

**HUBUNGAN KUANTITATIF STRUKTUR DAN AKTIVITAS
SENYAWA TURUNAN METRONIDAZOL ARILOKSI
SEBAGAI ANTI KANKER PAYUDARA MENGGUNAKAN
METODE SEMI EMPIRIS AM1**



**QORY SIDWA JUFRI
18036069/2018**

**PROGRAM STUDI KIMIA
DEPARTEMEN KIMIA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS NEGERI PADANG
2022**

PERSETUJUAN SKRIPSI

HUBUNGAN KUANTITATIF STRUKTUR DAN AKTIVITAS SENYAWA TURUNAN METRONIDAZOL ARILOKSI SEBAGAI ANTIKANKER PAYUDARA MENGGUNAKAN METODE SEMI EMPIRIS AM1

Nama : Qory Sidwa Jufri
NIM : 18036069
Program Studi : Kimia
Departemen : Kimia
Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

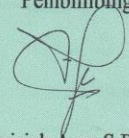
Padang, Agustus 2022

Mengetahui
Kepala Departemen Kimia



Budhi Oktavia, S.Si., M.Si., Ph.D.
NIP. 19721024 199803 1 001

Disetujui Oleh
Pembimbing



Dr. Fajriah Azra, S.Pd, M.Si
NIP. 19641124 199112 2 001

PENGESAHAN LULUS UJIAN SKRIPSI

Nama : Qory Sidwa Jufri
NIM : 18036069
Program Studi : Kimia
Departemen : Kimia
Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

HUBUNGAN KUANTITATIF STRUKTUR DAN AKTIVITAS SENYAWA TURUNAN METRONIDAZOL ARILOKSI SEBAGAI ANTIKANKER PAYUDARA MENGGUNAKAN METODE SEMI EMPIRIS AMI

Dinyatakan lulus setelah dipertahankan di depan Tim Penguji Skripsi

Jurusan Kimia Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

Universitas Negeri Padang

Padang, Agustus 2022

Tim Penguji

Nama

Tanda Tangan

Ketua : Dr. Fajriah Azra, S.Pd, M.Si

Anggota : Prof. Dr. Minda Azhar, M.Si

Anggota : Dra. Syamsi Aini, M.Si, Ph.D

SURAT PERNYATAAN

Saya yang bertandatangan di bawah ini :

Nama : Qory Sidwa Jufri
NIM/TM : 18036069 / 2018
Tempat/Tanggal Lahir : Padang / 22 Juli 2001
Program Studi : Kimia
Departemen : Kimia
Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Alamat : Jl.Payakumbuh III No.565 Perummas Siteba
Padang
No. HP/Telp : 083181616596
Judul Skripsi : Hubungan Kuantitatif Struktur dan Aktivitas
Senyawa Turunan Metronidazol Ariloksi
Sebagai Antikanker Payudara Menggunakan
Metode Semi Empiris AM1

Dengan ini menyatakan bahwa :

1. Karya tulis/skripsi ini adalah hasil karya saya dan belum pernah diajukan untuk memperoleh gelar akademik (sarjana) baik di Universitas Negeri Padang maupun perguruan tinggi lainnya.
2. Karya tulis/skripsi ini murni gagasan, rumusan, dan penelitian saya sendiri tanpa bantuan pihak lain kecuali arahan tim pembimbing.
3. Karya tulis/skripsi ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain kecuali tertulis dengan jelas dicantumkan pada kepustakaan.
4. Karya tulis/skripsi ini sah apabila telah ditandatangani Asli oleh tim pembimbing dan tim penguji.

Pernyataan ini saya buat dengan sungguh – sungguh dan apabila dikemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidakbenaran di dalam pernyataan ini, maka saya bersedia menerima **Sanksi Akademik** berupa pencabutan gelar akademik yang telah diperoleh karena karya tulis/skripsi ini, serta sanksi lainnya sesuai dengan norma yang berlaku di perguruan tinggi.

Padang, Agustus 2022
Yang membuat pernyataan



Qory Sidwa Jufri
NIM. 18036069

ABSTRAK

Hubungan Kuantitatif Struktur dan Aktivitas Senyawa Turunan Metronidazol Ariloksi Sebagai Antikanker Payudara Menggunakan Metode Semi Empiris AM1

Qory Sidwa Jufri

Senyawa turunan metronidazol ariloksi yang berpotensi sebagai antikanker payudara perlu dianalisis secara *in silico*. Tujuan penelitian ini adalah untuk menganalisis sifat fisika-kimia atau deskriptor yang berpengaruh terhadap aktivitas serta untuk mengetahui model persamaan HKSA terbaik senyawa turunan metronidazol ariloksi sebagai antikanker payudara. Metode komputasi yang digunakan dalam penelitian ini adalah semiempiris AM1 (*Austin Model 1*) dengan aplikasi *Hyperchem* dan analisis data dilakukan melakukan analisis korelasi dan regresi multilinier dengan metode *Backward* menggunakan aplikasi SPSS. Dari hasil penelitian diperoleh empat model persamaan HKSA yang menyatakan hubungan kuantitatif struktur dan aktivitas serta model terbaik dengan persamaan

$$\text{Log IC}_{50} = 14.873 + (102,786.qO_{12}) + (0,219.MD) - (246,463.qC_{11}) + (0,237.EH) + (0,223.Polarisabilitas) - (83,523.qC_{10}) - (0,031.massa) + (0,146.LogP)$$

$$n = 8; R = 0,976; R^2 = 0,953; SE = 0,12; \text{Sig} = 0,02; \text{PRESS} = 0,070.$$

Penelitian ini menunjukkan bahwa muatan atom bersih qC_{11} , qC_{10} , qO_{12} , momen dipol, energi hidrasi, polarisabilitas, massa dan LogP adalah deskriptor yang paling mempengaruhi aktivitas biologis senyawa turunan metronidazol ariloksi sebagai antikanker payudara. Serta yang dapat meningkatkan aktivitas adalah deskriptor muatan atom bersih qC_{11} dan menurunkan aktivitas adalah deskriptor muatan atom bersih qO_{12} .

Kata Kunci : HKSA, AM1, metronidazol ariloksi, antikanker, analisis statistik

ABSTRACT

Quantitative Relationship of Structure and Activity of aryloxe Metronidazole Derivative Compounds as Breast Anticancer Using Semi-Empirical Method AM1

Qory Sidwa Jufri

Aryloxe metronidazole derivative compounds that have potential as anticancer breasts need to be analyzed *in silico*. The purpose of this study is to analyze the physicochemical or descriptor properties that affect the activity and to find out the best HKSA equation model of metronidazole aryloxe derivative compounds as breast anticancer. The computational method used in this study is semiempirical AM1 (Austin Model 1) with the *Hyperchem* application and data analysis was carried out to perform correlation analysis and multilinear regression with the Backward method using the SPSS application. From the results of the study obtained four models of the HKSA equation which state the quantitative relationship of structure and activity and the best model with the equation

$$\text{Log IC}_{50} = 14.873 + (102,786.qO12) + (0,219.MD) - (246,463.qC_{11}) + (0,237.EH) + (0,223.Polarisabilitas) - (83,523.qC_{10}) - (0,031.massa) + (0,146.LogP)$$

$$n= 8; R= 0,976; R^2= 0,953; SE= 0,12; Sig= 0,02; PRESS= 0,070.$$

This study showed that the net atomic charges of qC11, qC10, qO12, dipole moments, hydration energy, polarisability, mass, and LogP are the descriptors that most influence the biological activity of aryloxe metronidazole derivative compounds as breast anticancer. As well as what can increase activity is the net atomic charge descriptor qC11 and lower the activity is the net atomic charge descriptor qO12.

Keywords: HKSA, AM1, metronidazole aryloxe, anticancer, statistic analysis

KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadiran Allah SWT, berkat Rahmat serta karunia-nya sehingga penulis dapat menyelesaikan Skripsi yang berjudul **“Hubungan Kuantitatif Struktur dan Aktifitas Senyawa Turunan Metronidazol Ariloksi Sebagai Anti Kanker payudara menggunakan Metode Semi Empiris AM1”**. Sholawat beserta salam semoga selalu tercurah kepada Rasulullah SAW yang menjadi suri tauladan bagi seluruh umat di bumi ini.

