

## HUBUNGAN KUANTITATIF STRUKTUR DAN AKTIVITAS ANTIKANKER SENYAWA TURUNAN ESTRADIOL HASIL PERHITUNGAN METODE SEMIEMPIRIS AM1

SYARIFAH NUGRAHENI<sup>1</sup>, PONCO ISWANTO<sup>1</sup>, IQMAL TAHIR<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Jurusan Kimia Fakultas MIPA Universitas Jenderal Soedirman Purwokerto

<sup>2</sup>Pusat Kimia Komputasi Indonesia Austria Jurusan Kimia FMIPA UGM

### INTISARI

Telah dilakukan analisis multivariat hubungan kuantitatif struktur dan aktivitas antikanker dari satu seri senyawa turunan estradiol berdasarkan perhitungan sifat kimia senyawa. Data parameter-parameter tersebut diperoleh dari struktur hasil optimasi geometri menggunakan metode semiempirik AM1 sedangkan aktivitas senyawa diperoleh dari literatur. Analisis hubungan antara aktivitas antikanker dan sifat kimia senyawa dilakukan dengan program SPSS. Hasil analisis memberikan model persamaan terbaik sebagai berikut:

$\log 1/IC_{50} = 8,832 + 28,320 qC_1 + 39,919 qC_4 - 8,356 qC_6 - 1,041 \mu - 0,584 \log P$  (n = 19, r = 0,789, SE = 0,384,  $F_{hitung}/F_{tabel} = 1,422$ )

**Kata kunci** : QSAR, senyawa antikanker, estradiol.

### ABSTRACT

Quantitative Structure-Activity relationship (QSAR) analysis of several substituted estradiols as anticancer compound based on chemical properties have been done. The parameters are obtained from optimization geometry structure using semi empirical AM1 methods, and the activity of compounds was taken from literature. Relationship analysis between anticancer activity and chemical properties was done based on multilinear regression using SPSS program. The QSAR analysis gave the best model as follows:

$\log (1/IC_{50}) = 8.832 + 28.320 qC_1 + 39.919 qC_4 - 8.356 qC_6 - 1.041 \mu - 0.584 \log P$  (n = 19, r = 0.789, SE = 0.384,  $F_{hitung}/F_{tabel} = 1.422$ )

**Keywords**: QSAR, anticancer compounds, estradiol.

### I. PENDAHULUAN

Sampai saat ini, kanker masih merupakan suatu penyakit yang menjadi permasalahan besar dalam bidang kesehatan. Menurut Kurniasanti (2003), dalam waktu sepuluh tahun terakhir terjadi peningkatan peringkat kanker sebagai penyebab kematian yaitu dari urutan ke-12 menjadi urutan ke-6. Dengan demikian diperkirakan setiap tahun terdapat 190.000

penderita baru dan seperlima di antaranya meninggal dunia. Sebuah studi melaporkan bahwa insiden penderita kanker di dunia pada tahun 1999 sekitar sepuluh juta kasus baru dan sekitar tujuh juta orang di antaranya berakhir dengan kematian. Hal ini cukup memprihatinkan sehingga perlu adanya usaha untuk menemukan senyawa baru yang aman sebagai antikanker.

Salah satu senyawa yang berpotensi sebagai senyawa antikanker adalah turunan estradiol. Menurut penelitian Muranaka (2001), 2-metoksi estradiol mempunyai aktivitas sebagai penghambat pertumbuhan kanker payudara. Senyawa ini termasuk antiestrogen sebagai zat anti tumor pada karsinoma payudara yang memerlukan estrogen (kanker payudara), suatu neoplasma yang mempunyai reseptor estrogen. Reseptor ini terdapat pada sekitar dua pertiga dari semua tumor payudara (Nogrady, 1992).

