

## PREDIKSI PROFIL FARMAKOKINETIK DAN TOKSISITAS SENYAWA STILBENOID MENGGUNAKAN pkCSM

<sup>1\*</sup>Wahyuni Agus, <sup>1</sup>Fauziah Hasdin

<sup>1</sup>Jurusan Kimia, Universitas Negeri Makassar, Makassar, Indonesia

### ARTICLE INFORMATION

Received: 20 April 2026  
Accepted: 19 Mei 2026  
Published: 02 Juni 2026

### KEYWORD

Stilbenoid; pkCSM; Farmakokinetik; Toksisitas; ADMET

*Stilbenoids; pkCSM; Pharmacokinetics; Toxicity; ADMET*

### CORRESPONDING AUTHOR

Nama : Wahyuni Agus  
Address: Nayla Residence, jl. Ana Gowa, Gowa  
E-mail : Wahyuni.agus@unm.ac.id  
No. Tlp : +621312586170

### ABSTRACT

Stilbenoid merupakan kelompok senyawa fenolik bahan alam yang memiliki beragam aktivitas biologis, namun pengembangannya sebagai kandidat obat memerlukan evaluasi farmakokinetik dan keamanan. Penelitian ini bertujuan memprediksi profil farmakokinetik dan toksisitas senyawa stilbenoid menggunakan pendekatan komputasi. Objek penelitian berupa 15 senyawa stilbenoid alami dan turunannya, yaitu Resveratrol, Pterostilbene, Piceatannol, Oxyresveratrol, Pinosylvin, Gnetol, Rhapontigenin, Isorhapontigenin, Dihydroresveratrol, Trans-stilbene, Trimethoxystilbene, Tetramethoxystilbene, Gnetin C, Ampelopsin A, dan Hopeaphenol. Struktur senyawa diperoleh dari PubChem dalam format SMILES, kemudian dianalisis menggunakan pkCSM untuk memprediksi parameter absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas (ADMET). Hasil menunjukkan seluruh senyawa memiliki absorpsi usus tinggi (>85%). Senyawa monomer seperti Pterostilbene, Pinosylvin, dan Trans-stilbene menunjukkan permeabilitas membran, distribusi jaringan, serta penetrasi blood-brain barrier yang lebih baik dibandingkan stilbenoid oligomer. Semua senyawa diprediksi sebagai inhibitor CYP3A4, sedangkan tidak menghambat CYP2D6. Stilbenoid monomer umumnya memiliki clearance lebih tinggi dibandingkan oligomer. Sebagian besar senyawa tidak hepatotoksik dan tidak menyebabkan sensitisasi kulit, meskipun beberapa menunjukkan prediksi mutagenisitas positif. Disimpulkan bahwa Pinosylvin, Piceatannol, dan Pterostilbene merupakan kandidat paling potensial untuk pengembangan lanjutan berdasarkan keseimbangan profil farmakokinetik dan keamanan awal.

*Stilbenoids are a group of natural phenolic compounds with various biological activities, but their development as drug candidates requires pharmacokinetic and safety evaluation. This study aimed to predict the pharmacokinetic and toxicity profiles of stilbenoid compounds using a computational approach. The research objects consisted of 15 natural stilbenoids and their derivatives, namely Resveratrol, Pterostilbene, Piceatannol, Oxyresveratrol, Pinosylvin, Gnetol, Rhapontigenin, Isorhapontigenin, Dihydroresveratrol, Trans-stilbene, Trimethoxystilbene, Tetramethoxystilbene, Gnetin C, Ampelopsin A, and Hopeaphenol. Compound structures were obtained from PubChem in SMILES format and analyzed using pkCSM to predict absorption, distribution, metabolism, excretion, and toxicity (ADMET) parameters. The results showed that all compounds had high intestinal absorption (>85%). Monomeric compounds such as Pterostilbene, Pinosylvin, and Trans-stilbene demonstrated better membrane permeability, tissue distribution, and blood-brain barrier penetration than oligomeric stilbenoids. All compounds were predicted as CYP3A4 inhibitors, while none inhibited CYP2D6. Monomeric stilbenoids generally showed higher clearance than oligomers. Most compounds were predicted to be non-hepatotoxic and non-skin sensitizers, although several showed positive mutagenicity predictions. In conclusion, Pinosylvin, Piceatannol, and Pterostilbene were identified as the most promising candidates for further development based on their balanced pharmacokinetic and preliminary safety profiles.*

## PENDAHULUAN

Senyawa bahan alam telah lama menjadi sumber utama dalam penemuan obat modern. Lebih dari 50% obat yang digunakan saat ini berasal secara langsung maupun tidak langsung dari metabolit sekunder tanaman, mikroorganisme, dan organisme laut. Senyawa-senyawa tersebut menunjukkan aktivitas biologis yang luas seperti antioksidan, antiinflamasi, antimikroba, dan antikanker, sehingga menjadi kandidat penting dalam penelitian farmasi dan kimia obat (Dewick, 2009; Newman & Cragg, 2020).

Salah satu kelompok senyawa fenolik yang menarik perhatian adalah stilbenoid. Senyawa ini merupakan turunan stilbene dengan dua cincin aromatik yang dihubungkan oleh jembatan etena (C6–C2–C6). Stilbenoid banyak ditemukan pada tanaman sebagai phytoalexins yang berfungsi melindungi dari stres lingkungan dan infeksi patogen. Beberapa contoh yang telah banyak diteliti antara lain Resveratrol, Pterostilbene, dan Piceatannol, yang diketahui memiliki aktivitas antioksidan, antiinflamasi, neuroprotektif, serta potensi antikanker (Mendonça et al., 2024; Shaito et al., 2020; Tran et al., 2023).

