

## BAB II TINJAUAN PUSTAKA

### A. Jeruk Purut (*Citrus hystrix*)

#### 1. Klasifikasi Jeruk purut

Klasifikasi tanaman Jeruk purut (*Cytrus Hystrix*) menurut buku Aneka tanaman berkhasiat obat, 2021 sebagai berikut :

Kingdom	: Plantae
Sub kingdom	: Tracheobionta
Super Divisi	: Spermatophyta
Divisi	: Magnoliophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Sub Kelas	: Rosidae
Ordo	: Sapindales
Famili	: Rutaceae
Genus	: Citrus
Spesies	: <i>Citrus hystrix</i> Dc
Sinonim	: <i>Citrus paeda</i> Miq

#### 2. Aktivitas Farmakologi Jeruk purut

Tanaman jeruk purut secara umum mengandung berbagai komponen kimia seperti minyak atsiri, flavonoid, fenolik, gliserolipid, kumarin, naringin, asam fenolat, dan asam galat. Tanaman ini mengandung minyak atsiri utama seperti citronellal (61-73%), citronellol (10-14%), dan leinonen (5-7%). Selain itu, jeruk purut juga memiliki kandungan sitronelil asetat,  $\alpha$ -pinen,  $\beta$ -pinen, terpineol, metil eugenol, lupeol, sitosterol, kuersetin, apigenin, rutinosa, dan beberapa senyawa lainnya (Agouilla *et al.* 2017). Secara tradisional, jeruk purut telah banyak digunakan untuk mengatasi berbagai penyakit karena aktivitasnya sebagai antimikroba, antileukemia, antibakteri, antioksidan, antivirus, dan antiinflamasi (Siti *et al.* 2022).

Daun jeruk purut dapat digunakan untuk mengobati kaki bengkak. Hal ini diduga karena efek antiinflamasinya, melalui penelitian *in vivo* yang dilakukan dengan ekstrak etanol daun jeruk purut pada mencit jantan menggunakan metode paw edema dan induksi karagenan. Efek anti inflamasi pada penelitian ini dinilai dengan mengamati penurunan pembengkakan pada kaki tikus yang diobati selama 360 menit dengan plethysmography. Ekstrak etanol daun jeruk purut diberikan secara oral. Berdasarkan hasil pengujian ekstrak yang

diuji ternyata mempunyai efek anti inflamasi pada hewan uji tikus jantan (Hardiyanti, 2019)

Efek antiinflamasi daun jeruk purut juga dikonfirmasi oleh penelitian Buakaew *et al.* (2021) menguji fraksi dari ekstrak etanol daun jeruk purut untuk pensinyalan NF- $\kappa$ B dan aktivitas inflamasi NLRP3 pada makrofag. Pada penelitian ini ekstrak etanol daun jeruk purut difraksinasi menggunakan teknik kromatografi kolom dan diidentifikasi strukturnya menggunakan NMR dan FT-IR. Aktivitas antiinflamasi juga diamati pada makrofag yang diinduksi dengan lipopolisakarida dan adenosin trifosfat NLRP3. Pelepasan sitokin proinflamasi (IL-1 $\beta$ , IL-6, dan TNF- $\alpha$ ) dianalisis menggunakan metode ELISA, kadar ekspresi gen diukur menggunakan PCR, dan ekspresi NF- $\kappa$ B diukur menggunakan PCR, serta menggunakan teknik blotting. Berdasarkan hasil yang diperoleh bahwa proporsi ekstrak etanol daun jeruk purut mengurangi pelepasan sitokin proinflamasi, menekan ekspresi dua gen inflamasi, dan secara signifikan menekan protein NF- $\kappa$ B. Hasil ini menunjukkan efek antiinflamasi yang kuat dari fraksi daun jeruk purut. Salah satu senyawa yang terdapat pada daun jeruk purut yang dipercaya memiliki sifat antiinflamasi adalah lupeol, karena aktivitasnya dalam menekan gen NLRP3. (Hardiyanti, 2019)

## **B. Druglikeness**

Analisis kemiripan obat bertujuan untuk mengidentifikasi molekul yang dianggap sebagai obat yang dibangun berdasarkan sifat fisikokimianya. Pendekatan sifat yang bertujuan untuk mengukur kemiripan obat terdiri dari koefisien partisi oktanol-air (ALOGP), jumlah akseptor ikatan-H (HBA), jumlah donor ikatan-H (HBD), berat molekul (MW), luas permukaan kutub molekul (PSA), jumlah cincin aromatik (AROM), jumlah peringatan struktural (peringatan), dan jumlah ikatan yang dapat diputar (ROTB). Berdasarkan sifat-sifat tersebut, ada beberapa aturan keserupaan obat yang relevan seperti yang dikemukakan oleh Lipinski, Ghose, Veber, Eggen dan Muegge. Aturan ini menyarankan senyawa tersebut sebagai obat berdasarkan sifat fisikokimianya.

### **1. Lipinski rule**

Salah satu pendekatan yang banyak digunakan adalah Peraturan Lipinski, yang dikembangkan oleh Chris Lipinski dan rekan-rekannya di Pfizer. Peraturan ini, juga dikenal sebagai Aturan Lima (ROF),

adalah panduan praktis untuk mengevaluasi kemungkinan aktivitas oral suatu senyawa kimia dengan aktivitas farmakologis atau biologis tertentu pada manusia. Aturan Lima mencantumkan lima kondisi yang harus dipenuhi oleh molekul yang berpotensi sebagai obat oral yang aktif biologisnya: Massa molar kurang dari 500, Jumlah akseptor ikatan-H kurang dari 10. Jumlah donor ikatan-H kurang dari 5. LogP kurang dari 5 (atau MlogP kurang dari 4.15). Berdasarkan Aturan Lima, obat yang aktif secara oral memiliki skor antara 0 dan 4, yang berarti memiliki tidak lebih dari satu pelanggaran terhadap kriteria yang ditetapkan. Namun, Lipinski menekankan bahwa meskipun molekul-molekul yang tidak memenuhi semua kriteria tersebut cenderung dihindari, hal itu tidak berarti mereka harus diabaikan sepenuhnya.

## **2. Ghose**

Parameter ini mengembangkan karakterisasi senyawa berdasarkan sifat fisikokimia yang diukur, seperti log P, refraksi molar, berat molekul, dan jumlah atom. Kualifikasi kuantitatif dilakukan dengan menetapkan rentang nilai untuk setiap parameter, misalnya, log P memiliki rentang antara -0,4 hingga 5,6, dengan rata-rata 2,52. Berat molekul berkisar antara 160 hingga 480, dengan rata-rata 357, sementara refraksi molar berkualifikasi dari 40 hingga 130, dengan rata-rata 97. Jumlah atom total memiliki kisaran kualifikasi antara 20 dan 70, dengan rata-rata 48. Selain itu, karakterisasi kualitatif juga dilakukan berdasarkan identifikasi gugus fungsi dan substruktur penting dari senyawa yang diteliti.

