

Pemodelan Hubungan Muatan Atom Bersih dengan Aktivitas Senyawa Turunan Metronidazol Ariloksi sebagai Antikanker Payudara dengan Metode AM1

Qory Sidwa Jufri ¹, Fajriah Azra*²

^{1,2}Departemen Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Negeri Padang
Jln Prof. Dr. Hamka Air Tawar, Padang, Indonesia

[*fajriahazra@fmipa.unp.ac.id](mailto:fajriahazra@fmipa.unp.ac.id)

Abstract — An analysis study of the relationship between the net atomic charge modeling of 13 aryloxy metronidazole derivative compounds as anti-breast cancer has been carried out, which aims to obtain the net atomic charge value and the HKSA equation. The net atomic charge value is obtained using the *Hyperchem* application and the method used is the semi-empirical method of *Austin Model 1* by performing geometry optimization. The best equation model selection is done by means of statistical correlation analysis and multilinear regression with the *Backward*. From the research results, model 1 is the best model with the equation $\text{Log IC}_{50} = 513.579 - (442.279 \cdot qC1) + (235.76 \cdot qC5) - (1078.35 \cdot qN7) - (338.631 \cdot qO8) - (259.132 \cdot qC10) - (505.729 \cdot qC11) + (57.591 \cdot qO12)$ dengan $n = 7$; $R = 0.938$; $R^2 = 0.87$; $SE = 0.1546$; $\text{Sig} = 0.044$; $\text{PRESS} = 0.119$. This study shows that the atomic positions of C10 and C11 are the active centers of aryloxy metronidazole derivative compounds so that at this position the substituents have more potential to increase breast cancer activity.

Keywords — breast cancer, HKSA, anticancer, AM1, statistic analysis

I. PENDAHULUAN

Kanker atau tumor ganas merupakan masalah kesehatan utama di seluruh dunia [1] yang disebabkan oleh pembelahan sel yang terus menerus tanpa henti [2]. Seperti contohnya yaitu kanker payudara. Kanker payudara termasuk paling banyak di dunia sesudah kanker paru-paru dan kanker ini yang sering didiagnosis pada 154 dari 185 negara. Pada tahun 2018 kasus kanker payudara sebanyak 2,1 juta (11,6%) serta semua kasus kanker di dunia yang menyebabkan kematian sebesar 629,679 (6,6%). Di Indonesia pada laki-laki dan wanita pada tahun 2018 didapatkan kasus baru kanker payudara yang paling tinggi dengan 58.256 (16,7%) kasus serta kanker serviks (9,3%) dan kanker paru (8,6%) [3].

Kanker payudara adalah penyakit yang dikarenakan oleh pertumbuhan sel abnormal di dalam tubuh yang tidak terkontrol pada jaringan payudara [4]. Penyebab dari tumor payudara ini belum didapati secara pasti tapi faktor resiko yang menyebabkan seseorang terkena kanker payudara adalah pola makan, obesitas, tingkat stress, riwayat merokok, aktivitas fisik, kontrasepsi hormonal, usia kehamilan pertama, usia menarche dan usia menopause [5].

Metode pengobatan pilihan dari kanker tersebut adalah kemoterapi. kemoterapi dilakukan dengan penggunaan obat farmakologis yang menghambat perkembangan kanker payudara invasif dengan cara memblokir kerusakan DNA yang memulai karsinogenesis serta dengan menghentikan

perkembangan sel-sel premaligna [6]. namun, obat antikanker mempunyai banyak efek samping oleh karena itu perlu untuk menemukan senyawa dengan aktivitas yang bagus dan kuat serta efek samping yang sedikit. Banyak peneliti mencoba untuk mensintesis senyawa baru yang secara khusus mempengaruhi jalur molekuler dalam sel kanker. Metronidazol termasuk senyawa turunan dari nitroimidazole yang mempunyai aktivitas biologis penting sebagai antiprotozoa, antibakteri, antijamur, anti HIV, dan anti tumor [1].

Aktivitas anti kanker pada senyawa didapatkan menggunakan metode *microculture tetrazolium* (MTT) sehingga didapatkan nilai IC_{50} yang berguna sebagai konsentrasi sampel yang dibutuhkan untuk menghancurkan 50% aktivitas total penguian terhadap sel MCF-7. Serta dilakukan uji menggunakan komputer (*docking molecular*) atau uji *in silico* dengan cara menginhibisi molekul calon obat dengan reseptor yaitu protein Focal Adhesi Kinase (FAK) [7].

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

zat elektrofilik yang dapat merusak protein dan asam nukleat [8].

Sintesis secara eksperimen di Laboratorium terdapat lima cara yaitu mendesain, mensintesis mengidentifikasi, purifikasi, dan uji aktivitas. Terdapat banyak tahapan untuk sintesis namun banyak produk yang didapatkan mempunyai aktivitas yang kurang bagus dari senyawa yang sudah ada sehingga waktu, biaya dan tenaga yang telah dilakukan menjadi sia-sia, ini adalah kelemahan dari bereksperimen. Maka perlu inovasi baru yaitu pemodelan menggunakan komputer [9].

