

KOMPARASI PROFIL ADMET SENYAWA SINTETIK DAN HERBAL ANTIMALARIA: PENDEKATAN *IN SILICO*

Rima Rasida¹, Yangie Dwi Marga Pinanga¹, Anjar Hermadi Saputro³, Elfahmi², Sophi Damayanti^{1*}

Informasi Penulis

¹Kelompok Keilmuan Farmakokimia, Sekolah Farmasi, Institut Teknologi Bandung

²Kelompok Keilmuan Biologi Farmasi, Sekolah Farmasi, Institut Teknologi Bandung

³Departemen Farmasi, Institut Teknologi Sumatera

*Korespondensi

Sophi Damayanti
Email: sophi.damayanti@itb.ac.id

Abstrak

Resistensi terhadap obat malaria telah menjadi tantangan dunia saat ini untuk mencapai target eliminasi terhadap penyakit tersebut. Adanya masalah dalam bioavailabilitas dan toksisitas obat malaria memerlukan pengujian yang lebih mendalam. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk membandingkan profil prediksi absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas (ADMET) dari obat antimalaria sintetis dengan senyawa aktif dari herbal menggunakan perangkat lunak pKCSM. Sebanyak 18 senyawa, terdiri dari 13 senyawa sintetis dan 5 senyawa aktif dari herbal, diuji dalam penelitian ini. Data senyawa dalam format SMILES divalidasi terlebih dahulu menggunakan Open Babel untuk memastikan akurasi struktur sebelum dilakukan prediksi ADMET. Hasil menunjukkan piperin, kaempferol, berberin, quassin, dan limonin, menunjukkan absorpsi usus tinggi (>30%), kelarutan air yang baik, serta toksisitas akut dan kronis yang lebih rendah dibandingkan dengan senyawa sintetis. Pada analisis distribusi, senyawa kaempferol menunjukkan volume distribusi tinggi akibat interaksi lipofilik dengan jaringan tubuh, sementara limonin menunjukkan toksisitas rendah. Studi ini dapat mendukung pengembangan lebih lanjut obat herbal untuk meningkatkan efikasi dan keamanan terapi malaria.

Kata kunci: resistensi obat malaria, senyawa aktif herbal, ADMET, *in silico*

COMPARISON OF ADMET PROFILE OF SYNTHETIC AND HERBAL ANTIMALARIA COMPOUNDS: AN *IN SILICO* APPROACH

Abstract

Antimalarial drug resistance has become a global challenge in achieving malaria elimination targets. The issues of bioavailability and toxicity of antimalarial drugs lead to further comprehensive investigation. This study was aimed to evaluate and compare the absorption, distribution, metabolism, excretion, and toxicity (ADMET) profiles of synthetic antimalarial drugs and active herbal compounds using pKCSM software. Eighteen compounds, including 13 synthetic and 5 active herbal compounds, were analyzed. SMILES-formatted compound data were validated using Open Babel to ensure structural integrity prior to ADMET prediction. The analysis revealed that piperine, kaempferol, berberine, quassin, and limonin exhibited favorable pharmacokinetics, including high intestinal absorption (>30%), good aqueous solubility, and reduced acute and chronic toxicity compared to synthetic compounds. In distribution studies, kaempferol showed a high volume of distribution attributed to lipophilic tissue interactions, whereas limonin demonstrated low toxicity. These findings support the potential advancement of herbal-based therapeutic agents to enhance the efficacy and safety of malaria treatment through *in silico* approaches.

Keyword : malaria drug resistance, active herbal compounds, ADMET, *In silico*

Pendahuluan

Malaria sampai sekarang masih menjadi salah satu target eliminasi dunia. Pada tahun 2022, menurut CDC (Center for Disease Control and Prevention), diperkirakan ada 249 juta kasus malaria yang menyebabkan 608.000 kematian akibat malaria dalam satu tahun. Data WHO menyatakan dari 88 negara endemis malaria yang memberikan data, 78 negara telah terdata mengalami resistensi terhadap pengobatan terapi malaria (Venkatesan 2024).

Penggunaan obat antimalaria memerlukan jangka waktu yang panjang, seperti penggunaan preventif ke daerah endemik malaria ataupun terapi rehabilitatif pasien malaria. Hal ini menimbulkan masalah resistensi obat antimalaria (WHO 2022).

Ketidaksempurnaan absorpsi dan distribusi obat antimalaria ke jaringan target dapat meninggalkan parasit yang masih hidup pada tubuh manusia, yang menyebabkan risiko resistensi (Nsanzabana dkk. 2018). Beberapa obat antimalaria, seperti artemisinin, memiliki waktu paruh metabolisme yang singkat, menyebabkan kadar terapeutik tidak tercapai, bahkan dalam penggunaan monoterapi (Pluijm dkk. 2021). Resistensi terhadap pengobatan malaria menjadi ancaman serius bagi upaya eliminasi penyakit ini, terutama di wilayah endemik. Sebagai solusi, senyawa aktif herbal berpotensi untuk dikembangkan sebagai alternatif dalam pengobatan malaria (Chizhov dkk. 2001).

Beberapa pendekatan modern telah dilakukan untuk mengatasi tantangan resistensi malaria terhadap terapi berbasis senyawa sintetik. Salah satu pendekatan yang menjanjikan adalah studi komparatif terhadap profil absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas (ADMET) antara senyawa sintesis dan senyawa aktif dari tanaman herbal melalui metode *in silico*. Pendekatan ini memberikan peluang besar untuk mengembangkan obat antimalaria berbasis struktur kimia senyawa herbal. Analisis berbasis struktur memungkinkan evaluasi pola struktural yang melibatkan sifat molekul secara efisien, sekaligus mengurangi kebutuhan akan pengujian berskala besar yang mahal selama proses penyaringan senyawa (Aksamit dkk. 2024).

Pengaruh struktur ADMET terhadap senyawa sintesis memiliki struktur kimia yang dirancang untuk meningkatkan bioavailabilitas dan stabilitas metabolik (Li 2004). Sementara senyawa herbal memiliki struktur yang lebih kompleks dengan potensi bioaktivitas tetapi seringkali disertai kekurangan dalam kelarutan atau karakteristik permeasi membran yang buruk (Peterson dkk. 2019). Gambaran struktur kimia suatu senyawa dapat memberikan memprediksi nilai sifat absolut profil absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas (ADMET) (Fralish dkk. 2023).

Penilaian profil ADMET ini secara *in silico* penting untuk pengembangan obat, guna mengurangi tingkat kegagalan dalam uji klinis (Wu dkk. 2020). Ditambah tingginya angka kegagalan yang terjadi selama pengembangan obat akibat masalah farmakokinetik membuat prediksi sifat ADMET pada fase awal penelitian menjadi penting. Penilaian pendekatan berbasis *in silico* ini juga bisa memangkas biaya pengembangan obat (Dulsat dkk. 2023). Oleh karena itu, tujuan penelitian ini adalah melakukan studi komparatif mengenai profil ADMET obat sintesis dan senyawa aktif herbal sangat penting untuk mengidentifikasi karakteristik struktur molekul yang dapat meningkatkan efektivitas dan mengurangi risiko resistensi.

BAHAN DAN METODE

Penelitian ini menggunakan perangkat keras ASUS TUF Gaming F15 dengan spesifikasi prosesor Intel® Core™ i5-11400H (2.7 GHz), memori sistem 8 GB DDR4-3200 SO-DIMM, dan sistem operasi 64-bit. Analisis dilakukan menggunakan pkCSM – Pharmacokinetics melalui laman server <https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsm/>.

Penilaian prediksi parameter ADMET dimulai dengan langkah kerja memasukkan data senyawa sintetik dan herbal dalam format SMILES (*Simplified Molecular Input Line Entry System*) ke dalam platform pkCSM (<https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsm/>).

