

## Studi In-Silico Senyawa Flavonoid Herba Kumis Kucing (*Orthosiphon stamineus* B.) sebagai Penghambat Enzim Siklooksigenase-2

Dandy Rifaldy<sup>1\*</sup>, Rosario Trijuliamos Manalu<sup>2)</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Farmasi, Institut Sains dan Teknologi Nasional, Jakarta Selatan, Indonesia

<sup>2</sup>Departemen Bioteknologi, Institut Sains dan Teknologi Nasional, Jakarta Selatan, Indonesia

\*Email: [rio@istn.ac.id](mailto:rio@istn.ac.id)

Received: 15-04-2023

Accepted: 13-09-2023

Published: 30-06-2024

### INTISARI

Inflamasi adalah respons tubuh terhadap rangsangan yang dianggap berbahaya, namun inflamasi yang tidak tertangani akan menyebabkan inflamasi semakin memburuk. Penghambatan enzim siklooksigenase-2 (COX-2) oleh *Non Steroidal Anti Inflammatory Drug* (NSAID) dapat mengurangi proses inflamasi, namun NSAID memiliki banyak efek samping negatif. Penelitian ini bertujuan menguji senyawa flavonoid herba kumis kucing (*Orthosiphon stamineus* B.) sebagai kandidat alternatif antiinflamasi, dengan melakukan studi in silico yang meliputi identifikasi sifat mirip obat, *molecular docking*, dan prediksi sifat farmakokinetik. Dari hasil analisis didapatkan dua senyawa flavonoid herba kumis kucing yang memiliki afinitas lebih kuat dan stabil dalam pengikatan enzim siklooksigenase-2, yaitu cirsimaritin dan pilloin dengan skor *molecular docking* -79,64 dan -80,61, dibandingkan ligan alami IMN skor -78,46 dan ligan pembanding ibuprofen skor -78,05, dengan memiliki pengikatan situs aktif yang mirip yakni pada residu asam amino Ser 530. Senyawa tersebut juga memenuhi kriteria sifat mirip obat dan diprediksi >90% molekulnya dapat diabsorpsi di usus, dimetabolisme oleh CYP3A4 di hati, dan tidak menyebabkan *hepatotoxic*. Cirsimaritin dan pilloin berpotensi dikembangkan lebih lanjut untuk dijadikan kandidat antiinflamasi.

**Kata kunci:** Antiinflamasi, COX-2, Flavonoid, Herba kumis kucing, In-silico.

### ABSTRACT

*Inflammation is the body's response to stimuli considered harmful, but untreated inflammation would get worse. Inhibition of the cyclooxygenase-2 enzyme (COX-2) by Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) can reduce the inflammatory process, but NSAIDs have many negative side effects. This study aimed to test flavonoid compounds from the kumis kucing herb (*Orthosiphon stamineus* B.) as a candidate alternative anti-inflammatory drug, by conducting in silico studies including drug-likeness identification, molecular docking, and pharmacokinetic property prediction. The analysis results identified two flavonoid compounds from kumis kucing herb that had strength and more stable affinities in binding the cyclooxygenase-2 enzyme, namely cirsimaritin and pilloin with molecular docking scores -79.64 and -80.61, compared to the native ligand IMN score of -78.46 and the reference ligand ibuprofen score -78.05, with a similar binding site on the Ser 530 amino acid residue. These compounds also met drug-like criteria and were predicted to be >90% absorbable in the intestine, metabolized by CYP3A4 in the liver, and not hepatotoxic, suggesting that cirsimaritin and pilloin have the potential to be further developed as anti-inflammatory drug candidates.*

**Keywords:** Anti Inflammatory, COX-2, Flavonoid, Herb. kumis kucing, In-silico.

---

\*corresponding author:

Nama : Rosario Trijuliamos Manalu  
Institusi : Institut Sains dan Teknologi Nasional  
Alamat institusi : Jl. Moch. Kahfi II, Srengseng Sawah, Jakarta Selatan, DKI Jakarta, 12630.  
E-mail : [rio@istn.ac.id](mailto:rio@istn.ac.id)

## PENDAHULUAN

Inflamasi merupakan respons tubuh terhadap rangsangan yang dianggap merugikan, seperti adanya patogen, senyawa beracun, dan terdeteksinya sel atau jaringan yang rusak (Chen dkk., 2018). Inflamasi terjadi pada saat adanya stimulus yang berpotensi merusak sel atau jaringan, sehingga tubuh merespon dengan melepaskan mediator inflamasi yaitu prostaglandin yang dibentuk dari asam arakidonat dengan bantuan enzim siklooksigenase (COX) (Narasukma dan Setyopuspito, 2016). Jika enzim siklooksigenase dihambat, maka akan mengakibatkan asam arakidonat tidak dapat terkonversi menjadi prostaglandin, sehingga proses inflamasi akan berkurang (Zahra dan Carolia, 2017).