Meskipun aktivitas biologis stilbenoid menjanjikan, pengembangan senyawa menjadi kandidat obat tidak hanya bergantung pada aktivitas farmakologinya. Parameter farmakokinetik seperti absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi (ADME), serta potensi toksisitas, merupakan faktor penting yang menentukan keamanan dan efektivitas suatu senyawa. Banyak senyawa bahan alam mengalami keterbatasan berupa bioavailabilitas rendah, metabolisme cepat, atau potensi toksisitas yang dapat menghambat pengembangannya (Di et al., 2009).

Seiring berkembangnya teknologi komputasi, pendekatan prediktif berbasis model komputasi semakin banyak digunakan untuk mengevaluasi sifat farmakokinetik dan toksisitas senyawa secara cepat dan efisien. Salah satu platform yang banyak digunakan adalah pkCSM, yang memanfaatkan pendekatan *graph-based signatures* untuk memprediksi parameter ADMET dari struktur kimia senyawa. Struktur molekul biasanya diperoleh dari basis data terbuka seperti PubChem dalam bentuk representasi SMILES, sehingga memungkinkan skrining awal kandidat obat dilakukan sebelum tahap uji eksperimental (Pires et al., 2015).

Berdasarkan latar belakang tersebut, penelitian ini bertujuan untuk memprediksi profil farmakokinetik dan toksisitas beberapa senyawa stilbenoid menggunakan pendekatan komputasi melalui pkCSM. Analisis ini diharapkan memberikan gambaran awal mengenai potensi stilbenoid sebagai kandidat bioaktif dengan karakteristik farmakokinetik dan keamanan yang baik. Kebaruan penelitian terletak pada pemanfaatan pendekatan komputasi untuk mengevaluasi stilbenoid secara sistematis, sehingga dapat menjadi dasar bagi penelitian lanjutan dalam pengembangan obat berbasis bahan alam.

## METODE

Senyawa stilbenoid yang dianalisis dalam penelitian ini dipilih berdasarkan laporan literatur mengenai stilbenoid alami yang memiliki berbagai aktivitas biologis potensial. Struktur kimia masing-masing senyawa diperoleh dari basis data kimia terbuka yaitu PubChem. Struktur molekul diunduh dalam format SMILES (*Simplified Molecular Input Line Entry System*) yang kemudian digunakan sebagai input untuk analisis prediksi farmakokinetik dan toksisitas. Dalam penelitian ini dianalisis lima belas senyawa stilbenoid yang mewakili berbagai turunan stilbene yang umum ditemukan pada tanaman. Senyawa yang digunakan dalam penelitian ini disajikan pada Tabel 1.

**Tabel 1.** Dataset Senyawa Stilbenoid yang Dianalisis

No	Senyawa	PubChem CID	Keterangan
1	Resveratrol	445154	Stilbenoid paling umum
2	Pterostilbene	5281727	Analog resveratrol
3	Piceatannol	667639	Metabolit resveratrol
4	Oxyresveratrol	5281717	Banyak ditemukan pada genus <i>Artocarpus</i>
5	Pinosylvin	5280457	Stilbenoid pada pohon pinus
6	Gnetol	45382232	Stilbenoid pada genus <i>Gnetum</i>
7	Rhapontigenin	5320954	Stilbenoid dengan aktivitas antioksidan
8	Isorhapontigenin	5318650	Turunan metoksi stilbenoid
9	Dihydroresveratrol	185914	Metabolit resveratrol pada manusia
10	Trans-stilbene	638088	Kerangka dasar stilbenoid
11	Trimethoxystilbene	5388063	Turunan stilbenoid sintetik

12	Tetramethoxystilbene	129642325	Analog stilbenoid lipofilik
13	Gnetin C	21633857	Stilbenoid dimer alami
14	Ampelopsin A	182999	Stilbenoid oligomer
15	Hopeaphenol	44334030	Stilbenoid kompleks dari tanaman

Prediksi sifat farmakokinetik dilakukan menggunakan platform komputasi berbasis web yaitu pkCSM. Platform ini memanfaatkan pendekatan *graph-based signatures* untuk memprediksi berbagai parameter farmakokinetik dan toksisitas suatu molekul berdasarkan struktur kimianya (Pires et al., 2015).

Struktur senyawa dalam format SMILES dimasukkan ke dalam server pkCSM untuk memperoleh prediksi parameter farmakokinetik yang meliputi beberapa aspek Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, dan Ekskresi.

Selain parameter farmakokinetik, pkCSM juga digunakan untuk memprediksi potensi toksisitas senyawa stilbenoid yang dianalisis. Parameter toksisitas yang diprediksi meliputi: *Ames mutagenicity*, *Hepatotoxicity*, *Skin sensitization* dan *Maximum tolerated dose*. Prediksi ini memberikan gambaran awal mengenai kemungkinan efek toksik suatu senyawa sehingga dapat digunakan sebagai tahap skrining awal dalam proses penemuan obat.

Hasil prediksi parameter farmakokinetik dan toksisitas dari pkCSM dianalisis secara deskriptif dengan membandingkan profil ADMET masing-masing senyawa stilbenoid. Senyawa yang menunjukkan karakteristik farmakokinetik yang baik, seperti absorpsi yang tinggi, distribusi yang sesuai, serta potensi toksisitas yang rendah, diidentifikasi sebagai kandidat yang berpotensi untuk pengembangan lebih lanjut sebagai senyawa bioaktif.

