



Penambatan Molekuler Terhadap Target antiinflamasi, *Network pharmacology Profiling ADMET*, dan Pemodelan Klirens QSPR Polifenol *Chromolaena odorata*
Molecular docking of Anti-Inflammatory Targets, Network Pharmacology Profiling ADMET, and QSPR Clearance Modeling of Chromolaena odorata Polyphenols

Hafid Syahputra^{1*}, Shaum Shiyam¹, Muhammad Andry¹, Afra Naurah Apriyani¹, Annisa Fakhirah Husna¹, Dwiky Wendy¹, Elfara Syeria Angel Girsang¹, Firna Damayanti¹, Nasywa Nabila Putri¹, Siti Shabrina Azzah¹, Veronica Catherine Biantoro¹

¹ Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Indralaya, Sumatera Selatan 30662, Indonesia.

ABSTRAK

Pendahuluan: Inflamasi merupakan respons biologis penting, tetapi aktivasi yang berlebihan dapat berkontribusi terhadap berbagai gangguan patologis sehingga diperlukan pencarian kandidat antiinflamasi baru dari bahan alam. **Tujuan:** Penelitian ini bertujuan mengevaluasi potensi antiinflamasi enam senyawa terpilih yang relevan dengan *Chromolaena odorata* L., yaitu genkwanin, sakuranetin, isosakuranetin, eupatilin, quercetin, dan 4,6'-dihidroksi-2',3',4'-trimetoksi chalcone, melalui pendekatan *in silico*. **Metode:** Penelitian dilakukan menggunakan PASS Online untuk prediksi aktivitas biologis awal, SwissTargetPrediction dan GeneCards untuk identifikasi target protein dan gen terkait inflamasi, STRING, STITCH, dan Cytoscape untuk analisis jejaring biologis, pkCSM untuk prediksi ADMET, ProTox-II untuk prediksi toksikologi, *molecular docking* terhadap *cyclooxygenase-2* (COX-2), serta analisis *quantitative structure-property relationship* (QSPR). **Hasil:** Seluruh senyawa menunjukkan nilai *probability of activity* lebih tinggi dibandingkan *probability of inactivity* untuk aktivitas antiinflamasi. Analisis target menunjukkan keterlibatan beberapa protein yang relevan dengan inflamasi, terutama MMP2, MMP9, EGFR, ABCB1, GSK3B, dan PPARG. Prediksi pkCSM menunjukkan variasi profil ADME antar-senyawa, sedangkan ProTox-II menunjukkan profil toksikologi yang tidak seragam. Pada *molecular docking*, quercetin dan eupatilin menunjukkan afinitas pengikatan tertinggi terhadap COX-2, masing-masing sebesar -9,19 dan -9,1 kcal/mol. Analisis QSPR menunjukkan bahwa *molar refractivity* merupakan deskriptor yang paling informatif terhadap variasi *clearance* pada dataset yang digunakan. **Kesimpulan:** Keenam senyawa memiliki potensi awal sebagai kandidat antiinflamasi, dengan quercetin dan eupatilin menunjukkan profil *in silico* yang paling menonjol, meskipun seluruh temuan masih memerlukan validasi eksperimental lebih lanjut.

Kata Kunci: *Chromolaena odorata*, antiinflamasi, *in silico*, COX-2, QSPR

ABSTRACT

Background: Inflammation is an essential biological response; however, excessive activation can contribute to various pathological conditions, underscoring the need to identify new anti-inflammatory candidates from natural products. **Objective:** This study aimed to evaluate the anti-inflammatory potential of six selected compounds relevant to *Chromolaena odorata* L., namely genkwanin, sakuranetin, isosakuranetin, eupatilin, quercetin, and 4,6'-dihydroxy-2',3',4'-trimethoxy chalcone, through an *in silico* approach. **Method:** The study employed PASS Online for preliminary biological activity prediction, SwissTargetPrediction and GeneCards for identifying protein targets and inflammation-related genes, STRING, STITCH, and Cytoscape for biological network analysis, pkCSM for ADMET prediction, ProTox-II for toxicity prediction, molecular docking against cyclooxygenase-2 (COX-2), and quantitative structure–property relationship (QSPR) analysis. **Result:** All compounds showed probability of activity values higher than probability of inactivity for anti-inflammatory activity. Target analysis revealed the involvement of inflammation-related proteins, particularly MMP2, MMP9, EGFR, ABCB1, GSK3B, and PPARG. pkCSM prediction indicated variable ADME profiles among compounds, while ProTox-II showed non-uniform toxicity profiles. In molecular docking, quercetin and eupatilin exhibited the strongest binding affinities toward COX-2, with values of -9.19 and -9.1 kcal/mol, respectively. QSPR analysis indicated that molar refractivity was the most informative Descriptor associated with clearance variation in the studied dataset. **Conclusion:** The six compounds demonstrated preliminary potential as anti-inflammatory candidates, with quercetin and eupatilin showing the most prominent *in silico* profiles; however, all findings still require further experimental validation.

Keywords: *Chromolaena odorata*, anti-inflammatory, *in silico*, COX-2, QSPR

Hafid Syahputra: Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Indralaya, Sumatera Selatan 30662, Indonesia. No. HP 628117506033. hafid@unsri.ac.id

PENDAHULUAN

Inflamasi merupakan respons biologis kompleks terhadap cedera jaringan, infeksi, maupun paparan agen iritan, yang berperan penting dalam mekanisme pertahanan tubuh. Namun, aktivasi inflamasi yang berlebihan atau berkepanjangan dapat berkontribusi terhadap perkembangan berbagai gangguan patologis, termasuk kerusakan jaringan, stres oksidatif, dan penyakit degeneratif kronis [1]. Dalam konteks ini, pengendalian inflamasi tetap menjadi salah satu pendekatan penting dalam pengembangan terapi.

Penggunaan obat antiinflamasi sintetik, terutama golongan *non-steroidal anti-inflammatory drugs* (NSAIDs), telah lama menjadi pilihan utama dalam penanganan inflamasi. Meskipun efektif, penggunaan obat-obat tersebut tidak terlepas dari keterbatasan, termasuk risiko efek sampinggastrointestinal, kardiovaskular, dan gangguan organ tertentu, terutama pada penggunaan jangka panjang [2,3]. Kondisi ini mendorong meningkatnya minat terhadap pencarian kandidat antiinflamasi baru yang berasal dari bahan alam, khususnya senyawa metabolit sekunder tumbuhan yang

memiliki keragaman struktur dan potensi aktivitas biologis yang luas [5].

Chromolaena odorata L. merupakan salah satu tumbuhan yang banyak mendapat perhatian karena kandungan metabolit sekundernya, terutama golongan flavonoid dan senyawa fenolik lain yang dilaporkan memiliki berbagai aktivitas biologis [4–6]. Dalam konteks farmakologi, kelompok senyawa tersebut menarik untuk dikaji karena banyak di antaranya berhubungan dengan aktivitas antioksidan, antiinflamasi, dan modulasi target biologis yang relevan dengan proses inflamasi [7,8]. Berdasarkan literatur fitokimia dan biologis yang relevan dengan *C. odorata*, beberapa senyawa terpilih yang layak dievaluasi lebih lanjut antara lain genkwanin, sakuranetin, isosakuranetin, eupatilin, quercetin, dan 4,6'-dihidroksi-2',3',4'-trimetoksi chalcone [9].

Meskipun studi berbasis ekstrak atau fraksi tanaman telah cukup banyak dilakukan, evaluasi komputasional yang terintegrasi terhadap senyawa-senyawa terpilih yang relevan dengan *C. odorata* masih relatif terbatas, terutama yang menggabungkan prediksi aktivitas biologis awal, identifikasi target protein, analisis jejaring biologis, profil farmakokinetik, prediksi toksikologi, *molecular docking*, dan analisis *quantitative structure–property relationship* (QSPR) dalam satu alur kajian [10,11]. Pendekatan *in silico* semacam ini penting karena dapat

memberikan gambaran awal mengenai potensi biologis, kemungkinan target molekuler, profil keamanan, serta karakteristik farmakokinetik senyawa sebelum dilakukan validasi eksperimental lebih lanjut [12].

