



Prioritisasi Turunan Aaptamine sebagai Kandidat Antibakteri melalui Analisis Swiss-ADME dan Protox-II

Annisa Elcentia Fajarwati¹, *Diana Andari²

^{1,2}Universitas Islam Negeri Raden Intan Lampung

E-Mail: annisaelcentia@radenintan.ac.id¹; dianaandari@radenintan.ac.id²

Abstract

Antimicrobial resistance has driven the urgent need to develop new antibacterial candidates with favorable efficacy, pharmacokinetic properties, and safety profiles. Aaptamine derivatives, secondary metabolites isolated from marine sponges of the genus Aaptos, have demonstrated potential as drug candidates; however, studies evaluating their drug-likeness, Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion (ADME) properties, and toxicity profiles remain limited. This study aimed to prioritize aaptamine, demethyl(oxy)aaptamine, and isoaaptamine as potential antibacterial candidates through SwissADME and ProTox-II analyses using an in silico approach. The results demonstrated that all three compounds satisfied the Lipinski's Rule of Five criteria for drug-likeness, exhibited high gastrointestinal absorption, and achieved a bioavailability score of 0.55. All compounds were predicted to belong to toxicity class 4, with predicted LD₅₀ values of 1300 mg/kg for aaptamine, 500 mg/kg for demethyl(oxy)aaptamine, and 1350 mg/kg for isoaaptamine, while none showed hepatotoxic or cytotoxic properties. The integrated analysis indicated that isoaaptamine exhibited the most balanced drug-likeness, ADME profile, and safety characteristics, making it the highest-priority antibacterial candidate. This study concludes that the integration of SwissADME and ProTox-II provides an effective preliminary approach for screening marine natural product-derived drug candidates. The novelty of this study lies in the integrated application of drug-likeness, ADME, and toxicity analyses to systematically prioritize three aaptamine derivatives, thereby providing a more comprehensive lead compound selection strategy for antibacterial drug discovery.

Keywords: Aaptamine; Antibacterial; SwissADME; ProTox-II.

Abstrak

Resistensi antimikroba mendorong perlunya pengembangan kandidat antibakteri baru yang memiliki efektivitas, karakteristik farmakokinetik, dan profil keamanan yang baik. Turunan aaptamine sebagai metabolit sekunder spons laut genus Aaptos berpotensi dikembangkan sebagai kandidat obat, tetapi kajian mengenai drug-likeness, Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion (ADME), serta toksisitasnya masih terbatas. Penelitian ini bertujuan melakukan prioritisasi aaptamine, demethyl(oxy)aaptamine, dan isoaaptamine sebagai kandidat antibakteri melalui analisis SwissADME dan ProTox-II menggunakan pendekatan in silico. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ketiga senyawa memenuhi kriteria drug-likeness berdasarkan Aturan Lipinski, memiliki absorpsi gastrointestinal yang tinggi, serta bioavailability score sebesar 0,55. Seluruh senyawa diprediksi berada pada kelas toksisitas 4, dengan nilai LD₅₀ sebesar 1300 mg/kg (aaptamine), 500 mg/kg

(demethyl(oxy)aaptamine), dan 1350 mg/kg (isooaptamine), serta tidak bersifat hepatotoksik maupun sitotoksik. Integrasi hasil analisis menunjukkan bahwa isooaptamine memiliki keseimbangan terbaik antara karakteristik drug-likeness, profil ADME, dan keamanan sehingga diprioritaskan sebagai kandidat antibakteri. Penelitian ini menyimpulkan bahwa integrasi SwissADME dan ProTox-II efektif digunakan sebagai pendekatan awal untuk menyeleksi kandidat obat berbasis metabolit laut. Kebaruan penelitian terletak pada penerapan analisis drug-likeness, ADME, dan toksisitas secara terpadu sebagai dasar prioritisasi tiga turunan aaptamine sehingga menghasilkan model seleksi lead compound yang lebih komprehensif.

Kata-kata Kunci: Aaptamine; Antibakteri; SwissADME; ProTox-II.

PENDAHULUAN

Resistensi antimikroba menjadi tantangan utama kesehatan karena menurunkan efektivitas antibiotik, meningkatkan angka kesakitan, kematian, dan beban ekonomi pelayanan kesehatan. Kondisi ini mendorong pengembangan senyawa antibakteri baru yang memiliki mekanisme kerja berbeda, aktivitas tinggi, dan profil keamanan baik untuk mengatasi bakteri resisten. Penelitian Utami et al. menunjukkan bahwa metabolit sekunder spons laut Indonesia genus *Aaptos* mengandung alkaloid dengan aktivitas antibakteri terhadap bakteri Gram positif dan Gram negatif, sehingga berpotensi menjadi sumber kandidat obat baru sekaligus menegaskan pentingnya eksplorasi biodiversitas laut Indonesia.¹ Produk alam tetap menjadi sumber utama penemuan obat karena memiliki keragaman struktur kimia yang sulit diperoleh melalui sintesis konvensional. Temuan Alizzah, Wewengkang, dan Hariyanto semakin memperkuat potensi turunan aaptamine sebagai kandidat antibakteri berbasis sumber daya hayati laut Indonesia yang mendukung pengembangan terapi efektif, aman, inovatif, dan berkelanjutan menghadapi ancaman resistensi global.²

Turunan aaptamine merupakan kelompok alkaloid aromatik yang banyak ditemukan pada spons laut genus *Aaptos* dan memiliki berbagai aktivitas biologis. Senyawa seperti aaptamine, demethyl(oxy)aaptamine, dan isooaptamine dilaporkan berpotensi sebagai antibakteri, antioksidan, antiinflamasi, dan antikanker sehingga menarik dikembangkan sebagai kandidat obat. Penelitian Dwiyaniti et al. menunjukkan bahwa ekstrak spons *Aaptos*

¹ Setyowati Triastuti Utami et al., "Identification of The Secondary Metabolite Derived from *Aaptos* spp. and its Antibacterial Activity," *Indonesian Journal of Pharmacy* 35, no. 2 (2024): 325–339, <https://journal.ugm.ac.id/v3/IJP/article/view/11409>.

² Ratiah Nurbayt Alizzah, Defny Silvia Wewengkang, dan Yuanita Amalia Hariyanto, "Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Spons *Aaptos* dari Perairan Desa Parentek Kabupaten Minahasa terhadap Bakteri *Escherichia Coli* dan *Staphylococcus Aureus*," *Pharmacon* 14, no. 1 (2025): 835–843, <https://ejournal.unsrat.ac.id/v3/index.php/pharmacon/article/view/56818>.

aaptos mampu menghambat pertumbuhan *Escherichia coli* dan *Staphylococcus aureus* dengan daya hambat kuat hingga sangat kuat, memperkuat prospek turunan aaptamine sebagai antibakteri.³ Namun, sebagian besar penelitian masih berfokus pada isolasi senyawa, karakterisasi struktur, dan pengujian aktivitas biologis secara eksperimental. Evaluasi yang mengintegrasikan aktivitas biologis dengan analisis farmakokinetik dan toksisitas berbasis komputasional masih terbatas, padahal pendekatan tersebut penting untuk menilai kelayakan kandidat obat secara lebih efisien dan berbasis bukti ilmiah.⁴ Oleh karena itu, diperlukan evaluasi komprehensif terhadap turunan aaptamine sebagai kandidat antibakteri.