Penghambatan enzim siklooksigenase salah satunya dengan menggunakan obat-obat golongan *Non-Steroid Anti Inflammatory Drug* (NSAID). Penggunaan obat-obat NSAID memiliki beberapa efek samping yang merugikan yaitu meningkatnya risiko perdarahan pada gastrointestinal, hipertensi, gagal jantung, gagal ginjal akut, dan kerusakan pada hati apabila penggunaan obat NSAID tidak tepat (Soleha dkk., 2018). Diperlukan alternatif lain yang memiliki efek samping negatif lebih rendah sebagai kandidat antiinflamasi.

Penggunaan bahan alam menjadi alternatif utama yang dikembangkan untuk menggantikan obat-obat kimia sintetis, karena bahan alam dianggap lebih aman dan dinilai memiliki efek samping negatif yang relatif lebih rendah (Pratiwi dan Husni, 2017). Bahan alam yang telah diketahui khasiatnya sebagai antiinflamasi adalah bahan alam yang mengandung senyawa flavonoid (Audina dkk., 2018). Salah satu bahan alam yang mengandung banyak senyawa flavonoid adalah herba kumis kucing (*Orthosiphon stamineus B*), yaitu sinensetin, eupatorin, tetramethyl scutellarin, pilloin, ladanein cirsimaritin, salvigenin, trimethylapigenin, dan tetramethyl luteolin (Guo dkk., 2019).

Herba kumis kucing tumbuh di daerah beriklim sedang dan tropis seperti Malaysia, Indonesia, Australia, dan negara pasifik lainnya. Tanaman ini digunakan secara empiris oleh masyarakat dunia untuk mengatasi berbagai masalah kesehatan, diantaranya digunakan sebagai radang amandel, rematik, batu empedu, gangguan menstruasi, dan influenza (Faramayuda dkk., 2021).

Diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui efektivitas dari senyawa flavonoid kumis kucing sebagai kandidat obat antiinflamasi dengan mekanisme kerja sebagai penghambat enzim siklooksigenase-2. Salah satu cara yang dapat digunakan untuk mengetahui efektivitas dari senyawa adalah pengujian secara *in silico*. Pengujian secara *in silico* ini merupakan uji yang dilakukan menggunakan perangkat komputer. Uji ini memiliki berbagai keunggulan, diantaranya yaitu biaya yang dikeluarkan relatif lebih rendah, dan waktu yang dibutuhkan untuk pengujian cukup singkat (Sivakumar dkk., 2020). Metode *in silico* yang dapat digunakan untuk menganalisis afinitas suatu senyawa adalah *molecular docking*. Metode ini dimanfaatkan untuk memberikan gambaran interaksi, ikatan, dan afinitas suatu ligan (senyawa) dengan reseptornya (protein), maupun enzim dengan substrat atau inhibitorynya (Agistia dkk., 2013). Selain itu diperlukan juga uji sifat mirip obat, uji sifat farmakokinetik dan toksisitas senyawa dengan metode *in silico* guna mengetahui nilai absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi dan keamanan senyawa yang diuji (Manalu dkk., 2021).

Berdasarkan uraian di atas maka peneliti tertarik untuk melakukan pengujian secara *in silico* terhadap senyawa-senyawa flavonoid herba kumis kucing sebagai penghambat enzim siklooksigenase-2 (COX-2) untuk mengetahui efektivitas senyawa-senyawa tersebut sebagai kandidat obat antiinflamasi.

## METODE PENELITIAN

### Alat

Peralatan yang digunakan dalam penelitian adalah Perangkat keras Laptop Asus X441S dengan spesifikasi prosesor Intel Dual Core N3060 dengan kecepatan 2.48 GHz RAM 2 GB SSD 256 GB

dengan sistem operasi Windows 10 32-bit. Perangkat lunak yang digunakan yaitu PLANTS (*Protein Ligand Ant System*), MarvinSketch, YASARA View, Ligplot<sup>+</sup> dan PyMol. Sedangkan web server yang digunakan RCSB Protein Data Bank, PubChem, SwissADME, dan pkCSM.

## Bahan

Struktur Protein Siklooksigenase-2 yang diperoleh melalui website RCSB Protein Data Bank (<https://www.rcsb.org>) dengan PDB ID: 4COX. Selain itu diperlukan juga data struktur senyawa-senyawa flavonoid dari herba kumis kucing dan senyawa obat NSAID (ibuprofen) sebagai ligan pembeding yang diperoleh melalui web server Pubchem (<https://www.pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>).