Dalam penelitian ini, aktivitas biologis awal senyawa uji diprediksi menggunakan PASS Online dengan fokus pada potensi antiinflamasi. Target protein potensial kemudian dipetakan menggunakan SwissTargetPrediction dan dihubungkan dengan gen terkait inflamasi melalui GeneCards untuk memperoleh target irisan yang relevan secara biologis. Selanjutnya, keterhubungan antar-target dianalisis melalui pendekatan *Network pharmacology* menggunakan STRING, STITCH, dan Cytoscape. Untuk melengkapi penilaian kandidat senyawa, dilakukan pula prediksi profil ADME menggunakan pkCSM, prediksi toksikologi menggunakan ProTox-II, *molecular docking* terhadap *cyclooxygenase-2* (COX-2) sebagai target representatif antiinflamasi, serta analisis QSPR berdasarkan parameter *total clearance* [13–15].

Berdasarkan latar belakang tersebut, penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi potensi antiinflamasi enam senyawa uji yang relevan dengan *Chromolaena odorata* L. melalui pendekatan *in silico* yang terintegrasi, meliputi prediksi aktivitas biologis awal, identifikasi target protein, analisis jejaring biologis, profil farmakokinetik

dan toksikologi, *molecular docking* terhadap COX-2, serta analisis hubungan struktur–sifat. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan dasar ilmiah awal dalam penapisan kandidat senyawa antiinflamasi untuk pengembangan lebih lanjut.

METODE

Alat, bahan, dan sumber data

Seluruh analisis komputasi dilakukan menggunakan komputer jinjing dengan prosesor Intel(R) Core(TM) i5-10300H CPU @ 2.50 GHz, RAM 8 GB, dan SSD 475 GB. Perangkat lunak dan platform yang digunakan meliputi PubChem, PASS Online, SwissTargetPrediction, GeneCards, STITCH, STRING, Cytoscape, pkCSM, ProTox-II, ChemDes, BIOVIA *Discovery Studio Visualizer*, AutoDockTools 1.5.7, AutoDock Vina, dan IBM SPSS Statistics [16].

Bahan yang dianalisis terdiri atas enam senyawa uji, yaitu genkwanin, sakuranetin, isosakuranetin, eupatilin, quercetin, dan 4,6'-dihidroksi-2',3',4'-trimetoksi chalcone. Senyawa-senyawa tersebut dipilih dengan merujuk pada literatur fitokimia dan biologis yang relevan dengan *Chromolaena odorata* L. [7–9]. Struktur masing-masing senyawa diperoleh dari PubChem dalam format *Structure Data File* (SDF). Struktur kristal protein target untuk studi docking, yaitu *cyclooxygenase-2* (COX-2), diunduh dari RCSB *Protein*

Data Bank dalam format PDB menggunakan kode 3LN1, yaitu struktur COX-2 yang berikatan dengan celecoxib pada situs aktif, dengan resolusi 2,4 Å.

Seleksi dan preparasi senyawa uji

Struktur enam senyawa uji diunduh dari PubChem dalam format SDF, kemudian dikonversi ke format *Protein Data Bank* (PDB). Optimasi geometri dilakukan dengan metode energy minimisation menggunakan force field CHARMM pada BIOVIA *Discovery Studio Visualizer* untuk memperoleh konformasi dengan energi minimum yang stabil [16].

Ligan yang telah dioptimasi selanjutnya dipreparasi menggunakan AutoDock Tools 1.5.7 melalui penambahan atom hidrogen polar dan penetapan muatan parsial Gasteiger. Setiap ligan kemudian disimpan dalam format PDBQT untuk digunakan pada analisis lanjutan, termasuk *molecular docking* [16].

Prediksi aktivitas biologis awal

Penyaringan aktivitas biologis awal dilakukan menggunakan PASS Online dengan memasukkan canonical SMILES dari masing-masing senyawa. Nilai *probability of activity* (Pa) dan *probability of inactivity* (Pi) digunakan untuk menilai potensi aktivitas biologis, dengan aktivitas dianggap relevan apabila nilai Pa lebih besar daripada Pi. Dalam penelitian ini, analisis PASS difokuskan pada prediksi aktivitas

antiinflamasi sebagai dasar untuk analisis target protein dan interaksi molekuler selanjutnya [16].

Prediksi target protein dan gen terkait inflamasi

Target protein potensial dari masing-masing senyawa diprediksi menggunakan SwissTargetPrediction dengan memasukkan struktur senyawa dalam format canonical SMILES. Untuk mengaitkan target senyawa dengan konteks penyakit, gen yang berhubungan dengan inflamasi diidentifikasi melalui GeneCards menggunakan kata kunci “inflammation”. Data dari kedua platform kemudian dicocokkan berdasarkan kesesuaian simbol gen/protein untuk memperoleh target irisan yang relevan dengan mekanisme inflamasi dan digunakan sebagai dasar analisis jejaring biologis selanjutnya [17,18].

Analisis jejaring biologis

Analisis jejaring dilakukan untuk mengevaluasi keterhubungan biologis antara target senyawa dan target inflamasi yang teridentifikasi. Interaksi protein–protein dianalisis menggunakan STRING, sedangkan interaksi senyawa–protein dieksplorasi menggunakan STITCH. Jaringan yang diperoleh kemudian divisualisasi menggunakan Cytoscape untuk menggambarkan pola konektivitas dan keterkaitan fungsional target-target yang berpotensi terlibat dalam aktivitas

antiinflamasi. Dalam penelitian ini, Cytoscape digunakan untuk tujuan visualisasi jejaring, sedangkan interpretasi hasil difokuskan pada pola hubungan biologis antar-target [17,18].

Prediksi profil farmakokinetik dan toksikologi

Prediksi profil farmakokinetik dilakukan menggunakan pkCSM untuk memperoleh parameter absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi, termasuk *water solubility*, *Caco-2 permeability*, *intestinal absorption*, *skin permeability*, status P-glycoprotein, *skin permeability*, fraksi tidak terikat, permeabilitas BBB dan CNS, interaksi dengan enzim sitokrom P450, serta *total clearance*. Nilai *total clearance* (CLTOT) dari pkCSM selanjutnya digunakan sebagai parameter respons pada analisis QSPR.

Prediksi toksikologi lanjutan dilakukan menggunakan ProTox-II untuk memperoleh nilai LD₅₀, klasifikasi toksisitas, toksisitas organ, dan *toxicity end points*. Parameter tambahan seperti Tox21 *nuclear receptor signalling pathways*, *stress response pathways*, *molecular initiating events*, dan parameter terkait metabolisme digunakan sebagai informasi pendukung untuk interpretasi profil keamanan senyawa uji [13,19].

Preparasi protein target dan molecular docking

Struktur kristal protein cyclooxygenase-2 (COX-2) diunduh dari RCSB Protein

Data Bank dalam format PDB menggunakan kode 3LN1. Struktur ini merupakan kompleks COX-2–celecoxib pada situs aktif dengan resolusi 2,40 Å dan digunakan sebagai protein target representatif antiinflamasi. Protein dipreparasi menggunakan Auto Dock Tools 1.5.7. Preparasi protein meliputi penghilangan molekul air dan ligan ko-kristal, penambahan atom hidrogen polar, serta penetapan muatan Kollman. Protein yang telah dipreparasi kemudian disimpan dalam format PDBQT [13,19]. Simulasi molecular docking dilakukan menggunakan AutoDock Vina terhadap COX-2 sebagai target representatif antiinflamasi. Grid box ditetapkan pada area situs aktif protein yang sesuai dengan lokasi ligan ko-kristal celecoxib pada struktur 3LN1. Validasi metode docking dilakukan melalui redocking ligan ko-kristal celecoxib ke dalam situs aktif COX-2. Setelah proses validasi, docking terhadap senyawa uji dilakukan menggunakan parameter yang sama. Pose dengan energi ikat terendah dipilih sebagai konformasi terbaik. Nilai *binding affinity* dinyatakan dalam kcal/mol, sedangkan interaksi ligan–protein divisualisasikan dan dianalisis menggunakan BIOVIA Discovery Studio Visualizer [13,19].

