



Studi *in silico* potensi toksisitas senyawa andrografolid dalam penggunaan terapi diabetes

Rinah¹; Miftahul Jannah^{2,*}; Handayani³; Tiara Primayanti⁴

Biologi, Universitas Islam As-Syafi'iyah, Bekasi, Indonesia

¹ rinahrnh1@gmail.com; ² mifta.frozi01@gmail.com; ³ handayani.saintek@gmail.com;

⁴ tiaraprimayanti@gmail.com

* Penulis koresponden

INFORMASI ARTIKEL

Riwayat artikel

Dikirim

17 Juli 2025

Revisi

30 Oktober 2025

Diterima

31 Oktober 2025

Kata kunci

Andrografolid

Andrographis paniculata

Diabetes melitus

ProTox-II

ABSTRAK

Diabetes melitus merupakan penyakit metabolik kronis yang prevalensinya terus meningkat secara global, sehingga mendorong perlunya pengembangan terapi alternatif yang lebih aman dan efektif. Salah satu pendekatan yang potensial adalah pemanfaatan senyawa alami, seperti andrografolid yang terdapat dalam tanaman *Andrographis paniculata*. Penelitian bertujuan untuk menganalisis potensi toksisitas senyawa andrografolid dalam penggunaan terapi diabetes menggunakan pendekatan *in silico* melalui protox II. Metode yang digunakan deskriptif kualitatif dengan prosedur meliputi prediksi toksisitas menggunakan ProTox-II, prediksi aktivitas biologis dilakukan melalui PASS Online berdasarkan struktur kimia senyawa. Hasil menunjukkan bahwa andrografolid berada dalam klasifikasi Toxicity Class IV dengan nilai LD₅₀ sebesar 1190 mg/kg dan diprediksi tidak bersifat mutagenik, sitotoksik, maupun karsinogenik. Namun, terdapat kemungkinan efek hepatotoksik dan imunotoksik yang perlu dikaji lebih lanjut. Sementara itu, PASS Online menunjukkan bahwa andrografolid memiliki potensi aktivitas hepatoprotektif dan antiinflamasi yang kuat, relevan dalam terapi penyakit metabolik seperti diabetes. Simpulan dari penelitian ini menegaskan bahwa pendekatan *in silico* berbasis struktur kimia dapat menjadi strategi awal yang efektif dalam mengevaluasi keamanan dan efektivitas senyawa herbal. Kebaruan dari penelitian ini terletak pada kombinasi analisis toksikologi dan farmakologi dalam satu pendekatan terpadu.

Keywords:

Andrographolide
Andrographis paniculata
Diabetes Mellitus
ProTox-II

ABSTRACT

In silico study of the potential toxicity of andrographolide compounds in diabetes therapy use. Diabetes mellitus is a chronic metabolic disease whose prevalence continues to increase globally, thus necessitating the development of safer and more effective alternative therapies. One potential approach is the utilization of natural compounds, such as andrographolide found in the plant Andrographis paniculata. The study aims to analyze the potential toxicity of the compound andrographolide in diabetes therapy using an in silico approach through ProTox-II. The method used is descriptive qualitative with procedures including toxicity prediction using ProTox-II, and prediction of biological activity conducted through PASS Online based on the chemical structure of the compound. The results show that andrographolide is classified in Toxicity Class IV with an LD₅₀ value of 1190 mg/kg and is predicted to be non-mutagenic, non-cytotoxic, and non-carcinogenic. However, there is a possibility of hepatotoxic and immunotoxic effects that need further investigation. Meanwhile, PASS Online shows that andrographolide has strong hepatoprotective and anti-inflammatory activity potential, which is relevant for treating metabolic diseases such as diabetes. The conclusion of this study emphasizes that a structure-based in silico approach can be an effective initial strategy in evaluating the safety and efficacy of herbal compounds. The novelty of this research lies in the combination of toxicological and pharmacological analyses within a single integrated approach.

© 2025 The Author(s). This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC-BY-4.0, which permits unrestricted reuse, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.



