

**Studi Komputasi Aktivitas Senyawa Turunan Santon Sebagai Antikanker
Leukemia Myeloid Kronik K562**

Lestari Agustina* dan Kasmui

Jurusan Kimia, FMIPA, Universitas Negeri Semarang, Indonesia
Gedung D7 Lt.1, Kampus Sekaran Gunungpati, Semarang 50229
*E-mail: lestariagt38@gmail.com

Diterima 7 September 2020

Disetujui 9 Februari 2021

Dipublikasikan 30 April 2021

Abstrak

Analisis hubungan kuantitatif struktur aktivitas (HKSA) terhadap 10 senyawa turunan santon telah dilakukan berdasarkan metode regresi multilinier. Jenis deskriptor yang digunakan adalah deskriptor sterik, deskriptor hidrofobik, dan deskriptor elektronik. Terhadap setiap senyawa dilakukan optimasi geometri dengan metode DFT B3LYP basis set 6-31G*, kemudian dihitung nilai deskriptornya menggunakan software MarvinBeans dan NWChem. Data aktivitas antikanker IC50 diperoleh dari literatur dan dinyatakan sebagai Log 1/IC50. Data perhitungan deskriptor diolah menggunakan IBM SPSS 21, diperoleh persamaan KHASA sebagai berikut: $\text{Log } 1/\text{IC}_{50} = 2,759 + 0,001 \text{ Indeks Wiener} - 8,306 \text{ Gap HOMO-LUMO} + 0,202 \text{Log } P + 0,017 \text{ PSA} + 35,995 \text{ LUMO} - 0,437 \text{ Indeks Balaban} - 0,021 \text{ Indeks Harary} + 0,001 \text{ Indeks Szedged}$, dengan $n=10$; $R=1,00$; $R^2=1,00$; $SE=0$; $PRESS=0,00$. Dari persamaan HKSA didapatkan prediksi senyawa yang berpotensi sebagai antikanker, yaitu senyawa 6-etoksi-3,4,5,8-tetrahidroksi-2,7-dimetoksi-santon dengan nilai Log 1/IC₅₀ 4,24588.

Kata kunci: Santon, antikanker, HKSA, leukemia myeloid

Abstract

Quantitative structure activity relationship (QSAR) analysis of 10 xanthone derivatives was carried out based on the multilinear regression method. The types of descriptors used are steric descriptors, hydrophobic descriptors, and electronic descriptors. Geometry optimization is done with each DFT B3LYP basis set 6-31G method, then the descriptor values are calculated using MarvinBeans and NWChem software. IC50 anticancer activity data were obtained from literature and stated as Log 1 / IC50. Descriptor calculation data is processed using IBM SPSS 21. Obtained by the QSAR equation as follows: $\text{Log } 1/\text{IC}_{50} = 2,759 + 0,001 \text{ Indeks Wiener} - 8,306 \text{ Gap HOMO-LUMO} + 0,202 \text{Log } P + 0,017 \text{ PSA} + 35,995 \text{ LUMO} - 0,437 \text{ Indeks Balaban} - 0,021 \text{ Indeks Harary} + 0,001 \text{ Indeks Szedged}$, with $n=10$; $R=1,00$; $R^2=1,00$; $SE=0$; $PRESS=0,00$. From the QSAR equation, prediction of potential compounds as anticancer is 6-etoxy-3,4,5,8-tetrahydroxy-2,7-dimetoxy-xanthone dengan with Log 1/IC₅₀ values 4.245881.*

Key words: xanthone, anticancer, QSAR, myeloid leukemia

How to cite:

Agustina L., & Kasmui. (2021). Studi komputasi aktivitas senyawa turunan santon sebagai antikanker leukemia myeloid kronik K562. *Indonesian Journal of Mathematics and Natural Sciences*, 44(1), 1-11

PENDAHULUAN

Kanker merupakan suatu kondisi dimana sel mengalami kehilangan pengendalian dan mekanisme normalnya, sehingga menyebabkan proses pertumbuhan yang abnormal, tidak terkendali, dan dapat mengancam nyawa penderitanya (Endrini *et al.*, 2009). Berdasarkan informasi yang diambil dari Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (2018) Leukimia merupakan kanker yang paling banyak diderita oleh anak-anak (usia di bawah 18 tahun). Kepala Instalasi Anak RS Kanker Dharmais, dr. Haridini Intan menyatakan bahwa di setiap rumah sakit yang terdapat fasilitas pengobatan kanker ada sekitar 70 persen anak dengan kanker leukemia.

Leukemia merupakan suatu kanker yang terjadi akibat produksi sel darah putih yang tidak terkontrol disebabkan oleh mutasi pada sel mielogen atau sel limfogen. Pada kondisi normal, sel-sel darah putih akan berkembang secara teratur di saat tubuh membutuhkannya untuk memberantas infeksi yang muncul, namun pada penderita leukemia sumsum tulang belakang akan memproduksi sel-sel darah putih secara berlebihan sehingga tidak dapat berfungsi dengan baik. Jumlah sel darah putih yang berlebihan akan menyebabkan penumpukan di dalam sumsum tulang sehingga sel-sel darah yang sehat akan berkurang (Guyton & Hall, 2014). Secara umum, leukemia diklasifikasikan menjadi 4 tipe, yaitu yaitu Leukemia Limfoblastik Akut (LLA), Leukemia Limfoblastik Kronik (LLK), Leukemia Myeloid Akut (LMA), dan Leukemia Myeloid Kronik (LMK) (Guyton & Hall, 2014).

LMK adalah salah satu jenis leukemia yang ditandai dengan meningkatnya pertumbuhan sel-sel myeloid yang tidak teratur pada sumsum tulang (Bain, 2010). Pada LMK kelainan terjadi di sel induk hematopoietik klonal yaitu sel-sel leukemia menunjukkan translokasi kromosom resiprokal (9:22) yang menghasilkan pembentukan onkoprotein BCR-ABL chimera dengan aktivitas konstitutif tirosin kinase.