Skripsi ini disusun sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana pada Program Studi Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri Padang. Penulisan Skripsi ini dapat terselesaikan tidak lepas dari bantuan, dukungan, serta bimbingan dari berbagai pihak. Pada kesempatan ini, penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada:

1. Ibuk Dr.Fajriah Azra, S.Pd, M.Si. selaku Dosen Pembimbing yang telah memberikan ilmu, arahan serta bimbingan dalam pelaksanaan penelitian serta penyusunan Skripsi.
2. Ibuk Prof. Dr. Minda Azhar, M.Si selaku Dosen Pembahas.
3. Ibuk Dra. Syamsi Aini, M.Si, Ph.D selaku Dosen Pembahas.
4. Bapak Budhi Oktavia, S.Si., M.Si., Ph.D selaku Kepala Departemen Kimia Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Negeri Padang
5. Teman tim penelitian HKSA, Nagmah Putri Dinda Toni yang selalu saling memberi dukungan selama penelitian
6. Orang tua beserta keluarga yang selalu memberikan support dalam pembuatan skripsi
7. Sahabat serta teman seperjuangan tercinta, Geita, Deva, Randy, Ijun yang memberikan semangat dalam menyelesaikan Skripsi
8. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah membantu selama pembuatan Skripsi

Akhir kata penulis berharap semoga Skripsi ini dapat berguna bagi perkembangan ilmu pengetahuan. Skripsi ini sudah dibuat berdasarkan panduan

penulisan skripsi di jurusan Kimia FMIPA UNP. Namun, jika terdapat kesalahan tata tulis penulis mohon saran dan kritikan dari pembaca untuk kesempurnaan Skripsi.

Padang, Agustus 2022

Qory Sidwa Jufri

DAFTAR ISI

ABSTRAK	i
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL	vii
DAFTAR GAMBAR	viii
DAFTAR LAMPIRAN	ix
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang Masalah	1
B. Identifikasi Masalah	5
C. Batasan masalah	5
D. Rumusan Masalah	6
E. Tujuan Penelitian	6
F. Manfaat Penelitian	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
A. Kanker	7
1. Anti Kanker payudara	7
2. Domain Protein Kinase Adhesi Focal	10
B. Senyawa Metronidazol	11
C. Hubungan Kuantitatif Struktur dan Aktivitas (HKSA)	14
1. Konsep dasar HKSA	14
2. Deskriptor HKSA	16
D. Semi Empiris AM1	19
E. Analisis statistik	20
BAB III METODE PENELITIAN	22
A. Lokasi Penelitian	22
B. Variabel Penelitian	22
C. Alat dan Bahan	22
1. Alat	22
2. Bahan	23

D. Prosedur Penelitian	24
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	26
1. Pemodelan Struktur	26
2. Optimasi Geometri	26
3. Perhitungan Deskriptor.....	28
4. Analisis Statistik.....	38
5. Validasi dan Penetapan Model Persamaan HKSA.....	39
BAB V PENUTUP	43
DAFTAR PUSTAKA	44
LAMPIRAN	48

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Senyawa turunan dari metronidazole ariloksi	12
2. Aktivitas biologis senyawa turunan metronidazole ariloksi.....	23
3. Nilai data Momen dipol.....	29
4. Nilai data energi HOMO, LUMO dan ΔE_G	30
5. Nilai data Energi hidrasi.....	31
6. Nilai data Volume dan Massa.....	34
7. Nilai data Polarisabilitas.....	32
8. Nilai data SAA dan SAG.....	34
9. Nilai data Refraktivitas molar.....	35
10. Nilai data Log P	36
11. Data Persamaan model yang dihasilkan.....	38
12. Data Persamaan Model Menggunakan Metode Regresi Multilinier.....	39
13. Nilai data PRESS	40
14. Nilai data Muatan atom bersih.....	50
15. Nilai data Energi total	51
16. Model Persamaan Menggunakan Metode Regresi Multi linier	51
17. Nilai PRESS	51

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Domain protein focal adhesi kinase (kode PDB: 2etm)	10
2. Struktur kimia metronidazol	11
3. Struktur senyawa metronidazol ariloksi	12
4. Sintesis senyawa metronidazole ariloksi	14
5. senyawa metronidazol ariloksi	23
6. Senyawa turunan ke-9 yang nilai momen dipol tertinggi	29
7. Senyawa turunan ke-13 yang nilai E _{homo} tertinggi	31
8. Senyawa turunan ke-11 yang nilai energi hidrasi tertinggi	32
9. Senyawa turunan ke-13 yang nilai polarisabilitas tertinggi	33
10. Senyawa turunan ke-13 yang parameter sterik tertinggi	36
11. Senyawa turunan ke-11 yang parameter hidrofobisitas terendah	37
12. Kurva korelasi persamaan HKSA model 1	41
13. Struktur Senyawa Metronidazol Ariloksi	56
14. Senyawa Metronidazol ariloksi sebelum optimasi	57
15. senyawa metronidazol ariloksi setelah optimasi	57
16. Senyawa metronidazol ariloksi	1
17. Kurva korelasi dari model persamaan HKSA	52

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Alur penelitian	48
2. Prosedur kerja Penelitian.....	50
3. Pemodelan Struktur Molekul.....	56
4. Optimasi Geometri.....	57
5. Nilai data muatan atom bersih	58
6. Nilai data Energi total turunan senyawa metronidazol ariloksi.....	51
7. Nama senyawa beserta struktur	51
8. Analisis Statistik	66

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Kanker atau tumor ganas merupakan masalah kesehatan utama di seluruh dunia (Faghih-Mirzaei et al., 2019) yang ditandai dengan pembelahan sel yang terus menerus tanpa henti (Arba et al., 2018). Salah satunya yaitu kanker payudara. Kanker payudara menempati urutan kedua paling banyak setelah kanker paru di dunia dan kanker yang sering didiagnosis pada 154 dari 185 negara. Kasus kanker payudara pada wanita tahun 2018 adalah sebesar 2,1 juta kasus baru (11,6%) dari seluruh kasus kanker di dunia dengan angka kematian sebesar 629,679 (6,6%). Di Indonesia pada laki-laki dan wanita pada tahun 2018 didapatkan kasus baru kanker yang paling tinggi adalah kanker payudara sebesar 58.256 kasus (16,7%) diikuti kanker serviks (9,3%), kanker paru-paru (8,6%) (Bray et al., 2018).

Kanker payudara merupakan penyakit yang disebabkan oleh pertumbuhan sel abnormal di dalam tubuh yang tidak terkendali pada jaringan payudara yang dapat berasal dari epitel duktus maupun lobulusnya (Cis-trans et al., 2021). Setiap lobus dibentuk dan disusun oleh beberapa lobulus yang terdiri dari 10-100 asinus. Setiap Lobulus merupakan struktur dasar dari kelenjar payudara (Bland et al., 2018). Bentuk kanker payudara yang paling parah adalah metastasis, yaitu ketika tumor menyebar dari jaringan payudara ke bagian tubuh lainnya. Metastasis merupakan perilaku sel kanker yang paling khas menggambarkan aktivitas sel kanker yang bergerak dari tempat asalnya (Lim et al., 2016). Penyebab dari kanker payudara ini belum diketahui secara pasti, namun faktor resiko yang menyebabkan seorang mengalami kanker payudara adalah pola makan, obesitas, tingkat stress, riwayat merokok, aktivitas fisik, kontrasepsi hormonal, usia kehamilan pertama, usia menarche dan usia menopause (Sari, 2021)

Metode pengobatan pilihan dari kanker tersebut adalah kemoterapi. kemoterapi merupakan penggunaan obat farmakologis atau agen alami yang menghambat perkembangan kanker payudara invasif baik dengan memblokir kerusakan DNA yang memulai karsinogenesis atau dengan menghentikan atau

membalikkan perkembangan sel-sel premaligna (Sun et al., 2017). namun, obat antikanker mempunyai banyak efek samping oleh karena itu perlu untuk menemukan senyawa baru dengan aktivitas anti kanker yang lebih kuat dengan efek samping yang lebih sedikit. Banyak peneliti mencoba untuk mensintesis senyawa baru yang secara khusus mempengaruhi jalur molekuler dalam sel kanker. Metronidazol termasuk senyawa turunan dari nitroimidazole yang mempunyai aktivitas biologis penting sebagai antiprotozoa, antibakteri, antijamur, anti HIV, dan anti kanker (Faghieh-Mirzaei et al., 2019).

