

**STUDI HUBUNGAN KUANTITATIF STRUKTUR
AKTIVITAS TURUNAN ASAM TRIPTAMIN SALISILAT
SEBAGAI ANTIKANKER LAMBUNG**

LAPORAN TUGAS AKHIR

PUTRI RAHMADONI HARAHAHAP

11151117



PROGRAM STUDI STRATA I FARMASI

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS BHAKTI KENCANA

BANDUNG

2020

ABSTRAK

STUDI HUBUNGAN KUANTITATIF STRUKTUR AKTIVITAS TURUNAN ASAM TRIPTAMIN SALISILAT SEBAGAI ANTIKANKER LAMBUNG

Oleh :
Putri Rahmadoni Harahap
11151117

Kanker lambung termasuk ke dalam peringkat ketiga dengan tingkat kematian terbanyak (82,2%). Pada senyawa asam triptamin salisilat terdapat aktivitas antikanker lambung. Namun mekanisme kerja dari senyawa asam triptamin salisilat ini belum dibuktikan secara komputasi. Untuk mengetahui aktivitasnya, dilakukan analisis hubungan kuantitatif struktur dan aktivitas (HKSA) turunan asam triptamin salisilat sebagai antikanker lambung dengan menggunakan deskriptor parameter elektronik (ΔE , CV, E_Lumo), parameter sterik (VC), parameter hidrofobik (LogS), dan parameter termodinamik (E_thermal). Tujuan penelitian ini yaitu untuk menentukan hubungan struktur senyawa turunan asam triptamin salisilat dengan aktivitasnya sebagai antikanker lambung melalui persamaan HKSA terbaik dan mendesain senyawa turunan baru asam triptamin salisilat. Model persamaan HKSA dibentuk dengan menggunakan multilinear (MLR) dengan metode enter sehingga didapatkan model persamaan sebagai berikut: $IC_{50} = 5,062 + (\Delta E \times 3,156) + (E_{thermal} \times 0,004) + (CV \times 0,01) + (VC \times 0,007) + (LogS \times 0,156) + (E_{Lumo} \times 8,886)$. Senyawa turunan baru yang telah dibuat diprediksi memiliki aktivitas yang lebih baik dibanding senyawa induk turunan asam triptamin salisilat. Nilai IC_{50} senyawa baru dan senyawa induk asam triptamin salisilat masing-masing adalah 2,4626 $\mu\text{g/mL}$ dan 3,3751 $\mu\text{g/mL}$.

Kata kunci : asam triptamin salisilat, antikanker lambung, hubungan kuantitatif struktur aktivitas.

ABSTRACT

THE QUANTITATIVE STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIP OF TRYPTAMINE SALICYLATE ACID AS ANTI-GASTRIC CANCER

By:
Putri Rahmadoni Harahap
11151117

Gastric cancer is ranked third with the highest mortality rate (82.2%). In the tryptamine salicylic acid compound, found an anti-gastric cancer activity. However, the mechanism of tryptamine salicylic acid compounds has not been proven computationally. To find out its activity, an analysis of the quantitative structure-activity relationship (QSAR) of tryptamine salicylic acid derivatives as anti-gastric cancer using electronic parameter descriptors (ΔE , CV, E_Lumo), steric parameters (VC), hydrophobic parameters (LogS), and thermodynamic parameters (ΔE , CV, E_Lumo). The purpose of this study is to determine the structural relationship of tryptamine salicylic acid derivatives with its activity as a anti-gastric cancer through the best QSAR equation and to design new compounds of tryptamine salicylic acid. The QSAR equation model is formed using multilinear regression (MLR) with the enter method so that the following equation model is obtained: $IC_{50} = 5,062 + (\text{delta } E \times 3,156) + (E_{\text{thermal}} \times 0,004) + (CV \times 0,01) + (VC \times 0,007) + (\text{LogS} \times 0,156) + (E_{\text{Lumo}} \times 8,886)$. The new derivative that has been made is predicted to have better activity than tryptamine salicylic acid. The IC₅₀ values of the new compound and tryptamine salicylic acid were 2.4626 $\mu\text{g} / \text{mL}$ and 3.3751 $\mu\text{g} / \text{mL}$, respectively.

Keyword : anti-gastric cancer, tryptamine salicylic acid, quantitative structure-activity relationship.

