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.v6i1.8955

POTENSI ANTI-INFLAMASI SENYAWA *CROTALARIA MEDICAGINEA* TERHADAP COX-2: STUDI IN SILICO

Anti-Inflammatory Potential of Crotalaria medicaginea Compounds Against COX-2: An In Silico Study

Najla Dhifa Tofanny & Fitri Amelia
Universitas Negeri Padang
najladhifa128@gmail.com; fitriamelia@fmipa.unp.ac.id

Article Info:

Submitted:	Revised:	Accepted:	Published:
Dec 17, 2025	Jan 10, 2026	Jan 22, 2026	Jan 27, 2026

Abstract

This study was motivated by the limited number of *in silico* investigations examining the anti-inflammatory potential of bioactive compounds from *Crotalaria medicaginea* Lamk, despite the fact that inflammation is a pathological condition largely mediated by the cyclooxygenase-2 (COX-2) enzyme. The study aimed to analyze the potential interactions and binding affinities of bioactive compounds from *Crotalaria medicaginea* Lamk toward COX-2 as an anti-inflammatory target. A computational research design was employed using an *in silico* molecular docking approach. The research samples comprised the COX-2 enzyme structure obtained from the Protein Data Bank and bioactive compounds identified from the phytochemical data of *Crotalaria medicaginea* Lamk. Data were generated through ligand and protein preparation and subsequently analyzed using docking software to determine binding energy values and interaction patterns of amino acid residues at the active site of the enzyme. The results showed that one of the bioactive compounds exhibited stable binding affinity and was able to form interactions at the COX-2 active site, thereby supporting the theory that COX-2 inhibition can attenuate inflammatory responses. The study concludes that the bioactive

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

compounds of *Crotalaria medicaginea* Lamk have the potential to be developed as anti-inflammatory candidates, with theoretical implications for enriching the literature on the use of medicinal plants based on *in silico* studies and practical implications as a basis for developing natural anti-inflammatory drugs. This research also opens up opportunities for further *in vitro* and *in vivo* studies to confirm the computational findings.

Keywords: *Crotalaria medicaginea* Lamk; Cyclooxygenase-2; Molecular Docking; Anti-inflammatory; *In Silico* Study

Abstrak: Penelitian ini dilatarbelakangi oleh masih terbatasnya studi *in silico* yang mengkaji potensi senyawa bioaktif dari *Crotalaria medicaginea* Lamk sebagai agen antiinflamasi, padahal inflamasi merupakan kondisi patologis yang banyak dimediasi oleh enzim *cyclooxygenase-2* (COX-2). Penelitian ini bertujuan menganalisis potensi interaksi dan afinitas ikatan senyawa bioaktif *Crotalaria medicaginea* Lamk terhadap enzim COX-2 sebagai target antiinflamasi. Metode yang digunakan adalah penelitian komputasi dengan pendekatan studi *in silico* menggunakan *molecular docking*. Sampel penelitian berupa struktur enzim COX-2 yang diperoleh dari Protein Data Bank serta senyawa bioaktif yang diidentifikasi dari data fitokimia *Crotalaria medicaginea* Lamk. Data diperoleh melalui proses preparasi ligan dan protein, kemudian dianalisis menggunakan perangkat lunak *docking* untuk menentukan nilai energi ikat dan pola interaksi residu asam amino pada sisi aktif enzim. Hasil penelitian menunjukkan bahwa salah satu senyawa bioaktif memiliki afinitas ikatan yang stabil dan mampu membentuk interaksi pada situs aktif COX-2, sehingga mendukung teori bahwa penghambatan COX-2 dapat menurunkan respons inflamasi. Simpulan penelitian ini menegaskan bahwa senyawa bioaktif *Crotalaria medicaginea* Lamk berpotensi dikembangkan sebagai kandidat antiinflamasi, dengan implikasi teoretis dalam pengayaan literatur pemanfaatan tanaman obat berbasis studi *in silico* serta implikasi praktis sebagai dasar pengembangan obat antiinflamasi alami. Penelitian ini juga membuka peluang studi lanjutan melalui uji *in vitro* dan *in vivo* untuk mengonfirmasi temuan komputasional.

Kata Kunci: *Crotalaria medicaginea* Lamk; *Cyclooxygenase-2*; *Molecular Docking*; Antiinflamasi; Studi *In Silico*

PENDAHULUAN

Inflamasi merupakan respons biologis tubuh terhadap infeksi, cedera, atau rangsangan berbahaya yang berperan penting dalam mekanisme pertahanan tubuh. Namun, inflamasi yang berlangsung secara berlebihan atau kronis dapat memicu berbagai penyakit degeneratif, seperti artritis, gangguan kardiovaskular, dan penyakit autoimun. Secara global, terapi inflamasi masih didominasi oleh penggunaan obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) yang bekerja dengan menghambat enzim cyclooxygenase (COX), khususnya cyclooxygenase-2 (COX-2) sebagai mediator utama pembentukan prostaglandin proinflamasi. Meskipun efektif, penggunaan NSAID dalam jangka panjang diketahui menimbulkan efek samping

serius, seperti gangguan saluran cerna, hepatotoksisitas, dan nefrotoksisitas, sehingga diperlukan alternatif terapi yang lebih aman dan selektif (Ermawati et al., 2023).

