



Kajian Hubungan Kuantitatif Struktur Aktivitas (QSAR) Potensi Inhibitor Enzim α -Amilase dan α -Glukosidase dari Minyak Kayu Putih (*Eucalyptus camaldulensis* Dehnh)

Tiara Ajeng Listyani¹, Kusumaningtyas Siwi Artini²

^{1,2}Sarjana Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Duta Bangsa, Surakarta, Indonesia.

Email: ¹tiara_ajenglistyani@udb.ac.id, ²kusumaningtyas@udb.ac.id

Abstract

Diabetes Mellitus is a major endocrine disease and a global health problem characterized by increased blood glucose levels. Active compounds found in the essential oil of *Eucalyptus camaldulensis* Dehnh. have been reported to potentially act as *in vitro* inhibitors of the α -amylase and α -glucosidase enzymes, making them attractive candidates for antidiabetic agents. This study aimed to identify and predict the potential of derivative compounds through a computational approach using the Quantitative Structure-Activity Relationship method. The research methodology included structural modeling, geometry optimization, calculation of molecular descriptors, statistical analysis using multilinear regression with a backward approach in SPSS software, model validation, and new compound design. The best validated QSAR model equation was obtained with satisfactory statistical criteria ($n=29$; $r=0.89$; $r^2=0.79$; $SE=0.25$; $F_{\text{calculated}}/F_{\text{table}}=15.20$). The selected descriptors with the most significant influence included LUMO energy, dipole moment, and estimated surface area, yielding the final equation: $\text{Log } K = -709,312 + 122,620 \cdot qC_1 + 42,819 \cdot qC_4 + 51,232 \cdot qC_5 + 35,743 \cdot qC_6 - 722,345 \cdot qO_1 - 211,214 \cdot qO_2$. Based on this model, 3-(4-(ethylamino)butyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-4-carbonitrile, was designed and demonstrated significant potential as an inhibitor. This compound exhibited a predicted $\text{Log } IC_{50}$ value of 2.75 (equivalent to an IC_{50} of 0.02 μM), which is substantially more potent than the IC_{50} value of the reference compound (30.58 μM). These results indicate that the novel compound has great potential as a candidate for an oral α -amylase and α -glucosidase inhibitor preparation for the management of DM. Further *in vitro* and *in vivo* validation studies are necessary to confirm these computationally predicted biological activities.

Keywords: Antidiabetic, α -Amylase, α -Glucosidase, *Eucalyptus* Essential Oil, QSAR.

Abstrak

Diabetes Melitus (DM) merupakan penyakit endokrin utama dan masalah kesehatan global yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah. Senyawa aktif dalam minyak esensial kayu putih (*Eucalyptus camaldulensis* Dehnh.) telah dilaporkan berpotensi sebagai inhibitor enzim α -amilase dan α -glukosidase secara *in vitro*, menjadikannya kandidat menarik untuk agen antidiabetes. Penelitian ini bertujuan untuk

Penulis Korespondensi:

Tiara Ajeng Listyani | tiara_ajenglistyani@udb.ac.id

mengidentifikasi dan memprediksi potensi senyawa turunan melalui pendekatan komputasional menggunakan metode Hubungan Kuantitatif Struktur Aktivitas (QSAR). Metodologi penelitian meliputi pemodelan struktur, optimasi geometri, perhitungan deskriptor molekuler, analisis statistik menggunakan regresi multilinear dengan pendekatan *backward* pada perangkat lunak SPSS, validasi model, dan desain senyawa baru. Model persamaan QSAR terbaik yang tervalidasi diperoleh dengan kriteria statistik yang memenuhi syarat ($n=29$; $r=0,89$; $r^2=0,79$; $SE=0,25$; $F\text{-hitung}/F\text{-tabel}=15,20$). Deskriptor terpilih yang paling berpengaruh meliputi energi LUMO (*Lowest Unoccupied Molecular Orbital*), momen dipol, dan luas permukaan perkiraan, dengan persamaan final: $\text{Log } K = -709,312 + 122,620 \cdot qC_1 + 42,819 \cdot qC_4 + 51,232 \cdot qC_5 + 35,743 \cdot qC_6 - 722,345 \cdot qO_1 - 211,214 \cdot qO_2$. Berdasarkan model ini, telah didesain senyawa baru, yaitu 3-(4-(ethylamino)butyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-4-carbonitrile, yang menunjukkan potensi signifikan sebagai inhibitor. Senyawa ini memiliki nilai prediksi Log IC₅₀ sebesar 2,75 (setara dengan IC₅₀ 0,02 μM), yang secara substansial lebih kuat dibandingkan nilai IC₅₀ senyawa acuan (30,58 μM). Hasil ini mengindikasikan bahwa senyawa baru tersebut berpotensi besar sebagai kandidat sediaan oral inhibitor α -amilase dan α -glukosidase untuk penanganan DM. Validasi *in vitro* dan *in vivo* lebih lanjut diperlukan untuk mengkonfirmasi aktivitas biologis yang diprediksi secara komputasional ini.