Perhitungan deskriptor molekuler dan analisis QSPR

Deskriptor molekuler dihitung untuk mengevaluasi hubungan antara struktur senyawa dan parameter eliminasi farmakokinetik. Deskriptor fisikokimia

yang digunakan meliputi LogP, LogS, berat molekul (MW), *molar refractivity* (MR), dan *topological polar surface area* (TPSA) [13–15].

Analisis *quantitative structure–property relationship* (QSPR) dilakukan menggunakan IBM SPSS Statistics dengan menjadikan nilai *total clearance* (CLTOT) hasil prediksi pkCSM sebagai parameter respons. Nilai CLTOT ditransformasikan menjadi $1/CLTOT$, kemudian dianalisis menggunakan regresi linier sederhana untuk mengidentifikasi deskriptor yang paling berhubungan dengan variasi klirens senyawa uji. Regresi linier berganda hanya digunakan secara eksploratif dan perlu ditafsirkan secara hati-hati mengingat jumlah senyawa yang dianalisis terbatas [13–15].

HASIL DAN PEMBAHASAN

Prediksi aktivitas biologis awal

Prediksi aktivitas biologis awal menggunakan PASS Online menunjukkan bahwa seluruh senyawa uji memiliki nilai *probability of activity* (P_a) yang lebih tinggi daripada *probability of inactivity* (P_i) untuk aktivitas antiinflamasi. Hasil ini menunjukkan bahwa keenam senyawa memiliki potensi awal untuk ditelusuri lebih lanjut dalam konteks antiinflamasi.

Tabel 1. Prediksi aktivitas antiinflamasi senyawa uji

Senyawa	Antiinflamasi (Pa/Pi)
Genkwani	0,62 / 0,08
Sakuranetin	0,59 / 0,10
Isosakuranetin	0,61 / 0,09
Eupatilin	0,68 / 0,06
Quercetin	0,72 / 0,05
Chalcone	0,58 / 0,11

Quercetin menunjukkan nilai Pa tertinggi (0,72), diikuti oleh eupatilin (0,68), yang mengindikasikan bahwa kedua senyawa tersebut memiliki probabilitas aktivitas antiinflamasi awal yang lebih tinggi dibandingkan senyawa lainnya. Genkwani dan isosakuranetin juga menunjukkan nilai Pa yang relatif baik, sedangkan sakuranetin dan chalcone memiliki nilai Pa yang sedikit lebih rendah, namun tetap memenuhi kriteria $Pa > Pi$. Secara keseluruhan, hasil ini mendukung kelanjutan analisis ke tahap identifikasi target protein, analisis jejaring biologis, dan *molecular docking* [16–18].

Hasil PASS pada penelitian ini diposisikan sebagai skrining awal, sehingga tidak dapat digunakan sebagai bukti aktivitas biologis definitif. Namun demikian, perbedaan nilai Pa antar-senyawa menunjukkan bahwa variasi struktur molekul kemungkinan berkontribusi terhadap perbedaan kecenderungan aktivitas antiinflamasi yang diprediksi. Dengan demikian, data ini memberikan dasar awal yang rasional untuk analisis komputasi

lanjutan pada keenam senyawa uji [16–18].

Identifikasi target protein dan gen terkait inflamasi

Prediksi target protein menggunakan SwissTargetPrediction menunjukkan bahwa keenam senyawa uji memiliki spektrum target yang berbeda, namun sebagian besar berkaitan dengan regulasi inflamasi, stres oksidatif, proliferasi sel, dan respons imun. Pada quercetin, target seperti AKT1, EGFR, NOX4, dan IGF1R menunjukkan keterkaitan dengan jalur sinyal inflamasi dan pertumbuhan sel. Chalcone diprediksi berasosiasi dengan NOS2 dan ALOX5, yang keduanya berperan dalam pembentukan mediator inflamasi. Genkwani, sakuranetin, dan eupatilin juga menunjukkan target yang relevan dengan metabolisme xenobiotik, regulasi hormon, dan respons seluler terhadap peradangan. Untuk isosakuranetin, target potensial tetap teridentifikasi pada tahap prediksi, tetapi tidak tampak target irisan yang jelas pada data overlap yang digunakan dalam analisis selanjutnya [16–18].

Tabel 2. Target irisan terkait inflamasi dari masing-masing senyawa uji

Senyawa	Target irisan terkait inflamasi
Genkwani	ABCB1, EGFR, GSK3B, MMP2, MMP9, PPARG
Sakuraneti	MMP9, MMP2, PPARG

n	
Isosakuran etin	Tidak tampak target irisan pada data overlap yang tersedia
Eupatilin	ABCB1, EGFR, GSK3B, MMP2, MMP9
Quercetin	ABCB1, EGFR, GSK3B, MMP2, MMP9
Chalcone	ABCB1, EGFR, MMP2

Identifikasi gen terkait inflamasi melalui GeneCards menunjukkan bahwa penyakit inflamasi berasosiasi dengan sejumlah gen utama, termasuk TNF, IL1B, IL10, NLRP3, HMGB1, MMP2, MMP9, PPARG, dan EGFR. Gen-gen tersebut merepresentasikan komponen penting dalam jalur sitokin proinflamasi, regulasi imun, *remodelling* matriks ekstraseluler, serta sinyal pertumbuhan dan diferensiasi sel. Dengan demikian, target protein yang diprediksi untuk senyawa uji memiliki relevansi biologis yang memadai untuk dianalisis lebih lanjut dalam konteks antiinflamasi [16–18].

Berdasarkan hasil irisan antara target senyawa dan gen terkait inflamasi, beberapa target yang muncul berulang antar-senyawa meliputi MMP2, MMP9, EGFR, ABCB1, GSK3B, dan PPARG. Kemunculan target-target ini menunjukkan bahwa potensi biologis senyawa uji tidak mengarah pada satu protein tunggal, tetapi melibatkan beberapa protein yang berkaitan dengan mekanisme inflamasi. Perbedaan antara hasil PASS dan target irisan juga

menunjukkan bahwa skrining aktivitas awal tidak selalu diikuti oleh kemunculan target *overlap* yang sama pada analisis target–penyakit. Meskipun demikian, hasil ini tetap memberikan dasar rasional untuk analisis jejaring biologis pada tahap selanjutnya [20,21].