Berdasarkan teori farmakologi modern, pengembangan obat berbasis bahan alam menjadi salah satu pendekatan strategis untuk mengatasi keterbatasan obat sintetis. Tanaman obat diketahui mengandung metabolit sekunder, seperti alkaloid, flavonoid, dan senyawa fenolik, yang memiliki aktivitas biologis sebagai antioksidan dan antiinflamasi. Menurut teori inhibisi enzim, senyawa bioaktif alami dapat berinteraksi dengan sisi aktif enzim target dan menghambat jalur biosintesis mediator inflamasi. Oleh karena itu, eksplorasi tanaman obat sebagai sumber kandidat antiinflamasi baru perlu dikaji secara ilmiah dan sistematis menggunakan pendekatan yang efisien dan akurat (Tao et al., 2020).

Penelitian sebelumnya melaporkan bahwa *Crotalaria medicaginea* Lamk mengandung berbagai senyawa bioaktif dan menunjukkan aktivitas antioksidan, antibakteri, serta antiinflamasi yang tinggi. Studi fitokimia dan aktivitas biologis menunjukkan bahwa ekstrak tanaman ini mengandung alkaloid, fenolik, dan flavonoid yang berperan penting dalam aktivitas farmakologisnya (Thuion et al., 2023). Selain itu, (Kusar et al., 2024) melaporkan bahwa ekstrak *Crotalaria medicaginea* Lamk memiliki aktivitas antiinflamasi yang signifikan berdasarkan pengujian eksperimental. Namun, sebagian besar penelitian tersebut masih berfokus pada uji *in vitro* dan *in vivo* serta belum mengkaji mekanisme molekuler interaksi senyawa bioaktifnya terhadap target enzim COX-2 secara komputasi. Dengan demikian, terdapat kesenjangan penelitian terkait pemahaman afinitas ikatan dan interaksi residu asam amino senyawa bioaktif *Crotalaria medicaginea* Lamk terhadap enzim COX-2.

Kebaruan penelitian ini terletak pada penggunaan pendekatan *studi in silico* melalui metode molecular docking yang dikombinasikan dengan evaluasi *Lipinski's rule of five* dan analisis ADMET. Pendekatan ini didasarkan pada teori *structure-based drug design*, yang memungkinkan prediksi interaksi ligan–reseptor secara efisien dan sistematis sebelum dilakukan pengujian eksperimental lanjutan (Ivanović et al., 2020; Siagian et al., 2022). Molecular docking digunakan untuk memprediksi posisi, afinitas, dan stabilitas ikatan ligan terhadap reseptor target, sehingga dapat mempercepat proses penemuan kandidat obat dengan risiko dan biaya yang lebih rendah (Tao et al., 2020).

Selain itu, penelitian docking molekuler flavonoid dari daun jambu biji (Psidium guajava L.) mengidentifikasi beberapa senyawa dengan *binding energy* yang rendah terhadap situs aktif COX-2, mendukung potensi flavonoid sebagai kandidat inhibitor COX-2 dari bahan alam (Azanti Putri et al., 2025). Pendekatan serupa juga diterapkan untuk mengevaluasi

berbagai metabolit tanaman lain sebagai calon antiinflamasi berbasis COX-2 menggunakan analisis docking yang dikombinasikan dengan prediksi ADMET, memperkuat pentingnya strategi *in silico* dalam desain obat berbasis struktur (*structure-based drug design*) yang efisien dan hemat biaya (Forcsa et al., 2025).

Pendekatan berbasis komputasi, khususnya molecular docking yang dikombinasikan dengan analisis farmakokinetik in silico, telah banyak digunakan untuk memprediksi afinitas dan stabilitas ikatan senyawa alami terhadap COX-2 secara efisien dan akurat (Ju et al., 2022). Pendekatan ini tidak hanya mempercepat proses identifikasi kandidat obat antiinflamasi, tetapi juga memungkinkan seleksi senyawa dengan profil keamanan dan bioavailabilitas yang lebih baik sebelum dilakukan pengujian eksperimental lanjutan (Ali et al., 2023).

Berdasarkan uraian tersebut, penelitian ini bertujuan untuk menganalisis potensi senyawa bioaktif dari *Crotalaria medicaginea* Lamk sebagai agen antiinflamasi melalui penghambatan enzim human cyclooxygenase-2 (COX-2) menggunakan metode *studi in silico*. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi ilmiah dalam pengembangan kandidat obat antiinflamasi berbasis bahan alam serta menjadi dasar bagi penelitian lanjutan secara *in vitro* dan *in vivo*.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian komputasional (*in silico*) dengan desain eksploratif–deskriptif yang bertujuan untuk mengevaluasi potensi senyawa bioaktif dari tanaman *Crotalaria medicaginea* Lamk sebagai kandidat antiinflamasi melalui penghambatan enzim human cyclooxygenase-2 (COX-2). Pendekatan penelitian meliputi analisis molecular docking menggunakan perangkat lunak MOE 2022, evaluasi kelayakan senyawa berdasarkan *Lipinski's rule of five* menggunakan SwissADME, serta analisis parameter farmakokinetik dan toksisitas (ADMET) menggunakan platform ADMETLAB 2.0.

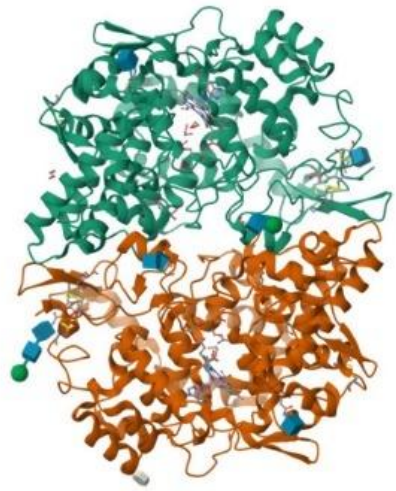
Alat dan Bahan

Alat

Alat yang digunakan adalah laptop dengan spesifikasi Windows 11, 64 bit dan aplikasi MOE 2019.0102 untuk preparasi protein, ligan serta docking molekuler.