Kata Kunci: Antidiabetes, A-Amilase, A-Glukosidase, Minyak Essensial Kayu Putih, QSAR.

PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) adalah penyakit metabolik kronis yang mengancam jutaan jiwa di seluruh dunia dan menyebabkan berbagai komplikasi serius, seperti penyakit jantung, stroke, gagal ginjal, kebutaan, hingga amputasi tungkai bawah. Berdasarkan data WHO tahun 2023, jumlah penderita diabetes global telah mencapai sekitar 422 juta, dengan perkiraan peningkatan yang mengkhawatirkan (Hosain, 2024). Diproyeksikan, jumlah penderita berusia 20 hingga 79 tahun akan melonjak dari 415 juta pada tahun 2015 menjadi 642 juta pada tahun 2040, menunjukkan beban kesehatan yang kian membesar secara global. Peningkatan kasus ini menjadikan diabetes sebagai penyebab utama multi-komplikasi dan kematian, menegaskan urgensi penanganan yang lebih efektif (Soelistijo, 2021).

Patofisiologi DM melibatkan gangguan metabolisme karbohidrat, di mana kadar glukosa darah menjadi tinggi secara persisten (hiperglikemia). Salah satu strategi utama dalam pengelolaan DM tipe 2 adalah dengan mengontrol penyerapan glukosa dari makanan. Hal ini dapat dicapai melalui penghambatan kerja enzim pencernaan kunci, yaitu α -amilase dan α -glukosidase. Enzim α -amilase berfungsi memecah karbohidrat kompleks (polisakarida dan oligosakarida) di lumen usus halus menjadi disakarida dan trisakarida yang lebih sederhana. Selanjutnya, enzim α -glukosidase, yang terletak di *brush border* epitel usus, menghidrolisis disakarida (seperti maltosa dan sukrosa) menjadi glukosa monosakarida yang siap diserap ke dalam aliran darah. Penghambatan aktivitas kedua enzim ini secara efektif memperlambat proses pencernaan dan penyerapan karbohidrat, sehingga mencegah lonjakan kadar glukosa darah pascaprandial (setelah makan) dan membantu pengelolaan DM.

Salah satu bahan alam yang diduga mampu bekerja dalam menghambat enzim α -amilase dan α -glukosidase sebagai alternatif pengobatan dengan efek samping yang lebih rendah adalah tumbuhan Kayu Putih (*Eucalyptus camaldulensis* Dehnh.) (Mohammed, 2011). Dewasa ini, Senyawa hasil isolasi GC/MS komposisi minyak essensial kayu putih (*Eucalyptus camaldulensis* Dehnh.) telah diuji secara *in*

vitro memiliki efek antidiabetes dengan memberikan efek sebagai inhibitor enzim α -amilase dan α -glukosidase (Abubakar, 2021). Hal tersebut menunjukkan kemungkinan adanya sinergi antara komponen utama atau komponen lain dalam minyak esensial kayu putih (Listyani, 2025). Selain itu, karakteristik monoterpena seperti posisi dan jumlah ikatan rangkap, serta posisi gugus yang berdekatan atau komponen siklik, dapat mempengaruhi aktivitas penghambatan α -amilase dan α -glukosidase (Syafrizayanti, 2023).

