

Artikel

ANALISIS HUBUNGAN KUANTITATIF STRUKTUR TERHADAP AKTIVITAS TURUNAN SENYAWA CUBEKIN SEBAGAI ANTIKANKER DENGAN METODE *RECIFE MODEL 1* (RM1)

Herlita Widiyanti^{*)}, Charles Banon, Morina Adfa
Universitas Bengkulu; email: herlita036@gmail.com

Didaftarkan: 15 Oktober 2020; Direvisi: 9 Maret 2021; Dipublikasikan: 29 April 2021

Abstrak: Cubebin adalah senyawa lignan yang diisolasi dari spesies *Cinnamomum parthenoxylon* dan *Piper cubeba*. Cubebin mempunyai potensi sebagai antikanker, namun aktivitasnya masih relatif rendah. Oleh karena itu perlu dilakukan modifikasi gugus OH pada molekul cubebin dengan alkoksi untuk mendapatkan senyawa baru yang memiliki aktivitas antikanker yang lebih baik. Modifikasi molekul suatu senyawa dapat dilakukan melalui kajian teoritis HKSA senyawa turunan cubebin menggunakan deskriptor sterik, hidropobik dan elektronik. Nilai deskriptor diperoleh berdasarkan perhitungan kimia komputasi menggunakan program Hyperchem 8.0.8 dengan metode semiempirik *Recife Model 1* (RM1). Data hasil perhitungan diolah menggunakan program SPSS versi 25.0 dengan metode analisis korelasi dan regresi linear berganda, sehingga diperoleh persamaan HKSA:

$IC_{50} = -0,248 + (189,038)ELumo + (2,546) \text{LogP} + (2,673E-6) Ee + (-9,926E-5)Et$ ($R=0,939$; $R^2=0,881$; $Adj R^2=0,865$; $SE=4,555$; $F_{hitung}/F_{tabel}=20,7$; $PRESS= 0,065$). Dari persamaan HKSA, didapatkan senyawa prediksi yang sangat berpotensi sebagai antikanker adalah **5,5'-(((3R,4R)-2-methoxytetrahydrofuran-3,4-diyl)bis(methylene))bis(benzo[d][1,3]dioxole)** dengan nilai $IC_{50} = 0,486 \mu\text{M}$. Dari hasil penelitian terlihat bahwa gugus metoksi (OCH_3) lebih meningkatkan aktivitas antikanker dibandingkan dengan gugus alkoksi lainnya.

Kata kunci: HKSA, Antikanker, Cubebin, Alkoksi

1. Pendahuluan

Menurut WHO, tingkat kematian akibat penyakit kanker didunia diperkirakan mencapai 45% pada tahun 2007-2030. Pada tahun 2018 terdapat 18,1 juta kasus dengan angka kematian sebesar 9,6 juta. Angka kejadian penyakit kanker di Indonesia berada pada urutan 8 di Asia Tenggara (1). Berbagai usaha terus dilakukan untuk mengurangi angka kematian yang diakibatkan oleh penyakit kanker diantaranya melalui isolasi senyawa hasil alam dan juga memodifikasikan senyawa tersebut dengan tujuan mendapatkan pengobatan kanker. Namun, penggunaan senyawa senyawa bahan alam masih memiliki beberapa kelemahan diantaranya kurang larut dalam air, memungkinkan terjadi resistensi obat, menghambat sistem metabolisme dan racun.

Proses pencarian senyawa obat pada masa lampau melalui langkah eksperimen dengan biaya yang relatif besar, memerlukan waktu yang lama, dan adanya spekulasi (*trial*

and error) dan sering kali senyawa produk yang didapatkan tidak memiliki aktivitas yang lebih tinggi dari senyawa asalnya. Seiring dengan berkembangnya ilmu pengetahuan dan teknologi, tahun 1950 muncul kimia komputasi yang menjembatani antara kimia teori dengan eksperimen. Salah satu aplikasi kimia komputasi ialah Hubungan Kuantitatif Struktur dan Aktivitas (HKSA) yang dapat digunakan dalam proses desain obat secara teoritik yang kemudian hasilnya dapat dijadikan acuan dalam proses sintesis senyawa obat baru.

Tujuannya adalah untuk memprediksi aktivitas senyawa atau molekul tertentu dan mengetahui pengaruh deskriptor molekul tersebut terhadap aktivitas biologisnya (2). Hasil kajian HKSA menghasilkan persamaan yang menggambarkan bagian dari struktur kimia senyawa yang memberikan kontribusi paling besar terhadap aktivitas biologis prediksi (secara teoritis dan perhitungan komputer). Atas dasar ini maka dapat direkomendasikan struktur yang paling potensial dan aman untuk disintesis dan dikembangkan lebih jauh (3).

