

Optimasi Hubungan Kuantitatif Struktur Senyawa Turunan Quercetin Yang Berpotensi Terhadap Aktivitas Antivirus Dengue dengan Metode Austin Model 1

Ika Diana Evita*, Charles Banon, Salprima Yudha S., Morina Adfa

Jurusan Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Bengkulu, Jalan WR. Supratman-Muara Bangkahulu 38371, Bengkulu

*Penulis korespondensi: ikadianaevita12@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.24198/cna.v10.n2.39530>

Abstrak: Antivirus dengue merupakan suatu senyawa yang memiliki kemampuan dalam menghambat aktivitas dari virus DENV. Salah satu senyawa yang memiliki aktivitas antivirus dengue yaitu quercetin. Telah dilakukan analisis Hubungan Kuantitatif Struktur Aktivitas (HKSA) secara teoritik dengan memprediksi turunan senyawa quercetin yang dioptimasi dengan menggantikan atom H dan gugus -OH dengan substituen NO₂ dan/atau F (flour) pada posisi 3, 5, 7, 8, 2', 3', 4' dan 5', sehingga didapatkan 16 senyawa turunan quercetin. Metode yang digunakan adalah semiempiris AM1 dengan aplikasi Hyperchem 8.0.8 untuk pengoptimasi struktur dan metode *backward* untuk analisis regresi multilinier dengan aplikasi SPSS v24.0. Analisis regresi multilinier menunjukkan bahwa persamaan HKSA terbaik untuk menghitung nilai aktivitas antivirus senyawa turunan quercetin, yaitu:

$$IC_{50} \text{ 3,7,3',4'-tetrahidroksi-5-fluoro flavon} = -819,386 + (-0,002)Et + (0,138)Eb + (0,000) Ee + (-0,288)\Delta Hf + (1,049)\mu + (6,988)E_{HOMO} + (5,820)E_{LUMO}$$

$$(n = 16; R = 0,0985; R^2 = 0,0970; Adj R = 0,931; SE = 1,325; F_{hitung} = 25,029)$$

Hasil analisis menunjukkan bahwa senyawa turunan quercetin yang lebih berpotensi sebagai antivirus dengue yaitu 3,7,3',4'-tetrahidroksi-5-fluoro flavon dengan nilai $IC_{50} = 122,3379 \mu M$.

Kata kunci: HKSA, antivirus, quercetin, nitrogen dioksida, fluoro

Abstract: Dengue antivirus is a compound that can reduce the activity of DENV virus. One of a compound which has dengue activity is quercetin. It has been QSAR analysed theoretically with predicting derivative compound quercetin. The derivative compound quercetin optimized with change H atom and -OH group with substituent NO₂ and/or F (flour) in position 3, 5, 7, 8, 2', 3', 4' and 5', 16 derivative compounds of quercetin get obtained. Method used was an is a AM1 semi-empirical with Hyperchem 8.0.8, to optimize structure and backward method for multilinier regression analysis with SPSS v24.0 app. Multilinier regression analysis showed that the best QSAR equation for calculating the antiviral activity of quercetin derived compound was :

$$IC_{50} \text{ 3,7,3',4'-tetrahidroksi-5-fluoro flavon} = -819.386 + (-0.002)Et + (0.138)Eb + (0.000) Ee + (-0.288)\Delta Hf + (1.049)\mu + (6.988)E_{HOMO} + (5.820)E_{LUMO}$$

$$(n = 16; R = 0.0985; R^2 = 0.0970; Adj R = 0.931; SE = 1.325; F_{calc} = 25.029)$$

The result showed that derivative compound quercetin is more potential as antivirus is 3,7,3',4'-tetrahidroksi-5-fluoro flavon with a value $IC_{50} = 122.3379 \mu M$.

Keywords: QSAR, antivirus, quercetin, nitrogen dioksida, fluoro

PENDAHULUAN

Dilaporkan dari *World Health Organization* (WHO) bahwa beberapa tahun kebelakang ini kasus dengue ditemukan hampir di seluruh belahan dunia dengan gejala yang parah paling sering ditemukan di wilayah Asia dan Amerika. Penyakit akibat virus dengue ini diperkirakan menginfeksi sekitar 390 juta jiwa pertahun dan menunjukkan gejala klinis sekitar

96 juta pertahun di seluruh dunia (Pamungkas dkk. 2020).

