

KAJIAN HKSA SENYAWA TIOFENA TERHADAP *Staphylococcus Aureus*



Oleh:
Yoseph Ervan Mallingara
25195860A

FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2022

KAJIAN HKSA SENYAWA TIOFENA TERHADAP *Staphylococcus Aureus*



Oleh:
Yoseph Ervan Mallingara
25195860A

FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2022

PENGESAHAN SKRIPSI

Berjudul

KAJIAN HKSA SENYAWA TIOFENA TERHADAP *Staphylococcus Aureus*

Oleh :

**Yoseph Ervan Mallingara
25195860A**

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi
Pada tanggal 2023

Mengetahui,
Fakultas
Farmasi
Universitas Setia Budi
Dekan



Prof. Dr. apt. R.A. Oetari, S.U., M.M., M.Sc.

Pembimbing

Pembimbing Pendamping

Dr. Nuraini Harmastuti, S.Si., M.Si.

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

Penguji :

1. Iswandi, S.Si., M.Farm., Apt.
2. Hery Muhamad Ansory, S. Pd., M.Sc
3. Yane Dila Keswara, M.Sc.,Apt
4. Dr. Nuraini Harmastuti, S.Si., M.Si.

HALAMAN PERSEMBAHAN

Dengan segala puja dan puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa dan atas dukungan dan doa dari orang-orang tercinta, akhirnya skripsi ini dapat diselesaikan dengan baik dan tepat pada waktunya. Oleh karena itu, dengan rasa bahagia saya haturkan rasa syukur dan terimakasih saya kepada :

Allah SWT, karena hanya atas izin dan karunia-Nya skripsi ini dapat dibuat dan selesai pada waktunya. Puji syukur yang tidak terhingga pada Tuhan penguasa alam yang meridhoi serta mengabulkan doa hamba-Nya.

Kedua orang tua saya, Yohanes Mario Mallingara dan Evoni Ngara yang selalumemberikan doa dan dukungan untuk kesuksesan saya. Teruntuk pula saudara dan keluarga saya yang selalu memberi semangat agar saya tidak menyerah.

Segenap dosen Universitas Setia Budi yang telah memberikan ilmu yang bermanfaat. Khususnya kepada Ibu Dr. Nuraini Harmastuti, S.Si., M.Si., dan Ibu apt. Fransiska Leviana, S.Farm., M.Sc. selaku pembimbing yang dengan sabar membimbing dalam menyusun karya tulis ini.

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu 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 Desember 2022

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized initial 'Y' followed by a series of loops and a long horizontal stroke extending to the right.

Yoseph Ervan Mallingara

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum warohmatullahi wabarokatuh

Puji syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SAW yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “**KAJIAN HKSA SENYAWA TIOFENA TERHADAP *Staphylococcus Aureus***”. Skripsi ini disusun guna memenuhi syarat untuk mencapai derajat Sarjana Farmasi (S.Farm) kepada Fakultas Farmasi, Universitas Setia Budi, Surakarta.

Saya menyadari bahwa dalam penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan baik material maupun spiritual dari berbagai pihak, untuk itu penulis ingin menyampaikan rasa terimakasih kepada:

1. Dr. Ir. Djoni Tarigan, MBA., selaku rektor Universitas Setia Budi, Surakarta.
2. Prof. Dr. R. A. Oetari, SU., MM., M.Sc., Apt, selaku Dekan fakultas Farmasi Universitas Setia Budi, Surakarta.
3. Dr. apt. Wiwin Herdwiani, M.Sc selaku Kepala Program Studi S1 Farmasi Universitas Setia Budi, Surakarta
4. Dr. Nuraini Harmastuti, S.Si., M.Si. selaku dosen pembimbing utama yang telah memberikan bimbingan, kesabaran, arahan, nasehat, dan semangat sehingga saya dapat menyelesaikan skripsi ini.
5. apt. Fransiska Leviana, S.Farm., M.Sc. selaku dosen pembimbing pendamping yang telah memberikan bimbingan, arahan, saran serta dukungannya selama penulisan, penelitian, dan penyusunan skripsi.
6. Kedua orang tua (Yohanes Mario Mallingara dan Evoni Ngara) yang selalu memberikan semangat, motivasi, perhatian, dan tak pernah luput mendoakan.

