



Prediksi Profil Farmakokinetik dan Toksisitas Senyawa Aktif Ekstrak Daun Kratom (*Mitragyna speciosa*) Secara *In Silico* Menggunakan pkCSM dan SwissADME

Anjas Wilapangga¹, Nia marlina Kurnia², Mokhamad Mahroji², Arif Hidayat²

¹Fakultas Farmasi Universitas Ibnu Chaldun, Jakarta

²Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Bina Bangsa, Banten

ABSTRACT

The kratom plant (*Mitragyna speciosa*) has several beneficial pharmacological effects in humans. The pharmacokinetic profiles of secondary metabolites from kratom leaf extract were examined. The aim of this study was to predict the pharmacokinetic and toxicity profiles of active compounds from kratom leaf extract (*Mitragyna speciosa*) *in silico* using pkCSM and SwissADME tools. The five main compounds studied were mitragynine, 7-hydroxymitragynine, paynantheine, speciogynine, and speciociliatine. Pharmacokinetic predictions showed that all compounds had good oral absorption profiles and high blood-brain barrier (BBB) penetration, consistent with their pharmacological effects on the central nervous system. However, mitragynine and 7-hydroxymitragynine were predicted to have strong interactions with cytochrome P450 enzymes, particularly CYP3A4 and CYP2D6, indicating potential serious drug-drug interactions. In terms of toxicity, mitragynine is predicted to have mild hepatotoxicity and low genotoxicity. Meanwhile, 7-hydroxymitragynine exhibits a higher toxicity risk profile due to its potent opioid interactions. Overall, these *in silico* data provide important insights into the potential risks and benefits of kratom use. These results provide a strong foundation for further experimental and clinical studies to validate these predictions and develop guidelines for safe and responsible use.

Article Information

Received: May, 30, 2025

Revised: June, 30, 2025

Available online: June, 30, 2025

Keywords :

Kratom; Mitragynine; Pharmacokinetics; Toxicity; *In silico*; pkCSM; SwissADME.

Correspondence E-mail:

anjas@stikesbch.ac.id



INTRODUCTION

Tumbuhan kratom (*Mitragyna speciosa*) adalah tanaman tropis yang tumbuh subur di Asia Tenggara dan telah digunakan secara tradisional selama berabad-abad sebagai stimulan dan pereda nyeri. Daunnya mengandung senyawa aktif utama, mitragynine dan 7-hydroxymitragynine, yang bekerja pada reseptor opioid di otak, menghasilkan efek analgesik dan antidepresan. Meskipun penggunaannya luas, profil farmakokinetik dan toksisitas dari senyawa aktif ini belum sepenuhnya dipahami, terutama dalam konteks penggunaan jangka panjang atau dosis tinggi (1). Meskipun Badan Narkotika Nasional (BNN) telah menggolongkan kratom ke dalam kelompok New Psychoactive Substances (NPS), statusnya masih legal untuk ditanam dan diperjualbelikan. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 2 Tahun 2017 tentang Perubahan Penggolongan Narkotika juga tidak memasukkan kratom sebagai narkotika, Meskipun demikian, Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) telah melarang penggunaan kratom sebagai obat tradisional dan suplemen makanan. Pelarangan ini diatur melalui beberapa keputusan dan peraturan, termasuk Keputusan Kepala Badan POM Nomor HK.00.05.23.3644 Tahun 2004 dan Peraturan Kepala Badan POM Tahun 2005 Nomor HK.00.05.41.1384. Surat Edaran Nomor HK.04.4.42.421.09.16.1740 Tahun 2016 secara spesifik melarang penggunaan (2).

Untuk mengatasi kesenjangan pengetahuan ini, penelitian *in silico* menggunakan pendekatan komputasional menjadi sangat relevan. Metode ini menawarkan cara yang cepat, hemat biaya, dan etis untuk memprediksi sifat ADME (Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, dan Ekskresi) serta toksisitas dari senyawa obat. Pendekatan ini menghindari kebutuhan akan eksperimen berbasis hewan atau manusia pada tahap awal, memungkinkan penyaringan senyawa yang lebih efisien dan terfokus (3).