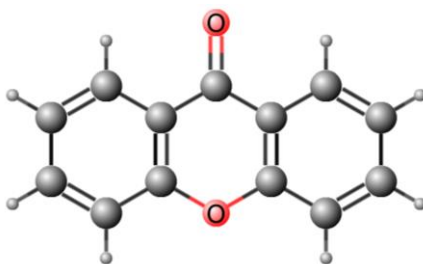
Kimia komputasi merupakan cabang ilmu kimia yang menggunakan hasil eksperimen lalu diterjemahkan ke dalam program komputer untuk menghitung sifat-sifat molekul dan perubahannya, termasuk selisih energi, frekuensi getaran, dan besaran spektroskopi (Leach, 1996). Pada dasarnya kimia komputasi melakukan pengkajian mengenai geometri molekul, energi molekul dan keadaan transisi, reaktifitas kimia, spektroskopi, interaksi substrat dan enzim, sampai dengan sifat fisik material padatan. Untuk melakukan pengkajian itu, di dalam kimia komputasi menyediakan beragam tools perhitungan, diantaranya adalah mekanika molekul (MM), *ab initio*, *semi-empirical* (SE), dan *DFT* (Asmuruf *et al.*, 2017).

Kimia komputasi dapat menjadi salah satu solusi yang tepat dalam melakukan desain senyawa obat baru. Desain obat secara komputasi bertujuan untuk mendapatkan obat baru dengan efektivitas yang lebih tinggi, sehingga dapat membantu mengurangi kegagalan dalam melakukan riset eksperimental di laboratorium serta dapat mengefisiensi waktu, tenaga, dan mengurangi biaya penelitian.

Salah satu studi kimia komputasi yang paling banyak digunakan dalam desain obat adalah Hubungan Kuantitatif Struktur Aktivitas (HKSA). Metode HKSA telah terbukti sebagai alat yang efisien dalam memprediksi struktur senyawa obat baru berdasarkan struktur dasar yang telah diketahui aktivitasnya dari eksperimen. Struktur induk tertentu menggunakan data hasil perhitungan komputasi yang dikaitkan dengan suatu data aktivitas biologis (Kubinyi, 1993).

Penelitian mengenai pengembangan obat leukemia myeloid kronik telah dilakukan oleh Su *et al.* (2011) yang melaporkan bahwa senyawa santon memiliki potensi yang baik sebagai antikanker MLK (Leukemia Myeloid Kronik). Untuk mengetahui potensi aktivitas senyawa turunan santon terhadap kanker MLK, Su *et al.* (2011) mensintesis 26 senyawa hidrosileksana dan benzoxantone sebagai struktur analog yang telah dimodifikasi untuk potensial aktivitas sitotoksik terhadap delapan sel kanker manusia. Berdasarkan hasil penelitian tersebut diperoleh data IC_{50} untuk sel kanker MLK K562 sebesar 17,64 μ M.

Santon merupakan sekumpulan senyawa heterosiklik yang mengandung oksigen dan berwarna kuning. Rangkaian utama santon berupa di benzo- γ -pyrone. Santon dihasilkan oleh fungi, lichen, dan bakteri sebagai metabolit sekunder dan secara tipikal disubstitusi dengan gugus lain yang akan mempengaruhi aktivitasnya (Masters & Bräse 2012; Su *et al.*, 2011). Struktur dasar senyawa santon dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Struktur Dasar Senyawa Santon

Santon memiliki sifat anti antiproliferasi yang dapat menghambat pertumbuhan dan mematikan sel kanker. Aktivitas antioksidan senyawa santon melebihi vitamin C dan vitamin E yang dikenal sebagai antioksidan yang paling baik. Santon memiliki zat aktif yang mampu merangsang regenerasi sel rusak secara cepat sehingga membuat awet muda dan berperan menangkal radikal bebas. Santon tidak hanya berperan sebagai antioksidan tetapi juga sebagai antikanker (Jung *et al.*, 2006).

Penelitian aktivitas sitotoksik senyawa turunan santon pernah dilakukan oleh Miladiyah *et al.* (2016) dengan menggunakan metode semiempiris AM1. Pada penelitian tersebut, parameter-parameter yang digunakan untuk menentukan nilai aktivitas senyawa santon adalah muatan atom, momen dipol, energi HOMO (*The Highest Orbital Molecule Occupied*), energi LUMO (*The Lowest Orbital Molecule Unoccupied*), selisih energi HOMO dan LUMO, berat molekul, luas molekul, volume molekul, dan nilai $\log P$ (koefisien partisi). Pengukuran aktivitas antikanker dilakukan dengan menilai aktivitas sitotoksik berupa *Inhibitory Concentration 50%* (IC₅₀), yaitu konsentrasi senyawa santon yang dibutuhkan untuk menghambat pertumbuhan sebanyak 50% sel kanker.

Penelitian ini bertujuan untuk memperoleh suatu struktur turunan santon yang memiliki aktivitas terbaik sebagai antikanker hati dengan menggunakan metode *Density Functional Theory* (DFT) yang dilengkapi dengan berbagai deskriptor antara lain : Deskriptor elektronik (energi HOMO, energi LUMO, dan selisih energi HOMO dan LUMO); deskriptor sterik (yang diterjemahkan menjadi parameter topologi); dan deskriptor hidrofobik (nilai $\log P$, *Polar Surface Area*, *Molecular Surface Area*, dan *Polarizability*). Selain itu digunakan analisis regresi multilinier untuk mendapatkan persamaan HKSA.

METODE

Penelitian ini menggunakan sejumlah perangkat lunak sebagai berikut antara lain *Avogadro 1.2.0* digunakan untuk permodelan struktur awal molekul dan optimasi pra-metode, *NWChem* digunakan untuk optimasi geometri struktur molekul dan perhitungan nilai deskriptor elektronik, *Gabedit* digunakan untuk memvisualisasikan hasil *output* dari senyawa yang telah dioptimasi dan sebagai *launcher* atau untuk menjalankan *NWChem*, *Chemcrf 1.8* digunakan untuk membuka hasil gambar hasil *output* senyawa yang telah dioptimasi, *MarvinBeans* digunakan untuk menghitung nilai deskriptor sterik dan hidrofobik, *Ubuntu 16.04 LTS* digunakan sebagai sistem operasi dan *IBM SPSS* versi 21.0 digunakan untuk analisis statistika dan menentukan persamaan HKSA. Sedangkan bahan kajian dalam penelitian ini adalah 10 senyawa analog santon beserta data IC₅₀ yang telah diuji secara eksperimental oleh Su *et al.* (2011) seperti ditampilkan pada Tabel 1.

