

**PEMODELAN SENYAWA BARU TURUNAN TAM  
(ANTITUBERKULOSIS *MULTI DRUG RESISTANT*) MENGGUNAKAN  
PENDEKATAN HKSA BESERTA PREDISKSI PROFIL  
FARMAKOKINETIK DAN TOKSISITASNYA**



**SKRIPSI**

**Oleh:**

**RAFI ADAM AL KAHFI  
42120035**

**PROGRAM STUDI FARMASI  
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI  
UNIVERSITAS PERADABAN BUMIAYU  
SEPTEMBER 2024**

**PEMODELAN SENYAWA BARU TURUNAN TAM  
(ANTITUBERKULOSIS *MULTI DRUG RESISTANT*) MENGGUNAKAN  
PENDEKATAN HKSA BESERTA PREDISKSI PROFIL  
FARMAKOKINETIK DAN TOKSISITASNYA**



**SKRIPSI**

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

**Oleh:**

**RAFI ADAM AL KAHFI  
42120035**

**PROGRAM STUDI FARMASI  
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI  
UNIVERSITAS PERADABAN BUMIAYU  
SEPTEMBER 2024**

## PERNYATAAN PENULIS

JUDUL : PEMODELAN SENYAWA BARU TURUNAN TAM  
(ANTITUBERKULOSIS *MULTI DRUG RESISTANT*)  
MENGUNAKAN PENDEKATAN HKSA BESERTA  
PREDISKSI PROFIL FARMAKOKINETIK DAN  
TOKSISITASNYA  
NAMA : RAFI ADAM AL KAHFI  
NIM : 42120035

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 bahwa 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.

Bumiayu, 13 Agustus 2024  
Penulis



RAFI ADAM AL KAHFI  
NIM. 42120035

## PERSETUJUAN SKRIPSI

JUDUL : PEMODELAN SENYAWA BARU TURUNAN TAM  
(ANTITUBERKULOSIS *MULTI DRUG RESISTANT*)  
MENGUNAKAN PENDEKATAN HKSA BESERTA  
PREDISKSI PROFIL FARMAKOKINETIK DAN  
TOKSISITASNYA  
NAMA : RAFI ADAM AL KAHFI  
NIM : 42120035

Skripsi ini telah diperiksa dan disetujui  
Bumiayu, 31 Agustus 2024

Mengetahui,

Pembimbing I

Pembimbing II



Syaiful Prayogi, M. Farm.  
NIDN. 0602119303



Eka Trisnawati, M. Pd.  
NIDN. 0615068803



Ketua Program Studi

  
Syaiful Prayogi, M. Farm  
NIDN. 0602119303

## PENGESAHAN SKRIPSI

JUDUL : PEMODELAN SENYAWA BARU TURUNAN TAM  
(ANTITUBERKULOSIS *MULTI DRUG RESISTANT*)  
MENGUNAKAN PENDEKATAN HKSA BESERTA  
PREDISKSI PROFIL FARMAKOKINETIK DAN  
TOKSISITASNYA  
NAMA : RAFI ADAM AL KAHFI  
NIM : 42120035

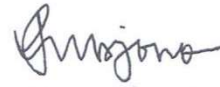
Skripsi ini telah diujikan dan dipertahankan di depan Dewan Penguji pada sidang Skripsi tanggal 9 September 2024. Menurut pandangan kami, skripsi ini memadai dari segi kualitas untuk tujuan penganugerahan gelar Sarjana Farmasi (S.Farm)

Bumiayu, 07 September 2024

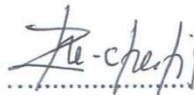
Nama Penguji

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

Tanda Tangan









Mengetahui,

Dekan Fakultas Sains dan Teknologi  
Universitas Peradaban

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

Ketia Program Studi Farmasi

  
  