Perkembangan computer-aided drug discovery mempercepat identifikasi kandidat obat melalui evaluasi sifat fisikokimia, farmakokinetik, dan toksisitas secara komputasional. Pendekatan *in silico* mampu mengurangi biaya, waktu, dan jumlah senyawa yang diuji sehingga pengembangan obat menjadi lebih efisien. Penelitian Kurniawati et al. menunjukkan bahwa SwissADME dapat mengevaluasi parameter Absorption, Distribution, Metabolism, dan Excretion (ADME), sedangkan ProTox-II memprediksi toksisitas akut, kelas toksisitas, hepatotoksitas, mutagenisitas, karsinogenisitas, dan imunotoksitas.⁵ Kedua platform tersebut banyak dimanfaatkan sebagai tahap awal seleksi kandidat obat berbasis produk alam sebelum pengujian *in vitro* maupun *in vivo*. Analisis ini memungkinkan identifikasi senyawa dengan karakteristik drug-likeness dan bioavailabilitas yang baik. Studi Fajarwati et al. juga menunjukkan bahwa integrasi molecular docking, SwissADME, dan ProTox-II meningkatkan akurasi seleksi lead compound serta menurunkan risiko kegagalan pada tahap pengembangan obat berikutnya.⁶

Meskipun berbagai penelitian telah melaporkan aktivitas biologis metabolit spons laut serta penerapan SwissADME dan ProTox-II pada senyawa bahan alam, kajian yang mengintegrasikan keduanya terhadap turunan aaptamine masih terbatas. Akibatnya, penentuan kandidat antibakteri yang paling prospektif belum didukung data farmakokinetik

³ Dhea Syafitri Dwiyantri et al., "Artikel Review : Identifikasi Senyawa Flavonoid pada Spons *Callyspongia* Sp. sebagai Antibakteri dalam Pengembangan Produk Farmasi," *Jurnal Kesehatan Tambusai* 6, no. 1 (2025): 360–367, <https://journal.universitaspahlawan.ac.id/index.php/jkt/article/view/38294>.

⁴ Norma Flores-Holguín et al., "Conceptual DFT-Based Computational Peptidology, Pharmacokinetics Study and ADMET Report of the Veraguamides A-G Family of Marine Natural Drugs," *Marine Drugs* 20, no. 2 (2022): 1–14, <https://www.mdpi.com/1660-3397/20/2/97>.

⁵ Erna Yovi Kurniawati et al., "In Silico Pharmacokinetic and Toxicity Analysis on *Clitoria Ternatea* Flower," *Jurnal Farmasi Indonesia* 20, no. 2 (2023): 124–135, <https://ejournal.setiabudi.ac.id/ojs/index.php/farmasi-indonesia/article/view/2190>.

⁶ Annisa Elcentia Fajarwati et al., "Integration of SwissADME, Toxicity Prediction, and Docking Analyses in Halal-Oriented Drug Discovery from Marine Microorganisms," *IC-HaSTI: International Conference on Halal Science, Technology, and Innovation* 1, no. 1 (2025): 105–111, <https://ichasti.radenintan.ac.id/index.php/ichasti/article/view/14>.

dan toksisitas yang memadai. Telaah Muslim, Sapar, dan Rudiyanasyah menunjukkan bahwa sebagian besar penelitian masih berfokus pada isolasi senyawa dan pengujian aktivitas biologis, sedangkan studi *in silico* di Indonesia lebih banyak diterapkan pada senyawa tumbuhan obat.⁷ Kesenjangan ini menunjukkan perlunya pendekatan terpadu yang menghubungkan aktivitas biologis dengan karakteristik farmakokinetik dan keamanan senyawa. Integrasi analisis drug-likeness, profil ADME, dan prediksi toksisitas menggunakan SwissADME serta ProTox-II diharapkan menghasilkan dasar ilmiah yang lebih kuat untuk memprioritaskan aaptamine, demethyl(oxy)aaptamine, dan iso-aaptamine sebagai lead compound antibakteri.

Perkembangan metode prediksi farmakokinetik dan toksisitas telah mengubah paradigma penemuan obat melalui integrasi analisis komputasional dan validasi laboratorium. Pendekatan ini memungkinkan penyaringan senyawa sejak tahap awal sehingga hanya kandidat paling menjanjikan yang dilanjutkan ke pengujian berikutnya. Penelitian Listyani, Addawiyah, dan Raharjo menunjukkan bahwa SwissADME mampu mengevaluasi sifat fisikokimia, drug-likeness, bioavailabilitas, serta parameter ADME, sedangkan ProTox-II memprediksi kelas toksisitas, nilai LD₅₀, hepatotoksitas, mutagenisitas, karsinogenisitas, dan imunotoksitas.⁸ Kedua platform tersebut meningkatkan efisiensi waktu, biaya, dan sumber daya dalam seleksi awal kandidat obat berbasis produk alam. Penelitian Suwardi et al. juga menunjukkan bahwa integrasi molecular docking, SwissADME, dan ProTox-II menghasilkan prioritisasi lead compound yang lebih objektif dengan mempertimbangkan afinitas pengikatan, kelayakan farmakokinetik, dan keamanan senyawa secara terpadu sehingga meningkatkan peluang keberhasilan pengembangan kandidat obat.⁹

Walaupun aktivitas biologis turunan aaptamine telah banyak dilaporkan, informasi mengenai kelayakannya sebagai kandidat obat masih belum lengkap jika hanya didasarkan pada aktivitas antibakteri. Evaluasi farmakokinetik dan toksisitas diperlukan agar senyawa tersebut memenuhi persyaratan keamanan dan bioavailabilitas. Taylor, Deswal, dan Grewal

⁷ Syahrol Muslim, Ajuk Sapar, dan Rudiyanasyah, "Karakterisasi Metabolit Sekunder Fraksi N-Heksan Spons *Aaptos Suberitoides* Asal Perairan Pulau Lemukutan Kalimantan Barat," *Jurnal Kimia Khatulistiwa* 11, no. 1 (2023): 20–33, <https://jurnal.untan.ac.id/index.php/jkkmipa/article/view/66636>.

⁸ Tiara Ajeng Listyani, Muniroh Addawiyah, dan Danang Raharjo, "Uji *In Silico* Toksisitas Senyawa Derivat Flavonoid Beserta Modifikasi Senyawa Baru," *MEDFARM: Jurnal Farmasi dan Kesehatan* 13, no. 2 (2024): 197–210, <https://jurnalfarmasidankesehatan.ac.id/index.php/medfarm/article/view/336>.

⁹ Suwardi et al., "Virtual Screening, Pharmacokinetic Prediction, Molecular Docking and Dynamics Approaches in the Search for Selective and Potent Natural Molecular Inhibitors of MAO-B for the Treatment of Neurodegenerative Diseases," *Indonesian Journal of Chemistry and Environment* 6, no. 2 (2023): 95–110, <https://jurnal.uny.ac.id/index.php/ijoce/article/view/68338>.

menyatakan bahwa analisis ADME dan toksisitas telah diterapkan pada berbagai senyawa bahan alam, tetapi kajian komprehensif terhadap aaptamine, demethyl(oxy)aaptamine, dan isoaaaptamine masih terbatas.¹⁰ Kesenjangan tersebut menunjukkan bahwa penentuan senyawa unggulan harus mempertimbangkan aktivitas biologis, karakteristik farmakokinetik, dan keamanan secara terpadu. Integrasi analisis drug-likeness, profil ADME, serta prediksi toksisitas menggunakan SwissADME dan ProTox-II diharapkan memperkuat prioritas turunan aaptamine sebagai lead compound antibakteri. Penelitian ini diharapkan memberikan informasi yang lebih komprehensif mengenai prospek pengembangan turunan aaptamine sebagai kandidat antibakteri.

Berdasarkan uraian tersebut, penelitian mengenai prioritas turunan aaptamine melalui integrasi SwissADME dan ProTox-II penting dilakukan untuk memilih kandidat antibakteri yang paling prospektif. Pendekatan ini mengevaluasi aktivitas biologis, drug-likeness, profil ADME, dan toksisitas secara komprehensif sehingga menghasilkan proses seleksi yang lebih akurat. Hasil penelitian diharapkan memperkuat penerapan pendekatan in silico sebagai metode penyaringan awal yang efisien serta mendukung pengembangan senyawa bioaktif laut Indonesia. Penelitian ini bertujuan mengevaluasi karakteristik drug-likeness, profil ADME, dan toksisitas aaptamine, demethyl(oxy)aaptamine, serta isoaaaptamine. Penelitian juga mengidentifikasi turunan aaptamine yang paling layak dikembangkan sebagai kandidat antibakteri berdasarkan integrasi hasil analisis. Hasilnya diharapkan menjadi dasar ilmiah bagi penelitian lanjutan, termasuk uji in vitro, in vivo, dan optimasi struktur senyawa sebagai lead compound antibakteri.

