



Evaluasi In Silico Drug-Likeness, Sifat Farmakokinetik, dan Toksisitas Senyawa Stigmasta-5,22-dien-3 β -O-D-glukopiranosida Hasil Isolasi Daun Ungu (*Graptophyllum pictum*) Menggunakan SwissADME, pkCSM, dan ProTox-II

Fajriah Zainal¹, Anjas Wilapangga², Bangun Sutyono³, Adi Setiadi⁴, Nia Marlina Kurnia⁵

¹Farmasi, Universitas Ibnu Chaldun

²Farmasi, Universitas Ibnu Chaldun

³Farmasi, Universitas Ibnu Chaldun

⁴Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Bina Bangsa

⁵Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Bina Bangsa

Correspondent Email: anjas@stikesbch.ac.id

Abstrak

Stigmasta-5,22-dien-3 β -O-D-glukopiranosida merupakan senyawa glikosida steroid hasil isolasi dari daun ungu (*Graptophyllum pictum*) yang berpotensi dikembangkan sebagai kandidat senyawa bioaktif. Namun, informasi mengenai karakteristik drug-likeness, sifat farmakokinetik, dan profil toksisitasnya masih terbatas. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi kelayakan senyawa tersebut sebagai kandidat obat melalui pendekatan in silico menggunakan SwissADME, pkCSM, dan ProTox-II. Struktur senyawa dikonversi ke dalam format SMILES, kemudian dianalisis menggunakan SwissADME untuk mengevaluasi sifat fisikokimia, drug-likeness, dan bioavailabilitas, pkCSM untuk memprediksi parameter ADMET, serta ProTox-II untuk memprediksi profil toksisitas. Hasil: Senyawa memiliki satu pelanggaran terhadap aturan Lipinski (berat molekul >500 Da), namun memenuhi kriteria Veber dan Egan dengan bioavailability score sebesar 0,55. Prediksi menunjukkan absorpsi gastrointestinal yang rendah, tidak mampu menembus blood-brain barrier, serta tidak menghambat enzim utama CYP450. Hasil ProTox-II menunjukkan nilai LD₅₀ sebesar 8000 mg/kg yang termasuk dalam Toxicity Class 6, mengindikasikan toksisitas akut yang rendah, meskipun terdapat potensi toksisitas berdasarkan model prediksi yang masih memerlukan validasi eksperimental. Secara keseluruhan, Stigmasta-5,22-dien-3 β -O-D-glukopiranosida menunjukkan profil farmakokinetik dan keamanan yang cukup menjanjikan sebagai lead compound alami. Meskipun memiliki keterbatasan pada absorpsi dan kelarutan, senyawa ini berpotensi untuk dikembangkan lebih lanjut melalui optimasi formulasi serta pengujian in vitro dan in vivo.

Kata kunci: *Graptophyllum pictum*; Stigmasta-5,22-dien-3 β -O-D-glukopiranosida; SwissADME; pkCSM; ProTox-II; ADMET; drug-likeness.

Abstract

Stigmasta-5,22-dien-3 β -O-D-glucopyranoside is a steroidal glycoside isolated from *Graptophyllum pictum* whose pharmacokinetic and toxicological properties have not yet been comprehensively characterized. Early evaluation of absorption, distribution, metabolism, excretion, toxicity (ADMET), and drug-likeness is essential to determine its potential as a drug lead. Objective: This study aimed to evaluate the drug-likeness, pharmacokinetic profile, and toxicity of stigmasta-5,22-dien-3 β -O-D-glucopyranoside using integrated in silico approaches. The chemical structure was converted into canonical SMILES and analyzed using SwissADME for

physicochemical properties and drug-likeness, pkCSM for ADMET prediction, and ProTox-II for toxicity assessment. The compound exhibited a molecular weight of 588.87 Da with only one Lipinski violation (MW >500 Da), while Veber and Egan criteria were satisfied. The predicted bioavailability score was 0.55, although gastrointestinal absorption and aqueous solubility were low. The compound was predicted not to cross the blood-brain barrier and showed no inhibitory effects toward major CYP450 isoenzymes, suggesting a low risk of metabolic drug-drug interactions. ProTox-II predicted an LD50 of 8000 mg/kg (toxicity class 6), indicating low acute toxicity. Nevertheless, computational models suggested possible hepatotoxicity, immunotoxicity, mutagenicity, cytotoxicity, and carcinogenicity that require experimental confirmation. Integrated in silico analysis indicates that stigmasta-5,22-dien-3 β -O-D-glucopyranoside possesses favorable safety and metabolic characteristics but exhibits limitations related to oral absorption and solubility. These findings suggest that the compound represents a promising natural lead molecule requiring formulation optimization and experimental validation before further drug development.

Keywords: Graptophyllum pictum, steroidal glycoside, SwissADME, pkCSM, ProTox-II, ADMET, drug-likeness.