Langkah yang dilakukan untuk menemukan bahan aktif baru yaitu melalui eksplorasi bahan alam terutama tanaman yang secara tradisional digunakan untuk obat dan melakukan modifikasi struktur molekul kerangka senyawa yang telah diketahui memiliki aktivitas yang diinginkan. Salah satu kelompok senyawa yang diketahui aktivitas biologisnya yaitu senyawa cubebin. Cubebin adalah salah satu kelompok senyawa bahan alam yang mempunyai aktivitas antikanker seperti pada penelitian yang dilakukan oleh Rajalekshmi et al. (4) melakukan isolasi biji *Piper cubeba* dan diuji secara *in vitro* aktivitas antikanker terhadap enam sel kanker manusia yaitu A549 (paru-paru), K562 (nasofaring), SiHa (leukimia myeloid kronis), KB (serviks), HCT116 dan HT29 (usus), didapatkan cubebin serta turunannya yang mengandung gugus lakton (-CO-) dan amida (-NH₂) menunjukkan aktivitas antikanker yang baik. Laporan lain dari Yam et al. (5) juga telah menguji kandungan cubebin dalam ekstrak biji buah kemukus (*Piper cubeba*) yang mempunyai i aktivitas dapat menekan pertumbuhan sel kanker prostat PC-3.

Adfa et al., (6) telah mengisolasi senyawa lignan dan fenilpropanoid dari ekstrak kayu gadis (*Cinnamomum parthenoxylon*) yang menunjukkan aktivitas antileukemik terutama hinokinin dan cubebin yang mempunyai daya hambat yang kuat terhadap proliferasi sel U937, dimana nilai IC₅₀ cubebin adalah 15,7 µM. Berdasarkan nilai IC₅₀, jika nilai IC₅₀ kecil maka aktivitas antikanker semakin tinggi begitu pula sebaliknya.

Senyawacubebin merupakan bahan alam yang mempunyai potensi yang sangat baik sebagai antikanker, maka perlu dilakukan modifikasi lanjutan senyawacubebin mengganti gugus OH dengan gugus alkoksi pada posisi C-9 sehingga diharapkan dapat meningkatkan aktivitas antikanker senyawa turunan cubebin. Laporan penelitian Hubungan Kuantitatif Struktur dan Aktivitas (HKSA) senyawa turunan cubebin menggunakan metode semiempirik *Recisfe Model 1* (RM1) juga belum dilaporkan, sehingga sangat penting untuk diteliti analisis HKSA antikanker dari senyawa turunan cubebin dengan metode semiempirik *Recisfe Model 1* (RM1).

2. Material dan Metode

2.1 Bahan dan Alat

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah senyawa cubebin dan tiga puluh senyawa turunannya yang digambar menggunakan *ChembiDraw* Ultra versi 12.0.

Peralatan yang digunakan dalam penelitian ini berupa perangkat keras dan perangkat lunak. Perangkat keras yang digunakan berupa laptop *random access memory* 4,00 GB, *system type 64 bit operating system*. Perangkat lunak yang digunakan adalah *software Hyperchem* versi 8.0.8, *chembiDraw ultra* versi 12.0 dan *software SPSS* 25.0 untuk analisis statistik serta *Microsoft Excel* versi 2018 untuk menghitung aktivitas biologis senyawa.

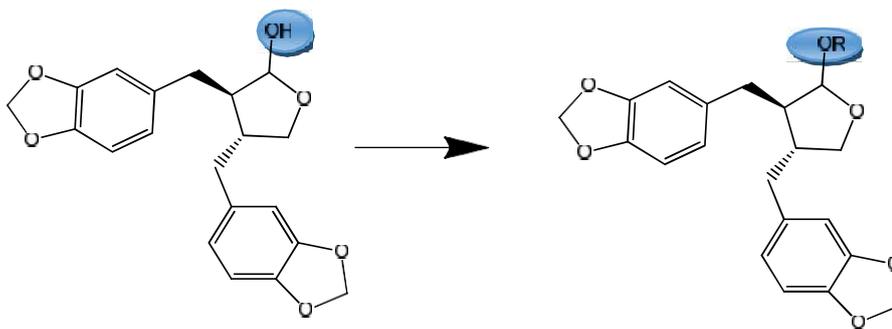
2.2 Prosedur Penelitian

2.2.1 Menggambar struktur senyawa prediksi

Senyawa turunan cubebin digambar 2D dan disimpan dengan tipe *.mol* menggunakan aplikasi *ChembiDraw* Ultra versi 12.0. Penggunaan aplikasi *ChembiDraw* Ultra versi 12.0 guna mempermudah penggambaran struktur senyawa turunan cubebin dan dapat melihat nama IUPAC senyawa turunan cubebin. Senyawa yang akan dimodifikasi dalam penelitian ini adalah senyawa cubebin dapat dilihat pada Gambar 1.

2.2.2 Pemodelan struktur dan optimasi geometri

Pemodelan struktur senyawa turunan cubebin menggunakan aplikasi *Hyperchem* versi 8.0.8. Senyawa turunan cubebin setelah melalui pemodelan molekul kemudian dioptimasi menggunakan metode semiempirik *Recife Model 1* (RM1) algoritma *Polak-Ribiere* dengan bataskonvergensi 0,1 kkal/(Åmol) untuk mendapatkan struktur yang paling stabil dengan tingkat energi terendah. Dari perhitungan hasil optimasi geometri maka didapatkan deskriptor molekuler yaitu energi total/Et (Kcal/mol), energi ikat/Eb (Kcal/mol), energi elektronik/Ee (Kcal/mol), panas pembentukan/ ΔH_f (Kcal/mol), momen dipol/ μ (D), energi HOMO (eV), energi LUMO (eV), lipofilitas/logP, refraktivitas/R (Å³), polarisabilitas/ α (Å³).