Saya menyadari bahwa dalam penyusunan skripsi ini masih jauh dari kata sempurna, kekurangan akan banyak ditemukan disini karena keterbatasan pengetahuan dan pengalaman dalam dunia kefarmasian. Maka untuk itu dengan segala kerendahan hati saya meminta maaf dan kritik yang membangun akan saya terima dengan rasa syukur dan senang hati.

Akhir kata saya berharap semoga skripsi ini dapat berguna bagi pembaca.

Wassalamu'alaikum warahmatullaahi wabarakatuh.

Surakarta, 28 Desember 2022

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized initial 'Y' followed by several loops and a long horizontal stroke extending to the right.

Yoseph Ervan Mallingara

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	ii
PENGESAHAN SKRIPSI.....	iii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iv
PERNYATAAN	v
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR GAMBAR.....	x
DAFTAR LAMPIRAN	xi
DAFTAR SINGKATAN	xii
INTISARI	xiii
ABSTRACT	xiv
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah.....	5
C. Tujuan penelitian	5
D. Kegunaan penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
A. Antibakteri	6
B. Tiofena	6
C. Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas (HKSA).....	8
D. Analisis Statistik	13
1. Analisis Multiple linear regression (MLR)	13
2. Validasi HKSA.....	15
E.	16
F. BuildQSAR	17
G. Landasan Teori.....	18
H. Hipotesis	21
I. Kerangka konsep.....	22
BAB III METODE PENELITIAN.....	23
A. Populasi dan Sampel	23
B. Variabel Penelitian.....	23
1. Identifikasi variabel utama	23
2. Klasifikasi variabel utama	23
3. Definisi operasional variabel utama.....	23
C. Waktu dan tempat penelitian.....	24

D.	Alat dan bahan	24
1.	Alat	24
2.	Bahan.....	24
E.	Prosedur Penelitian	25
1.	Pemodelan Struktur Molekul	25
2.	Optimasi Struktur	25
3.	Perhitungan Deskriptor	25
4.	Pembagian Data.....	25
5.	Analisis Statistik.....	25
6.	Validasi Persamaan HKSA	26
7.	Desain senyawa baru	26
BAB IV	HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	27
A.	Pengumpulan Data	27
B.	Perhitungan Deskriptor	28
C.	Studi Hubungan Kuantitatif Struktur dan Aktivitas (HKSA)	29
1.	Analisis MLR	29
D.	Validasi Model Persamaan HKSA Terpilih dengan Validasi Internal dan Eksternal	30
1.	Validasi Internal	30
2.	Validasi Eksternal	33
E.	Penentuan Senyawa Baru.....	36
BAB V	KESEIMPULAN DAN SARAN	40
A.	KESEIMPULAN	40
B.	SARAN	40
	DAFTAR PUSTAKA	41
	LAMPIRAN	44

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Minimum inhibitory concentration (MIC= μ M/ml)	25
Tabel 2. Hasil perhitungan deskriptor BuildQSAR	28
Tabel 3. Hasil Perhitungan MLR BuildQSAR	30
Tabel 4. Parameter Persamaan (BuildQSAR)	31
Tabel 5. Konstanta Koefisien	32
Tabel 6. Data Test Sets	33

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Struktur senyawa tiofena	7
Gambar 2. Kerangka Konsep.....	22
Gambar 3. Struktur senyawa ethyl(E -2-(benzylideneamino)-4,5,6,7 tetrahydrobenzo[b]thiophene-3-carboxylate.....	28
Gambar 4. Metode LOO BuildQSAR	31
Gambar 5. Grafik Analisis Korelasi	34
Gambar 6. Model Struktur Senyawa Baru (Hyperchem)	38

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Struktur turunan senyawa tiofena	44
Lampiran 2. Data deskriptor	51
Lampiran 3. Tampilan Aplikasi ChemDraw	57
Lampiran 4. Tampilan aplikasi HyerChem	57
Lampiran 5. Tampilan aplikasi BuildQSAR	58
Lampiran 6. Perhitungan MIC senyawa	58
Lampiran 7. Data uji MLR	59

