

**PENGEMBANGAN DAN PREDIKSI TOKSISITAS SENYAWA
BARU TURUNAN TRIAZOLE SEBAGAI KANDIDAT OBAT
BARU ANTI-TB MENGGUNAKAN PENDEKATAN HKSA**



SKRIPSI

**Oleh:
AZZAHRA RHISMA ERNANDA
42121026**

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS PERADABAN
SEPTEMBER 2025**

**PENGEMBANGAN DAN PREDIKSI TOKSISITAS SENYAWA
BARU TURUNAN TRIAZOLE SEBAGAI KANDIDAT OBAT
BARU ANTI-TB MENGGUNAKAN PENDEKATAN HKSA**



SKRIPSI

Diajukan sebagai salah satu syarat pelaksanaan penelitian skripsi untuk mencapai
Derajat Sarjana Farmasi (S.Farm)

Oleh:

**AZZAHRA RHISMA ERNANDA
42121026**

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS PERADABAN
SEPTEMBER 2025**

PERNYATAAN PENULIS

JUDUL : PENGEMBANGAN DAN PREDIKSI TOKSISITAS SENYAWA
BARU TURUNAN TRIAZOLE SEBAGAI KANDIDAT OBAT
BARU ANTI-TB MENGGUNAKAN PENDEKATAN HKSA
NAMA : AZZAHRA RHISMA ERNANDA
NIM : 42121026

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 Agustus 2025
Penulis



AZZAHRA RHISMA ERNANDA
NIM. 42121026

PERSETUJUAN SKRIPSI

JUDUL : PENGEMBANGAN DAN PREDIKSI TOKSISITAS SENYAWA
BARU TURUNAN TRIAZOLE SEBAGAI KANDIDAT OBAT
BARU ANTI-TB MENGGUNAKAN PENDEKATAN HKSA
NAMA : AZZAHRA RHISMA ERNANDA
NIM : 42121026

Skripsi ini telah diperiksa dan disetujui
Bumiayu, 6 Agustus 2025

Mengetahui,

Pembimbing 1.



Syaiful Prayogi, M.Farm.

NIDN. 0602119303

Pembimbing 2.



Eka Trisnawati, M.Pd.

NIDN. 0615068803

Ketua Program Studi,



Syaiful Prayogi, M.Farm.
NIDN. 0602119303

PENGESAHAN SKRIPSI

JUDUL : PENGEMBANGAN DAN PREDIKSI TOKSISITAS SENYAWA
BARU TURUNAN TRIAZOLE SEBAGAI KANDIDAT OBAT
BARU ANTI-TB MENGGUNAKAN PENDEKATAN HKSA

NAMA : AZZAHRA RHISMA ERNANDA

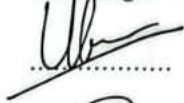
NIM : 42121026

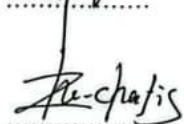
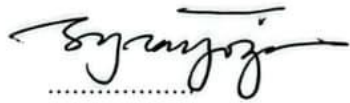
Skripsi ini telah diujikan dan dipertahankan di depan Dewan Penguji pada sidang Skripsi tanggal 19 Agustus 2025. Menurut pandangan kami, skripsi ini memadai dari segi kualitas untuk tujuan penganugrahan gelar Sarjana Farmasi (S.Farm).
Bumiayu, 31 Agustus 2025

Nama Penguji:

1. apt. Ubun Fadli Serahli, M.Farm.
NIDN. 0605029102
2. Resa Frafela Rosmi, S.Si., M.Sc.
NIDN. 0604059002
3. Eka Trisnawati, M.Pd.
NIDN. 06150668803
4. Syaiful Prayogi, S.Farm., M.Farm.
NIDN. 0602119303

Tanda tangan


.....

.....

.....

.....

Mengetahui,

Dekan Fakultas Sains dan Teknologi
Universitas Peradaban



Rizki Noor Prasetyono, M.Pd.
NIDN. 0611099101

Ketua Program Studi Farmasi



Syaiful Prayogi, S.Farm., M.Farm.
NIDN. 0602119303

ABSTRACT

AZZAHRA RHISMA ERNANDA. 2025. PENGEMBANGAN DAN PREDIKSI TOKSISITAS SENYAWA BARU TURUNAN TRIAZOLE SEBAGAI KANDIDAT OBAT BARU ANTI-TB MENGGUNAKAN PENDEKATAN HKSA. SKRIPSI. PROGRAM STUDI FARMASI. UNIVERSITAS PERADABAN. Syaiful Prayogi, M.Farm. dan Eka Trisnawati, M.Pd.