## HASIL & PEMBAHASAN

### Prediksi Parameter Absorpsi

Parameter absorpsi merupakan faktor penting dalam menentukan keberhasilan suatu senyawa sebagai kandidat obat oral karena berkaitan langsung dengan bioavailabilitas sistemik. Berdasarkan hasil prediksi pkCSM pada tabel 2, seluruh senyawa stilbenoid menunjukkan nilai intestinal absorption yang tinggi (>85%), yang mengindikasikan potensi absorpsi gastrointestinal yang baik. Namun, parameter ini perlu dianalisis bersama dengan Caco-2 permeability, yang merupakan model standar untuk memprediksi permeasi membran usus pada tahap awal pengembangan obat (Daina & Zoete, 2016; Pires et al., 2015).

Senyawa monomer seperti Pterostilbene (1,729), Pinosylvin (1,708), dan Trans-stilbene (1,579) menunjukkan permeabilitas tinggi, yang mencerminkan kemampuan difusi pasif melalui epitel usus. Sebaliknya, stilbenoid oligomer seperti Ampelopsin A (-0,982) dan Gnetin C (-0,524) menunjukkan permeabilitas rendah. Hal ini menunjukkan bahwa ukuran molekul dan kompleksitas struktur berperan penting dalam membatasi permeasi membran, meskipun nilai absorpsi teoritis tinggi (Aatif, 2023; Di Lorenzo et al., 2021).

Selain itu, peningkatan lipofilisitas melalui substitusi gugus metoksi, seperti pada Pterostilbene dan Tetramethoxystilbene, pada hasil penelitian ini diduga berkontribusi terhadap meningkatnya permeabilitas membran dibandingkan senyawa hidroksilasi, yang terlihat dari nilai Caco-2 permeability yang lebih tinggi. Temuan ini sejalan dengan laporan (Aatif, 2023) yang menyatakan bahwa modifikasi struktur polifenol melalui metoksilasi dapat meningkatkan sifat farmakokinetik, terutama absorpsi, permeabilitas membran, dan stabilitas metabolik.

Nilai skin permeability (log Kp) yang rendah pada seluruh senyawa juga menunjukkan keterbatasan difusi transdermal. Kondisi ini masih konsisten dengan penjelasan Aatif (2023) bahwa senyawa fenolik umumnya memiliki keterbatasan penetrasi biologis akibat interaksi gugus polar dengan lingkungan lipid membran, sehingga walaupun aktif secara biologis, penghantaran melalui membran tetap menjadi tantangan utama.

**Tabel 2.** Prediksi Parameter Absorpsi Senyawa Stilbenoid

Senyawa	Intestinal Absorption (Human) (%)	Caco-2 Permeability (log Papp in 10 <sup>6</sup> cm/s)	Skin Permeability (log Kp)
Resveratrol	90.935	1.170	-2.737
Pterostilbene	92.395	1.729	-2.691
Piceatannol	88.197	0.878	-2.735
Oxyresveratrol	87.586	1.005	-2.735
Pinosylvin	90.842	1.708	-2.72

Gnetol	90.886	0.936	-2.735
Rhapontigenin	91.202	0.869	-2.737
Isorhapontigenin	91.423	0.876	-2.737
Dihydroresveratrol	91.819	1.147	-2.737
Trans-stilbene	94.791	1.579	-1.886
Trimethoxystilbene	91.021	1.119	-2.765
Tetramethoxystilbene	95.415	1.909	-2.366
Gnetin C	95.619	-0.524	-2.735
Ampelopsin A	100.00	-0.982	-2.735
Hopeaphenol	100.00	-0.478	-2.735

### Prediksi Parameter Distribusi

Distribusi obat menggambarkan kemampuan suatu senyawa untuk berpindah dari sirkulasi sistemik menuju jaringan target. Berdasarkan hasil prediksi pkCSM, senyawa stilbenoid monomer umumnya menunjukkan nilai volume distribusi (VD<sub>ss</sub>) moderat hingga tinggi, yang mengindikasikan kemampuan penetrasi jaringan yang lebih baik dibandingkan stilbenoid oligomer. Nilai VD<sub>ss</sub> tertinggi pada Tabel 3 diperoleh Trans-stilbene (0,73 log L/kg), diikuti Piceatannol (0,438) dan Dihydroresveratrol (0,342). Nilai ini menunjukkan kecenderungan senyawa untuk terdistribusi lebih luas ke jaringan ekstrasvaskular. Sebaliknya, stilbenoid oligomer seperti Gnetin C (-2,735) dan Ampelopsin A (-1,59) menunjukkan nilai VD<sub>ss</sub> sangat rendah, yang mengindikasikan distribusi jaringan terbatas dan kecenderungan tetap berada dalam plasma. Berdasarkan data pada Tabel 3, perbedaan tersebut diduga berkaitan dengan ukuran molekul yang lebih besar dan kompleksitas struktur oligomer, yang dapat menghambat difusi pasif serta meningkatkan ikatan terhadap protein plasma. Temuan ini sejalan dengan laporan (Di Lorenzo et al., 2021) dan (Aatif, 2023) bahwa senyawa polifenol dengan berat molekul tinggi umumnya memiliki distribusi biologis yang lebih terbatas dibandingkan bentuk monomernya.

