

UJI *IN SILICO* TOKSISITAS SENYAWA DERIVAT FLAVONOID BESERTA MODIFIKASI SENYAWA BARU

Tiara Ajeng Listyani¹, Muniroh Addawiyah², Danang Raharjo³

Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Duta Bangsa Surakarta

e-mail: tiara_ajenglistyani@udb.ac.id

ABSTRAK

Obat yang menggunakan bahan alam sebagai bahan baku harus dilakukan uji terhadap efek toksisitas dari senyawa yang terkandung, sehingga dapat digunakan menjadi sediaan oral yang memenuhi persyaratan keamanan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas toksisitas pada senyawa derivat flavonoid dan rancangan senyawa baru yang memiliki prediksi profil toksisitas lebih baik. Penelitian ini menggunakan metode *in silico* yaitu software *Toxtree* dengan parameter yang digunakan yaitu *carcinogenicity (genetox and nongenotox)* and *mutagenicity rule base by ISS, cramer rules* dan *in vitro mutagenicity (Ames test) alert by ISS*. Hasil prediksi toksisitas senyawa derivat flavonoid bersifat *high III*, bersifat karsinogen mutagen pada senyawa luteolin, luteolin 7 glukosidase dan rutin, tetapi senyawa afzelechin, epicatechin, epicatechin 3 gallat, *quersetin* tidak bersifat karsinogen mutagen. Hasil modifikasi senyawa baru luteolin 7 glukosidase dapat menurunkan toksisitas berupa termasuk kategori kelas II, tidak bersifat karsinogen dan mutagen.

Kata kunci : Derivat flavonoid, *In silico*, Toksisitas, *Toxtree*, Modifikasi senyawa.

ABSTRACT

Medicines that use natural ingredients as raw materials must be tested for the toxicity effects of the compounds contained, so that they can be used as oral preparations that meet safety requirements. This research aims to determine the toxicity activity of flavonoid derivative compounds and design new compounds that have better predicted toxicity profiles. This research uses an *in silico* method, namely *Toxtree* software with the parameters used, namely *carcinogenicity (genetox and nongenotox)* and *mutagenicity rule base by ISS, Cramer rules* and *in vitro mutagenicity (Ames test) alert by ISS*. The prediction results for the toxicity of flavonoid derivative compounds are *high III*, mutagen carcinogenic in the compounds luteolin, luteolin 7 glucosidase and routine, but the compounds afzelechin, epicatechin, epicatechin 3 gallate, *quercetin* are not mutagen carcinogens. The results of the modification of the new compound luteolin 7 glucosidase can reduce toxicity in the form of being in the class II category, not being a carcinogen or mutagen.

Keywords: Flavonoid derivatives, *In silico*, Toxicity, *Toxtree*, Compound modification.

PENDAHULUAN

Obat yang menggunakan bahan alam sebagai bahan baku harus dilakukan uji terhadap efek toksisitas dari senyawa yang terkandung, sehingga dapat digunakan menjadi sediaan oral yang dapat memenuhi persyaratan keamanan (Mulyani *et al.*, 2020). Flavonoid merupakan salah satu senyawa yang berada dalam (Hidayati *et al.*, 2022).

Tujuan dilakukan uji toksisitas untuk menilai resiko yang muncul dari bahan kimia atau racun. Prinsip uji toksisitas adalah komponen bioaktif yang diberikan dengan dosis yang tinggi akan bersifat toksik dan apabila diberikan dengan dosis yang rendah akan menjadi obat (Yunita *et al.*, 2022).

Pengujian toksisitas senyawa yang lebih aman untuk kandidat obat dalam menggunakan metode *in vitro* dan *in vivo* dirasa kurang menguntungkan karena membutuhkan waktu yang lama dan biaya yang mahal. Adanya kemajuan teknologi memudahkan untuk mengidentifikasi toksisitas pada senyawa sebagai kandidat obat yaitu menggunakan metode *in silico* (komputasi) pada *software Toxtree* (Yeni *et al.*, 2018).