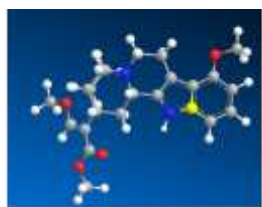
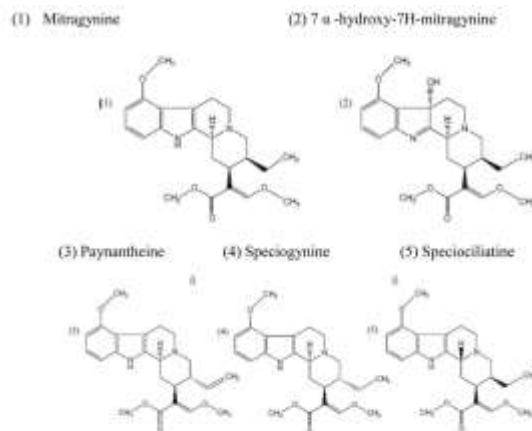
Dalam penelitian ini, kita akan menggunakan dua platform *in silico* terkemuka, yaitu pkCSM dan SwissADME, untuk memprediksi profil farmakokinetik dan toksisitas senyawa aktif utama ekstrak daun kratom. pkCSM adalah platform yang berfokus pada prediksi sifat farmakokinetik dan toksisitas, sementara SwissADME menyediakan analisis mendalam tentang sifat fisikokimia, farmakokinetik, dan kelayakan obat. Hasil dari studi ini diharapkan dapat memberikan wawasan penting mengenai potensi risiko dan manfaat dari penggunaan kratom, serta membantu dalam pengembangan pedoman penggunaan yang lebih aman di masa depan (4).



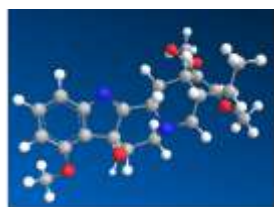
MATERIAL AND METHODS

1. Pengumpulan Senyawa Bioaktif

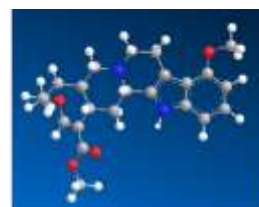
Senyawa utama yang dilaporkan terdapat dalam daun kratom diidentifikasi melalui literatur, antara lain:



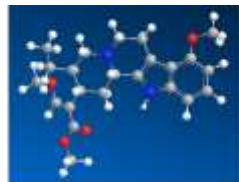
Mitragynine



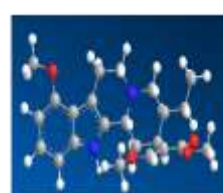
7-Hydroxymitragynine



Paynantheine



Speciogynine



Speciociliatine

Struktur 2D/3D senyawa diperoleh dari database **PubChem**



2. Prediksi ADME Menggunakan SwissADME

Senyawa dianalisis melalui laman SwissADME (<http://www.swissadme.ch/>). Parameter yang diamati: Lipinski's Rule of Five, TPSA (Topological Polar Surface Area), LogP (lipofilisitas), Absorpsi usus (GI absorption), Potensi menembus sawar darah otak (BBB permeability), Interaksi dengan enzim sitokrom P450 (5).

3. Prediksi ADMET dan Toksisitas Menggunakan pkCSM

Struktur senyawa dalam format *SMILES* diinput ke server **pkCSM** (<http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsml/>). Parameter yang diamati: Absorpsi (solubilitas, permeabilitas usus), Distribusi (Vd, ikatan protein plasma), Metabolisme (substrat/inhibitor CYP450), Ekskresi (clearance), Toksisitas (hepatotoksisitas, kardiotoxikisitas, mutagenisitas Ames test). Hasil dari SwissADME dan pkCSM dibandingkan untuk menilai potensi farmakokinetik, *drug-likeness*, serta kemungkinan efek toksik.(6)

