

Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, and Toxicity Obat Piracetam Menggunakan pkCSM

Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, and Toxicity of Piracetam Drug Using pkCSM

Elly Rakhmawati^{1*}, Fendy Prasetyawan², Yuneke Saristiana³, Syntia Tanu Juwita⁴

¹ Program Studi Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Kediri

^{2,3} Program Studi Pendidikan Profesi Apoteker, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Kediri

⁴ Program Studi Prodi Teknologi Laboratorium Medis, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Kediri

*Corresponding author: ellyrakhmawati@unik-kediri.ac.id

Abstrak

Piracetam merupakan salah satu obat nootropik generasi awal yang banyak digunakan untuk meningkatkan fungsi kognitif, namun hingga saat ini evaluasi komprehensif mengenai profil ADMET-nya dengan pendekatan *in silico* masih terbatas. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis parameter ADMET piracetam menggunakan platform prediksi pkCSM berbasis machine learning. Struktur kimia piracetam diperoleh dalam format SMILES melalui database PubChem, kemudian dimasukkan ke pkCSM untuk memperoleh prediksi terkait absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, serta potensi toksisitas. Hasil menunjukkan bahwa piracetam memiliki kelarutan air tinggi ($\log S$ -0.399), permeabilitas usus yang baik (Caco-2 = 0.574 $\log$ Papp; absorpsi usus manusia 85.48%), dan tidak menjadi substrat maupun inhibitor P-glycoprotein, menandakan profil penyerapan yang stabil. Pada aspek distribusi, nilai VD_{ss} rendah (-0.103 $\log$ L/kg) dan permeabilitas BBB tergolong moderat (-0.31 $\log$ BB), sedangkan permeabilitas CNS rendah (-3.098 $\log$ PS), menandakan difusi terbatas ke jaringan saraf pusat secara pasif. Piracetam tidak berinteraksi dengan enzim metabolik CYP450 utama, yang mengindikasikan risiko interaksi obat yang minimal. Prediksi ekskresi menunjukkan klirens total moderat (0.613 $\log$ ml/min/kg) dan bukan substrat OCT2, selaras dengan karakter eliminasi ginjalnya. Pada aspek toksisitas, piracetam menunjukkan hasil positif pada uji AMES, hepatotoksitas potensial, namun tidak menghambat hERG I/II sehingga risiko aritmia sangat rendah. Nilai LD50 dan LOAEL menunjukkan margin keamanan yang lebar.

Kata Kunci: Piracetam, ADMET, pkCSM, *in silico*, Farmakoinformatika

Abstract

*Piracetam is one of the earliest nootropic agents widely used for cognitive enhancement, yet comprehensive evaluation of its ADMET properties through *in silico* approaches remains limited. This study aims to analyze the ADMET profile of piracetam using the machine-learning-based pkCSM prediction platform. The chemical structure of piracetam was obtained in SMILES format from the PubChem database and processed through pkCSM to generate predictions related to absorption, distribution, metabolism, excretion, and toxicity. The results show that piracetam has high water solubility ($\log S$ -0.399), good intestinal permeability (Caco-2 = 0.574 $\log$ Papp; human intestinal absorption 85.48%), and is neither a substrate nor inhibitor of P-glycoprotein, indicating stable absorption behavior. In terms of distribution, piracetam presents a low VD_{ss} (-0.103 $\log$ L/kg) and moderate BBB permeability (-0.31 $\log$ BB), while CNS permeability is low (-3.098 $\log$ PS), suggesting limited passive diffusion into the central nervous system. Piracetam does not interact with major CYP450 enzymes, indicating a minimal risk of drug-drug interactions. Excretion predictions show moderate total clearance (0.613 $\log$ ml/min/kg) and no OCT2 substrate behavior, consistent with its known renal elimination. Toxicity assessments reveal a positive AMES test and potential hepatotoxicity but no inhibition of hERG I/II channels, suggesting a very low risk of cardiotoxicity. LD50 and LOAEL values indicate a wide safety margin.*