Gambar 1. Modifikasi senyawa cubebin

No	Substituen(R)	No	Substituen(R)
1	$-\text{OCH}_3$	16	$-\text{O}(\text{CH}_2)_{15}\text{CH}_3$
2	$-\text{OCH}_2\text{CH}_3$	17	$-\text{O}(\text{CH}_2)_{16}\text{CH}_3$
3.	$-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	18	$-\text{O}(\text{CH}_2)_{17}\text{CH}_3$
4	$-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	19	$-\text{O}(\text{CH}_2)_{18}\text{CH}_3$
5	$-\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$	20	$-\text{O}(\text{CH}_2)_{19}\text{CH}_3$
6	$-\text{O}(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$	21	$-\text{O}(\text{CH}_2)_{20}\text{CH}_3$
7	$-\text{O}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$	22	$-\text{O}(\text{CH}_2)_{21}\text{CH}_3$
8	$-\text{O}(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$	23	$-\text{O}(\text{CH}_2)_{22}\text{CH}_3$
9	$-\text{O}(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$	24	$-\text{O}(\text{CH}_2)_{23}\text{CH}_3$
10	$-\text{O}(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$	25	$-\text{O}(\text{CH}_2)_{24}\text{CH}_3$
11	$-\text{O}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	26	$-\text{O}(\text{CH}_2)_{25}\text{CH}_3$
12	$-\text{O}(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$	27	$-\text{O}(\text{CH}_2)_{26}\text{CH}_3$
13	$-\text{O}(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$	28	$-\text{O}(\text{CH}_2)_{27}\text{CH}_3$
14	$-\text{O}(\text{CH}_2)_{13}\text{CH}_3$	29	$-\text{O}(\text{CH}_2)_{28}\text{CH}_3$
15	$-\text{O}(\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_3$	30	$-\text{O}(\text{CH}_2)_{29}\text{CH}_3$

Pada penelitian ini senyawa cubebin dimodifikasi dengan berbagai substituenalkoksi. Penggantian gugus OH menjadi OR pada senyawa cubebin pada posisi C-9 seperti tercantum pada Gambar 1. Penggantian substituen pada posisi terpilih diharapkan berperan penting dalam menentukan aktivitas antikanker.

2.3 Analisis Data

2.3.1 Uji Korelasi

Data deskriptor molekuler yang didapat dari optimasi geometri kemudian dilakukan Uji korelasi(R) untuk melihat keeratan hubungan variabel bebas dengan variabel terikat. Uji korelasi dilakukan dengan menggunakan aplikasi SPSS versi 25. Pada uji korelasi nilai deskriptor molekuler senyawa turunan cubebin yang diperoleh dari perhitungan optimasi geometri, dijadikan sebagai

variabel bebas yaitu variabel X. Sedangkan turunan senyawa cubebin sebagai variabel terikat yaitu variabel Y

2.3.2 Analisis regresi linier berganda

Analisis regresi linear berganda dilakukan dengan program SPSS for Windows versi 25.0 menggunakan metode enter. Analisis regresi linear berganda dilakukan untuk menentukan parameter statistik seperti R (koefisien korelasi), R^2 (koefisien determinan), SE (standard error) dan F (perbedaan ukuran tingkat kepercayaan). Hasil uji korelasi dijadikan sebagai acuan untuk analisis regresi linear berganda, karena nilai korelasi yang mendekati angka -1 atau +1 dimasukkan kedalam persamaan regresi linear berganda sebagai variabel tetap.

3. Hasil dan Pembahasan

3.1 Menggambar Struktur Senyawa Turunan cubebin

Struktur senyawa turunan cubebin dan turunannya (30 senyawa) telah digambar secara dua dimensi menggunakan aplikasi *ChembiDraw* dan disimpan dengan format (.mol). Format (.mol) bertujuan agar senyawa prediksi dapat dibuka di dalam aplikasi *Hyperchem* 8.0.8 untuk dilakukan pemodelan struktur agar nilai deskriptor molekuler perhitungan optimasi geometri tidak berubah atau stabil, sehingga tidak diperlukan pengulangan untuk menghitung nilai optimasi geometri. Hasil penggambaran struktur dari masing-masing senyawa prediksi dengan penggantian substituen alkoksi yang berbeda mulai dari metoksi (OCH_3) hingga tricontiloksi ($\text{O}(\text{CH}_2)_{29}\text{CH}_3$). Berbagai substituen alkoksi tersebut digantikan pada posisi atom C-9 sehingga diharapkan dapat meningkatkan aktivitas antikanker dari senyawa turunan cubebin. Struktur senyawa yang digambar dengan aplikasi *ChemDraw* selanjutnya dilakukan pemodelan struktur pada aplikasi *Hyperchem* versi 8.0.8.

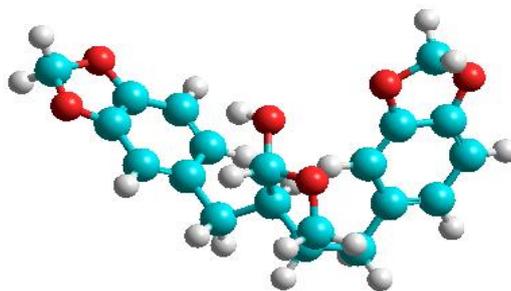
3.2 Pemodelan Molekul dan Optimasi Geometri

3.2.1 Pemodelan Molekul

Senyawa turunan cubebin yang telah diupload pada aplikasi *Hyperchem* diubah bentuk strukturnya dari 2D menjadi 3D yang bertujuan agar dapat terlihat pergerakan dari masing-masing atom saat dilakukan pemodelan struktur. Pemodelan struktur senyawa cubebin dan turunannya pada aplikasi *Hyperchem* versi 8.0.8 untuk mendapatkan struktur paling stabil dengan tingkat energi minimum. Setelah dilakukan pemodelan selanjutnya dilakukan proses optimasi geometri. Hasil perhitungan optimasi geometri senyawa turunan cubebin didapatkan dengan menggunakan metode semiempiris yaitu *Recife Model* (RM1) dengan batas konvergensi 0,01 Kkal/ \AA mol) dan berdasarkan Algoritma *Polak-Ribiere*.