Namun dalam pengembangan obat baru secara laboratorium ada beberapa langkah eksperimen yang perlu dilakukan, seperti : desain, sintesis, purifikasi dan identifikasi. Kesemuanya itu harus dilalui sebelum sampai pada tahap uji aktivitas. Kelemahannya adalah jika semua tahap tersebut telah dikerjakan, namun hasil yang diperoleh (senyawa yang diteliti) ternyata mempunyai aktivitas yang tidak lebih baik. Sehingga waktu, biaya dan tenaga yang telah dikeluarkan dalam serangkaian kerja laboratorium menjadi terbuang. Dalam hal inilah aplikasi kimia komputasi dapat berperan penting dalam kimia medisinal terutama dalam hal perancangan obat, prediksi teoritis tentang sifat-sifat kimia dan aktivitas suatu molekul. Rancangan obat diterapkan dalam upaya untuk mendapatkan obat baru dengan efektivitas yang lebih tinggi berdasarkan penalaran yang rasional dengan semaksimal mungkin mengurangi

faktor coba-coba (Sardjoko, 1993). Hal ini dapat membantu mengurangi kegagalan riset-riset eksperimental di laboratorium serta dapat mengefisiensikan tenaga, waktu, biaya riset dan dapat mengurangi hewan uji yang digunakan serta untuk melindungi lingkungan dari toksisitas. Penggunaan komputer sangat berperan guna membantu mempercepat penyelesaian perhitungan-perhitungan numeris untuk menghitung sifat molekul yang kompleks dan hasil perhitungannya berkorelasi secara signifikan dengan eksperimen.

Salah satu aplikasi kimia komputasi yang dapat diterapkan adalah kajian *Quantitative Structure-Activity Relationship* (QSAR) atau hubungan kuantitatif struktur aktivitas. Kajian ini mempelajari korelasi secara kuantitatif antara struktur molekul dan nilai aktivitas biologis yang terukur secara eksperimen. Kajian QSAR menjabarkan suatu model persamaan yang menghubungkan ketergantungan harga aktivitas suatu senyawa secara eksperimen dengan struktur molekul. Secara umum aktivitas senyawa adalah aktivitas biologis yang telah diuji secara klinis. Perkembangan kimia komputasi memungkinkan untuk perhitungan kuantum suatu senyawa sehingga dapat diperoleh struktur elektronik senyawa tersebut, yang dapat dinyatakan dengan parameter muatan atom, momen dwikutub, kerapatan elektron dan lain-lain (Leach, 1996). Pada analisis hubungan

kuantitatif dan aktivitas antikanker turunan estradiol digunakan prediktor yang meliputi muatan atom bersih, momen dwikutub, dan koefisien partisi oktanol/air ( $\log P$ ). Kokpol *et al* (1989) dan Rode *et al* (1988) telah menggunakan muatan bersih atom sebagai prediktor pada kajian QSAR. Muatan atom bersih sebelumnya juga digunakan oleh Ferianto *et al* (1997) dalam analisis hubungan kuantitatif antara struktur dan aktivitas biologis senyawa 2-fenil-1,8-nafridin-4-on sebagai obat antikanker. Alim *et al* (2000) menggunakan pendekatan QSAR untuk mempelajari toksisitas suatu seri senyawa fenol. Metoda yang sama telah berhasil digunakan oleh Tahir (2000) untuk kajian QSAR senyawa nitrobenzena. Desain senyawa baru pada kasus senyawa tabir surya dengan menggunakan pendekatan QSAR juga telah dilakukan oleh Tahir *et al* (2001). Metoda-metoda tersebut dapat berhasil baik untuk memilih variabel bebas yang berpengaruh dan hasilnya dapat digunakan untuk mendesain senyawa turunan baru.

Dalam analisis Hansch parameter-parameter diperlakukan sebagai variabel bebas (prediktor) untuk menerangkan harga aktivitas biologis. Analisis regresi multilinear banyak digunakan dalam menurunkan koefisien model. Hansch mempelajari senyawa yang sudah mempunyai kerangka dengan variasi struktur terbatas pada gugus fungsional pada sisi yang spesifik. Pendekatan

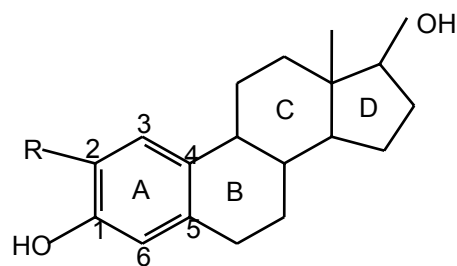
dengan menggunakan cara ini telah diterapkan dalam memprediksi pengaruh substituen dalam sejumlah besar uji biologi (Richon and Young, 2000).