METODOLOGI PENELITIAN

Alat

Penelitian dilakukan menggunakan dua perangkat yaitu perangkat keras dan perangkat lunak.

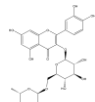
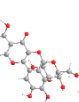
Perangkat Keras	Perangkat Lunak
Laptop lenovo model V14-IGL type 82C2 dengan spesifikasi <i>processor</i> N4020 CPU dual-core 1.10GHz, RAM 4 Giga Byte, Hard disk 931,51 Giga Byte	<i>windows</i> 10 <i>ChemDraw</i> Ultra 22.0.00 <i>Chem 3D</i> Ultra 22.0.00 <i>VegaZZ</i> 3.2.3.28 <i>Toxtree</i> V.3.1.0.1851

Penelitian dilakukan menggunakan dua perangkat yaitu perangkat keras dan perangkat lunak. Perangkat keras yang digunakan berupa laptop lenovo model V14-IGL type 82C2 dengan spesifikasi *processor* N4020 CPU dual-core 1.10GHz, RAM 4 Giga Byte, Hard disk 931,51 Giga Byte. Perangkat lunak yang digunakan berupa program *windows* 10, *ChemDraw* Ultra 22.0.00, *Chem 3D* Ultra 22.0.00, *VegaZZ* 3.2.3.28, *Toxtree* V.3.1.0.1851.

Bahan

Desain struktur tiga dimensi ligan uji yaitu tujuh senyawa derivate flavonoid menggunakan *ChemOffice* 2022.

Tabel 1. Struktur 2D dan 3D ligan uji (Raharjo,

Senyawa flavonoid	Struktur 2D	Struktur 3D
Afzelichin		
Epicatechin 3 gallat		
Epicatechin		
Luteolin		
Luteolin 7 glukosidase		
Quersetin		
Rutin		

Pembuatan struktur 3D ligan uji

Struktur dua dimensi tujuh senyawa ligan uji dibuat menggunakan *software ChemDraw* ultra 22.0, kemudian dikonversi kemodel tiga dimensi menggunakan *Chem3D* ultra 22.0. Struktur tiga dimensi disimpan menggunakan format *PDB file* (Listyani *et al.*, 2018)

Preparasi ligan uji

Optimasi dilakukan untuk menghasilkan energi molekul terendah, sehingga dapat menunjukkan kestabilan dan konformasi yang paling stabil. Struktur ligan yang telah dioptimalkan dapat menghasilkan struktur lipatan yang berbeda dari struktur awal. Struktur tiga dimensi dioptimasi menggunakan *software VegaZZ* dengan langkah *calculate*, pilih *ammp*, lalu senyawa diperbaiki dengan ditambahkan muatan parsial *gasteiger charges* kemudian ditambahkan *forcefield autodock* dan senyawa diminimasi sebanyak 3.000 langkah lalu klik *minimization*, dan disimpan klik *save as* dengan nama ligan format *.mol* untuk uji toksisitas (Listyani *et al.*, 2018)

Uji toksisitas

Uji toksisitas pada penelitian ini menggunakan metode *in silico* dengan *software Toxtree* untuk memprediksi nilai toksisitasnya. Program *Toxtree* dibuka pada struktur dua dimensi struktur derivat flavonoid dengan mengklik tombol *file* dan *open*. Pilih parameter yang akan dihitung dengan tombol *method*, pilih parameter dan klik *estimate*. Hasil perhitungan nilai toksisitasnya ditampilkan pada *Classification Area. Method – View decision tree* untuk melihat rincian *decision tree*. Parameter yang digunakan yaitu *carcinogenicity (genetox and nongenotox) and mutagenicity rule base by ISS, cramer rules* dan *in vitro mutagenicity (Ames test) alert by ISS* (Listyani *et al.*, 2018)

Modifikasi senyawa baru

Modifikasi senyawa baru digambar dengan program ChemDraw Ultra 22.0, uji toksisitas senyawa derivat flavonoid. Modifikasi gugus fungsi senyawa derivat flavonoid dilakukan untuk membuat desain senyawa baru dengan harapan dapat memperbaiki tingkat toksisitas (Listyani *et al.*, 2018).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Uji toksisitas dilakukan menggunakan program *Toxtree*. Parameter yang digunakan meliputi *cramer rules, carcinogenicity (genetox and nongenotox) and mutagenicity rulebase by ISS, in vitro mutagenicity (Ames test) alerts by ISS*.