Analisis jejaring biologis

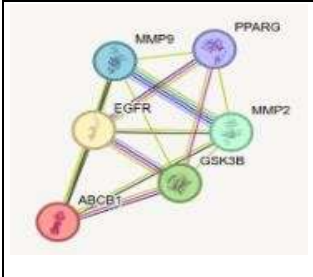
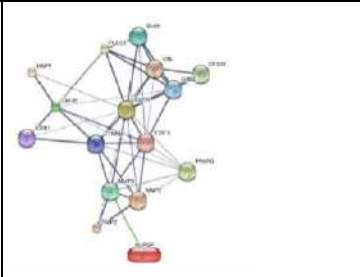
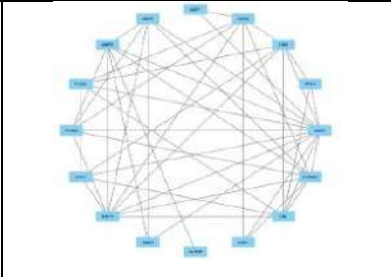
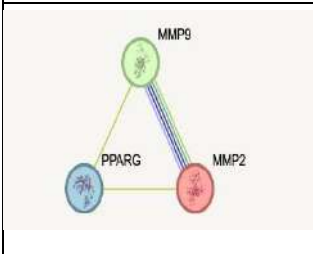
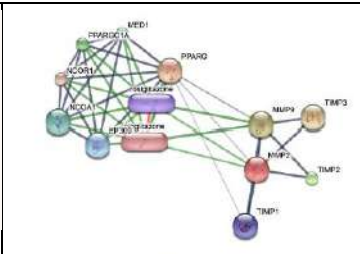
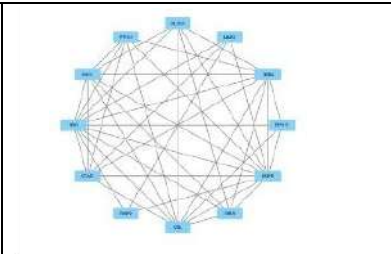
Analisis jejaring biologis dilakukan untuk menilai keterhubungan fungsional antar-target yang telah diidentifikasi pada tahap sebelumnya. Jaringan protein–protein yang dibangun dari target irisan menunjukkan bahwa target-target tersebut tidak berdiri sendiri, melainkan berada dalam suatu sistem biologis yang saling terhubung. Protein seperti EGFR, GSK3B, MMP2, MMP9, PPARG, dan ABCB1 tampak berasosiasi dengan regulasi sinyal inflamasi, respons stres, *remodelling* jaringan, serta respons sel terhadap stimulus patologis. Pola ini menunjukkan bahwa potensi antiinflamasi senyawa uji kemungkinan dimediasi melalui modulasi multi-target pada jaringan protein yang saling berkaitan [20,21].

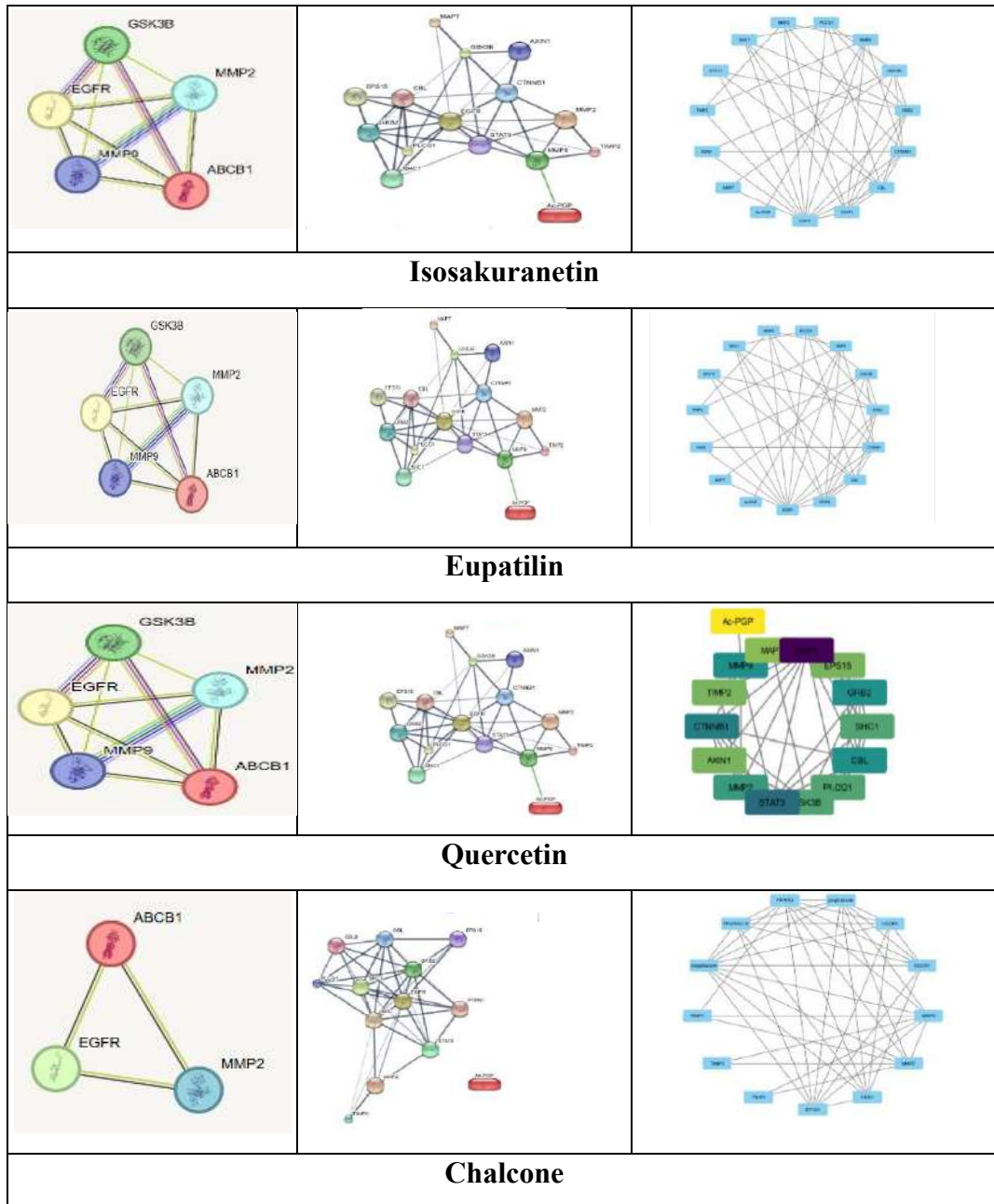
Visualisasi jaringan senyawa–target menunjukkan bahwa tiap senyawa memiliki pola keterhubungan yang berbeda. Genkwanin menunjukkan jumlah target irisan terbanyak, sedangkan quercetin dan eupatilin juga memperlihatkan keterhubungan terhadap beberapa target utama yang sama, yaitu ABCB1, EGFR, GSK3B,

MMP2, dan MMP9. Sakuranetin menampilkan jumlah target irisan yang lebih terbatas, yaitu MMP2, MMP9, dan PPARG, sementara chalcone berhubungan dengan ABCB1, EGFR, dan MMP2. Sementara itu, pada isosakuranetin tidak tampak target irisan yang jelas pada data *overlap* yang tersedia, meskipun senyawa ini tetap menunjukkan potensi antiinflamasi pada tahap skrining awal. Secara keseluruhan, hasil analisis jejaring menunjukkan bahwa sebagian besar senyawa memiliki relevansi terhadap mekanisme inflamasi, meskipun tingkat dan pola interaksinya tidak identik [20,21].

Secara umum, hasil *network pharmacology* mendukung bahwa

sebagian besar protein yang diprediksi berasosiasi dengan senyawa uji memiliki hubungan biologis dan fungsional dengan inflamasi. Temuan ini mendukung penggunaan COX-2 sebagai target representatif pada tahap *molecular docking*, mengingat COX-2 merupakan salah satu mediator sentral dalam respons inflamasi dan tetap relevan untuk diverifikasi melalui simulasi interaksi ligan–protein. Namun demikian, pemilihan COX-2 pada penelitian ini diposisikan sebagai target representatif antiinflamasi yang telah mapan secara biologis, bukan sebagai target irisan utama yang secara langsung dihasilkan dari analisis *overlap* [20,21].

STITCH	STRING	Cytoscape
		
Genkwaniin		
		
Sakuranetin		



Gambar 1. Jejaring biologis target antiinflamasi hasil analisis STITCH, STRING, dan Cytoscape

Prediksi profil farmakokinetik

Prediksi profil farmakokinetik menggunakan pkCSM menunjukkan bahwa keenam senyawa memiliki karakteristik absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi yang

berbeda. Pada fase absorpsi, seluruh senyawa menunjukkan kelarutan air yang relatif rendah hingga sedang, dengan nilai *water solubility* berkisar dari -3,951 log mol/L pada chalcone hingga -2,925 log mol/L pada quercetin.