Syaiful Prayogi, M.Farm.  
NIDN. 0602119303

## ABSTRACT

**RAFI ADAM AL KAHFI. 2024. PEMODELAN SENYAWA BARU TURUNAN TAM (ANTITUBERKULOSIS MULTI DRUG RESISTANT) MENGGUNAKAN PENDEKATAN HKSA BESERTA PREDISKSI PROFIL FARMAKOKINETIK DAN TOKSISITASNYA. SKRIPSI. PROGRAM STUDI FARMASI. UNIVERSITAS PERADABAN. Syaiful Prayogi, Eka Trisnawati**

*The high incidence of drug-resistant tuberculosis remained an unresolved issue, necessitating the discovery of new therapeutic agents, one of which involved the discovery of novel compounds. This study aimed to identify new compounds that were more effective against Mycobacterium tuberculosis using a Quantitative Structure-Activity Relationship approach with MOE software. The semi-empirical AM1 method was used for optimizing the training set compounds. The QSAR equation was developed using chemical descriptors and activity values (log IC50), followed by validation involving indicators such as  $r^2$ , PRESS,  $q^2$ , F-table/F-calculated, and Z-SCORE. New compounds were developed using the Topliss scheme, and their log IC50 values were calculated using the validated equation. The best QSAR equation obtained was  $\text{Log IC50} = 6.564 - (0.000004952\text{AM1\_Eele}) - (0.322\log S) - (0.061\text{vol}) + (0.023\text{VSA})$ , with  $r^2$ , PRESS,  $q^2$ , and F-table/F-calculated values of 0.935; 0.428; 0.711; and 3.63. This equation indicated that the descriptors influencing compound activity were electronic energy (AM1\_Eele), solubility (logS), molecular volume (vol), and Van der Waals surface area (VSA). Four new compound designs were obtained, showing better log IC50 activity compared to the lead compound (TAM16 = -0.81), with the lowest log IC50 value being -1.74 (R16e). Conclusion: These four compound designs had the potential for further testing through molecular docking or synthesis, followed by in vitro testing on the pks13 enzyme.*

**Keywords:** Anti-tuberculosis, QSAR, TAM Compounds

## ABSTRAK

**RAFI ADAM AL KAHFI. 2024. PEMODELAN SENYAWA BARU TURUNAN TAM (ANTITUBERKULOSIS MULTI DRUG RESISTANT) MENGGUNAKAN PENDEKATAN HKSA BESERTA PREDISKSI PROFIL FARMAKOKINETIK DAN TOKSISITASNYA. SKRIPSI. PROGRAM STUDI FARMASI. UNIVERSITAS PERADABAN. Syaiful Prayogi, Eka Trisnawati**

Tingginya kasus resistensi obat tuberkulosis menjadi masalah yang belum terselesaikan, penemuan agen terapi baru sangat diperlukan salah satunya dengan penemuan senyawa baru. Penelitian ini bertujuan menemukan senyawa baru yang lebih efektif melawan bakteri *Mycobacterium tuberculosis* dengan pendekatan Hubungan Kuantitatif Struktur Aktivitas menggunakan perangkat lunak MOE. Metode semiempiris AM1 digunakan pada optimasi senyawa *training set*. Persamaan HKSA dibangun menggunakan deskriptor kimia dan nilai aktivitas (log IC50) serta dilakukan validasi meliputi indikator  $r^2$ , PRESS,  $q^2$ ,  $F_{\text{tabel}}/F_{\text{hitung}}$ , dan Z-SCORE. Senyawa baru dikembangkan menggunakan skema Topliss dan dihitung nilai log IC50 menggunakan Persamaan tervalidasi. Diperoleh persamaan HKSA terbaik dengan nilai  $\text{Log IC}_{50} = 6,564 - (0,000004952 \cdot \text{AM1\_Eele}) - (0,322 \cdot \log S) - (0,061 \cdot \text{vol}) + (0,023 \cdot \text{VSA})$  dengan indikator  $r^2$ , PRESS,  $q^2$ , dan  $F_{\text{tabel}}/F_{\text{hitung}}$  berturut-turut: 0,935; 0,428; 0,711; dan 3,63. Persamaan tersebut menunjukkan bahwa deskriptor yang berpengaruh terhadap aktivitas senyawa adalah energi elektronik (AM1\_Eele), kelarutan (logS), volume molekul (vol) dan luas permukaan Van der Waals (VSA). Didapatkan 4 desain senyawa baru dengan aktivitas log IC50 yang lebih baik dibandingkan senyawa penuntun (TAM16 = -0,81), dengan nilai log IC50 terendah yaitu -1,74 (R16e). Kesimpulan: Empat desain senyawa tersebut berpotensi untuk dilakukan pengujian lanjutan dengan *docking molekuler* maupun dilakukan sintesis dan dilakukan uji *in vitro* pada enzim *pks13*.