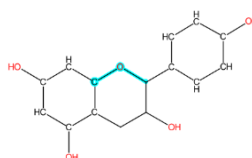
Cramer rules dikategorikan menjadi tiga kelas yaitu kelas I, II dan III. Senyawa yang dikategorikan kelas I adalah senyawa dengan bentuk struktur kimia sederhana, memiliki cara metabolisme yang efisien dan apabila dikonsumsi secara oral memiliki tingkat toksisitas yang rendah. Senyawa yang dikategorikan kelas II adalah memiliki toksisitas tingkat medium jika didasarkan pada strukturnya, senyawa yang memiliki struktur tidak berbahaya dibandingkan zat kelas I tetapi tidak mengandung ciri struktur yang menunjukkan toksisitas seperti zat kelas III. Senyawa yang dikategorikan kelas III adalah senyawa yang memiliki gugus fungsional yang reaktif, masuk dalam kategori tidak aman jika dikonsumsi terlalu berlebihan dan memiliki aktivitas toksisitas yang signifikan (Istiqomah & Fatikasari, 2023)

Carcinogenicity (genetox and nongenotox) and mutagenicity rulebase by ISS adalah uji yang dilakukan untuk memprediksi karsinogenitas pada senyawa uji. *Carcinogenicity and mutagenicity* saling berhubungan satu sama lain. Rusaknya materi genetix oleh zat mutagen terjadi pada sel gamet sehingga masalah penyakit dapat diwariskan kepada turunannya. Pengujian toksisitas karsinogen bertujuan untuk mengetahui senyawa yang dapat menyebabkan terjadinya kanker atau tumor (Indrasari *et al.*, 2022)

In vitro mutagenicity (Ames test) alerts by ISS adalah uji yang dilakukan untuk memprediksi mutagenitas pada senyawa uji yang menunjukkan adanya peringatan terhadap mutagenesis *S. Typhimurium*. Pengujian toksisitas mutagen bertujuan untuk mengetahui senyawa yang dapat menyebabkan mutase pada kromosom atau DNA dan menyebabkan terjadinya perubahan informasi genetik (Indrasari *et al.*, 2022)

Afzelechin

Hasil uji toksisitas pada senyawa afzelechin dengan parameter *cramer rules* yaitu termasuk dalam golongan kelas III karena terdapat senyawa heterosiklik dapat dilihat pada gambar 4.10, tetapi senyawa afzelechin tidak memiliki gugus fungsi yang terkait dengan peningkatan toksisitas (Toxtree, 2023).



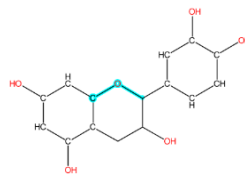
Gambar 1. Heterosiklik pada senyawa afzelechin (Toxtree, 2023).

Pengujian toksisitas pada parameter *carcinogenicity (genetox and nongenotox) and mutagenicity rulebase by ISS* pada senyawa afzelechin didapatkan tidak terdapatnya tiokarbonil, sikloalkana halogen, benzena terhalogenasi, PAH terhalogenasi seperti naftalena, bifenil, difenil dibenzodioxin terhalogenasnegatif (Toxtree, 2023). Hasil uji tersebut senyawa afzelechin tidak bersifat karsinogenisitas genotoksik dan karsinogenisitas non genotoksik karena afzelechin tidak memiliki struktur yang dapat meningkatkan potensi karsinogen genotoksik dan non genotoksik (Damayanti *et al.*, 2021)

Hasil uji toksisitas senyawa afzelechin pada parameter *in vitro mutagenicity (Ames test) alerts by ISS* menghasilkan tidak ada peringatan untuk mutagenisitas pada *S. Typhimurium* dikarenakan tidak diporeleh substruktur yang menyebabkan terjadinya mutagenitas (Pratiwi *et al.*, 2014).