**STUDI HUBUNGAN KUANTITATIF STRUKTUR AKTIVITAS
TURUNAN ASAM TRIPTAMIN SALISILAT SEBAGAI ANTIKANKER
LAMBUNG**

Oleh

**PUTRI RAHMADONI HARAHAH
11151117**

Program Studi Sarjana Farmasi

Universitas Bhakti Kencana

Menyetujui
Tim Pembimbing,

Bandung, Agustus 2020

Pembimbing Utama,

Pembimbing Serta



(Deden Indra Dianata, M.Si.,Apt)



(Dr. Fauzan Zeh. Muttain, M.Si.,Apt)



KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT karena atas rahmat dan karunia-Nya lah penulis dapat menyelesaikan penyusunan laporan tugas akhir yang berjudul **“STUDI HUBUNGAN KUANTITATIF STRUKTUR AKTIVITASTURUNAN ASAM TRIPTAMIN SALISILAT SEBAGAI ANTIKANKER LAMBUNG”** tepat pada waktu yang ditentukan walaupun tidak sedikit hambatan dan kesulitan yang dihadapi penulis. Penyusun laporan tugas akhir ini sebagai syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi Program Studi Strata I Fakultas Farmasi Universitas Bhakti Kencana. Penulisan laporan tugas akhir ini tidak lepas dari bantuan serta kerja sama berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis ingin mengucapkan terimakasih kepada:

1. Bapak Deden Indra Dinata, M.Si., Apt selaku dosen pembimbing yang telah meluangkan waktunya, pengarahan beserta saran sampai Laporan Tugas Akhir ini selesai.
2. Bapak Dr. Fauzan Zein Muttaain, M.Si., Apt selaku dosen pembimbing yang telah meluangkan waktunya,
3. Bapak, Ibu dan keluarga yang memberikan semangat, kesempatan serta kepercayaan sangat berharga.
4. Bapak dan Ibu Dosen Fakultas Farmasi Universitas Bhakti Kencana yang telah memberikan ilmunya dengan penuh kesabaran.
5. Rekan-rekan seperjuangan, tim kimia medisinal yang telah memberikan masukan dan berbagai kesulitan

Penulis menyadari atas segala kekurangan dan kelemahan dalam penulisan maupun penyusunan proposal tugas akhir. Oleh karena itu, kritik dan saran yang membangun penulis terima dengan lapang dada demi perbaikan dan penyempurnaan penulis laporan ini. Semoga amal dan kebaikan yang telah diberikan mendapat balasan yang berlipat ganda dari-Nya, Amin.

Bandung, 16 Juli 2021

Putri Rahmadoni Harahap

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
ABSTRAK	ii
ABSTRACT	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR LAMPIRAN	ix
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR TABEL	xi
BAB I PENDAHULUAN	1
I.1 Latar Belakang	1
I.2 Rumusan Masalah	4
I.3 Tujuan Penelitian	4
I.4 Manfaat Penelitian.....	4
I.5 Waktu Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
II.1 Kanker	6
II.2 Kanker Lambung.....	6
II.2.1 Penyebab Kanker Lambung	7
II.2.2 Diagnosis Kanker Lambung.....	8
II.2.3 Pengobatan Kanker Lambung	8
II.3 Asam Triptamin Salisilat	9
II.4 Hubungan Kuantitatif Struktur Aktivitas (HKSA)	11
II.4.1 HKSA Model Hansch	12
II.4.2 Parameter Sifat Kimia Fisika dalam	

HKSA Model Hanch.....	13
II.4.3 DFT	15
BAB III METODOLOGI.....	16
BAB IV ALAT DAN BAHAN	17
IV.1 Alat (Hardware).....	17
IV.2 Perangkat Lunak (Software).....	17
IV.3 Bahan.....	17
BAB V PROSEDUR.....	18
V.1 Pemodelan Struktur Senyawa.....	18
V.2 Optimasi Geometri Senyawa.....	18
V.3 Perhitungan Deskriptor	18
V.4 Pemodelan HKSA dengan MLR (Multiple Linear Regression)	19
V.5 Validasi Persamaan HKSA	20
V.6 Desain Senyawa Baru	20
BAB VI HASIL DAN PEMBAHASAN.....	22
VI.1 Pemodelan Struktur Senyawa.....	22
VI.2 Optimasi Geometri Senyawa.....	24
VI.3 Perhitungan Deskriptor	25
VI.4 Deskriptor	25
VI.5 Permodelan HKSA dengan MLR (Multiple Linear Regression).....	26
VI.6 Validasi Persamaan HKSA	28
VI.7 Hasil Desain Senyawa Baru	30
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN	32
VII.1 Kesimpulan	32
VII.2 Saran.....	32

