

## EVALUASI *IN SILICO* PROFIL FITOKIMIA, ADMET DAN TOKSISITAS SENYAWA BIOAKTIF DARI DAUN MATOA (*POMETIA PINNATA*)

Nerdy<sup>1</sup>, Putri Mutia Manurung<sup>2</sup>  
Universitas Tjut Nyak Dhien Medan, Medan  
e-mail: <sup>1</sup>manurungputri450@gmail.com

**Abstract:** *Matoa leaves (Pometia pinnata) are a natural source rich in secondary metabolites with antidiabetic potential; however, their clinical application requires evaluation of their physicochemical properties, pharmacokinetics, and safety margins. This in silico study aims to evaluate the drug-likeness profile (Lipinski & Veber), biological activity (PASS Online), ADMET profiles (pkCSM), and target organ toxicity (ProTox-3.0) of four major compounds identified by LC-MS analysis: epigallocatechin (A), apigenin-7-O-diglucuronide (B), syringic acid (C), and p-coumaroyl glycolic acid (D). The screening results showed that all compounds complied with Lipinski's Rules (0 violations) and Veber's Rules. The ADMET evaluation indicated that all molecules were free of mutagenic properties (Ames negative) and hepatotoxicity according to pkCSM. Based on LD<sub>50</sub> estimates, epigallocatechin is classified as Class VI (10000 mg/kg), apigenin-7-O-diglucuronide as Class V (5000 mg/kg), and syringic acid (1700 mg/kg) and p-coumaroyl glycolic acid (2000 mg/kg) are in Class IV. ProTox-3.0 screening identified potential hepatotoxicity in compounds A and B, nephrotoxicity in compound C, and blood-brain barrier (BBB) penetration in compound D. Risks of hERG II cardiotoxicity in compound B and CYP3A4 inhibition in compound D were also identified. Overall, the bioactive compounds from matoa leaves show promise as candidates for oral antidiabetic agents with adequate safety margins, although dose optimization and specific target organs are required.*

**Keywords:** *Pometia pinnata; In Silico; ADMET*

**Abstrak:** Daun matoa (*Pometia pinnata*) merupakan sumber alami yang kaya akan metabolit sekunder dengan potensi antidiabetes; namun, penerapan klinisnya memerlukan evaluasi terhadap sifat-sifat fisikokimia, farmakokinetik, dan batas keamanan. Studi *in silico* ini bertujuan untuk mengevaluasi profil kesesuaian sebagai obat (Lipinski & Veber), aktivitas biologis (PASS Online), profil ADMET (pkCSM), dan toksisitas pada organ target (ProTox-3.0) dari empat senyawa utama yang diidentifikasi melalui analisis LC-MS: epigallocatechin (A), apigenin-7-O-diglucuronide (B), asam syringic (C), dan asam p-coumaroyl glycolic (D). Hasil penyaringan menunjukkan bahwa semua senyawa memenuhi Aturan Lipinski (0 pelanggaran) dan Aturan Veber. Evaluasi ADMET menunjukkan bahwa semua molekul bebas dari sifat mutagenik (Ames negatif) dan hepatotoksitas menurut pkCSM. Berdasarkan perkiraan LD<sub>50</sub>, epigallocatechin diklasifikasikan sebagai Kelas VI (10000 mg/kg), apigenin-7-O-diglucuronide sebagai Kelas V (5000 mg/kg), dan asam syringic (1700 mg/kg) serta asam p-coumaroyl glikolat (2000 mg/kg) termasuk dalam Kelas IV. Penyaringan ProTox-3.0 mengidentifikasi potensi hepatotoksitas pada senyawa A dan B, nefrotoksitas pada senyawa C, serta penetrasi sawar darah-otak (BBB) pada senyawa D. Risiko kardiotoxikitas hERG II pada senyawa B dan penghambatan CYP3A4 pada senyawa D juga teridentifikasi. Secara keseluruhan, senyawa bioaktif dari daun matoa menunjukkan potensi sebagai kandidat agen antidiabetes oral dengan efektivitas yang memadai

**Kata kunci:** *Pometia pinnata; In Silico; ADMET*

## PENDAHULUAN

Diabetes tipe 2 terjadi ketika tubuh tidak mampu menggunakan insulin dengan baik atau tidak menghasilkan cukup insulin, sehingga gula darah menumpuk dan terus tinggi. Jika dibiarkan tanpa penanganan, kondisi ini bisa merusak berbagai organ tubuh seperti jantung, ginjal, mata, dan saraf. Karena kasusnya terus bertambah, pencegahan dan pengendalian gula darah sangat penting dilakukan lewat gaya hidup sehat serta pengobatan yang tepat. (Widiasari et al., 2021)

Salah satu tumbuhan lokal Indonesia yang berprospek sebagai sumber bahan alam antidiabetes adalah matoa (*Pometia pinnata* J.R. Forst. & G. Forst., famili Sapindaceae). Secara tradisional, bagian daunnya kerap dimanfaatkan dalam pengobatan karena kaya akan senyawa bioaktif seperti flavonoid, fenolik, tanin, dan saponin. Penelitian membuktikan bahwa ekstrak daun matoa tidak hanya berperan sebagai antioksidan, tetapi juga menunjukkan efek antidiabetes melalui penghambatan aktivitas enzim  $\alpha$ -amilase dan  $\alpha$ -glukosidase. Hal ini menegaskan potensinya sebagai kandidat obat herbal untuk membantu pengendalian glukosa darah. (Wulandari et al., 2021)