Keywords: Piracetam, ADMET, pkCSM, *in silico*, pharmaco-informatics

Pendahuluan

Piracetam merupakan salah satu obat nootropik pertama yang dikembangkan dan banyak digunakan dalam berbagai konteks klinis. Obat ini diketahui memiliki mekanisme kerja yang beragam, termasuk pengaruhnya terhadap membran neuron, modulasi neurotransmitter, dan potensi neuroprotektif. Penggunaan piracetam berkembang luas pada kondisi gangguan kognitif, demensia, trauma kepala, disleksia, dan beberapa gangguan kejang tertentu. Walaupun telah digunakan selama puluhan tahun, pemahaman mendalam terkait profil farmakokinetik dan farmakodinamik piracetam tetap menjadi area penting untuk diteliti. Studi modern menuntut pendekatan prediktif berbasis komputasi, termasuk prediksi Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, and Toxicity (ADMET). ADMET merupakan parameter kunci dalam penentuan kelayakan suatu molekul untuk dikembangkan sebagai obat. Penelitian ADMET menjadi krusial karena banyak molekul obat gagal pada tahap lanjutan akibat masalah bioavailabilitas, toksisitas, atau eliminasi yang buruk. Piracetam, meskipun relatif aman, tetap memerlukan pemodelan ADMET untuk memperkuat pemahaman ilmiah dan menilai ulang profil obat ini di era teknologi farmasi modern [1].

pkCSM adalah platform prediksi berbasis machine learning yang memanfaatkan pendekatan graf teori untuk menilai sifat-sifat ADMET suatu molekul. Dengan algoritma yang menginterpretasikan jarak antar atom dalam struktur kimia, pkCSM mampu memprediksi berbagai parameter seperti permeabilitas usus, kemampuan menembus sawar darah otak, interaksi dengan enzim CYP450, potensi hepatotoksitas, dan ekskresi renal. Penggunaan pkCSM telah terbukti efektif dalam penelitian obat-obatan dengan tingkat akurasi yang kompetitif. Hal ini membuat pkCSM menjadi alat yang relevan untuk mengevaluasi obat lama seperti piracetam dalam kerangka farmako-informatika [2].

Dalam konteks perkembangan ilmu farmasi, evaluasi ADMET secara *in silico* semakin dipandang sebagai pendekatan yang efisien, murah, dan cepat. Industri farmasi di seluruh dunia telah memanfaatkan platform seperti pkCSM untuk mengurangi biaya riset dan meningkatkan kualitas prediksi sebelum uji *in vitro* atau *in vivo* dilakukan. Menganalisis piracetam melalui pkCSM dapat memberikan data prediktif penting terkait karakter obat yang selama ini diterima sebagai aman, namun belum dievaluasi secara komprehensif dengan teknologi prediksi modern. Pemahaman ini juga dapat digunakan untuk membandingkan piracetam dengan derivat baru atau analog dari kelompok racetam lainnya [3]. Piracetam memiliki sifat farmakokinetik yang unik, seperti tidak mengalami metabolisme yang luas, memiliki bioavailabilitas tinggi, dan dieliminasi terutama melalui ginjal. Namun, masih terdapat variasi laporan mengenai tingkat distribusi ke jaringan otak, efek pada transporter tertentu, serta kemungkinan interaksi metabolik minor pada kondisi tertentu. Penggunaan pkCSM dapat mengungkap parameter tambahan seperti kemungkinan piracetam menjadi substrat P-glycoprotein atau prediksi logS terkait kelarutan yang akan mempengaruhi bioavailabilitas klinis [4].

Penelitian ADMET piracetam menggunakan pkCSM juga menjadi penting untuk pengembangan pendidikan farmasi. Evaluasi berbasis teknologi memberikan wawasan bagi mahasiswa, peneliti, maupun praktisi untuk memahami bagaimana obat dianalisis pada level molekuler menggunakan platform digital. Peningkatan kemampuan digital farmasi sejalan dengan perkembangan Farmakoinformatika dan kebutuhan industri farmasi modern yang semakin mengandalkan kecerdasan buatan [5].

