

# Evaluasi Parameter Fisikokimia, Farmakokinetika, dan Farmakodinamika Senyawa Fisetin Dalam Desain Obat

Arif Fadlan<sup>1\*</sup>; Tri Warsito<sup>1</sup>; Sarmoko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departemen Kimia, Institut Teknologi Sepuluh Nopember, Surabaya

<sup>2</sup>Departemen Farmasi, Universitas Jenderal Soedirman, Purwokerto

\*alamat email korespondensi : afadlan@chem.its.ac.id

## Abstract

*Fisetin is a flavonoid with flavonol framework found in various fruits and vegetables such as strawberries, apples, persimmons, lotus root, grapes, onions, kiwi, peaches, and others. Fisetin with four hydroxyl and one oxo groups shows biological activities such as antioxidant, anti-inflammatory, antimicrobial, antidiabetic, and anticancer. Thus, fisetin becomes an interesting target for finding alternative therapeutic agents. However, more than 50% of drug candidates fail due to poor absorption, distribution, metabolism, excretion, and toxicity (ADMET) analysis. This research studied the physicochemical, pharmacokinetic, and pharmacodynamic parameters of fisetin to avoid those problems by using PreADMET, SwissADME, dan Molinspiration. The results revealed good physicochemical parameters for fisetin with potential to be used as oral or transdermal. Fisetin was known to be quite easy synthesized, crossed the BBB, non-toxic, not carcinogenic in mice, and had a medium cardiotoxicity. Furthermore, fisetin inhibited kinases, nuclear receptor ligands, and enzymes. It was moderate as GPCR ligands and ion channel modulators.*

Keywords: fisetin, physicochemical, pharmacokinetic, pharmacodynamic

## Abstrak

*Fisetin adalah flavonoid dengan kerangka flavonol yang banyak ditemukan dalam buah dan sayuran seperti strawberry, apel, kesemek, lotus root, anggur, bawang bombai, kiwi, peach, dan lainnya. Fisetin dengan empat gugus hidroksil dan satu gugus okso dalam strukturnya menunjukkan aktivitas biologis yang beragam seperti antioksidan, antiinflamasi, antimikroba, antidiabetes, dan antikanker. Fisetin selanjutnya merupakan target menarik dalam studi penemuan agen terapeutik alternatif. Namun, lebih dari 50% kandidat obat diketahui gagal akibat lemahnya analisis penyerapan, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas (ADMET). Penelitian ini dilakukan untuk mempelajari parameter fisikokimia, farmakokinetika, dan farmakodinamika fisetin untuk menghindari masalah tersebut dengan aplikasi PreADMET, SwissADME, dan Molinspiration. Hasil penelitian mengungkap parameter fisikokimia yang cukup baik untuk fisetin dan berpotensi untuk digunakan secara oral atau transdermal. Fisetin diketahui cukup mudah disintesis, dapat melewati BBB, tidak toksis, tidak bersifat karsinogenik pada mice, dan mempunyai resiko medium pada kardiotoksitas. Selanjutnya, fisetin dapat menghambat kinase, nuclear receptor ligand, dan enzim serta bersifat moderat pada GPCR ligand dan ion channel modulator.*