Kajian profil fitokimia oleh Putri et al. (2023) menggunakan instrumen LC-MS pada ekstrak etanol daun matoa (*Pometia pinnata*) asal Kudus, Jawa Tengah, berhasil mengidentifikasi deretan senyawa bioaktif. Senyawa yang terdeteksi antara lain *vanillin*, *p-hydroxybenzaldehyde*, *p-coumaroyl glycolic acid*, *syringic acid*, *gallic acid*, *phenol*, *vanillic acid*, *epigallocatechin*, *apigenin-7-O-diglucuronide*, *jasmonic acid*, *benzene*, serta tanin. Dominasi golongan fenolik dan flavonoid ini tecermin dari tingginya kadar fenolik total sebesar  $35,689 \pm 0,726$  mg GAE/g ekstrak dan kadar flavonoid total sebesar  $1,384 \pm 0,012$  mg QE/g ekstrak, yang mana keduanya berperan penting dalam aktivitas antioksidan dan potensial untuk

dikembangkan sebagai agen antidiabetes. (Dwiyanti et al., 2025).

Kajian terhadap kandungan bioaktif *Pometia pinnata* berfokus pada kemampuannya berinteraksi dengan protein target kunci pada diabetes, seperti  $\alpha$ -glukosidase dan DPP-4. Setelah senyawa potensial teridentifikasi, tahapan krusial berikutnya adalah penapisan *in silico* yang mencakup evaluasi sifat fisikokimia, profil farmakokinetik (ADME), dan prediksi tingkat toksisitas guna menilai kelayakannya sebagai bakal obat herbal. (Putri et al., 2024)

Metode *in silico* berperan penting dalam komputasi penapisan awal untuk menyeleksi kandidat bahan aktif sebelum berlanjut ke tahap eksperimen basah (*wet lab*). Dalam proses ini, basis data komprehensif seperti PubChem dimanfaatkan untuk memperoleh entitas kimia, struktur molekul, kode canonical SMILES, dan deskriptor fisikokimia yang diperlukan dalam pemodelan komputasi. (Kim et al., 2021)

Evaluasi potensi farmakologis secara *in silico* dapat dilakukan menggunakan server PASS Online, yang menganalisis struktur kimia molekul untuk memperkirakan spektrum aktivitas biologisnya. Hasil prediksi tersebut ditunjukkan melalui nilai probabilitas aktif ( $P_a$ ) dan probabilitas tidak aktif ( $P_i$ ). (McCracken & Dhingra, 2002)

Evaluasi sifat farmakokinetik dan keamanan senyawa secara *in silico* dapat dilakukan menggunakan platform pkCSM. Metode ini menerapkan algoritma *graph-based signatures* (konsep *Cutoff Scanning*) yang mengodekan jarak dan pola farmakofor atom dalam struktur 3D molekul untuk memprediksi profil ADMET (absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, serta toksisitas) secara akurat. (Pires et al., 2015)

ProTox-3.0 menyediakan penapisan *in silico* menyeluruh terhadap profil toksikologi molekul kecil. Dengan memanfaatkan kombinasi analisis kemiripan kimiawi, identifikasi fragmen toksik (*toxicophores*), dan model *machine learning* yang tervalidasi, platform ini

dapat memprediksi hingga 61 *endpoint* toksisitas, meliputi toksisitas akut oral, organotoksitas (seperti hepatotoksitas dan neurotoksisitas), hingga respons stres seluler. (Md. Ansarul Islam et al., 2026)

Meskipun studi yang dilakukan oleh Putri et al. (2023) berhasil memetakan komposisi metabolit sekunder dalam ekstrak etanol daun matoa (*Pometia pinnata*) melalui analisis LC-MS, penelitian tersebut masih terbatas pada identifikasi kualitatif dan kuantitatif senyawa semata. Hingga saat ini, belum ada evaluasi secara menyeluruh mengenai karakteristik fisikokimia, perilaku farmakokinetik (meliputi aspek absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi/ADME), serta profil toksisitas dari masing-masing senyawa yang teridentifikasi. Keterbatasan informasi mengenai sifat *drug-likeness* dan tingkat keamanannya menjadi kendala utama dalam menilai kelayakan metabolit daun matoa sebagai kandidat bahan aktif antidiabetes. Oleh sebab itu, integrasi pendekatan *in silico* menjadi langkah krusial untuk menjembatani kesenjangan data tersebut. Melalui pemanfaatan data molekuler dari PubChem, pemodelan ADME berbasis *graph-based signatures* pada pkCSM, serta penapisan toksisitas mutakhir via ProTox-3.0, penelitian ini dirancang untuk memprediksi efikasi, profil farmakokinetik, dan margin keamanan senyawa bioaktif daun matoa secara komprehensif. Hasil dari penapisan virtual ini diharapkan dapat mengeliminasi kandidat senyawa berisiko sejak dini serta memberikan pijakan ilmiah yang kuat dalam pengembangan agen antidiabetes herbal yang efektif, aman, dan rasional.