Untuk menyelesaikan masalah ini perlu pendekatan rasional dalam sintesis serta pengembangan obat baru. Pendekatan tersebut adalah dengan melakukan analisis HKSA. HKSA (Hubungan Kuantitatif Struktur dan Aktivitas) merupakan persamaan matematika yang menyatakan hubungan antara sifat fisika-kimia senyawa dengan aktivitas biologis dari suatu senyawa tersebut [10].

Metode HKSA digunakan untuk mendesain obat baru dan mempelajari hubungan antara aktivitas dan struktur suatu senyawa secara komputasi. Penggunaan HKSA langkah pertama dilakukan pemodelan struktur atau optimasi geometri untuk menemukan deskriptor dengan perhitungan metode AM1 [11]. AM1 memiliki titik ketelitiannya cukup tinggi dan waktu perhitungan relatif cepat. Parameter yang dilibatkan adalah parameter elektronik, sterik dan lipofilik. Sifat lipofilik mempengaruhi kemampuan senyawa dalam menembus membran biologis, untuk mengetahui apa saja yang mempengaruhi proses interaksi obat dengan reseptor serta penembusan membran biologis ini disebut sifat elektronik. Untuk sifat sterik menentukan besar kecilnya interaksi molekul senyawa dengan reseptor dalam sel [7].

Muatan atom bersih berpengaruh dalam menentukan suatu interaksi elektronik antara atom yang saling berikatan suatu molekul pada senyawa. Interaksi tersebut mengakibatkan berpengaruh terhadap harga muatan bersih masing-masing atom [12].

Didapatkan nilai parameter tersebut maka dilakukan analisis statistik. Analisis statistik HKSA dilakukan melalui analisis korelasi dan regresi multilinear yang menggunakan variabel dengan jumlahnya lebih dari satu. Analisis regresi multilinear dilakukan dengan aplikasi program SPSS for windows. Dari analisis tersebut data nilai aktivitas biologis didapatkan model persamaan HKSA dari 13 senyawa turunan metronidazol ariloksi dan dari model tersebut dipilih 4 persamaan HKSA untuk menguji validasi model persamaan HKSA dengan melibatkan analisis korelasi [13].

Banyak penelitian sebelumnya mengenai metronidazol sebagai anti kanker. Seperti pada penelitian Faghieh et.al yang telah mengusulkan senyawa turunan metronidazol ariloksi, karboksil danazole sebagai anti kanker yang disintesis secara eksperimen di Laboratorium serta aktivitas biologis senyawa dengan inhibitor focal adhesi kinase (FAK) [1]

Dengan demikian tujuan penyelidikan terbaru ini difokuskan pada hubungan muatan atom bersih dari senyawa metronidazol ariloksi dengan aktivitas biologis sebagai antikanker payudara menggunakan metode semi empiris

AM1 dengan melakukan optimasi geometri. Proses mendapatkan nilai muatan atom bersih dilakukan menggunakan program aplikasi HyperChem serta analisis statistik dengan metode analisis korelasi dan regresi multilinear sehingga didapatkan persamaan HKSA.

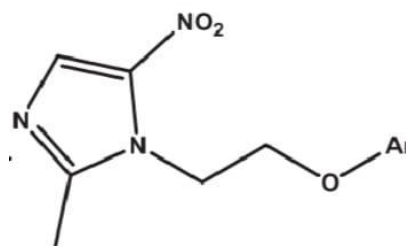
II. METODE PENELITIAN

A. Alat

Penelitian ini menggunakan alat yaitu Perangkat keras berupa Laptop dengan spesifikasi Processor Intel(R) Celeron(R) CPU N3060 @ 1.60GHz 1.60 GHz dan RAM 2.00 GB. Perangkat lunak berupa beberapa aplikasi komputasi seperti HyperChem Pro ver 6.0.10 untuk melakukan optimasi geometri dan SPSS for Windows versi 22.0, Microsoft Office Excel Professional 2013 yang digunakan untuk perhitungan statistik.

B. Bahan

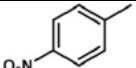
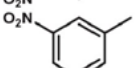
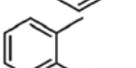
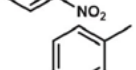
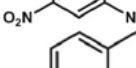
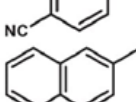
Bahan penelitian ini adalah 13 senyawa turunan metronidazol ariloksi berdasarkan penelitian yang telah dilakukan oleh Faghieh Mirzaei (2019). Senyawa metronidazol ariloksi tersebut diketahui mempunyai aktivitas biologis sebagai anti kanker payudara [1].