The issue of tuberculosis drug resistance remains a significant challenge in global health, emphasizing the need for new therapeutic agents, including the development of novel compounds. This study aims to identify candidate compounds with greater effectiveness in inhibiting *Mycobacterium tuberculosis* growth using a *Quantitative Structure-Activity Relationship* (QSAR) approach via the MOE software. The molecular structures in the training set were optimized using the semi-empirical AM1 method. The QSAR model was developed based on chemical descriptors and biological activity data (LogIC_{50}), and validated through statistical parameters including r^2 , PRESS, q^2 , the $f_{\text{hit}}/f_{\text{table}}$ ratio, and Z-Score analysis. New compounds were designed using the Topliss modification approach, and their logIC_{50} values were predicted using the validated equation. The best QSAR equation obtained was: $\text{LogIC}_{50} = 17,275 + (0,006 \times \text{AM1_HF}) - (0,005 \times \text{ASA_P}) - (2,072 \times \text{MR}) + (0,040 \times \text{Vol})$, with $R = 0,992$, $r^2 = 0,985$, $\text{PRESS} = 0,0041$, $q^2 = 0,74827$, and $f_{\text{hit}}/f_{\text{table}}$ ratio = 18,1801. These results indicate that the most influential descriptors affecting compound activity are heat of formation energy (AM1_HF), polar surface area (ASA_P), Molecular Volume (Vol), and molar refractivity (MR). Four newly designed compounds exhibited better predicted LogIC_{50} values than the reference compound (S24 = 1,56), with the highest predicted activity shown by compound S24H ($\text{LogIC}_{50} = 0,108$). In conclusion, these compounds have the potential to be further evaluated through *molecular docking* studies, synthesis, and *in vitro* testing against the mPtpB enzyme.

Keywords: Anti-tuberculosis, QSAR, Triazole Pyranopyrimidine Derivatives.

ABSTRAK

AZZAHRA RHISMA ERNANDA. 2025. PENGEMBANGAN DAN PREDIKSI TOKSISITAS SENYAWA BARU TURUNAN TRIAZOLE SEBAGAI KANDIDAT OBAT BARU ANTI-TB MENGGUNAKAN PENDEKATAN HKSA. SKRIPSI. PROGRAM STUDI FARMASI. UNIVERSITAS PERADABAN. Syaiful Prayogi, M.Farm. dan Eka Trisnawati, M.Pd.

Masalah resistensi terhadap obat tuberkulosis masih menjadi tantangan besar dalam dunia kesehatan, sehingga diperlukan penemuan agen terapi baru, salah satunya melalui pengembangan senyawa baru. Penelitian ini bertujuan untuk menemukan kandidat senyawa yang lebih efektif dalam menghambat pertumbuhan *Mycobacterium tuberculosis* dengan menggunakan pendekatan Hubungan Kuantitatif Struktur Aktivitas (HKSA) melalui perangkat lunak MOE. Optimasi struktur senyawa dilakukan dengan metode semiempiris AM1 pada *training set*. Model HKSA dibangun berdasarkan deskriptor kimia dan data aktivitas biologis (LogIC_{50}), serta divalidasi menggunakan parameter statistik meliputi nilai r^2 , PRESS, q^2 , rasio $f_{\text{hitung}}/f_{\text{tabel}}$, dan analisis Z-Score. Senyawa baru dirancang menggunakan pendekatan modifikasi Topliss, dan nilai LogIC_{50} diprediksi dengan persamaan yang telah tervalidasi. Persamaan terbaik yang diperoleh adalah: $\text{LogIC}_{50} = 17,275 + (0,006 \cdot \text{AM1_HF}) - (0,005 \cdot \text{ASA_P}) - (2,072 \cdot \text{MR}) + (0,040 \cdot \text{Vol})$, dengan nilai $R = 0,992$, $r^2 = 0,985$, $\text{PRESS} = 0,0041$, $q^2 = 0,74827$, dan rasio $f_{\text{hitung}}/f_{\text{tabel}} = 18,1801$. Hasil ini menunjukkan bahwa faktor-faktor yang paling berpengaruh terhadap aktivitas senyawa meliputi energi pembentukan panas (AM1_HF), luas permukaan polar (ASA_P), Volume Molekul (vol), dan Molekular Activity (MR). Empat senyawa hasil desain memiliki nilai prediksi LogIC_{50} yang lebih baik dibandingkan senyawa penutun ($S24 = 1,56$), dengan aktivitas tertinggi pada senyawa S24H ($\text{LogIC}_{50} = 0,108$). Kesimpulannya, senyawa tersebut berpotensi untuk diuji lebih lanjut melalui studi *molekular docking*, sintesis, dan pengujian *in vitro* terhadap enzim mPtpB.