Penelitian ini bertujuan untuk membangun profil terpadu daun *Pometia Pinnata*. Kajian mencakup karakter fitokimia serta kepatuhan terhadap aturan Lipinski, label aktivitas dari PASS Online, rancangan table farmakokinetik pkCSM, prediksi LD50 dan kelas toksisitas Protox, serta penentuan kandidat prioritas berdasarkan hasil docking yang telah di publikasi.

## METODE

Penelitian ini menerapkan metode non-eksperimental deskriptif-eksploratif berbasis pemodelan *in silico* untuk menapis potensi kandidat antidiabetes dari daun matoa (*Pometia pinnata*). Evaluasi yang dilakukan mencakup analisis deskriptor fisikokimia, kriteria *drug-likeness*, prediksi spektrum aktivitas biologis, profil farmakokinetik (ADME), hingga prediksi *endpoint* toksisitasnya. Rangkaian senyawa yang diuji merupakan hasil karakterisasi LC-MS dari penelitian sebelumnya, yang kemudian diproses melalui berbagai instrumen bioinformatika dan basis data komputasi berbasis web.

### Senyawa Uji

Berdasarkan data LC-MS, empat senyawa bioaktif daun matoa (*Pometia pinnata*) dipilih sebagai subjek uji *in silico*, yaitu epigallocatechin dan apigenin-7-O-diglucuronide; syringic acid, p-coumaroyl glycolic acid.

### Perangkat Komputasi dan Basis Data

Pengolahan data komputasi dalam studi ini didukung oleh lingkungan kerja Windows 11 Home 64-bit. Alur penapisan diawali dengan pengambilan struktur 2D/3D serta rumus molekul dari PubChem, yang kemudian dikurasi kode *Canonical SMILES*-nya dan diverifikasi deskriptor fisikokimianya menggunakan RDKit (v2023.09.1) berbasis Python. Tahap prediksi dilakukan secara terintegrasi menggunakan tiga platform utama: PASS Online untuk spektrum aktivitas biologis, pkCSM untuk pemodelan sifat ADMET, serta ProTox-3.0 untuk evaluasi toksisitas akut dan parameter keamanannya.

### Pengumpulan data PubChem

#### Penilaian aturan lima Lipinski

Penapisan awal *drug-likeness* kandidat senyawa mengacu pada kriteria *Lipinski's Rule of Five*, yang mencakup batas massa molekul ( $\leq 500$  g/mol), nilai XLogP ( $\leq 5$ ), jumlah donor ikatan

hidrogen ( $\leq 5$ ), serta akseptor ikatan hidrogen ( $\leq 10$ ). Molekul yang menunjukkan tidak lebih dari satu deviasi tetap berpotensi untuk dilanjutkan dalam tahapan awal formulasi sediaan oral.

### Analisis PASS Online

Prosedur analisis pada PASS Online diawali dengan memasukkan notasi *Canonical SMILES* atau representasi struktur 2D molekul. Secara ilmiah, kandidat senyawa dianggap prospektif apabila nilai *probability of activity* ( $P_a$ ) lebih besar dari *probability of inactivity* ( $P_i$ ), di mana batas  $P_a > 0,70$  mengindikasikan probabilitas aktivitas yang kuat dan  $P_a$  0,50–0,70 mencerminkan kategori sedang.

### Analisi pkCSM

Profil farmakokinetik dan ADMET senyawa uji dievaluasi secara *in silico* dengan mengunggah kode *Canonical SMILES* ke webserver pkCSM. Parameter yang dianalisis mencakup absorpsi intestinal, permeabilitas kulit, volume distribusi ( $VD_{ss}$ ), fraksi tidak terikat, permeabilitas sawar darah otak/sistem saraf pusat, serta metabolisme berbasis substrat dan inhibitor CYP2D6/CYP3A4. Selain itu, dikaji pula ekskresi melalui *total clearance* dan substrat renal OCT2, serta toksisitas yang meliputi tes Ames, inhibisi hERG I/II, dan hepatotoksitas. Hasil prediksi numerik dan kualitatif dari platform pkCSM kemudian diekstraksi dan ditabulasi secara sistematis

### Analisis ProTox-3.0

Prediksi keamanan molekul dilakukan melalui pengunggahan struktur SMILES ke dalam ProTox-3.0 guna memperoleh nilai perkiraan  $LD_{50}$  oral, pengelompokan kelas toksisitas, dan profil *endpoint* toksikologi. Pengategorian keamanan mengacu pada sistem GHS standar, yaitu Kelas I ( $\leq 5$  mg/kg), Kelas II ( $> 5$ –50 mg/kg), Kelas III ( $> 50$ –300 mg/kg), Kelas IV ( $> 300$ –2000 mg/kg), Kelas V ( $> 2000$ –5000 mg/kg), dan Kelas VI ( $>$

5000 mg/kg). Seluruh data mentah yang diekstraksi dari platform kemudian divalidasi ulang untuk memastikan konsistensi antara nilai numerik  $LD_{50}$  dan penetapan kelas toksisitasnya.