Merujuk pada parameter *blood-brain barrier permeability* (BBB) pada Tabel 3, hanya beberapa senyawa yang berpotensi menembus sawar darah otak secara baik, terutama Trans-stilbene (0,608), Pinosylvin (0,391), dan Pterostilbene (0,317). Nilai logBB positif pada ketiga senyawa tersebut menunjukkan kemampuan penetrasi ke sistem saraf pusat yang lebih tinggi dibandingkan senyawa lainnya. Pada hasil penelitian ini, kemampuan tersebut kemungkinan dipengaruhi oleh struktur molekul yang lebih sederhana dan sifat lebih lipofilik, terutama pada Pterostilbene yang memiliki gugus metoksi. Kondisi ini sesuai dengan kajian (Banks, 2016) dan (Pardridge, 2020) yang menyatakan bahwa molekul berukuran kecil, tidak terlalu polar, dan lebih lipofilik cenderung memiliki penetrasi BBB lebih baik dibandingkan senyawa bermassa besar atau kaya gugus hidroksil.

Sebaliknya, stilbenoid dengan banyak gugus hidroksil atau struktur oligomer menunjukkan nilai logBB yang rendah, seperti Hopeaphenol (-1,729), Ampelopsin A (-1,028), dan Oxyresveratrol (-0,899), sehingga diperkirakan memiliki keterbatasan aktivitas pada sistem saraf pusat. Hasil ini diperkuat oleh parameter *central nervous system permeability* (logPS), di mana Trans-stilbene (-1,174) dan Tetramethoxystilbene (-1,471) menunjukkan penetrasi CNS relatif lebih baik dibandingkan senyawa lain, sedangkan Hopeaphenol (-3,408) dan Ampelopsin A (-3,085) menunjukkan penetrasi sangat rendah. Secara keseluruhan, data pada Tabel 3 menunjukkan bahwa modifikasi struktur menuju peningkatan lipofilisitas dapat memperbaiki distribusi ke sistem saraf pusat, sedangkan peningkatan jumlah gugus hidroksil dan oligomerisasi cenderung menurunkan kemampuan distribusi (Mendonça et al., 2024).

**Tabel 3.** Prediksi Parameter Distribusi Senyawa Stilbenoid

Senyawa	VD <sub>ss</sub> (Human) (log L/kg)	BBB Permeability (logBB)	CNS Permeability (logPS)
Resveratrol	0.296	-0.048	-2.067
Pterostilbene	0.230	0.317	-1.635
Piceatannol	0.438	-0.776	-2.257
Oxyresveratrol	-0.024	-0.899	-2.304
Pinosylvin	0.222	0.391	-1.766
Gnetol	0.274	-0.796	-2.246
Rhapontigenin	0.066	-0.825	-2.277
Isorhapontigenin	0.078	-0.817	-2.277
Dihydroresveratrol	0.342	-0.08	-2.247
Trans-stilbene	0.730	0.608	-1.174
Trimethoxystilbene	0.080	-0.152	-2.335

Tetramethoxystilbene	0.181	-0.39	-1.471
Gnetin C	-2.735	-0.873	-2.78
Ampelopsin A	-1.590	-1.028	-3.085
Hopeaphenol	-0.008	-1.729	-3.408

### Prediksi Parameter Metabolisme

Metabolisme obat umumnya dimediasi oleh enzim cytochrome P450 (CYP450) di hati yang berperan dalam biotransformasi senyawa xenobiotik. Hasil prediksi pkCSM menunjukkan bahwa seluruh senyawa stilbenoid diprediksi sebagai inhibitor CYP3A4, sedangkan seluruh senyawa tidak menghambat CYP2D6. Temuan ini menunjukkan bahwa stilbenoid berpotensi memengaruhi jalur metabolisme obat yang dimediasi CYP3A4, mengingat enzim ini merupakan isoenzim utama yang memetabolisme sebagian besar obat klinis (Taylor et al., 2020; Testa et al., 2012).

Berdasarkan data pada Tabel 4, inhibisi CYP3A4 terjadi pada seluruh senyawa, baik stilbenoid monomer maupun oligomer. Kondisi ini menunjukkan adanya potensi drug–drug interaction (DDI) apabila senyawa digunakan bersamaan dengan obat lain yang merupakan substrat CYP3A4. Temuan serupa dilaporkan oleh (Shaito et al., 2020) dan (Li et al., 2024) yang menyatakan bahwa turunan stilbene seperti resveratrol dan analognya mampu memodulasi aktivitas enzim CYP450, sehingga perlu perhatian terhadap kemungkinan interaksi farmakokinetik.

Pada parameter CYP1A2, sebagian besar stilbenoid monomer seperti Resveratrol, Pterostilbene, Piceatannol, dan Trans-stilbene diprediksi sebagai inhibitor, sedangkan stilbenoid oligomer seperti Gnetin C, Ampelopsin A, dan Hopeaphenol tidak menunjukkan aktivitas inhibisi. Berdasarkan Tabel 4, pola ini mengindikasikan bahwa peningkatan ukuran molekul dan kompleksitas struktur oligomer dapat menurunkan afinitas terhadap sisi aktif enzim CYP1A2. Hal ini sesuai dengan (Aatif, 2023) bahwa interaksi polifenol dengan enzim metabolisme sangat dipengaruhi oleh struktur kimia dan sifat sterik molekul.

