

**ANALISIS HUBUNGAN KUANTITATIF STRUKTUR-AKTIVITAS
UNTUK STABILITAS SENYAWA ANTOSIANIN DAN AGLIKONNYA**



Oleh:

Irene Wahyuningtyas Sotyaningsih

01206271A

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA**

2022

**ANALISIS HUBUNGAN KUANTITATIF STRUKTUR-AKTIVITAS
UNTUK STABILITAS SENYAWA ANTOSIANIN DAN AGLIKONNYA**

SKRIPSI

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

Program Studi SI Farmasi pada Fakultas Farmasi

Universitas Setia Budi

Oleh :

Irene Wahyuningtyas Sotyaningsih

01206271A

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA**

2022

PENGESAHAN SKRIPSI

Berjudul:

ANALISIS HUBUNGAN KUANTITATIF STRUKTUR-AKTIVITAS UNTUK STABILITAS SENYAWA ANTOSIANIN DAN AGLIKONNYA

Oleh :

**Irene Wahyuningtyas Sotyaningsih
01206271A**

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi
Pada tanggal : 28 Juli 2022

Mengetahui
Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi
Dekan,



Prof. Dr. R.A. Oetari, SU., MM., M.Sc., Apt
1201604011209

Pembimbing Utama



Dr. apt. Rina Herowati, M.Si
1200105152074

Pembimbing Pendamping,



apt. Fransiska Leviana, S.Farm., M.Sc
198209052005012001

Penguji:

- 1 Dr. Nuraini Harmastuti, S.Si., M.Si
1199806232066
- 2 Hery Muhamad Ansory, S.Pd., M.Sc
1201503161192
- 3 apt. Santi Dwi Astuti, M.Sc
1201109162136
- 4 Dr. apt. Rina Herowati, M.Si
1200105152074

1.....

2.....

3.....

4.....

2.....

4.....

PERSEMBAHAN

Sebuah karya tidak ada asli karya sendiri, seorang penulis buku yang sudah terkenal pun membutuhkan bantuan seorang editor dalam menerbitkan karyanya, tetapi walau sudah dikerjakan bersama, pembaca dapat menemukan ketidaksempurnaan karya itu sekecil apapun karena karya sempurna hanyalah yang dibuat oleh Tuhan Yang Maha Esa.

Dalam menghasilkan sebuah maha karya yang baik dibutuhkan perjuangan dan dukungan dari orang terdekat pula, maka kupersembahkan skripsi ini untuk :

- 1. Kedua orang tua.*
- 2. Kakak, keponakan, dan keluarga yang telah memberikan dukungan.*
- 3. Dosen pembimbing yang telah membimbing saya.*
- 4. Teman-teman seperjuangan mahasiswa transfer angkatan I fakultas farmasi*

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan disuatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila skripsi ini terdapat jiplakan dari penelitian/karya ilmiah/skripsi orang lain, maka saya siap menerima sanksi, baik secara akademis maupun hukum.

Surakarta, 28 Juli 2022



Irene Wahyuningtyas Sotyaningsih

KATA PENGANTAR

Puji Syukur ke hadirat Tuhan yang Maha Esa atas Rahmat dan Karunia-Nya Sehingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan Skripsi dengan judul **“ANALISIS HUBUNGAN KUANTITATIF STRUKTUR-AKTIVITAS UNTUK STABILITAS SENYAWA ANTOSIANIN DAN AGLIKONNYA”** ini. Dengan selesainya skripsi ini penulis mengucapkan terimakasih yang terhingga kepada :

1. Bapak Dr. Ir. Djoni Tarigan, MBA selaku Rektor Universitas Setia Budi Surakarta.
2. Ibu Prof. Dr. R.A. Oetari, SU., MM., M.Sc., Apt selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta
3. Ibu Dr. apt. Wiwin Herdwiani, M.Sc selaku Ketua Program Studi S1 farmasi Transfer
4. Ibu Dr.apt. Rina Herowati, M.Si. selaku dosen pembimbing utama yang telah memberikan bimbingan, arahan, nasehat, dan semangat sehingga penulis dapat menyelesaikan Skripsi ini.
5. Ibu apt. Fransiska Leviana, S.Farm., M.Sc selaku dosen pembimbing pendamping yang telah memberikan bimbingan, pengarahan, dan semangat sehingga penulis dapat menyelesaikan Skripsi ini.
6. Seluruh Bapak dan Ibu dosen yang selama ini telah membina dan membimbing saya sebagai mahasiswa.
7. Keluarga yang memberikan dukungan selama penyusunan skripsi.
8. Semua pihak yang tidak bisa saya sebutkan satu persatu, yang telah banyak membantu dalam penyusunan Skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa Skripsi ini jauh dari kata sempurna karena keterbatasan pengalaman dan pengetahuan penulis. Oleh karena itu penulis menerima segala bentuk saran dan kritik yang membangun dari berbagai pihak. Semoga Skripsi ini dapat bermanfaat bagi para pembaca dan semua pihak khususnya dalam bidang farmasi

