

STUDI *IN SILICO* SENYAWA ISOLAT TANAMAN LEGUNDI (*Vitex Trifolia* L.) SEBAGAI ANTIINFLAMASI MELALUI *MOLECULAR DOCKING* SERTA ANALISIS FARMAKOKINETIK DAN TOKSISITAS

Skripsi

Oleh

**Hanif Hibatulloh
2218031016**



**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2026**

**STUDI *IN SILICO* SENYAWA ISOLAT TANAMAN LEGUNDI
(*Vitex Trifolia* L.) SEBAGAI ANTIINFLAMASI MELALUI
MOLECULAR DOCKING SERTA ANALISIS
FARMAKOKINETIK DAN TOKSISITAS**

Oleh

**Hanif Hibatulloh
2218031016**

Skripsi

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Memperoleh Gelar
SARJANA FARMASI

Pada

**Fakultas Kedokteran
Universitas Lampung**



**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2026**

Judul Skripsi : **STUDI *IN SILICO* SENYAWA ISOLAT TANAMAN LEGUNDI (*Vitex Trifolia* L.) SEBAGAI ANTIINFLAMASI MELALUI *MOLECULAR DOCKING* SERTA ANALISIS FARMAKOKINETIK DAN TOKSISITAS**

Nama Mahasiswa : **Hanif Hibatulloh**

No. Pokok Mahasiswa : 2218031016

Program Studi : Farmasi

Fakultas : Kedokteran




MENYETUJUI

1. Komisi Pembimbing

Pembimbing 1

Pembimbing 2


apt. Zulpakor Oktoba, S.Si., M.Farm
NIP. 198710232024211001


Atri Sri Ulandari, S.Si., M.Farm
NIP. 199407022025062008

2. Dekan Fakultas Kedokteran


Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc
NIP. 197601202003122001

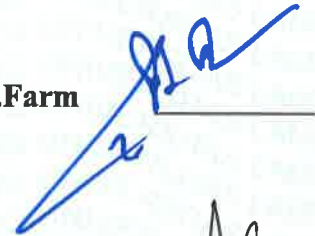


MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

Ketua

: apt. Zulpakor Oktoba, S.Si., M.Farm



Sekretaris

: Atri Sri Ulandari, S.Si., M.Farm



Penguji

Bukan Pembimbing : apt. Muhammad Iqbal, S.Farm., M.Sc



2. Dekan Fakultas Kedokteran



Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc

NIP. 197601202003122001

Tanggal Lulus Ujian Skripsi: 13 Maret 2026

LEMBAR PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Hanif Hibatulloh

NPM : 2218031016

Program Studi : Farmasi

Judul Skripsi : Studi *In Silico* Senyawa Isolat Tanaman Legundi (*Vitex Trifolia* L.) Sebagai Antiinflamasi Melalui *Molecular Docking* Serta Analisis Farmakokinetik Dan Toksisitas

Dengan ini saya menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya ilmiah skripsi ini merupakan HASIL KARYA SAYA SENDIRI. Apabila di kemudian hari terbukti adanya plagiarisme dan kecurangan dalam karya ilmiah ini, maka saya bersedia diberi sanksi.

Bandar Lampung, 13 Maret 2026

Pembuat Pernyataan



Hanif Hibatulloh

NPM. 2218031016

RIWAYAT HIDUP

Penulis Hanif Hibatulloh lahir di Pringsewu, 19 Oktober 2003 dari pasangan Bapak Pawito dan Ibu Tusminingsih serta merupakan anak pertama dari dua bersaudara. Penulis memulai pendidikan formal di PAUD Latifah 3. Pendidikan dasar ditempuh di SD Negeri 2 Pringsewu Timur. Kemudian penulis melanjutkan pendidikan menengah pertama di SMP Negeri 3 Pringsewu, dan melanjutkan pendidikan menengah atas di SMA Negeri 1 Pringsewu. Pada tahun 2022, penulis dinyatakan lulus melalui jalur Seleksi Nasional Masuk Perguruan Tinggi Negeri (SNMPTN) dan diterima sebagai mahasiswa Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung.

Selama menempuh pendidikan di tingkat perguruan tinggi, penulis menjalani perkuliahan dengan aktif dan ikut serta dalam organisasi kemahasiswaan, khususnya di Himpunan Mahasiswa Farmasi (HIMAFARSI) Universitas Lampung. Penulis diberi kesempatan untuk bergabung dalam organisasi Himpunan Mahasiswa Farmasi Universitas Lampung periode 2024 di Departemen Eksternal dan Sosial.

Dengan memanjatkan puji syukur ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa, penulis dapat menyelesaikan karya ilmiah ini. Penulis juga menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada semua pihak yang telah memberikan dukungan, doa, bimbingan, serta kesempatan selama selama menempuh pendidikan tinggi dan penyusunan skripsi dengan judul: **“Studi *In Silico* Senyawa Isolat Tanaman Legundi (*Vitex Trifolia* L.) Sebagai Antiinflamasi Melalui *Molecular Docking* Serta Analisis Farmakokinetik Dan Toksisitas”**.

”Ketika anda takut akan sesuatu, pelajailah sebanyak mungkin tentang hal itu. Pengetahuan mengalahkan rasa takut”

-Edmund Burke-

SANWACANA

Alhamdulillah Rabbil 'Aalamiin, puji syukur penulis haturkan kepada Allah Subhanahu wa ta'ala yang telah memberikan nikmat, rahmat, hidayah, dan karuniaNya sehingga penulis diberikan kelancaran dan kemudahan untuk menjalani masa perkuliahan, penelitian, dan penyusunan naskah skripsi yang berjudul "*Studi In Silico* Senyawa Isolat Tanaman Legundi (*Vitex Trifolia* L.) Sebagai Antiinflamasi Melalui *Molecular Docking* Serta Analisis Farmakokinetik Dan Toksisitas".

Dengan penuh syukur, penulis mengapresiasi kerja keras penulis dalam menyelesaikan penelitian dan penyusunan naskah skripsi ini. Dalam prosesnya, tentu penulis menyadari masih terdapat banyak kekurangan. Penulis mendapatkan banyak bimbingan, masukan, bantuan, saran, kritik, dukungan dan doa dari berbagai pihak. Untuk itu, penulis ingin mengucapkan rasa terima kasih kepada:

1. Prof. Dr. Ir. Lusmeilia Afriani, D.E.A., I.P.M., selaku Rektor Universitas Lampung;
2. Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked, M. Sc., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
3. dr. Rani Himayani, SpM., selaku Ketua Jurusan Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
4. apt. Zulpakor Oktoba, S.Si., M.Farm., selaku pembimbing I sekaligus pembimbing akademik yang selalu meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran dalam memberikan ilmu, bimbingan, arahan, motivasi, masukan, kritik, dan saran membangun kepada penulis selama masa perkuliahan dan penyusunan skripsi ini;
5. Atri Sri Ulandari, S.Si., M.Farm., selaku pembimbing II yang telah bersedia meluangkan waktu, tenaga dan pikiran dalam memberikan arahan, motivasi,

masukan, kritik, dan saran membangun kepada penulis selama penyusunan skripsi ini;

6. apt. Muhammad Iqbal, S.Farm., M.Sc., selaku penguji skripsi yang telah meluangkan waktu, tenaga dan pikiran untuk memberikan kritik, saran dan masukan mengenai skripsi ini;
7. apt. Recky Patala, S.Farm., M.Farm., selaku dosen atas bimbingan dan arahan serta masukan kepada penulis dalam proses penelitian skripsi ini;
8. Seluruh dosen Fakultas Kedokteran Universitas Lampung atas bimbingan dan ilmu yang telah disampaikan selama proses perkuliahan;
9. Seluruh staf dan civitas akademik Fakultas Kedokteran Universitas Lampung yang telah membantu dalam proses penyiapan penyusunan skripsi ini;
10. Bapak dan Ibu, kedua orang tua tercinta atas segala perjuangan, doa, kasih sayang, dukungan, semangat, nasihat, dan perhatian yang sangat berarti bagi penulis. Berkat doa yang tidak pernah putus, kasih sayang, kesabaran, serta pengorbanan yang tulus, penulis dapat menyelesaikan skripsi ini. Setiap nasihat, dukungan, dan keteguhan Bapak dan Ibu menjadi kekuatan utama bagi penulis untuk terus melangkah hingga sampai pada tahap ini. Penulis menyadari bahwa pencapaian ini tidak lepas dari perjuangan dan air mata Bapak dan Ibu. Semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan kesehatan, kebahagiaan, dan membalas seluruh pengorbanan Bapak dan Ibu dengan kebaikan yang berlipat ganda. Terimakasih telah selalu menyertai di setiap perjalanan penulis dalam segala kondisi serta menjadi motivasi terkuat bagi penulis;
11. Adikku tersayang yang telah memberikan semangat kepada penulis agar cepat menyelesaikan kuliahnya, terima kasih selalu membuat keceriaan dalam setiap waktu sehingga menjadi motivasi agar penulis selalu semangat menjalani perkuliahan;
12. Seluruh anggota grup KEBRUT yang telah menemani penulis selama masa perkuliahan, memberikan canda, tawa, serta saling tolong menolong dalam segala keadaan baik suka maupun duka, terima kasih telah membuat kesan baik selama masa perkuliahan, semoga kalian semua sukses pada jalannya masing-masing;

13. Teman penelitian penulis, Eca, Ami, Gina, Anugrah dan semua yang terlibat dalam penelitian penulis yang telah memberikan dukungan dan bantuan dalam proses penelitian yang dilakukan penulis;
14. Seluruh pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang telah membantu baik secara langsung maupun tidak langsung dalam menyelesaikan studi di Jurusan Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung ini. Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari sempurna. Penulis berharap agar skripsi ini dapat bermanfaat bagi semua orang dan menambah pengetahuan serta informasi bagi pembaca.

Bandar Lampung, 13 Maret 2026

Penulis,

Hanif Hibatulloh

ABSTRAK

STUDI *IN SILICO* SENYAWA ISOLAT TANAMAN LEGUNDI (*Vitex Trifolia* L.) SEBAGAI ANTIINFLAMASI MELALUI *MOLECULAR DOCKING* SERTA ANALISIS FARMAKOKINETIK DAN TOKSISITAS

Oleh

Hanif Hibatulloh

Latar Belakang: Inflamasi merupakan respons sistem imun terhadap rangsangan berbahaya yang dimediasi oleh enzim siklooksigenase-2 (COX-2) yang berperan penting dalam pembentukan mediator inflamasi dan menjadi target terapi antiinflamasi. Tumbuhan legundi (*Vitex trifolia* L.) telah lama digunakan dalam pengobatan tradisional dan diketahui mengandung senyawa bioaktif yang berpotensi sebagai antiinflamasi. Oleh karena itu, diperlukan kajian lebih lanjut untuk mengevaluasi potensi senyawa aktif legundi sebagai kandidat penghambat COX-2.

Metode: Penelitian ini dilakukan secara eksperimental dengan pendekatan *in silico molecular docking* menggunakan sepuluh senyawa aktif yang diperoleh dari tinjauan literatur terkait senyawa isolat dalam tumbuhan *V. trifolia* L. dan target protein yang digunakan yaitu COX-2 dengan kode PDB 5KIR serta menganalisis farmakokinetik dan toksisitas senyawa menggunakan *software* pkCSM.

Hasil: Senyawa persicogenin mendapatkan nilai afinitas terendah yaitu persicogenin -9,2 kkal/mol dengan ikatan hidrogen yang terbentuk THR 212, HIS 207, dan TYR 385. Prediksi ADMET menunjukkan senyawa memenuhi parameter sifat mirip obat (*drug-likeness*) sebagai kandidat obat oral, nilai absorpsi yang baik (HIA 92,29%), permeabilitas membran tinggi (Caco-2 >0,9), distribusi rendah (Vdss <0,45), menghambat enzim CYP2C9 inhibitor dan CYP3A4 inhibitor, dan tidak berpotensi hepatotoksitas.

Simpulan: Senyawa persicogenin berpotensi sebagai kandidat agen antiinflamasi dan perlu dilakukan studi *in vitro* dan *in vivo* untuk memvalidasi potensi serta keamanan senyawa tersebut.

Kata Kunci: Antiinflamasi, COX-2, *in silico*, *molecular docking*, *Vitex trifolia* L.

ABSTRACT

IN SILICO STUDY OF ISOLATED COMPOUNDS FROM LEGUNDI (*Vitex Trifolia* L.) AS ANTI-INFLAMMATORY AGENTS THROUGH MOLECULAR *DOCKING* AND PHARMACOKINETIC TOXICITY ANALYSIS

By

Hanif Hibatulloh

Background: Inflammation is an immune response to harmful stimuli mediated by cyclooxygenase-2 (COX-2), which plays a crucial role in the formation of inflammatory mediators and serves as a therapeutic target for anti-inflammatory treatment. *Vitex trifolia* L. (legundi) has long been used in traditional medicine and is known to contain bioactive compounds with potential anti-inflammatory properties. Therefore, further investigation is required to evaluate the potential of active compounds from legundi as candidates for COX-2 inhibition.

Methods: This study was conducted experimentally using an *in silico* molecular *docking* approach involving ten active compounds obtained from a literature review of isolated compounds from *V. trifolia* L. The target protein used was COX-2 (PDB ID: 5KIR). Pharmacokinetic and toxicity properties of the compounds were analyzed using the pkCSM software.

Results: Persicogenin showed the lowest binding affinity at -9.2 kcal/mol, with hydrogen bond interactions involving residues THR212, HIS207, and TYR385. ADMET predictions indicated that persicogenin met drug-likeness criteria as a potential oral drug candidate, exhibited good intestinal absorption (HIA 92.29%), high membrane permeability (Caco-2 > 0.9), low volume of distribution ($V_{dss} < 0.45$), inhibitory effects on CYP2C9 and CYP3A4 enzymes, and no predicted hepatotoxicity.

Conclusion: Persicogenin shows potential as a candidate anti-inflammatory agent, and further *in vitro* and *in vivo* studies are required to validate its efficacy and safety.

Keywords: Anti-inflammatory, COX-2, *in silico*, molecular *docking*, *Vitex trifolia* L.

