

**ANALISIS HUBUNGAN KUANTITATIF STRUKTUR DAN
AKTIVITAS SENYAWA TURUNAN FLAVONOID
SEBAGAI INHIBITOR ENZIM
ALFA GLUKOSIDASE**

SKRIPSI

Diajukan untuk Memenuhi Sebagian Syarat Guna Memperoleh
Gelar Sarjana Sains dalam Ilmu Kimia



Disusun oleh:

SAYOGA DWI MAHARDIKA

NIM. 2008036034

**PROGRAM STUDI KIMIA
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI WALISONGO
SEMARANG
2024**

PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Sayoga Dwi Mahardika

NIM : 2008036034

Jurusan : Kimia

Menyatakan bahwa skripsi yang berjudul:

**ANALISIS HUBUNGAN KUANTITATIF STRUKTUR DAN
AKTIVITAS SENYAWA TURUNAN FLAVONOID
SEBAGAI INHIBITOR ENZIM ALFA GLUKOSIDASE**

Secara keseluruhan adalah hasil penelitian/karya saya sendiri,
kecuali bagian tertentu yang dirujuk dari sumbernya.

Semarang, 23 Oktober 2024
Pembuat Pernyataan,



Sayoga Dwi Mahardika
NIM. 2008036034

PENGESAHAN

Naskah Skripsi berikut ini:

Judul : **Analisis Hubungan Kuantitatif Struktur dan Aktivitas Senyawa Turunan Flavonoid Sebagai Inhibitor Enzim Alfa Glukosidase**
Penulis : Sayoga Dwi Mahardika
NIM : 2008036034
Jurusan : Kimia

Telah diuji dalam sidang munaqosyah oleh Dewan Penguji Fakultas Sains dan Teknologi UIN Walisongo dan dapat diterima sebagai salah satu syarat memperoleh gelar sarjana dalam bidang ilmu kimia.

Semarang, 21 November 2024

DEWAN PENGUJI

Ketua Sidang

Sekretaris Sidang



Mutista Hafshah, M.Si NIP. 199401022019032015
Ana Mardiyah, M.Si NIP. 198905252019032019

Penguji I

Penguji II



Dr. R. Arizal Firmansyah S.Pd., M.Si NIP. 197908192009121001
Ratih Rizqi Nirwana, S.Si., M.Pd NIP. 198104142005012003

Pembimbing



Mutista Hafshah, M.Si
NIP. 199401022019032015

NOTA DINAS

Semarang, 23 Oktober 2024

Kepada

Yth. Dekan Fakultas Sains dan Teknologi

UIN Walisongo

Di Semarang

Assalamualaikum wr.wb.

Dengan ini diberitahukan bahwa saya telah melakukan bimbingan, arahan dan koreksi naskah skripsi dengan:

Judul : **Analisis Hubungan Kuantitatif Struktur dan Aktivitas Senyawa Turunan Flavonoid sebagai Inhibitor Enzim Alfa Glukosidase**

Nama : Sayoga Dwi Mahardika

NIM : 2008036034

Jurusan : Kimia

Saya memandang bahwa naskah skripsi tersebut sudah dapat diajukan kepada Fakultas UIN Walisongo Semarang untuk diajukan dalam Sidang Munaqosah.

Wassalamualaikum wr.wb.

Pembimbing



Mutista Hafshah, M.Si
NIP. 199401022019032015

ABSTRAK

Penelitian telah dilakukan untuk mengetahui Hubungan Kuantitatif Struktur dan Aktivitas senyawa turunan Flavonoid sebagai antidiabetes yang mampu menghambat enzim alfa glukosidase. Pemodelan struktur sebanyak 21 senyawa menggunakan MarvinSketch dan dilakukan optimasi geometri metode semiempiris AM1 menggunakan HyperChem. Sebanyak 21 deskriptor dieliminasi dengan metode *Backward* dilanjutkan dengan metode *Enter* pada analisis *Multi Linear Regression* (MLR) menggunakan 17 senyawa *training set* dan 4 senyawa *testing set*. Hasil analisis MLR menyatakan bahwa deskriptor massa, volume, energi hidrasi, dan muatan bersih atom qC_2 , qC_4 , qC_{15} , qC_{16} menunjukkan hubungan dengan aktivitas antidiabetes. Persamaan HKSA dari senyawa turunan flavonoid sebagai inhibitor enzim alfa glukosidase adalah:

$$\text{Log IC}_{50} = -0.005(\text{Massa}) + 0.001(\text{Volume}) + 0.088(E_{\text{Hidrasi}}) + 1.978(qC_2) + 1.177(qC_4) + 1.939(qC_{15}) + 1.608(qC_{16})$$

$n = 21$; $R = 0.892$; $R^2 = 0.792$; $\text{RMSE} = 0.167$; $F_{\text{hit}}/F_{\text{tab}} = 1.627$; $P = 0.001$; $\text{PRESS} = 0.55$.

Persamaan ini digunakan untuk memodifikasi rantai induk senyawa flavonoid. Senyawa paling efektif dari desain senyawa baru adalah *8-amino-6-nitro-3-nitroso-2-phenyl-4H-chromen-4-one* dengan nilai $\text{IC}_{50\text{prediksi}} = 2.03 \mu\text{M}$.

Kata kunci: HKSA, Flavonoid, Alfa glukosidase, Antidiabetes

KATA PENGANTAR

Puji syukur kami panjatkan kehadirat Allah SWT atas limpahan rahmat, taufik, dan hidayah-Nya sehingga karya tulis ini dapat terselesaikan. Shalawat serta salam senantiasa kami panjatkan kepada Nabi Muhammad SAW beserta keluarga, sahabat, dan umatnya. Penyusunan skripsi dengan judul "Analisis Hubungan Kuantitatif Struktur dan Aktivitas Senyawa Turunan Flavonoid sebagai Inhibitor Enzim Alfa Glukosidase" ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Sains di Jurusan Kimia Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Walisongo, Semarang.

Penulis menyadari bahwa penyelesaian skripsi ini tidak lepas dari berbagai pihak yang telah memberikan nasihat, bimbingan, maupun dukungan dan doa. Oleh karena itu, penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Prof. Dr. Nizar, M.Ag. sebagai Rektor Universitas Islam Negeri Walisongo Semarang.
2. Prof. Dr. H. Musahadi, M.Ag. sebagai Dekan Fakultas Sains dan Teknologi.
3. Mulyatun, S.Pd., M.Si. sebagai Ketua Program Studi Kimia Fakultas Sains dan Teknologi.
4. Zidni Azizati, M.Sc. sebagai Sekretaris Program Studi Kimia Fakultas Sains dan Teknologi.

5. Mustista Hafshah, M.Si., Dosen pembimbing yang telah memberikan bimbingan, kritik, saran serta motivasi kepada penulis dalam penyusunan skripsi.
6. Rais Nur Latifah, M.Si., Dosen Wali yang telah memberikan bimbingan dan motivasi selama masa perkuliahan.
7. Segenap Dosen dan Staff Jurusan Kimia Fakultas Sains dan Teknologi.
8. Kedua Orang Tua, Ayahanda tercinta (Alm. Sutrisno) dan ibunda tercinta (Almh. Sudarti) yang selalu memberikan cinta kasih tanpa batas semasa hidupnya sehingga memberi sumber inspirasi dan motivasi terbesar bagi penulis.
9. Kepada saudara, kakak Yuda yang telah memberi dukungan materi dan adek Lily yang telah memberi semangat kepada penulis.
10. Teman dan segenap keluarga besar Kimia 2020, KKN Kolaborasi Poncorejo yang telah memberikan dukungan moral, semangat, dan kebersamaan selama penulis menyelesaikan masa perkuliahan.
11. Semua pihak yang tidak bisa disebutkan satu per satu yang telah memberikan bantuan dan semangat demi terselesaikannya skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan skripsi ini masih banyak kekurangan dan belum sepenuhnya benar. Oleh karena

itu, penulis mengharapkan kritik dan saran yang konstruktif dari berbagai pihak sangat diharapkan untuk perbaikan di masa mendatang. Semoga skripsi ini bermanfaat bagi para pembaca dan menjadi referensi bagi penelitian selanjutnya di bidang yang sama.

Semarang, 23 Oktober 2024

Penulis

Sayoga Dwi Mahardika

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	
PERNYATAAN KEASLIAN	i
PENGESAHAN	ii
NOTA DINAS	iii
ABSTRAK	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR PERSAMAAN	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	8
C. Tujuan Penelitian	8
D. Manfaat Penelitian	9
BAB II LANDASAN PUSTAKA	10
A. Landasan Teori	10

1. Diabetes.....	10
2. Inhibitor Alfa Glukosidase	13
3. Flavonoid.....	14
4. Komputasi.....	16
5. Metode Semiempiris	18
6. <i>Austin Model 1</i>	19
7. Deskriptor.....	20
8. Hubungan Kuantitatif Struktur dan Aktifitas	23
9. Struktur dengan Mekanisme Kerja.....	25
B. Kajian Pustaka	27
BAB III METODE PENELITIAN.....	35
A. Waktu dan Tepat Penelitian.....	35
B. Alat dan Bahan	35
1. Alat Penelitian.....	35
2. Bahan Penelitian.....	35
C. Metode Penelitian	42
1. Optimasi Geometri	42
2. Penentuan Nilai Deskriptor.....	42
3. Penentuan Persamaan HKSA	45

4. Desain Senyawa Baru	46
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	48
A. Optimasi Geometri	48
B. Penentuan Nilai Deskriptor.....	50
C. Penentuan Persamaan HKSA	52
D. Desain Senyawa Baru	60
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	67
A. Kesimpulan.....	67
B. Saran	68
DAFTAR PUSTAKA	69
LAMPIRAN.....	79
DAFTAR RIWAYAT HIDUP	90

DAFTAR TABEL

Tabel 3. 1	Struktur senyawa turunan flavonoid	36
Tabel 4. 1	Model persamaan terbaik menggunakan <i>training set</i> dan deskriptornya	54
Tabel 4. 2	Hasil analisis model persamaan terbaik menggunakan <i>training set</i> dan nilai PRESS menggunakan <i>testing set</i>	55
Tabel 4. 4	Perbandingan nilai $\log IC_{50\text{prediksi}}$ dengan $\log IC_{50\text{eksperimen}}$	58
Tabel 4. 4	Desain senyawa baru dan $IC_{50\text{prediksi}}$	61

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. 1	Struktur <i>acarbose</i> dengan $IC_{50\text{eksperimen}} = 607 \pm 56 \mu\text{M}$ (Proença, 2017)	3
Gambar 2. 1	Mekanisme kerja <i>acarbose</i> sebagai <i>alpha glucosidase inhibitors</i> (Gendokesumo, Putra, Anwari, Widianat, & Elysia, 2022)	14
Gambar 2. 2	Struktur analog flavonoid secara 2D	15
Gambar 2. 3	Substrat enzim alfa glukosidase (Halim, 2021)	26
Gambar 2. 4	Interaksi pengikatan substrat pada bagian sisi aktif (Halim, 2021)	27
Gambar 2. 5	Struktur 2-(3,5-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-4H-chromen-4-one dengan $pIC_{50\text{pre}} = 8,98 \mu\text{M}$ (Yang, 2022)	29
Gambar 3. 1	Penomoran atom pada senyawa induk struktur flavonoid	44
Gambar 4. 1	Senyawa turunan flavonoid kode senyawa 21 sebelum (kiri) dan sesudah (kanan) dilakukan optimasi geometri	50
Gambar 4. 2	Grafik regresi linier nilai $\log IC_{50\text{prediksi}}$ dan $\log IC_{50\text{eksperimen}}$	60

DAFTAR PERSAMAAN

Persamaan 2. 1	Persamaan HKSA klasik penelitian Nurkholidah, I. dkk, (2023)	24
Persamaan 2. 2	Persamaan HKSA penelitian Halim, S. A. dkk, (2021)	27
Persamaan 2. 3	Persamaan HKSA penelitian Yang, Ting. dkk, (2022)	29
Persamaan 2. 4	Persamaan HKSA penelitian Wijianto, B. dkk, (2020)	32
Persamaan 4. 1	Persamaan HKSA final	58

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Nilai energi sebelum dan sesudah optimasi seluruh senyawa flavonoid	79
Lampiran 2	Nilai seluruh deskriptor sterik, hidrofobik, dan elektronik senyawa turunan flavonoid	80
Lampiran 3	Hasil analisis dua model variabel terbaik metode <i>General Algorithm</i>	85
Lampiran 4	Hasil analisis dua model persamaan terbaik metode <i>Backward</i>	86
Lampiran 5	Hasil analisis model persamaan 2 pada metode <i>Enter</i>	87
Lampiran 6	Nilai deskriptor desain senyawa baru yang digunakan dalam persamaan 4. 1	88

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Seiring dengan perkembangan zaman, varian penyakit masyarakat telah berubah dari penyakit infeksi dan gizi buruk menjadi penyakit degeneratif salah satunya yakni diabetes melitus. Diabetes ialah penyakit metabolik kronis yang disebabkan oleh kerusakan pankreas, yang tidak dapat memproduksi cukup insulin atau tubuh tidak dapat menggunakan insulin yang dihasilkan dengan baik (Ramadhani, 2022).

Diabetes merupakan penyakit yang disertai dengan komplikasi atau menyebabkan penyakit lain. Komplikasi umum diabetes adalah penyebab utama gagal ginjal, retinopati diabetik, neuropati dan bahkan gangguan kardiovaskular yang merupakan penyakit yang cukup serius jika tidak segera dilakukan penanganan sehingga dapat meningkatkan hipertensi dan serangan jantung (Lestari, Zulkarnain, & Sijid, 2021).

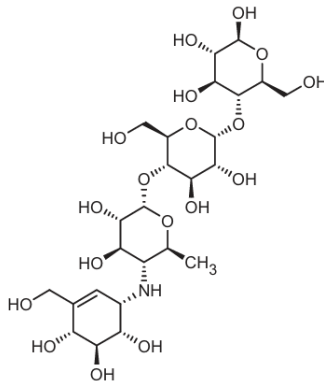
Diabetes juga berhubungan dengan gangguan metabolisme dan degeneratif yang memiliki implikasi jangka panjang. Diabetes terjadi ketika insulin tidak cukup diproduksi

(tipe 1) atau tidak dapat digunakan secara efektif oleh tubuh (tipe 2) (Noor, 2019).

International Diabetes Federation pada tahun 2022 memberitahukan bahwa 537 Jutaan orang dewasa (20 tahun keatas) hidup sebagai penderita diabetes di seluruh dunia. Jumlah ini diprediksikan akan meningkat menjadi 643 juta dengan perbandingan 9:1 orang dewasa pada tahun 2030 dan 784 juta dengan perbandingan 8:1 orang dewasa pada tahun 2045. Diabetes memicu 6,7 juta kematian pada tahun 2021. Diperkirakan 240 juta orang dewasa hidup sebagai penderita diabetes tanpa pemeriksaan. 541 juta orang dewasa di seluruh dunia dengan perbandingan 10:1 mengalami gangguan toleransi glukosa, memposisikan mereka pada risiko tinggi terkena diabetes tipe 2. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia memberitahukan jumlah penderita diabetes pada tahun 2021 sebanyak 19,47 juta orang dan diperkirakan mencapai 28,6 juta pada tahun 2045 (Sutomo, 2023). Berdasarkan Survei Kesehatan Indonesia pada tahun 2023 terdapat sebanyak 877.531 orang di Indonesia (Puspasari, 2023).

Salah satu obat untuk penyakit diabetes yang biasa diresepkan oleh dokter yaitu *Alpha glucosidase inhibitors* (AGIs). AGIs adalah kelas obat yang bekerja dengan cara

menghambat enzim alfa glukosidase secara kompetitif, sehingga mengurangi penyerapan karbohidrat dari usus kecil. Tidak hanya menghambat alfa glukosidase tetapi juga enzim lain seperti alfa amilase, maltase, sukrase, dan dekstranase. Inhibitor ini dapat mengurangi kadar glukosa darah postprandial (setelah makan) secara signifikan. *AGIs* biasanya digunakan dalam pengobatan diabetes tipe 2 untuk membantu mengontrol kadar gula darah (Addina, Subaryono, & Sukarno, 2020).



Gambar 1. 1 Struktur *acarbose* dengan $IC_{50\text{eksperimen}} = 607 \pm 56 \mu\text{M}$
(Proença, 2017)

Contoh dari *AGIs* paling umum seperti *Acarbose*. *Acarbose* adalah oligosakarida buatan yang merupakan inhibitor kompetitif dan dapat menghambat kerja enzim alfa glukosidase. Akibatnya senyawa karbohidrat dapat diperlambat dalam pencernaan (Budianto dan Hairullah, 2017).