Meskipun inhibisi enzim metabolisme sering dikaitkan dengan risiko interaksi obat, kondisi ini juga dapat memberikan keuntungan berupa peningkatan stabilitas metabolik dan waktu paruh senyawa aktif. Oleh karena itu, hasil pada Tabel 4 menunjukkan bahwa stilbenoid memiliki potensi sebagai modulator metabolisme obat, namun tetap memerlukan validasi lanjutan melalui uji *in vitro enzyme inhibition assay* dan studi farmakokinetik untuk memastikan signifikansi biologisnya.

**Tabel 4.** Prediksi Interaksi Senyawa Stilbenoid dengan Enzim Cytochrome P450

Senyawa	CYP3A4 Inhibitor	CYP2D6 Inhibitor	CYP1A2 Inhibitor
Resveratrol	Yes	No	Yes
Pterostilbene	Yes	No	Yes
Piceatannol	Yes	No	Yes
Oxyresveratrol	Yes	No	Yes
Pinosylvin	Yes	No	Yes
Gnetol	Yes	No	Yes
Rhapontigenin	Yes	No	Yes
Isorhapontigenin	Yes	No	Yes
Dihydroresveratrol	Yes	No	Yes
Trans-stilbene	Yes	No	Yes
Trimethoxystilbene	Yes	No	Yes
Tetramethoxystilbene	Yes	No	Yes
Gnetin C	Yes	No	No
Ampelopsin A	Yes	No	No
Hopeaphenol	Yes	No	No

### Prediksi Parameter Ekskresi

Ekskresi merupakan tahap akhir farmakokinetik yang menentukan eliminasi senyawa dari tubuh melalui ginjal maupun empedu. Parameter total clearance menunjukkan kemampuan tubuh mengeluarkan senyawa dari sirkulasi sistemik, di mana nilai yang lebih tinggi mencerminkan eliminasi lebih cepat. Berdasarkan hasil prediksi pkCSM, stilbenoid monomer cenderung memiliki clearance lebih tinggi dibandingkan stilbenoid oligomer. Nilai tertinggi diperoleh Tetramethoxystilbene (0,285 log ml/min/kg), diikuti Trimethoxystilbene (0,250), Pterostilbene (0,228), dan Oxyresveratrol (0,195). Hasil ini menunjukkan bahwa senyawa dengan struktur lebih sederhana dan lipofilisitas yang sesuai cenderung lebih mudah dieliminasi dari tubuh, karena ukuran molekul dan sifat kimia merupakan determinan penting clearance sistemik (Quesada-Vázquez et al., 2024).

Sebaliknya, stilbenoid oligomer menunjukkan nilai clearance lebih rendah, terutama Gnetin C (-0,129), Ampelopsin A (-0,051), dan sangat rendah pada Hopeaphenol (-3,168). Nilai ini mengindikasikan kemungkinan retensi lebih lama di dalam tubuh atau laju eliminasi yang lambat. Pada hasil penelitian ini, kondisi tersebut diduga berkaitan dengan berat molekul besar dan kompleksitas struktur oligomer yang dapat membatasi filtrasi ginjal maupun memperlambat proses metabolisme sebelum ekskresi. Fenomena serupa dilaporkan pada berbagai polifenol kompleks yang umumnya menunjukkan bioavailabilitas dan eliminasi lebih rendah dibandingkan bentuk monomer (Tomas et al., 2025).

Menariknya, stilbenoid termetoksilasi seperti Pterostilbene, Trimethoxystilbene, dan Tetramethoxystilbene menunjukkan clearance relatif lebih tinggi dibandingkan resveratrol. Hal ini menunjukkan bahwa substitusi gugus metoksi dapat memodifikasi sifat ADME, terutama meningkatkan permeabilitas dan mengubah jalur metabolisme sehingga memengaruhi ekskresi sistemik. Modifikasi struktur kimia senyawa fenolik diketahui berperan besar terhadap perilaku farmakokinetiknya (Rudrapal et al., 2024).

Seluruh senyawa juga diprediksi bukan substrat Renal OCT2, sehingga *transporter organic cation transporter 2* (OCT2) kemungkinan bukan jalur dominan dalam ekskresi stilbenoid. Dengan demikian, eliminasi senyawa-senyawa ini lebih mungkin melibatkan metabolisme hepatik, ekskresi empedu, atau transporter lain. Secara keseluruhan, data pada Tabel 5 menunjukkan bahwa stilbenoid monomer lebih menguntungkan dari sisi eliminasi, sedangkan stilbenoid oligomer memerlukan perhatian lebih lanjut terhadap potensi akumulasi dan durasi paparan sistemik.

**Tabel 5.** Prediksi Parameter Ekskresi Senyawa Stilbenoid

Senyawa	Total Clearance (log ml/min/kg)	Renal OCT2 Substrate
Resveratrol	0.076	No
Pterostilbene	0.228	No
Piceatannol	0.004	No
Oxyresveratrol	0.195	No
Pinosylvin	0.139	No
Gnetol	0.051	No
Rhapontigenin	0.086	No
Isorhapontigenin	0.087	No
Dihydroresveratrol	0.115	No
Trans-stilbene	0.166	No
Trimethoxystilbene	0.250	No
Tetramethoxystilbene	0.285	No
Gnetin C	-0.129	No
Ampelopsin A	-0.051	No
Hopeaphenol	-3.168	No

### Prediksi Parameter Toksisitas

Evaluasi toksisitas merupakan tahap penting dalam skrining awal kandidat obat untuk menilai keamanan suatu senyawa sebelum dilakukan pengujian lanjutan. Berdasarkan hasil prediksi pkCSM, sebagian besar senyawa stilbenoid menunjukkan profil keamanan yang relatif baik karena seluruh senyawa diprediksi tidak bersifat hepatotoksik. Selain itu, hampir seluruh senyawa juga tidak menyebabkan skin sensitization, kecuali Trans-stilbene yang menunjukkan prediksi positif.