Pada penelitian ini dilakukan analisis hubungan kuantitatif antara struktur senyawa turunan estradiol dengan aktivitas antikanker, khususnya yang memanfaatkan komputer berdasarkan teori mekanika kuantum yaitu dengan menggunakan hasil perhitungan metode semiempiris AM1. Hasil lebih jauh diharapkan dapat digunakan untuk melakukan desain senyawa turunan estradiol baru yang berkhasiat antikanker.

## II. METODOLOGI PENELITIAN

### II.1. Obyek Penelitian

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah aktivitas antikanker (dalam  $\log (1/IC_{50})$ ) senyawa turunan estradiol yang diperoleh dari literatur, berupa jurnal penelitian. Adapun data aktivitas antikanker senyawa disajikan pada Tabel 1. Struktur senyawa turunan estradiol disajikan pada Gambar 1.



Gambar 1. Struktur dasar senyawa turunan estradiol

Tabel 1. Data kadar penghambatan rata-rata ( $IC_{50}$ ) dan  $\text{Log}(1/IC_{50})$  eksperimen dari senyawa estradiol yang tersubstitusi (Muranaka, 2001)

No	R	$IC_{50}$	$\text{Log}(1/IC_{50})$
1.	CH <sub>3</sub> O	2,90	5,54
2.	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O	0,91	6,04
3.	<i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> O	4,20	5,38
4.	<i>i</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> O	4,80	5,32
5.	CH <sub>3</sub>	17,00	4,77
6.	H <sub>2</sub> C=CH	2,40	5,62
7.	CH <sub>3</sub> CH=CH	1,10	5,96
8.	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> CH=CH	8,60	5,07
9.	<i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> CH=CH	40,00	4,40
10.	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C=CH	9,40	5,03
11.	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	7,70	5,11
12.	<i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	4,90	5,31
13.	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	40,00	4,40
14.	<i>n</i> -C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	40,00	4,40
15.	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	40,00	4,40
16.	I	4,80	5,32
17.	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> S	10,00	5,00
18.	CH <sub>3</sub> CONH	40,00	4,40
19.	C <sub>2</sub> H <sub>6</sub> N	3,00	5,52

## II.2. Prosedur Kerja

### II.2.1. Pengambilan data prediktor

Dalam penelitian dengan analisis Hansch, setiap senyawa dibuat model struktur dua dimensinya menggunakan paket program Hyperchem. Kemudian model tersebut dilengkapi dengan atom hidrogen pada setiap atom untuk melengkapi struktur sebenarnya dan dibentuk menjadi struktur tiga dimensi. Proses selanjutnya adalah melakukan optimasi geometri struktur berupa minimasi energi molekul guna memperoleh konformasi struktur yang paling stabil. Perhitungan dilakukan dengan metode semiempirik AM1 dengan batas konvergensi 0,001 kkal/Å.mol. Metode optimasi dilakukan berdasarkan algoritma Polak-Ribiero. Setelah diperoleh struktur

terstabil, data mulai disimpan dengan melakukan *Start log*, kemudian dilakukan perhitungan *single point*, dan dilakukan *Stop log* untuk mengakhiri proses perekaman hasil perhitungan. *Output* data selanjutnya dapat dilihat pada file rekaman (*file.log*).

Untuk penelitian QSAR ini, parameter-parameter yang digunakan adalah sebagai berikut :

- Parameter hidrofobisitas : log P
- Parameter elektronik: muatan atom bersih, momen dwikutub.

### II.2.2. Teknik pemisahan data secara acak

Data dipisahkan menjadi dua kelompok yaitu data *fitting* yang berfungsi untuk mendapatkan model persamaan dan data uji untuk pengujian model persamaan. Teknik pemisahan cara acak menggunakan perangkat lunak *Microsoft Excel*. Data awal yang digunakan sebanyak 19, diambil 15 data sebagai data fitting dan sisanya 4 sebagai data uji.