## Prosedur Penelitian

### Preparasi Protein dan Ligan Alami

Pemisahan protein dan native ligan melalui *software* YASARA View dilakukan dengan mengunggah protein 4COX (file>load>pdb file), selanjutnya dilakukan penghilangan molekul air (edit>delete>water), kemudian dilakukan penghilangan residu yang tidak dibutuhkan dalam protokol docking (edit>delete>residu), setelah protein dan native ligan terpisah, selanjutnya dilakukan penambahan hidrogen (edit>add>hydrogen to all). Hasil tersebut disimpan dalam dengan nama protein dan ref\_ligand dalam format.mol2.

### Validasi Docking Molekuler

Validasi dilakukan untuk menentukan nilai root mean square deviation (RMSD) dengan menambatkan kembali ligan alami dengan reseptor. Program YASARA digunakan untuk menghitung nilai RMSD dengan cara (Analyze> RMSD> Molecule> OK). Sebuah protocol dapat diterima apabila RMSD heavy atom kurang dari 2.0 Å.

### Preparasi Ligan Uji dan Ligan Pembeding

Preparasi ligan menggunakan *software* MarvinSketch dengan mengunggah file senyawa (file>open), selanjutnya dilakukan penyesuaian pH senyawa menjadi 7.4 sesuai dengan pH dalam darah manusia yaitu dengan cara (tools> protonation> major microscopies> pH 7.4). Selanjutnya file disimpan dalam bentuk Marvin file (\*.mrv). Setelah itu file dalam bentuk mrv diunggah kembali untuk dilakukan pencarian konformasi senyawa untuk mendapatkan 10 senyawa dengan energi terbaik dengan cara (tools>conformation>conformer>maxi-mum conformer 10), kemudian 10 konformasi senyawa tersebut disimpan dengan nama ligan dalam format Tripos mol2 (\*.mol.2).

### Uji Sifat Mirip Obat

Prediksi mirip obat dilakukan dengan menggunakan web server SwissADME (<http://www.swissadme.ch/>) dengan cara mengunggah senyawa dalam bentuk *canonical smiles* pada kolom input senyawa kemudian pilih *running*.

### Molecular Docking

*Docking* dilakukan pada sistem operasi Windows dengan *software* PLANTS, Pada langkah pertama untuk mencari sisi pengikatan ligan pada sisi aktif protein dapat dilakukan dengan perintah “plants-- mode bind ref\_ligand.mol2 5 protein.mol2”. Selanjutnya untuk menjalankan proses *docking* dimasukkan perintah “plants –mode screen pc\_4cox.txt”.

### Visualisasi Hasil Molecular Docking

Pertama menyatukan ligan hasil *docking* dengan protein target menggunakan YASARA (edit>join> object) disimpan dengan nama ligand\_protein. Visualisasi dengan ligplot dilakukan dengan mengunggah ligand\_protein.pdb. Secara otomatis ligplot menampilkan 2D interaksi ligan protein. selanjutnya dilakukan visualisasi 3D dengan memilih ikon PyMol.

### Prediksi Sifat Farmakokinetik dan Toksisitas

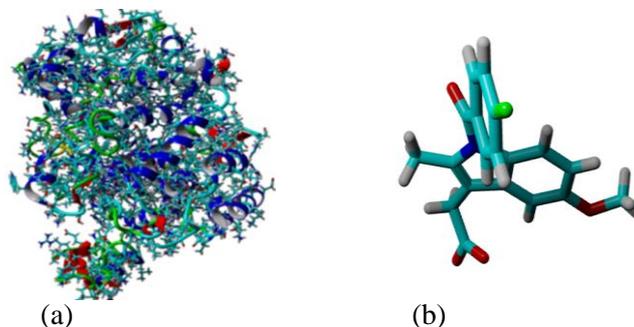
Prediksi sifat farmakokinetik dilakukan menggunakan web server pkCSM (<http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsm/prediction>) dengan menginput senyawa dalam bentuk *canonical smiles* pada kemudian pilih running.

### HASIL DAN PEMBAHASAN

#### Preparasi Protein dan Ligan Alami

Interaksi yang diamati pada *docking* adalah interaksi langsung antara ligan dengan protein, sehingga pada preparasi protein target dan native ligand, dilakukan penghilangan molekul air, dikarenakan air banyak terdapat di sekitar tempat *ligand* dan protein berinteraksi, sehingga dapat berpotensi menghalangi berlangsungnya proses *molecular docking* (Susanti dkk., 2019). *Native ligand* dan protein yang telah dipreparasi disimpan dalam format \*.mol2.