Data SMILES diperoleh dari basis data molekuler atau degenerasi menggunakan perangkat lunak kimia komputasi PubChem. Sebelum diunggah, data ini divalidasi menggunakan *software* Open

Babel untuk memastikan bahwa formatnya sesuai dan bebas dari kesalahan struktural, sehingga meminimalkan risiko kesalahan dalam prediksi parameter ADMET. Pada analisis ini ada 18 senyawa yang dianalisis, terdiri dari 13 senyawa sintetik (artemisinin, dihidroartemisinin, artesunate, artemether, arteether, alpha-dihidro-artemisinin, klorokuin, piperakuin, pironaridin, primakuin, doksisisiklin, atovaquone, proguanil) dan 5 senyawa aktif herbal (piperin, kaempferol, berberin, quassin, limonin).

Setelah proses validasi selesai, data SMILES diunggah ke pkCSM secara bertahap untuk memastikan setiap molekul dapat diproses tanpa kendala. Pada tahap ini, pkCSM menghitung deskriptor berbasis graf yang merepresentasikan sifat kimia dan fisik molekul. Sistem pkCSM kemudian memanfaatkan model machine learning yang telah dilatih dengan data eksperimen ADMET untuk memprediksi parameter farmakokinetik dan toksikologi molekul. Prediksi parameter ADMET meliputi meliputi parameter absorpsi yang terdiri dari kelarutan dalam air (log mol/L), permeabilitas Caco-2 (log Papp dalam 10^{-6} cm/s), absorpsi pada usus manusia (%), substrat p-glikoprotein, inhibitor p-glikoprotein I, inhibitor p-glikoprotein II; parameter distribusi yang terdiri dari volume distribusi pada manusia (log L/kg), *fraction unbound* pada manusia (Fu), permeabilitas pada BBB (log BB), permeabilitas pada CNS (log PS); parameter metabolisme yang terdiri dari substrat CYP2D6, substrat CYP3A4, inhibitor CYP1A2,

inhibitor CYP2C19, inhibitor CYP2C9, inhibitor CYP2D6, inhibitor CYP3A4; parameter ekskresi yang terdiri dari klirens total (log mL/min/kg) dan substrat renal OCT2; parameter toksisitas yang terdiri dari toksisitas AMES, dosis maksimum yang dapat ditoleransi manusia (log mg/kg/hari), inhibitor hERG I, inhibitor hERG II, toksisitas akut oral pada tikus (LD50) (mol/kg), toksisitas kronis oral pada tikus (LOAEL) (log mg/kg BB/hari), hepatotoksitas, toksisitas pada *T. Pyriformis* (log ug/L), dan toksisitas pada ikan minnow (log mM).

Hasil prediksi parameter ADMET dianalisis dengan membandingkan profil farmakokinetik dan toksikologi antara senyawa herbal dan sintetik. Analisis dilakukan dengan mengelompokkan hasil berdasarkan kategori ADMET untuk mengidentifikasi keunggulan dan kelemahan masing-masing senyawa.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penilaian parameter absorpsi mencakup kelarutan dalam air (*water solubility*), permeabilitas Caco-2 (*Caco-2 permeability*), penyerapan usus (*intestinal absorption*), permeabilitas kulit (*skin permeability*), dan interaksi dengan P-glikoprotein (P-glycoprotein /P-gp). Studi ini membandingkan parameter absorpsi obat antimalaria dari berbagai golongan, seperti aril amino alkohol, antifolat, artemisinin, dan antibiotik, dengan senyawa aktif herbal yang berpotensi sebagai antimalaria.

Tabel 1. Hasil Prediksi Absorpsi Senyawa Sintesis Antimalaria dan Senyawa Aktif Herbal Sebagai Antimalaria

No	Senyawa	Kelarutan dalam Air (log mol/L)	Permeabilitas Caco-2 (log Papp dalam 10^{-6} cm/s)	Absorpsi pada Usus Manusia (%)	Permeabilitas Kulit (log Kp)	Substrat P-glikoprotein	Inhibitor P-glikoprotein I	Inhibitor P-glikoprotein II
1	Artemisinin	-3.678	1.295	97.543	-3.158	No	No	No
2	Dihidroartemisinin	-3.699	1.249	94.965	-3.354	No	No	No
3	Artesunate	-3.097	0.863	72.19	-2.735	Yes	No	No
4	Artemether	-3.927	1.311	96.855	-2.929	No	Yes	No
5	Arteether	-3.908	1.332	96.488	-3.345	No	Yes	No
6	Alpha-dihydro-artemisinin	-3.699	1.249	94.965	-3.354	No	No	No
7	Klorokuin	-4.704	1.321	90.735	-2.586	Yes	No	No
8	Piperakuin	-4.867	1.146	93.165	-2.953	Yes	Yes	Yes
9	Pironaridin	-3.011	0.971	86.322	-2.735	Yes	Yes	Yes
10	Primakuin	-2.66	1.284	93.461	-3.004	Yes	No	No
11	doksisisiklin	-2.157	0.6	58.795	-2.749	Yes	No	No
12	Atovaquon	-5.642	1.483	91.413	-2.816	Yes	Yes	Yes
13	Proguanil	-2.764	0.727	86.87	-2.735	Yes	No	No
14	Piperine	-3.464	1.596	94.444	-3.131	Yes	Yes	No
15	Kaempferol	-3.04	0.032	74.29	-2.735	Yes	No	No
16	Berberin	-3.973	1.734	97.147	-2.576	Yes	No	No
17	Quassin	-4.328	1.392	100	-3.505	Yes	Yes	No
18	Limonin	-4.379	0.952	100	-2.852	No	Yes	No

Senyawa dengan nilai kelarutan dalam air $\log S < -6$ menunjukkan kelarutan rendah, sedangkan nilai $\log S > -6$ menunjukkan kelarutan tinggi. Semua senyawa yang dianalisis memiliki kelarutan tinggi, yang disebabkan oleh adanya gugus polar dalam struktur senyawanya. Gugus polar moderat pada senyawa seperti dihidroartemisinin, artesunate, artemether, arteether, klorokuin, piperakuin, pironaridin, piperin, kaempferol, quassin, dan limonin dapat membentuk ikatan hidrogen dengan molekul air, sehingga meningkatkan nilai kelarutan (Henkel dkk. 2017). Nilai kelarutan ini merupakan faktor krusial yang mempengaruhi farmakokinetik, khususnya distribusi dan metabolisme obat di dalam tubuh. Kelarutan tinggi meningkatkan bioavailabilitas senyawa aktif, memungkinkan distribusi yang lebih baik ke dalam aliran darah dan jaringan target. Senyawa dengan kelarutan baik juga lebih mudah melewati membran biologis yang memfasilitasi proses absorpsi (Dara dan Husni 2017).

Senyawa dengan kelarutan tinggi cenderung dimetabolisme lebih cepat oleh enzim metabolik, sehingga proses ekskresi menjadi lebih efisien dan risiko akumulasi toksik dalam tubuh berkurang (Li dkk. 2019). Selain itu, struktur gugus polar juga mempengaruhi nilai permeabilitas Caco-2, yang tinggi jika nilai prediksi $> 0,90$. Polaritas struktur senyawa memungkinkan interaksi dengan protein membran dan membran lipid usus melalui mekanisme transpor pasif, seperti difusi melintasi membran lipid yang dipengaruhi oleh distribusi muatan dan kemampuan membentuk ikatan hidrogen (Wang dan Chen 2020).

Dalam penilaian absorpsi usus manusia, senyawa dengan tingkat penyerapan $>30\%$ dianggap memiliki daya serap yang baik, sedangkan senyawa dengan penyerapan $>90\%$ berpotensi memiliki bioavailabilitas tinggi. Hal ini penting untuk obat oral, karena senyawa dengan penyerapan usus yang baik cenderung lebih efektif menghasilkan efek terapi (Azman dkk. 2022). Lipofilisitas moderat juga berkontribusi pada proses difusi pasif melalui membran usus, dengan bantuan struktur seperti cincin aromatik dan rantai alkil (Wang dkk. 2017).