### Analisis dan prioritisasi

Analisis data dalam penelitian ini dijalankan secara deskriptif. Penentuan kandidat senyawa utama didasarkan pada empat kriteria kualifikasi: kepatuhan terhadap kriteria *Lipinski's Rule of Five*, tingkat keamanan yang memadai (tergolong dalam kelas toksisitas V atau VI ProTox-3.0), adanya dukungan bukti *molecular docking* langsung dari literatur daun matoa, serta kejelasan identitas dan integritas struktur kimiawi. Sistem pemeringkatan (*scoring*) difungsikan semata-mata untuk menyusun urutan prioritas kandidat molekul, bukan sebagai indikator kuantitatif efikasi terapeutik secara klinis.

### Sistem Skoring dan Matriks Prioritisasi

Guna menjamin reproduksibilitas penapisan, prioritisasi kandidat senyawa dilakukan menggunakan sistem skoring terbobot (*weighted scoring system*) yang mencakup 4 kriteria utama:

#### Aturan Lipinski (Bobot 25%)

1. Skor 2: Memenuhi seluruh kriteria (0 pelanggaran).
2. Skor 1: Memenuhi dengan toleransi 1 pelanggaran.
3. Skor 0: Tidak memenuhi kriteria ( $> 1$  pelanggaran)

#### Kelas Toksisitas ProTox-3.0 (Bobot 25%)

1. Skor 2: Kategori aman, Kelas V atau VI ( $LD_{50} > 2000$  mg/kg).
2. Skor 1: Kategori toksisitas sedang, Kelas IV ( $300 < LD_{50} \leq 2000$  mg/kg).
3. Skor 0: Kategori toksik, Kelas I–III ( $LD_{50} \leq 300$  mg/kg)

#### Dukungan Penambatan Molekuler /Docking (Bobot 30%)

1. Skor 2: Menunjukkan afinitas tinggi pada target spesifik dengan energi ikatan energi pengikatan < -7,0 kcal/mol.
2. Skor 1: Teridentifikasi pada fraksi aktif atau memiliki afinitas sedang (energi pengikatan - 5,0 hingga - 7,0 kcal/mol).
3. Skor 0: Tidak memiliki data *docking* langsung terhadap reseptor target

#### Profil ADMET & Keamanan pkCSM (Bobot 20%):

1. Skor 2: Persentase absorpsi usus tinggi (> 80%) serta bebas risiko spesifik hERG II maupun inhibisi CYP.
2. Skor 1: Absorpsi baik namun memiliki catatan risiko spesifik (misalnya potensi inhibisi hERG II atau CYP3A4) yang memerlukan modifikasi struktur.
3. Skor 0: Absorpsi buruk (< 30%) disertai risiko toksisitas organ yang tinggi.

Total Skor Persentase dihitung dengan rumus:

$$\text{Total Skor (\%)} = \sum \left( \frac{\text{Skor Kriteria}}{\text{Skor Maksimum (2)}} \times \text{bobot (\%)} \right)$$

#### Kategori Prioritas:

1. Prioritas Tinggi: Total Skor  $\geq 75\%$
2. Prioritas Sedang:  $50\% \leq \text{Total Skor} < 75\%$
3. Prioritas Rendah: Total Skor < 50%



**Gambar 1 Tahapan analisis in silico flavonoid pada daun matoa.**

## HASIL DAN PEMBAHASAN

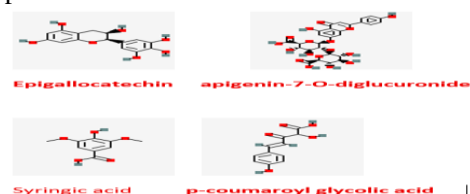
### Struktur dan identitas senyawa

**Tabel 1 Karakter fisikokimia senyawa berdasarkan data yang dikompilasi dari PubChem.**

|  | Senyawa | CID | Rumus | MW | XLogP | Jumlah | HB | HB | RB | TPSA | Pelanggan | Status |
|--|---------|-----|-------|----|-------|--------|----|----|----|------|-----------|--------|
|  |         |     |       |    |       |        | D  | A  |    | A    | ggara     |        |

Berdasarkan profil metabolit ekstrak etanol daun matoa (*Pometia pinnata*) hasil analisis LC-MS, dipilih delapan senyawa bioaktif utama sebagai subjek evaluasi *in silico*, yaitu epigallocatechin, apigenin-7-O-diglucuronide, gallic acid, vanillic acid, syringic acid, vanillin, p-coumaroyl glycolic acid, dan p-hydroxybenzaldehyde. Pemilihan kandidat molekul ini mempertimbangkan kelengkapan data identifikasi serta ketersediaan struktur kimianya untuk pemodelan komputasi.