DAFTAR PUSTAKA.....	33
LAMPIRAN.....	36

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1: Tabel Pemodelan Struktur 2D dan 3D Hasil Optimasi Geometri	36
Lampiran 2: Table dari 33 Deskriptor dari 33 Senyawa	45
Lampiran 3: Tabel Hasil regresi multilinear metode backward dari 18 Deskriptor	53
Lampiran 4: Tabel 6 Deskriptor 33 Senyawa	54
Lampiran 5: Deskriptor 18 Senyawa	55
Lampiran 6: Tabel Deskriptor dari Beberapa Senyawa	56
Lampiran 7: Tabel Pemodelan Struktur 2D dan 3D dari Senyawa Baru.....	59

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1: Turunan senyawa asam triptamine salisilat (Xiong, 2018).....	9
Gambar 2: Kerangka utama senyawa turunan asam triptamin salisilat (Xiong, 2018)	10
Gambar 3: Struktur Induk Senyawa Asam Trimptamin Salisilat	22
Gambar 4: Grafik Kolerasi antara aktivitas (Log/IC50) predeksi dan eskperimen sebelum Data dihilangkan pada seri senyawa Asam Triptamin Salisilat	29
Gambar 5: Grafik Kolerasi sesudah dihilangkan Persamaan HKSA terbaik 33 senyawa dari Senyawa induk.....	30

DAFTAR TABEL

Tabel 1: Turunan Asam Triptamin Salisilat dengan Berbagai Substituen (Xiong, 2018).....	10
Tabel 2: Analog Turunan Asam Triptamin Salisilat Terhadap Antikanker Lambung MGC-803 (Xiong, 2018)	11
Tabel 3: 33 Deskriptor dari 33 Senyawa.....	24
Tabel 4: Hasil regresi multilinear metode backward	27

BAB I PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Kanker lambung adalah salah satu penyakit yang berasal dari adanya keganasan dari mukosa lambung. Dari semua jenis kanker yang ada, kanker lambung menempati posisi keempat kasus terbanyak di dunia. Terdapat 18,1 juta kasus kanker baru yang terjadi di seluruh dunia (Ada 17 juta kasus jika kanker kulit nonmelanoma tidak termasuk) dan 9,6 juta kasus kematian akibat kanker lambung (Ada 9,5 juta kasus jika kematian akibat kanker kulit nonmelanoma tidak termasuk). Diagnosis paling sering adalah kanker paru-paru, menempati posisi pertama dengan total kasus sebanyak 11,6% serta menjadi penyebab utama kasus kematian dengan total kematian sebesar 18,4% dari keseluruhan kasus kematian akibat kanker. Posisi selanjutnya adalah kanker prostat dengan angka sebesar 7,1%, lalu kanker kolorektal sebanyak 6,1% total kasus. Posisi keempat diikuti oleh kanker lambung dan kanker hati yang memiliki angka prevalensi kasus sebesar 8,2%. Menurut statistik dari Globocan, penelitian kanker lambung termasuk ke dalam peringkat ketiga dengan tingkat kematian terbanyak. Meskipun kemajuan dalam pengobatan kanker lambung dalam beberapa tahun terakhir cukup meningkat (Freddie dkk., 2018).

Kanker lambung merupakan kanker yang berasal dari bagian lambung dan menyebarkan ke jaringan biologis yang lain (WCRFI, 2018). Salah satu penyebab utama kanker lambung adalah infeksi *H pylori* (*Helicobacter pylori*). Selama peradangan kronis, hal yang memperparah kanker berasal dari faktor lingkungan yang menunjang terjadinya kerusakan mukosa lambung (Ali dkk., 2018).