Gambar 1. Senyawa metronidazol ariloksi

TABEL 1.
SENYAWA TURUNAN METRONIDAZOL ARILOKSI

Kode senyawa	Ar	IC ₅₀ (µg/ml)
MA1		106
MA2		85
MA3		378
MA4		69
MA5		187
MA6		115
MA7		110

MA8		126
MA9		71
MA10		582
MA11		109
MA12		83
MA13		64

C. Optimasi Geometri dengan metode AM1

Menggambar kerangka struktur senyawa secara dua dimensi dari 13 senyawa turunan metronidazole dengan menggunakan program aplikasi HyperChem 6.0 kemudian, merubah struktur 2 dimensi menjadi 3 dimensi. Setelah struktur 3 dimensi di hasilkan maka dilakukan optimasi geometri untuk ke 13 senyawa tersebut untuk mendapatkan struktur yang stabil atau energi potensial yang rendah. Dan Mengoptimasi geometri senyawa tersebut dengan menggunakan metode AM1 (Austin Model 1) untuk mengoptimasi geometri 13 senyawa turunan metronidazole ariloksi menggunakan algoritma Polak-Ribeire dengan RMS 0,00001 sebagai batas konvergensi. Kemudian data energi hasil struktur teroptimasi dan nilai muatan atom bersih disimpan dalam file notepad.

D. Analisis statistik HKSA

Analisis statistik HKSA menggunakan regresi multilinier. Pertama yang dilakukan adalah menggunakan program Microsoft Office Excel Professional 2013 untuk dipreparasi data muatan atom bersih dan IC₅₀ atau aktivitas biologis. Lalu analisa regresi multilinier dengan program SPSS menggunakan variabel terikat dan variabel bebas dari senyawa turunan metronidazol ariloksi untuk mencari persamaan HKSA.

E. Validasi dan penentuan model persamaan HKSA

Model persamaan HKSA yang telah dipilih, kemudian divalidasi dengan menghitung nilai R, nilai R², nilai F dan nilai SE (standard error). Selanjutnya pemilihan model dilakukan berdasarkan parameter PRESS (predicted residual sum of square).

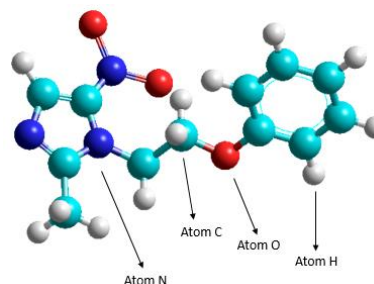
III. HASIL DAN PEMBAHASAN

Untuk menentukan hubungan muatan atom bersih dengan aktivitas senyawa turunan metronidazol ariloksi sebagai antikanker payudara dilakukan pemodelan menggunakan metode semi empiris AM1. Ada beberapa hal yang dilakukan yaitu memodelkan struktur, Optimasi geometri, perhitungan nilai muatan atom bersih dan analisis statistik untuk

mendapatkan persamaan HKSA dari satu seri senyawa turunan metronidazol ariloksi

A. Pemodelan struktur dan Optimasi geometri

Struktur molekul Senyawa turunan metronidazol ariloksi dimodelkan menggunakan aplikasi Hyperchem 6.0.10. Struktur dimodelkan dalam 2 dimensi dan 3 dimensi.



Gambar 2. senyawa turunan metronidazol ariloksi (MA1) menggunakan aplikasi Hyperchem

Setelah diperoleh struktur molekul dari satu seri senyawa turunan metronidazol ariloksi kemudian dilakukan Optimasi geometri. Optimasi geometri merupakan proses perubahan konformasi struktur pada senyawa sehingga didapatkan konformasi dengan energi terendah. Optimasi geometri bertujuan agar memperoleh struktur senyawa yang berada dalam kondisi stabil yaitu pada senyawa dengan energi potensial terendah. Pada optimasi geometri, konformasi senyawa yang stabil dengan energi potensial terendah didapatkan dengan melakukan iterasi. Pada proses iterasi terjadi perhitungan energi saat perubahan konformasi senyawa berlangsung dan terjadi berulang-ulang sampai batas konvergensi tercapai. Batas konvergensi dalam penelitian ini adalah 0,00001 kkal. Jika proses iterasi pada suatu konformasi senyawa telah mencapai 0,00001 kkal maka batas konvergensi telah terpenuhi. Apabila sudah terpenuhi maka didapatkan senyawa yang stabil dengan energi potensial terendah [11].

TABEL 2. NILAI DATA ENERGI TOTAL SEBELUM DAN SESUDAH OPTIMASI

Kode Senyawa	Energi Total sebelum optimasi (kkal/mol)	Energi Total sesudah optimasi (kkal/mol)
MA1	-75747.52231	-75924.57755
MA2	-86617.94148	-86795.32077
MA3	-84048.74844	-84226.32952
MA4	-92351.85684	-92531.22643
MA5	-87643.19957	-87822.57412
MA6	-90210.16269	-90389.08429
MA7	-94918.34516	-95096.86044
MA8	-94785.05527	-95085.36978
MA9	-94781.0321	-95083.80909
MA10	-94782.25977	-95085.71082

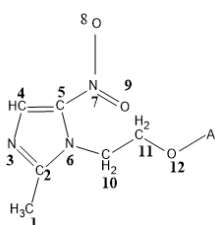
MA11	-113811.7085	-114242.3832
MA12	-83138.86919	-83315.95857
MA13	-88182.93061	-88363.51236

Misalnya dari hasil perhitungan energi potensial senyawa turunan metronidazol ariloksi yang pertama (MA1) didapatkan nilai sesudah optimasi yang kecil (-75924 kkal/mol) dari pada sebelum optimasi (-75747 kkal/mol) terlihat pada tabel 2. Energi potensial diatas membuktikan bahwa optimasi geometri mempengaruhi sudut dan jarak ikatan antar atom sehingga terjadi perubahan energi sampai diperoleh energi potensial terendah yang menunjukkan bahwa struktur molekul senyawa dalam keadaan stabil telah tercapai [14].