Pada aspek permeabilitas kulit, senyawa dengan $\log Kp > -2,5$ menunjukkan permeabilitas tinggi,

yang dipengaruhi oleh sifat lipofilik moderat dari struktur senyawa. Struktur lipofilik, seperti cincin aromatik dan rantai alkil, memungkinkan penetrasi senyawa melalui membran lipid. Meskipun demikian, senyawa ini tidak dirancang untuk sediaan topikal.

Substrat P-gp (P-glycoprotein) adalah senyawa amfipatik lemah yang relatif hidrofobik, sering mengandung cincin aromatik dan atom N bermuatan positif. P-gp berfungsi sebagai pompa efluks yang mengeluarkan senyawa dari sel untuk mengontrol absorpsi atau distribusi obat agar tidak berlebihan (Sharom 2011). Hampir semua senyawa dapat diangkut oleh P-gp, kecuali artemisinin, dihidroartemisinin, artemether, arteether, alpha-dihydro artemisinin, dan limonin. Hal ini disebabkan oleh kurangnya struktur aromatik atau polaritas yang mendukung interaksi dengan P-gp.

Inhibitor P-gp, seperti piperakuin, pironaridin, dan atovaquone, dapat memperlambat aktivitas ATPase P-gp, sehingga memperpanjang waktu paruh obat dan meningkatkan konsentrasi obat dalam plasma. Namun, peningkatan bioavailabilitas ini dapat meningkatkan risiko toksisitas jika tidak dikelola dengan baik (Seelig 2020). Interaksi P-gp memengaruhi proses farmakokinetik, seperti absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi (ADME), yang secara langsung berdampak pada efektivitas dan keamanan terapi (Chen dkk. 2011).

Penilaian parameter distribusi meliputi volume distribusi pada manusia (VDss), fraksi bebas pada manusia (*fraction unbound*), permeabilitas *blood-brain barrier* (BBB), dan permeabilitas sistem saraf pusat (CNS). Volume distribusi (VDss) menggambarkan konsentrasi obat dalam plasma pada kondisi *steady state* (Murad dkk. 2021). Parameter aplikasi pkCSM menunjukkan jika VDss di bawah 0,71 L/kg ($\log VDss < -0,15$) dianggap rendah dan tinggi di atas 2,81 L/kg ($\log VDss > 0,45$). Nilai VDss yang rendah menunjukkan sebagian besar senyawa berada dalam plasma darah dan terbatas distribusinya ke jaringan tubuh, seperti yang sering terjadi pada senyawa hidrofilik dengan berat molekul besar atau ikatan kuat dengan protein plasma. Formulasi farmasi untuk senyawa dengan VDss rendah sering menggunakan

pendekatan seperti konjugasi dengan ligan spesifik atau pelepasan terkontrol untuk meningkatkan penetrasi ke jaringan target. Sebaliknya, nilai VDss tinggi menunjukkan distribusi yang luas ke jaringan tubuh, biasanya karena sifat lipofilik atau afinitas tinggi terhadap lipid. Dalam hal ini, pengaturan dosis penting untuk mencegah distribusi berlebihan ke jaringan non-target agar efek terapeutik tetap optimal (Smith dkk. 2015). Senyawa sintesis pironaridin memiliki gugus cincin aromatik luas dan beberapa gugus amina, yang meningkatkan interaksi lipofilik dengan jaringan tubuh sehingga menghasilkan nilai VDss tinggi (Roman 2020, Carswell dkk. 2015). Hal serupa juga ditemukan pada senyawa kaempferol, yang memiliki cincin aromatik dan gugus hidroksil, sehingga mampu berinteraksi dengan membran lipid dan terdistribusi dalam jaringan tubuh dalam jumlah tinggi (Simunkova dkk. 2021).

Fraksi bebas pada manusia (*fraction unbound*) menggambarkan konsentrasi senyawa dalam plasma yang tidak terikat pada protein plasma, sehingga berkaitan dengan efek farmakologis yang dapat dicapai. Nilai *fraction unbound* < 0,2 menunjukkan pengikatan protein plasma yang tinggi, sehingga memerlukan peningkatan dosis untuk mencapai efek farmakologis (Al-Qassabi dkk. 2024). Penilaian ini menggambarkan kadar konsentrasi senyawa dalam plasma manusia yang tidak terikat pada protein plasma, berkaitan dengan efek terapeutik suatu obat (Del Amo dkk. 2013). Pada analisis hasil, atovaquone memiliki nilai fraksi bebas nol, yang berarti senyawa ini sepenuhnya terikat pada protein plasma, terutama bagian albumin. Interaksi hidrofobik antara cincin aromatik dan gugus karbonil (C=O) dalam struktur atovaquone berperan penting dalam pengikatan ini (Birth dkk. 2014; Famta dkk. 2023).

Permeabilitas *blood brain barrier* (BBB) diukur secara *in vivo* pada model hewan sebagai logBB, rasio logaritmik konsentrasi obat di otak terhadap plasma. Untuk senyawa tertentu, logBB > 0,3 dianggap mudah melewati penghalang darah-otak, sedangkan molekul dengan logBB < -1 menunjukkan bahwa distribusi obat ke otak sangat terbatas (Pires dkk. 2015). Penyebab senyawa dengan logBB < -1 sulit menembus BBB, karena cenderung bersifat polar atau memiliki ukuran molekul yang besar, sehingga distribusinya ke otak menjadi sangat terbatas. Selain itu, juga dipengaruhi oleh sifat fisikokimia seperti lipofilisitas, polaritas, dan berat molekul. Molekul lipofilik kecil lebih mudah menembus BBB, sementara molekul polar bergantung pada transporter khusus. Dalam formulasi obat, nilai logBB ini sangat penting karena mempengaruhi apakah obat dapat mencapai otak dengan efektif. Jika obat ditargetkan untuk bekerja di otak, formulasi harus disesuaikan agar obat bisa melewati BBB dengan baik, misalnya dengan menggunakan *prodrug* atau sistem penghantaran khusus (Cornelissen dkk. 2023). Senyawa seperti artesunat, pironaridin, doksisisiklin, proguanil, kaempferol, quassin, dan limonin memiliki logBB < -1 sehingga sulit menembus BBB. Hal ini disebabkan oleh polaritas tinggi dan berat molekul yang besar (Niazi 2023). Penilaian permeabilitas CNS dinyatakan dalam logPS, senyawa dengan logPS > -2 dianggap dapat menembus Sistem Saraf Pusat (SSP), sedangkan senyawa dengan logPS < -3 dianggap tidak dapat menembus SSP (Pires dkk. 2015). Contohnya, senyawa seperti piperakuin, atovaquone, piperin, dan berberin memiliki logPS > -2, menunjukkan bahwa sifat lipofilik dan struktur polar mendukung penetrasi mereka ke sistem saraf pusat (Pajouhesh dan Lenz 2005).