Pengobatan terhadap kanker lambung semakin maju dengan adanya kemajuan teknologi. Terapi yang telah ada dalam menangani kanker lambung yaitu radioterapi dan kemoterapi melatonin. Melatonin adalah sejenis hormon indole yang disekresikan di kelenjar pineal, ditemukan dalam berbagai jaringan lain seperti saluran pencernaan, retina, lensa, kulit, testis, limfosit dan sel-sel hematopoietik. Sebagai molekul yang dieksresikan dimana-mana, melatonin terlibat dalam banyak fungsi biologis dan perlindungan terhadap spektrum kanker seperti, kanker lambung. Melatonin bekerja dengan cara menginduksi kematian sel, menghambat proliferasi dalam kanker lambung dan melatonin dapat memediasi apoptosis dari protein Bax/BCL2 (Fitriatuzakyyah dkk., 2015).

Asam salisilat dan asam asetilsalisilat dikenal sebagai obat antiinflamasi, tetapi juga menunjukkan aktivitas antikanker yang baik. Dalam penelitian yang dilakukan Xiong, dkk. tahun 2019, dilakukan penelitian terhadap turunan dari asam triptamin salisilat. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa turunan dari asam triptamin salisilat ampuh menghambat kanker dengan spektrum yang luas, dan evaluasi uji dari berbagai jenis kanker yang digunakan dalam penelitian ini, turunan senyawa asam triptamin salisilat paling ampuh menghambat sel kanker lambung (Xiong dkk., 2019). Maka, pengembangan senyawa obat baru menggunakan turunan asam triptamin salisilat diperkirakan dapat digunakan sebagai alternatif yang potensial dalam pengobatan kanker lambung. Pengembangan turunan senyawa asam triptamin salisilat ini dapat dilakukan menggunakan studi hubungan kuantitatif struktur aktivitas.

Aktivitas obat di dalam tubuh memiliki kaitan yang erat dengan sifat kimia dan sifat fisika dari obat itu sendiri, yang merupakan sebuah fungsi dari struktur molekul obat. Sehubungan dengan hal tersebut, maka sudah tentu bahwa dasar penting dari penggunaan rancangan dalam obat adalah pengetahuan atau ilmu ilmu yang terkait dengan struktur kimia serta hubungannya dengan aktivitas biologis. Hubungan kuantitatif struktur-aktivitas (HKSA) adalah sebuah studi komputasi yang menjadi sebuah dasar dan bagian terpenting dalam sebuah rancangan obat dalam kegiatan memperoleh obat baru dengan berbagai kelebihan dari obat sebelumnya seperti aktivitas yang lebih besar, selektivitas maksimal serta toksisitas ditekan sekecil-kecilnya. Jalan dalam memperoleh obat baru

dengan aktivitas yang tak dikehendaki, adalah dengan modifikasi molekul. Cara ini juga dapat membantu menurunkan efek samping dan menambah masa kerja obat. (Fitriatuzakyah dkk, 2013).

I.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana hubungan kuantitatif struktur aktivitas turunan senyawa asam triptamin salisilat sebagai antikanker lambung?
2. Bagaimana aktivitas senyawa turunan asam triptamin salisilat sebagai antikanker lambung?

I.3 Tujuan Penelitian

1. Menentukan hubungan struktur senyawa turunan asam triptamin salisilat dengan aktivitasnya sebagai antikanker lambung melalui persamaan HKSA terbaik.
2. Mendesain turunan senyawa asam triptamin salisilat dengan persamaan HKSA terbaik.

I.4 Manfaat Penelitian

Penelitian yang dilakukan, diharapkan dapat menjadi sebuah informasi mengenai aktivitas turunan senyawa asam triptamin salisilat yang dapat digunakan sebagai obat antikanker lambung. Kemudian dapat memperoleh desain senyawa triptamine asam salisilat melalui persamaan HKSA terpilih sehingga dapat dilakukan penelitian tahap selanjutnya dengan pencarian obat antikanker lambung.

I.5 Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan dalam selang waktu 3 bulan dari bulan Juli – Oktober 2019 di Laboratorium Kimia Komputasi Fakultas Farmasi Universitas Bhakti Kencana.