Kata Kunci: fisetin, fisikokimia, farmakokinetika, farmakodinamika

## I. Pendahuluan

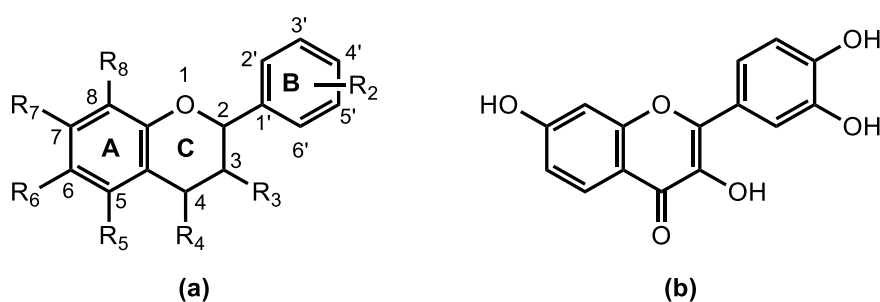
Fisetin (CAS 528-48-3) atau dikenal dengan nama 2-(3,4-dihidroksifenil)-3,7-dihidroksi-4H-1-benzopiran-4-ona atau 3,3',4',7-tetrahidroksiflavon atau 5-deoksiquercetin (Gambar 1) adalah metabolit sekunder yang banyak ditemukan dalam bagian hijau tanaman, buah, kulit batang dan kayu [1]. Fisetin terdapat dalam stroberi (160 µg/g), apel (26,9 µg/g), kesemek (10,5 µg/g), akar lotus (5,8 µg/g), anggur (3,9 µg/g), bawang bombai (4,8 µg/g), kiwi (2,0 µg/g), peach (0,6 µg/g), dan lainnya [2]. Fisetin merupakan flavonoid (Gambar 1) dengan kerangka flavonol (flavonoid keton) dimana cincin B terikat pada posisi C2 cincin C [3]. Fisetin memiliki dua cincin aromatik yang dihubungkan melalui tiga karbon teroksidasi cincin heterosiklik dan dilengkapi dengan empat gugus hidroksil yang terikat pada karbon C-3, C-3', C-4', C-7 dan satu gugus okso [4]. Gugus hidroksil dan gugus okso dalam kerangka fisetin diketahui mempengaruhi aktivitas biologis fisetin yang beragam, seperti antioksidan, anti-inflamasi, antimikroba, anti-osteoporosis, anti-diabetes, dan anti-karsinogenik [5,6].

Fisetin menunjukkan aktivitas antioksidan yang bagus karena mampu meredam radikal bebas yang merusak lipid, asam amino, karbohidrat dan asam nukleat. Ketidakseimbangan jumlah antioksidan dan

radikal bebas diketahui dapat memicu *stress* oksidatif dan menyebabkan berbagai penyakit seperti diabetes mellitus, degradasi retinal, penyakit neurodegeneratif, mutagenesis, karsinogenesis, dan penuaan. Fisetin dilaporkan memiliki aktivitas peredaman radikal DPPH dan ABTS masing-masing sebesar  $6,08 \pm 0,12$  µg/mL dan  $24,77 \pm 0,92$  µg/mL yang lebih baik dari standar butil hidroksi anisol (BHA) ( $10,42 \pm 0,16$  µg/mL dan  $37,75 \pm 0,88$  µg/mL) [7]. Fisetin juga telah dilaporkan mampu melindungi kerusakan sel akibat induksi hidrogen peroksida melalui penghambatan pembentukan spesi oksigen reaktif (*reactive oxygen species*, ROS) [8]. Selanjutnya, fisetin menunjukkan aktivitas antiproliferasi terhadap berbagai kanker yang berbeda [9] dan potensial terhadap matriks metalloproteinase 1 (MMP-1), enzim yang berperan penting dalam perkembangan kanker [10]. Fisetin dapat menginduksi kematian sel secara apoptosis pada berbagai sel dengan target spesifik sel kanker namun tidak berpengaruh pada sel normal [11]. Lebih lanjut, fisetin juga dapat digunakan dalam penanganan penyakit terkait saraf seperti Alzheimer, Parkinson, Huntington, *amyotrophic lateral sclerosis* (ALS), stroke iskemik, dan *hemorrhagic stroke*, dan *traumatic brain injury* (TBI) [12]. Beragam bioaktivitas sebagaimana uraian sebelumnya menjadikan fisetin sebagai target menarik

dalam studi penemuan agen terapeutik alternatif. Lebih lanjut, kajian *in silico* secara terbatas telah dilakukan terhadap fisetin. Berdasarkan hal ini, penelitian ini bertujuan untuk mempelajari parameter fisikokimia, farmakokinetika, dan farmakodinamika fisetin secara menyeluruh. Hal ini dilakukan dalam rangka menghindari masalah akhir

yang banyak ditemui dalam desain obat, yaitu sifat penyerapan, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas (ADMET) kandidat obat. Studi literatur menunjukkan bahwa lebih dari 50% kandidat obat gagal akibat lemahnya analisis ADMET selama proses desain obat [5].