Berdasarkan preparasi protein dan *native ligand* didapatkan dua hasil preparasi yaitu struktur protein tunggal dan struktur native ligan tunggal yang telah dilakukan penghilangan molekul air dan sudah ditambahkan atom hidrogen dalam format (\*.mol2), *software* yang digunakan dalam preparasi ini adalah YASARA, adapun hasil preparasi protein dan native ligan tersaji pada gambar 1 (a) dan (b).



**Gambar 1. Hasil Preparasi (a) Protein (b) Ligan Alami**

#### Validasi *Molecular Docking*

Protein dan ligan alami dilakukan validasi untuk menentukan nilai root mean square deviation (RMSD), dimana RMSD adalah parameter yang menggambarkan seberapa besar perubahan interaksi protein dan ligan pada struktur kristal sebelum dan sesudah *didocking* untuk mengetahui nilai penyimpangannya, sebuah protocol dapat diterima apabila RMSD kurang dari 2.0 Å (Nadhiefa dkk., 2022). Validasi protein 4COX didapatkan hasil RMSD 0,9154 Å. Gambar hasil validasi disajikan pada gambar 2.



**Gambar 2. Hasil Validasi dengan Nilai RMSD 0,9154 Å**

#### Preparasi Ligan Uji dan Ligan Alami

Proses selanjutnya setelah validasi yaitu dilakukan penyiapan ligan uji dan ligan pembanding. Ligan uji yang digunakan adalah senyawa-senyawa flavonoid herba kumis kucing yaitu

eupatorin, sinensetin, 5-hidroksi-6,7,3',4'-tetrametoksiflavin, 6-hidroksi-5,7,3-trimetoksiflavin, 3',5,6,7-tetramethoxy-4'-hydroxy-8-c-prenylflavin, salvigenin, ladanein, tetramethyl luteolin, cirsimaritin, pilloin, trimethylapigenin, tetramethyl scutellarin, sedangkan ligan pembanding yang digunakan adalah obat NSAIDs yaitu ibuprofen.

Pemilihan ibuprofen sebagai ligan pembanding dikarenakan ibuprofen merupakan obat dengan mekanisme kerja penghambat COX-2. Keduanya didapat dari web server <https://www.pubchem.ncbi.nlm.nih.gov> dan diunduh dalam format \*.sdf. Selanjutnya dilakukan preparasi terhadap ligan uji dan ligan pembanding menggunakan *software* MarvinSketch, untuk mengkondisikan senyawa menjadi dalam kesesuaian pH darah dalam tubuh manusia yaitu pH 7,4. Preparasi dilakukan dengan membuat konformasi pada senyawa-senyawa flavonoid herba kumis kucing dan ibuprofen masing-masing senyawa dibuat dalam 10 konformasi, pengkonformasian senyawa ini ditujukan untuk mendapatkan 10 model senyawa dengan energi terbaik. Kemudian 10 konformasi senyawa tersebut disimpan dengan nama ligand dalam format Tripos mol2 (\*.mol2).

### Uji Sifat Mirip Obat

Hasil prediksi sifat mirip obat terhadap senyawa flavonoid herba kumis kucing, didapatkan hasil semua senyawa yang diuji memenuhi kriteria *Lipinski*. Kriteria *Lipinski* yaitu senyawa dengan Bobot Molekul (BM) kurang dari 500, Log *P* kurang dari 4,15, Hydrogen Bond Donor (HBD) kurang dari 5, dan Hydrogen Bond Acceptor (HBA) kurang dari 10 (Zain dan Anna, 2023). Hasil dari prediksi sifat mirip obat disajikan pada tabel I.

Ligan uji terlebih dahulu dilakukan prediksi sifat mirip obat sebelum dilakukan *docking* menggunakan web server SwissADME. Sifat mirip obat diprediksi dengan mengikuti aturan *Lipinski rule of five*, yaitu dengan mengukur bobot molekul, Log *P*, *hydrogen bond donor*, *hydrogen bond acceptor*, dan nilai *molar refractivity*. Hasil pada tabel I, menunjukkan bahwa semua senyawa-senyawa flavonoid herba kumis kucing yang diprediksi memiliki nilai yang memenuhi kriteria *Lipinski*, sehingga diprediksi memiliki tingkat absorpsi atau permeabilitas yang baik terhadap lipid bilayer yang terdapat di dalam tubuh manusia, dapat dengan mudah berdifusi menembus ke dalam membran sel, dan berpotensi untuk dikembangkan menjadi obat per oral (Pires dkk., 2015). Senyawa yang memenuhi kriteria *Lipinski* selanjutnya dapat dilakukan pengujian *docking* molekuler untuk mendapatkan skor *docking*, sehingga dapat diketahui afinitasnya terhadap protein enzim siklooksigenase-2.