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Kanker

Menurut daftar yang dikeluarkan oleh World Health Organization (WHO), penyakit kanker masuk ke dalam urutan teratas. Kanker adalah penyakit seluler yang ditandai dengan sifat pertumbuhan tak terkendali. Di Indonesia sendiri, terdapat sekitar 100 dari 10.000 kasus penderita baru dan tingkat kematian yang naik secara terus menerus di setiap tahunnya. Kanker merupakan penyakit yang memiliki ciri khas adanya pertumbuhan jaringan tak terkontrol, kemudian jaringan tersebut memiliki kecenderungan memasuki jaringan yang ada disekitarnya atau bahkan menyebar kebagian tubuh yang lain (metasis). Manifestasi dari menyebarnya jaringan ke bagian tubuh yang lain adalah munculnya benjolan atau pembengkakan yang disebut dengan tumor. Terjadinya penyebaran neoplasma sel-sel ke seluruh tubuh dapat menyebabkan kematian. (Ferlay, dkk., 2008)

II.2 Kanker Lambung

Kanker lambung adalah penyakit kanker yang diawali dengan terjadinya pertumbuhan jaringan tak terkontrol di daerah lambung kemudian menyebar ke jaringan tubuh lainnya. Berdasarkan data yang bersumber dari World Cancer Research Fund International (WCRFI, 2018), secara global kanker lambung menjadi sebuah penyakit yang menyebabkan kematian paling tinggi di urutan ke 5 pada jenis kelain pria dan wanita. Peningkatan kasus kanker lambung masih banyak dilaporkan

dan merupakan salah satu yang terganas di dunia meskipun penggunaan terapi standar seperti kemotrapi dan agen biologi sudah melakukan pemeriksaan dalam program kematian sel.(Chirani, dkk., 2018)

II.2.1 Penyebab Kanker Lambung

Konsumsi makanan tidak sehat, seperti makanan yang diasinkan serta jarang konsumsi buah dan sayur adalah sebuah pola makan tak sehat yang menjadi salah satu penyebab terjadinya kanker lambung, selain itu juga dipengaruhi oleh faktor gaya hidup yang bisa mengatur ekspresi inflamasi sitokin dan mempengaruhi karsinogenesis lambung. Menurut Lumongga (2008), penyebab lain yang memicu terjadinya kanker lambung adalah infeksi karena *Helicobacter pylori*, anemia pendarahan, merokok, rambang lambung kronis, dan adanya riwayat penyakit keluarga menderita kanker lambung (Lumongga, 2008). Gejala penyakit yang timbul karena kanker lambung umumnya jarang terjadi, sehingga menyulitkan untuk proses deteksi terutama pada tahap awal. Gejala yang timbul seperti menurunnya nafsu makan, menurunnya berat badan, gangguan pencernaan seperti mules, mual, muntah darah, mudah kenyang, anemia, penumpukkan cairan dalam perut yang bermanifestasi menjadi pembengkakan, timbul ketika penderita telah mencapai tahap stadium akhir. Sehingga pada umumnya, penderita tidak akan terdeteksi mengidap penyakit kanker lambung sebelum terbentuknya tukak. Lambung yang terdiri dari tiga

lapisan (mucosal atau bagian dalam, muskularis atau bagian tengah dan serosa atau bagian luar) adalah akibat terjadinya kanker lambung (Chirani, dkk., 2018).

II.2.2 Diagnosis Kanker Lambung

Kebanyakan pasien dengan kanker lambung stadium awal tidak menunjukkan gejala, diagnosis sering dibuat ketika penyakit ini pada stadium lanjut. Gejala yang paling umum pada Diagnosis kanker lambung bergantung pada endoskopi dan biopsi. penurunan berat badan, dan nyeri perut. Diagnosis kanker lambung dilakukan dengan berbagai rangkaian pemeriksaan penunjang yang seperti pemeriksaan darah. Hal ini dikarenakan pada kanker lambung sering ditemukan anemia perdarahan. Endoskopi, yaitu pemeriksaan dengan tabung yang di ujung nya terdapat kamera. Dengan pemeriksaan ini bagian dalam lambung dapat dilihat dengan baik (Yi, dkk., 2019)