**Gambar 1.** Kerangka struktur flavonoid (a) dan fisetin (b)

## II. METODE PENELITIAN

Penelitian dilakukan dengan HP S7UJB3RQ sistem operasi Microsoft Windows 10 Home Single Language prosesor AMD Ryzen 7 4700U Radeon Graphics RAM 8 GB. Struktur fisetin dalam bentuk *the simplified molecular input line entry specification* (SMILES) diperoleh dari laman National Center for Biotechnology Information. Studi *in silico* dilakukan dengan PreADMET [13,14], SwissADME [15], serta Molinspiration [16] untuk mendapatkan data parameter fisikokimia, farmakokinetika, dan profil *drug-likeness* fisetin. Data parameter

farmakodinamika fisetin selanjutnya diperoleh melalui *prediction of activity spectra for substances* (PASS) [17]. PreADMET digunakan untuk menghitung deskriptor suatu molekul, memperkirakan *drug-likeness* berdasarkan aturan yang ada, perkiraan absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi (ADME), dan prediksi toksisitas. SwissADME selanjutnya digunakan untuk menentukan parameter fisikokimia beserta profil farmakokinetika suatu senyawa, *drug-likeness*, dan aspek medisinal. Molinspiration memetakan skor bioaktivitas suatu molekul

pada sel reseptor yang berbeda yang meliputi *ionic channel*, GPCRs, enzim, protease, kinase, dan reseptor inti. PASS mengevaluasi potensi biologis suatu molekul organik yang menyerupai obat berdasarkan struktur sebelum tahap sintesis dan uji aktivitas.

### III. HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian *in silico* yang secara umum dilakukan untuk evaluasi bioaktivitas dan

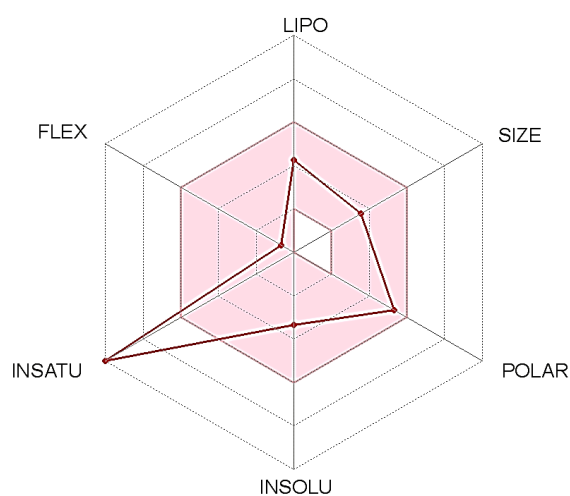
hubungan parameter fisikokimia dan farmakokinetika telah terbukti efektif dan efisien dalam desain obat. Hal ini karena evaluasi *in silico* dapat dilakukan seiring dengan sintesis dan penapisan sejumlah besar struktur kimia. Sifat dan perilaku senyawa bioaktif kandidat obat dapat lebih mudah diperkirakan dengan biaya terjangkau dan dalam waktu yang singkat [18].

**Tabel 1.** Parameter fisikokimia dan lipofilisitas fisetin

Sifat Fisikokimia	
Rumus molekul	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>6</sub>
Berat molekul	286,24 g/mol
Jumlah atom	21
Jumlah atom aromatik	16
Jumlah <i>rotatable bonds</i>	1
Jumlah akseptor ikatan hydrogen (HBA)	6
Jumlah donor ikatan hydrogen (HBD)	4
Refraktivitas	76,01
<i>Topological polar surface area</i> (TPSA)	111,13 Å
Lipofilisitas	
P / w log ( <i>iLOGP</i> )	1,50
P / w log ( <i>XLOGP3</i> )	1,97
P / w log ( <i>WLOGP</i> )	2,28
P / w log ( <i>MLOGP</i> )	-0,03
Log P / w log ( <i>SILICOS-IT</i> )	2,03
Rata-rata	1,55

Parameter fisikokimia yang meliputi ukuran molekul, distribusi elektronik, lipofilisitas, karakteristik ikatan berpengaruh pada bioavailabilitas, sifat transport, afinitas, metabolisme, toksisitas. Parameter fisikokimia fisetin sebagaimana dapat dilihat pada Tabel 1 memperlihatkan bahwa fisetin memenuhi aturan Lipinski yang menyatakan bahwa kandidat obat seharusnya memiliki berat molekul (BM) kurang dari 500 Dalton, jumlah donor ikatan hidrogen (HBD) kurang dari 5, jumlah akseptor ikatan hidrogen (HBA) kurang dari 10, dan nilai koefisien partisi oktanol/air (MLogP) kurang dari 5 [19]. Berat molekul diketahui dapat mempengaruhi penyerapan intestinal, penetrasi dalam sawar darah otak (SDO), laju eliminasi dan interaksi dengan reseptor target. Selanjutnya, karakter asam basa suatu molekul yang dapat diterima ditunjukkan oleh nilai donor ikatan hidrogen yang rendah dan akseptor ikatan hidrogen yang tinggi. Fisetin merupakan akseptor molekul yang bagus (Tabel 1) dan memiliki sifat basa yang sesuai dengan parameter farmakokinetika penyerapan pada kondisi keasaman/kebasaan tertentu. Fisetin memiliki lipofilisitas rata-rata yang cukup baik (1,55) untuk penyerapan intestinal. Lipofilisitas merupakan sifat penting yang dapat menjadi indikator bioavailabilitas oral suatu molekul. Profil penyerapan gastrointestinal san