## **3. Veber**

Bioavailabilitas oral yang tinggi adalah faktor penting dalam pengembangan molekul bioaktif sebagai agen terapeutik. Oleh karena itu, penelitian obat sering bertujuan untuk memahami sifat molekuler yang mempengaruhi bioavailabilitas oral, sehingga memfasilitasi desain kandidat obat baru yang lebih efektif. Batasan berat molekul yang umumnya diterapkan pada 500 tidak secara signifikan dapat membedakan senyawa dengan bioavailabilitas oral yang buruk dari senyawa dengan bioavailabilitas yang dapat diterima dalam kumpulan data yang luas. Pengamatan menunjukkan bahwa senyawa yang memenuhi dua kriteria berikut memiliki kemungkinan besar bioavailabilitas oral yang baik pada tikus: Memiliki 10 atau kurang ikatan yang dapat diputar, Luas permukaan polar sama dengan atau

kurang dari  $140 \text{ \AA}^2$  (atau memiliki 12 atau kurang donor dan akseptor ikatan H).

### C. Profil Farmakokinetika ADME dan Toksisitas

Farmakokinetik (PK) adalah ilmu yang mengamati perjalanan suatu zat obat atau metabolitnya di dalam tubuh. Ini melibatkan penelitian tentang bagaimana obat dan/atau produk metabolismenya berevolusi dari waktu ke waktu, baik dalam bentuk serum, plasma, darah utuh, maupun di jaringan dan organ sasaran. Tubuh adalah sistem yang kompleks, dan obat mengalami berbagai tahap, seperti penyerapan, distribusi ke seluruh tubuh, metabolisme, dan/atau eliminasi (ADME). Analisis komputasi dikembangkan sebagai alternatif prosedur eksperimental untuk memprediksi ADME senyawa dan mencegah kemungkinan negatif yang mungkin terjadi. Selain itu, analisis komputasi juga diyakini dapat mengefektifkan dan mengefisienkan penelitian terkait pengembangan dan penemuan obat baru (Ruiz-Garcia *et al.*, 2008). Terdapat parameter yang harus diperhatikan yang meliputi :

#### 1. Parameter Absorpsi

**1.1 Caco-2 Permeability.** Sebelum obat oral dapat mencapai sirkulasi sistemik, harus melewati membran sel usus. Hal ini dapat terjadi melalui beberapa mekanisme, termasuk difusi pasif, penyerapan yang dimediasi pembawa, atau proses transpor aktif. Garis sel adenokarsinoma usus besar manusia (Caco-2) sering digunakan sebagai model untuk epitel usus manusia karena kemiripan morfologi dan fungsionalitasnya. Oleh karena itu, permeabilitas sel Caco-2 sering digunakan sebagai indikator penting untuk mengevaluasi kemampuan suatu senyawa obat untuk menembus membran usus dan memprediksi potensi biologisnya dalam tubuh manusia. Permeabilitas perkiraan Caco-2 dari sebuah senyawa diungkapkan dalam  $\log \text{ cm/s}$ . Kinerja permeabilitas Caco-2 dianggap optimal jika nilai prediksi melebihi  $-5,15 \log \text{ cm/s}$ .

**1.2 Permeabilitas Madin-Darby Canine Kidney (MDCK).** Sel Ginjal Anjing Madin-Darby (MDCK) telah diciptakan sebagai suatu model *in vitro* untuk melakukan penyaringan terhadap permeabilitas. Koefisien permeabilitasnya, yang disingkat Papp, secara umum diakui sebagai standar primer dalam penilaian efektivitas penyerapan zat kimia dalam tubuh. Penggunaan nilai Papp dari sel-sel MDCK juga

berguna dalam perkiraan penghalang darah-otak (BBB). Satuan prediksi permeabilitas MDCK adalah cm/s. Suatu senyawa dianggap mempunyai permeabilitas MDCK pasif yang tinggi untuk  $P_{app} > 20 \times 10^{-6}$  cm/s, permeabilitas sedang untuk  $2-20 \times 10^{-6}$  cm/s, permeabilitas rendah untuk  $< 2 \times 10^{-6}$  cm/s.

**1.3 *Parallel Artificial Membrane Permeability Assay (PAMPA)***. Metode Permeabilitas Membran Buatan Paralel (PAMPA) adalah teknik yang digunakan untuk mensimulasikan penyerapan obat secara pasif melalui difusi dalam saluran pencernaan saat diberikan secara oral. Percobaan ini memanfaatkan teknik pengadukan double-sink PAMPA untuk menilai permeabilitas senyawa melalui membran buatan PAMPA melalui difusi pasif. Hasil permeabilitas efektif ( $P_{eff}$ ) yang dihasilkan biasanya dinyatakan dalam satuan  $10^{-6}$  cm/s. Dengan mempertimbangkan PAMPA bersama dengan model Caco-2 dan MDCK, keterbatasan masing-masing model dapat diatasi, sehingga memungkinkan prediksi yang lebih akurat tentang karakteristik permeabilitas dan penyerapan obat dalam tubuh. Data eksperimen  $P_{eff}$  ditransformasikan secara logaritmik ( $\log P_{eff}$ ). Molekul dengan nilai  $\log P_{eff}$  di bawah 2,0 diklasifikasikan sebagai permeabilitas rendah (Kategori 0), sedangkan molekul dengan nilai  $\log P_{eff}$  melebihi 2,5 diklasifikasikan sebagai permeabilitas tinggi (Kategori 1).

**1.4 *Substrat P-glikoprotein***. Substrat P-glikoprotein (Pgp) adalah sistem transporter efluks yang membatasi penetrasi molekul obat ke dalam jaringan otak (Rahmaty, 2022). Seperti yang diuraikan dalam bagian tentang penghambat Pgp, modulasi transportasi yang diselenggarakan oleh P-glikoprotein memiliki implikasi farmakokinetik yang signifikan terhadap substrat Pgp. Hal ini dapat dimanfaatkan untuk keuntungan terapeutik tertentu atau menyebabkan kontraindikasi. Kategori 0 menunjukkan non-substrat, sementara Kategori 1 menunjukkan substrat. Nilai keluarannya adalah probabilitas menjadi substrat Pgp, yang berkisar dari 0 hingga 1.

**1.5 *Human intestinal absorption***. Penyerapan suatu senyawa obat melalui lapisan sel usus manusia merupakan karakteristik penting bagi kandidat obat potensial. Seperti yang telah dijelaskan sebelumnya, penyerapan obat secara oral melalui usus manusia adalah syarat yang krusial untuk efektivitasnya. Terdapat hubungan yang erat antara bioavailabilitas oral dan penyerapan usus, dan Indeks Penyerapan Oral (HIA) dapat dipandang sebagai indikator alternatif untuk

bioavailabilitas oral sampai batas tertentu. Sebuah molekul yang memiliki penyerapan kurang dari 30% dianggap memiliki penyerapan yang buruk. Oleh karena itu, molekul dengan HIA >30% diklasifikasikan sebagai HIA- (Kategori 0), sementara molekul dengan HIA <30% diklasifikasikan sebagai HIA+ (Kategori 1). Nilai keluarannya adalah probabilitas HIA+, yang berada dalam rentang dari 0 hingga 1.