**Tabel I. Hasil Uji Sifat Mirip Obat Senyawa Flavonoid Herba Kumis Kucing**

No	Senyawa	BM	Log <i>P</i>	HBD	HBA
1	Eupatorin	344.32	2.53	2	7
2	Sinensetin	372.37	3.10	0	7
3	5-Hidroksi-6,7,3',4'-Tetrametoksiflavin	358.34	2.89	1	7
4	6-hidroksi-5,7,3-Trimetoksiflavin	314.29	2.52	2	6
5	3',5,6,7-Tetramethoxy-4'-hydroxy-8-C-prenylflavin	314.29	2.59	2	6
6	Salvigenin	328.32	2.88	1	6
7	Ladanein	314.29	2.52	2	6
8	Tetramethyl Luteolin	342.34	3.10	0	6
9	Cirsimaritin	314.29	2.46	2	6
10	Pilloin	314.29	2.57	2	6
11	Trimethylapigenin	312.32	3.10	0	5
12	Tetramethyl Scutellarin	342.34	3.01	0	6

### **Molecular Docking**

Sistem akan mencari sisi pengikatan (*binding site*) antara ligan dengan protein dalam *docking* molekuler dengan PLANTS, yaitu berdasarkan posisi ikatan native ligan dengan protein yang nantinya akan diduduki oleh ligan uji (Manalu dkk., 2021). PLANTS selanjutnya menghitung skor *docking* untuk menentukan afinitas antara ligan dengan reseptor. Skor *docking* adalah nilai afinitas yang menentukan kualitas ligan yang diuji. Skor *docking* yang rendah merepresentasikan interaksi antara ligan dengan reseptor semakin kuat dan stabil (Aziz, dkk., 2022). Hasil pencarian posisi sisi pengikatan antara native ligan dengan protein target, PLANTS mendeteksi native ligan berada pada koordinat x: 24,8487, y: 22,2946, z: 15,1256, dan berada pada radius 11,725. Hasil skor *docking* antara ligan terhadap protein disajikan dalam tabel II.

**Tabel II. Hasil Skor Molecular Docking Senyawa Flavonoid Herba Kumis Kucing terhadap Reseptor COX-2**

No	Nama Senyawa	Skor Docking
1	Piloin	- 80,61
2	Cirsimaritin	-79,64
3	<b>Native ligand (IMN)</b>	<b>-78,46</b>
4	<b>Ibuprofen</b>	<b>-78,05</b>
5	Trimethylapigenin	-77,83
6	Tetramethyl Luteolin	-76,71
7	Ladanein	-76,33
8	Eupatorin	-76,03
9	Salvigenin	-73,02
10	6-hidroksi-5,7,3-Trimetoksiflavon	-70,90
11	3',5,6,7-Tetramethoxy-4'-hydroxy-8-C-prenylflavon	-70,89
12	5-Hidroksi-6,7,3',4'-Tetrametoksiflavon	-67,20
13	Tetramethyl Scutellarin	-66,25
14	Sinensetin	-64,72

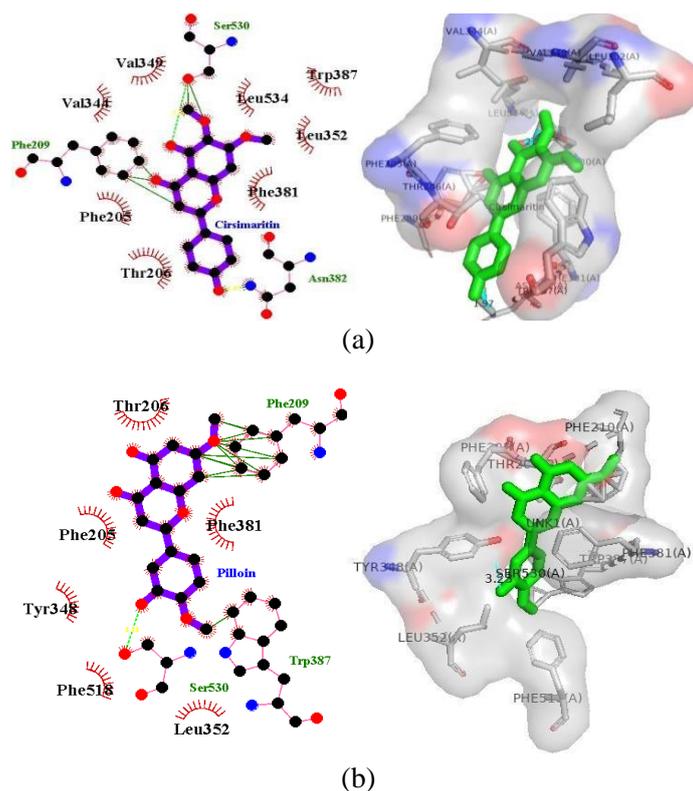
Berdasarkan hasil *molecular docking* pada tabel II, didapatkan hasil beberapa senyawa flavonoid herba kumis kucing memiliki skor yang lebih baik jika dibandingkan skor native ligand (IMN) dan ligan pembanding (ibuprofen), senyawa tersebut adalah cirsimaritin dan pillion dengan nilai -79,64 dan -80,61. Beberapa senyawa memiliki skor yang hanya sedikit terpaut dari native ligand dan ligan pembanding, diantaranya yaitu senyawa trimethyl apigenin, tetramethyl luteolin, ladan- ein, dan eupatorin. Beberapa senyawa lainnya memiliki skor yang terpaut cukup jauh dari skor native ligand dan ligan pembanding.