Aktivitas anti kanker suatu senyawa dapat diketahui menggunakan metode *microculture tetrazolium* (MTT) dengan penentuan nilai IC_{50} yakni konsentrasi sampel atau pembanding yang dibutuhkan untuk menghabisi 50% aktivitas total pengujian terhadap sel MCF-7. Serta uji *in silico* atau dengan istilah percobaan atau uji melalui simulasi yang dilakukan dengan komputer (*docking molecular*). Uji *in silico* dilakukan dengan melakukan penambatan molekul calon obat dengan reseptor yang dipilih yaitu protein Focal Adhesi Kinase (FAK) (Suhud et al., 2017). Sel kanker payudara yang digunakan peneliti adalah Michigan Cancer Foundation-7 (MCF-7) berasal dari nama insitusi tempat sel ini berhasil dikembangkan oleh Herbert Soule dan tim pada tahun 1973. Sel MCF-7 berasal dari efusi pleura kanker payudara IDC (Invasive Ductal Carcinoma) stadium 4, diangkat dari seseorang pasien wanita ras kakukasia berumur 69 tahun dalam keadaan menopause (Chusniasih, 2020).

Protein Focal Adhesi Kinase (FAK) merupakan suatu protein cytoplasmic tyrosin kinase yang pada kondisi normal berperan dalam meregulasi adesi seluler, motilitas, proliferasi dan survival pada berbagai jenis sel. Pada kondisi kanker, FAK umumnya akan teraktivasi dan mengalami peningkatan ekspresi yang berfungsi dalam memberi keuntungan bagi sel kanker untuk berkembang dan mengalami metastasis (Yoon et al., 2014)

Metronidazol adalah bagian dari nitroimidazol yang telah diuji secara ekstensif sebagai radiosensitiser karena afinitasnya terhadap tumor hipoksia dan penanda molekuler daerah hipoksia pada tumor padat. Pada tingkat mekanisme, Metronidazol telah menarik perhatian karena menunjukkan kecenderungan untuk

menembus dan menumpuk didaerah tumor dan dapat mengalami bioeduksi untuk menghasilkan zat eletrofilik yang dapat merusak protein dan asam nukleat (Duan et al., 2014). Aktivitas anti kanker telah menarik banyak perhatian karena afinitasnya untuk penetrasi dan akumulasi pada tumor hipoksia. Metronidazol dapat bertindak sebagai peniru oksigen terutama pada sel hipoksia. Angiogenesis memainkan peran yang sangat penting dalam pertumbuhan tumor dan metastasis. Oleh karena itu, mengurangi tingkat faktor angiogenik dapat dianggap sebagai metode terapi potensial untuk penghambatan angiogenesis. Dilaporkan bahwa turunan dari nitroimidazole menghambat angiogenesis spesifik kanker dengan menghalangi produksi faktor angiogenik (Faghieh-Mirzaei et al., 2019). Maka dari itu peneliti melakukan sintesis metronidazol ariloksi sebagai anti kanker.

Penelitian dan pengembangan senyawa obat terutama untuk penyakit mematikan di laboratorium biasanya membutuhkan waktu dan biaya yang tinggi serta membutuhkan waktu 10-15 tahun dan 800 juta dollar untuk menyelesaikan suatu proyek. Secara ekonomi, pendekatan ini mungkin tidak efisien karena permintaan obat kuat terhadap penyakit relatif meningkat. Hansch dan Fujita berhasil mengembangkan metode inovatif, yaitu kimia komputasi, menggabungkan pendekatan hubungan struktur dan aktivitas biologis senyawa obat. Metode tersebut tidak hanya dapat mengatasi masalah tetapi juga menghindari potensi kesalahan saat merancang molekul obat baru yang di jalankan dengan biaya yang murah dan memerlukan tenaga sedikit (Asmara, 2019).

Dwi Ananto (2017) menjelaskan bahwa saat sintesis di laboratorium, untuk mendapatkan suatu senyawa baru yang berkhasiat tinggi dibutuhkan beberapa cara eksperimen yaitu desain, sintesis, identifikasi, purifikasi dan uji aktivitas. Kelemahan dari eksperimen di Laboratorium adalah meskipun semua tahapan tersebut telah dikerjakan, namun seringkali produk yang diperoleh ternyata mempunyai aktivitas yang tidak lebih baik dari senyawa-senyawa yang telah ada, akhirnya waktu, biaya dan tenaga yang telah dikeluarkan dalam serangkaian kerja laboratorium akan menjadi tangan kosong atau sia-sia. Sebagai salah satu pemecahan dari masalah diatas adalah diperkenalkannya pemodelan menggunakan komputer. Dengan pemodelan, sebelum sintesis suatu senyawa

dikerjakan terlebih dahulu maka di gunakan model hubungan antara struktur, baik elektronik ataupun geometri dari satu atau sekelompok molekul yang telah dicurigai memiliki aktivitas tertentu (Dwi Ananto, 2017).

Untuk menyelesaikan masalah ini perlu pendekatan rasional dalam sintesis dan pengembangan obat baru. Pendekatan tersebut adalah dengan melakukan analisis HKSA. HKSA (Hubungan Kuantitatif Struktur dan Aktivitas) merupakan persamaan matematika yang menyatakan hubungan antara aktivitas biologis dari suatu senyawa dengan sifat fisikokimia senyawa tersebut (Res et al., 2019). Metode HKSA cukup terbukti baik sebagai alat untuk melihat struktur senyawa obat baru dengan aktivitas baru menggunakan struktur dasar yang telah diketahui aktivitasnya dari eksperimen (Kasmui & Kusuma, 2016). Metode HKSA digunakan untuk mendesain obat baru dan mempelajari hubungan antara aktivitas dan struktur suatu senyawa secara komputasi. Penggunaan HKSA langkah pertama dilakukan pemodelan struktur atau optimasi geometri untuk menemukan deskriptor dengan perhitungan metode AM1. Yang dimana deskriptor merupakan komponen yang membangun struktur tersebut. Aktivitas biologi ini dapat diperkirakan melalui perhitungan deskriptor-deskriptor molekul secara komputasi.(Rakhman et al., 2019).

Metode AM1 merupakan jenis metode semi empiris yang termasuk dalam mekanika kuantum yang dimana mempelajari hubungan partikel yang berukuran mikro seperti elektron, inti, atom dan molekul. AM1 kepanjangannya yaitu *Austin Model 1* (Rakhman et al., 2019). AM1 memiliki tingkat ketelitiannya cukup tinggi dan waktu perhitungan relatif cepat. Parameter yang dilibatkan adalah parameter elektronik, sterik dan lipofilik. Sifat lipofilik mempengaruhi kemampuan senyawa dalam menembus membran biologis, sifat elektronik terutama mempengaruhi proses interaksi obat-reseptor dan juga mempengaruhi penembusan membran biologis, sedangkan sifat sterik menentukan keserasian interaksi molekul senyawa dengan reseptor dalam sel (Suhud et al., 2017).

Didapatkan nilai parameter tersebut maka dilakukan analisis statistik. Analisis statistik HKSA dilakukan menggunakan analisis regresi multiliner karena variabel yang digunakan jumlahnya lebih dari satu. Analisis regresi

multilinier dilakukan dengan program SPSS *for windows*. Dari analisis tersebut data nilai aktivitas biologis didapatkan model persamaan HKSA dari 13 senyawa turunan metronidazol ariloksi dan dari model tersebut dipilih 4 persamaan HKSA untuk menguji validasi model persamaan HKSA dengan melibatkan analisis korelasi (Asmara et al., 2018)

Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk melakukan pengujian dengan judul hubungan kuantitatif struktur dan aktivitas senyawa turunan metronidazol ariloksi sebagai anti tumor dengan perhitungan metode AM1 yang melakukan pemodelan turunan senyawa metronidazol untuk mendapatkan deskriptor yang mempengaruhi aktivitas biologis serta mengetahui model persamaan HKSA pada senyawa turunan metronidazol.

B. Identifikasi Masalah

Berdasarkan latar belakang, maka diidentifikasi beberapa masalah sebagai berikut :

1. Tingkat kematian yang disebabkan oleh penyakit kanker tergolong tinggi.
2. Obat kanker payudara yang tersedia memiliki efek samping yang membahayakan sehingga perlu di sintesis dan di kembangkan obat baru.
3. Sintesis dan pengembangan obat baru secara konvensional memerlukan waktu biaya, tenaga yang banyak serta menghasilkan limbah yang banyak pula.
4. Untuk menghemat waktu, tenaga, biaya serta mengurangi limbah dalam sintesis dan pengembangan obat baru diperlukan kajian analisis HKSA.