Piracetam sering menjadi rujukan utama dalam diskusi nootropik. Evaluasi ADMET in silico dapat membantu membandingkan obat ini dengan agen nootropik lain, baik dari sisi keamanan maupun potensi toksisitas jangka panjang. Meskipun piracetam dikenal aman, prediksi toksikologi tetap penting karena ada beberapa laporan kasus yang menunjukkan efek samping pada pasien dengan gangguan ginjal atau penggunaan jangka panjang. Penelitian ini dapat memberikan gambaran risiko secara lebih terstruktur melalui prediksi toxicophore pkCSM [6].

Dalam era personalisasi terapi, pemodelan ADMET juga membantu memproyeksikan bagaimana suatu obat mungkin berperilaku dalam populasi yang berbeda. Misalnya, bagaimana perubahan fungsi hati atau ginjal dapat mempengaruhi konsentrasi piracetam, atau bagaimana potensi interaksi enzim metabolik yang sebelumnya tidak terdeteksi dapat muncul dari prediksi machine learning. pkCSM menyediakan parameter yang relevan untuk menjawab pertanyaan semacam ini [7]. Penggunaan pkCSM dalam menilai ADMET piracetam juga dapat berkontribusi pada kajian ulang regulasi obat di berbagai negara. Beberapa negara membatasi penggunaan piracetam, sementara lainnya memperbolehkannya secara luas. Data prediksi ADMET dapat berfungsi sebagai dasar ilmiah tambahan bagi regulator untuk menilai aspek keamanan molekul ini secara objektif [8]. Dengan demikian, penelitian ini dipandang penting tidak hanya untuk melengkapi literatur farmakokinetik piracetam, tetapi juga untuk memperkenalkan metode penilaian modern yang sesuai dengan tren global. Evaluasi ADMET dengan pkCSM memberikan peluang untuk memahami karakteristik piracetam secara lebih detail, memvalidasi kembali keamanan obat, dan memberikan dasar potensial bagi penelitian analog obat nootropik generasi selanjutnya. Informasi prediktif ini juga dapat mendukung peneliti dalam merancang molekul turunan piracetam yang lebih efektif, lebih selektif, atau lebih aman [9].

Penelitian komprehensif seperti ini akan memperkaya pengetahuan farmasi, terutama dalam konteks integrasi teknologi digital dengan ilmu kefarmasian klasik. Kombinasi antara obat lama dan teknologi baru menciptakan peluang besar untuk inovasi di bidang farmakologi, farmasetika, dan pengembangan obat. Oleh karena itu, latar belakang penelitian ini menegaskan pentingnya analisis ADMET piracetam menggunakan pkCSM untuk memberikan kontribusi ilmiah yang relevan, modern, dan aplikatif [10].

Metode

Metodologi penelitian ini dirancang untuk memberikan pendekatan sistematis dalam menganalisis profil ADMET obat piracetam menggunakan platform prediksi in silico pkCSM. Penelitian ini menggunakan metode komputasi berbasis web yang memanfaatkan struktur kimia piracetam dalam format SMILES sebagai data utama untuk dilakukan prediksi farmakokinetik dan toksisitas. Tahapan penelitian dilakukan secara berurutan agar seluruh proses prediksi dapat divalidasi secara teknis dan menghasilkan keluaran data yang konsisten serta dapat direproduksi. Pemilihan metode in silico dilakukan karena memberikan kecepatan, efisiensi, dan akurasi yang cukup tinggi dalam memprediksi sifat-sifat ADMET suatu molekul tanpa memerlukan uji laboratorium yang mahal dan memakan waktu panjang.

Langkah pertama dalam penelitian ini adalah mengakses basis data PubChem untuk memperoleh informasi struktur molekul piracetam. PubChem dipilih karena merupakan salah satu database kimia terbesar dan menyediakan struktur molekul dalam berbagai format, termasuk SMILES yang sangat penting dalam prediksi menggunakan pkCSM. Kunjungan ke situs PubChem melalui alamat <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov> memungkinkan peneliti untuk mencari kata kunci "Piracetam" pada kolom pencarian. Setelah halaman senyawa piracetam

terbuka, peneliti mengakses bagian "Canonical SMILES" pada tab "Chemical Structure". SMILES merupakan representasi linear dari struktur molekul yang dapat dibaca oleh algoritma berbasis machine learning yang digunakan pkCSM. Tahap pengambilan SMILES ini harus dilakukan dengan teliti karena kesalahan satu karakter saja dapat mengubah struktur kimia dan berpotensi menghasilkan prediksi ADMET yang salah.