Epicatechin

Hasil uji toksisitas pada senyawa epicatechin dengan parameter *cramer rules* yaitu digolongkan dalam kelas III karena epicatechin memiliki senyawa heterosiklik dapat dilihat pada gambar 4.12, sehingga epicatechin memiliki potensi toksisitas yang tinggi, tetapi epicatechin tidak mengandung gugus fungsi yang berhubungan dengan peningkatan toksisitas (Ramdani *et al.*, 2021)



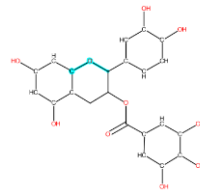
Gambar 2. Heterosiklik pada senyawa epicatechin (Toxtree, 2023).

Uji toksisitas pada parameter *carcinogenicity (genetox and nongenotox) and mutagenicity rulebase by ISS* pada senyawa epicatechin yaitu tidak terdapat tiokarbonil, sikloalkana halogen, benzena terhalogenasi, PAH terhalogenasi seperti naftalena, bifenil, difenil (Toxtree, 2023). Hasil uji tersebut senyawa epicatechin tidak bersifat karsinogenisitas genotoksik dan nongenotoksik karena tidak adanya struktur untuk meningkatkan potensi karsinogen genotoksik dan non genotoksik (Damayanti *et al.*, 2021)

Pengujian toksisitas pada senyawa epicatechin dengan parameter *in vitro mutagenicity (Ames test) alerts by ISS* menghasilkan tidak ada peringatan untuk mutagenisitas pada *S. Typhimurium* dikarenakan epicatechin tidak memiliki substruktur yang menyebabkan mutagenitas (Pratiwi *et al.*, 2014).

Epicatechin 3 gallat

Hasil uji toksisitas pada senyawa epicatechin 3 gallat dengan parameter *cramer rules* termasuk dalam kategori III karena epicatechin 3 gallat terdapat senyawa heterosiklik dapat dilihat pada gambar 4.11, tetapi tidak mengandung gugus fungsi yang terkait dengan peningkatan toksisitas (Toxtree, 2023).



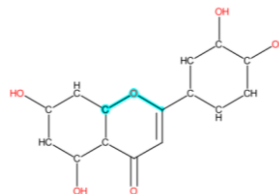
Gambar 3. Heterosiklik pada senyawa epicatechin 3 gallat (Toxtree, 2023).

Hasil uji toksisitas dengan parameter *carcinogenicity (genetox and nongenotox) and mutagenicity rulebase by ISS* pada senyawa epicatechin 3 gallat yaitu tidak terdapat tiokarbonil, sikloalkana halogen, benzena terhalogenasi, PAH terhalogenasi seperti naftalena, bifenil, difenil (Toxtree, 2023). Hasil uji tersebut senyawa epicatechin 3 gallat tidak bersifat karsinogenesis genotoksik dan non genotoksik karena epicatechin 3 gallat tidak mempunyai struktur untuk meningkatkan potensi karsinogen genotoksik dan non genotoksik (Damayanti *et al.*, 2021).

Hasil pengujian toksisitas dengan parameter *in vitro mutagenicity (Ames test) alerts by ISS* menghasilkan senyawa epicatechin 3 gallat tidak adanya peringatan untuk mutagenisitas pada *S. Typhimurium* dikarenakan epicatechin 3 gallat tidak memiliki substruktur yang menyebabkan mutagenitas (Pratiwi *et al.*, 2014).

Luteolin

Hasil pengujian toksisitas pada senyawa luteolin dengan parameter *cramer rules* yaitu luteolin memiliki toksisitas pada kelas III karena memiliki struktur heterosiklik dapat dilihat pada gambar 4.13, tetapi luteolin tidak mengandung gugus fungsi yang berhubungan dengan peningkatan toksisitas (Toxtree, 2023).