Tabel 1. Data IC₅₀ eksperimen senyawa turunan Santon terhadap sel kanker K562 (Su *et al.* 2011)

| No | Senyawa turunan Santon | IC ₅₀ eksperimen (μM) |
|----|---|----------------------------------|
| 1 | 3,8-dihidroksi-santon | -1,7606 |
| 2 | 2,6,8-trihidroksi-santon | -1,4857 |
| 3 | 1,3,6,8-tetrahidroksi-santon | -1,5501 |
| 4 | 1,6-diasetiloksi-santon | -1,7283 |
| 5 | 6-glisidol-8-hidroksi-santon | -1,1667 |
| 6 | 1-hidroksi-3 (1-piperidin) etoksi- santon | -1,5950 |
| 7 | 1-hidroksi-3 (1,3-propanadiol)-santon | -1,7196 |
| 8 | 1,3-dihidroksi-oktatetrasen | -1,7669 |
| 9 | 1,3,11-trihidroksi-oktatetrasen | -1,2474 |
| 10 | 1-hidroksi-3-metoksi-oktatetrasen | -2,0548 |

Penelitian ini mempelajari tentang hubungan kuantitatif struktur dan aktivitas antikanker senyawa turunan santon berdasarkan deskriptor sterik, deskriptor hidrofobik, dan deskriptor elektronik. Deskriptor sterik, deskriptor hidrofobik, dan polarisabilitas dihitung menggunakan *software Marvin Beans*, sedangkan deskriptor elektronik dihitung menggunakan *software NWChem*. Terdapat dua seri senyawa turunan santon yaitu senyawa kajian dan senyawa eksplorasi. Senyawa kajian merupakan senyawa hasil penelitian yang telah dilakukan oleh Su *et al.* (2011), sedangkan senyawa eksplorasi merupakan senyawa yang akan diprediksi aktivitasnya.

Permodelan Struktur Kimia Senyawa Turunan Santon dan Optimasi Geometri Struktur.

Struktur kimia senyawa analog santon yang digunakan dalam penelitian ini digambar menggunakan *software Avogadro 1.2.0*. Struktur molekul yang telah digambar menggunakan *software Avogadro* kemudian dioptimasi menggunakan *software NWChem* dengan metode *DFT* dimulai dari basis set STO-3G, 3-21G, dan 6-31G*.

Perhitungan Nilai Deskriptor

Pada penelitian ini terdapat tiga jenis deskriptor yaitu deskriptor sterik, deskriptor hidrofobik, dan deskriptor elektronik. Deskriptor sterik dan deskriptor hidrofobik dihitung dengan menggunakan *software MarvinBeans* sedangkan deskriptor elektronik didapat dari perhitungan *NWChem*.

Analisis data HKSA

Penentuan persamaan HKSA dilakukan dengan menggunakan metode analisis regresi multilinier. Analisis regresi multilinier tersebut melibatkan dua variabel, yaitu variabel bebas dan variabel terikat. Variabel bebas berupa muatan bersih atom pada kerangka struktur senyawa santon yang dinyatakan dalam coulomb, selisih energi HOMO-LUMO yang dinyatakan dalam eV, nilai Log P, Indeks polarisabilitas, dan luas permukaan molekul. Variabel terikat berupa nilai aktivitas biologis senyawa turunan santon.

Prosedur analisis dilakukan dengan menggunakan variabel bebas dan variabel terikat variabel terikat dari senyawa kajian untuk mencari persamaan regresi. Dipilih beberapa kombinasi persamaan yang memiliki korelasi antar variabel bebas yang kuat sebagai model persamaan alternatif. Kemudian dilakukan analisis dari model persamaan regresi multilinier alternatif dengan pertimbangan r , R^2 , SE (*Standart Error*), dan PRESS (*Predicted Residual Sum of Square*) untuk mendapatkan model persamaan terpilih. Analisis untuk menentukan gugus yang lebih baik dilakukan dengan membandingkan harga nilai IC_{50} dari molekul sampel. Harga IC_{50} dari masing-masing struktur dihitung menggunakan persamaan terpilih yang telah diuji.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Rekapitulasi Data Deskriptor Sterik Senyawa Kajian

Data deskriptor sterik dari senyawa turunan santon kajian berupa perhitungan indeks topologi. Indeks topologi yang dihitung berupa indeks Plat, indeks Randic, indeks Balaban, indeks Harary, indeks Hyper-Wiener, indeks Szaged dan indeks Wiener. Rekapitulasi hasil perhitungan deskriptor sterik disajikan pada Tabel 2.

Hasil perhitungan deskriptor sterik menggambarkan keadaan struktur berdasarkan teori graf. Dari hasil perhitungan dapat diketahui bahwa senyawa turunan santon yang memiliki substituen yang besar pada umumnya memiliki harga indeks topologi yang besar pula. Hal ini berhubungan dengan keruahan dari suatu molekul senyawa. Molekul yang memiliki keruahan yang besar akan memberikan nilai indeks topologi yang besar. Selain itu, dengan dasar perhitungan indeks topologi bahwa atom dipandang sebagai puncak (*vertive*) dan ikatan dipandang sebagai tepian (*edge*) sehingga, semakin banyak atom penyusun suatu molekul akan semakin banyak ikatan atom yang terjadi dan kecenderungan harga indeks topologi dimana perhitungannya terkait dengan jumlah puncak dan tepian akan menjadi lebih besar. Hal ini sesuai dengan teori permeabilitas membran yaitu kemampuan suatu membran untuk meloloskan zat yang dilaluinya, bahwa senyawa dengan ukuran yang besar akan menjadi penghalang sterik sehingga sulit melintasi membrane biologis (Ruswanto, 2019). Hal ini berhubungan dengan proses distribusi obat di dalam tubuh yang terjadi dengan cara menembus membrane biologis, jadi semakin besar senyawa maka akan semakin sulit proses distribusinya di dalam tubuh.

Rekapitulasi Data Deskriptor Hidrofobik Senyawa Kajian

Data deskriptor hidrofobik dari senyawa turunan santon berupa data hasil perhitungan *molecular surface area* (MSA) atau bias disebut *van der waals*. *Polar surface area* (PSA), *polarizability*, koefisien partisi oktanol/air (Log P). Rekapitulasi hasil perhitungan deskriptor hidrofobik disajikan pada Tabel 3.