Skor *docking* dari senyawa cirsimaritin dan pilloin mengindikasikan bahwa senyawa tersebut memiliki afinitas yang lebih kuat dan stabil dalam berikatan dengan enzim siklooksigenase-2, dibandingkan dengan afinitas dari native ligan (IMN) dan ligan pembanding (ibuprofen). Hasil ini juga dapat menggambarkan bahwa senyawa cirsimaritin dan pilloin berpotensi untuk dikembangkan sebagai kandidat obat antiinflamasi melalui penghambatan enzim siklooksigenase-2.

### **Visualisasi Hasil Molecular Docking**

Tahap selanjutnya yaitu visualisasi hasil *molecular docking* antara ligan dengan protein target. Visualisasi bertujuan untuk mengamati residu asam amino yang berinteraksi dan jenis interaksi apa saja yang terjadi antara ligan dengan protein target (Yeni dkk., 2021). Hasil visualisasi disajikan dalam gambar 2.

Enzim siklooksigenase-2 memiliki sisi aktif yang terletak di ujung molekul yaitu pada residu asam amino Ser 530 dan Tyr 385. Asam amino tersebut berperan dalam penghambatan enzim siklooksigenase-2 (Gimenez dkk., 2019). Hasil penelitian ditemukan ikatan hidrogen pada senyawa pilloin dan cirsimaritin terhadap residu asam amino Ser 530, hal ini sesuai dengan literatur yang menyebutkan bahwa sisi aktif enzim siklooksigenase-2 berada pada residu asam amino Ser 530.



**Gambar 2. Visualisasi Hasil *Molecular Docking* Senyawa (a) Cirsimaritin (b) Pilloin terhadap Enzim Siklooksigenase-2.**

Selain itu ditemukan juga ikatan lain pada senyawa cirsimaritin yakni ikatan hidrofobik pada residu asam amino Leu 352, Leu 534, Trp 387, Phe 381, Phe 205, Thr 206, Val 344, dan Val 349, juga terdapat interaksi van der waals pada residu asam amino Phe 209. Pada senyawa pilloin ditemukan juga interaksi hidrofobik pada residu asam amino Thr 206, Phe 205, Tyr 348, Phe 518, Leu 352, dan Phe 381, serta ditemukan interaksi van der waals pada residu asam amino Trp 387, dan Phe 209. Berdasarkan skor *docking* yang lebih rendah dan hasil visualisasi yang menunjukkan adanya ikatan terhadap sisi aktif reseptor, menandakan bahwa senyawa cirsimaritin dan pilloin tertambat dengan baik dan dapat berperan dalam penghambatan enzim siklooksigenase-2, sehingga menguatkan prediksi senyawa cirsimaritin dan pilloin untuk dapat dijadikan sebagai kandidat senyawa inhibitor enzim siklooksigenase-2.

### **Prediksi Sifat Farmakokinetik dan Toksisitas**

Cirsimaritin dan pilloin diprediksi sifat farmakokinetiknya, untuk memprediksi absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi dan toksisitasnya. Data hasil sifat farmakokinetik dan toksisitas senyawa cirsimaritin dan pilloin disajikan dalam tabel III.

Prediksi sifat farmakokinetik dan toksisitas dilakukan dengan menggunakan web server pkCSM. Prediksi sifat farmakokinetik yaitu meliputi absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi. Sifat tersebut dapat mempengaruhi tingkat paparan obat ke jaringan, serta pengikatan untuk sampai di tempat kerja dan menimbulkan efek yang diinginkan (Nursanti, 2019).

Prediksi absorpsi dari senyawa cirsimaritin dan pilloin memiliki kelarutan tinggi dalam air, dikarenakan nilai kelarutan air  $>6$  menunjukkan kelarutan yang tinggi (Abdullah dkk., 2021). Pilloin dan cirsimaritin diprediksi dapat menembus sel Caco-2 dengan nilai permeabilitas  $>0,90$ , dan juga  $>90\%$  molekulnya dapat diserap di usus.

serta memiliki permeabilitas kulit yang tinggi, sehingga berpotensi untuk dapat dijadikan sebagai sediaan topikal (Nursanti, 2019).