A Accepted Date: 15 July 2026

Publish Date: 30 July 2026

Pendahuluan

Indonesia merupakan salah satu negara megabiodiversitas yang memiliki kekayaan flora dengan potensi besar sebagai sumber senyawa bioaktif untuk pengembangan obat. Berbagai metabolit sekunder yang dihasilkan oleh tumbuhan, seperti alkaloid, flavonoid, terpenoid, saponin, dan steroid, telah diketahui memiliki aktivitas farmakologis yang beragam, antara lain sebagai antioksidan, antimikroba, antiinflamasi, antikanker, antidiabetes, hingga imunomodulator. Seiring meningkatnya kebutuhan terhadap kandidat obat baru yang lebih efektif dan aman, eksplorasi senyawa metabolit sekunder dari tumbuhan obat menjadi salah satu pendekatan yang terus berkembang dalam penelitian farmasi modern [1]. Salah satu tanaman obat yang telah lama dimanfaatkan secara empiris adalah daun ungu (*Graptophyllum pictum* (L.) Griff.). Tanaman ini digunakan dalam pengobatan tradisional untuk mengatasi hemoroid, inflamasi, luka, infeksi bakteri, diabetes, serta berbagai gangguan metabolik. Berbagai penelitian melaporkan bahwa daun ungu mengandung beragam senyawa bioaktif seperti flavonoid, steroid, terpenoid, alkaloid, dan senyawa fenolik yang berkontribusi terhadap aktivitas biologinya. Selain itu, ekstrak daun ungu juga telah dilaporkan memiliki aktivitas antioksidan, antibakteri, antiinflamasi, serta berpotensi sebagai sumber kandidat senyawa terapeutik alami [2].

Perkembangan teknologi isolasi dan karakterisasi senyawa memungkinkan identifikasi metabolit sekunder secara lebih akurat. Pada penelitian sebelumnya berhasil diisolasi senyawa utama dari fraksi diklorometana daun ungu yang diidentifikasi sebagai Stigmasta-5,22-dien-3 β -O-D-glukopiranosida melalui analisis FTIR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, dan HSQC. Walaupun senyawa tersebut berhasil dikarakterisasi dengan baik, hasil pengujian aktivitas antioksidan menunjukkan nilai IC₅₀ lebih dari 1000 μ g/mL sehingga dikategorikan memiliki aktivitas antioksidan yang sangat rendah. Temuan tersebut menunjukkan bahwa senyawa ini kemungkinan bukan komponen utama penyumbang

aktivitas antioksidan daun ungu, namun hal tersebut tidak menutup kemungkinan bahwa senyawa tersebut memiliki potensi farmakologis melalui mekanisme biologis lainnya.

Dalam proses penemuan obat modern, keberhasilan suatu senyawa tidak hanya ditentukan oleh aktivitas biologinya terhadap target tertentu, tetapi juga oleh karakteristik farmakokinetik dan tingkat keamanannya. Banyak kandidat obat gagal pada tahap praklinik maupun klinik akibat memiliki sifat absorpsi yang buruk, distribusi yang tidak memadai, metabolisme yang tidak menguntungkan, eliminasi yang lambat, atau toksisitas yang tinggi. Bahkan diperkirakan hampir setengah dari kegagalan pengembangan obat disebabkan oleh karakteristik ADMET (*Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, and Toxicity*) yang tidak memenuhi persyaratan. Oleh karena itu, evaluasi ADMET sejak tahap awal menjadi strategi penting untuk mengurangi biaya, waktu penelitian, serta meningkatkan peluang keberhasilan pengembangan kandidat obat [3]. Kemajuan *computational drug discovery* telah menjadikan pendekatan *in silico* sebagai salah satu metode yang sangat efektif dalam penyaringan awal kandidat obat. Dibandingkan pendekatan eksperimental, metode komputasi menawarkan proses yang lebih cepat, ekonomis, tidak memerlukan penggunaan hewan uji pada tahap awal, serta mampu mengevaluasi berbagai parameter farmakokinetik dan toksikologi hanya berdasarkan struktur kimia suatu senyawa. Pendekatan ini saat ini telah menjadi bagian integral dalam penelitian produk alam untuk memprioritaskan senyawa yang layak dikembangkan lebih lanjut melalui uji *in vitro* maupun *in vivo*.

Salah satu platform yang banyak digunakan adalah SwissADME, yang mampu memprediksi sifat fisikokimia, *drug-likeness*, bioavailabilitas oral, permeabilitas membran, absorpsi gastrointestinal, penetrasi sawar darah otak (*blood-brain barrier*), substrat P-glikoprotein, interaksi terhadap enzim sitokrom P450, serta berbagai aturan kelayakan obat seperti Lipinski, Veber, Ghose, Egan, dan Muegge. Informasi tersebut sangat penting dalam menentukan apakah suatu senyawa memiliki karakteristik yang sesuai untuk dikembangkan sebagai obat oral.

Selain itu, platform pkCSM memungkinkan prediksi parameter farmakokinetik dan toksikologi menggunakan pendekatan *graph-based signatures*. Platform ini dapat mengevaluasi berbagai parameter seperti absorpsi usus manusia, distribusi jaringan, volume distribusi, permeabilitas sawar darah otak, metabolisme melalui isoenzim CYP450, klirens total, ekskresi, serta berbagai parameter toksisitas seperti hepatotoksitas, mutagenisitas, kardiotoxikisitas (hERG inhibition), toksisitas kulit, maupun toksisitas kronis. Prediksi tersebut memberikan gambaran awal mengenai keamanan suatu senyawa sebelum dilakukan pengujian biologis yang lebih kompleks.