Tabel 2. Hasil Perhitungan Deskriptor Sterik dari Senyawa Turunan Santon

| No | Senyawa Turunan Santon | Indeks | | | | | | |
|----|---|--------|--------|---------|--------|--------------|--------|--------|
| | | Platt | Randic | Balaban | Harary | Hyper-wiener | Szeged | Wiener |
| 1 | 3,8-dihidroksi-santon | 84 | 11,76 | 1,50 | 55,25 | 1216 | 1020 | 462 |
| 2 | 2,6,8-trihidroksi-santon | 86 | 12,29 | 1,79 | 60,14 | 1481 | 1176 | 542 |
| 3 | 1,3,6,8-tetrahidroksi-santon | 88 | 12,83 | 1,74 | 65,52 | 1718 | 1330 | 620 |
| 4 | 1,6-diasetiloksi-santon | 120 | 15,89 | 1,61 | 82,91 | 4198 | 2230 | 1174 |
| 5 | 6-glisidol-8-hidroksi-santon | 122 | 15,11 | 1,18 | 73,22 | 3065 | 1757 | 911 |
| 6 | 1-hidroksi-3 (1-piperidin) etoksi- santon | 174 | 20,52 | 1,15 | 91,49 | 6751 | 2952 | 1616 |
| 7 | 1-hidroksi-3 (1,3-propanadiol)-santon | 124 | 16,52 | 1,62 | 77,12 | 3779 | 1981 | 1062 |
| 8 | 1,3-dihidroksi-oktatetrasen | 108 | 14,58 | 1,28 | 76,05 | 2582 | 1950 | 840 |
| 9 | 1,3,11-trihidroksi-oktatetrasen | 110 | 15,11 | 1,54 | 81,54 | 3000 | 2183 | 952 |
| 10 | 1-hidroksi-3-metoksi-oktatetrasen | 120 | 15,72 | 1,52 | 80,84 | 3127 | 2200 | 970 |

Tabel 3. Hasil Perhitungan Deskriptor Hidrofobik Senyawa Turunan Santon

| No | Senyawa turunan Santon | PSA | Log P | MSA | <i>Polarizability</i> |
|----|---|--------|-------|--------|-----------------------|
| 1 | 3,8-dihidroksi-santon | 66,76 | 3,00 | 281,11 | 23,20 |
| 2 | 2,6,8-trihidroksi-santon | 86,99 | 2,70 | 292,15 | 23,84 |
| 3 | 1,3,6,8-tetrahidroksi-santon | 107,22 | 3,05 | 301,28 | 24,50 |
| 4 | 1,6-diasetiloksi-santon | 78,90 | 2,17 | 405,57 | 30,89 |
| 5 | 6-glisidol-8-hidroksi-santon | 68,29 | 2,99 | 365,10 | 28,78 |
| 6 | 1-hidroksi-3 (1-piperidin) etoksi- santon | 59,00 | 4,02 | 489,84 | 36,95 |
| 7 | 1-hidroksi-3 (1,3-propanadiol)-santon | 96,22 | 1,83 | 390,36 | 30,08 |
| 8 | 1,3-dihidroksi-oktatetrasen | 66,76 | 3,99 | 343,32 | 30,70 |
| 9 | 1,3,11-trihidroksi-oktatetrasen | 86,99 | 3,69 | 354,49 | 31,30 |
| 10 | 1-hidroksi-3-metoksi-oktatetrasen | 55,76 | 4,14 | 376,36 | 32,62 |

Data deskriptor hidrofobik dari senyawa turunan santon berupa data hasil perhitungan *molecular surface area* (MSA) atau bias disebut *van der waals*, *Polar surface area* (PSA), *polarizability*, koefisien partisi oktanol/air (*Log P*). Data PSA yang dihasilkan dari penelitian ini menunjukkan nilai kepolaran dari suatu senyawa, semakin tinggi nilai PSA maka suatu senyawa tersebut memiliki sifat kepolaran yang semakin besar. Data MSA yang dihasilkan dari penelitian ini menunjukkan luas permukaan suatu molekul. Nilai MSA berbanding lurus dengan besarnya Mr dari suatu senyawa, semakin tinggi Mr suatu senyawa maka nilai MSA senyawa tersebut juga akan semakin tinggi. Data perhitungan Log P atau koefisien partisi merupakan suatu nilai yang berhubungan dengan sifat hidrofobik atau hidrofilik dari suatu senyawa. Sifat ini akan menjelaskan tentang hubungan distribusi senyawa obat di dalam tubuh. Semakin besar nilai log P dari suatu senyawa, maka senyawa tersebut akan cenderung berada pada fase non polar. Begitupun sebaliknya, semakin kecil nilai log P dari suatu senyawa, maka senyawa tersebut akan berada di fase polar. Senyawa yang berada di fase polar hanya dapat larut dalam cairan tubuh saja dan sulit menembus membran biologis, sehingga tidak dapat berikatan dengan reseptor. Obat yang memiliki sifat hidrofobik dengan koefisien partisi tinggi akan mudah terdistribusi pada komponen yang bersifat non polar, misalnya lapisan lemak sedangkan obat yang memiliki sifat hidrofilik dengan koefisien partisi rendah akan mudah terdistribusi pada komponen yang bersifat polar (Irawan, 2006).

Rekapitulasi Data Deskriptor Elektronik Senyawa Kajian

Data deskriptor elektronik dari senyawa kajian berupa data hasil perhitungan energi HOMO, energi LUMO, selisih HOMO-LUMO (gap). Rekapitulasi hasil perhitungan deskriptor elektronik disajikan dalam Tabel 4.

Tabel 4. Hasil Perhitungan Deskriptor Elektronik Senyawa Turunan Santon

| No | Senyawa Turunan Santon | HOMO (eV) | LUMO (eV) | Selisih HOMO-LUMO (eV) |
|----|---|-----------|-----------|------------------------|
| 1 | 3,8-dihidroksi-santon | -0,228147 | -0,052691 | 0,175456 |
| 2 | 2,6,8-trihidroksi-santon | -0,212563 | -0,052348 | 0,160215 |
| 3 | 1,3,6,8-tetrahidroksi-santon | -0,223549 | -0,029476 | 0,194073 |
| 4 | 1,6-diasetiloksi-santon | -0,232579 | -0,053762 | 0,178817 |
| 5 | 6-glisidol-8-hidroksi-santon | -0,189822 | -0,044743 | 0,145079 |
| 6 | 1-hidroksi-3 (1-piperidin) etoksi- santon | -0,225296 | -0,053199 | 0,172097 |
| 7 | 1-hidroksi-3 (1,3-propanadiol)-santon | -0,225455 | -0,053321 | 0,172134 |
| 8 | 1,3-dihidroksi-oktatetrasen | -0,216189 | -0,069077 | 0,147112 |
| 9 | 1,3,11-trihidroksi-oktatetrasen | -0,202978 | -0,062292 | 0,140686 |
| 10 | 1-hidroksi-3-metoksi-oktatetrasen | -0,215913 | -0,069217 | 0,146703 |