**1.6 F20%.** Bioavailabilitas obat 20% bertujuan mengindikasikan tingkat penetrasi obat ke dalam tubuh melalui rute oral sebesar 20%. Hal ini merupakan salah satu parameter farmakokinetik yang sangat penting karena mencerminkan efisiensi pengiriman obat ke dalam sirkulasi sistemik. Untuk klasifikasi bioavailabilitas molekul dengan kategori F20%, dijelaskan sebagai berikut: Molekul dengan bioavailabilitas  $\geq 50\%$  dikategorikan sebagai F50%- (Kategori 0) Molekul dengan bioavailabilitas < 50% dikategorikan sebagai F50%+ (Kategori 1) Nilai keluarannya adalah probabilitas untuk kategori F50%+, yang berada dalam rentang antara 0 hingga 1. Semakin tinggi nilai probabilitasnya, semakin besar kemungkinan molekul tersebut termasuk dalam kategori yang ditentukan.

## 2. Parameter Distribusi

**2.1 Plasma protein binding (PPB).** Pengikatan suatu obat dengan protein dalam plasma merupakan salah satu mekanisme utama dalam penyerapan dan distribusi obat. Pengikatan ini, yang disebut sebagai *Protein Plasma Binding* (PPB), memiliki pengaruh yang signifikan terhadap perilaku farmakodinamik suatu obat. PPB dapat secara langsung memengaruhi bioavailabilitas oral karena konsentrasi obat yang tersedia bebas dalam tubuh terpengaruh saat obat berikatan dengan protein serum. Suatu senyawa dianggap memiliki PPB yang signifikan jika nilai prediksi pengikatannya kurang dari 90%. Obat-obatan yang memiliki ikatan protein yang tinggi mungkin memiliki indeks terapeutik yang rendah, yang berarti risiko efek samping dapat meningkat.

**2.2 Volume distribution steady state (VDss).** Volume distribusi pada kondisi tunak (VDss) merupakan salah satu sifat dasar farmakokinetik (PK) suatu obat yang mengukur seberapa efektif molekul obat didistribusikan ke seluruh tubuh. Bersama dengan pembersihan (CL), VDss menentukan waktu paruh obat dan, akibatnya,

interval pemberian dosis obat. Satuan prediksi VD<sub>ss</sub> adalah liter per kilogram (L/kg). Suatu senyawa dianggap memiliki VD<sub>ss</sub> yang wajar jika nilai prediksinya berada dalam kisaran 0,04 hingga 20 L/kg.

**2.3 Blood brain barrier (BBB) Penetration.** Obat yang bertujuan untuk bekerja di Sistem Saraf Pusat (SSP) harus mampu melewati Sawar Darah-Otak (BBB) untuk mencapai target molekulernya. Sebaliknya, untuk obat dengan target di periferi, penting untuk memiliki sedikit atau tidak ada penetrasi BBB untuk menghindari efek samping pada SSP. Satuan untuk penetrasi BBB adalah cm/s. Molekul dengan nilai logBBB > -1 diklasifikasikan sebagai BBB+ (Kategori 1), sementara molekul dengan nilai logBBB ≤ -1 diklasifikasikan sebagai BBB- (Kategori 0). Nilai keluarannya adalah probabilitas menjadi BBB+, yang berada dalam rentang dari 0 hingga 1.

**2.4 Fraction Unbound (Fu).** Fraksi yang tidak terikat dalam plasma merujuk pada bagian dari obat dalam plasma yang tidak terikat pada protein serum. Sebagian besar obat dalam plasma akan berada dalam keseimbangan antara keadaan tidak terikat atau terikat pada protein serum. Kemanjuran suatu obat mungkin dipengaruhi oleh sejauh mana obat tersebut terikat pada protein di dalam darah, karena semakin banyak obat yang terikat, semakin kurang efisien obat tersebut dapat melintasi membran sel atau berdifusi. Pembagian fraksi tidak terikat dalam plasma biasanya sebagai berikut: >20%: Fu Tinggi, 5-20%: Fu Sedang, <5%: Fu Rendah, Fu adalah fraksi yang tidak terikat dalam plasma. Jadi, semakin tinggi nilai Fu, semakin sedikit obat yang terikat pada protein dalam plasma.

### 3. Parameter Metabolisme

**3.1 Cytochrome P (CYP) 1A2 / 2C19 / 2C9 / 2D6 / 3A4 / 2B6 substrat.** Berdasarkan sifat kimia biotransformasi, proses reaksi metabolisme obat dapat dibagi menjadi dua kategori besar: fase I (reaksi oksidatif) dan fase II (reaksi konjugatif). Terdapat 57 isozim P450 pada manusia, dan beberapa di antaranya berfungsi sebagai enzim pemetabolisme obat utama, termasuk CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2B6, dan CYP2C8. Sebagian besar CYP yang bertanggung jawab atas reaksi fase I terkonsentrasi di hati. Selain peran menguntungkan dalam eliminasi obat, metabolisme yang dimediasi CYP dapat menyebabkan pembentukan metabolit toksik dan terjadinya interaksi obat-obatan yang tidak diinginkan. Kategori 0

menunjukkan Non-substrat/Non-inhibitor, sementara Kategori 1 merujuk pada substrat/inhibitor. Nilai keluarannya adalah probabilitas menjadi substrat/inhibitor, yang berada dalam rentang 0 hingga 1.

**3.2 Human liver microsomal (HLM) stability.** Uji stabilitas mikrosomal hati manusia (HLM) adalah salah satu metode yang paling umum digunakan untuk menilai pembersihan bahan kimia oleh hati manusia, organ yang paling penting untuk metabolisme obat. Kategori 0 menunjukkan stabil+ (HLM > 30 menit), sementara Kategori 1 merujuk pada tidak stabil- (HLM ≤ 30 menit). Nilai keluarannya adalah probabilitas ketidakstabilan mikrosom hati manusia, dimana nilai yang mendekati 1 menunjukkan kemungkinan ketidakstabilan lebih tinggi. Kisarannya antara 0 dan 1. Semakin tinggi nilai probabilitasnya, semakin besar kemungkinan mikrosom hati manusia tidak stabil.

