

RESEARCH ARTICLE

Analisis Prediksi Komputasi *Toxicity Targets* dan *Toxicity Metabolism* dari Obat Piroksikam

Fendy Prasetyawan^{1*}, M. Wahyu Ariawan², Yuneka Saristiana³, Ratna Mildawati⁴

^{1,3}Prodi Pendidikan Profesi Apoteker, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Kadiri

²Prodi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Mulawarman

⁴Prodi Farmasi, STIKes Ganesha Husada Kediri

Received: 09 Juli 2026

Revised: 21 Juli 2026

Accepted: 24 Juli 2026

Available Online: 28 Juli 2026

*Correspondence: fendy.pra@unik-kediri.ac.id

Abstrak

Piroksikam merupakan obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) yang banyak digunakan untuk mengatasi nyeri dan inflamasi, namun penggunaannya dapat menimbulkan berbagai efek samping akibat interaksi dengan target biologis dan proses metabolisme obat. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis prediksi komputasi *toxicity targets* dan *toxicity metabolism* dari obat piroksikam menggunakan platform ProTox. Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif dengan pendekatan *in silico*. Struktur molekul piroksikam diperoleh dari basis data PubChem dalam format Canonical SMILES, kemudian dianalisis menggunakan ProTox untuk memprediksi target toksisitas dan metabolisme toksisitas. Data dianalisis secara deskriptif berdasarkan hasil prediksi dan nilai probabilitas yang dihasilkan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pada parameter *toxicity metabolism*, enzim CYP2C9 diprediksi aktif dengan probabilitas 0,84, sedangkan CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, dan CYP2E1 diprediksi tidak aktif. Analisis *toxicity targets* menunjukkan bahwa Prostaglandin G/H Synthase 1 merupakan target toksisitas utama dengan nilai *average pharmacophore fit* sebesar 46,82% dan *average similarity known Ligands* sebesar 78,25%. Hasil tersebut menunjukkan bahwa metabolisme piroksikam didominasi oleh CYP2C9, sedangkan target toksisitas utamanya adalah *prostaglandin G/H synthase 1*. Penelitian ini memberikan gambaran awal mengenai profil toksisitas piroksikam dan dapat menjadi dasar bagi penelitian eksperimental maupun pengembangan strategi penggunaan obat yang lebih aman.

Kata Kunci: Piroksikam, *Toxicity targets*, *Toxicity metabolism*, ProTox, *In silico*

Journal of Marine Pharmacy and Biomedicine

Computational Prediction Analysis of Toxicity Targets and Metabolic Toxicity of Piroxicam Drug

Abstract

Piroxicam is a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) widely prescribed for the management of pain and inflammation; however, its clinical use is associated with adverse effects related to biological target interactions and drug metabolism. This study aimed to analyze the computational prediction of Toxicity Targets and Toxicity Metabolism of piroxicam using the ProTox platform. This research employed a descriptive *in silico* approach. The molecular structure of piroxicam was obtained from the PubChem database in Canonical SMILES format and subsequently analyzed using ProTox to predict toxicity targets and toxicity metabolism. The obtained data were evaluated descriptively based on prediction outcomes and probability scores. The results demonstrated that CYP2C9 was predicted to be active with a probability of 0.84, whereas CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, and CYP2E1 were predicted to be inactive. Furthermore, the Toxicity Targets analysis identified Prostaglandin G/H Synthase 1 as the primary toxicity target, with an Average Pharmacophore Fit of 46.82% and an Average Similarity Known Ligands of 78.25%. These findings indicate that piroxicam metabolism is predominantly mediated by CYP2C9, while its principal toxicity target is Prostaglandin G/H Synthase 1. This study provides preliminary insights into the toxicity profile of piroxicam and may serve as a scientific basis for future experimental validation and the development of safer therapeutic strategies.

Keywords: Piroxicam, *Toxicity targets*, *Toxicity metabolism*, ProTox, *In silico*

PENDAHULUAN

Piroksikam merupakan salah satu obat golongan antiinflamasi nonsteroid (*Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs*) yang telah lama digunakan dalam praktik klinis untuk mengatasi nyeri, inflamasi, dan berbagai penyakit muskuloskeletal, seperti osteoarthritis, arthritis reumatoid, ankylosing spondylitis, serta kondisi nyeri kronis lainnya [1]. Obat ini bekerja melalui penghambatan enzim siklooksigenase (*cyclooxygenase*), sehingga menurunkan sintesis prostaglandin yang berperan dalam proses inflamasi dan transmisi nyeri [2]. Keunggulan piroksikam dibandingkan beberapa NSAID lainnya adalah waktu paruh eliminasi yang relatif panjang, yaitu sekitar 45–50 jam, sehingga memungkinkan pemberian dosis sekali sehari dan meningkatkan kepatuhan pasien terhadap terapi. Meskipun memiliki efektivitas terapeutik yang baik, penggunaan piroksikam juga dikaitkan dengan berbagai efek samping, terutama pada saluran cerna, ginjal, hati, sistem hematologi, dan sistem kardiovaskular [3]. Risiko tersebut menjadi perhatian penting karena dapat memengaruhi keberhasilan terapi, terutama pada pasien lanjut usia, pasien dengan penyakit penyerta, maupun pasien yang menjalani terapi jangka panjang [4].