METODE PENELITIAN

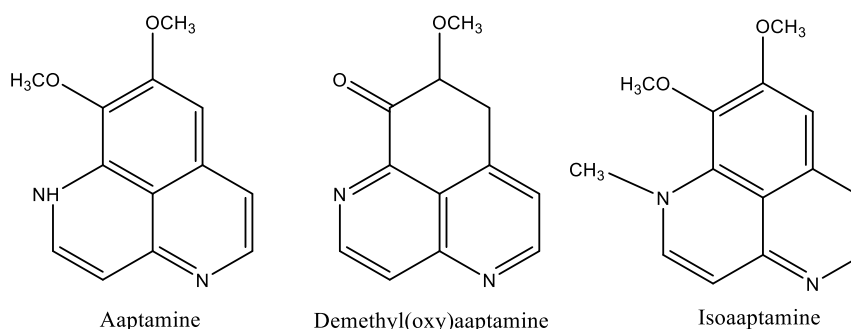
Penelitian ini menggunakan pendekatan kuantitatif dengan metode in silico untuk memprioritaskan turunan aaptamine sebagai kandidat antibakteri berdasarkan karakteristik farmakokinetik dan profil toksisitas. Pendekatan kuantitatif dipilih karena menghasilkan data numerik yang dapat dianalisis secara sistematis dan objektif.¹¹ Objek penelitian meliputi aaptamine, demethyl(oxy)aaptamine, dan isoaaaptamine yang diperoleh dari penelitian terdahulu. Struktur kimia setiap senyawa ditelusuri melalui PubChem, kemudian digambar ulang menggunakan ChemDraw Professional 22.0 untuk memperoleh representasi

¹⁰ Navin Kumar Tailor, Geeta Deswal, dan Ajmer Singh Grewal, "Aaptamine: A Versatile Marine Alkaloid for Antioxidant, Antibacterial, and Anticancer Therapeutics," *Chemistry* 6, no. 4 (2024): 677–694, <https://www.mdpi.com/2624-8549/6/4/40>.

¹¹ Sugiyono, *Metode Penelitian Kuantitatif, Kualitatif dan R & D* (Bandung: Alfabeta, 2022).

Simplified Molecular Input Line Entry System (SMILES). Representasi SMILES digunakan sebagai data masukan karena menggambarkan struktur molekul secara akurat dan kompatibel dengan berbagai platform prediksi komputasional. Tahapan penelitian meliputi penelusuran struktur molekul, penyusunan data SMILES, analisis farmakokinetik, prediksi toksisitas, analisis data, serta penentuan kandidat antibakteri yang diprioritaskan.

Gambar 1. Struktur Kimia Senyawa yang Dianalisis



Analisis farmakokinetik dilakukan menggunakan SwissADME untuk mengevaluasi karakteristik fisikokimia, drug-likeness, dan parameter Absorption, Distribution, Metabolism, dan Excretion (ADME) setiap senyawa. SwissADME mampu memprediksi parameter ADME, bioavailabilitas, dan sifat fisikokimia berbasis struktur SMILES sehingga banyak digunakan pada seleksi awal kandidat obat.¹² Struktur SMILES dianalisis untuk memperoleh nilai Topological Polar Surface Area (TPSA), Log P, absorpsi gastrointestinal, permeabilitas Blood–Brain Barrier, status substrat P-glycoprotein, permeabilitas kulit, dan bioavailabilitas. Evaluasi drug-likeness mengacu pada Aturan Lipinski, sedangkan lipofilisitas dihitung menggunakan model XLOGP3, WLOGP, MLOGP, dan SILICOS-IT. Prediksi toksisitas dilakukan menggunakan ProTox-II untuk memperkirakan nilai LD₅₀, kelas toksisitas, hepatotoksitas, mutagenisitas, karsinogenisitas, imunotoksitas, dan sitotoksitas. Pendekatan ini memungkinkan penilaian keamanan senyawa secara cepat sebelum pengujian eksperimental.¹³

Analisis data dilakukan secara deskriptif dan komparatif dengan membandingkan parameter farmakokinetik dan toksisitas tiga turunan aaptamine untuk menentukan kandidat antibakteri terbaik. Analisis deskriptif digunakan untuk menginterpretasikan karakteristik

¹² Antoine Daina, Olivier Michielin, dan Vincent Zoete, “SwissADME: a Free Web Tool to Evaluate Pharmacokinetics, Drug-Likeness and Medicinal Chemistry Friendliness of Small Molecules,” *Scientific Reports* 7 (2017): 1–13, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5335600/>.

¹³ Ihsanul Arief dan Inderiyani, “Virtual Screening to Identification the Active Compounds from Kratom (*Mitragyna Speciosa*) as Analgetics,” *Pharmacon: Jurnal Farmasi Indonesia* 20, no. 2 (2023): 110–119, <https://journals.ums.ac.id/index.php/pharmacon/article/view/19911>.

setiap senyawa secara sistematis, sedangkan analisis komparatif mengidentifikasi perbedaan antar senyawa.¹⁴ Hasil prediksi SwissADME dan ProTox-II disajikan dalam bentuk tabel, kemudian dibandingkan berdasarkan drug-likeness, profil ADME, bioavailabilitas, dan tingkat toksisitas guna menentukan prioritas lead compound. Pendekatan komparatif in silico memungkinkan integrasi berbagai parameter farmakokinetik dan keamanan secara objektif sebelum validasi melalui uji in vitro dan in vivo.¹⁵ Senyawa dengan keseimbangan terbaik antara drug-likeness, profil ADME, dan keamanan diprioritaskan sebagai kandidat antibakteri berbasis metabolit laut. Pendekatan ini diharapkan menghasilkan seleksi kandidat obat yang lebih sistematis, efisien, dan berpeluang lebih tinggi pada tahap pengembangan selanjutnya.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil

Evaluasi karakteristik farmakokinetik tiga turunan aaptamine dilakukan menggunakan SwissADME untuk menilai kelayakan sebagai kandidat obat oral berdasarkan parameter fisikokimia, drug-likeness, dan profil Absorption, Distribution, Metabolism, dan Excretion (ADME). Aaptamine, demethyl(oxy)aaptamine, dan isoaaptamine seluruhnya memenuhi Aturan Lipinski sehingga mendukung pengembangannya sebagai kandidat obat oral. Ketiga senyawa juga memiliki bioavailability score 0,55 serta diprediksi menunjukkan absorpsi gastrointestinal yang tinggi. Hasil tersebut mengindikasikan bahwa ketiganya berpotensi diserap dengan baik melalui saluran pencernaan setelah pemberian oral. Namun, masing-masing senyawa memperlihatkan perbedaan pada permeabilitas blood–brain barrier (BBB) dan status substrat P-glycoprotein (P-gp). Perbedaan ini menunjukkan bahwa modifikasi gugus fungsi pada kerangka aaptamine memengaruhi karakteristik farmakokinetik setiap senyawa.

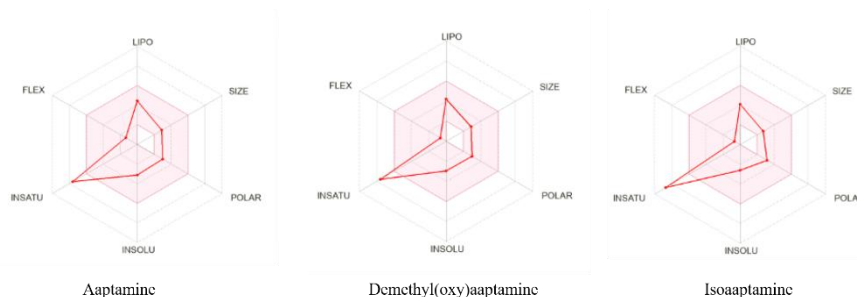
Visualisasi menggunakan Bioavailability Radar memberikan gambaran komprehensif mengenai kesesuaian karakteristik fisikokimia turunan aaptamine sebagai kandidat obat oral. Hasilnya menunjukkan bahwa parameter lipofilisitas, ukuran molekul, polaritas, kelarutan, fleksibilitas, dan kejenuhan seluruh senyawa berada dalam rentang yang

¹⁴ Suharsimi Arikunto, *Prosedur Penelitian: Suatu Pendekatan Praktek* (Jakarta: PT. Rineka Cipta, 2021).