Di Indonesia sendiri kasus penyebaran virus dengue cenderung mengalami peningkatan setiap tahunnya yang mencapai 35-40% per 100.000 penduduk pada tahun 2013. Pada tahun 2015, 1.229 penduduk Indonesia meninggal akibat dengue dan pada tahun 2016 jumlah penderita dengue mengalami

peningkatan dengan *Case Fatality Rate* (CFR) tertinggi berada di daerah Maluku (6,0%), Gorontalo (6,1%) dan Papua Barat (4,6%) (Haryanto 2018). Di Bali, wabah dengue yang cukup parah pernah terjadi pada tahun 2010 sebanyak 12.574 kasus dengan 35 kematian dan pada tahun 2015 sebanyak 10.704 kasus dengan 28 kematian (Megawati *et al.* 2017).

Infeksi virus dengue (DENV) menyebabkan penyakit Demam Berdarah Dengue (DBD). Infeksi virus dengue merupakan RNA virus, genus *Flavivirus* famili *Flaviviridae* yang proses penyebarannya ditransmisikan melalui gigitan nyamuk *Aedes* (Haryanto 2018). Secara umum penyakit DBD dipengaruhi oleh *host* (manusia), *agent* (virus dan *Aedes sp.*), serta lingkungan. Ketiga faktor tersebut sangat berperan penting dalam penyebaran penyakit DBD di suatu daerah (Kusriastuti 2005).

Upaya pencegahan yang selalu dilakukan hingga saat ini adalah pemberantasan vektor DBD namun belum memberikan perubahan hasil yang memuaskan. Salah satu upaya pencegahan DBD yaitu dalam pemberian vaksin dengue. Vaksinasi saat ini merupakan upaya perlindungan terbaik untuk melawan virus, akan tetapi vaksin yang tepat tidak dapat dikembangkan sebelum munculnya *strain* virus baru (Matrosovich *et al.* 2004). Oleh sebab itu maka penggunaan antivirus herbal dari suatu ekstrak tanaman dijadikan solusi.

Salah satu contoh hasil yang dilaporkan oleh Saptawati *et al.* (2017) menunjukkan bahwa quercetin dalam daun *Psidium guajava* memiliki potensi dalam terapi virus dengue. Quercetin dalam ekstrak daun *P. guajava* juga memiliki kemampuan dalam menekan replikasi penyebaran dari virus dengue di dalam sel inang (Pan *et al.* 2017). Russo *et al.* (2020) telah melakukan penelitian aktivitas pada beberapa senyawa flavonoid yang memiliki aktivitas sebagai antivirus, salah satu senyawa turunan flavonoid yang telah diteliti yaitu quercetin yang memiliki nilai $IC_{50} = 8,1 \mu M$.

Pada penelitian ini senyawa quercetin dimodifikasi terlebih dahulu dengan menggantikan substituen penarik elektron berupa NO_2 dan F (flour). Hal ini dikarenakan NO_2 dan F merupakan substituen yang bersifat elektronegatif maka dengan mengganti rantai samping dengan substituen NO_2 dan F diharapkan dapat meningkatkan aktivitas antivirus (Rosianto *et al.* 2014).

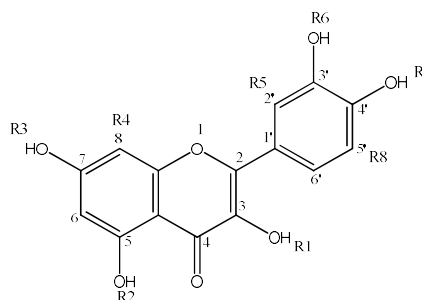
Senyawa turunan quercetin selanjutnya dikaji dengan menggunakan deskriptor sterik, deskriptor hidrofobik dan deskriptor teoritik untuk menentukan persamaan Hubungan Kuantitatif Struktur Aktivitas (HKSA) yang baik dengan metode semi empirik AM1, sehingga dapat digunakan untuk memprediksikan aktivitas penghambatan 50% (IC_{50}) dari senyawa baru hasil modifikasi. Untuk mendapatkan persamaan HKSA yang paling baik digunakan analisis regresi multilinier menggunakan aplikasi SPSS v23.0 dengan metode *backward*.