Evaluasi toksisitas juga dapat diperdalam menggunakan ProTox-II, yaitu platform berbasis kecerdasan buatan yang mampu memprediksi nilai LD₅₀, kelas toksisitas akut, hepatotoksitas, imunotoksitas, karsinogenisitas, mutagenisitas, sitotoksitas, serta berbagai target toksikologis lainnya. Kombinasi penggunaan SwissADME, pkCSM, dan ProTox-II telah banyak diaplikasikan dalam penelitian kandidat obat berbasis bahan alam karena memberikan informasi komprehensif mengenai kelayakan farmakokinetik sekaligus aspek keamanan suatu senyawa.

Meskipun karakterisasi struktur Stigmasta-5,22-dien-3 β -O-D-glukopiranosida dari daun ungu telah dilaporkan, hingga saat ini belum terdapat kajian komprehensif mengenai

profil *drug-likeness*, sifat farmakokinetik, dan toksisitas senyawa tersebut menggunakan pendekatan komputasi. Ketiadaan informasi tersebut menyebabkan potensi senyawa sebagai kandidat *lead compound* dalam pengembangan obat belum dapat dievaluasi secara menyeluruh. Oleh karena itu, penelitian ini memiliki kebaruan (*novelty*) berupa evaluasi *in silico* terhadap karakteristik fisikokimia, kelayakan sebagai obat (*drug-likeness*), parameter ADMET, serta profil toksisitas Stigmasta-5,22-dien-3 β -O-D-glukopiranosida menggunakan kombinasi SwissADME, pkCSM, dan ProTox-II. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar ilmiah dalam menentukan prospek senyawa tersebut sebagai kandidat obat alami sekaligus memberikan informasi awal yang penting untuk mendukung penelitian lanjutan, baik melalui pendekatan *molecular docking*, *molecular dynamics*, maupun pengujian biologis secara *in vitro* dan *in vivo*.

Metode Penelitian

Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif komputasional (*computational descriptive study*) yang dilakukan menggunakan pendekatan *in silico* untuk mengevaluasi karakteristik fisikokimia, *drug-likeness*, sifat farmakokinetik (ADME), dan profil toksisitas senyawa Stigmasta-5,22-dien-3 β -O-D-glukopiranosida hasil isolasi dari daun ungu (*Graptophyllum pictum*). Evaluasi dilakukan menggunakan tiga platform komputasi, yaitu SwissADME, pkCSM, dan ProTox-II [3][4].

Bahan Penelitian

Bahan penelitian berupa struktur kimia senyawa Stigmasta-5,22-dien-3 β -O-D-glukopiranosida yang diperoleh dari hasil penelitian isolasi sebelumnya berdasarkan karakterisasi menggunakan spektroskopi FTIR, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, dan HSQC. Struktur senyawa kemudian dikonversi ke dalam format SMILES (Simplified Molecular Input Line Entry System) menggunakan perangkat lunak ChemDraw Professional sehingga dapat digunakan sebagai input pada seluruh platform prediksi *in silico*.

Alat Penelitian

Penelitian ini menggunakan perangkat komputer dengan sistem operasi Windows 11 yang terhubung ke jaringan internet. Analisis dilakukan menggunakan beberapa platform daring sebagai berikut: SwissADME, pkCSM Pharmacokinetics dan ProTox-II. Selain itu digunakan perangkat lunak ChemDraw Professional untuk menggambar struktur kimia dan menghasilkan kode SMILES.

Prosedur Penelitian

I. Persiapan Struktur Senyawa

Struktur dua dimensi Stigmasta-5,22-dien-3 β -O-D-glukopiranosida digambar menggunakan perangkat lunak ChemDraw Professional berdasarkan data struktur hasil karakterisasi spektroskopi. Selanjutnya struktur tersebut dikonversi menjadi

format Canonical SMILES yang digunakan sebagai data masukan pada seluruh platform prediksi.

II. Evaluasi Drug-Likeness Menggunakan SwissADME

Prediksi sifat fisikokimia dan kelayakan senyawa sebagai kandidat obat dilakukan menggunakan platform SwissADME. Kode SMILES dimasukkan ke dalam SwissADME kemudian dilakukan analisis terhadap parameter berikut. Analisis fisikokimia meliputi molecular weight (MW), molecular formula, heavy atom count, aromatic heavy atom count, fraction Csp³, rotatable bonds, hydrogen bond acceptor (HBA), hydrogen bond donor (HBD), topological polar surface area (TPSA), dan molar refractivity. Analisis lipofilisitas mencakup iLOGP, XLOGP3, WLOGP, MLOGP, SILICOS-IT LogP, dan Consensus LogP. Analisis kelarutan dilakukan menggunakan ESOL Solubility, Ali Solubility, dan SILICOS-IT Solubility. Parameter farmakokinetik (ADME) yang dianalisis meliputi gastrointestinal (GI) absorption, blood-brain barrier (BBB) permeability, P-glycoprotein (P-gp) substrate, inhibitor CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, serta skin permeation (Log Kp). Evaluasi drug-likeness dilakukan berdasarkan Lipinski Rule of Five, Ghose Filter, Veber Rule, Egan Rule, dan Muegge Rule. Selain itu, dianalisis pula Bioavailability Score, Bioavailability Radar, BOILED-Egg, PAINS Alert, Brenk Alert, Lead-likeness, dan Synthetic Accessibility. Prediksi Farmakokinetik Menggunakan pkCSM