gat bergantung pada keseimbangan permeabilitas dan kelarutan dalam air (Log P atau Log D) yang berhubungan dengan koefisien ionisasi (pKa) [20]. Parameter *topological surface area* (TPSA) yang menyatakan kemampuan suatu melekul untuk berikatan diketahui berhubungan dengan rotatable bonds dan mempengaruhi fleksibilitas molekul. Tabel 1 menunjukkan bahwa fisetin memiliki nilai *rotatable bonds* kurang dari 10 TPSA kurang dari  $140 \text{ \AA}^2$  yang memenuhi aturan Veber [21]. Diagram bioavailabilitas oral sebagaimana pada Gambar 2 selanjutnya menyatakan bahwa fisetin memiliki parameter fisikokimia yang cukup baik dengan *insaturation* (INSATU) melebihi zona berwarna yang mengindikasikan derajat ketidakjenuhan yang tinggi.



**Gambar 2.** Diagram bioavailabilitas oral fisetin

*Drug-likeness* yang menghubungkan berbagai sifat molekular dengan struktur molekul kajian menentukan kesamaan bioavailabilitas oral molekul tersebut. Evaluasi profil *drug-likeness* fisetin (Tabel 2) memastikan kesamaan fisetin dengan obat komersial yang telah ada. Evaluasi dilakukan berdasarkan data jumlah atom, BM, HBD dan HBA, LogP, jumlah *rotatable bonds*, refraktivitas, dan TPSA. Fisetin memiliki BM 286,24; HBD 4; HBA 6; Log P 1,55. Berdasarkan hal ini, fisetin tidak melanggar aturan Lipinski [19]. Fisetin juga tidak melanggar aturan Ghose ( $20 \leq \text{jumlah atom} \leq 70$ ;  $160 \leq \text{BM} \leq 480$ ;  $40 \leq \text{refraktivitas} \leq 130$ ;  $-0,4 \leq \text{WLogP} \leq 5,6$ ), Veber (*rotatable bonds*  $\leq 10$ ; TPSA  $\leq 140$ ),

Egan ( $\text{WLogP} \leq 5,88$ ; TPSA  $\leq 131,6$ ), Muegge ( $200 \leq \text{BM} \leq 600$ ; jumlah cincin aromatik  $\leq 7$ ; jumlah heteroatom  $> 1$ ; HBA  $\leq 10$ ; HBD  $\leq 5$ ;  $-2 \leq \text{XLogP} \leq 5$ ; *rotatable bonds*  $\leq 15$ ; TPSA  $\leq 150$ ), dan Lead ( $250 \leq \text{BM} \leq 350$ ; *rotatable bonds*  $\leq 7$ ; XLogP  $\leq 3,5$ ) [21-24]. Fisetin tidak memenuhi MDL *Drug Data Report* (MDDR) yang menghubungkan aktivitas biologis senyawa mirip obat [25], tetapi tidak melanggar aturan *World Drug Index* (WDI) berdasarkan *database* acuan. Skor bioavailabilitas mengindikasikan fisetin memiliki 55% bioavailabilitas oral pada tikus atau permeabilitas Caco-2 sebesar 56% dengan nilai  $75 < \text{TPSA} < 150 \text{ \AA}^2$ .

**Tabel 2.** Profil *drug-likeness* fisetin

<i>Drug-likeness</i>	
Lipinski	Ya, pelanggaran 0
Ghose	Ya
Veber	Ya
Egan	Ya
Muegge	Ya
Lead	Ya, pelanggaran 0
MDDR	Tidak, pelanggaran 1
WDI rule	Ya, pelanggaran 0
Skor bioavailabilitas	55%
Aspek Medisinal	
<i>Pan Assay Interference Structures</i> (PAINS)	1 tanda
Peringatan struktur Brenk	1 tanda
<i>Synthetic accessibility</i>	3,16