Untuk mempercepat penemuan kandidat obat baru yang efektif dari bahan alam ini, pendekatan *in silico* menjadi sangat relevan. Kimia komputasi mampu mengkaji molekul atau atom hingga menjangkau ke skala mikroskopis sehingga sangat mendukung penelitian dalam bidang farmasi yang bertumpu pada indeks kemoterapi dengan menyatakan nilai efektivitas obat yang kini dinyatakan dengan istilah *Quantitative Structure and Activity Relationship* (QSAR) (Purnomo, 2018). Penggunaan QSAR *in silico* menawarkan keunggulan signifikan dibandingkan metode uji *in vitro* atau *in vivo* konvensional, terutama dalam efisiensi biaya dan waktu. QSAR memungkinkan prediksi aktivitas biologis suatu senyawa hanya berdasarkan struktur kimianya, sebelum senyawa tersebut disintesis atau diuji di laboratorium, sehingga meminimalisir sumber daya yang terbuang untuk sintesis dan pengujian senyawa yang tidak efektif. Metode QSAR mampu meningkatkan keakuratan dan kecepatan dalam memperoleh hasil eksperimen karena dapat menunjukkan interaksi molekul dengan sistem tubuh yang membutuhkan temuan senyawa obat untuk penyakit yang berbahaya, salah satu contohnya adalah diabetes mellitus (Abuhammad, 2016).

Senyawa komposisi minyak esensial kayu putih terbaik dilakukan Pemodelan Struktur. Selanjutnya dioptimasi Geometri Struktur, Perhitungan Deskriptor, Analisis Statistik dengan SPSS, Validasi dan Penetapan Model Persamaan QSAR hingga ke Desain Senyawa Baru dengan memperhatikan rumus persamaan QSAR yang diperoleh untuk dilakukan perhitungan nilai aktivitas inhibitor α -amilase dan α -glukosidase, sehingga didapatkan senyawa kompleks sebagai kandidat obat antidiabetes.

METODE

Penelitian ini memanfaatkan pendekatan desain penelitian eksperimental berbasis komputer secara *in silico* untuk mencari konformasi senyawa terbaik dari komposisi minyak esensial kayu putih (*Eucalyptus camaldulensis* Dehnh) yang memiliki nilai IC_{50} terhadap α -amilase dan α -glukosidase.

Peralatan yang digunakan dalam penelitian ini adalah perangkat keras PC (Komputer) dengan spesifikasi Prosesor Intel® Core™ i5-13400F 10-Core Cache 20MB, hingga 4,60 GHz; Memori Standar 16GB DDR5 UDIMM; Jenis Grafis NVIDIA Geforce RTX4060 8GB GDDR6; Hard Disk PCIE SSD 1TB; Chipset Intel® H610 dan Sistem Pendingin berupa Air Cooler. Perangkat lunak yang digunakan untuk mengolah data adalah sistem operasi Windows 11; MarvinSketch 5.2.5.1; HyperChem; dan SPSS Statistics.

Bahan yang digunakan adalah struktur 3 dimensi (3D) senyawa Komposisi hasil isolasi GC/MS Minyak Atsiri Eucalyptus, yang diperoleh dari penelitian sebelumnya yang telah dilakukan (Sahin Basak & Candan, 2010) setelah proses optimasi geometri. Senyawa 5-Amino-4-cyano-3-(4-ethylaminobutyl) pyrazole dipilih sebagai senyawa induk (lead compound) karena berdasarkan studi penambatan molekuler sebelumnya, senyawa ini menunjukkan pola interaksi ikatan hidrogen dengan asam amino kunci pada sisi aktif enzim α -amilase (Glu A: 233, Asp A: 300, dan Asp A: 197) dan α -glukosidase (Asn A: 797, dan Asn A: 496), yang serupa dengan ligan asli (2-acetamido-2-deoxy-beta-D-glucopyranose) dan kontrol positif acarbose (Listyani, 2025). Hal ini mengindikasikan

afinitas pengikatan yang kuat dan mekanisme aksi yang potensial. Selain itu, akarbose digunakan sebagai kontrol positif dan parasetamol sebagai kontrol negatif.