III. Prediksi ADMET lanjutan dilakukan menggunakan pkCSM.

Kode SMILES setiap senyawa dimasukkan ke dalam server pkCSM untuk memprediksi sifat ADMET (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, and Toxicity). Parameter yang dianalisis meliputi absorpsi (water solubility, Caco-2 permeability, human intestinal absorption, skin permeability, P-glycoprotein substrate, P-glycoprotein inhibitor I dan II), distribusi (volume of distribution (VDss), fraction unbound, blood-brain barrier permeability, dan CNS permeability), metabolisme (CYP2D6 substrate, CYP3A4 substrate, CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, dan CYP3A4 inhibitor), ekskresi (total clearance dan renal OCT2 substrate), serta toksisitas (AMES toxicity, maximum tolerated dose, hERG I/II inhibitor, oral rat acute toxicity, oral rat chronic toxicity, hepatotoxicity, skin sensitization, dan minnow toxicity).

IV. Prediksi Toksisitas Menggunakan ProTox-II

Evaluasi toksisitas dilakukan menggunakan ProTox-II dengan memasukkan kode SMILES setiap senyawa. Parameter yang diprediksi meliputi LD₅₀, toxicity class, hepatotoxicity, carcinogenicity, immunotoxicity, mutagenicity, cytotoxicity, organ toxicity, dan toxicological target prediction.

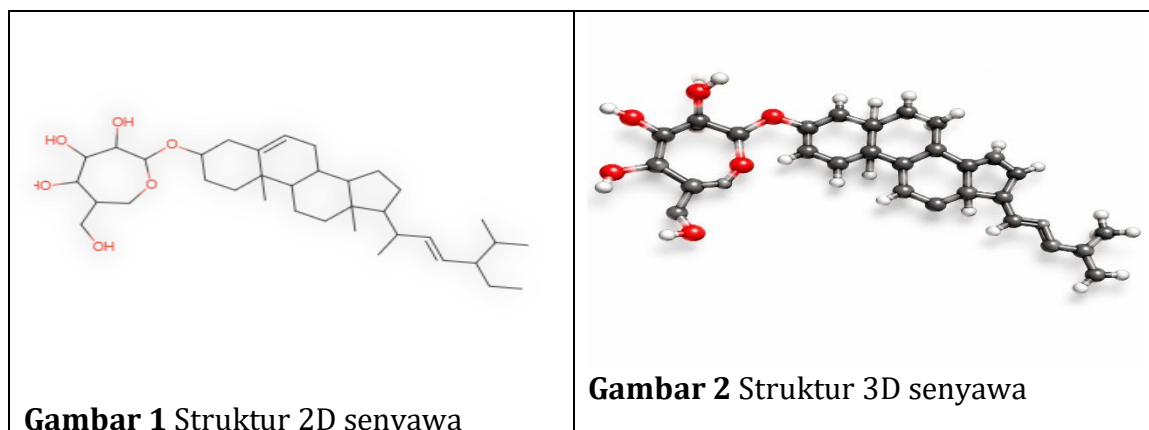
Analisis Data

Seluruh hasil prediksi dari SwissADME, pkCSM, dan ProTox-II disajikan dalam bentuk tabel dan dianalisis secara deskriptif. Evaluasi dilakukan dengan membandingkan setiap parameter terhadap kriteria kandidat obat oral yang umum digunakan dalam

pengembangan obat. Interpretasi parameter mengacu pada pedoman SwissADME, pkCSM, ProTox-II, dan literatur yang relevan.

Hasil dan Pembahasan

3.1. Struktur Kimia Senyawa Stigmasta-5,22-dien-3 β -O-D-glukopiranosida



Tabel 1 Identitas Senyawa Stigmasta-5,22-dien-3 β -O-D-glukopiranosida

Parameter	Hasil
Nama senyawa	Stigmasta-5,22-dien-3 β -O-D-glukopiranosida
Rumus molekul	C ₃₆ H ₆₀ O ₆
Berat molekul	588,87
SMILES	<chem>CCC(C(C)C)/C=C/C(C1CCC2C1(C)CCC1C2CC=C2C1(C)CCC(C2)OC1OC(C(C(C1O)O)O)CO)C</chem>