Persamaan HKSA yang didapat akan digunakan untuk menghitung nilai aktivitas antivirus pada senyawa turunan quercetin.

BAHAN DAN METODE

Senyawa quercetin dimodifikasi terlebih dahulu dengan menggantikan substituen gugus pendonor elektron berupa gugus yang bersifat elektronegatif yaitu NO_2 dan F.

Penggantian atom pada senyawa quercetin dengan gugus NO_2 dan F dilakukan pada posisi 3, 5, 7, 8, 2', 3', 4' dan 5', yaitu pada R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 dan R_8 .



Gambar 1. Struktur senyawa induk quercetin (Sahoo *et al.* 2011).

Posisi ini dipilih dikarenakan mudah terikat oleh gugus baru dan dapat berpengaruh terhadap perubahan aktifitas dari struktur senyawa tersebut yang kemudian dapat diprediksi substituen mana yang dapat meningkatkan aktifitas antivirus.

Menggambar Senyawa Turunan Quercetin

Senyawa turunan quercetin yang sudah diprediksi pada Tabel 1 digambarkan dengan aplikasi *ChemBio Draw Ultra 12*. Semua struktur senyawa prediksi digambar dua dimensi dan disimpan dengan format (mol) agar dapat diinput ke dalam aplikasi *Hyperchem* untuk dilakukan analisis berikutnya. Penggunaan aplikasi ini berfungsi untuk menggambar struktur dalam bentuk 2D dan melihat nama IUPAC dari masing-masing senyawa modifikasi quercetin.

Optimasi Struktur Senyawa Turunan Quercetin

Setelah dilakukan pemodelan molekul selanjutnya senyawa modifikasi dari quercetin dioptimasi dengan perhitungan semi empirik dengan metode *Austin Model 1* (AM1) dengan algoritma *Polak-Ribiere* dengan batas konvergensi 0,01 kcal/Å mol untuk mendapatkan struktur yang lebih stabil dengan tingkat energi terendah.

Analisis Regresi Multilinier

Analisis yang digunakan dalam menentukan persamaan HKSA adalah metode regresi multilinier. Analisis data dilakukan dengan menggunakan aplikasi SPSS v24. Variabel bebas yang digunakan adalah nilai deskriptor yang telah didapatkan pada

Tabel 1. Enambelas prediksi senyawa turunan quercetin

No.	Nama Senyawa	Substituen							
		R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8
1	5,7,3',4'-tetrahidroksi-3-nitro flavon	NO ₂	OH	H	OH	H	OH	H	H
2	3,7,3',4'-tetrahidroksi-5-nitro flavon	H	NO ₂	H	OH	H	OH	H	H
3	3,5,3',4'-tetrahidroksi-7-nitro flavon	H	OH	NO ₂	OH	H	OH	H	H
4	3,5,7,3',4'-pentahidroksi-8-nitro flavon	H	OH	H	NO ₂	H	OH	H	H
5	3,5,7,3',4'-pentahidroksi-2'-nitro flavon	H	OH	H	OH	NO ₂	OH	H	H
6	3,5,7,4'-tetrahidroksi-3'-nitro flavon	H	OH	H	OH	H	NO ₂	H	H
7	3,5,7,3'-tetrahidroksi-4'-nitro flavon	H	OH	H	OH	H	OH	NO ₂	H
8	3,5,7,3',4'-pentahidroksi-5'-nitro flavon	H	OH	H	OH	H	OH	H	NO ₂
9	5,7,3',4'-tetrahidroksi-3-fluoro flavon	F	OH	H	OH	H	OH	H	H
10	3,7,3',4'-tetrahidroksi-5-fluoro flavon	H	F	H	OH	H	OH	H	H
11	3,5,3',4'-tetrahidroksi-7-fluoro flavon	H	OH	F	OH	H	OH	H	H
12	3,5,7,3',4'-pentahidroksi-8-fluoro flavon	H	OH	H	F	H	OH	H	H
13	3,5,7,3',4'-pentahidroksi-2'-fluoro flavon	H	OH	H	OH	F	OH	H	H
14	3,5,7,4'-tetrahidroksi-3'-fluoro flavon	H	OH	H	OH	H	F	H	H
15	3,5,7,3'-tetrahidroksi-4'-fluoro flavon	H	OH	H	OH	H	OH	F	H
16	3,5,7,3',4'-pentahidroksi-5'-fluoro flavon	H	OH	H	OH	H	OH	H	F