B. Perhitungan nilai deskriptor muatan atom bersih

Perhitungan deskriptor dilakukan pada ketigabelas struktur senyawa turunan metronidazol ariloksi yang telah dilakukan optimasi geometri. Hubungan muatan atom bersih dengan aktivitas antikanker payudara dilakukan secara komputasi untuk menghasilkan deskriptor. Perhitungan deskriptor mendapatkan nilai sifat fisika-kimia pada senyawa turunan metronidazol ariloksi. Deskriptor yang digunakan dalam penelitian yaitu parameter elektronik berupa muatan atom bersih yang dihitung menggunakan metode semi empiris AM1 [15].

Muatan atom bersih dari senyawa turunan metronidazol ariloksi adalah qC1, qC2, qN3, qC4, qN5, qN6, qO7, qO8, qC9, qC10, qC11, qO12. Muatan atom bersih berpengaruh pada interaksi yang melibatkan elektron antar atom serta saling berikatan dalam suatu molekul sehingga berpengaruh terhadap harga muatan masing-masing atom tersebut [16].



Gambar 2. Senyawa Metronidazol ariloksi

TABEL 3.
NILAI DATA MUATAN ATOM BERSIH TURUNAN SENYAWA METRONIDAZOL ARILOKSI

Senyawa	Muatan atom bersih											
	qC1	qC2	qN3	qC4	qC5	qN6	qN7	qO8	qO9	qC10	qC11	qO12
MA1	-0.162754	0.018024	-0.14701	-0.038267	-0.22697	-0.11675	0.615085	-0.34134	-0.37968	-0.03808	-0.04067	-0.22157
MA2	-0.162882	0.018552	-0.14611	-0.037332	-0.22702	-0.11817	0.615072	-0.33955	-0.38082	-0.03736	-0.04165	-0.21843
MA3	-0.163457	0.019882	-0.14752	-0.037417	-0.22861	-0.11708	0.615363	-0.34093	-0.38219	-0.03992	-0.04081	-0.21269
MA4	-0.163253	0.019699	-0.14562	-0.036357	-0.22743	-0.11947	0.615149	-0.33834	-0.38199	-0.03622	-0.04276	-0.21524
MA5	-0.162708	0.017901	-0.14613	-0.037794	-0.22652	-0.11786	0.614944	-0.34005	-0.3796	-0.0377	-0.04108	-0.21829
MA6	-0.162719	0.017939	-0.14621	-0.03776	-0.22668	-0.11774	0.614997	-0.34005	-0.37992	-0.03801	-0.04095	-0.2189
MA7	-0.163285	0.01982	-0.14564	-0.036242	-0.2276	-0.11946	0.61519	-0.33821	-0.38242	-0.03634	-0.04268	-0.21569
MA8	-0.16348	0.020879	-0.14367	-0.034276	-0.22728	-0.12257	0.615193	-0.33453	-0.38442	-0.0342	-0.04554	-0.20965
MA9	-0.162773	0.019267	-0.14373	-0.035121	-0.22527	-0.12169	0.615334	-0.3354	-0.38272	-0.03493	-0.04469	-0.213
MA10	-0.177601	0.045298	-0.15329	-0.02903	-0.24146	-0.12409	0.61642	-0.34038	-0.39856	-0.02731	-0.04126	-0.19005
MA11	-0.177257	0.045659	-0.14975	-0.025846	-0.2415	-0.12926	0.616324	-0.33357	-0.40231	-0.025	-0.0444	-0.17813
MA12	-0.163029	0.019239	-0.14499	-0.036182	-0.2269	-0.11999	0.615009	-0.33757	-0.38175	-0.03592	-0.04314	-0.21459
MA13	-0.162779	0.01783	-0.14717	-0.038455	-0.22712	-0.1165	0.615112	-0.34148	-0.3797	-0.03975	-0.03969	-0.22369

Berdasarkan tabel muatan atom bersih diatas bahwa atom O (O12) bermuatan negatif ini dikarenakan atom O lebih elektronegatif dibandingkan dengan atom-atom lainnya mengikuti senyawa sehingga awan elektron pada atom didekatnya akan tertarik ke arah atom O tersebut dan atom

yang berada didekatnya (Atom C) harga muatan atom menjadi negatif. Satu atom C pada gugus amino pada senyawa heterosiklik (C2) memiliki muatan positif sementara itu atom C yang lain pada gugus yang sama bermuatan negatif. Karena atom C2 yang memiliki ikatan rangkap dengan N3 dan ikatan

tunggal dengan N6 yang sangat elektronegatif membuat muatan atom C2 terpengaruh oleh imbas tarikan atom N. Selanjutnya atom N7 bermuatan positif disebabkan oleh atom tersebut dikelilingi oleh 2 atom O8 dan O9 yang elektronegativitasnya sangat besar [17].