Aspek medisinal pendukung lainnya berupa PAINS dan Brenk berguna dalam prediksi penerimaan struktur dan identifikasi fragmen fisetin yang dapat menimbulkan masalah dalam *drug likeness*. Struktur fisetin menunjukkan satu tanda untuk masing-masing PAINS dan Brenk yang sesuai dengan hasil *false-positive* akibat interaksi tidak spesifik dengan berbagai reseptor dan fragmen fisetin yang berpotensi toksik, reaktif, tidak stabil secara metabolik atau farmakokinetika yang rendah [26]. Skor *synthetic accessibility* berdasarkan analisis

fragmen lebih dari 13 juta struktur senyawa menunjukkan bahwa fisetin memiliki nilai 3,16. Nilai ini mengindikasikan bahwa fisetin cukup mudah disintesis (rentang skor 1-10, 1 = mudah disintesis, 10 = sangat sulit disintesis) [27].

Hasil evaluasi profil farmakokinetika (Tabel 3) memperlihatkan fisetin memiliki penyerapan gastrointestinal yang tinggi dengan dukungan yang relevan dari nilai permeasi kulit.

**Tabel 3.** Profil farmakokinetika fisetin

Profil farmakokinetika	SwissADME	PreADMET
Penyerapan gastrointestinal	Tinggi	-
Blood Brain Barrier (BBB)	Tidak	0,316268
P-glikoprotein substrat	Tidak	-
P-glikoprotein inhibitor	-	Tidak
CYP1A2 inhibitor	Ya	-
CYP2C19 inhibitor	Tidak	Ya
CYP2C9 inhibitor	Tidak	Ya
CYP2D6 inhibitor	Ya	Tidak
CYP2D6 substrat	-	Tidak
CYP3A4 inhibitor	Ya	Ya
CYP3A4 substrat	-	Tidak
Log Kp (permeasi kulit)	-6,65 cm/s	-4,33451
Sel MDCK	-	68,1923
<i>Plasma protein binding</i>	-	88,728581
Permeabilitas sel Caco-2	-	9,57535

Hal ini mengindikasikan bahwa fisetin dapat digunakan secara oral atau transdermal. Fisetin selanjutnya diketahui termasuk dalam molekul dengan permeabilitas rata-rata (20-70%) berdasarkan evaluasi penyerapan intestinal berupa *human adenocarcinoma colorectal cell culture* (Caco-2) dan sel Madin-Darby Canine Kidney (MDCK) [28]. Fisetin tidak bertindak sebagai P-glikoprotein substrat dan inhibitor yang berhubungan dengan *active efflux* melalui membran biologis. Penetrasi melalui BBB menginformasikan potensi terapeutik fisetin dalam sistem saraf pusat dan pengikatan plasma protein. Tabel 3 menunjukkan bahwa fisetin dapat melewati BBB dengan penyerapan medium (0,1-2,0) dan ikatan plasma protein yang rendah (88% < 90%). Lebih lanjut, interaksi fisetin dengan isoform sitokrom P450 (CYP) memberikan informasi metabolisme, biotransformasi, dan eliminasi. Sebanyak 50-90% molekul terapeutik dapat menjadi substrat dari 5 isoform utama (CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4). Inhibisi isoenzim ini diketahui dapat menyebabkan interaksi obat yang berhubungan dengan farmakokinetika, efek toksik atau efek sebaliknya (*adverse effects*) akibat ketidakmurnian dan akumulasi obat atau metabolitnya dalam tubuh [29].

Fisetin memperlihatkan profil toksisitas sebagaimana dalam Tabel 4. Fisetin negatif

terhadap dua strain *S. typhimurium* dan mutagen AMES. Fisetin juga tidak bersifat karsinogenik pada *mice*, tetapi karsinogen pada *rats* dengan resiko medium pada kardiotoxicitas (inhibisi hERG). Uji AMES mendeteksi mutagenisitas suatu senyawa dengan penggunaan beberapa strain bakteri *S. typhimurium* dengan mutasi gen termasuk sintesis histidin. Kemampuan mutagen suatu senyawa dievaluasi berdasarkan pertumbuhan bakteri dalam medium histidin [13,14].