perhitungan *Hyperchem* dan variabel terikatnya adalah aktivitas antivirus (IC₅₀).

Prosedur analisis dilakukan menggunakan variabel bebas dan variabel terikat dari senyawa kajian untuk mencari persamaan regresi. Selanjutnya, dipilih beberapa kombinasi persamaan yang memiliki korelasi antar variabel bebas yang kuat sebagai model persamaan. Kemudian dilakukan analisis dari model persamaan regresi multilinear dengan pertimbangan R, R², *Adjust* R, SE dan F_{hitung}/F_{tabel} untuk mendapatkan model persamaan terbaik dalam menghitung aktivitas masing-masing senyawa turunan quercetin.

Perhitungan Nilai Aktivitas Antivirus Senyawa Turunan Quercetin

Nilai aktivitas antivirus dari masing-masing senyawa turunan quercetin dihitung dengan menggunakan persamaan (1).

$$IC_{50} = a + b_1X_1 + b_2X_2 + \dots + b_nX_n \dots (1)$$

dengan:

- IC₅₀ : Aktivitas senyawa
- a : Konstanta
- b₁ : Koefisien regresi ke 1
- b₂ : Koefisien regresi ke 2
- b_n : Koefisien regresi ke-n
- X₁ : variabel bebas ke 1
- X₂ : Variabel bebas ke 2
- X_n : Variabel bebas ke-n

Perhitungan nilai aktivitas antivirus yang didapatkan akan dibandingkan dengan nilai aktivitas antivirus dari hasil penelitian Russo *et al.* (2020), yaitu IC₅₀ = 8,1 μ M.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Menggambar Struktur Senyawa Turunan Quercetin

Senyawa turunan quercetin digambar secara 2D dengan aplikasi *ChemBiodraw* dan disimpan dengan format (mol). Format (mol) bertujuan agar senyawa prediksi dapat dibuka di dalam aplikasi *Hyperchem* 8.0.8 untuk dilakukan optimasi struktur agar nilai deskriptor molekuler perhitungan optimasi geometri tidak berubah atau stabil, sehingga tidak diperlukan pengulangan untuk menghitung nilai optimasi geometri. Hasil penggambaran struktur dari masing-masing senyawa prediksi dengan penggantian substituen (gugus NO₂ atau F) dapat dilihat pada Gambar 2 (2 dimensi).

Optimasi Geometri Senyawa Turunan Quercetin

Hasil perhitungan optimasi geometri senyawa turunan quercetin didapatkan dengan menggunakan metode semiempiris yaitu *Austin Model 1* (AM1) dengan batas konvergensi 0,01 Kcal/Åmol dan berdasarkan algoritma *Polak-Ribiere*. Dari hasil rekaman optimasi geometri tersebut didapatkan beberapa descriptor yaitu berupa deskriptor yang memiliki sifat elektronik (energi total (E_t), energi ikat (E_b), energi elektronik (E_e), momen dipol (μ), energi homo (E_{HOMO}), energi lumo (E_{LUMO}), dan