Gambar 4. Heterosiklik pada senyawa luteolin (Toxtree, 2023).

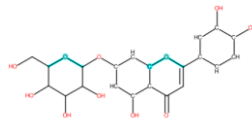
Pengujian toksisitas pada parameter *carcinogenicity (genetox and nongenotox) and mutagenicity rulebase by ISS* luteolin terdapat peringatan pada struktural untuk karsinogenesis genotoksik karena terdapat gen α , β karbonil tak jenuh pada

luteolin, merupakan substruktur yang menyebabkan karsinogenitas genotoksik. Luteolin negatif untuk karsinogenisitas nongenotoksik karena tidak terdapat thiocarbonyl, sikloalkana halogenasi, benzena terhalogenasi, PAH terhalogenasi pada senyawa naftalena, bifenil, difenil yang bersifat karsinogen beracun, dan tidak adanya dibenzodioxin terhalogenasi (Toxtree, 2023).

Hasil uji toksisitas pada senyawa luteolin dengan parameter *in vitro mutagenicity (Ames test) alerts by ISS* adalah adanya peringatan pada struktural untuk mutagenisitas *S. typhimurium* karena terdapat Ames α , β karbonil tak jenuh (Toxtree, 2023). Substruktur α dan β karbonil tak jenuh merupakan substruktur yang dapat bertanggung jawab atas mutagenitas (Pratiwi *et al.*, 2014).

Luteolin 7 glukosidase

Hasil uji toksisitas dengan parameter *cramer rules* dihasilkan bahwa pada senyawa luteolin 7 glukosidase termasuk dalam kelas III karena terdapat struktur heterosiklik dan memiliki cincin heterosiklik dengan substituen kompleks dapat dilihat pada gambar 4.15, tetapi pada senyawa luteolin 7 glukosidase tidak mengandung gugus fungsi yang berhubungan dengan peningkatan toksisitas (Toxtree, 2023).



Gambar 5. Heterosiklik dan cincin heterosiklik (Toxtree, 2023).

Pengujian toksisitas pada parameter *carcinogenicity (genetox and nongenotox) and mutagenicity rulebase by ISS* dihasilkan terdapat peringatan pada struktural untuk karsinogenisitas genotoksik karena terdapat gen α , β karbonil tak jenuh pada luteolin 7 glukosidase, merupakan substruktur senyawa yang bertanggung jawab atas karsinogenitas genotoksik (Pratiwi *et al.*, 2014). Luteolin 7 glukosidase negatif untuk karsinogenisitas nongenotoksik karena tidak terdapat thiocarbonyl, sikloalkana halogenasi, benzena terhalogenasi, PAH terhalogenasi pada senyawa naftalena, bifenil, difenil yang bersifat karsinogen beracun, dan tidak adanya dibenzodioxin terhalogenasi (Toxtre, 2023).

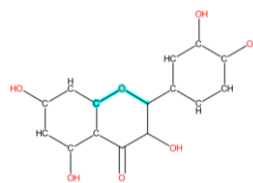
Hasil uji toksisitas pada parameter *in vitro mutagenicity (Ames test) alerts by ISS* terdapat peringatan pada struktural luteolin 7 glukosidase untuk

mutagenisitas *S. typhimurium* karena terdapat ames α , β karbonil tak jenuh (Toxtree, 2023). α dan β karbonil tak jenuh merupakan substruktur yang dapat bertanggung jawab atas mutagenitas (Pratiwi *et al.*, 2014).

Struktur luteolin 7 glukosidase terdapat α, β asam karboksilat tak jenuh dan karboksilat, kuinon, bahan kimia asiklik dengan karbon β dengan substituen dengan $C \geq 6$, atau cincin aromatik (Toxtree, 2023).