DAFTAR SINGKATAN

HKSA	Hubungan Kuantitatif Struktur Akrivitas
QSAR	<i>Quantitatif Structure Activity Relationshi</i>
MDI	<i>Multiple Documents Interface</i>
UV	Ultra Violet
MIC	<i>Minimum Inhibitory Concentration</i>
MLR	<i>Multiple Linear Regression</i>
MR	Molar Refraksi
CoMFA	<i>Comparative Molecular Field Analysis</i>
LFER	<i>Linier Free Energy Relationship</i>
HOMO	<i>Highest Occupied Molecul Orbital</i>
LUMO	<i>Lowest Occupied Molecul Orbital</i>
SPSS	<i>Statistical Program for Social Science</i>
R	Koefesien korelasi
SE	Simpang baku
PRESS	<i>Prediction Residual Sum of Square</i>
LOO	<i>Leave One Out</i>
pC	<i>Personal Computer</i>
SS	<i>sistematik search</i>
ML	Mili Liter
RAM	<i>Random Acces Memory</i>
Eele	Energy Elektronik
Vmol	Volume Molekul
HF	<i>Heat of Formation</i>

INTISARI

YOSEPH ERVAN MALLINGARA, 2022, KAJIAN HKSA SENYAWA TIOFENA TERHADAP *Staphylococcus aureus*, SKRIPSI, PROGRAM STUDI S1 FARMASI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA. Dibimbing oleh Dr. Nuraini Harmastuti, S.Si., M.Si. dan apt. Fransiska Leviana, S.Farm., M.Sc.

Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas (HKSA) atau Quantitative Structure-Activity Relationships (QSAR) adalah hubungan matematis yang menghubungkan struktur kimia dan aktivitas farmakologis secara kuantitatif untuk serangkaian senyawa. Tiofena adalah senyawa aromatic heterosiklik berdasarkan cincin beranggotalima yang terdiri dari satu atom belerang dan empat karbon. Tujuan penelitian ini adalah untuk Menghasilkan model persamaan HKSA yang terbaik untuk senyawa turunan tiofena yang beraktivitas antibakteri.

Penelitian ini menggunakan 18 senyawa yang dibagi menjadi dua kelompok yaitu 15 senyawa (training sets) dan 3 senyawa (test sets). Sebanyak 13 deskriptor dihitung nilainya yang mewakili parameter hidrofobik, parameter elektronik, dan parameter sterik. Nilai descriptor dan aktifitas Log 1/IC50 eksperimen dari senyawa training sets diregresikan dengan BuildQSAR. Senyawa dengan nilai terendah adalah senyawa yang paling baik karena memiliki kemampuan inhibisi yang baik.

Hasil penelitian menyatakan bahwa deskriptor yang berpengaruh ialah qC1, dan HF dengan persamaan HKSA terbaik adalah $MIC = + 5799.1538(\pm 2312.7548)qC1 - 238.5846(\pm 89.7130)qN10 - 7.5366(\pm 2.9209)HOMO + 0.1530(\pm 0.0709)Ehidrasi + 0.0237(\pm 0.0180)HF + 157.8556(\pm 71.2827)$ (n = 15; R = 0.920 ;s = 0.474 ;F = 9.915; Q2 = 0.501 ;SPress = 0.854 ;SDEP = 0.685) Fhitung/tabel = 9,915. Serta senyawa hasil rancangan yang memiliki nilai prediksi aktivitas lebih poten ialah Ethyl (E)-2-((1-(2-iodophenyl)ethylidene)amino)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophene-3-carboxylate dengan nilai IC50 sebesar 0,12 (μ M).

Kata kunci : Antibakteri, BuildQSAR, HKSA, Tiofena

ABSTRACT

YOSEPH ERVAN MALLINGARA, 2022, HKSA STUDY OF THIOPHENE COMPOUNDS ON *Staphylococcus aureus*, THESIS, STUDY PROGRAM OF PHARMACEUTICAL STUDY, FACULTY OF PHARMACY, SETIA BUDI UNIVERSITY, SURAKARTA. Supervised by Dr. Nuraini Harmastuti, S.Si.,M.Sc. and apt. Fransiska Leviana, S.Farm., M.Sc.

Quantitative Structure-Activity Relationships (HKSA) or Quantitative Structure-Activity Relationships (QSAR) are mathematical relationships that relate chemical structure and pharmacological activity quantitatively for a series of compounds. Thiophene is a heterocyclic aromatic compound based on a five-membered ring consisting of one sulfur atom and four carbons. The aim of this study was to produce the best HKSA equation model for thiophene derivatives with antibacterial activity.

This study used 18 compounds which were divided into two groups, namely 15 compounds (training sets) and 3 compounds (test sets). A total of 13 descriptors were calculated representing hydrophobic parameters, electronic parameters, and steric parameters. Log 1/IC₅₀ activity and descriptor values of the experimental compounds from the training sets were regressed with BuildQSAR. The compound with the lowest value is the best compound because it has good inhibition ability.