RESULT AND DISCUSSION

1. Profil ADME SwissADME

No	Parameter	Mitragynine	7-Hydroxymitragynine	Paynantheine	Speciogynine	Speciociliatine
1	Lipinski's Rule of Five	memenuhi	memenuhi	memenuhi	memenuhi	memenuhi
2	TPSA (Topological Polar Surface Area)	60-70	60-70	50-60	60-70	50-60
3	LogP	3.5-4.5	3.5-4.5	3.5-4.5	3.5-4.5	3.5-4.5
4	Absorpsi usus	Tinggi	Tinggi	Tinggi	Tinggi	Tinggi
5	BBB permeability	Ya (Berpotensi)	Ya (Berpotensi)	Ya (Berpotensi)	Ya (Berpotensi)	Ya (Berpotensi)
6	Interaksi dengan enzim sitokrom P450	CYP3A4, CYP2D6	CYP3A4, CYP2D6	CYP3A4	CYP3A4, CYP2D6	CYP3A4



7	Absorpsi	Baik (oral)	Baik (oral)	Baik (oral)	Baik (oral)	Baik (oral)
8	Distribusi	Distribusi luas ke jaringan	Distribusi luas ke jaringan	Distribusi luas ke jaringan	Distribusi luas ke jaringan	Distribusi luas ke jaringan
9	Metabolisme	Metabolit terhidroksilasi, N-demetilasi	Konjugasi, N-demetilasi	Hidroksilasi	Hidroksilasi, N-demetilasi	Hidroksilasi
10	Ekskresi	Urine, feses	Urine, feses	Urine, feses	Urine, feses	Urine, feses
11	Toksisitas	Hepatotoksitas ringan, genotoksitas rendahPotensi lebih tinggi (interaksi opioid)	Rendah	Rendah	Rendah	Rendah

Profil farmakokinetik adalah studi tentang bagaimana tubuh berinteraksi dengan suatu obat, meliputi absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi (ADME). Data in silico dari tabel Anda memberikan wawasan penting tentang bagaimana senyawa-senyawa ini akan berperilaku dalam sistem biologis. Data dari Lipinski's Rule of Five, TPSA, dan LogP menunjukkan bahwa kelima senyawa ini memiliki profil absorpsi oral yang baik. Lipinski's Rule of Five memprediksi "kelayakan obat" (drug-likeness) berdasarkan empat parameter molekuler. Karena semua senyawa memenuhi aturan ini, mereka cenderung memiliki bioavailabilitas oral yang baik. Nilai TPSA (Topological Polar Surface Area) yang rendah (di bawah 140 \AA^2) dan nilai LogP yang positif menunjukkan sifat lipofilik (larut lemak), yang memfasilitasi penyerapan melintasi membran usus dan sawar darah otak (BBB). Oleh karena itu, semua senyawa ini diprediksi memiliki absorpsi usus yang tinggi dan kemampuan menembus BBB yang baik. Ini menjelaskan mengapa ekstrak kratom yang dikonsumsi secara oral dapat memberikan efek farmakologis pada sistem saraf pusat (7).

Data prediksi interaksi dengan enzim sitokrom P450 adalah yang paling signifikan untuk memahami metabolisme senyawa-senyawa ini. Mitragynine dan 7-Hydroxymitragynine menunjukkan interaksi yang kuat dengan enzim CYP3A4 dan CYP2D6. Kedua enzim ini adalah pemain kunci dalam metabolisme obat di hati. Interaksi ini dapat menyebabkan potensi interaksi obat-obat (drug-drug interactions) jika kratom dikonsumsi bersamaan dengan obat lain yang juga dimetabolisme oleh enzim yang sama, seperti beberapa antidepresan, opioid, atau antikoagulan. Meskipun Paynantheine, Speciogynine, dan Speciociliatine juga dimetabolisme oleh enzim P450



(terutama CYP3A4), interaksinya mungkin tidak sekuat mitragynine dan 7-hydroxymitragynine. Jalur metabolisme utama yang diprediksi untuk senyawa-senyawa ini adalah hidrosilasi dan N-demetilasi, di mana gugus hidroksil (-OH) ditambahkan dan gugus metil (-CH₃) dihilangkan. Proses ini mengubah senyawa lipofilik menjadi metabolit yang lebih polar dan mudah larut dalam air, sehingga memfasilitasi ekskresi melalui urine dan feses (8).