Para peneliti sebelumnya menggunakan tanaman sebagai inhibitor alami karena di dalam tanaman terdapat metabolit sekunder yaitu senyawa kimia yang dihasilkan mempunyai bentuk yang berbeda antara satu spesies dengan spesies lainnya. Metabolit sekunder diproduksi sebagai bentuk pertahanan diri terhadap gangguan dari organisme lain, lingkungan, dan memiliki sifat terapeutik sebagai salah satu kelas yang paling penting dalam pertumbuhan organisme (Julianto, 2019).

Flavonoid adalah senyawa metabolit sekunder yang terdapat di banyak tanaman, buah, sayur, dan daun, yang berpotensi diaplikasikan dalam kimia pengobatan. Flavonoid memiliki sejumlah manfaat, termasuk sifat antikanker, antioksidan, antiinflamasi, dan antivirus. Mereka juga memiliki aktivitas biologis efek neuroprotektif dan kardioprotektif, cara kerjanya, dan bioavailabilitas bergantung pada jenis flavonoid (Ullah, 2020).

Proença, Carina. dkk, (2017) telah menunjukkan bahwa flavonoid yang tersubstitusi secara memadai merupakan penghambat alfa glukosidase yang efektif. Struktur flavonoid, jumlah dan posisi substituen -OH merupakan faktor yang menentukan efek yang diharapkan. Flavonoid dengan IC₅₀ terkecil (paling efektif) adalah *2-(3,4-dihydroxyphenyl)-3,7,8-trihydroxy-4H-chromen-4-one*.

Serangkaian flavonoid yang berpotensi efektif yang dapat digunakan sebagai alternatif terhadap inhibitor alfa glukosidase yang umum diberikan dalam terapi diabetes.

Kimia komputasi dapat menghasilkan deskripsi struktural dalam berbagai model dan memiliki aktivitas yang sama dengan persamaan kuantum dari fisika klasik. Pesatnya perkembangan kimia komputasi, khususnya dalam penerapan perhitungan kimia kuantum, telah memungkinkan untuk melakukan pemodelan molekul dan mengeksplorasi sifat fisika-kimia suatu struktur molekul. Metode kimia kuantum yang sering digunakan dalam perhitungan senyawa organik adalah metode semiempiris AM1 karena lebih cepat dari *ab initio* dan hanya memerlukan ukuran penyimpanan yang lebih kecil (Paramita, 2020).

Studi komputasi telah menganalisis konformer flavonoid yang berbeda dan mempelajari ikatan hidrogen intramolekul karena dapat meningkatkan kestabilan molekul dan radikal sehingga mengurangi energi yang dibutuhkan untuk membentuk radikal, distribusi muatan atom karbon yang mengikat atom oksigen dari gugus hidroksil akan cenderung mempunyai muatan yang lebih positif karena adanya efek induksi muatan negatif parsial dari oksigen sehingga menyebabkan atom karbon mengalami interaksi elektrostatik yang lebih positif, dan bentuk molekulnya

menggunakan metode *Density Functional Theory* (DFT) (Rahayu, 2023).

Sudah dijelaskan dalam ayat Al-Qur'an surah Al-Qomar ayat 49:

إِنَّا كُلَّ شَيْءٍ خَلَقْنَاهُ بِقَدَرٍ

Artinya: “*Sesungguhnya Kami menciptakan segala sesuatu sesuai dengan ukuran.*”

dan dilanjutkan dengan surah Az-Zariyat ayat 49:

وَمِنْ كُلِّ شَيْءٍ خَلَقْنَا زَوْجَيْنِ لَعَلَّكُمْ تَذَكَّرُونَ

Artinya: “*Segala sesuatu Kami ciptakan berpasang-pasangan agar kamu mengingat (kebesaran Allah).*”

Pada surah Al-Qomar ayat 49 ini memberitahukan bahwa sesungguhnya Allah menciptakan segala sesuatu sesuai dengan ukuran termasuk ukuran senyawa turunan flavonoid yang digunakan pada kimia komputasi sebagai data perhitungan mulai dari volume, massa, sampai luas permukaan. Sedangkan pada surah Az-Zariyat ayat 49 ini memberitahukan bahwa segala sesuatu Allah ciptakan berpasang-pasangan seperti muatan bersih atom yang digunakan dalam desain senyawa baru untuk mengetahui pengaruh substituen pendonor elektron dan penarik elektron dalam senyawa induk flavonoid agar kamu mengingat kebesaran-Nya.

Flavonoid terjadi konjugat glikosilasi dan terasilasi

yang terdiri dari dua sistem cincin aromatik A dan B yang dibentuk oleh jalur biosintetik yang berbeda. Cincin β berasal dari jalur shikimat melalui fenilalanin. Oksidasi flavanon dengan oksigen menghasilkan flavon. Glikosilasi dapat terjadi pada atom oksigen atau karbon aglikon. Asilasi glikosida flavonoid adalah langkah yang sering terjadi pada akhir jalur biosintetik konjugat flavonoid. Perpindahan gugus asil dapat terjadi pada gugus gula dan pada aglikon itu sendiri (Hinderer & Seitz, 1988).

Pemodelan HKSA bertujuan untuk penemuan obat dan telah digunakan untuk mengungkap hubungan antara aktivitas biologis dan sifat struktural senyawa kimia. Pendekatan ini membangun serangkaian model yang terdiversifikasi dan menggabungkannya untuk meningkatkan akurasi prediksi. Model HKSA telah digunakan di berbagai bidang, termasuk penemuan obat, penilaian risiko lingkungan, dan penilaian keamanan bahan kimia. Mereka adalah model statistik empiris yang dapat memprediksi sifat fisikokimia, biologi, dan lingkungan suatu senyawa berdasarkan struktur kimianya (Farida Suhud, 2015).

Pada penelitian ini akan menganalisis hubungan kuantitatif dan aktifitas lebih lanjut terkait turunan flavonoid yang telah disintesis sebanyak 21 senyawa dalam bahan penelitian. Serta mendesain senyawa baru yang berpotensi

dalam kontribusi penghambatan alfa glukosidase melalui persamaan HKSA.

B. Rumusan Masalah

1. Deskriptor apa saja yang berpengaruh terhadap aktivitas inhibitor alfa glukosidase dari senyawa turunan flavonoid?
2. Bagaimana model persamaan regresi HKSA senyawa turunan flavonoid?
3. Bagaimana desain senyawa baru senyawa turunan flavonoid sebagai inhibitor alfa glukosidase?
4. Berapa nilai IC_{50} desain senyawa baru senyawa turunan flavonoid sebagai inhibitor alfa glukosidase berdasarkan persamaan HKSA?

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk:

1. Menentukan deskriptor yang berpengaruh terhadap aktivitas inhibitor alfa glukosidase dari senyawa turunan flavonoid.
2. Merumuskan persamaan regresi HKSA senyawa turunan flavonoid.
3. Mendesain senyawa baru senyawa turunan flavonoid sebagai inhibitor alfa glucosidase.

4. Menentukan nilai IC_{50} desain senyawa baru senyawa turunan flavonoid sebagai inhibitor alfa glukosidase berdasarkan persamaan HKSA.

D. Manfaat Penelitian

Manfaat yang dapat diperoleh dari penelitian ini yaitu memberikan informasi mengenai model persamaan regresi hubungan kuantitatif striktur dan aktivitas beserta deskriptor yang memiliki aktivitas antidiabetes terbaik senyawa turunan flavonoid. Sehingga dapat disintesis dan digunakan sebagai pengobatan antidiabetes.

BAB II

LANDASAN PUSTAKA

A. Landasan Teori

1. Diabetes

Diabetes adalah penyakit kronis yang ditandai dengan tingginya kadar gula dalam darah. Hal ini terjadi ketika pankreas tidak memproduksi cukup insulin atau ketika tubuh tidak dapat secara efektif menggunakan insulin yang dihasilkannya. Insulin adalah hormon yang membantu mengatur kadar glukosa darah. Gula darah yang tinggi pada diabetes dapat merangsang produksi radikal bebas dalam tubuh dan menyebabkan ketidakseimbangan *ROS (Reactive Oxygen Species)* dan antioksidan alami dalam tubuh, yang dapat menyebabkan stres oksidatif dalam tubuh, yang dapat mengganggu sistem biologis. Stres oksidatif memediasi resistensi insulin dan intoleransi glukosa, yang memperburuk diabetes. Oleh karena itu, konsumsi senyawa dengan aktivitas antioksidan merupakan salah satu penanganan yang dapat dilakukan untuk mencegah stres oksidatif pada penderita diabetes. (Addina, Subaryono dan Sukarno, 2020).

Ada beberapa jenis diabetes, antara lain tipe 1, tipe 2, diabetes gestasional, dan tipe lain yang kurang umum (R. E. D. Budianto, 2022).

- a. **Diabetes Tipe 1:** Diabetes tipe 1 diduga disebabkan oleh reaksi autoimun dimana tubuh secara keliru menyerang dirinya sendiri, khususnya sel-sel di pankreas yang memproduksi insulin. Reaksi ini menyebabkan kurangnya produksi insulin dalam tubuh. Diabetes tipe 1 dapat didiagnosis pada usia berapa pun, dan gejalanya sering kali berkembang dengan cepat. Penderita diabetes tipe 1 perlu mengonsumsi insulin setiap hari untuk bertahan hidup.
- b. **Diabetes Tipe 2:** Diabetes tipe 2 adalah bentuk diabetes yang paling umum. Hal ini terjadi ketika tubuh menjadi resisten terhadap efek insulin atau ketika pankreas tidak memproduksi cukup insulin untuk memenuhi kebutuhan tubuh. Diabetes tipe 2 sering dikaitkan dengan faktor gaya hidup seperti obesitas, kurangnya aktivitas fisik, dan pola makan yang buruk. Hal ini dapat dikelola melalui perubahan gaya hidup, pengobatan, dan terkadang terapi insulin.
- c. **Diabetes Gestasional:** Diabetes gestasional berkembang selama kehamilan dan biasanya hilang setelah bayi lahir. Namun, wanita yang pernah menderita diabetes gestasional memiliki risiko lebih tinggi terkena diabetes tipe 2 di kemudian hari. Dalam beberapa kasus, diabetes

yang dilakukan pemeriksaan selama kehamilan sebenarnya adalah diabetes tipe 2.

- d. Jenis Diabetes Lainnya: Ada jenis diabetes lain yang kurang umum, seperti diabetes monogenik, yang disebabkan oleh perubahan pada satu gen. Diabetes juga bisa terjadi akibat operasi pengangkatan pankreas atau kerusakan pankreas akibat kondisi seperti fibrosis kistik atau pankreatitis.

Jenis diabetes yang paling umum dan sering dikaitkan dengan faktor gaya hidup adalah diabetes tipe 2. Berat badan berlebih dan obesitas dapat menyebabkan resistensi insulin, yang merupakan faktor kunci berkembangnya diabetes tipe 2. Lokasi lemak tubuh, terutama kelebihan lemak perut, dikaitkan dengan resistensi insulin dan peningkatan risiko diabetes tipe 2. Faktor lain yang berkontribusi terhadap perkembangan diabetes tipe 2 antara lain faktor genetik, riwayat keluarga, etnis, dan faktor lingkungan lainnya. Pola makan yang tidak sehat dan kurangnya aktivitas fisik seperti gaya hidup yang kurang gerak juga menjadi faktor risiko diabetes tipe 2 (Murtiningsih, Pandelaki, & Sedli, 2021).

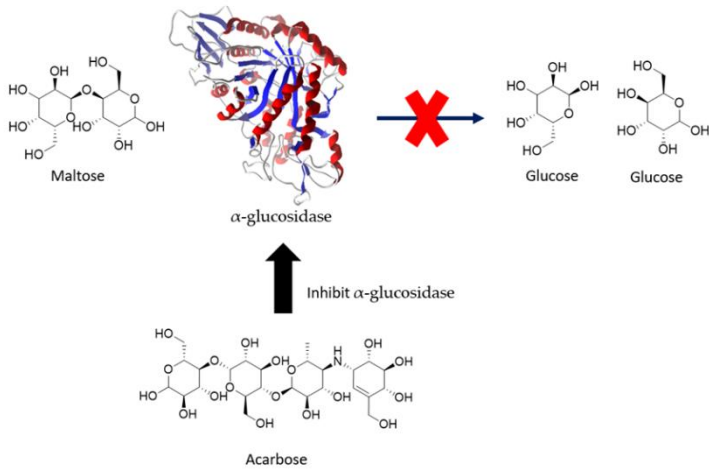
Obat mungkin diperlukan untuk mengelola kadar gula darah secara efektif. Pilihan obat bergantung pada berbagai faktor dan harus ditentukan oleh ahli kesehatan. Beberapa obat umum untuk mengobati diabetes tipe 2 meliputi:

metformin, sulfonilurea, glinid, tiazolidindion, inhibitor protein transpor natrium-glukosa 2 (SGLT2), Inhibitor *dipeptidyl peptidase 4* (DPP-4), dan inhibitor alfa glukosidase (*acarbose*, *miglitol*, dan *voglibose* yang tersedia secara komersial) (Leander & Tahapary, 2021).

2. Inhibitor Alfa Glukosidase

Alpha glucosidase inhibitors (AGIs) adalah kelas obat yang digunakan untuk mengobati diabetes tipe 2. Mereka bekerja dengan menghambat penyerapan karbohidrat dari usus kecil, yang membantu mengontrol kadar gula darah. Dua obat yang disetujui FDA (*food and drug administration*) di kelas ini adalah *acarbose* dan *miglitol*. AGIs sering diresepkan untuk pasien dengan gangguan toleransi glukosa untuk menunda timbulnya diabetes (Qahar, 2020).

AGIs diminum secara oral dan harus tiga kali sehari dengan gigitan pertama setiap kali makan. Obat-obatan ini memblokir pemecahan makanan bertepung dan memperlambat penyerapan gula, membantu mencegah peningkatan cepat kadar glukosa darah setelah makan. Obat ini biasanya digunakan dalam kombinasi dengan obat antidiabetes lain atau sebagai tambahan terhadap obat diabetes yang sudah ada (Malihah & Emelia, 2022).



Gambar 2. 1 Mekanisme kerja *acarbose* sebagai *alpha glucosidase inhibitors* (Gendokesumo, Putra, Anwari, Widianat, & Elysia, 2022)

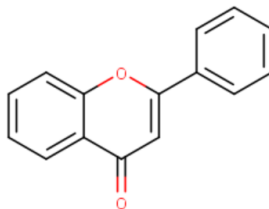
Acarbose adalah AGIs yang tersedia secara komersial digunakan dan diresepkan ketika pola makan sehat serta aktivitas fisik saja tidak berhasil mengendalikan kadar gula darah. Ia bekerja dengan memperlambat penyerapan makanan bertepung dari usus (N. E. W. Budiando & Hairullah, 2017).

3. Flavonoid

Flavonoid adalah sekelompok zat alami dengan struktur fenolik bervariasi yang ditemukan dalam buah-buahan, sayuran, biji-bijian, kulit kayu, akar, batang, bunga, dan daun. Mereka terkenal karena efek menguntungkan terhadap kesehatan dan sedang dipelajari potensi penerapannya dalam produk: *nutraceutical*, farmasi, obat-

obatan, dan kosmetik. Flavonoid memiliki spektrum aktivitas biologis yang luas dan kaya akan sifat antioksidan. Mereka membantu mengatur aktivitas seluler, melawan radikal bebas, dan melindungi tubuh dari racun dan penyebab stres sehari-hari. Flavonoid diklasifikasikan ke dalam subkelas berbeda berdasarkan struktur kimianya, seperti flavonol, flavon, flavanon, flavan-3-ol, antosianidin, dan isoflavon (Dreţcanu, 2022).

Setiap subkelas dipecah oleh tubuh dengan cara yang berbeda. Ketersediaan hayati flavonoid, atau kemampuannya untuk melakukan aktivitas biologis di dalam tubuh, bergantung pada sifat fisikokimia dan nasib metabolismentya. Flavonoid telah dipelajari potensi manfaat terapeutiknya, termasuk efek antikanker, antioksidan, antiinflamasi, antivirus, pelindung saraf, dan pelindung jantung. Namun, diperlukan lebih banyak penelitian untuk memahami sepenuhnya mekanisme kerja dan hasil klinisnya (Syukri, 2022).



Gambar 2. 2 Struktur analog flavonoid secara 2D

Secara kimia, flavonoid memiliki kerangka 15 karbon yang terdiri dari dua cincin fenil (A dan B) dan cincin heterosiklik (C) yang mengandung oksigen tertanam. Struktur karbon ini dapat disingkat menjadi C6-C3-C6. Flavonoid dapat diklasifikasikan ke dalam kelas yang berbeda, termasuk flavon, flavonol, dan flavanon. Istilah flavonoid dan bioflavonoid sering digunakan secara bergantian, meskipun bioflavonoid lebih spesifik digunakan untuk menggambarkan senyawa polihidroksi polifenol non-keton (Arifin & Ibrahim, 2018).

