



**DESAIN SENYAWA TURUNAN *THIAZOLIDINE 4-ONE* SEBAGAI
ANTITUBERKULOSIS DENGAN PENDEKATAN ANALISIS
HUBUNGAN KUANTITATIF STRUKTUR DAN AKTIVITAS
MENGUNAKAN METODE REGRESI LINEAR BERGANDA**

SKRIPSI

**untuk memenuhi persyaratan
dalam menyelesaikan program sarjana Strata-1 Farmasi**

Oleh:

**Muhammad Arief Rahman
NIM 2111015210015**

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS LAMBUNG MANGKURAT
BANJARBARU
JANUARI 2025**

SKRIPSI

**DESAIN SENYAWA TURUNAN THIAZOLIDINE 4-ONE SEBAGAI
ANTITUBERKULOSIS DENGAN PENDEKATAN ANALISIS HUBUNGAN
KUANTITATIF STRUKTUR DAN AKTIVITAS MENGGUNAKAN METODE
REGRESI LINEAR BERGANDA**

Oleh:

Muhammad Arief Rahman

NIM 2111015210015

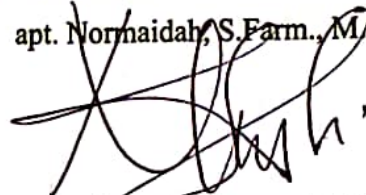
Telah dipertahankan di depan Dosen Penguji pada tanggal 15 Januari 2025

Susunan Dosen Penguji:

Pembimbing I


Dr. Urip to Trisno Santoso, S.Si., M.Si..
NIP. 197307272000121001


Dosen Penguji

1. apt. Normaidah, S.Farm., M.Pharm.Sc.

(.....)

Pembimbing II


Dr. rer.nat. apt. Liling Triyasmono, S.Farm
M.Sc.
NIP. 198212232008011004

2. Dr. apt. Samsul Hadi, S.Farm., M.Sc.


(.....)

Mengetahui,
Koordinator Program Studi Farmasi

apt. Muhammad Ikhwan Rizki, S.Farm., M.Farm
NIP. 198702012019031007

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam skripsi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi, dan sepanjang sepengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam Daftar Pustaka.

Banjarbaru, Januari 2025



Muhammad Arief Rahman

NIM. 2111015210015

ABSTRAK

DESAIN SENYAWA TURUNAN THIAZOLIDINE 4-ONE SEBAGAI ANTITUBERKULOSIS DENGAN PENDEKATAN ANALISIS HUBUNGAN KUANTITATIF STRUKTUR DAN AKTIVITAS MENGGUNAKAN METODE REGRESI LINEAR BERGANDA (Oleh Muhammad Arief Rahman; Pembimbing: Uripito Trisno Santoso, Liling Triyasmono; 2025; 98 halaman)

Resistensi obat antituberkulosis sudah menjadi suatu permasalahan Kesehatan serius dunia yang perlu diatasi. Berbagai macam senyawa obat dikembangkan agar bisa menjadi kandidat obat baru untuk terapi antituberkulosis, salah satunya adalah *thiazolidine* dan turunannya. Penelitian ini bertujuan untuk membangun model persamaan HKSA (hubungan kuantitatif struktur-aktivitas) yang valid dan memungkinkan untuk pengembangan turunan *thiazolidine 4-one* sebagai antituberkulosis. Sebanyak 53 senyawa yang terdiri dari *thiazolidine 4-one* dan turunannya digunakan untuk membangun model dengan metode Regresi Linear Berganda (RLB). Variabel bebas yang digunakan adalah deskriptor molekuler sedangkan variabel terikat adalah nilai aktivitas senyawa (pMIC). Prediktabilitas model diuji melalui validasi silang *Leave-One-Out* (LOO) dan *Leave-Many-Out* (LMO). Model terpilih (model 7) memiliki 7 deskriptor paling berpengaruh yaitu ATSC3c, MATS2c, GATS3c, minHBint2, MLFER_s, bcutm5 dan bcute10. Model ini menunjukkan kualitas yang baik dan valid dengan $R=0,930$; $R^2=0,866$; $Q^2_{LOO}=0,805$; dan $Q^2_{LMO}=0,821$. Berdasarkan hasil penelitian ini, model terpilih dapat digunakan untuk memprediksi aktivitas serta mendesain senyawa baru turunan *thiazolidine 4-one*. Desain senyawa baru turunan *thiazolidine 4-one* terpilih berdasar kan persamaan terbaik yaitu senyawa model 3 dengan substitusi pada cincin isoquinolin dengan 7-amino (NH₂), 8-fluoro (F), dan 6-methoxy (OCH₃) dengan harga pMIC sebesar 6,979246.

