in vitro dan in vivo serta simulasi dinamika molekular untuk mengonfirmasi efektivitas dan keamanan, sekaligus mendukung pengembangan fitofarmaka antiinflamasi berbasis tanaman Indonesia.

DAFTAR PUSTAKA

Abdellatif, K. R. A., Abdelall, E. K. A., Elshemy, H. A. H., El-Nahass, E. S., Abdel-Fattah, M. M., & Abdelgawad, Y. Y. M. (2021). New indomethacin analogs as selective COX-2 inhibitors: Synthesis, COX-1/2 inhibitory activity, anti-inflammatory, ulcerogenicity, histopathological, and docking studies. *Archiv der Pharmazie, 354*(4), e2000328. https://doi.org/10.1002/ardp.202000328

Benet, L. Z., Hosey, C. M., Ursu, O., & Oprea, T. I. (2016). BDDCS, the Rule of 5 and drugability. *Advanced Drug Delivery Reviews, 101*, 89–98. https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.05.007

Hemavathi, K. N., Skariyachan, S., Raju, R., Keshava Prasad, T. S., & Abhinand, C. S. (2024). Computational screening of potential anti-inflammatory leads from Jeevaneeya Rasayana plants targeting COX-2 and 5-LOX by molecular docking and dynamic simulation approaches. *Computers in Biology and Medicine, 171*, 108164. https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2024.108164

Jantarawong, S., Wathanaphanit, P., & Panichayupakaranant, P. (2025). Prediction of ADMET profile and anti-inflammatory potential of chamuangone. *Scientific Reports, 15*(1), 2963. https://doi.org/10.1038/s41598-025-86809-y

Khalil, N. A., Ahmed, E. M., Tharwat, T., & Mahmoud, Z. (2024). NSAIDs between past and present; a long journey towards an ideal COX-2 inhibitor lead. *RSC Advances, 14*(42), 30647–30661. https://doi.org/10.1039/d4ra04686b

Kitchen, D. B., Decornez, H., Furr, J. R., & Bajorath, J. (2004). Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: Methods and applications. *Nature Reviews Drug Discovery, 3*(11), 935–949. https://doi.org/10.1038/nrd1549

Kosasih, K., Sumaryono, W., Supriyono, A., & Mudhakir, D. (2020). Possible cytotoxic activity analysis of diethyl ether extract of *Vaccinium varingiaefolium* (Blume) Miq. leaves by GC-MS method. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research, 12*(6), 840–847.

Kosasih, K., Sumaryono, W., Supriyono, A., & Mudhakir, D. (2022). Cytotoxic effect of Cantigi [*Vaccinium varingiaefolium* (Blume) Miq.] extracts on T47D cells. *AIP Conference Proceedings, 2563*(1), 050014. https://doi.org/10.1063/5.0103147

Magni, A., Agostoni, P., Bonezzi, C., Massazza, G., Menè, P., Savarino, V., & Fornasari, D. (2021). Management of osteoarthritis: Expert opinion on NSAIDs. *Pain and Therapy, 10*(2), 783–808. https://doi.org/10.1007/s40122-021-00260-1

Meng, X., Zhang, H., Mezei, M., & Cui, M. (2011). Molecular docking: A powerful approach for structure-based drug discovery. *Current Computer-Aided Drug Design, 7*(2), 146–157. https://doi.org/10.2174/157340911795677602

Pan, M., Lai, C., & Ho, C. (2010). Anti-inflammatory activity of natural dietary flavonoids. *Food & Function, 1*(1), 15–31. https://doi.org/10.1039/c0fo00103a

Rahman, A. (2023). Studi Doking Molekuler Perbandingan Evektivitas Senyawa Dari Buah Morinda Citrifolia L. Sebagai Antikanker Molecular Docking Studies Of Comparison The Effectiveness Compounds From Morinda Citrifolia L. Fruits As An Anticancer. *CHEMVIRO: Jurnal Kimia dan Ilmu Lingkungan, 1*(2), 57–65.

Saputri, F. C., & Zahara, R. (2016). Uji Aktivitas Anti-Inflamasi Minyak Atsiri Daun Kemangi (*Ocimum americanum* L.) pada Tikus Putih Jantan yang Diinduksi Karagenan.

Pharmaceutical Sciences and Research, 3(3), 107–119. https://doi.org/10.7454/psr.v3i3.3619

Tao, X., Huang, Y., Wang, C., Chen, F., Yang, L., Ling, L., Che, Z., & Chen, X. (2020). Recent developments in molecular docking technology applied in food science: A review. *International Journal of Food Science and Technology, 55*(1), 33–45. https://doi.org/10.1111/ijfs.14325

Yulyana, A., Winarno, H., & Kosasih, K. (2016). Karakterisasi Ekstrak Daun Cantigi (*Vaccinium varingiaefolium* Miq.). *Jurnal Sains dan Kesehatan, 1*(5), 276–283. https://doi.org/10.25026/jsk.v1i5.50