### II.2.3. Analisis regresi multilinear

Untuk mendapatkan persamaan QSAR, terlebih dahulu data disajikan dalam tabel yang meliputi masing-masing aktivitas antikanker (dalam  $\text{log}(1/IC_{50})$ ) sebagai variabel tak bebas dan nilai QSAR *properties* sebagai variabel bebas. Korelasi parameter dihitung dengan aktivitas senyawa berdasarkan analisis regresi linear menggunakan program *SPSS for Windows* metode *backward* pada 15 data yang telah

dipisahkan (data *fitting*). Hasil perhitungan digunakan untuk menunjukkan urutan variabel bebas penting yang berfungsi sebagai deskriptor. Variasi dari beberapa variabel bebas membentuk beberapa alternatif model persamaan. Untuk setiap model persamaan alternatif dapat dilakukan perhitungan terhadap beberapa parameter statistik seperti  $r$ ,  $r^2$ , SD dan F. Selain parameter statistik tersebut, dari hasil perhitungan juga diperoleh nilai koefisien setiap variabel bebas yang terlibat dalam model persamaan. Nilai koefisien yang diperoleh digunakan untuk menghitung aktivitas teoritis.

Data aktivitas teoritis dibandingkan dengan aktivitas eksperimen senyawa. Untuk mengetahui kualitas dan kemampuan memprediksi dari setiap model persamaan, maka dihitung harga PRESS-nya sehingga dapat dipilih model persamaan terbaiknya. Untuk data *fitting* dilakukan perhitungan PRESS terhadap model tiap model persamaan sehingga didapatkan nilai  $PRESS_{internal}$ , dan untuk data uji diperoleh  $PRESS_{eksternal}$  (Tahir *et al*, 2004). Persamaan akhir diperoleh dengan analisis regresi multilinear pada 19 senyawa dengan program SPSS for Windows dengan metode *enter*.

## II. HASIL DAN PEMBAHASAN

### II.1 Hasil perhitungan deskriptor

Hasil perhitungan metode semiempiris AM1 menggunakan program *HyperChem* akan memberikan output data berupa

muatan bersih atom dan momen dwikutub. Untuk log P dapat dilihat dari QSAR *properties*. Hasil rekapitulasi ditunjukkan pada Tabel 2. Dari Tabel 2 terlihat bahwa perubahan muatan atom untuk atom bersih pada atom C dari cincin A. Hal ini terjadi karena pengaruh substitusi pada atom C nomor 2 dari cincin aromatik. Substitusi pada suatu atom akan berpengaruh terhadap bertambah atau berkurangnya nilai negatif dari muatan atom pada atom-atom di posisi berikutnya karena akan menginduksi atom-atom pada posisi berikutnya. Adanya substitusi satu atom, menimbulkan induksi muatan parsial tiap atom yaitu dari  $C_1$  sampai  $C_6$  pada cincin A (cincin aromatik). Pada atom C nomor 2 mengalami perubahan muatan bersih atom yang berbeda jauh dengan muatan bersih atom lainnya.

### II.2 Kajian korelasi aktivitas dan prediktor

Besaran angka korelasi yang berkisar pada nol menyatakan bahwa kedua variabel tidak ada korelasi sama sekali, dan angka korelasi 1 menyatakan bahwa kedua variabel adalah sempurna. Tanda (-) menunjukkan arah yang berlawanan/ variabel satu berbanding terbalik dengan variabel yang lain (Algifari, 1997).

Dari tabel 3 terlihat bahwa setiap variabel bebas berpengaruh relatif kecil terhadap log (1/IC<sub>50</sub>). Nilai koefisien tertinggi dimiliki oleh log P yaitu sebesar -0,319. Namun keeratan hubungan antara

Tabel 2. Data muatan atom, momen dwikutub dan log P hasil perhitungan metode semiempiris AM1