Keywords: Anti-tuberkulosis, HKSA, Senyawa Triazole Pyranopyrimidine

MOTTO DAN PERSEMBAHAN

MOTTO:

Maka sesungguhnya bersama kesulitan itu ada kemudahan. Sesungguhnya bersama kesulitan itu ada kemudahan.” (Q.S. Al-Insyirah, 94 : 5-6).

Orang tua di rumah menanti kepulanganmu dengan hasil yang membanggakan, jangan kecewakan mereka. Simpan keluhmu, sebab letihmu tak sebanding dengan perjuangan mereka menghidupimu.

PERSEMBAHAN:

Dengan sepenuh hati, skripsi ini penulis persembahkan untuk: Keluarga tercinta, khususnya dua sosok luar biasa yang menjadi orang tua terbaik dalam hidup penulis yaitu Bapak Sudarwo dan Ibu Wahyuni. Kepada kalian yang cintanya tak bersyarat, doanya tak pernah henti, dan pengorbanannya tak menuntut balas. Terimakasih yang tak terhingga karena telah menjadi titik teduh saat penulis rapuh, arah yang setia saat langkah kehilangan pelabuh, dan pelukan hangat di setiap lelah yang luruh. Penulis tumbuh dari cinta yang tak banyak bersuara, namun getarnya menjalar hingga ke relung jiwa. Kalian selalu menjadi prioritas utama dan tujuan yang tak tergantikan dalam setiap langkah dan keputusan. Ingin rasanya dunia tahu betapa berharganya tumbuh dalam cinta yang seteduh ini, namun tak satu pun kata sanggup merangkainya dengan sempurna. Semoga Allah SWT membalas setiap kasih dan doa dengan limpahan kebaikan yang luas tak terbatas, kesehatan yang senantiasa terjaga, usia yang panjang dan penuh makna, serta kebahagiaan yang mengalir tanpa jeda. Dengan segenap cinta dan rasa hormat yang tak terukur, karya dan gelar ini penulis persembahkan untuk Bapak dan Ibu sebagai tempat segalanya bermula, dan tujuan dari setiap pencapaian.

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 “PENGEMBANGAN DAN PREDIKSI TOKSISITAS SENYAWA BARU TURUNAN TRIAZOLE SEBAGAI KANDIDAT OBAT BARU ANTI-TB MENGGUNAKAN PENDEKATAN HKSA”.

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

1. Dr. Muh. Kadarisman, S.H., M.Si., selaku Rektor Universitas Peradaban.
2. Rizki Noor Prasetyono, M.Pd., selaku Dekan Fakultas Sains dan Teknologi.
3. Syaiful Prayogi, M.Farm., selaku Ketua Program Studi Farmasi Universitas Peradaban, sekaligus Dosen Pembimbing I.
4. Eka Trisnawati, M.Pd., selaku Dosen Pembimbing II yang telah memberikan bimbingan, arahan, masukan, ilmu, dan pengalaman kepada penulis selama pengerjaan skripsi ini.
5. apt. Ubun Fadli Serahli, M. Farm., selaku Dosen Penguji I yang telah memberikan saran dan masukan bagi penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.
6. Ressa Frafela Rosmi, S.Si., M.Sc., selaku Dosen Penguji II yang telah memberikan saran dan masukan bagi penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.
7. Kepada keluarga tercinta, penulis ucapkan terima kasih yang tulus kepada ayah, Bapak Sudarwo, atas segala usaha, doa, dan motivasi yang tiada henti. Teruntuk ibu, Ibu Wahyuni, yang telah melahirkan, membesarkan, serta menjadi tempat pulang ternyaman penulis dengan doa-doa yang tak pernah putus. Serta kakak dan kakak ipar penulis, Nurhayati dan Sudirwan, atas perhatian, dukungan, dan semangat yang selalu diberikan. Kebaikan dan cinta dari keluarga menjadi kekuatan besar yang mengiringi penulis hingga berhasil menyelesaikan studi dan meraih gelar sarjana.
8. Teruntuk teman teman tersayang penulis, Yusniar Ambar, Selly Tri Pangesti, Putri Aulia Zahra, terimakasih atas waktu, motivasi, semangat, do'a, serta