Efek toksik suatu obat tidak hanya dipengaruhi oleh dosis dan lama penggunaan, tetapi juga oleh interaksi obat dengan berbagai target biologis yang terlibat dalam mekanisme toksisitas serta proses metabolisme yang menghasilkan metabolit reaktif [5]. Dalam ilmu toksikologi modern, konsep *toxicity targets* digunakan untuk menggambarkan protein, enzim, reseptor, maupun molekul biologis lain yang berpotensi menjadi sasaran interaksi senyawa sehingga memicu terjadinya efek toksik [6]. Di sisi lain, *toxicity metabolism* menjelaskan bagaimana suatu senyawa mengalami proses biotransformasi oleh enzim metabolisme sehingga dapat membentuk metabolit yang bersifat lebih aman maupun justru meningkatkan potensi toksisitas. Kedua aspek tersebut saling berkaitan karena metabolisme obat sering kali menentukan jenis target biologis yang akan dipengaruhi oleh metabolit hasil biotransformasi [7]. Pemahaman mengenai *toxicity targets* dan *toxicity metabolism* menjadi bagian penting dalam evaluasi keamanan obat sejak tahap penelitian hingga penggunaannya dalam pelayanan Kesehatan [8].

Perkembangan teknologi komputasi telah memberikan pendekatan baru dalam mengevaluasi keamanan obat melalui metode *in silico* [9]. Pendekatan ini memanfaatkan algoritma bioinformatika, kecerdasan buatan, *machine learning*, serta basis data toksikologi untuk memprediksi profil toksisitas suatu senyawa berdasarkan struktur kimianya. Dibandingkan metode konvensional yang memerlukan uji *in vitro* maupun *in vivo* dengan biaya tinggi, waktu penelitian yang panjang, serta penggunaan hewan coba dalam jumlah besar, metode komputasi menawarkan proses analisis yang lebih cepat, efisien, ekonomis, dan mampu menghasilkan prediksi awal yang dapat digunakan sebagai dasar penelitian lanjutan [10]. Pendekatan komputasi sejalan dengan prinsip 3R (*replacement, reduction, and refinement*) dalam penelitian biomedis, yaitu mengurangi penggunaan hewan percobaan tanpa mengurangi kualitas evaluasi ilmiah [11].

Saat ini telah tersedia berbagai platform komputasi yang mampu melakukan prediksi aspek toksikologi secara komprehensif, seperti Way2Drug, PASS Online, ProTox, pkCSM, SwissADME, dan berbagai perangkat lunak berbasis *quantitative structure–activity relationship* (QSAR) [12]. Platform-platform tersebut dapat memprediksi kemungkinan interaksi suatu senyawa dengan berbagai protein yang berhubungan dengan toksisitas, mengidentifikasi enzim metabolisme yang berperan dalam biotransformasi obat, serta memperkirakan risiko toksisitas terhadap organ tertentu [13]. Informasi yang dihasilkan memberikan gambaran awal mengenai mekanisme toksisitas yang mungkin terjadi sebelum dilakukan penelitian eksperimental. Dengan demikian, metode komputasi semakin banyak dimanfaatkan dalam proses penemuan obat, evaluasi keamanan obat, serta pengembangan strategi farmakovigilans modern [14].

Meskipun piroksikam telah digunakan secara luas selama beberapa dekade dan profil farmakologinya telah banyak dipelajari, sebagian besar penelitian masih berfokus pada efektivitas klinis, farmakokinetika, farmakodinamik, maupun kejadian efek samping yang diamati pada pasien [15]. Penelitian yang secara khusus mengevaluasi *Toxicity targets* dan *toxicity metabolism* menggunakan pendekatan komputasi masih relatif terbatas, terutama dalam mengintegrasikan kedua parameter tersebut untuk memperoleh gambaran mekanisme toksisitas secara lebih komprehensif [16]. Padahal, identifikasi target biologis yang berpotensi terlibat dalam toksisitas serta jalur metabolisme yang memengaruhi pembentukan metabolit toksik dapat memberikan informasi penting mengenai mekanisme molekuler yang mendasari efek samping piroksikam [17].