Surakarta, 28 Juli 2022



Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
PENGESAHAN SKRIPSI	ii
PERSEMBAHAN	iii
PERNYATAAN.....	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR TABEL.....	viii
DAFTAR GAMBAR	ix
DAFTAR LAMPIRAN.....	x
ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN	xi
ABSTRAK.....	xii
ABSTRACT.....	xiii
BAB I. PENDAHULUAN	1
A. Latar belakang masalah.....	1
B. Perumusan masalah	4
C. Tujuan penelitian.....	4
D. Kegunaan penelitian.....	4
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA.....	5
A. Antosianin.....	5
B. HKSA.....	10
C. Deskriptor	12
D. Analisis statistik HKSA	17
E. Landasan teori.....	18
F. Kerangka konsep.....	22
G. Hipotesis	23
BAB III. METODE PENELITIAN.....	24
A. Metode penelitian.....	24
B. Populasi dan sampel.....	24
C. Variabel penelitian	24
1. Identifikasi Variabel Utama	24

2. Klasifikasi Variabel Utama.....	24
3. Definisi operasional variabel utama.....	25
D. Bahan dan alat.....	26
E. Jalannya penelitian.....	26
1. Pemodelan Senyawa.....	26
2. Optimasi Geometri.....	26
3. Dilakukan Perhitungan Deskriptor.....	26
4. Analisis deskriptor.....	27
5. Validasi Persamaan HKSA.....	28
E. Penentuan persamaan HKSA.....	28
F. Analisis hasil.....	29
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN.....	30
A. Pemodelan struktur antosianin dan turunannya.....	30
B. Optimasi geometri dan perhitungan deskriptor.....	32
C. Validasi dan penetapan persamaan.....	43
D. Deskriptor yang berpengaruh pada aktivitas antioksidan.....	47
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN.....	50
A. Kesimpulan.....	50
B. Saran.....	50
DAFTAR PUSTAKA.....	51
LAMPIRAN.....	56

DAFTAR TABEL

	Halaman
1 Aktivitas antioksidan dengan nilai DPPH dan antiradikal dengan nilai LDL pada senyawa antosianin dan turunannya. (Ka" hko" nen, M. P dan Marina, H, 2003)	6
2 Serapan senyawa antosianin pada berbagai panjang gelombang dengan pH 2,3, dan 4 (Sampebarra, 2018).....	9
3 Absorbansi senyawa antosianin pada suhu ruang, 40°C, 52°C, dan 62°C (Sampebarra, 2018).....	9
4 Nilai π dari substituen alifatik dan aromatik (Patrick, G, 2005 : 275).....	14
5 Energi total dan Panas pembentukan Antosianin dan turunannya setelah dioptimasi dengan metode AM-1.....	33
6 Energi Somo dan Lumo serta energi elektronik senyawa antosianin dan turunannya setelah dioptimasi dengan AM- 1.....	34
7 Muatan atom senyawa antosianin dan turunannya setelah optimasi semiempiris AM-1.....	37
8 <i>Ionization potential</i> dan <i>molecular weight</i> pada senyawa antosianin dan turunannya yang telah dioptimasi dengan AM-1.....	38
9 Hasil perhitungan deskriptor dari senyawa antosianin dan turunannya.....	39
10 Hasil perhitungan deskriptor senyawa antosianin dan turunannya....	40
11 Persamaan dari hasil analisis dengan metode MLR.....	42
12 Log IC50 eksperimen dan Log IC50 prediksi dari senyawa antosianin.....	44
13 Model persamaan yang dihasilkan setelah validasi.....	46
14 Parameter persamaan setelah validasi.....	46