Tabel 2. Prediksi Distribusi Senyawa Sintesis Antimalaria dan Senyawa Aktif Herbal sebagai Antimalaria

No	Senyawa	VDss (manusia) (log L/kg)	Fraction unbound (human)	BBB permeability	CNS permeability
1	Artemisinin	0.457	0.4	0.235	-2.909
2	Dihidroartemisinin	0.613	0.452	0.783	-2.952
3	Artesunate	0.172	0.36	-0.954	-3.039
4	Artemether	0.611	0.384	0.861	-3.239
5	Arteether	0.448	0.376	0.253	-3.359
6	Alpha-dihydro-artemisinin	0.613	0.452	0.783	-2.952
7	Klorokuin	1.017	0.289	0.559	-2.471
8	Piperakuin	0.92	0.144	0.263	-1.79

No	Senyawa	VDss (manusia) (log L/kg)	Fraction unbound (human)	BBB permeability	CNS permeability
9	Pironaridin	1.134	0.267	-1.263	-2.296
10	Primakuin	0.577	0.394	-0.06	-2.431
11	Doksisiklin	0.154	0.328	-0.756	-3.374
12	Atovaquon	0.329	0	0.401	-1.44
13	Proguanil	0.157	0.446	-0.851	-2.344
14	Piperine	0.158	0.134	-0.102	-1.879
15	Kaempferol	1.274	0.178	-0.939	-2.228
16	Berberin	0.58	0.262	0.198	-1.543
17	Quassin	0.065	0.262	-0.513	-2.879
18	Limonin	0.273	0.143	-0.841	-2.983

Penilaian parameter metabolisme pada aplikasi ini berdasarkan Inhibitor sitokrom P450 dan substrat CYP2D6/CYP3A4. Inhibitor sitokrom P450 adalah bagian enzim detoksifikasi dalam tubuh, yang berperan dalam metabolisme obat dan xenobiotik, serta dapat meningkatkan konsentrasi plasma obat tertentu (Mittal dkk. 2015). Substrat CYP2D6/CYP3A4 ini adalah bagian dari sitokrom P450, substrat CYP2D6 bekerja pada basa lipofilik dengan cincin aromatik dan atom nitrogen, seperti yang terlihat pada proguanil, yang menjadi bagian dari substrat CYP2D6 karena memiliki cincin aromatik dalam strukturnya (Zhou dkk. 2009).

Substrat CYP3A4 mampu memetabolisme berbagai molekul yang memiliki gugus fungsional seperti

hidroksil, amina, dan metoksi, dengan berinteraksi melalui residu polar dan hidrofobik dalam enzim (Samuels dan Sevrioukova 2018). Penilaian ini juga melibatkan beberapa isoform enzim sitokrom P450, seperti CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, dan CYP3A4, untuk mengukur kemampuan senyawa sebagai inhibitor (Pires dkk. 2015). Senyawa aktif herbal seperti piperin dan kaempferol menunjukkan hasil profil penghambatan pada CYP2C19 dan CYP1A2. Sedangkan pada senyawa obat sintesis cenderung bertindak sebagai substrat enzim tertentu. Hasil ini dapat membantu pemahaman mengenai interaksi senyawa dengan enzim metabolisme, yang dapat mempengaruhi efektivitas dan keamanan penggunaan obat.

Tabel 3. Hasil Prediksi Metabolisme Senyawa Sintesis Antimalaria dan Senyawa Aktif Herbal sebagai Antimalaria

No	Senyawa	Substrat CYP2D6	Substrat CYP3A4	Inhibitor CYP1A2	Inhibitor CYP2C19	Inhibitor CYP2C9	Inhibitor CYP2D6	Inhibitor CYP3A4
1	Artemisinin	No	Yes	Yes	No	No	No	No
2	Dihidroartemisinin	No	No	No	No	No	No	No
3	Artesunate	No	Yes	No	No	No	No	No
4	Artemether	No	Yes	Yes	No	No	No	No
5	Arteether	No	Yes	No	No	No	No	No
6	Alpha-dihydro-artemisinin	No	No	No	No	No	No	No
7	Kloroquin	No	Yes	Yes	No	No	No	No
8	Pirerakuin	No	Yes	No	No	No	No	Yes
9	Pironaridin	No	Yes	No	Yes	Yes	No	Yes
10	Primakuin	No	No	Yes	No	No	No	No
11	doksisiklin	No	No	No	No	No	No	No
12	atovaquon	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No
13	proguanil	Yes	No	Yes	No	No	Yes	No
14	Piperine	No	Yes	No	Yes	No	No	No
15	Kaempferol	No	No	Yes	No	No	No	No
16	Berberin	No	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes
17	Quassin	No	Yes	No	No	No	No	No
18	Limonin	No	Yes	No	No	No	No	No

Pada penilaian bagian parameter ekskresi, meliputi klirens total dan substrat renal OCT2. Klirens total merupakan parameter yang menggambarkan kecepatan eliminasi obat dari tubuh. Nilai ini dihitung berdasarkan hubungan antara dosis obat dan area di bawah kurva konsentrasi plasma terhadap waktu (AUC). Nilai ini merepresentasikan volume hipotesis plasma pada arteri yang dieliminasi dari obat per satuan waktu (Chiou 1982). Substrat renal OCT2 adalah molekul organik bermuatan positif (kation) yang diangkut melalui transporter OCT2 pada sel ginjal dan kemudian diekskresikan melalui urin. Interaksi senyawa dengan substrat renal OCT2 dapat mengurangi klirens ginjal, karena senyawa tersebut bertindak sebagai penghambat pada proses ekskresi di transportasi aktif tubulus proksimal ginjal (Hacker dkk. 2015). Dalam hal ini, klirens total $\leq 1,7$ ml/menit/kg ditetapkan sebagai

obat dengan klirens total rendah, sedangkan $CL \geq 6$ ml/menit/kg, ditetapkan sebagai obat dengan klirens total tinggi (Zhivkova, 2017). Senyawa yang memiliki klirens rendah, artinya kelarutan dan eliminasi pada bagian ginjalnya lambat ; keadaan ini dipengaruhi sifat senyawa polar dan gugus hidrofilik pada senyawa (Ditzinger dkk., 2019). Senyawa polar dengan gugus hidrofilik pada proguanil, menunjukkan klirens tinggi karena mudah larut dalam air dan cepat dieliminasi melalui urin. Senyawa aktif herbal berberin memiliki sifat polar karena adanya cincin aromatik dan gugus metoksi (Ramani dkk., 2023). Senyawa yang memiliki gugus aromatik bermuatan negatif atau basa kuat tidak bisa menjadi menjadi substrat untuk transporter organik kation (OCT2) (George dkk., 2021). Pada hasil prediksi analisis ini, hanya pironaridin dan piperin yang bisa menjadi substrat renal OCT2.

Tabel 4. Hasil Prediksi Ekskresi Senyawa Sintesis Antimalaria dan Senyawa Aktif Herbal sebagai Antimalaria

No	Senyawa	Klirens Total (log ml/min/kg)	Substrat Renal OCT2
1	Artemisinin	0.98	No
2	Dihidroartemisinin	1.002	No
3	Artesunate	0.969	No
4	Artemether	1.031	No
5	Arteether	1.068	No
6	Alpha-dihydro-artemisinin	1.002	No
7	Kloroquin	1.137	No
8	Pirerakuin	0.756	No
9	Pironaridin	1.107	Yes
10	Primakuin	1.094	No
11	Doksisiklin	0.364	No
12	Atovaquon	-0.268	No
13	Proguanil	1.402	No
14	Piperine	0.232	Yes
15	Kaempferol	0.477	No
16	Berberin	1.27	No
17	Quassin	0.58	No
18	Limonin	0.092	No

