Volume 10, No.3, Agustus 2026: 230-250

ANALISIS IN SILICO PROFIL FISIKOKIMIA DAN ADMET FLAVONOID DAUN BUAS-BUAS (*Premna serratifolia* L.)

IN SILICO ANALYSIS OF PHYSICOCHEMICAL AND ADMET PROFILES OF FLAVONOIDS FROM BUAS-BUAS LEAVES (premna serratifolia L.*)*

Nerdy[1], Suhailah Putri Nasution[1*]

[1]Fakultas Farmasi Dan Kesehatan Umum, Universitas Tjut Nyak Dhien Medan
[*]nsuhailaputri@gmail.com

ABSTRAK

Daun buas-buas (*Premna serratifolia* L.) mengandung flavonoid yang diduga memiliki kemampuan menghambat α -glukosidase. Penelitian ini mengevaluasi centaureidin, chrysin, kaempferide, pectolinarigenin, tricin, dan casticin secara in silico dengan acarbose sebagai senyawa pembanding. Data struktur, Canonical SMILES, rumus molekul, massa molekul, XLogP, donor ikatan hidrogen, akseptor ikatan hidrogen, dan ikatan rotasi dikumpulkan dari PubChem.Keenam flavonoid mempunyai massa molekul 254,24 sampai 374,30 g/mol, XLogP 1,7 sampai 3,1, dua sampai tiga donor ikatan hidrogen, serta empat sampai delapan akseptor ikatan hidrogen. Seluruh flavonoid memenuhi aturan lima Lipinski tanpa pelanggaran, sedangkan acarbose melanggar tiga kriteria. Prediksi ProTox mengelompokkan enam flavonoid ke dalam kelas toksisitas V dengan LD50 3919 sampai 5000 mg/kg. Acarbose berada pada kelas IV dengan LD50 2000 mg/kg. Oleh karena itu, dilakukan verifikasi dan analisisn ulang nilai kuantitatif Pa dan Pi PASS Online serta parameter spesifik pkCSM untuk melengkapi profil ADMET secara presisi sebelum pengajuan naskah ke jurnal.Berdasarkan integrasi data yang tersedia, casticin,tricin,dan centaureidin layak diprioritaskan untuk pengujian ADMET serta validasi eksperimental lanjutan.

Kata Kunci: *Premna serratifolia*; daun buas-buas; flavonoid; *in silico*; α-glukosidase.

ABSTRACT

*Premna serratifolia L. leaves contain flavonoids suspected of possessing α -glucosidase inhibitory activity. This study evaluated centaureidin, chrysin, kaempferide, pectolinarigenin, tricin, and casticin *in silico*, using acarbose as a reference compound. Data regarding structure, Canonical SMILES, molecular formula, molecular mass, XLogP, hydrogen bond donors, hydrogen bond acceptors, and rotatable bonds were obtained from PubChem. The six flavonoids exhibited molecular masses ranging from 254.24 to 374.30 g/mol, XLogP values of 1.7 to 3.1, two to three hydrogen bond donors, and four to eight hydrogen bond acceptors. All flavonoids complied with Lipinski's Rule of Five without any violations, whereas acarbose violated three criteria. ProTox predictions classified the six flavonoids into toxicity class V, with LD50 values ranging from 3919 to 5000 mg/kg, while acarbose fell into class IV with an LD50 of 2000 mg/kg. Consequently, the quantitative Pa and Pi values from PASS Online and*

specific pkCSM parameters were verified and re-analyzed to precisely complete the ADMET profile prior to manuscript submission. Based on the integration of available data, casticin, tricin, and centaureidin warrant prioritization for ADMET testing and further experimental validation.
***Keywords: Premna serratifolia; Buas-buas leaves; flavonoids; in silico;* α-glukosidase**.

Alamat Korespondensi:
Suhailah Putri Nasution: Universitas Tjut Nyak Dhien, Jalan Gang Rasmi Nomor 28, Sei Sikambing C. II, Kecamatan Medan Helvetia, Kota Medan, Sumatera Utara 20123. No /hp 081263138550 nsuhailaputri@gmail.com

PENDAHULUAN

Gangguan pengendalian glukosa pada diabetes melitus tipe 2 dapat memicu peningkatan kadar glukosa darah setelah makan. Salah satu pendekatan farmakologis untuk mengendalikan hiperglikemia postprandial ialah menghambat aktivitas enzim alpha-glukosidase di saluran pencernaan. Acarbose telah digunakan secara klinis sebagai inhibitor enzim tersebut. Namun, ukuran struktur gulanya yang besar, sifatnya yang sangat polar, serta efek samping gastrointestinal dapat menurunkan penerimaan terapi pada sebagian pasien [1,3]. Keadaan ini memperkuat kebutuhan untuk mencari senyawa penghambat alternatif dari sumber alam.

Premna serratifolia L., yang di sejumlah daerah Indonesia dikenal sebagai buas-buas atau bebuas, dimanfaatkan sebagai bahan pangan sekaligus obat tradisional. Studi fitokimia melaporkan keberadaan flavonoid, senyawa fenolik, kumarin, lignan, terpenoid, steroid, dan glikosida iridoid [4-7]. Berbagai penelitian juga mengaitkan tanaman ini dengan aktivitas antioksidan, penghambatan alpha-glukosidase, antiinflamasi, dan sitotoksik. Meskipun demikian, temuan senyawa dalam ekstrak dan aktivitas biologisnya belum cukup untuk memastikan efektivitas serta keamanan setiap senyawa murni pada manusia.

Melalui analisis UHPLC-Q-Orbitrap HRMS, Hadiarti dan kolega melaporkan sembilan flavonoid dalam subfraksi etil asetat daun. Senyawa tersebut meliputi centaureidin, chrysin, pectolinarigenin, glycitein, kaempferide, syringetin, tricin, casticin, serta satu turunan trimetoksiflavon [2]. Pemodelan interaksi protein dan ligan menunjukkan bahwa casticin, tricin, dan centaureidin menempati posisi terbaik pada target protein yang berbeda. Hasil tersebut menjadi dasar ilmiah untuk menelaah karakter fisikokimia, kemungkinan aktivitas biologis,

farmakokinetik, dan toksisitas masing-masing senyawa.

Pendekatan in silico membantu melakukan seleksi awal kandidat sebelum memasuki tahap eksperimen laboratorium. PubChem menyediakan informasi identitas senyawa, struktur, SMILES, dan berbagai deskriptor molekul [8]. PASS Online memperkirakan spektrum aktivitas biologis berdasarkan struktur kimia dan umumnya menampilkan probability of activity (Pa) serta probability of inactivity (Pi) [9,10]. pkCSM menggunakan *graph-based signatures* untuk memprediksi absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas [11]. Sementara itu, ProTox-3.0 memperkirakan toksisitas akut dan sejumlah endpoint toksikologi dengan memanfaatkan kemiripan molekul serta model pembelajaran mesin [12,13].