5,7,3',4'-tetrahydroksi-3-nitro flavon	3,7,3',4'-tetrahydroksi-5-nitro flavon	3,5,3',4'-tetrahydroksi-7-nitro flavon	3,5,7,3',4'-pentahidroksi-8-nitro flavon
3,5,7,3',4'-pentahidroksi-2'-nitro flavon	3,5,7,4'-tetrahydroksi-3'-nitro flavon	3,5,7,3'-tetrahydroksi-4'-nitro flavon	3,5,7,3',4'-pentahidroksi-5'-nitro flavon
5,7,3',4'-tetrahydroksi-3-fluoro flavon	3,7,3',4'-tetrahydroksi-5-fluoro flavon	3,5,3',4'-tetrahydroksi-7-fluoro flavon	3,5,7,3',4'-pentahidroksi-8-fluoro flavon
3,5,7,3',4'-pentahidroksi-2'-fluoro flavon	3,5,7,4'-tetrahydroksi-3'-fluoro flavon	3,5,7,3'-tetrahydroksi-4'-fluoro flavon	3,5,7,3',4'-pentahidroksi-5'-fluoro flavon

Gambar 2. Struktur senyawa turunan quercetin 3D

polarisabilitas (α), sifat sterik (panas pembentukan (ΔH_f) dan refraktivitas (R)), dan deskriptor hidrofobik (koefisien partisi (Log P)) (Kartini & Nurlaila 2005). Dalam perhitungan optimasi geometri, stabilitas struktur ditandai dengan rendahnya energi total. Salah satu sifat struktur yang cukup mempengaruhi aktivitas yaitu kestabilan struktur yang terbentuk. Semakin rendah energi total yang dimiliki oleh sebuah struktur senyawa maka struktur tersebut semakin stabil, sebaliknya jika energi total sebuah struktur senyawa semakin tinggi berarti senyawa tersebut tidak stabil (Nisa 2013).

Tabel 2 memperlihatkan bahwa senyawa induk quercetin serta senyawa turunannya 3,7,3',4'-

tetrahydroksi-5-fluoro flavon memiliki energi total sebesar -99158,202 kcal/mol dan -99479,537 kcal/mol. Senyawa induk quercetin serta senyawa turunannya 3,7,3',4'-tetrahydroksi-5-fluoro flavon memiliki energi total lebih tinggi dibandingkan dari senyawa turunan quercetin lainnya, sehingga struktur kedua senyawa ini lebih tidak stabil dibandingkan 15 senyawa lainnya.

Sedangkan senyawa 3,5,3',4'-pentahidroksi-8-nitro flavon memiliki energi total paling rendah sebesar -118631,362 kcal/mol sehingga senyawa turunan ini merupakan senyawa turunan yang paling stabil dikarenakan memiliki nilai energi total yang

Tabel 2. 16 Energi total hasil optimasi geometri senyawa turunan quercetin

No.	Senyawa	Et (kcal/mol)
1.	Quercetin	-99158.202
2.	5,7,3',4'-tetrahidroksi-3-nitro flavon	-111228,824
3.	3,7,3',4'-tetrahidroksi-5-nitro flavon	-111230,501
4.	3,5,3',4'-tetrahidroksi-7-nitro flavon	-111236,085
5.	3,5,3',4'-pentahidroksi-8-nitro flavon	-118631,362
6.	3,5,7,3',4'-pentahidroksi-2'-nitro flavon	-118625,696
7.	3,5,7,4'-tetrahidroksi-3'-nitro flavon	-111241.913
8.	3,5,7,3'-tetrahidroksi-4'-nitro flavon	-111231.196
9.	3,5,7,3',4'-pentahidroksi-5'-nitro flavon	-118629.848
10.	5,7,3',4'-tetrahidroksi-3-fluoro flavon	-102631.901
11.	3,7,3',4'-tetrahidroksi-5-fluoro flavon	-99479.537
12.	3,5,3',4'-tetrahidroksi-7-fluoro flavon	-102633.939
13.	3,5,7,3',4'-pentahidroksi-8-fluoro flavon	-110024.730
14.	3,5,7,3',4'-pentahidroksi-2'-fluoro flavon	-110024.721
15.	3,5,7,4'-tetrahidroksi-3'-fluoro flavon	-102635.181
16.	3,5,7,3'-tetrahidroksi-4'-fluoro flavon	-102633.499
17.	3,5,7,3',4'-pentahidroksi-5'-fluoro flavon	-110026.240