Pemodelan struktur senyawa turunan cubebin dalam bentuk 3D menunjukkan bahwa atom yang berwarna biru adalah atom Karbon (C), atom berwarna merah adalah atom Oksigen (O) dan atom kecil berwarna putih merupakan atom

Hidrogen (H). Gambar dibawah merupakan salah satu contoh senyawa cubebin yaitu yang digambarkan 3D menggunakan *Hyperchem*(Gambar 2).



Gambar 2. Struktur senyawa cubebin 3D

3.2.2 Hasil optimasi geometri senyawa turunan cubebin

Deskriptor molekuler yang digunakan dari hasil perhitungan optimasi geometri pada penelitian ini adalah deskriptor yang mewakili sifat elektronik (energi total (E_t), energi ikat (E_b), energi elektronik (E_e), momen dipol (μ), energi homo (E_{Homo}), energi lumo (E_{Lumo}) dan polarisabilitas (α)), sifat sterik (panas pembentukan (ΔH_f) dan refraktivitas (R)), dan deskriptor hidrofobik (koefisien partisi ($LogP$)).

Deskriptor sterik merupakan deskriptor molekuler yang digunakan untuk melakukan evaluasi terhadap toksisitas dan memprediksi aktivitas senyawa. Deskriptor elektronik pada umumnya digunakan untuk meminimalkan energi potensial dalam struktur molekul serta memperkirakan muatan atom, energi molekular orbital dan deskriptor elektronik lainnya yang dapat menunjang studi HKSA. Deskriptor hidrofobik digunakan untuk memperkirakan distribusi obat di dalam tubuh sehingga menjadi rujukan dalam penelitian lanjutan secara eksperimental maupun penerapan dalam kajian biomedis. Salah satu sifat struktur yang cukup mempengaruhi aktivitas yaitu kestabilan struktur yang terbentuk. Semakin rendah energi total maka struktur tersebut semakin stabil dan sebaliknya jika energi total besar berarti senyawa tersebut tidak stabil. Pada **Tabel 1** menunjukkan sepuluh senyawa turunan cubebin energi total tertinggi.

Tabel 1. Energi total hasil optimasi geometri senyawa turunan cubebin

No.	Nama Senyawa	Et (kcal/mol)
1	5,5'-(((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-2-methoxytetrahydrofuran-3,4-diyl)bis(methylene))bis(benzo[d][1,3]dioxole)	-111801,68
2	5,5'-(((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-2-ethoxytetrahydrofuran-3,4-diyl)bis(methylene))bis(benzo[d][1,3]dioxole)	-115359,15
3	5,5'-(((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-2-propoxytetrahydrofuran-3,4-diyl)bis(methylene))bis(benzo[d][1,3]dioxole)	-118913,5
4	5,5'-(((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-2-butoxytetrahydrofuran-3,4-diyl)bis(methylene))bis(benzo[d][1,3]dioxole)	-122468,44
5	5,5'-(((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-2-(pentylxy)tetrahydrofuran-3,4-diyl)bis(methylene))bis(benzo[d][1,3]dioxole)	-126026,37
6	5,5'-(((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-2-(hexylxy)tetrahydrofuran-3,4-diyl)bis(methylene))bis(benzo[d][1,3]dioxole)	-129582,38
7	5,5'-(((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-2-(heptylxy)tetrahydrofuran-3,4-diyl)bis(methylene))bis(benzo[d][1,3]dioxole)	-133137,82
8	5,5'-(((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-2-(octylxy)tetrahydrofuran-3,4-diyl)bis(methylene))bis(benzo[d][1,3]dioxole)	-136692,64
9	5,5'-(((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-2-(nonylxy)tetrahydrofuran-3,4-diyl)bis(methylene))bis(benzo[d][1,3]dioxole)	-140247,31
10	5,5'-(((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-2-(decylxy)tetrahydrofuran-3,4-diyl)bis(methylene))bis(benzo[d][1,3]dioxole)	-143803,79

Berdasarkan Tabel 1 senyawa turunan cubebin dengan substituen gugus metoksi (OCH₃) memiliki energi total lebih tinggi yakni -111801,68 (kcal/mol) dibandingkan dari senyawa turunan cubebin lainnya, sehingga struktur senyawa ini lebih tidak stabil dari senyawa lainnya. Sedangkan senyawa cubebin yang bersubstituen dengan rantai terpanjang (O(CH₂)₂₉CH₃) dengan energi total -214916,59 (kcal/mol) adalah senyawa yang paling stabil karena nilai energi totalnya lebih rendah dari senyawa turunan cubebin lainnya. Kestabilan senyawa turunan cubebin belum bisa menyatakan aktivitas antikanker yang terbaik. Perlu adanya analisis data dengan uji korelasi dan regresi linear berganda, karena HKSA umumnya dilakukan untuk menghubungkan struktur molekul dan aktivitas atau sifat biologis menggunakan metode statistik.