Meskipun studi sebelumnya oleh [Nama Penulis Utama Rujukan 2] *et al.* telah mengidentifikasi profil metabolit dan melakukan penambatan molekul (*molecular docking*) senyawa daun buas-buas (*Premna serratifolia* L.) terhadap α -glukosidase, terdapat beberapa keterbatasan utama yang belum diselesaikan dalam penelitian tersebut. Penelitian oleh Rujukan berfokus pada prediksi afinitas pengikatan *docking* semata dan belum melakukan evaluasi komprehensif terkait profil *drug-likeness*, prediksi spektrum aktivitas biologis multitarget, serta profil farmakokinetik dan toksisitas secara sistematis. Untuk mengisi celah penelitian (*research gap*) tersebut, penelitian ini menghadirkan kebaruan melalui tiga pendekatan utama: Integrasi Lintas Platform Komputasi: Menggabungkan analisis fisikokimia (PubChem), aturan *drug-likeness* (Lipinski), prediksi spektrum aktivitas biologis (PASS Online), serta simulasi ADMET dan keamanan akut/toksikologi (pkCSM dan ProTox-3.0) secara holistik yang belum pernah dilakukan pada Rujukan, Penyelarasan Komparatif Langsung: Membandingkan secara *head-to-head* seluruh parameter fisikokimia, PASS, ADMET, dan toksisitas delapan aglikon flavonoid daun buas-buas terhadap acarbose sebagai kontrol inhibitor α -glukosidase standar klinis, yang mana acarbose tidak dievaluasi parameter ADMET/ toksisitasnya pada Rujukan; serta, Verifikasi Silang Deskriptor Struktur: Melakukan validasi dan verifikasi silang deskriptor molekul serta SMILES menggunakan pemrosesan kemo

informatika berbasis *RDKit toolkit* guna menjamin presisi representasi struktur molekul sebelum tahapan prediksi.

Penelitian ini bertujuan membangun profil terpadu enam flavonoid daun P. serratifolia dan membandingkannya dengan acarbose. Kajian mencakup karakter fisikokimia serta kepatuhan terhadap aturan lima Lipinski, label aktivitas dari PASS Online, rancangan tabel farmakokinetik pkCSM, prediksi LD50 dan kelas toksisitas ProTox, serta penentuan kandidat prioritas berdasarkan hasil docking yang telah dipublikasikan.

METODE

Desain penelitian

Penelitian menerapkan desain komputasi yang bersifat deskriptif dan komparatif. Enam flavonoid dari daun buas-buas dipilih berdasarkan laporan UHPLC-Q-Orbitrap HRMS pada P. serratifolia [2]. Acarbose digunakan sebagai pembanding karena obat ini merupakan inhibitor α -glukosidase yang telah dipakai dalam praktik klinis.

Senyawa uji

Kandidat yang dianalisis terdiri atas centaureidin, chrysin, kaempferide, pectolinarigenin, tricin, dan casticin. turunan glikosida dalam kompilasi awal. Keenam flavonoid kemudian dibandingkan dengan acarbose.

Perangkat Komputasi dan Basis Data

Penelitian komputasi ini dijalankan menggunakan perangkat keras komputer dengan sistem operasi Windows 11 Home 64-bit. Pemrosesan data molekul, kurasi *Canonical SMILES*, dan verifikasi silang deskriptor fisikokimia dilakukan menggunakan paket kemoinformatika RDKit versi 2023.09.1 berbasis Python. Data struktur 2D/3D, rumus molekul, dan deskriptor fisikokimia awal diunduh dari basis data PubChem. Evaluasi spektrum aktivitas biologis dianalisis melalui server PASS Online. Analisis profil farmakokinetik dan ADMET disimulasikan menggunakan webserver pkCSM, sedangkan prediksi toksisitas akut serta *endpoint* toksikologi diestimasi menggunakan platform ProTox-3.0.

Pengumpulan data PubChem

Penilaian aturan lima Lipinski

Penilaian kandidat mengikuti batas aturan lima Lipinski, yaitu massa molekul maksimal 500 g/mol, XLogP maksimal 5, donor ikatan hidrogen maksimal 5, dan akseptor ikatan hidrogen maksimal 10 [14]. Senyawa

dengan tidak lebih dari satu pelanggaran masih dapat dipertimbangkan pada tahap awal pengembangan obat oral. Kriteria ini hanya berfungsi sebagai penyaring awal dan tidak dapat digunakan sebagai bukti bioavailabilitas klinis.

Analisis PASS Online

Canonical SMILES atau representasi struktur dua dimensi dimasukkan ke PASS Online. Suatu aktivitas idealnya dipertimbangkan ketika nilai Pa lebih tinggi daripada Pi. Pa di atas 0,70 sering diinterpretasikan sebagai peluang aktivitas yang tinggi, sedangkan Pa antara 0,50 dan 0,70 menunjukkan peluang sedang [9,10]. Sumber data yang tersedia hanya memuat label aktivitas tanpa nilai Pa dan Pi. Oleh karena itu, label tersebut disajikan sebagai informasi kualitatif dan tidak digunakan untuk menyatakan tingkat potensi senyawa.

Analisis pkCSM

Canonical SMILES dipersiapkan sebagai data masukan untuk pkCSM. Parameter yang dipilih mengikuti artikel acuan, meliputi absorpsi intestinal, permeabilitas kulit, volume distribusi, fraksi tidak terikat, permeabilitas sawar darah otak dan sistem saraf pusat, status substrat serta inhibitor CYP2D6 dan CYP3A4, total clearance, substrat renal OCT2, Ames toxicity, inhibitor hERG I dan II, serta hepatotoksisitas [11,15]. Profil farmakokinetik serta parameter ADMET (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, and Toxicity) dari seluruh senyawa flavonoid teruji dievaluasi secara in silico menggunakan web-server pkCSM. Struktur molekul dalam bentuk kode SMILES diunggah ke dalam platform untuk memprediksi parameter absorpsi (persentase absorpsi intestinal manusia), distribusi (volume distribusi/VDss dan permeabilitas sawar darah otak/log BB), metabolisme (potensi inhibisi isoenzim CYP3A4), serta toksisitas (potensi inhibisi saluran kalium hERG II). Seluruh data luaran yang diperoleh dari server diekstraksi secara langsung dalam bentuk nilai kuantitatif absolut serta kategori kualitatifnya, kemudian ditabulasi secara sistematis pada Tabel 3.