Bahan

Protein target yang digunakan dalam penelitian ini adalah enzim human cyclooxygenase-2 (COX-2) dengan kode PDB 5F19 yang diunduh dari Protein Data Bank (https://www.rcsb.org). Sementara itu, ligan yang digunakan berupa 23 senyawa bioaktif turunan tanaman *Crotalaria medicaginea* Lamk yang diperoleh berdasarkan data penelitian sebelumnya (Kusar et al., 2024).



Gambar 1. Enzim *human cyclooxygenase-2* (COX-2)

Enzim human cyclooxygenase-2 pada penelitian ini adalah 5F19, enzim ini di peroleh di Protein Data Bank (Rahman et al., 2024).

Preparasi Ligan

Senyawa turunan dari tanaman *Crotalaria medicaginea Lamk* sebagai ligan dapat di unduh dalam bentuk 3D melalui Pubchem https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/ disimpan dalam format SDF (*sdf).

Preparasi Protein Reseptor

Struktur 3D Human Cyclooxygenase-2 dapat diunduh dari web https://www.rcsb.org/ kemudian dihilangkan molekul yang tidak dibutuhkan dan disimpan dalam format PDB (*pdb)

Uji *Molecular Docking*

Molecular docking dilakukan debgan beberapa tahap dengan hardware MOE 2022. Tahap pertama preparasi ligan dengan reseptor. Hasil docking yang diperhatikan adalah nilai energi ikatan dan ikatan hidrogen.

Uji Lipinski's rule of five

Uji Lipinski's rule of five menggunakan web http://www.swissadme.ch/index.php dengan cara mengupload isometic smiles pada software SwissAdme.

Uji ADMET

Uji ADMET menggunakan software online pada web https://admetmesh.scbdd.com/service/evaluation/index dengan mengupload isometic smiles pada software AdmetLab 2.0.

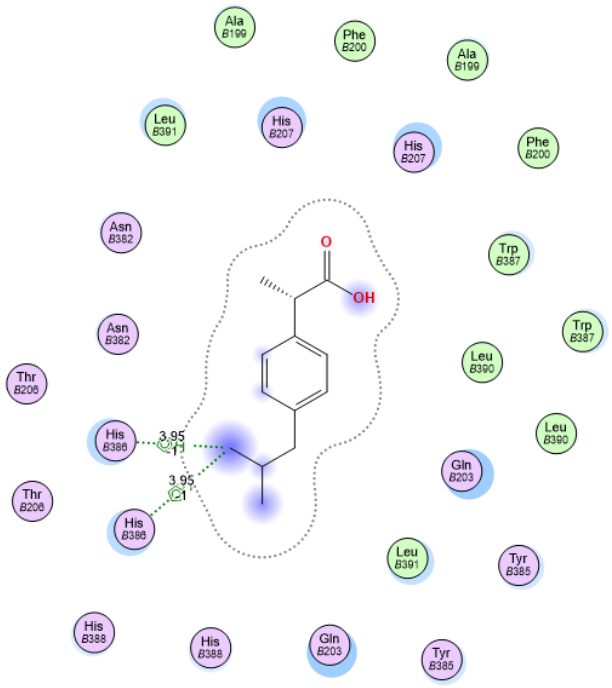
HASIL

Hasil Molecular Docking terhadap Protein 3CL Protease SARS-CoV-2

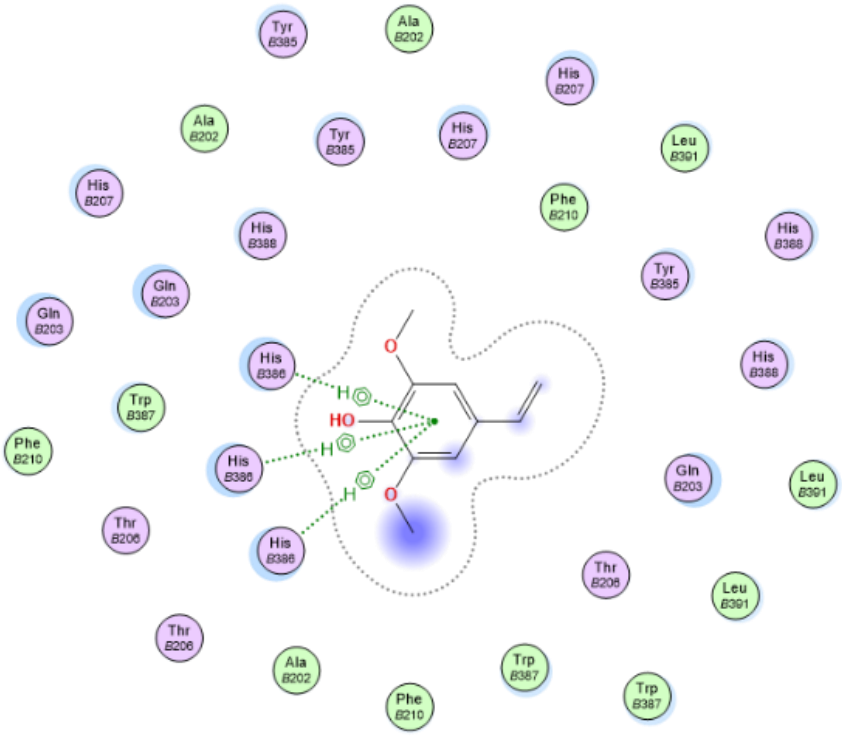
Tabel 1. Hasil Uji *Molecular Docking*

Ligand Number	ΔG	*Amino Acid Interactions*	Types of Interactions
1	-6.1514	Asn B537 Gly B533	Ikatan Hidrogen
6	-5.7769	His B388	Ikatan Hidrogen
11	-5.4375	His B386	Ikatan Hidrogem
16	-6.7037	-	-
21	-7.3413	-	-
26	-7.4541	His 386	Ikatan Hidrogen
31	-7.5754	His 386 Gln 289	Ikatan Hidrogen Ikatan Hidrofobik
37	-7.1185	His B386	Ikatan Hidrogen
41	-8.4036	-	-
46	-6.8035	His 386	Ikatan Hidrogen