Pendahuluan

Diabetes mellitus (DM) merupakan penyakit metabolik yang disebabkan oleh sekresi yang tidak normal dari insulin, glukagon, dan hormon lainnya menyebabkan metabolisme karbohidrat dan lemak terganggu. Ketika glukosa dari makanan tidak dimetabolisme oleh tubuh secara normal, maka akan muncul peningkatan glukosa dalam darah, yang disebut hiperglikemia (Kusriani *et al.*, 2024). Pada tahun 2019, terdapat sekitar 463 juta penderita diabetes di seluruh dunia, meningkat sebesar 62% dibandingkan tahun 2009 yang mencapai 285 juta kasus. Diperkirakan 9,3% penduduk usia 20–79 tahun mengidap diabetes, dan angka ini terus meningkat setiap tahunnya (International Diabetes Federation [IDF], 2019; Saeedi *et al.*, 2019). Dalam data Riskesdas, (2018) menunjukkan prevalensi DM sebesar 10,9%, menjadikannya salah satu masalah kesehatan utama yang membutuhkan perawatan multidisipliner. Hiperglikemia kronis pada penderita diabetes dapat menyebabkan kerusakan pada berbagai organ tubuh, termasuk pembuluh darah, mata, saraf, ginjal, dan jantung. Salah satu terapi umum yang digunakan untuk menurunkan kadar glukosa darah adalah penggunaan obat

hipoglikemik oral, seperti akarbosa, yang bekerja dengan menghambat enzim α -glukosidase (Rachmania *et al.*, 2015). Meskipun obat-obatan ini efektif dalam mengurangi jumlah lemak dalam tubuh, penggunaannya mungkin memiliki efek samping yang tidak diinginkan, seperti gangguan gastrointestinal, obesitas, hepatotoksis, distensi abdomen, diare, dan resistensi terhadap obat (Pan *et al.*, 2024).

Penggunaan tanaman obat tradisional sebagai terapi alternatif untuk diabetes mulai mendapatkan perhatian seiring dengan meningkatnya kesadaran akan efek samping jangka panjang dari obat sintesis. Tanaman Sambiloto (*Andrographis paniculata*) telah banyak digunakan dalam pengobatan tradisional di Indonesia dan beberapa negara Asia lainnya. Andrographolide, salah satu dari beberapa senyawa yang diisolasi dari *A. paniculata*, memiliki nutrisi terpenting dalam hal kualitas dan bioaktivitas (Manalu *et al.*, 2022). Secara farmakologi, herbal sambiloto memiliki sifat anti-inflamasi, imunomodulatori, antibakteri, anti-HIV, hepatoprotektif, dan neuroprotektif (Prasetiyo *et al.*, 2024). Salah satu senyawa utama yang banyak diteliti dari *A. paniculata* adalah andrografolid, yang memiliki peran penting dalam menentukan kualitas serta bioaktivitas tanaman tersebut. Senyawa andrografolid menunjukkan potensi farmakologis yang menjanjikan. Namun, profil toksikologinya belum diteliti secara menyeluruh. Evaluasi keamanan merupakan aspek yang krusial dalam pengembangan senyawa alami sebagai agen terapeutik. Sebagian besar penelitian lebih berfokus pada efek biologis dibandingkan efek toksik jangka panjang seperti hepatotoksisitas, mutagenisitas, dan karsinogenisitas. Hal ini terjadi karena kurangnya data yang memadai mengenai profil toksisitasnya, pendekatan ilmiah diperlukan untuk menilai potensi risikonya secara komprehensif (Vitasari *et al.*, 2022).

Pendekatan in silico telah menjadi strategi praktis dan efektif untuk memprediksi toksisitas suatu senyawa berbasis data komputasi di tengah kemajuan era digital dan bioinformatika. Berbagai indikator toksikologi seperti Letal Dosis 50 (LD₅₀), organ target toksik, dan kemungkinan efek samping dapat dievaluasi dengan cepat dan tepat dengan menggunakan alat bioinformatika dan basis data seperti Prottox II, PASS Online, dan PubChem. Metode ini tidak hanya menghemat sumber daya dan biaya, tetapi juga mengurangi kebutuhan hewan percobaan pada tahap awal penyaringan senyawa obat (Banerjee *et al.*, 2024).

Penelitian ini menawarkan kebaruan dari sisi pendekatan dan fokus kajian yang diambil. Berbeda dengan studi terdahulu yang umumnya memusatkan perhatian pada aktivitas biologis andrografolid, penelitian ini justru mengkaji aspek toksikologisnya menggunakan metode in silico, suatu pendekatan yang masih jarang dikaji secara mendalam dalam konteks senyawa ini. Oleh karena itu, tujuan dari penelitian ini adalah untuk menganalisis potensi toksisitas senyawa andrografolid dari Sambiloto (*A. paniculata*) dalam penggunaan terapi diabetes menggunakan pendekatan in silico melalui prottox II.