Senyawa no	Muatan bersih atom (Coulomb)						$\mu$ (D)	Log P	Aktivitas Log (1/IC <sub>50</sub> )
	qC <sub>1</sub>	qC <sub>2</sub>	qC <sub>3</sub>	qC <sub>4</sub>	qC <sub>5</sub>	qC <sub>6</sub>			
1	0,056	0,055	-0,177	-0,056	-0,059	-0,189	3,210	1,197	5,538
2	0,054	0,060	-0,180	-0,055	-0,060	-0,189	2,974	1,540	6,041
3	0,055	0,060	-0,174	-0,058	-0,058	-0,191	3,040	2,008	5,377
4	0,054	0,060	-0,173	-0,059	-0,058	-0,191	2,842	1,953	5,319
5	0,074	-0,093	-0,102	-0,087	-0,031	-0,211	2,536	2,344	4,770
6	0,088	-0,070	-0,090	-0,091	-0,021	-0,217	2,881	2,525	5,620
7	0,090	-0,126	-0,087	-0,091	-0,028	-0,161	1,957	2,876	5,959
8	0,090	-0,126	-0,087	-0,091	-0,028	-0,161	1,936	3,272	5,066
9	0,090	-0,125	-0,087	-0,091	-0,029	-0,161	1,893	3,669	4,390
10	0,085	-0,058	-0,095	-0,090	-0,027	-0,217	2,355	3,030	5,027
11	0,076	-0,148	-0,093	-0,090	-0,033	-0,158	1,987	2,740	5,114
12	0,075	-0,144	-0,095	-0,090	-0,034	-0,158	1,985	3,136	5,310
13	0,078	-0,093	-0,099	-0,088	-0,029	-0,213	2,599	3,533	4,398
14	0,078	-0,093	-0,099	-0,088	-0,029	-0,213	2,606	3,929	4,398
15	0,074	-0,142	-0,096	-0,090	-0,034	-0,157	1,968	3,467	4,398
16	0,116	-0,350	-0,065	-0,095	-0,010	-0,165	2,849	2,707	5,319
17	0,133	-0,349	-0,051	-0,108	-0,002	-0,178	3,289	1,883	5,000
18	0,025	0,058	-0,133	-0,059	-0,055	-0,019	2,584	0,299	4,398
19	0,043	0,010	-0,108	-0,078	-0,041	-0,201	2,244	1,242	5,523

variabel dengan aktivitas tidak dapat digunakan untuk menyatakan bahwa variabel tersebut berpengaruh terhadap harga aktivitas. Sehingga diperlukan kajian lebih lanjut untuk melihat masih adanya faktor lain yang mempengaruhi signifikansi data. Hal ini dilakukan dengan analisis regresi multilinear untuk menentukan model persamaan terbaik dengan data yang paling signifikan.

Tabel 3. Korelasi antar variabel

No	Variabel	Korelasi dengan log (1/IC <sub>50</sub> )
1	qC <sub>1</sub>	0,032
2	qC <sub>2</sub>	-0,159
3	qC <sub>3</sub>	0,277
4	qC <sub>4</sub>	-0,231
5	qC <sub>5</sub>	0,173
6	qC <sub>6</sub>	0,283
7	$\mu$	0,171
8	Log P	-0,319

### II.3 Hasil analisis regresi multilinear QSAR

Untuk menentukan model persamaan terbaik perlu dilihat parameter-parameter sta-

tistik yang didapatkan. Keempat parameter statistik model persamaan terpilih disajikan pada Tabel 4. Parameter r<sup>2</sup> tidak menjamin bahwa model yang mempunyai nilai r tinggi diterima, karena boleh jadi model tersebut ditolak oleh parameter lainnya. Harga SD dari tiap model persamaan relatif tidak jauh berbeda sehingga penggunaan parameter statistik ini dalam penentuan model persamaan terbaik kurang memberikan keterangan yang bermanfaat.

Dengan mempertimbangkan perbandingan nilai F<sub>hitung</sub>/F<sub>tabel</sub>, maka dipilih model 4 sebagai persamaan QSAR terbaik hasil perhitungan metode semiempiris AM1 menggunakan model persamaan sebagai berikut :

$$\text{Log } 1/IC_{50} = 9,196 + 31,272 \text{ qC}_1 + 43,446 \text{ qC}_4 - 8,950 \text{ qC}_6 - 1,169 \mu - 0,604 \text{ logP} \dots \dots \dots (1)$$

dengan n = 15, r = 0,872, SE = 0,396, F<sub>hitung</sub>/F<sub>tabel</sub> = 1,635

Tabel 4. Model persamaan QSAR terpilih turunan estradiol hasil SPSS

No	Variabel yang terlibat	r	r <sup>2</sup>	SE	F <sub>hitung</sub> /F <sub>tabel</sub>
1	qC <sub>1</sub> , qC <sub>2</sub> , qC <sub>3</sub> , qC <sub>4</sub> , qC <sub>5</sub> , qC <sub>6</sub> , μ, log P	0,893	0,797	0,382	0,710
2	qC <sub>1</sub> , qC <sub>2</sub> , qC <sub>4</sub> , qC <sub>5</sub> , qC <sub>6</sub> , μ, log P	0,893	0,797	0,354	1,036
3	qC <sub>1</sub> , qC <sub>4</sub> , qC <sub>5</sub> , qC <sub>6</sub> , μ, log P	0,886	0,784	0,341	1,353
4	qC <sub>1</sub> , qC <sub>4</sub> , qC <sub>6</sub> , μ, log P	0,872	0,760	0,340	1,635