Hasil analisis dari pemodelan struktur dilakukan dengan metode semiempiris RM1 menggunakan aplikasi *Hyperchem*. Hasil analisis tersebut berisikan nilai deskriptor molekuler yang akan digunakan sebagai variabel bebas untuk menghitung nilai aktivitas antikanker senyawa turunan cubebin. Deskriptor molekuler yang digunakan diantaranya: energi total (E_t), energi ikat (E_b), energi elektronik (E_e), panas pembentukan (ΔH_f), momen dipol (μ), energi homo (E_{Homo}), energi lomo (E_{Lumo}), koefisien partisi (Log P), refraktivitas (R), dan polarisabilitas (α).

3.3 Analisis Data

Analisis data dilakukan dengan uji korelasi dan analisis regresi linear berganda menggunakan program SPSS versi 25. Analisis data digunakan untuk mendapatkan persamaan yang baik untuk menghitung aktivitas antikanker dari senyawa turunan cubebin.

3.3.1 Uji Korelasi Antar Variabel

Uji Korelasi dilakukan untuk mengukur hubungan antara variabel bebas dan variabel terikat. Semakin tinggi nilai korelasi, maka semakin erat hubungan antara dua variabel. Hubungan antara variabel bebas (deskriptor molekuler) dan variabel terikat (aktivitas) ditunjukkan pada **Tabel 2**.

Tabel 2. Hasil Uji Korelasi Senyawa Cubebin

No	Deskriptor Molekuler	Nilai Korelasi (%)
1	Energi Lumo (Kcal/Mol)	0,629
2	Log P	0,288
3	Energi Homo (Kcal/Mol)	0,148
4	Energi Total (Kcal/Mol)	0,112
5	Momen Dipol (D)	-0,341
6	Polarisabilitas (\AA^3)	0,084
7	Refraktivitas (\AA^3)	0,071
8	Energi Elektronik (Kcal/Mol)	0,052
9	Panas Pembentukan (Kcal/Mol)	-0,079
10	Energi Ikatan (Kcal/Mol)	-0,026

Berdasarkan Tabel 2 dapat dilihat bagaimana urutan nilai korelasi dari nilai korelasi terendah sampai ke nilai korelasi tertinggi, yaitu: energi ikatan < panas pembentukan < energi elektronik < refraktivitas < polarisabilitas < momen dipol < energi total < energi HOMO < log P < energi LUMO, hasil uji korelasi menunjukkan nilai Energi lumo merupakan nilai korelasi paling tinggi diantara 10 deskriptor lainnya.

Berdasarkan kriteria nilai korelasi nilai korelasi Energi LUMO yaitu 0,629 berada di interval 0,60-0,790 artinya kriteria nilai korelasi Energi Lumo tinggi. Hal ini dapat dilihat dari nilai korelasi mendekati angka 1, karena nilai korelasi berarah positif maka pengaruhnya terhadap aktivitas berbanding lurus. LUMO adalah orbital terendah pada pita konduksi yang tidak ditempati elektron. Energi LUMO berhubungan langsung dengan afinitas elektron dan sifat kerentanan molekul dalam penyerangan terhadap nukleofil. Semakin tinggi selisih antara energi HOMO dan energi LUMO, maka semakin tinggi juga stabilitas suatu senyawa. Energi LUMO dapat digunakan sebagai parameter yang penting dalam desain senyawa baru, dimana penambahan suatu gugus penarik dan pendorong elektron akan mempengaruhi aktivitasnya.

Variabel bebas yang lain tidak terlalu berpengaruh terhadap aktivitas antikanker karena memiliki nilai korelasinya kecil. Meskipun demikian analisis masih harus dilakukan untuk melihat apakah masih ada pengaruh lain yang signifikan atau tidak. Untuk pengkajian variabel berpengaruh lebih lanjut, dilakukan analisis menggunakan metode regresi linear berganda untuk mendapatkan sebuah persamaan linear dengan melibatkan deskriptor molekuler sebagai variabel bebas yang dikaitkan dengan aktivitas turunan senyawa cubebin sebagai variabel

terikat. Regresi linear berganda dilakukan untuk menentukan persamaan guna menghitung nilai aktivitas senyawa turunan cubebin.

3.3.2 Analisis Regresi Linier Berganda

Dari hasil uji korelasi, terlihat bahwa parameter yang paling berpengaruh terhadap aktivitas antikanker adalah deskriptor Energi Lumo. Untuk memperoleh model persamaan HKSA maka dilakukan analisis regresi linear berganda dengan mengkombinasikan parameter-parameter deskriptor molekuler yang lain dengan selalu menyertakan Energi LUMO, diperoleh 55 model persamaan HKSA terdiri dari 1-4 variabel. Dari hasil regresi linear berganda diperoleh 5 persamaan HKSA yang memiliki nilai kepercayaan 90%. Lima model persamaan dipilih berdasarkan regresi linear berganda dengan nilai R (koefisien korelasi) tertinggi, R^2 (koefisien determinasi) tertinggi, Adj R^2 tertinggi, nilai *Standard Error* (SE) yang kecil atau mendekati 0, nilai F_{hitung} yang lebih besar dari F_{tabel} , $F_{hitung}/F_{tabel} \geq 1$ dan nilai PRESS <1 untuk mendapatkan persamaan regresi yang terbaik. Kelima parameter statistik model persamaan terpilih disajikan pada Tabel 3.