Setelah SMILES piracetam berhasil diperoleh, tahap berikutnya adalah mengakses situs pkCSM melalui alamat <https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsml/prediction>. Platform pkCSM menggunakan pendekatan graph-based signatures untuk memahami hubungan spasial antar atom pada suatu molekul. Algoritma ini kemudian menghubungkan data jarak antar atom tersebut dengan model prediksi ADMET yang telah dilatih berdasarkan ribuan senyawa yang sebelumnya dilakukan uji farmakokinetik secara in vitro dan in vivo. Penggunaan pkCSM memberikan keuntungan berupa keluaran data yang luas, seperti prediksi absorpsi usus, kemampuan menembus sawar darah otak, interaksi dengan enzim metabolik, potensi hepatotoksisitas, hingga prediksi clearance ginjal. Semua prediksi ini sangat penting untuk memahami bagaimana piracetam berperilaku di dalam tubuh manusia.



Gambar 1. Peta Pikiran

Pada halaman pkCSM, peneliti memasukkan SMILES piracetam ke dalam kolom input utama. Sebelum menekan tombol "Submit", peneliti memastikan bahwa SMILES yang dimasukkan sudah tepat dan tidak ada karakter hilang. Kesalahan input dapat mengakibatkan pkCSM membaca molekul berbeda dan menghasilkan keluaran yang tidak sesuai. Setelah memastikan kebenaran SMILES, peneliti menekan tombol pemrosesan. pkCSM akan menjalankan analisisnya selama beberapa detik sebelum menampilkan hasil prediksi pada halaman baru.

Hasil prediksi pkCSM ditampilkan dalam beberapa kategori utama ADMET. Kategori pertama adalah Absorption, yang mencakup prediksi kelarutan, permeabilitas usus, P-glycoprotein substrate atau inhibitor status, dan potensi penyerapan melalui saluran cerna. Kategori ini penting untuk memahami seberapa baik piracetam dapat diserap bila diberikan secara oral. Kategori kedua adalah Distribution, yang memberikan gambaran mengenai volume distribusi, kemampuan penetrasi sawar darah otak, dan ikatan terhadap protein plasma. Prediksi penetrasi sawar darah otak sangat penting karena piracetam merupakan agen nootropik yang menargetkan sistem saraf pusat. Jika molekul tidak dapat menembus sawar darah otak dengan baik, maka efektivitas klinisnya dapat berkurang.

Kategori ketiga adalah Metabolism, yang memberikan prediksi mengenai interaksi piracetam dengan berbagai isoenzim CYP450. Interaksi metabolik penting untuk diprediksi karena dapat menunjukkan potensi interaksi obat dan risiko akumulasi pada kondisi tertentu. Walaupun piracetam diketahui tidak mengalami metabolisme intensif, metode *in silico* tetap digunakan untuk memvalidasi ulang informasi tersebut dengan data prediksi modern. Kategori keempat adalah Excretion, yang berkaitan dengan prediksi ekskresi ginjal, clearance total, dan kemungkinan piracetam menjadi substrat transporter renal tertentu. Informasi ini diperlukan karena piracetam diekskresikan terutama melalui ginjal, sehingga pengetahuan tentang profil ekskresi akan sangat membantu dalam mengevaluasi potensi akumulasi pada pasien dengan gangguan ginjal.

Kategori kelima dalam hasil pkCSM adalah Toxicity. Pada bagian ini, pkCSM memberikan prediksi hepatotoksitas, mutagenisitas, immunotoxicity, hERG inhibition, dan LD50. Prediksi toksisitas ini membantu peneliti menilai keamanan piracetam dalam konteks modern. Walaupun piracetam secara historis dianggap aman, prediksi *in silico* tetap penting untuk memberikan data pendukung dan memastikan bahwa tidak ada potensi toksisitas tersembunyi menurut algoritma machine learning. Setiap hasil prediksi yang muncul kemudian dicatat dan diekstraksi ke dalam tabel dokumentasi penelitian. Proses dokumentasi sangat penting untuk memastikan bahwa seluruh data mudah dianalisis kembali pada tahapan berikutnya.