Metode

Jenis Penelitian

Penelitian ini menggunakan metode deskriptif kualitatif berbasis bioinformatika yang menggunakan pendekatan *in silico* untuk menentukan potensi toksisitas senyawa andrografolid dari tanaman *A. Paniculata*. Penelitian ini dilakukan dengan menganalisis data dari basis data dan perangkat lunak toksikologi komputer, tanpa melakukan eksperimen langsung di laboratorium. Prosedur penelitian mengikuti Inayah *et al.*, (2024) dan Nursanti *et al.*, (2022).

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan dalam penelitian ini berupa perangkat lunak (*software*) yang digunakan yaitu: 1) KNApSACk (<http://www.knapsackfamily.com>) *webserver* untuk memastikan sumber alami senyawa andrografolid dan hubungannya dengan tanaman *A. paniculata*, 2) PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>) *webserver* yang digunakan untuk pencarian struktur ligan dalam format SMILES, 3) Protox II dapat diakses secara gratis di (<http://tox.charite.de>) *webserver* yang digunakan untuk prediksi toksisitas, 4) Pass Online (<http://www.pharmaexpert.ru>) *webserver* yang digunakan untuk Prediksi aktivitas biologis dan kemungkinan efek samping toksik. Adapun bahan yang digunakan adalah senyawa tanaman Sambiloto yang berupa data SMILES diperoleh dari situs knapsack.

Rancangan Penelitian

Verifikasi Senyawa

Langkah pertama dalam penelitian ini adalah memastikan bahwa senyawa andrografolid adalah metabolit alami dari tanaman *A. paniculata*. Verifikasi dilakukan dengan menggunakan Database Core KNApSACk, yang merupakan basis data metabolit sekunder yang dihubungkan dengan berbagai spesies tumbuhan, mikroorganisme, dan taksonomi. Langkah-langkahnya adalah sebagai berikut: 1) Buka situs resmi KNApSACk, 2) Pada halaman utama, pilih tab "*Search by Compound Name*" untuk mencari senyawa berdasarkan nama umum, 3) Masukkan kata kunci "andrographolide" ke dalam kolom pencarian, 4) Klik tombol *Search*, dan sistem akan menampilkan daftar senyawa yang sesuai, 5) Pilih nama senyawa Andrographolide dari hasil pencarian untuk membuka halaman detail senyawa, 6) Perhatikan informasi pada bagian "*Linked Organism*", di mana akan ditampilkan daftar spesies tanaman atau organisme penghasil senyawa tersebut.

Pencarian Ligan Uji

PubChem adalah basis data kimia yang dikelola oleh NCBI, menyediakan informasi struktur, sifat fisikokimia, dan identitas senyawa kimia. Untuk mendapatkan struktur senyawa andrografolid dalam format SMILES, yang diperlukan untuk analisis prediksi toksisitas in silico. Langkah-langkah yang dilakukan: 1) Buka situs PubChem di <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>, 2) Ketik "andrographolide" pada kolom pencarian, lalu tekan Enter. 3) Pilih hasil pencarian dengan CID 5318517, yang merupakan identitas senyawa andrografolid. 4) Pada halaman detail senyawa, scroll ke bagian "*Molecular Structure*", kemudian klik tombol "SMILES" untuk menyalin struktur SMILES. 5) Struktur SMILES ini akan digunakan sebagai input utama pada platform ProTox II dan PASS Online dalam proses prediksi toksisitas dan aktivitas biologis.

Uji Toksisitas

Senyawa yang berasal dari tanaman Sambiloto (*A. paniculata*) dianalisis menggunakan ProTox *Webserver* yang dapat diakses secara gratis melalui laman <http://tox.charite.de>. ProTox berfungsi sebagai laboratorium virtual yang dirancang untuk memprediksi toksisitas senyawa molekul kecil secara *in silico*. Adapun prosedur pengujian dilakukan sebagai berikut: Pertama, pengguna mengakses situs ProTox dan memilih menu "*Tox Prediction*" untuk memulai analisis. Pada kolom pencarian '*Pubchem-Name*', masukkan nama senyawa berdasarkan data PubChem, lalu sistem akan menampilkan struktur molekul 2D dari senyawa tersebut. Setelah itu, mengaktifkan seluruh model prediksi toksik tambahan pada bagian "*additional models*" dan melanjutkan dengan menekan tombol "*Start Tox-Prediction*". Hasil prediksi yang ditampilkan meliputi nilai LD50, *average similarity*, serta akurasi prediksi, yang secara keseluruhan memberikan gambaran potensi toksisitas dari senyawa yang diuji.