**Tabel 4.** Prediksi toksisitas fisetin

Toksitasitas	
AMES	Mutagen
<i>S. typhimurium</i> TA100	Negatif
<i>S. typhimurium</i> TA135	Negatif
Karsinogenisitas <i>mice</i>	Negatif
Karsinogenisitas <i>rats</i>	Positif
Inhibisi hERG	Medium

Skor bioaktivitas fisetin dievaluasi pada beberapa sel reseptor berbeda seperti *ionic channels*, GPCRs, enzim, protease, kinase dan *nuclear receptors*. Suatu senyawa dikatakan aktif apabila memiliki skor lebih besar dari nol (0), moderat pada skala -0,5 hingga 0, dan tidak aktif dengan skor kurang dari -5 [16]. Tabel 5 menyatakan bahwa fisetin aktif sebagai inhibitor kinase, *nuclear receptor ligand*, dan sebagai inhibitor enzim. Fisetin



bersifat moderat pada GPCR ligand, *ion channel modulator*, dan inhibitor protease.

**Tabel 5.** Skor bioaktivitas fisetin

Bioaktivitas	
Ligan GPCR	-0,11
Modulator <i>ion channel</i>	-0,27
Inhibitor kinase	0,18
<i>Nuclear receptor ligand</i>	0,20
Inhibitor protease	-0,36
Inhibitor enzim	0,20

Evaluasi aktivitas farmakologi pada sistem saraf pusat berikutnya menginformasikan

bahwa fisetin memiliki aktivitas farmakologi terhadap berbagai reseptor dengan probabilitas aktif (Pa) yang tinggi dan probabilitas tidak aktif (Pi) yang rendah [17]. Tabel 6 menunjukkan adanya empat belas reseptor yang dapat berinteraksi terhadap fisetin. Aktivitas farmakologi tertinggi fisetin diketahui terhadap inhibitor reduktase chlordecon dengan Pa dan Pi masing-masing sebesar 0,978 dan 0,001 yang disusul oleh agonis integritas membran dengan Pa 0,966 dan Pi 0,002. Inhibitor berikutnya dalam Tabel 6 masih menunjukkan probabilitas aktif yang cukup tinggi terhadap fisetin.

**Tabel 6.** Prediksi aktivitas farmakologi fisetin

Pa	Pi	Aktivitas farmakologi
0,978	0,001	Inhibitor reduktase chlordecone
0,966	0,002	Agonis integritas membran
0,964	0,003	Inhibitor ekspresi HIF1A
0,959	0,001	Inhibitor Aril-alkohol dehidrogenase (NADP+)
0,956	0,001	Inhibitor P-benzoquinon reduktase (NADPH)
0,954	0,002	Inhibitor permeabilitas membran
0,953	0,001	Inhibitor peroksidase
0,953	0,002	Inhibitor 2-Dehidropantoate 2-reduktase
0,950	0,002	Inhibitor kinase
0,943	0,001	<i>Antimutagenic</i>
0,930	0,002	Penginduksi CYP1A
0,929	0,001	Inhibitor NADPH-ferrihemoprotein reduktase
0,926	0,007	Substrat CYP2C12
0,916	0,001	Inhibitor quercetin 2,3-dioksigenase

Tabel 7 menginformasikan bahwa klas target fisetin didominasi oleh kinase dan enzim yang diikuti oleh target lainnya. Fisetin mentarget beberapa kinase termasuk *cyclin-dependent* kinase 5, 1, 6, dan 2. Target fisetin dalam klas enzim berupa arakidonat lipoksigenase, arginase, oksidase, dan reduktase [15].

### KESIMPULAN

Evaluasi parameter fisikokimia, farmakokinetika, dan farmakodinamika fisetin telah dilakukan. Fisetin memiliki parameter fisikokimia yang cukup baik dengan 55%

bioavailabilitas oral pada tikus dan cukup mudah disintetis. Fisetin dapat digunakan secara oral atau transdermal dengan permeabilitas rata-rata, dapat melewati BBB, tidak toksis, tidak bersifat karsinogenik pada *mice*, dan mempunyai resiko medium pada kardiotoxicitas. Fisetin aktif sebagai inhibitor kinase, *nuclear receptor ligand*, inhibitor enzim. Fisetin bersifat moderat pada GPCR ligand, *ion channel modulator*, dan inhibitor protease. Fisetin juga memiliki aktivitas farmakologi terhadap berbagai reseptor.