C. Batasan masalah

Berdasarkan identifikasi masalah, maka penulis membatasi masalah dalam penelitian ini adalah :

1. Senyawa turunan metronidazole ariloksi sebagai anti kanker
2. Metode yang digunakan dalam pemodelan adalah semi empiris AM1.

3. Untuk mengoptimasi dan menentukan deskriptor dari senyawa turunan metronidazole ariloksi di analisa menggunakan program Hyperchem 6.0.
4. Untuk menganalisa korelasi dan regresi linier dari deskriptor senyawa turunan metronidazole ariloksi di analisa menggunakan program SPSS *for windows 16*.

D. Rumusan Masalah

1. Menentukan deskriptor yang mempengaruhi aktivitas anti kanker senyawa turunan metronidazol ariloksi ?
2. Bagaimana model persamaan terbaik yang dihasilkan dari pemodelan HKSA senyawa turunan metronidazol ariloksi ?

E. Tujuan Penelitian

1. Menganalisis deskriptor yang berpengaruh terhadap aktivitas dari senyawa turunan metronidazol ariloksi sebagai anti kanker.
2. Untuk mendapatkan model persamaan HKSA terbaik senyawa turunan metronidazol ariloksi akan aktivitas anti kanker memakai metode analisis regresi multilinier.

F. Manfaat Penelitian

1. Memberikan pemahaman tentang hubungan kuantitatif struktur aktivitas (HKSA)
2. Menjadikan hasil pemodelan berupa persamaan HKSA sebagai acuan untuk sintesis senyawa turunan metronidazole ariloksi.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Kanker

1. Anti Kanker payudara

Tumor terbagi atas dua jenis yaitu tumor jinak dan tumor ganas yang disebut dengan kanker. Sel kanker dapat menyebar ke seluruh tubuh sehingga penyakit ini dapat mematikan (Zhou et al., 2021). Kanker payudara adalah penyakit ganas paling umum pada wanita dan penyebab utama kematian terkait kanker. Data menunjukkan bahwa terdapat sekitar 2,1 juta kasus baru kanker payudara pada wanita diseluruh dunia (Globocan, 2018).

Kanker payudara merupakan penyakit kanker yang menyerang pada kelenjer air susu, saluran kelenjer dan jaringan penunjang payudara. Untuk mengurangi faktor resiko, maka salah satu upaya yang dilakukan adalah melakukan pemeriksaan sedini mungkin (Zhou et al., 2021).

Kanker payudara adalah salah satu penyebab utama kematian pada wanita di seluruh dunia, dengan sekitar 20% dari morbiditas yang terkait dengannya. Perkembangan kanker payudara, seperti neoplasma lainnya, merupakan tahapan proses kompleks dengan tingkat heterogenitas molekuler dan morfologi yang tinggi. Memahami perkembangan kanker payudara dan heterogenitas yang mendasarinya penting untuk mengatasi tantangan yang terkait dengan mekanisme invasi tumor, metastasis dan aksi obat (Subia et al., 2021).

Perkembangan kanker payudara tergantung pada beberapa faktor seperti usia dan gaya hidup (misalnya obesitas, kecanduan alkohol atau tembakau dan lain-lain), predisposisi genetik, paparan radiasi, kepadatan payudara, hiperlipidemia atau penggunaan terapi hormonal. Hormon ovarium estrogen, progesteron dan prolaktin ditemukan memiliki peran penting dalam karsinogenesis payudara. Faktor-faktor reproduksi seperti menarche dan menopause pada wanita menyebabkan peningkatan paparan jaringan payudara terhadap progesteron dan estrogen (Subia et al., 2021).

Kanker payudara proses dimulai dengan hiperproliferasi jinak kemudian atipikal, berkembang menjadi karsinoma in situ kemudian invasif dan berpuncak pada penyakit metastasis. Kanker dihasilkan dari pertumbuhan sel yang tidak normal yang berpotensi menyerang bagian lain dari tubuh (Patel et al., 2021). Tatalaksana umum perawatan kanker payudara metastasis selain pembedahan adalah kemoterapi. salah satu agen kemoterapi yang digunakan untuk mengobati kanker payudara adalah metotreksat (MTX) (Sutejo et al., 2019). Metotreksat (MTX) memiliki onset yang cepat, hasilnya dapat terlihat setelah 2-3 minggu terapi. Obat ini memasuki sel sebagai senyawa induk atau metabolit 7-hidroksi-MTX, melalui folat carrier. Namun Munculnya efek samping adalah alasan utama penghentian obat. Efek samping yang paling umum adalah melibatkan GIT (mual, muntah), hepatik, CNS (sakit kepala, pusing), dan hematologis (Marissa & Achmad, 2019).

Efek samping kemoterapi bervariasi tergantung regimen kemoterapi yang diberikan. Berdasarkan *Nasional Cancer Institute*, efek samping yang dapat terjadi akibat kemoterapi adalah mual, muntah, diare, stomatitis, alopesia, rentan terinfeksi, tromositopenia, neuropati dan myalgia. Didapatkan lebih 80% wanita yang menjalani kemoterapi mengalami alopesia (kebotakan) (Effendi & Anggun, 2019).

Oleh karena itu diperlukan pengembangan obat yang berpotensi sebagai agen kemoterapi atau agen pendamping dengan tujuan meningkatkan efikasi obat kemoterapi sekaligus mengurangi efek samping yang ditimbulkan (Endharti et al., 2018)

Kanker atau tumor ganas merupakan salah satu masalah kesehatan terpenting, di dunia, dan jumlah kematian dari penyakit ini termasuk tinggi, terutama di negara berkembang. Untuk mengobati kanker sangat diperlukan menemukan obat yang baru dengan toksisitas kecil dan aktivitas anti kanker yang baik (Zhou et al., 2021). Salah satu upaya mengembangkan obat anti kanker adalah melakukan pengujian dari turunan metronidazol ariloksi yang menunjukkan aktivitas sebagai anti kanker payudara pada sel MCF-7 yang bekerja

sebagai anti kanker dengan cara menghambat adhesi fokal kinase (FAK) (Hardjono, 2017).

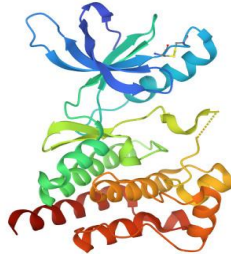
Sel Michigan Cancer Foundation-7 (MCF-7) adalah model sel kanker payudara yang digunakan untuk penelitian. Sel MCF-7 didapatkan dari jaringan payudara seorang wanita Kaukasia berumur 69 tahun dengan golongan darah O, dan Rh positif (Chusniasih, 2020). Sel kanker payudara MCF-7 merupakan sel kanker yang mengekspresikan estrogen reseptor (ER) dan progesteron reseptor (PR) dan HER-2 negatif (Kwon et al., 2016). Aktivitas toksisitas anti kanker dari senyawa metronidazol ariloksi diuji dengan metode MTT (Methylthiazol Tetrazolium) dan uji docking molekuler untuk mengetahui gambaran interaksi obat dengan reseptor.

Uji toksisitas merupakan langkah awal untuk mengetahui aktivitas bahan aktif sebagai anti kanker (Syahbanu & Melati, 2019). Untuk mengetahui besarnya potensi aktivitas bahan aktif dapat dilakukan menggunakan metode MTT (Methylthiazol Tetrazolium) dengan membaca absorbansi dari formazan. Prinsip uji MTT adalah reaksi reduksi oksidasi didalam sel. Garam MTT akan direduksi oleh enzim reduktase suksinat tetrazolium menjadi kristal formazan. Hasil yang didapatkan dari uji MTT adalah nilai IC_{50} yang menunjukkan suatu senyawa memiliki sifat toksik terhadap sel dan digunakan sebagai parameter dalam menunjukkan konsentrasi sampel dalam menghambat pertumbuhan sel sebanyak 50% (Amir Hermansyah, 2017).