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
1 Struktur senyawa antosianin (Priska. M., <i>et al</i> ,2018).....	5
2 Bagan kerangka konsep.....	22
3 Struktur senyawa Antosianin dan turunannya.....	30
3 Struktur senyawa Antosianin dan turunannya	31
4 Grafik perbandingan Log IC50 eksperimen dan Log IC50 prediksi (1) :Persamaan 1; (2):Persamaan 2; (3):Persamaan 3;(4): Persamaan 4;(5): Persamaan 5;(6): Persamaan 6; (7) :Persamaan 7.	45

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
1 Alur penelitian.....	60
2 Langkah kerja HKSA	60
3 Nilai IC50 antosianin dan turunannya dari Kahkonen, M dan M, Heinonen (2003)	63
4 Hasil Analisis LOO	64
5 Persamaan HKSA.....	79

ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

APOL	<i>Atomic polarizability</i>
LUMO	<i>Lowest unoccupied molecular orbital</i>
MR	<i>Molar refractivity</i>
Nta	<i>Numbers of all atoms</i>
Pol	<i>Polarity</i>
PSA	<i>Total polar surface area</i>
SOMO	<i>Singly occupied molecular orbital</i>
TASA	<i>Total hydrophobic surface area</i>
TPSA	<i>Topology polar surface area</i>

ABSTRAK

SOTYANINGSIH, I., 2022 ANALISIS HUBUNGAN KUANTITATIF STRUKTUR-AKTIVITAS UNTUK STABILITAS SENYAWA ANTOSIANIN DAN AGLIKONNYA, SKRIPSI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI SURAKARTA.

Antosianin merupakan senyawa yang dapat digunakan sebagai antioksidan, namun antosianin tersebut mudah terdegradasi disebabkan oleh suhu dan pH. Tujuan dari penelitian ini yaitu untuk mengetahui persamaan dan deskriptor yang berhubungan dengan aktivitas antioksidan senyawa antosianin.

Dalam metode HKSA perlu dilakukan optimasi geometri struktur antosianin dengan menggunakan metode semiempirik AM1. Kemudian dilakukan perhitungan deskriptor. Deskriptor yang digunakan yaitu Log P, energi SOMO dan LUMO, muatan atom, momen dipol, polarisabilitas atom, TPSA, TASA, PSA, berat molekuler, *ionization potential*, *gravitation index*, refraktivitas molar, dan panas pembentukan. Nilai deskriptor yang diperoleh akan dilakukan analisis hubungan antara deskriptor dengan aktivitas antioksidan senyawa antosianin menggunakan metode MLR yang dapat dihasilkan persamaan. Persamaan tersebut akan divalidasi menggunakan LOO (*Leave One Out*), yang kemudian menghasilkan persamaan valid yang memiliki hubungan dengan aktivitas antioksidan antosianin.

Persamaan yang dapat berpengaruh pada peningkatan aktivitas biologis. yaitu $\text{Log IC}_{50} = 1.030088 + 0.005801 (\text{panas pembentukan}) - 0.01053 (\text{TASA}) - 0.14989 (\text{dipole}) + 0.36186 (\text{ionization potential}) + 0.043292 (\text{grav})$, dengan nilai R 0,955751, R^2 0,913461, nilai F 2,887049 dan nilai Q^2 0,687414. Melalui persamaan tersebut diketahui deskriptor yang berhubungan dengan aktivitas antioksidan dan nilai Log IC_{50} prediksi. Berdasarkan nilai Log IC_{50} prediksi didapatkan bahwa terjadi kenaikan aktivitas antioksidan yang cukup baik.

Kata kunci : HKSA, antosianin, aktivitas antioksidan, stabilitas.

ABSTRACT

SOTYANINGSIH, I., 2022. QUANTITATIVE STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIP ANALYSIS OF ANTHOCYANIN AND THEIR AGLICONE FOR COMPOUND STABILITY, SKRIPSI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI SURAKARTA.

Anthocyanin is a compound used as an antioxidant, but pH and temperature can cause degradation of anthocyanin. The purpose of this study was to find descriptors and model have relation with antioxidant activity of anthocyanin.

In the QSAR method, it was necessary to optimize the geometry of the anthocyanin structure, which used semiempirical AM-1. Then calculate the descriptors. Descriptors used in this study were Log P, energy Somo and Lumo, polarizability, atomic polarity, TPSA, TASA, PSA, molecular weight, ionization potential, gravitation index, energy electronic, atomic charge, dipole, nta, molar refractivity, and heat of formation. The descriptors value obtained will be analyzed to determine the relationship between the descriptor with antioxidant activity. It used the MLR method, which can produce a model. The model will be validated using LOO (leave one Out), then can create the validated model that is related to antioxidant activity of anthocyanin.