Pemilihan persamaan 1 sebagai model persamaan HKSA terbaik didukung oleh parameter PRESS<sub>eksternal</sub> yang relatif paling minimum dibandingkan dengan ketiga model persamaan lain. Nilai PRESS<sub>internal</sub> paling kecil nilai PRESS<sub>internal</sub> terkecil pada senyawa *fitting* ditunjukkan oleh model persamaan 1, tetapi karena nilai F<sub>hitung</sub>/F<sub>tabel</sub> tidak memenuhi syarat sebagai model persamaan terbaik maka model 1 tidak dipilih. Data PRESS<sub>internal</sub> keempat

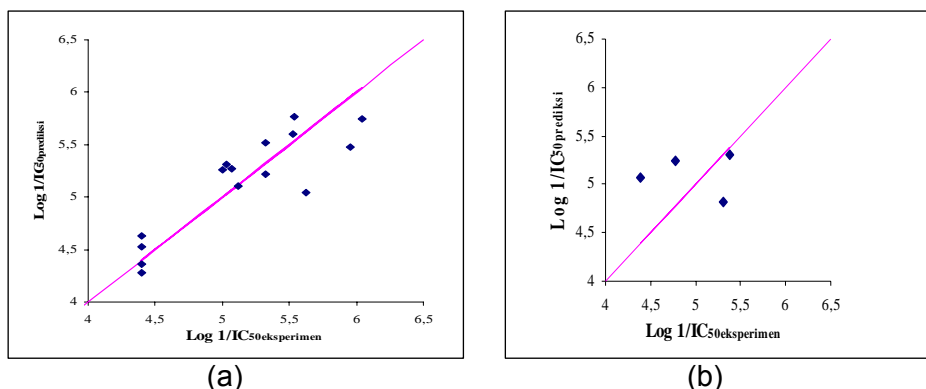
model persamaan disajikan pada Tabel 5 sedangkan data PRESS<sub>eksternal</sub> disajikan pada Tabel 6. Menurut Kubinyi (1993), model persamaan terbaik dipilih apabila memiliki nilai PRESS yang kecil. Hasil pengujian persamaan (1) dengan data *fitting* disajikan pada gambar 2 (a) dan dengan data uji disajikan pada gambar 2 (b). Tingkat prediksi yang baik akan menghasilkan persamaan garis lurus.

Tabel 5. Nilai PRESS<sub>internal</sub> dan log (1/IC<sub>50</sub>)<sub>prediksi</sub> senyawa *fitting*

Senyawa no	Log (1/IC <sub>50</sub> ) <sub>eksperimen</sub>	Log (1/IC <sub>50</sub> ) <sub>prediksi</sub>			
		Model 1	Model 2	Model 3	Model 4
1	5,538	5,711	5,705	5,763	5,763
2	6,041	5,700	5,700	5,743	5,743
4	5,319	5,492	5,500	5,519	5,519
6	5,620	5,198	5,201	5,043	5,043
7	5,959	5,550	5,547	5,478	5,478
8	5,066	5,355	5,351	5,271	5,271
10	5,027	5,458	5,463	5,311	5,311
11	5,114	4,934	4,938	5,110	5,110
13	4,398	4,517	4,515	4,527	4,527
14	4,398	4,280	4,276	4,279	4,279
15	4,398	4,453	4,456	4,634	4,634
16	5,319	5,312	5,313	5,222	5,222
17	5,000	5,124	5,123	5,263	5,263
18	4,398	4,441	4,442	4,357	4,357
19	5,523	5,591	5,589	5,598	5,598
<b>PRESS<sub>internal</sub></b>		<b>0,877</b>	<b>0,877</b>	<b>0,933</b>	<b>1,039</b>

Tabel 6. Nilai PRESS<sub>eksternal</sub> dan log (1/IC<sub>50</sub>)<sub>prediksi</sub> senyawa uji