DAFTAR ISI

| | Halaman |
|-------------------------------|---------|
| DAFTAR ISI | i |
| DAFTAR GAMBAR | iv |
| DAFTAR TABEL | v |
| DAFTAR LAMPIRAN | vi |
| DAFTAR SINGKATAN | vii |

BAB I PENDAHULUAN

| | |
|----------------------------------|---|
| 1.1 Latar Belakang | 1 |
| 1.2 Rumusan Masalah | 3 |
| 1.3 Tujuan Penelitian..... | 3 |
| 1.3.1 Tujuan Umum | 3 |
| 1.3.2 Tujuan Khusus..... | 3 |
| 1.4 Manfaat Penelitian | 4 |
| 1.4.1 Bagi Peneliti..... | 4 |
| 1.4.2 Bagi Peneliti Lain..... | 4 |
| 1.4.3 Bagi Institut Terkait..... | 4 |
| 1.4.4 Bagi Masyarakat..... | 5 |
| 1.5 Batasan Penelitian | 5 |

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

| | |
|---|----|
| 2.1 Tinjauan Tanaman Legundi..... | 6 |
| 2.1.1 Klasifikasi | 6 |
| 2.1.2 Morfologi | 7 |
| 2.1.3 Metabolit Sekunder | 7 |
| 2.1.4 Aktivitas Biologis | 8 |
| 2.2 Inflamasi..... | 8 |
| 2.2.1 Definisi..... | 8 |
| 2.2.2 Klasifikasi | 8 |
| 2.3 Studi <i>In Silico</i> | 9 |
| 2.3.1 <i>Molecular Docking</i> | 9 |
| 2.4 Enzim Cyclooxygenase 2 (COX-2) | 11 |
| 2.5 Prediksi Farmakokinetik dan Toksisitas..... | 13 |
| 2.5.1 <i>Lipinski's Rule of Five</i> | 13 |
| 2.5.2 Website pkCSM | 14 |

| | |
|--|----|
| 2.6 Perangkat lunak..... | 15 |
| 2.6.1 <i>Autodock Tools</i> | 15 |
| 2.6.2 <i>Discovery Studio Visual</i> | 16 |
| 2.6.3 <i>ChemDraw</i> | 16 |
| 2.7 Kerangka Teori..... | 18 |
| 2.8 Kerangka Konsep..... | 19 |

BAB III METODOLOGI PENELITIAN

| | |
|---|----|
| 3.1 Desain Penelitian..... | 20 |
| 3.2 Tempat dan Waktu Penelitian..... | 20 |
| 3.2.1 Tempat Penelitian..... | 20 |
| 3.2.2 Waktu Penelitian | 20 |
| 3.3 Populasi dan Sampel | 20 |
| 3.3.1 Populasi..... | 20 |
| 3.3.2 Sampel..... | 21 |
| 3.4 Identifikasi Variabel Penelitian | 21 |
| 3.4.1 Variabel Bebas..... | 21 |
| 3.4.2 Variabel Terikat | 21 |
| 3.4.3 Variabel Kontrol..... | 21 |
| 3.5 Alat dan Bahan Penelitian | 21 |
| 3.5.1 Alat Penelitian..... | 21 |
| 3.5.2 Bahan Penelitian..... | 22 |
| 3.6 Prosedur Penelitian..... | 25 |
| 3.6.1 Persiapan Protein dan Ligan..... | 25 |
| 3.6.2 Preparasi Protein | 25 |
| 3.6.3 Preparasi Ligan..... | 25 |
| 3.6.4 Validasi Metode <i>Docking</i> | 26 |
| 3.6.5 Uji <i>Docking</i> Senyawa Uji | 26 |
| 3.6.6 Prediksi <i>Lipinski's Rule of Five</i> | 26 |
| 3.6.7 Prediksi Farmakokinetik dan Toksisitas..... | 27 |
| 3.7 Alur Penelitian | 28 |
| 3.7.1 Validasi <i>Docking</i> | 28 |
| 3.7.2 Uji <i>Molecular docking</i> Senyawa Uji..... | 29 |
| 3.7.3 Uji Farmakokinetik dan Toksisitas..... | 30 |
| 3.8 Analisis Data | 31 |

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

| | |
|--|----|
| 4.1 Hasil Penelitian | 32 |
| 4.1.1 Persetujuan Etik | 32 |
| 4.1.2 Persiapan Reseptor dan Ligan..... | 32 |
| 4.1.3 Pembuatan <i>File Config</i> | 33 |
| 4.1.4 Validasi <i>Docking</i> | 35 |
| 4.1.5 Uji <i>Molecular Docking</i> | 35 |
| 4.1.6 Visualisasi Hasil <i>Docking</i> | 36 |
| 4.1.7 Uji Lipinski Rule of Five | 44 |
| 4.1.8 Prediksi ADMET..... | 44 |

| | |
|--|----|
| 4.2 Pembahasan..... | 49 |
| 4.2.1Persiapan Reseptor dan Ligan..... | 49 |
| 4.2.2Pembuatan <i>File Config</i> | 51 |
| 4.2.3Validasi <i>Docking</i> | 52 |
| 4.2.4Uji <i>Molecular Docking</i> | 53 |
| 4.2.5Visualisasi Hasil <i>Docking</i> | 54 |
| 4.2.6Uji <i>Lipinski Rule of Five</i> | 60 |
| 4.2.7Prediksi ADMET..... | 61 |
| 4.3 Keterbatasan Penelitian <i>In Silico</i> | 68 |

BAB V KESIMPULAN DAN SARAN

| | |
|----------------------|----|
| 5.1 Kesimpulan | 70 |
| 5.2 Saran..... | 70 |

| | |
|----------------------------|-----------|
| DAFTAR PUSTAKA..... | 71 |
|----------------------------|-----------|

| | |
|----------------------|-----------|
| LAMPIRAN..... | 79 |
|----------------------|-----------|

DAFTAR GAMBAR

| Gambar | Halaman |
|---|---------|
| 2.1 Tanaman Legundi..... | 6 |
| 2.2 Alur Kerja <i>Docking</i> | 11 |
| 2.3 Biosintesis Prostaglandin | 12 |
| 2.4 Kerangka Teori..... | 18 |
| 2.5 Kerangka Konsep..... | 19 |
| 3.1 Protein COX-2 Kode PDB 5KIR..... | 22 |
| 3.2 Alur Validasi <i>Docking</i> | 28 |
| 3.3 Alur <i>Molecular docking</i> Senyawa Uji..... | 29 |
| 3.4 Alur Uji Farmakokinetik dan Toksisitas Senyawa Uji..... | 30 |
| 4.1 Protein Cyclooxygenase-2 (COX-2) Kode PDB 5KIR..... | 33 |
| 4.2 Hasil Pemisahan Reseptor (a) dan Native Ligan (b)..... | 33 |
| 4.3 Posisi <i>Center Gridbox</i> | 34 |
| 4.4 <i>File Config</i> | 34 |
| 4.5 Visualisasi Native Ligan Sebelum <i>Docking</i> (Kuning) dan Setelah <i>Redocking</i> (Biru)..... | 35 |
| 4.6 Visualisasi 3D (a) dan 2D (b) Hasil <i>Docking</i> Senyawa Native Ligan (rofecoxib)..... | 38 |
| 4.7 Visualisasi 3D (a) dan 2D (b) Hasil <i>Docking</i> Senyawa Persicogenin..... | 39 |
| 4.8 Visualisasi 3D (a) dan 2D (b) Hasil <i>Docking</i> Senyawa Luteolin..... | 39 |
| 4.9 Visualisasi 3D (a) dan 2D (b) Hasil <i>Docking</i> Senyawa Isovitexin | 40 |
| 4.10 Visualisasi 3D (a) dan 2D (b) Hasil <i>Docking</i> Senyawa Casticin | 40 |
| 4.11 Visualisasi 3D (a) dan 2D (b) Hasil <i>Docking</i> Senyawa <i>Maslinic acid</i> | 41 |
| 4.12 Visualisasi 3D (a) dan 2D (b) Hasil <i>Docking</i> Senyawa Chrysosplenol-D.... | 41 |
| 4.13 Visualisasi 3D (a) dan 2D (b) Hasil <i>Docking</i> Senyawa Artemetin | 42 |
| 4.14 Visualisasi 3D (a) dan 2D (b) Hasil <i>Docking</i> Senyawa Penduletin | 42 |
| 4.15 Visualisasi 3D (a) dan 2D (b) Hasil <i>Docking</i> Senyawa Vitexin..... | 43 |
| 4.16 Visualisasi 3D (a) dan 2D (b) Hasil <i>Docking</i> Senyawa Vitexilactone | 43 |

DAFTAR TABEL

| Tabel | Halaman |
|--|---------|
| 3.1 Senyawa Uji dan Senyawa Pembanding | 23 |
| 4.1 Data Nilai RMSD Native Ligan | 35 |
| 4.2 Data Hasil <i>Docking</i> Native Ligan dan Senyawa Uji | 36 |
| 4.3 Data Hasil Uji <i>Lipinsky Rule of Five</i> | 44 |
| 4.4 Data Hasil Prediksi Absorpsi Senyawa Uji | 45 |
| 4.5 Data Hasil Prediksi Distribusi Senyawa Uji | 46 |
| 4.6 Data Hasil Prediksi Metabolisme Senyawa Uji | 47 |
| 4.7 Data Hasil Prediksi Ekskresi Senyawa Uji | 47 |
| 4.8 Data Hasil Prediksi Toksisitas Senyawa Uji | 48 |

DAFTAR LAMPIRAN

| | Halaman |
|---|---------|
| Lampiran 1. Persetujuan Etik Penelitian..... | 80 |
| Lampiran 2. Prosedur Penelitian | 81 |
| Lampiran 3. Data Struktur Protein Cyclooxygenase-2 kode PDB 5KIR..... | 84 |
| Lampiran 4. Struktur 3D Protein Cyclooxygenase-2 kode PDB 5KIR | 84 |
| Lampiran 5. Struktur 2D, 3D dan Kode SMILES Senyawa Uji | 85 |
| Lampiran 6. Koordinat <i>Gridbox</i> | 86 |
| Lampiran 7. File Config.txt..... | 87 |
| Lampiran 8. Proses <i>Docking</i> dengan <i>Command Line</i> dalam CMD | 87 |
| Lampiran 9. Hasil Validasi <i>Docking</i> | 87 |
| Lampiran 10. Hasil <i>Docking</i> | 88 |
| Lampiran 11. Visualisasi Hasil <i>Docking</i> Senyawa dalam <i>Binding Site</i> | 90 |
| Lampiran 12. Hasil Uji <i>Lipinski's Rule of Five</i> | 95 |
| Lampiran 13. Hasil Uji ADMET..... | 98 |

DAFTAR SINGKATAN

A

| | |
|-------|--|
| ADMET | : Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi dan Toksisitas |
| ADT | : AutoDock Tools |
| ALA | : Alanin |
| ARG | : Arginin |
| ASN | : Asparagin |
| ASP | : Asam aspartat |

B

| | |
|-----|--------------------------|
| BB | : Berat Badan |
| BBB | : Blood–Brain Barrier |
| BM | : Berat Molekul |
| HBA | : Hydrogen Bond Acceptor |
| HBD | : Hydrogen Bond Donor |

C

| | |
|------------------|------------------------------|
| CA ²⁺ | : Ion Kalsium |
| CADD | : Computer-Aided Drug Design |
| CNS | : Central Nervous System |
| COX | : Cyclooxygenase |
| CYP450 | : Cytochrome P450 |
| CYP1A2 | : Cytochrome P450 1A2 |
| CYP2C19 | : Cytochrome P450 2C19 |
| CYP2C9 | : Cytochrome P450 2C9 |
| CYP2D6 | : Cytochrome P450 2D6 |
| CYP3A4 | : Cytochrome P450 3A4 |

D

| | |
|-----|-------------------------------|
| Da | : Dalton |
| DSV | : Discovery Studio Visualizer |

E

| | |
|-------|-------------------------------------|
| ELISA | : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay |
|-------|-------------------------------------|

F

| | |
|----|--------------------|
| Fu | : Fraction Unbound |
|----|--------------------|

G

| | |
|------|--|
| GBIF | : Global Biodiversity Information Facility |
| GLN | : Glutamin |
| GLU | : Glutamat |
| GLY | : Glisin |
| g | : Gram |
| Kg | : Kilogram |

H

| | |
|-----|-------------------------------|
| HIA | : Human Intestinal Absorption |
| HIS | : Histidin |

I

| | |
|-------|---|
| ILE | : Isoleusin |
| IR | : Infrared Spectroscopy |
| ISPA | : Infeksi Saluran Pernapasan Akut |
| IUPAC | : International Union of Pure and Applied Chemistry |

K

| | |
|------|----------------------|
| KI | : Konstanta Inhibisi |
| Kkal | : Kilokalori |

L

| | |
|----------|---|
| LEU | : Leusin |
| L | : Liter |
| LogP | : Logaritma Koefisien Partisi Oktanol/Air |
| Log Kp | : Logaritma Koefisien Permeabilitas Kulit |
| Log Papp | : Logaritma Apparent Permeability |
| logS | : Logaritma Kelarutan |

M

| | |
|-----|----------------------|
| MET | : Metionin |
| Mg | : Miligram |
| Min | : Menit |
| ml | : Mililiter |
| mol | : Mol |
| Mol | : Molekul |
| MR | : Molar Refractivity |
| MS | : Mass Spectrometry |

N

| | |
|-------|---|
| NMR | : Nuclear Magnetic Resonance |
| NSAID | : Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs |

O

OAINS : Obat Anti Inflamasi Non Steroid
OCT2 : Organic Cation Transporter 2

P

PDB : Protein Data Bank
PG : Prostaglandin
PGD₂ : Prostaglandin D₂
PGE₂ : Prostaglandin E₂
PGF₂α : Prostaglandin F₂ alfa
PGG₂ : Prostaglandin G₂
PGH₂ : Prostaglandin H₂
PGL₂ : Prostatiklin
PHE : Fenilalanin
PPI : Proton Pump Inhibitor
PRO : Prolin

R

RCSB : Research Collaboratory for Structural Bioinformatics
RMSD : Root Mean Square Deviation

S

SDF / Sdf : Structure Data File
SER : Serin
SMILES : Simplified Molecular Input Line Entry System

T

THR : Treonin
TRP : Triptofan
TXA₂ : Tromboksan A₂
TYR : Tirosin

V

VAL : Valin
VD_{ss} : Volume of Distribution at Steady State

μ

μM : Mikromolar

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Inflamasi merupakan respon sistem imun terhadap rangsangan berbahaya seperti patogen, kerusakan sel, senyawa toksik, dan radiasi. Respon inflamasi bekerja dengan menghilangkan rangsangan yang berbahaya dan memulai proses penyembuhan. Beberapa tanda inflamasi yaitu kemerahan (*rubor*), bengkak (*tumor*), panas (*kalor*), nyeri (*dolor*) dan hilangnya fungsi jaringan (*functio laesa*). Oleh karena itu, inflamasi berperan sebagai mekanisme pertahanan yang penting untuk menjaga kesehatan (Chen *et al.*, 2018). Data di Indonesia menunjukkan bahwa prevalensi penyakit yang melibatkan proses inflamasi di dalam tubuh tergolong tinggi. Beberapa di antaranya yaitu, asma 2,4%, kanker 1,79%, diabetes 1,5%, jantung 1,5%, PGK 0,38%, penyakit sendi 7,3%, infeksi saluran pernafasan akut (ISPA) 9,3%, pneumonia 4%, dan diabetes melitus 1,5% (Kemenkes, 2018).