C. analisis statistik

Analisis statistik dilakukan untuk mengetahui hubungan muatan atom bersih dengan aktivitas biologis senyawa turunan metronidazol ariloksi yang dapat dilakukan perhitungan statistik dengan menggunakan komputer serta perangkat lunak program aplikasi SPSS.

Analisis data dilakukan melalui analisis korelasi dan regresi multilinier untuk mendapatkan model persamaan HKSA. Analisis korelasi bertujuan untuk mengetahui deskriptor-deskriptor yang mempunyai hubungan aktivitas biologis dengan nilai Log IC₅₀ yang dilakukan secara eksperimen dan variabel bebasnya yang terdapat 23 deskriptor meliputi qC1, qC2, qN3, qC4, qC5, qN6, qN7, qO8, qO9, qC10, qC11, qO12.

Uji korelasi berguna untuk melihat tingkat keeratan hubungan antar variabel. Hasil dari uji korelasi ini menunjukkan bahwa semua deskriptor senyawa turunan metronidazol ariloksi mempunyai hubungan dengan aktivitas biologi yang ditunjukkan dengan kriteria nilai yang mendekati nilai +1 dan -1 serta nilai signifikansi < 0.05 [14].

Setelah diketahui adanya korelasi antara deskriptor muatan atom bersih dengan aktivitas biologis maka selanjutnya dilakukan analisis statistik dengan metode regresi multilinier. Hansch adalah orang yang pertama kali menggunakan metode statistika dalam pemodelan senyawa dengan komputer yang sampai sekarang masih digunakan [15]. Regresi multilinier dilakukan menggunakan program SPSS yang dipilih data variabel bebas dengan Log IC₅₀. Data hasil analisis regresi multilinier didapatkan menghasilkan persamaan model terbaik HKSA yang terdiri dari 7 deskriptor terbaik yang dimana hasil dari model persamaan HKSA didapatkan nilai berupa R (koefisien korelasi), R², SE (Standard error), Sig (signifikansi) dan Fhit dan PRESS [18].

TABEL 4.
MODEL PERSAMAAN TERBAIK DAN HASIL ANALISIS

Model	Deskriptor	n	m	R	R Square	Adjusted R Square	SE	Sig	Fhit	Ftb	Fhit/Ftab
1	qO12, qC11, qN7, qO8, qC10, qC1, qC5	12	7	0.938	0.879	0.711	0.154	0.044	5.211	4.284	1.21638

Dari model persamaan HKSA diatas merupakan model persamaan dari hubungan muatan atom bersih dan aktivitas yang terbaik. Pemilihan model persamaan terbaik dilihat dari perhitungan parameter-parameter statistik seperti nilai R (koefisien korelasi), R², adjusted R², SE (Standard error), Sig, Fhit/Ftab dan PRESS (*Predicted Residual Sum of Square*) [9] dilihat pada tabel 4. La Kilo (2014) menyatakan menentukan persamaan hubungan muatan atom bersih dengan aktivitas biologis yang terbaik adalah dengan nilai R² (determinasi korelasi) lebih besar dari 0.6, Nilai SE (standar error) kurang dari 0.3 dan Nilai Fhit/Ftab lebih besar atau sama dengan 1 [19].

Hasil dari model persamaan diatas didapatkan nilai R (koefisien korelasi) berkisar 0.938. apabila nilai R yang mendekati 1 maka hubungan antara variabel bebas dan terikat sangat kuat. Maka dari itu, dari 7 deskriptor memiliki hubungan yang kuat dengan aktivitas biologis dari senyawa turunan metronidazol ariloksi. Nilai R² atau *R Square* terdapat pada model 1 sebesar 0.87. ini menunjukkan pengaruh antara variabel bebas (deskriptor-deskriptor) terhadap variabel terikat (aktivitas biologis) sangat besar [17].

Nilai SE (Standard error) merupakan parameter untuk mengukur nilai variasi kesalahan dalam percobaan [11]. Dari model diatas standard error pada model 1 sebesar 0.154. dari

hasil tersebut memenuhi syarat dengan nilai SE kurang dari 0.3 [19]. selanjutnya nilai Sig (Signifikansi) atau kesalahan yang maksimal bisa diterima yaitu sebesar 5% atau 0.05. dari model diatas bisa diterima karena hasilnya dibawah 0.05. maka dari itu model 1 didapatkan nilai signifikansi 0.001 yang mengatakan keakuratan perhitungan model regresi adalah 95%.