Flavonoid telah dipelajari karena potensi efek anti-diabetesnya. Penelitian menunjukkan bahwa flavonoid dapat memperbaiki patogenesis diabetes dan komplikasinya dengan mengatur metabolisme glukosa, aktivitas enzim hati, dan profil lipid. Pada model diabetes hewan, flavonoid ditemukan mengurangi aldose reduktase, meregenerasi sel beta pankreas, dan meningkatkan pelepasan insulin. Flavonoid juga memiliki sifat antioksidan yang berperan dalam mengurangi diabetes. Namun, penting untuk dicatat bahwa diperlukan lebih banyak penelitian untuk memahami sepenuhnya mekanisme kerja dan potensi efek samping flavonoid (Anggraini, 2020).

4. Komputasi

Di bidang ilmu komputer, komputasi mengacu pada studi komputasi, yang melibatkan pemrosesan informasi oleh

komputer dan pengembangan algoritma dan perangkat lunak. Dalam konteks ilmu komputasi, komputasi mengacu pada penggunaan model matematika, model komputasi, dan simulasi komputer untuk memecahkan masalah dalam berbagai disiplin ilmu, teknik, dan humaniora. Dalam domain biologi komputasi, komputasi mengacu pada penggunaan metode dan model komputasi untuk mempelajari sistem biologis, menganalisis data eksperimen, dan membuat prediksi tentang fenomena biologis (Lin & Wooley, 2005).

Pemikiran komputasional adalah seperangkat keterampilan dan praktik penting untuk memecahkan masalah kompleks serta berpartisipasi dalam dunia komputasi. Ini melibatkan pendekatan masalah dengan cara yang sistematis dan algoritmik, memecahnya menjadi langkah-langkah yang lebih kecil, dan menggunakan penalaran logis untuk menemukan solusi. Pemikiran komputasional tidak terbatas pada ilmu komputer tetapi dapat diterapkan pada berbagai disiplin ilmu dan skenario dunia nyata. Ini membantu individu mengembangkan keterampilan pemecahan masalah, penalaran logis, dan pemahaman yang lebih dalam tentang sistem yang kompleks (Maharani, 2020).

Pemodelan komputasi adalah penggunaan komputer untuk menyimulasikan dan mempelajari sistem yang kompleks menggunakan matematika, fisika, dan ilmu

komputer. Model komputasi biasanya berisi variabel-variabel yang menjadi ciri sistem yang sedang dipelajari termasuk menyesuaikan dan mengamati hasilnya. Pemodelan komputasi telah menjadi alat penting dalam berbagai disiplin ilmu, termasuk fisika, kimia, biologi, ekonomi, dan teknik. (Sáenz-Galindo, 2020).

Kimia komputasi adalah cabang kimia yang paling cepat berkembang. Meskipun terdapat spesialis di bidang ini, penerapan teknik ini semakin meningkat seiring dengan semakin canggihnya komputer dan semakin murah. Pemodelan kimia komputasi untuk merancang awal proses reaksi sintesis yang diharapkan, mempelajari dan mengeksplorasi kemungkinan mekanisme reaksi dari desain yang telah dibuat, melakukan simulasi reaksi di komputer, dan menentukan sifat-sifat molekul reaktan dan produk yang dihasilkan (Prianto, 2007).

5. Metode Semiempiris

Metode semi empiris merupakan bagian penting dalam pemodelan sistem kimia. Metode ini memanfaatkan prinsip teoretis dan data empiris untuk mendeskripsikan sistem kompleks dan memperoleh hasil seputar fitur struktural dan elektronik dalam gugus logam. Metode semi empiris sangat berguna ketika berhadapan dengan molekul besar atau sistem

dengan lingkungan elektronik atau jenis ikatan yang secara kualitatif baru. Mereka dapat memberikan perhitungan yang efisien dan akurat untuk berbagai sistem kimia (Utomo, 2017).

Di bidang kimia komputasi, metode semi empiris digunakan untuk memperkirakan perilaku molekul besar. Metode ini didasarkan pada formalisme Hartree-Fock tetapi membuat berbagai perkiraan dan menggunakan parameter empiris yang diperoleh dari data eksperimen. Penggunaan parameter empiris memungkinkan dimasukkannya efek korelasi elektron ke dalam metode. Metode semi empiris diparametrikkan untuk menghasilkan hasil yang paling sesuai dengan data eksperimen atau hasil *ab initio* (Fauziah, 2016).

Dalam kimia komputasi, beberapa metode semi empiris seperti; AM1, PM3, PM6, dan PDDG. Metode ini menggunakan kombinasi prinsip teoretis dan data empiris untuk menghitung sifat molekul serta memberikan gradien dan frekuensi analitik. Pada penelitian ini menggunakan metode semi empiris AM1 (Paramita, 2020).

6. *Austin Model 1*

Austin Model 1 (AM1) adalah metode semi-empiris yang digunakan untuk perhitungan kuantum struktur elektronik molekul dalam kimia komputasi. Ini didasarkan pada pendekatan *Neglect of Diatomic Differential Overlap*

(NDDO) dan merupakan generalisasi dari pendekatan *Modified Neglect of Diatomic Overlap* (MNDO) (Giesecking, 2021).

AM1 dikembangkan oleh Michael Dewar dan rekan-rekannya yang diterbitkan pada tahun 1985. AM1 dirancang untuk menyempurnakan model *Modified Neglect of Diatomic Overlap* (MNDO) dengan mengurangi tolakan atom pada jarak pemisahan yang dekat. Suku inti atom-inti atom pada persamaan MNDO dimodifikasi melalui penambahan parameter baru. AM1 telah banyak digunakan untuk memodelkan molekul organik karena kinerjanya dibandingkan metode semi empiris lainnya. Namun, ia mempunyai beberapa keterbatasan, seperti melebih-lebihkan efek sterik, memprediksi hambatan rotasi yang rendah, dan tidak akurat memprediksi panas pembentukan molekul dengan lokalisasi muatan dalam jumlah besar (Imelda, 2020).

7. Deskriptor

Deskriptor adalah istilah yang digunakan untuk mendeskripsikan atau mengkarakterisasi sesuatu. Ini bisa merujuk ke berbagai jenis deskriptor tergantung pada konteksnya. Dalam ilmu komputer, deskriptor dapat merujuk pada struktur data yang berisi informasi tentang sumber daya atau objek. Dalam kemoinformatika dan bioinformatika, deskriptor molekuler mengkodekan berbagai informasi

molekuler dan memainkan peran penting dalam model komputasi. Mereka menangkap fitur molekul tertentu, seperti geometri, bentuk, farmakofor, atau sifat atom, dan secara langsung berdampak pada hasil, kinerja, dan penerapan model komputasi (Mauri, Consonni, & Todeschini, 2016).

Kajian HKSA dibagi menjadi tiga analisis berdasarkan parameter yang digunakan yaitu analisis Hansch, analisis Free-Wilson, dan analisis HKSA tiga dimensi atau CoMFA (*Comparative Molecular Field Analysis*) (Husna, Emdeniz, & Imelda, 2013). Penelitian ini menggunakan analisis Hansch dikarenakan umum digunakan daripada analisis Free-Wilson hanya memprediksi turunan senyawa baru terbatas juga tidak dapat memprediksi substituen berbeda. Sedangkan analisis HKSA tiga dimensi membutuhkan data besar ditambah grafik yang interaktif.

Analisis Hansch adalah metode yang digunakan dalam desain obat dan kimia obat untuk menyelidiki hubungan kuantitatif antara aktivitas biologis serangkaian senyawa dan substituen fisikokimia atau parameter globalnya. Parameter yang dimaksud pada penelitian ini sama dengan yang telah dilaporkan oleh Tahir, (2010). Parameter tersebut terdiri dari parameter hidrofobik, parameter elektronik, dan parameter sterik.

- a. Parameter Sterik: Deskriptor dengan parameter sterik yaitu volume, massa, energi hidrasi, polarisabilitas, refraktivitas, *Surface Area Approx* (SAA), dan *Surface Area hGrid* (SAG). Parameter ini adalah susunan spasial atom dalam suatu molekul senyawa flavonoid, yang dapat memengaruhi seberapa baik afinitas pengikatan dan interaksi sebagai inhibitor mengikat sisi aktif enzim alfa glukosidase.
- b. Parameter Hidrofobik: Parameter hidrofobik adalah ukuran hidrofobitas suatu zat atau molekul. Hidrofobitas mengacu pada kecenderungan suatu zat untuk menolak atau tidak larut dalam air. Molekul hidrofobik biasanya nonpolar dan lebih suka berinteraksi dengan zat atau pelarut nonpolar lainnya. Karena air merupakan molekul polar, zat hidrofobik tidak larut dengan baik dalam air dan cenderung menggumpal. Deskriptor dengan parameter hidrofobik yaitu log P. Parameter ini memfasilitasi interaksi hidrofobik yang signifikan bersamaan dengan ikatan hidrogen dan ikatan π (Lima Aturan *Lipinski* pada obat). Secara khusus, interaksi hidrofobik dapat meningkatkan afinitas pengikatan penghambat terhadap enzim, yang penting bagi efektivitas terapeutik senyawa flavonoid dalam inhibitor alfa glukosidase.

- c. Parameter Elektronik: Parameter elektronik digunakan untuk mengukur kemampuan menyumbangkan atau menarik elektron suatu ligan dalam kimia koordinasi. Deskriptor dengan parameter elektronik yaitu momen dipol, Energi *Highest Occupied Molecular Orbital* (HOMO), Energi *Lowest Unoccupied Molecular Orbital* (LUMO), dan muatan bersih atom rantai induk. Sifat elektronik flavonoid secara signifikan mempengaruhi afinitas pengikatannya terhadap enzim alfa glukosidase. Misalnya, keberadaan substituen penarik elektron atau substituen pendonor elektron dapat mengubah distribusi muatan dalam senyawa flavonoid sebagai inhibitor, meningkatkan atau mengurangi kemampuannya untuk berinteraksi dengan sisi aktif enzim.

8. Hubungan Kuantitatif Struktur dan Aktifitas

Hubungan kuantitatif struktur dan aktivitas adalah suatu pendekatan yang bertujuan untuk menemukan hubungan antara struktur kimia atau sifat-sifat yang berhubungan dengan struktur senyawa dan aktivitas biologis atau sifat targetnya. Ini melibatkan menghubungkan struktur kimia dengan sifat kimia (seperti kelarutan dalam air) atau aktivitas biologis (seperti toksisitas). HKSA dapat digunakan untuk memprediksi aktivitas biologis struktur kimia dengan

menganalisis karakteristik kuantitatif fitur struktur (Saputra, 2013).

Model HKSA dapat digunakan di berbagai bidang, termasuk penemuan obat, desain obat komputasi, komputasi kemo, dan pengobatan farmakologis. Mereka dapat membantu memprediksi aktivitas biologis atau potensi senyawa baru atau yang belum teruji. Model HKSA juga dapat digunakan untuk memprediksi sifat fisikokimia, biologi, dan lingkungan suatu senyawa berdasarkan struktur kimianya (Farida Suhud, 2015).

HKSA sering digunakan bersamaan memprediksi toksisitas bahan kimia yang belum diuji dengan mengelompokkan bahan kimia dengan sifat struktur dan bahaya yang serupa, namun harus tersedia nilai parameter untuk setiap substituen dalam *data set*. HKSA diakui sebagai metode alternatif untuk pengujian dengan organisme hidup dan semakin banyak digunakan dalam aktivitas pengelolaan bahan kimia (Rim, 2020). Contoh model persamaan HKSA sebagai berikut.

$$- \text{LogIC50} = - 0.308 \log P - 0.009 E \text{ total} + 0.196 \quad (2. 1)$$

$$n = 15;$$

$$r = 0.887;$$

$$r^2 = 0.787;$$

$$F = 12.954;$$

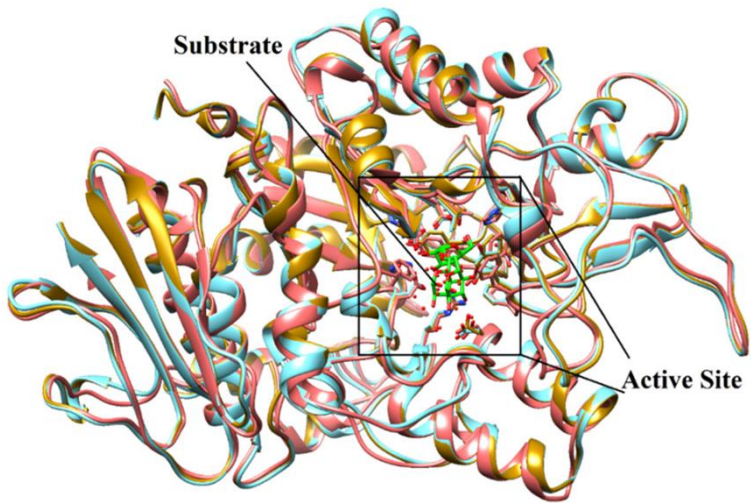
$$p = 0.004;$$

S = 0.103.

Persamaan tersebut menunjukkan koefisien log P negatif artinya semakin kecil nilai log P maka aktivitas inhibitor enzim alfa glukosidase semakin besar. Kemudian juga untuk E total (parameter elektronik) yang memiliki koefisien negatif sehingga nilainya semakin kecil, E total akan meningkatkan aktivitas penghambat enzim alfa glukosidase (Nurkholidah, 2023).

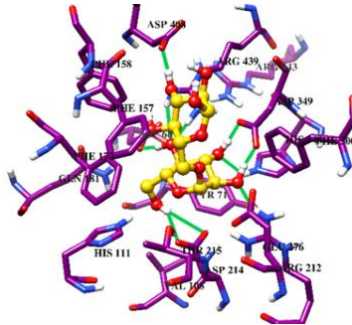
9. Struktur dengan Mekanisme Kerja

AGIs digunakan untuk mengendalikan kadar glukosa darah pasca makan. Mekanisme kerjanya melibatkan penghambatan enzim tertentu di usus halus yang bertanggung jawab atas pencernaan karbohidrat. Alfa glukosidase bekerja secara kompetitif dan reversibel, yaitu enzim yang memecah karbohidrat kompleks menjadi gula sederhana seperti glukosa. AGIs menunda pencernaan karbohidrat dengan menghalangi enzim ini yang menyebabkan pelepasan glukosa ke dalam aliran darah menjadi lebih lambat (Maryam, Tahir, & Azzahra, 2023).



Gambar 2. 3 Substrat enzim alfa glukosidase (Halim, 2021)

Senyawa flavonoid termasuk salah satu AGIs. Oleh karena itu, mekanisme kerja kelompok senyawa flavonoid analog dengan mekanisme kerja AGIs pada umumnya. Termasuk juga turunan flavonoid hasil pengembangan dalam penelitian ini. Penghambatan turunan flavonoid tersebut melalui interaksi non-kovalen dengan enzim, yang dapat menyebabkan perubahan struktural pada molekul enzim. Interaksi ini tidak hanya memengaruhi aktivitas enzim tetapi juga mengubah dinamika energi dalam kompleks enzim-substrat (Widiasriani, 2024).



Gambar 2. 4 Interaksi pengikatan substrat pada bagian sisi aktif
(Halim, 2021)

B. Kajian Pustaka

Inhibitor alfa glukosidase merupakan golongan obat oral yang mempunyai peran menjanjikan dalam pengelolaan kontrol glikemik pada diabetes tipe 2. Dalam penelitian Halim, S. A. dkk, (2021) menyatakan teknik komputasi termasuk pemodelan QSAR dan penyaringan virtual berbasis struktur digunakan untuk mengidentifikasi inhibitor kuat alfa glukosidase.

$$pIC50 = 3.39574 - 0.08965 \text{ (total polarisasi atom)} + 0.09305 \text{ (selisih polarisasi atom dengan molekul)} + 0.49740 \text{ (total akseptor)} + 0.71639 \text{ (total berat atom)} + 0.40979 \text{ (log } P) - 0.37591 \text{ (log } S) + 0.02502 \text{ (Topological Polar)}$$

$$\text{Surface Area) - 0.03659 (Weight) - 0.24818 (indeks weiner)} \quad (2.2)$$

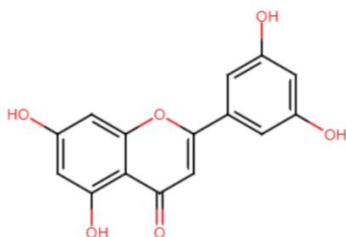
Model QSAR linier yang dikembangkan ditampilkan prediktabilitas tinggi dengan nilai koefisien korelasi ($R^2 = 0.88$). Set pengujian memvalidasi model dengan R^2 nilai signifikan (0.82). Selain itu, penyaringan virtual terhadap 6609 senyawa dilakukan dengan docking molekuler pada model homologi *Saccharomyces cerevisiae* alfa glukosidase. Pengikat terbaik disaring lebih lanjut dengan pembuatan interaksi analisis absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas (ADMET).