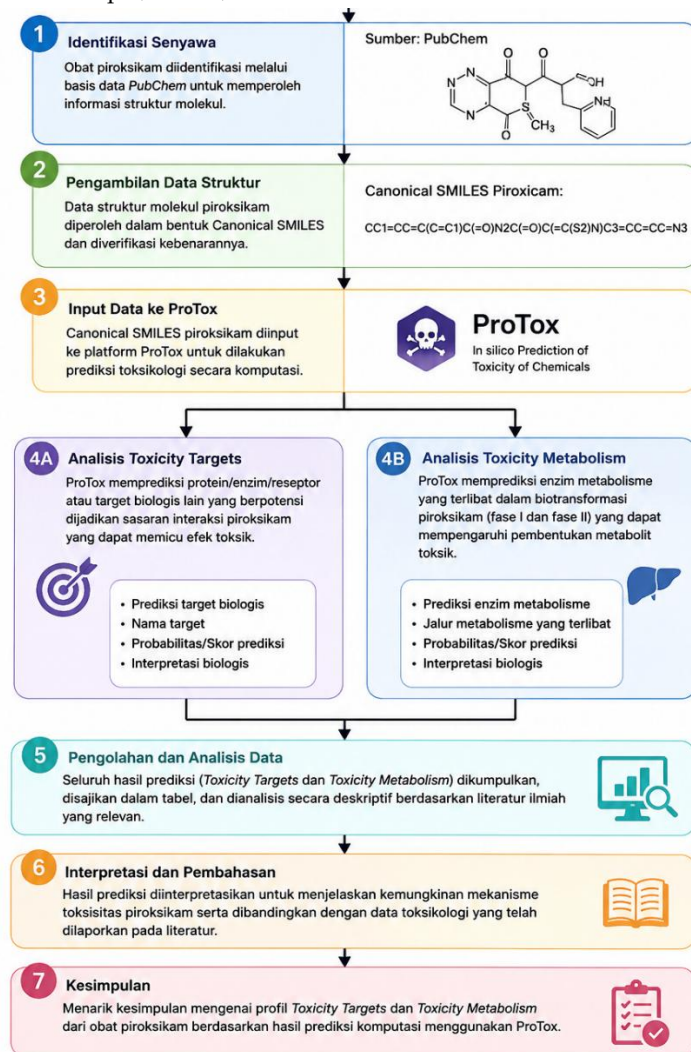
Analisis terhadap *toxicity targets* memungkinkan identifikasi protein atau enzim yang kemungkinan berinteraksi dengan piroksikam di luar target terapinya sehingga dapat menjelaskan terjadinya toksisitas pada organ tertentu [18]. Analisis *toxicity metabolism* memberikan gambaran mengenai keterlibatan enzim metabolisme, terutama keluarga sitokrom P450, dalam proses biotransformasi piroksikam yang berpotensi menghasilkan metabolit dengan aktivitas toksik maupun reaktif [19]. Informasi tersebut sangat penting untuk memahami variasi respons antarindividu, mengidentifikasi potensi interaksi obat, serta memperkirakan kelompok pasien yang memiliki risiko lebih tinggi mengalami efek samping selama terapi [20].

Hasil analisis komputasi juga dapat dimanfaatkan sebagai dasar pengembangan penelitian lanjutan, baik melalui uji laboratorium maupun penelitian klinis [21]. Prediksi yang diperoleh dari pendekatan *in silico* dapat digunakan untuk menyusun hipotesis mengenai mekanisme toksisitas, menentukan biomarker potensial yang perlu divalidasi secara eksperimental, serta mendukung proses pengembangan obat yang lebih aman [22]. Informasi mengenai *toxicity targets* dan *toxicity metabolism* memiliki nilai strategis dalam mendukung kegiatan farmakovigilans, pengembangan terapi yang lebih rasional, serta peningkatan keselamatan pasien melalui identifikasi risiko toksisitas secara lebih dini [23].

Berdasarkan uraian tersebut, diperlukan penelitian yang mengkaji Analisis Prediksi Komputasi *toxicity targets* dan *toxicity metabolism* dari Obat Piroksikam menggunakan pendekatan *in silico*. Penelitian ini diharapkan mampu memberikan informasi ilmiah mengenai target biologis yang berkaitan dengan toksisitas serta karakteristik metabolisme toksik piroksikam berdasarkan analisis komputasi. Hasil penelitian diharapkan dapat memperkaya data mengenai profil keamanan piroksikam, menjadi referensi bagi penelitian toksikologi komputasi selanjutnya, serta memberikan kontribusi dalam pengembangan ilmu farmasi, khususnya pada bidang toksikologi, bioinformatika, dan pengembangan obat berbasis pendekatan komputasional.