Struktur Steroid Stigmasta-5,22-dien-3 β -O-D-glukopiranosida memiliki kerangka dasar steroid yang terdiri atas empat cincin karbon yang saling menyatu. Struktur ini merupakan ciri khas golongan fitosterol dan berperan penting dalam aktivitas biologisnya. Inti steroid bersifat hidrofobik sehingga mampu berinteraksi dengan membran sel dan berbagai protein target, yang berkontribusi terhadap aktivitas antiinflamasi, antidiabetes, dan antikanker. Adanya Gugus Glukosa Senyawa ini memiliki satu gugus β -D-glukopiranosida (glukosa) yang terikat pada posisi C-3 inti steroid. Keberadaan gugus glukosa meningkatkan kelarutan senyawa dalam air serta dapat memengaruhi penyerapan dan distribusinya di dalam tubuh. Selain itu, glikosilasi juga dapat meningkatkan stabilitas senyawa dan memengaruhi aktivitas biologinya. Gugus Hidroksil (-OH) Gugus hidroksil (-OH) terdapat pada bagian glukosa dan meningkatkan sifat polar molekul. Gugus ini memungkinkan terbentuknya ikatan hidrogen dengan protein target sehingga berperan dalam meningkatkan afinitas pengikatan pada studi molecular docking. Selain itu, gugus hidroksil juga berkontribusi terhadap aktivitas antioksidan. Ikatan Rangkap Stigmasta-5,22-dien-3 β -O-D-glukopiranosida memiliki dua ikatan rangkap, yaitu pada posisi Δ^5 (C5=C6) dan Δ^{22} (C22=C23). Ikatan rangkap ini memengaruhi bentuk tiga dimensi molekul dan membantu meningkatkan interaksi dengan membran maupun protein target, sehingga dapat mendukung aktivitas biologis senyawa. Potensi Biologis Glikosida Steroid Sebagai golongan glikosida steroid, senyawa ini dilaporkan memiliki berbagai aktivitas biologis, seperti antioksidan, antiinflamasi, antidiabetes, antikanker, antimikroba, dan imunomodulator. Aktivitas tersebut dipengaruhi oleh kombinasi inti steroid yang bersifat lipofilik dan gugus glukosa yang

meningkatkan sifat hidrofilik. Oleh karena itu, Stigmasta-5,22-dien-3 β -O-D-glukopiranosida berpotensi menjadi kandidat senyawa bioaktif yang dapat dikembangkan lebih lanjut melalui penelitian *in silico*, *in vitro*, maupun *in vivo*. 3.2. Evaluasi Sifat Fisikokimia (SwissADME)[5].

Tabel 2 Karakteristik fisikokimia berdasarkan SwissADME

Parameter	Nilai	Kriteria Ideal	Interpretasi
Berat molekul (Da)	588,87	< 500	Melebihi batas Lipinski
Jumlah atom berat (<i>Heavy atom</i>)	42	–	Sesuai
Ikatan rotasi (<i>Rotatable bonds</i>)	8	≤ 10	Memenuhi
Luas permukaan polar topologi (TPSA, Å ²)	99,38	20–130	Memenuhi
Akseptor ikatan hidrogen (HBA)	6	≤ 10	Memenuhi
Donor ikatan hidrogen (HBD)	4	≤ 5	Memenuhi
Fraksi karbon sp ³ (<i>Fraction Csp³</i>)	0,89	> 0,25	Baik
Refraktivitas molar (<i>Molar refractivity</i>)	169,95	40–130	Relatif tinggi

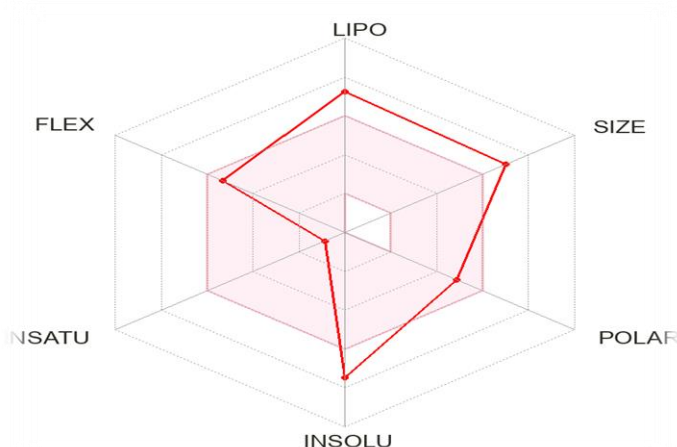
Secara keseluruhan, Stigmasta-5,22-dien-3 β -O-D-glukopiranosida memiliki beberapa karakteristik yang mendukung aktivitas biologis, seperti TPSA yang masih berada dalam rentang ideal, jumlah HBD dan HBA yang memenuhi aturan Lipinski, serta fleksibilitas molekul yang baik berdasarkan jumlah rotatable bond. Meskipun berat molekulnya melebihi 500 Da, hal ini umum dijumpai pada senyawa glikosida alami akibat keberadaan gugus gula. Oleh karena itu, senyawa ini masih memiliki potensi sebagai kandidat bioaktif, terutama apabila aktivitas biologinya didukung oleh hasil *molecular docking*, *in vitro*, maupun *in vivo*. Pembahasan ini menunjukkan bahwa evaluasi kelayakan suatu senyawa tidak hanya bergantung pada satu parameter, tetapi merupakan kombinasi berbagai sifat fisikokimia yang saling melengkapi [6]