¹⁵ Rizky Resvita R. Bahi, Rina Herowati, dan Nuraini Harmastuti, “Studi Biokemoinformatika Kandungan Kimia Daun Sambiloto (*Andrographis paniculata* (Burm.f.) Nees) sebagai Antihiperglikemia serta Prediksi Parameter Farmakokinetik dan Toksisitas,” *PHARMACY: Jurnal Farmasi Indonesia* 17, no. 2 (2020): 466–477, <https://jurnalnasional.ump.ac.id/index.php/PHARMACY/article/view/8944>.

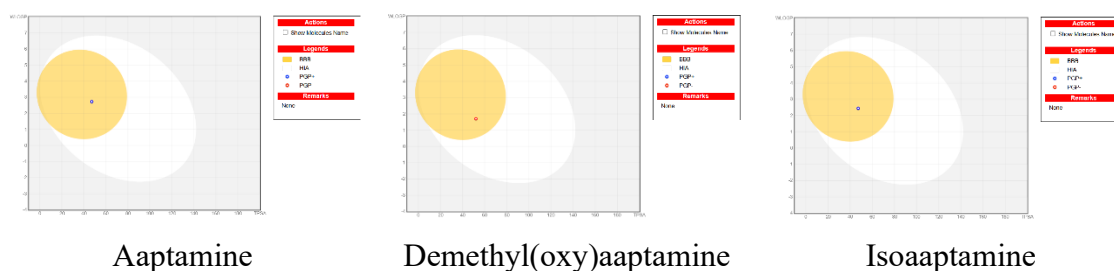
dapat diterima. Kondisi tersebut mengindikasikan bahwa ketiga turunan aaptamine memiliki keseimbangan sifat fisikokimia yang mendukung absorpsi dan distribusi obat. Meskipun memiliki karakteristik serupa, isoaaptamine memperlihatkan distribusi parameter yang lebih seimbang dibandingkan dua senyawa lainnya. Temuan ini menunjukkan bahwa perubahan posisi maupun jenis gugus fungsi pada kerangka aaptamine memengaruhi sifat molekul tanpa menghilangkan karakteristik drug-like. Hasil visualisasi memperkuat bahwa ketiga senyawa layak dipertimbangkan sebagai kandidat awal antibakteri berbasis metabolit laut.

Gambar 2. Bioavailability Radar Turunan Aaptamine



Analisis distribusi molekul dilakukan menggunakan visualisasi BOILED-Egg Plot untuk memprediksi absorpsi gastrointestinal dan permeabilitas blood–brain barrier (BBB). Hasilnya menunjukkan bahwa seluruh turunan aaptamine berada pada area yang mengindikasikan absorpsi gastrointestinal tinggi sehingga mendukung prediksi SwissADME. Aaptamine dan demethyl(oxy)aaptamine diprediksi mampu menembus BBB, sedangkan isoaaptamine diperkirakan tidak mudah memasuki sistem saraf pusat. Perbedaan tersebut menunjukkan bahwa variasi gugus fungsi memengaruhi keseimbangan lipofilisitas dan polaritas molekul sehingga berdampak pada distribusi senyawa. Karakteristik ini penting karena antibakteri umumnya tidak memerlukan permeabilitas tinggi terhadap sistem saraf pusat apabila target terapinya berada di jaringan perifer. Oleh karena itu, profil distribusi isoaaptamine dinilai lebih menguntungkan sebagai kandidat antibakteri dengan risiko efek samping neurologis yang lebih rendah.

Gambar 3. BOILED-Egg Plot Turunan Aaptamine



Visualisasi BOILED-Egg juga memberikan informasi mengenai status substrat P-glycoprotein (P-gp) yang berperan dalam transport obat melintasi membran biologis. Hasil analisis menunjukkan bahwa demethyl(oxy)aaptamine bukan merupakan substrat P-gp, sedangkan aaptamine dan isoaaptamine diprediksi sebagai substrat transporter tersebut. Perbedaan ini menunjukkan bahwa perubahan kecil pada struktur molekul memengaruhi interaksi dengan sistem transpor membran dan perilaku farmakokinetik senyawa. Meskipun demikian, seluruh turunan aaptamine tetap memperlihatkan absorpsi gastrointestinal yang tinggi sehingga memenuhi persyaratan penting sebagai kandidat obat oral. Integrasi hasil Bioavailability Radar dan BOILED-Egg menunjukkan bahwa ketiga senyawa memiliki karakteristik farmakokinetik yang baik, dengan isoaaptamine memperlihatkan keseimbangan paling optimal. Hasil tersebut menjadi dasar untuk melanjutkan evaluasi toksisitas menggunakan ProTox-II dalam proses prioritisasi kandidat antibakteri.

Analisis toksisitas dilakukan untuk melengkapi evaluasi farmakokinetik sehingga seleksi kandidat antibakteri mempertimbangkan kemampuan absorpsi, distribusi, dan aspek keamanan. Parameter toksisitas diprediksi menggunakan ProTox-II yang menghasilkan informasi mengenai nilai median lethal dose (LD_{50}), kelas toksisitas, hepatotoksitas, karsinogenisitas, dan sitotoksitas. Hasil prediksi tersebut menjadi dasar untuk menilai tingkat keamanan relatif setiap turunan aaptamine sebelum diprioritaskan sebagai lead compound. Ringkasan hasil prediksi toksisitas disajikan pada Tabel 2, sedangkan integrasi profil ADME dan toksisitas disajikan pada Tabel 3. Pendekatan ini memungkinkan proses seleksi dilakukan secara lebih komprehensif dengan mempertimbangkan keseimbangan antara karakteristik farmakokinetik dan profil keamanan setiap senyawa. Hasil integrasi tersebut menjadi dasar penentuan kandidat antibakteri yang paling prospektif untuk dikembangkan lebih lanjut.

Analisis toksisitas menggunakan ProTox-II dilakukan untuk mengevaluasi tingkat keamanan tiga turunan aaptamine sebagai parameter utama seleksi kandidat antibakteri. Hasil prediksi menunjukkan bahwa aaptamine, demethyl(oxy)aaptamine, dan isoaaptamine termasuk dalam kelas toksisitas 4 berdasarkan klasifikasi Globally Harmonized System (GHS). Klasifikasi tersebut menunjukkan bahwa ketiga senyawa memiliki toksisitas akut yang relatif rendah hingga sedang sehingga layak sebagai kandidat awal pengembangan obat. Nilai median lethal dose (LD_{50}) berada pada rentang 500–1350 mg/kg, mencerminkan pengaruh perubahan struktur kimia terhadap tingkat toksisitas. Isoaaptamine memiliki nilai LD_{50} tertinggi sebesar 1350 mg/kg, diikuti aaptamine 1300 mg/kg dan demethyl(oxy)aaptamine 500 mg/kg. Hasil ini menunjukkan bahwa modifikasi gugus fungsi

pada kerangka aaptamine memengaruhi karakteristik toksikologi dan tingkat keamanan setiap turunannya.

Tabel 2. Hasil Prediksi Toksisitas Turunan Aaptamine

Senyawa	LD50 (mg/kg)	Kelas Toksisitas	Hepatotoksisitas	Karsinogenisitas	Sitotoksisitas
Aaptamine	1300	4	Tidak aktif	Aktif	Tidak aktif
Demethyl(oxy)aaptamine	500	4	Tidak aktif	Tidak aktif	Tidak aktif
Isoaaptamine	1350	4	Tidak aktif	Tidak aktif	Tidak aktif

Evaluasi toksisitas menunjukkan bahwa seluruh turunan aaptamine diprediksi tidak bersifat hepatotoksik maupun sitotoksik sehingga memiliki profil keamanan awal yang baik. Hasil tersebut mengindikasikan bahwa ketiga senyawa tidak berpotensi mengganggu fungsi hati atau menyebabkan kerusakan sel berdasarkan prediksi komputasional. Perbedaan utama ditemukan pada parameter karsinogenisitas, yaitu hanya aaptamine yang diprediksi berpotensi karsinogenik, sedangkan demethyl(oxy)aaptamine dan isoaaptamine tidak. Temuan ini menunjukkan bahwa perubahan gugus fungsi pada kerangka aaptamine memengaruhi karakteristik keamanan senyawa. Selain itu, nilai LD₅₀ demethyl(oxy)aaptamine yang lebih rendah menunjukkan margin keamanan lebih kecil dibandingkan dua turunan lainnya. Sebaliknya, isoaaptamine memiliki profil toksisitas paling baik karena menunjukkan nilai LD₅₀ tertinggi tanpa potensi hepatotoksisitas, sitotoksisitas, maupun karsinogenisitas.