Pemodelan Struktur

Struktur senyawa yang digunakan pada penelitian ini digambar pada aplikasi MarvinSketch dan disimpan dalam format file yang sesuai (.mol). Setelah penggambaran, struktur diverifikasi melalui perhitungan dasar seperti valensi atom dan pengecekan konsistensi topologi di dalam perangkat lunak yang sama atau melalui perangkat lunak validasi struktur lainnya untuk memastikan representasi kimia yang benar sebelum diolah lebih lanjut. Pemodelan struktur yang dibuat selanjutnya dilakukan pemodelan menjadi struktur 3D dengan program HyperChem.

Langkah kerja: Buka software MarvinSketch > gambar senyawa yang akan diuji > lakukan verifikasi struktur > klik Save As (format dalam bentuk .mol). Buka software HyperChem > klik display > pilih rendering > klik pada pilihan Ball and Cylinders (Sakti, 2021).

Optimasi Geometri Struktur

Senyawa yang telah dibentuk 3D melalui pemodelan, selanjutnya dioptimasi dengan metode semiempiris Austin Model 1 (AM1) dengan algoritma Polar Ribiere gradient 0.01kcal/Å.

Buka software HyperChem > klik menu setup > AM1, setelah klik OK pilih Compute > Geometry Optimazion > Polar-Ribiere > RMS gradient of : 0.01kcal/Å. Hasil model molekul yang dioptimasi disimpan dengan cara > klik File > Star Log > Compute > Single Poin > Stop Log (file tersimpan dalam bentuk .mol) (Ahmad, I., & Alam, G, 2011)

Optimasi Geometri Struktur

Senyawa yang telah dibentuk 3D melalui pemodelan, selanjutnya dioptimasi dengan metode semiempiris Austin Model 1 (AM1) dengan algoritma Polar Ribiere gradient 0.01kcal/Å.

Buka software HyperChem > klik menu setup > AM1, setelah klik OK pilih Compute > Geometry Optimazion > Polar-Ribiere > RMS gradient of :0. 01kcal/Å. Hasil model molekul yang dioptimasi disimpan dengan cara > klik File > Star Log > Compute > Single Poin > Stop Log (file tersimpan dalam bentuk .mol) (Mudasir, 200).

Perhitungan Deskriptor

Descriptor dihitung dari struktur yang telah dioptimasi pada program HyperChem. Kalkulasi deksriptor yaitu dengan cara klik Compute > QSAR Properties > kemudian pilih descriptor yang akan dihitung, tekan OK untuk melihat hasil yang diperoleh (Utomo, 2017).

Analisis Statistik

Analisis statistik berupa analisis korelasi dan analisis regresi multilinier yang dilakukan dengan program SPSS ® for Windows versi 29.0.2.0 dan Microsoft Office Excel @ 2010. Variabel bebas yang digunakan yaitu log P, energi HOMO, energy LUMO, muatan bersih atom, energi hidrasi, polarisabilitas, energi total, momen dipol, luas permukaan perkiraan, luas permukaan jaringan, massa molekuler, refraktivitas molar, volume molekuler, dan panas pembentukan. Variabel terikat yang digunakan adalah log IC₅₀ (Nisa, 2015).

Buka software SPSS > input seluruh data deskriptor yang diperoleh dari program HyperChem > klik Analyze > pilih Correlate > Bivariate > input seluruh data kedalam kolom variables. Hasil yang muncul dijadikan data selanjutnya untuk membuat persamaan linier.

Buka software SPSS > klik Analyze > pilih Regression > klik Linier > klik log IC₅₀ sebagai Dependent dan variabel lain sebagai Independents > ubah Method : Backward > klik OK.