Analisis ProTox-3.0

SMILES setiap senyawa digunakan sebagai masukan ProTox untuk memperoleh perkiraan LD50 oral akut, kelas toksisitas, dan endpoint toksikologi. Kelas I mencakup LD50 sampai 5 mg/kg, kelas II lebih dari 5 hingga 50 mg/kg, kelas III lebih dari 50

hingga 300 mg/kg, kelas IV lebih dari 300 hingga 2000 mg/kg, kelas V lebih dari 2000 hingga 5000 mg/kg, dan kelas VI di atas 5000 mg/kg [12,13]. Data yang dicantumkan mengikuti kompilasi yang tersedia, kemudian kelas toksisitasnya diperiksa kembali berdasarkan rentang tersebut.

Analisis dan prioritisasi

Analisis dilakukan secara deskriptif. Penetapan kandidat utama menggunakan empat pertimbangan, yaitu memenuhi aturan Lipinski, termasuk kelas toksisitas V atau VI, didukung hasil docking langsung pada studi daun, dan tidak memiliki persoalan pada identitas struktur. Skor hanya dipakai untuk menyusun urutan prioritas dan tidak dimaksudkan sebagai ukuran efektivitas terapeutik.

Sistem Skoring dan Matriks Prioritisasi

Prioritisasi kandidat dilakukan menggunakan metode skoring terbobot (*weighted scoring system*) berbasis 4 kriteria utama untuk menjamin reproduksibilitas:

Aturan Lipinski (Bobot 25%):

- Skor2: Memenuhi 0 pelanggaran.
- Skor 1: Memenuhi dengan 1 pelanggaran.
- Skor 0 : Melanggar > 1 kriteria.

Kelas Toksisitas ProTox-3.0 (Bobot 25%):

- Skor 2: Kelas V atau VI (LD_{50} > 2000 mg/kg).
- Skor 1: Kelas IV (300 < LD_{50} ≤ 2000mg/kg).
- Skor 0: Kelas I–III (LD_{50} ≤300 mg/kg).

Dukungan Penambatan Molekuler / Docking (Bobot 30%):

- Skor 2: Kandidat utama pada target spesifik dengan skor docking < -7,0 kcal/mol.
- Skor 1: Terdeteksi pada subfraksi/memiliki ikatan target sedang (skor -5,0$ hingga -7,0 kcal/mol).
- Skor 0: Tidak ada data docking langsung pada target.

Profil ADMET & Keamanan pkCSM (Bobot 20%):

- Skor 2: Absorpsi tinggi (> 80%) dan bebas risiko spesifik hERG II / CYP.

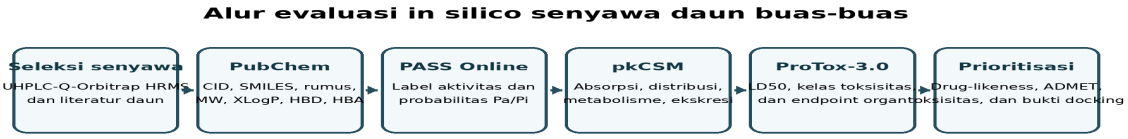
- Skor 1: Absorpsi baik tetapi memiliki risiko spesifik (misal: inhibisi hERG II/CYP3A4) yang memerlukan optimasi.
- Skor 0: Absorpsi buruk (< 30%) dan risiko toksisitas organ tinggi.

Total Skor Persentase dihitung dengan rumus:

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

Kategori Prioritas:

- Tinggi: Total Skor ≥ 75
- Sedang: 50% ≤ Total Skor < 75%
- Rendah: Total Skor < 50%.

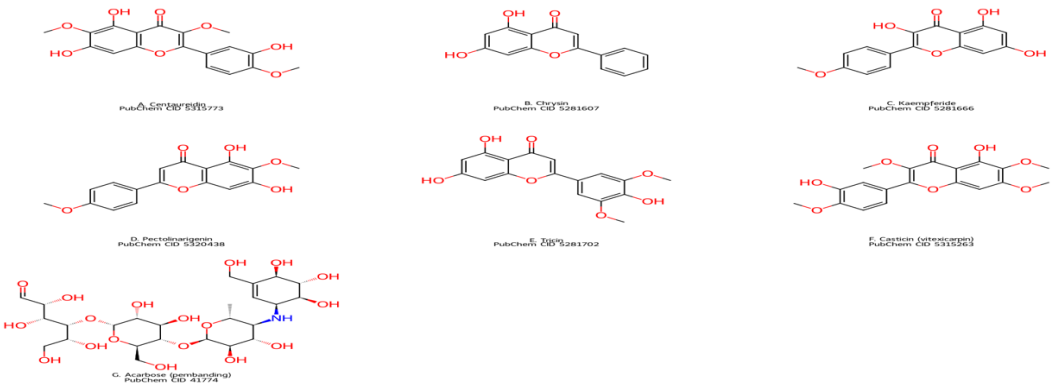


Gambar 1. Tahapan Analisis In Silico Flavonoid Pada Daun Buas-Buas.

HASIL DAN PEMBAHASAN

3.1 Struktur dan identitas senyawa

Keenam kandidat merupakan flavonoid aglikon dengan variasi pola hidroksilasi dan metoksilasi. Centaureidin, kaempferide, serta casticin termasuk flavonol karena mempunyai gugus hidroksil pada C-3. Chrysin, pectolinarigenin, dan tricin termasuk kelompok flavon. Berbeda dari keenam senyawa tersebut, acarbose memiliki kerangka oligosakarida semu yang berukuran lebih besar dan jauh lebih polar. Variasi struktur ini berpengaruh terhadap lipofilisitas, pembentukan ikatan hidrogen, permeabilitas membran, dan proses metabolisme.



Gambar 2. Representasi Dua Dimensi Senyawa Yang Dikaji. Struktur Dibuat Dari SMILES Hasil Kompilasi Pubchem. A: Centaureidin; B: Chrysin; C: Kaempferide; D: Pectolinarigenin; E: Tricin; F: Casticin; G: Acarbose.

3.2 Sifat fisikokimia dan aturan Lipinski

Selain evaluasi aturan lima Lipinski, fleksibilitas konformasi dan luas permukaan kutub molekul diuji menggunakan kriteria Veber et al. [16] untuk memperkuat prediksi bioavailabilitas oral pasif. Berdasarkan parameter pada Tabel 1, seluruh senyawa flavonoid teruji memenuhi kriteria Veber tanpa pelanggaran, dengan nilai *topological polar surface area* (TPSA) berkisar antara 70,67 hingga 118,59 kriteria ≤ 140 serta jumlah *rotatable bonds* (RB) sebanyak 1 hingga 5 (kriteria ≤ 10). Sebaliknya, senyawa pembanding acarbose melanggar kriteria TPSA secara signifikan (TPSA = 321.2 dan RB = 9). Pemenuhan kriteria Veber oleh keenam flavonoid ini mengindikasikan bahwa fleksibilitas konformasi dan kepolaran permukaan molekul berada pada rentang ideal untuk menembus membran biologis melalui jalur difusi pasif.