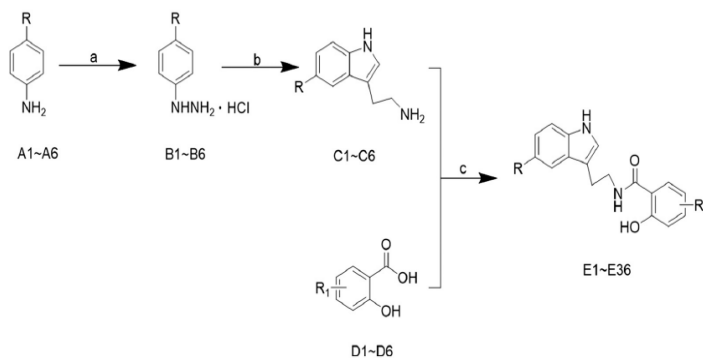
II.2.3 Pengobatan Kanker Lambung

Pengobatan kanker lambung yang bisa diterapkan yaitu pembedahan, kemoterapi, radiasi, target obat. Target obat adalah salah satu metode dalam pengobatan tertentu yang memiliki cara kerja hanya membunuh sel kanker. Penerapan pola hidup sehat yang diaplikasikan sehari-hari dan secara menyeluruh serta tidak merokok adalah aktivitas yang baik guna mencegah penyakit kanker lambung. Pola hidup sehat juga diterapkan melalui cara-cara sederhana seperti mengurangi makanan mengandung garam, mengurangi konsumsi

makanan berpengawet dan secara rutin mengonsumsi buah dan sayur (Zhang, dkk., 2015).

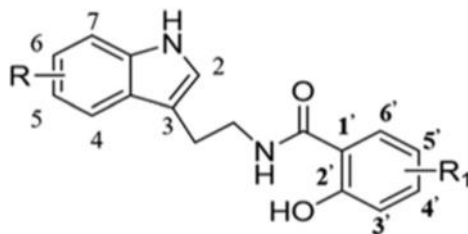
II.3 Asam Triptamin Salisilat

Asam salisilat dan asam asetilsalisilat dikenal sebagai obat antiinflamasi, tetapi juga menunjukkan aktivitas antikanker yang baik. Dalam penelitian yang dilakukan Xiong, dkk. tahun 2019, dilakukan penelitian terhadap turunan dari asam triptamin salisilat. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa turunan dari asam triptamin salisilat ampuh menghambat kanker dengan spektrum yang luas, dan evaluasi uji dari berbagai jenis kanker yang menjadi fokus dalam penelitian ini, turunan senyawa asam triptamin salisilat paling ampuh menghambat sel kanker lambung (Xiong dkk., 2019).



Gambar 1: Turunan senyawa asam triptamine salisilat (Xiong, 2018).

Desain senyawa turunan asam triptamin salisilat digambarkan seperti pada Gambar II.2 Kerangka utama senyawa turunan asam triptamin salisilat dan gugus R1 dan R2 dijabarkan seperti pada Tabel II.1.



Gambar 2: Kerangka utama senyawa turunan asam triptamin salisilat (Xiong, 2018)

Senyawa	R	R ₁	Senyawa	R	R ₁
E1	5-H	-	E19	5-Br	-
E2	5-H	3-CH ₃	E20	5-Br	3-CH ₃
E3	5-H	4-CH ₃	E21	5-Br	4-CH ₃
E4	5-H	4-Cl	E22	5-Br	4-Cl
E5	5-H	5-Cl	E23	5-Br	5-Cl
E6	5-H	5-Br	E24	5-Br	5-Br
E7	5-Cl	-	E25	5-F	3-CH ₃
E8	5-Cl	3-CH ₃	E26	5-F	4-CH ₃
E9	5-Cl	4-CH ₃	E27	5-F	4-Cl
E10	5-Cl	4-Cl	E28	5-F	5-Cl
E11	5-Cl	5-Cl	E29	5-F	5-Cl
E12	5-CH ₃	5-Br	E30	5-F	5-Br
E13	5-CH ₃	-	E31	5-CH ₃ 0	-
E14	5-CH ₃	3-CH ₃	E32	5-CH ₃ 0	4-CH ₃
E15	5-CH ₃	4-CH ₃	E33	5-CH ₃ 0	4-CH ₃
E16	5-CH ₃	4-Cl	E34	5-CH ₃ 0	4-Cl
E17	5-CH ₃	5-Cl	E35	5-CH ₃ 0	5-Cl
E18	5-CH ₃	5-Br	E36	5-CH ₃ 0	5-Br

Tabel 1: Turunan Asam Triptamin Salisilat dengan Berbagai Substituen (Xiong, 2018).

Aktivitas turunan asam triptamin salisilat diuraikan dalam Tabel II.2. berdasarkan nilai IC50 secara *in vitro* dari ke tiga puluh tujuh senyawa.