Perbedaan ini menunjukkan bahwa seluruh senyawa memiliki keterbatasan kelarutan yang umum dijumpai pada senyawa fenolik dan flavonoid, meskipun quercetin diprediksi sedikit lebih larut dibandingkan senyawa lainnya. Prediksi permeabilitas Caco-2 menunjukkan variasi yang lebih nyata, di mana sakuranetin memiliki nilai

tertinggi, diikuti oleh chalcone dan isosakuranetin, sedangkan quercetin menunjukkan nilai terendah. Temuan ini mengindikasikan bahwa permeabilitas transseluler quercetin cenderung lebih terbatas dibandingkan senyawa lain dalam panel yang diuji [13–15].

Tabel 3. Parameter ADMET hasil prediksi pkCSM

Kategori	Parameter (unit/keterangan)	Genkwan in	Sakuranet in	Isosakuran etin	Eupatili n	Quercetin	Chalcone
Absorption	<i>Water solubility (log mol/L)</i>	-3,497	-3.14	-3,092	-3,326	-2,925	-3,951
	<i>Caco2 permeability (log Papp, 10⁻⁶ cm/s)</i>	0,917	1,364	1,1	0,368	-0,229	1,186
	<i>Intestinal absorption (human) (% absorbed)</i>	93,982	92,601	92,374	78,996	77,207	92,819
	<i>Skin permeability (log Kp)</i>	-2,746	-2.76	-2,809	-2,747	-2,735	-2,834
	<i>P-glycoprotein substrate (Yes/No)</i>	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
	<i>P-glycoprotein I inhibitor (Yes/No)</i>	No	No	No	No	No	No
	<i>P-glycoprotein II inhibitor (Yes/No)</i>	No	No	No	Yes	No	No
Distribution	<i>VDss (human) (log L/kg)</i>	11	-54	217	-112	1,559	-95
	<i>Fraction unbound (human) (Fu)</i>	0,96	0,34	0,77	0,85	2,06	1,77
	<i>BBB permeability (log BB)</i>	-0,337	-0,216	0,194	-0,809	-1,098	-1,22
	<i>CNS permeability (log PS)</i>	-2,171	-2,251	-2,179	-3,083	-3,065	-3,158
Metabolism	<i>CYP2D6 substrate (Yes/No)</i>	No	No	No	No	No	No
	<i>CYP3A4 substrate (Yes/No)</i>	Yes	No	No	No	No	No

	<i>CYP1A2 inhibitor (Yes/No)</i>	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
	<i>CYP2C19 inhibitor (Yes/No)</i>	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes
	<i>CYP2C9 inhibitor (Yes/No)</i>	Yes	No	No	Yes	No	Yes
	<i>CYP2D6 inhibitor (Yes/No)</i>	No	No	No	No	No	No
	<i>CYP3A4 inhibitor (Yes/No)</i>	No	No	No	No	No	Yes
<i>Excretion</i>	<i>Total clearance (log ml/min/kg)</i>	0,617	0,174	0,111	0,649	0,407	0,735
	<i>Renal OCT2 substrate (Yes/No)</i>	No	No	No	No	No	No
	<i>AMES toxicity (Yes/No)</i>	No	No	No	No	No	No
	<i>Max. tolerated dose (human) (log mg/kg/day)</i>	32	-31	524	328	499	431
	<i>hERG I inhibitor (Yes/No)</i>	No	No	No	No	No	No
	<i>hERG II inhibitor (Yes/No)</i>	No	No	No	No	No	No
<i>Toxicity</i>	<i>Oral Rat Acute Toxicity (LD50) (mol/kg)</i>	2,238	2,172	1,843	2,113	2,471	2,081
	<i>Oral Rat Chronic Toxicity (LOAEL) (log mg/kg_bw/day)</i>	1.79	2.07	2,148	2,112	2,612	2,053
	<i>Hepatotoxicity (Yes/No)</i>	No	No	No	No	No	No
	<i>Skin Sensitisation (Yes/No)</i>	No	No	No	No	No	No
	<i>T. Pyriformis toxicity (log µg/L)</i>	498	477	721	365	288	377
	<i>Minnow toxicity (log mM)</i>	599	1,229	1.47	927	3,721	-703

Prediksi *intestinal absorption* menunjukkan bahwa genkwanin, sakuranetin, isosakuranetin, dan chalcone memiliki absorpsi usus yang tinggi, sedangkan eupatilin dan quercetin menunjukkan nilai yang lebih

rendah. Seluruh senyawa diprediksi sebagai substrat P-glycoprotein, yang menunjukkan bahwa proses efflux kemungkinan berkontribusi terhadap keterbatasan bioavailabilitas oral. Pada fase distribusi, quercetin menunjukkan nilai *skin permeability* tertinggi, yang mengindikasikan kecenderungan distribusi jaringan yang lebih luas dibandingkan senyawa lain. Sebaliknya, sebagian besar senyawa lain menunjukkan nilai VD_{ss} yang lebih rendah, sehingga distribusinya diperkirakan lebih terbatas. Prediksi permeabilitas sawar darah–otak juga menunjukkan bahwa sebagian besar senyawa memiliki penetrasi yang rendah, meskipun isosakuranetin memperlihatkan nilai log BB yang relatif lebih tinggi dibandingkan senyawa lainnya [13–15].

Pada fase metabolisme, hampir seluruh senyawa diprediksi bukan sebagai substrat CYP2D6 maupun CYP3A4, kecuali genkwanin yang diprediksi sebagai substrat CYP3A4. Namun, beberapa senyawa diprediksi berpotensi menghambat enzim CYP1A2, CYP2C19, dan CYP2C9, yang mengindikasikan kemungkinan interaksi obat apabila senyawa-senyawa tersebut dikembangkan lebih lanjut. Dari sisi ekskresi, nilai *total clearance* menunjukkan variasi yang cukup besar. Chalcone memiliki nilai *clearance* tertinggi, sedangkan isosakuranetin memiliki nilai terendah. Perbedaan ini menunjukkan bahwa meskipun

beberapa senyawa memiliki kerangka dasar yang serupa, sifat eliminasi farmakokinetiknya tetap dapat berbeda secara nyata. Secara keseluruhan, hasil pkCSM menunjukkan bahwa keenam senyawa memiliki profil ADME yang tidak identik, sehingga evaluasi lanjutan perlu mempertimbangkan masing-masing senyawa sebagai entitas individual, bukan sebagai satu kelompok yang homogen. Parameter toksisitas awal yang juga dihasilkan oleh pkCSM pada Tabel 3 digunakan sebagai skrining awal, sedangkan interpretasi toksikologi yang lebih komprehensif difokuskan pada hasil ProTox-II [13–15].

Prediksi toksikologi dan risiko spesifik organ

Prediksi toksikologi menggunakan ProTox-II menunjukkan bahwa keenam senyawa memiliki profil risiko yang berbeda pada tingkat organ maupun *toxicity end points*. Nilai LD₅₀ yang diprediksi menunjukkan bahwa seluruh senyawa berada pada kisaran toksisitas akut rendah hingga sedang. Dalam konteks ini, quercetin menunjukkan nilai LD₅₀ tertinggi, sedangkan isosakuranetin memiliki nilai terendah di antara senyawa yang dianalisis. Meskipun demikian, interpretasi terhadap toksisitas akut tetap perlu dilakukan secara hati-hati karena hasil ini masih bersifat prediktif dan belum merepresentasikan respons biologis *in vivo* secara langsung [22,23].