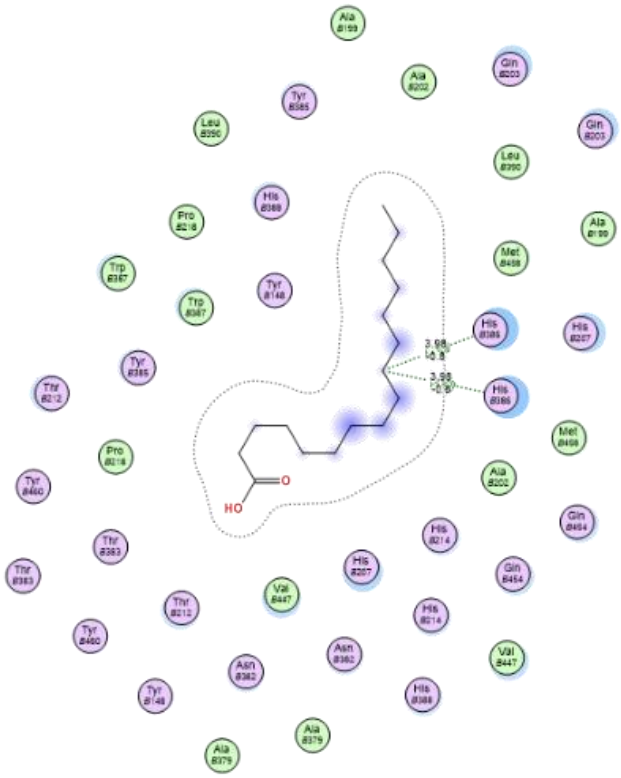
Ligand Number	ΔG	*Amino Acid Interactions*	Types of Interactions
52	-7.5332	-	-
56	-7.8653	His B386 Gln B289	Ikatan Hidrogen Ikatan Hidrofobik
62	-7.5262	-	-
67	-7.8935	-	-
71	-7.8888	-	-
76	-7.8110	His B386	Ikatan Hidrogen
81	-7.9132	His 386 Asn 222 Gln 289	Ikatan Hidrogen Ikatan Hidrofobik Ikatan Hidrogen
87	-7.6446	His B388	Ikatan Hidrofobik
95	-7.8643	-	-
96	-9.0502	-	-
101	-8.9716	His B214	Ikatan Hidrofobik
108	-7.9797	-	-
112	-7.6749	-	-
117	-5.7004	His B386	Ikatan Hidrogen



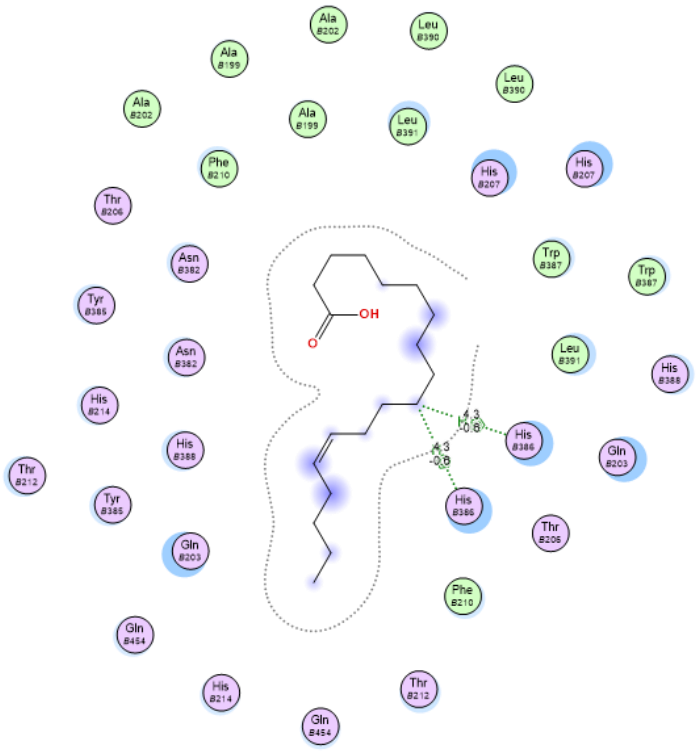
Gambar 2. Ibuprofen (pengontrol)



Gambar 3. Phenol, 4-ethenyl-2,6-dimethoxy



Gambar 4. n-Hexadecanoic acid



Gambar 5. cis-13-Octadecenoic acid

Berdasarkan jenis ikatan dan interaksi asam amino terdapat 3 ligan yang memiliki jenis asam amino yang sama dengan pengontrol (Ibuprofen) yaitu pada ligan nomor 11, 37 dan 76.). Parameter utama yang dianalisis adalah nilai energi bebas Gibbs (ΔG), yang merepresentasikan afinitas ikatan antara ligan dan protein target. Semakin rendah nilai ΔG, maka semakin stabil dan kuat interaksi ligan–protein yang terbentuk.