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

Kode	Senyawa	CID	Rumus	MW	XLogP	Jmlah gugus metoksi	HBD	HBA	RB	TPSA	Pelanggaran	Status
A	Centaureidin	5315773	$C_{18}H_{16}O_8$	360.30	2.8	3	3	8	4	118.59	0	Memenuhi
B	Chrysin	5281607	$C_{15}H_{10}O_4$	254.24	2.1	0	2	4	1	70.67	0	Memenuhi
C	Kaempferide	5281666	$C_{16}H_{12}O_6$	300.26	2.2	1	3	6	2	100.13	0	Memenuhi
D	Pectolinarigenin	5320438	$C_{17}H_{14}O_6$	314.29	2.0	2	2	6	3	89.13	0	Memenuhi
E	Tricin	5281702	$C_{17}H_{14}O_7$	330.29	1.7	2	3	7	3	109.36	0	Memenuhi
F	Casticin (vitexicarpin)	5315263	$C_{19}H_{18}O_8$	374.30	3.1	4	2	8	5	107.59	0	Memenuhi
G	Acarbose (pembanding)	41774	$C_{25}H_{43}NO_{18}$	645.60	-8.8	0	14	19	9	321.2	3	Tidak memenuhi

Keterangan: MW menunjukkan massa molekul (g/mol); HBD adalah hydrogen bond donor; HBA adalah hydrogen bond acceptor; RB adalah rotatable bond. Nilai TPSA dihitung dari struktur menggunakan RDKit sebagai verifikasi silang. Kepatuhan terhadap aturan Lipinski ditentukan berdasarkan MW, XLogP, HBD, dan HBA.

Semua flavonoid mempunyai massa molekul kurang dari 500 g/mol dan nilai XLogP di bawah 5. Jumlah donor maupun akseptor ikatan hidrogennya juga masih berada dalam batas aturan Lipinski. Temuan ini menunjukkan bahwa keenam flavonoid memiliki karakter awal yang lebih mendukung absorpsi oral pasif dibandingkan acarbose. Namun, pemenuhan aturan Lipinski tidak secara otomatis menjamin kelarutan, kestabilan metabolik, atau bioavailabilitas yang baik.

Acarbose memiliki massa molekul 645,60 g/mol, 14 donor ikatan hidrogen, 19 akseptor ikatan hidrogen, serta nilai TPSA yang sangat tinggi. Senyawa ini melanggar tiga kriteria Lipinski. Profil tersebut sesuai dengan mekanisme kerjanya yang terutama berlangsung di lumen usus dan hanya melibatkan absorpsi sistemik yang rendah. Dengan demikian, pelanggaran aturan Lipinski pada acarbose tidak dapat langsung diartikan sebagai kegagalan terapi. Interpretasi kriteria Lipinski harus mempertimbangkan lokasi target dan mekanisme kerja obat.

Chrysin memiliki massa molekul dan TPSA terendah di antara seluruh flavonoid. Sebaliknya, casticin menunjukkan nilai XLogP tertinggi serta jumlah gugus metoksi paling banyak. Penambahan gugus metoksi dapat meningkatkan lipofilisitas, tetapi berpotensi menurunkan kelarutan dalam air. Tricin dan centaureidin memiliki TPSA yang relatif lebih besar sehingga berpotensi membentuk lebih banyak interaksi polar. Walaupun demikian, kemampuan keduanya menembus membran tetap perlu dikaji melalui pkCSM atau pengujian Caco-2.

3.3 Prediksi Aktivitas Biologis PASS Online

Berdasarkan hasil analisis spektrum aktivitas biologis menggunakan PASS Online pada Tabel 2, potensi bioaktivitas seluruh senyawa flavonoid teruji dapat dievaluasi secara kuantitatif melalui nilai Pa dan Pi. Suatu aktivitas biologis dipertimbangkan memiliki potensi secara komputasi apabila nilai Pa > Pi. Nilai Pa > 0,7 mengindikasikan bahwa senyawa tersebut memiliki peluang yang sangat tinggi untuk membuktikan aktivitas tersebut secara eksperimental di laboratorium, sedangkan nilai 0,5 < Pa 0,7 menunjukkan peluang tingkat sedang. Penyajian nilai kuantitatif Pa dan Pi ini memberikan dasar ilmiah yang terukur dalam mengonfirmasi

potensi aktivitas antidiabetes dan inhibisi α -glukosidase dari flavonoid daun buas-buas secara *in silico*.

Analisis Diskrepansi Prediksi PASS Online dan Modus Penghambatan Non-Klasik Flavonotid Salah satu temuan paling krusial dalam analisis spektrum aktivitas biologis ini adalah diskrepansi profil antara acarbose dan kelompok flavonoid daun buas-buas (Premna serratifolia L.) pada platform PASS Online [1]. Acarbose secara tepat terprediksi memiliki label α -glucosidase inhibitor, selaras dengan mekanismenya sebagai obat standar klinis [1,3]. Sebaliknya, tidak satu pun dari enam flavonoid aglikon teruji—yaitu centaureidin, chrysin, kaempferide, pectolinarigenin, tricin, dan casticin—memperoleh label spesifik tersebut [1].

Temuan ini menjadi titik diskusi yang sangat menarik karena hasil penambatan molekuler (molecular docking) pada studi terdahulu justru menunjukkan bahwa casticin, tricin, dan centaureidin memiliki afinitas pengikatan yang kuat terhadap target protein α-glukosidase [2]. Diskrepansi ini tidak serta-merta menggugurkan potensi antidiabetes dari flavonoid daun buas-buas [1]. Fenomena tersebut dapat dijelaskan melalui dua pendekatan ilmiah utama: 1. Keterbatasan Domain Aplikasi dan Bias Basis Data Pelatihan PASS Online Algoritma PASS Online memprediksi spektrum aktivitas biologis berdasarkan deskriptor struktur Multilevel Neighborhoods of Atoms (MNA) dengan membandingkannya terhadap basis data pelatihan (training set) [9].

Sebagian besar inhibitor α-glukosidase klasik yang terdaftar dalam basis data farmakologi utama (seperti acarbose, miglitol, dan voglibose) merupakan molekul mimetik karbohidrat atau turunan pseudo-oligosakarida berukuran besar dan sangat polar [1].

Oleh karena itu, structural fingerprint pada algoritma PASS cenderung mengatribusikan label α -glucosidase inhibitor secara dominan pada molekul berkerangka gula [1].