Nilai Fhitung menentukan kemaknaan hubungan dengan dibandingkan dengan ftabel. Makin besar nilai Fhitung makin besar derajat kemaknaan hubungan. Apabila nilai Fhitung tinggi dari pada Ftabel maka kecil kemungkinan hubungannya secara kebetulan [20]. Hasil nilai Fhit/Ftab besar dari satu maka persamaan model dapat memenuhi syarat signifikansi dari tingkat kepercayaan 95%. Maka disimpulkan bahwa model 1 dapat memenuhi ketentuan dengan nilai Fhit/Ftab sebesar 1.216.

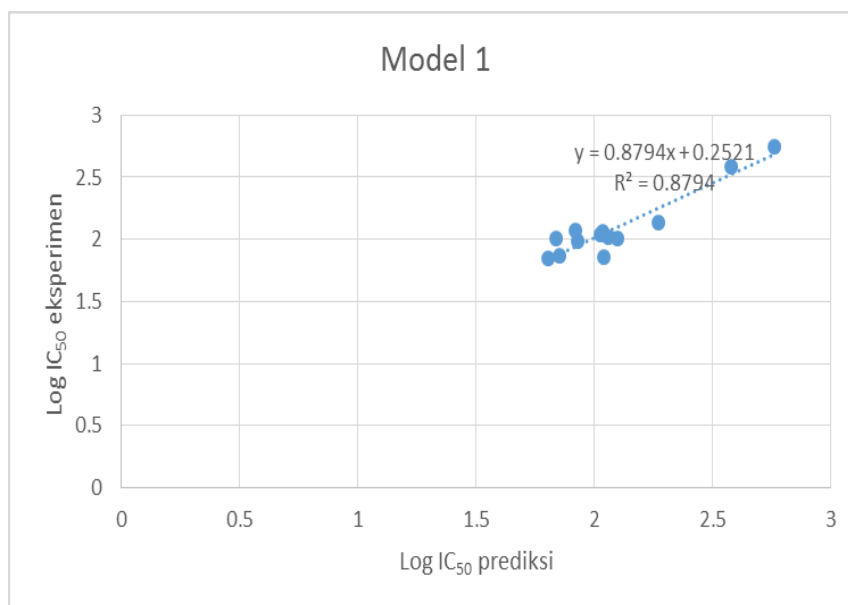
Nilai press yaitu jumlah kuadrat selisih nilai aktivitas biologis hasil eksperimen dengan aktivitas biologis prediksi berdasarkan model terbaik hubungan muatan atom bersih senyawa dengan aktivitas biologis. Nilai press yang paling kecil menyatakan bahwa persamaan tersebut semakin baik, karena terdapat tingkat kesalahan yang kecil dalam menghitung nilai aktivitas biologis [21] Dari tabel 5 dapat dilihat nilai PRESS pada model 1 yaitu 0.11958

TABEL 5.
NILAI DATA LOG IC₅₀ EKSPERIMEN DENGAN LOG IC₅₀ PREDIKSI BESERTA NILAI PRESS DARI MODEL 1

Kode senyawa	Log IC ₅₀ eksperimen	Log IC ₅₀ prediksi	y-y'	(y-y') ²
MA1	2.025306	2.035924	-0.01062	0.000113
MA2	1.929419	1.982149	-0.05273	0.00278
MA3	2.577492	2.583111	-0.00562	3.16E-05
MA4	1.838849	2.004945	-0.1661	0.027588
MA5	2.271842	2.136562	0.13528	0.018301
MA6	2.060698	2.021896	0.038802	0.001506
MA7	2.041393	1.855591	0.185802	0.034522
MA8	2.100371	2.006535	0.093835	0.008805
MA9	1.851258	1.872996	-0.02174	0.000473
MA10	2.764923	2.745932	0.018991	0.000361
MA11	2.037426	2.057586	-0.02016	0.000406
MA12	1.919078	2.071411	-0.15233	0.023205
MA13	1.80618	1.844831	-0.03865	0.001494
			PRESS	0.119585

Dari hasil model yang divalidasi dilakukan mencari persamaan yang terbaik. Selain itu uji validasi dapat dilakukan dengan melihat hubungan atau korelasi antara nilai Log IC₅₀ Eksperimen dengan nilai Log IC₅₀ prediksi yang ditampilkan dalam bentuk kurva korelasi.

Nilai yang dapat dilihat pada kurva korelasi mengidentifikasi bahwa nilai Log IC₅₀ prediksi model persamaan harus mempunyai hubungan erat dengan LOG IC₅₀ Eksperimen yang ditandai dengan nilai R² [21].