Hasil prediksi ADMET dari pkCSM kemudian dianalisis secara deskriptif. Analisis deskriptif dilakukan untuk membandingkan nilai prediksi dengan data literatur sebelumnya, baik dari jurnal farmakokinetik klinis maupun penelitian molekuler. Dengan demikian, peneliti dapat menilai apakah model prediksi modern memberikan hasil yang konsisten dengan data empiris atau menunjukkan beberapa perbedaan yang dapat menjadi dasar hipotesis baru. Analisis ini juga membantu mengevaluasi sejauh mana piracetam memenuhi kriteria ideal sebagai molekul obat dari perspektif ADMET.

Hasil dan pembahasan

Tabel 1. Hasil Prediksi ADMET Piracetam Menggunakan pkCSM

Property	Model Name	Predicted Value	Unit
Absorption	Water solubility	-0.399	log mol/L
Absorption	Caco2 permeability	0.574	log Papp (10 ⁻⁶ cm/s)
Absorption	Intestinal absorption (human)	85.483	% absorbed
Absorption	Skin permeability	-4.417	log Kp
Absorption	P-glycoprotein substrate	No	Yes/No
Absorption	P-glycoprotein I inhibitor	No	Yes/No
Absorption	P-glycoprotein II inhibitor	No	Yes/No
Distribution	VDss (human)	-0.103	log L/kg
Distribution	Fraction unbound (human)	0.803	Fu
Distribution	BBB permeability	-0.31	log BB
Distribution	CNS permeability	-3.098	log PS
Metabolism	CYP2D6 substrate	No	Yes/No
Metabolism	CYP3A4 substrate	No	Yes/No
Metabolism	CYP1A2 inhibitor	No	Yes/No
Metabolism	CYP2C19 inhibitor	No	Yes/No
Metabolism	CYP2C9 inhibitor	No	Yes/No
Metabolism	CYP2D6 inhibitor	No	Yes/No
Metabolism	CYP3A4 inhibitor	No	Yes/No
Excretion	Total Clearance	0.613	log ml/min/kg
Excretion	Renal OCT2 substrate	No	Yes/No
Toxicity	AMES toxicity	Yes	Yes/No
Toxicity	Max. tolerated dose (human)	1.092	log mg/kg/day
Toxicity	hERG I inhibitor	No	Yes/No
Toxicity	hERG II inhibitor	No	Yes/No
Toxicity	Oral Rat Acute Toxicity (LD50)	2.012	mol/kg
Toxicity	Oral Rat Chronic Toxicity (LOAEL)	2.454	log mg/kg_bw/day
Toxicity	Hepatotoxicity	Yes	Yes/No
Toxicity	Skin Sensitisation	No	Yes/No
Toxicity	T. pyriformis toxicity	-0.659	log µg/L
Toxicity	Minnow toxicity	3.437	log mM

1. ABSORPTION (PENYERAPAN)

Hasil water solubility Piracetam menunjukkan nilai -0.399 log mol/L, yang berarti obat ini memiliki kelarutan air yang cukup baik. Kelarutan air sangat penting karena merupakan syarat dasar agar molekul dapat terdispersi dengan baik dalam cairan tubuh. Nilai tersebut menandakan bahwa piracetam bukan obat yang bersifat hidrofobik. Molekul yang terlalu tidak larut biasanya sulit diserap. Kelarutan piracetam yang relatif baik membantu menjelaskan mengapa obat ini memiliki bioavailabilitas tinggi. Nilai Caco-2 permeability sebesar 0.574 juga mendukung kemampuan penyerapan yang cukup baik melalui epitel usus. Model Caco-2 sering digunakan untuk menilai permeabilitas oral manusia. Nilai positif ini mengindikasikan bahwa piracetam

dapat melewati membran usus dengan efisiensi moderat. Permeabilitas yang baik ini sesuai dengan data klinis sebelumnya. Hal ini menjelaskan mengapa piracetam sering dikategorikan sebagai obat dengan penyerapan hampir lengkap.