Informasi struktur molekul dari masing-masing senyawa diekstrak dari basis data PubChem untuk menganalisis karakter fisikokimia, *drug-likeness*, prediksi aktivitas biologis, profil ADME, serta estimasi toksisitas. Visualisasi struktur kimia dari seluruh senyawa uji yang dianalisis dalam studi ini ditampilkan pada Gambar dibawah



**Gambar 2 Visual Struktur Senyawa**

### Sifat Fisikokimia dan aturan Lipinski

Analisis kelayakan bioavailabilitas oral pasif diperkuat menggunakan kriteria Veber et al. melalui parameter fleksibilitas molekul dan *Topological Polar Surface Area* (TPSA). Hasil evaluasi pada Tabel 1 menunjukkan bahwa seluruh senyawa teruji sepenuhnya patuh terhadap Aturan Veber. Karakteristik ini ditunjukkan oleh rentang nilai TPSA sebesar 70,67--118,59 Å<sup>2</sup> (kriteria  $\leq 140$  Å<sup>2</sup>) serta jumlah ikatan rotabel (RB) sebanyak 1 hingga 5 (kriteria  $\leq 10$ ).

|   |                                     |                      |                                                    |                      |      | gugus<br>metoksi |   |    |   |                        | n |          |
|---|-------------------------------------|----------------------|----------------------------------------------------|----------------------|------|------------------|---|----|---|------------------------|---|----------|
| A | epigallocatechin                    | 306.07<br>39527<br>8 | C <sub>15</sub> H <sub>14</sub><br>O <sub>7</sub>  | 306.<br>27           | 0    | 22               | 6 | 7  | 1 | 131<br>Å <sup>2</sup>  | 0 | Memenuhi |
| B | Apigenin<br>-7-O-<br>diglucuronide  | 622.11<br>69993<br>6 | C <sub>27</sub> H <sub>26</sub><br>O <sub>17</sub> | 622.<br>5 g/<br>mol  | -0.2 | 44               | 9 | 17 | 7 | 279<br>Å <sup>2</sup>  | 0 | Memenuhi |
| C | Syringic<br>acid                    | 198.05<br>28234<br>2 | C <sub>9</sub> H <sub>10</sub><br>O <sub>5</sub>   | 198.<br>17 g/<br>mol | 1    | 14               | 2 | 5  | 3 | 76 Å <sup>2</sup>      | 0 | Memenuhi |
| D | p-<br>coumaroyl<br>glycolic<br>acid | 222.19<br>g/mol      | C <sub>11</sub> H <sub>10</sub><br>O <sub>5</sub>  | 645.<br>60           | 0.8  | 0                | 3 | 5  | 4 | 94.8<br>Å <sup>2</sup> | 0 | Memenuhi |

Epigallocatechin dengan rumus molekul C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>O<sub>7</sub> memiliki berat molekul 306,27 g/mol, nilai XlogP 0, serta *Topological Polar Surface Area* (TPSA) sebesar 131 Å<sup>2</sup>. Nilai XlogP dan TPSA tersebut mengindikasikan bahwa senyawa ini bersifat relatif polar, yang didukung oleh tingginya jumlah gugus pembentuk ikatan hidrogen dengan 6 *hydrogen bond donor* (HBD) dan 7 *hydrogen bond acceptor* (HBA). Dominasi gugus hidroksil pada struktur epigallocatechin sangat menguntungkan untuk meningkatkan kelarutan dalam fase air serta memperkuat interaksi ikatan hidrogen dengan makromolekul target.

Sementara itu, apigenin-7-O-diglucuronide (C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>O<sub>17</sub>) menampilkan tingkat polaritas paling tinggi di antara seluruh senyawa teruji, ditandai oleh nilai XlogP -0,2, TPSA sebesar 279 Å<sup>2</sup>, 9 HBD, dan 17 HBA. Tingginya jumlah gugus polar dan ikatan yang dapat berotasi berefek pada peningkatan berat molekul hingga 622,51 g/mol. Meskipun bobot molekul dan TPSA yang tinggi dapat menjadi faktor pembatas dalam permeasi membran secara pasif, senyawa ini tetap tergolong prospektif karena tetap memenuhi batas kriteria penapisan awal

tanpa menunjukkan pelanggaran.

Pada kelompok dengan struktur yang lebih sederhana, syringic acid (C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>O<sub>5</sub>) dan p-coumaroyl glycolic acid (C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>O<sub>5</sub>) menunjukkan keseimbangan sifat hidrofilik dan lipofilik yang sangat ideal. Syringic acid memiliki berat molekul 198,17 g/mol, XlogP 1, TPSA 76 Å<sup>2</sup>, 2 HBD, dan 5 HBA. Ukuran molekulnya yang kompak memberikan keunggulan teoritis dalam efisiensi penembusan membran seluler. Karakteristik serupa ditunjukkan oleh p-coumaroyl glycolic acid dengan nilai XlogP 0,8, TPSA 94,8 Å<sup>2</sup>, 3 HBD, dan 5 HBA, yang mencerminkan kecenderungan polar dengan tingkat lipofilisitas yang memadai untuk berinteraksi dengan reseptor target.

Secara keseluruhan, seluruh metabolit daun matoa tersebut tidak menunjukkan pelanggaran (0 violation) terhadap kriteria *Lipinski's Rule of Five*, sehingga secara komputasi dikategorikan memenuhi syarat dasar *drug-likeness*. Kendati demikian, kelayakan fisikokimia semata belum cukup untuk mengonfirmasi potensi farmakologis suatu senyawa. Oleh karena itu, diperlukan integrasi analisis *in silico*

lanjutan—meliputi prediksi spektrum aktivitas biologis (PASS Online), analisis farmakokinetik dan ADMET (pkCSM), klasifikasi tingkat keamanan akut (ProTox-3.0), serta simulasi penambatan molekuler (*molecular docking*)—guna memetakan afinitas dan spesifisitas interaksinya pada target molekuler secara komprehensif.