Analisis Drug-Likeness Berdasarkan Aturan Lipinski

Tabel 2. Hasil Uji Lipinski Rule

No	Ligand	MW (g/mol) <500 g/mol	RB <10	HBA <10	HBD <5	TPSA (Å²)<140	Log P<5	Log S
1	2-Methoxy-4-vinyl phenol	150.17	2	2	1	29.46	2.14	-2.81
2	1,4-Benzenedicarboxylic acid, dimethyl ester	194.18	4	4	0	52.60	1.85	-2.51
3	Phenol, 4-ethenyl-2,6-dimethoxy	180.20	3	3	1	38.69	2.01	-2.54

No	Ligand	MW (g/mol) <500 g/mol	RB <10	HBA <10	HBD <5	TPSA (Å²)<140	Log P<5	Log S
4	1-hexadecane	224.43	13	0	0	0.00	6.46	-6.01
5	Pentadecanoic acid, methyl ester	256.42	14	2	0	26.30	5.21	-4.82
6	2-Pentadecanone, 6,10,14-trimethyl	268.48	12	1	0	17.07	5.66	-5.09
7	Hexadecanoic acid, methyl ester	270.45	15	2	0	26.30	5.54	-5.18
8	n-Hexadecanoic acid	256.42	14	2	1	37.30	5.20	-5.02
9	Heptadecanoic acid, methyl ester	284.48	16	2	0	26.30	5.94	-5.47
10	Cyclohexadecane	224.43	0	0	0	0.00	5.43	-5.18
11	9,12-Octadecadienoic acid (Z, Z)-, methyl ester	294.47	15	2	0	26.30	-	-
12	9-Octadecenoic acid, methyl ester, (E)-	296.49	16	2	0	26.30	5.95	-5.32
13	Phytol	296.53	13	1	1	20.23	6.25	-5.98
14	Methyl stearate	298.50	17	2	0	26.30	6.24	-5.83
15	9,12-Octadecadienoic acid (Z, Z)-	280.45	14	2	1	37.30	-	-
16	cis-13-Octadecenoic acid	282.46	15	2	1	37.30	5.62	-5.42
17	Octadecanoic acid	282.48	16	2	1	37.30	5.93	-5.73
18	2-Butenedioic acid (E)-, bis(2- ethylhexyl) ester	340.50	16	4	0	52.60	5.22	-4.97
19	Eicosanoic acid, methyl ester	326.56	19	2	0	26.30	6.96	-6.47
20	Docosanoic acid, methyl ester	354.61	21	2	0	26.30	7.72	-7.08
21	Tetracosanoic acid, methyl ester	382.66	23	2	0	26.30	8.39	-7.80
22	1,3-Benzenedicarboxylic acid, bis(2-ethylhexyl) ester	390.56	16	4	0	52.60	6.29	-6.06
23	13-Docosenamide, (Z)-	337.58	19	1	1	43.09	6.76	-6.45
24	Ibuprofen	206.28	4	2	1	37.30	3.00	-3.36

Keterangan :

Tulisan warna merah : ligan yang tidak sesuai aturan lipinski's rule of five.

Tulisan warna hitam : ligan yang sesuai aturan lipinski's rule of five.

Tulisan warna hijau : Kontrol

MW : Molecular weight

RB : Rotable bonds

HBA : Hydrogen Bond Acceptor (Jumlah akseptor ikatan hidrogen)

HBD : Hydrogen Bond Donors (Jumlah donor ikatan hidrogen)

TPSA : Topological Polar Surface Area

Log P : Logaritma Koefisien Partisi

Log S : Logaritma dari kelarutan

Berdasarkan tabel diatas hasil lipinski's rule of five yang sesuai dengan kriterianya yaitu senyawa nomor 1,2,3, dan 10 dan ditambah kontrol pada nomor 24 sehingga ada 4 senyawa turunan Crotalaria medicaginea Lamk yang bisa dijadikan kandidat obat dan 1 kontrol positifnya.

Analisis ADMET

Prediksi ADMET dilakukan untuk menilai sifat absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas senyawa secara komputasional. Hasil prediksi menunjukkan bahwa luteolin memiliki profil ADMET yang paling menguntungkan, terutama pada parameter absorpsi intestinal dan toksisitas yang relatif rendah. Asam ellagat menunjukkan profil keamanan yang baik, namun diprediksi memiliki keterbatasan pada absorpsi.

Tabel 3. Hasi Uji ADMET

Compounds	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**	**11**	**12**
Caco2 permeability (cm/s)	-4.453	-4.488	-4.531	-4.736	-4.728	-4.535	-4.773	-5.027	-4.818	-4.983	-4.858	-4.778
Pgp-inhibitor	---	---	---	---	---	--	---	---	---	---	---	---
Pgp-substrate	--	---	--	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Compounds	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Human Intestinal Absorption	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Volume Distribution (L/kg)	0.918	0.870	0.688	2.649	1.690	1.556	2.026	0.608	2.345	3.871	2.860	3.858
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)	13.581	10.545	11.837	4.409	5.197	6.882	4.995	2.377	4.864	3.948	5.396	3.469
Half-life (T1/2) (hours)	0.874	0.880	0.894	0.081	0.337	0.136	0.281	0.610	0.237	0.061	0.913	0.485
hERG Blockers	---	--	---	--	--	---	--	---	--	--	--	--
Human Hepatotoxicity	--	---	--	---	---	---	---	---	---	---	--	---
DILI	-	++	--	---	-	--	-	---	-	-	---	--
AMES Toxicity	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	--	---
Rat Oral Acute Toxicity	-	---	-	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Compounds	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
FDAMDD	--	---	--	---	---	---	---	---	---	---	--	---
Carcinogenicity	++	---	-	---	---	---	---	---	---	---	-	---
Respiratory Toxicity	++	---	+	-	+++	-	+++	++	+++	++	++	++