Uji Aktivitas Biologis

Analisis efek toksik tambahan dari andrografolid yang tidak tercakup dalam ProTox II didukung oleh PASS Online, sebuah webserver berbasis bioinformatika yang digunakan untuk memprediksi aktivitas biologis dan potensi efek samping toksik dari suatu senyawa berdasarkan struktur kimianya, terutama format SMILES. Berikut adalah tahapan penggunaannya: 1) Akses situs PASS Online, 2) Pada halaman utama, masukkan struktur SMILES dari senyawa andrografolid ke dalam kolom input, 3) Centang opsi "*Toxic and Adverse Effects*" untuk memfokuskan prediksi pada potensi toksisitas dan efek samping, 4) Klik tombol "*Run Prediction*" untuk memulai proses analisis. 5) Tunggu beberapa saat hingga hasil ditampilkan, yang mencakup daftar aktivitas biologis potensial dengan nilai: Pa (*probability to be active*): Probabilitas bahwa senyawa akan menunjukkan efek tersebut. Pi (*probability to be inactive*): Probabilitas bahwa senyawa tidak menunjukkan efek tersebut.

Analisis Data

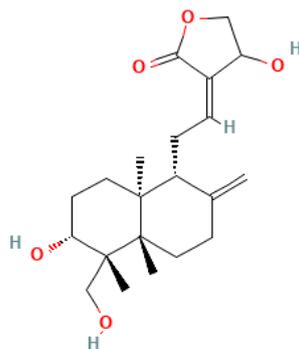
Data yang diperoleh dari prediksi *in silico* menggunakan webserver ProTox II dan PASS Online dianalisis menggunakan metode kualitatif deskriptif. Analisis dilakukan dengan mendeskripsikan hasil prediksi *in silico* dari senyawa toksisitas andrografolid berdasarkan parameter utama seperti LD₅₀, kategori toksisitas, organ target toksik, dan efek samping potensial seperti hepatotoksitas, mutagenisitas, imunotoksitas, dan karsinogenisitas. Hasil prediksi yang diperoleh akan disajikan dalam bentuk tabel dan gambar. Interpretasi LD₅₀ dan Kategori Toksisitas dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Interpretasi LD₅₀ dan Kategori Toksisitas

| Kategori Toksisitas | Rentang LD ₅₀ (mg/kg BB) | Tingkat Bahaya |
|---------------------|-------------------------------------|-------------------|
| Kategori 1 | ≤ 5 | Sangat Beracun |
| Kategori 2 | > 5 – ≤ 50 | Sangat Toksik |
| Kategori 3 | > 50 – ≤ 300 | Toksik |
| Kategori 4 | > 300 – ≤ 2000 | Berbahaya |
| Kategori 5 | > 2000 – ≤ 5000 | Mungkin Berbahaya |
| Kategori 6 | > 5000 | Tidak Beracun |

Hasil dan pembahasan

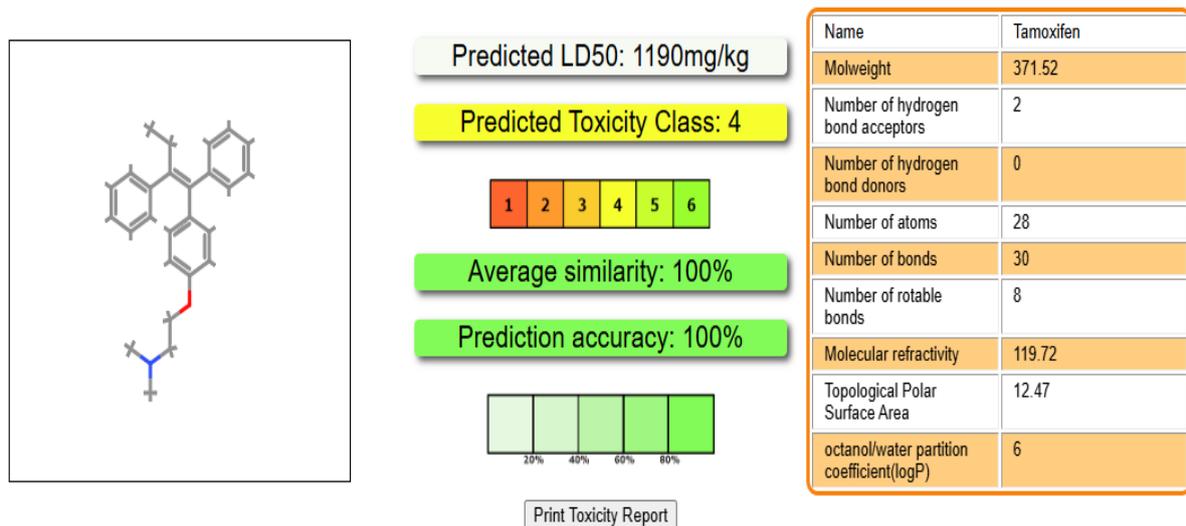
Senyawa Andrografolid adalah salah satu jenis diterpenoid lakton yang menjadi metabolit sekunder utama dari tumbuhan *A. paniculata*, yang secara luas digunakan dalam pengobatan tradisional Asia. Identifikasi awal struktur senyawa ini dilakukan dengan melakukan penelusuran pada basis data KNApSACk dan PubChem. Senyawa ini memiliki CID 5318517 dan memiliki rumus molekul C₂₀H₃₀O₅, dengan format SMILES C[C@@]12CC[C@H]([C@@]([C@]1(CCC(=C)[C@H]2C/C=C\3/C(COC3=O)O)C)(C)CO)O.