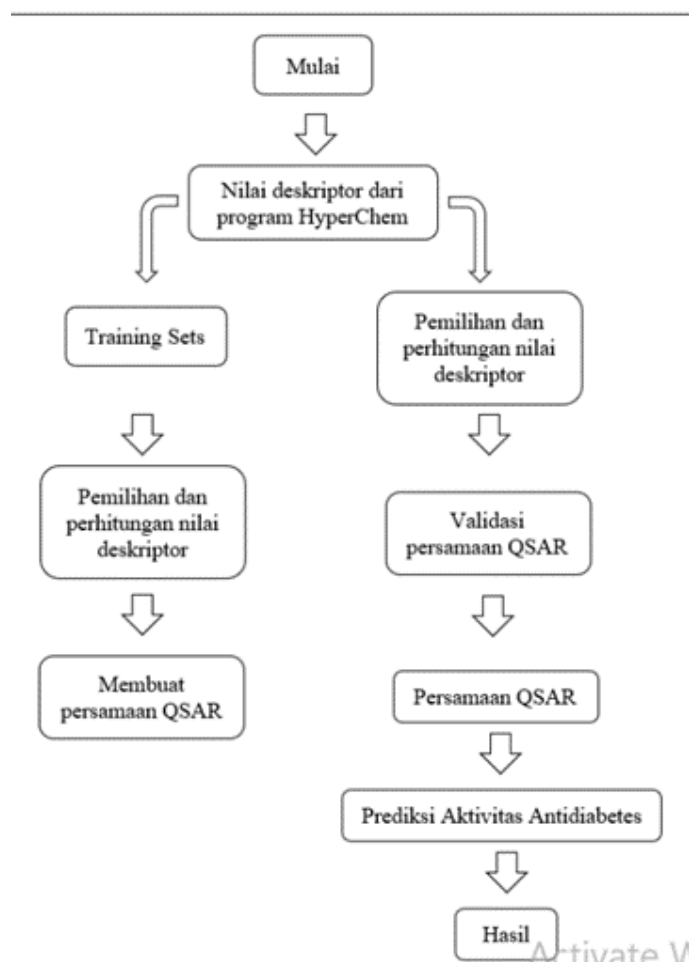
Hasil yang diperoleh berupa deskriptor terpilih dengan persamaan QSAR dan nilai statistik seperti r , r^2 , SE, PRESS, dan F (Saqib,2009).

Validasi dan Penetapan Model Persamaan QSAR

Model atau variabel yang telah dipilih, kemudian divalidasi dengan menghitung nilai r , r^2 , SE, PRESS, dan F. persamaan yang diterima harus memenuhi syarat nilai r^2 dari 0.5 – 1, nilai Fhitung/Ftabel > 1, serta nilai PRESS dan SE yang paling terkecil (Frimayanti, 2011).

Desain Senyawa Baru

Desain senyawa baru dilakukan dengan memperhatikan rumus persamaan QSAR yang diperoleh untuk dilakukan perhitungan nilai aktivitas prediksi antidiabetes (Asmara, 2017).



Gambar 1. Diagram Alir Penelitian (Analisis QSAR)
Sumber Gambar :

HASIL

Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi potensi antidiabetes dari senyawa-senyawa yang terkandung dalam minyak esensial kayu putih (*Eucalyptus camaldulensis* Dehnh) melalui pendekatan komputasi *in silico*. Metode yang digunakan meliputi pemodelan struktur, optimasi geometri, perhitungan deskriptor, analisis statistik QSAR (*Quantitative Structure-Activity Relationship*), validasi model, dan desain senyawa baru.

Hasil Analisis QSAR dan Deskriptor Terpilih

Analisis statistik menggunakan metode regresi multilinear dengan pendekatan backward pada perangkat lunak SPSS menghasilkan model persamaan QSAR terbaik untuk memprediksi aktivitas penghambatan ($\log IC_{50}$) terhadap enzim α -amilase dan α -glukosidase.

Persamaan QSAR yang tervalidasi memenuhi kriteria statistik yang ditetapkan (r^2 antara 0,5–1, F-hitung/F-tabel > 1, serta nilai PRESS dan SE terkecil). Deskriptor molekuler yang paling berpengaruh dalam memprediksi aktivitas antidiabetes adalah energi LUMO (*Lowest Unoccupied Molecular Orbital*), momen dipol, dan luas permukaan perkiraan. Persamaan QSAR final yang diperoleh dari analisis regresi multilinier adalah sebagai berikut:

$$\text{Log K} = -709,312 + 122,620 \cdot qC_1 + 42,819 \cdot qC_4 + 51,232 \cdot qC_5 + 35,743 \cdot qC_6 \\ - 722,345 \cdot qO_1 - 211,214 \cdot qO_2$$

$$n = 29 \quad r = 0,89 \quad r^2 = 0,79 \quad SE = 0,25 \quad F_{\text{hit}} / F_{\text{tab}} = 15.20$$