Berdasarkan aktivitas anti kanker dari beberapa senyawa turunan metronidazol ariloksi maka perlu dilakukan identifikasi protein target mana yang mempengaruhi oleh senyawa yang disintesis sebagai anti kanker dengan uji docking molekuler (Faghih-Mirzaei et al., 2019). Docking merupakan suatu upaya untuk menselaraskan antara ligan yang merupakan molekul kecil ke dalam sel target yang merupakan molekul protein yang besar. Hasil dari uji docking molekuler berupa nilai energi ikatan. Energi ikatan dapat menunjukkan jumlah energi yang dibutuhkan untuk membentuk ikatan antara ligan dengan reseptor. Semakin kecil energi ikatan berarti ikatan tersebut semakin stabil dan semakin besar energi ikatan maka ikatan tersebut kurang stabil. Apabila energi ikatan stabil

maka dapat diprediksikan bahwa aktivitasnya juga semakin besar antara ikatan ligan dengan reseptor (Kesuma et al., 2018).

2. Domain Protein Kinase Adhesi Focal



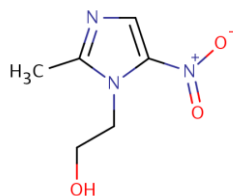
Gambar 1. Domain protein focal adhesi kinase (kode PDB: 2etm)

Untuk mencapai metastasis, sel kanker menghasilkan berbagai protein yang berperan penting dalam adhesi sel-sel, adhesi matriks sel, migrasi sel dan transisi epitel-mesenkim (EMT). E-cadherin adalah protein kunci yang mengatur adhesi sel-sel melalui pembentukan sambungan sel-sel. Hilangnya E-cadherin ditemukan dalam perkembangan keganasan tumor pada sebagian besar tumor epitel (Meiyanto and Larasati, 2019).

Terapi kanker payudara tidak cukup hanya menargetkan pada tumor primer melalui pendekatan sitotoksik tetapi juga perlu dikembangkan penghambat invasi dan metastasis. Penghambatan metastasis menjadi tantangan karena tiap tahapan dalam cascade ini membutuhkan unsur dan kondisi yang berbeda. Pada hampir semua tahapan metastasis terdapat karakteristik yang sama yaitu kemampuan sel metastatik untuk migrasi, yang dapat menjadi target dalam menghambat metastasis. Tanpa memandang pemicunya, pemegang peran kunci migrasi sel kanker adalah pensinyalan integrin, yang mengaktifkan pembentukan protrusi sel dan focal adhesi. Focal adhesi dibentuk oleh sekitar 200 protein, dengan salah satu komponen enzimatik kunci yaitu focal adhesi kinase (FAK). Protein FAK tersebut meningkat ekspresinya pada kanker payudara, dan berhubungan dengan agresivitas dan prognosis yang buruk (Rachmi., 2019).

Salah satu molekul yang memiliki peranan penting dalam perkembangan sel kanker adalah Focal Adhesion Kinase (FAK). Sebagai usaha untuk berproliferasi dan metastasis, sel kanker harus memiliki kemampuan untuk melekat atau adhesi ke jaringan dan organ yang lain. Focal adhesi Kinase (FAK) merupakan salah satu molekul yang terlibat dalam kemampuan sel kanker untuk melakukan adhesi. FAK merupakan salah satu cytoplasmic nonreceptor tyrosine kinase yang diaktivasi oleh reseptor faktor pertumbuhan atau integrin yang terdapat pada berbagai sel kanker (Ling et al., 2015).

B. Senyawa Metronidazol



Gambar 2. Struktur kimia metronidazol

Nama IUPAC : 2-Metil-5-nitroimidazol-1-etanol

Rumus molekul : $C_6H_9N_3O_3$

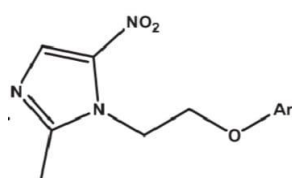
Berat molekul : 171,15

Penjelasan yang lebih spesifiknya Metronidazol ini tidak berbau, serbuk putih hingga kuning pucat, stabil diudara, warna menjadi lebih gelap apabila terpapar cahaya. Kelarutannya adalah Larut dalam 100 bagian air, dalam 200 bagian etanol (95%), dalam 250 bagian klorofom dan sukar larut dalam eter (Ditjen POM, 1995).

Metronidazole (2-Metil-5-nitroimidazol-1-etanol) adalah turunan sintesis dari nitroimidazol dengan bakterisida kuat dan aktivitas antiparasit, awalnya terdeteksi dalam kultur spesies streptomyces pada tahun 1950-an. Nitroimidazol adalah senyawa nitrogen heterosiklik penting yang telah diketahui menunjukkan berbagai aktivitas biologis seperti antimikroba, antikanker, antiprotozo, antivirus, antioksidan, antiinflamasi, dll (Patel et al., 2021).

turunan dari nitroimidazole adalah metronidazol, Secnidazol, tinidazol, ornidazol, benznidazol, satranidazol, dan lain-lain. Agen-agen tersebut digunakan untuk mengobati infeksi yang disebabkan oleh resistensi obat bakteri (Patel et al., 2021). Beberapa studi penelitian mengungkapkan bahwa metronidazole dapat menangkal sebagian besar manifestasi imunopatologis dari penyakit corona virus infeksi 2019 (Patel et al., 2021).

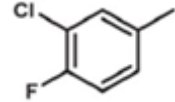
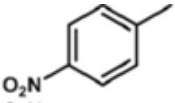
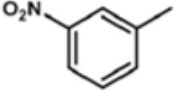
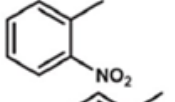
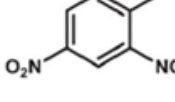
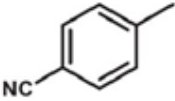
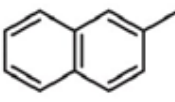
Sintesis dan hubungan kuantitatif struktur dan aktivitas 13 serangkaian senyawa turunan metrinidazol ariloksi baru. Evaluasi biologis dilakukan untuk mendapatkan aktivitas sitotoksik potensial dengan uji MTT, Studi apoptosis dari tiga senyawa yang lebih kuat dilakukan dengan flow cytometry untuk memahami mekanisme kerjanya beserta docking molekuler. Inilah senyawa turunan metronidazol ariloksi baru (Faghieh-Mirzaei et al., 2019)



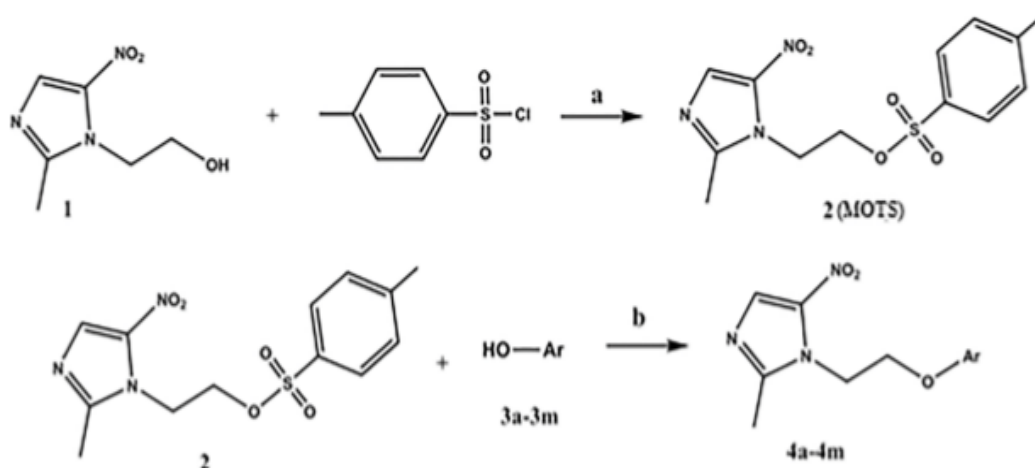
Gambar 3. Struktur senyawa metronidazol ariloksi

Tabel 1. Senyawa turunan dari metronidazole ariloksi

No	Nama senyawa	Ar
1.	2-methyl-5-nitro-1-(2-phenoxyethyl)-1H-imidazole	
2.	1-(2-(4-fluorophenoxy)ethyl)-2-methyl-5-nitro-1H-imidazole	
3.	1-(2-(2-chlorophenoxy)ethyl)-2-methyl-5-nitro-1H-imidazole	
4.	1-(2-(3,4-dichlorophenoxy)ethyl)-2-methyl-5-nitro-1H-imidazole	
5.	1-(2-(4-chloro-3-methylphenoxy)ethyl)-2-methyl-5-nitro-1H-imidazole	
6.	1-(2-(4-fluoro-3-methylphenoxy)ethyl)-2-methyl-5-nitro-1H-imidazole	

