

**PEMODELAN DAN PREDIKSI
PROFIL FARMAKOKINETIK SENYAWA TURUNAN
BIFLAVONOID SEBAGAI ANTIPROLIFERASI SEL A549
MELALUI PENDEKATAN HKSA**



SKRIPSI

Oleh:

**MILA ULFATURRO'IQOH
42120025**

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS PERADABAN
JULI 2024**

**PEMODELAN DAN PREDIKSI
PROFIL FARMAKOKINETIK SENYAWA TURUNAN
BIFLAVONOID SEBAGAI ANTIPROLIFERASI SEL A549
MELALUI PENDEKATAN HKSA**



SKRIPSI

**Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai
Derajat Sarjana Farmasi (S.Farm.)**

Oleh:

**MILA ULFATURRO'IQOH
42120025**

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS PERADABAN
JULI 2024**

PERNYATAAN PENULIS

JUDUL : PEMODELAN DAN PREDIKSI PROFIL
FARMAKOKINETIK SENYAWA TURUNAN
BIFLAVONOID SEBAGAI ANTIPROLIFERASI SEL A549
MELALUI PENDEKATAN HKSA
NAMA : MILA ULFATURRO'IQOH
NIM : 42120025

Saya menyatakan dan bertanggungjawab dengan sebenarnya bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri kecuali cuplikan dan ringkasan yang masing-masing telah saya jelaskan sumbernya. Jika pada waktu selanjutnya ada pihak lain yang mengklaim skripsi ini sebagai karyanya yang disertai dengan bukti-bukti yang cukup, maka saya bersedia untuk dibatalkan gelar sarjana Farmasi saya beserta segala hak dan kewajiban yang melekat pada gelar tersebut.

Paguyangan, 19 Juli 2024
Penulis


ULFATURRO'IQOH
NIM. 42120025

PERSETUJUAN SKRIPSI

JUDUL : PEMODELAN DAN PREDIKSI PROFIL
FARMAKOKINETIK SENYAWA TURUNAN
BIFLAVONOID SEBAGAI ANTIPROLIFERASI SEL A549
MELALUI PENDEKATAN HKSA
NAMA : MILA ULFATURRO'IQOH
NIM : 42120025

Skripsi ini telah diperiksa dan disetujui
Bumiayu, 04 Juli 2024

Mengetahui,

Pembimbing I,

Pembimbing II,

apt. Ubun Fadli Serahli, M. Farm.
NIDN. 0605029102

Syaiful Prayogi, M. Farm.
NIDN. 0602119303



PENGESAHAN SKRIPSI

JUDUL : PEMODELAN DAN PREDIKSI PROFIL
FARMAKOKINETIK SENYAWA TURUNAN
BIFLAVONOID SEBAGAI ANTIPROLIFERASI SEL A549
MELALUI PENDEKATAN HKSA
NAMA : MILA ULFATURRO'IQOH
NIM : 42120025

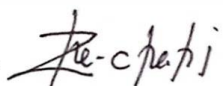
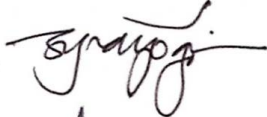
Skripsi ini telah diujikan dan dipertahankan di depan Dewan Penguji pada Sidang Skripsi tanggal 14 Juli 2024. Menurut pandangan kami, Skripsi ini memadai dari segi kualitas untuk tujuan penganugerahan gelar Sarjana Farmasi (S.Farm.)

Bumiayu, 08 Agustus 2024

Nama Penguji

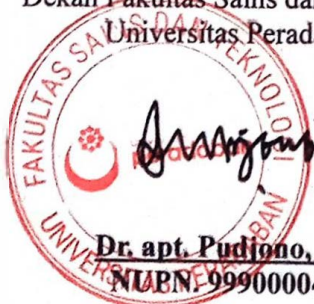
1. Dr. apt. Pudjono, S.U.
NUPN. 9990000424
2. Eka Trisnawati, M.Pd.
NIDN. 0615068803
3. Syaiful Prayogi, M. Farm.
NIDN. 0602119303
4. apt. Ubun Fadli Serahli, M. Farm.
NIDN. 0605029102

Tanda Tangan

1. 
2. 
3. 
4. 