#### 4. Parameter Ekskresi

**4.1 Clearance plasma (Cl) plasma.** *Clearance plasma* (CL(plasma)) adalah parameter farmakokinetik yang paling penting karena merupakan satu-satunya parameter yang mengendalikan paparan obat secara keseluruhan (untuk bioavailabilitas tertentu) dan memungkinkan penghitungan dosis yang diperlukan untuk mempertahankan konsentrasi plasma rata-rata pada kondisi stabil. CL(plasma) mencerminkan kemampuan tubuh secara keseluruhan untuk menghilangkan suatu obat dengan menskalakan laju eliminasi obat (jumlah per waktu) dengan tingkat konsentrasi plasma yang sesuai. Untuk interpretasi hasil: >15 ml/menit/kg menunjukkan pembersihan tinggi, 5-15 ml/menit/kg menunjukkan pembersihan sedang <5 ml/menit/kg menunjukkan pembersihan rendah Satuan prediksinya dinyatakan dalam ml/menit/kg. Semakin tinggi nilai clearance plasma, semakin cepat tubuh menghilangkan obat, dan semakin rendah konsentrasi obat dalam plasma

**4.2 The half life of a drug ( $T_{1/2}$ ).** Waktu paruh  $T_{1/2}$  suatu obat merupakan konsep hibrida yang melibatkan pembersihan dan volume distribusi, dan mungkin lebih akurat jika memiliki estimasi yang dapat diandalkan mengenai kedua sifat ini. Satuan prediksi untuk  $T_{1/2}$  adalah dalam jam (n jam). Obat dengan waktu paruh sangat pendek: < 1 jam, Obat dengan waktu paruh pendek: antara 1-4 jam, Obat dengan waktu paruh pendek dan menengah: antara 4-8 jam, Obat

dengan waktu paruh panjang: > 8 jam, Semakin pendek waktu paruh, semakin cepat obat dikeluarkan dari tubuh, sedangkan semakin panjang waktu paruh, semakin lambat obat dikeluarkan dari tubuh.

## 5. Parameter Toksisitas

### 5.1 Toksisitas.

**5.1.1 *Drug-induced neurotoxicity.*** Neurotoksisitas akibat obat adalah reaksi merugikan yang sangat umum. Banyak obat klinis dan bahan kimia industri dapat merusak sistem saraf dengan berbagai cara. Mereka dapat membahayakan sistem saraf pusat dan sistem saraf tepi, menyebabkan gejala dan episode neurologis yang menyerupai psikosis. Tingkat kerusakan pada sistem saraf ini mungkin bersifat sementara dan reversibel, atau dapat mengakibatkan cedera organik jangka panjang yang tidak dapat diperbaiki lagi, Sistem kategori diberikan sebagai 0 untuk non-neurotoksik dan 1 untuk neurotoksik, dengan nilai output yang menunjukkan kemungkinan efek neurotoksik, berkisar dari 0 hingga 1.

**5.1.2 *Hematotoksisitas.*** Hematotoksisitas yang disebabkan oleh bahan kimia merujuk pada dampak negatif bahan kimia terhadap organ-organ yang membentuk darah, seperti sumsum tulang atau komponen darah, termasuk trombosit, leukosit, dan eritrosit. Kategori 0 menandakan ketiadaan hematotoksisitas, sementara Kategori 1 menandakan adanya hematotoksisitas. Nilai output yang diberikan berkisar antara 0 hingga 1, mencerminkan kemungkinan terjadinya hematotoksisitas.

**5.1.3 *Drug-induced Nephrotoxicity.*** Nefrotoksisitas yang diinduksi oleh obat merujuk pada efek berbahaya pada ginjal yang disebabkan oleh bahan kimia dan obat-obatan, yang seringkali menghasilkan kerusakan ginjal yang cepat. Ginjal memiliki kerentanan khusus terhadap cedera akibat obat karena aliran darah tinggi dan perannya dalam menghilangkan senyawa limbah dari tubuh. Karena perannya yang penting dalam mengkonsentrasikan dan menyerap kembali filtrat glomerulus, sel tubulus proksimal ginjal sangat sensitif terhadap peningkatan toksin dalam sirkulasi. Nefrotoksisitas akibat obat telah diakui sebagai penyebab utama cedera ginjal akut dan penyakit ginjal kronis. Kategori 0 menunjukkan tidak adanya efek nefrotoksik, sementara Kategori 1 menunjukkan adanya efek nefrotoksik. Nilai outputnya mencerminkan kemungkinan terjadinya nefrotoksisitas, dengan rentang dari 0 hingga 1.

**5.1.4 Genotoxicity.** Genotoksisitas merujuk pada kemampuan zat berbahaya untuk merusak informasi genetik dalam sel. Paparan agen kimia dan biologi dapat menyebabkan instabilitas genom dan/atau perubahan epigenetik, yang dapat menghasilkan berbagai penyakit, termasuk kanker. Kategori 0 menunjukkan ketiadaan genotoksisitas, sementara Kategori 1 menandakan keberadaan genotoksisitas. Nilai keluaran mencerminkan kemungkinan adanya genotoksisitas, dengan rentang dari 0 hingga 1.

**5.1.5 RPMI-8226 Immunotoxicity.** Penilaian sitotoksisitas senyawa merupakan tahap krusial dalam pengembangan obat. Garis sel RPMI-8226 adalah jenis garis sel mieloma multipel, dan memahami dampak senyawa pada sel RPMI-8226 membantu dalam menilai toksisitas senyawa tersebut terhadap garis sel tersebut. Kategori 0 mengindikasikan tidak adanya imunitoksisitas terhadap sel selain RPMI-8226, sementara Kategori 1 menunjukkan adanya imunitoksisitas terhadap sel RPMI-8226. Nilai output mencerminkan kemungkinan adanya imunitoksisitas terhadap sel RPMI-8226, dengan rentang dari 0 hingga 1.

**5.1.6 A549 Cytotoxicity.** Evaluasi sitotoksisitas senyawa merupakan langkah penting dalam penemuan obat. Garis sel A549 merupakan garis sel kanker paru-paru non-sel kecil manusia, dan memahami dampak senyawa pada sel A549 membantu dalam menentukan tingkat toksisitas senyawa tersebut terhadap garis sel tersebut. Kategori 0 menunjukkan tidak adanya sitotoksisitas terhadap sel selain A549, sementara Kategori 1 menunjukkan adanya sitotoksisitas terhadap sel A549. Nilai output mencerminkan kemungkinan adanya sitotoksisitas terhadap sel A549, dengan rentang dari 0 hingga 1.

**5.1.7 Human embryonic kidney (Hek) 293 Cytotoxicity.** Sel HEK293, yang merupakan sel ginjal embrio manusia, memiliki tingkat sensitivitas yang relatif tinggi terhadap perubahan dalam lingkungan mikro eksternal. Sensitivitas ini memungkinkan penggunaannya dalam penemuan obat dan pengujian sitotoksisitas sel. Kategori 0 menunjukkan ketiadaan sitotoksisitas terhadap sel selain HEK293, sedangkan Kategori 1 menunjukkan adanya sitotoksisitas terhadap sel HEK293. Nilai output mencerminkan kemungkinan adanya sitotoksisitas terhadap sel HEK293, dengan rentang dari 0 hingga 1.