Kedua senyawa tersebut diprediksi memiliki nilai distribusi yang tinggi yaitu  $>0,71$  L/kg, nilai VD yang tinggi maka menunjukkan semakin banyak jumlah obat yang didistribusikan di jaringan (Nursanti, 2019). Keduanya juga menunjukkan nilai fraksi tidak terikat yang sangat rendah, sehingga lebih banyak yang berada terikat pada protein serum.

**Tabel III Hasil Prediksi Sifat Farmakokinetik dan Toksisitas Senyawa Cirsimaritin dan Pilloin**

Prediksi	Parameter	Nilai Prediksi	
		Cirsimaritin	Pilloin
Absorpsi	Kelarutan dalam air (log mol/L)	-3.481	-3.215
	Permeabilitas Caco-2 (log Papp x 10 <sup>-6</sup> cm/s)	1.022	1.055
	Penyerapan pada Intestinal (%)	93.987	93.383
	Permeabilitas Kulit (log Kp)	-2.745	-2.771
	Substrat P-glikoprotein	Yes	Yes
	Inhibitor I & II P-glikoprotein	No	No
Distribusi	VDss (log L/kg)	0.001	0.019
	Fraksi tanpa ikatan (Fu)	0.093	0.098
	Permeabilitas BBB (log BB)	-0.59	-0.551
	Permeabilitas CNS (log PS)	-2.234	-2.312
Metabolisme	CYP2D6 substrat	No	No
	CYP3A4 substrat	Yes	Yes
	CYP2C9 inhibitor	Yes	No
	CYP2D6 inhibitor	No	No
	CYP3A4 inhibitor	No	No
Eksresi	Klirens total (log ml/min/kg)	0.587	0.672
	Substrat Renal OTC2	No	No
Toksisitas	AMES toxicity	No	
	Max. tolerated dose (human) (log mg/kg/day)	0.033	No 0.251
	hERG I inhibitor	No	No
	hERG II inhibitor	No	No 2.13
	Oral Rat Acute Toxicity (LD50) (log mol/kg)	2.254	
	Hepatotoxicity	No	No

Metabolisme senyawa cirsimaritin dan pilloin cenderung oleh sitokrom CYP3A4 di hati, dengan kecepatan ekskresi (CL<sub>total</sub>) cirsimaritin = 0,587, dan pilloin = 0,672 (log ml/min/kg) tanpa melali dan tanpa mempengaruhi *Organic Cation Transporter 2*. Pada prediksi toksisitas diketahui bahwa cirsimaritin dan pilloin memiliki nilai toleransi maksimum dosis sebesar 0,003 dan 0,251 (log mg/kg/hari) dan diketahui nilai LD<sub>50</sub> untuk senyawa Cirsimaritin = 2,254 dan Pilloin = 2,13 (log mol/kg), serta diprediksi tidak menimbulkan efek mutagenik, tidak menjadi penghambat hERG I/II, dan tidak menyebabkan hepatotoksik.