The results showed that the most influential descriptor was qC1, and the HF with the best HKSA equation was $MIC = + 5799.1538 (\pm 2312.7548) qC1 - 238.5846 (\pm 89.7130) qN10 - 7.5366 (\pm 2.9209) HOMO + 0.1530 (\pm 0.0709) E_{hydration} + 0.0237 (\pm 0.0180) HF + 157.8556 (\pm 71.2827)$ (n = 15; R = 0.920 ; s = 0.474 ; F = 9.915 ; Q₂ = 0.501 ; S_{Press} = 0.854 ; S_{DEP} = 0.685) Fcount/table = 9.915. Also the designed compound which has a more potent activity predictive value is Ethyl (E)-2-((1-(2-iodophenyl) ethylidene) amino)-4,5,6,7 tetrahydrobenzo [b] thiophene-3-carboxylate with a value IC₅₀ of 0.12 (μM).

Key words : Antibacterial, BuildQSAR, HKSA, Thiophene

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Staphylococcus aureus termasuk bakteri gram positif yang memiliki bentuk kokus dan adalah bakteri patogen untuk manusia. Ini merupakan pemicu 70% kasus infeksi nosocomial. Selain itu, juga bisa memicu infeksi pada jaringan lunak dan kulit secara invasif semacam meningitis, osteomyelitis, pneumonia, dan endocarditis (Rijayanti, 2014). Diperkirakan 20-75% bakteri ini terdapat dalam saluran pernapasan bagian atas, wajah, vagina, rambut, dan tangan. Beberapa tanda khas dari infeksi bakteri ini, yaitu: pembentukan abses, infeksi folikel, nekrosis yang muncul sebagai jerawat, nekrosis, dan peradangan. Infeksi yang dihasilkan bisa berwujud furunkel ringan pada kulit hingga dapat berwujud piemia fatal. Diantara beberapa organ, bakteri *Staphylococcus aureus* kerap menyerang organ seperti kulit yang luka seret menyebar ke orang lain yang mengalami luka (Razak *et al.*, 2013).

Ilmu pengetahuan dan teknologi dalam perkembangannya kini sangat pesat kemajuannya, ditambah lagi dengan tuntutan untuk mengikuti perkembangan zaman. Salah satunya ialah perkembangan dibidang kimia komputasi yang pada beberapa tahun terakhir berkembang dengan cepat dan kimia medisinal merupakan ilmu yang paling terbantu karena perkembangan tersebut terlebih pada studi Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas (HKSA) atau *Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR)*. Karena hal ini berkaitan dengan invensi obat baru yang diharapkan lebih baik dan aman (Ananto *et al.*, 2018). Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas (HKSA) atau *Quantitative Structure-Activity Relationships (QSAR)* ini bisa dikatakan sebagai hubungan matematis yang menghubungkan aktivitas farmakologis dan struktur kimia secara kuantitatif untuk serangkaian senyawa. Metode dalam QSAR meliputi bermacam teknik regresi serta pengenalan pola dimana metode ini dilakukan pada perangkat lunak (Goodarzi, 2012).

Penggunaan perangkat lunak HyperChem difungsikan untuk menentukansifat molekul dengan menganalisis parameter energi pada berbagai energi molekul dan memperkirakan perbedaan antara keadaan energi sistem. Program ini dapat melakukan tindakan spesifik pada atom, residu, dan molekul. HyperChem juga memungkinkan studi konformasi molekul melalui perhitungan energi permukaan dalam kaitannya dengan

dua sudut spasial. Untuk tujuan ini, HyperChem melakukan apa yang disebut optimasi terbatas untuk dirender konformasi molekul, tergantung pada distribusi kerapatan elektron dan spin, potensial elektrostatik, peta elektrostatik, dan diagram energi (Gutowska *et al.*, 2005).