Tabel 3 Profil lipofilisitas dan kelarutan

Parameter	Nilai	Interpretasi
Lipofilisitas		
iLOGP	<i>Temporarily unavailable</i>	Tidak tersedia
XLOGP3	7,16	Sangat lipofilik
WLOGP	5,87	Lipofilisitas tinggi
MLOGP	4,03	Lipofilisitas sedang
Consensus LogP	5,54	Lipofilisitas tinggi
Kelarutan		
ESOL Solubility	–7,47	Sangat sukar larut dalam air
Ali Solubility	5,03 $\times 10^{-7}$ mg/mL	Kelarutan sangat rendah
SILICOS-IT Solubility	–3,95	Kelarutan rendah

Secara keseluruhan, profil fisikokimia Stigmasta-5,22-dien-3 β -O-D-glukopiranosida menunjukkan bahwa senyawa ini memiliki sifat lipofilik yang cukup tinggi dengan kelarutan air yang rendah. Di sisi lain, keberadaan gugus glukosa dan gugus hidroksil

memberikan sifat hidrofilik yang membantu mempertahankan kemampuan berinteraksi dengan target biologis. Karakteristik ini menunjukkan bahwa faktor utama yang membatasi bioavailabilitas senyawa kemungkinan adalah kelarutan, bukan permeabilitas membran, sehingga pengembangan formulasi yang meningkatkan menjadi strategi potensi



Tabel 4 Evaluasi

Parameter	Hasil	Interpretasi
Lipinski Rule of Five	Memenuhi (1 pelanggaran: BM > 500 Da)	Sebagian besar kriteria terpenuhi
Ghose Filter	Tidak memenuhi (4 pelanggaran: BM > 480 Da, WLOGP > 5,6, MR > 130, jumlah atom > 70)	Tidak memenuhi kriteria Ghose
Veber Rule	Memenuhi	Berpotensi memiliki bioavailabilitas oral yang baik
Egan Rule	Memenuhi	Mendukung absorpsi oral
Muegge Rule	Tidak memenuhi (1 pelanggaran: XLOGP3 > 5)	Dipengaruhi oleh lipofilisitas tinggi
Bioavailability Score	0,55	Bioavailabilitas oral sedang
Lead-likeness	Tidak memenuhi (3 pelanggaran: BM > 350 Da, <i>Rotatable bonds</i> > 7, XLOGP3 > 3,5)	Kurang sesuai sebagai <i>lead compound</i> tanpa optimasi
Synthetic Accessibility	8,07	Sintesis relatif sulit

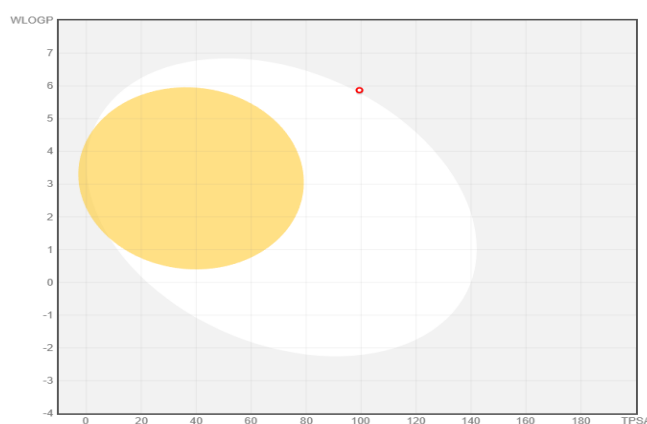
Secara keseluruhan, Stigmasta-5,22-dien-3 β -O-D-glukopiranosida masih layak dipertimbangkan sebagai kandidat obat, meskipun tidak memenuhi seluruh aturan *drug-likeness*. Hal ini didukung oleh aturan Veber dan Egan yang terpenuhi, serta bioavailability score sebesar 0,55 yang menunjukkan potensi bioavailabilitas oral pada tingkat sedang. Pelanggaran terhadap Lipinski, Ghose, Muegge, dan *lead-likeness* terutama disebabkan oleh ukuran molekul yang besar dan sifat lipofilik yang tinggi, yang merupakan karakteristik umum senyawa glikosida steroid alami. Oleh karena itu, hasil *drug-likeness* sebaiknya diinterpretasikan bersama data aktivitas biologis, molecular docking, ADMET, serta uji in vitro dan in vivo, bukan dijadikan satu-satunya dasar dalam menentukan potensi senyawa sebagai kandidat obat. Hal ini penting karena banyak produk alam yang telah berhasil dikembangkan menjadi obat meskipun tidak sepenuhnya memenuhi aturan *drug-likeness* klasik [8].

Gambar 3. Bioavailability Radar

Berdasarkan Bioavailability Radar SwissADME, Stigmasta-5,22-dien-3 β -O-D-glukopiranosida memiliki polaritas dan fleksibilitas yang berada dalam rentang optimal, sehingga masih mendukung interaksi dengan target biologis dan permeabilitas membran. Sebaliknya, ukuran molekul yang besar, lipofilisitas yang relatif tinggi, serta kelarutan yang rendah merupakan faktor utama yang dapat membatasi bioavailabilitas oral. Meskipun demikian, karakteristik tersebut merupakan sifat yang umum dijumpai pada glikosida steroid alami, sehingga potensi senyawa sebagai kandidat obat tetap perlu dipertimbangkan berdasarkan keseluruhan profil ADMET, aktivitas biologis, dan hasil uji eksperimental, bukan hanya berdasarkan parameter bioavailabilitas semata.