Senyawa no	Log 1/IC <sub>50</sub> <sub>eksperimen</sub>	Log 1/IC <sub>50</sub> <sub>prediksi</sub>			
		Model 1	Model 2	Model 3	Model 4
3	5,377	5,258	5,257	5,260	5,310
5	4,770	5,178	5,185	5,229	5,237
9	4,390	5,176	5,170	5,108	5,074
12	5,310	4,632	4,635	4,701	4,822
<b>PRESS<sub>eksternal</sub></b>		<b>1,258</b>	<b>1,250</b>	<b>1,111</b>	<b>0,929</b>



Gambar 2. Grafik korelasi  $\log(1/IC_{50})_{\text{eksperimen}}$  vs  $\log(1/IC_{50})_{\text{prediksi}}$  model persamaan 4 dari senyawa *fitting* (a) dan senyawa uji (b).

#### II.4 Perumusan persamaan QSAR akhir

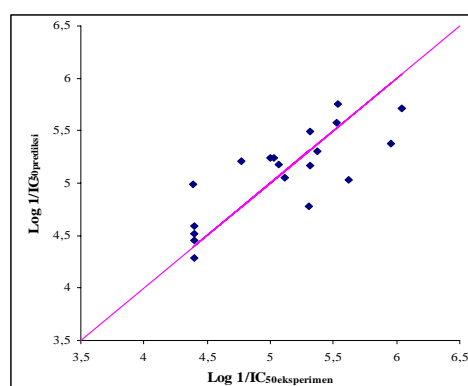
Perumusan persamaan QSAR dari model 4 dilakukan perhitungan dengan program SPSS for Windows untuk mendapatkan model persamaan terbaik dengan metode *enter*. Variabel bebas yang digunakan adalah muatan bersih dari atom  $C_1$ ,  $C_4$ ,  $C_6$ , momen dwikutub dan  $\log P$ , sehingga didapatkan persamaan terbaik adalah:

$$\log 1/IC_{50} = 8,832 + 28,320 qC_1 + 39,919 qC_4 - 8,356 qC_6 - 1,041 \mu - 0,584 \log P \dots \dots \dots (2)$$

$$n = 19 \quad r = 0,789 \quad SE = 0,384 \quad F_{\text{hitung}}/F_{\text{tabel}} = 1,422$$

Data  $\log(1/IC_{50})_{\text{prediksi}}$  dan  $\log(1/IC_{50})_{\text{eksperimen}}$  tercantum pada Tabel 7. Hubungan antara  $\log(1/IC_{50})_{\text{prediksi}}$  terhadap  $\log(1/IC_{50})_{\text{eksperimen}}$  menunjukkan garis yang hampir lurus yang disajikan pada Gambar 3.

Kelima deskriptor yang cukup menentukan harga aktivitas adalah muatan atom C no.1, 4 dan 6, momen dwikutub serta koefisien partisi n-oktanol/air. Dari persama-



Gambar 3. Grafik korelasi  $\log(1/IC_{50})_{\text{eksperimen}}$  vs  $\log(1/IC_{50})_{\text{prediksi}}$  menggunakan 19 seri senyawa estradiol.

Tabel 7. Nilai  $\log(1/IC_{50})_{\text{prediksi}}$

Senyawa no	Log (1/IC <sub>50</sub> ) eksperimen	Log (1/IC <sub>50</sub> ) prediksi	Residual <sup>2</sup>
1	5,538	5,751	0,046
2	6,041	5,716	0,105
3	5,377	5,306	0,005
4	5,319	5,494	0,031
5	4,770	5,207	0,191
6	5,620	5,030	0,348
7	5,959	5,382	0,333
8	5,066	5,178	0,013
9	4,390	4,985	0,354
10	5,027	5,245	0,048
11	5,114	5,053	0,004
12	5,310	4,777	0,284
13	4,398	4,522	0,015
14	4,398	4,282	0,013
15	4,398	4,594	0,039
16	5,319	5,170	0,022
17	5,000	5,242	0,058
18	4,398	4,455	0,003
19	5,523	5,573	0,003
<b>PRESS</b>			<b>1,915</b>



maan tersebut dapat diketahui bahwa adanya pengaruh momen dwikutub terhadap aktivitas biologis struktur senyawa. Pada atom-atom yang dikaji ada muatan atom yang didapatkan berharga positif, elektron yang ada berkurang akibat atom-atom yang ada di sebelahnya. Hal inilah yang menyebabkan terbentuknya momen dwikutub. Terbentuknya momen dwikutub ini akan sangat berperan pada saat interaksi dengan reseptor. Koefisien partisi pada model persamaan tersebut juga berpengaruh. Hal ini karena pada kebanyakan molekul obat, penembusan selaput sel dihubungkan dengan kelarutan obat dalam lemak. Nilai log P yang tinggi menunjukkan bahwa senyawa lebih terdistribusi ke dalam oktanol yang nonpolar, seperti lemak, daripada terdistribusi ke air yang bersifat non polar.