Tabel 3. Model persamaan HKSA hasil analisis regresi linier berganda

Model	Variabel Bebas	R	R^2	Adj R^2	SE	F_{hitung}/F_{tabel}	PERSS
1	Elumo, LogP, Eelektronik, Etotal	0,939	0,881	0,865	4,555	20,7	0,065
2	Elumo, Etotal, A, LogP	0,932	0,869	0,851	4,793	18,29	0,20
3	Elumo, R, Etotal, Log P	0,931	0,866	0,849	4,833	18,07	0,19
4	Elumo, Etotal, Eikat, LogP	0,932	0,868	0,850	4,807	18,37	1,57
5	Elumo, Δf , Etotal, LogP	0,932	0,868	0,851	4,798	18,39	1,58

Kriteria untuk memilih persamaan HKSA terbaik yaitu dengan memperhatikan harga R (koefisien korelasi) dan R^2 (koefisien determinasi) yang memiliki nilai mendekati nilai 1,0 (100%), yang artinya persamaan tersebut dapat diterima untuk memprediksi aktivitas antikanker suatu senyawa. Jika harga R dan R^2 mendekati 1, maka hubungan variabel bebas dan variabel terikat semakin kuat. Kriteria selanjutnya yaitu dengan memperhatikan nilai *adjusted* R^2 yang merupakan nilai R^2 yang telah dikoreksi terhadap jumlah variabel. Nilai *adjusted* R^2 yang tinggi digunakan lebih peka terhadap kesalahan yang terdapat dalam setiap persamaan. Selain itu kriteria pemilihan model persamaan terbaik juga dapat dilihat dengan memperhatikan besar atau kecilnya harga SE (*Standard Error*). Harga SE yang kecil menyatakan bahwa penyimpangan data yang terjadi sangat kecil, atau memiliki signifikansi yang lebih tinggi. Semakin kecil SE, atau mendekati 0 (nol) maka semakin akurat dan semakin kecil penyimpangan. Selanjutnya dengan memperhatikan harga F_{hitung}/F_{tabel} yang merupakan salah satu kriteria dalam pemilihan model persamaan HKSA terbaik. Nilai F_{hitung}/F_{tabel} mampu menggambarkan tingkat signifikansi data dengan tingkat kepercayaan

pada penelitian sebesar 95 %. Semakin besar harga F_{hitung}/F_{tabel} maka data akan semakin signifikan dan memiliki nilai *Prediction Sum of Square* (PRESS) paling kecil (2).

Berdasarkan **Tabel 3** dapat dilihat bahwa pada model 1 memiliki nilai R dan R^2 tertinggi yaitu sebesar 0,939 dan 0,881. Nilai R dan R^2 yang tinggi menunjukkan keeratan hubungan antara 4 variabel bebas (energi LUMO, energi total, energi elektronik dan Log P) terhadap aktivitas antikanker. Dalam melakukan analisis statistik pemodelan molekul, terdapat teori yang menentukan batas penerimaan suatu model. *The Australian Computational Chemistry* mempersyaratkan nilai koefisien korelasi (R) minimum sebesar 0,9 atau R^2 minimum sebesar 0,81 (7). Berdasarkan persyaratan tersebut berarti kelima model tersebut memenuhi persyaratan. Namun, dalam penelitian yang melibatkan multi variabel, peran Adj R^2 lebih dominan daripada R dan R^2 dalam menggambarkan korelasi variabel terikat dengan variansi variabel bebas. Nilai Adj R^2 terbesar adalah 0,865 terdapat pada model persamaan 1. Nilai Adj R^2 tersebut menggambarkan model persamaan terkait mampu menjelaskan hubungan sebesar 86,5%, yang artinya masih terdapat $\pm 13,5$ % hubungan yang belum dapat dijelaskan dengan keberadaan variabel-variabel bebas yang digunakan saat penelitian. Adanya *missing link* tersebut diduga karena masih terdapat variabel-variabel lain (sifat fisika kimia lain) yang belum terlibat dalam analisis regresi (7).

Pengambilan keputusan model persamaan HKSA terbaik dilanjutkan dengan mengambil parameter statistik lainnya yaitu F_{hitung} dan SE (*Standard Error*). Nilai F melambangkan kebolehjadian kebenaran hubungan atau nilai signifikansi model regresi linear, nilai F yang semakin besar mengartikan kuatnya hubungan antara variabel bebas dan variabel tergantung. Nilai F_{hitung} harus lebih besar dari nilai F_{tabel} pada tingkat kepercayaan 95%. Dari uji ANOVA pada model 1-5 memiliki nilai F_{hitung} lebih besar dari pada F_{tabel} pada tingkat kepercayaan 95% sebesar 2,69. Berdasarkan tingkat kepercayaan 95%, maka nilai signifikansi yang memenuhi syarat adalah $< 0,05$. *Standard Error* (SE) merupakan nilai toleransi yang terjadi pada koefisien regresi prediksi. Berdasarkan **Tabel 3** dapat dilihat pada model 1 memiliki nilai SE sebesar 4,555. Semakin nilai SE mendekati 0 (nol) maka semakin akurat dan semakin kecil penyimpanan datanya atau hubungan deskriptor Energi Lumo, Energi Total, Energi elektronik dan Log P sangat signifikan. Artinya bahwa keempat variabel adalah persamaan terbaik.