Hasil ini menunjukkan bahwa stilbenoid pada umumnya memiliki risiko toksisitas organ dan iritasi kulit yang rendah, sejalan dengan laporan bahwa banyak senyawa polifenol alami memiliki margin keamanan yang cukup baik pada penggunaan farmakologis moderat (Aatif, 2023; Shaito et al., 2020).

Namun demikian, berdasarkan Tabel 6, beberapa senyawa menunjukkan hasil Ames mutagenicity positif, yaitu Resveratrol, Pterostilbene, Isorhapontigenin, Dihydroresveratrol, Trimethoxystilbene, dan Tetramethoxystilbene. Temuan ini mengindikasikan adanya potensi genotoksitas yang masih perlu dikonfirmasi melalui uji eksperimental. Pada hasil penelitian ini, kecenderungan positif tampak lebih sering muncul pada senyawa dengan modifikasi struktur seperti metoksilasi. Kondisi ini sejalan dengan kajian (Chen et al., 2024) yang menyatakan bahwa perubahan substituen aromatik dan peningkatan lipofilisitas dapat memunculkan *structural alerts* terhadap mutagenisitas pada senyawa organik.

Sebaliknya, senyawa seperti Piceatannol, Oxyresveratrol, Pinosylvin, Gnetol, Rhapontigenin, Gnetin C, Ampelopsin A, dan Hopeaphenol menunjukkan hasil Ames negatif, yang menandakan profil keamanan genetik lebih baik. Hal ini menunjukkan bahwa tidak semua stilbenoid memiliki risiko mutagenik, dan struktur kimia sangat berperan dalam menentukan sifat toksikologinya. Temuan ini juga didukung oleh pendekatan *in silico toxicology* modern yang menekankan pentingnya hubungan struktur–aktivitas dalam prediksi keamanan senyawa bahan alam (Luechtefeld et al., 2018).

Parameter *maximum tolerated dose* (MTD) pada Tabel 6 juga menunjukkan variasi antar senyawa. Nilai tertinggi diperoleh Trans-stilbene (0,947) dan Pinosylvin (0,600), sedangkan nilai terendah terdapat pada Trimethoxystilbene (-0,137). Variasi ini menunjukkan adanya kemungkinan *trade-off* antara optimasi farmakokinetik dan keamanan biologis. Secara keseluruhan, data pada Tabel 6 menunjukkan bahwa beberapa stilbenoid seperti Pinosylvin, Piceatannol, Gnetin C, dan Hopeaphenol memiliki profil toksisitas yang lebih menjanjikan untuk pengembangan lanjutan.

**Tabel 6.** Prediksi Parameter Toksisitas Senyawa Stilbenoid

Senyawa	Ames Mutagenicity	Hepato toxicity	Skin Sensitization	Max. Tolerated Dose (Human) (log/mg/kg/day)
Resveratrol	Yes	No	No	0.331
Pterostilbene	Yes	No	No	0.438
Piceatannol	No	No	No	0.338
Oxyresveratrol	No	No	No	0.249
Pinosylvin	No	No	No	0.600
Gnetol	No	No	No	0.302
Rhapontigenin	No	No	No	0.287
Isorhapontigenin	Yes	No	No	0.233
Dihydroresveratrol	Yes	No	No	0.341
Trans-stilbene	No	No	Yes	0.947
Trimethoxystilbene	Yes	No	No	-0.137
Tetramethoxystilbene	Yes	No	No	0.539
Gnetin C	No	No	No	0.414
Ampelopsin A	No	No	No	0.437
Hopeaphenol	No	No	No	0.438

### Potensi Stilbenoid Untuk Pengembangan Lanjutan

Berdasarkan integrasi data absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas (ADMET), beberapa senyawa stilbenoid menunjukkan prospek lebih baik untuk dikembangkan sebagai kandidat obat. Penilaian dilakukan dengan mempertimbangkan keseimbangan antara absorpsi oral yang tinggi, distribusi jaringan yang memadai, eliminasi yang sesuai, serta profil toksisitas yang rendah. Pendekatan ini penting karena keberhasilan kandidat obat tidak hanya ditentukan oleh aktivitas biologis, tetapi juga oleh sifat farmakokinetik dan keamanan senyawa (Aatif, 2023; Pires et al., 2015).

Berdasarkan data pada Tabel 2–6, Pinosylvin dan Piceatannol merupakan kandidat paling menjanjikan. Pinosylvin memiliki absorpsi usus tinggi (90,842%), permeabilitas Caco-2 tinggi (1,708), penetrasi BBB baik (logBB 0,391), serta hasil Ames negatif dan tanpa hepatotoksitas. Sementara itu, Piceatannol menunjukkan profil keamanan yang sangat baik dengan Ames negatif, tidak hepatotoksik, absorpsi tinggi (88,197%), serta volume distribusi cukup baik (0,438). Kedua senyawa ini juga telah dilaporkan memiliki aktivitas antioksidan dan antiinflamasi yang signifikan, sehingga layak diprioritaskan untuk studi lanjutan (Bakrim et al., 2022; Zomer et al., 2022).