Yang, Ting. dkk, (2022) telah melakukan persiapan data set sebanyak 27 turunan senyawa flavonoid (kemurnian $\geq 98,0\%$) dengan aktivitas penghambat alfa glukosidase. Enzim ini dari bakteri *Saccharomyces cerevisiae*, 58,55 unit/mL dan p-nitrofenil- α -D-glukopiranosida dibeli dari Sigma-Aldrich. Penghambatan aktivitas alfa glukosidase dilakukan dengan menggunakan metode modifikasi p-nitrofenil- α -D-glukopiranosida (P-NPG) sebagai substrat. Reaksi dimulai dengan menambahkan 4 mmol P-NPG (diencerkan dalam 50 mmol buffer fosfat, pH 6,8). Campuran reaksi diinkubasi pada suhu 37°C selama 10 menit dan nilai absorbansi diukur pada 405 nm menggunakan meteran mikroplat *Spectra Max M5*. *Acarbose* (kemurnian $> 95\%$) digunakan sebagai kontrol

positif, dan DMSO 5% digunakan sebagai kontrol negatif. Molekul target ini digunakan untuk melakukan analisis QSAR. Hasil model terbaik QSAR 2D-MLR adalah:

$$pIC_{50} = 4.12506 + (-0.15599) \times MIC1 + (-0.00011) \times ATs4v + (0.05492) \times AATS7m + (-3.06615) \times CIC3 + (-3.00189) \times minssCH2 \quad (2.3)$$

Model persamaan dengan kinerja prediktif yang lebih baik antara nilai eksperimen (pIC_{50}) dengan nilai prediksi (pIC_{50pre}) meskipun menunjukkan bahwa korelasi berpasangan dari sebagian besar deskriptor kurang dari 0,8, yang mengartikan bahwa korelasi antara deskriptor tidak kuat. Senyawa 2-(3,5-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-4H-chromen-4-one dengan nilai pIC_{50} yang diprediksi sebesar 8,98 μM dapat dianggap sebagai penghambat alfa glukosidase baru yang ampuh.



Gambar 2.5 Struktur 2-(3,5-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-4H-chromen-4-one dengan $pIC_{50} = 8.98 \mu M$ (Yang, 2022)

Sebelumnya telah banyak peneliti yang menguji secara *in silico* aktivitas inhibisi alfa-glukosidase pada senyawa aromatik lain. Shah, M. dkk, (2021) telah mengeksplorasi

bahwa terpen adalah senyawa aromatik yang ampuh sebagai penghambat alfa glukosidase dan akan berguna dalam merancang obat baru dan aman dengan efek samping yang lebih sedikit untuk pengobatan diabetes tipe 2. Studi docking molekuler dilakukan di sini untuk mengenali interaksi pengikatan terpenoid turunan tanaman yang dilaporkan dengan reseptor. Terdapat tiga senyawa yaitu α -D-galactopyranosyl-(1-6)- β -D-glucopyranosyl-(1-6)-[β -D-glucopyranosyl-(1-3)]- β -D-glucopyranosyl ester, *segetalic acid*, dan *22- α -hydroxychiisanoside* menunjukkan interaksi yang lebih kuat daripada inhibitor standar enzim (*acarbose* dan *miglitol*), pengikatan dua senyawa teratas dikonfirmasi lebih lanjut melalui studi simulasi dinamika molekul.

Syifa Prahayati dan Bertha Rusdi, (2023) menguji *In Silico* menghasilkan bahwa senyawa kumarin, *umbelliferone*, *scopoletin*, *scoparone*, *fraxetin*, *esculin*, *osthole*, *psoralen*, *rutamarin*, *decursinol*, *decursidin*, *edgeworin*, *daphnoretin*, dan *edgeworoside c* (C₂₄H₂₀O₁₀) telah memenuhi Lima Aturan *Lipinski*, yaitu parameter koefisien partisi n-oktanol/air (log p), reaktivitas molar, berat molekul, jumlah donor ikatan hidrogen, jumlah akseptor ikatan hidrogen yang mengindikasikan bahwa senyawa tersebut diprediksi dapat diserap dengan baik dan memiliki afinitas terhadap reseptor alfa glukosidase. Sedangkan untuk ligan pembanding *akarbose*,

parameter berat molekulnya tidak memenuhi Lima Aturan *Lipinski*. Senyawa *edgeworoside c* ($C_{24}H_{20}O_{10}$) memiliki afinitas dan kekuatan pengikatan terhadap reseptor alfa glukosidase yang paling baik dibandingkan dengan senyawa uji lainnya berdasarkan simulasi docking empat belas senyawa. *Edgeworoside c* ($C_{24}H_{20}O_{10}$) mempunyai nilai konstanta pengikatan dan energi bebas yang paling rendah yaitu nilai energi bebas pengikatan sebesar -8.91 kkal/mol dan nilai konstanta penghambatan sebesar 0.29255 μM , nilai konstanta penghambatan senyawa ini jauh lebih kecil dibandingkan dengan *akarbose* yang nilai konstanta penghambatannya sebesar 6,86 μM .

Nurkholidah, I. dkk, (2023) telah menganalisis HKSA (Persamaan 2.1) dan mengevaluasi dengan kriteria *Lipinski* yaitu: tidak lebih dari 5 donor ikatan hidrogen; tidak lebih dari 10 akseptor ikatan hidrogen; berat molekul tidak lebih dari 500 g/mol; dan nilai log P tidak lebih dari 5, menunjukkan bahwa semua senyawa turunan benzimidazol terkait 1,2,3-triazol memenuhi kaidah makna senyawa ini dapat diberikan melalui mulut dan menelannya. Hasil analisis hubungan struktur dan aktivitas kuantitatif menunjukkan parameter hidrofobik yaitu log P sangat berpengaruh pada aktivitas inhibitor enzim alfa glukosidase dan parameter elektronik yaitu E total juga sangat mempengaruhi aktivitas turunan

benzimidazol terkait 1,2,3-triazol sebagai inhibitor enzim alfa glukosidase.

Wijianto, B. dkk, (2020) telah melaporkan studi QSAR memberikan model persamaan terbaik untuk merancang analog kurkumin baru dari mono-keton sebagai antiinflamasi. Studi QSAR dilakukan pada beberapa senyawa utama yang memiliki aktivitas penghambatan siklooksigenase. Model persamaan terbaik untuk menghitung nilai siklooksigenase inhibisi adalah:

$$pIC_{50} = + 0.0461 (\pm 0.0034) \text{ volume hidrofobik}_7 + 0.0110 (\pm 0.0023) \text{ kapasitas donor ikatan } H_1 - 2.2761 (\pm 0.3235) \text{ momen integrasi hidrofobik}_8 - 10.0719 (\pm 0.9317)$$

(2. 4)

Hasil studi QSAR pada senyawa baru *2,6-bis-(3'-bromo,4'-methoxybenzylidene)-cyclohexanone* menunjukkan nilai $IC_{50\text{prediksi}} = 4.88 \mu\text{M}$ dengan persentase penghambatan terbaik 20%. Hasil penelitian menunjukkan nilai $IC_{50\text{eksperimen}}$ senyawa *2,6-bis-(3'-bromo,4'-methoxybenzylidene)-cyclohexanone* = $11,56 \pm 2,89 \mu\text{M}$. Sintesis senyawa baru *2,6-bis-(3'-bromo,4'-methoxybenzylidene)-cyclohexanone* menggunakan *yellow crystal, yield 62.76%* dengan pelarut etil asetat:n-heksana (1:9) ditambah garam KBr. Senyawa tersebut digunakan untuk menentukan aktivitas antiinflamasinya yang dilarutkan dalam DMSO. Uji antiinflamasi dengan aktivitas penghambatan

siklooksigenase dalam sampel darah manusia digunakan dalam penelitian *in vitro*. Platelet-rich plasma (PRP) yang diisolasi dari darah manusia digunakan sebagai sumber siklooksigenase dan asam arakidonat sebagai substrat yang digunakan untuk merangsang peradangan. TBA digunakan untuk membentuk kompleks *malondialdehyde-thiobarbituric acid* (MDA-TBA). Telah diverifikasi konsentrasi tertinggi akan memberikan aktivitas penghambatan siklooksigenase. Senyawa *2,6-bis-(3'-bromo,4'-methoxybenzylidene)-cyclohexanone* pada konsentrasi 3,125 $\mu\text{g/mL}$ memiliki nilai persentase penghambatan terbaik ($23,77 \pm 3,18$)% kemampuannya untuk menghambat siklooksigenase lebih tinggi daripada kontrol positif aspirin juga ($10,79 \pm 5,34$). Terdapat kemiripan antara nilai $\text{IC}_{50\text{prediksi}}$ dengan hasil penelitian nilai $\text{IC}_{50\text{eksperimen}}$ sehingga studi QSAR dapat dipercaya untuk dilakukan penelitian lebih lanjut.

Wulandari, Nugraha, & Azhari, (2020) menyatakan senyawa flavonoid termasuk dalam golongan polifenol yang bersifat polar sehingga larut dalam pelarut polar dan sedikit larut dalam pelarut semipolar. Flavonoid memiliki kemampuan untuk menurunkan kadar glukosa darah karena sifat antioksidannya yang melindungi kerusakan sel β pankreas untuk memproduksi insulin, serta dapat meningkatkan sensitivitas insulin. Salah satu cara dimana

flavonoid bekerja sebagai antidiabetes adalah dengan kemampuannya untuk menghambat GLUT 2 (*Glucose Transporter type 2*) yang merupakan transporter utama glukosa di usus. Dengan terhambatnya GLUT 2, maka kadar glukosa dalam darah dapat menurun. Flavonoid juga memiliki kemampuan untuk mencegah enzim fosfodiesterase sehingga meningkatkan kadar cAMP (*cyclic adenosine monophosphate*) pada sel β pankreas. Meningkatnya cAMP akan mendorong keluarnya protein kinase yang merangsang pelepasan insulin, sehingga insulin diproduksi lebih banyak dan membantu menurunkan kadar glukosa darah. Oleh karena itu, peneliti ingin mengetahui hubungan kuantitatif struktur dan aktivitas senyawa turunan flavonoid terhadap aktivitas penghambat enzim alfa glukosidase.

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Waktu dan Tepat Penelitian

Penelitian ini dilakukan di kampus 3 Jurusan Kimia Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Walisongo pada bulan April 2024 hingga Agustus 2024.

B. Alat dan Bahan

1. Alat Penelitian

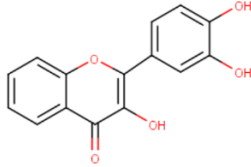
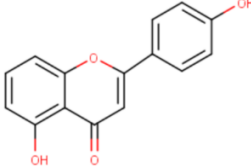
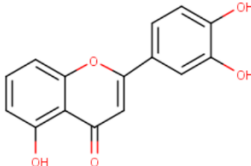
Pada penelitian ini digunakan perangkat keras satu komputer dengan spesifikasi: prosesor tipe Intel® Core™ i5-1035G1 dengan Intel® UHD Graphics 1.2 GHz + NVIDIA GeForce MX330 2 GB, RAM 4 GB, Harddisk 1 TB + SSD NVMe 128 GB, perangkat lunak sistem operasi Windows™ 11 yang mampu melakukan perhitungan kimia komputasi. Perangkat lunak lainnya berupa: *software* MarvinSketch 24.1.2, *software* HyperChem 8.0.3, *software* Microsoft Excel 2019, *software* JASP 0.18.3, *software* BuildQSAR 2.0, dan *software* Notepad 11.24.

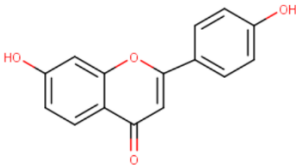
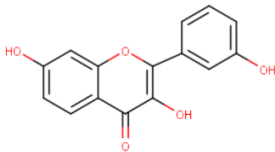
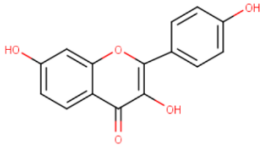
2. Bahan Penelitian

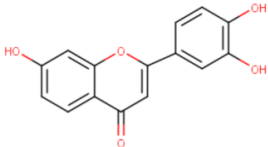
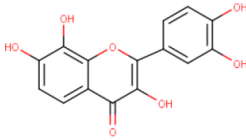
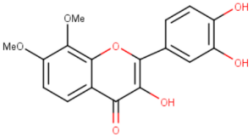
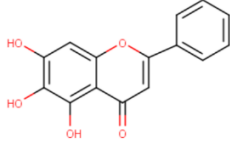
Bahan yang digunakan berupa data satuan struktur dan aktivitas antiplasmodial (IC₅₀) dari hasil penelitian Proença,

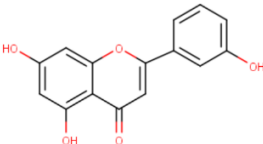
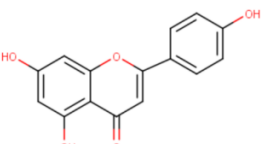
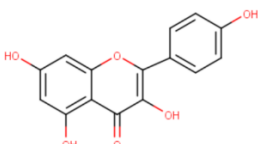
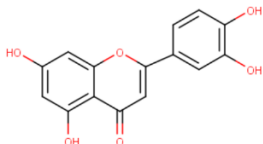
Carina. dkk, (2017) berupa 21 senyawa turunan flavonoid tersubstitusi. Penelitian ini menggunakan metode kimia komputasi HKSA semiempiris *Austin Model 1*. Senyawa turunan flavonoid dan strukturnya ditampilkan dalam Tabel 3.1.

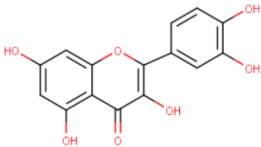
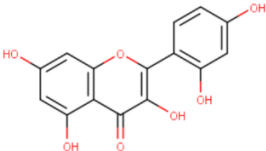
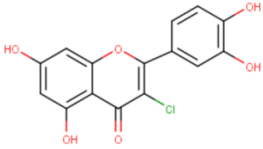
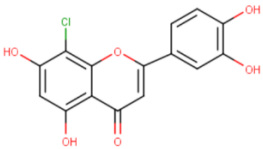
Tabel 3. 1 Struktur senyawa turunan flavonoid

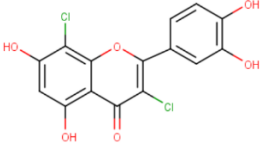
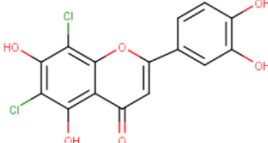
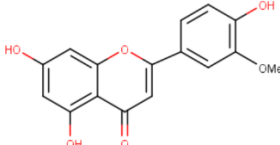
Kode Senyawa	IC ₅₀ (μM)	Struktur
1.	54	 <p data-bbox="526 785 866 871"><i>2-(3,4-dihydroxyphenyl)-3-hydroxy-4H-chromen-4-one</i></p>
2.	66	 <p data-bbox="499 1104 891 1190"><i>5-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-4H-chromen-4-one</i></p>
3.	66	

		<i>2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5-hydroxy-4H-chromen-4-one</i>
4.	53	 <p><i>7-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-4H-chromen-4-one</i></p>
5.	42	 <p><i>3,7-dihydroxy-2-(3-hydroxyphenyl)-4H-chromen-4-one</i></p>
6.	96	 <p><i>3,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-4H-chromen-4-one</i></p>

7.	95	 <p data-bbox="526 351 868 438"><i>2-(3,4-dihydroxyphenyl)-7-hydroxy-4H-chromen-4-one</i></p>
8.	7.6	 <p data-bbox="509 646 884 734"><i>2-(3,4-dihydroxyphenyl)-3,7,8-trihydroxy-4H-chromen-4-one</i></p>
9.	86	 <p data-bbox="526 933 868 1069"><i>2-(3,4-dihydroxyphenyl)-3-hydroxy-7,8-dimethoxy-4H-chromen-4-one</i></p>
10.	44	 <p data-bbox="509 1284 879 1372"><i>5,6,7-trihydroxy-2-phenyl-4H-chromen-4-one</i></p>

11.	89	 <p data-bbox="501 347 891 483"><i>5,7-dihydroxy-2-(3-hydroxyphenyl)-4H-chromen-4-one</i></p>
12.	82	 <p data-bbox="501 715 891 850"><i>5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-4H-chromen-4-one</i></p>
13.	32	 <p data-bbox="501 1066 891 1201"><i>3,5,7-trihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-4H-chromen-4-one</i></p>
14.	46	

		<i>2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-4H-chromen-4-one</i>
15.	15	 <p><i>2-(3,4-dihydroxyphenyl)-3,5,7-trihydroxy-4H-chromen-4-one</i></p>
16.	32	 <p><i>2-(2,4-dihydroxyphenyl)-3,5,7-trihydroxy-4H-chromen-4-one</i></p>
17.	21	 <p><i>3-chloro-2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-4H-chromen-4-one</i></p>
18.	55	