Tabel 4. Prediksi endpoint toksisitas dan risiko spesifik organ berdasarkan ProTox-II

Parameter	Genkwanin	Sakuranetin	Isosakuranetin	Eupatilin	Quercetin	Chalcone
Hepatotoxicity	Inactive (0.72)	Inactive (0.71)	Inactive (0.71)	Active (0.69)	Active (0.69)	Active (0.69)
Neurotoxicity	Inactive (0.82)	Inactive (0.80)	Inactive (0.82)	Active (0.87)	Active (0.87)	Active (0.87)
Nephrotoxicity	Active (0.58)	Active (0.59)	Active (0.64)	Inactive (0.90)	Inactive (0.90)	Inactive (0.90)
Respiratory toxicity	Active (0.76)	Active (0.83)	Active (0.82)	Active (0.98)	Active (0.98)	Active (0.98)
Cardiotoxicity	Inactive (0.64)	Active (0.53)	Active (0.69)	Inactive (0.77)	Inactive (0.77)	Inactive (0.77)
Carcinogenicity	Active (0.51)	Inactive (0.52)	Inactive (0.61)	Inactive (0.62)	Inactive (0.62)	Inactive (0.62)
Immunotoxicity	Inactive (0.95)	Active (0.51)	Active (0.57)	Active (0.96)	Active (0.96)	Active (0.96)
Mutagenicity	Active (0.57)	Inactive (0.62)	Inactive (0.72)	Inactive (0.97)	Inactive (0.97)	Inactive (0.97)
Cytotoxicity	Inactive (0.71)	Inactive (0.71)	Inactive (0.67)	Inactive (0.93)	Inactive (0.93)	Inactive (0.93)

Analisis toksisitas organ menunjukkan bahwa genkwanin dan sakuranetin diprediksi tidak aktif terhadap hepatotoksitas, sedangkan eupatilin, quercetin, dan chalcone menunjukkan adanya peringatan hepatotoksitas pada platform ProTox-II. Selain itu, eupatilin, quercetin, dan chalcone juga menunjukkan prediksi aktif terhadap neurotoksisitas, sementara genkwanin dan sakuranetin tidak menunjukkan kecenderungan tersebut. Prediksi nefrotoksitas menunjukkan pola yang berbeda, di mana genkwanin dan sakuranetin diprediksi aktif, sedangkan

senyawa lain cenderung tidak aktif. Pada tingkat *toxicity end points*, hanya genkwanin yang menunjukkan prediksi mutagenisitas aktif, sedangkan senyawa lain diprediksi tidak aktif. Temuan ini menunjukkan bahwa setiap senyawa memiliki potensi risiko spesifik yang berbeda dan tidak dapat dievaluasi hanya berdasarkan satu parameter toksikologi tunggal [22,23].

Berdasarkan tabel 4, beberapa sinyal tambahan juga teridentifikasi. Aktivasi estrogen receptor alpha diprediksi pada hampir seluruh senyawa yang memiliki

data lengkap, sedangkan interaksi terhadap AChE muncul pada beberapa senyawa, termasuk genkwanin, eupatilin, quercetin, dan chalcone. Temuan ini menunjukkan bahwa selain potensi antiinflamasi, beberapa senyawa juga memiliki kemungkinan interaksi terhadap jalur biologis lain yang perlu diperhatikan dalam pengembangan lebih lanjut. Untuk isosakuranetin, sebagian besar parameter toksikologi lanjutan pada ProTox-II tercatat sebagai *Not Calculated*, sehingga interpretasi risiko spesifik organ untuk senyawa ini masih terbatas dibandingkan senyawa lainnya [22,23].

Secara umum, hasil prediksi toksikologi menunjukkan bahwa profil keamanan keenam senyawa tidak seragam. Oleh karena itu, potensi antiinflamasi yang ditunjukkan pada tahap skrining dan analisis jejaring perlu ditimbang bersama risiko farmakokinetik dan

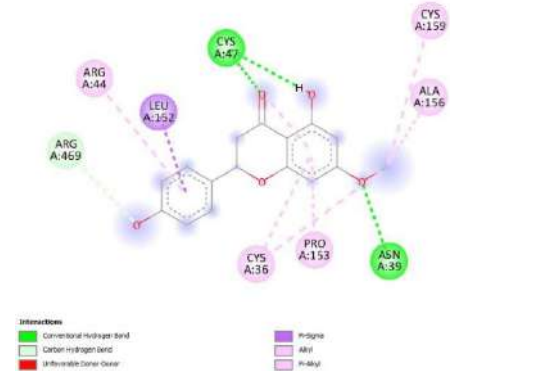
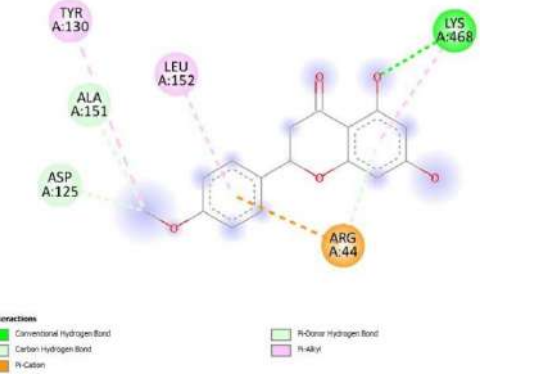
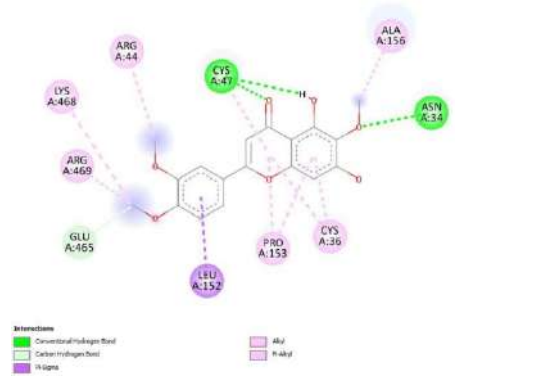
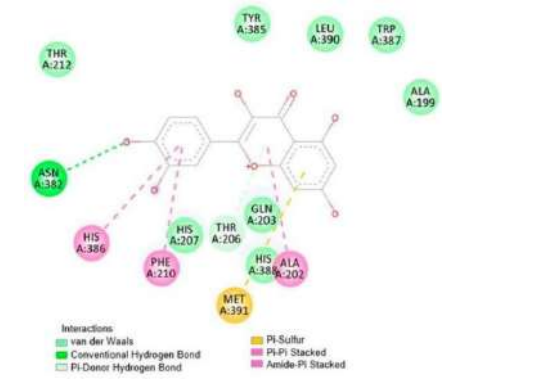
toksikologinya. Dalam konteks ini, senyawa dengan afinitas biologis yang baik tetapi disertai peringatan toksikologi tertentu tetap memerlukan verifikasi eksperimental sebelum dapat dipertimbangkan lebih lanjut sebagai kandidat antiinflamasi [22,23].

Molecular docking terhadap COX-2

Simulasi *molecular docking* terhadap *cyclooxygenase-2* (COX-2) menunjukkan bahwa seluruh senyawa uji memiliki nilai *binding affinity* negatif, yang mengindikasikan afinitas pengikatan yang menguntungkan secara komputasional antara ligan dan protein target. Nilai energi ikat berada pada rentang -8,0 hingga -9,19 kcal/mol, menunjukkan bahwa seluruh senyawa memiliki afinitas yang relatif baik terhadap COX-2 [16-18].