Hasil prediksi toksisitas diintegrasikan dengan profil farmakokinetik SwissADME untuk memberikan gambaran komprehensif mengenai kelayakan setiap turunan aaptamine sebagai kandidat antibakteri. Seluruh senyawa memenuhi parameter drug-likeness, memiliki absorpsi gastrointestinal tinggi, dan menunjukkan bioavailability score yang sama sehingga layak dipertimbangkan pada tahap awal penemuan obat. Namun, masing-masing senyawa memiliki kelebihan dan keterbatasan berdasarkan analisis farmakokinetik dan toksisitas. Aaptamine memiliki karakteristik farmakokinetik yang baik, tetapi diprediksi berpotensi karsinogenik. Demethyl(oxy)aaptamine bukan substrat P-glycoprotein, tetapi memiliki nilai LD₅₀ terendah sehingga menunjukkan toksisitas akut relatif lebih tinggi. Sebaliknya, isoaaptamine mempertahankan keseimbangan terbaik antara karakteristik farmakokinetik dan profil keamanan sehingga menjadi kandidat antibakteri yang paling prospektif.

Tabel 3. Integrasi Profil ADME dan Toksisitas untuk Prioritisasi Kandidat Antibakteri

Parameter	Aaptamine	Demethyl(oxy)aaptamine	Isoaaptamine
Memenuhi Lipinski's Rule of Five	Ya	Ya	Ya
GI Absorption	Tinggi	Tinggi	Tinggi
Bioavailability Score	0,55	0,55	0,55
BBB Permeant	Ya	Ya	Tidak
P-gp Substrate	Ya	Tidak	Ya
Hepatotoksisitas	Tidak aktif	Tidak aktif	Tidak aktif
Sitotoksisitas	Tidak aktif	Tidak aktif	Tidak aktif
Karsinogenisitas	Aktif	Tidak aktif	Tidak aktif
LD ₅₀ (mg/kg)	1300	500	1350
Interpretasi	Baik, tetapi berpotensi karsinogenik	Baik, namun toksisitas akut lebih tinggi	Paling seimbang
Prioritas Kandidat	II	III	I

Integrasi seluruh parameter menunjukkan bahwa isoaaptamine memperoleh prioritas tertinggi sebagai kandidat antibakteri berbasis metabolit laut. Prioritas tersebut didasarkan pada absorpsi gastrointestinal yang tinggi, pemenuhan seluruh parameter drug-likeness, bioavailability score yang baik, serta profil toksisitas yang lebih menguntungkan dibandingkan dua turunan lainnya. Karakteristik tersebut menunjukkan keseimbangan optimal antara sifat fisikokimia, farmakokinetik, dan keamanan sehingga berpotensi meningkatkan keberhasilan pengembangan obat. Sebaliknya, aaptamine menempati prioritas kedua karena diprediksi berpotensi karsinogenik, sedangkan demethyl(oxy)aaptamine berada pada prioritas ketiga akibat memiliki nilai LD₅₀ terendah meskipun bukan substrat P-glycoprotein. Hasil ini menunjukkan bahwa seleksi kandidat obat harus mempertimbangkan seluruh parameter efektivitas dan keamanan secara terpadu. Berdasarkan analisis SwissADME dan ProTox-II, isoaaptamine diprioritaskan sebagai lead compound untuk pengujian in vitro, in vivo, dan studi mekanisme aksi antibakteri.

Pembahasan

Hasil penelitian menunjukkan bahwa seluruh turunan aaptamine memenuhi kriteria drug-likeness berdasarkan Aturan Lipinski sehingga berpotensi dikembangkan sebagai kandidat obat oral. Pemenuhan parameter tersebut menunjukkan bahwa aaptamine, demethyl(oxy)aaptamine, dan isoaaptamine memiliki sifat fisikokimia yang mendukung absorpsi serta distribusi awal. Morak-Młodawska et al. menjelaskan bahwa pemenuhan Aturan Lipinski, keseimbangan lipofilisitas, dan bioavailabilitas merupakan indikator

penting kelayakan awal kandidat obat sebelum validasi eksperimental.¹⁶ Novian, Ikhwani, dan Winarso juga melaporkan bahwa analisis drug-likeness berbasis komputasi meningkatkan efisiensi penemuan obat dengan menyaring senyawa yang paling prospektif.¹⁷ Temuan ini menunjukkan bahwa ketiga turunan aaptamine memenuhi persyaratan dasar sebagai kandidat antibakteri untuk dievaluasi lebih lanjut melalui analisis ADME dan toksisitas. Pendekatan komputasi juga memberikan penilaian awal kandidat obat secara cepat, objektif, dan efisien.

Analisis parameter ADME menunjukkan bahwa seluruh turunan aaptamine diprediksi memiliki absorpsi gastrointestinal tinggi dan bioavailability score sebesar 0,55 sehingga berpotensi diberikan secara oral. Variasi struktur kimia ketiga senyawa belum memengaruhi kemampuan absorpsi secara signifikan, tetapi mulai memengaruhi perilaku distribusi molekul. Wu et al. menjelaskan bahwa kombinasi TPSA, lipofilisitas, ukuran molekul, dan bioavailabilitas menentukan kemampuan senyawa melewati membran biologis serta mencapai target farmakologis.¹⁸ Noer dan Pratama melaporkan bahwa visualisasi Bioavailability Radar memberikan interpretasi komprehensif mengenai keseimbangan sifat fisikokimia sebagai dasar seleksi awal kandidat obat.¹⁹ Temuan ini menunjukkan bahwa seluruh turunan aaptamine memiliki karakteristik fisikokimia dalam rentang optimal yang mendukung absorpsi dan distribusi obat. Hasil tersebut menunjukkan bahwa modifikasi struktur aaptamine tetap mempertahankan karakteristik drug-like yang diperlukan bagi pengembangan kandidat antibakteri.

Perbedaan utama ketiga turunan aaptamine terlihat pada hasil prediksi BOILED-Egg Plot, terutama terkait kemampuan menembus blood–brain barrier (BBB) dan status substrat P-glycoprotein. Isoaaptamine diprediksi tidak menembus BBB, sedangkan aaptamine dan demethyl(oxy)aaptamine berpotensi memasuki sistem saraf pusat sehingga menunjukkan pola distribusi yang berbeda. Pardridge menjelaskan bahwa senyawa yang tidak mudah

¹⁶ Beata Morak-Młodawska et al., “Study of Lipophilicity and ADME Properties of 1,9-Diazaphenothiazines with Anticancer Action,” *International Journal of Molecular Sciences* 24, no. 8 (2023): 1–11, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10138389/>.

¹⁷ Dede Rival Novian, Azra Zahrah Nadhirah Ikhwani, dan Aji Winarso, “Uji Farmakodinamik, Drug-Likeness, Farmakokinetik dan Interaksi Senyawa Aktif Kayu Ular (*Strychnos Lucida*) sebagai Inhibitor *Plasmodium Falciparum* secara *in Silico*,” *Jurnal Veteriner Nusantara* 2, no. 1 (2019): 70–78, <https://ejournal.undana.ac.id/index.php/jvn/article/view/1097>.

¹⁸ Ke Wu et al., “Overcoming Challenges in Small-Molecule Drug Bioavailability: A Review of Key Factors and Approaches,” *International Journal of Molecular Sciences* 25, no. 23 (2024): 1–35, <https://www.mdpi.com/1422-0067/25/23/13121>.