Mengetahui,

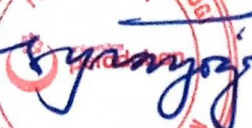
Dekan Fakultas Sains dan Teknologi
Universitas Peradaban




Dr. apt. Pudjono, S.U.
NUPN. 9990000424

Ketua Program Studi Farmasi




Syaiful Prayogi, M. Farm.
NIDN. 0602119303

ABSTRACT

MILA ULFATURRO'IQOH. 2024. *MODELING AND PREDICTION OF THE PHARMACOKINETIC PROFILE OF BIFLAVONOID-DERIVED COMPOUNDS AS ANTIPROLIFERATIVE AGENTS IN A549 CELLS USING THE QSAR APPROACH. THESIS. PHARMACY STUDY PROGRAM. UNIVERSITAS PERADABAN.* UBUN FADLI SERAHLI DAN SYAIFUL PRAYOGI
Email: ul.faturr.39@gmail.com

The high incidence of drug resistance in the treatment of lung cancer remained an unresolved issue. The discovery of new therapeutic agents that were both safe and effective was imperative. One promising approach involved the utilization of secondary metabolites, specifically biflavonoid compounds, derived from the chicken claw plant (Selaginella doederleinii H.). Eighteen such compounds were identified, demonstrating significant efficacy against A549 cancer cells in both in vitro and in vivo studies. This research was a computational quantitative study that utilized the Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR) approach. The QSAR analysis of biflavonoid-derived compounds was conducted using the AM1 semi-empirical method to elucidate the quantitative relationship between the structures of novel biflavonoid-derived compounds. The optimal QSAR equation was determined to be $\text{Log } 1/\text{IC}_{50} = (-10.086) - (2.708\text{AM_LUMO}) + (0.144\text{LogS}) + (0.044\text{Vsa}) - (0.029\text{vol})$. The equation delineated that the descriptors influencing compound activity encompassed LUMO energy (AM_LUMO), solubility (logS), molecular volume (vol), and Van der Waals surface area (VSA). Twelve novel compound designs demonstrated superior log 1/IC₅₀ activity compared to the lead compound (S13 = -0.361727836), with the lowest log 1/IC₅₀ value observed at -0.033 (S13M). Specifically, compounds S13L and S13O exhibited enhanced log 1/IC₅₀ activity and pharmacokinetic profiles, particularly in terms of bioavailability relative to the lead compound. These compounds, therefore, warranted further investigation through molecular docking and in vitro studies.

Keywords: AM1, A549 Antiproliferation, Biflavonoids, QSAR.

ABSTRAK

MILA ULFATURRO'IQOH. 2024. PEMODELAN DAN PREDIKSI PROFIL FARMAKOKINETIK SENYAWA TURUNAN BIFLAVONOID SEBAGAI ANTIPROLIFERASI SEL A549 MELALUI PENDEKATAN HKSA. SKRIPSI. PROGRAM STUDI FARMASI. UNIVERSITAS PERADABAN. UBUN FADLI SERAHLI DAN SYAIFUL PRAYOGI