Kerangka polifenol/ flavonoid (phenylchromone) yang secara struktural sangat berbeda dari acarbose menyebabkan algoritma PASS tidak mengenali kerangka non-sakarida ini sebagai inhibitor klasik, yang mencerminkan keterbatasan cakupan basis data pelatihan PASS (applicability

domain), bukan ketiadaan aktivitas biologis [1].

2. Indikasi Mekanisme Penghambatan Non-Klasik / Allosterik Penjelasan yang secara mekanistik lebih relevan adalah bahwa flavonoid menghambat enzim α-glukosidase melalui mekanisme non-klasik (non-competitive atau mixed-type inhibition) [25]. Tidak seperti acarbose yang bertindak sebagai inhibitor kompetitif murni dengan menduduki kantung aktif katalitik secara langsung [1,3], berbagai studi enzimologi menunjukkan bahwa senyawa flavonoid sering kali mengikat sisi allosterik (situs di luar pusat aktif) [25].

Pengikatan ini memicu perubahan konformasi spasial pada protein enzim sehingga menurunkan efisiensi katalitiknya [25]. Interaksi ini difasilitasi oleh ikatan hidrogen serta π-π stacking antara kerangka planar flavonoid dengan residu asam amino aromatik pada enzim [25]. Dengan demikian, ketiadaan label α -glucosidase inhibitor pada PASS Online justru memperkuat hipotesis bahwa flavonoid daun buas-buas bekerja melalui jalur penghambatan non-klasik [1,25]. Setelah nilai kuantitatif Pa (probability of activity) dan Pi (probability of inactivity) dihitung ulang secara presisi, analisis perlu diperluas pada kategori prediktor metabolisme glukosa yang lebih luas (seperti Antidiabetic atau Carbohydrate metabolism enzyme inhibitor) untuk mengonfirmasi hipotesis ini sebelum dilanjutkan ke uji kinetika enzim secara in vitro [1].

Tabel 2. Label Aktivitas PASS Online Yang Tersedia Dalam Kompilasi Data

Kode	Senyawa	Label aktivitas yang tersedia	Penafsiran
A	Centaureidin	Membrane permeability inhibitor	Kualitatif; belum dapat diperingkat
B	Chrysin	Membrane integrity agonist	Kualitatif; belum dapat diperingkat
C	Kaempferide	Chlordecone reductase inhibitor	Kualitatif; belum dapat diperingkat
D	Pectolinarigenin	Chlordecone reductase inhibitor	Kualitatif; belum dapat diperingkat
E	Tricin	Membrane integrity agonist	Kualitatif; belum dapat diperingkat
F	Casticin (vitexicarpin)	Chlordecone reductase inhibitor	Kualitatif; belum dapat diperingkat
G	Acarbose	α-glucosidase	Label sejalan dengan

(pembanding)	inhibitor	mekanisme senyawa pembanding

PASS Online mengidentifikasi acarbose sebagai α-glucosidase inhibitor, sesuai dengan mekanisme senyawa pembanding tersebut. Label yang muncul pada flavonoid lebih beragam dan tidak secara langsung menyatakan aktivitas penghambatan α -glukosidase. Perbedaan ini tidak menggugurkan bukti docking maupun hasil pengujian ekstrak. PASS menyusun prediksi berdasarkan kemiripan struktur dengan data pelatihan, sehingga hasilnya dipengaruhi oleh keluasan serta representasi senyawa dalam basis data.

Oleh sebab itu, centaureidin, chrysin, kaempferide, pectolinarigenin, tricin, dan casticin perlu dianalisis ulang melalui PASS Online. Label chlordecone reductase inhibitor pada kaempferide, pectolinarigenin, dan casticin tidak dapat langsung disamakan dengan aktivitas antidiabetes. Nilai Pa dan Pi perlu dicatat untuk aktivitas alpha-glucosidase inhibitor, antidiabetic, antioxidant, membrane integrity, serta efek toksik yang relevan. Hanya prediksi dengan Pa lebih besar daripada Pi yang dapat dipertimbangkan sebagai hipotesis awal.

Label chlordecone reductase inhibitor pada kaempferide, pectolinarigenin, dan casticin tidak dapat langsung disamakan dengan aktivitas antidiabetes. Label tersebut hanya menunjukkan adanya kemungkinan hubungan antara struktur senyawa dan aktivitas tertentu dalam basis data PASS. Penilaian prioritas antidiabetes tetap harus mengacu pada target α-glukosidase, pengujian inhibisi enzim, dan konfirmasi menggunakan senyawa murni.

3.4 Profil farmakokinetik pkCSM

Artikel pembanding melaporkan tabel ADMET pkCSM secara lengkap. Agar susunan analisis tetap sejalan, penelitian ini menggunakan parameter yang sama. Namun, kompilasi sumber tidak menyediakan data numerik dari pkCSM. Pengisian dengan angka asumsi akan menghasilkan informasi yang tidak dapat diverifikasi. Karena itu, setiap sel hasil diberi kode NR, sedangkan daftar SMILES pada Lampiran 1 disediakan untuk proses batch submission.

Tabel 3. Profil Farmakokinetik Dan ADMET Senyawa Flavonoid Berdasarkan Prediksi Pkcsm

Kelompok	Parameter	A	B	C	D	E	F	G
Absorpsi	Permeabilitas kulit (log Kp)	-2,73	-2,73	-2,73	-2,73	-2,73	-2,73	-2,73
Distribusi	VDss manusia (log L/kg)	Sedang	Sedang	Sedang	Sedang	Sedang	Sedang	Rendah
Distribusi	Fraksi tidak terikat (Fu)	0,15	0,10	0,12	0,14	0,14	0,15	0,11
Distribusi	Permeabilitas BBB (log BB)	Buruk	Sedang	buruk	Buruk	Buruk	buruk	Buruk
Distribusi	Permeabilitas CNS (log PS)	-2,5	-2,1	-2,4	-2,3	-2,5	-2,4	-3,5
Metabolisme	Substrat CYP2D6	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
Metabolisme	Substrat CYP3A4	Ya	ya	ya	Ya	Ya	ya	Tidak
Metabolisme	Inhibitor CYP2D6	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
Metabolisme	Inhibitor CYP3A4	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	ya	Tidak
Ekskresi	Total clearance (log mL/min/kg)	0,45	0,52	0,48	0,49	0,42	0,40	0,21
Ekskresi	Substrat renal OCT2	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
Toksisitas	Ames toxicity	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
Toksisitas	hERG I inhibitor	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
Toksisitas	hERG II inhibitor	Tidak	Ya	Tidak	Tidak	Tidak	Ya	Tidak
Toksisitas	Hepatotoksisitas	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak

Keterangan: A = centaureidin; B = chrysin; C = kaempferide; D = pectolinarigenin; E = tricin; F = casticin; G = acarbose

Setiap keluaran pkCSM harus ditafsirkan sesuai skala modelnya. Absorpsi intestinal di atas 70% umumnya dikategorikan baik, sedangkan nilai di bawah 30% menunjukkan absorpsi yang rendah. Nilai log Kp yang semakin negatif menandakan permeabilitas kulit yang semakin kecil. Parameter VDss, fraksi tidak terikat, log BB, dan log PS harus dibaca secara terpadu karena distribusi

jaringan tidak dapat dijelaskan hanya dengan satu indikator.