Tabel 3. Model persamaan HKSA hasil analisis regresi multiliner

No	Variabel	R	R ²	Adj R	SE	F _{hitung}
1.	$\alpha, \mu, \Delta H_f, Et, E_{LUMO}, E_{HOMO}, E_e, E_b, \text{Log P}$	0,985	0,970	0,931	1,325	25,029
2.	$\alpha, \mu, \Delta H_f, E_{LUMO}, E_{HOMO}, E_e, E_b, \text{Log P}$	0,981	0,962	0,924	1,388	25,461
3.	$\alpha, \mu, \Delta H_f, E_{LUMO}, E_{HOMO}, E_b, \text{Log P}$	0,979	0,959	0,928	1,359	30,296

paling rendah di antara 16 senyawa induk serta senyawa turunan quercetin lainnya.

Analisis Regresi Multiliner

Berdasarkan dari data yang diperoleh pada tingkat kepercayaan 95% pada masing-masing jumlah deskriptor, didapatkan 3 persamaan terbaik.

Persamaan yang terpilih pada analisis ini dengan metode backward dapat dilihat pada Tabel 3. Dari 3 persamaan tersebut, dipilih model persamaan 1 sebagai model persamaan terbaik yang melibatkan 9 variabel bebas, yaitu polarisabilitas, momen dipol, panas pembentukan, energi total, energi LUMO, energi HOMO, energi elektronik, energi ikat dan koefisien partisi.

Diantara ketiga model persamaan lainnya, model persamaan 1 dipilih dikarenakan memiliki nilai R dan R² yang tinggi, yaitu 0,985 dan 0,970. Kedua nilai tersebut diatas 0,8 (80%) dan mendekati 1 (100%). Semakin mendekati nilai 1 maka akan semakin kuat hubungan antara variabel bebas terhadap variabel terikat. Hal ini berarti ke sembilan deskriptor yang terlibat dalam model regresi secara bersama-sama memiliki hubungan yang kuat terhadap aktivitas

antivirus dari senyawa turunan quercetin (Utomo dkk. 2017). Model persamaan 1 juga memiliki nilai Adjusted R yang besar yaitu 0,931 sehingga peka terhadap kesalahan yang terdapat dalam setiap persamaan.

Pengambilan keputusan model persamaan 1 sebagai persamaan HKSA terbaik dilanjutkan dengan mengambil parameter statistik, yaitu nilai SE dan nilai F hitung. Nilai SE memberikan informasi mengenai keakuratan data yang dianalisis, semakin besar nilai SE maka data yang diperoleh kurang akurat sebaliknya semakin kecil nilai SE maka data yang dianalisis mendekati nilai yang sesungguhnya (Yusuf dkk. 2013).

Model persamaan 1 memiliki harga SE yang kecil yaitu 1,325 sehingga pada model persamaan 1 penyimpangan data yang terjadi sangat kecil atau semakin akurat. Model persamaan 1 memiliki nilai F hitung sebesar 25,029. Semakin besar nilai F hitung menyatakan bahwa H1 diterima, yang berarti memiliki signifikansi pada tingkat kepercayaan 95% antara sifat geometri senyawa uji dengan aktivitasnya sebagai antivirus dengue. Pada penelitian ini nilai F