**Kata kunci:** Anti-tuberkulosis, HKSA, Senyawa TAM

## **MOTTO DAN PERSEMBAHAN**

### **MOTTO:**

“Aku tidak sebaik yang kau ucapkan, tapi aku juga tidak seburuk apa yang  
terlintas di dalam hatimu”

– Ali bin Abi Thalib

Orang lain tidak akan bisa paham *struggle* dan masa sulitnya kita, yang mereka ingin tahu hanya bagian cerita suksesnya. Berjuanglah untuk diri sendiri walaupun tidak ada yang tepuk tangan, kelak diri kita di masa depan akan sangat bangga dengan apa yang kita perjuangkan hari ini.

### **PERSEMBAHAN:**

Alhamdulillahirobbil’alamin

Yang paling utama dari segalanya. Puji syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT atas beribu-ribu limpahan rahmat, cinta, kasih dan sayang-Nya yang telah memberikan kekuatan, ilmu serta memberikan kemudahan selama masa perkuliahan hingga akhirnya tulisan skripsi yang sederhana ini dapat terselesaikan. Tak lupa juga shalawat serta salam selalu tercurah kepada baginda agung Nabi Muhammad SAW yang semoga kita semua kelak akan dinaungi oleh syafaatnya, aamiin. Karya sederhana ini penulis persembahkan untuk kedua orangtua tercinta, Bapak Abdul Rozak Al Amin dan Fuji Windyasari, S.E., M.Ak., yang telah memberikan kepercayaan untuk melanjutkan pendidikan ke tahap ini. Terimakasih atas segala pengorbanannya, selalu memberikan semangat, mengajarkan kesabaran, dan segala do’a yang kalian panjatkan.



## KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadiran Allah SWT, yang telah melimpahkan segala rahmat-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dalam rangka penulisan skripsi. Skripsi ini ditulis dengan judul: “PEMODELAN SENYAWA BARU TURUNAN TAM (ANTITUBERKULOSIS *MULTI DRUG RESISTANT*) MENGGUNAKAN PENDEKATAN HKSA BESERTA PREDISKSI PROFIL FARMAKOKINETIK DAN TOKSISITASNYA”.

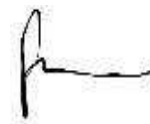
Pada kesempatan ini, penulis mengucapkan terimakasih yang tak terhingga kepada:

1. Dr. Muh. Kadarisman, S. H., Si selaku Rektor Universitas Peradaban.
2. Dr. apt. Pudjono, SU selaku Dekan Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Peradaban dan selaku dosen penguji I.
3. Syaiful Prayogi, M. Farm selaku Ketua Program Studi Farmasi Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Peradaban dan Pembimbing I atas dukungan, semangat, dan motivasinya.
4. Eka Trisnawati, M. Pd. selaku pembimbing II yang telah banyak memberikan arahan serta bimbingan dengan penuh kesabaran.
5. apt. Ubun Fadli Serahli, M. Farm. selaku dosen penguji, terimakasih atas kritik, saran, dan masukan yang membangun bagi penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.