Gambar 1. Struktur 2D senyawa Andrografolide

Struktur andrografolid terdiri dari rangka diterpenoid lakton dengan gugus fungsional penting seperti epoksi, hidroksi, dan metilena. Gugus-gugus ini diketahui mempengaruhi sifat bioaktivitas dan toksisitas senyawa. Komponen ini dapat diintegrasikan ke dalam berbagai webserver prediksi toksikologi dengan format SMILES. Termasuk PASS Online untuk analisis aktivitas biologis dan ProTox-II untuk evaluasi toksisitas.

Protox Web Server merupakan lab virtual yang dapat memprediksi toksisitas molekul kecil (Banerjee *et al.*, 2024). Prediksi toksisitas senyawa adalah komponen penting dalam proses desain obat. Perkiraan toksisitas komputasi tidak hanya lebih cepat daripada menghitung dosis toksik pada hewan, tetapi juga dapat mengurangi jumlah percobaan hewan yang dilakukan. Protox web server memprediksi berbagai titik akhir toksisitas, termasuk toksisitas akut, hepatotoksisitas, sitotoksitas, karsinogenisitas, mutagenisitas, imunotoksisitas, dan hasil buruk pada jalur dan target toksisitas saat menjalankan uji toksisitas virtual (Nursanti *et al.*, 2023). Hasil toksisitas oral akut yang diekspresikan sebagai LD₅₀ (mg/Kg) dan kelas toksisitas yang sesuai untuk setiap senyawa yang teridentifikasi ditunjukkan dalam Gambar 2.



Gambar 2. Hasil uji toksisitas pada senyawa Andrografolide pada Protox-II

Berdasarkan Gambar 2 menunjukkan hasil prediksi toksisitas senyawa andrografolid dari *A. paniculata*, menggunakan webserver ProTox-II. Prediksi menunjukkan LD₅₀ sebesar 1190 mg/kg, yang menempatkan andrografolid dalam *Toxicity Class IV* berdasarkan klasifikasi GHS (yakni $300 < LD_{50} \leq 2000$ mg/kg). Kategori ini menunjukkan bahwa senyawa memiliki potensi toksisitas rendah, cukup aman pada dosis rendah hingga sedang, tetapi konsumsi yang berlebihan tetap berisiko (berbahaya). Karena keamanan senyawa merupakan syarat utama dalam pembuatan obat herbal, hal ini penting untuk mendukung klaim bahwa senyawa ini berpotensi dikembangkan lebih lanjut sebagai terapi antidiabetes. Selain itu, grafik menunjukkan akurasi dan kemiripan rata-rata mencapai 100%, yang menunjukkan bahwa struktur andrografolid sangat mirip dengan molekul yang ditemukan dalam data latih ProTox-II. Hal ini mengakibatkan, akurasi tinggi meningkatkan kepercayaan terhadap hasil toksikologi, sehingga data prediktif dapat diandalkan sebagai dasar untuk menilai keamanan senyawa sebelum uji laboratorium (Nursanti *et al.*, 2023).

Setelah melakukan analisis awal potensi toksisitas senyawa andrografolid dengan ProTox-II, yang mencakup parameter seperti klasifikasi toksik dan LD₅₀, penelitian ini juga mengevaluasi lima endpoint toksisitas utama, yaitu: *hepatotoxicity*, *mutagenicity*, *cytotoxicity*, *immunotoxicity*, dan *carcinogenicity*. Tabel 2. menunjukkan hasil prediksi untuk kelima *endpoint* tersebut. Hasil ini akan dievaluasi lebih lanjut dalam hal keamanan andrografolid sebagai alternatif pengobatan antidiabetes.