¹⁹ Shafa Noer dan Rifqi Pratama, “Analisis Bioinformatika Potensi Obat, Farmakokimia, Fisikokimia, dan Toksisitas Senyawa Chalepin dari Tanaman Obat *Ruta angustifolia*,” *EduBiologia: Biological Science and Education Journal* 5, no. 1 (2025): 34–41, <https://journal.lppmunindra.ac.id/index.php/edubiologia/article/view/27368>.

menembus BBB lebih sesuai dikembangkan untuk target di luar sistem saraf pusat karena berisiko lebih rendah menimbulkan efek samping neurologis.²⁰ Latif, Rusdiana, dan Gozali juga menyatakan bahwa interaksi dengan P-glycoprotein memengaruhi distribusi, retensi intraseluler, dan eliminasi obat.²¹ Temuan ini menunjukkan bahwa perubahan gugus fungsi memengaruhi distribusi molekul tanpa menghilangkan karakteristik kandidat obat oral. Kondisi tersebut menegaskan pentingnya optimasi struktur kimia untuk menyeimbangkan farmakokinetik dan keamanan obat.

Evaluasi menggunakan ProTox-II memberikan informasi penting mengenai profil keamanan ketiga turunan aaptamine sebagai kandidat antibakteri berbasis metabolit laut. Seluruh senyawa diprediksi berada pada kelas toksisitas 4 dengan nilai LD₅₀ yang menunjukkan toksisitas akut relatif rendah hingga sedang sehingga layak dipertimbangkan pada tahap awal pengembangan obat. Fatur Rahman, Fakih, dan Yuniarta menjelaskan bahwa prediksi LD₅₀, kelas toksisitas, serta parameter toksikologi membantu mengidentifikasi senyawa dengan margin keamanan yang lebih baik.²² Venkataraman et al. juga melaporkan bahwa integrasi analisis ADME dan prediksi toksisitas meningkatkan kualitas seleksi kandidat obat dengan mempertimbangkan efektivitas dan keamanan secara bersamaan.²³ Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa iso-aaptamine memiliki nilai LD₅₀ tertinggi dibandingkan dua turunan lainnya. Temuan tersebut menunjukkan bahwa modifikasi struktur molekul memengaruhi karakteristik farmakokinetik sekaligus toksikologi setiap turunan aaptamine.

Parameter hepatotoksitas, sitotoksitas, dan karsinogenisitas memberikan gambaran komprehensif mengenai keamanan tiga turunan aaptamine sebagai kandidat antibakteri. Hasil prediksi menunjukkan bahwa seluruh senyawa tidak bersifat hepatotoksik maupun sitotoksik, sedangkan potensi karsinogenisitas hanya ditemukan pada aaptamine. Shahi dan Sharma menjelaskan bahwa evaluasi toksisitas sejak tahap *in silico* penting karena

²⁰ William M. Pardridge, "The Blood-Brain Barrier: Bottleneck in Brain Drug Development," *NeuroRx: the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* 2, no. 1 (2005): 3–14, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC539316/>.

²¹ Multiani S. Latif, Taofik Rusdiana, dan Dolih Gozali, "Pengaruh P-Glycoprotein (P-Gp) terhadap Bioavailabilitas Suatu Obat: Review," *Jurnal Farmaka* 15, no. 3 (2017): 1–6, <https://jurnal.unpad.ac.id/farmaka/article/view/15418>.

²² Hilal Fatur Rahman, Taufik Muhammad Fakih, dan Tegar Achsendo Yuniarta, "Uji Toksisitas secara *In Silico* pada Senyawa Hasil Docking terhadap B-Hydroxy B Methylglutaryl-CoA (HMG-CoA) Reductase dari (Database Coconut Herbal)," *Bandung Conference Series: Pharmacy* 4, no. 2 (2024): 784–792, <https://proceedings.unisba.ac.id/index.php/BCSP/article/view/14963>.

²³ Magesh Venkataraman et al., "Leveraging Machine Learning Models in Evaluating ADMET Properties for Drug Discovery and Development," *Pharmacokinetics and Toxicology* 13, no. 3 (2025): 1–39, <https://pub.iapchem.org/ojs/index.php/admet/article/view/2772>.

banyak senyawa gagal dikembangkan akibat profil keamanan yang kurang memadai pada tahap praklinis.²⁴ Nursanti, Aziz, dan Hadisoebroto juga melaporkan bahwa integrasi prediksi hepatotoksisitas, sitotoksisitas, dan karsinogenisitas meningkatkan akurasi seleksi lead compound.²⁵ Temuan penelitian ini menunjukkan bahwa isoaaptamine memiliki profil keamanan lebih baik dibandingkan aaptamine dan demethyl(oxy)aaptamine. Hasil tersebut menegaskan bahwa aspek keamanan harus dipertimbangkan bersama karakteristik farmakokinetik dalam penemuan kandidat antibakteri baru.

Integrasi hasil analisis SwissADME dan ProTox-II menunjukkan bahwa prioritisasi kandidat obat harus mempertimbangkan seluruh karakteristik molekul secara terpadu, bukan hanya satu parameter. Hasil penelitian memperlihatkan bahwa isoaaptamine memiliki keseimbangan terbaik antara drug-likeness, profil ADME, dan tingkat keamanan sehingga diprioritaskan sebagai lead compound. Segall menjelaskan bahwa pengambilan keputusan berdasarkan berbagai parameter secara simultan meningkatkan peluang keberhasilan kandidat obat karena setiap parameter saling melengkapi.²⁶ Pramudiyawati et al. juga melaporkan bahwa senyawa dengan keseimbangan farmakokinetik dan toksikologi memiliki peluang lebih besar berhasil pada tahap in vitro, in vivo, dan praklinis.²⁷ Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa isoaaptamine memperlihatkan performa yang konsisten pada seluruh parameter penting. Temuan tersebut membuktikan bahwa integrasi SwissADME dan ProTox-II efektif untuk menentukan prioritas turunan aaptamine sebagai kandidat antibakteri.

Implikasi ilmiah penelitian ini menunjukkan bahwa pendekatan in silico meningkatkan efisiensi eksplorasi metabolit laut sebagai sumber kandidat antibakteri baru di tengah meningkatnya resistensi antimikroba. Pendekatan komputasi memungkinkan penyaringan awal dilakukan lebih cepat, objektif, dan ekonomis sehingga hanya senyawa paling prospektif yang dilanjutkan ke tahap eksperimental. Amorim et al. menjelaskan

²⁴ Shambhavi Shahi dan Sanjay Sharma, "In-Silico Toxicity Prediction Tools: A Review of Techniques and Applications," *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research* 17, no. 4 (2025): 1058–1072, <https://ijpsr.com/bft-article/in-silico-toxicity-prediction-tools-a-review-of-techniques-and-applications/>.

²⁵ Okta Nursanti, Abdul Aziz, dan Ginayanti Hadisoebroto, "Prediksi Toksisitas dan Farmakokinetika untuk mendapatkan Kandidat Obat Analgesik," *Journal of Noncommunicable Diseases* 3, no. 1 (2023): 34–46, <https://jurnal.poltekkesgorontalo.ac.id/index.php/JOND/article/view/654>.

²⁶ Matthew D. Segall, "Multi-Parameter Optimization: Identifying High Quality Compounds with a Balance of Properties," *Current Pharmaceutical Design* 18, no. 9 (2012): 1292–1310, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22316157/>.

²⁷ Apriyani Pramudiyawati et al., "Skrining Studi In Silico Potensi Farmakokinetika dan Toksisitas Senyawa 6,10,14-Trimetil-2-Pentadekanon dari Ekstrak Daun Ekaliptus," *Indonesian Journal of Pharmaceutical Education* 4, no. 1 (2024): 39–46, <https://ejurnal.ung.ac.id/index.php/ijpe/article/view/24493>.

bahwa integrasi analisis farmakokinetik dan toksisitas dapat mengurangi kegagalan kandidat obat pada tahap praklinis karena efektivitas dan keamanan telah dievaluasi sejak awal.²⁸ Fajarini et al. juga melaporkan bahwa metode komputasi mempercepat identifikasi lead compound berbasis produk alam tanpa mengurangi kualitas pengambilan keputusan ilmiah.²⁹ Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa isoaaptamine layak diprioritaskan untuk pengujian antibakteri in vitro, studi mekanisme aksi, dan farmakokinetik in vivo. Tahapan tersebut diperlukan untuk memvalidasi hasil prediksi komputasional secara eksperimental.