Quersetin

Hasil uji toksisitas pada senyawa *Quersetin* dengan parameter *cramer rules* adalah termasuk dalam kelas III karena terdapat senyawa heterosiklik pada *Quersetin* dapat dilihat pada gambar 4.17, tetapi *Quersetin* tidak mengandung gugus fungsi yang terkait dengan peningkatan toksisitas, sehingga *Quersetin* dapat berbahaya keamanannya jika dosis yang digunakan melebihi indeks terapinya (Putra *et al.*, 2019).



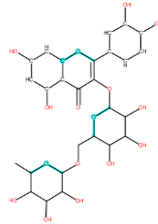
Gambar 6. Heterosiklik pada senyawa *Quersetin* (Toxtree, 2023).

Pengujian toksisitas pada parameter *carcinogenicity (genetox and nongenotox) and mutagenicity rulebase by ISS* pada senyawa *Quersetin* menghasilkan tidak terdapat tiokarbonil, sikloalkana halogen penyebab karsinogen nongenotoksik, benzena terhalogenasi, PAH terhalogenasi seperti naftalena, bifenil, difenil. Hasil uji tersebut senyawa *Quersetin* tidak bersifat karsinogenisitas genotoksik dan nongenotoksik karena senyawa *Quersetin* tidak memiliki struktur yang berpotensi untuk meningkatkan karsinogen genotoksik dan non genotoksik (Damayanti *et al.*, 2021).

Hasil uji toksisitas pada parameter *in vitro mutagenicity (Ames test) alerts by ISS* menghasilkan tidak ada peringatan pada senyawa *Quersetin* untuk mutagenisitas *S. Typhimurium* dikarenakan senyawa *Quersetin* tidak memiliki substruktur yang bertanggung jawab atas toksisitas mutagenitas (Pratiwi *et al.*, 2014).

Rutin

Hasil uji toksisitas pada senyawa rutin dengan parameter *cramer rules*, rutin termasuk dalam kelas III karena rutin memiliki senyawa heterosiklik dengan cincin heterosiklik substituen yang kompleks dapat dilihat pada gambar 4.18, walaupun rutin termasuk dalam kelas III, tetapi rutin tidak mengandung gugus fungsi yang terkait dengan peningkatan toksisitas (Dyanira *et al.*, 2022)



Gambar 7. Heterosiklik pada senyawa rutin (Toxtree, 2023).

Pengujian toksisitas senyawa rutin pada parameter *carcinogenicity (genetox and nongenotox) and mutagenicity rulebase by ISS* menghasilkan adanya peringatan struktural yang berpotensi bersifat karsinogenisitas genotoksik dikarenakan adanya gen α , β karbonil tak jenuh yang merupakan substruktur senyawa yang bertanggung jawab atas karsinogenitas genotoksik (Pratiwi *et al.*, 2014).

Senyawa rutin negatif untuk karsinogenisitas nongenotoksik karena tidak adanya tiokarbonil, sikloalkana halogen, benzena terhalogenasi, PAH terhalogenasi seperti naftalena, bifenil, difenil dan dibenzodioxin terhalogenasi (Toxtree, 2023).

Hasil uji toksisitas senyawa rutin pada parameter *in vitro mutagenicity (Ames test) alerts by ISS* adalah adanya peringatan struktural untuk mutagenisitas *S. typhimurium* dikarenakan adanya ames α dan β karbonil tak jenuh (Toxtree, 2023). Ames α dan β karbonil tak jenuh merupakan salah satu substruktur yang bertanggung jawab atas mutagenitas (Pratiwi *et al.*, 2014).