### 5.1.8 *Human ether related gene (Herg) Blockers (10 $\mu$ M).*

Gen yang terkait dengan saluran kalium berpintu tegangan ether-a-go-go manusia (hERG) memiliki peran penting dalam mengatur pertukaran potensial aksi jantung dan potensial istirahat selama depolarisasi dan repolarisasi jantung. Blokade hERG dapat menyebabkan sindrom long QT (LQTS), aritmia, dan Torsade de Pointes (TdP), yang dapat mengakibatkan detak jantung yang tidak teratur, pingsan, atau bahkan kematian mendadak. Molekul dengan nilai  $IC_{50} \leq 10 \mu M$  diklasifikasikan sebagai pemblokir hERG<sup>+</sup> (Kategori 1), sedangkan molekul dengan nilai  $IC_{50} > 10 \mu M$  diklasifikasikan sebagai non-pemblokir hERG<sup>-</sup> (Kategori 0). Nilai output mencerminkan kemungkinan menjadi pemblokir hERG<sup>+</sup>, dengan rentang dari 0 hingga 1.

**5.1.9 *Human ether related gene (hERG) Blockers.*** Gen yang terkait dengan saluran kalium berpintu tegangan ether-a-go-go manusia (hERG) berperan penting dalam mengatur pertukaran potensial aksi jantung dan potensial istirahat selama depolarisasi dan repolarisasi jantung. Blokade hERG dapat menyebabkan sindrom long QT (LQTS), aritmia, dan Torsade de Pointes (TdP), yang dapat mengakibatkan detak jantung yang tidak teratur, pingsan, atau bahkan kematian mendadak. Molekul yang menunjukkan penghambatan  $IC_{50} \leq 10 \mu M$  atau  $\geq 50\%$  pada konsentrasi  $10 \mu M$  dikategorikan sebagai penghambat hERG (Kategori 1), sedangkan molekul dengan penghambatan  $IC_{50} > 10 \mu M$  atau  $< 50\%$  pada konsentrasi  $10 \mu M$  diklasifikasikan sebagai non-penghambat hERG (Kategori 0). Nilai output mencerminkan kemungkinan menjadi pemblokir hERG, dengan rentang dari 0 hingga 1.

**5.1.10 *Human Hepatotoxicity.*** Cedera hati akibat obat (Drug-Induced Liver Injury, DILI) telah menjadi salah satu masalah keamanan yang paling umum dalam penarikan obat dari pasaran selama 50 tahun terakhir. Obat-obatan yang dianggap positif DILI meliputi: 1) obat-obatan yang ditarik dari pasaran terutama karena hepatotoksisitas, 2) obat-obatan yang tidak dipasarkan di Amerika Serikat karena hepatotoksisitas, 3) obat-obatan yang menerima peringatan kotak hitam dari Badan Pengawas Obat dan Makanan AS karena hepatotoksisitas, 4) obat-obatan yang dipasarkan dengan peringatan hepatotoksisitas pada labelnya, dan 5) obat-obatan lain (terutama obat lama) yang diketahui berhubungan dengan kerusakan hati dan memiliki sejumlah

besar laporan klinis independen ( $> 10$ ) mengenai hepatotoksisitas. Obat-obatan yang tidak memenuhi kriteria positif tersebut diklasifikasikan sebagai DILI negatif. Kategori 0 menunjukkan DILI negatif, sedangkan Kategori 1 menunjukkan DILI positif. Nilai output mencerminkan probabilitas DILI positif, dengan rentang antara 0 hingga 1.

**5.1.11 AMES *Mutagenicity*.** Uji Ames digunakan untuk menguji mutagenisitas suatu senyawa. Efek mutagenik berkaitan erat dengan karsinogenisitas, dan uji Ames merupakan salah satu uji yang paling umum digunakan untuk mengidentifikasi mutagenisitas suatu senyawa. Kategori 0 menunjukkan ketiadaan mutagenisitas AMES, sementara Kategori 1 menunjukkan adanya mutagenisitas AMES. Nilai output mencerminkan probabilitas mutagenisitas AMES, dengan rentang antara 0 hingga 1.

**5.1.12 *Food and drug administrations maximum daily dose (FDAMDD)*.** Dosis Harian Maksimum FDA memberikan perkiraan ambang batas dosis toksik bahan kimia pada manusia. Kategori 1 menunjukkan FDAMDD positif, dengan nilai dosis harian maksimum (DMD) sebesar  $\leq 0,011$  mmol/kg-bb/hari, sementara Kategori 0 menunjukkan FDAMDD negatif, dengan nilai DMD lebih dari 0,011 mmol/kg-bb/hari. Nilai output mencerminkan kemungkinan menjadi racun, dengan rentang antara 0 hingga 1.

**5.1.13 *Carcinogenicity*.** Di antara berbagai titik akhir toksikologi bahan kimia, karsinogenisitas merupakan salah satu hal yang sangat memprihatinkan karena dampak seriusnya terhadap kesehatan manusia. Mekanisme karsinogenik bahan kimia mungkin terjadi karena kemampuannya merusak genom atau mengganggu proses metabolisme sel. Banyak obat yang telah disetujui diketahui menjadi karsinogen pada manusia atau hewan, sehingga ditarik dari pasaran. Kategori 1 menunjukkan bahwa bahan tersebut adalah karsinogen, sementara Kategori 0 menunjukkan bahwa bahan tersebut bukan karsinogen atau non-karsinogen. Bahan kimia diberi label aktif (karsinogen) atau tidak aktif (non-karsinogen) berdasarkan nilai TD50-nya. Nilai output mencerminkan kemungkinan menjadi racun, dengan rentang antara 0 hingga 1.

## **5.2 TOX21 Pathway.**

**5.2.1 *Nuclear receptor – Adrogen hydrocarbon receptor (NR-AhR)*.** (*Aryl hydrocarbon Receptor*) adalah anggota keluarga faktor

transkripsi helix-loop-helix dasar yang memainkan peran penting dalam respons adaptif terhadap perubahan lingkungan. NR-AhR memediasi respons seluler terhadap polutan lingkungan seperti hidrokarbon aromatik dengan menginduksi enzim fase I dan II, dan juga berinteraksi dengan jalur sinyal reseptor nuklir lainnya. Dalam konteks penilaian aktivitas, Kategori 1 menunjukkan bahwa molekul tersebut aktif, yang berarti dapat mengaktifkan jalur sinyal reseptor aril hidrokarbon. Sementara itu, Kategori 0 menunjukkan bahwa molekul tersebut tidak aktif dalam mengaktifkan jalur sinyal tersebut. Nilai output dari evaluasi ini adalah probabilitas aktivitas, yang berada dalam rentang antara 0 hingga 1. Semakin tinggi nilai output, semakin besar probabilitas bahwa molekul tersebut aktif dalam mengaktifkan jalur sinyal reseptor aril hidrokarbon.