Tabel 4. Nilai aktivitas antivirus senyawa turunan quercetin

No.	Senyawa Turunan Quercetin (Nitro)	IC ₅₀ (μM)
	Quercetin	139,779271
1.	5,7,3',4'-tetrahidroksi-3-nitro flavon	143,126614
2.	3,7,3',4'-tetrahidroksi-5-nitro flavon	143,391917
3.	3,5,3',4'-tetrahidroksi-7-nitro flavon	142,495721
4.	3,5,7,3',4'-pentahidroksi-8-nitro flavon	157,89657
5.	3,5,7,3',4'-pentahidroksi-2'-nitro flavon	159,539652
6.	3,5,7,4'-tetrahidroksi-3'-nitro flavon	147,678446
7.	3,5,7,3'-tetrahidroksi-4'-nitro flavon	147,340294
8.	3,5,7,3',4'-pentahidroksi-5'-nitro flavon	159,9685
No.	Senyawa Turunan Quercetin (Fluoro)	IC ₅₀ (μM)
1.	5,7,3',4'-tetrahidroksi-3-fluoro flavon	136,126948
2.	3,7,3',4'-tetrahidroksi-5-fluoro flavon	122,337972
3.	3,5,3',4'-tetrahidroksi-7-fluoro flavon	135,620594
4.	3,5,7,3',4'-pentahidroksi-8-fluoro flavon	148,42139
5.	3,5,7,3',4'-pentahidroksi-2'-fluoro flavon	149,630352
6.	3,5,7,4'-tetrahidroksi-3'-fluoro flavon	137,927649
7.	3,5,7,3'-tetrahidroksi-4'-fluoro flavon	138,107785
8.	3,5,7,3',4'-pentahidroksi-5'-fluoro flavon	149,874826

hitung lebih besar daripada F tabel, yaitu 25,029 > 9,663 artinya F hitung dapat diterima.

Perhitungan Nilai Aktivitas Antivirus Dengue (IC₅₀)

Persamaan aktivitas antivirus dengue senyawa turunan quercetin yang sudah didapat dari hasil analisis regresi multiliner selanjutnya dihitung nilai IC₅₀. Perhitungan nilai aktivitas antivirus dengue dengan menghilangkan variabel yang kurang berpengaruh terhadap nilai log IC₅₀. Berdasarkan dari Tabel 4 sehingga persamaan untuk menghitung nilai aktivitas antivirus dengue senyawa turunan quercetin salah satunya dapat ditulis seperti persamaan (2).

$$IC_{50} \text{ 3,7,3',4'-tetrahidroksi-5-fluoro flavon} = -819,386 + (-0,002)Et + (0,138)Eb + (0,000)Ee + (-0,288)\Delta Hf + (1,049)\mu + (6,988)E_{HOMO} + (-5,820)E_{LUMO} \dots (2)$$

Berdasarkan Tabel 4 dapat dilihat bahwa senyawa quercetin serta 16 senyawa turunan quercetin memiliki aktivitas yang baik. Senyawa turunan quercetin yang memiliki nilai IC₅₀ paling kecil dari 15 senyawa turunan quercetin yang diprediksi adalah 3,7,3',4'-tetrahidroksi-5-fluoro flavon, yaitu 122,3379 μM.

Dari data tersebut senyawa 3,7,3',4'-tetrahidroksi-5-fluoro flavon menunjukkan bahwa senyawa tersebut adalah senyawa turunan yang memiliki potensi paling efektif sebagai antivirus dibandingkan dengan senyawa prediksi turunan

quercetin yang lain pada penelitian ini akan tetapi tidak lebih baik dibandingkan dengan nilai aktivitas antivirus dari hasil penelitian Russo *et al.* (2020) hal ini dikarenakan senyawa utama quercetin pada penelitian tersebut memiliki nilai IC₅₀ sebesar 8,1 μM.

KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, maka dapat disimpulkan bahwa persamaan HKSA terbaik yang digunakan untuk menghitung nilai aktivitas antivirus dengue senyawa turunan quercetin yaitu:

$$IC_{50} \text{ 3,7,3',4'-tetrahidroksi-5-fluoro flavon} = -819,386 + (-0,002)Et + (0,138)Eb + (0,000)Ee + (-0,288)\Delta Hf + (1,049)\mu + (6,988)E_{HOMO} + (-5,820)E_{LUMO}$$

(n=16; R=0,0985; R²=0,0970; Adj R=0,931; SE=1,325; F_{hitung}=25,029)

Senyawa turunan quercetin yang lebih berpotensi sebagai antivirus dengue yaitu 3,7,3',4'-tetrahidroksi-5-fluoro flavon dengan nilai IC₅₀ = 122,3379 μM, karena memiliki nilai IC₅₀ paling kecil dibandingkan dengan senyawa turunan quercetin lainnya.

DAFTAR PUSTAKA

Haryanto, B. (2018). Indonesia dengue fever: status, vulnerability, and challenges. *Current Topics in Tropical Emerging Diseases and Travel Medicine*. 5: 81-92.