Kata kunci: Antituberkulosis, *Thiazolidine*, *Thiazolidine 4-one*, HKSA, Regresi Linear Berganda

ABSTRACT

DESIGN OF *THIAZOLIDINE-4-ONE* DERIVATIVE COMPOUNDS AS ANTITUBERCULOSIS AGENTS USING A QUANTITATIVE STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIP APPROACH WITH MULTIPLE LINEAR REGRESSION METHOD

(By Muhammad Arief Rahman; Advisors: Uripto Trisno Santoso, Liling Triyasmono; 2025; 98 pages)

Drug resistance in antituberculosis treatment has become a serious global health issue that requires resolution. Various drug compounds are being developed as potential new candidates for antituberculosis therapy, including *thiazolidine* and its derivatives. This study aims to construct a valid Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR) model that facilitates the development of *thiazolidine-4-one* derivatives as antituberculosis agents. A total of 53 compounds, consisting of *thiazolidine-4-one* and its derivatives, were used to build the model using the Multiple Linear Regression (MLR) method. The independent variables were molecular descriptors, while the dependent variable was the compounds' activity values (pMIC). The predictability of the model was tested through Leave-One-Out (LOO) and Leave-Many-Out (LMO) cross-validation methods. The selected model (Model 7) featured seven highly influential descriptors: ATSC3c, MATS2c, GATS3c, minHBint2, MLFER_s, bcutm5, and bcute10. This model demonstrated good quality and validity with $R=0.930$, $R^2=0.866$, $Q^2_{LOO}=0.805$, and $Q^2_{LMO}=0.821$. Based on the findings, the selected model can be used to predict the activity and design new *thiazolidine-4-one* derivative compounds. Design A new compound of thiazolidine 4-one derivative was selected based on the best equation, namely model compound 3 with substitution on the isoquinoline ring with 7-amino model compound 3 with substitution on the isoquinoline ring with 7-amino (NH_2), 8-fluoro (F), and 6-methoxy (OCH_3) with a pMIC value of 6.979246.

Keywords: Antituberculosis, Thiazolidine, Thiazolidine 4-one, HKSA, Multiple Linear Regression

PRAKATA

Puji syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT atas berkat rahmat dan karunia-Nya sehingga skripsi yang berjudul “Desain Senyawa Turunan *Thiazolidine 4-one* Sebagai Antituberkulosis Dengan Pendekatan Analisis Hubungan Kuantitatif Struktur dan Aktivitas Menggunakan Metode Regresi Linear Berganda” dapat diselesaikan. Penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Allah SWT yang senantiasa memberikan kekuatan, pertolongan, dan kemudahan kepada hamba-Nya serta Rasulullah Muhammad SAW yang merupakan suri tauladan bagi seluruh umat manusia di dunia.
2. Papah, mama, kakak, adik, dan keluarga besar yang selalu memberikan doa, motivasi, dan kasih sayang yang tidak terhingga, serta dukungan moril maupun materil selama penulis menempuh pendidikan hingga dapat menyelesaikan skripsi ini.
3. Dosen pembimbing yaitu Dr. Uripto Trisno Santoso, S.Si., M.Si dan Dr.rer.nat. apt.Liling Triyasmono, S.Farm M.Sc. yang telah memberikan banyak bimbingan, saran, arahan, pengetahuan, serta motivasi agar selalu bersemangat selama menjalankan penelitian serta penulisan skripsi ini berlangsung.
4. Dosen penguji yaitu apt. Normaidah, S.Farm., M.Pharm.Sci. dan Dr. apt. Samsul Hadi, S.Farm., M.Sc. yang juga memberikan banyak masukan berupa saran dan arahan serta dukungan selama seminar dan sidang.
5. Dosen Pembimbing akademik apt. Okta Muthia Sari, M.Farm yang selalu memberikan dukungan, pertolongan dan masukan selama menempuh perkuliahan.
6. Teman-teman saya Ridho, Ica, Lukman, Ari, Memei, Izza, Acid, Atus, Risma, Lidia, Haka dan teman-teman lain yang tidak bisa saya sebutkan satu persatu atas do'a, dukungan, dan semangat yang diberikan selama proses pengerjaan skripsi maupun selama perkuliahan.

Penulis menyadari masih banyak kekurangan dalam penelitian maupun penulisan naskah skripsi ini, sehingga diharapkan adanya kritik dan saran dari pembaca untuk perbaikan dan pengembangan ilmu pengetahuan di masa mendatang. Besar harapan agar skripsi ini dapat bermanfaat bagi diri sendiri, orang lain dan pengembangan ilmu pengetahuan serta menjadi acuan penelitian berikutnya.

Banjarbaru, Januari 2025



Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
PERNYATAAN	iii
ABSTRAK	iv
ABSTRACT	v
PRAKATA	vi
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xii
DAFTAR SINGKATAN	xiii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Perumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Tuberkulosis	6
2.1.1 Definisi dan Penyebab Tuberkulosis	6
2.1.2 Epidemiologi dan Risiko Tuberkulosis.....	6
2.1.3 Pengobatan dan Resistensi obat	8
2.2 <i>Thiazolidine 4-One</i>	9
2.2.1 Struktur dan Sifat Kimia	9
2.3 Potensi Aktivitas Farmakologis	10
2.4 Hubungan Kuantitatif Sturuktur dan Aktivitas (HKSA).....	12
2.4.1 Konsep Dasar HKSA	12
2.4.2 Klasifikasi dan Parameter Metode HKSA	14
2.5 Deskriptor Molekuler	15
2.6 Analisis Statistika.....	17
2.6.1 Statistika HKSA.....	17
2.6.2 Validasi Model HKSA	19
2.7 Hipotesis.....	22