BOILED-Egg

Secara
BOILED-Egg
bahwa Stigmasta-
glukopiranosida



keseluruhan, hasil
menunjukkan
5,22-dien-3 β -O-D-
diprediksi memiliki

absorpsi gastrointestinal yang rendah dan tidak mampu menembus blood-brain barrier. Selain itu, senyawa diprediksi bukan merupakan substrat P-glycoprotein, sehingga tidak mudah mengalami proses efluks oleh transporter tersebut. Hasil ini mengindikasikan bahwa keterbatasan utama senyawa terletak pada absorpsi oral, bukan pada mekanisme efluks P-gp. Oleh karena itu, apabila dikembangkan sebagai kandidat obat, strategi formulasi seperti nanopartikel, sistem penghantaran lipid, atau kompleks inklusi dapat dipertimbangkan untuk meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitasnya.

Tabel 5 Profil farmakokinetik (ADMET) berdasarkan pkCSM

Aspek	Parameter	Nilai	Interpretasi
Absorpsi	Kelarutan air	-4,567	Rendah
	Human Intestinal Absorption	65,63%	Sedang
	Permeabilitas Caco-2	0,462	Sedang
	P-glycoprotein	Ya	Berpotensi mengalami efluks
Distribusi	VDss	-1,524	Rendah
	Blood-Brain Barrier	-1,037	Tidak menembus BBB
	CNS Permeability	-2,994	Rendah
	Fraction Unbound	0,02	Rendah
Metabolisme	Inhibitor CYP1A2	Tidak	Risiko interaksi rendah
	Inhibitor CYP2C19	Tidak	Risiko interaksi rendah
	Inhibitor CYP2C9	Tidak	Risiko interaksi rendah
	Inhibitor CYP2D6	Tidak	Risiko interaksi rendah
	Inhibitor CYP3A4	Tidak	Risiko interaksi rendah
Ekskresi	Total Clearance	0,623	Sedang
	OCT2 Substrate	Tidak	Tidak bergantung transporter ginjal

Secara keseluruhan, profil ADMET menunjukkan bahwa Stigmasta-5,22-dien-3 β -O-D-glukopiranosida memiliki karakteristik farmakokinetik yang cukup menjanjikan. Senyawa diprediksi memiliki absorpsi usus pada tingkat sedang (HIA 65,63%) dan permeabilitas Caco-2 yang cukup baik, meskipun kelarutan air yang rendah serta status sebagai substrat P-gp dapat membatasi bioavailabilitas oral. Dari aspek distribusi, senyawa tidak diprediksi menembus blood-brain barrier, sehingga berpotensi memiliki risiko efek samping pada sistem saraf pusat yang lebih rendah. Selain itu, senyawa tidak menghambat enzim utama CYP450, menunjukkan potensi interaksi obat yang minimal, serta memiliki laju eliminasi sedang dengan ekskresi yang tidak bergantung pada transporter OCT2. Berdasarkan keseluruhan parameter tersebut, Stigmasta-5,22-dien-3 β -O-D-glukopiranosida masih memiliki prospek yang baik sebagai kandidat senyawa bioaktif, terutama untuk target terapi di luar sistem saraf pusat. Namun, optimalisasi formulasi untuk meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas oral tetap diperlukan pada tahap pengembangan selanjutnya.

Tabel 6 Prediksi Toksisitas (ProTox-II)

Parameter	Hasil
LD50	8000mg/kg
Toxicity Class	6
Hepatotoxicity	0,93
Carcinogenicity	0,66
Immunotoxicity	0,99
Mutagenicity	0,80
Cytotoxicity	0,85

Berdasarkan hasil prediksi ProTox-II, Stigmasta-5,22-dien-3 β -O-D-glukopiranosida menunjukkan profil toksisitas akut yang baik, ditandai dengan LD50 sebesar 8000 mg/kg

dan termasuk dalam Toxicity Class 6, yang menunjukkan risiko toksisitas akut yang rendah. Namun, model prediksi juga mengindikasikan adanya potensi hepatotoksitas, imunotoksitas, mutagenisitas, sitotoksitas, dan karsinogenisitas dengan tingkat probabilitas yang bervariasi. Perlu ditekankan bahwa nilai-nilai tersebut merupakan probabilitas prediksi berbasis kecerdasan buatan (AI), bukan bukti bahwa efek toksik tersebut pasti terjadi. Oleh karena itu, hasil ProTox-II sebaiknya digunakan sebagai skrining awal untuk mengidentifikasi potensi risiko keamanan, yang selanjutnya harus divalidasi melalui uji in vitro dan in vivo sebelum senyawa dapat dipertimbangkan sebagai kandidat obat.