Pterostilbene juga menunjukkan potensi tinggi karena memiliki absorpsi oral sangat baik (92,395%), permeabilitas tinggi (1,729), penetrasi BBB baik (0,317), serta clearance cukup baik (0,228). Gugus metoksi pada strukturnya diketahui meningkatkan lipofilisitas dan bioavailabilitas dibandingkan Resveratrol. Namun, hasil prediksi Ames positif menunjukkan bahwa senyawa ini masih memerlukan validasi toksisitas lanjutan sebelum pengembangan lebih jauh (Kapetanovic et al., 2011).

Sebaliknya, Gnetin C dan Hopeaphenol menarik dari sisi potensi farmakologi, tetapi menunjukkan keterbatasan pada permeabilitas membran, distribusi jaringan, dan clearance yang rendah. Hal ini mengindikasikan kemungkinan bioavailabilitas sistemik yang kurang optimal bila diberikan secara oral. Oleh karena itu, secara keseluruhan Pinosylvin, Piceatannol, dan Pterostilbene dapat diprioritaskan sebagai kandidat utama untuk penelitian lanjutan, sedangkan stilbenoid oligomer lebih sesuai dikembangkan melalui pendekatan formulasi khusus seperti nanopartikel atau sistem penghantaran modern (Duta-Bratu et al., 2023).

**Tabel 7.** Prioritas Senyawa Stilbenoid untuk Pengembangan Lanjutan

Senyawa	Keunggulan Utama	Keterbatasan	Prioritas
Pinosylvin	Absorpsi tinggi, permeabilitas tinggi, BBB baik, Ames negatif	Perlu validasi aktivitas biologis lanjutan	Sangat Tinggi
Piceatannol	Profil keamanan sangat baik, distribusi baik	Permeabilitas sedang	Sangat Tinggi
Pterostilbene	Bioavailabilitas tinggi, BBB baik, clearance baik	Ames positif	Tinggi
Gnetin C	Toksistas rendah, aktivitas biologis potensial	Permeabilitas dan clearance rendah	Sedang
Hopeaphenol	Profil toksistas baik, kandidat bioaktif	Distribusi dan eliminasi rendah	Sedang

## KESIMPULAN

Berdasarkan hasil prediksi *in silico* terhadap parameter absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksistas (ADMET), senyawa stilbenoid menunjukkan prospek yang baik sebagai kandidat obat berbasis bahan alam. Seluruh senyawa memiliki nilai absorpsi usus yang tinggi, namun senyawa monomer seperti Pterostilbene, Pinosylvin, dan Trans-stilbene menunjukkan permeabilitas membran serta distribusi jaringan yang lebih baik dibandingkan stilbenoid oligomer. Beberapa senyawa monomer juga memiliki potensi penetrasi sawar darah otak, sedangkan seluruh senyawa diprediksi sebagai inhibitor CYP3A4 sehingga berpotensi memengaruhi metabolisme obat lain. Pada parameter ekskresi, stilbenoid monomer menunjukkan laju eliminasi yang lebih baik, sementara oligomer cenderung memiliki clearance rendah.

Dari sisi toksistas, sebagian besar senyawa memiliki profil keamanan awal yang cukup baik karena tidak hepatotoksik dan tidak menyebabkan sensitisasi kulit, meskipun beberapa senyawa menunjukkan prediksi mutagenitas positif. Secara keseluruhan, Pinosylvin, Piceatannol, dan Pterostilbene merupakan senyawa paling potensial untuk dikembangkan lebih lanjut karena memiliki keseimbangan terbaik antara sifat farmakokinetik dan keamanan awal.

Adapun keterbatasan studi kasus ini adalah seluruh data diperoleh melalui pendekatan prediksi komputasi menggunakan pkCSM sehingga masih bersifat teoritis dan memerlukan validasi lanjutan melalui uji *in vitro*, *in vivo*, maupun studi klinis. Selain itu, penelitian ini belum mencakup parameter farmakodinamik, stabilitas formulasi, interaksi terhadap target molekuler spesifik, serta variasi biologis individu yang dapat memengaruhi respons terapi secara nyata.

## DAFTAR PUSTAKA

- Aatif, M. (2023). Current Understanding of Polyphenols to Enhance Bioavailability for Better Therapies. *Biomedicines*, *11*(7), 2078. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11072078>
- Bakrim, S., Machate, H., Benali, T., Sahib, N., Jaouadi, I., Omari, N. El, Aboulaghras, S., Bangar, S. P., Lorenzo, J. M., Zengin, G., Montesano, D., Gallo, M., & Bouyahya, A. (2022). Natural Sources and Pharmacological Properties of Pinosylvin. *Plants*, *11*(12), 1541. <https://doi.org/10.3390/plants11121541>
- Banks, W. A. (2016). From blood–brain barrier to blood–brain interface: new opportunities for CNS drug delivery. *Nature Reviews Drug Discovery*, *15*(4), 275–292. <https://doi.org/10.1038/nrd.2015.21>
- Chen, C., Huang, Z., Zou, X., Li, S., Zhang, D., & Wang, S.-L. (2024). Prediction of molecular-specific mutagenic alerts and related mechanisms of chemicals by a convolutional neural network (CNN) model based on SMILES split. *Science of The Total Environment*, *917*, 170435. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2024.170435>

Daina, A., & Zoete, V. (2016). A BOILED-Egg To Predict Gastrointestinal Absorption and Brain Penetration of Small Molecules. *ChemMedChem*, *11*(11), 1117–1121. <https://doi.org/10.1002/cmdc.201600182>

Dewick, P. M. (2009). *Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach (3rd ed.)* (3rd ed.). Wiley.