Analisis toksisitas *in silico* memberikan prediksi risiko potensial dari suatu senyawa. Berdasarkan tabel yang Anda berikan, profil toksisitas secara umum diprediksi rendah untuk sebagian besar senyawa, namun ada nuansa penting yang perlu diperhatikan. Data memprediksi bahwa mitragynine memiliki hepatotoksitas ringan dan genotoksitas rendah. Hepatotoksitas merujuk pada kerusakan hati, sementara genotoksitas berkaitan dengan kerusakan DNA. Prediksi ini menunjukkan bahwa penggunaan kratom mungkin tidak secara langsung menyebabkan kerusakan hati atau mutasi genetik yang signifikan, tetapi risiko kecil tetap ada, terutama pada penggunaan jangka panjang atau dosis tinggi.

Di antara semua senyawa, 7-Hydroxymitragynine memiliki profil risiko toksisitas yang paling tinggi, terutama karena interaksi opioid yang lebih kuat. Senyawa ini adalah agonis parsial yang jauh lebih poten pada reseptor opioid- μ dibandingkan dengan mitragynine, bahkan lebih kuat dari morfin. Karena potensi ini, ada risiko yang lebih tinggi untuk efek samping seperti depresi pernapasan, ketergantungan fisik, dan overdosis jika dikonsumsi dalam jumlah besar.

CONCLUSION

Prediksi *in silico* ini memberikan gambaran yang komprehensif tentang profil farmakokinetik dan toksisitas senyawa-senyawa utama dalam ekstrak daun kratom. Semua senyawa menunjukkan potensi bioavailabilitas oral yang baik dan kemampuan menembus BBB, yang sejalan dengan efek farmakologisnya. Namun, interaksi yang signifikan dengan enzim P450, terutama CYP3A4 dan CYP2D6, menunjukkan potensi interaksi obat yang serius. Selain itu, meskipun profil toksisitas secara umum rendah, adanya hepatotoksitas ringan dari mitragynine dan potensi risiko interaksi opioid yang tinggi dari 7-hydroxymitragynine menekankan pentingnya penggunaan yang hati-hati. Data ini menjadi dasar kuat untuk studi eksperimental dan klinis lebih lanjut untuk memvalidasi dan mengkuantifikasi risiko-risiko ini. Penelitian lebih



lanjut sangat diperlukan untuk mengembangkan pedoman penggunaan kratom yang aman dan bertanggung jawab.

REFERENCES

1. Trescot AM, Datta S, Lee M, Hansen H. Opioid Pharmacology. 2008;1975(3):133–54.
2. Raini M. Kratom (*Mitragyna speciosa* Korth): Manfaat , Efek Samping dan Legalitas. 2017;175–84.
3. Kesehatan J, Science D, Issn I. STUDI IN SILICO POTENSI FARMAKOKINETIK TUJUH SENYAWA DARI TUMBUHAN BROLOWALI (*Tinospora cordifolia*) UNTUK. 2023;XIX(2):101–11.
4. Pramudiyawati A, Putri DE, Wilapangga A. Skrining Studi in Silico Potensi Farmakokinetika dan Toksisitas Ekaliptus. 2024;4(1):39–46.
5. Noordam ER, Wilapangga A, Rahmawati D. Analisis in Silico Potensi Farmakokinetik senyawa Methyl salicylate 2-O- β -D-glucopyranoside dari Ekstrak Daun Sirih Merah (*Piper crocatum*). 2024;4(2):317–24.
6. Kesehatan J, Science D, Febri FA, Chilfi T, Putri M, Salamah AF. Jurnal Bina Cipta Husada Vol . XIX , No . 1 2023 ANALISIS FARMAKOKINETIK DAN TOKSISITAS PADA KANDUNGAN FENOLIK EKSTRAK DAUN SALAM (*Syzygium polyanthum*) MENGGUNAKAN IN SILICO pKCMS DAN PROTOX II. 2023;XIX(1):108–17.
7. Sebagai X, Enzym I. Edu Masda Journal. 2023;07(01).
8. Wilapangga A, Arif M. Analisis Prediksi Potensi Farmakokinetik Dan Toksisitas Pada Senyawa Kurkumin Dari Ekstrak *Curcuma Aromatica* Secara In Silico. 2(2):156–65.