BAHAN DAN METODE

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif dengan pendekatan *in silico* yang bertujuan untuk menganalisis prediksi *toxicity targets* dan *toxicity metabolism* dari obat piroksikam menggunakan platform komputasi ProTox. Penelitian dilaksanakan melalui analisis berbasis bioinformatika tanpa melibatkan subjek manusia maupun hewan percobaan, sehingga seluruh data yang digunakan berasal dari basis data kimia dan perangkat lunak prediksi toksisitas yang telah tervalidasi. Pendekatan ini dipilih karena mampu memberikan gambaran awal mengenai profil keamanan suatu senyawa secara cepat, efisien, dan ekonomis.



Gambar 1. Alur penelitian

Tahap awal penelitian diawali dengan identifikasi senyawa piroksikam melalui basis data kimia PubChem untuk memperoleh informasi struktur molekul, Canonical SMILES, serta karakteristik kimia yang diperlukan sebagai data masukan pada platform ProTox. Struktur kimia yang diperoleh kemudian diverifikasi untuk memastikan kesesuaian dengan senyawa piroksikam yang digunakan dalam penelitian sehingga hasil prediksi memiliki tingkat validitas yang baik.

Selanjutnya, data struktur molekul dalam format Canonical SMILES diinput ke dalam platform ProTox untuk dilakukan analisis prediksi toksikologi secara komputasi. Platform ProTox memanfaatkan algoritma berbasis quantitative structure-activity relationship (QSAR), *machine learning*, dan basis data toksikologi untuk memprediksi berbagai parameter keamanan senyawa berdasarkan struktur kimianya. Analisis difokuskan pada dua parameter utama, yaitu *toxicity targets* dan *toxicity metabolism*.

Analisis *toxicity targets* dilakukan untuk mengidentifikasi protein, enzim, reseptor, transporter, maupun molekul biologis lain yang diprediksi berinteraksi dengan piroksikam dan berpotensi berperan dalam mekanisme toksisitas. Data hasil prediksi berupa nama target biologis beserta tingkat probabilitas atau skor prediksi yang dihasilkan oleh ProTox kemudian didokumentasikan dan dianalisis secara deskriptif untuk menjelaskan kemungkinan keterlibatan masing-masing target terhadap efek toksik obat.

Analisis *toxicity metabolism* dilakukan untuk memprediksi keterlibatan enzim metabolisme yang berperan dalam proses biotransformasi piroksikam, khususnya enzim-enzim yang berkaitan dengan metabolisme fase I dan fase II. Hasil prediksi digunakan untuk menggambarkan kemungkinan jalur metabolisme yang memengaruhi pembentukan metabolit serta potensi terjadinya metabolit yang memiliki aktivitas toksik. Informasi mengenai enzim metabolisme yang diprediksi berinteraksi dengan piroksikam dianalisis secara deskriptif sebagai dasar dalam menjelaskan mekanisme metabolisme toksisitas obat.

Seluruh hasil prediksi yang diperoleh dari platform ProTox selanjutnya disajikan dalam bentuk tabel dan narasi deskriptif. Data yang dianalisis meliputi identitas target toksisitas, parameter *toxicity metabolism*, skor atau probabilitas prediksi yang tersedia, serta interpretasi biologis berdasarkan literatur ilmiah yang relevan. Analisis dilakukan secara deskriptif tanpa uji statistik inferensial karena penelitian ini bertujuan untuk memberikan gambaran awal mengenai profil *toxicity targets* dan *toxicity metabolism* piroksikam berdasarkan pendekatan komputasi. Hasil penelitian kemudian dibandingkan dengan literatur yang telah dipublikasikan untuk mengevaluasi kesesuaian antara prediksi komputasi dan data toksikologi yang telah dilaporkan sebelumnya, sehingga dapat memberikan dasar ilmiah bagi penelitian eksperimental maupun pengembangan studi toksikologi lebih lanjut.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil Prediksi Toxicity Metabolism Obat Piroksikam Menggunakan ProTox

Berdasarkan hasil prediksi menggunakan platform ProTox, diperoleh informasi mengenai keterlibatan enam enzim utama sitokrom P450 dalam metabolisme piroksikam. Dari keenam isoenzim yang dianalisis, hanya Cytochrome CYP2C9 yang diprediksi aktif (*active*) dengan nilai probabilitas sebesar 0,84, sedangkan CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, dan CYP2E1 diprediksi tidak aktif (*inactive*) dengan nilai probabilitas berkisar antara 0,85–0,99. Hasil tersebut menunjukkan bahwa CYP2C9 merupakan isoenzim utama yang berpotensi berperan dalam proses metabolisme piroksikam dibandingkan isoenzim sitokrom P450 lainnya.