7.	1-(2-(3-chloro-4-fluorophenoxy)ethyl)-2-methyl-5-nitro-1H-imidazole	
8.	2-methyl-5-nitro-1-(2-(4-nitrophenoxy)ethyl)-1H-imidazole	
9.	2-methyl-5-nitro-1-(2-(3-nitrophenoxy)ethyl)-1H-imidazole	
10.	2-methyl-5-nitro-1-(2-(2-nitrophenoxy)ethyl)-1H-imidazole	
11.	1-(2-(2,4-dinitrophenoxy)ethyl)-2-methyl-5-nitro-1H-imidazole	
12.	4-(2-(2-methyl-5-nitro-1H-imidazol-1-yl)ethoxy)benzonitrile	
13.	2-methyl-1-(2-(naphthalen-2-yloxy)ethyl)-5-nitro-1H-imidazole	

Cara kerja secara eksperimental yang telah di uji dengan alat yang digunakan adalah silika gel yang didukung aluminium dan divisualisasikan dalam sinar UV (254 nm). Titik leleh ditentukan pada peralatan elektrothermal-9100. Spektrum IR direkan pada Bruker FTIR (model alpha), semua spektrum ¹H NMR di rekam pada spektrometer model Bruker AVANCE III 300MHz. Spektrum ¹³C NMR direkam pada instrumen yang sama pada 75MHz, menggunakan penganalisis Heraeus CHN-O rapid. Prosedur untuk sintesis 2-(2-metil-5-nitro-1H-imidazol-1-il)etil 4-metilbenzena-sulfonat (MOTS) dengan cara campuran p-Toluenesulfonil klorida (9,39g ,50mmol), metronidazol (8,55g, 50mmol) dan piridin (6ml, 74,5mmol) dalam kloroform (16mL) di aduk pada 0°C dalam penangas es. Setelah di aduk selama 24 jam, endapan yang terbentuk di saring dan di cuci dengan air dan di keringkan di udara.



Skema 1. Reagen dan kondisi: (a) CHCl₃, Pyridine, 0 °C, 24 jam; (b) K₂CO₃, DMF, 80 °C, 24 jam.

Gambar 4. Sintesis senyawa metronidazole ariloksi

Prosedur kerja untuk sintesis turunan metronidazol ariloksi dengan cara campuran fenol dan MOTS (2-(2-metil-5-nitro-1H-imidazol-1-il)etil 4-metilbenzena-sulfonat) (3,24g, 10 mmol) dalam DMF (dimetilformamida) (10mL) ditambahkan kalium karbonat (1,38g,10 mmol) dan dipanaskan pada 80°C selama 24 jam. Kemajuan reaksi di pantau dengan KLT (kromatografi lapisan tipis) dan etanol/etil asetat digunakan sebagai eluen. Setelah reaksi selesai, campuran dituangkan ke dalam air es (100 mL). Endapan yang dihasilkan di saring, dicuci dengan air dan dikeringkan di udara (Faghih-Mirzaei et al., 2019).

C. Hubungan Kuantitatif Struktur dan Aktivitas (HKSA)

1. Konsep dasar HKSA

Perkembangan pemodelan molekul dengan metode kimia komputasi sangat didukung oleh perkembangan teknologi komputer. Peningkatan teknologi komputer untuk memberikan dukungan untuk penciptaan perangkat lunak mampu memodelkan senyawa yang terdiri dari ratusan atau bahkan ribuan atom. Sebuah teknik yang banyak digunakan dalam kimia obat adalah studi HKSA. Studi HKSA memprediksi sifat kimia teoritis dan hubungan antara struktur elektronik dan geometris dengan aktivitas molekul obat yang dimodelkan oleh komputer.

Berdasarkan perhitungan tersebut dapat diprediksi sisi elektronik atau parameter lain yang mempengaruhi aktivitas suatu efek obat (Hadanu et al., 2018)

Analisis HKSA melalui penerapan konsep kimia komputasi, dapat memberikan banyak manfaat dan menghemat waktu juga biaya karena relatif murah jika dibandingkan dengan penelitian laboratorium eksperimental. Di bidang farmasi, metode kimia komputasi telah berguna untuk melakukan pemodelan obat molekular untuk mempelajari hubungan antara aktivitas struktur molekul dan interaksi obat dengan reseptor (Hadanu et al., 2018). Ketika sifat kimia atau fisik dan struktur molekul di hasilkan berupa angka, dimungkinkan untuk mengusulkan hubungan matematis antara struktur dan aktivitas. Matematis yang diperoleh kemudian dapat digunakan sebagai sarana prediksi respons biologis untuk struktur yang serupa. HKSA banyak digunakan dalam industri farmasi untuk mengidentifikasi senyawa yang menjanjikan, terutama pada tahap awal penemuan obat (Boudergua et al., 2019).

Pendekatan HKSA membantu untuk mengkorelasikan spesifikasi aktivitas biologis atau sifat fisik dari serangkain senyawa dengan sifat molekul yang diukur atau dihitung dari senyawa dalam hal deskriptor. Metodologi HKSA meghemat sumber daya dan mempercepat proses pengembangan oabat molekuler baru (Hadanu et al., 2018)

Metode HKSA pada dasarnya untuk mengkorelasikan aktivitas secara eksperimental dengan deskriptor secara komputasi berupa angka-angka untuk menjelaskan data penelitian ke dalam bentuk perhitungan. Salah satunya analisis statistik regresi linier yang merupakan sebuah metode statistika yang dipakai dalam menghubungkan variabel bebas (1 atau >1) dengan variabel terikat. Variabel-variabel tersebutlah yang menentukan hasil model persamaan HKSA yang akan digunakan untuk menentukan aktivitas biologi suatu senyawa (Rakhman et al., 2019). Secara umum persamaan linier HKSA sebagai berikut :

$$\text{Aktivitas biologi} = \text{tetapan} + (C_1.P_1) + (C_2. P_2) + (C_3. P_3) + (C_4.P_4) + \dots$$

Keterangan : C adalah koefisien yang dihitung dalam deskriptor dan aktivitas bioologis senyawa. P merupakan parameter yang dihitung untuk setiap molekul

Keuntungan dari metode HKSA adalah dapat menghitung sifat molekul yang kompleks dan hasil perhitungannya berkorelasi secara signifikan dengan eksperimen yang biasa disebut HKSA (Dwi Ananto, 2017). HKSA dapat diasumsikan bahwa adanya hubungan kuantitatif antara sifat mikroskopi (struktur molekul), hubungan antara atom dalam molekul, dan juga termasuk sifat fisika dan kimia yang melekat pada susunan tersebut dengan sifat makroskopis/empiris (aktivitas biologis) dari suatu molekul (Hari Purnomo, 2019). Pada struktur dapat menghubungkan antar atom dan molekul, juga sifat fisika dan sifat kimia pada susunan senyawa tersebut (Dwi Ananto, 2017).

Jenis dan intensitas hubungan interaksi antara senyawa obat dan sistem biologis sangat ditentukan oleh sifat fisika dan kimia molekul obat. Sifat ini adalah hasil dari jenis, jumlah, dan ikatan antar atom, serta susunan ruang atom yang membentuk molekulnya yang dapat dipelajari secara komputasi (*in silico*). Dengan keuntungannya adalah peluang keberhasilan besar, waktu yang digunakan relatif singkat dan biayanya lebih rendah dalam evaluasi bioaktivitas obat jika dibandingkan dengan pengujian secara eksperimen. Maka perlu untuk mengkaji dan menganalisis hubungan kuantitatif antara sifat fisika dan sifat kimia senyawa tersebut terhadap aktivitas biologisnya yang dinyatakan dalam IC_{50} diartikan sebagai dosis yang diperlukan untuk memberikan efek biologis terhadap 50% populasi (Utomo et al., 2018).