Gambar 1. Kurva korelasi Log IC₅₀ eksperimen dan prediksi pada model 1

Sesuai dengan data bahwa Model 1 memiliki nilai R² mendekati angka 1 yang mengatakan bahwa semakin kuat hubungan antara Log IC₅₀ eksperimen dengan Log IC₅₀ prediksi. Maka dari itu persamaan yang terbaik terdapat pada

model 1 yang memiliki nilai PRESS terendah serta kurva korelasi yang juga dapat diterima dengan persamaan :

$$\text{Log IC}_{50} = 513.579 - (442.279 \cdot qC1) + (235.76 \cdot qC5) - (1078.35 \cdot qN7) - (338.631 \cdot qO8) - (259.132 \cdot qC10) - (505.729 \cdot qC11) + (57.591 \cdot qO12)$$

$$n = 7; R = 0.938; R^2 = 0.87; SE = 0.1546; \text{Sig} = 0.044; \text{PRESS} = 0.119$$

Melihat nilai dari deskriptor muatan atom bersih pada model persamaan 1, muatan atom bersih berpengaruh terhadap aktivitas biologis. Hal tersebut berdasarkan muatan atom bersih qC11 dengan nilai koefisien -505.729 yang memiliki kontribusi paling besar untuk prediksi aktivitas biologis. Deskriptor lain tidak dapat diabaikan karena memiliki pengaruh walaupun kecil namun ini bisa sebagai faktor koreksi dalam rancangan molekul dengan deskriptor qC11 yang paling dominan serta dari Nilai koefisien deskriptor tersebut mempunyai perbedaan yang sangat jauh terhadap koefisien qC11. Maka dapat disimpulkan semakin rendah nilai koefisien maka Log IC₅₀ semakin rendah sehingga aktivitas biologis semakin baik.

Terdapat banyak faktor yang berpengaruh dalam persamaan, maka perlu memperhatikan banyak hal dalam modifikasi molekul. Aktivitas biologis memiliki hubungan erat dengan sifat elektronik dari molekul. Apabila melakukan penambahan substituen maka dapat mengubah sifat fisika kimia senyawa tersebut. Dari hasil prediksi pada model persamaan hubungan muatan atom bersih senyawa dengan aktivitas biologisnya maka diharapkan mendapatkan hasil senyawa yang aktivitas biologis lebih baik sesuai dengan kebutuhan [22].

IV. KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian HKSA, deskriptor muatan atom bersih yang berpengaruh terhadap aktivitas antikanker payudara pada senyawa turunan metronidazol ariloksi adalah qC1, qC5, qN7, qO8, qC10, qC11 dan qO12. Persamaan hubungan muatan atom bersih senyawa dengan aktivitas biologis pada senyawa turunan metronidazol ariloksi yang dapat dijadikan sebagai model terbaik untuk memprediksi aktivitas antikanker payudara adalah $\text{Log IC}_{50} = 513.579 - (442.279 \cdot qC1) + (235.76 \cdot qC5) - (1078.35 \cdot qN7) - (338.631 \cdot qO8) - (259.132 \cdot qC10) - (505.729 \cdot qC11) + (57.591 \cdot qO12)$ dengan $n = 7; R = 0.938; R^2 = 0.87; SE = 0.1546; \text{Sig} = 0.044; \text{PRESS} = 0.119$

UCAPAN TERIMA KASIH

Atas lancarnya pelaksanaan penelitian ini, penulis mengucapkan terimakasih kepada Ibuk Dr.Fajriah Azra, S.Pd, M.Si. selaku dosen pembimbing atas arahan dan bimbingan serta telah memberikan kesempatan untuk melakukan riset ini. terimakasih juga saya sampaikan Bapak/Ibu tenaga akademik maupun non akademik Departemen Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri Padang dan semua pihak yang telah membantu dalam penyelesaian penelitian ini.