Penilaian parameter toksisitas menggunakan aplikasi pkCSM meliputi berbagai aspek, seperti toksisitas AMES, dosis maksimum yang dapat ditoleransi manusia, inhibitor hERG I, inhibitor hERG II, toksisitas akut oral pada tikus (LD50), toksisitas kronis oral pada tikus (LOAEL), hepatotoksitas, toksisitas pada *T. pyriformis*, dan toksisitas pada ikan minnow. Uji toksisitas AMES berfungsi untuk mendeteksi sifat mutagenik suatu

senyawa, dengan menggunakan strain *Salmonella typhimurium* yang telah dimutasi sehingga tidak bisa memproduksi histidin sendiri, dan bakteri ini tidak dapat tumbuh di media tanpa histidin. Ketika senyawa uji menyebabkan mutasi tambahan yang memperbaiki mutasi awal, bakteri bisa memproduksi histidin lagi dan tumbuh di media tersebut. Pertumbuhan ini menunjukkan bahwa zat tersebut bersifat mutagenik karena dapat

memicu perubahan genetik pada bakteri (Hacker dkk. 2015). Hasil analisis menunjukkan artemisinin, dihidroartemisinin, dan alpha-dihidroartemisinin memiliki struktur peroksida endoperoksida. Ikatan peroksida (O-O) akan menghasilkan radikal bebas, seperti hidroksil (OH) selama proses metabolisme. Radikal bebas dapat menyerang DNA, yang menyebabkan kerusakan seperti oksidasi basa (misalnya, pembentukan 8-hydroxyguanine) atau patahan untai DNA. Reaktivitas ini bisa terjadi pada ikatan peroksida di keadaan ion logam transisi, menghasilkan spesies oksigen reaktif (*reactive oxygen species* / ROS). Reaksi ROS dengan DNA kemudian menyebabkan mutasi dan bahkan potensi karsinogenik, tergantung pada lokasi kerusakan DNA dan mekanisme perbaikan seluler yang terlibat (Mori dan Abe 2022). Senyawa aktif herbal berberin yang merupakan alkaloid planar dapat menyebabkan mutagenik, karena adanya interaksi struktur aromatik dan pasangan basa DNA, yang menyebabkan fungsi biologis DNA terganggu (Fu dkk. 2022). Dosis Maksimum yang Dapat Ditoleransi (*Maximum Tolerated Dose* / MTD) adalah konsep yang digunakan dalam studi toksikologi untuk menentukan dosis tertinggi suatu zat yang masih dapat ditoleransi oleh hewan uji tanpa menyebabkan kematian atau efek toksik berat. Tujuan MTD adalah untuk meningkatkan kemampuan deteksi efek toksik yang jarang terjadi, tanpa harus memperbesar jumlah hewan uji yang digunakan (Borgert dkk. 2021). Primakuin mempunyai nilai tertinggi, karena adanya struktur amina primer dan rantai alifatik yang menyebabkan aktivitas toksik rendah dan metabolitnya tidak terlalu reaktif (Davanco dkk. 2014).

Sementara itu, senyawa aktif herbal dengan konsentrasi terendah adalah limonin. Senyawa ini memiliki gugus oksigenasi berupa lakton siklik, dan proses metabolisme yang terlibat meliputi reduksi, hidrolisis, serta metilasi, sehingga menyebabkan bioavailabilitas-nya rendah (Gualdani dkk. 2016). Hal ini menjadikannya kandidat yang menjanjikan dalam pengembangan obat antimalaria, terutama karena potensi risiko efek samping yang sangat rendah, serta stabilitas yang baik dalam formulasi. Penilaian pada aplikasi ini, menilai prediksi dosis maksimal yang dapat

diterima oleh manusia (*Maximal Tolerated Dose Human* / MRTD), dengan nilai kurang dari atau sama dengan 0,477 log (mg/kg/hari) dianggap rendah, dan tinggi jika lebih besar dari 0,477 log(mg/kg/hari) (Pires dkk. 2015). Penilaian kardi toksisitas pada aplikasi ini menggunakan Inhibitor hERG I dan II. Inhibitor hERG (human Ether-a-go-go Related Gene) bekerja dengan memblokir saluran ion K(+), yang dapat menyebabkan sindrom QT Panjang dan aritmia jantung (Anwar-Mohamed dkk. 2014). hERG berfungsi sebagai gen yang mengkodekan subunit alfa saluran kalium, yang berperan dalam repolarisasi membran selama potensial aksi jantung (Grilo dkk. 2010). Penilaian aplikasi menunjukkan adanya interaksi klorokuin, piperakuin, pironaridin, atovaquone, dan proguanil. Pada klorokuin dan piperakuin terjadi karena adanya cincin aromatik planar dan atom hidrogen berinteraksi dengan ion pada hERG (Valdés 2011). Pironaridin yang mengandung struktur aromatik dan gugus polar juga menyebabkan interaksi dengan residu hidrofobik dan polarisasi saluran hERG (Butler dkk. 2020). Atovaquone berinteraksi dengan saluran ion K(+) sehingga efek sampingnya bisa interval QT memanjang (Saadeh dkk. 2022). Sementara proguanil terjadi karena adanya gugus nitrogen dalam kondisi fisiologis (Grytsai dkk. 2021), berinteraksi dengan inhibitor hERG, menyebabkan aritmia ventrikel (Wan dkk. 2020). Penilaian toksisitas akut LD50 pada senyawa piperakuin dan pada senyawa aktif herbal pada limonin. Pada piperakuin adanya struktur hidrofilik moderat menyebabkan substituen polar, sehingga terjadi tidak mudah terurai menjadi metabolit toksik (Zhang dkk. 2021).

Toksitas kronis pada tikus secara oral (LOAEL), senyawa sintesis terendah pada klorokuin dan pada senyawa aktif herbal adalah piperin. Piperin bagian dari alkaloid dengan struktur lipofilik sederhana, sehingga distribusinya dan potensi toksisitasnya berkurang dibandingkan yang lainnya (Han dkk. 2023). Struktur klorokuin dapat meningkatkan menginduksi produksi *reactive oxygen species* (ROS) di bagian mitokondria, yang menyebabkan toksisitas rendah dibandingkan senyawa yang lain (Seydi dkk. 2023). Beberapa senyawa menunjukkan hasil positif untuk uji

hepatotoksitas. Pada klorokuin, pironaridin, primakuin, dan piperakuin, adanya struktur aromatik dan gugus amina, berinteraksi dengan enzim hati seperti sitokrom P450, menghasilkan metabolit reaktif yang meningkatkan stres oksidatif dan menyebabkan kerusakan pada hepatosit (Secondary dan Wink, 2020). Senyawa sintesis yang diprediksi mempunyai sifat hepatotoksitas adalah proguanil. Senyawa aktif herbal yang dinilai mempunyai sifat hepatotoksitas adalah piperin dan berberin. Piperin mempunyai struktur alkaloid lipofilik, menyebabkan akumulasi dalam hati dan stres oksidatif. Berberin memiliki struktur isoquinoline, berinteraksi dengan DNA di hati, mengganggu metabolisme dan dapat meningkatkan akumulasi berbahaya dalam organ hati (Secondary dan Wink, 2020). Selain itu, interaksi berberin dengan enzim hati, terutama sitokrom P450, dapat menghasilkan metabolit reaktif. Jika digunakan dalam dosis tinggi atau dalam jangka panjang, metabolit tersebut dapat menyebabkan kerusakan pada organ hati (Ying Gou dkk. 2011). Oleh karena itu, pengembangan formulasi berberin harus mempertimbangkan dosis yang tepat, serta potensi

untuk meningkatkan bioavailabilitas dan meminimalkan risiko hepatotoksitas jika ingin digunakan sebagai obat antimalaria.

Tetrahymena pyriformis merupakan bakteri protozoa, penilaian toksisitasnya sering digunakan sebagai titik akhir toksik. Pengukuran ini dilakukan dengan menentukan konsentrasi senyawa yang dibutuhkan untuk menghambat 50% pertumbuhan *T. pyriformis* (IGC50), dengan nilai $> -0,5 \log \mu\text{g/L}$ dianggap beracun (Pires dkk. 2015). Penilaian toksisitas dipengaruhi polaritas senyawa, ionisasi, dan hidrofobisitas (Zhao dkk. 2010). Semua senyawa mempunyai nilai yang diprediksi bersifat beracun terhadap *T. pyriformis*. Pada uji toksisitas pada ikan minnow, nilai LC50 di bawah 0,5 mM ($\log \text{LC50} < -0,3$) dianggap sebagai toksisitas akut yang tinggi (Pires dkk. 2015). Uji ini untuk melihat potensi risiko suatu senyawa terhadap lingkungan akuatik atau perairan. Biasanya digunakan dalam pemenuhan persyaratan regulasi suatu sistem lembaga (Broderius dan Kahl, 1985). Semua senyawa yang dianalisis, mempunyai toksisitas akut yang rendah, karena nilai melebihi -3.