Compounds	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
Caco2 permeability (cm/s)	-4.513	-4.864	-5.076	-5.044	-5.068	-4.528	-4.964	-5,047	-5.103	-4.697	-5.041	-4.377
Pgp-inhibitor	---	---	---	---	---	+++	---	---	---	+++	---	---
Pgp-substrate	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Human Intestinal Absorption	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Volume Distribution (L/kg)	2.298	2.647	0.626	0.717	0.752	1.121	3.112	3.467	3.814	1.564	2.407	0.238
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)	5.653	4.767	3.085	2.616	2.425	5.192	4.655	4.634	4.590	6.871	4.099	0.778
Half-life (T1/2) (hours)	0.210	0.201	0.875	0.811	0.476	0.304	0.143	0.098	0.067	0.552	0.268	0.687
hERG Blockers	---	--	---	---	---	---	-	-	+	--	+	---
Human Hepatotoxicity	---	---	--	---	---	---	---	---	---	---	---	-

Compounds	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
DILI	---	-	---	---	---	---	-	-	+	---	---	+++
AMES Toxicity	---	---	--	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Rat Oral Acute Toxicity	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	+
FDAMDD	+	---	---	---	---	--	---	---	---	--	---	---
Carcinogenicity	---	---	-	---	---	--	---	---	---	-	---	---
Respiratory Toxicity	---	+++	++	++	+++	--	++	++	++	--	-	---

Keterangan :

Tulisan warna merah : hasil ADMET yang tidak sesuai aturan ADMET

Tulisan warna hitam : hasil ADMET yang sesuai aturan ADMET

Tulisan Hijau : ligan pengontrol

Keterangan :

+ : Ada Aktivitas Kasinogenik

- : Tidak Ada Aktivitas Karsinogenik

Dari hasil ADMET ini dapat disimpulkan bahwa yang kemungkinan dapat dijadikan sebagai kandidat obat adalah senyawa nomor 3,4,6,13,18,22,23 karena jika dilihat dari karsinogeniknya 7 senyawa itu tidak banyak bersifat karsinogenik, dan jika dilihat dari caco2 nya juga ada yang dibawah -5,15 sehingga jika di liat dari semua aspek, maka senyawa yang tidak berwarna kuning yang dapat dijadikan kandidat obat

PEMBAHASAN

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa tidak semua senyawa bioaktif dari *Crotalaria medicaginea* Lamk berpotensi dikembangkan sebagai kandidat obat antiinflamasi jika ditinjau dari aspek kemiripan obat oral, farmakokinetik, toksisitas, dan afinitas ikatan terhadap enzim human cyclooxygenase-2 (COX-2). Uji *Lipinski's rule of five* digunakan sebagai tahap awal untuk menyaring senyawa berdasarkan sifat fisikokimia yang berkaitan dengan bioavailabilitas oral. Dari 23 senyawa yang dianalisis, hanya empat senyawa yang memenuhi seluruh kriteria Lipinski, yaitu 2-Methoxy-4-vinyl phenol, 1,4-Benzenedicarboxylic acid

dimethyl ester, Phenol, 4-ethenyl-2,6-dimethoxy, dan Cyclohexadecane. Senyawa-senyawa tersebut memiliki berat molekul di bawah 500 g/mol, jumlah donor dan akseptor ikatan hidrogen yang sesuai, serta nilai TPSA dan logP yang berada dalam rentang yang direkomendasikan, sehingga secara teoritis lebih mudah diserap oleh sistem pencernaan dan mampu menembus membran sel.

Temuan ini sejalan dengan teori *Lipinski's rule of five* yang menyatakan bahwa senyawa dengan ukuran molekul kecil dan sifat lipofilik moderat memiliki peluang lebih besar untuk menjadi obat oral yang efektif (Ivanović et al., 2020; Roskoski, 2023). Hasil serupa juga dilaporkan pada studi *in silico* senyawa flavonoid dan fitokimia lain yang menunjukkan kepatuhan terhadap aturan Lipinski serta potensi sebagai inhibitor COX-2) (Antari et al., 2024; Md Idris et al., 2022).

Selain berat molekul, jumlah ikatan rotasi (rotatable bonds) juga memengaruhi fleksibilitas molekul dan bioavailabilitas oral. Senyawa dengan jumlah ikatan rotasi yang lebih sedikit cenderung memiliki stabilitas konformasi yang lebih baik sehingga mendukung proses absorpsi dan interaksi dengan target biologis (Chen et al., 2020). Keempat senyawa yang lolos uji Lipinski pada penelitian ini memiliki jumlah ikatan rotasi di bawah 10, yang mendukung potensi bioavailabilitas oral. Parameter HBD dan HBA yang berada dalam batas optimal memungkinkan terbentuknya ikatan hidrogen yang cukup kuat tanpa menghambat permeabilitas membran. Nilai TPSA yang relatif rendah menunjukkan kemampuan penetrasi membran sel yang baik, sedangkan nilai logP yang berada dalam rentang optimal mencerminkan keseimbangan antara sifat lipofilik dan hidrofilik, sebagaimana juga dilaporkan pada studi komputasi fitokimia antiinflamasi lainnya (Nugroho et al., 2023).