Cyclooxygenase-2 (COX-2) merupakan enzim yang diinduksi saat terjadi inflamasi dan berperan penting dalam pembentukan prostaglandin penyebab nyeri, bengkak, dan reaksi peradangan (Simon, 1999). COX-2 berbeda dengan COX-1 yang bersifat konstitutif dan berfungsi mempertahankan homeostasis fisiologis, COX-2 muncul pada jaringan yang mengalami inflamasi sehingga menjadi target obat yang lebih spesifik untuk mengurangi risiko efek samping gastrointestinal yang umum terjadi pada penghambatan COX-1 (Khalil *et al.*, 2024). Oleh karena itu, diperlukan pencarian senyawa alternatif yang dapat bekerja selektif pada COX-2 untuk meminimalkan efek samping gastrointestinal yang dapat terjadi.

Tumbuhan legundi atau dikenal dengan nama ilmiah *Vitex trifolia* L. merupakan salah satu tumbuhan yang telah lama dimanfaatkan masyarakat lokal Indonesia (Silalahi and Asra, 2024). Tumbuhan legundi sudah banyak digunakan dalam pengobatan tradisional di berbagai negara. Buah matang yang sudah kering dari legundi atau *V. trifolia* L. (juga dikenal sebagai *Fructus viticis*) dimanfaatkan dengan baik dalam pengobatan tradisional Tiongkok untuk mengobati penyakit seperti peradangan pada mata, sakit kepala, penglihatan kabur, rinitis, dan flu biasa. Sedangkan, daunnya untuk mengobati nyeri rematik (Wee *et al.*, 2020). Etnis Batak Simalungun memanfaatkan daun *V. trifolia* L. untuk mengatasi hipertensi, gangguan ginjal, dan gangguan saluran pencernaan (Silalahi *et al.*, 2015). Masyarakat Suku Lampung di Kecamatan Cukuh Balak, Tanggamus secara empiris telah memanfaatkan daun legundi sebagai pengobatan tradisional (Oktoba, Adjeng and Romulya, 2024).

Penelitian yang telah dilakukan pada tanaman legundi menunjukkan bahwa tanaman legundi (*V. trifolia* L.) memiliki kandungan senyawa flavonoid, alkaloid, terpenoid, saponin, dan fenol (Ghafari *et al.*, 2021). Senyawa-senyawa tersebut berperan penting dalam pengobatan penyakit inflamasi (Gonfa *et al.*, 2023). Beberapa senyawa spesifik dalam tanaman legundi yang telah diisolasi yaitu artemetin, casticin, vitexilactone, asam maslinat, vitexin, isovitexin, persicogenin, luteolin, penduletin, dan chrysofenol-D (Li *et al.*, 2005; El-Kousy, Mohamed and Mohamed, 2012; Wee *et al.*, 2020).

Aktivitas antiinflamasi tanaman legundi (*Vitex trifolia* L.) telah dilaporkan melalui pendekatan *in vivo*, *in vitro*, dan *in silico*. Ekstrak etanol daun *V. trifolia* L. pada dosis 200-800 mg/kg BB mampu menghambat aktivitas COX-2 sebesar 8-22% dan menurunkan edema kaki tikus Wistar sebesar 40-46%, dengan efek sebanding celecoxib (Ifora, 2022). Selain itu, studi *in silico* menunjukkan bahwa senyawa casticin dan artemetin memiliki energi ikatan rendah terhadap COX-2 (-7,2 dan -6,9 kkal/mol), yang mengindikasikan potensi aktivitas antiinflamasi (Fawwaz *et al.*, 2024).

Tantangan yang ditemukan dalam menguji senyawa bioaktif yang memiliki efek biologis yaitu memerlukan waktu yang panjang dan biaya yang tidak murah dalam pengujiannya. Masalah tersebut dapat diselesaikan melalui eksperimen komputasi menggunakan pendekatan *in silico* dengan teknik *molecular docking*. *Molecular docking* merupakan salah satu metode dalam *Computer Aided Drug Design* (CADD) yang digunakan untuk memprediksi konformasi dan energi ikatan suatu senyawa terhadap protein target, sehingga dapat memberikan gambaran mengenai interaksi keduanya (Hasan *et al.*, 2022).

Berdasarkan uraian di atas, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian terkait analisis potensi aktivitas antiinflamasi senyawa aktif tanaman legundi (*V. trifolia* L.) secara *in silico* menggunakan beberapa senyawa aktif yang sudah diisolasi sebelumnya untuk mencari afinitas senyawa terbaik dan melihat profil farmakokinetik dan toksisitas dari senyawa yang akan diuji.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimanakah *binding affinity* senyawa isolat tanaman legundi (*V. trifolia* L.) terhadap target protein COX-2?
2. Bagaimanakah profil farmakokinetik senyawa isolat yang terkandung dalam tanaman legundi (*V. trifolia* L.)?
3. Bagaimanakah profil toksisitas senyawa isolat yang terkandung dalam tanaman legundi (*V. trifolia* L.)?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui potensi aktivitas antiinflamasi senyawa aktif dalam tanaman legundi (*V. trifolia* L.) melalui uji *in silico molecular docking*.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui nilai *binding affinity* senyawa isolat daun legundi (*V. trifolia* L.) terhadap target protein COX-2.

2. Mengetahui profil farmakokinetik senyawa aktif yang terkandung dalam tanaman legundi (*V. trifolia* L.)
3. Mengetahui profil toksisitas senyawa aktif yang terkandung dalam tanaman legundi (*V. trifolia* L.)

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi Peneliti

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat bagi peneliti dengan menambah wawasan, pengetahuan, dan keterampilan dalam melakukan studi *in silico*, khususnya pada metode *molecular docking* serta analisis farmakokinetik dan toksisitas (ADMET). Selain itu, penelitian ini juga bermanfaat dalam memberikan pengalaman praktis dalam mengeksplorasi potensi senyawa bioaktif tanaman legundi sebagai kandidat obat antiinflamasi, yang dapat menjadi bekal berharga untuk pengembangan penelitian di bidang farmasi maupun kimia medisinal.

1.4.2 Bagi Peneliti Lain

Hasil penelitian ini diharapkan juga bermanfaat bagi peneliti lain sebagai sumber referensi dan data awal untuk penelitian lanjutan. Informasi mengenai interaksi senyawa bioaktif dengan protein target inflamasi serta prediksi farmakokinetik dan toksisitas dapat mendukung upaya pengembangan obat herbal berbasis bukti ilmiah. Dengan demikian, penelitian ini dapat membuka peluang kolaborasi lintas bidang ilmu, seperti farmasi, bioteknologi, kimia komputasi, dan kedokteran.

1.4.3 Bagi Institusi Terkait

Hasil penelitian ini diharapkan memberi manfaat bagi institusi terkait melalui kontribusi dalam menambah koleksi karya ilmiah yang memperkuat reputasi akademik di bidang penelitian obat herbal dan

komputasi farmasi. Penelitian ini juga dapat dijadikan referensi atau bahan ajar bagi mahasiswa yang ingin mendalami *drug design* berbasis komputasi, sekaligus memperlihatkan peran institusi dalam mendukung pemanfaatan kearifan lokal melalui penelitian tanaman obat Indonesia.

1.4.4 Bagi Masyarakat

Hasil penelitian ini diharapkan memberikan manfaat bagi masyarakat berupa informasi ilmiah mengenai potensi tanaman legundi sebagai obat antiinflamasi alami yang relatif lebih aman dan efektif. Hal ini dapat mendorong pemanfaatan sumber daya alam lokal sebagai alternatif terapi berbasis herbal serta mendukung pengembangan produk kesehatan alami yang bermanfaat bagi peningkatan kualitas hidup masyarakat.

1.5 Batasan Penelitian

Batasan penelitian ini dibuat untuk menghindari pelebaran fokus penelitian sehingga lebih terarah dan tujuan dari penelitian ini dapat tercapai. Adapun batasan penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Metode pengujian *molecular docking* dalam penelitian ini hanya fokus menggunakan satu protein target yaitu COX-2.
2. Metode pengujian *molecular docking* dan prediksi farmakokinetik serta toksisitas dalam penelitian ini hanya menggunakan sepuluh senyawa isolat dari tanaman Legundi (*V. trifolia* L.) yaitu artemetin, casticin, vitexilactone, asam maslinat, vitexin, isovitexin, persicogenin, luteolin, penduletin, dan chrysosplenol-D.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Tanaman Legundi

2.1.1 Klasifikasi

Legundi adalah tumbuhan bersemak yang memiliki batang menunduk dan biasanya dapat tumbuh liar di tepi jalan, pinggir sawah dan daerah hutan (Aruma Mutiara *et al.*, 2024). Klasifikasi tumbuhan legundi menurut Global Biodiversity Information Facility (GBIF) sebagai berikut:



Gambar 2.1 Tanaman Legundi (Sengun *et al.*, 2024).

Kingdom : Plantae

Phylum : Tracheophyta

Class : Magnoliopsida

Order : Lamiales

Family : Lamiaceae

Genus : *Vitex*

Species : *Vitex trifolia* L. (GBIF Secretariat, 2025)

2.1.2 Morfologi

Tumbuhan legundi merupakan semak menjalar atau pohon kecil yang dapat tumbuh setinggi 1-6,5 meter (hingga 60 cm jika menjalar dan tidak berakar pada ruas). Batangnya halus hingga sedikit retak, berwarna cokelat muda atau abu-abu tua. Daunnya terdiri atas satu atau tiga anak daun dengan panjang tangkai daun 0,4-5,5 cm. Bunganya tersusun dalam *cymes lateral* yang membentuk kelompok longgar dengan bunga persisten. Panjang sumbu bunga mencapai 5,4-18,1 cm, bertekstur halus, dan kadang berwarna ungu muda hingga ungu. Brakteola berbentuk bulat telur hingga linier, panjang hingga 2 mm, menyebar, biasanya persisten, serta mengering dengan warna serupa perbungaan lainnya (Sengun *et al.*, 2024).

Kelopak bunga memiliki banyak kelenjar dengan tabung sepanjang 1-2,8 mm. Lobusnya berukuran 2-7 kali 3-9 mm dengan ujung runcing hingga meruncing panjang. Saat berbunga, kelopak berdiameter 2-3 mm, sedangkan saat berbuah berdiameter 5-6 mm, menyebar hingga tegak dan menutupi sebagian besar buah matang. Buah legundi berbentuk obovoid hingga bulat, berukuran 2,2-6,2 mm ketika kering, berwarna ungu saat muda, dan berubah menjadi cokelat atau hitam ketika matang (Sengun *et al.*, 2024).

2.1.3 Metabolit Sekunder

Tanaman Legundi (*V. trifolia* L.) dilaporkan memiliki berbagai macam senyawa bioaktif. Beberapa senyawa yang sudah diteliti dan diisolasi yaitu artemetin, casticin, vitexilactone, asam maslinat, vitexin, isovitexin, persicogenin, luteolin, penduletin, dan chrysosplenol-D (Li *et al.*, 2005; El-Kousy, Mohamed and Mohamed, 2012; Wee *et al.*, 2020).

2.1.4 Aktivitas Biologis

Secara tradisional akar *V. trifolia* L. memiliki efek termogenik, astringen, ekspektoran, karminatif, *anthelmentic* dan antiinflamasi. Tanaman ini juga dilaporkan berguna pada peradangan yang menyakitkan, batuk, bronkitis, kusta, penyakit kulit, dispepsia dan demam. Daunnya berguna dalam peradangan, rambut rontok, lekoderma, batuk, bronkitis, demam, splenomegali, tuberkulosis dan juga disebutkan memiliki aktivitas anti-kanker. Bunganya berguna dalam demam dan buahnya baik dalam amenore, demikian pula tanaman ini juga memiliki aktivitas antibakteri, antiamnesia, antikonvulsan dan hepatoprotektif (Ankalikar and Viswanathswamy, 2017).

2.2 Inflamasi

2.2.1 Definisi

Istilah "inflamasi" berasal dari bahasa Latin *inflammare* yang diterjemahkan menjadi "membakar." Proses inflamasi adalah komponen dari respons kekebalan secara keseluruhan terhadap patogen yang menyerang dan/atau kerusakan jaringan. Respons inflamasi lokal dilokasi luka dan/atau infeksi ditandai dengan gejala klasik *kalor* (panas), *rubor* (kemerahan), *dolor* (nyeri), *tumor* (pembengkakan), dan *functio laesa* (kehilangan fungsi). Gejala-gejala ini adalah hasil dari sistem respons inflamasi yang diaktifkan di jaringan yang terkena (Rohleder and Wolf, 2020).