		<p><i>8-chloro-2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-4H-chromen-4-one</i></p>
19.	43	 <p><i>3,8-dichloro-2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-4H-chromen-4-one</i></p>
20.	34	 <p><i>6,8-dichloro-2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-4H-chromen-4-one</i></p>
21.	156	 <p><i>5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-4H-chromen-4-one</i></p>

C. Metode Penelitian

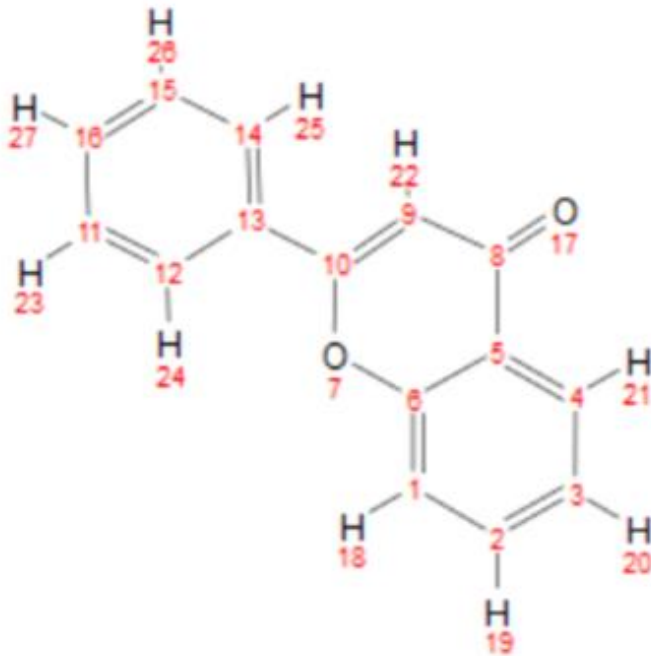
1. Optimasi Geometri

Senyawa yang digunakan sebagai bahan penelitian digambar menjadi struktur dua dimensi (2D) menggunakan *software* MarvinSketch 24.1.2. Selanjutnya, atom H ditambahkan untuk melengkapi struktur dan dibentuk menjadi struktur tiga dimensi (3D) menggunakan *software* HyperChem 8.0.3 pada submenu *Add H and Model Build* (Delsy, Iswanto, & Winaryo, 2017). Pada *software* HyperChem 8.0.3, melakukan optimasi geometri yang bertujuan untuk menghasilkan energi terendah menggunakan metode AM1 berpedoman batas konvergensi 0.001 kkal/Å.mol, metode optimasi ditentukan berdasarkan algoritma Polak-Ribiere terhadap semua senyawa baru (Dwi Ananto, Muliasari, & Hadisaputra, 2020). Struktur yang sudah teroptimasi disimpan dengan format *file.hin*.

2. Penentuan Nilai Deskriptor

Proses penentuan deskriptor dilakukan dengan metode semiempiris AM1 melalui perhitungan dalam komputasi menggunakan *software* HyperChem 8.0.3 berupa deskriptor elektronik yang terdiri dari Energi HOMO, Energi LUMO, momen dipol, dan muatan bersih atom.

Penentuan muatan bersih suatu atom dilakukan dengan menggunakan struktur yang telah disimpan pada *file.hin* pada software HyperChem 8.0.3, dilakukan start log dan disimpan dalam bentuk *file.log*. Selanjutnya pada menu *compute*, saat *geometry optimization* berjalan seluruh data muatan bersih atom akan tercatat dalam software Notepad 11.24. Dilakukan stop log apabila optimasi geometri sudah berhenti. Data rekaman dibuka menggunakan software Notepad 11.24 untuk mengetahui besarnya muatan tiap atom. Muatan bersih atom yang terdapat pada senyawa induk terdiri dari qC₁, qC₂, qC₃, qC₄, qC₅, qC₆, qO₇, qC₈, qC₉, qC₁₀, qC₁₁, qC₁₂, qC₁₃, qC₁₄, qC₁₅, qC₁₆, dan qO₁₇. Penomoran atom ditampilkan pada Gambar 3.1.



Gambar 3. 1 Penomoran atom pada senyawa induk struktur flavonoid

Selain itu, perhitungan yang dilakukan dengan metode HKSA pada *software* HyperChem 8.0.3 juga mencakup deskriptor sterik dan deskriptor hidrofobik. Deskriptor sterik terdiri dari volume, massa, energi hidrasi, polarisabilitas, refraktivitas, *Surface Area Approx* (SAA), dan *Surface Area Grid* (SAG) sedangkan deskriptor hidrofobik hanya berupa koefisien partisi n-oktanol/air ($\log P$) (Delsy, Iswanto & Winaryo, 2017). Semua deskriptor ini dianalisis secara komputasi.

3. Penentuan Persamaan HKSA

Dalam penelitian ini, terdapat dua variabel yaitu variabel bebas dan variabel terikat. Variabel bebasnya adalah parameter hidrofobik, sterik dan elektronik sedangkan variabel terikatnya adalah $\log IC_{50}$.

Pengumpulan data senyawa dibagi menjadi dua, yaitu *training set* dan *testing set*. *Training set* terdiri dari tujuh belas senyawa acak dan *testing set* terdiri dari empat senyawa acak dari senyawa turunan yang tersedia. *Training set* digunakan untuk mengembangkan model persamaan HKSA, sedangkan *testing set* digunakan untuk mengkonfirmasi model persamaan HKSA yang dikembangkan. Keseluruhan data dimasukkan *software* BuildQSAR 2.0 dipilih metode *Genetic Algorithm* untuk memperoleh beberapa variabel yang paling berpengaruh dalam persamaan HKSA.

Penentuan persamaan HKSA dilakukan dengan menggunakan *software* JASP 0.18.3, hasil beberapa variabel terbaik dimasukkan dan dilakukan uji-F untuk *training set* melalui metode *Backward* yang tersedia pada submenu *Linear Regression* untuk memperoleh nilai *slope* dan *intercept* dengan pertimbangan nilai R; R^2 ; *Root Mean Square Error*; F_{hit}/F_{tab} ; P; juga dipertimbangkan nilai PRESS pada *testing set*.

Vslidasi terakhir, model persamaan terbaik dan dilakukan uji-F untuk data keseluruhan menggunakan *software* JASP 0.18.3 melalui metode *Enter* yang tersedia pada submenu *Linear Regression* untuk memperoleh nilai *slope* dan *intercept* dengan pertimbangan nilai R; R²; *Root Mean Square Error* dari H₁ yang diterima, dan Fhit/Ftab; P; juga dipertimbangkan nilai PRESS (Iswanto, Rosdiyana, & Tahir, 2007). Model persamaan terbaik yang sudah diuji dapat digunakan untuk memprediksi nilai desain senyawa baru aktivitas antidiabetes setiap senyawa turunan flavonoid.

4. Desain Senyawa Baru

Senyawa baru digambar desain rantai induk yang sama dengan turunan flavonoid yang ada pada eksperimen sebelumnya dimodifikasi dengan substituen yang belum digunakan pada Tabel 3.1 menggunakan *software* MarvinSketch 24.1.2. Hasil desain senyawa baru dilakukan optimasi geometri.

Dilakukan penentuan deskriptor yang hanya berpengaruh dalam model persamaan HKSA dari desain senyawa baru. *Software* yang digunakan adalah HyperChem 8.0.3 dan dibuka data rekaman dalam bentuk *file.log* pada *software* Notepad 11.24.

Deskriptor yang berpengaruh dimasukkan kedalam perhitungan persamaan HKSA beserta nilai *slope* dan *intercept* dari metode *Enter*. Hasil $IC_{50prediksi}$ pada desain senyawa baru dibandingkan dengan hasil $IC_{50eksperimen}$ menunjukkan keberhasilan penelitian ini.

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Optimasi Geometri

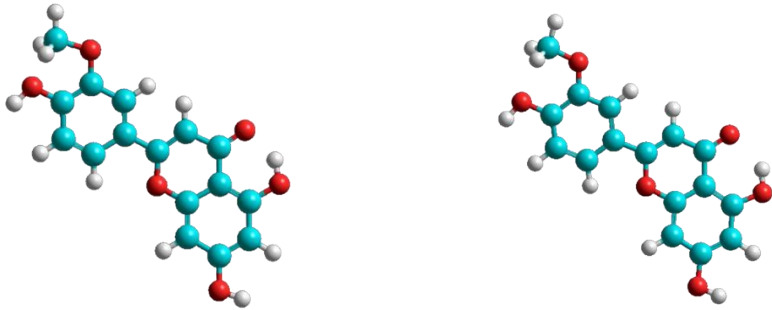
Optimasi geometri adalah proses modifikasi struktur suatu senyawa bertujuan untuk menyederhanakan interaksi ikatan. Proses optimasi geometri memperlihatkan terjadinya pengurangan konsumsi energi minimum dan menciptakan struktur yang stabil. Proses ini juga dikenal sebagai tahap minimisasi energi (Imelda, 2020).

Pada penelitian ini dilakukan optimasi geometri pada 21 senyawa turunan flavonoid menggunakan *software* MarvinSketch 24.1.2 dan HyperChem 8.0.3. Langkah awal dilakukan penggambaran struktur dua dimensi (2D) 21 senyawa turunan flavonoid menggunakan *software* MarvinSketch 24.1.2 lalu disimpan dan dibuka menggunakan *software* HyperChem 8.0.3 kemudian diubah menjadi struktur tiga dimensi (3D). Perubahan struktur dari 2D ke 3D bertujuan untuk menunjukkan bentuk sebenarnya senyawa ketika berinteraksi dengan reseptor.

Langkah selanjutnya adalah optimasi geometri yang dilakukan pada struktur 3D senyawa turunan flavonoid menggunakan *software* HyperChem 8.0.3. Pada *software* ini, data struktur 3D lalu diarahkan menu *setup* dan dipilih metode

semiempiris AM1. Alasan dipilihnya metode ini karena merupakan pengembangan dari metode sebelumnya/*Neglect of Diatomic Differential Overlap* (NDDO) dan *Modified Neglect of Diatomic Overlap* (MNDO), dapat dilakukan dalam waktu yang relatif singkat, dan mampu memprediksi molekul dengan jumlah elektron valensi yang banyak dengan akurasi yang lebih baik serta mampu menghitung energi yang dihasilkan oleh ikatan hidrogen (Prasetya, 2010).

Interaksi jarak antar atom penyusun suatu senyawa stabil memiliki energi potensial yang rendah. Atom-atom penyusunnya memiliki muatan elektron tertentu dan sebagai langkah antisipasi terhadap kemungkinan terjadinya tumbukan muatan akibat adanya induksi elektron dari atom-atom penyusun lainnya, maka atom-atom tersebut akan ditempatkan pada jarak yang mengakibatkan interaksi antar atom menjadi minimal. Jarak antar atom pada suatu senyawa lebih panjang setelah optimasi dibandingkan dengan suatu senyawa sebelum optimasi adalah penyebab utama energi menjadi lebih rendah.



Gambar 4. 1 Senyawa turunan flavonoid kode senyawa 21 sebelum (kiri) dan sesudah (kanan) dilakukan optimasi geometri

Pada Gambar 4.1 menunjukkan senyawa turunan flavonoid kode senyawa 21 sebelum optimasi dan sesudah optimasi. Nilai energi sebelum dan setelah optimasi seluruh senyawa turunan flavonoid ditunjukkan pada Lampiran 1.

B. Penentuan Nilai Deskriptor

Senyawa turunan flavonoid yang telah mengalami optimasi geometri dihitung menggunakan perhitungan fisika-kimia. Perhitungan ini diperlukan untuk mendapatkan nilai deskriptor setiap senyawa. Deskriptor yang digunakan dalam penelitian ini adalah parameter Hansch yang meliputi parameter elektronik, parameter sterik dan parameter hidrofobik.

Deskriptor yang termasuk dalam parameter elektronik adalah muatan bersih atom qC_1 , qC_2 , qC_3 , qC_4 , qC_5 , qC_6 , qO_7 , qC_8 ,

qC_9 , qC_{10} , qC_{11} , qC_{12} , qC_{13} , qC_{14} , qC_{15} , qC_{16} , dan qO_{17} , penomoran atom ini sudah ditampilkan pada Gambar 3.1. Selain itu parameter elektronik juga meliputi momen dipol, energi HOMO dan energi LUMO. Deskriptor elektronik ini saling terkait dalam membentuk ikatan elektrostatik (*Coulombic*) dengan reseptor.

Deskriptor yang termasuk dalam parameter sterik adalah volume, massa, energi hidrasi, polarisabilitas, refraktivitas, *Surface Area Approx* (SAA), dan *Surface Area Grid* (SAG). Parameter ini menentukan ukuran dan konformasi molekul. Ketika berikatan dengan suatu reseptor, suatu senyawa harus mempunyai ukuran dan konformasi tertentu agar dapat membentuk ikatan yang optimal (*Van der Waals*).

Deskriptor yang memuat parameter hidrofobik adalah log P. Log P dikenal juga dengan koefisien partisi n-oktanol/air senyawa dalam fasa air dan fasa lipid. Nilai log P berhubungan dengan distribusi zat dalam tubuh. Kandidat senyawa terapeutik yang efektif adalah senyawa yang larut dalam cairan tubuh yang sebagian besar terdiri dari air dan mampu menembus membran sel yang terdiri dari lipid. Oleh karena itu, nilai log P untuk aktivitas senyawa tersebut tidak boleh terlalu polar (positif) maupun non polar (negatif) agar dapat larut dalam tubuh dan mudah berinteraksi dengan reseptor.

Perhitungan fisika-kimia pada deskriptor menggunakan *software* HyperChem 8.0.3. parameter elektronik terdiri dari beberapa cara yaitu *start log-stop log* untuk menentukan hasil muatan atom bersih yang terekam pada file berformatkan *file.log* yang hanya diperlihatkan menggunakan *software* Notepad 11.24, *display* untuk momen dipol, dan *orbitals* untuk energi HOMO dan energi LUMO. Sedangkan untuk perhitungan nilai deskriptor parameter sterik dan hidrofobik menggunakan perhitungan *QSAR properties* pada subprogram analisis *software* HyperChem 8.0.3. Hasil muatan atom bersih pada struktur senyawa yang telah dilakukan geometri optimisasi untuk rekaman data nilai deskriptor elektronik. Nilai seluruh deskriptor parameter sterik, hidrofobik, dan elektronik ditunjukkan pada Lampiran 2.

C. Penentuan Persamaan HKSA

Data nilai log IC₅₀ sebagai variabel terikat dan deskriptor sebagai variabel bebas, diolah menggunakan analisis persamaan HKSA menggunakan *software* BuildQSAR 2.0 menggunakan metode *Genetic Algorithm* yang menghasilkan dua model variabel terbaik dari keseluruhan data yang telah dimasukkan. Hasil analisis dua model variabel terbaik metode *Genetic Algorithm* ditunjukkan pada Lampiran

3. Dari 21 senyawa turunan flavonoid dibagi menjadi 17 senyawa untuk *training set* dan 4 senyawa untuk *testing set* yang dipilih secara acak. *Testing set* yang digunakan dalam penelitian ini adalah 4 senyawa turunan dengan kode senyawa 1, 6, 12, dan 18 dalam Tabel 3.1. Selain keempat senyawa turunan ini, digunakan sebagai *training set*.

Training set berfungsi untuk mengembangkan model persamaan HKSA yang memenuhi nilai parameter statistik (R; R²; *Root Mean Square Error*; Fhit/Ftab; P; dan PRESS). Dengan memasukkan kedua model variabel terbaik/ deskriptornya dapat menghasilkan dua model persamaan terbaik beserta nilai *slope* dan *intercept* saat melakukan uji-F menggunakan *training set* pada *software* JASP 0.18.3 melalui metode *Backward* yang tersedia. Hasil analisis dua model persamaan terbaik metode *Backward* ditunjukkan pada Lampiran 4. Kedua model persamaan terbaik dan deskriptornya ditampilkan dalam Tabel 4.1. Sedangkan untuk *testing set* sebagai konfirmasi model persamaan HKSA yang sudah dikembangkan.