Kebaruan penelitian ini terletak pada integrasi analisis drug-likeness, profil ADME menggunakan SwissADME, dan prediksi toksisitas menggunakan ProTox-II untuk memprioritaskan tiga turunan aaptamine sebagai kandidat antibakteri berbasis metabolit laut. Pendekatan tersebut menghasilkan seleksi yang lebih komprehensif karena menggabungkan berbagai indikator kelayakan lead compound. Penelitian terdahulu umumnya berfokus pada isolasi senyawa, karakterisasi struktur kimia, dan aktivitas biologis, sedangkan integrasi farmakokinetik serta toksisitas masih terbatas. Pendekatan multi-parameter optimization meningkatkan kualitas seleksi kandidat obat dengan mempertimbangkan efektivitas, karakteristik farmakokinetik, dan keamanan secara simultan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa isoaaptamine memiliki karakteristik paling seimbang sehingga diprioritaskan sebagai kandidat antibakteri. Kebaruan ini memberikan kontribusi berupa model prioritisasi kandidat obat berbasis metabolit laut yang dapat diterapkan pada penelitian senyawa bioaktif lainnya.

KESIMPULAN

Penelitian ini menunjukkan bahwa pendekatan in silico menggunakan SwissADME dan ProTox-II efektif digunakan untuk melakukan prioritisasi turunan aaptamine sebagai kandidat antibakteri berbasis metabolit laut. Ketiga senyawa, yaitu aaptamine, demethyl(oxy)aaptamine, dan isoaaptamine, memenuhi kriteria drug-likeness berdasarkan Aturan Lipinski, memiliki absorpsi gastrointestinal yang tinggi, serta bioavailability score sebesar 0,55, sehingga berpotensi dikembangkan sebagai kandidat obat oral. Seluruh senyawa diprediksi berada pada kelas toksisitas 4, dengan nilai LD₅₀ masing-masing sebesar 1300 mg/kg (aaptamine), 500 mg/kg (demethyl(oxy)aaptamine), dan 1350 mg/kg

²⁸ Ana M. B. Amorim et al., "Advancing Drug Safety in Drug Development: Bridging Computational Predictions for Enhanced Toxicity Prediction," *Chemical Research in Toxicology* 37, no. 6 (2024): 827–849, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11187637/>.

²⁹ Syifa Rizkia Fajarini et al., "From Laboratory to Algorithm: The Role of Computational Methods in New Drug Design Discovery in the Digital Era," *JFM: Jurnal Farmasimed* 8, no. 1 (2025): 1–10, <https://ejournal.medistra.ac.id/index.php/JFM/article/view/2652>.

(isoaaptamine). Hasil prediksi juga menunjukkan bahwa seluruh senyawa tidak bersifat hepatotoksik maupun sitotoksik, sedangkan potensi karsinogenisitas hanya ditemukan pada aaptamine. Temuan tersebut menunjukkan bahwa evaluasi farmakokinetik dan toksisitas secara terpadu mampu memberikan dasar ilmiah yang lebih komprehensif dalam proses seleksi kandidat obat dibandingkan penilaian yang hanya berfokus pada aktivitas biologis.

Integrasi seluruh parameter menunjukkan bahwa isoaaptamine memperoleh prioritas pertama sebagai kandidat antibakteri karena memiliki keseimbangan terbaik antara karakteristik drug-likeness, profil ADME, dan keamanan, diikuti oleh aaptamine pada prioritas kedua serta demethyl(oxy)aaptamine pada prioritas ketiga. Hasil tersebut menjawab rumusan masalah penelitian bahwa integrasi analisis SwissADME dan ProTox-II dapat digunakan sebagai pendekatan yang efektif untuk menentukan prioritas turunan aaptamine sebagai lead compound antibakteri. Kebaruan penelitian ini terletak pada penerapan pendekatan komputasional yang mengintegrasikan analisis drug-likeness, parameter ADME, dan prediksi toksisitas untuk melakukan prioritisasi tiga turunan aaptamine secara sistematis. Hasil penelitian ini diharapkan menjadi dasar bagi penelitian lanjutan melalui pengujian in vitro, in vivo, serta kajian mekanisme aksi untuk memvalidasi potensi isoaaptamine sebagai kandidat antibakteri baru berbasis metabolit laut.

REFERENSI

- Alizzah, Ratiah Nurbayt, Defny Silvia Wewengkang, dan Yuanita Amalia Hariyanto. “Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Spons Aaptos aaptos dari Perairan Desa Parentek Kabupaten Minahasa terhadap Bakteri Escherichia Coli dan Staphylococcus Aureus.” *Pharmacon* 14, no. 1 (2025): 835–843. <https://ejournal.unsrat.ac.id/v3/index.php/pharmacon/article/view/56818>.
- Amorim, Ana M. B., Luiz F. Piochi, Ana T. Gaspar, António J. Preto, Nícia Rosário-Ferreira, dan Irina S. Moreira. “Advancing Drug Safety in Drug Development: Bridging Computational Predictions for Enhanced Toxicity Prediction.” *Chemical Research in Toxicology* 37, no. 6 (2024): 827–849. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11187637/>.
- Arief, Ihsanul, dan Inderiyani. “Virtual Screening to Identification the Active Compounds from Kratom (Mitragyna Speciosa) as Analgetics.” *Pharmacon: Jurnal Farmasi Indonesia* 20, no. 2 (2023): 110–119. <https://journals.ums.ac.id/index.php/pharmacon/article/view/19911>.
- Arikunto, Suharsimi. *Prosedur Penelitian: Suatu Pendekatan Praktek*. Jakarta: PT. Rineka Cipta, 2021.
- Bahi, Rizky Resvita R., Rina Herowati, dan Nuraini Harmastuti. “Studi Biokemoinformatika Kandungan Kimia Daun Sambiloto (Andrographis paniculata (Burm.f.) Nees) sebagai Antihiperglikemia serta Prediksi Parameter Farmakokinetik dan Toksisitas.”