Email: ul.faturr.39@gmail.com

Tingginya insiden resistensi obat sebagai upaya penyembuhan kanker paru menjadi masalah yang belum terselesaikan. Penemuan agen terapi baru yang aman dan efektif sangat dibutuhkan, salah satunya dengan memanfaatkan metabolit sekunder berupa senyawa biflavonoid dari tanaman cakar ayam (*Selaginella doederleinii* H.). Sebanyak 18 senyawa diketahui secara *in vitro* dan *in vivo* memiliki pengaruh terhadap sel kanker A549. Penelitian ini merupakan jenis penelitian kuantitatif secara komputasi dengan pendekatan yang digunakan yaitu menggunakan Hubungan Kuantitatif Struktur Aktivitas (HKSA). Analisis HKSA senyawa turunan biflavonoid dilakukan dengan metode semiempiris AM1 untuk menggambarkan hubungan kuantitatif antara struktur senyawa baru turunan biflavonoid. Diperoleh persamaan HKSA terbaik dengan nilai $\text{Log } 1/\text{IC}_{50} = (-10,086) - (2,708 \cdot \text{AM_LUMO}) + (0,144 \cdot \text{LogS}) + (0,044 \cdot \text{Vsa}) - (0,029 \cdot \text{vol})$. Persamaan tersebut menunjukkan bahwa deskriptor yang berpengaruh terhadap aktivitas senyawa adalah energi LUMO (AM_LUMO), kelarutan (logS), volume molekul (vol) dan luas permukaan Van der Waals (VSA). Didapatkan 12 desain senyawa baru dengan aktivitas log 1/IC₅₀ yang lebih baik dibandingkan senyawa penuntun (S13 = -0,361727836), dengan nilai log 1/IC₅₀ terendah yaitu -0,033 (S13M). Senyawa dengan kode S13L, dan S13O memiliki aktivitas log 1/IC₅₀ dan profil farmakokinetik yang lebih baik khususnya pada aktivitas bioavailabilitasnya dibandingkan senyawa penuntun sehingga berpotensi untuk dilakukan pengujian lanjutan dengan *docking molekuler* maupun *in vitro*.

Kata Kunci: AM1, Antiproliferasi A549, Biflavonoid, HKSA .

KATA PENGANTAR

Puji Syukur kehadiran Allah SWT, Tuhan yang maha pengasih lagi maha penyayang atas segala nikmat, rahmat, serta karunianya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul **“PEMODELAN DAN PREDIKSI PROFIL FARMAKOKINETIK SENYAWA TURUNAN BIFLAVONOID SEBAGAI ANTIPROLIFERASI SEL A549 MELALUI PENDEKATAN HKSA”**. Sholawat dan salam tetap tercurah kepada Rasulullah Muhammad SAW, yang telah menjadi suri tauladan terbaik bagi penulis. Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan skripsi ini tidak terlepas dari dukungan dan bantuan berbagai pihak baik secara moril maupun materil. Oleh karena itu, penulis hendak mengucapkan banyak terima kasih kepada:

1. Dr. Muh. Kadarisman., S.H., M.Si., selaku Rektor Universitas Peradaban.
2. Dr. apt. Pudjono, S.U., selaku Dekan Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Peradaban, sekaligus Dosen Penguji.
3. Syaiful Prayogi, M. Farm., selaku Ketua Program Studi Farmasi Universitas Peradaban, sekaligus Dosen Pembimbing II.
4. apt. Ubun Fadli Serahli, M. Farm., selaku Dosen Pembimbing I yang telah memberikan bimbingan, arahan, masukan, ilmu dan pengalaman kepada penulis selama pengerjaan skripsi ini.
5. Eka Trisnawati, M.Pd., selaku Dosen Penguji yang telah memberikan saran dan masukan bagi penulis dalam penyelesaian skripsi ini.
6. Bapak Wahisyam dan Ibu Sumilah, serta kedua adik penulis yang tercinta, Imtinaani dan Rizqina Izza. Semoga Allah SWT selalu menjaga kalian dalam kebaikan dan kemudahan, begitu pula dengan Iman dan Islam yang menyertai disetiap langkah kehidupan yang dituju.
7. Azkiya Rizka Yasvie, S.Farm., terima kasih telah menjadi sahabat, dan kakak yang baik selama masa perkuliahan penulis, untuk segala waktu, pemikiran, dan banyak hal lainnya yang telah diberikan kepada penulis.
8. Teman-teman penulis yang tersayang, Anisa, Ekput, Tania, Inal, Bunga, Hanum, Fadhil, dan Fitra Ilham, atas segala kesediaannya dalam membersamai

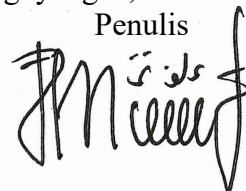
penulis, menjadi tempat untuk berdiskusi dan berbagi cerita. Tidak lupa, ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada Rafi Adam karena telah menjadi rekan penelitian dan diskusi yang dapat diandalkan dari awal hingga akhir studi.