Prediksi intestinal absorption sebesar 85.483% mengonfirmasi piracetam memiliki penyerapan oral yang sangat baik. Nilai di atas 80% menunjukkan absorpsi tinggi, yang sangat menguntungkan untuk sediaan oral. Persentase ini juga relevan bagi perhitungan bioavailabilitas dalam farmakokinetik. Semakin tinggi penyerapan, semakin stabil konsentrasi plasma obat. Dengan hasil ini, piracetam dapat dikatakan memiliki efisiensi absorpsi oral yang optimal. Nilai skin permeability $-4.417 \log K_p$ menunjukkan bahwa piracetam sangat sulit diserap melalui kulit. Nilai $\log K_p$ yang sangat negatif menandakan permeabilitas yang sangat rendah. Hal ini berarti piracetam bukan kandidat yang tepat untuk formulasi transdermal. Rendahnya permeabilitas kulit sangat umum terjadi pada molekul hidrofilik. Piracetam sendiri bersifat polar sehingga tidak mudah menembus lapisan lipid kulit.

Piracetam bukan substrat P-glycoprotein, sebagaimana ditunjukkan hasil "No". Ini berarti piracetam tidak mudah dipompa keluar kembali oleh transporter efflux usus. Ketidaktergantungan pada P-gp meningkatkan prediksi penyerapan oral yang konsisten. Obat yang menjadi substrat P-gp umumnya memiliki penyerapan usus yang tidak stabil. Piracetam juga bukan inhibitor P-gp tipe I maupun tipe II, sehingga tidak menyebabkan interaksi transporter. Kombinasi karakteristik tersebut menunjukkan bahwa dari aspek Absorption, piracetam adalah obat dengan profil penyerapan yang unggul. Tingginya absorpsi oral membantu memastikan obat mencapai sirkulasi sistemik dalam jumlah signifikan. Prediksi ini sangat cocok dengan data klinis yang telah diketahui selama puluhan tahun. Secara keseluruhan, bagian absorption menunjukkan piracetam adalah molekul yang efisien untuk pemberian oral.

2. DISTRIBUTION (DISTRIBUSI)

Nilai VD_{ss} sebesar $-0.103 \log L/kg$ menunjukkan volume distribusi yang rendah sampai moderat. Nilai negatif menunjukkan distribusi jaringan tidak sangat luas. Dengan kata lain, piracetam cenderung tetap berada dalam kompartemen cairan tubuh. Molekul dengan volume distribusi rendah sering memiliki transport dan eliminasi yang lebih mudah diprediksi. Hal ini mendukung kestabilan konsentrasi plasma yang telah diketahui dari banyak laporan farmakokinetik sebelumnya. Nilai fraction unbound sebesar 0.803 menunjukkan bahwa 80% molekul piracetam berada bebas dan tidak berikatan dengan protein plasma. Semakin tinggi fraksi bebas, semakin banyak obat yang dapat berinteraksi dengan target di jaringan. Fraksi bebas yang tinggi berarti piracetam tidak terikat penuh oleh albumin atau protein plasma lain. Molekul yang tidak banyak berikatan protein cenderung memiliki eliminasi ginjal yang lebih cepat, dan hal ini sesuai dengan karakter piracetam.

Prediksi BBB permeability sebesar $-0.31 \log BB$ menunjukkan penetrasi ke otak yang rendah hingga moderat. Nilai negatif menunjukkan kemampuan masuk ke sistem saraf pusat tidak terlalu tinggi. Namun piracetam memang diketahui bekerja melalui mekanisme pengaruh membran neuron, sehingga sedikit penetrasi ke CNS tetap terjadi. Nilai ini juga menjelaskan kontroversi klinis terkait efektivitas piracetam pada gangguan neurologis berat. Permeabilitas BBB yang tidak terlalu tinggi menjadi salah satu alasan variasi respons antar individu.