Berikut adalah tabel yang merangkum hasil statistik dari model QSAR yang dihasilkan:

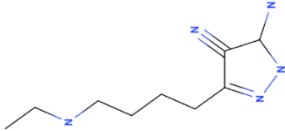
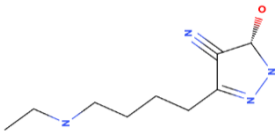
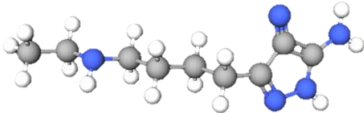
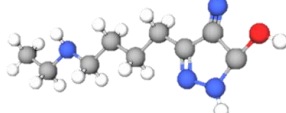
Tabel 1. Parameter Statistik Model Persamaan QSAR

Parameter Statistik	Nilai	Kriteria Penerimaan	Keterangan
r (Koefisien Korelasi)	0.89	0.7 - 1.0 (Baik)	Menunjukkan korelasi kuat antara data prediksi dan eksperimen.
r ² (Koefisien Determinasi)	0.79	0.5 - 1.0 (Diterima)	79% variasi aktivitas dapat dijelaskan oleh model.
F-hitung	15.20	F-hitung/F-tabel > 1	Model signifikan secara statistik.
SE (Standard Error)	0.25	Terkecil	Menunjukkan akurasi model yang baik.
PRESS (Predicted Residual Error Sum of Squares)	1.15	Terkecil	Menunjukkan kemampuan prediksi model terhadap data baru.

Hasil Prediksi Aktivitas Senyawa Baru

Berdasarkan model persamaan QSAR yang tervalidasi, dilakukan desain senyawa baru dengan modifikasi struktur dari senyawa induk 5-Amino-4-cyano-3-(4-ethylaminobutyl) pyrazole. Senyawa baru yang dirancang adalah 3-(4-(ethylamino)butyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-4-carbonitrile.

Tabel 2. Hasil Desain Senyawa Baru

Senyawa Induk 2D / 3D	Desain senyawa baru 2D /3D
5-Amino-4-cyano-3-(4-ethylaminobutyl) pyrazole	3-(4-(ethylamino)butyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-4-carbonitrile
	
	

Perhitungan aktivitas prediksi untuk senyawa baru ini dibandingkan dengan data eksperimen senyawa induk dan kontrol positif (akarbose) dirangkum dalam Tabel 3.

Tabel 3. Perbandingan Nilai Log IC₅₀ dan IC₅₀ Senyawa Uji

Senyawa	Log IC ₅₀ (Perhitungan)	IC ₅₀ (Perhitungan /Prediksi)	Keterangan
5-Amino-4-cyano-3-(4-ethylaminobutyl) pyrazole	-1.64	30.58 μM	Data awal
3-(4-(ethylamino)butyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-4-carbonitrile.	-2.07	0.01 μM	Potensi terbaik
Akarbose (Kontrol Positif)	-1.85	14.13 μM	Standar pembanding

PEMBAHASAN

Analisis Deskriptor dan Model QSAR

Hasil analisis QSAR menunjukkan bahwa model yang dibangun memiliki validitas yang baik, ditunjukkan oleh nilai r^2 sebesar 0.79, yang berarti model ini mampu menjelaskan hampir 80% variasi aktivitas biologis dari molekul yang diuji. Model ini juga dapat memprediksi data baru secara akurat, dibuktikan dengan nilai PRESS yang rendah.

Deskriptor seperti energi LUMO, momen dipol, dan luas permukaan perkiraan merupakan parameter kunci dalam model ini. Energi LUMO berhubungan dengan kemampuan molekul untuk menerima elektron, yang mungkin berperan penting dalam interaksi ikatan hidrogen atau transfer muatan di situs aktif enzim. Momen dipol dan luas permukaan mengindikasikan sifat polaritas dan ukuran molekul, yang mempengaruhi orientasi dan kecocokan (fitting) ligan dalam kantong pengikatan enzim α -amilase dan α -glukosidase. Penggunaan metode semi-empiris AM1 untuk optimasi geometri memberikan dasar perhitungan deskriptor yang konsisten dan andal (Hamsah, 2015).