**5.2.2 Nuclear receptor - aromatase (NR-Aromatase).** Mengacu pada aktivitas molekuler yang mempengaruhi enzim aromatase, yang merupakan bagian dari sistem endokrin dan bertanggung jawab atas konversi androgen menjadi estrogen. Bahan kimia pengganggu endokrin (Endocrine Disrupting Chemicals, EDCs) dapat mengganggu fungsi normal hormon steroid, termasuk estrogen dan androgen, dalam tubuh. Dalam konteks penilaian aktivitas, Kategori 1 menunjukkan bahwa molekul tersebut aktif, yang berarti dapat berperan sebagai penghambat aromatase, mempengaruhi keseimbangan antara androgen dan estrogen. Sementara Kategori 0 menunjukkan bahwa molekul tersebut tidak aktif dalam penghambatan aromatase. Nilai output dari evaluasi ini adalah probabilitas aktivitas, yang berada dalam rentang antara 0 hingga 1. Semakin tinggi nilai output, semakin besar probabilitas bahwa molekul tersebut aktif dalam menghambat aromatase dan mempengaruhi keseimbangan antara androgen dan estrogen.

**5.2.3 Nuclear receptor – Esterogen receptor (NR-ER).** NR-ER mengacu pada aktivitas molekuler yang mempengaruhi reseptor estrogen (ER), yang merupakan reseptor hormon inti yang penting dalam perkembangan, homeostasis metabolik, dan reproduksi. Bahan kimia pengganggu endokrin (*Endocrine Disrupting Chemicals*, EDCs) dapat berinteraksi dengan reseptor hormon steroid seperti ER dan menyebabkan gangguan dalam fungsi endokrin normal. Dalam konteks penilaian aktivitas, Kategori 1 menunjukkan bahwa molekul tersebut aktif, yang berarti dapat berinteraksi dengan reseptor estrogen (ER) dan

mempengaruhi jalur pensinyalan ER. Sementara Kategori 0 menunjukkan bahwa molekul tersebut tidak aktif dalam berinteraksi dengan reseptor ER. Nilai output dari evaluasi ini adalah probabilitas aktivitas, yang berada dalam rentang antara 0 hingga 1. Semakin tinggi nilai output, semakin besar probabilitas bahwa molekul tersebut aktif dalam berinteraksi dengan reseptor estrogen dan mempengaruhi jalur pensinyalan ER.

**5.2.4 Nuclear receptor – Peroxisome proliferator activated receptor gamma (NR-PPAR-gamma).** NR-PPAR-gamma mengacu pada aktivitas molekuler yang mempengaruhi reseptor teraktivasi proliferasi peroksisom-gamma (PPAR-gamma), yang merupakan salah satu dari tiga subtype PPAR. PPAR-gamma adalah faktor transkripsi teraktivasi lipid yang terlibat dalam regulasi metabolisme glukosa dan lipid. Dalam konteks penilaian aktivitas, Kategori 1 menunjukkan bahwa molekul tersebut aktif, yang berarti dapat berinteraksi dengan reseptor PPAR-gamma dan mempengaruhi jalur pensinyalan yang terkait dengan regulasi metabolisme glukosa dan lipid. Sementara itu, Kategori 0 menunjukkan bahwa molekul tersebut tidak aktif dalam berinteraksi dengan reseptor PPAR-gamma. Nilai output dari evaluasi ini adalah probabilitas aktivitas, yang berada dalam rentang antara 0 hingga 1. Semakin tinggi nilai output, semakin besar probabilitas bahwa molekul tersebut aktif dalam berinteraksi dengan reseptor PPAR-gamma dan mempengaruhi jalur pensinyalan yang terkait.

**5.2.5 Steroid receptor – Antioxidant response element (SR-ARE).** SR-ARE mengacu pada aktivitas molekuler yang mempengaruhi jalur pensinyalan elemen respons antioksidan (ARE), yang memainkan peran penting dalam respons terhadap stres oksidatif. Jalur pensinyalan ARE melibatkan faktor transkripsi seperti Nrf2 (faktor 2 terkait NF-E2) dan Nrf1 yang berikatan dengan ARE dan mengaktifkan gen-gen yang terlibat dalam perbaikan stres oksidatif. Dalam konteks penilaian aktivitas, Kategori 1 menunjukkan bahwa molekul tersebut aktif, yang berarti dapat mempengaruhi jalur pensinyalan elemen respons antioksidan (ARE) dan berpotensi mengaktifkan gen-gen yang terlibat dalam perbaikan stres oksidatif. Sementara Kategori 0 menunjukkan bahwa molekul tersebut tidak aktif dalam mempengaruhi jalur pensinyalan tersebut. Nilai output dari evaluasi ini adalah probabilitas aktivitas, yang berada dalam rentang antara 0 hingga 1. Semakin tinggi nilai output, semakin besar

probabilitas bahwa molekul tersebut aktif dalam mempengaruhi jalur pensinyalan elemen respons antioksidan (ARE).

**5.2.6 Steroid receptor – Antioxidant response element (SR-ATAD5).** SR-ATAD5 merujuk pada aktivitas molekuler yang mempengaruhi protein yang mengandung domain AAA keluarga ATPase 5, yang juga dikenal sebagai ATAD5 pada manusia. Protein ini memiliki peran dalam menjaga stabilitas genom dengan mengatur respons terhadap kerusakan DNA. Tingkat protein SR-ATAD5 (atau ELG1 pada manusia) meningkat sebagai respons terhadap berbagai jenis kerusakan DNA, yang penting untuk menjaga integritas genom. Dalam konteks penilaian aktivitas, Kategori 1 menunjukkan bahwa molekul tersebut aktif, yang berarti dapat mempengaruhi tingkat aktivitas SR-ATAD5 dan berpotensi memengaruhi respons terhadap kerusakan DNA dan stabilitas genom. Sementara itu, Kategori 0 menunjukkan bahwa molekul tersebut tidak aktif dalam mempengaruhi tingkat aktivitas tersebut. Nilai output dari evaluasi ini adalah probabilitas aktivitas, yang berada dalam rentang antara 0 hingga 1. Semakin tinggi nilai output, semakin besar probabilitas bahwa molekul tersebut aktif dalam mempengaruhi tingkat aktivitas SR-ATAD5.