REFERENCES

- [1] E. Faghih-Mirzaei *et al.*, "Metronidazole aryloxy, carboxy and azole derivatives: Synthesis, anti-tumor activity, QSAR, molecular docking and dynamics studies," *Bioorganic Med. Chem.*, vol. 27, no. 2, pp.305–314, 2019, doi: 10.1016/j.bmc.2018.12.003.
- [2] M. Arba, R. Ruslin, N. Nursan, M. Maulidiyah, and D. H. Tjahjono, "Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas (HKSA) dan Penambatan Molekul Senyawa Turunan Benzamida sebagai Inhibitor Alosterik Mitogen Enhanced Kinase (MEK)," *J. Kim. Val.*, vol. 4, no. 1, pp. 42–51, 2018, doi: 10.15408/jkv.v4i1.7454.
- [3] F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. L. Siegel, L. A. Torre, and A. Jemal, "Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries," *CA. Cancer J. Clin.*, vol. 68, no. 6, pp. 394–424, 2018, doi: 10.3322/caac.21492.
- [4] J. J. Cis-trans, J. S. Bramasta, and I. G. M. Sanjaya, "Studi In Silico Fitosterol dan Turunannya Sebagai Kandidat Obat Anti Kanker Payudara," vol. 5, no. 1, pp. 1–7, 2021, doi: 10.17977/um0260v5i12021p001.
- [5] N. Sari, "Karakteristik Penyebab Kanker Payudara," *J. Ilm. PANNMED (Pharmacist, Anal. Nurse, Nutr. Midwifery, Environ. Dent.)*, vol. 16, no. 1, pp. 177–181, 2021, doi: 10.36911/pannmed.v16i1.1002.
- [6] Y. S. Sun *et al.*, "Risk factors and preventions of breast cancer," *Int. J. Biol. Sci.*, vol. 13, no. 11, pp. 1387–1397, 2017, doi: 10.7150/ijbs.21635.
- [7] F. Suhud, S. Siswandono, and T. Budiati, "Sintesis dan Uji Aktivitas Senyawa 1-Benzil-3-benzoilurea Tersubstitusi Bromo, Kloro, Floro dan Triflorometil pada posisi para sebagai Agen Antiproliferatif," *MPI (Media Pharm. Indones.)*, vol. 1, no. 3, pp. 154–163, 2017, doi: 10.24123/mpi.v1i3.266.
- [8] Y. T. Duan *et al.*, "Synthesis, biological evaluation, and molecular docking studies of novel 2-styryl-5-nitroimidazole derivatives containing 1,4-benzodioxan moiety as FAK inhibitors with anticancer activity," *Bioorganic Med. Chem.*, vol. 22, no. 11, pp. 2947–2954, 2014, doi: 10.1016/j.bmc.2014.04.005.
- [9] A. Dwi Ananto, "Analisis Hubungan Kuantitatif Struktur dan Aktivitas untuk Merancang Insektisida Baru Turunan Karbamat Menggunakan Metoda Semiempirik PM3," *Al-Kimia*, vol. 5, no. 2, pp. 100–108, 2017, doi: 10.24252/al-kimia.v5i2.3639.
- [10] I. J. C. Res *et al.*, "SEBAGAI AGEN ANTIAMUBA MELALUI UJI IN SILICO Study of Potential of 1-N-Substituted Pyrazoline Analogues of Thiosemicarbazones as Antiamoebic Agent using In Silico Screening," vol. 7, no. 1, pp. 9–24, 2019.
- [11] K. A. Rakhman, N. A. Limatahu, H. B. Karim, and M. I. Abdjan, "Kajian Senyawa Turunan Benzopirazin sebagai Antimalaria Menggunakan Metode HKSA dan MLR," *EduChemia (Jurnal Kim. dan Pendidikan)*, vol. 4, no. 2, p. 112, 2019, doi: 10.30870/educhemia.v4i2.4989.
- [12] L. G. Marni, E. Emriadi, S. Syukri, and I. Imelda, "Mempelajari inhibisi korosi senyawa khellin dan visnagin pada atom besi menggunakan metode DFT (density functional theory)," *J. Litbang Ind.*, vol. 9, no. 2, p. 111, 2019, doi: 10.24960/jli.v9i2.5403.111-118.
- [13] A. P. Asmara, M. Mudasar, and D. Siswanta, "Analisis Hksa Senyawa Antidiabetik Turunan Triazolopiperazin Amida Menggunakan Metode Semiempirik Pm3," *Alchemy*, vol. 5, no. 4, p. 106, 2018, doi: 10.18860/al.v5i4.4045.
- [14] K. A. Rakhman, N. A. Limatahu, H. B. Karim, and M. I. Abdjan, "Kajian Senyawa Turunan Benzopirazin sebagai Antimalaria Menggunakan Metode HKSA dan MLR," *EduChemia (Jurnal Kim. dan Pendidikan)*, vol. 4, no. 2, p. 112, 2019, doi: 10.30870/educhemia.v4i2.4989.
- [15] H. Purnomo, *Hubungan Kuantitatif Struktur dan Aktivitas*, Ed.1. Yogyakarta: Rapha Publishing, 2019.
- [16] R. Hadanu, L. Adelin, and I. W. Sutapa, "QSAR Studies of Nitrobenzothiazole Derivatives as Antimalarial Agents," *Makara J. Sci.*, vol. 22, no. 1, 2018, doi: 10.7454/mss.v22i1.7620.
- [17] A. P. Asmara and Dwi, "Analisis Hubungan Kuantitatif Struktur Dan Aktivitas Senyawa Turunan Triazolopiperazin Amida Menggunakan Metode Semiempirik AM1," *Elkawnie*, vol. 1, no. 2, pp. 125–138, 2015.
- [18] Y. Yeni, S. Supandi, and Y. Khalishah, "HKSA dan Penambatan Molekul Senyawa Turunan Kumarin sebagai Anti Kanker Kolon," *Bioeduscience*, vol. 2, no. 1, p. 45, 2018, doi: 10.29405/j.bes/45-52121355.
- [19] J. La Kilo, "Kajian Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas Antimalaria Turunan Quinolon-4(1h)-Imine Menggunakan Deskriptor Hasil Perhitungan Metode Ab Initio HartreeFock," Universitas Gajah

- Mada, Yogyakarta, 2014.
- [20] B. Siswandono dan Soekardjo, *Kimia Medisinal*. Surabaya: Airlangga University Press, 1995.
- [21] M. N. Kasmui and S. B. W. Kusuma, "Jurnal MIPA," vol. 39, no. 2, pp. 98–106, 2016.
- [22] M. T. Scotti, M. B. Fernandes, M. J. P. Ferreira, and V. P. Emerenciano, "Quantitative structure-activity relationship of sesquiterpene lactones with cytotoxic activity," *Bioorganic Med. Chem.*, vol. 15, no. 8, pp. 2927–2934, 2007, doi: 10.1016/j.bmc.2007.02.005.

njjjjnjsn
j