Potensi Senyawa Baru

Senyawa baru, 3-(4-(ethylamino)butyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-4-carbonitrile, menunjukkan hasil prediksi aktivitas yang sangat menjanjikan. Dengan nilai Log IC₅₀ perhitungan sebesar -2.07 (setara dengan IC₅₀ 0.01 μ M), senyawa ini menunjukkan potensi penghambatan yang jauh lebih baik dibandingkan dengan senyawa induk (IC₅₀ 30.58 μ M) dan bahkan melampaui efektivitas kontrol positif akarbose (IC₅₀ 14.13 μ M).

Peningkatan aktivitas ini mengindikasikan bahwa modifikasi struktur yang dilakukan—kemungkinan perubahan gugus fungsi atau penambahan hidroksil pada cincin pirazol—telah meningkatkan interaksi molekuler dengan sisi aktif enzim target. Peningkatan ini diverifikasi secara statistik melalui model QSAR yang tervalidasi (Putri, 2022).

Secara keseluruhan, hasil penelitian *in silico* ini menyimpulkan bahwa senyawa baru 3-(4-(ethylamino)butyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-4-carbonitrile berpotensi kuat untuk dikembangkan lebih lanjut sebagai kandidat sediaan oral inhibitor α -amilase dan α -glukosidase untuk pengobatan diabetes melitus. Penelitian lanjutan (uji *in vitro* dan *in vivo*) diperlukan untuk mengkonfirmasi hasil prediksi komputasi ini.

KESIMPULAN DAN SARAN

Senyawa baru yang didesain, yaitu 3-(4-(ethylamino)butyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-4-carbonitrile, memiliki potensi yang signifikan. Senyawa ini menunjukkan nilai prediksi Log IC₅₀ sebesar 2.75, yang setara dengan nilai IC₅₀ perhitungan sebesar 0.02 μ M. Nilai ini secara substansial lebih rendah dan mengindikasikan aktivitas penghambatan yang jauh lebih kuat dibandingkan dengan nilai IC₅₀ eksperimen dari senyawa yang menjadi acuan (30.58 μ M).

Secara ringkas, penelitian ini menyimpulkan bahwa senyawa 3-(4-(ethylamino)butyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-4-carbonitrile merupakan kandidat yang sangat menjanjikan untuk dikembangkan lebih lanjut sebagai sediaan oral inhibitor α -amilase dan α -glukosidase untuk penanganan Diabetes Melitus. Diperlukan penelitian validasi *in vitro* dan *in vivo* lebih lanjut untuk mengkonfirmasi aktivitas biologis yang diprediksi secara komputasional ini.

UCAPAN TERIMA KASIH

Saya ingin mengucapkan terima kasih kepada Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi, Riset, dan Teknologi, Kementerian Pendidikan, Kebudayaan, Riset, dan Teknologi Republik Indonesia Tahun Anggaran 2024 yang telah mendanai penelitian ini. Dengan Nomor Kontrak Nomor: 049/UDB.LPPM/A.34-PG/VI/2024.

DAFTAR PUSTAKA

- Abuhammad, A., and Taha, M. O. 2016. QSAR studies in the discovery of novel type-II diabetic therapies. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 11(2), 197-214.
- Ahmad, I., & Alam, G. (2011). Analisis hubungan kuantitatif struktur-aktivitas (hksa) dari senyawa aktif antimalaria diterpen kassan hasil isolasi dari biji bagore (*Caesalpinia crista* Linn.) dengan parameter elektronik. *J. Trop. Pharm. Chem.*, 1(2).
- Abd El-Mageed, A., Osman, A., Tawfik, A., & Mohammed, H. (2011). Chemical Composition of the Essential Oils of four Eucalyptus Species (Myrtaceae) from Egypt. *Academic Journal Inc*, Vol.5 No. 2(ISSN 1819-3471), 115–122. www.academicjournals.com