2.2.2 Klasifikasi

Inflamasi merupakan suatu mekanisme pertahanan tubuh yang dinamik dan dapat bersifat akut maupun kronis (Ati *et al.*, 2024). Inflamasi akut terjadi dengan cepat dalam hitungan menit atau jam, berlangsung singkat selama beberapa hari dan ditandai oleh gejala khas dengan dominasi sel neutrofil. Sebaliknya, inflamasi kronis berkembang

lambat dalam hitungan hari, dapat berlangsung hingga bertahun-tahun, memiliki gejala yang kurang menonjol, dan didominasi oleh sel monosit, makrofag, serta limfosit. Peradangan kronis dapat disebabkan oleh infeksi persisten dari mikroorganisme yang sulit dihilangkan, seperti mikobakteri, virus, jamur, atau parasit, yang memicu respons imun berkepanjangan dan dapat berkembang dari peradangan akut yang tidak terselesaikan (Stone *et al.*, 2024).

2.3 Studi *In Silico*

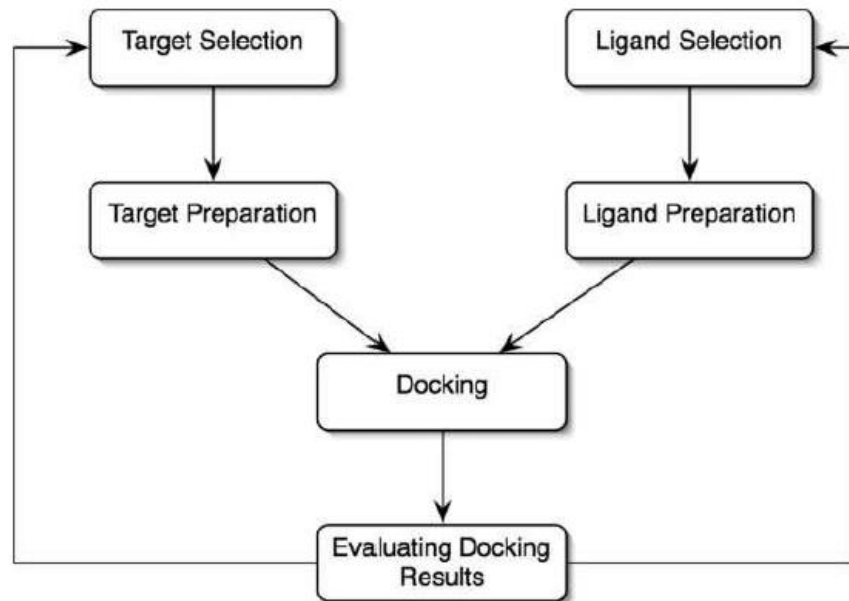
Istilah *in silico* berasal dari unsur silikon pada komponen komputer. Oleh karena itu, metode *in silico* merujuk pada metode atau prediksi menggunakan pendekatan komputasi. Metode *in silico* memiliki keunggulan karena mampu melakukan prediksi cepat terhadap banyak senyawa dengan kapasitas pemrosesan tinggi, bahkan berdasarkan struktur senyawa yang belum disintesis. Pendekatan ini dapat diterapkan pada tahap awal pengembangan obat, baik untuk senyawa yang baru dirancang, senyawa yang masih terbatas ketersediaannya, maupun produk degradasi di kemudian hari. Namun, akurasi prediksi yang baik sangat diperlukan agar metode *in silico* dapat diandalkan dalam proses pengembangan obat (Amberg, 2013).

2.3.1 *Molecular Docking*

Molecular docking adalah pemodelan komputasi kompleks struktur yang dibentuk oleh dua atau lebih molekul yang berinteraksi. Tujuan *molecular docking* adalah memprediksi struktur tiga dimensi dari interaksi yang diteliti. Perangkat lunak *molecular docking* banyak digunakan dalam peningkatan obat. Molekul serta kemudahan akses ke basis data struktur telah menjadi mekanisme penting dalam penelitian. *Molecular docking* menyediakan seperangkat alat berharga untuk desain dan analisis obat. Aplikasi *molecular docking* yang paling penting adalah skrining virtual (Dnyandev *et al.*, 2021).

Berbagai program *docking* telah dikembangkan untuk memprediksi struktur tiga dimensi molekul dan hasil *docking* juga dapat dianalisis dengan bantuan metode komputasi yang berbeda. *Molecular docking* adalah alat kunci dalam biologi molekuler struktural dan desain obat bantuan komputer. *Docking* dapat digunakan untuk melakukan penyaringan virtual terhadap kumpulan senyawa dalam jumlah besar, menyusun peringkat hasil interaksi, serta memberikan gambaran atau hipotesis struktural mengenai cara ligan berinteraksi dengan targetnya. Proses ini sangat bermanfaat dalam upaya optimalisasi senyawa timbal (Dnyandev *et al.*, 2021).

Docking komputasi banyak digunakan untuk mempelajari interaksi protein-ligan dan untuk penemuan dan pengembangan obat. Biasanya prosesnya dimulai dengan target struktur yang telah diketahui, seperti struktur kristalografi dari enzim yang memiliki relevansi medis. Melalui pendekatan *docking* dapat memprediksi konformasi ikatan energi bebas dari molekul kecil ke target. Eksperimen *docking* tunggal berguna untuk mengeksplorasi fungsi target, dan skrining virtual, di mana perpustakaan senyawa yang besar ditambahkan dan diberi peringkat dapat digunakan untuk mengidentifikasi inhibitor baru untuk pengembangan obat (Forli *et al.*, 2016).



Gambar 2.2 Alur Kerja *Docking* (Kukol, 2008)

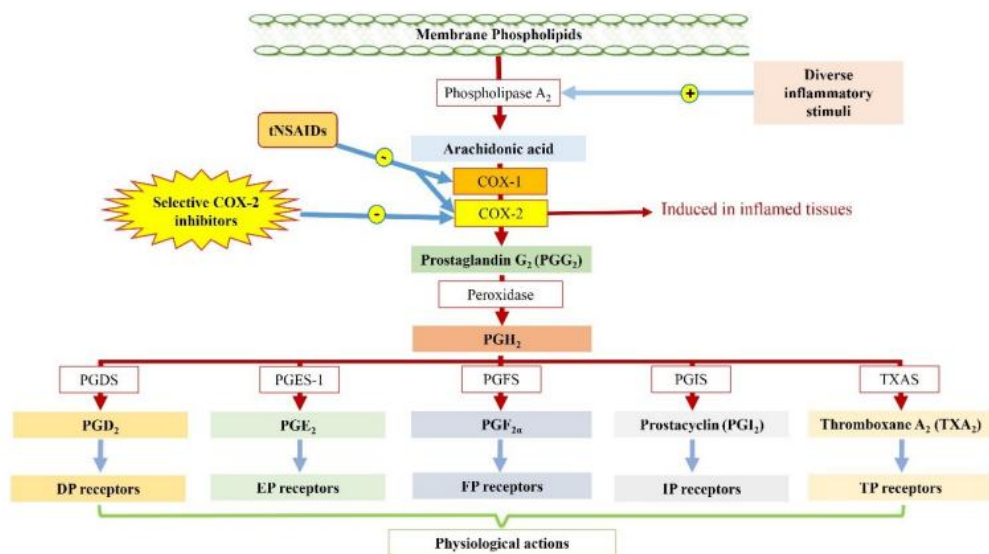
Diagram diatas menjelaskan alur kerja *docking* yang umum digunakan. Diagram alir ini menunjukkan langkah-langkah kunci yang umum untuk semua protokol *docking*. Struktur 3D untuk makromolekul target dan makromolekul harus dipilih terlebih dahulu, kemudian setiap struktur harus disiapkan sesuai dengan persyaratan metode *docking* yang digunakan. Setelah *docking*, hasilnya harus dianalisis untuk memilih energi ikatan dengan skor terbaik (Kukol, 2008).

2.4 Enzim Cyclooxygenase 2 (COX-2)

Cyclooxygenase (COX) merupakan enzim yang berperan dalam mengatalisis sintesis prostaglandin dari asam arakidonat. Enzim ini dapat berfungsi sebagai penginduksi proses inflamasi dan keganasan. Penghambatan COX-2 dapat menghasilkan efek antiinflamasi serta mencegah gangguan fisiologis akibat ketidakseimbangan sitokin dalam sistem imun (Loka and Kodariah, 2022).

Terdapat dua jenis COX, yaitu COX-1 dan COX-2. COX-1 berperan dalam sintesis prostaglandin yang berkaitan dengan fungsi fisiologis normal tubuh, sedangkan COX-2 berperan terutama dalam proses inflamasi, pengaturan pertumbuhan sel, apoptosis, dan angiogenesis. COX-2 umumnya tidak

ditemukan pada jaringan normal, tetapi diekspresikan pada jaringan pratumor dan sel tumor. Selain itu, COX-2 memiliki peran penting dalam proses karsinogenesis, di mana peningkatan ekspresinya menunjukkan adanya keganasan pada tumor serta berkaitan dengan prognosis yang buruk (Loka and Kodariah, 2022). Jalur COX merupakan target utama obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS) yaitu obat yang paling umum digunakan untuk mengobati nyeri, demam, dan inflamasi (Clària, 2003).



Gambar 2.3 Biosintesis Prostaglandin (El-Malah *et al.*, 2022).

Gambar diatas merupakan alur biosintesis prostaglandin. Biosintesis prostaglandin dan senyawa terkait terjadi melalui beberapa tahapan. Asam arakidonat dilepaskan oleh stimulasi Ca^{2+} yang dimediasi oleh beragam rangsangan inflamasi atau fosfolipase A₂ dari fosfolipid membran. Enzim siklooksigenase (baik COX-1 maupun COX-2) mengepoksigenasi asam arakidonat menjadi prostaglandin G₂ (PGG₂) yang selanjutnya diubah menjadi prostaglandin H₂ (PGH₂) dengan bantuan enzim peroksidase. Setelah itu, PGH₂ mengalami konversi menjadi analog prostaglandin (PG) (seperti, PGD₂, PGE₂, PGF_{2α}, dan PGI₂ atau prostasiklin) dan tromboksan A₂ (TxA₂) dengan bantuan isomerase dan sintase masing-masing (El-Malah *et al.*, 2022).

Prostaglandin yang terbentuk dan senyawa terkait mampu memicu banyak sekali peristiwa pensinyalan dengan mengaktifkan reseptor membran masing-masing yang terletak di tempat produksi. Obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS) konvensional menghambat enzim siklooksigenase secara non-selektif dan mencegah sintesis prostaglandin, sedangkan inhibitor COX-2 selektif (Coxib) menghambat isoform COX-2 yang diinduksi oleh peradangan (El-Malah *et al.*, 2022).

2.5 Prediksi Farmakokinetik dan Toksisitas

Evaluasi kandidat obat umumnya dilakukan melalui analisis sifat kemiripan dengan obat (*drug-likeness*) dan profil absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitasnya (ADMET). Evaluasi sifat mirip obat secara umum dilakukan berdasarkan aturan Lipinski (*rule of five*) sedangkan prediksi ADMET dapat memberikan informasi mengenai bioavailabilitas oral, permease sel, metabolisme, eliminasi, dan toksisitas yang menjadi karakteristik farmakokinetik dan farmakodinamik dari sebuah molekul obat (Nusantoro and Fadlan, 2020).

2.5.1 *Lipinski's Rule of Five*

Christopher A. Lipinski merumuskan aturan berdasarkan pengamatannya bahwa sebagian besar obat yang diberikan secara oral adalah molekul lipofilik yang relatif kecil dan sedang. Aturan ini berfungsi sebagai pedoman untuk menentukan apakah molekul dengan aktivitas farmakologis atau biologis tertentu memiliki sifat yang akan menjadikannya obat aktif oral yang layak pada manusia. *Lipinski's Rule of Five* berfungsi sebagai alat skrining yang kuat dalam fase awal penemuan obat, memungkinkan peneliti untuk memilih molekul dengan atribut ideal untuk pengembangan dan pengujian selanjutnya (Singh, Kumar and Singh, 2024).

Lipinski's Rule of Five membantu membedakan antara molekul seperti obat dan bukan obat. Aturan ini memprediksi kemungkinan besar keberhasilan atau kegagalan karena kemiripan obat. Lima aturan tersebut yaitu massa molekul kurang dari 500 Dalton, lipofilisitas tinggi (dinyatakan sebagai LogP kurang dari 5), kurang dari 5 donor ikatan hidrogen, kurang dari 10 akseptor ikatan hidrogen, bias molar harus antara 40-130 (Lipinski *et al.*, 2001).

2.5.2 Website pkCSM

pkCSM merupakan metode komputasi berbasis web yang digunakan untuk memprediksi sifat farmakokinetik dan toksisitas (ADMET) dari senyawa kimia kecil secara *in silico*. pkCSM bekerja menggunakan pendekatan *graph-based signatures*, yaitu cara merepresentasikan struktur molekul sebagai graf yang terdiri atas simpul (atom) dan sisi (ikatan antaratom). Setiap molekul diubah menjadi bentuk graf, kemudian dihitung jarak topologis antara setiap pasangan atom untuk menggambarkan hubungan struktur molekul tersebut. Informasi ini digabungkan dengan jenis atom dan tipe ikatan untuk membentuk tanda tangan graf (*graph signature*) yang menjadi ciri khas setiap senyawa. Tanda tangan ini kemudian dimasukkan ke dalam model pembelajaran mesin (*machine learning*). pkCSM dapat memprediksi sifat farmakokinetik dan toksisitas senyawa baru hanya dari struktur kimianya dalam format SMILES (Pires, Blundell and Ascher, 2015).

pkCSM memiliki 30 parameter prediksi yang dikelompokkan ke dalam lima kategori utama ADMET, yaitu absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas. Pada aspek absorpsi, pkCSM menilai kelarutan air, permeabilitas Caco-2, penyerapan usus manusia, serta interaksi dengan P-glycoprotein. Aspek distribusi meliputi volume distribusi, fraksi tidak terikat pada protein plasma, dan kemampuan menembus sawar darah otak serta sistem saraf pusat. Pada metabolisme, pkCSM memprediksi interaksi senyawa dengan enzim CYP450 seperti

CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, dan CYP3A4. Aspek ekskresi mencakup pembersihan total dan interaksi dengan transporter ginjal (OCT2). Sementara itu, aspek toksisitas meliputi uji Ames, toksisitas hepatic, dosis letal median tikus, toksisitas kronik, serta toksisitas terhadap organisme air seperti *T. pyriformis* dan *Minnow* (Pires, Blundell and Ascher, 2015).