Hasil uji ADMET memberikan gambaran lanjutan mengenai profil farmakokinetik dan toksisitas senyawa uji. Parameter absorpsi seperti Caco-2 dan Human Intestinal Absorption (HIA) digunakan untuk memprediksi kemampuan senyawa diserap oleh usus manusia, sementara evaluasi P-glycoprotein (P-gp) penting untuk memahami mekanisme transport dan eliminasi obat yang dapat memengaruhi efikasi klinis. Senyawa yang tidak menunjukkan sifat mutagenik berdasarkan uji AMES serta memiliki risiko karsinogenik rendah dinilai lebih aman untuk dikembangkan lebih lanjut. Berdasarkan evaluasi menyeluruh parameter ADMET, beberapa senyawa seperti Phenol, 4-ethenyl-2,6-dimethoxy, n-Hexadecanoic acid, dan cis-13-Octadecenoic acid menunjukkan profil farmakokinetik dan toksisitas yang relatif baik. Temuan ini sejalan dengan berbagai studi *in silico* yang menegaskan

bahwa prediksi ADMET merupakan tahap krusial dalam penyaringan awal kandidat obat antiinflamasi untuk meminimalkan kegagalan pada tahap pra-klinik dan klinik (Aljawobaei et al., 2025; Okta Nursanti, 2022).

Analisis *molecular docking* semakin memperkuat potensi senyawa terpilih dengan menunjukkan adanya interaksi yang stabil antara ligan dan sisi aktif enzim COX-2. Dari 23 senyawa yang diuji, Phenol, 4-ethenyl-2,6-dimethoxy, n-Hexadecanoic acid, dan cis-13-Octadecenoic acid menunjukkan kesamaan pola interaksi dengan ligan kontrol, khususnya pada residu His B386. Interaksi ini didominasi oleh ikatan hidrogen yang berperan penting dalam stabilitas kompleks ligan–reseptor. Nilai energi ikatan (ΔG) yang relatif rendah, terutama pada n-Hexadecanoic acid dan cis-13-Octadecenoic acid, mengindikasikan afinitas ikatan yang kuat terhadap COX-2. Hasil ini konsisten dengan penelitian terdahulu yang melaporkan bahwa senyawa fenolik dan asam lemak mampu menghambat aktivitas COX-2 melalui interaksi langsung dengan residu kunci pada sisi aktif enzim (Ahsana & Nashihah, 2021; Metkin et al., 2025).

Selain itu, penelitian oleh (Balkrishna et al., 2021)menunjukkan bahwa asam lemak rantai panjang dan tak jenuh memiliki afinitas tinggi terhadap COX-2, yang mendukung temuan bahwa *n-Hexadecanoic acid* dan *cis-13-Octadecenoic acid* dapat berperan sebagai inhibitor COX-2. Dengan demikian, hasil penelitian ini konsisten dengan literatur sebelumnya yang menekankan pentingnya kombinasi analisis drug-likeness, ADMET, dan molecular docking dalam penyaringan awal kandidat obat antiinflamasi berbasis bahan alam.

Secara teoritis, penelitian ini memberikan kontribusi terhadap pengembangan ilmu biokimia dan bioinformatika, khususnya dalam pemanfaatan pendekatan *in silico* untuk eksplorasi senyawa bioaktif tanaman sebagai inhibitor COX-2. Hasil ini memperkaya data ilmiah mengenai potensi *Crotalaria medicaginea* Lamk sebagai sumber senyawa antiinflamasi alami.

KESIMPULAN

Penelitian ini mengonfirmasi bahwa dari 23 senyawa aktif turunan tanaman *Crotalaria medicaginea* Lamk yang dianalisis secara *in silico* menggunakan uji Lipinski's rule of five, evaluasi ADMET, dan molecular docking, senyawa Phenol, 4-ethenyl-2,6-dimethoxy menunjukkan aktivitas penambatan terbaik terhadap enzim cyclooxygenase-2 (COX-2) sehingga berpotensi sebagai kandidat senyawa antiinflamasi berbasis bahan alam. Temuan ini mengisi celah kajian

sebelumnya dengan menyediakan data awal mengenai interaksi molekuler senyawa bioaktif *Crotalaria medicaginea* Lamk terhadap target COX-2 melalui pendekatan komputasi yang terintegrasi. Meskipun demikian, berdasarkan perbandingan afinitas ikatan dan profil farmakokinetik yang diperoleh, senyawa tersebut belum menunjukkan potensi yang setara untuk menggantikan ibuprofen sebagai obat antiinflamasi standar, sehingga penelitian lanjutan melalui optimasi struktur serta pengujian *in vitro* dan *in vivo* masih diperlukan untuk memvalidasi efektivitas dan keamanannya.