9. Sahabat-sahabati PMII Arya Suralaya Bumiayu khususnya sahabat/i terkeren, yaitu Una, Ucil, Robi, Ikmal, dan Agung, atas segala diskusi seru, dukungan, bantuan dan senantiasa menemani penulis di masa-masa berproses menjadi organisatoris. Tanpa kalian, rasanya kehidupan di kampus tidak akan meninggalkan kesan yang sedemikian dalam.
10. Teman-teman seperjuangan Farmasi UP – 2020, HMJ Farmasi, kawan-kawan ORMAWA UP, serta seluruh pihak yang turut berperan dalam memberikan saran, motivasi, dukungan dan doa yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu. Semoga Allah SWT membalas ketulusan hati dan kebaikan yang telah diberikan.

Penulis menyadari dengan sangat bahwa skripsi ini masih jauh dari kata sempurna. Oleh karena itu, penulis tidak menutup diri untuk menerima kritik dan saran yang sifatnya membangun. Penulis berharap semoga hasil-hasil penelitian yang dituangkan dalam skripsi ini dapat bermanfaat bagi para pembaca, khususnya dalam pengembangan ilmu pengetahuan dan sintesis senyawa kimia yang diaplikasikan untuk obat dimasa yang akan datang.

Paguyangan, 19 Juli 2024

Penulis



MILA ULFATURRO'IQOH

NIM. 42120025

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN SAMPUL	i
HALAMAN JUDUL	ii
PERNYATAAN PENULIS	iii
PERSETUJUAN SKRIPSI	iv
PENGESAHAN SKRIPSI	v
MOTTO DAN PERSEMBAHAN	vi
ABSTRACT	vii
ABSTRAK	vii
KATA PENGANTAR	ix
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xv
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	6
C. Tujuan Penelitian.....	7
D. Manfaat Penelitian.....	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	9
A. Kajian Pustaka.....	9
B. Kajian Penelitian Relevan	28
C. Kerangka Pikir.....	29
D. Hipotesis.....	30
BAB III METODE PENELITIAN	31
A. Jenis Penelitian	31
B. Tempat dan Waktu Penelitian	31
C. Variabel Penelitian	31
D. Definisi Operasional.....	32
E. Alat dan Bahan	33
F. Cara Kerja	34
G. Analisis Data	38
H. Alur Penelitian.....	39
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	40
A. Hasil Pemodelan Struktur dan Optimasi Struktur Senyawa.....	40
B. Hasil Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas (HKSA).....	44
C. Hasil Pendesainan Senyawa Baru	53
D. Hasil Prediksi Profil Farmakokinetik	56
BAB V PENUTUP	63
A. Kesimpulan.....	63
B. Saran.....	64
DAFTAR PUSTAKA	65
LAMPIRAN	71

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2. 1 Senyawa Turunan Biflavonoid dan Nilai IC50 Terhadap Sel A549.....	14
Tabel 2. 2 Daftar Deskriptor.....	25
Tabel 2. 3 Kajian Penelitian Yang Relevan	28
Tabel 3. 1 Definisi Operasional.....	32
Tabel 4. 1 Hasil Pemodelan Struktur 2D Senyawa Turunan Biflavonoid.....	40
Tabel 4. 2 Hasil Analisis Regresi Multilinear Metode <i>Backward</i>	46
Tabel 4. 3 Hasil Eliminasi Senyawa <i>Outlier</i>	48
Tabel 4. 4 Hasil Persamaan HKSA Model 1	48
Tabel 4. 5 Nilai Prediksi Aktivitas Senyawa Berdasarkan Model HKSA 1	49
Tabel 4. 6 Hasil Persamaan HKSA Model 2	49
Tabel 4. 7 Nilai Prediksi Aktivitas Senyawa Berdasarkan Model HKSA 2	50
Tabel 4. 8 Hasil Persamaan HKSA Model 3	51
Tabel 4. 9 Nilai Prediksi Aktivitas Senyawa Berdasarkan Model HKSA 3	51
Tabel 4. 10 Senyawa Baru dan Nilai Aktivitas (Log 1/IC50)	54
Tabel 4. 11 Hasil Prediksi Absorpsi Senyawa Baru Turunan Biflavonoid.....	57
Tabel 4. 12 Hasil Prediksi Sifat Distribusi Senyawa Baru Turunan Biflavonoid .	58
Tabel 4. 13 Aktivitas Senyawa Turunan Baru Terhadap Sitokrom P450	60
Tabel 4. 14 Nilai Total Klirens dan Aktivitas Substrat OCT2.....	61