Tabel 5. Hasil Prediksi Toksisitas Senyawa Sintesis Antimalaria dan Senyawa Aktif Herbal sebagai Antimalaria

No	Senyawa	Toksisitas AMES	MTD (log mg/kg/hari)	Inhibitor hERG I	inhibitor hERG II	LD50 (mol/kg)	LOAEL (log mg/kg BB/ hari)	Hepato-toksisitas	Sensitisasi Kulit	Toksisitas <i>T.pyriformis</i> (log ug/L)	Toksisitas Ikan Minnow (log mM)
1	Artemisinin	Yes	0.065	No	No	2.459	1	No	No	0.322	1.406
2	Dihidroartemisinin	Yes	0.014	No	No	2.227	0.995	No	No	0.298	1.067
3	Artesunate	No	0.256	No	No	3.112	1.549	No	No	0.285	1.499
4	Artemether	No	0.074	No	No	2.429	1.043	No	No	0.304	0.587
5	Arteether	No	0.019	No	No	2.32	0.952	No	No	0.347	1.799
6	Alpha-dihydro-artemisinin	Yes	0.014	No	No	2.227	0.995	No	No	0.298	1.067
7	Klorokuin	No	0.942	No	Yes	3.028	0.602	Yes	No	2.441	0.494
8	Piperakuin	No	0.058	No	Yes	3.238	1.478	Yes	No	0.35	0.11
9	Pironaridin	No	0.435	No	Yes	2.479	2.149	Yes	No	0.285	-1.341
10	Primakuin	Yes	1.057	No	No	2.552	1.906	Yes	No	1.597	1.343
11	doksisisiklin	No	0.483	No	No	1.865	2.644	No	No	0.285	2.909
12	atovaquon	No	0.5	No	Yes	2.327	2.009	No	No	0.477	-1.552
13	proguanil	No	0.178	No	Yes	2.863	1.525	Yes	No	0.866	0.699
14	Piperine	No	-0.38	No	No	2.811	1.51	Yes	No	1.879	1.732
15	Kaempferol	No	0.531	No	No	2.449	2.505	No	No	0.312	2.885
16	Berberin	Yes	0.144	No	No	2.571	1.89	Yes	No	0.354	-0.277
17	Quassin	No	-0.141	No	No	2.335	2.274	No	No	0.368	2.012
18	Limonin	No	-0.457	No	No	3.454	2.317	No	No	0.286	0.805

Keterangan:

LD50 = Toksisitas Akut Oral pada Tikus

LOAEL = Toksisitas Kronis Oral pada Tikus

MTD = Maximum tolerated dose in human

KESIMPULAN

Obat herbal memiliki peranan penting dalam pengobatan malaria, didukung oleh hasil penelitian yang menunjukkan bahwa senyawa aktif herbal memiliki profil Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi, dan Toksisitas (ADMET) yang menjanjikan. Senyawa-senyawa ini menunjukkan kelarutan air yang baik, absorpsi usus tinggi, dan toksisitas yang rendah, menjadikannya alternatif menarik untuk mengatasi resistensi obat malaria.

Secara khusus, limonin menunjukkan profil toksisitas terbaik dengan toksisitas akut dan kronis yang sangat rendah, sementara kaempferol memiliki distribusi luas dalam tubuh akibat interaksi lipofiliknya dengan jaringan tubuh. Pendekatan *in silico* yang digunakan dalam penelitian ini terbukti efektif untuk mempercepat seleksi senyawa aktif herbal sebagai kandidat obat antimalaria.

Namun, meskipun hasil ini menjanjikan, penelitian lanjutan sangat diperlukan. Uji praklinik dan klinik diperlukan untuk memverifikasi klaim terapeutik, menilai toksisitas melalui studi *in vivo*, dan memastikan keamanan serta efektivitasnya dalam penggunaan klinis. Dengan penelitian lebih lanjut, senyawa aktif herbal ini berpotensi dikembangkan sebagai obat antimalaria alternatif maupun kombinasi dengan obat malaria saat ini, yang memberikan efektivitas yang lebih tinggi dengan efek samping yang lebih minimal.

REFERENSI

Aksamit N, Tchagang A, Li Y, Berman BO, 2024, Hybrid fragment - SMILES tokenization for ADMET prediction in drug discovery, BMC Bioinformatics 25:255, doi: 10.1186/s12859-024-05861-z.

Alkandahri MY, Berbudi A, Subarnas A, 2018, Active compounds and antimalaria properties of some medicinal plants in Indonesia – a review, Systematic Reviews in Pharmacy 9(1): 64–69, doi: 10.5530/srp.2018.1.13.

Anwar-Mohamed A, Barakat KH, Bhat R, Noskov SY, Tyrrell DL, Tuszynski JA, Houghton M, 2014, A human ether- α -go-go-related (hERG) ion channel atomistic model generated by long supercomputer molecular dynamics simulations and its use in

predicting drug cardiotoxicity, Toxicol Lett 230(3): 382–392, doi: 10.1016/j.toxlet.2014.08.007.

Azman M, Sabri AH, Anjani QK, Mustaffa MF, Hamid KA, 2022, Intestinal Absorption Study: Challenges and Absorption Enhancement Strategies in Improving Oral Drug Delivery, Pharmaceuticals 15(8): 1–24, doi: 10.3390/ph15080975.

Bare Y, Sari DRT, Nita AD, Taek MM, 2022, Berberine: A Potential Inhibitor of Dihydrofolate Reductase- Thymidylate Synthase (DHFR-TS) for Malaria, Biosfer: Jurnal Tadris Biologi 13(1): 93–99, doi: 10.24042/biosfer.v13i1.11145.

Birth D, Kao WC, Hunte C, 2014, Structural analysis of atovaquone-inhibited cytochrome bc 1 complex reveals the molecular basis of antimalarial drug action, Nat Commun 5: 1–11, doi: 10.1038/ncomms5029.

Borgert CJ, Fuentes C, Burgoon LD, 2021, Principles of dose-setting in toxicology studies: the importance of kinetics for ensuring human safety, Arch Toxicol 95(12): 3651–3664, doi: 10.1007/s00204-021-03155-4.

Broderius S, Kahl M, 1985, Acute toxicity of organic chemical mixtures to the fathead minnow, Aquat Toxicol 6(4): 307–322, doi: 10.1016/0166-445X(85)90026-8.

Butler A, Helliwell MV, Zhang Y, Hancox JC, Dempsey CE, 2020, An update on the structure of HERG. Front Pharmacol 10: 1–13, doi: 10.3389/fphar.2019.01572.

Carswell CL, Sun J, Baenziger JE, 2015, Intramembrane aromatic interactions influence the lipid sensitivities of pentameric ligand-gated ion channels, J Biol Chem 290(4): 2496–2507, doi: 10.1074/jbc.M114.624395.

Chen L, Li Y, Zhao Q, Peng H, Hou T, 2011, ADME evaluation in drug discovery. 10. Predictions of P-glycoprotein inhibitors using recursive partitioning and naive bayesian classification techniques, Molecular Pharmaceutics 8(3): 889–900, doi: 10.1021/mp100465q.

Chiou WL, 1982, The Physiological Significance of Total Body Clearance In Pharmacokinetic Studies, J

Clin Hosp Pharm 7(1): 25–30, doi: 10.1111/j.1365-2710.1982.tb00904.x.

Chizhov AV, Schmidt E, Knöll L, Welsch, DG, 2001, Two-pulse correlations in noisy quantum channels, Optics and Spectroscopy, 91(3):406–410, doi: 10.1134/1.1405220.