Di, L., Kerns, E., & Carter, G. (2009). Drug-Like Property Concepts in Pharmaceutical Design. *Current Pharmaceutical Design*, *15*(19), 2184–2194. <https://doi.org/10.2174/138161209788682479>

Di Lorenzo, C., Colombo, F., Biella, S., Stockley, C., & Restani, P. (2021). Polyphenols and Human Health: The Role of Bioavailability. *Nutrients*, *13*(1), 273. <https://doi.org/10.3390/nu13010273>

Duta-Bratu, C.-G., Nitulescu, G. M., Mihai, D. P., & Olaru, O. T. (2023). Resveratrol and Other Natural Oligomeric Stilbenoid Compounds and Their Therapeutic Applications. *Plants*, *12*(16), 2935. <https://doi.org/10.3390/plants12162935>

Kapetanovic, I. M., Muzzio, M., Huang, Z., Thompson, T. N., & McCormick, D. L. (2011). Pharmacokinetics, oral bioavailability, and metabolic profile of resveratrol and its dimethylether analog, pterostilbene, in rats. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, *68*(3), 593–601. <https://doi.org/10.1007/s00280-010-1525-4>

Li, X., Li, Y., Xiong, B., & Qiu, S. (2024). Progress of Antimicrobial Mechanisms of Stilbenoids. *Pharmaceutics*, *16*(5), 663. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16050663>

Luechtefeld, T., Marsh, D., Rowlands, C., & Hartung, T. (2018). Machine Learning of Toxicological Big Data Enables Read-Across Structure Activity Relationships (RASAR) Outperforming Animal Test Reproducibility. *Toxicological Sciences*, *165*(1), 198–212. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfy152>

Mendonça, E. L. S. S., Xavier, J. A., Fragoso, M. B. T., Silva, M. O., Escodro, P. B., Oliveira, A. C. M., Tucci, P., Saso, L., & Goulart, M. O. F. (2024). E-Stilbenes: General Chemical and Biological Aspects, Potential Pharmacological Activity Based on the Nrf2 Pathway. *Pharmaceutics*, *17*(2), 232. <https://doi.org/10.3390/ph17020232>

Newman, D. J., & Cragg, G. M. (2020). Natural Products as Sources of New Drugs over the Nearly Four Decades from 01/1981 to 09/2019. *Journal of Natural Products*, *83*, 770–803. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.9b01285>

Pardridge, W. M. (2020). Blood-Brain Barrier and Delivery of Protein and Gene Therapeutics to Brain. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *11*. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00373>

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>

Quesada-Vázquez, S., Eseberri, I., Les, F., Pérez-Matute, P., Herranz-López, M., Atgié, C., Lopez-Yus, M., Aranaz, P., Oteo, J. A., Escoté, X., Lorente-Cebrian, S., Roche, E., Courtois, A., López, V., Portillo, M. P., Milagro, F. I., & Carpené, C. (2024). Polyphenols and metabolism: from present

knowledge to future challenges. *Journal of Physiology and Biochemistry*, 80(3), 603–625. <https://doi.org/10.1007/s13105-024-01046-7>

Rudrapal, M., Rakshit, G., Singh, R. P., Garse, S., Khan, J., & Chakraborty, S. (2024). Dietary Polyphenols: Review on Chemistry/Sources, Bioavailability/Metabolism, Antioxidant Effects, and Their Role in Disease Management. *Antioxidants*, 13(4), 429. <https://doi.org/10.3390/antiox13040429>

Shaito, A., Posadino, A. M., Younes, N., Hasan, H., Halabi, S., Alhababi, D., Al-Mohannadi, A., Abdel-Rahman, W. M., Eid, A. H., Nasrallah, G. K., & Pintus, G. (2020). Potential Adverse Effects of Resveratrol: A Literature Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(6). <https://doi.org/10.3390/ijms21062084>

Taylor, C., Crosby, I., Yip, V., Maguire, P., Pirmohamed, M., & Turner, R. M. (2020). A Review of the Important Role of CYP2D6 in Pharmacogenomics. *Genes*, 11(11), 1295. <https://doi.org/10.3390/genes11111295>

Testa, B., Pedretti, A., & Vistoli, G. (2012). Reactions and enzymes in the metabolism of drugs and other xenobiotics. *Drug Discovery Today*, 17(11–12), 549–560. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2012.01.017>

Tomas, M., Wen, Y., Liao, W., Zhang, L., Zhao, C., McClements, D. J., Nemli, E., Bener, M., Apak, R., & Capanoglu, E. (2025). Recent progress in promoting the bioavailability of polyphenols in plant-based foods. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 65(12), 2343–2364. <https://doi.org/10.1080/10408398.2024.2336051>

Tran, T. M., Atanasova, V., Tardif, C., & Richard-Forget, F. (2023). Stilbenoids as Promising Natural Product-Based Solutions in a Race against Mycotoxigenic Fungi: A Comprehensive Review. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 71(13), 5075–5092. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.3c00407>

Zomer, A. P. L., Rodrigues, C. A., & Maldaner, L. (2022). Piceatannol: um estilbeno natural com um espectro amplo de atividades biológicas. *Research, Society and Development*, 11(9), e49211932221. <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i9.32221>