#### Prediksi aktivitas Biologis PASS Online

Berdasarkan prediksi PASS Online, senyawa daun matoa (*Pometia pinnata*) memiliki berbagai potensi aktivitas biologis, dengan beberapa target menunjukkan Activity Score >0,7. SIRT6 merupakan salah satu target yang relevan dengan metabolisme glukosa dengan Activity Score 0,7049. Namun, aktivitas terhadap alpha-amylase, alpha-glucosidase, dan AMPK masih menunjukkan skor di bawah 0,7, sehingga potensi antidiabetes senyawa daun matoa

berdasarkan PASS Online masih bersifat prediktif dan perlu dikonfirmasi melalui analisis molecular docking, ADME, toksisitas, serta pengujian eksperimental.

#### Profil farmakokinetik pkCSM

Pemilihan parameter ADMET pada webserver pkCSM disesuaikan dengan skema artikel pembandingan untuk mempertahankan konsistensi komparatif. Akan tetapi, ketiadaan luaran angka numerik dari sumber acuan menyebabkannya tidak dapat diisi secara langsung tanpa memicu bias informasi. Oleh sebab itu, simbol NR (*Not Reported*) digunakan pada matriks tabulasi untuk menandai variabel yang tidak terlapor. Sebagai bentuk akuntabilitas komputasi, notasi *Canonical SMILES* yang terstruktur dicantumkan pada Lampiran 1 agar dapat diunggah secara simultan (*batch submission*) pada pengujian berikutnya.

**Tabel 4 Hasil Uji Homogenitas Hasil Belajar Siswa Dan Sikap Spiritual**

| Kelompok           | Parameter                       | A          | B      | C      | D      |
|--------------------|---------------------------------|------------|--------|--------|--------|
| <b>Absorpsi</b>    | Permeabilitas kulit (log Kp)    | -2,96      | -2,73  | -2,73  | -2,73  |
| <b>Distribusi</b>  | VDss manusia (log L/kg)         | Sedan<br>g | Sedang | Sedang | Sedang |
| <b>Distribusi</b>  | Fraksi tidak terikat (Fu)       | 0,27       | 0,10   | 0,12   | 0,15   |
| <b>Distribusi</b>  | Permeabilitas BBB (log BB)      | Buruk      | Sedang | buruk  | Sedang |
| <b>Distribusi</b>  | Permeabilitas CNS (log PS)      | -3,50      | -2,1   | -2,4   | -3,5   |
| <b>Metabolisme</b> | Substrat CYP2D6                 | Tidak      | Tidak  | Tidak  | Tidak  |
| <b>Metabolisme</b> | Substrat CYP3A4                 | Tidak      | ya     | ya     | Tidak  |
| <b>Metabolisme</b> | Inhibitor CYP2D6                | Tidak      | Tidak  | Tidak  | Tidak  |
| <b>Metabolisme</b> | Inhibitor CYP3A4                | Tidak      | Tidak  | Tidak  | Ya     |
| <b>Ekskresi</b>    | Total clearance (log mL/min/kg) | 0,45       | 0,52   | 0,48   | 0,52   |
| <b>Ekskresi</b>    | Substrat renal OCT2             | Tidak      | Tidak  | Tidak  | Tidak  |
| <b>Toksisitas</b>  | Ames toxicity                   | Tidak      | Tidak  | Tidak  | Tidak  |
| <b>Toksisitas</b>  | hERG I inhibitor                | Tidak      | Tidak  | Tidak  | Tidak  |
| <b>Toksisitas</b>  | hERG II inhibitor               | Tidak      | Ya     | Tidak  | Tidak  |
| <b>Toksisitas</b>  | Hepatotoksisitas                | Tidak      | Tidak  | Tidak  | Tidak  |

Pada domain distribusi, nilai volume distribusi kondisi tunak (*volume of distribution at steady state/VD<sub>ss</sub>*) berada pada kategori moderat, yang mengindikasikan Keseimbangan distribusi yang proporsional antara

kompartemen plasma dan jaringan perifer. Nilai fraksi bebas obat (*fraction unbound/F<sub>u</sub>*) berturut-turut adalah 0,27 (A), 0,10 (B), 0,12 (C), dan 0,15 (D). Senyawa A mencatatkan proporsi molekul bebas tertinggi, sementara senyawa B

merupakan yang terendah. Tingginya nilai  $F_u$  memperbesar ketersediaan molekul aktif untuk berdifusi melintasi membran dan berinteraksi dengan target terapeutik.

Pada evaluasi permeabilitas sawar darah otak (*blood-brain barrier*/BBB), senyawa A dan C tergolong dalam kategori buruk, sedangkan senyawa B dan D tergolong sedang, dengan nilai log *BB* masing-masing sebesar  $-3,50$  (A),  $-2,10$  (B),  $-2,40$  (C), dan  $-3,50$  (D). Sejalan dengan hal tersebut, nilai penetrasi sistem saraf pusat (log *PS*) yang tercatat bernilai negatif, yaitu  $-3,50$  (A),  $-2,10$  (B),  $-2,40$  (C), dan  $-3,50$  (D). Rendahnya kemampuan penetrasi CNS dan BBB ini menguntungkan untuk target terapi perifer, karena meminimalkan risiko efek samping yang dimediasi oleh sistem saraf pusat.