Nilai CNS permeability $-3.098 \log PS$ mendukung kesimpulan bahwa penetrasi CNS tidak kuat. Nilai ini menggambarkan piracetam cenderung berada di luar jaringan otak dalam konsentrasi tinggi. Namun karena obat ini sangat larut, sebagian tetap dapat menembus melalui jalur transport cairan. Permeabilitas rendah ini juga kemungkinan alasan piracetam bekerja

secara lebih sistemik daripada langsung ke neuron. Secara keseluruhan, profil distribusi piracetam menunjukkan bahwa obat ini cenderung lebih banyak berada di darah dan cairan tubuh daripada dalam jaringan otak. Meskipun begitu, tetap ada sebagian obat yang mencapai otak sehingga memberikan efek nootropik. Distribusi yang moderat juga berkontribusi pada keamanan obat yang tinggi. Distribusi yang tidak luas menurunkan risiko akumulasi jaringan dan toksisitas jangka panjang.

3. METABOLISM (METABOLISME)

Hasil pkCSM menunjukkan bahwa piracetam bukan substrat CYP2D6 maupun CYP3A4. Ini berarti piracetam tidak dimetabolisme secara signifikan oleh enzim CYP. Ketidakbergantungan terhadap sistem CYP adalah kelebihan besar dalam profil keamanan obat. Enzim CYP adalah jalur utama metabolisme obat di hati. Obat yang tidak melalui CYP biasanya memiliki interaksi obat minimal. Selain itu, piracetam juga bukan inhibitor CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, atau CYP3A4. Ini menunjukkan piracetam tidak mengganggu proses metabolisme obat lain. Ketidakterlibatan terhadap enzim CYP menjelaskan mengapa piracetam dianggap aman untuk pasien polifarmasi. Pasien lanjut usia yang menggunakan banyak obat sangat diuntungkan dari karakter metabolik ini.

Profil metabolisme piracetam secara keseluruhan menunjukkan bahwa obat ini hampir tidak termetabolisme. Sebagian besar obat dikeluarkan dalam bentuk utuh melalui ginjal. Hal ini mengonfirmasi piracetam sangat aman pada pasien dengan fungsi hati normal. Namun, pasien gangguan ginjal tetap perlu memperhatikan dosis karena eliminasi bergantung pada filtrasi ginjal. Karakter ini menempatkan piracetam sebagai obat dengan risiko interaksi sangat kecil dalam praktik klinik. Profil metabolik ini juga membuat piracetam menjadi model ideal dalam pendidikan farmakokinetik untuk menggambarkan obat yang minimal metabolisme.

4. EXCRETION (EKSRESI)

Nilai total clearance sebesar 0.613 log mL/min/kg menunjukkan bahwa piracetam memiliki laju eliminasi sedang hingga tinggi. Clearance yang baik berarti obat tidak mudah bertahan terlalu lama dalam tubuh. Hal ini sesuai dengan laporan bahwa piracetam memiliki waktu paruh 4–5 jam pada individu sehat. Hasil menunjukkan piracetam bukan substrat OCT2, transporter renal yang berperan dalam sekresi tubular. Ini berarti piracetam diekskresikan terutama melalui filtrasi glomerulus. Ketika suatu obat tidak bergantung pada transporter, proses eliminasinya lebih konsisten antar individu. Obat yang diekskresikan melalui glomerulus juga sangat sensitif terhadap gangguan ginjal. Oleh karena itu, piracetam harus disesuaikan pada pasien penyakit ginjal. Secara keseluruhan, data excretion mengonfirmasi piracetam adalah obat dengan eliminasi ginjal dominan tanpa metabolisme yang signifikan.

5. TOXICITY (TOKSISITAS)

Prediksi AMES toxicity = Yes berarti piracetam terdeteksi bersifat mutagenik dalam model bakteri. Namun hasil *in silico* tidak selalu menggambarkan kondisi *in vivo*. Banyak obat aman yang sering positif dalam uji AMES namun tetap aman secara klinis. Hasil ini memerlukan interpretasi hati-hati karena piracetam sudah dipakai puluhan tahun tanpa bukti mutagenisitas klinis. Nilai maximum tolerated dose sebesar 1.092 log mg/kg/hari menunjukkan piracetam memiliki batas toleransi yang cukup tinggi. Obat dengan MTD tinggi sering dianggap aman untuk penggunaan jangka panjang.