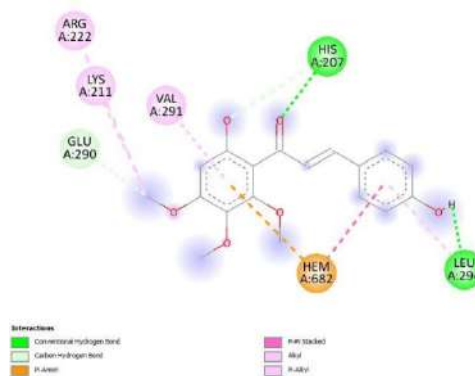
Tabel 5. Hasil *molecular docking* senyawa uji terhadap COX-2

Senyawa	<i>Binding affinity</i> (kcal/mol)	Interaksi asam amino	Visualisasi 2D
Genkwanin	-8.9	Cys36, Asn39, Arg44, Cys47, Leu152, Pro153, Ala156, Cys159	

<p>Sakuranetin</p> <p>-8.8</p>	<p>Cys36, Asn39, Arg44, Cys47, Leu152, Pro153, Ala156, Cys159, Arg469</p>	
<p>Isosakuranetin</p> <p>-8.8</p>	<p>Arg44, Asp125, Tyr130, Ala151, Leu152, Lys468</p>	
<p>Eupatilin</p> <p>-9.1</p>	<p>Asn34, Cys36, Arg44, Cys47, Leu152, Pro153, Ala156, Glu465, Lys468, Arg469</p>	
<p>Quercetin</p> <p>-9.19</p>	<p>Arg376, Asn375, Val228, Asn537, Gln374, Tyr37</p>	

Chalcone

-8

His207,
Lys211,
Arg222,
Glu290,
Val291,
Leu294

Di antara seluruh senyawa yang diuji, quercetin menunjukkan nilai *binding affinity* paling rendah, yaitu $-9,19$ kcal/mol, diikuti oleh eupatilin ($-9,1$ kcal/mol) dan genkwanin ($-8,9$ kcal/mol). Temuan ini menunjukkan bahwa quercetin dan eupatilin memiliki afinitas pengikatan yang lebih kuat terhadap COX-2 dibandingkan senyawa lainnya. Sakuranetin dan isosakuranetin menunjukkan nilai afinitas yang sama, yaitu $-8,8$ kcal/mol, sedangkan chalcone memiliki nilai afinitas paling lemah, yaitu $-8,0$ kcal/mol [16–18].

Analisis interaksi residu menunjukkan bahwa quercetin berinteraksi dengan Arg376, Asn375, Val228, Asn537, Gln374, dan Tyr37. Eupatilin berinteraksi dengan Asn34, Cys36, Arg44, Cys47, Leu152, Pro153, Ala156, Glu465, Lys468, dan Arg469, sedangkan genkwanin berinteraksi dengan Cys36, Asn39, Arg44, Cys47, Leu152, Pro153, Ala156, dan Cys159. Sakuranetin dan isosakuranetin menunjukkan pola interaksi yang berbeda meskipun memiliki nilai afinitas yang serupa, yang mengindikasikan bahwa orientasi

pengikatan keduanya di dalam kantong aktif COX-2 tidak identik. Chalcone berinteraksi dengan His207, Lys211, Arg222, Glu290, Val291, dan Leu294, dengan afinitas yang lebih rendah dibandingkan senyawa lain [16–18].

Secara umum, hasil ini menunjukkan bahwa seluruh senyawa masih memiliki kemampuan berinteraksi dengan COX-2, tetapi kekuatan dan pola interaksinya berbeda. Quercetin dan eupatilin menonjol sebagai dua senyawa dengan afinitas paling tinggi, sehingga keduanya dapat dipandang sebagai kandidat yang lebih prospektif pada tahap evaluasi *in silico* ini. Meskipun demikian, hasil *molecular docking* tetap bersifat prediktif dan perlu dikonfirmasi melalui pengujian eksperimental lebih lanjut [16–18].

Analisis QSPR

Analisis *quantitative structure–property relationship* (QSPR) dilakukan untuk mengevaluasi hubungan antara deskriptor fisikokimia senyawa uji dan parameter klirens total. Nilai LogP, LogS, berat molekul (MW), *molar refractivity* (MR), dan *topological polar*

surface area (TPSA) menunjukkan variasi antar-senyawa, yang mencerminkan perbedaan sifat lipofilisitas, kelarutan, ukuran molekul, polarizabilitas, dan polaritas permukaan. Variasi tersebut diikuti oleh perbedaan nilai klirens total, dengan chalcone menunjukkan nilai *clearance* tertinggi dan isosakuranetin terendah. Temuan ini menunjukkan bahwa perbedaan struktur molekul kemungkinan berkontribusi terhadap variasi perilaku eliminasi farmakokinetik pada keenam senyawa uji [13–15].

Tabel 6. Deskriptor fisikokimia senyawa uji untuk analisis QSPR

Senyawa	LogP	LogS	MW	MR	TPSA
Genkwanin	2,5	-4,0	284,26	78,94	79,99
Sakuranetin	2,25	-3,0	286,28	77,1	75,99
Isosakuranetin	2,25	-3,38	286,28	77,1	75,99
Eupatilin	2,54	-4,0	344,32	93,44	94,45

Tabel 7. Hasil regresi linier deskriptor fisikokimia terhadap parameter klirens total

Descriptor	r	r ²	SE	F	p-value	Equation
LogS	0,739	0,546	1,969	4,814	0,093	1/CLT = -789,14 LogS - 2239,42
LogP	0,315	0,099	2,773	0,441	0,543	1/CLT = 0,0044 LogP + 415,18
TPSA	0,189	0,036	2,870	0,148	0,720	1/CLT = 2,506 TPSA + 223,66
MW	0,689	0,475	2,118	4,814	0,093	1/CLT = 6,984 MW - 1685,69
MR	0,961	0,924	0,124	48,337	0,002	1/CLT = 24,358 MR - 1564,35

Secara keseluruhan, hasil QSPR menunjukkan bahwa variasi klirens total pada keenam senyawa lebih

Quercetin	1,23	-3,0	302,24	76,51	127,45
Chalcone	2,59	-3,56	330,33	92,79	85,22

Hasil regresi linier sederhana menunjukkan bahwa *molar refractivity* (MR) memiliki korelasi paling kuat terhadap 1/CLTOT dibandingkan deskriptor lainnya. Temuan ini menunjukkan bahwa parameter yang berkaitan dengan ukuran molekul dan polarizabilitas memiliki hubungan yang paling jelas dengan variasi klirens pada dataset ini. LogS dan MW menunjukkan korelasi sedang, sedangkan LogP dan TPSA memperlihatkan hubungan yang lebih lemah. Pada regresi linier, kombinasi dua deskriptor, terutama MR dengan LogS atau MW, menghasilkan peningkatan kekuatan model dibandingkan model satu deskriptor. Meskipun demikian, hasil ini tetap perlu ditafsirkan secara hati-hati mengingat jumlah senyawa yang dianalisis masih terbatas [13–15].

berkaitan dengan parameter sterik dan polarizabilitas dibandingkan dengan lipofilisitas semata. Dalam konteks

penelitian ini, MR merupakan deskriptor yang paling informatif untuk menjelaskan variasi *clearance* antarsenyawa pada dataset yang digunakan. Temuan ini memberikan dasar awal untuk memahami hubungan

KESIMPULAN

Penelitian ini menunjukkan bahwa enam senyawa terpilih yang relevan dengan *Chromolaena odorata* L. memiliki potensi awal sebagai kandidat antiinflamasi berdasarkan pendekatan *in silico* terintegrasi. Prediksi PASS menunjukkan bahwa seluruh senyawa memiliki kecenderungan aktivitas antiinflamasi, sedangkan analisis target protein dan *network pharmacology* memperlihatkan keterkaitan dengan beberapa protein yang berhubungan dengan mekanisme inflamasi, terutama MMP2, MMP9, EGFR, ABCB1, GSK3B, dan PPARG. Prediksi ADMET menunjukkan bahwa masing-masing senyawa memiliki profil farmakokinetik yang berbeda, sementara hasil ProTox-II mengindikasikan bahwa profil toksikologinya tidak seragam. Pada analisis *molecular docking*, quercetin dan eupatilin menunjukkan afinitas pengikatan paling tinggi terhadap COX-2 dibandingkan senyawa lainnya. Analisis QSPR selanjutnya menunjukkan bahwa *molar refractivity* merupakan deskriptor yang paling informatif terhadap variasi *clearance* pada dataset yang digunakan.

struktur dan eliminasi farmakokinetik pada senyawa uji, meskipun validasi lebih lanjut tetap diperlukan sebelum model ini dapat digunakan secara lebih luas [13–15].