Pada aspek metabolisme, seluruh molekul teruji diprediksi bukan merupakan substrat isoenzim CYP2D6. Namun, senyawa B dan C teridentifikasi sebagai substrat CYP3A4, sedangkan senyawa A dan D tidak. Kondisi ini mengindikasikan bahwa biotransformasi senyawa B dan C secara spesifik melibatkan alur metabolik CYP3A4. Mengenai aktivitas inhibisi, tidak ada senyawa yang menghambat CYP2D6, akan tetapi senyawa D bertindak sebagai inhibitor CYP3A4—sebuah temuan penting karena potensi interaksi obat (*drug-drug interaction*) jika dikonsumsi bersamaan dengan substrat enzim tersebut.

Dari domain ekskresi, nilai *total clearance* tercatat sebesar  $0,45$  (A),  $0,52$  (B),  $0,48$  (C), dan  $0,52$  log mL/min/kg (D). Kecepatan eliminasi tertinggi ditunjukkan oleh senyawa B dan D, sementara senyawa A merupakan yang terendah. Di samping itu, seluruh senyawa tidak teridentifikasi sebagai substrat *renal Organic Cation Transporter 2* (OCT2), menandakan bahwa eliminasi ginjal tidak bergantung utama pada transporter tersebut.

Evaluasi toksisitas menunjukkan profil keamanan yang menguntungkan: seluruh senyawa bersifat non-mutagenik (negatif tes Ames), bebas dari risiko hepatotoksitas, dan tidak menghambat kanal ion hERG I. Merekaputifikasi parameter hERG II, senyawa A, C, dan D menunjukkan hasil negatif, sedangkan senyawa B memberikan respons positif. Potensi inhibisi hERG II pada senyawa B ini memerlukan perhatian khusus akibat implikasinya terhadap risiko kardiotoxikitas.

Secara komprehensif, keempat senyawa menampilkan karakteristik ADMET yang prospektif, dicirikan oleh permeabilitas kulit pasif yang rendah, distribusi jaringan yang seimbang, penetrasi BBB/CNS yang terbatas, serta bebas dari mutagenisitas maupun hepatotoksitas. Catatan kritis berfokus pada senyawa D terkait inhibisi CYP3A4 dan senyawa B terkait risiko kardiotoxikitas hERG II yang memerlukan modifikasi struktur atau optimasi lanjutan.

### Prediksi Toksisitas ProTox-3.0

Table 5 Perkiraan toksisitas akut dan endpoint toksikologi

| Kode | Senyawa                    | LD50 hasil prediksi (mg/kg) | Kelas | Ringkasan kategori GHS             | Endpoint atau target yang dilaporkan |
|------|----------------------------|-----------------------------|-------|------------------------------------|--------------------------------------|
| A    | epigallocatechin           | 10000                       | VI    | Berpotensi berbahaya jika tertelan | Hepatotoxicity                       |
| B    | Apigenin-7-O-diglucuronide | 5000                        | V     | Berpotensi berbahaya jika tertelan | Hepatotoxicity                       |
| C    | Syringic acid              | 1700                        | IV    | Berpotensi berbahaya jika tertelan | Nephrotoxicity                       |
| D    | p-coumaroyl glycolic acid  | 2000                        | IV    | Berpotensi berbahaya jika tertelan | BBB-barrier                          |

Evaluasi parameter toksisitas akut ( $LD_{50}$  oral) menunjukkan variasi tingkat keamanan yang cukup signifikan pada seluruh senyawa uji. Epigallocatechin (Senyawa A) mengindikasikan tingkat keamanan oral tertinggi dengan predikat Kelas VI (Non-Toksik) dan nilai  $LD_{50}$  mencapai 10000 mg/kg, sehingga risiko paparan akutnya tergolong sangat rendah.

Sementara itu, Apigenin-7-O-diglucuronide (Senyawa B) masuk dalam Kelas V (Mungkin Berbahaya Jika Tertelan) dengan prediksi  $LD_{50}$  sebesar 5000 mg/kg. Walaupun dikategorikan relatif aman, penggunaan Senyawa B tetap membutuhkan batasan dosis yang jelas saat pemberian oral. Di sisi lain, Syringic acid (Senyawa C) dan p-Coumaroyl glycolic acid (Senyawa D) tergolong ke dalam Kelas IV (Berbahaya Jika Tertelan) dengan nilai  $LD_{50}$  berturut-turut sebesar 1700 mg/kg dan 2000 mg/kg. Ambang batas toksisitas yang lebih rendah pada Senyawa C dan D ini mengisyaratkan perlunya kehati-hatian ekstra terhadap potensi efek samping apabila digunakan dalam dosis tinggi.

Berdasarkan analisis *endpoint* dan organ target toksisitas, Senyawa A dan Senyawa B diprediksi berpotensi memicu *Hepatotoxicity* atau toksisitas pada organ hati. Temuan ini memberikan petunjuk penting mengenai perlunya evaluasi fungsi hepar secara berkala apabila senyawa tersebut dikembangkan untuk penggunaan jangka panjang atau dosis berulang.