Berdasarkan analisis tersebut, maka dipilih model 1 dengan 4 variabel sebagai persamaan HKSA terbaik. Pemilihan model 1 sebagai persamaan terbaik didasarkan pada : 1). nilai R dan R^2 yang relatif tinggi yaitu 0,939 dan 0,881; 2). nilai adj R^2 terbesar yaitu 0,865; (3) nilai SE (*Standard Error*) yang paling kecil yaitu 4,555; (4). harga F_{hitung} lebih besar dari pada F_{tabel} yaitu 55,676 dan nilai $F_{hitung}/F_{tabel} > 1$ yaitu 20,7; (5) nilai PRESS < 1 yakni sebesar 0,065 menyatakan bahwa persamaan tersebut dapat digunakan untuk memprediksi aktivitas

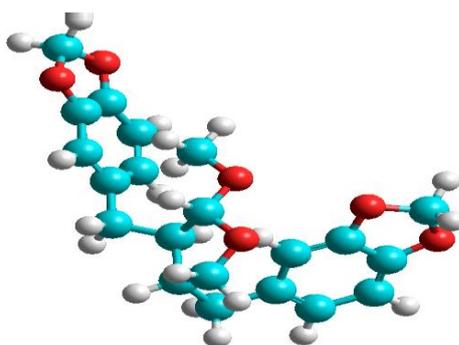
antikanker (IC_{50}). Berdasarkan hasil analisis nilai R, R^2 , Adj R^2 , SE, Fhitung/Ftabel dan nilai PRESS didapatkan model persamaan 1 yang memenuhi hampir seluruh kriteria persamaan HKSA yang baik. Sehingga parameter yang digunakan pada penelitian ini adalah: Energi Lumo, Energi Total, Energi elektronik dan Log P. Berdasarkan analisis regresi linear berganda didapatkan konstanta untuk deskriptor yang mempunyai keeratan antara variabel bebas dan variabel terikat, yang memenuhi kriteria sebagai persamaan HKSA yang dapat memprediksi nilai aktivitas antikanker senyawa turunan cubebin. Sehingga persamaan untuk menghitung nilai aktivitas antikanker senyawa turunan cubebin dapat dihitung dengan persamaan:

$$IC_{50} = -0,248 + (189,038)ELumo + (2,546) \text{ LogP} + (2,673E-6) Ee + (-9,926E-5)Et$$

3.3.3 Perhitungan Nilai Aktivitas Antikanker (IC_{50})

Dari persamaan regresi linier berganda aktivitas antikanker senyawa turunan cubebin selanjutnya dihitung dengan menggunakan aplikasi *Mirosoft Excel* versi 2018. Aplikasi *Mirosoft Excel* digunakan untuk mempermudah menghitung nilai aktivitas antikanker senyawa turunan cubebin. Nilai aktivitas antikanker senyawa turunan Cubebin dapat dihitung menggunakan persamaan yang terpilih pada hasil analisa regresi multilinier. Model persamaan 1 merupakan model persamaan terpilih yang melibatkan 4 variabel bebas yaitu Energi Lumo, Energi Total, Energi elektronik dan Log P. Hasil perhitungan IC_{50} prediksi senyawa turunan cubebin. Senyawa turunan cubebin memiliki nilai IC_{50} berkisar 0,486 sampai 28,095 μM . Senyawa prediksi yang paling bagus adalah senyawa yang memiliki nilai IC_{50} paling kecil, semakin kecil nilai IC_{50} maka semakin baik aktivitas antikankernya.

Berdasarkan hasil perhitungandengan persamaan HKSA terpilih dengan deskriptor-deskriptor (Elumo, Ee, Log P, dan Et) didapat senyawa 5,5'-(((3R,4R)-2-methoxytetrahydrofuran-3,4diyl)bis(methylene))bis(benzo[d][1,3]dioxole) memiliki aktivitas antikanker yang paling baik dari 29 senyawa turunan cubebinlainnya dengan nilai IC_{50} sebesar 0,486 (μM). Pada penelitian Adfa *et al.*,(2016) didapat nilai IC_{50} cubebin (15,7 μM), dimana nilai IC_{50} yang diperoleh dari prediksi lebih kecil, hal ini menunjukkan peningkatan aktivitas antikanker pada senyawa turunan cubebin dengan subsitusikan gugus fungsi metoksi. Berikut ini gambar tiga dimensi senyawa cubebin dengan penambahan substituen metoksi



Gambar 2.Struktur

5,5'-(((3R,4R)-2-methoxytetrahydrofuran-3,4-diyl)bis(methylene))bis(benzo[d][1,3]dioxole)

Dari persamaan HKSA terpilih dapat dilihat deskriptor yang berpengaruh terhadap nilai IC_{50} yang merupakan parameter penting dalam penentuan aktivitas antikanker. Energi LUMO dapat digunakan sebagai parameter yang penting dalam desain senyawa baru, dimana penambahan suatu gugus penarik dan pendorong elektron akan mempengaruhi aktivitasnya, dengan melihat konstanta positif ELUMO dari persamaan maka dapat dikatakan bahwa peningkatan elektronegativitas dari senyawa atau semakin senyawa bersifat elektrofilik maka aktivitas antikanker dapat meningkat. Nilai log P (Koefisien partisi *n*-oktanol/air) menunjukkan kelarutan senyawa tersebut diantara larutan nonpolar dan polar. Salah satu faktor yang mempengaruhi nilai log P adalah panjang rantai C. Semakin panjang rantai C maka semakin nonpolar larutan tersebut.