Tabel 4. 1 Model persamaan terbaik menggunakan *training set* dan deskriptornya

Model	Persamaan HKSA	Deskriptor
1.	$\begin{aligned} \text{Log IC}_{50} = & -0.007(\text{Massa}) + \\ & 0.002(\text{Volume}) + \\ & 0.086(\text{E_Hidrasi}) + 2.025(\text{qC}_2) + \\ & 0.567(\text{qC}_3) + 1.541(\text{qC}_4) + \\ & 2.431(\text{qC}_{15}) + 1.596(\text{qC}_{16}) + 4.059 \end{aligned}$	massa; volume; energi hidrasi; qC ₂ ; qC ₃ ; qC ₄ ; qC ₁₅ ; dan qC ₁₆ .
	Jumlah Deskriptor	8
2.	$\begin{aligned} \text{Log IC}_{50} = & -0.006(\text{Massa}) + \\ & 0.002(\text{Volume}) + \\ & 0.085(\text{E_Hidrasi}) + 1.761(\text{qC}_2) + \\ & 1.450(\text{qC}_4) + 2.173(\text{qC}_{15}) + \\ & 1.379(\text{qC}_{16}) + 3.819 \end{aligned}$	massa; volume; energi hidrasi; qC ₂ ; qC ₄ ; qC ₁₅ ; dan qC ₁₆ .
	Jumlah Deskriptor	7

Pada Tabel 4.1, masing-masing model memiliki prediksi yang berbeda terhadap aktivitas antidiabetes (log IC₅₀). Dengan demikian perlu memilih persamaan terbaik yang dapat memprediksikan log IC₅₀ secara akurat. Kedua model persamaan menunjukkan nilai R, R², *Root Mean Square Error*, Fhit/Ftab, dan P pada model persamaan terbaik menggunakan *training set* sedangkan nilai PRESS menggunakan *testing set* ditampilkan dalam Tabel 4.2 yang memenuhi syarat dimana nilai R = 0.9 sampai 1.

Tabel 4. 2 Hasil analisis dari model persamaan terbaik menggunakan *training set* dan nilai PRESS menggunakan *testing set*

No	R	R ²	RMSE	Fhit/ Ftab	P	PRESS
1.	0.937	0.878	0.157	1.18 9	0.006	0.126
2,	0.934	0.873	0.151	1.57 6	0.002	0.087

Deskriptor sebagai variabel bebas pada setiap model persamaan memiliki hubungan yang kuat dengan aktivitas antidiabetes yaitu log IC₅₀ sebagai variabel terikat. Parameter statistik pertama yang dibahas adalah koefisien korelasi (nilai R). Nilai R menggambarkan linearitas model persamaan. Kenaikan nilai variabel terikat sebanding dengan kenaikan nilai variabel bebas saat nilai R = 0.9 sampai 1 Nilai R terbesar berada pada model persamaan 1 yang menunjukkan nilai 0.937.

Parameter statistik kedua untuk model persamaan terbaik adalah koefisien determinasi (nilai R²). Nilai R² menunjukkan banyaknya presentase aktivitas antidiabetes yang dapat berkontribusi pengaruh deskriptor secara bersama-sama terhadap log IC₅₀ yang sebenarnya. Dalam persamaan regresi linier, ketika deskriptor baru dimasukkan ke dalam model persamaan maka nilai R² mengalami

penambahan nilai, meskipun deskriptor tersebut memiliki korelasi yang kecil.

Nilai R^2 memiliki standar yang harus dipenuhi baik dari nilai R^2 *training set* agar mendapatkan hasil yang baik termasuk dalam kategori kuat berada diatas 0.8 sampai 1. Pada Tabel 4.2 terlihat semua model persamaan memiliki nilai R^2 diatas 0.8. Nilai R^2 terbesar berada pada model persamaan 1 yang menunjukkan nilai 0.878.

Parameter statistik ketiga untuk *Root Mean Square Error* (RMSE) bertujuan mengukur perbedaan rata-rata titik data $\log IC_{50\text{prediksi}}$ dengan nilai $\log IC_{50\text{eksperimen}}$, dan selisih kuadratnya untuk menghindari pembatalan nilai positif dan negatif, sementara nilai tersebut dijumlahkan (Sharma, 2022). Singkatnya, semakin kecil nilai RMSE maka semakin kecil pula kesalahan dalam msmprediksi data. Nilai RMSE pada kedua model persamaan tersebut yang terkecil berada pada model persamaan 2 yang menunjukkan nilai 0.151. Dari sini terlihat persamaan 1 mulai kurang dapat dipilih menjadi persamaan terbaik.

Parameter statistik keempat untuk F_{hit}/F_{tab} model Persamaan 2 memiliki nilai F_{hit}/F_{tab} yang menunjukkan nilai 1.576 yang mengartikan bahwa F_{hit} lebih besar dari F_{tab} ANOVA maka H_0 ditolak dan H_1 diterima. Semakin besar nilai F_{hit}/F_{tab} maka semakin bagus untuk H_1 diterima.

Parameter statistik kelima untuk nilai P menunjukkan Tingkat signifikansi. Semua model persamaan terbaik memiliki nilai P dibawah atau sama dengan 0.05, maka H_0 ditolak dan H_1 diterima. Pada model persamaan 2 memiliki nilai P yang menunjukkan nilai 0.002. Semakin kecil nilai P maka semakin bagus untuk H_1 diterima.

Analisis berikutnya menggunakan parameter PRESS untuk menguji validasi kedua model persamaan terbaik pada *testing set*. Nilai PRESS adalah selisih kuadrat antara aktivitas eksperimen ($\log IC_{50\text{eksperimen}}$) yang dijumlahkan dengan aktivitas prediksi ($\log IC_{50\text{prediksi}}$). Semakin kecil nilai PRESS yang diperoleh dari suatu model persamaan, maka semakin mendekati nilai aktivitas eksperimen. Pada Tabel 4.2 memperlihatkan nilai PRESS pada *testing set* terkecil terlihat pada model persamaan 2 yaitu 0.087.

Setelah memilih model persamaan 2 sebagai persamaan terbaik, maka dilakukan uji-F untuk memvalidasi terakhir menggunakan *software* JASP 0.18.3 melalui metode *Enter* dan data keseluruhan diperhitungkan menggunakan model persamaan 2 pada metode ini. Hasil analisis model persamaan 2 pada metode *Enter* ditunjukkan pada Lampiran 5. Metode ini menyimpulkan hasil akhir persamaan dan analisis yang dijabarkan dalam Persaman 4.1.

$$\text{Log IC}_{50} = -0.005(\text{Massa}) + 0.001(\text{Volume}) + 0.088(\text{E_Hidrasi}) + 1.978(\text{qC}_2) + 1.177(\text{qC}_4) + 1.939(\text{qC}_{15}) + 1.608(\text{qC}_{16})$$

(4. 1)

n	= 21
R	= 0.892
R ²	= 0.792
RMSE	= 0.167
Fhit/Ftab	= 1.627
P	= 0.001
PRESS	= 0.55

Penelitian ini memperlihatkan hasil akhir model persamaan terbaik adalah model persamaan 4.1. Model persamaan ini digunakan dalam perhitungan aktivitas antidiabetes senyawa turunan flavonoid yang dinyatakan IC_{50prediksi}. Data nilai log IC_{50prediksi} yang dilakukan perhitungan menggunakan model persamaan 4.1 dan dibandingkan dengan nilai log IC_{50eksperimen} hasil penelitian Proença, Carina. dkk, (2017) ditampilkan pada Tabel 4.3.

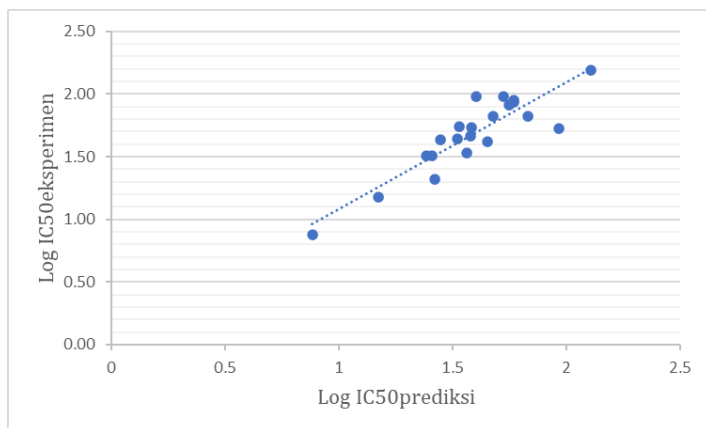
Tabel 4. 3 Perbandingan nilai log IC_{50prediksi} dengan log

IC_{50eksperimen}

Kode Senyawa	Log IC _{50prediksi}	Log IC _{50eksperimen} (Proença, 2017)
1.	1.581	1.73
2.	1.830	1.82

3.	1.679	1.82
4.	1.965	1.72
5.	1.653	1.62
6.	1.602	1.98
7.	1.723	1.98
8.	0.884	0.88
9.	1.768	1.93
10.	1.519	1.64
11.	1.766	1.95
12.	1.747	1.91
13.	1.384	1.51
14.	1.578	1.66
15.	1.175	1.18
16.	1.408	1.51
17.	1.422	1.32
18.	1.529	1.74
19.	1.444	1.63
20.	1.561	1.53
21.	2.105	2.19

Model persamaan 4.1 dapat dinyatakan bagus karena menghasilkan nilai $\log IC_{50\text{prediksi}}$ yang mendekati nilai $\log IC_{50\text{eksperimen}}$. Titik sebaran nilai $\log IC_{50\text{prediksi}}$ (sebagai x) dan $\log IC_{50\text{eksperimen}}$ (sebagai y) ditampilkan pada grafik regresi linier Gambar 4.2.



Gambar 4. 2 Grafik regresi linier nilai log IC₅₀prediksi dan log IC₅₀eksperimen

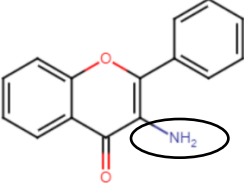
Pada penelitian ini model persamaan 4.1 memiliki dua parameter yaitu parameter elektronik dan parameter sterik. Parameter elektronik diwakili oleh deskriptor qC_2 , qC_4 , qC_{15} , dan qC_{16} . Sedangkan parameter sterik diwakili oleh deskriptor massa, volume, dan energi hidrasi. Kedua parameter inilah yang dipakai untuk mendesain senyawa baru dan memprediksi aktivitas antidiabetes senyawa turunan flavonoid.

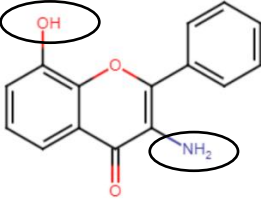
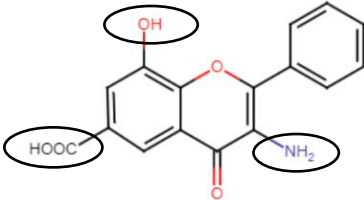
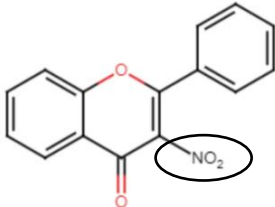
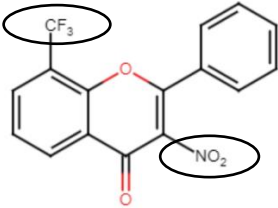
D. Desain Senyawa Baru

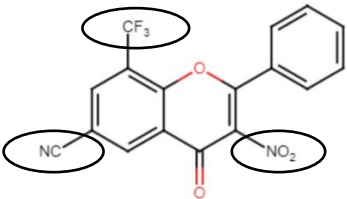
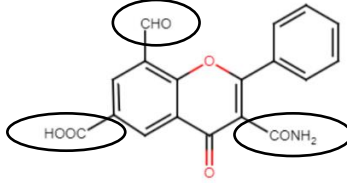
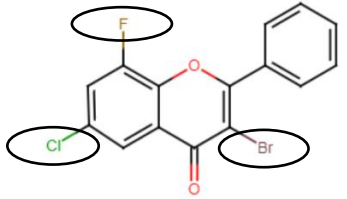
Berdasarkan perhitungan dari persamaan HKSA maka dapat diperoleh senyawa turunan flavonoid baru yang mempunyai aktivitas yang tinggi dapat diusulkan untuk dilakukan sintesis pada tahap berikutnya. Senyawa baru

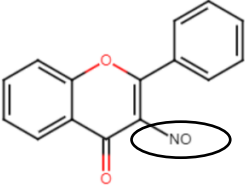
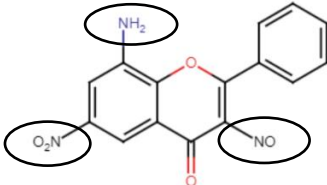
tersebut dapat dibuktikan memiliki nilai $IC_{50\text{prediksi}}$ yang lebih kecil dari $IC_{50\text{eksperimen}}$. Nilai IC_{50} senyawa 8 dengan nama IUPAC *2-(3,4-dihydroxyphenyl)-3,7,8-trihydroxy-4H-chromen-4-one* yaitu $7.6 \mu\text{M}$ (Proença, 2017). Hasil desain senyawa baru pada penelitian ini *8-amino-6-nitro-3-nitroso-2-phenyl-4H-chromen-4-one* memiliki $IC_{50} = 2.03 \mu\text{M}$. Pada desain senyawa baru memodifikasi substituen yang belum digunakan pada Tabel 3.1 menggunakan *software* MarvinSketch 24.1.2. Hasil desain senyawa baru dilakukan optimasi geometri menggunakan *software* HyperChem 8.0.3 dan menentukan deskriptor yang berpengaruh, dibuka data rekaman dalam bentuk file.log pada *software* Notepad 11.24. Kemudian melakukan perhitungan beserta nilai *slope* dan *intercept* dari persamaan 4.1. Berikut hasil modifikasi desain senyawa baru ditampilkan pada Tabel 4.4.

Tabel 4. 4 Desain senyawa baru dan $IC_{50\text{prediksi}}$

Kode Senyawa	Struktur	$IC_{50\text{prediksi}}$ (μM)
A.	 <p data-bbox="370 1305 781 1385"><i>3-amino-2-phenyl-4H-chromen-4-one</i></p>	167.12

B.	 <p><i>3-amino-8-hydroxy-2-phenyl-4H-chromen-4-one</i></p>	34.65
C.	 <p><i>3-amino-8-hydroxy-4-oxo-2-phenyl-4H-chromene-6-carboxylic acid</i></p>	13.52
D.	 <p><i>3-nitro-2-phenyl-4H-chromen-4-one</i></p>	10.88
E.		50.62

	<p><i>3-nitro-2-phenyl-8-(trifluoromethyl)-4H-chromen-4-one</i></p>	
F.	 <p><i>3-nitro-4-oxo-2-phenyl-8-(trifluoromethyl)-4H-chromene-6-carbonitrile</i></p>	23.27
G.	 <p><i>3-carbamoyl-8-formyl-4-oxo-2-phenyl-4H-chromene-6-carboxylic acid</i></p>	346.46
H.	 <p><i>3-bromo-6-chloro-8-fluoro-2-phenyl-4H-chromen-4-one</i></p>	97.41

I.	 <p data-bbox="362 373 790 453"><i>3-nitroso-2-phenyl-4H-chromen-4-one</i></p>	115.05
J.	 <p data-bbox="353 697 801 777"><i>8-amino-6-nitro-3-nitroso-2-phenyl-4H-chromen-4-one</i></p>	2.03

Pada 10 desain senyawa baru, peneliti menambahkan substituen di C₁, C₃, dan C₉ (Gambar 3.1) dengan sifat pendonor elektron adalah -OH dan -NH₂. Sedangkan untuk yang bersifat penarik elektron adalah -COOH, -NO₂, -CF₃, -CN, -CO, -CONH₂, -F, -Cl, -Br, dan -NO.

Substituen -NO₂ tergolong asam lemah sehingga kerapatan muatan rendah dan mudah terpolarisasi. Senyawa nitroaromatik digunakan sebagai antibiotik, antihipertensi, antiparasit, dan obat penenang (Noriega, 2022). Substituen karboksil (-COOH) bersifat asam dan amina (-NH₂) bersifat basa sering dijumpai pada asam amino, protein yang bermanfaat bagi imunitas tubuh (Li, Yin, Li, Kim, & Wu, 2007).

Senyawa aromatik yang telah mengalami halogenase (khususnya fluor dan klorin) banyak digunakan dalam pembuatan obat penyakit kanker, kardiovaskular, dan penyakit inflamasi (Benedetto Tiz, 2022). Sedangkan substituen hidroksi (-OH) dengan senyawa aromatik membentuk fenol yang memiliki banyak manfaat bagi Kesehatan seperti antiinflamasi, antioksidan, dan antipenuaan (Rahman, 2021).

Nilai deskriptor desain senyawa baru yang digunakan dalam persamaan 4.1 ditunjukkan pada Lampiran 6. Dari 10 desain tersebut terdapat satu desain dengan nilai $IC_{50prediksi}$ yang lebih kecil dari nilai $IC_{50eksperimen}$ senyawa *2-(3,4-dihydroxyphenyl)-3,7,8-trihydroxy-4H-chromen-4-one* (Proença, 2017) yaitu senyawa *8-amino-6-nitro-3-nitroso-2-phenyl-4H-chromen-4-one* dengan nilai 2.03 μ M.