Tabel 1. Hasil prediksi *toxicity metabolism* obat piroksikam menggunakan ProTox

No	Classification	Target	Prediction	Probability
1	Metabolism	Cytochrome CYP1A2	Inactive	0,97
2	Metabolism	Cytochrome CYP2C19	Inactive	0,96
3	Metabolism	Cytochrome CYP2C9	Active	0,84
4	Metabolism	Cytochrome CYP2D6	Inactive	0,85
5	Metabolism	Cytochrome CYP3A4	Inactive	0,98
6	Metabolism	Cytochrome CYP2E1	Inactive	0,99

Prediksi aktif pada CYP2C9 sejalan dengan berbagai penelitian farmakokinetik yang melaporkan bahwa piroksikam mengalami metabolisme hepatik terutama melalui jalur oksidasi yang dimediasi oleh enzim CYP2C9. Enzim ini berperan dalam mengubah piroksikam menjadi metabolit hidroksilasi yang selanjutnya mengalami proses konjugasi sebelum dieliminasi melalui urin dan empedu. Aktivitas CYP2C9 yang dominan menjelaskan mengapa variasi genetik (*polymorphism*) maupun penggunaan obat lain yang menghambat enzim tersebut dapat memengaruhi

konsentrasi plasma piroksikam, meningkatkan waktu pagedaran obat di dalam tubuh, serta berpotensi meningkatkan risiko toksisitas.

Nilai probabilitas sebesar 0,84 menunjukkan tingkat keyakinan yang cukup tinggi bahwa CYP2C9 merupakan target metabolisme piroksikam. Walaupun tidak mencapai probabilitas maksimal, nilai tersebut mengindikasikan adanya hubungan biologis yang kuat antara struktur kimia piroksikam dengan karakteristik substrat CYP2C9. Temuan ini konsisten dengan karakteristik piroksikam yang memiliki waktu paruh eliminasi panjang, yaitu sekitar 45-50 jam, sehingga perubahan kecil pada aktivitas CYP2C9 dapat memberikan dampak signifikan terhadap akumulasi obat, terutama pada terapi jangka panjang atau pada pasien dengan gangguan fungsi hati.

Sebaliknya, hasil prediksi menunjukkan bahwa CYP1A2 memiliki status *inactive* dengan probabilitas 0,97. Hal ini mengindikasikan bahwa CYP1A2 diperkirakan tidak berperan secara signifikan dalam metabolisme piroksikam. Dengan demikian, faktor-faktor yang memengaruhi aktivitas CYP1A2, seperti kebiasaan merokok maupun konsumsi makanan tertentu, diperkirakan tidak memberikan pengaruh besar terhadap eliminasi piroksikam dibandingkan faktor yang memengaruhi CYP2C9.

Prediksi *Inactive* juga diperoleh pada CYP2C19 dengan probabilitas 0,96. Enzim CYP2C19 diketahui berperan dalam metabolisme berbagai obat seperti inhibitor pompa proton, antiplatelet, dan antiepilepsi. Namun demikian, hasil penelitian ini menunjukkan bahwa piroksikam kemungkinan bukan merupakan substrat utama CYP2C19 sehingga variasi aktivitas enzim tersebut diperkirakan tidak memengaruhi metabolisme piroksikam secara bermakna.

Pada CYP2D6, ProTox memberikan prediksi *Inactive* dengan probabilitas 0,85. CYP2D6 merupakan isoenzim yang memetabolisme berbagai obat yang bekerja pada sistem saraf pusat dan sistem kardiovaskular. Tidak aktifnya CYP2D6 menunjukkan bahwa metabolisme piroksikam kemungkinan besar tidak dipengaruhi oleh variasi genetik CYP2D6 yang dikenal sangat polimorfik pada populasi. Risiko interaksi obat melalui jalur CYP2D6 diperkirakan relatif rendah.

Prediksi *inactive* dengan probabilitas tinggi juga ditemukan pada CYP3A4 (0,98), padahal CYP3A4 merupakan isoenzim sitokrom P450 dengan kontribusi terbesar terhadap metabolisme berbagai obat. Hasil ini menunjukkan bahwa metabolisme piroksikam tidak bergantung pada CYP3A4, sehingga penggunaan inhibitor maupun induktor CYP3A4 kemungkinan tidak memberikan perubahan farmakokinetik yang signifikan terhadap piroksikam. Temuan ini mendukung laporan farmakologi sebelumnya bahwa CYP2C9 merupakan jalur metabolisme utama piroksikam dibandingkan CYP3A4.

CYP2E1 diprediksi *inactive* dengan probabilitas tertinggi (0,99). CYP2E1 dikenal berperan dalam metabolisme senyawa dengan berat molekul rendah serta pembentukan metabolit reaktif yang berkaitan dengan hepatotoksitas. Tidak terlibatnya CYP2E1 menunjukkan bahwa pembentukan metabolit toksik piroksikam kemungkinan tidak melalui jalur metabolisme yang dimediasi oleh isoenzim tersebut, sehingga risiko pembentukan radikal bebas melalui mekanisme CYP2E1 diperkirakan relatif kecil.