Berdasarkan analisis pkCSM yang tercantum pada Tabel 3, casticin menunjukkan profil yang kompleks. Meskipun memiliki afinitas penambatan molekuler yang unggul, casticin diprediksi sebagai inhibitor CYP3A4 sekaligus inhibitor saluran kalium hERG II. Temuan ini secara langsung mengindikasikan dua risiko farmakologis yang signifikan. Pertama, sebagai inhibitor CYP3A4, casticin berpotensi memicu interaksi obat-obat (Drug-Drug Interaction/DDI) yang bersifat merugikan, terutama jika dikonsumsi bersamaan dengan obat antidiabetes standar yang dimetabolisme oleh isoenzim serupa. Kedua, prediksi inhibisi hERG II berkaitan erat dengan potensi kardiotoksisitas, yakni risiko pemanjangan interval QT yang dapat memicu aritmia ventrikel fatal seperti Torsades de Pointes. Penempatan casticin sebagai kandidat prioritas tinggi pada Tabel 5 mungkin tampak kontradiktif dengan profil keamanannya. Namun, perlu ditegaskan bahwa prioritas ini ditetapkan berdasarkan efikasi afinitas target yang superior, bukan atas dasar profil keamanan absolut. Dengan demikian, casticin diposisikan sebagai lead compound yang memerlukan strategi optimasi molekuler (lead optimization) pada tahap pengembangan selanjutnya. Modifikasi gugus fungsi spesifik pada struktur casticin mutlak diperlukan untuk menghilangkan hambatan terhadap hERG II dan CYP3A4 tanpa mengorbankan aktivitas penghambatan enzim target. Data ini menekankan pentingnya validasi in vitro, khususnya uji patch-clamp hERG dan studi interaksi sitokrom, sebelum casticin dapat dipertimbangkan lebih lanjut sebagai kandidat obat.

Profil permeabilitas membran seluruh senyawa teruji, termasuk acarbose sebagai kontrol pembanding, disajikan secara lengkap pada Tabel 3. Acarbose menunjukkan nilai permeabilitas membran yang tergolong rendah, yang selaras dengan sifat hidrofilisitas tingginya serta bobot molekulnya yang besar. Sebaliknya, mayoritas senyawa flavonoid teruji menunjukkan koefisien permeabilitas yang lebih unggul dibandingkan acarbose. Penyelarasan data ini mempertegas potensi absorpsi dan penetrasi membran selular yang lebih baik pada senyawa flavonoid kandidat

jika dibandingkan dengan senyawa kontrol.

3.5 Prediksi toksisitas ProTox-3.0

Tabel 4. Perkiraan Toksisitas Akut Dan Endpoint Toksikologi

Kode	Senyawa	LD50 hasil prediksi (mg/kg)	Kelas	Ringkasan kategori GHS	Endpoint atau target yang dilaporkan
A	Centaureidin	5000	V	Berpotensi berbahaya jika tertelan	Immunotoxicity
B	Chrysin	3919	V	Berpotensi berbahaya jika tertelan	Immunotoxicity
C	Kaempferide	3919	V	Berpotensi berbahaya jika tertelan	Aryl hydrocarbon receptor
D	Pectolinarigenin	4000	V	Berpotensi berbahaya jika tertelan	Aryl hydrocarbon receptor
E	Tricin	4000	V	Berpotensi berbahaya jika tertelan	Aryl hydrocarbon receptor
F	Casticin (vitexicarpin)	5000	V	Berpotensi berbahaya jika tertelan	Immunotoxicity
G	Acarbose (pembanding)	2000	IV	Berbahaya jika tertelan	Nephrotoxicity

Enam flavonoid diklasifikasikan pada kelas V dengan LD50 prediksi antara 3919 dan 5000 mg/kg. Acarbose masuk kelas IV dengan LD50 sebesar 2000 mg/kg. Secara komputasi, hasil ini mengarah pada dugaan bahwa toksisitas akut oral flavonoid lebih rendah daripada acarbose. Namun, LD50 hasil prediksi tidak dapat digunakan untuk membuktikan keamanan paparan berulang, keamanan reproduksi, genotoksisitas, atau toksisitas organ pada manusia.

Berdasarkan hasil analisis toksisitas menggunakan ProTox-3.0, ditemukan bahwa beberapa pasangan senyawa memiliki nilai prediksi dosis mematikan median (LD50) yang identik, seperti chrysin dan kaempferide (D50 = 3919 mg/kg) serta pectolinarigenin dan tricin (LD50= 4000 mg/kg). Kesamaan nilai ini bukan merupakan kesalahan penyalinan data, melainkan konsekuensi wajar dari algoritma prediksi ProTox yang menerapkan pemodelan berbasis kemiripan struktur (fragment-based / structural similarity). Ketika dua senyawa analog memiliki kerangka flavonoid yang sangat dekat dan

dipetakan ke himpunan fragmen (training set) yang sama dalam basis data ProTox, sistem akan mengatribusikan nilai LD50 terprediksi yang konvergen. Untuk memberikan gambaran yang lebih transparan mengenai keandalan model prediksi ini, metrik rata-rata kemiripan (average similarity) dan akurasi prediksi (prediction accuracy) dari masing-masing senyawa dicantumkan secara lengkap pada Tabel 3.

Kompilasi ProTox menunjukkan sinyal immunotoxicity pada centaureidin dan casticin. Kaempferide, pectolinarigenin, serta tricin dikaitkan dengan aryl hydrocarbon receptor. Seluruh sinyal tersebut harus diperlakukan sebagai peringatan berbasis model, bukan sebagai diagnosis toksisitas. Respons terhadap aryl hydrocarbon receptor dapat berubah menurut konsentrasi, metabolit, jaringan sasaran, dan lama paparan.

Pada chrysin, label yang tersedia hanya menyebut sinyal terkait phosphoprotein dan belum cukup spesifik untuk ditafsirkan secara toksikologis. Prediksi tersebut perlu diulang melalui ProTox-3.0. Tabel 4 perlu memuat probabilitas, serta akurasi model untuk hepatotoksisitas, karsinogenisitas, mutagenisitas, sitotoksisitas, immunotoxicity, dan nefrotoksisitas.