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2. 1 Struktur Dasar Flavonoid	13
Gambar 2. 2 Struktur Senyawa Turunan Biflavonoid.....	15
Gambar 2. 3 Perubahan Morfologi Sel A549	16
Gambar 2. 4 Jalur Kerja Utama Senyawa Biflavonoid Sebagai Antikanker	17
Gambar 2. 5 Kerangka Pikir Penelitian.....	30
Gambar 3. 1 Alur Penelitian.....	39
Gambar 4. 1 Struktur 3D Senyawa 1 Turunan Biflavonoid	43
Gambar 4. 2 Struktur S13 Sebagai Senyawa Penuntun	53

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Surat Izin Penelitian.....	71
Lampiran 2. Kartu Akses Laboratorium.....	72
Lampiran 3. Surat Keterangan Penelitian	73
Lampiran 4. Senyawa Turunan Biflavonoid dan Nilai Aktivitasnya	74
Lampiran 5. Hasil Perhitungan Deskriptor	77
Lampiran 6. Hasil Eliminasi Senyawa dengan LOOCV Model 3 HKSA	79
Lampiran 7. <i>Topliss Tree Decision</i>	80
Lampiran 8. Desain Senyawa Baru Turunan Biflavonoid	81
Lampiran 9. Dokumentasi.....	84
Lampiran 10. Biodata Peneliti	89

DAFTAR SINGKATAN

A549	: <i>Human lung adenocarcinoma cell line</i>
AC	: <i>Activity Concentration</i>
ADME	: <i>Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, dan Ekskresi</i>
AM1	: <i>Austin Model 1</i>
BBB	: <i>Blood-brain Barrier Penetration</i>
BPB	: <i>Blood-placenta Barrier</i>
Caco-2	: <i>Colon Carcinoma Cell line</i>
CLTOT	: <i>Clearans Total</i>
CNDO	: <i>Complete Neglect of Differential Overlap</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
ESMO	: <i>European Society for Medical Oncology</i>
GIA	: <i>Gastrointestinal Absorption</i>
Globocan	: <i>Global Burden Cancer</i>
HIA	: <i>Human Intestinal Absorption</i>
HKSA	: <i>Hubungan Kuantitatif Struktur dan Aktivitas</i>
HOB	: <i>Human Oral Bioavailability</i>
HOMO	: <i>High Occupied Molecular Orbital</i>
IC	: <i>Inhibitor Concentration</i>
INDO	: <i>Intermediate Neglect of Differential Overlap</i>
LOOCV	: <i>Leave One Out Cross Validation</i>
LUMO	: <i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i>
MINDO3	: <i>Modified Intermediate Neglect of Differential Overlap</i>
MNDO	: <i>Modified Neglecton Diatomic Overlap</i>
MOE	: <i>Molecular Operating Environment</i>
MOPAC	: <i>Molecular Orbital Package</i>
MR	: <i>Molecular Refractivity</i>
MTT	: <i>Microculture Tetrazolium Technique Assay</i>
MV	: <i>Molecular Volume</i>
NCI	: <i>National Cancer Institute</i>
Nk	: <i>Natural Killer</i>
NSCLC	: <i>Non-Small-cell Lung Carcinoma</i>
OCT2	: <i>Organic Cation Transporter 2</i>
PM3	: <i>Parameterized Model 3</i>
PPB	: <i>Plasma Protein Binding</i>
QSAR	: <i>Quantitative Structure Activity Relationship</i>
SCLC	: <i>Small-cell Lung Carcinoma</i>
TCL	: <i>T Cell Lymphoma</i>
VSA	: <i>Van der Waals Surface Area</i>
WCRF	: <i>World Cancer Research Fund</i>
XIAP	: <i>The X-linked mammalian Inhibitor of Apoptosis Protein</i>