**5.2.7 Steroid receptor – Heat shock element (SR-HSE).** SR-HSE mengacu pada aktivitas molekuler yang mempengaruhi elemen respon faktor kejutan panas (heat shock response element, HSE), yang berperan dalam mengatur respons seluler terhadap kondisi stres panas. Faktor transkripsi kejutan panas (HSF) seperti HSF-1, HSF-2, dan HSF-4, berperan dalam mediasi regulasi transkripsional respons kejutan panas pada manusia. Dalam konteks penilaian aktivitas, Kategori 1 menunjukkan bahwa molekul tersebut aktif, yang berarti dapat memengaruhi elemen respon faktor kejutan panas (HSE) dan berpotensi memicu respons kejutan panas pada tingkat molekuler. Sementara itu, Kategori 0 menunjukkan bahwa molekul tersebut tidak aktif dalam memengaruhi elemen respon tersebut. Nilai output dari evaluasi ini adalah probabilitas aktivitas, yang berada dalam rentang antara 0 hingga 1. Semakin tinggi nilai output, semakin besar probabilitas bahwa molekul tersebut aktif dalam mempengaruhi elemen respon faktor kejutan panas (HSE) dan memicu respons kejutan panas pada tingkat molekuler.

**5.2.8 Steroid receptor – Mitochondrial membrane potential (SR-MMP).** SR-MMP merujuk pada aktivitas molekuler yang

mempengaruhi potensi membran mitokondria (MMP), yang merupakan salah satu parameter penting dalam fungsi mitokondria. MMP dihasilkan oleh rantai transpor elektron mitokondria dan menciptakan gradien elektrokimia yang mendorong sintesis ATP, molekul penting untuk berbagai proses seluler. Dalam konteks penilaian aktivitas, Kategori 1 menunjukkan bahwa molekul tersebut aktif, yang berarti dapat mempengaruhi potensi membran mitokondria (MMP) dan berpotensi memengaruhi fungsi mitokondria pada tingkat molekuler. Sementara itu, Kategori 0 menunjukkan bahwa molekul tersebut tidak aktif dalam memengaruhi potensi membran mitokondria. Nilai output dari evaluasi ini adalah probabilitas aktivitas, yang berada dalam rentang antara 0 hingga 1. Semakin tinggi nilai output, semakin besar probabilitas bahwa molekul tersebut aktif dalam mempengaruhi potensi membran mitokondria (MMP) dan berpotensi memengaruhi fungsi mitokondria pada tingkat molekuler.

**5.2.9 Steroid receptor – protein53 (SR-p53).** SR-p53 mengacu pada aktivitas molekuler yang mempengaruhi protein p53, yang merupakan protein penekan tumor yang penting dalam menjaga integritas genom. Protein p53 diaktifkan setelah terjadi kerusakan seluler, seperti kerusakan DNA atau tekanan seluler lainnya. Aktivasi p53 mengatur nasib sel dengan menginduksi perbaikan DNA, penghentian siklus sel, apoptosis, atau penuaan sel. Oleh karena itu, aktivasi p53 sering kali dianggap sebagai indikator kerusakan DNA dan tekanan seluler lainnya. Dalam konteks penilaian aktivitas, Kategori 1 menunjukkan bahwa molekul tersebut aktif, yang berarti dapat mempengaruhi aktivasi protein p53 dan berpotensi memengaruhi respons terhadap kerusakan DNA dan tekanan seluler pada tingkat molekuler. Sementara itu, Kategori 0 menunjukkan bahwa molekul tersebut tidak aktif dalam mempengaruhi aktivasi protein p53. Nilai output dari evaluasi ini adalah probabilitas aktivitas, yang berada dalam rentang antara 0 hingga 1. Semakin tinggi nilai output, semakin besar probabilitas bahwa molekul tersebut aktif dalam mempengaruhi aktivasi protein p53 dan berpotensi memengaruhi respons terhadap kerusakan DNA dan tekanan seluler pada tingkat molekuler.

#### **D. Webservice ADMETlab**

Analisis profil farmakokinetika dan toksisitas dari suatu senyawa kimia dimaksudkan agar lebih efektif dalam modifikasi struktur senyawa

obat sebelum disintesis dengan hasil terbaik, Web server yang digunakan adalah ADMETlab (<https://admetlab3.scbdd.com/>), ADMETlab adalah sebuah platform web yang digunakan untuk memprediksi karakteristik farmakokinetik dan toksisitas senyawa kimia. Platform ini dapat membantu dalam memahami bagaimana suatu senyawa kimia akan diabsorpsi, didistribusikan, dimetabolisme, dan dikeluarkan (ADME) oleh tubuh, serta potensi toksisitasnya. Informasi ini memiliki signifikansi penting dalam pengembangan obat dan evaluasi risiko terhadap senyawa kimia. Prediksi yang dihasilkan bersifat perkiraan berdasarkan data kimia dan biologi yang tersedia, sehingga memberikan estimasi mengenai karakteristik tersebut tanpa memerlukan eksperimen fisik yang mahal dan memakan waktu (Xiong *et al.* 2021). metode ini memanfaatkan ADMETlab yang telah dirancang dengan menggunakan Python Django sebagai kerangka kerja web dan diimplementasikan pada layanan komputasi elastis dari *Aliyun* yang berjalan pada sistem *Linux Ubuntu*. Akses ke platform web diatur melalui server web *Nginx*, dan komunikasi antara *Django* dan server proksi dilakukan melalui *uwsgi*. Pengembangan aplikasi ini mengikuti paradigma *Model-View-Template* (MVT). Dengan pertumbuhan data eksperimental ADMET yang terus-menerus, berbagai model prediksi *in silico* telah dikembangkan untuk berbagai titik akhir, memfasilitasi evaluasi ADMET dengan lebih efisien yaitu dalam mengeliminasi senyawa yang tidak diinginkan saat merancang obat dan memberikan umpan balik yang tepat waktu tentang informasi ADMET untuk meningkatkan prospek optimalisasi. Dengan menggunakan data eksperimental yang berkualitas tinggi dan model kuantitatif hubungan properti-struktur yang telah disesuaikan, metode ini dapat melakukan berbagai analisis kesamaan senyawa kandungan dan memprediksi sebagian besar aspek terkait ADMET (Guoli xiong,2021). ADMETlab terbagi menjadi dua bagian utama, yaitu "*database ADMET*" dan "*Platform web*", yang beroperasi dalam web yang sama. ADMETlab menggunakan layanan server komputasi elastis (ECS) *Aliyun* untuk menjalankan seluruh proyek. Jumlah core CPU dan memori dialokasikan secara otomatis ke instans yang sedang berjalan sesuai permintaan, memastikan fleksibilitas dalam kapasitas komputasi. Dalam pengembangan web ini, Python dipilih sebagai bahasa pemrograman utama karena keberagaman perpustakaannya yang memadai untuk perhitungan ilmiah (Dong et al.,2018). Data ADMETlab terdiri dari dua komponen, komponen pertama diperoleh

melalui penyaringan dan proses manual dari publikasi yang telah melalui tinjauan. Komponen kedua diperoleh dari beberapa sumber termasuk database ChEMBL, EPA, dan DrugBank. Informasi dasar dan nilai eksperimental yang relevan dikumpulkan secara bersamaan. Semua data yang terkumpul kemudian diproses dan disaring menggunakan lingkungan operasi molekuler (MOE, versi 2016), dan kemudian diklasifikasikan menjadi enam kelas (dasar, A, D, M, E, dan T) beserta serangkaian subkelas sesuai dengan makna titik akhir yang mereka wakili. Setelah format data disesuaikan dan data dikombinasikan, total 288.967 entri diperoleh dan dimasukkan ke dalam database (Dong *et al.* 2018).