Tabel 2. Hasil uji toksisitas menggunakan *software Toxtree*

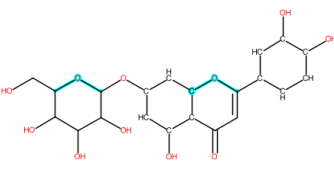
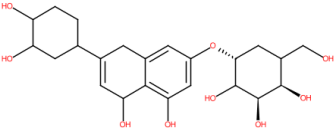
Senyawa flavonoid	Chammer rules	Carcinogenicity and mutagenicity	In vitro mutagenicity
Afzelechin	High (class III)	Negative for genotoxic carcinogenicity negative for nongenotoxic carcinogenicity	No alerts for S. Typhimurium mutagenicity
Epicatechin	High (class III)	Negative for genotoxic carcinogenicity negative for nongenotoxic carcinogenicity	No alerts for S. Typhimurium mutagenicity
Epicatechin 3 gallat	High (class III)	Negative for genotoxic carcinogenicity negative for nongenotoxic carcinogenicity	No alerts for S. Typhimurium mutagenicity
Luteolin	High (class III)	structural alert for genotoxic carcinogenicity negative for nongenotoxic carcinogenicity	Structural alerts for S. Typhimurium mutagenicity
Luteolin 7 glukosidase	High (class III)	structural alert for genotoxic carcinogenicity negative for nongenotoxic carcinogenicity	Structural alerts for S. Typhimurium mutagenicity
Quersetin	High (class III)	Negative for genotoxic carcinogenicity negative for nongenotoxic carcinogenicity	No alerts for S. Typhimurium mutagenicity
Rutin	High (class III)	structural alert for genotoxic carcinogenicity negative for nongenotoxic carcinogenicity	Structural alerts for S. Typhimurium mutagenicity

Keterangan : cetak tebal merupakan senyawa bersifat mutagen dan karsinogen

Modifikasi senyawa baru

Modifikasi senyawa baru dilakukan pada struktur derivat flavonoid sebagai struktur induknya lalu struktur induk gugus-gugus fungsi pada derivat flavonoid dimodifikasi dengan tujuan untuk menurunkan efek toksisitas, berdasarkan hasil uji toksisitas derivat flavonoid (Listyani *et al.*, 2018). Senyawa luteolin 7 glukosidase dipilih sebagai senyawa induk karena luteolin 7 glukosidase bersifat mutagen dan karsinogen serta termasuk *high* atau kelas 3 kategori tidak aman jika dikonsumsi terlalu berlebihan dan memiliki aktivitas toksisitas yang signifikan, sehingga perlu dilakukan modifikasi untuk menurunkan efek toksisitas.

Tabel 3. Perbandingan uji toksisitas pada modifikasi senyawa baru.

Struktur 2D	Chamner rules	Carcinogenicity and mutagenicity	In vitro mutagenicity
	High (class III)	structural alert for genotoxic carcinogenicity negative for nongenotoxic carcinogenicity	Structural alerts for S. Typhimurium mutagenicity
	Intermediet (class II)	Negative for genotoxic carcinogenicity negative for nongenotoxic carcinogenicity	No alerts for S. Typhimurium mutagenicity
7-(3,4-dihydroxycyclohexyl)- 4,5-dihydroxy-5,8- dihydronaphthalen-2-yl) oxy)-6-(hydroxymethyl) cyclohexane-1,2,3-triol			

Modifikasi senyawa luteolin 7 glukosidase menghasilkan senyawa baru yang dapat menurunkan toksisitas secara signifikan yaitu termasuk kategori intermediet (*class II*) dapat dilihat pada tabel 3, sehingga memiliki toksisitas tingkat medium jika didasarkan pada strukturnya senyawa yang memiliki struktur tidak berbahaya dibandingkan zat kelas I tetapi tidak mengandung ciri struktur yang menunjukkan toksisitas seperti zat kelas III (Istiqomah & Fatikasari, 2023). Perubahan kategori kelas toksisitas diakibatkan karena menghilangkan struktur heterosiklik dan cincin heterosiklik dengan substituen kompleks pada senyawa luteolin 7 glukosidase, sehingga menghasilkan struktur senyawa baru yang termasuk kategori toksisitas kelas intermediet kelas 2 (Toxtree, 2023).

Modifikasi senyawa luteolin 7 glukosidase menghasilkan senyawa baru yang tidak menyebabkan karsinogen dan mutagen, sehingga senyawa tidak menyebabkan terjadinya kanker atau tumor, mutasi pada kromosom atau DNA

dan tidak menyebabkan terjadinya perubahan informasi genetik (Indrasari *et al.*, 2022).