Senyawa	IC50 (μ M)	Senyawa	MGC- 803	Senyawa	MGC- 803
E1	>100	E14	38 \pm 4	E26	80 \pm 4
E2	63 \pm 3	E15	38 \pm 4	E27	63 \pm 3
E3	80 \pm 4	E16	47 \pm 2	E28	52 \pm 6
E4	80 \pm 3	E17	42 \pm 1	E29	60 \pm 3
E5	74 \pm 5	E18	61 \pm 1	E30	62 \pm 3
E6	78 \pm 5	E19	37 \pm 3	E31	53 \pm 6
E7	35 \pm 5	E20	29 \pm 3	E32	80 \pm 3
E8	56 \pm 5	E21	48 \pm 6	E33	59 \pm 3
E9	37 \pm 3	E22	43 \pm 5	E34	43 \pm 1
E10	34 \pm 6	E23	63 \pm 6	E35	59 \pm 2
E11	31 \pm 6	E24	80 \pm 4	E36	56 \pm 3
E12	35 \pm 5	E25	63 \pm 1	E37	55 \pm 1
E13	45 \pm 3				

Tabel 2: Analog Turunan Asam Triptamin Salisilat Terhadap Antikanker

Lambung MGC-803 (Xiong, 2018).

II.4 Hubungan Kuantitatif Struktur Aktivitas (HKSA)

Hubungan Kuantitatif Struktur dan Aktivitas (HKSA) merupakan sebuah aplikasi yang mengkaji mengenai analisis dari kimia komputasi bidang kimia medisinal atau pengobatan. HKSA merupakan sebuah aplikasi yang dapat mendesain senyawa yang akan disintetis. Desain senyawa tersebut berpatokan kepada model hubungan yang ada antara struktur

serta aktivitas serinya. Dengan mendesain senyawa yang akan disintesis ini, peneliti mendapatkan keuntungan karena dapat mempersempit fokus terkait riset, menghemat biaya serta mengefisienkan waktu karena aktivitas teoritik senyawa baru dapat diprediksi terlebih dahulu (Xi dkk., 2018).

II.4.1 HKSA Model Hansch

Salah satu cabang ilmu kimia yang memanfaatkan program komputer adalah kimia komputasi. Cabang ilmu kimia ini mempelajari tentang ilmu perhitungan terkait parameter yang dimiliki atom. Melalui perhitungan dalam kimia komputasi, atom atau senyawa kimia dapat dipelajari secara lengkap meskipun tanpa melakukan percobaan empiris di laboratorium seperti biasa. Elektron yang dimiliki oleh atom merupakan parameter kunci yang selalu dilibatkan dalam perhitungan. Mempelajari kimia komputasi dapat memberikan sebuah keuntungan, dimana informasi mengenai materi kimia yang sulit dan tidak terdeteksi melalui penelitian di laboratorium dapat dipelajari dengan mudah dan meminimalisir risiko seperti kondisi ketika terjadi reaksi berbahaya, serta faktor lainnya. Ruang lingkup kimia komputasi salah satunya adalah HKSA, yang bisa digunakan dalam mempelajari kaitan atau hubungan yang terjadi antara struktur sebuah molekul dengan aktivitas biologis yang mungkin timbul melalui pendekatan kuantitatif. Salah satu metode yang paling banyak digunakan karena analisisnya relatif singkat adalah metode semiempirik. Metode ini

memungkinkan untuk melakukan perhitungan hanya terhadap elektron valensi atom saja. Penentuan perbedaan antara aktivitas senyawa yang akan diteliti dan perubahan deskriptor yang ada dalam tiap molekul diketahui melalui data algoritma yang diolah secara statistik melalui pendekatan kuantitatif. Deskriptor yang menjadi fokus dalam penelitian dinyatakan dalam angka, dimana hal tersebut merupakan sebuah hasil dari transformasi pada struktur molekuler. Pemilihan deskriptor sangat menentukan farmakokinetika dan farmakodinamika obat karena pemilihan tersebut berpatokan kepada sifat hidrofobitas, sifat elektronik dan sifat sterik senyawa (Arba dkk., 2018).