Beberapa keunggulan pkCSM yaitu dapat memproses data dengan cepat, akurasi tinggi, mudah diakses, mudah digunakan dan gratis. Selain itu, pkCSM memiliki kinerja yang sama baiknya atau lebih baik dibandingkan metode lain seperti admetSAR dan ToxTree. pkCSM tidak menyimpan data pengguna sehingga aman digunakan dalam penelitian farmasi. pkCSM adalah alat prediksi ADMET secara *in silico* yang efisien dan mudah digunakan untuk mempercepat evaluasi awal calon obat, sehingga berperan penting dalam meminimalkan risiko kegagalan selama proses pengembangan obat (Pires, Blundell and Ascher, 2015).

2.6 Perangkat lunak

2.6.1 *Autodock Tools*

AutoDock (ADT) adalah rangkaian perangkat lunak *docking* otomatis yang dibuat untuk memprediksi interaksi antara protein dan molekul kecil, seperti obat maupun substrat. Aplikasinya sangat luas, mencakup desain obat berbasis struktur, optimasi molekul utama, *docking* protein-ligan, *docking* protein-protein, hingga analisis serta validasi mekanisme kerja obat. *AutoDock* memiliki dua versi, yaitu *AutoDock4* dan *AutoDock Vina* (Ravi and Krishnan, 2016).

AutoDock Vina adalah perangkat lunak *molecular docking* dan *virtual screening* baru yang dikembangkan untuk meningkatkan kecepatan dan akurasi prediksi ikatan ligan-reseptor dibandingkan *AutoDock4*.

AutoDock Vina mendukung pemrosesan paralel di beberapa inti CPU untuk mempercepat perhitungan tanpa menurunkan akurasi. *AutoDock Vina* juga kompatibel dengan format .pdbqt yang digunakan pada *AutoDock4* sehingga dapat terintegrasi dengan perangkat lunak tambahan seperti AutoDockTools untuk menyiapkan *file* yang dibutuhkan. *AutoDock Vina* menghitung grid secara otomatis, lebih fleksibel dan mudah digunakan dibandingkan *AutoDock4* (Trott and Olson, 2010).

2.6.2 *Discovery Studio Visual*

Discovery Studio Visualizer (DSV) merupakan perangkat lunak gratis dari BIOVIA yang digunakan untuk memvisualisasikan serta menganalisis hasil *molecular docking*. DSV memiliki peran penting dalam penelitian interaksi protein–ligan karena mampu menampilkan struktur molekul dalam bentuk tiga dimensi, menganalisis interaksi non-kovalen seperti ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik, serta menyajikan peta potensial elektrostatik dan tampilan permukaan protein (Baroroh *et al.*, 2023).

DSV memiliki beberapa fitur utama yang ditawarkan meliputi *3D Structure Viewer* untuk menampilkan struktur protein dan ligan, *Ligand Explorer* untuk mengkaji interaksi protein–ligan, *Complex Viewer* untuk memvisualisasikan kompleks protein, serta *2D Visualization* yang bermanfaat dalam penyusunan gambar publikasi ilmiah. Selain itu, DSV menyediakan antarmuka yang intuitif, memungkinkan penyesuaian visualisasi seperti warna, transparansi, maupun label, sehingga menghasilkan gambar berkualitas tinggi (Baroroh *et al.*, 2023).

2.6.3 *ChemDraw*

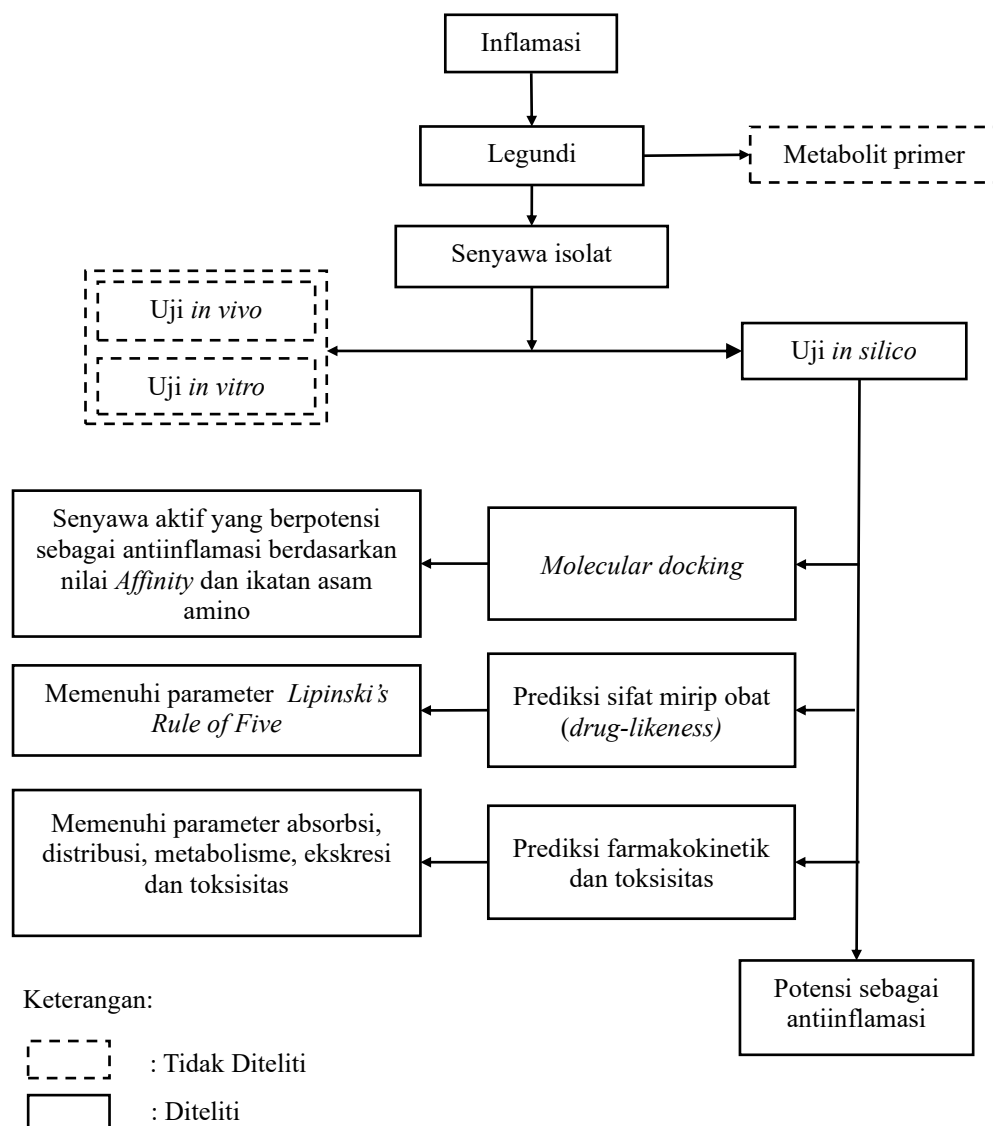
ChemDraw adalah produk dari CambridgeSoft dan telah menjadi salah satu alat gambar molekuler yang paling banyak digunakan di berbagai

disiplin ilmu kimia. *Chemdraw* memiliki beberapa fitur, antara lain kemampuan menggambar struktur dua dimensi (2D) dan tiga dimensi (3D) dengan representasi stereokimia yang jelas, fitur *structure cleanup* untuk merapikan gambar molekul agar sesuai dengan standar publikasi, serta fasilitas *reaction drawing* lengkap dengan panah alir elektron untuk menggambarkan mekanisme reaksi (Dwivedi *et al.*, 2024).

ChemDraw juga dilengkapi *template library* berisi struktur cincin aromatik, asam amino, nukleotida, hingga polimer yang memudahkan pengguna dalam menyusun molekul kompleks. Fitur konversi *structure to name* dan *name to structure* mempermudah identifikasi maupun pembuatan struktur dari nama IUPAC, sementara alat prediksi spektroskopi seperti NMR, IR, dan MS membantu analisis serta verifikasi struktur kimia. Tidak hanya itu, *ChemDraw* juga mampu terintegrasi dengan perangkat lunak lain seperti Microsoft Office, SciFinder, dan Reaxys, sehingga mendukung penyusunan laporan, presentasi, hingga penelitian berbasis database (Dwivedi *et al.*, 2024).

2.7 Kerangka Teori

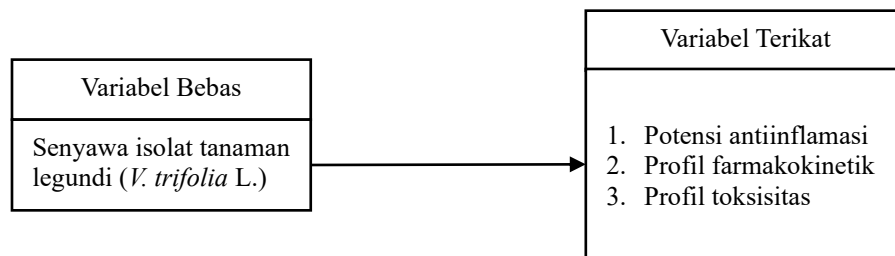
Penelitian ini didasarkan pada mekanisme mediator nyeri yaitu enzim COX-2 yang mengubah asam arakidonat menjadi prostaglandin yang memicu peradangan. Senyawa aktif yang memiliki peran antiinflamasi dapat diperoleh dari bahan alam, seperti tanaman legundi. Senyawa aktif dalam tanaman legundi diuji secara *in silico* dengan pendekatan *molecular docking* untuk melihat aktivitas antiinflamasi serta analisis farmakokinetik dan toksisitas untuk menilai kelayakan senyawa sebagai kandidat obat antiinflamasi. Adapun kerangka teori dapat dilihat dalam berikut:



Gambar 2.4 Kerangka Teori (Stone *et al.*, 2024; Lipinski *et al.*, 2001; Pires, Blundell and Ascher, 2015; Forli *et al.*, 2016)

2.8 Kerangka Konsep

Berdasarkan pada kerangka teori penelitian yang telah disusun, dapat dibuat suatu kerangka konsep yang memperlihatkan hubungan antara variabel bebas dan variabel terikat serta variabel kontrol yang digunakan dalam penelitian ini. Variabel bebas yang digunakan dalam penelitian ini adalah senyawa aktif yang telah diisolasi dari tanaman legundi (*V. trifolia* L.), variabel terikat yang digunakan dalam penelitian ini yaitu potensi antiinflamasi, profil farmakokinetik dan profil toksisitas. Adapun kerangka konsep dapat dilihat dalam berikut ini:



Gambar 2.5 Kerangka Konsep

BAB III

METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Desain Penelitian

Jenis penelitian yang digunakan yaitu penelitian eksperimental dengan rancangan secara *in silico* dari senyawa isolat dalam tanaman legundi (*V. trifolia* L.). Senyawa yang digunakan dalam penelitian ini dipilih berdasarkan hasil penelusuran literatur terkait kandungan senyawa tanaman *V. trifolia* L. Pengujian tanaman Legundi (*V. trifolia* L.) dilakukan terhadap protein COX-2 menggunakan aplikasi AutoDockTools, Discovery Studio Visual, ChemDraw, dan pkCSM.

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

3.2.1 Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Kimia Farmasi Analisa Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

3.2.2 Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan dari bulan September - Desember 2025.

3.3 Populasi dan Sampel

3.3.1 Populasi

Populasi dalam penelitian ini yaitu senyawa isolat tanaman Legundi (*V. trifolia* L.)

3.3.2 Sampel

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini yaitu senyawa artemetin, casticin, vitexilactone, asam maslinat, vitexin, isovitexin, persicogenin, luteolin, penduletin, dan chrysoplenol-D.

3.4 Identifikasi Variabel Penelitian

3.4.1 Variabel Bebas

Variabel bebas pada penelitian ini yaitu senyawa isolat tanaman legundi (*V. trifolia* L.).

3.4.2 Variabel Terikat

Variabel terikat pada penelitian ini yaitu potensi antiinflamasi, profil Farmakokinetik, dan toksisitas dari senyawa uji.

3.4.3 Variabel Kontrol

Variabel kontrol pada penelitian ini yaitu struktur protein COX-2 dengan kode PDB 5KIR, koordinat *Grid box*, *Software* & versi *software*, dan protokol preparasi ligand.

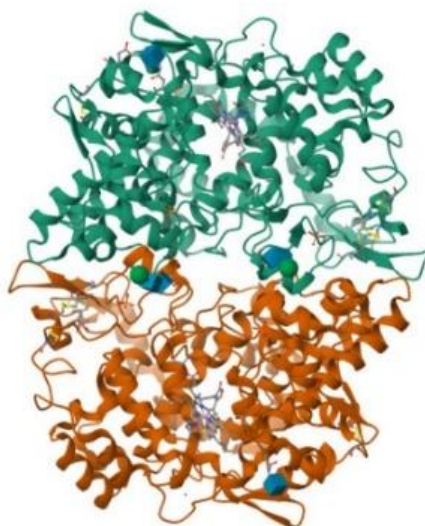
3.5 Alat dan Bahan Penelitian

3.5.1 Alat Penelitian

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah seperangkat Laptop (Asus) K389J2A1 dengan spesifikasi Intel(R) Celeron(R) N4020 CPU @ 1.10GHz (1.10 GHz), ram 8 gb dan rom 256 gb. Lalu, program aplikasi yang digunakan yaitu sistem operasi Windows 11, AutoDockTools 1.5.7, *AutoDock Vina* 1.1.2, *ChemDraw Proffesional 15.0*, *BIOVA Discovery Studio Visual 2025*. Selain itu, website yang digunakan yaitu RCSB PDB, *PubChem*, pkCSM, dan *Lipinski's Rule of Five*.