Data deskriptor elektronik dari senyawa kajian berupa data hasil perhitungan energi HOMO, energi LUMO, selisih HOMO-LUMO. Selisih energi HOMO-LUMO menunjukkan kemudahan suatu sistem molekul mengalami eksitasi ke keadaan elektronik yang lebih tinggi. Selisih energi HOMO-LUMO yang lebih rendah menggambarkan bahwa suatu sistem molekul akan lebih mudah mengalami eksitasi, selain itu juga dapat menggambarkan stabilitas suatu molekul. Senyawa dengan selisih energi HOMO-LUMO yang besar menunjukkan bahwa senyawa tersebut memiliki stabilitas yang tinggi, hal ini menyebabkan reaktivitas senyawa rendah dalam reaksi-reaksi kimia. Molekul dengan selisih HOMO-LUMO yang besar berarti molekul tersebut memiliki stabilitas yang tinggi, sehingga memiliki reaktivitas yang rendah dalam reaksi-reaksi kimia (Karelson *et al.*, 1996).

Analisis Persamaan HKSA

Rekapitulasi nilai deskriptor senyawa kajian digunakan untuk mencari persamaan HKSA dengan analisis regresi multilinier. Dari hasil analisis, didapatkan persamaan seperti Tabel 5. Berdasarkan analisis regresi multilinier tersebut, maka model persamaan HKSA yang digunakan untuk menentukan nilai Log 1/IC₅₀ adalah:

Log 1/IC₅₀ : 2,759+0,001 Indeks Wiener-8,306 Gap HOMO-LUMO + 0,202Log P + 0,017 PSA + 35,995 LUMO-0,437 Indeks Balaban -0,021 Indeks Harary +0,001Indeks Szeged.

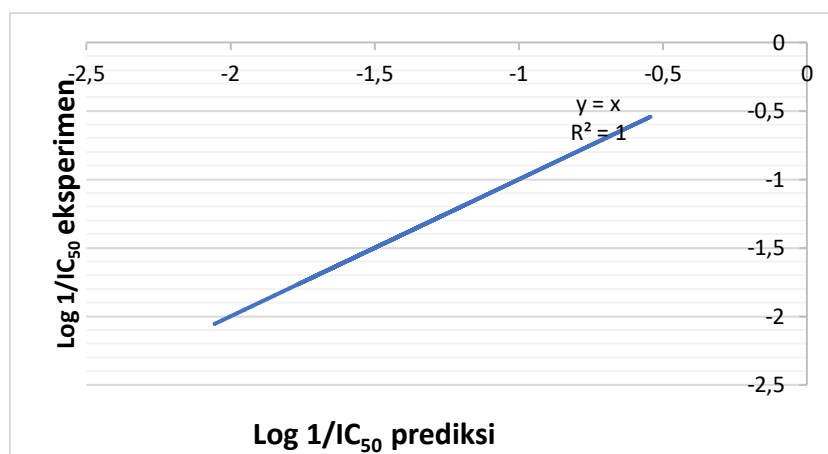
Tabel 5. Model Persamaan HKSA Hasil Analisis

| Model | Deskriptor | n | R | R2 | SE |
|-------|---|----|-------|-------|----|
| 1 | Konstanta, Indeks Wiener, Gap HOMO-LUMO, Log P, PSA, LUMO, Indeks Balaban, Indeks Harary, Indeks Szeged | 10 | 1,000 | 1,000 | - |

Hasil nilai $\text{Log } 1/\text{IC}_{50\text{prediksi}}$ dari persamaan HKSA dan nilai $\text{Log } 1/\text{IC}_{50\text{eksperimen}}$ pada Tabel 6 diplotkan dalam grafik yang ditunjukkan pada Gambar 2. Gambar tersebut menunjukkan kelinieran garis dan korelasi model persamaan HKSA dari nilai $\text{Log } 1/\text{IC}_{50\text{prediksi}}$ dan $\text{Log } 1/\text{IC}_{50\text{eksperimen}}$. Seperti yang dikembangkan oleh Asmara *et al.* (2019) bahwa HKSA merupakan suatu kajian untuk mengembangkan hubungan struktur molekul dengan aktivitas biologisnya yang dinyatakan secara kuantitatif. Aktivitas biologis suatu senyawa dapat diprediksi dari nilai IC_{50} senyawa tersebut. Model persamaan HKSA yang diperoleh menunjukkan bahwa ada beberapa deskriptor yang mempengaruhi aktivitas senyawa santon sebagai antikanker yaitu: gap HOMO-LUMO, LUMO, Log P, PSA, indeks wiener, indeks balaban, indeks harary, dan indeks szeged.

Tabel 6. Data $\text{Log } 1/\text{IC}_{50}$ eksperimen dan $\text{Log } 1/\text{IC}_{50}$ prediksi

| No | Senyawa turunan santon | $\text{Log } 1/\text{IC}_{50}$ eksperimen | $\text{Log } 1/\text{IC}_{50}$ prediksi |
|-------|---|---|---|
| 1 | 3,8-dihidroksi-santon | -1,7606 | -1,7606 |
| 2 | 2,6,8-trihidroksi-santon | -1,4857 | -1,4857 |
| 3 | 1,3,6,8-tetrahidroksi-santon | -0,5428 | -0,5428 |
| 4 | 1,6-diasetiloksi-santon | -1,7283 | -1,7283 |
| 5 | 6-glisidol-8-hidroksi-santon | -1,1667 | -1,1667 |
| 6 | 1-hidroksi-3 (1-piperidin) etoksi- santon | -1,595 | -1,595 |
| 7 | 1-hidroksi-3 (1,3-propanadiol)-santon | -1,7196 | -1,7196 |
| 8 | 1,3-dihidroksi-oktatetrasen | -1,7669 | -1,7669 |
| 9 | 1,3,11-trihidroksi-oktatetrasen | -1,2474 | -1,2474 |
| 10 | 1-hidroksi-3-metoksi-oktatetrasen | -2,0548 | -2,0548 |
| PRESS | | 0,00000 | 0,00000 |

Gambar 2. Grafik Hubungan Antara $\text{Log } 1/\text{IC}_{50\text{eksperimen}}$ dengan $\text{Log } 1/\text{IC}_{50\text{Prediksi}}$ Menggunakan Model Persamaan HKSA.