BuildQSAR adalah program QSAR gratis yang memungkinkan peneliti untuk membangun dan menganalisis model kuantitatif melalui analisis regresi. Regresi berganda dilakukan dengan menggunakan BuildQSAR mengkorelasikan deskriptor fisikokimia dan aktivitas sitotoksik turunan suatu senyawa. Program ini secara otomatis mendeteksi collinearity antara deskriptor, dan hanya deskriptor dengan non-collinearity yang disertakan dalam persamaan regresi (Miladiyah *et al.*, 2018). Program komputer baru yang disebut BuildQSAR telah disusun guna mempermudah praktisi QSAR dalam tugas menganalisis dan membangun model kuantitatif melalui analisis regresi. BuildQSAR memiliki antarmuka untuk banyak dokumen (MDI), yang berarti bahwa satu atau lebih kumpulan data dapat ditangani secara bersamaan, Bagian utama dari program ini adalah spreadsheet, di mana pengguna bisa memasukkan sekumpulan data yang disusun oleh definisi struktur senyawa, satu atau lebih jenis nilai aktivitas biologis serta banyak sifat fisikokimia. Terdapat bank data eksternal pada program ini, yang terdiri dari beberapa parameter substituen yang diketahui. Tugas umum yang dapat dilakukan oleh program adalah: (a) model linier, kuadrat dan bilinear; (b) analisis grafik; (c) analisis korelasi dan; (d) pengujian hipotesis (De Oliveira & Gaudio, 2001). Selain itu BuildQSAR bisa pula: membuat variabel baru atau turunan dari variabel yang sudah ada, membentuk subset dari sekumpulan data yang terdiri dari sekelompok senyawa yang dipilih pengguna, dan membuat berbagai jenis variabel indikator, membangun kumpulan data langsung dari bank data dengan memilih substituen dan variabel di dalamnya, menyeleksi variabel dengan algoritma genetika dan pencarian sistematis; (i) memvalidasi silang model tertentu, menghilangkan outlier dan menganalisis model yang dihasilkan; serta sebagainya. Program ini dikodekan dalam Delphi 5 dan berjalan di lingkungan Windows 95/98/00/NT. Di BuildQSAR, pengguna dapat menyusun kumpulan data dengan memasukkan sebanyak mungkin senyawa, jenis aktivitas biologis, dan sifat fisikokimia yang dapat disimpan dan ditangani oleh memori computer.

BuildQSAR dapat melakukan analisis grafik dasar dengan memplot aktivitas yang diamati versus aktivitas yang diprediksi, residu

versus aktivitas yang diamati, dan residu versus aktivitas yang diprediksi. BuildQSAR dapat menghilangkan outlier dengan cara yang mudah. Setelah model dibuat, pengguna dapat memicu opsi Hilangkan senyawa. Dalam jendela dialog yang tepat, pengguna dapat memilih senyawa yang akan dihilangkan dari model dengan nomor mereka, tingkat standar deviasi, struktur kimia, atau dengan posisi substitusi. Model baru yang dihasilkan dengan cara ini dapat sepenuhnya dieksplorasi sebagai model asli (De Oliveira & Gaudio, 2001).

Aktivitas obat baru yang dikehendaki diperoleh dari hasil pengujian yang baik dan benar maka dari itu faktor coba-coba ditekan sekecil mungkin sehingga memperpendek jalur sintesis. Maka jawabannya ialah dengan menggunakan HKSA, selain itu keunggulan HKSA adalah biaya yang lebih ekonomis dan lebih menghemat waktu, maka diharapkan dari senyawa hasil sintesis ini mempunyai aktivitas farmakologis lebih besar (Puspaningtyas, 1999). Senyawa heterosiklik di alam terdistribusi secara luas dan memiliki aplikasi sintesis serbaguna dan bioaktivitas yang dapat menimbulkan dampak atau akibat terhadap sesuatu serta pendekatan baru pada ahli kimia obat untuk merencanakan dan mengatur penemuan obat baru. Dengan meningkatnya resistensi agen mikroorganisme yang salah satu penyebab utamanya ialah resistensi multi-obat dari bakteri patogen Gram positif maupun Gram negatif mengakibatkan kenaikan pada infeksi serius yang mengancam jiwa. Jadi, ada kebutuhan mendesak untuk merancang agen antibakteri yang efektif, efisien dan baru serta memiliki sifat farmakodinamik dan farmakokinetik yang lebih baik. Mengacu pelaksanaan penelitian pada turunan senyawa tiofena menunjukkan bahwa senyawa tersebut mempunyai aktivitas antibakteri yang baik. Tiofena dan turunannya juga menunjukkan sesuatu yang penting serta luas pada ruang lingkup farmasi karena aplikasi biologis dan klinisnya yang sangat bervariasi (Shah & Verma, 2019).