Tabel 2. Hasil ProTox-3.0 - Prediction of TOXicity of chemicals

| Classification | Target | Shorthand | Prediction | Probability |
|-------------------|-----------------|-----------|------------|-------------|
| Organ toxicity | Hepatotoxicity | dili | Active | 0,69 |
| Toxicity endpoint | Carcinogenicity | carcino | Inactive | 0,62 |
| Toxicity endpoint | Immuotoxicity | Immuno | Active | 0,96 |
| Toxicity endpoint | Mutagenicity | mutagen | Inactive | 0,97 |
| Toxicity endpoint | Cytotoxicity | cyto | Inactive | 0,93 |

Andrografolid diduga memiliki efek biologis dan toksisitas organ yang berbeda, seperti yang ditunjukkan dalam Tabel 2 prediksi ProTox-II. Hasil menunjukkan bahwa untuk Hepatotoksik, status *Active* dengan probabilitas 0,69 menunjukkan bahwa ada kemungkinan dampak pada hati. Model ProTox-II memiliki validasi internal dan eksternal dengan AUC-ROC antara 0,85 dan 0,91, menunjukkan bahwa itu sangat akurat untuk mendeteksi toksisitas hati. Selain itu, penelitian *in vivo* sebelumnya menunjukkan bahwa isolat andrografolid tidak mengganggu biokimia hati saat diberikan secara subkronis pada mencit dengan dosis hingga 1000 mg/kg (metode OECD-407), meskipun batas normal AST sedikit meningkat.

Prediksi karsinogenitas andrografolid menunjukkan status *Inactive* (0,62). Model ProTox-II untuk endpoint ini menunjukkan akurasi *balanced accuracy* sekitar 81–83% dan AUC-ROC 0,85–0,87, yang menunjukkan kemungkinan rendah bahwa andrografolid dapat menyebabkan kanker (Banerjee *et al.*, 2018). Berdasarkan probabilitas sebesar 0,96, toksisitas imun diprediksi aktif dan menunjukkan potensi pengaruh terhadap sistem imun. Model ini memiliki validasi sedikit lebih rendah (keakuratan rata-rata 74% dan AUC 0,76), tetapi temuan ini penting untuk penelitian eksperimental tentang imunomodulasi. Kemudian, untuk mutagenik dan sitotoksik, keduanya diprediksi *Inactive* dengan probabilitas tinggi (0,97 dan 0,93). Hal ini sejalan dengan uji model yang baik mutagen (AUC-ROC 0,90–0,91) dan sitotoksik (AUC-ROC 0,89–0,90), yang menunjukkan bahwa andrografolid memiliki risiko rendah untuk menyebabkan kerusakan sel normal dan mutasi genetik (Banerjee *et al.*, 2018).

Studi sebelumnya juga menunjukkan bahwa andrografolid tidak menyebabkan iritasi pada kulit atau mata, sesuai dengan prediksi *in silico* menggunakan perangkat lunak Toxtree (Susanti *et al.*, 2017). Selain itu, penelitian yang memanfaatkan profil toksisitas komputasi pkCSM dan ProTox-II terhadap senyawa fenolik ekstrak daun salam menunjukkan bahwa metode ini dapat digunakan untuk menilai keamanan awal senyawa herbal (Febri *et al.*, 2023).

Penelitian ini juga menggunakan PASS Online, sebuah platform prediksi *in silico* berbasis struktur kimia, untuk menganalisis efektivitas biologis senyawa andrografolid. Pass Online digunakan untuk memperkuat hasil prediksi toksisitas. Metode ini memungkinkan identifikasi awal aktivitas farmakologis yang mungkin dimiliki bahan hanya melalui input struktur 2D, seperti efek hepatoprotektif, antiinflamasi, atau imunomodulator. Hasil analisis lengkap dapat dilihat pada Gambar 3. yang menampilkan daftar aktivitas biologis dengan nilai *Pa* dan *Pi* masing-masing.