Rekapitulasi Data Deskriptor Sterik Seri Senyawa Santon Eksplorasi

Senyawa santon eksplorasi adalah senyawa santon yang dimodifikasi dengan cara penambahan atau perubahan gugusnya. Tujuan modifikasi gugus fungsi adalah untuk memperoleh aktivitas senyawa yang lebih baik sebagai antikanker dibandingkan dengan senyawa sebelumnya yang telah diteliti. Gugus fungsi yang digunakan merupakan gugus fungsi yang dapat mempengaruhi aktivitas senyawa. Dalam penelitian ini, digunakan beberapa gugus fungsi antara lain gugus fungsi hidroksi (-OH), metoksi (-OCH₃), etoksi (OC₂H₅), dan lainnya.

Deskriptor sterik senyawa santon eksplorasi dihitung berdasarkan nilai deskriptor yang berpengaruh terhadap persamaan HKSA. Berdasarkan persamaan HKSA, deskriptor sterik yang berpengaruh terhadap aktivitas antikanker senyawa santon adalah indeks wiener, indeks balaban, indeks Harary, dan indeks Szeged. Rakapitulasi perhitungan nilai deskriptor sterik pada senyawa santon prediksi dapat dilihat pada Tabel 7.

Tabel 7. Hasil Perhitungan Deskriptor Sterik Senyawa Santon Eksplorasi

| No | Senyawa Eksplorasi | Indeks | | | |
|----|---|---------|--------|--------|--------|
| | | Balaban | Harary | Szeged | Wiener |
| 1 | 3,6,8-trihidroksi-santon | 1,78 | 60,10 | 1180 | 543 |
| 2 | 1,3,8-trihidroksi-6-metoksi-santon | 1,64 | 70,13 | 1525 | 728 |
| 3 | 3,8-dihidroksi-1,6-dimetoksi-santon | 1,58 | 75,14 | 1712 | 834 |
| 4 | 6-etoksi-1,3,8-trihidroksi-santon | 1,54 | 74,55 | 1740 | 856 |
| 5 | 6-etoksi-8-hidroksi-1-metoksi-santon | 1,53 | 74,26 | 1730 | 860 |
| 6 | 1,3,4,8-tetrahidroksi-6-metoksi-santon | 1,61 | 75,90 | 1698 | 818 |
| 7 | 6-etoksi-3,4,5,8-tetrahidroksi-2,7-dimetoksi-santon | 1,90 | 103,61 | 2873 | 1474 |
| 8 | 3,6,8-trihidroksi-santon | 1,78 | 60,10 | 1180 | 543 |
| 9 | 1,3,8,11-tertrahidroksi-oktatetrasen | 1,53 | 87,94 | 2378 | 1046 |
| 10 | 1,11-dihidroksi-3-metoksi-oktatetrasen. | 1,47 | 86,44 | 2450 | 1092 |

Dari hasil perhitungan deskriptor sterik, diperoleh bahwa senyawa 6-etoksi-3,4,5,8-tetrahidroksi-2,7-dimetoksi-santon; 1,11-dihidroksi-3-metoksi-oktatetrasen; dan 1,3,8,11-tertrahidroksi-oktatetrasen secara umum memiliki nilai deskriptor sterik yang paling besar. Hal ini disebabkan karena senyawa-senyawa tersebut memiliki keruahan struktur yang paling besar dibandingkan dengan senyawa santon eksplorasi yang lain.

Hal ini sesuai dengan teori permeabilitas membran yaitu kemampuan suatu membran untuk meloloskan zat yang dilaluinya, bahwa senyawa dengan ukuran yang besar akan menjadi penghalang sterik sehingga sulit melintasi membrane biologis (Ruswanto, 2019). Hal ini berhubungan dengan proses distribusi obat di dalam tubuh yang terjadi dengan cara menembus membran biologis, jadi semakin besar senyawa maka akan semakin sulit proses distribusinya di dalam tubuh.

Rekapitulasi Data Deskriptor Hidrofobik Seri Senyawa Santon Eksplorasi

Deskriptor hidrofobik senyawa santon eksplorasi dihitung berdasarkan nilai deskriptor yang berpengaruh terhadap persamaan HKSA. Berdasarkan persamaan HKSA, deskriptor hidrofobik yang berpengaruh terhadap aktivitas senyawa santon eksplorasi adalah nilai log P dan PSA. Rekapitulasi hasil perhitungan deksriptor hidrofobik dapat dilihat pada Tabel 8.

Tabel 8. Hasil Perhitungan Deskriptor Hidrofobik Senyawa Santon Eksplorasi

| No | Senyawa Eksplorasi | Log P | PSA |
|----|---|-------|--------|
| 1 | 3,6,8-trihidroksi-santon | 2,70 | 86,99 |
| 2 | 1,3,8-trihidroksi-6-metoksi-santon | 3,19 | 96,22 |
| 3 | 3,8-dihidroksi-1,6-dimetoksi-santon | 2,69 | 85,22 |
| 4 | 6-etoksi-1,3,8-trihidroksi-santon | 3,55 | 96,22 |
| 5 | 6-etoksi-8-hidroksi-1-metoksi-santon | 3,35 | 64,99 |
| 6 | 1,3,4,8-tetrahidroksi-6-metoksi-santon | 2,89 | 116,45 |
| 7 | 6-etoksi-3,4,5,8-tetrahidroksi-2,7-dimetoksi-santon | 2,28 | 134,91 |
| 8 | 3,6,8-trihidroksi-santon | 2,70 | 86,99 |
| 9 | 1,3,8,11-tertrahidroksi-oktatetrasen | 4,03 | 107,22 |
| 10 | 1,11-dihidroksi-3-metoksi-oktatetrasen. | 3,83 | 75,99 |