Jika dikomparasikan antara senyawa *8-amino-6-nitro-3-nitroso-2-phenyl-4H-chromen-4-one* (pada penelitian ini) dengan senyawa *2-(3,4-dihydroxyphenyl)-3,7,8-trihydroxy-4H-chromen-4-one* (hasil sintesis oleh Proença, 2017) sebagai berikut. Keduanya memiliki struktur pada cincin fenil A flavonoid yang menyerang sisi aktif enzim alfa glukosidase. Kedua struktur tersebut terdapat perbedaan yaitu substituen amina (-NH₂) dan substituen nitro (-NO₂) dengan posisi meta pada cincin fenil A senyawa *8-amino-6-nitro-3-nitroso-2-phenyl-4H-chromen-4-one* sebagai pembanding ada dua

substituen hidroksi (-OH) dengan posisi orto pada cincin fenil A senyawa *2-(3,4-dihydroxyphenyl)-3,7,8-trihydroxy-4H-chromen-4-one*. Hal ini menunjukkan perbedaan reaktivitas cukup jauh. Reaktivitas substituen amina (-NH₂) sebagai pendonor elektron karena adanya pasangan elektron bebas pada nitrogen sehingga bersifat nukleofil kuat. Sedangkan substituen nitro (-NO₂) memiliki sifat keelektronegatifan yang tinggi. Adanya substituen pendonor dan penarik elektron sekaligus dapat diharapkan sebagai inhibitor alfa glukukosidase dibandingkan dengan turunan senyawa flavonoid lainnya.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

Setelah diperoleh hasil penelitian dan pembahasan dilakukan, kemudian diambil kesimpulan penelitian ini adalah:

1. Deskriptor yang paling berpengaruh terhadap aktivitas inhibisi alfa glukosidase senyawa turunan flavonoid adalah massa; volume; energi hidrasi; dan muatan bersih atom qC_2 ; qC_4 ; qC_{15} ; qC_{16} .
2. Persamaan HKSA dari senyawa turunan flavonoid sebagai inhibitor enzim alfa glukosidase adalah:

$$\text{Log } IC_{50} = - 0.005(\text{Massa}) + 0.001(\text{Volume}) + 0.088(E_{\text{Hidrasi}}) + 1.978(qC_2) + 1.177(qC_4) + 1.939(qC_{15}) + 1.608(qC_{16})$$

$$n = 21; R = 0.892; R^2 = 0.792; RMSE = 0.167; F_{\text{hit}}/F_{\text{tab}} = 1.627; P = 0.001; PRESS = 0.55.$$

3. Desain senyawa baru terbaik yaitu senyawa J dengan nama IUPAC *8-amino-6-nitro-3-nitroso-2-phenyl-4H-chromen-4-one*.
4. Nilai IC_{50} prediksi yang diperoleh senyawa X adalah 2.03 μM .

B. Saran

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, saran yang dapat diajukan untuk penelitian berikutnya adalah:

1. Perlu dilakukan analisis HKSA terhadap senyawa turunan flavonoid menggunakan metode semiempiris lain seperti *Parametric Model 3* (PM3) atau metode yang berbeda seperti metode *Density Functional Theory* (DFT) dan metode *ab initio*.
2. Perlu dilakukan sintesis pada tahap berikutnya dari senyawa turunan flavonoid baru berdasarkan model persamaan terbaik yang telah diperoleh sebagai respon perlawanan penyakit diabetes.

DAFTAR PUSTAKA

- Addina, S., Subaryono, S., & Sukarno, S. (2020). Aktivitas Oligosakarida Alginat Sebagai Antioksidan dan Inhibitor Alfa glukosidase. *Jurnal Pascapanen Dan Bioteknologi Kelautan Dan Perikanan*, 15(1), 47. <https://doi.org/10.15578/jpbkp.v15i1.646>
- Anggraini, A. (2020). Manfaat Antioksidan Daun Salam Terhadap Kadar Glukosa Darah Dan Penurunan Apoptosis Neuron Di Hippocampus Otak Tikus Yang Mengalami Diabetes. *Jurnal Medika Hutama*, 2(01), 349-355.
- Arifin, B., & Ibrahim, S. (2018). Struktur, Bioaktivitas Dan Antioksidan Flavonoid. *Jurnal Zarah*, 6(1), 21-29. <https://doi.org/10.31629/zarah.v6i1.313>
- Benedetto Tiz, D. dkk. (2022). New Halogen-Containing Drugs Approved by FDA in 2021: An Overview on Their Syntheses and Pharmaceutical Use. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 27(5). <https://doi.org/10.3390/molecules27051643>
- Budianto, N. E. W., & Hairullah, H. (2017). Perbedaan Efektivitas Acarbose dengan Ekstrak Etanol Kulit Terong Ungu (*Solanum melongena* L) terhadap Penurunan Kadar Gula Darah Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) yang

- Diinduksi Sukrosa . *Jurnal Ilmiah Kedokteran Wijaya Kusuma*, 6(2), 14–20.
- Budianto, R. E. D. (2022). Potensi Senyawa Fitokimia pada Tumbuhan dalam Menurunkan Kadar Glukosa Darah pada Diabetes Melitus. *Jurnal Sains Dan Kesehatan*, 4(5), 548–556. <https://doi.org/10.25026/jsk.v4i5.1259>
- Delsy, E. V. Y., Iswanto, P., & Winaryo, S. (2017). Quantitative Analysis of Relationship Structure and Anionic Surfactant Micelle Concentration Critic With Semiempiris AM1. *Molekul*, 12(1), 53. <https://doi.org/10.20884/1.jm.2017.12.1.245>
- Dreţcanu, G. dkk. (2022). Chemical Structure, Sources and Role of Bioactive Flavonoids in Cancer Prevention: A Review. *Plants*, 11(9), 1–28. <https://doi.org/10.3390/plants11091117>
- Dwi Ananto, A., Mulasari, H., & Hadisaputra, S. (2020). Desain Senyawa Turunan Meisoindigo Baru Sebagai Anti Kanker Payudara (Design New Derivative of Meisoindigo as Antibreast Cancer). *Jurnal Farmaseutik*, 16(1), 9–15. <https://doi.org/10.22146/farmaseutik.v16i1.43072>
- Farida Suhud. (2015). Uji Aktivitas in-silico Senyawa baru 1-Benzil-3-benzoilurea induk dan tersubstitusi sebagai agen antiproliferatif. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 7(4), 245-251.

- Fauziah, N. (2016). Studi Pendahuluan Komputasi Semi Empirik. *Jurnal Farmako Bahari*, 7(1), 18–28.
- Gendokesumo, M. E., Putra, G. S., Anwari, F., Widianat, W., & Elysia, M. (2022). Studi In-silico menghambat enzim α -glukosidase pada fitokimia yang terkandung pada *Momordica charantia* Linn. (Pare) sebagai terapi diabetes. *Akta Kimia Indonesia*, 7(1), 77. <https://doi.org/10.12962/j25493736.v7i1.12588>
- Giesecking, R. L. M. (2021). A new release of MOPAC incorporating the INDO/S semiempirical model with CI excited states. *Journal of Computational Chemistry*, 42(5), 365–378. <https://doi.org/10.1002/jcc.26455>
- Halim, S. A. dkk. (2021). Rational design of novel inhibitors of α -glucosidase: An application of quantitative structure activity relationship and structure-based virtual screening. *Pharmaceuticals*, 14(5). <https://doi.org/10.3390/ph14050482>
- Hinderer, W., & Seitz, H. U. (1988). Flavonoids. In F. CONSTABEL & I. K. B. T.-P. in P. C. C. VASIL (Eds.) (pp. 23–48). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-715005-5.50009-1>
- Husna, R., Emdeniz, & Imelda. (2013). Hubungan Kuantitatif Struktur Aktifitas (Hksa) Beberapa Amina Aromatis, 2(2303), 1–8.

- Imelda, I. (2020). Optimalisasi Struktur Π -Konjugasi Pada Zat Warna Organik Tipe D- Π -a. *Journal of Research and Education Chemistry*, 2(2), 61. [https://doi.org/10.25299/jrec.2020.vol2\(2\).5724](https://doi.org/10.25299/jrec.2020.vol2(2).5724)
- Imelda, I. (2020). Rekayasa Struktur Akseptor Pada Zat Warna Organik Tipe D- Π -a Dengan Kerangka Tiofen. *Journal of Research and Education Chemistry*, 2(1), 30. [https://doi.org/10.25299/jrec.2020.vol2\(1\).4857](https://doi.org/10.25299/jrec.2020.vol2(1).4857)
- Iswanto, P., Rosdiyana, I. T., & Tahir, I. (2007). Hubungan Kuantitatif Struktur dan Aktivitas Antikanker Senyawa Turunan Estradiol Hasil Perhitungan Metode Semiempiris PM3. *Berkala MIPA*, 17(1), 12–20.
- Julianto, T. S. (2019). *Fitokimia Tinjauan Metabolit Sekunder dan Skrining fitokimia*. Jakarta penerbit buku kedokteran EGC (Vol. 53).
- Leander, D. J., & Tahapary, D. L. (2021). Pemilihan Obat Antidiabetik Oral pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*, 7(4), 240.
- Lestari, Zulkarnain, & Sijid, S. A. (2021). Diabetes Melitus: Review Etiologi, Patofisiologi, Gejala, Penyebab, Cara Pemeriksaan, Cara Pengobatan dan Cara Pencegahan. In *Prosiding Biologi Achieving the Sustainable Development Goals with Biodiversity in Confronting Climate Change Gowa, 08 November 2021* (pp. 237–241). Gowa: UIN

Alauddin Makassar.

Li, P., Yin, Y. L., Li, D., Kim, W. S., & Wu, G. (2007). Amino acids and immune function. *British Journal of Nutrition*, 98(2), 237–252.

<https://doi.org/10.1017/S000711450769936X>

Lin, H., & Wooley, J. (2005). *Computational Modeling and Simulation as Enablers for Biological Discovery. Catalyzing inquiry at the interface of computing and biology*. Washington, DC: THE NATIONAL ACADEMIES PRESS.

<https://doi.org/10.17226/11480>

Maharani, S. dkk. (2020). *Computational thinking pemecahan masalah di abad ke-21 Critical thinking View project Teaching for Critical Thinking View project* (I). Madiun: Team WADE Publish.

Malihah, D., & Emelia, R. (2022). Pola Pengobatan Antidiabetes Terhadap Pasien Diabetes Melitus Tipe II Rawat Jalan di RSAU dr. M. Salamun. *Jurnal Delima Harapan*, 9(1), 83–95.

Maryam, S., Tahir, M., & Azzahra, R. (2023). Aktivitas Inhibisi Enzim Alfa-glukosidase Dari Ekstrak Bunga Kersen (*Muntingia calabura* L.) Secara In Vitro. *Makassar Pharmaceutical Science Journal*, 1(3), 2023–2150.

Mauri, A., Consonni, V., & Todeschini, R. (2016). Molecular Descriptors. In J. Leszczynski (Ed.), *Handbook of Computational Chemistry* (pp. 1–29). Dordrecht: Springer

- Netherlands. https://doi.org/10.1007/978-94-007-6169-8_51-1
- Murtiningsih, M. K., Pandelaki, K., & Sedli, B. P. (2021). Gaya Hidup sebagai Faktor Risiko Diabetes Melitus Tipe 2. *E-Clinic*, 9(2), 328. <https://doi.org/10.35790/ecl.v9i2.32852>
- Noor, Z. dkk. (2019). In vitro antidiabetic, anti-obesity and antioxidant analysis of ocimum basilicum aerial biomass and in silico molecular docking simulations with alpha-amylase and lipase enzymes. *Biology*, 8(4). <https://doi.org/10.3390/biology8040092>
- Noriega, S. dkk. (2022). The Diverse Biological Activity of Recently Synthesized Nitro Compounds. *Pharmaceuticals*, 15(6). <https://doi.org/10.3390/ph15060717>
- Nurkholidah, I. dkk. (2023). Hubungan Kuantitatif Struktur Dan Aktivitas Senyawa Turunan Benzimidiazol Tertautkan 1,2,3-Triazol Sebagai Inhibitor Enzim α -glukosidase. *Jurnal Kesehatan Islam Islamic*, 12(1), 1-7. <https://doi.org/10.33474/jki.v12i1.19847>
- Paramita, S. dkk. (2020). Indonesian Journal of Chemical Research, 8(1), 51-56. <https://doi.org/10.30598//ijcr>
- Prasetya, A. T. dkk. (2010). Simulasi Efektivitas Senyawa Obat Eritromisin F Dan \dot{I} ,6,7Anhidroeritromisin F Dalam Lambung Menggunakan Metode Semiempiris Austin

- Model 1 (Am1). *SainteknoI: Jurnal Sains Dan Teknologi*, 8(1), 95–104.
- Prianto, B. (2007). Pemodelan Kimia Komputasi. *Berita Dirgantara*, 8(1), 4.
- Proença, C. dkk. (2017). α -Glucosidase inhibition by flavonoids: an in vitro and in silico structure–activity relationship study. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 32(1), 1216–1228. <https://doi.org/10.1080/14756366.2017.1368503>
- Puspasari, D. (2023). *Survey Kesehatan Indonesia (SKI) Tahun 2023 Dalam Angka*. Jakarta: KEMENKES BKKP.
- Qahar, H. A. E. (2020). Pengaruh Lidah Buaya Menurunkan Kadar Glukosa Darah pada Diabetes Melitus Tipe 2. *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada*, 9(2), 798–805. <https://doi.org/10.35816/jiskh.v10i2.408>
- Rahayu, D. P. dkk. (2023). Studi Komputasi Sifat Senyawa Flavanoid Naringenin 7-o- β -glucopyranoside Dan Luteolin 8-c- β -glucopyranoside Dari Tanaman Crataegi Folium Cum Flore Dengan Metode Density Functional Theory (DFT). *Jurnal Crystal: Publikasi Penelitian Kimia Dan Terapannya*, 5(1), 1–13. <https://doi.org/10.36526/jc.v5i1.2438>
- Rahman, M. M. dkk. (2021). Role of Phenolic Compounds in Human Disease: Current Knowledge and Future

- Prospects. *Molecules* (Basel, Switzerland), 27(1).
<https://doi.org/10.3390/molecules27010233>
- Ramadhani, N. F. dkk. (2022). Hubungan Aktivitas Fisik dengan Diabetes Melitus pada Wanita Usia 20-25 di DKI Jakarta (Analisis Data Posbindu PTM 2019). *Jurnal Biostatistik, Kependudukan, Dan Informatika Kesehatan*, 2(2).
<https://doi.org/10.51181/bikfokes.v2i2.5820>
- Rim, K. T. (2020). In silico prediction of toxicity and its applications for chemicals at work. *Toxicology and Environmental Health Sciences*, 12(3), 191–202.
<https://doi.org/10.1007/s13530-020-00056-4>
- Sáenz-Galindo, A. dkk. (2020). *Beyond the Molecular Frontier: Challenges for Chemistry and Chemical Engineering. Environmental Technology and Engineering Techniques*.
<https://doi.org/10.1201/9780429325717-20>
- Saputra, A. dkk. (2013). Aplikasi Regresi Komponen Utama Untuk Analisis Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas Antikanker Senyawa Turunan Naftoquinon. *MOLEKUL*, 111–122.
- Shah, M. dkk. (2021). Computational Analysis of Plant-Derived Terpenes as α -glucosidase Inhibitors for the Discovery of Therapeutic Agents against Type 2 Diabetes Mellitus. *South African Journal of Botany*, 143, 462–473.
<https://doi.org/10.1016/j.sajb.2021.09.030>

- Sharma, D. K. dkk. (2022). 3 - Deep learning applications for disease diagnosis. In D. Gupta, U. Kose, A. Khanna, & V. E. B. T.-D. L. for M. A. with U. D. Balas (Eds.) (pp. 31–51). Academic Press.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-824145-5.00005-8>
- Sutomo, N. H. P. (2023). Pengaruh Konsumsi Tisane Daun Belimbing Wuluh Terhadap Perubahan Kadar Gula Dalam Darah Pada Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2. *SEMERGEN - Medicina de Familia*, 27(3), 146–148.
[https://doi.org/10.1016/s1138-3593\(01\)73932-9](https://doi.org/10.1016/s1138-3593(01)73932-9)
- Syifa Prahayati, & Bertha Rusdi. (2023). Uji In Silico Aktivitas Senyawa Kumarin Turunannya Terhadap Enzim Alfa Glukosidase Antidiabetes. *Jurnal Riset Farmasi*, 9–16.
<https://doi.org/10.29313/jrf.v3i1.2343>
- Syukri, Y. (2022). *Pengobatan Islam Serta Teknologi Terkini (I)*. Yogyakarta: Universitas Islam Indonesia.
- Tahir, I. dkk. (2010). Qsar Study of Flavone / Flavonol Analogues As the Antiradical Compounds Based on Hansch Analysis. *Indonesian Journal of Chemistry*, 3(1), 48–54. <https://doi.org/10.22146/ijc.21905>
- Ullah, A. dkk. (2020). *Therapeutic Agent*, 25(22), 1–39.
<https://doi.org/10.3390/molecules25225243>
- Utomo, S. B. dkk. (2017). Aktivitas Analgesik Senyawa Turunan

- Meperidin Menggunakan Metode Semiempiris AM1
Analysis of a Quantitative Relationship Between the
Structure and Analgesic Activity of Meperidin Derivatives
Using. (*Jurnal Kimia Dan Pendidikan Kimia*, 2(3), 158–168.
- Widiasriani, I. A. P. dkk. (2024). Artikel Review: Peran
Antioksidan Flavonoid dalam Menghambat Radikal
Bebas. *Journal Syifa Sciences and Clinical Research (JSSCR)*,
6(2), 188–197.
- Wijianto, B. dkk. (2020). In silico and in vitro anti-
inflammatory evaluation of 2,6-bis-(3'-ethoxy, 4'-
hydroxybenzylidene)-cyclohexanone, 2,6-bis-(3'-
Bromo,4'-methoxybenzylidene)-cyclohexanone, and 2,6-
bis-(3',4'-dimethoxybenzylidene)-cyclohexanone. *Journal
of Applied Pharmaceutical Science*, 10(6), 99–106.
<https://doi.org/10.7324/JAPS.2020.10613>
- Wulandari, L., Nugraha, A. S., & Azhari, N. P. (2020). Penentuan
Aktivitas Antioksidan dan Antidiabetes Ekstrak Daun
Kepundung (*Baccaurea racemosa* Muell.Arg.) secara In
Vitro. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 7(1), 60.
<https://doi.org/10.25077/jsfk.7.1.60-66.2020>
- Yang, T. dkk. (2022). Construction of an MLR-QSAR Model
Based on Dietary Flavonoids and Screening of Natural α -
Glucosidase Inhibitors. *Foods*, 11(24).
<https://doi.org/10.3390/foods11244046>

LAMPIRAN

LAMPIRAN 1 Nilai energi sebelum dan setelah optimasi seluruh senyawa turunan flavonoid.