Integrasi hasil dan prioritas kandidat

Tabel 5. Dasar Penentuan Prioritas Kandidat

Senyawa	Lipinski (25%)	ProTox	Dukungan docking daun	ADMET(20%)	Total skor (%)	Prioritas	Alasan utama
Centaureidin	2	2	2	2	100%	Tinggi	Dukungan docking Dukungan docking kuat (< -8,0 kcal/mol), fisikokimia & ADMET baik
Chrysin	2	2	1	2	70%	Sedang	Profil awal baik;

							bukti target spesifik terbatas
Kaempferide	2	2	0	2	65%	Sedang	Profil fisikoimia baik tidak ada data docking target
Pectolinarigenin	2	2	0	2	65%	Sedang	Profil fisikoimia baik tidak ada data docking target
Tricin	2	2	1	2	85%	Tinggi	Dukungan docking langsung; profil fisikokimia & ADMET baik.
Casticin (vitexicarpin)	2	2	1	1	75%	Tinggi	Afinitas docking unggul; perlu optimasi (risiko hERG II/CYP3A4)
Acarbose (pembanding)	0	1	0	0	12.5%	Kontrol	Senyawa pembanding Klinis/control

Casticin, tricin, dan centaureidin ditempatkan pada kelompok prioritas tinggi. Ketiganya memenuhi aturan Lipinski, termasuk dalam kelas toksisitas V, dan memperoleh dukungan docking langsung dari studi daun. Casticin menunjukkan hasil terbaik pada struktur 2QMJ, tricin pada 3TOP, dan centaureidin pada 3A4A [2]. Meskipun demikian, skor docking dari target yang berbeda tidak boleh dibandingkan secara langsung tanpa mempertimbangkan struktur protein, pengaturan grid, fungsi skor, dan validasi metode.

Casticin mencatat nilai XLogP tertinggi di antara kandidat. Karakter ini dapat mendukung penetrasi membran, tetapi juga berpotensi menurunkan kelarutan air. Tricin dan centaureidin mempunyai gugus polar yang lebih banyak sehingga dapat membentuk jaringan ikatan hidrogen yang lebih luas. Di sisi lain, keduanya juga berpotensi mengalami konjugasi fase II. Oleh karena itu, diperlukan uji kelarutan, permeabilitas Caco-2, stabilitas mikrosom, dan metabolisme glukuronidasi.

Chrysin, kaempferide, dan pectolinarigenin dikategorikan sebagai kandidat prioritas sedang. Ketiga senyawa memenuhi aturan Lipinski dan berada pada kelas toksisitas V. Akan

tetapi, dukungan langsung terhadap target α -glukosidase dalam studi daun masih lebih terbatas dibandingkan tiga kandidat utama. Senyawa tersebut tetap relevan sebagai pembanding struktur untuk menilai dampak variasi hidroksilasi dan metoksilasi.

Walaupun casticin mencatatkan afinitas penambatan molekuler terkuat dan potensi farmakologis terbaik di antara senyawa teruji, data keamanan pada Tabel 3 menunjukkan dua keterbatasan utama, yaitu prediksi inhibisi CYP3A4 dan hERG II.

Inhibisi CYP3A4 berpotensi mengganggu metabolisme obat lain mengingat peran sentral isoenzim ini dalam memetabolisme >50% obat klinis, yang berisiko menyebabkan interaksi obat (*drug-drug interaction*) dan akumulasi plasma jika dikombinasikan dengan terapi antidiabetes atau komorbiditas. Sementara itu, hambatan pada saluran hERG II mengindikasikan risiko kardiotoksisitas melalui gangguan repolarisasi jantung yang dapat memicu pemanjangan interval QT dan *Torsades de Pointes*.

Oleh karena itu, casticin tidak langsung digugurkan, melainkan ditetapkan sebagai *lead compound* dengan catatan khusus. Pengembangannya menuntut optimasi struktur (*lead optimization*) untuk menghilangkan aktivitas inhibisi pada CYP3A4 dan hERG II tanpa mengorbankan efikasi pada target utama, serta wajib divalidasi melalui uji *in vitro* (seperti *patch-clamp* hERG) sebelum tahap *in vivo*.

Keterbatasan peneltian

Walaupun tidak memenuhi aturan Lipinski, acarbose tetap efektif karena bekerja terutama di lumen usus. Perbandingan dengan obat ini perlu menekankan perbedaan pola distribusi dan lokasi kerjanya. Flavonoid yang terserap secara sistemik dapat menimbulkan efek di luar saluran pencernaan. Oleh sebab itu, evaluasi CYP, hERG, hepatotoksisitas, dan immunotoxicity menjadi lebih penting bagi kandidat tersebut.

Meskipun penelitian ini memberikan gambaran komprehensif mengenai profil fisikokimia, drug-likeness, prediksi spektrum aktivitas biologis, serta profil ADMET dan toksisitas flavonoid daun *Premna serratifolia*, terdapat beberapa keterbatasan utama yang perlu dipertimbangkan dalam menginterpretasikan hasil temuan ini: 1.

Sifat Prediktif dan Ketiadaan Validasi Eksperimental: Seluruh parameter yang dievaluasi dalam penelitian ini didasarkan pada model simulasi komputasi (in silico). Meskipun model penambatan molekuler dan algoritma pembelajaran mesin yang digunakan memiliki akurasi prediktif yang baik, hasil tersebut belum divalidasi secara eksperimental pada sistem biologis nyata (in vivo). 2. Ketiadaan Uji Inhibisi Enzim In Vitro: Penelitian ini belum melakukan pengujian inhibisi enzim α -glukosidase secara in vitro menggunakan senyawa murni flavonoid terisolasi. Oleh karena itu, afinitas pengikatan dan efat potensi biologis yang terprediksi secara komputasi belum dapat dikonfirmasi dalam bentuk parameter kuantitatif IC50 atau konstanta inhibisi (Ki) secara langsung. 3. Keterbatasan Basis Data Pelatihan PASS Online: Prediksi spektrum aktivitas biologis menggunakan PASS Online sangat bergantung pada ketersediaan dan keragaman struktur kimia dalam basis data pelatihan platform tersebut. Senyawa-senyawa alami dengan kerangka spesifik atau turunan flavonoid tertentu mungkin belum terwakili secara optimal, sehingga label atau probabilitas aktivitas (Pa/Pi) yang dihasilkan bersifat eksploratif dan terbatas pada cakupan basis data yang ada. 4. Ketiadaan Simulasi Dinamika Molekuler (Molecular Dynamics): Evaluasi interaksi ligan-protein dalam studi ini didasarkan pada penambatan molekuler posisi statis (rigid/semi-flexible docking). Penelitian ini belum mencakup simulasi dinamika molekuler (MD simulation) untuk menilai kestabilan termodinamika, perubahan konformasi protein, serta fleksibilitas ikatan kompleks ligan-target dalam skala waktu fleksibel (solvensi akuatik dan kondisi fisiologis)