All
 Pa>Pi
 Pa>0,3
 Pa>0,7

| Pa | Pi | Activity |
|-------|-------|---|
| 0,972 | 0,002 | Hepatic disorders treatment |
| 0,963 | 0,001 | Transcription factor stimulant |
| 0,963 | 0,001 | Transcription factor NF kappa B stimulant |
| 0,963 | 0,004 | Antineoplastic |
| 0,955 | 0,003 | Antileukemic |
| 0,948 | 0,004 | Antiinflammatory |
| 0,943 | 0,002 | Hepatoprotectant |
| 0,932 | 0,001 | Nitric oxide antagonist |
| 0,929 | 0,001 | Choleretic |
| 0,882 | 0,005 | Apoptosis agonist |

Gambar 3. Hasil uji aktivitas biologis senyawa Andrografolide pada pass online

Gambar 3. Menunjukkan berbagai aktivitas biologis pada senyawa andrografolid. Aktivitas seperti *Hepatic disorders treatment* ($P_a = 0,972$) dan *Hepatoprotectant* ($P_a = 0,943$) menunjukkan potensi tinggi bahwa senyawa ini memiliki efek terapeutik terhadap gangguan dan fungsi hati. Aktivitas lainnya, seperti *Transcription factor NF kappa B stimulant* ($P_a = 0,963$) dan *Antiinflammatory* ($P_a = 0,948$), menunjukkan kemungkinan modulasi terhadap jalur inflamasi, yang relevan dalam konteks penyakit metabolik seperti diabetes.

Secara keseluruhan, prediksi aktivitas PASS Online menunjukkan bahwa andrografolid memiliki potensi sebagai inhibitor enzim, tetapi juga sebagai obat multifungsi yang bertindak sebagai hepatoprotektif, antiinflamasi, dan imunomodulator. Aktivitas ini sangat terkait dengan proses penyakit metabolik seperti diabetes mellitus, yang sering disertai dengan peradangan sistemik dan gangguan fungsi hati (Li *et al.*, 2022). Potensi ini mendukung argumen bahwa andrografolid tidak hanya aman secara toksikologis tetapi juga efektif secara farmakologis, sehingga dapat digunakan untuk pengobatan diabetes. Untuk memastikan bagaimana hal ini akan berdampak pada sistem biologis yang sebenarnya, penelitian harus dilakukan baik *in vitro* maupun *in vivo*.

Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian studi in silico yang memanfaatkan ProTox-II dan PASS Online, senyawa andrografolid dari *A. paniculata* menunjukkan potensi sebagai agen antidiabetes dengan tingkat toksisitas yang tergolong rendah. Prediksi menunjukkan bahwa senyawa ini berada dalam kategori *Toxicity Class IV* dengan nilai LD_{50} sebesar 1190 mg/kg, serta tidak menunjukkan indikasi sebagai senyawa mutagenik, sitotoksik, maupun karsinogenik. Namun demikian, prediksi juga mengindikasikan kemungkinan efek hepatotoksik dan imunotoksik yang patut diperhatikan lebih lanjut. Dari sisi aktivitas biologis, andrografolid diprediksi memiliki kemampuan sebagai agen hepatoprotektif dan antiinflamasi yang kuat, mendukung penggunaannya dalam pengelolaan penyakit metabolik. Hasil ini mengkonfirmasi bahwa andrografolid memiliki profil keamanan yang baik dan potensi aktivitas biologis untuk membantu mengendalikan komplikasi metabolik. Oleh karena itu, senyawa ini memberikan landasan yang kuat untuk penelitian lanjutan tentang pembuatan fitofarmaka antidiabetes baik secara *in vitro* maupun *in vivo*.