Meskipun demikian, seluruh temuan dalam penelitian ini masih bersifat prediktif dan didasarkan pada pendekatan komputasional, sehingga tidak dapat langsung digeneralisasi sebagai aktivitas biologis nyata tanpa validasi eksperimental. Oleh karena itu, penelitian lanjutan perlu dilakukan melalui uji *in vitro* pada model inflamasi yang relevan, serta uji *in vivo* untuk mengonfirmasi aktivitas antiinflamasi, profil keamanan, dan potensi pengembangan lebih lanjut dari senyawa-senyawa tersebut.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, atas dukungan akademik dan fasilitas yang diberikan sehingga penelitian ini dapat terlaksana dengan baik.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Stankov S V. Definition of Inflammation, Causes of Inflammation and Possible Anti-inflammatory Strategies. *Open Inflamm J* 2012;5:1–9.

- <https://doi.org/10.2174/1875041901205010001>.
- [2] Lucas GNC, Leitaõ ACC, Alencar RL, Xavier RMF, Daher EDF, Silva GB Da. Pathophysiological aspects of nephropathy caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Brazilian Journal of Nephrology* 2019;41. <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2018-0107>.
- [3] Bindu S, Mazumder S, Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *Biochem Pharmacol* 2020;180. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114147>.
- [4] Cahyo ASD, Oktavia S, Ifora I. Anti-Inflammatory and Analgesic Potential of *Chromolaena odorata*: A Review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Medicine* 2021;6. <https://doi.org/10.47760/ijpsm.2021.v06i09.002>.
- [5] Ishak N, Usaizan N, Raffi A. Phytochemical and Antibacterial Screening of *Chromolaena odorata* Leaf Extract. *Journal of Science and Mathematics Letters* 2023;11. <https://doi.org/10.37134/jsml.vol11.sp.12.2023>.
- [6] Bunkaew N, Saensena P, Boonpeng P, Sumranmak P, Hanpipatsatian T, Pan-utai W. Antioxidant and antibacterial potential of *Chromolaena odorata* (L.) medicinal plant extracts. *Journal of Biological Research (Italy)* 2025;98. <https://doi.org/10.4081/jbr.2025.12500>.
- [7] Ajay A, Rupesh K, Shamal B, Blainy B, Abhishek K, Sanjay KG, et al. Pharmacological Importance of *Chromolaena odorata*: a review. *International Journal of Pharmaceutics and Drug Analysis* 2021;9.
- [8] Aziz NA. The Pharmacological Properties and Medicinal Potential of *Chromolaena odorata*: A Review. *International Journal of Pharmaceutics, Nutraceuticals and Cosmetic Science* 2020;2. <https://doi.org/10.24191/ijpnacs.v2.04>.
- [9] Olawale F, Olofinsan K, Iwaloye O. Biological activities of *Chromolaena odorata*: A mechanistic review. *South African Journal of Botany* 2022;144. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2021.09.001>.
- [10] Nur Qamarina Hazian, Nur Ainun Mokhtar, Nurulbahiyah Ahmad Khairudin. In Silico Molecular Docking Simulation of *Chromolaena odorata* Phytoconstituents Against Matrix Metalloproteinase Proteins – 9 (MMP-9). *Journal of Research in Nanoscience and Nanotechnology* 2023;7. <https://doi.org/10.37934/jrnn.7.1.16>.
- [11] Mokhtar NA, Tap FM, Talib SZA, Khairudin NA. Docking

- study for assessment of wound healing potential of isosakuratenin isolated from *Chromolaena odorata*: An In-silico approach. IOP Conf Ser Mater Sci Eng 2021;1051. <https://doi.org/10.1088/1757-899x/1051/1/012078>.
- [12] Sivapria AS, Kariyil BJ, Menon PK, Sankar HVJ. In silico screening of phytoconstituents of *Cissus quadrangularis* and *Chromolaena odorata* against proteins of antimicrobial resistance and wound healing. Plant Science Today 2024;11. <https://doi.org/10.14719/pst.3016>.
- [13] Illian DN, Widiyana AP, Hasana AR, Maysarah H, Al Mustaniroh SS, Basyuni M. In silico approach: Prediction of ADMET, molecular docking, and QSPR of secondary metabolites in Mangroves. J Appl Pharm Sci 2022;12:021–9. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2022.121103>.
- [14] Osman W, Shantier S, Mohamed N, Abdalla S, Mohamed M, Umar Y, et al. Prediction of ADMET, molecular docking, DFT, and QSPR of potential phytoconstituents from *Ambrosia maritima* L. targeting xanthine oxidase. Pharmacia 2024;71:1–10. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.71.e127845>.
- [15] Widiyana AP, Widiandani T, Siswodihardjo S. Molecular docking and QSPR of 5-O-acetylpinostrobin derivatives that inhibit ER α as breast cancer drug candidates. Journal of Medicinal and Pharmaceutical Chemistry Research 2023;5:1194–203. <https://doi.org/10.48309/jmpcr.2023.182473>.
- [16] Masfria, Lucida H, Atifah Y, Syahputra H, Sihombing HM. Inhibition Activity of Liquid Smoke *Cocos Nucifera* L. on DPP-IV and AGE-Rage in Silico and *in vitro*: Antidiabetic and Anti-Inflammatory Activity. International Journal of Applied Pharmaceutics 2024;16:275–82. <https://doi.org/10.22159/IJAP.2024V16I5.51231>.
- [17] Wang Z, Yang H, Huang Y. Integrating Network Pharmacology and Traditional Chinese Medicine for Effective Inflammation Treatment. Asian Journal of Medicine and Health 2024;22. <https://doi.org/10.9734/ajmah/2024/v22i71062>.
- [18] Wang K, Yin J, Chen J, Ma J, Si H, Xia D. Inhibition of inflammation by berberine: Molecular mechanism and network pharmacology analysis. Phytomedicine 2024;128. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2023.155258>.
- [19] Praditapuspa EN, Siswandono, Widiandani T. In silico analysis of pinostrobin derivatives from *boesenbergia pandurata* on ErbB4 kinase target and QSPR linear models to predict drug clearance for searching anti-

- breast cancer drug candidates. *Pharmacognosy Journal* 2021;13:1143–9. <https://doi.org/10.5530/pj.2021.13.147>.
- [20] Chen Y, Lu M, Lin M, Gao Q. Network pharmacology and molecular docking to elucidate the common mechanism of hydroxychloroquine treatment in lupus nephritis and IgA nephropathy. *Lupus* 2024;33. <https://doi.org/10.1177/09612033241230377>.
- [21] Wu D, Hong L, Xu S, Zhong Z, Gong Q, Wang Q, et al. Integrating network pharmacology and experimental validation via PPAR signaling to ameliorate rheumatoid arthritis: Insights from *Corydalis Decumbentis* Rhizoma (Xiatianwu). *Fitoterapia* 2025;183. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2025.106541>.
- [22] Boonyong C, Powthong P. Prediction of primary human targets and toxicity mechanisms of imidacloprid using integrative In Silico approaches. *Toxicol Rep* 2026;16. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2026.102199>.
- [23] Jurowski K, Niżnik Ł, Frydrych A, Kobylarz D, Noga M, Krośniak A, et al. Toxicological profile of Acovenoside A as an active pharmaceutical ingredient – prediction of missing key toxicological endpoints using in silico toxicology methodology. *Chem Biol Interact* 2025;408. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2025.111404>.