**Tabel 7.** Prediksi target fisetin

Target	Nama	Klas target
<i>Cyclin-dependent</i> kinase 5	CDK5R1, CDK5	Kinase
Xantin dehidrogenase	XDH	Oksidoreduktase
<i>Cyclin-dependent</i> kinase 1	CCNB3, CDK1	Protein sitosolik
Asetilkolinesterase	ACHE	Hidrolase
<i>Cyclin-dependent</i> kinase 6	CDK6	Kinase
Arakidonat 15-lipoksigenase	ALOX15	Enzim
<i>Cyclin-dependent</i> kinase 2	CDK2	Kinase
Arakidonat 12-lipoksigenase	ALOX12	Enzim
Arginase-1	ARG1	Enzim
<i>Multidrug resistance-associated</i> protein 1	ABCC1	Transporter aktif primer
NADPH oksidase 4	NOX4	Enzim
Aldosa reduktase	AKR1B1	Enzim
Reseptor protein tirosin kinase FLT3	FLT3	Kinase
<i>Carbonic anhydrase</i> II	CA2	Liase

## DAFTAR PUSTAKA

- [1] T.-Y. Wang, Q. Li, and K.-S. Bi, "Bioactive flavonoids in medicinal plants: structure, activity and biological fate," *Asian J. Pharm. Sci.* vol. 13, pp. 12–23, 2018.
- [2] N. Khan, D. N. Syed, N. Ahmad, and H. Mukhtar, "Fisetin: A dietary antioxidant for health promotion," *Antioxid. Redox. Signal*, vol. 19, pp. 151–162, 2013.
- [3] A. N. Panche, A. D. Diwan, and S. R. Chandra, "Flavonoids: an overview," *J. Nutr. Sci.* vol. 5, pp. e47, 2016.
- [4] D. Kashyap, V. K. Garg, H. S. Tuli, M. B. Yerer, K. Sak, A. K. Sharma, M. Kumar, V. Aggarwal, and S. S. Sandhu, "Fisetin and quercetin: Promising flavonoids with chemopreventive potential," *Biomolecules*, vol. 9, pp. 1–22, 2019.
- [5] V. M. Adhami, D. Syed, N. Khan, and H. Mukhtar, "Dietary flavonoid fisetin: A novel dual inhibitor of PI3K/Akt and mTOR for prostate cancer management," *Biochem. Pharmacol.*, vol. 84, pp. 1–7, 2012.
- [6] M. Youns, and W. A. H. Hegazy, "The natural flavonoid fisetin inhibits cellular proliferation of hepatic, colorectal, and pancreatic cancer cells through modulation of multiple signaling pathways," *PLoS ONE*, vol. 12, pp. 1–18, 2017.
- [7] Y. Yuea, Y. Chenc, S. Geng, G. Liang, and B. Liu, "Antioxidant and  $\alpha$ -glucosidase inhibitory activities of fisetin," *Nat. Prod. Commun.*, vol. 13, pp. 1489-1492, 2018.
- [8] K. A. Kang, M. J. Piao, K. C. Kim, J. W. Cha, J. Zheng, C. W. Yao, S. Chae, and J. W. Hyun, "Fisetin attenuates hydrogen peroxide-induced cell damage by scavenging reactive oxygen species and activating protective functions of cellular glutathione system," *In Vitro Cell. Dev. Biol. Anim.*, vol. 50, pp. 66-74, 2014.
- [9] M. Imran, F. Saeed, S. A. Gilani, M. A. Shariati, A. Imran, M. Afzaal, M. Atif, T. Tufail, and F. M. Anjum, "Fisetin: An anticancer perspective," *Food Sci. Nutr.*, vol. 9, pp. 3-16, 2020.
- [10] J. H. Park, Y.-J. Jang, Y. J. Choi, J. W. Jang, J.-H. Kim, Y.-K. Rho, I. J. Kim, H.-J. Kim, M. J. Leem, and S.-T. Lee, "Fisetin inhibits matrix metalloproteinases and reduces tumor cell invasiveness and endothelial cell tube formation," *Nutr. Cancer*, vol. 65, pp. 1192-1199, 2013.
- [11] J. A. Kim, S. Lee, D.-E. Kim, M. Kim, B.-M. Kwon, and D. C. Han, "Fisetin, a dietary flavonoid, induces apoptosis of