Integrasi Hasil SwissADME, pkCSM, dan ProTox-II

Tabel 7 Ringkasan hasil evaluasi senyawa

Aspek	Hasil	Kesimpulan
Drug-likeness	Memenuhi dengan 1 pelanggaran	Cukup baik
Bioavailabilitas	0,55	Sedang
Absorpsi gastrointestinal	Rendah	Perlu optimasi formulasi
Blood-Brain Barrier	Tidak menembus	Cocok untuk target non-SSP
Inhibisi CYP450	Tidak ada	Risiko interaksi obat rendah
Toksitas akut	Kelas 6	Relatif aman
Potensi sebagai kandidat obat	Menjanjikan	Memerlukan validasi lebih lanjut

Secara keseluruhan, Stigmasta-5,22-dien-3 β -O-D-glukopiranosida masih layak dipertimbangkan sebagai kandidat obat oral, namun memerlukan optimasi lebih lanjut. Penilaian ini didasarkan pada terpenuhinya kriteria drug-likeness dengan hanya satu pelanggaran, bioavailability score sebesar 0,55, **serta** profil toksitas akut yang rendah (Toxicity Class 6). Di sisi lain, absorpsi gastrointestinal yang rendah menjadi keterbatasan utama yang berpotensi menurunkan bioavailabilitas. Oleh karena itu, pengembangan formulasi seperti nanopartikel, sistem penghantaran berbasis lipid, atau kompleks inklusi dapat menjadi strategi untuk meningkatkan kelarutan dan absorpsi. Selain itu, hasil prediksi ini masih perlu divalidasi melalui pengujian in vitro dan in vivo sebelum senyawa dapat dikembangkan lebih lanjut sebagai kandidat obat oral.

Tabel 8. Perbandingan dengan senyawa glikosida steroid lain

Senyawa	Berat Molekul (Da)	Drug-likeness	Toksitas Akut	Referensi
β-Sitosterol glukosida	± 576	1 pelanggaran	Rendah	Literatur
Daucosterol	± 576	1 pelanggaran	Rendah	Literatur
Stigmasta-5,22-dien-3β-O-D-glukopiranosida	588,87	1 pelanggaran	Rendah	Penelitian ini

Kesimpulan

Evaluasi *in silico* menggunakan SwissADME, pkCSM, dan ProTox-II menunjukkan bahwa Stigmasta-5,22-dien-3 β -O-D-glukopiranosida memiliki profil farmakokinetik dan keamanan yang cukup menjanjikan sebagai senyawa bioaktif alami. Meskipun menunjukkan bioavailabilitas oral yang terbatas akibat rendahnya absorpsi gastrointestinal dan kelarutan, senyawa ini diprediksi memiliki toksisitas akut yang rendah serta risiko interaksi dengan enzim CYP450 yang minimal. Oleh karena itu, senyawa ini berpotensi untuk dikembangkan lebih lanjut sebagai lead compound melalui optimasi formulasi dan validasi menggunakan pengujian *in vitro* maupun *in vivo*.

Daftar Pustaka

- [1] D. J. Newman and G. M. Cragg, "Natural Products as Sources of New Drugs over the Nearly Four Decades from 01/1981 to 09/2019," *J. Nat. Prod.*, vol. 83, no. 3, pp. 770–803, 2020, doi: 10.1021/acs.jnatprod.9b01285.
- [2] F. Makkiyah, E. P. Rahmi, R. Revina, T. Susantiningsih, and Y. Setyaningsih, "Graptophyllum pictum (L.) griff. (syn: Justicia picta linn.) and its effectiveness: A well-known indonesian plant," *Pharmacogn. J.*, vol. 13, no. 3, pp. 835–838, 2021, doi: 10.5530/pj.2021.13.106.
- [3] F. Wu *et al.*, "Computational Approaches in Preclinical Studies on Drug Discovery and Development," *Front. Chem.*, vol. 8, no. September, 2020, doi: 10.3389/fchem.2020.00726.
- [4] D. E. V. Pires, T. L. Blundell, and D. B. Ascher, "pkCSM: Predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures," *J. Med. Chem.*, vol. 58, no. 9, pp. 4066–4072, 2015, doi: 10.1021/acs.jmedchem.5b00104.
- [5] T. Moses, K. K. Papadopoulou, and A. Osbourn, "Metabolic and functional diversity of saponins, biosynthetic intermediates and semi-synthetic derivatives," *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.*, vol. 49, no. 6, pp. 439–462, 2014, doi: 10.3109/10409238.2014.953628.
- [6] I. Muegge, S. L. Heald, and D. Brittelli, "Simple Selection Criteria for Drug-like Chemical Matter," vol. 44, no. 12, 2001.
- [7] C. A. S. Bergström, W. N. Charman, and C. J. H. Porter, "Computational prediction of formulation strategies for beyond-rule-of-5 compounds," *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 101, pp. 6–21, 2016, doi: 10.1016/j.addr.2016.02.005.
- [8] L. Z. Benet, C. M. Hosey, O. Ursu, and T. I. Oprea, "BDDCS, the Rule of 5 and drugability," *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 101, pp. 89–98, 2016, doi: 10.1016/j.addr.2016.05.007.