Antibakteri merupakan obat pembunuh atau pemusnah bakteri, terkhususnya bakteri yang berbahaya bagi manusia. Suatu antibakteri yang baik adalah mempunyai toksisitas yang selektif, yang artinya obat tersebut dikhususkan untuk membunuh bakteri, bukan membahayakan bagi hospes. Pengenalan antibiotik dalam beberapa tahun terakhir sudah berdampak cukup intens dalam pengobatan penyakit menular dan secara drastis mengurangi angka kematian. Tetapi, dengan kemunculan beberapa bakteri yang resisten pada antibiotik karena yang disebabkan oleh penggunaan yang berlebihan atau ketidaktepatan resep antibiotik

adalah ancaman baru untuk kesehatan manusia. Beradaptasi pada lingkungan sekitar merupakan suatu sifat alami dari semua makhluk hidup, sifat ini juga yang diterapkan oleh mikroorganisme pada suatu obat dalam hal ini yaitu antibiotik yang biasa dikenal dengan resisten. Resistensi adalah kemampuan suatu bakteri atau mikroorganisme untuk membiasakan diri atau beradaptasi pada suatu antibiotik (Niasono & , Hadri Latif, 2019). Zat antibakteri biasanya terlihat pada organisme sebagai metabolit sekunder, dan mekanisme kerja senyawa antibakteri biasanya melakukan kerusakan pada dinding sel, menghambat sintesis protein, perubahan permeabilitas membran, serta penghambatan aktivitas enzim (Darsono & M, 2020).

Tiofena adalah kelas senyawa aromatik heterosiklik berdasarkan cincin beranggota lima yang terdiri dari satu atom belerang dan empat karbon. Tiofena alam merupakan metabolit sekunder khas yang berasal dari tumbuhan yang termasuk dalam famili Asteraceae, seperti: Tagetes, Echinops, Artemisia, Balsamorhiza, Blumea, Pluchea, Porophyllum dan Eklipta. Tiofena yang terjadi secara alami umumnya terdiri dari satu sampai lima cincin tiofena yang digabungkan bersama melalui sebuah karbon, dan membawa rantai alkil pada ikatan bebasnya ortoposisi.

Senyawa yang mengandung tiofena memiliki berbagai sifat biologis, seperti antimikroba, antivirus, inhibitor protease HIV-1, antileishmanial, nematisida, insektisida, fototoksik dan aktivitas antikanker (Ibrahim *et al.*, 2016). Derivatif tiofena menunjukkan aplikasi yang luar biasa dalam disiplin ilmu yang berbeda. Dalam kedokteran, turunan tiofena menunjukkan aktivitas antimikroba (Shah & Verma, 2019). Maka perlu dilakukan penelitian yang mengarah pada desain senyawa antibakteri baru turunan tiofen yang lebih poten terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* berdasarkan studi HKSA menggunakan deskriptor hasil perhitungan metode semiempirik PM3.

B. Rumusan Masalah

1. Apa saja deskriptor dari hasil perhitungan metode semi empiris PM3 yang berpengaruh terhadap aktivitas antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus* pada seri senyawa turunan Tiofena?
2. Bagaimana model persamaan Hubungan Kuantitatif Struktur dan Aktivitas yang terbaik dari seri senyawa turunan Tiofena yang beraktivitas antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus*?
3. Bagaimana hasil desain dan prediksi aktivitas antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus* pada senyawa baru turunan tiofenan yang lebih poten?

C. Tujuan penelitian

1. Mengetahui deskriptor dari hasil perhitungan metode semi empiris PM3 yang berpengaruh terhadap aktivitas antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus* pada seri senyawa turunan Tiofena.
2. Memperoleh model persamaan Hubungan Kuantitatif Struktur dan Aktivitas yang terbaik dari seri senyawa turunan Tiofena yang beraktivitas antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus*.
3. Memperoleh struktur senyawa baru turunan tiofena hasil desain yang lebih poten beserta prediksi aktivitas antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus*.

D. Kegunaan penelitian

1. Bagi peneliti
Penelitian ini adalah pengetahuan yang baik kepada peneliti dalam mengetahui bagaimana Hubungan Kuantitatif Struktur Aktivitas senyawa Tiofena serta dapat mengembangkan kemampuan peneliti dalam melakukan penelitian.
2. Bagi Instansi Pendidikan
Penelitian ini diharapkan dapat membuktikan teori-teori terkait senyawa turunan tiofena sebagai antibakteri baru sehingga bisa dikembangkan sebagai obat baru.