II.4.2 Parameter Sifat Kimia Fisika dalam HKSA Model

Hansch

Parameter hidrofobik, elektronik dan sterik adalah parameter penentu sifat kimia-fisika yang umum digunakan dalam penggunaan kimia komputasi ruang lingkup HKSA model Hansch. Rincian mengenai parameter tersebut akan diuraikan dalam poin sebagai berikut:

1. Parameter Hidrofobik

Dalam ruang lingkup HKSA, yang sering digunakan sebagai parameter hidrofobik yaitu logaritma koefisien partisi atau $\log P$. Koefisien partisi adalah sebuah kesetimbangan senyawa ketika bercampur dengan pelarut polar atau non polar yang

secara logaritma memiliki katan dengan energi bebas.

2. Parameter Elektronik

Parameter elektronik yang sering digunakan dalam HKSA model LFER hansen memiliki tiga jenis sifat yang akan diuraikan dengan penjelasan sebagai berikut:

- a. Analisis mengenai pengaruh jenis-jenis zat pengganti terhadap reaktifitas dari bagian molekul yang tak mengalami perubahan, dilakukan dengan menggunakan metode perhitungan orbital molekul.
- b. Sifat elektronik yang memiliki hubungan dengan sistem ionisasi (P_{ka}) atau berhubungan dengan bentuk terionkan dan tidak terionkan pada suatu senyawa dalam tingkat keasaman (P_h) tertentu.
entu
- c. Sifat oksidasi-reduksi disebut juga dengan reaktifitas senyawa yang dalam proses penetapannya melalui pendekatan perhitungan mekanika-kuantum yang bersumber dari energi orbital. P_{ka} merupakan satuan tetapan yang dering digunakan dalam hubungan struktur dan aktivitas.

3. Parameter Sterik

Penggunaan sterik pengganti didasarkan kepada sifat gugus-gugus yang melimpah serta efek gugus yang ada dalam obat ketika kontak dengan sisi

reseptor yang berjarak dekat. Dalam hubungan struktur-aktivitas digunakan pula perhitungan parameter sterik secara teoritis. Parameter sterik yang dimaksud, terdiri atas komponen BM atau *Molekular Weight* (Mw); refraksi molar serta prakor (Siswandono, 2016).

II.4.3 DFT

Merupakan kepanjangan dari Density Functional Theory atau bisa disebut juga dengan teori fungsi kerapatan. DFT merupakan sebuah teori yang menjelaskan terkait perilaku molekul dan atom yang ada dalam suatu nilai praktis. Teori ini merupakan sebuah alat yang umum digunakan oleh peneliti, baik peneliti bidang kimia fisika ilmu material, teknik kimia, geologi dan ilmu lainnya secara global adalah melalui pendekatan yang merupakan sebuah ilmu hasil pengembangan seni prediksi yang awalnya hanya diterapkan oleh sebagian kecil ilmuwan fisika dan kimia (Bruke, 2015).

BAB III METODOLOGI

Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan beberapa tahapan Pertama, dilakukan penelusuran studi literatur mengenai turunan senyawa asam triptamine salisilat sebagai antikanker lambung melalui kajian aktivitasnya (IC_{50}) sebagai anti kanker lambung. Kedua, dilakukan pembuatan struktur senyawa asam triptamine salisilat dan turunannya dalam bentuk 2D dan 3D dengan menggunakan *Chem Office* 2010. Ketiga, dilakukan optimasi geometri dengan menggunakan *Gaussian* 09 W, dengan metode yang digunakan adalah DFT dengan basist set 6-31G. Keempat, dilakukan perhitungan deskriptor yang mewakili parameter dari metode Hansch meliputi parameter hidrofobik, elektronik dan sterik. Kelima, parameter yang telah didapat digunakan sebagai deskriptor digunakan untuk menentukan model dari senyawa turunan asam triptamin salisilat sehingga dapat menjelaskan tentang hubungan kuantitatif struktur aktivitas yang ada dalam senyawa turunan asam triptamin salisilat. Keenam, validasi menggunakan kriteria statistik dari hasil persamaan regresi, sehingga didapat persamaan HKSA yang terbaik yang digunakan untuk mendesain senyawa turunan asam triptamin salisilat. Kemudian senyawa baru dioptimasi dengan metode yang sama dengan optimasi senyawa turunan asam triptamin salisilat.

Setelah itu dilakukan perhitungan nilai deskriptor dan nilai IC_{50} pada senyawa yang telah di optimasi. Nilai IC_{50} dari senyawa baru diharapkan memiliki nilai yang lebih kecil dari senyawa induk.