2. Deskriptor HKSA

Hari Purnomo (2019) menyatakan bahwa struktur kimia mengandung beberapa komponen yang membangun struktur tersebut, dalam HKSA komponen tersebut sering disebut Deskriptor (Hari Purnomo, 2019). Deskriptor fisikokimia menjadi parameter untuk menghitung hidrofobisitas, sifat elektronik, dan efek sterik secara komputasional (Asmara et al., 2018). Awalnya deskriptor fisika kimia dikelompokkan menjadi tiga, sebagaimana dikemukakan oleh Hansch, antara lain

1. Parameter Lipofilisitas/hidrofobisitas (π)

Hidrofobisitas merupakan cara untuk mengetahui apakah suatu obat dapat dengan mudah melintasi membran sel dan interaksi reseptor. Mengubah

substituen pada suatu senyawa dapat berefek pada karakter hidrofobisitas dan juga mempengaruhi aktivitas biologi senyawa tersebut. Hidrofobisitas dalam suatu obat di uji secara eksperimen relatif obat dalam campuran pemilihan antara n-oktanol atau air. Parameter hidrofobisitas adalah koefisien partisi (Log P) (Hari purnomo, 2019). \ Nilai Log P merupakan parameter yang digunakan untuk memperkirakan hidrofobisitas molekuler. Untuk semua senyawa, Log P yang kurang dari nol itu menyatakan bahwa molekul-molekulnya memiliki kelarutan dalam air yang tinggi. Pada prinsipnya kapasitas permeasi membran dapat dilewati dengan berat molekul yang kecil. Ikatan hidrogen meningkatkan kelarutan dalam air dan ikatan tersebut harus diputus agar senyawa dapat meresap ke dalam dan melalui membran lipid bilayer. Dengan demikian, peningkatan jumlah ikatan hidrogen mengurangi partisi dari fase air ke dalam membran lipid bilayer untuk permeasi dengan difusi pasif (Boudergua et al., 2019)

Distribusi obat dalam tubuh dipengaruhi oleh nilai log P. Dari nilai log P dapat diketahui bahwa semakin positif nilai log P maka semakin tinggi lipofilisitas suatu molekul beserta senyawa akan cenderung berada pada fase non polar. Dan apabila nilai P besar maka semakin banyak interaksi senyawa dengan fase lipid. Semakin negatif nilai log P senyawa maka senyawa tersebut tergolong polar sehingga larut dalam cairan tubuh saja dan sulit untuk menembus membran biologis yang berakibat ligan tidak dapat berikatan dengan reseptor, karena senyawa cenderung pada fase polar (Cis-trans et al., 2021)

$$P = C_o/C_w$$

Keterangan : C_o = kadar obat dalam pelarut minyak (pelarut non polar)

C_w = kadar obat dalam pelarut air (pelarut polar)

2. Parameter sterik

Sterik substitutuen dapat diukur berdasarkan sifat efek gugus pada kontak obat dengan reseptor yang saling berdekatan. Parameter sterik dipengaruhi oleh substituen. substituen yang besar dapat bertindak sebagai perisai dan menghalangi interaksi antara obat dan pengikatnya karena untuk mengenalkan obat dengan tepat dan pengikatan yang maksimum sehingga meningkatkan aktivitas.

Deskriptor dari parameter sterik adalah polarisasi (P), Refraktivitas molar (MR), Surface area (SA), Volume (V), Massa (M).

Luas permukaan berkaitan erat dengan luas permukaan sentuh suatu molekul dan kapasitas ukuran yang dapat berguna untuk memudahkan molekul saat menerobos membran biologis makhluk hidup sedangkan refraktivitas molar (MR) adalah sifat aditif konstitutif senyawa yang terdapat gugus yang dapat menambahkan nilai MR (Marni et al., 2019). Pada volume dan massa menggambarkan ukuran molekul dan besar kecilnya molekul berinteraksi dengan reseptor, dan bisa menunjukkan molekul yang kecil dapat mencapai reseptor dengan mudah dibandingkan yang besar.

3. Parameter elektronik

Parameter elektronik dapat mempengaruhi kuat interaksi obat dengan situs yang mengikat serta mudahnya suatu obat dapat menyebar melalui membran sel. Jadi, sangat perlu untuk mengukur efek elektronik dari substituen. deskriptor dari parameter elektronik adalah muatan bersih atom, energi HOMO, energi LUMO, momen dipol dan energi hidrasi (H). Pada deskriptor elektronik terdapat muatan atom bersih yang dimana berpengaruh dalam menentukan interaksi elektronik antara atom yang saling berikatan dalam suatu molekul. Interaksi tersebut melibatkan elektron pada atom yang saling berikatan akibatnya, mempengaruhi harga muatan bersih masing-masing atom (Marni et al., 2019).

Momen dipol menunjukkan bahwa Nilai dari momen dipol yang semakin besar maka akan semakin bersifat polar (Dan et al., 2018). Dalam aplikasi numerik, momen dipol didapatkan dari perhitungan afinitas elektron dan potensi ionisasi. Elektronegativitas adalah ukuran kekuatan elektron atau sekelompok atom buat menarik elektron ke arahnya, sedangkan energi hidrasi menunjukkan kemampuan senyawa tersebut dapat berinteraksi pada molekul air. Semakin tinggi energi hidrasi pada senyawa turunan metronidazol ariloksi maka semakin hidrofil senyawa tersebut (Marni et al., 2019).

Polarisasi merupakan polaritas suatu molekul yang berkaitan erat dengan jumlah elektron, dimana jumlah elektron yang banyak dapat mempengaruhi nilai polaritas pada suatu molekul. Jadi apabila jumlah elektron semakin banyak maka

akan mudah terpolarisasi. Polaritas suatu molekul berhubungan dengan kemampuan suatu molekul untuk membentuk dipol sesaat agar berguna untuk membentuk ikatan intermolekuler (Marni et al., 2019).

Energi HOMO memiliki hubungan langsung dengan potensial ionisasi dan kerentanan molekul akan penyerangan elektrofilik, namun pada energi LUMO berhubungan langsung dengan afinitas elektron dan sifat elektron serta sifat kerentanan molekul dalam penyerangan terhadap nukleofil (Dan et al., 2018). Selisih energi HOMO-LUMO berguna dalam penentuan indeks stabilitas molekul. Energi HOMO dan LUMO berkaitan dengan kemampuan dari senyawa untuk menghambat. Perselisihan HOMO dan LUMO atau Energi celah (ΔE) diperoleh dengan persamaan:

$$\text{Energi celah } (\Delta E) = E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}}$$

D. Semi Empiris AM1

Komputasi dapat digunakan untuk merancang obat menggunakan hasil eksperimen lalu diterjemahkan ke dalam program komputer untuk menghitung sifat-sifat molekul dan perubahannya, juga terdapat selisih energi, frekuensi getaran, dan besaran spektroskopi (Kholil & Dwi Putra, 2019). Perkembangan teknologi komputer sekarang dapat digunakan sebagai perhitungan kimia kuantum, dengan cara perhitungan yang dapat memprediksi sifat-sifat suatu senyawa dengan hasil yang akurat. Karena itu menjadi dasar lahirnya kimia komputasi (Marni et al., 2019). Untuk melakukan pengkajian itu, didalam kimia komputasi menyediakan beragam metode perhitungan, di antaranya adalah mekanika *ab initio*, *semi-empiris* (SE), dan *DFT* (Kholil & Dwi Putra, 2019).

Perhitungan dengan metode DFT menggunakan penyelesaian persamaan Schrodinger secara sederhana, sebab didasarkan pada perhitungan densitas elektron. Pada metode ini energi suatu molekul ditentukan berlaraskan kerapatan elektron pada molekul tersebut serta dapat dilakukan untuk menghitung fungsi gelombang dari banyak partikel. Namun pada metode DFT dibutuhkan waktu yang lama dan fungsi untuk hubungan dan pertukaran nya tidak diketahui selain elektron bebas (Marni et al., 2019)

Semi empiris ini bisa disebut sebagai semi eksperimental karena metode ini menggabungkan teori fisika dengan eksperimen. Prinsip dari metode ini sama dengan metode *ab initio*, pada semi empiris menyederhanakan integral dua elektron dari Hamiltonian (Paramita et al., 2020). Kelebihan dari semi empiris ini tingkat akurasi yang lebih tinggi untuk menghitung nilai eksperimen dan waktu pengoperasian nya lebih cepat dibandingkan dengan metode *ab initio* (Pratiwi et al., 2021).

Perhitungan semi empiris memerlukan parameter dari semua elemen yang terlibat dalam sistem molekul. Kelebihan semi empiris lainnya adalah hanya memerlukan ukuran penyimpanan yang kecil. Namun, Semi empiris ini memerlukan jurnal pembandingan dalam penelitian untuk meningkatkan kualitas data prediksi (Paramita et al., 2020). Pada Metode semi empiris model AM1 mampu menghitung optimasi geometri, sifat elektronik dan energi total dari model yang diinginkan dan memiliki kemampuan memperkirakan gugus H lebih baik dibandingkan metode yang lainnya (Pratiwi et al., 2021). Penggunaan metode semi empiris AM1 terbukti cukup baik untuk optimasi struktur molekul karena semi empiris AM1 relatif cepat saat pengoperasian dan dapat menghitung molekul-molekul yang besar (Rakhman et al., 2019).