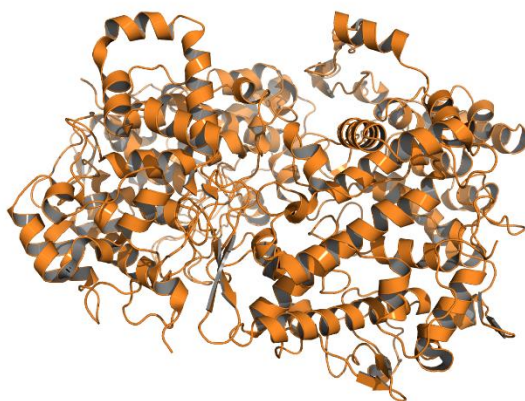
Hasil Prediksi Toxicity Targets Obat Piroksikam Menggunakan ProTox

Hasil prediksi menggunakan platform ProTox menunjukkan bahwa *prostaglandin G/H synthase 1* (PGHS-1) merupakan *toxicity target* utama yang diprediksi berinteraksi dengan piroksikam. Target tersebut memiliki nilai *average pharmacophore fit* sebesar 46,82% dan *average similarity known ligands* sebesar 78,25%. Nilai *average pharmacophore fit* menggambarkan tingkat kesesuaian karakteristik farmakofor piroksikam terhadap kantong pengikatan (binding site) target protein, sedangkan *average similarity known ligands* menunjukkan tingkat kemiripan struktur piroksikam dengan ligan-ligan yang telah diketahui berikatan dengan target tersebut. Semakin tinggi nilai kemiripan ligan, semakin besar kemungkinan senyawa memiliki pola interaksi biologis yang serupa.

Tabel 2. Hasil prediksi *toxicity targets* obat piroksikam menggunakan ProTox

<i>Toxicity Target</i>	<i>Avg Pharmacophore Fit</i>	<i>Avg Similarity Known Ligands</i>
<i>Prostaglandin G/H Synthase 1</i>	46,82%	78,25%

Prostaglandin G/H synthase 1, yang lebih dikenal sebagai *cyclooxygenase-1* (COX-1), merupakan enzim konstitutif yang berperan penting dalam sintesis prostaglandin dari asam arakidonat. Prostaglandin yang dihasilkan oleh COX-1 berfungsi mempertahankan integritas mukosa saluran cerna, menjaga aliran darah ginjal, mengatur agregasi trombosit, serta mempertahankan berbagai fungsi fisiologis normal. Piroksikam sebagai golongan *non-steroidal anti-inflammatory drugs* (NSAIDs) bekerja dengan menghambat aktivitas enzim COX sehingga produksi prostaglandin menurun. Meskipun mekanisme ini memberikan efek antiinflamasi, analgesik, dan antipiretik, penghambatan terhadap COX-1 juga menjadi penyebab utama berbagai efek samping yang berkaitan dengan penggunaan piroksikam.



Gambar 2. *Prostaglandin G/H synthase 1*

Nilai *average similarity known ligands* sebesar 78,25% menunjukkan bahwa struktur kimia piroksikam memiliki tingkat kemiripan yang tinggi dengan ligan-ligan yang telah diketahui berinteraksi dengan PGHS-1. Hasil tersebut memperkuat prediksi bahwa piroksikam memiliki afinitas terhadap target tersebut dan mendukung mekanisme kerja yang telah diketahui secara farmakologis. Tingginya kemiripan ini juga mengindikasikan bahwa efek toksik yang muncul kemungkinan besar merupakan konsekuensi dari interaksi biologis yang telah banyak dilaporkan pada kelompok NSAID, terutama akibat penghambatan sintesis prostaglandin protektif.

Sementara itu, nilai *average pharmacophore fit* sebesar 46,82% menunjukkan adanya kecocokan karakteristik farmakofor piroksikam terhadap situs aktif PGHS-1 pada tingkat sedang. Nilai tersebut mengindikasikan bahwa meskipun struktur piroksikam tidak sepenuhnya identik dengan farmakofor ideal seluruh ligan target, senyawa ini tetap memiliki fitur molekuler yang memadai untuk berikatan dengan enzim tersebut. Interaksi ini cukup untuk menghasilkan aktivitas biologis yang signifikan sekaligus menjelaskan munculnya efek terapeutik dan efek toksik akibat inhibisi COX-1.

Dari aspek toksikologi, penghambatan *Prostaglandin G/H Synthase 1* menyebabkan penurunan produksi prostaglandin yang berfungsi melindungi mukosa lambung melalui peningkatan sekresi mukus, bikarbonat, serta pemeliharaan aliran darah mukosa. Penurunan prostaglandin tersebut meningkatkan kerentanan mukosa terhadap kerusakan oleh asam lambung sehingga dapat menyebabkan gastritis, ulkus peptikum, hingga perdarahan saluran cerna. Selain itu, inhibisi COX-1 pada trombosit dapat memengaruhi pembentukan tromboksan A₂ sehingga mengubah proses agregasi trombosit dan meningkatkan risiko perdarahan, khususnya pada penggunaan jangka panjang atau pada pasien yang juga menerima terapi antikoagulan.