Cornelissen FMG, Markert G, Deutsch G, Antonara M, Faaij N, Bartelink I, Noske D, Vandertop WP, Bender A, Westerman BA, 2023, Explaining Blood-Brain Barrier Permeability of Small Molecules by Integrated Analysis of Different Transport Mechanisms, J Med Chem 66(11): 7253–7267, doi: 10.1021/acs.jmedchem.2c01824.

Dara AI, Husni P, 2017, Teknik Meningkatkan Kelarutan Obat: Review, Farmaka 15(4): 49–57.

Davanco MG, Aguiar ACC, Dos Santos LA, Padilha EC, Campos ML, De Andrade CR, Da Fonseca LM, Dos Santos JL, Chin CM, Krettli AU, Peccinini RG, 2014, Evaluation of antimalarial activity and toxicity of a new primaquine prodrug, PLoS ONE 9(8): e105217, doi: 10.1371/journal.pone.0105217.

Del Amo EM, Ghemtio L, Xhaard H, Yliperttula M, Urtti A, Kidron H, 2013, Applying Linear and Non-Linear Methods for Parallel Prediction of Volume of Distribution and Fraction of Unbound Drug, PLoS ONE 8(10): e0141943, doi: 10.1371/journal.pone.0074758.

Ditzinger F, Price DJ, Ilie AR, Köhl NJ, Jankovic S, Tsakiridou G, Aleandri S, Kalantzi L, Holm R, Nair A, Saal C, Griffin B, Kuentz M, 2019, Lipophilicity and hydrophobicity considerations in bio-enabling oral formulations approaches – a PEARRL review, J Pharm Pharmacol, 71(4): 464–482, doi: 10.1111/jphp.12984.

Dulsat J, López-Nieto B, Estrada-Tejedor R, Borrell JI, 2023, Evaluation of Free Online ADMET Tools for Academic or Small Biotech Environments, Molecules, 28(2):776 doi: 10.3390/molecules28020776.

Erhirhie EO, Ikegbune C, Okeke AI, Onwuzuligbo CC, Madubuogwu NU, Chukwudulue UM, Okonkwo OB, 2021, Antimalarial herbal drugs: a review of their interactions with conventional antimalarial

drugs, Clinical Phytoscience, 7(1), doi: 10.1186/s40816-020-00242-4.

Famta P, Shah S, Jain N, Srinivasarao DA, Murthy A, Ahmed T, Vambhurkar G, Shahrukh S, Bala S, Srivastava S, 2023, Albumin-hitchhiking : Fostering the pharmacokinetics and anticancer therapeutics, J Control Release 353: 166–185, doi: 10.1016/j.jconrel.2022.11.034.

Fralish Z, Chen A, Skaluba P, Reker D, 2023, DeepDelta : predicting ADMET improvements of molecular derivatives with deep learning. J Cheminform 15:101, doi: 10.1186/s13321-023-00769-x.

Fu L, Mou J, Deng Y, Ren X, 2022, Structural modifications of berberine and their binding effects towards polymorphic deoxyribonucleic acid structures: A review, Front Pharmacol 13, doi: 10.3389/fphar.2022.940282.

George B, Wen X, Jaimes EA, Joy MS, Aleksunes LM, 2021, In vitro inhibition of renal oct2 and mate1 secretion by antiemetic drugs, Int J Mol Sci 22(12):6439, doi: 10.3390/ijms22126439.

Grilo LS, Carrupt PA, Abriel H, 2010, Stereoselective inhibition of the hERG1 potassium channel, Front Pharmacol 1:137, doi: 10.3389/fphar.2010.00137.

Grytsai O, Myrgorodska I, Rocchi S, Ronco C, Benhida R, 2021, Biguanides drugs: Past success stories and promising future for drug discovery, Eur J Med Chem, 224: 113726, doi: 10.1016/j.ejmech.2021.113726.

Gualdani R, Cavalluzzi MM, Lentini G, Habtemariam S, 2016, The chemistry and pharmacology of citrus limonoids, Molecules 21(11): 1530, doi: 10.3390/molecules21111530.

Hacker K, Maas R, Kornhuber J, Fromm M F, Zolk O, 2015, Substrate-dependent inhibition of the human organic cation transporter OCT2: A comparison of metformin with experimental substrates, PLoS ONE, 10(9): e0136451, doi: 10.1371/journal.pone.0136451.

- Han J, Zhang S, He J, Li T, 2023, Piperine: Chemistry and Biology, *Toxins*, 15(12): 696, doi: 10.3390/toxins15120696.
- Henkel S, Misuraca MC, Troselj P, Davidson J, Hunter CA, 2017, Polarisation effects on the solvation properties of alcohols. *Chem Sci*, 9(1): 88–99, doi: 10.1039/c7sc04890d.
- Kumar A, Chaturvedi HK, Mohanty AK, Sharma SK, Malhotra MS, Pandey A, 2020, Surveillance based estimation of burden of malaria in India, 2015–2016. *Malar J* 19(1): 156, doi: 10.1186/s12936-020-03223-7.
- Lee SE, Kim MR, Kim JH, Takeoka GR, Kim TW, Park BS, 2008, Antimalarial activity of anthothecol derived from *Khaya anthotheca* (Meliaceae), *Phytomedicine* 15(6–7): 533–535, doi: 10.1016/j.phymed.2007.08.001.
- Li Y, Meng Q, Yang M, Liu D, Hou X, Tang L, Wang X, Lyu Y, Chen X, Liu K, Yu AM, Zuo Z, Bi H, 2019, Current trends in drug metabolism and pharmacokinetics, *Acta Pharm Sin B*, 9(6): 1113–1144, doi: 10.1016/j.apsb.2019.10.001.
- Li, AP, 2004, In Vitro Approaches to Evaluate ADMET Drug Properties, *Curr Top Med* 4(7): 701–706, doi: 10.2174/1568026043451050.
- Mittal B, Tulsyan S, Kumar S, Mittal RD, Agarwal G, 2015, Cytochrome P450 in Cancer Susceptibility and Treatment. *Adv Clin Chem* 71: 77 - 139. doi:10.1016/bs.acc.2015.06.003.
- Mori T, Abe I, 2022, Structural basis for endoperoxide-forming oxygenases, *Beilstein J Org Chem* 18: 707–721, doi: 10.3762/bjoc.18.71.
- Murad N, Pasikanti KK, Madej BD, Minnich A, McComas JM, Crouch S, Polli JW, Weber AD, 2021, Predicting volume of distribution in humans: Performance of in silico methods for a large set of structurally diverse clinical compounds. *Drug Metab Dispos* 49(2): 169–178, doi: 10.1124/dmd.120.000202.
- Nazhid ARM, Wulandari S, 2023, Mengulas Eliminasi Malaria, *Buletin APBN* 7 (23): 3 – 6.
- Niazi SK, 2023, Non-Invasive Drug Delivery across the Blood – Brain: a Prospective Analysis, 15 (11): 2599, doi: 10.3390/pharmaceutics15112599.
- Nosten F, White, NJ, 2007, Artemisinin-based combination treatment of falciparum malaria, *Am J Trop Med Hyg* 77: 181–192, doi: 10.4269/ajtmh.2007.77.181.
- Nsanjabana C, Djalle D, Guérin, P. J., Ménard, D., & González, I. J. (2018). Tools for surveillance of anti - malarial drug resistance : an assessment of the current landscape. *Malaria Journal*, 1–16. <https://doi.org/10.1186/s12936-018-2185-9>
- Pajouhesh, H., & Lenz, G. R. (2005). *Medicinal Chemical Properties of Successful Central Nervous System Drugs*. 2(October), 541–553.
- Peterson, B., Weyers, M., Steenekamp, J. H., Steyn, J. D., Gouws, C., & Hamman, J. H. (2019). Drug Bioavailability Enhancing Agents of Natural Origin (Bioenhancers) that Modulate Drug Membrane Permeation and Pre-Systemic Metabolism. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11010033>
- Pires, D. E. V., Blundell, T. L., & Ascher, D. B. (2015). pkCSM: Predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures. *Journal of Medicinal Chemistry*, 58(9), 4066–4072. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00104>
- Pluijm, R. W. Van Der, Amaratunga, C., Dhorda, M., & Dondorp, A. M. (2021). Trends in Triple Artemisinin-Based Combination Therapies for Malaria – A New Paradigm ? *Trends in Parasitology*, 37(1), 15–24. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2020.09.011>
- Price, R. N. (2013). Potential of artemisinin-based combination therapies to block malaria transmission. *Journal of Infectious Diseases*, 207(11), 1627–1629. <https://doi.org/10.1093/infdis/jit079>
- Raj, D. A. S., Mohammed, D. F., Sahani, D. G., Prakash, D. A., & Sadik, D. M. (2023). Ayurvedic approach towards the management of malaria. *International Journal of Mosquito Research*, 10(6), 138–142.