The model could increase the biological activity of anthocyanin by Log IC50 = $1.030088 + 0.005801$ (heat of formation) - 0.01053 (TASA) - 0.14989 (dipole) + 0.36186 (ionization potential) + 0.043292 (grav). The model has values of R, R², F and Q² of 0,955751 (R); 0,913461 (R²); 2,887049 (F); and 0,687414 (Q²). Based on the model, it knows that the descriptors have relationship with antioxidant activity and the predicted Log IC50 value. Based on the predicted Log IC50 value, it was found that there was an increase in antioxidant activity, which was good.

Keyword : QSAR, anthocyanin, antioxidant activity, stability .

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar belakang masalah

Manusia memiliki antioksidan alami dalam tubuhnya, namun antioksidan tersebut tidak cukup sehingga perlu mendapatkan antioksidan eksogen. Antioksidan eksogen ini terbagi menjadi dua kelompok berdasarkan sumbernya. Kelompok tersebut yaitu antioksidan sintetik seperti BHA (*Butylated Hydroxyanisole*), BHT (*Butylated Hydroxytoluene*) (Branen *et al*, 2001). Namun antioksidan sintesis memiliki efek samping berupa karsinogenik (Ito N., *et al*, 1986 ; coulombier., *et al*, 2021). Kelompok selanjutnya yaitu antioksidan alami, yang merupakan senyawa bersumber dari tumbuhan, senyawa tersebut yaitu polifenol, flavonoid, vitamin C, dan vitamin E (Hernani R, 2005 dalam Hani R dan Tiana M , 2016).

Antosianin merupakan kelompok flavonoid, senyawa antosianin dapat memberikan warna (merah, biru, dan violet) pada tanaman. Antosianin dapat larut dalam air dan juga dapat berpotensi sebagai antioksidan alami dari tumbuhan (Anggraini., *et al*, 2017: 163). Antosianin dapat berperan sebagai antioksidan karena memiliki ikatan rangkap terkonjugasi yang dapat berfungsi sebagai senyawa penghancur dan penangkal radikal bebas alami (Barrowclough, R. A. 2015 dalam Priska M., *et al* 2018 : 84). Dengan semakin bertambahnya gugus hidroksil pada senyawa antosianin dapat meningkatkan fungsi antioksidannya (Han F., *et al* 2017).

Antosianin dapat berupa aglikon dengan nama antosianidin, aglikon tersebut memiliki beberapa senyawa turunan yaitu *peonidin*, *delphinidin*, *petunidin*, *malvidin*, *cyandin*, dan *pelargonidin* (KA" HKO" NEN, M and Marina H, 2003 : 628). Masing-masing senyawa tersebut memiliki aktivitas antioksidan yang berbeda. Melalui uji DPPH didapatkan bahwa delphinidin memiliki aktivitas antioksidan tertinggi kemudian diikuti oleh sianidin,

peonidin, pelargonidin, malvidin dan petunidin, hal tersebut terjadi karena hidroksilasi dan metoksilasi pada cincin B (KA⁺ HKO⁻ NEN, M dan Marina H, 2003 : 631).

Hasil penelitian antioksidan tersebut dibuktikan dengan pengujian aktivitas dalam mencegah oksidasi LDL pada manusia, dari pengujian tersebut diperoleh bahwa delfinidin dan sianidin memiliki aktivitas sama untuk mencegah oksidasi pada LDL manusia kemudian diikuti oleh malvidin, peonidin, pelargonidin, dan perunidin (KA⁺ HKO⁻ NEN, M and Marina H, 2003 : 631).

Oksidasi pada LDL (*Low Density Lipoprotein*) dapat membahayakan manusia karena melalui oksidasi dapat menyebabkan LDL tidak dapat dikenali oleh reseptor LDL di liver untuk dapat dibersihkan. Karena tidak dapat dibersihkan maka LDL akan diambil oleh reseptor *makrofag* yang menyebabkan ukuran *makrofag* menjadi lebih besar. Dengan ukuran *makrofag* yang besar menyebabkan infiltrasi pada lapisan pembuluh darah, infiltrasi LDL akan ditutup oleh kolesterol yang tidak teresterifikasi (Turan B, 2010; Murray K., *et al*, 2009; Widayati,E 2017).