Hasil prediksi *toxicity targets* ini juga mendukung hasil *toxicity metabolism* yang menunjukkan dominasi metabolisme melalui CYP2C9. Apabila aktivitas CYP2C9 menurun akibat polimorfisme genetik atau interaksi obat, kadar piroksikam dalam plasma dapat meningkat sehingga memperpanjang durasi inhibisi terhadap PGHS-1. Kondisi tersebut berpotensi meningkatkan frekuensi maupun tingkat keparahan efek samping, terutama komplikasi gastrointestinal, nefrotoksitas, dan gangguan hemostasis. Dengan demikian, hubungan antara *toxicity targets* dan *toxicity metabolism* memberikan gambaran yang lebih komprehensif mengenai mekanisme toksisitas piroksikam.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil analisis prediksi komputasi menggunakan platform ProTox, piroksikam menunjukkan profil *toxicity targets* yang didominasi oleh *prostaglandin G/H synthase 1* dengan nilai *average pharmacophore fit* sebesar 46,82% dan *average similarity known ligands* sebesar 78,25%, yang mengindikasikan adanya potensi interaksi biologis yang berhubungan dengan mekanisme toksisitas obat. Sementara itu, analisis *toxicity metabolism* menunjukkan bahwa CYP2C9 merupakan enzim metabolisme utama yang diprediksi aktif, sedangkan isoenzim sitokrom P450 lainnya diprediksi tidak aktif. Temuan ini memberikan gambaran awal mengenai mekanisme toksisitas dan metabolisme piroksikam serta dapat menjadi dasar bagi penelitian eksperimental dan pengembangan strategi penggunaan obat yang lebih aman dan rasional.

Kontribusi Penulis: F.P., berkontribusi dalam konseptualisasi penelitian, penyusunan metodologi, analisis data, interpretasi hasil, penulisan naskah, dan supervisi penelitian. M.W.A., berperan dalam pengumpulan data dan analisis

komputasi. Y.S., berkontribusi pada telaah pustaka, validasi data, dan penyuntingan naskah. R.M., berperan dalam interpretasi hasil, peninjauan kritis isi ilmiah, serta persetujuan akhir naskah sebelum dipublikasikan.

Pendanaan: Penelitian ini didanai secara mandiri oleh penulis tanpa memperoleh dukungan finansial dari lembaga pemerintah, institusi pendidikan, organisasi nirlaba, maupun pihak komersial. Seluruh biaya yang berkaitan dengan pengumpulan data, analisis komputasi, penyusunan naskah, dan proses publikasi ditanggung sepenuhnya oleh tim penulis sehingga penelitian dapat dilaksanakan secara independen.

Ucapan Terima Kasih: Penulis menyampaikan terima kasih kepada seluruh pihak yang telah memberikan dukungan selama pelaksanaan penelitian ini, baik berupa bantuan akademik, diskusi ilmiah, maupun akses terhadap sumber informasi yang diperlukan. Apresiasi juga disampaikan kepada pengembang platform ProTox yang menyediakan fasilitas prediksi komputasi sehingga penelitian ini dapat diselesaikan dengan baik.