Menurut Asmara (2018), metode AM1 lebih disukai karena metode ini dapat digunakan untuk senyawa organik yang mengandung gugus fenil di dalamnya (Asmara et al., 2018). Maka dari itu penelitian ini dilakukan dengan metode semi empiris AM1.

E. Analisis statistik

HKSA selanjutnya dibantu dengan analisis regresi multilinier dan korelasi menggunakan perangkat lunak program SPSS (Arba et al., 2018). Analisis statistika dilakukan melalui dua cara yaitu, yakni analisis korelasi dan regresi multilinear untuk mendapatkan model persamaan HKSA. Analisis korelasi dilakukan untuk melihat deskriptor- deskriptor yang mempunyai hubungan aktivitas biologis dengan Log $1/IC_{50}$ yang dilakukan secara eksperimen (Rakhman et al., 2019).

Analisis regresi multilinier untuk memodelkan 13 senyawa turunan metronidazol ariloksi, lalu hasil regresi dirankingkan berdasarkan koefisien korelasi (R) yang menunjukkan tingkat hubungan antara nilai aktivitas biologis dari senyawa tersebut dengan data hasil perhitungan berdasarkan pada persamaan yang diperoleh dari analisis regresi. Koefisien determinasi (R^2) menunjukkan pengkuadratan dari koefisien korelasi atau bisa disebut dengan koefisien determinasi. Dalam uji statistik biasanya digunakan nilai R^2 karena tingkat ketelitian lebih tinggi dibandingkan nilai R (Dan et al., 2018).

Parameter lain yang perlu di perhatikan adalah nilai Fischer (F) dimana perlu dilihat yaitu nilai F_{hitung}/F_{tabel} . Persamaan yang memenuhi syarat signifikan pada tingkat kepercayaan 99% adalah persamaan yang memiliki nilai F_{hitung}/F_{tabel} lebih dari 1 sehingga dapat memenuhi syarat signifikasi pada tingkat kepercayaan 99%. Pada nilai standart error of estimate (SEE) menunjukkan Semakin kecil nilai SEE maka data yang di dapatkan semakin signifikan. Pemasukan variabel terpilih yang tidak cocok akan membuat nilai SEE semakin meningkat (Dan et al., 2018).

Untuk mendapatkan kemampuan prediksi dari persamaan HKSA yang dihasilkan harus dilanjutkan dengan perhitungan nilai PRESS. Penentuan nilai PRESS bermanfaat untuk melihat perbandingan $\text{Log IC}_{50 \text{ Eksperimen}}$ dengan $\text{Log IC}_{50 \text{ Prediksi}}$ yang di dapat dari model persamaan HKSA. Penentuan model persamaan HKSA terbaik dilanjutkan dengan cara menyeleksi model persamaan tersebut yang di validasi untuk melihat model persamaan HKSA terbaik. Selanjunya, uji validasi dapat dilakukan dengan menggunakan hubungan atau korelasi antara nilai $\text{Log IC}_{50 \text{ Eksperimen}}$ dengan $\text{Log IC}_{50 \text{ prediksi}}$ yang ditampilkan dalam bentuk kurva korelasinya (Rakhman et al., 2019).

BAB V

PENUTUP

A. Kesimpulan

1. Deskriptor yang dapat mempengaruhi aktivitas antikanker senyawa turunan metronidazol ariloksi yaitu muatan atom bersih qO_{12} (-0,2), qC_{11} (-0,04), qC_{10} (-0,03), momen dipol (4,093 D), energi hidrasi (-9,37 Kkal/mol), polarisabilitas ($32,51 \text{ \AA}^3$), Log P (1.04) dan massa (297.31) pada senyawa turunan ke-13 yang memiliki aktivitas yang baik berdasarkan parameter yang paling berpengaruh sebagai antikanker payudara. Yang dimana parameter elektronik dan hidrofobisitas yang berdasarkan kepolaran dari senyawa dengan aktivitas yang baik memiliki sifat polar yang rendah sehingga polarisabilitas tinggi dan senyawa yang mudah larut dalam air dan juga minyak. Pada parameter sterik berdasarkan besar-kecilnya senyawa agar dapat larut dalam tubuh.
2. Model Persamaan Hubungan Kuantitatif Struktur Aktivitas (HKSA) terpilih pada senyawa turunan metronidazol ariloksi terhadap aktivitas anti kanker adalah model 4 dengan

$$\begin{aligned} \text{Log IC}_{50} = & 14.873 + (102,786.qO_{12}) + (0,219.MD) - (246,463.qC_{11}) \\ & + (0,237.EH) + (0,223.Polarisabilitas) - (83,523.qC_{10}) - \\ & (0,031.massa) + (0,146.LogP) \end{aligned}$$

$$n= 8; R= 0,976; R^2= 0,953; SE= 0,12; Sig= 0,02; PRESS= 0,070.$$

B. Saran

1. Untuk melanjutkan penelitian ini dilakukan mendesain molekul dengan menggunakan persamaan HKSA agar di dapatkan aktivitas biologis yang lebih baik pada senyawa turunan metronidazol ariloksi.

DAFTAR PUSTAKA

- Amir Hermansyah, & Bambang Gonggo Murcitro. (2017). Uji MICROTETRAZOLIUM (MTT) EKSTRAK METANOL DAUN *Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl TERHADAP SEL KANKER PAYUDARA MCF. *Alotrop*, 1(1), 27–32.
- Arba, M., Ruslin, R., Nursan, N., Maulidiyah, M., & Tjahjono, D. H. (2018). Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas (HKSA) dan Penambatan Molekul Senyawa Turunan Benzamida sebagai Inhibitor Alosterik Mitogen Enhanced Kinase (MEK). *Jurnal Kimia VALENSI*, 4(1), 42–51. <https://doi.org/10.15408/jkv.v4i1.7454>
- Asmara, A. P. (2019). Analisis Hksa Senyawa Turunan 4-Fenoksipirimidin-5Karboksiamida Sebagai Antidiabetik Menggunakan Metode Am1. *Jurnal Sains Dan Terapan Kimia*, 13(2), 99. <https://doi.org/10.20527/jstk.v13i2.6432>
- Asmara, A. P., & Dwi. (2015). Analisis Hubungan Kuantitatif Struktur Dan Aktivitas Senyawa Turunan Triazolopiperazin Amida Menggunakan Metode Semiempirik AM1. *Elkawnie*, 1(2), 125–138.
- Asmara, A. P., Mudasir, M., & SIswanta, D. (2018). Analisis Hksa Senyawa Antidiabetik Turunan Triazolopiperazin Amida Menggunakan Metode Semiempirik Pm3. *Alchemy*, 5(4), 106. <https://doi.org/10.18860/al.v5i4.4045>
- Boudergua, S., Alloui, M., Belaidi, S., Al Mogren, M. M., Ellatif Ibrahim, U. A. A., & Hochlaf, M. (2019). QSAR Modeling and Drug-Likeness Screening for Antioxidant Activity of Benzofuran Derivatives. *Journal of Molecular Structure*, 1189, 307–314. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.04.004>
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(6), 394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- Chusniasih, D. (2020). Aktivitas Antikanker Ekstrak Aseton Kulit Buah Kakao (*Theobroma cacao* L.) Terhadap Sel Vero dan MCF-7 Secara In Vitro. 9(27).
- Cis-trans, J. J., Bramasta, J. S., & Sanjaya, I. G. M. (2021). Studi In Silico Fitosterol dan Turunannya Sebagai Kandidat Obat Anti Kanker Payudara. 5(1), 1–7. <https://doi.org/10.17977/um0260v5i12021p001>
- Dan, S., Hksa, A., Male, Y. T., & Sutapa, I. W. (2018). *Xanthon Menggunakan Hubungan Kuantitatif*. 11(1).
- Duan, Y. T., Yao, Y. F., Huang, W., Makawana, J. A., Teraiya, S. B., Thumar, N. J., Tang, D. J., Tao, X. X., Wang, Z. C., Jiang, A. Q., & Zhu, H. L. (2014). Synthesis, biological evaluation, and molecular docking studies of novel 2-styryl-5-nitroimidazole derivatives containing 1,4-benzodioxan moiety as FAK inhibitors with anticancer activity. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 22(11), 2947–2954. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2014.04.005>