Referensi

- Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. (2018). *Laporan Nasional Riskesdas 2018*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Banerjee, P., Eckert, A. O., Schrey, A. K., & Preissner, R. (2018). ProTox-II: A webserver for the prediction of toxicity of chemicals. *Nucleic Acids Research*, *46*(W1), W257–W263. <https://doi.org/10.1093/nar/gky318>
- Banerjee, P., Kemmler, E., Dunkel, M., & Preissner, R. (2024). Protox 3.0: A webserver for the prediction of toxicity of chemical. *Nucleic Acids Research*, *52*(W1), W513–W520. <https://doi.org/10.1093/nar/gkae303>
- Febri, F. A., Putri, T. C. M., Salamah, A. F., & Wilapangga, A. (2023). Analisis farmakokinetik dan toksisitas pada kandungan fenolik ekstrak daun salam (*syzygium polyanthum*) menggunakan in silico pkCMS dan protox II. *Jurnal Bina Cipta Husada*, *19*(1), 108–117. <https://jurnal.stikesbch.ac.id/index.php/jurnal/article/view/95>
- International Diabetes Federation. (2019). *IDF diabetes atlas* (9th ed.). International Diabetes Federation.
- Inayah, I., Aini, F. N., & Hadisoebroto, G. (2024). Studi In Silico Senyawa dari Herba Sambiloto (*Andrographis paniculata*) terhadap Protein Dihydrofolate Reductase (4KM2) pada *Mycobacterium tuberculosis*. *Jurnal Sabdariffarma: Jurnal Ilmiah Farmasi*, *12*(1), 32–50. <https://doi.org/10.53675/jsfar.v12i1.1317>
- Kusriani, H., Purwaniati, P., & Bintang, M. I. (2024). In silico study of Sambiloto (*Andrographis paniculata*) compounds from GC-MS and LC-MS/MS as alpha-glucosidase and DPP-4 enzyme inhibitor. *Pharmaciana*, *14*(3), 443–456. <https://doi.org/10.12928/pharmaciana.v14i3.26643>
- Li, X., Yuan, W., Wu, J., Zhen, J., Sun, Q., & Yu, M. (2022). Andrographolide, a natural anti-inflammatory agent: An Update. *Frontiers in Pharmacology*, *13*, 1–23. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.920435>
- Manalu, R. T., Rachmatiah, T., & Maratuzzakiyah, T. (2022). In Silico study of the active compound of the sambiloto plant (*Andrographis paniculata* Ness.) on HIV-1 protease receptors. *East Asian Journal of Multidisciplinary Research*, *1*(6), 1147–1156. <https://doi.org/10.55927/eajmr.v1i6.601>
- Nursanti, O., Aziz, A., & Hadiseobroto, G. (2022). Docking dan uji toksisitas secara insilico untuk mendapatkan kandidat obat analgesik. *INPHARMED Journal (Indonesian Pharmacy and Natural Medicine Journal)*, *6*(1), 35–46. <https://doi.org/10.21927/inpharmed.v6i1.1922>
- Nursanti, O., Aziz, A., & Hadisoebroto, G. (2023). Prediksi toksisitas dan farmakokinetika untuk mendapatkan kandidat obat analgesik. *Journal Of Noncommunicable Diseases*, *3*(1), 34–46. <https://doi.org/10.52365/jond.v3i1.654>
- Pan, G., Lu, Y., Wei, Z., Li, Y., Li, L., & Pan, X. (2024). A review on the in vitro and in vivo screening of α -glucosidase inhibitors. *Heliyon*, *10*(18), 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e37467>
- Prasetyo, A., Martati, T., & Saputra, P. W. (2024). In silico study of bioactive compounds in herba sambiloto (*Andrographis paniculata* Burm. F. Nees) as HIV-1 Reverse Transcriptase Inhibitor. *Jurnal Jamu Indonesia*, *9*(2). <https://doi.org/10.29244/jji.v9i2.300>

- Rachmania, R. A., Supandi, S., & Larasati, O. A. (2015). Analisis in-silico senyawa diterpenoid lakton herba sambiloto (*Andrographis Paniculata* Nees) pada reseptor alpha-glucosidase sebagai antidiabetes tipe II. *PHARMACY: Jurnal Farmasi Indonesia (Pharmaceutical Journal of Indonesia)*, 12(2), 210–222. <http://jurnalnasional.ump.ac.id/index.php/PHARMACY/article/view/332>
- Saeedi, P., Petersohn, I., Salpea, P., Malanda, B., Karuranga, S., Unwin, N., Colagiuri, S., Guariguata, L., Motala, A. A., Ogurtsova, K., Shaw, J. E., Bright, D., & Williams, R. (2019). Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 157, 107843. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>
- Susanti, N. M. P., Warditiani, N. K., Juwianti, C., & Wisesa, I. N. T. (2017). Potensi Toksisitas Andrografolid dari Sambiloto (*Andrographis paniculata* (Burm.f.) Nees) pada kulit dan mata secara In Silico. *Jurnal Farmasi Udayana*, 6(1), 47–49. <https://doi.org/10.24843/JFU.2017.v06.i01.p09>
- Vitasari, R., Isrul, M., & Ramadhan, D. S. F. (2022). Kajian aktivitas metabolit andrographolide dan turunannya dalam herba sambiloto (*Andrographis paniculata*) terhadap mutasi D614G SARS-CoV-2 protein spike secara In Silico. *Jurnal Pharmacia Mandala Waluya*, 1(6), 290–304. <https://doi.org/10.54883/jpmw.v1i6.55>