Dari hasil perhitungan deskriptor hidrofobik senyawa santon eksplorasi menunjukkan bahwa senyawa 1,3,8,11-tertrahidroksi-oktatetrasen memiliki nilai Log P yang tinggi yaitu 4,03 yang memiliki 4 substituen hidroksi (-OH) dan terdapat penambahan satu cincin aromatis, artinya senyawa tersebut memiliki kemampuan larut dalam fase nonpolar yang lebih tinggi jika dibandingkan dengan

senyawa eksplorasi yang lain. Sedangkan senyawa yang memiliki nilai Log P paling rendah adalah senyawa 6-etoksi-3,4,5,8-tetrahidroksi-2,7-dimetoksi-santon yaitu 2,28 yang memiliki substituen berupa OCH_3 dan OC_2H_5 , artinya senyawa tersebut memiliki kemampuan larut dalam fase nonpolar yang sangat rendah. Obat yang memiliki sifat hidrofobik dengan koefisien partisi tinggi akan mudah terdistribusi pada komponen yang bersifat nonpolar, misalnya lapisan lemak sedangkan obat yang memiliki sifat hidrofilik dengan koefisien partisi rendah akan mudah terdistribusi pada komponen yang bersifat polar (Irawan, 2006).

Nilai PSA tertinggi dimiliki oleh senyawa 6-etoksi-3,4,5,8-tetrahidroksi-2,7-dimetoksi-santon yaitu 134,91 dengan substituen OH, OCH_3 , dan OC_2H_5 . Hal ini disebabkan karena pada senyawa tersebut mengandung 9 atom O yang menyebabkan kepolaran permukaan senyawa tinggi. Sedangkan nilai PSA terendah dimiliki oleh senyawa 6-etoksi-8-hidroksi-1-metoksi-santon yaitu 64,99 dengan substituen OH dan OC_2H_5 . Hal ini disebabkan karena pada senyawa tersebut hanya mengandung 5 atom O saja, sehingga kepolaran senyawa rendah.

Rekapitulasi Data Deskriptor Elektronik Seri Senyawa Santon Eksplorasi

Deskriptor elektronik senyawa santon eksplorasi dihitung berdasarkan nilai deskriptor yang berpengaruh terhadap persamaan HKSA. Berdasarkan persamaan HKSA, deskriptor elektronik yang berpengaruh terhadap aktivitas senyawa santon eksplorasi adalah nilai LUMO dan Gap HOMO-LUMO. Rekapitulasi hasil perhitungan deskriptor elektronik dapat dilihat pada Tabel 9.

Tabel 9. Hasil Perhitungan Deskriptor Hidrofobik Senyawa Santon Eksplorasi

| No | Senyawa eksplorasi | HOMO (eV) | LUMO (eV) | Selisih HOMO-LUMO (eV) |
|----|---|-----------|-----------|------------------------|
| 1 | 3,6,8-trihidroksi-santon | -0,224780 | -0,042459 | 0,182321 |
| 2 | 1,3,8-trihidroksi-6-metoksi-santon | -0,222224 | -0,033670 | 0,188554 |
| 3 | 3,8-dihidroksi-1,6-dimetoksi-santon | -0,222303 | -0,033635 | 0,188668 |
| 4 | 6-etoksi-1,3,8-trihidroksi-santon | -0,224236 | -0,032990 | 0,191246 |
| 5 | 6-etoksi-8-hidroksi-1-metoksi-santon | -0,224073 | -0,048484 | 0,175589 |
| 6 | 1,3,4,8-tetrahidroksi-6-metoksi-santon | -0,194620 | -0,032948 | 0,161672 |
| 7 | 6-etoksi-3,4,5,8-tetrahidroksi-2,7-dimetoksi-santon | -0,180391 | -0,040078 | 0,140313 |
| 8 | 3,6,8-trihidroksi-santon | -0,224779 | -0,042459 | 0,182320 |
| 9 | 1,3,8,11-tertrahidroksi-oktatetrasen | -0,189719 | -0,052690 | 0,137029 |
| 10 | 1,11-dihidroksi-3-metoksi-oktatetrasen. | -0,203334 | -0,064995 | 0,138339 |

Dari data energi LUMO senyawa santon eksplorasi, diketahui bahwa senyawa 1,3,8,11-tertrahidroksi-oktatetrasen dan 1,11-dihidroksi-3-metoksi-oktatetrasen memiliki nilai energi LUMO paling rendah. Senyawa 1,3,8,11-tertrahidroksi-oktatetrasen memiliki 4 substituen hidroksi (-OH) dan terdapat penambahan satu cincin aromatis, sedangkan senyawa 1,11-dihidroksi-3-metoksi-oktatetrasen memiliki substituen hidroksi (-OH), satu substituen OCH_3 , dan satu penambahan cincin aromatis. Selisih energi HOMO-LUMO yang paling rendah dimiliki oleh senyawa 1,3,8,11-tertrahidroksi-oktatetrasen dan 1,11-dihidroksi-3-metoksi-oktatetrasen yaitu 0,137029 dan 0,138339 yang berarti senyawa tersebut memiliki kemudahan untuk mengalami eksitasi ke keadaan elektronik yang lebih tinggi, selain itu stabilitas yang dimiliki rendah sehingga memiliki reaktivitas yang tinggi dalam reaksi-reaksi kimia.

Prediksi Aktivitas Antikanker Senyawa Turunan Santon Eksplorasi

Aktivitas antikanker senyawa turunan santon eksplorasi dihitung nilai prediksinya menggunakan persamaan HKSA yang telah didapatkan. Perhitungan aktivitas antikanker prediksi dilakukan dengan memasukkan nilai deskriptor yang berpengaruh ke dalam persamaan HKSA. Rekapitulasi hasil perhitungan aktivitas antikanker prediksi senyawa turunan santon eksplorasi dapat dilihat pada Tabel 10.