## KESIMPULAN

Berdasarkan studi *in-silico* pada penelitian ini dapat disimpulkan bahwa cirsimaritin dan pilloin adalah senyawa flavonoid dari herba kumis kucing yang memiliki potensi untuk dikembangkan menjadi kandidat antiinflamasi dengan kerja penghambatan enzim siklooksigenase-2 sebagai alternatif pengganti NSAIDs.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abdullah, S. S., Putra, P. P., Antasionasti, I., Rundengan, G., Suoth, E. J., Abdullah, R., dan Abdullah, F. 2021 'Analisis Sifat Fisikokimia, Farmakokinetik Dan Toksikologi Pada Pericarpium Pala (*Myristica fragrans*) Secara Artificial Intelligence', *Chemistry Progress*, 14(2), 81.
- Agistia, D. D., Purnomo, H., Tegar, M., dan Nugroho, A. E. 2013 'Interaction Between Active Compounds from *Aegle Marmelos* Correa As Anti Inflammation Agent With Cox-1 And Cox-2 Receptor', *Trad. Med. J.* 18(2), 80–87.
- Audina, M., Yuliet dan Khaerati, K. 2018, 'Efektivitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol Daun Sumambu (*Hyptis capitata* Jacq.) pada Tikus Jantan (*Rattus norvegicus* L.)', *Biocebeles*, 12(2), 17–23.
- Aziz, A., Andrianto, D. dan Safithri, M. 2022, 'Penambatan Molekuler Senyawa Bioaktif Daun Wungu (*Graptophyllum Pictum* (L) Griff) sebagai Inhibitor Tirosinase', *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 9(2), hal. 94.
- Chen, L., Deng, H., Cui, H., Fang, J., Zuo, Z., Deng, J., Li, Y., Wang, X., dan Zhao, L. 2018 'Inflammatory Responses and Inflammation-Associated Diseases in Organs', *Oncotarget*, 9(6), 7204–7218.
- Faramayuda, F., Totik S. M., Elfahmi, dan Sukrasno (2021) 'Orthosiphon Stamineus Benth As A Potential Herbal Medicine', *Seminar Nasional Riset Kedokteran (SENSORIK II) 2021*, 79–87.
- Gimenez-Bastida, J. A., Boeglin, W. E., Boutaud, O., Malkowski, M. G., Schneider, C., 2019 'Residual Cyclooxygenase Activity of Aspirin-Acetylated COX-2 Forms 15R-Prostaglandins That Inhibit Platelet Aggregation', *FASEB Journal*, 33(1), 1033–1041.
- Guo, Z., Liang, X. dan Xie, Y. 2019 'Qualitative And Quantitative Analysis On The Chemical Constituents In Orthosiphon stamineus Benth. Using Ultra High-Performance Liquid Chromatography Coupled With Electrospray Ionization Tandem Mass Spectrometry', *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 164, 135–147.
- Manalu, R. T., Safitri, H., Sari, H. P., Devina, R., Irnawati, I., dan Liliwana, E. A. 2021 'Analisis In-Silico Penghambatan Main Protease (MPRO) Pada Sars-Cov-2 Oleh Senyawa Aktif Teh Hijau (*Camelia sinensis*)', *Jurnal Farmagazine*, 8(2), 1.
- Nadhiefa, R. H., Rosario T. M., dan Subaryanti 2022 'Molecular Docking of Turmeric Active Compounds (*Curcuma longa* L.) against Main Protease in Covid-19 Disease', *East Asian Journal of Multidisciplinary Research*, 1(3), 353–364.
- Narasukma, A. E., dan Setyopuspito, P. A. 2016 'Uji Daya Antiinflamasi dan Antipiretik Ekstrak Etanol Daun Lengkung (*Dimocarpus longan* Lour) pada Tikus Putih Jantan (*Rattus Norvegicus*) Galur Wistar', *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 12(2), 1–14.
- Nursanti, O. (2019) 'Validasi Penambatan Molekul Untuk Mendapatkan Ligan Aktif Pada Reseptor Cyclooxygenase 2', *Prosiding Seminar Informasi Kesehatan Nasional*
- Pires, D. E. V., Blundell, T. L. dan Ascher, D. B. 2015 'pkCSM: Predicting Small-Molecule Pharmacokinetic and Toxicity Properties Using Graph-Based Signatures', *Journal of Medicinal Chemistry*, 58(9), 4066–4072.
- Pratiwi, S. dan Husni, P. 2017 'Artikel Tinjauan: Potensi Penggunaan Fitokonstituen Tanaman Indonesia Sebagai Bahan Aktif Tabir Surya', *J. Farmaka*, 15(4), 18–25.
- Sivakumar, K. C., Haixiao, J., Naman, C. B., Sajeevan, T. P. 2020, 'Prospects of Multitarget Drug Designing Strategies by Linking Molecular Docking and Molecular Dynamics To Explore The Protein–Ligand Recognition Process', *Drug Development Research*, 81(6), 685–699.
- Soleha, M., Isnawati, A., Fitri, N., Adelina, R., dan Soblia, H. 2018 'The Profile of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs Use in Indonesia,' *Puslitbang Biomedis dan Teknologi Dasar Kesehatan, Kementerian Kesehatan, Jakarta, Indonesia* 2, 8(2), 109–117.
- Susanti, N. M. P., Laksmi, N. P. L., Noviyanti, N. K. M., Arianti, K. M., Duantara, I, K, 2019 'Molecular Docking Terpinen-4-Ol Sebagai Antiinflamasi Pada Aterosklerosis Secara in Silico', *Jurnal Kimia*, 221.

- Yeni, Y., Rachmania, R. dan Yanuar, M.D. 2021 'In Silico Study of Compounds Contained in *Hemigraphis alternata* Leaves against 5-LOX for Anti-Inflammatory', *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 8(1), 34.
- Zahra, A.P. dan Carolia, N. 2017 'Obat Anti-inflamasi Non-steroid (OAINS): Gastroprotective vs Kardiotoxik', *Majority*, 6, 153–158.
- Zain, D.N. dan Anna, Y. 2023 'In Silico Study of *Monascus* sp . Pigment Derivatives as Anti Cardiovascular Candidate', *Jurnal Ilmu Farmasi dan Farmasi Klinik*, 19(1), 1–14.