- Kusriastuti, R. (2005). *Kebijaksanaan Penanggulangan Demam Berdarah Dengue di Indonesia*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta.
- Matrosovich M.N., Matrosovich T.Y., Gray T., Roberts N.A. & Klenk H.D. (2004). Neuramidase is important for the initiation of influenza virus infection in human airway epithelium. *Journal of Virology*. **78(22)**: 12665-12667
- Megawati, D., Masyeni, S., Yohan, B., Lestari, A., Hayati, R.F., Meutiawati, F., Suryana, K., Widarsa, T., Budiya, D.G., Budiya, N. & Myint, K.S. (2017). Dengue in Bali: Clinical characteristics and genetic diversity of circulating dengue viruses. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. **11(5)**: e0005483.
- Nisa, F.K. (2013). Uji Aktivitas Senyawa Khrisin Sebagai Antioksidan Dengan Modifikasi Gugus pada Cincin Aktifnya Menggunakan Metode RM1 dan *Ab Initio*. Skripsi. FMIPA. Universitas Negeri Semarang. Semarang.
- Kartini, N. & Nurlaila, Z. (2005). Microbiological characterization of ^{99m}Tc -cyprofloxacin and ^{99m}Tc -ethambutol labeled compounds as the infection imaging radiopharmaceuticals. In: Regional Seminar on Pharmaceuticals and Biomedical Analysis. School of Pharmacy. Institut Teknologi Bandung.
- Pamungkas, K.M.N., Dewi, P.I.S.L. & Tandiono, E.K. (2020). Potensi quercetin dalam ekstrak daun *Psidium guajava* dan papain dalam ekstrak daun *Carica papaya* linn sebagai terapi demam berdarah dengue. *Essence of Scientific Medical Journal*. **17(2)**: 22-28.
- Pan, A., Saw, W.G., Manimekalai, S., Grüber, A., Joon, S., Matsui, T., Weiss, T.M. & Grüber, G. (2017). Structural features of NS3 of Dengue virus serotypes 2 and 4 in solution and insight into RNA binding and the inhibitory role of quercetin. *Acta Crystallographica Section D: Structural Biology*. **73(5)**: 402-419.
- Rosiarto, B.D., Puspaningtyas, A.R. & Holidah, D. (2014). Studi aktivitas antioksidan senyawa 1-(p-klorobenzoiloksimetil)-5-fluorourasil dengan metode molecular docking dan metode DPPH. *Pustaka Kesehatan*. **2(1)**: 95-99.
- Russo, M., Moccia, S., Spagnuolo, C., Tedesco, I. & Russo, G.L. (2020). Roles of flavonoids against coronavirus infection. *Chemico-Biological Interactions*. **328**: 109211.
- Sahoo, N.G., Kakran, M., Shaal, L.A., Li, L., Müller, R.H., Pal, M.L.P.T. & Tan, L.P. (2011). Preparation and characterization of quercetin nanocrystals. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. **100(6)**: 2379-2390.
- Saptawati, L., Febrinasari, R.P., Yudhani, R.D., Hudiyo, Faza, A.G., Luthfiani, S., Ummiyati, H.S., Sudiro, T.M. & Dewi, B.E. (2017). *In vitro* study of eight Indonesian plants extracts as anti dengue virus. *Health Science Journal of Indonesia*. **8(1)**: 12-18.
- Utomo, S.B., Sanubari, F., Utami, B. & Nurhayati, N.D. (2017). Analisis hubungan kuantitatif struktur dan aktivitas analgesik senyawa turunan meperidin menggunakan metode semiempiris AM1. *Jurnal Kimia dan Pendidikan Kimia*. **2(3)**: 158-168.
- Yusuf, H., Mustofa, Wijayanti, M.A., Susidarti, R.A., Saputra, A. & Tahir, I. (2013). Analisis HKSA senyawa turunan eurykumanon sebagai antimalaria menggunakan pendekatan regresi linier berganda. *Media Farmasi Indonesia*. **8(1)**: 496-509.