Persamaan QSAR tersebut sangat mendukung dalam tahap awal proses pembuatan obat baru yaitu antikanker dari turunan lain estradiol berupa model senyawa baru dengan perkiraan aktivitas yang lebih baik. Peningkatan nilai aktivitas ini dapat dilakukan dengan memvariasi gugus-gugus substituen pada atom C yang berpengaruh. Dengan demikian walaupun belum dilakukan sintesis dan pengujian senyawa sesungguhnya, model turunan senyawa estradiol baru tersebut telah dapat diperkirakan untuk selanjutnya dilakukan proses seleksi dengan berbagai

pertimbangan antara lain kelayakan proses sintesis.

### III. KESIMPULAN

Nilai aktivitas antikanker senyawa turunan estradiol memiliki keterkaitan secara kuantitatif terhadap berbagai sifat kimia senyawa dan dinyatakan dalam bentuk persamaan QSAR berikut :

$$\text{Log } 1/IC_{50} = 8,832 + 28,320 qC_1 + 39,919 qC_4 - 8,356 qC_6 - 1,041 \mu - 0,584 \log P \dots \dots \dots (2)$$

$$n = 19 \quad r = 0,789 \quad SE = 0,384 \quad F_{hitung}/F_{tabel} = 1,422$$

### DAFTAR PUSTAKA

- Algifari, 1997, *Analisis Regresi Teori, Kasus dan Solusi*, Edisi pertama, BPFE, Yogyakarta
- Alim, A.H., Pradipta, M.F., dan Tahir, I., 2000, *Jurnal Nasional Kimia Fisik*, III, 2, 23-26
- Ferianto, T.S., Setiaji, B., Armunanto, R., dan Tahir, I., 1997, *Hubungan Kuantitatif Antara Struktur dan Aktivitas Biologis Senyawa 2-fenil-1,8-nafridin-4-on sebagai Obat Antikanker*. Prosiding Seminar Nasional Kimia II, UGM Yogyakarta
- Kokpol, S.U., Hannongboa, S.V., Thongrit, N., Polman, S., Rode, B.M. and Schwendinger, M.G., 1988, *Anal. Sci.*, 4, 565-568
- Kubinyi, H., 1993, *QSAR : Hansch Analysis and Related Approach*, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim
- Kurniasanti. 2003. Efek Antiangiogenik Infusa Daun Dewa (*Gynura procumbens* Merr) pada CAM Terinduksi b-FGF. Skripsi Fakultas Farmasi UGM. Yogyakarta (Tidak Dipublikasikan)

- Leach, A.R., 1996, *Molecular Modelling : Principles and Applications*, Addison Wisley, Longman, London
- Muranaka, K., 2001, *J. Chem. Educ.*, 78, 1390-1393
- Nogrady, T., 1992, *Kimia Medisinal: Pendekatan secara Biokimia*, (terjemahan Rasyid, R.), Penerbit ITB, Bandung
- Richon, A.B dan Young, S.S. 2000. An Introduction to QSAR Methodology, Network Science, [http://www.netsci.org/Science/Compchem/feature\\_19.html](http://www.netsci.org/Science/Compchem/feature_19.html)
- Rode, B.M., Schwendinger M.G., Kokpol, S.U., Hannongboa S.V., and Polman S., 1989, *Monatshefte fur Chemie*, 120, 913-921
- Sardjoko, 1993, *Rancangan Obat*, UGM Press, Yogyakarta
- Tahir, I., 2000, *Analisis Hubungan Kuantitatif Struktur dan Karakter Aroma Senyawa Nitrobenzena*, Makalah Seminar Jurnal Nusantara Kimia - UNNES, Semarang 17 Oktober 2000
- Tahir, I., Setiaji, B., dan Yahya, M.U., 2001, *Berkala Ilmiah MIPA*, 1, XI, 1-29