DAFTAR PUSTAKA

Ahsana, D., & Nashihah, S. (2021). Molecular docking study of flavonoid compounds in the guava leaves (*Psidium guajava* L.) which has potential as anti-inflammatory COX-2 inhibitors. *Lumbung Farmasi: Jurnal Ilmu Kefarmasian, 2*(2), 67–79. https://journal.ummat.ac.id/index.php/farmasi/article/view/5487

Ali, A., Wani, A. B., Malla, B. A., Poyya, J., Dar, N. J., Ali, F., Ahmad, S. B., Rehman, M. U., & Nadeem, A. (2023). Network pharmacology integrated molecular docking and dynamics to elucidate saffron compounds targeting human COX-2 protein. *Medicina, 59*(12), 2058. https://doi.org/10.3390/medicina59122058

Aljawobaei, W., Ali, S. S. M., Thippeswamy, N. B., & Achur, R. (2025). Molecular docking and ADMET analysis of bioactive compounds from *Simarouba glauca* leaf extracts for anti-inflammatory and antioxidant activities. *Discover Applied Sciences, 7*, 1082. https://doi.org/10.1007/s42452-025-07429-9

Antari, L., Utami, W., Marni, L. G., & Ismed, G. H. M. (2024). Inhibition of cyclooxygenase-2 using bioactive compounds derived from *Moringa oleifera* through a molecular docking approach. *Jurnal Kimia, 18*(2), 177–185. https://doi.org/10.24843/jchem.2024.v18.i02.p11

Azanti Putri, R., Yogi Saputra, M., Natalia Enggelina, N., Windasari, L., & Luqman Ivansyah, A. (2025). Potensi Antiinflamasi Senyawa Bioaktif dari *Syzygium myrtifolium*: Studi Molecular Docking Bertarget COX-2. *Jurnal Ilmiah Farmasi, 5*(2).

Balkrishna, A., Pokhrel, S., Singh, H., Joshi, M., Mulay, V. P., Haldar, S., & Varshney, A. (2021). Withanone from *Withania somnifera* attenuates SARS-CoV-2 RBD and host ACE2 interactions to rescue spike protein induced pathologies in humanized zebrafish model. *Drug Design, Development and Therapy, 15*, 1111–1133. https://doi.org/10.2147/DDDT.S292805

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), 1397–1406. https://doi.org/10.1089/cmb.2019.0323

Ermawati, T., Wahyu Pratiwi, Q. A., Meilawaty, Z., & Harmono, H. (2023). The potency of polyphenols extract of robusta coffee bean (*Coffea robusta*) on COX-2 inhibition in neutrophil cells. *Jurnal Kedokteran Brawijaya, 32*(4), 205–210. https://doi.org/10.21776/ub.jkb.2023.032.04.1

Forcsa, D., Aulia Putri, D., Auliya, F., Putri Oktaviani, D., Nur Alia Rifda, E., Amelia, D., Raka Pratama B, D. P., Nabila, F., Aisyarini, D., & Iqbal Rhamadianto, M. (2025). Review Jurnal: Molecular Docking Senyawa Antiinflamasi terhadap Target Enzim COX-2. *Jurnal Keuangan dan Manajemen Terapan, 6*(3). https://ejurnals.com/ojs/index.php/jkmt

Ivanović, V., Rančić, M., Arsić, B., & Pavlović, A. (2020). Lipinski's rule of five, famous extensions and famous exceptions. *Popular Scientific Article, 3*(1).

Ju, Z., Li, M., Xu, J., Howell, D. C., Li, Z., & Chen, F. E. (2022). Recent development on COX-2 inhibitors as promising anti-inflammatory agents: The past 10 years. *Acta Pharmaceutica Sinica B, 12*(6), 2790–2807. https://doi.org/10.1016/j.apsb.2022.01.002

Kusar, S., Saddiqe, Z., Ali, F., Bashir, S., & Zubairi, T. (2024). GCMS and HPLC profiling, antioxidant and anti-inflammatory activities of *Crotalaria medicaginea* Lamk. *South African Journal of Botany, 168*, 196–208. https://doi.org/10.1016/j.sajb.2024.03.014

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. https://doi.org/10.1186/s43088-022-00296-y

Metkin, G., Süntar, İ., Şenol Deniz, F. S., Tugay, O., Demiralp, M., & Pittalà, V. (2025). Investigating COX-2 and 5-LOX enzyme-related anti-inflammatory and antioxidant activities and phytochemical features of *Scutellaria salviifolia* Benth. *International Journal of Molecular Sciences, 26*(12), 5608. https://doi.org/10.3390/ijms26125608

Nugroho, A. A., Hadi, M. S., Adianto, C., Putra, J. A. K., Purnomo, H., & Fakhrudin, N. (2023). Molecular docking and ADMET prediction studies of flavonoids as multi-target agents in COVID-19 therapy: Anti-inflammatory and antiviral approaches. *Indonesian Journal of Pharmacy, 34*(4), 651–664. https://doi.org/10.22146/ijp.4126

Okta Nursanti, A. A. G. H. (2022). Prediksi Toksisitas dan Farmakokinetika untuk Mendapatkan Kandidat Obat Analgesik. *Journal of Noncommunicable Diseases, 3*(1), 34–36.

Rahman, M. M., Afrin, M. F., Zong, C., Ichihara, G., Kimura, Y., Haque, M. A., & Wahed, M. I. I. (2024). Modification of ibuprofen to improve the medicinal effect; structural, biological, and toxicological study. *Heliyon, 10*(5), e27371. https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e27371

Roskoski, R. (2023). Rule of five violations among the FDA-approved small molecule protein kinase inhibitors. *Pharmacological Research, 191*, 106774. https://doi.org/10.1016/j.phrs.2023.106774

Siagian, J. I., Purnomo, H., & Sasmito, E. (2022). Studi In Silico Senyawa dalam Teripang sebagai Imunomodulator. *Journal of Pharmaceutical and Sciences, 5*(1), 33–41.

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 & Technology, 55*(1), 33–45. https://doi.org/10.1111/ijfs.14325

Thuion, T., Poeaim, S., & Poeaim, A. (2023). Phytochemical screening, antioxidant activity and total phenolic content of methanolic extract of Phak Wan Ton (*Crotalaria medicaginea* Lam.). *International Journal of Agricultural Technology, 19*(1), 277–290.