- cancer cells by inhibiting HSF1 activity through blocking its binding to the hsp70 promoter,” *Carcinogenesis*, vol. 36, pp. 696-706, 2015.
- [12] P. Maher, “Preventing and treating neurological disorders with the flavonol fisetin,” *Brain Plast.*, vol. 6, pp. 155-166, 2020.
- [13] S. K. Lee, G. S. Chang, I. H. Lee, J. E. Chung, K. Y. Sung, and K. T. No, “The PreADME: PC-based program for batch prediction of ADME properties”, in *EuroQSAR 2004, Designing Drugs and Crop Protectants: Processes, Problems and Solutions*, ed M. G. Ford (Malden, MA: Blackwell Pub Istanbul), pp. 9–10, 2004.
- [14] S. K. Lee, G. S. Chang, I. H. Lee, J. E. Chung, K. Y. Sung, and K. T. No, “The PreADME Approach: Web-based program for rapid prediction of physico-chemical, drug absorption and drug-like properties,” in *EuroQSAR 2002 Designing Drugs and Crop Protectants: Processes, Problems and Solutions* (Blackwell Publishing), pp. 418–420, 2003.
- [15] A. Daina, O. Michielin, and V. Zoete, “SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules,” *Sci. Rep.* vol. 7, pp. 42717, 2017.
- [16] Molinspiration Cheminformatics free web services, <https://www.molinspiration.com>, Slovensky Grob, Slovakia
- [17] D. A. Filimonov, A. A. Lagunin, T.A. Glorizova, A. V. Rudik, D. S. Druzhilovskii, P. V. Pogodin, and V. V. Poroikov, “Prediction of the biological activity spectra of organic compounds using the PASS online web resource,” *Chem. Heterocycle. Compd.*, vol. 50, pp. 444-457, 2014.
- [18] E. March-Vila, L. Pinzi, N. Sturm, A. Tinivella, O. Engkvist, H. Chen, and G. Rastelli, “On the integration of in silico drug design methods for drug repurposing,” *Front. Pharmacol.*, vol. 8, pp. 1–7, 2017.
- [19] C. A. Lipinski, “Drug-like Properties and the Causes of Poor Solubility and Poor Permeability”, *J. Pharmacol. Toxicol. Methods*, vol. 44, pp. 235–249, 2000.
- [20] M. C. Wenlock, T. Potter, P. Barton, and R. P. Austin, “A method for measuring the lipophilicity of compounds in mixture of 10,” *J. Biomol. Screen.*, vol 16, pp. 348-355, 2011.
- [21] D. F. Veber, S. R. Johnson, H. Y. Cheng, B. R. Smith, K. W. Ward, & K. D. Kopple, “Molecular Properties That

- Influence the Oral Bioavailability of Drug Candidates”, *J. Med. Chem.*, vol. 45, pp. 2615–2623, 2002
- [22] W. J. Egan, K. M. Merz, and J. J. Baldwin, “Prediction of Drug Absorption Using Multivariate Statistics,” *J. Med. Chem.*, vol. 43, pp. 3867–3877, 2000.
- [23] A. K. Ghose, V. N. Viswanadhan, and J. J. Wendoloski, “A Knowledge-Based Approach in Designing Combinatorial or Medicinal Chemistry Libraries for Drug Discovery. 1. A Qualitative and Quantitative Characterization of Known Drug Databases,” *J. Comb. Chem.*, vol. 1, pp. 55–68, 1999.
- [24] I. Muegge, S. L. Heald, and D. Brittelli, “Simple Selection Criteria for Drug-like Chemical Matter,” *J. Med. Chem.*, vol. 44, pp. 1841–1846, 2001.
- [25] S. C. Kim, S. H. Kang, S. J. Jeong, S. H. Kim, and H. S. Ko, “Inhibition of c-Jun N-terminal kinase and nuclear factor kappa B pathways mediates fisetin-exerted anti-inflammatory activity in lipopolysaccharide-treated RAW264.7 cells,” *Immunopharmacol. Immunotoxicol.*, vol. 34, pp. 645–650, 2012.
- [26] A. Daina, O. Michielin, and V. Zoete, “SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules,” *Sci. Rep.*, vol. 7, pp. 1–13, 2017.
- [27] P. Ertl and A. Schuffenhauer, “Estimation of synthetic accessibility score of drug-like molecules based on molecular complexity and fragment contributions,” *J. Cheminformatics*, vol. 1, pp. -, 2009.
- [28] A. Talevi and P. A. M. Quiroga, “Introduction. Biopharmaceutics and pharmacokinetics,” in *ADME Processes in Pharmaceutical Sciences*. Talevi, A., & Quiroga, P. A. M. (Eds). pp. 3-10, 2018.
- F. Cheng, Y. Yu, Y. Zhou, Z. Shen, W. Xiao, G. Liu, W. Li, P. W. Lee, and Y. Tang, “Insights into Molecular Basis of Cytochrome P450 Inhibitory Promiscuity of Compounds,” *J. Chem. Inf. Model.*, vol. 51, pp. 2482–2495, 2011.