Perubahan terjadi karena menghilangkan struktur α , β karbonil tak jenuh pada senyawa luteolin 7 glukosidase yang menyebabkan terjadinya karsinogen dan mutagen, sehingga dapat menghasilkan senyawa baru yang tidak bersifat karsinogen dan mutagen (Toxtree, 2023).

SIMPULAN

Senyawa derivat flavonoid memiliki toksisitas tinggi dengan hasil *cramer rules* yaitu *high* III dan bersifat karsinogen dan mutagen yaitu luteolin, luteolin 7 glukosidase dan rutin. Senyawa derivat flavonoid tidak bersifat karsinogen dan mutagen adalah afzelechin, epicatechin, epicatechin 3 gallat dan *quersetin*. Hasil modifikasi senyawa baru pada senyawa luteolin 7 glukosidase menghasilkan senyawa baru yang memiliki toksisitas yang baik karena tidak menyebabkan mutagen dan karsinogen serta termasuk kategori kelas II yang aman digunakan sebagai sediaan oral.

DAFTAR PUSTAKA

- Damayanti, S., *et al.* 2021. Antiviral activity and toxicity prediction of compounds contained in figs (*Ficus carica* L.) by in silico method. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology* 8 (1): 21–33.
- Dyanira, A., *et al.* 2022. Uji Aktivitas dan Toksisitas Secara *In Silico* Senyawa Turunan Flavonoid pada Jeruk Bali (*Citrus maxima*) sebagai Antimelanogenesis. *Bandung Conference Series: Pharmacy* 2(2): 990–1002.
- Hidayati, S., *et al.* 2022. Aktivitas Antiinflamasi In Vitro dan In Vivo Ekstrak Etanol Daun Mangga Arumanis (*Mangifera indica* L.). *Jurnal Sains Dan Kesehatan* 4(5): 488–494.
- Indrasari, T., *et al.* 2022. Studi Biokemoinformatika Metabolit Daun Kersen (*Muntingia calabura* L.) sebagai Agen Kanker Kolorektal. *PHARMACY: Jurnal Farmasi Indonesia (Pharmaceutical Journal of Indonesia)* 19(2): 251–262.
- Istiqomah, N dan Fatikasari, S. 2023. Kajian in Silico Daun Sungkai (*Peronema canescens*) dalam Menghambat Enzim lanosterol 14- α demethylase Jamur *Candida albicans*. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Education* 3(1).
- Listyani, T. A., *et al.* 2018. Analisis Docking Molekuler Senyawa Derivat Phthalimide sebagai Inhibitor Non-Nukleosida HIV-1 Reverse Transcriptase. *Jurnal Farmasi Indonesia* 15(2): 123–134.

- Mulyani, T., *et al.* 2020. Tinjauan Pustaka: Teknik Pengujian Toksisitas Teratogenik pada Obat Herbal. *J Farm Udayana*, 9(1), 31.
- Putra, D. P., *et al.* 2019. Studi In Silico Interaksi Senyawa Kuersetin Terhadap Reseptor Kanker Insulin Like Growth Factor 1 (Igfr-1). *Prosiding Farmasi*, 249–255.
- Ramdani, R. M., *et al.* 2021. Uji In Silico Aktivitas Senyawa Polifenol Teh Hijau (*Camellia sinensis* L) terhadap Sars-Cov-2. *Prosiding Farmasi*, 653–659.
- Yeni, Y., *et al.* 2018. HKSA dan Penambatan Molekuler Senyawa Turunan Kumarin sebagai Anti Kanker Kolon. *BIOEDUSCIENCE: Jurnal Pendidikan Biologi Dan Sains*, 2(1): 45.
- Yunita, E. N., *et al.* 2022. Molecular Docking and Toxicity from Temulawak Rhizome (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb.) against COX-2. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology* 1(1): 106–115.