Nilai P yang besar menunjukkan bahwa senyawa lebih larut dalam keadaan nonpolar (lipid) daripada polar (air). Nilai Log P berhubungan dengan distribusi obat dalam tubuh. Semakin positif nilai Log P senyawa akan cenderung berada dalam fase nonpolar daripada fase polar. Hal ini memiliki arti fisik bahwa senyawa obat tersebut akan lebih berinteraksi dalam reseptor dalam tubuh secara relatif dibandingkan interaksi dalam darah. Untuk senyawa yang memiliki nilai Log P negatif senyawa tersebut cenderung pada fase polar. Sehingga senyawa dengan substituen Metoksi lebih bersifat polar lebih berinteraksi dalam darah.

Energi total dan Energi elektronik untuk senyawa cubebin dengan substituen metoksi memiliki nilai yang paling tinggi diantara 29 senyawa lainnya dengan Energi total sebesar -111801,68 (kcal/mol) dan Energi elektronik -873482,79 (kcal/mol). Hal ini menunjukkan bahwa semakin panjang rantai C energi semakin menurun sehingga senyawa semakin stabil sedangkan senyawa dengan energi tinggi mempunyai rantai C yang pendek dan masih belum stabil sehingga semakin reaktif dan dapat meningkatkan aktivitas antikanker. Aktivitas biologis senyawa dapat meningkat dengan penambahan gugus yang bersifat basa dan memiliki keelektronegatifan tinggi, namun dapat menurunkan aktivitas dengan penambahan gugus yang memiliki lebih banyak karbon dan keruahan molekul tinggi. Sehingga dari hasil penelitian juga menyimpulkan bahwa gugus metoksi

(OCH₃) memiliki aktivitas antikanker yang lebih baik dibandingkan dengan senyawa yang tersubstitusi oleh gugus dengan rantai panjang (O(CH₃)₂₉CH₃).

4. Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa:

1. Persamaan HKSA terbaik yang digunakan untuk menghitung nilai aktivitas antikanker senyawa turunan cubebin yaitu:

$$IC_{50} = -0,248 + (189,038)ELumo + (2,546)LogP + (2,673E-6)Ee + (-9,926E-5)Et$$

(R=0,939;R²=0.881;AdjR²=0,865;SE=4,555;F_{hitung}/F_{tabel}=20,7;PRESS= 0,32)

2. Senyawa turunan cubebin yang lebih berpotensi sebagai antikanker dari 29 senyawa turunan lainnya adalah:

5,5'-(((3R,4R)-2methoxytetrahydrofuran3,4diyl)bis(methylene))bis(benzo[d][1,3]dioxole)dengan nilai IC₅₀ = 0,486 (μM).

3. Senyawa cubebin dengan gugus metoksi (OCH₃) memiliki aktivitas antikanker yang lebih baik dibandingkan dengan 29 senyawa turunan cubebin lainnya dengan berbagai macam substituent alkoksi.

Daftar Pustaka

1. Kementerian kesehatan Republik Indonesia (2018) 'Data dan Informasi profil Kesehatan Indonesia 2018'.
2. Moorthy, N. S., Ramos, M. J. and Fernandes, P. A. (2011) 'Topological, hydrophobicity, and other descriptors on α-glucosidase inhibition: A QSAR study on xanthone derivatives', *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 26(6), pp. 755–766. doi: 10.3109/14756366.2010.549089.
3. Miladiyah, I., Tahir, I., Jumina, J., Mubarika, S. and Mustofa, M., (2016). 'Quantitative structure-activity relationship analysis of xanthone derivatives as cytotoxic agents in liver cancer cell line HepG2'. *Molekul*, 11(1), pp.143-157. doi: 10.20884/1.jm.2016.11.1.203
4. Rajalekshmi, D.S., Kabeer, F.A., Madhusoodhanan, A.R., Bahulayan, A.K., Prathapan, R., Prakasan, N., Varughese, S. and Nair, M.S., (2016). 'Anticancer activity studies of cubebin isolated from Piper cubeba and its synthetic derivatives'. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 26(7), pp.1767-1771. doi: 10.1016/j.bmcl.2016.02.041.
5. Yam, J., Kreuter, M. and Drewe, J. (2008) 'Piper cubeba targets multiple aspects of the androgen-signalling pathway. A potential phytotherapy against prostate cancer growth?', *Planta Medica*, 74(1), pp. 33–38. doi: 10.1055/s-2007-993758.
6. Adfa, M., Rahmad, R., Ninomiya, M., Tanaka, K. and Koketsu, M., (2016). 'Antileukemic activity of lignans and phenylpropanoids of *Cinnamomum parthenoxylon*'. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 26(3), pp.761-764. doi: 10.1016/j.bmcl.2015.12.096.
7. Nindita, L. and Sanjaya, I. G. M. (2014) 'Modeling Hubungan Kuantitatif Struktur Dan Aktivitas (Hksa) Pinocebbrin dan Turunannya Sebagai Anti Kanker', *UNESA Journal of Chemistry*, 3(2), pp. 26–34.