menjadi rekan yang selalu menemani penulis dari awal perkuliahan sampai saat ini. Tidak lupa, penulis ucapkan terima kasih sebanyak-banyaknya kepada Ayu Alfiani Nur Hidayah, karena telah kebersamai penulis sebagai teman seperjalanan, sekaligus rekan penelitian dan diskusi yang selalu dapat diandalkan. Terima kasih atas kesabaran, semangat, serta dukungan tulus selama perjalanan ini. Kebersamaan yang terjalin dengan penuh pengertian tanpa saling menyalahkan akan selalu menjadi kenangan berharga yang menguatkan penulis dalam menyelesaikan studi ini.

9. Teman-teman seperjuangan Farmasi UP-2021, HMJ Farmasi, serta seluruh pihak yang telah memberikan dukungan, motivasi, dan semangat sepanjang perjalanan ini. Semoga Allah SWT membalas setiap kebaikan dan ketulusan hati kalian dengan limpahan keberkahan dan kesuksesan di masa depan.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa penyusunan skripsi ini masih banyak keterbatasan dan kekurangan. Oleh karena itu, penulis terbuka terhadap segala bentuk masukan maupun kritik yang membangun demi penyempurnaan karya ini. Besar harapan penulis agar hasil penelitian yang disajikan dapat memberikan kontribusi positif, khususnya dalam pengembangan ilmu kimia dan pencarian kandidat senyawa potensial di bidang farmasi pada masa mendatang.

Paguyangan, Agustus 2025
Penulis



AZZAHRA RHISMA ERNANDA
NIM. 42121026

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN SAMPUL.....	i
HALAMAN JUDUL	ii
PERNYATAAN PENULIS	iii
HALAMAN PERSETUJUAN	iv
HALAMAN PENGESAHAN	v
ABSTRACT	vi
ABSTRAK	vii
MOTTO DAN PERSEMBAHAN.....	viii
KATA PENGANTAR.....	ix
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR.....	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
DAFTAR SINGKATAN	xvi
BAB I PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	5
C. Tujuan Penelitian	5
D. Manfaat Penelitian	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	8
A. Kajian Pustaka.....	8
B. Kajian Penelitian Relevan	46
C. Kerangka Pikir	47
D. Hipotesis.....	48
BAB III METODE PENELITIAN	49
A. Metode Penelitian.....	49
B. Tempat dan Waktu Penelitian	49
C. Variabel Penelitian	50
D. Definisi Operasional.....	51
E. Alat dan Bahan.....	52
F. Cara Kerja	53
G. Alur Penelitian	56

BAB IV HASILDAN PEMBAHASAN	57
A. Permodelan dan Optimasi Struktur Senyawa Triazole	57
B. Kalkulasi Deskriptor	67
C. Perhitungan Statistik	68
D. Model Persamaan HKSA	74
E. Permodelan Senyawa Baru	84
F. Prediksi Profil Farmakokinetik dan Toksisitas	91
BAB V PENUTUP	115
A. Simpulan	115
B. Saran.....	116
DAFTAR PUSTAKA	118
LAMPIRAN.....	129