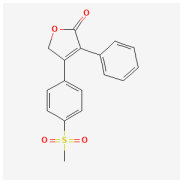
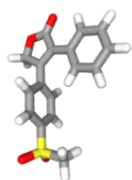
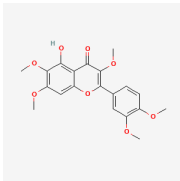
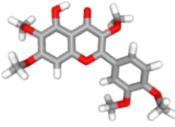
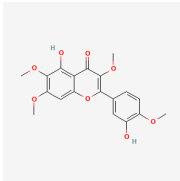
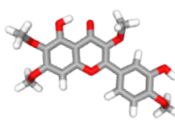
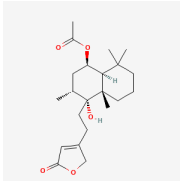
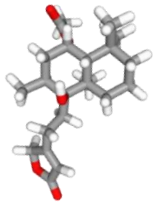
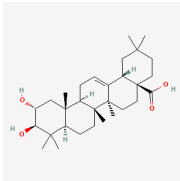
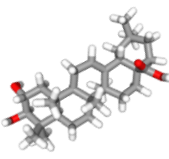
3.5.2 Bahan Penelitian

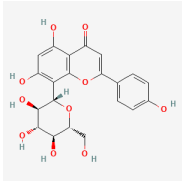
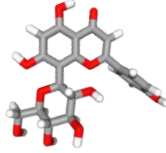
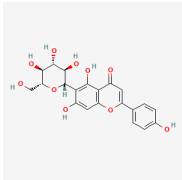
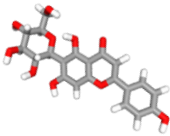
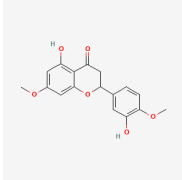
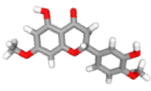
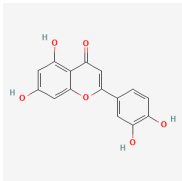
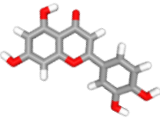
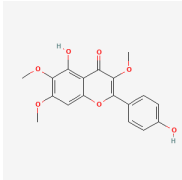
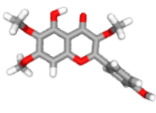
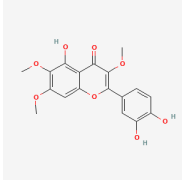
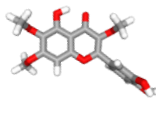
Adapun bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah Struktur tiga dimensi COX-2 dengan kode PDB 5KIR yang diperoleh dari website RCSB PDB (<http://www.rcsb.org/pdb/>). Senyawa aktif tanaman Legundi (*V. trifolia* L.) yaitu artemetin, casticin, vitexilactone, asam maslinat, vitexin, isovitexin, persicogenin, luteolin, penduletin, dan chrysosplenol-D yang diperoleh dari website PubChem (<http://PubChem.ncbi.nlm.nih.gov>).



Gambar 3.1 Protein COX-2 Kode PDB 5KIR

Tabel 3.1 Senyawa Uji dan Senyawa Pembanding

| No | Ligan/ PubChem ID | Struktur 2D | Struktur 3D | Kode SMILES |
|------------------|----------------------------|---|--|--|
| Ligan pembanding | | | | |
| 1. | Rofecoxib/5090 |  |  | <chem>CS(=O)(=O)C1=CC=C(C=C1)C2=CC(=O)OC2C3=CC=CC=C3</chem> |
| Ligan uji | | | | |
| 1. | Artemetin/ 5320351 |  |  | <chem>COC1=C(C=C(C=C1)C2=C(C(=O)C3=C(C(=C(C=C3O2)OC)OC)O)OC)OC</chem> |
| 2. | Casticin/ 5315263 |  |  | <chem>COC1=C(C=C(C=C1)C2=C(C(=O)C3=C(C(=C(C=C3O2)OC)OC)O)OC)O</chem> |
| 3. | Vitexilactone/ 21636178 |  |  | <chem>C[C@@H]1C[C@H]([C@@H]2[C@@]([C@]1(CCC3=CC(=O)OC3)O)(CCC2(C)C)C)OC(=O)C</chem> |
| 4. | asam maslinat/ 73659 |  |  | <chem>C[C@@]12CC[C@@H]3[C@@]([C@H]1CC=C4[C@]2(CC[C@@]5([C@H]4CC(CC5)(C)C)C(=O)O)C)[C@H]([C@@H](C3(C)C)O)O)C</chem> |

| No | Ligan/ PubChem ID | Struktur 2D | Struktur 3D | Kode SMILES |
|-----|-------------------------------|---|--|---|
| 5. | Vitexin/ 5280441 |  |  | <chem>C1=CC(=CC=C1C2=CC(=O)C3=C(O2)C(=C(C=C3O)O)[C@H]4[C@@H]([C@@H]([C@H]([C@H](O4)CO)O)O)O</chem> |
| 6. | Isovitexin/ 162350 |  |  | <chem>C1=CC(=CC=C1C2=CC(=O)C3=C(O2)C=C(C(=C3O)[C@H]4[C@@H]([C@@H]([C@H]([C@@H]([C@H](O4)CO)O)O)O)O</chem> |
| 7. | Persicogenin/ 320054 |  |  | <chem>COC1=C(C=C(C=C1)C2CC(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)OC)O)O</chem> |
| 8. | Luteolin/ 5280445 |  |  | <chem>C1=CC(=C(C=C1C2=CC(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O</chem> |
| 9. | Penduletin/ 5320462 |  |  | <chem>COC1=C(C(=C2C(=C1)OC(=C(C2=O)OC)C3=CC=C(C=C3)O)O)OC</chem> |
| 10. | chryso splenol- D/ 5280699 |  |  | <chem>COC1=C(C(=C2C(=C1)OC(=C(C2=O)OC)C3=CC(=C(C=C3)O)O)O)OC</chem> |

3.6 Prosedur Penelitian

3.6.1 Persiapan Protein dan Ligan

Struktur 3D protein COX-2 diunduh pada situs RCSB *Protein Data Bank* (<https://www.rcsb.org/>) dengan format .pdb dengan mencari ID PDB COX-2 5KIR pada kolom *Search*.

Struktur 3D dan data *canonical SMILES* ligan senyawa uji diunduh pada situs PubChem (<http://PubChem.ncbi.nlm.nih.gov>). Proses pencarian dilakukan dengan memasukkan nama senyawa pada kolom pencarian (*search bar*). Setelah itu, hasil pencarian akan menampilkan kolom *compound best match* yang mencakup senyawa utama beserta turunannya. Struktur 3D senyawa dapat diunduh dalam format .sdf (*Structure Data File*), sedangkan informasi struktur linear senyawa diperoleh melalui salinan rumus *canonical SMILES*.

3.6.2 Preparasi Protein

Struktur protein dibuka pada program BIOVIA *Discovery Studio 2025* untuk menghilangkan molekul air dan memisahkan protein dengan ligan alaminya. Protein dan ligan yang telah dipisahkan disimpan dalam format .pdb. Persiapan protein dilanjutkan menggunakan program AutoDockTools-1.5.7. Pada persiapan protein dilanjutkan dengan penambahan atom hidrogen polar, muatan Gasteiger dan penggabungan menjadi non polar. Setelah itu protein disimpan dalam format .pdbqt (Forli *et al.*, 2016).

3.6.3 Preparasi Ligan

Ligan senyawa uji digambar dan diminimalisasi energinya menggunakan *ChemDraw Ultra 12.0* serta *Chem3D Pro 12*, lalu disimpan dalam format .pdb. Persiapan ligan dilanjutkan menggunakan program AutoDockTools-1.5.7. Pada persiapan ligan, dilanjutkan dengan penambahan atom hidrogen, penggabungan menjadi non polar,

penambahan muatan Gasteiger dan torsi. Setelah itu protein disimpan dalam format .pdbqt (Forli *et al.*, 2016).

3.6.4 Validasi Metode *Docking*

Validasi protein target dilakukan menggunakan *AutoDock Vina*. Ligan alami ditambahkan kembali pada protein target dengan memperhatikan pengaturan koordinat sisi aktif ligan terhadap struktur protein dan ukuran *grid box* dari *binding site pocket*. Proses validasi ini dimulai dengan pengaturan *grid box* berupa ukuran dan koordinat titik pada sisi aktif ligan alami terhadap protein dengan ukuran *grid box* 40 x 40 x 40 Å, koordinat x = 21,927, y = 40,308, z = -4,252 (Forli *et al.*, 2016).

3.6.5 Uji *Docking* Senyawa Uji

Struktur senyawa uji yang telah digambar secara 2D pada aplikasi *ChemDraw* diubah ke dalam bentuk 3D dan dilakukan minimalisasi energi pada aplikasi Chem3D, lalu disimpan dalam format .pdb. Setelah itu, dilakukan preparasi untuk ligan seperti yang ada pada prosedur sebelumnya. Penambatan molekuler antara senyawa uji sebagai ligan dengan protein COX-2 dengan kode PDB 5KIR sebagai makromolekul atau protein dilakukan menggunakan *command line* di CMD berupa “vina --config config.txt --out out.pdbqt --log log.txt” dan “vina_split.exe --input out.pdbqt --ligand ligand_out” dengan pengaturan seperti pada validasi metode penambatan molekuler (Forli *et al.*, 2016).

3.6.6 Prediksi *Lipinski's Rule of Five*

Prediksi *Lipinski's Rule of Five* dilakukan melalui web server yang dapat diakses secara gratis di laman (<https://scfbio-iiitd.res.in/software/drugdesign/lipinski.jsp>). Pada halaman utama, struktur kimia 3D dari senyawa uji diunggah melalui kolom “*Input Drug File*”, kemudian nilai pH diatur pada angka 7 pada kolom “*Input*

pH Value". Setelah menekan tombol "*Submit*", sistem akan menghasilkan evaluasi terhadap parameter-parameter utama yang sesuai dengan aturan Lipinski, yakni: massa molekul < 500 g/mol, nilai Log P < 5, jumlah donor ikatan hidrogen < 5, jumlah akseptor ikatan hidrogen < 10, dan refraktivitas molar berada dalam rentang 40–130 (Lipinski *et al.*, 2001).

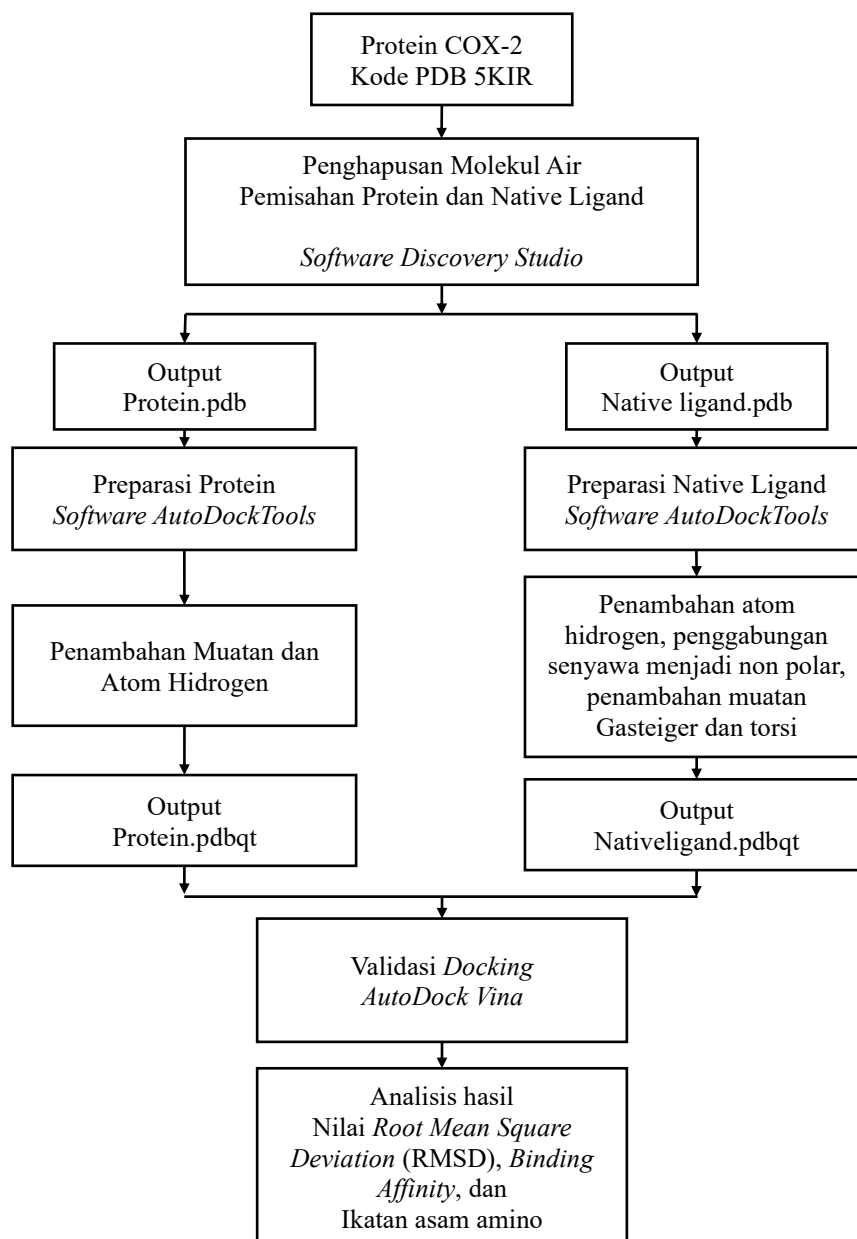
3.6.7 Prediksi Farmakokinetik dan Toksisitas

Analisis sifat farmakokinetik dan toksisitas dari senyawa aktif tanaman Legundi yang potensial sebagai antiinflamasi dilakukan menggunakan *website* pkCSM (<https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsml/>) dengan cara menyalin kode SMILES senyawa uji pada *website* Pubchem (<http://PubChem.ncbi.nlm.nih.gov>). Kode SMILES yang diperoleh lalu dimasukkan dan kemudian pilih prediksi ADMET untuk mendapatkan hasil data prediksi (Pires, Blundell and Ascher, 2015).