BAB III METODE PENELITIAN	23
3.1 Jenis Penelitian.....	23
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian	23
3.3 Variabel Penelitian	23
3.3.1 Variabel bebas.....	23
3.3.2 Variabel terikat.....	23
3.3.3 Variabel terkendali.....	23
3.4 Alat dan Bahan Penelitian.....	23
3.4.1 Alat.....	23
3.4.2 Bahan	24
3.5 Prosedur Kerja.....	28
3.5.1 Preparasi Struktur kimia turunan <i>Thiazolidine 4-One</i>	28
3.5.2 Optimasi Geometri.....	28
3.5.3 Pemilihan Deskriptor	28
3.5.4 Analisis Statistika.....	29
3.5.5 Validasi Model.....	29
3.5.6 Desain Senyawa Baru	30
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	31
4.1 Preparasi Struktur Kimia Turunan <i>Thiazolidine 4-One</i>	31
4.2 Optimasi Geometri Turunan <i>Thiazolidine 4-One</i>	31
4.3 Pemilihan Deskriptor	31
4.4. Hubungan kuantitatif struktur dan aktivitas dengan teknik regresi Linier Berganda (RLB).....	33
4.5 Validasi Model dari Hasil Teknik Regresi Linier Berganda.....	39
4.6 Desain Senyawa Baru	42
BAB V PENUTUP.....	47
5.1 Kesimpulan	47
5.2 Saran.....	47
DAFTAR PUSTAKA.....	48
LAMPIRAN.....	52

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Metode statistika untuk pengembangam model HKSA (Verma et al., 2010)	17
Tabel 2. Modifikasi struktur substitusi pada cincin serta nilai MIC & pMIC senyawa turunan thiazolidine 4-one (Moulishankar & Sundarrajan, 2021).....	26
Tabel 3. Hasil Seleksi Deskriptor.....	32
Tabel 4. Hasil Analisis Statistika Model.....	37
Tabel 5. Hasil Validasi Model Terbaik	40
Tabel 6. Ketujuh persamaan Model yang didapat.....	40
Tabel 7. Desain senyawa baru yang didapat.....	43

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Struktur <i>Thiazolidine</i>	9
Gambar 2. Struktur In Vitro Senyawa Turunan <i>Thiazolidine</i> 4-one (Trotsko, 2021).	10
Gambar 3 Alur Pemodelan HKSA (Patel et al., 2014).....	13
Gambar 4. Skema Validasi Model HKSA (Veerasingh et al., 2011).	20
Gambar 5. Struktur Modifikasi Senyawa <i>Thiazolidine</i> 4-One Bentuk (A) dan (B)	24
Gambar 6. Struktur Modifikasi Senyawa <i>Thiazolidine</i> 4-One Bentuk (C) dan (D)	25
Gambar 7. Struktur Modifikasi Senyawa <i>Thiazolidine</i> 4-One Bentuk (E) dan (F).....	25
Gambar 8. Grafik hubungan antara nilai aktivitas eksperimental dengan nilai prediksi dari model terbaik	41
Gambar 9. Perbandingan nilai aktivitas dan nilai prediksi model terbaik.....	42
Gambar 10. Desain senyawa baru turunan <i>thiazolidine</i> 4-one	46

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Hasil Penggambaran Senyawa dengan HyperChem 8.0.10	53
Lampiran 2. Hasil Uji Korelasi Deskriptor Terseleksi.....	57
Lampiran 3. Hasil Pencarian Model Terbaik Senyawa.....	67
Lampiran 4. Hasil Uji Validasi Silang	69
Lampiran 5. Prosedur Kerja	72

DAFTAR SINGKATAN

TB	= Tuberkulosis
TB RO	= Tuberkulosis Resisten Obat
HKSA	= Hubungan Kuantitatif Struktur dan Aktivitas
MIC	= Minimum inhibitory concentration
OAT	= Obat antituberculosis
RLB	= Regresi lienar berganda
WHO	= World Health Organization
R	= Koefisien korelasi
R ²	= Koefisien determinasi
R ² adj	= R ² yang telah disesuaikan
Q ²	= R ² validasi silang
LOO	= Leave-one-out
LMO	= Leave-many-out
PRESS	= Predictive Residual Sum of Squares
SSE	= Standard Error of Estimate (galat baku estimasi)
RM1	= Recife model 1
ATSC3C	= Centered Broto-Moreau autocorrelation – lag 3
MATS2c	= Moran autocorrelation - lag 2 / weighted by charges
GATS3c	= Geary autocorrelation - lag 3 / weighted by charges
minHBint2	= Minimum E-State descriptors of strength for potential Hydrogen Bonds of path length 2
MLFER_S	= Molecular Linear Free Energy Relationship / Combined dipolarity
Bcutm5	= Burden descriptors based on atomic mass
Bcute10	=Burden descriptors based on atomic electronegativity