Sementara itu, Senyawa C menunjukkan *endpoint* spesifik berupa *Nephrotoxicity* (toksisitas pada ginjal), yang mencerminkan keterlibatan sistem renal sebagai organ target utama akumulasi atau paparan toksiknya. Berbeda dari senyawa lainnya, Senyawa D teridentifikasi memiliki interaksi dengan *BBB-barrier* (sawar darah otak), yang mengindikasikan kemampuan molekul dalam menembus membran sistem saraf pusat sehingga potensi dampak neurologisnya memerlukan kajian lebih mendalam.

## SIMPULAN

Studi *in silico* senyawa bioaktif daun matoa (*Pometia pinnata*) membuktikan potensi *epigallocatechin*, *apigenin-7-O-diglucuronide*, *syringic acid*, dan *p-coumaroyl glycolic acid* sebagai kandidat obat oral yang ideal karena memenuhi Aturan Lipinski dan Veber secara sempurna. Karakteristik ADMET berdasarkan pkCSM tergolong amat baik, ditunjukkan oleh distribusi jaringan yang seimbang, penetrasi otak yang minim, serta terbebas dari uji mutagenisitas dan hepatotoksitas. Dari tingkat keamanan oral ProTox-3.0, *epigallocatechin* merupakan senyawa paling aman (Kelas VI,  $LD_{50}$  10000 mg/kg), disusul *apigenin-7-O-diglucuronide* (Kelas V,  $LD_{50}$  5000 mg/kg), sementara *p-coumaroyl glycolic acid* ( $LD_{50}$  2000 mg/kg) dan *syringic acid* ( $LD_{50}$  1700 mg/kg) berada pada Kelas IV. Walau begitu, perhatian khusus perlu diberikan pada potensi *Hepatotoxicity* (*epigallocatechin* dan *apigenin-7-O-diglucuronide*), *Nephrotoxicity* (*syringic acid*), interaksi *BBB-barrier* serta inhibisi CYP3A4 (*p-coumaroyl glycolic acid*), dan risiko hERG II (*apigenin-7-O-diglucuronide*) untuk optimasi dosis dan pengembangan terapi antidiabetes yang aman secara klinis.

## DAFTAR PUSTAKA

- Gonfa, Y. H., Tessema, F. B., Bachheti, A., Rai, N., Tadesse, M. G., Nasser Singab, A., Chaubey, K. K., & Bachheti, R. K. (2023). Anti-inflammatory activity of phytochemicals from medicinal plants and their nanoparticles: A review. *Current Research in Biotechnology*, 6(November), 100152. <https://doi.org/10.1016/j.crbiot.2023.100152>
- Kim, S., Chen, J., Cheng, T., Gindulyte, A., He, J., He, S., Li, Q., Shoemaker,

- B. A., Thiessen, P. A., Yu, B., Zaslavsky, L., Zhang, J., & Bolton, E. E. (2021). PubChem in 2021: New data content and improved web interfaces. *Nucleic Acids Research*, 49(D1), D1388–D1395. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa971>
- Marbán-González, A., Ramírez-Cid, V., Cristóbal-Ramírez, A., & Medina-Franco, J. L. (2025). Exploiting PubChem and other public databases for virtual screening in 2025: what are the latest trends? *Expert Opinion on Drug Discovery*, 20(11), 1387–1403. <https://doi.org/10.1080/17460441.2025.2558161>
- McCracken, L. M., & Dhingra, L. (2002). A short version of the pain anxiety symptoms scale (PASS-20): Preliminary development and validity. *Pain Research and Management*, 7(1), 45–50. <https://doi.org/10.1155/2002/517163>
- Md. Ansarul Islam, Mahbub Alam, Emranul Kabir, Md. Abdul Hai, & Md. Mosharef Hossain Bhuiyan. (2026). Synthesis and Characterization of Glucopyranosyloxyphenylacetamide: ADMET and PASS Evaluation as a Prodrug Analog. *Journal of Tropical Pharmacy and Chemistry*, 10(1), 91–100. <https://doi.org/10.30872/jtpc.v10i1.375>
- Pires, D. E. V., Blundell, T. L., & Ascher, D. B. (2015). pkCSM: Predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures [Rapid-communication]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 58(9), 4066–4072. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00104>
- Putri, A. C., Yuliana, T. N., Suzery, M., & Aminin, A. L. N. (2024). Total Phenolic, Flavonoid, and LC-MS Analysis of the Ethanolic Extract of Matoa (*Pometia pinnata*) Leaves from Kudus, Central Java, Indonesia. *Jurnal Kimia Sains Dan Aplikasi*, 26(12), 477–482. <https://doi.org/10.14710/jksa.26.12.477-482>
- Widiasari, K. R., Made, I., Wijaya, K., & Suputra, P. A. (2021). Widiasari KR, Made I, Wijaya K, Suputra PA. Diabetes melitus tipe2: Faktor-faktor risiko, Diagnosis, Dan tatalaksana. Vol. 1, Ganesha Medicina Journal. 2021. *Ganesha Medicina Journal*, 1(2), 114–120.
- Wulandari, L., Nugraha, A. S., & Himmah, U. A. (2021). In Vitro Determination of Antioxidant and Antidiabetic Activities of Matoa Leaf Extract (*Pometia pinnata* J.R. Forst. & G. Forst.). *Jurnal Kefarmasian Indonesia*, 11(2), 132–141.