Penutupan tersebut menyebabkan semakin bertambah besar *plaque* yang terbentuk pada arterisklerosis, dengan semakin bertambah besarnya ukuran *plaque* dapat menyumbat pembuluh darah (Murray K., *et al*, 2009; Widayati,E 2017). Untuk mengatasinya dapat dengan menggunakan antioksidan yang berguna untuk menstabilkan oksidasi yang terjadi. Selain itu untuk mendukung kerja dari antioksidan dapat dengan mengurangi konsumsi makanan berlemak. Sehingga konsentrasi lemak atau kolesterol yang salah satunya LDL dapat menurun.

Namun antosianin mengalami penurunan kadar ketika suhu ekstraksi meningkat, hal ini disebabkan karena antosianin pada suhu tinggi mengalami dekomposisi (Sampebarra 2018 :67). Selain itu kadar antosianin pun dapat dipengaruhi oleh kenaikan nilai pH (Purwanto dan Intan, 2018 : 5). Hal tersebut

dibuktikan melalui penelitian yang dilakukan oleh Vayupharp B dan Varaporn L (2015) dihasilkan bahwa antosianin lebih stabil pada pH 1 dan pH 4 serta pada temperatur rendah yaitu 20°C dan 40°C.

Dengan permasalahan mengenai senyawa antosianin tersebut peneliti tertarik melakukan penelitian dengan menggunakan metode HKSA untuk mengetahui hubungan antara struktur dengan stabilitas senyawa antosianin yang dapat berpengaruh terhadap aktivitas antioksidan antosianin. HKSA (hubungan kuantitatif struktur) atau QSAR (*Quantitative Structure-Activity Relationship*) merupakan pendekatan yang dilakukan untuk mengidentifikasi sifat fisikokimia dari suatu senyawa dan untuk melihat efek yang mungkin terjadi dari setiap sifat fisikokimia yang dapat mempengaruhi aktivitas biologi suatu obat (Patrick, G, 2002).

Selain itu HKSA (Hubungan Kuantitatif Struktur dan Aktivitas) atau QSAR (*Quantitative Structure-Activity Relationship*) merupakan suatu metode yang digunakan untuk mengetahui hubungan antara struktur dan aktivitas suatu molekul secara matematis (Purnomo, 2019 : 2). Berdasarkan cara memperoleh deskriptor QSAR digolongkan menjadi 2 metode yaitu secara konvensional dan dengan cara komputasional (Purnomo, 2019 : 2).

QSAR dengan cara komputasional dapat menggunakan suatu *software* yang dapat digunakan baik berbayar maupun tersedia secara gratis. Salah satu *software* yang berbayar yaitu *Hyperchem*, yang dapat digunakan untuk menghitung senyawa secara kompleks. *Software* yang tidak berbayar yaitu seperti *ChemDes* namun tidak dapat menghitung senyawa secara kompleks.

Penelitian yang dilakukan oleh Duchowicz P, Nicolas S, dan Alicia P (2019) didapatkan bahwa dengan metode HKSA persamaan yang dihasilkan memiliki pengaruh pada aktivitas antioksidan dari antosianin. Berdasarkan permasalahan dan penelitian yang terdahulu peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai “Analisis Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas untuk stabilitas senyawa Antosianin dan Aglikonnya”.

B. Perumusan masalah

Rumusan masalah yang pada penelitian ini yaitu:

1. Apa saja deskriptor yang memiliki hubungan dengan stabilitas antosianin?
2. Bagaimana persamaan Hubungan Kuantitatif Struktur dan Aktivitas yang berhubungan dengan stabilitas dan aktivitas antioksidan senyawa antosianin?

C. Tujuan penelitian

Tujuan dari penelitian ini yaitu untuk mengetahui deskriptor yang dapat berhubungan dengan stabilitas antosianin yang berpengaruh pada aktivitas antioksidan dari senyawa antosianin.

Kemudian bertujuan untuk mengetahui model persamaan hubungan kuantitatif struktur dan aktivitas dari senyawa antosianin yang berhubungan dengan stabilitas dari senyawa antosianin yang dapat mempengaruhi aktivitas antioksidan senyawa antosianin.

D. Kegunaan penelitian

Dengan dibuatnya studi HKSA ini dapat menjadi dasar dalam pengembangan antosianin untuk penelitian selanjutnya. Sedangkan untuk masyarakat untuk memberikan informasi mengenai perkembangan teknologi pada senyawa antosianin yang dapat digunakan sebagai kesehatan.