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2. 1 Tabel Kajian Penelitian Relevan.....	48
Tabel 3. 1 Definisi Operasional	53
Tabel 4. 1 Hasil Permodelan Senyawa Turunan Triazole.....	59
Tabel 4. 2 Hasil Optimasi dan Energy Minimum Senyawa Trizole	65
Tabel 4. 3 Hasil Perhitungan Statistik Metode Backward	71
Tabel 4. 4 Hasil Analisis Bivariate	73
Tabel 4. 5 Data Eliminasi Senyawa menggunakan metode LOOCV	77
Tabel 4. 6 Hasil Persamaan HKSA Model 1	78
Tabel 4. 7 Hasil Persamaan HKSA Model 2	81
Tabel 4. 8 Hasil Persamaan HKSA Model 3	84
Tabel 4. 9 Nilai Aktivitas Eksperimen dan Prediksi Senyawa Triazole	86
Tabel 4. 10 Struktur Model Senyawa Baru.....	88
Tabel 4. 11 Senyawa Baru dan Nilai Aktivitasnya	91
Tabel 4. 12 Prediksi Profil Farmakokinetik Parameter Absorbsi	94
Tabel 4. 13 Hasil Prediksi Profil Farmakokinetik Parameter Distribusi.....	98
Tabel 4. 14 Hasil Prediksi Profil Farmakokinetik Parameter Metabolisme....	101
Tabel 4. 15 Hasil Prediksi Profil Farmakokinetik Parameter Ekskresi.....	106
Tabel 4. 16 Hasil Prediksi Profil Farmakokinetik Parameter Toksisitas	109

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2. 1 Patogenesis Infeksi <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	8
Gambar 2. 2 Gambar bakteri <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	14
Gambar 2. 3 Struktur Senyawa Inti Triazole Pyranopyrimidine.....	30
Gambar 2. 4 Skema Operasional Aromatik Model Pendekatan Topliss.....	38
Gambar 4. 1 Struktur 3D Senyawa 1 Turunan Triazole.....	64
Gambar 4. 2 Grafik korelasi antara LogIC ₅₀ eks dan L LogIC ₅₀ prediksi.....	80
Gambar 4. 3 Grafik Pers HKSA Model 3	83
Gambar 4. 4 Struktur S24 sebagai Senyawa Penuntun	87

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1 Surat Izin Penelitian.....	131
Lampiran 2 Kartu Akses Laboratorium	132
Lampiran 3 Surat Keterangan Turnitin	133
Lampiran 4 Senyawa triazole pyranopyrimidine beserta nilai IC ₅₀	146
Lampiran 5 Bahan Penelitian	148
Lampiran 6 Hasil Perhitungan Deskriptor	152
Lampiran 7 Hasil Eliminasi Senyawa dengan LOOCV Model 3 HKSA	154
Lampiran 8 Dokumentasi	155
Lampiran 9 Biodata Peneliti.....	162
Lampiran 10 Hasil Turnitin.....	163

DAFTAR SINGKATAN

ADME	: Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, dan Ekskresi
AM1	: <i>Austin Model 1</i>
AM1_E	: <i>Austin Model 1 Energy</i>
AM1_Ele	: <i>Austin Model 1 Electronic Energy</i>
AM1_IP	: <i>Austin Model 1 Ionization Potential</i>
ASA_H	: <i>Accessible Surface Area Hydrophobic</i>
ASA_P	: <i>Accessible Surface Area Polar</i>
BBB	: <i>Blood-brain Barrier Penetration</i>
Caco-2	: <i>Colon Carcinoma Cell line</i>
CLTOT	: <i>Clearans Total</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
HF	: <i>Heat of Formation</i>
HKSA	: Hubungan Kuantitatif Struktur dan Aktivitas
HOMO	: <i>High Occupied Molecular Orbital</i>
IC	: <i>Inhibitor Concentration</i>
logP(o/w)	: <i>Logarithm of Partition Coefficient Octanol/Water</i>
logS	: <i>Logarithm of Solubility</i>
LOOCV	: <i>Leave One Out Cross Validation</i>
LUMO	: <i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i>
MMFF94	: <i>Merck Molecular Force Field 1994</i>
MOE	: <i>Molecular Operating Environment</i>
MOPAC	: <i>Molecular Orbital Package</i>
MR	: <i>Molecular Refractivity</i>
OCT2	: <i>Organic Cation Transporter 2</i>
PRESS	: <i>Predicted Residual Sum of Squares</i>
PtpB	: <i>Protein Tyrosine Phosphatase B</i>
QSAR	: <i>Quantitative Structure Activity Relationship</i>
Vdw_vol	: <i>Van der Waals Volume</i>
Vol	: Volume (Volume Molekul)
VSA	: <i>Van der Waals Surface</i>