## E. Web Server

### 1. KNApSAcK

KNApSAcK (<http://www.knapsackfamily.com/KNApSAcK/>) Ini adalah web server yang mengoperasikan sebuah basis data yang menguraikan koneksi antara berbagai spesies dengan metabolitnya. Web server ini menawarkan informasi mengenai metabolit yang berasal dari spesies tanaman. KNApSAcK memiliki 50.048 data metabolit yang terhubung dengan 20.741 spesies tanaman, membentuk sekitar 101.500 keterkaitan antara spesies dan metabolit. (Afendi *et al.* 2012 dalam Hasanah, 2018).

### 2. Pubchem

Pubchem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) PubChem adalah sebuah database informasi kimia publik yang utama yang berperan dalam menemukan molekul yang memiliki struktur mirip dengan senyawa yang sudah dikenal sebelumnya, serta dapat membantu dalam identifikasi senyawa dengan aktivitas biologisnya. Selain itu, PubChem juga berguna dalam mencari ligan polifarmakologis (multi-target) dan mengidentifikasi target makromolekul baru dari senyawa kimia (yang dapat digunakan untuk memprediksi efek samping obat) (Kim, *et al.* 2021) situs ini dijalankan dan dikembangkan oleh Institut Kesehatan Nasional Amerika Serikat (NIH).

### 3. SwissADME

SwissADME, sebuah perangkat lunak daring gratis, dikenal sebagai deskriptor fisikokimia yang digunakan untuk memproyeksikan aktivitas senyawa berdasarkan strukturnya. Manfaatnya luas, terutama dalam pengembangan obat, membantu memprediksi aktivitas dan sifat farmakokinetik serta farmakodinamik dari senyawa tersebut.

Keunggulan lainnya adalah kemampuannya untuk menyajikan hasil prediksi dengan mode Boiled EGG, mempermudah analisis visual terhadap kemampuan senyawa dalam penyerapan dan penembusan BBB (Daina *et al.* 2017).

## F. Landasan Teori

Tanaman jeruk purut secara umum mengandung berbagai komponen kimia seperti minyak atsiri, flavonoid, fenolik, gliserolipid, kumarin, naringin, asam fenolat, dan asam galat. Tanaman ini mengandung minyak atsiri utama seperti citronellal (61-73%), citronellol (10-14%), dan leinonen (5-7%). Selain itu, jeruk purut juga memiliki kandungan sitronelil asetat,  $\alpha$ -pinen,  $\beta$ -pinen, terpineol, metil eugenol, lupeol, sitosterol, kuersetin, apigenin, rutinosa, dan beberapa senyawa lainnya (Agouilla *et al.* 2017). Secara tradisional, jeruk purut telah banyak digunakan untuk mengatasi berbagai penyakit karena aktivitasnya sebagai antimikroba, antileukemia, antibakteri, antioksidan, antivirus, dan antiinflamasi (Siti *et al.* 2022).

Analisis komputasi digunakan sebagai metode alternatif untuk memprediksi ADME senyawa sebagai pengganti prosedur eksperimental, sehingga dapat menghindari kemungkinan efek negatif. Selain itu, metode ini dipercaya dapat meningkatkan efisiensi dan efektivitas penelitian terkait pengembangan dan penemuan obat baru (Ruiz-Garcia *et al.* 2008). Adapun parameter parameter yang harus diperhatikan, pada parameter absorpsi meliputi (*Caco-2 Permeability*, *MDCK Permeability*, *PAMPA*, *Pgp inhibitor*, *Pgp substrate*, *HIA*, *F50%*), pada parameter distribusi meliputi (*PPB*, *VDss*, *BBB*, *Fu*, *OATP1B1 inhibitor*, *OATP1B3 inhibitor*, *BCRP inhibitor*, *MRP1 inhibitor*, *BSEP inhibitor*), pada Parameter metabolisme meliputi (*CYP1A2 inhibitor*, *CYP1A2 substrate*, *CYP2C19 inhibitor*, *CYP2C19 substrate*, *CYP2C9 inhibitor*, *CYP2C9 substrate*, *CYP2D6 inhibitor*, *CYP2D6 substrate*, *CYP3A4 inhibitor*, dan *HLM Stability*) pada parameter ekskresi meliputi (*CL<sub>plasma</sub>* dan  $T^{1/2}$ ), pada parameter toksisitas meliputi (*Drug-induced neurotoxicity*, *Hematotoxicity*, *Drug-induced Nephrotoxicity*, *Genotoxicity*, *RPMI-8226 Immunotoxicity*, *A549 Cytotoxicity*, *Hek293 Cytotoxicity*, *hERG Blockers (10 $\mu$ M)*, *hERG Blockers*, *Human Hepatotoxicity*, *AMES Mutagenicity*, *FDAMDD*, *Carcinogenicity*, *NR-ARNR-AR-LBD*, *NR-AhR*, *NR-Aromatase*, *NR-ER*, *NR-ER-LBD*, *NR-PPAR-gamma*, *SR-ARE*, *SR-*

ATAD5, SR-HSE, SR-MMP, SR-p53, *Acute Toxicity Rule*, *Genotoxic Carcinogenicity Rule*, *Non-Genotoxic Carcinogenicity Rule*) yang diambil dari Web-Server ADMETlab

Data ADMETlab terdiri dari dua bagian yaitu bagian pertama dikumpulkan secara manual dari publikasi yang telah melewati tinjauan dan proses penyaringan. Bagian kedua berasal dari beberapa sumber, termasuk database ChEMBL, EPA, dan DrugBank. Informasi dasar dan nilai eksperimental yang relevan dikumpulkan secara bersamaan. Semua data yang terkumpul kemudian diproses dan disaring menggunakan lingkungan operasi molekuler (MOE, versi 2016), dan diklasifikasikan menjadi enam kelas (dasar, A, D, M, E, dan T) dengan serangkaian subkelas yang sesuai dengan makna titik akhir yang mereka wakili. Setelah format data disesuaikan dan data dikombinasikan, total 288.967 entri dimasukkan ke dalam database (Dong et al., 2018).

### **G. Keterangan Empiris**

Pada penelitian ini keterangan empiris meliputi:

1. Parameter druglikeness senyawa tanaman jeruk purut dapat diperoleh menggunakan ADMETlab 3.0.
2. Profil farmakokinetika absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi senyawa tanaman jeruk purut dapat diperoleh menggunakan ADMETlab 3.0
3. Profil toksisitas senyawa tanaman jeruk purut dapat diperoleh menggunakan ADMETlab 3.0