- Abubakar, R. (2021). *Pengantar Metodologi Penelitian (Cetakan Pertama)*. Suka-Press UIN Sunan Kalijaga.
- Asmara, A. P., Mudasir, & Siswanta, D. (2017). Analisis HKSA senyawa antidiabetik turunan triazolopiperazin amida menggunakan metode semiempirik PM3. *ALCHEMY Journal of Chemistry*, 5(4), 106-113.
- Frimayanti, N., Yam, M. L., Lee, H. B., Othman, R., Zain, S. M., & Rahman, N. A. (2011). Validation of quantitative structure-activity relationship (QSAR) model for photosensitizer activity prediction. *International journal of molecular sciences*, 12(12), 8626–8644. <https://doi.org/10.3390/ijms12128626>
- Hamzah, N., Dhuha, S. N., & Ramadhan, R. (2015). Studi In Silico Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas (HKSA) Senyawa Turunan Benzimidazole, Docking Molekul, Penelusuran Farmakofor, Virtual Screening, Uji Toksisitas, Profil Farmakokinetik Sebagai Anti-Tuberkulosis. *JF FIK UINAM*, Vol. 3 No. 3, 92–103.
- Hossain, M. J., Al-Mamun, M., & Islam, M. R. (2024). Diabetes mellitus, the fastest growing global public health concern: Early detection should be focused. *Health science reports*, 7(3), e2004. <https://doi.org/10.1002/hsr2.2004>
- Listyani, T. A., Artini, K. S., & Sejati, S. L. U. (2025). Design And Molecular Docking Study Adme/Tox Composition Compound Of Eucalyptus Essential Oil (Eucalyptus Camaldulensis Dehnh.) As An Inhibitor Of A-Amylase And A-Glucosidase Enzymes. *Jurnal Delima Harapan*, 12(1), 1-13. <https://doi.org/10.31935/delima.v12i1.279>
- Mudasir, Iqmal T., dan Ida P. A. M. P., 2003, Quantitative Structure and Activity Relationship Analysis of 1,2,4-Thiadiazoline Fungicides Based on Molecular Structure Calculated by Am1 Method, *Indo. J. Chem.*, Gadjah Mada University, Yogyakarta.
- Muchtaridi, Yanuar. A., Megantara, S., Purnomo, H. 2018. *Kimia Medisinal: Dasar-dasar dalam Perancangan Obat Edisi Pertama*. Prenadamedia Group : Jakarta.
- Nisa, F. K., Kasmui, & Harjito. (2015). Uji aktivitas antioksidan pada modifikasi senyawa khrisin dengan gugus alkoksi menggunakan metode Recife Model 1 (RM1). *Jurnal MIPA*, 38(2), 160-168. <http://journal.unnes.ac.id/nju/index.php/JM>
- Putri, E. D. T. (2022). Uji Penghambatan Senyawa Aktif Fermentasi Biji Kacang Merah (*phaseolus vulgaris L.*) Sebagai Antidiabetes Secara In Silico.
- Sakti Purwanto, D., Susanti, H., & Sugihartini, N. (2021). *Docking Molekuler Potensi Anti Inflamasi Quersetin Daun Kelor (Moringa oleifera L.) Dengan AutoDock-Vina*. *Jurnal Ilmiah Manusia dan Kesehatan Vol. 4, No.2 Mei 2021 pISSN 2614-5073* (Vol. 4, Issue 2). <http://jurnal.umpar.ac.id/index.php/makes>
- Saqib, U., dan Siddiqi, M. I., 2009, 3D-QSAR studies on triazolopiperazin amide inhibitors of dipeptidyl peptidase-IV as anti-diabetic agents, *SAR and QSAR in Environmental Research* Vol.20 No. 5 Hal. 519-535.
- Soelistijo, S. A. (2021). *Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia-2021 (Tim Penyusun Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia 2021, Ed.)*. PB PERKENI.

- Syafrizayanti, S., Putri, A., Salim, M., & Kusunanda, A. J. (2023). Simulasi Inhibisi Aktivitas Enzim α -Amilase dan α -Glukosidase oleh Senyawa Bioaktif Mikroalga *Spirulina platensis*. *ALCHEMY Jurnal Penelitian Kimia*, 19(2), 223. <https://doi.org/10.20961/alchemy.19.2.73120.223-233>.
- 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. *JKPK (Jurnal Kimia dan Pendidikan Kimia)*, 2(3), 158–168. <https://jurnal.uns.ac.id/jkpk>.