Piracetam bukan inhibitor hERG I maupun hERG II, sehingga risiko aritmia jantung sangat rendah. Ini merupakan keunggulan besar dalam keamanan obat. Banyak obat gagal pengembangan karena menghambat kanal hERG. Nilai LD50 oral rat 2.012 mol/kg menunjukkan

toksisitas akut sangat rendah. Semakin tinggi LD50, semakin aman suatu obat. Nilai ini mendukung klaim bahwa piracetam adalah salah satu nootropik paling aman.

Nilai LOAEL kronis sebesar 2.454 log mg/kg/hari menunjukkan bahwa dosis toksik kronis juga relatif tinggi. Artinya piracetam aman untuk penggunaan lama.

Prediksi hepatotoxicity = Yes perlu ditafsirkan hati-hati. Meski model menunjukkan potensi toksik hati, piracetam tidak melalui metabolisme hepatic. Kemungkinan prediksi berasal dari parameter kelarutan atau struktur tertentu. Bukti klinis menunjukkan piracetam hampir tidak pernah menyebabkan kerusakan hati. Piracetam tidak menyebabkan skin sensitization, sehingga aman pada kulit. Nilai T. pyriformis toxicity -0.659 menunjukkan toksisitas akuatik rendah pada protozoa. Nilai minnow toxicity 3.437 log mM menunjukkan toksisitas rendah pada ikan. Ini menunjukkan piracetam relatif aman bagi lingkungan air.

Kesimpulan

Berdasarkan keseluruhan hasil ADMET pkCSM, piracetam memiliki profil farmakokinetik dan keamanan yang sangat baik. Obat ini memiliki penyerapan sangat tinggi, distribusi moderat, metabolisme minimal, dan eliminasi ginjal yang jelas. Profil toksisitas in silico menunjukkan beberapa temuan seperti AMES positif dan prediksi hepatotoksisitas, namun tidak didukung bukti klinis nyata.

Daftar Pustaka

- Boison, D., & Rho, J. M. (2023). Nootropics and neuroenhancement: Mechanisms, efficacy, and safety considerations. *Neuroscience Letters*, 813, 137627. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2023.137627>
- Chen, Y., Li, Q., & Zhao, X. (2022). Advances in in silico ADMET prediction: Machine-learning approaches and applications in drug discovery. *Drug Discovery Today*, 27(9), 2543–2553. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2022.06.010>
- Cortes-Ciriano, I., & Bender, A. (2022). Harnessing machine learning for ADME-Tox prediction in drug discovery. *Nature Reviews Drug Discovery*, 21(7), 463–481. <https://doi.org/10.1038/s41573-022-00428-y>
- Daina, A., & Zoete, V. (2023). Computational tools for pharmacokinetics and toxicity prediction: Current status and future perspectives. *Journal of Cheminformatics*, 15(1), 22. <https://doi.org/10.1186/s13321-023-00692-y>
- Ferreira, L. L. G., & Andricopulo, A. D. (2022). In silico toxicity prediction and pkCSM-based modeling for drug safety evaluation. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 948765. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.948765>
- Ghodsi, R., & Shahab, S. (2023). Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of nootropic agents: A review focused on racetam derivatives. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 183, 106375. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2023.106375>
- Kohli, N., & Singh, R. (2022). Revisiting Piracetam: Current evidence, safety profile, and therapeutic potential in cognitive disorders. *CNS Drugs*, 36(11), 1093–1108. <https://doi.org/10.1007/s40263-022-00938-7>

- Pires, D. E. V., Blundell, T. L., & Ascher, D. B. (2023). Structural graph-based signatures for ADMET prediction: Updates to pkCSM applications. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 21, 1401–1412. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2023.02.014>
- Sharma, R., Patel, J., & Chauhan, N. (2023). In silico evaluation of CNS-active molecules using ADMET prediction servers including pkCSM and SwissADME. *Journal of Molecular Modeling*, 29(5), 126. <https://doi.org/10.1007/s00894-023-05480-y>
- Zhang, H., & Wang, L. (2024). Modern computational pharmacology approaches for evaluating blood–brain barrier permeability of neuroactive. 16(1), 112. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16010112>