3.7 Alur Penelitian

3.7.1 Validasi *Docking*

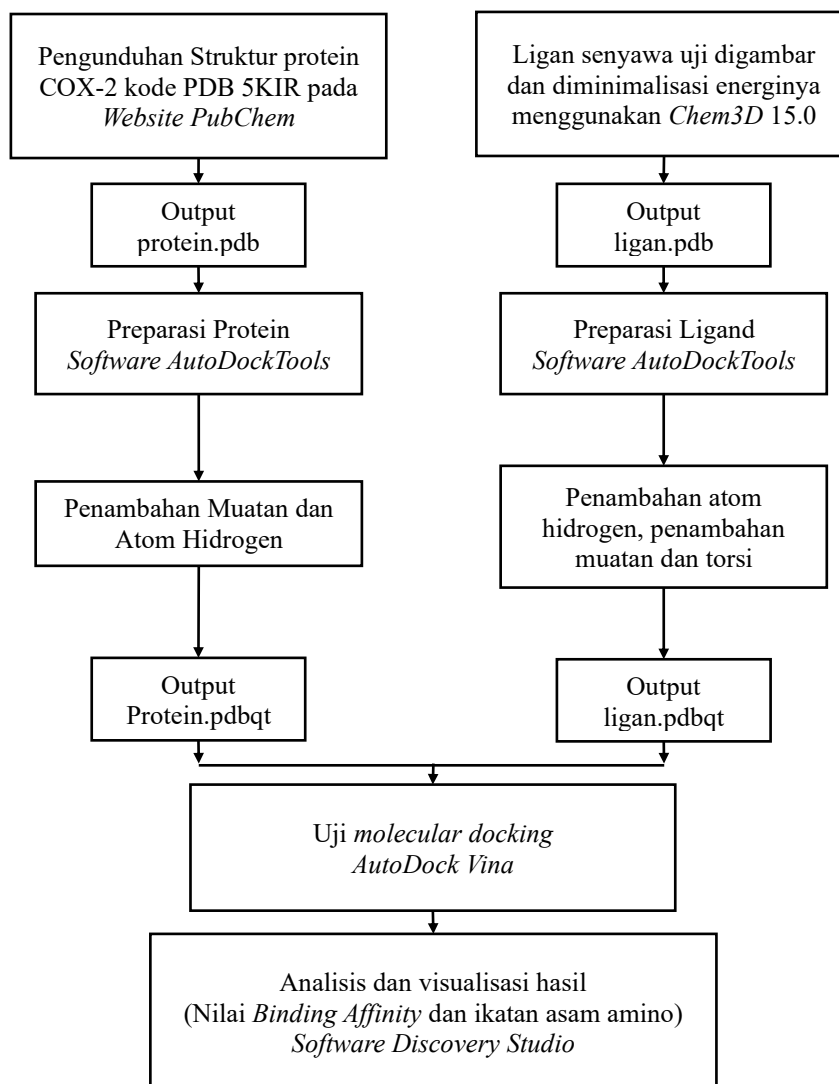
Adapun alur dari validasi *docking* protein COX-2 sebagai berikut:



Gambar 3.2 Alur Validasi *Docking*

3.7.2 Uji *Molecular docking* Senyawa Uji

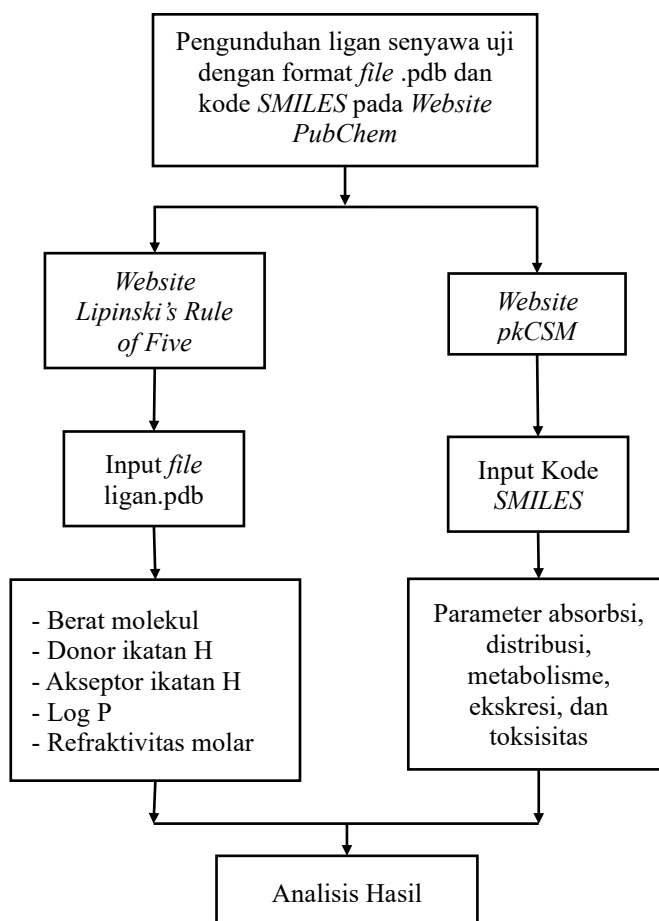
Adapun alur dari uji *docking* senyawa uji terhadap protein COX-2 sebagai berikut:



Gambar 3.3 Alur *Molecular docking* Senyawa Uji

3.7.3 Uji Farmakokinetik dan Toksisitas

Adapun alur dari uji *Lipinski's Rule of Five*, farmakokinetik dan toksisitas senyawa sebagai berikut:



Gambar 3.4 Alur Uji Farmakokinetik dan Toksisitas Senyawa Uji

3.8 Analisis Data

Analisis data *docking* dilakukan menggunakan *software Discovery Studio Visual* untuk melihat interaksi antara ligan dan makromolekul target serta ikatan asam amino secara 2D dan 3D. Parameter yang dilihat antara lain energi ikatan (*affinity*), asam amino, jenis ikatan dan jarak ikatan. Prediksi farmakokinetik dan toksisitas menggunakan pkCSM menghasilkan data berupa parameter absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi dan toksisitas. Selain itu, parameter *drug-likeness* dilakukan menggunakan *Lipinski's Rule of Five* untuk melihat senyawa yang dapat digunakan secara oral pada manusia. Hasil dari analisis data *docking*, *drug-likeness*, prediksi farmakokinetik dan toksisitas kemudian disajikan dalam bentuk tabel yang berisi parameter yang digunakan untuk membandingkan ligan senyawa uji dengan senyawa pembanding dan dijelaskan dalam bentuk deskriptif.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa:

1. Hasil *binding affinity* menunjukkan dua senyawa yang memiliki nilai terbaik yaitu persicogenin -9,2 kkal/mol dan luteolin -9,0 kkal/mol kemudian isovitexin -8,7, casticin -8,4, *maslinic acid* -8,3, chrysofenolone -8,0, artemetin -7,9, penduletin -7,8, vitexilactone -7,7, dan vitexin -7,7.
2. Hasil prediksi farmakokinetik menunjukkan senyawa persicogenin dan luteolin baik dalam parameter absorpsi, pada parameter distribusi persicogenin dan luteolin tidak dapat menembus sistem saraf pusat, senyawa persicogenin dapat menjadi inhibitor enzim CYP2C19 dan CYP3A4, sedangkan senyawa luteolin dapat menjadi inhibitor enzim CYP1A2 dan CYP2C9, dan nilai klirens luteolin lebih tinggi dari persicogenin dengan nilai luteolin 0,495 dan persicogenin 0,106.
3. Hasil prediksi toksisitas menunjukkan seluruh senyawa aman dari parameter toksisitas dan hanya senyawa *maslinic acid* yang berpotensi dapat menyebabkan hepatotoksik.

5.2 Saran

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, maka penulis menyarankan:

1. Perlu ditambahkan protein target selain Cyclooxygenase (COX), seperti Lipoxygenase (LOX), Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- α) dan Interleukins (IL) agar melihat potensi sebagai antiinflamasi dengan target yang lebih luas.
2. Penelitian *in silico* ini bersifat prediksi dan perlu dilakukan penelitian lebih lanjut *in vivo* dan *in vitro* untuk menguji senyawa isolat yang memiliki potensi sebagai antiinflamasi terbaik.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdullah, S.S. *et al.* (2021). Analisis Sifat Fisikokimia, Farmakokinetik Dan Toksikologi Pada Pericarpium Pala (*Myristica fragrans*) Secara Artificial Intelligence. *CHEMISTRY PROGRESS*, 14(2), p. 81. Available at: <https://doi.org/10.35799/cp.14.2.2021.37112>.
- Amberg, A. (2013). In Silico Methods. in H.G. Vogel *et al.* (eds.) *Drug Discovery and Evaluation: Safety and Pharmacokinetic Assays*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, pp. 1273–1296. Available at: https://doi.org/10.1007/978-3-642-25240-2_55.
- Ankalikar, A. and Viswanathswamy, A.H. (2017). Effect of leaves of Vitex. trifolia linn on different stages of inflammation. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*, 51(3), pp. 461–471. Available at: <https://doi.org/10.5530/ijper.51.3.74>.
- Aruma Mutiara, S. *et al.* (2024). Potensi Beberapa Tumbuhan sebagai Anti Inflamasi di Indonesia The Potential of Plants as Anti Inflammatory in Indonesia. 14, p. 923.
- Astuty, F. and Komari, N. (2022). Kajian Molecular Docking Senyawa Karwinaphthol B dari Tanaman Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) sebagai Inhibitor Enzim Glukokinase. *Jurnal Natural Scientiae* 1(1), p. 455.
- Ati, V.R.B. *et al.* (2024). Systematic Review: Potensi Anti-Inflamasi Pada Tanaman Petai (*Parkia speciosa*). *Mandala Of Health*, 17(2), p. 150. Available at: <https://doi.org/10.20884/1.mandala.2024.17.2.12209>.
- Baroroh, U. *et al.* (2023). Molecular interaction analysis and visualization of protein-ligand docking using Biovia Discovery Studio Visualizer. *Indonesian Journal of Computational Biology (IJCB)*, 2(1), p. 22. Available at: <https://doi.org/10.24198/ijcb.v2i1.46322>.
- Center of Computational Structural Biology (CCSB) (2022). *AutoDock Vina Documentation, Release 1.2.0*.
- Chen, L. *et al.* (2018). Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*, 9(6), pp. 7204–7218. Available at: <https://doi.org/https://doi.org/10.18632/oncotarget.23208>.

- Clària, J. (2003). Cyclooxygenase-2 biolog. *Current pharmaceutical design*, 9(27), pp. 2177–2190. Available at: <https://doi.org/10.2174/1381612033454054>.
- Davis, A.M., Teague, S.J. and Kleywegt, G.J. (2003). Application and limitations of x-ray crystallographic data in structure-based ligand and drug design. *Angewandte Chemie - International Edition*, 42(24), pp. 2718–2736. Available at: <https://doi.org/10.1002/anie.200200539>.
- Dnyandev, K.M. *et al.* (2021). A Review on Molecular Docking. *International Research Journal of Pure and Applied Chemistry*, pp. 60–68. Available at: <https://doi.org/10.9734/irjpac/2021/v22i330396>.
- Dwivedi, K.H. *et al.* (2024). A Review On The Role Of Chemdraw In Facilitating Accurate Molecular & Structural Illustrations. *International Journal of Creative Research Thoughts*, 12(12), pp. 2320–2882.
- El-Kousy, S., Mohamed, M. and Mohamed, S. (2012). Phenolic and biological activities of *Vitex trifolia* aerals parts. *Life Science Journal*, 9(2), pp. 1097–8135.
- El-Malah, A.A. *et al.* (2022). Selective COX-2 Inhibitors: Road from Success to Controversy and the Quest for Repurposing. *Pharmaceuticals*. MDPI. Available at: <https://doi.org/10.3390/ph15070827>.
- Fawwaz, M. *et al.* (2024). Anti-inflammatory, Antioxidant, and Antibacterial Activities with Molecular Docking Studies of Vitex Trifolia L. Targeting Human COX-2 and Peroxiredoxin-5. *ChemistrySelect*, 9(39). Available at: <https://doi.org/10.1002/slct.202403834>.
- Forli, S. *et al.* (2016). Computational protein-ligand docking and virtual drug screening with the AutoDock suite. *Nature Protocols*, 11(5), pp. 905–919. Available at: <https://doi.org/10.1038/nprot.2016.051>.
- GBIF Secretariat (2025). *Vitex trifolia* L. In *GBIF Backbone Taxonomy*. *GBIF Backbone Taxonomy*. Available at: <https://doi.org/10.15468/39omei>.
- Ghafari, A.T. *et al.* (2021). Phytochemical Screening and High-performance Thin-layer Chromatography Quantification of *Vitex trifolia* Leaves Hydroalcoholic Extract: Potential Anti-inflammatory Properties. *Journal of Pharmaceutical Research International*, (June), pp. 111–121. Available at: <https://doi.org/10.9734/jpri/2021/v33i28a31515>.
- Gonfa, Y.H. *et al.* (2023). Anti-inflammatory activity of phytochemicals from medicinal plants and their nanoparticles: A review. *Current Research in Biotechnology*. Elsevier B.V. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.crbiot.2023.100152>.
- Hanif, A.U., Lukis, P.A. and Fadlan, A. (2020). Pengaruh Minimisasi Energi MMFF94 dengan MarvinSketch dan Open Babel PyRx pada Penambatan