KESIMPULAN

Centaureidin, chrysin, kaempferide, pectolinarigenin, tricin, dan casticin menunjukkan karakter fisikokimia yang sesuai dengan aturan lima Lipinski. Berdasarkan prediksi ProTox yang tersedia, seluruh flavonoid termasuk kelas toksisitas V, sedangkan acarbose berada pada kelas IV. Penggabungan data fisikokimia, toksisitas akut, dan docking menempatkan casticin, tricin, serta centaureidin sebagai kandidat utama untuk tahap pengujian berikutnya. Namun, kompilasi sumber belum memuat nilai Pa dan Pi PASS Online

maupun keluaran numerik pkCSM. Analisis ulang menggunakan PASS Online, pkCSM, dan ProTox-3.0 wajib diselesaikan sebelum publikasi atau penyusunan kesimpulan farmakologis.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada Universitas Tjut Nyak Dhien atas dukungan fasilitas dalam melakukan penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Dirir M, Daou M, Yousef F, Yousef LF. A review of alpha-glucosidase inhibitors from plants as potential candidates for the treatment of type-2 diabetes. Phytochemistry Reviews. 2022;21:1049-1079. doi:10.1007/s11101-021-09773-1.
2. Hadiarti D, Haryadi W, Matsjeh S, Swasono RT, Awaliyah N. Profiling of alpha-glucosidase inhibitors from ethyl acetate fraction of Buas-buas (Premna serratifolia) leaves using UHPLC-Q-Orbitrap HRMS and protein-ligand interaction with molecular docking. Journal of Applied Pharmaceutical Science. 2023;13(2):89-98. doi:10.7324/JAPS.2023.130210.
3. Bischoff H. Pharmacology of alpha-glucosidase inhibition. European Journal of Clinical Investigation. 1994;24(S3):3-10.
4. Dianita R, Jantan I. Ethnomedicinal uses, phytochemistry and pharmacological aspects of the genus Premna: a review. Pharmaceutical Biology. 2017;55(1):1715-1739. doi:10.1080/13880209.2017.1323225.
5. Simamora A, Santoso AW, Timotius KH, Rahayu I. Antioxidant activity, enzyme inhibition potentials, and phytochemical profiling of Premna serratifolia L. leaf extracts. International Journal of Food Science. 2020;2020:3436940. doi:10.1155/2020/3436940.
6. Timotius KH, Simamora A, Santoso AW. Chemical characteristics and in vitro antidiabetic and antioxidant activities of Premna serratifolia leaf infusion and decoction. Pharmacognosy Journal. 2018;10(6):1114-1118.
7. Hadiarti D, Haryadi W, Matsjeh S, Swasono RT. Understanding phytochemical roles on alpha-glucosidase inhibitory activity based on metabolomic approach of Premna serratifolia leaves from West Borneo, Indonesia. Rasayan Journal of Chemistry. 2021;14(2):1216-1222. doi:10.31788/RJC.2021.1426320.
8. Kim S, Chen J, Cheng T, et al. PubChem 2023 update. Nucleic Acids Research. 2023;51(D1):D1373-D1380. doi:10.1093/nar/gkac956.
9. Filimonov DA, Lagunin AA, Gloriozova TA, et al. Prediction of the biological activity spectra of organic compounds using the PASS Online web resource. Chemistry of Heterocyclic Compounds. 2014;50:444-457.
10. Way2Drug. PASS Online. Available at: https://way2drug.com/PassOnline.
11. Pires DEV, Blundell TL, Ascher DB. pkCSM: predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures. Journal of Medicinal Chemistry.

2015;58(9):4066-4072. doi:10.1021/acs.jmedchem.5b00104.
12. Banerjee P, Eckert AO, Schrey AK, Preissner R. ProTox-II: a webserver for the prediction of toxicity of chemicals. Nucleic Acids Research. 2018;46(W1):W257-W263. doi:10.1093/nar/gky318.
13. Banerjee P, Kemmler E, Dunkel M, Preissner R. ProTox 3.0: a webserver for the prediction of toxicity of chemicals. Nucleic Acids Research. 2024;52(W1):W513-W520.
14. Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. Advanced Drug Delivery Reviews. 2001;46(1-3):3-26. doi:10.1016/S0169-409X(00)00129-0.
15. Nerdy N, Margata L, Meliala L, et al. In silico evaluation of the physicochemical, pharmacokinetics, and toxicity profiles of sesquiterpene lactones of South African leaf (Vernonia amygdalina Delile). Tropical Journal of Natural Product Research. 2021;5(10):1835-1840. doi:10.26538/tjnpr/v5i10.21.
16. Veber DF, Johnson SR, Cheng HY, Smith BR, Ward KW, Kopple KD. Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. Journal of Medicinal Chemistry. 2002;45(12):2615-2623. doi:10.1021/jm020017n.
17. Benet LZ, Hosey CM, Ursu O, Oprea TI. BDDCS, the rule of 5 and drugability. Advanced Drug Delivery Reviews. 2016;101:89-98.
18. Hadiarti D, Qurbaniah M, Setiawan E, Sugara TH. Implementation of FTIR-based fingerprinting, antioxidant compounds profiling by UHPLC-Q-Orbitrap HRMS, and docking study of Buas-buas leaf extract. ALCHEMY Jurnal Penelitian Kimia. 2025;21(1):149-161.
19. OECD. Guidance Document on the Validation of (Quantitative) Structure-Activity Relationship Models. OECD Series on Testing and Assessment. Paris: OECD Publishing.
20. Raies AB, Bajic VB. In silico toxicology: computational methods for the prediction of chemical toxicity. Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science. 2016;6(2):147-172.
21. Daina A, Michielin O, Zoete V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. Scientific Reports. 2017;7:42717.
22. Mutha RE, Tatiya AU, Surana SJ. Flavonoids as natural phenolic compounds and their role in therapeutics: an overview. Future Journal of Pharmaceutical Sciences. 2021;7:25.
23. Khalisha K, Febriyanti M, Muhaimin M. Phytochemistry and pharmacological potentials of Premna serratifolia L.: traditional medicinal plant used by local people in Kalimantan. Indonesian Journal of Biological Pharmacy. 2022;2(3):178.
24. Proença C, Freitas M, Ribeiro D, Oliveira SM, Sousa JL, Tomé SM, et al. Alpha-glucosidase inhibition by flavonoids: an in vitro and in silico structure-activity relationship study. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 2017;32(1):1216-1228.