6. Linda, Vania, Tutu, Kresna, Anisa Rahayu, dan Eka Putri yang sudah menemani segala keluh kesah dan *struggle* penulis dari awal masuk kuliah hingga lulus bersama, kalianlah orang terdekat penulis yang membuat penulis tetap kuat menjalani dunia perkuliahan hingga tamat. Kepada Mila, terima kasih yang sebesar-besarnya telah menjadi rekan diskusi yang solutif dan partner yang luar biasa dalam berbagai kegiatan di kampus. Dukungan dan kolaborasi kita telah menjadi bagian penting dari proses tumbuh kembang saya selama ini. Terima kasih untuk segalanya semua teman temankuu, lopee sekebonnn untuk bestie-bestiekuuu.
7. Pakde Ikhfad, bude Ida, mba Tika, mas Rendy, mas Akbar, dan segenap keluarga Bani Ikhfad selaku saudara dekat dari penulis yang sudah memberikan banyak sekali bantuan berupa suntikan semangat, moral, finansial dan masih banyak lagi yang tidak bisa dijelaskan satu per satu, semoga semua bantuan yang diberikan dalam hal apapun itu akan dibalas oleh Allah SWT berkali-kali lipat, Aminn Ya Rabbal ‘Alamin.

Akhir kata semoga Allah SWT membalas segala kebaikan semua pihak yang membantu dalam proses penyusunan skripsi ini. Semoga tulisan ini bisa menjadi bermanfaat.

Bumiayu, 30 Agustus 2024  
Penulis



RAFI ADAM AL KAHFI  
NIM. 42120022

## DAFTAR ISI

|                                        |           |
|----------------------------------------|-----------|
| HALAMAN SAMPUL.....                    | i         |
| HALAMAN JUDUL .....                    | ii        |
| PERNYATAAN PENULIS .....               | iii       |
| HALAMAN PERSETUJUAN .....              | iv        |
| HALAMAN PENGESAHAN.....                | v         |
| <i>ABSTRACT</i> .....                  | vi        |
| ABSTRAK .....                          | vii       |
| MOTTO DAN PERSEMBAHAN.....             | viii      |
| KATA PENGANTAR.....                    | ix        |
| DAFTAR ISI.....                        | xi        |
| DAFTAR TABEL .....                     | xiii      |
| DAFTAR GAMBAR.....                     | xiv       |
| DAFTAR LAMPIRAN .....                  | xv        |
| <b>BAB I PENDAHULUAN.....</b>          | <b>1</b>  |
| A. Latar Belakang .....                | 1         |
| B. Rumusan Masalah .....               | 6         |
| C. Tujuan Penelitian .....             | 6         |
| D. Manfaat Penelitian .....            | 7         |
| <b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....</b>    | <b>8</b>  |
| A. Kajian Pustaka.....                 | 8         |
| B. Kajian Penelitian Relevan .....     | 55        |
| C. Kerangka Pikir .....                | 56        |
| D. Hipotesis.....                      | 57        |
| <b>BAB III METODE PENELITIAN .....</b> | <b>58</b> |
| A. Metode Penelitian.....              | 58        |
| B. Tempat dan Waktu Penelitian .....   | 58        |
| C. Variabel Penelitian .....           | 59        |
| D. Definisi Operasional.....           | 59        |
| E. Alat dan Bahan.....                 | 60        |
| F. Cara Kerja .....                    | 63        |
| G. Analisis Data .....                 | 67        |

|                                                             |            |
|-------------------------------------------------------------|------------|
| H. Alur Penelitian .....                                    | 68         |
| I. Jadwal Penelitian.....                                   | 68         |
| <b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>                    | <b>69</b>  |
| A. Hasil Pemodelan dan Optimasi Senyawa TAM.....            | 69         |
| B. Hasil Hubungan Kuantitatif Struktur Aktivitas .....      | 71         |
| C. Hasil Prediksi Profil Farmakokinetik dan Toksisitas..... | 81         |
| <b>BAB V PENUTUP .....</b>                                  | <b>99</b>  |
| A. Simpulan .....                                           | 99         |
| B. Saran.....                                               | 100        |
| <b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>                                 | <b>101</b> |
| <b>LAMPIRAN.....</b>                                        | <b>109</b> |