- Molekular Turunan Oksindola Tersubstitusi. *ALCHEMY*, 8(2), pp. 33–40. Available at: <https://doi.org/10.18860/al.v8i2.10481>.
- Hasan, O.R. *et al.* (2022). *Docking Molekular Senyawa Potensial Daun Kelor (Moringa oleifera) terhadap Reseptor Folat. Journal of Innovation Research and Knowledge*, 2(2), p. 519.
- Hasan, R., Herowati, R. and Pamudji Widodo, G. (2023). *Molecular Docking and Pharmacokinetic Prediction of Potential Compounds from Luffa acutangula as Antidiabetic Candidates. Pharmaceutical Journal of Indonesia*.
- He, Y. *et al.* (2022). *Maslinic acid: A New Compound for the Treatment of Multiple Organ Diseases. Molecules*, 27(24). Available at: <https://doi.org/10.3390/molecules27248732>.
- Ifora, I. (2022). *Vitex trifolia as Cyclooxygenase-2 Inhibitors in Anti-Inflammatory Drug Discovery. International Journal of Pharmaceutical and Bio-Medical Science*, 02(10), pp. 400–406. Available at: <https://doi.org/10.47191/ijpbms/v2-i10-03>.
- Kemenkes, R. (2018). *Laporan Nasional Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas)*. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan RI.
- Khalil, N.A. *et al.* (2024). NSAIDs between past and present; a long journey towards an ideal COX-2 inhibitor lead. *RSC Advances*. Royal Society of Chemistry, pp. 30647–30661. Available at: <https://doi.org/10.1039/d4ra04686b>.
- Kukol, A. (2008). *Molecular Modeling of Proteins, METHODS IN MOLECULAR BIOLOGY TM*. Edited by A Kukol. Humana Press. Available at: <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/978-1-59745-177-2>.
- Lestari, N.A. *et al.* (2024). *Skrining Virtual Berbasis Farmakofor Dari Database Bahan Alam Sebagai Inhibitor Alosterik Mutan T790M/C797 EGFR Untuk Penemuan Obat Kanker Paru. Jurnal Pharmacia Mandala Waluya*, 3(3), pp. 168–186. Available at: <https://doi.org/10.54883/jpmw.v3i3.102>.
- Li, W.X. *et al.* (2005). *Flavonoids from Vitex trifolia L. inhibit cell cycle progression at G 2/M phase and induce apoptosis in mammalian cancer cells. Journal of Asian Natural Products Research*, 7(4), pp. 615–626. Available at: <https://doi.org/10.1080/10286020310001625085>.
- Lipinski, C.A. *et al.* (2001). *Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. Advanced Drug Delivery Reviews*, 46(1–3), pp. 3–26. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(00\)00129-0](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(00)00129-0).
- Listyani, T.A., Ramadhani, D.A. and Raharjo, D. (2024). *Analisis Docking Molekular Beserta Prediksi Adme Senyawa Derivat Flavonoid Sebagai*

- Inhibitor Enzim 15-Lipoxygenase-. *Jurnal Ilmu dan Teknologi Kesehatan*, 15(2), pp. 73–83. Available at: <http://ejournal.bhamada.ac.id/index.php/jik>.
- Loka, K.D.P. and Kodariah, R. (2022). Inflamasi Kronis pada Kolon: Tinjauan dari Aspek COX-2 dan IL10. *Pratista Patologi*, 7(2)(2).
- Murad, N. *et al.* (2021). Predicting volume of distribution in humans: Performance of in silico methods for a large set of structurally diverse clinical compounds. *Drug Metabolism and Disposition*, 49(2), pp. 169–178. Available at: <https://doi.org/10.1124/dmd.120.000202>.
- Muslikh, F.A. *et al.* (2023). ADMET Prediction of the Dominant Compound from Mangosteen (*Garcinia mangostana* L.) using pkCSM: A Computational Approach. *International Journal of Contemporary Sciences (IJCS)*, 1 (1), pp. 33–38. Available at: <https://doi.org/10.55927/ijcs.v1i1.7271>.
- National Center for Biotechnology Information (2025). PubChem Compound Summary for CID 5315263, Casticin. Retrieved November 9, 2025 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Casticin>.
- National Center for Biotechnology Information (2025). PubChem Compound Summary for CID 5320351, Artemetin. Retrieved November 9, 2025 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Artemetin>.
- National Center for Biotechnology Information (2025). PubChem Compound Summary for CID 21636178, Vitexilactone. Retrieved November 9, 2025 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Vitexilactone>.
- National Center for Biotechnology Information (2025). PubChem Compound Summary for CID 73659, *Maslinic acid*. Retrieved November 9, 2025 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Maslinic-Acid>.
- National Center for Biotechnology Information (2025). PubChem Compound Summary for CID 5280441, Vitexin. Retrieved November 9, 2025 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Vitexin>.
- National Center for Biotechnology Information (2025). PubChem Compound Summary for CID 162350, Isovitexin. Retrieved November 9, 2025 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Isovitexin>.
- National Center for Biotechnology Information (2025). PubChem Compound Summary for CID 320054, Persicogenin. Retrieved November 9, 2025 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Persicogenin>.
- National Center for Biotechnology Information (2025). PubChem Compound Summary for CID 5280445, Luteolin. Retrieved November 9, 2025 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Luteolin>.

- National Center for Biotechnology Information (2025). PubChem Compound Summary for CID 5320462, Penduletin. Retrieved November 9, 2025 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Penduletin>.
- National Center for Biotechnology Information (2025). PubChem Compound Summary for CID 5280699, Chrysosplenol D. Retrieved November 9, 2025 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Chrysosplenol-D>.
- Ntalouka, F. and Tsirivakou, A. (2023). Luteolin: A promising natural agent in management of pain in chronic conditions. *Frontiers in Pain Research*. Frontiers Media S.A. Available at: <https://doi.org/10.3389/fpain.2023.1114428>.
- Nursamsiar, Toding, A.T. and Awaludin, A. (2016). In-Silico Study Chalcone And Pyrimidine Analog Derivatives As Anti-Inflammmatory: Prediction Of Absorption, Distribution, And Toxicity. *PHARMACY: Jurnal Farmasi Indonesia (Pharmaceutical Journal of Indonesia)*, 13(01).
- Nursanti, O., Aziz, A. and Hadisoebroto Ginayanti (2023). Prediksi Toksisitas dan Farmakokinetika untuk mendapatkan Kandidat Obat Analgesik. *Journal of Noncommunicable Diseases*, 3(1), pp. 34–46. Available at: <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.5236/jond.v3i1.654>.
- Nusantoro, Y.R. and Fadlan, A. (2020). Analisis Sifat Mirip Obat, Prediksi ADMET, dan Penambatan Molekular Isatinil-2-Aminobenzoilhidrazon dan kompleks logam transisi Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II) Terhadap BCL2-XL. *Akta Kimia Indonesia*, 5(2), p. 114. Available at: <https://doi.org/10.12962/j25493736.v5i2.7881>.
- Oktoba, Z., Adjeng, A.N.T. and Romulya, A.I. (2024). Ethnopharmacy Study of Medicinal Plants Lampung Tribe in Pekon Tabuan Island, District Cukuh Balak, Tanggamus Regency, Lampung Province. *Jurnal Jamu Indonesia*, 9(1), pp. 8–23. Available at: <https://doi.org/10.29244/jji.v9i1.286>.
- Orlando, B.J. and Malkowski, M.G. (2016). Crystal structure of rofecoxib bound to human cyclooxygenase-2. *Acta Crystallographica Section:F Structural Biology Communications*, 72(10), pp. 772–776. Available at: <https://doi.org/10.1107/S2053230X16014230>.
- Ortiz, C.L.D. *et al.* (2019). Potential Inhibitors of Galactofuranosyltransferase 2 (GlfT2): Molecular Docking, 3D-QSAR, and In Silico ADMETox Studies. *Scientific Reports*, 9(1). Available at: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52764-8>.
- Patrick, G.L. (2013). *An Introduction to Medicinal Chemistry fifth edition*. Oxford University Press
- Pires, D.E. V, Blundell, T.L. and Ascher, D.B. (2015). *pkCSM: predicting small-molecule pharmacokinetic properties using graph-based signatures (Theory*

- *How to interpret pkCSM results*). *PKCSM*. Available at: <https://doi.org/https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsm/theory>.
- Pires, D.E.V., Blundell, T.L. and Ascher, D.B. (2015). pkCSM: Predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures. *Journal of Medicinal Chemistry*, 58(9), pp. 4066–4072. Available at: <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00104>.
- Pitaloka, A.D. *et al.* (2023). Penambatan Molekuler Konstituen Kimia Tumbuhan Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) terhadap Reseptor VHR sebagai Kandidat Obat Antikanker Serviks. *Indonesian Journal of Biological Pharmacy*, 3(2), p. 83. Available at: <https://doi.org/10.24198/ijbp.v3i2.45221>.
- Prasetiawati, R., Damayanti, A. and Winda Suwandi, D. (2023). Simulasi Dinamika Molekuler Senyawa Aktif Akar Pakis Tangkur (*Polypodium feei* METT) Sebagai Inhibitor Enzim Inducible Nitric Oxide Synthase (iNOS), Prosiding Seminar Nasional Diseminasi Penelitian.
- Pratama, A.B., Herowati, R. and 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), p. 233. Available at: <https://doi.org/10.22146/farmaseutik.v17i2.59297>.
- Puspita, P.J., Liliyani, N.P.P. and Ambarsari, L. (2022). In Silico Analysis of Active Compounds of Avocado Fruit (*Persea americana* Mill.) as Tyrosinase Enzyme Inhibitors. *Curr. Biochem*, (2), pp. 3–87.
- Putri Maisarah, M., Rahmawati and Andika (2024). Molecular *Docking* Analysis And Admet Prediction Of *Caesalpinia Sappan* Compounds As Antiinflammatory Through Cyclooxygenase-2 Inhibition. *Jurnal Insan Farmasi Indonesia*, 7(2), pp. 117–128. Available at: <https://doi.org/10.36387/jifi.v7i2.2076>.
- Putri, T.Z.A.D. *et al.* (2024). Studi Molecular *Docking* Senyawa Kimia Dari Herba Putri Malu (*Mimosa pudica*) Terhadap Inhibisi Enzim A-Glukosidase Sebagai Antidiabetes Melitus. *Jurnal Pharmacia Mandala Waluya*, 3(4), pp. 225–233. Available at: <https://doi.org/10.54883/jpmw.v3i4.104>.
- Ramadhani, R. *et al.* (2023). Kandungan Senyawa Sambiloto dan Jahe Terhadap Protein Target Covid-19 Menggunakan *Docking* Molekuler. *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 12(2), pp. 157–171.
- Rasida, R. *et al.* (2024). Komparasi Profil Admet Senyawa Sintetik Dan Herbal Antimalaria: Pendekatan In Silico. *Acta Pharmaceutica Indonesia* |, 49(hlm), pp. 85–98.

- Ravi, L., & Kannabiran, K. (2016). *A handbook on protein-ligand docking tool: AutoDock4*. *Innovare Journal of Medical Science*, 4(3), 1-6.
- RCSB Protein Data Bank. (2016). *5KIR: The structure of Vioxx bound to human COX-2*. Retrieved November 9, 2025, from <https://www.rcsb.org/structure/5KIR>
- Rohleder, N. and Wolf, J.M. (2020). Inflammation. in M.D. Gellman (ed.) *Encyclopedia of Behavioral Medicine*. Cham: Springer International Publishing, pp. 1187–1189. Available at: https://doi.org/10.1007/978-3-030-39903-0_25.
- Sari, I.W., Junaidin, J. and Pratiwi, D. (2020). Studi Molecular Docking Senyawa Flavonoid Herba Kumis Kucing (*Orthosiphon Stamineus* B.) Pada Reseptor A-Glukosidase Sebagai Antidiabetes Tipe 2. *Jurnal Farmagazine*, 7(2), p. 54. Available at: <https://doi.org/10.47653/farm.v7i2.194>.
- Sengun, S. *et al.* (2024). Taxonomic revision of the *Vitex trifolia* complex (Lamiaceae). *Blumea: Journal of Plant Taxonomy and Plant Geography*, 69(2), pp. 93–121. Available at: <https://doi.org/10.3767/blumea.2024.69.02.01>.
- Shafa Shaomi Maharani *et al.* (2025). Studi in Silico Senyawa Aktif Rimpang Jahe (*Zingiberis Officinalis* Rhizoma) sebagai Antikanker Payudara terhadap Progesterone Receptor. *Jurnal Kesehatan Amanah*, 9(1), pp. 228–246. Available at: <https://doi.org/10.57214/jka.v9i1.840>.
- Shargel, L. and Yu, A.B. (2016). *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics, Seventh Edition*. McGraw-Hill Education.
- Silalahi, M. and Asra, R. (2024). *Vitex trifolia* L. (Botani, Metabolit Sekunder, dan Bioaktivitasnya). *Jurnal Pro-Life*, 11(2), pp. 96–110.
- Silalahi, M. *et al.* (2015). Local knowledge of medicinal plants in sub-ethnic Batak Simalungun of North Sumatra, Indonesia. *Biodiversitas*, 16(1), pp. 44–54. Available at: <https://doi.org/10.13057/biodiv/d160106>.
- Simon, L.S. (1999). Role and Regulation of Cyclooxygenase-2 During Inflammation. *The American journal of medicine*, 106(5B), pp. 37S-42S. Available at: [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(99\)00115-1](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/s0002-9343(99)00115-1).
- Singh, R., Kumar, A. and Singh, K.(2024). *2-Deoxy-D-Glucose: Chemistry and Biology*. BENTHAM SCIENCE PUBLISHERS. Available at: <https://doi.org/10.2174/97898153051591240101>.
- Stone, W.L. *et al.* (2024). Pathology, Inflammation. in *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534820/>.

- Sururi, A.M., Wati, A. and Kartika Maharani, D. (2023). Studi In Silico: Potensi Senyawa Katekin Dan Turunannya Dari Teh Hijau Sebagai Inhibitor Hgf Serta Profil Toksisitasnya In Silico Study: Potential Of Green Tea Katekin Compounds And Their Derivatives As Hgf Inhibitors And Its Toxicity Profile. *UNESA Journal of Chemistry*, 12(2).
- Susanti, N.M.P. *et al.* (2019). Molecular *Docking* Likopen Sebagai Antiosteoporosis Secara In Silico. *Journal Of Chemistry*, 13(1), pp. 29–33. Available at: <https://doi.org/10.24843/JCHEM.2019.v13.i01.p05>.
- Tiffany, C. *et al.* (2024). *Study Of Anti-Bacterial And Anti-Inflammatory Properties Of Indonesia's Flora Biodiversity As Drug Candidates For Diabetic Ulcer Through In Silico And In Vitro Approach*. *JURNAL BIOTEKNOLOGI & BIOSAINS INDONESIA*. 11:2.
- Trott, O. and Olson, A.J. (2010). AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of *docking* with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *Journal of Computational Chemistry*, 31(2), pp. 455–461. Available at: <https://doi.org/10.1002/jcc.21334>.
- Wee, H.N. *et al.* (2020). Effects of *Vitex trifolia* L. Leaf extracts and phytoconstituents on cytokine production in human u937 macrophages. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 20(1). Available at: <https://doi.org/10.1186/s12906-020-02884-w>.
- Weni, M., Safithri, M. and Seno, D.S.H. (2020). *Molecular Docking of Active Compounds Piper crocatum on The Alpha-Glucosidase Enzyme as Antidiabetic*. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology Journal Homepage*. Available at: <http://jurnal.unpad.ac.id/ijpst/UNPAD64>.