Tabel 10. Hasil Prediksi Aktivitas Antikanker Prediksi Senyawa Santon Eksplorasi

| No | Senyawa santon eksplorasi | Log 1/IC ₅₀ prediksi |
|----|---|---------------------------------|
| 1 | 3,6,8-trihidroksi-santon | 1,413609 |
| 2 | 1,3,8-trihidroksi-6-metoksi-santon | 2,324631 |
| 3 | 3,8-dihidroksi-1,6-dimetoksi-santon | 2,137423 |
| 4 | 6-etoksi-1,3,8-trihidroksi-santon | 2,693895 |
| 5 | 6-etoksi-8-hidroksi-1-metoksi-santon | 1,638748 |
| 6 | 1,3,4,8-tetrahidroksi-6-metoksi-santon | 2,999890 |
| 7 | 6-etoksi-3,4,5,8-tetrahidroksi-2,7-dimetoksi-santon | 4,245881 |
| 8 | 3,6,8-trihidroksi-santon | 1,423609 |
| 9 | 1,3,8,11-tertrahidroksi-oktatetrasen | 3,118170 |
| 10 | 1,11-dihidroksi-3-metoksi-oktatetrasen. | 2,420325 |

Hasil perhitungan aktivitas antikanker senyawa santon eksplorasi menunjukkan bahwa senyawa 6-etoksi-3,4,5,8-tetrahidroksi-2,7-dimetoksi-santon memiliki aktivitas yang lebih baik sebagai antikanker. Nilai log 1/IC₅₀ prediksi yang diperoleh dari senyawa tersebut adalah 4,245881. Senyawa prediksi yang paling efektif sebagai antikanker adalah senyawa yang memiliki nilai Log 1/IC₅₀ paling besar, dengan demikian nilai IC₅₀ yang dimiliki adalah paling kecil. Nilai IC₅₀ menyatakan konsentrasi senyawa obat yang digunakan untuk menghambat fungsi biologis sel kanker sampai 50% (Rifai *et al.* 2014). Senyawa 6-etoksi-3,4,5,8-tetrahidroksi-2,7-dimetoksi-santon memiliki substituen etoksi, metoksi, dan empat gugus hidroksi.

SIMPULAN

Berdasarkan kajian HKSA senyawa turunan santon menggunakan deskriptor sterik, hidrofobik, dan elektronik dapat disimpulkan bahwa deskriptor yang mempengaruhi aktivitas antioksidan senyawa turunan santon adalah selisih HOMO-LUMO, LUMO, Log P, PSA, indeks wiener, indeks balaban, indeks harary, dan indeks szeged. Persamaan HKSA yang didapatkan adalah $\text{Log } 1/\text{IC}_{50} = 2,759 + 0,001 \text{ Indeks Wiener} - 8,306 \text{ Gap HOMO-LUMO} + 0,202 \text{ Log P} + 0,017 \text{ PSA} + 35,995 \text{ LUMO} - 0,437 \text{ Indeks Balaban} - 0,021 \text{ Indeks Harary} + 0,001 \text{ Indeks Szeged}$. Senyawa baru yang diprediksi lebih berpotensi sebagai senyawa antikanker dibandingkan dengan senyawa kajian, adalah senyawa 6-etoksi-3,4,5,8-tetrahidroksi-2,7-dimetoksi-santon dengan nilai Log 1/IC₅₀ 4,245881.

DAFTAR PUSTAKA

- Asmara, A.P. (2019). QSAR analysis of 4-phenoxy pyrimidine-5-carboxamide derivatives as antidiabetic compounds using semiempirical AM1 method. *Sains dan Terapan Kimia*, 3(2), 98-107.
- Asmuruf, F., Futwembun, A. & Kopeuw, A.J. (2017). Karakteristik struktur elektronik pada senyawa goniotalamin, infektokaryon, dan kurzicalkolakton menggunakan metode density functional theory (DFT). *Avogadro Jurnal Kimia*, 1(1), 1-5.
- Bain, B.J. (2010). Myeloid and lymphoid neoplasms with eosinophilia and abnormalities of PDGFRA, PDGFRB or FGFR1. *Haematologica*, 95(5), 696-698
- Endrini, S., Marsiati, H., Suherman, J., Fauziah, O. & Asmah, R. (2009). Antioxidant activities and cytotoxic effect of cola nut extract (cola nitida) on human liver carcinoma cell lines (HepG-2). *Jurnal Kedokteran Yarsi*, 17(1), 40-44.
- Guyton, A.C. & Hall, J.E. (2014). *Buku ajar fisiologi kedokteran*. Edisi 12. Singapore: Elsevier Pte Ltd.
- Irawan, E.D. (2006). Studi in vitro hubungan logaritma koefisien partisi dengan ikatan protein plasma dari antidiabet turunan sulfonil urea sebagai bahan pembelajaran mata kuliah farmasi. *Pengembangan Pendidikan*, 3(1), 55-66.
- Jung, H.A., Su, B.N., Keller, W.J., Mehta, R.G., & Kinghorn, A.D. (2006). Antioxidant xanthenes from the pericarp of *Garcinia mangostana* (Mangosteen). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 54(6), 2077-2082.
- Karelson, M., Lobanov, V.S. & Katritzky, A.R. (1996). Quantum-chemical descriptors in QSAR/QSPR studies. *Chemical Reviews*, 96, 1027-1043.
- Kemenkes, R.I. (2018). *Stop kanker*. Jakarta: Pusat Data dan Informasi Kemenkes RI.

- Kubinyi, H. (1993). *QSAR : Hansch analysis and related approaches*, VCH. Tokyo: Verlagsgesellschaft, Weinheim.
- Leach, A.R. (1996). *Molecular Modelling: Principles and Applications*, London: Addison Wisley Longman.
- Masters, K.S. & Bräse, S. (2012). Xanthenes from fungi, lichens, and bacteria: the natural products and their synthesis. *Chemical Reviews*, 112(7), 3717- 3776.
- Miladiyah, I., Tahir, I., Jumina, J., Mubarika, S. & Mustofa, M. (2016). Quantitative structure-activity relationship analysis of xanthone derivates as cytotoxic agents in liver cancer cell line HepG2. *Journal Molekul*, 11(1), 143-157.
- Rifai, A.A., Kasmui & Hadisaputro, S. (2014). Kajian HKSA senyawa turunan deoksibenzoin terhadap aktivitas antioksidan menggunakan analisis regresi multilinear. *Indonesian Journal of Chemical Science*, 3(3), 222-226
- Ruswanto, Rahayuningsih, N., Hidayati, N.L.D., Nuryani, G.S., & Mardianingrum, R. (2019). Uji in vitro dan studi in silico senyawa turunan n'-benzoylisonicotinohydrazide sebagai kandidat antituberkulosis. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 17(2), 218-226.
- Su, Q.G., Liu, Y., Cai, Y.C., Sun, Y.L., Wang, B. & Xian, L.J. (2011). Anti-Tumour Effects of Xanthone Derivatives and The Possible Mechanisms of Action. *Investigational New Drugs*, 29(6), 1230-1240.