Kode Senyawa	Sebelum Optimasi Energi (kkal/mol)	Sesudah Optimasi Energi (kkal/mol)
1.	-3360.318429	-3505.0796
2.	-3372.299387	-3407.6784
3.	-3474.932232	-3510.3597
4.	-3375.522320	-3405.3084
5.	-3340.192549	-3505.3930
6.	-3341.571103	-3506.6645
7.	-3476.443500	-3508.1302
8.	-3540.973829	-3707.9910
9.	-4032.943150	-4243.9323
10.	-3473.633752	-3510.7881
11.	-3472.567250	-3510.8986
12.	-3474.843773	-3512.1379
13.	-3440.520314	-3613.2167
14.	-3575.726331	-3614.9108
15.	-3541.959391	-3715.8381
16.	-2524.852238	-3715.9859
17.	-3500.141271	-3593.1036
18.	-3553.420904	-3592.6854
19.	-3477.549572	-3570.7391
20.	-3531.430514	-3571.5223
21.	-3812.282622	-3881.3068

LAMPIRAN 2. Nilai seluruh deskriptor sterik, hidrofobik, dan elektronik senyawa turunan flavonoid.

	X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7
Kode Senyawa	Momen Dipol (Debye)	HOMO (eV)	LUMO (eV)	Polar (Å3)	Refrak (Å3)	Massa (amu)	Volum e (Å3)
1.	4.61897	- 8.6666 86	- 0.92628 12	27.27	79.96	270.2 4	726.5 0
2.	4.67334	- 9.0780 13	- 0.91836 83	26.63	78.28	254.2 4	704.8 4
3.	5.72940	- 9.0622 02	- 0.99660 97	27.27	79.88	270.2 4	724.8 1
4.	3.39883	- 9.1199 61	- 0.81024 49	26.63	78.28	254.2 4	712.0 5
5.	2.84635	- 8.8718 50	- 0.91139 69	27.27	79.96	270.2 4	729.3 0
6.	3.29557	- 8.6723 47	- 0.87740 22	27.27	79.96	270.2 4	728.1 5
7.	4.39448	- 9.0564 01	- 0.86854 13	27.27	79.88	270.2 4	731.3 1
8.	2.68838	- 8.7289 30	- 1.01471 10	28.54	83.17	302.2 4	763.5 3
9.	4.18705	- 8.6621 60	- 0.90950 67	32.21	92.71	342.3 0	988.0 4
10.	2.77118	- 8.9907 54	- 0.98748 95	27.27	79.88	270.2 4	721.1 4
11.	3.91625	- 9.2493 85	- 0.99199 38	27.27	79.88	270.2 4	726.2 1
12.	3.55323	- 9.1354 19	- 0.92023 89	27.27	79.88	270.2 4	725.7 5
13.	2.64215	- 8.7316 72	- 0.99403 40	27.90	81.56	286.2 4	742.4 8

14.	4.58960	- 9.0958 04	- 0.98118 20	27.90	81.49	298.2 5	877.7 7
15.	3.54414	- 8.7258 92	- 1.03406 30	28.54	83.17	302.2 4	762.6 1
16.	3.43586	- 8.9468 04	- 1.05167 00	28.54	83.17	302.2 4	762.9 6
17.	4.66562	- 9.1306 95	- 0.97276 67	29.83	86.28	320.6 9	785.6 6
18.	3.45963	- 9.0866 25	- 1.07829 30	29.83	86.20	320.6 9	780.5 2
19.	3.41952	- 9.1221 26	- 1.07401 50	31.76	91.00	355.1 5	822.1 4
20.	3.37942	- 9.1673 21	- 1.17553 80	31.76	90.92	355.1 3	817.0 9
21.	3.33931	- 8.9834 36	- 0.93865 37	29.74	86.26	300.2 7	797.4 3
	X8	X9	X10	X11	X12	X13	X14
Kode Senyawa	Energi Hidrasi (kcal/mol)	SAA (Å ²)	SAG (Å ²)	Log P	qC1	qC2	qC3
1.	-20.12	346.07	449.20	-1.96	- 0.163 17	- 0.069 72	- 0.169 72
2.	-18.47	344.02	440.45	-1.06	- 0.205 12	- 0.040 56	- 0.207 46
3.	-22.91	347.95	450.24	-2.09	- 0.205 18	- 0.040 16	- 0.207 43
4.	-18.26	360.20	444.38	-1.06	- 0.196 06	0.130 74	- 0.247 19
5.	-21.07	357.45	450.48	-1.96	- 0.200 28	0.139 65	- 0.250 54
6.	-21.77	359.66	449.10	-1.96	- 0.200 57	0.139 10	- 0.250 44

7.	-23.72	364.21	453.90	-2.09	- 0.196 01	0.131 11	- 0.247 12
8.	-30.84	361.56	464.98	-4.01	0.020 91	0.109 77	- 0.221 88
9.	-21.44	543.38	617.16	-3.95	0.000 84	0.121 77	- 0.225 20
10.	-21.86	346.67	449.53	-2.09	- 0.207 83	0.152 53	- 0.074 72
11.	-23.64	361.68	450.11	-2.09	- 0.234 69	0.170 57	- 0.298 05
12.	-23.97	362.84	451.12	-2.09	- 0.235 41	0.169 98	- 0.298 23
13.	-27.45	363.60	454.33	-2.99	- 0.238 78	0.178 08	- 0.302 09
14.	-29.43	487.65	583.96	-3.11	- 0.235 28	0.170 33	- 0.298 11
15.	-32.52	367.56	466.33	-4.01	- 0.238 81	0.178 71	- 0.302 19
16.	-31.21	360.42	461.37	-4.01	- 0.236 12	0.179 06	- 0.300 81
17.	-28.98	390.90	475.44	-3.21	- 0.232 26	0.172 42	- 0.297 58
18.	-27.81	389.99	472.11	-3.33	- 0.171 54	0.177 13	- 0.296 35
19.	-27.38	415.21	491.15	-3.43	- 0.169 47	0.178 61	- 0.295 52
20.	-26.26	417.10	493.01	-3.56	- 0.169 46	0.184 73	- 0.234 34
21.	-22.71	402.78	486.95	-3.08	- 0.235 47	0.170 05	- 0.298 27
	X15	X16	X17	X18	X19	X20	X21
Kode Senyawa	qC4	qC9	qC11	qC12	qC14	qC15	qC16

1.	- 0.04023	- 0.0931 6	- 0.18087	- 0.094 45	- 0.089 77	0.056 01	0.011 25
2.	0.18501	- 0.3069 0	- 0.22361	- 0.044 36	- 0.060 55	- 0.165 13	0.105 36
3.	0.18560	- 0.2986 5	- 0.17974	- 0.084 88	- 0.102 01	0.059 73	0.019 52
4.	- 0.00738	- 0.3026 3	- 0.22302	- 0.045 95	- 0.062 27	- 0.164 90	0.103 36
5.	- 0.00085	- 0.0857 8	- 0.10139	- 0.131 33	- 0.113 41	0.070 59	- 0.197 60
6.	- 0.00118	- 0.0988 9	- 0.22488	- 0.053 56	- 0.052 20	- 0.168 12	0.098 45
7.	- 0.00708	- 0.2937 3	- 0.17893	- 0.086 42	- 0.103 51	0.060 00	0.017 39
8.	- 0.03243	- 0.0879 1	- 0.17908	- 0.097 39	- 0.090 20	0.057 69	0.012 27
9.	- 0.02378	- 0.0898 3	- 0.17965	- 0.099 03	- 0.089 23	0.058 05	0.011 07
10.	0.14335	- 0.3022 9	- 0.13709	- 0.137 09	- 0.094 78	- 0.136 45	- 0.104 54
11.	0.22257	- 0.2907 9	- 0.09821	- 0.122 77	- 0.126 33	0.074 25	- 0.190 71
12.	0.22223	- 0.3036 6	- 0.22352	- 0.043 98	- 0.060 51	- 0.165 44	0.105 76
13.	0.22669	- 0.0977 0	- 0.22519	- 0.051 43	- 0.051 08	0.168 73	0.100 66
14.	0.22257	- 0.2947 1	- 0.17932	- 0.084 55	- 0.102 24	0.059 79	0.019 64
15.	0.22712	- 0.0879 7	- 0.18061	- 0.180 61	- 0.089 46	0.055 75	0.013 40
16.	0.22687	- 0.1179 6	- 0.36069	- 0.252 27	- 0.256 86	- 0.017 00	0.173 65

17.	0.22508	- 0.2293 0	- 0.18013	- 0.082 48	- 0.090 89	0.059 51	0.021 20
18.	0.22558	- 0.2967 4	- 0.18002	- 0.081 09	- 0.101 14	0.058 45	0.021 94
19.	0.22758	- 0.2311 4	- 0.18055	- 0.078 99	- 0.090 03	0.058 76	0.023 14
20.	0.23649	- 0.2960 6	- 0.17990	- 0.080 59	- 0.100 64	0.059 02	0.023 29
21.	0.22240	- 0.2969 5	- 0.18794	- 0.082 87	- 0.100 16	0.058 65	0.037 73

LAMPIRAN 3. Hasil analisis dua model variabel terbaik metode *General Algorithm*.

								R	s	F	Q2
X1 4	X1 3	X2 1	X1 5	X6	X2 0	X 8	X 7	0.93 7	0.15 7	7.17 2	0.28 3
X6	X7	X1 3	X1 5	X2 0	X2 1	X 8		0.93 4	0.15 1	8.83 9	0.54 1

LAMPIRAN 4. Hasil analisis dua model persamaan terbaik metode *Backward*.

Linear Regression ▼

Model Summary - LOG IC50

Model	R	R ²	Adjusted R ²	RMSE
1	0.937	0.878	0.755	0.157
2	0.934	0.873	0.774	0.151

ANOVA ▼

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	p
1	Regression	1.411	8	0.176	7.172	0.006
	Residual	0.197	8	0.025		
	Total	1.608	16			
2	Regression	1.404	7	0.201	8.839	0.002
	Residual	0.204	9	0.023		
	Total	1.608	16			

Coefficients

Model		Unstandardized	Standard Error	Standardized	t	p
1	(Intercept)	4.059	0.796		5.102	< .001
	Massa	-0.007	0.002	-0.664	-2.604	0.031
	Volume	0.002	9.004×10 ⁻⁴	0.378	1.849	0.102
	E Hidrasi	0.086	0.014	1.209	6.273	< .001
	C2	2.025	0.898	0.446	2.255	0.054
	C3	0.567	1.032	0.105	0.549	0.598
	C4	1.541	0.446	0.531	3.458	0.009
	C15	2.431	0.806	0.733	3.017	0.017
	C16	1.596	0.702	0.489	2.275	0.052
	2	(Intercept)	3.819	0.638		5.986
Massa		-0.006	0.002	-0.612	-2.694	0.025
Volume		0.002	8.633×10 ⁻⁴	0.371	1.895	0.091
E Hidrasi		0.085	0.013	1.198	6.508	< .001
C2		1.761	0.729	0.388	2.417	0.039
C4		1.450	0.397	0.499	3.651	0.005
C15		2.173	0.629	0.656	3.455	0.007
C16		1.379	0.557	0.422	2.476	0.035

LAMPIRAN 5. Hasil analisis model persamaan 2 pada metode *Enter*.

Linear Regression ▾

Model Summary - LOG IC50

Model	R	R ²	Adjusted R ²	RMSE
H ₀	0.000	0.000	0.000	0.299
H ₁	0.892	0.795	0.685	0.167

ANOVA

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	p
H ₁	Regression	1.419	7	0.203	7.224	0.001
	Residual	0.365	13	0.028		
	Total	1.783	20			

Note. The intercept model is omitted, as no meaningful information can be shown.

Coefficients

Model		Unstandardized	Standard Error	Standardized	t	p
H ₀	(Intercept)	1.679	0.065		25.761	< .001
H ₁	(Intercept)	4.035	0.697		5.786	< .001
	Massa	-0.005	0.002	-0.567	-2.278	0.040
	Volume	0.001	9.288×10 ⁻⁴	0.286	1.380	0.191
	E Hidrasi	0.088	0.015	1.244	6.037	< .001
	C2	1.978	0.708	0.517	2.794	0.015
	C4	1.177	0.397	0.447	2.966	0.011
	C15	1.939	0.669	0.662	2.897	0.012
	C16	1.608	0.609	0.490	2.639	0.020

LAMPIRAN 6. Nilai deskriptor desain senyawa baru yang digunakan dalam persamaan 4.1.

Kode Senyawa	Massa (amu)	Volume (Å ³)	Energi Hidrasi (kcal/mol)	qC2	qC4	qC15	qC16
Desain 1	237.26	700.94	-7.77	- 0.07152	- 0.041329	- 0.137889	- 0.115288
Desain 2	253.26	718.33	-13.52	- 0.109459	- 0.07859	- 0.136603	- 0.114204
Desain 3	297.27	792.73	-18.19	- 0.05562	- 0.015899	- 0.135627	- 0.135627
Desain 4	283.24	753.71	-18.33	- 0.076441	- 0.044692	- 0.218132	- 0.059632
Desain 5	351.24	825.29	-9.19	- 0.028955	- 0.015544	- 0.219596	- 0.055751
Desain 6	376.25	883.22	-13.49	0.002421	0.019465	- 0.218905	- 0.053723
Desain 7	337.29	870.69	-4.37	0.033677	0.040575	- 0.133069	- 0.094137
Desain 8	353.57	777.79	-3.74	- 0.118191	- 0.05703	- 0.135988	- 0.101128
Desain 9	251.24	709.1	-8.9	- 0.080334	- 0.047542	- 0.139068	- 0.099071
Desain 10	327.25	857.5	-26.09	- 0.087445	- 0.048321	- 0.136591	- 0.097693

Kode Senyawa	Log IC50prediksi	IC50prediksi (μM)
Desain1	2.223019332	167.1165002
Desain2	1.539746419	34.65344527
Desain3	1.130861548	13.51641595
Desain4	1.036821014	10.88481405
Desain5	1.70435747	50.62411803
Desain6	1.366705664	23.26513966
Desain7	2.539656794	346.4629461
Desain8	1.988619336	97.41354227
Desain9	2.060883394	115.0491446
Desain10	0.30854968	2.034930963

DAFTAR RIWAYAT HIDUP

A. Identitas Diri

Nama : Sayoga Dwi Mahardika
Tempat, tanggal lahir : Pati, 14 Agustus 2000
Alamat : Tarukan, Ds. Margorejo RT
03/RW 07 Kec. Margorejo,
Kab. Pati
Email : yogam2137@gmail.com

B. Riwayat Pendidikan

1. SDN Margorejo 02 lulus tahun 2012
2. SMPN 4 Pati lulus tahun 2015
3. SMAN 3 Pati lulus tahun 2018