- PHARMACY: *Jurnal Farmasi Indonesia* 17, no. 2 (2020): 466–477. <https://jurnalnasional.ump.ac.id/index.php/PHARMACY/article/view/8944>.
- Daina, Antoine, Olivier Michielin, dan Vincent Zoete. “SwissADME: a Free Web Tool to Evaluate Pharmacokinetics, Drug-Likeness and Medicinal Chemistry Friendliness of Small Molecules.” *Scientific Reports* 7 (2017): 1–13. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5335600/>.
- Dwiyanti, Dhea Syafitri, Baiq Citra Azzahra Qotrunnada, Dinda Ayu Lestari, Faolananda Qurrota A’yun, Eti Agustiani, Luluk Alfhina, dan Anggit Listyachyani Sunarwidh. “Artikel Review : Identifikasi Senyawa Flavonoid pada Spons *Callyspongia* Sp. sebagai Antibakteri dalam Pengembangan Produk Farmasi.” *Jurnal Kesehatan Tambusai* 6, no. 1 (2025): 360–367. <https://journal.universitaspahlawan.ac.id/index.php/jkt/article/view/38294>.
- Fajarini, Syifa Rizkia, Saeful Amin, Ansyirohanisa, Beni Maulana Habib, dan Muhammad Rahmat Darmawan. “From Laboratory to Algorithm: The Role of Computational Methods in New Drug Design Discovery in the Digital Era.” *JFM: Jurnal Farmasimed* 8, no. 1 (2025): 1–10. <https://ejournal.medistra.ac.id/index.php/JFM/article/view/2652>.
- Fajarwati, Annisa Elcentia, Ratu Dwi Gustia Rasyidi, Fendi Setiawan, Laila Susanti, dan Andi Setiawan. “Integration of SwissADME, Toxicity Prediction, and Docking Analyses in Halal-Oriented Drug Discovery from Marine Microorganisms.” *IC-HaSTI: International Conference on Halal Science, Technology, and Innovation* 1, no. 1 (2025): 105–111. <https://ichasti.radenintan.ac.id/index.php/ichasti/article/view/14>.
- Faturohman, Hilal, Taufik Muhammad Fakhri, dan Tegar Achsendo Yuniarta. “Uji Toksisitas secara In Silico pada Senyawa Hasil Docking terhadap B-Hydroxy B Methylglutaryl-CoA (HMG-CoA) Reductase dari (Database Coconut Herbal).” *Bandung Conference Series: Pharmacy* 4, no. 2 (2024): 784–792. <https://proceedings.unisba.ac.id/index.php/BCSP/article/view/14963>.
- Flores-Holguín, Norma, Joaquín Ortega-Castro, Juan Frau, dan Daniel Glossman-Mitnik. “Conceptual DFT-Based Computational Peptidology, Pharmacokinetics Study and ADMET Report of the Veraguamides A-G Family of Marine Natural Drugs.” *Marine Drugs* 20, no. 2 (2022): 1–14. <https://www.mdpi.com/1660-3397/20/2/97>.
- Kurniawati, Erna Yovi, Noor Pramono, Syarif Thaufik Hidayat, dan Endang Mahati. “In Silico Pharmacokinetic and Toxicity Analysis on *Clitoria Ternatea* Flower.” *Jurnal Farmasi Indonesia* 20, no. 2 (2023): 124–135. <https://ejurnal.setiabudi.ac.id/ojs/index.php/farmasi-indonesia/article/view/2190>.
- Latif, Multiani S., Taofik Rusdiana, dan Dolih Gozali. “Pengaruh P-Glycoprotein (P-Gp) terhadap Bioavailabilitas Suatu Obat: Review.” *Jurnal Farmaka* 15, no. 3 (2017): 1–6. <https://jurnal.unpad.ac.id/farmaka/article/view/15418>.
- Listyani, Tiara Ajeng, Muniroh Addawiyah, dan Danang Raharjo. “Uji In Silico Toksisitas Senyawa Derivat Flavonoid Beserta Modifikasi Senyawa Baru.” *MEDFARM: Jurnal Farmasi dan Kesehatan* 13, no. 2 (2024): 197–210. <https://jurnalfarmasidankesehatan.ac.id/index.php/medfarm/article/view/336>.
- Morak-Młodawska, Beata, Małgorzata Jeleń, Emilia Martula, dan Rafał Korlacki. “Study of

- Lipophilicity and ADME Properties of 1,9-Diazaphenothiazines with Anticancer Action.” *International Journal of Molecular Sciences* 24, no. 8 (2023): 1–11. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10138389/>.
- Muslim, Syahrol, Ajuk Sapar, dan Rudiyanasyah. “Karakterisasi Metabolit Sekunder Fraksi N-Heksan Spons Aaptos Suberitoides Asal Perairan Pulau Lemukutan Kalimantan Barat.” *Jurnal Kimia Khatulistiwa* 11, no. 1 (2023): 20–33. <https://jurnal.untan.ac.id/index.php/jkkmipa/article/view/66636>.
- Noer, Shafa, dan Rifqi Pratama. “Analisis Bioinformatika Potensi Obat, Farmakokimia, Fisikokimia, dan Toksisitas Senyawa Chalepin dari Tanaman Obat Ruta angustifolia.” *EduBiologia: Biological Science and Education Journal* 5, no. 1 (2025): 34–41. <https://journal.lppmunindra.ac.id/index.php/edubiologia/article/view/27368>.
- Novian, Dede Rival, Azra Zahrah Nadhirah Ikhwan, dan Aji Winarso. “Uji Farmakodinamik, Drug-Likeness, Farmakokinetik dan Interaksi Senyawa Aktif Kayu Ular (*Strychnos Lucida*) sebagai Inhibitor Plasmodium Falciparum secara in Silico.” *Jurnal Veteriner Nusantara* 2, no. 1 (2019): 70–78. <https://ejurnal.undana.ac.id/index.php/jvn/article/view/1097>.
- Nursanti, Okta, Abdul Aziz, dan Ginayanti Hadisoebroto. “Prediksi Toksisitas dan Farmakokinetika untuk mendapatkan Kandidat Obat Analgesik.” *Journal of Noncommunicable Diseases* 3, no. 1 (2023): 34–46. <https://jurnal.poltekkesgorontalo.ac.id/index.php/JOND/article/view/654>.
- Pardridge, William M. “The Blood-Brain Barrier: Bottleneck in Brain Drug Development.” *NeuroRx: the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* 2, no. 1 (2005): 3–14. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC539316/>.
- Pramudiyawati, Apriyani, Desi Eka Putri, Nurfadilah, dan Anjas Wilapangga. “Skrining Studi In Silico Potensi Farmakokinetika dan Toksisitas Senyawa 6,10,14-Trimetil-2-Pentadekanon dari Ekstrak Daun Ekaliptus.” *Indonesian Journal of Pharmaceutical Education* 4, no. 1 (2024): 39–46. <https://ejurnal.ung.ac.id/index.php/ijpe/article/view/24493>.
- Segall, Matthew D. “Multi-Parameter Optimization: Identifying High Quality Compounds with a Balance of Properties.” *Current Pharmaceutical Design* 18, no. 9 (2012): 1292–1310. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22316157/>.
- Shahi, Shambhavi, dan Sanjay Sharma. “In-Silico Toxicity Prediction Tools: A Review of Techniques and Applications.” *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research* 17, no. 4 (2025): 1058–1072. <https://ijpsr.com/bft-article/in-silico-toxicity-prediction-tools-a-review-of-techniques-and-applications/>.
- Sugiyono. *Metode Penelitian Kuantitatif, Kualitatif dan R & D*. Bandung: Alfabeta, 2022.
- Suwardi, Agus Salim, Joanda Ario Yudha Mahendra, Daniel Bima Aji Wijayanto, Nurul Azqiya Rochiman, Sigit Khoirul Anam, dan Nur Hikmah. “Virtual Screening, Pharmacokinetic Prediction, Molecular Docking and Dynamics Approaches in the Search for Selective and Potent Natural Molecular Inhibitors of MAO-B for the Treatment of Neurodegenerative Diseases.” *Indonesian Journal of Chemistry and Environment* 6, no. 2 (2023): 95–110. <https://jurnal.uny.ac.id/index.php/ijoce/article/view/68338>.

- Tailor, Navin Kumar, Geeta Deswal, dan Ajmer Singh Grewal. "Aptamine: A Versatile Marine Alkaloid for Antioxidant, Antibacterial, and Anticancer Therapeutics." *Chemistry* 6, no. 4 (2024): 677–694. <https://www.mdpi.com/2624-8549/6/4/40>.
- Utami, Setyowati Triastuti, Nabila Syahida Prajna Paramita, Khusnul Agustina, Faiqoh Nur Maulidia, Muhammad Bagas Prayoga, Aji Nugroho, Niar Gusnaniar, et al. "Identification of The Secondary Metabolite Derived from Aaptos spp. and its Antibacterial Activity." *Indonesian Journal of Pharmacy* 35, no. 2 (2024): 325–339. <https://journal.ugm.ac.id/v3/IJP/article/view/11409>.
- Venkataraman, Magesh, Gopi Chand Rao, Jeevan Karthik Madavareddi, dan Srinivas Rao Maddi. "Leveraging Machine Learning Models in Evaluating ADMET Properties for Drug Discovery and Development." *Pharmacokinetics and Toxicology* 13, no. 3 (2025): 1–39. <https://pub.iapchem.org/ojs/index.php/admet/article/view/2772>.
- Wu, Ke, Soon Hwan Kwon, Xuhan Zhou, Claire Fuller, Xianyi Wang, Jaydutt Vadgama, dan Yong Wu. "Overcoming Challenges in Small-Molecule Drug Bioavailability: A Review of Key Factors and Approaches." *International Journal of Molecular Sciences* 25, no. 23 (2024): 1–35. <https://www.mdpi.com/1422-0067/25/23/13121>.