Konflik kepentingan: Seluruh penulis menyatakan bahwa tidak terdapat konflik kepentingan dalam penelitian maupun penyusunan naskah ini. Penelitian dilakukan secara independen tanpa adanya hubungan keuangan, komersial, maupun kepentingan pribadi yang dapat memengaruhi desain penelitian, analisis data, interpretasi hasil, serta penyusunan dan publikasi artikel ilmiah ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Wang Y, Kong Q. A real-world data analysis of piroxicam in the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database. *Front Med.* 2025;12:1687088. <https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1687088>
2. Shareef J, Belagodu Sridhar S, Mohamed Saeed Z, Alsereidi AMR. Balancing pain relief and safety: gastrointestinal and cardiovascular risk assessment in nonsteroidal anti-inflammatory drug users and the role of gastroprotective co-therapy. *Pharmaceuticals.* 2026;19(1):67. <https://doi.org/10.3390/ph19010067>
3. Karbownik MS, Dobrowolski P, Malinowski KP. Efficacy and safety of piroxicam revisited: a global meta-analysis of randomised clinical trials. *Rheumatol Int.* 2023;43(5):837–49. <https://doi.org/10.1007/s00296-023-05276-4>
4. Palacios-Peña M, Prat-Mas L, Blasco-Costa I, Domper Arnal MJ, Alcedo González J, Lanás Arbeloa A. Safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the elderly: an analysis of published literature and reports sent to the Portuguese pharmacovigilance system. *Int J Environ Res Public Health.* 2023;20(4):3541. <https://doi.org/10.3390/ijerph20043541>
5. Pelkonen O, Turpeinen M, Hakkola J. Inhibition and induction of human CYP enzymes: current status. *Arch Toxicol.* 2023;97(7):1727–98. <https://doi.org/10.1007/s00204-023-03504-7>
6. Zhang J, Li H, Zhang Y, Huang J, Ren L, Zhang C, et al. Computational toxicology in drug discovery: applications of artificial intelligence in ADMET and toxicity prediction. *Brief Bioinform.* 2025;26(5):bbaf533. <https://doi.org/10.1093/bib/bbaf533>
7. Wang Q, Zhang Y, Zhu A. Drug metabolism and toxicological mechanisms. *Toxics.* 2025;13(6):464. <https://doi.org/10.3390/toxics13060464>
8. Flynn NR, Miller GP, Swamidass SJ. Advancements in computational studies of drug toxicity. *Front Pharmacol.* 2023;14:1230409. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1230409>
9. Vasava P, Pérez-Santín E, Rodríguez Solana R, et al. Toxicity prediction based on artificial intelligence: a review. *Drug Discov Today.* 2023;28(7):103372. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2023.103372>
10. Lee H, Kim J, Kim JW, Lee Y. Recent advances in AI-based toxicity prediction for drug discovery. *Front Chem.* 2025;13:1632046. <https://doi.org/10.3389/fchem.2025.1632046>
11. Madden JC, Pawar G, Cronin MTD, et al. Advancing human health risk assessment: the role of new approach methodologies. *Front Toxicol.* 2025;7:1632941. <https://doi.org/10.3389/ftox.2025.1632941>
12. Tsymbal A, Sotnikov A, Tkachenko V, Oliinyk Y, Kovalishyn V, Kopach M, et al. The role of machine learning in predictive toxicology: a review of current trends and future perspectives. *Life Sci.* 2025;374:123669. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2025.123669>
13. Roman DL, Roman M, Isvoran A. Computational assessment of pharmacological profiles and toxicity of bioactive compounds: a comparative study using multiple in silico platforms. *Toxics.* 2024;12(9):621. <https://doi.org/10.3390/toxics12090621>

14. Aizpurua-Arruti A, Abad-Sazatornil MR, Fernandez-Llimos F, Isla A. Impact of additional monitoring on pharmacovigilance and pharmacists' role: a scoping review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2025;34(9):e70201. <https://doi.org/10.1002/pds.70201>
15. Wang Y, Kong Q. A real-world data analysis of piroxicam in the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database. *Front Med.* 2025;12:1687088. <https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1687088>
16. Gianquinto E, Aldeghi M, Cole DJ, Guedes RC, Wade RC, Cavalli A, et al. Toward integrative predictive toxicology: advanced methods for drug toxicity and safety prediction. *WIREs Comput Mol Sci.* 2026;16(1):e70065. <https://doi.org/10.1002/wcms.70065>
17. Masarone S, Beckwith KV, Wilkinson MR, Tuli S, Lane A, Windsor S, et al. Advancing predictive toxicology: overcoming hurdles and shaping the future. *Digit Discov.* 2025;4:303–15. <https://doi.org/10.1039/D4DD00257A>
18. Ru J, Sun H, Pan L, Xue Y, Wang J. In silico methods for drug-target interaction prediction. *Cell Rep Methods.* 2025;5(9):101432. <https://doi.org/10.1016/j.crmeth.2025.101432>
19. Mustafa MH, Abdelnaser A. The impact of the exposome on cytochrome P450-mediated drug metabolism. *Front Pharmacol.* 2025;16:1639646. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1639646>
20. Pelkonen O, Turpeinen M, Hakkola J. Inhibition and induction of human CYP enzymes: current status. *Arch Toxicol.* 2023;97(7):1727–98. <https://doi.org/10.1007/s00204-023-03504-7>
21. Amorim AMB, Piochi LF, Gaspar AT, Preto AJ, Rosário-Ferreira N, Moreira IS. Advancing drug safety in drug development: bridging computational predictions for enhanced toxicity prediction. *Chem Res Toxicol.* 2024;37(6):827–49. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.3c00352>
22. Zhang J, Li H, Zhang Y, Huang J, Ren L, Zhang C, et al. Computational toxicology in drug discovery: applications of artificial intelligence in ADMET and toxicity prediction. *Brief Bioinform.* 2025;26(5):bbaf533. <https://doi.org/10.1093/bib/bbaf533>
23. Jain S, Manganelli S, Gryshkova V, Rodrigues MA, Magarkar A. Methods in predictive toxicology 2023. *Front Pharmacol.* 2025;16:1556352. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1556352>