<https://doi.org/10.22271/23487941.2023.v10.i6.b.729>

Ramani, S., Tailor, I., Kallahalla, S., Cheung, S., Poon, C., Parashar, V., & Brah, H. (2023). Structure-activity relationship of berberine and G4 DNA reveals aromaticity's effect on binding affinity. *Journal of Emerging Investigators*, 5(March), 1–7. <https://doi.org/10.59720/22-040>

Rampogu, S. (2015). Role of quassinoids as potential antimalarial agents: An in silico approach. *Ancient Science of Life*, 35(2), 85. <https://doi.org/10.4103/0257-7941.171676>

Roman, G. (2020). *Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company 's public news and information . January.*

Saadeh, K., Nantha Kumar, N., Fazmin, I. T., Edling, C. E., & Jeevaratnam, K. (2022). Anti-malarial drugs: Mechanisms underlying their proarrhythmic effects. *British Journal of Pharmacology*, 179(24), 5237–5258. <https://doi.org/10.1111/bph.15959>

Secondary, P., & Wink, M. (2020). *Causing COVID-19*. 1–10.

Seelig, A. (2020). P-Glycoprotein: One Mechanism, Many Tasks and the Consequences for Pharmacotherapy of Cancers. *Frontiers in Oncology*, 10(October), 1–16. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.576559>

Serrano Cardona, L., & Muñoz Mata, E. (2013). Paraninfo Digital. Early Human Development, 83(1), 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2006.05.022>

Samuels ER, dan Sevrioukova I (2018). Inhibition of Human CYP3A4 by Rationally Designed Ritonavir-Like Compounds: Impact and Interplay of the Side Group Functionalities *Molecular Pharmaceutics*. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.7b00957>

Seydi, E., Karbalay, M., Naderpour, S., Arjmand, A., & Pourahmad, J. (2023). Cardiotoxicity of chloroquine and hydroxychloroquine through mitochondrial pathway. *BMC Pharmacology and Toxicology*, 24(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/s40360-023-00666-x>

Sharom, F. J. (2011). The P-glycoprotein multidrug transporter. *Essays in Biochemistry*, 50(1), 161–178. <https://doi.org/10.1042/BSE0500161>

Simunkova, M., Barbierikova, Z., Jomova, K., Hudecova, L., Lauro, P., Alwasel, S. H., Alhazza, I., Rhodes, C. J., & Valko, M. (2021). Antioxidant vs. Prooxidant properties of the flavonoid, kaempferol, in the presence of cu(ii) ions: A ros-scavenging activity, fenton reaction and dna damage study. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(4), 1–17. <https://doi.org/10.3390/ijms22041619>

Smith, D. A., Beaumont, K., Maurer, T. S., & Di, L. (2015). Volume of Distribution in Drug Design. *Journal of Medicinal Chemistry*, 58(15), 5691–5698. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00201>

Taylor, W. R. J., & White, N. J. (2004). *A Review*. 27(1), 25–61.

Tjitra, E., Anstey, N. M., Sugiarto, P., Warikar, N., Kenangalem, E., Karyana, M., Lampah, D. A., & Price, R. N. (2008). Multidrug-resistant Plasmodium vivax associated with severe and fatal malaria: A prospective study in Papua, Indonesia. *PLoS Medicine*, 5(6), 0890–0899. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0050128>

Thiengsusuk, A., & Chaijaroenkul, W. (2013). *Antimalarial activities of medicinal plants and herbal formulations used in Thai traditional medicine*. 1475–1481. <https://doi.org/10.1007/s00436-013-3294-6>

Thiengsusuk, A., Muhamad, P., Chaijaroenkul, W., & Na-bangchang, K. (2018). Antimalarial Activity of Piperine. 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/9486905>

Valdés, A. F.-C. (2011). Acridine and Acridinones: Old and New Structures with Antimalarial Activity. *The Open Medicinal Chemistry Journal*, 5, 11–20. <https://doi.org/10.2174/1874104501105010011>

- Venkatesan, P. (2024). News The 2023 WHO World malaria report. *The Lancet Microbe*, 5(3), e214. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(24\)00016-8](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(24)00016-8)
- Wan, H., Selvaggio, G., & Pearlstein, R. A. (2020). Toward in vivo-relevant hERG safety assessment and mitigation strategies based on relationships between non-equilibrium blocker binding, three-dimensional channel-blocker interactions, dynamic occupancy, dynamic exposure, and cellular arrhythmia. In *PLoS ONE* (Vol. 15, Issue 11 November). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234946>
- Wang, N. N., Huang, C., Dong, J., Yao, Z. J., Zhu, M. F., Deng, Z. K., Lv, B., Lu, A. P., Chen, A. F., & Cao, D. S. (2017). Predicting human intestinal absorption with modified random forest approach: a comprehensive evaluation of molecular representation, unbalanced data, and applicability domain issues. *RSC Advances*, 7(31), 19007–19018. <https://doi.org/10.1039/C6RA28442F>
- Wang, Y., and Chen, X. (2020). QSPR model for Caco-2 cell permeability prediction using a combination of HQPSO and dual-RBF neural network. *RSC Advances*, 10(70), 42938–42952. <https://doi.org/10.1039/d0ra08209k>
- WHO, W. H. O. (2022). Strategy to respond to antimalarial drug resistance in Africa. In World Health Organization (Vol. 1).
- Wu, F., Zhou, Y., Li, L., Shen, X., Chen, G., Wang, X., Liang, X., Tan, M., & Huang, Z. (2020). Computational Approaches in Preclinical Studies on Drug Discovery and Development. *Frontiers in Chemistry*, 8(September). <https://doi.org/10.3389/fchem.2020.00726>
- Ying Gou, Chad Pope, Xingguo Cheng, Honghao Zhou, and C. D. K. (2011). Dose-response of Berberine on Hepatic Cytochromes P450 mRNA Expression and Activities in Mice. *J Ethnopharmacol*, 138(1), 111–118. <https://doi.org/10.1016/j.jearlhumdev.2006.05.022>
- Zhang, F., Yu, L., Zhang, W., Liu, L., & Wang, C. (2021). A minireview on the perturbation effects of polar groups to direct nanoscale hydrophobic interaction and amphiphilic peptide assembly. *RSC Advances*, 11(46), 28667–28673. <https://doi.org/10.1039/d1ra05463e>
- Zhou, S.-F., Liu, J.-P., & Lai, X.-S. (2009). Substrate Specificity, Inhibitors and Regulation of Human Cytochrome P450 2D6 and Implications in Drug Development. *Current Medicinal Chemistry*, 16(21), 2661–2805. <https://doi.org/10.2174/092986709788681985>
- Zhao, Y. H., Zhang, X. J., Wen, Y., Sun, F. T., Guo, Z., Qin, W. C., Qin, H. W., Xu, J. L., Sheng, L. X., & Abraham, M. H. (2010). Toxicity of organic chemicals to *Tetrahymena pyriformis*: Effect of polarity and ionization on toxicity. *Chemosphere*, 79(1), 72–77. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2009.12.055>