## DAFTAR TABEL

|                                                                               |    |
|-------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabel 2.1 Senyawa TAM dan Analognya Beserta Nilai IC <sub>50</sub> .....      | 27 |
| Tabel 2.2 Daftar Deskriptor yang Umum Digunakan.....                          | 36 |
| Tabel 2.3 Penelitian Relevan.....                                             | 55 |
| Tabel 3.1 Definisi Operasional .....                                          | 59 |
| Tabel 3.2 Jadwal Penelitian.....                                              | 68 |
| Tabel 4.1 Hasil Pemodelan Senyawa TAM .....                                   | 69 |
| Tabel 4.2 Data Hasil Eliminasi Senyawa Menggunakan Teknik LOOCV .....         | 75 |
| Tabel 4.3 Hasil Validasi Persamaan Model 1 .....                              | 77 |
| Tabel 4.4 Hasil Validasi Persamaan Model 2 .....                              | 77 |
| Tabel 4.5 Hasil Senyawa Baru dan Nilai Aktivitas (Log IC <sub>50</sub> )..... | 79 |
| Tabel 4.6 Hasil Prediksi Profil Farmakokinetik Parameter Absorpsi .....       | 82 |
| Tabel 4.7 Hasil Prediksi Profil Farmakokinetik Parameter Distribusi.....      | 85 |
| Tabel 4.8 Hasil Prediksi Profil Farmakokinetik Parameter Metabolisme.....     | 89 |
| Tabel 4.9 Hasil Prediksi Profil Farmakokinetik Parameter Ekskresi.....        | 92 |
| Tabel 4.10 Hasil Prediksi Toksisitas .....                                    | 95 |

## DAFTAR GAMBAR

|                                                                     |    |
|---------------------------------------------------------------------|----|
| Gambar 2.1 Patogenesis Infeksi Bakteri <i>M. tuberculosis</i> ..... | 8  |
| Gambar 2.2 Gambar Bakteri <i>M. tuberculosis</i> .....              | 12 |
| Gambar 2.3 Mekanisme Aksi dan Resistensi INH.....                   | 20 |
| Gambar 2.4 Struktur Senyawa Inti TAM (Benzofuran).....              | 27 |
| Gambar 2.5 Skema Substitusi Aromatik Model Pendekatan Topliss ..... | 40 |
| Gambar 2.6 Kerangka Pikir .....                                     | 56 |
| Gambar 3.1 Senyawa Turunan TAM yang Akan Dikembangkan .....         | 61 |
| Gambar 3.2 Alur Penelitian.....                                     | 68 |
| Gambar 4.1 Hasil Perhitungan Deskriptor .....                       | 72 |
| Gambar 4.2 Hasil Perhitungan Statistik .....                        | 73 |
| Gambar 4.3 Grafik Korelasi Perbandingan.....                        | 76 |
| Gambar 4.4 Senyawa Penuntun TAM16 .....                             | 79 |

## DAFTAR LAMPIRAN

|                                                      |     |
|------------------------------------------------------|-----|
| Lampiran 1. Surat Izin Penelitian.....               | 109 |
| Lampiran 2. Surat Keterangan Bebas Laboratorium..... | 110 |
| Lampiran 3. Surat Keterangan Penelitian .....        | 111 |
| Lampiran 4. Hasil Senyawa Baru.....                  | 112 |
| Lampiran 5. Dokumentasi .....                        | 114 |
| Lampiran 6. Biodata Penulis .....                    | 123 |
| Lampiran 7. Keterangan Bebas Plagiasi .....          | 125 |