

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Kanker Payudara**

##### **2.1.1 Pengertian Kanker Payudara**

Kanker adalah sekelompok penyakit yang ditandai oleh pertumbuhan sel yang abnormal, sangat cepat, dan tidak terkontrol. Kondisi ini dapat menyebar ke jaringan normal di sekitarnya, menekan jaringan tersebut, dan mengganggu fungsi tubuh (Wiliyanarti, 2021). Kanker payudara, yang juga dikenal sebagai *carcinoma mammae*, merupakan penyakit yang ditandai dengan pembelahan sel secara tak teratur di dalam jaringan payudara, terutama pada bagian kelenjar mamaria yang berfungsi memproduksi ASI (penghasil air susu), saluran kelenjar (tempat aliran air susu), serta jaringan penunjang lainnya. Dua jenis kanker payudara yang paling sering ditemukan adalah karsinoma duktal dan karsinoma lobular (Ketut & Kartika, 2022).

Kanker payudara merupakan jenis kanker dengan jumlah kasus tertinggi di antara semua jenis kanker. Di Indonesia, kanker ini paling sering menyerang perempuan dan menyumbang sekitar 30% dari total kasus kanker, menjadikannya yang paling banyak diderita. Angka ini lebih tinggi dibandingkan dengan kanker leher rahim atau serviks, yang menyumbang sekitar 24% dari total kasus (Kemenkes RI, 2022).

##### **2.1.2 Etiologi dan Faktor Resiko Kanker Payudara**

Kanker payudara memiliki etiologi yang kompleks, dengan penyebab pastinya yang belum sepenuhnya dipahami. Salah satu mekanisme yang diduga berperan adalah faktor hormonal, terutama estrogen yang diproduksi oleh ovarium. Estrogen dapat meningkatkan risiko kanker payudara pada perempuan hingga 100 kali lipat dibandingkan pria. Selain itu, faktor genetik juga memainkan peran penting dalam perkembangan kanker payudara, terutama mutasi pada gen BRCA1 (*BR*east *C*ancer *gene* 1) dan BRCA2 (*BR*east *C*ancer *gene* 2) yang secara

signifikan meningkatkan kemungkinan terjadinya kanker payudara (Suparna dkk, 2022).

Berbagai faktor risiko juga dapat meningkatkan peluang seseorang untuk terkena kanker payudara. Faktor genetik dan riwayat keluarga, misalnya, dapat menggandakan risiko pada wanita yang memiliki riwayat kanker payudara dalam keluarganya. Faktor hormonal juga berkontribusi, termasuk menarche dini, menopause terlambat, penggunaan kontrasepsi hormonal, dan terapi hormon pascamenopause. Risiko kanker payudara juga meningkat seiring bertambahnya usia, terutama setelah usia 50 tahun. Gaya hidup yang tidak sehat, seperti konsumsi alkohol berlebihan, obesitas, dan kurangnya aktivitas fisik, menjadi faktor risiko tambahan yang signifikan. Selain itu, paparan terhadap bahan kimia tertentu, seperti BPA (*Bisphenol A*) dan PFAS (*Per- and Polyfluoroalkyl Substances*), serta polutan lingkungan, dapat meningkatkan kemungkinan terjadinya kanker payudara. Kombinasi antara faktor-faktor ini menjelaskan kompleksitas penyebab dan risiko kanker payudara, yang memerlukan pendekatan pencegahan dan penanganan yang holistik (Suparna dkk, 2022).

### **2.1.3 Patofisiologi**

Kanker payudara berasal dari jaringan epitel dan sering ditemukan pada saluran susu. Perkembangannya dimulai dengan hiperplasia seluler, di mana terjadi pertumbuhan sel-sel atipikal. Sel-sel ini kemudian berkembang menjadi karsinoma in situ dan mulai menyerang stroma. Dibutuhkan waktu sekitar 7 tahun bagi satu sel kanker untuk tumbuh menjadi massa yang cukup besar, yaitu dengan diameter sekitar 1 cm. Pada ukuran ini, sekitar seperempat kasus kanker payudara telah mengalami metastasis (Karlina & Hafshah, 2019).

Pada umumnya, penderita menyadari keberadaan kanker payudara ketika sel kanker telah tumbuh cukup besar sehingga dapat diraba. Gejala pada stadium lanjut meliputi kulit yang tampak cekung, retraksi atau deviasi puting susu, serta rasa nyeri. Pada kondisi yang lebih parah, benjolan dapat pecah dan menyebabkan inflamasi pada kulit (Ketut & Kartika, 2022).

Sekitar 1-2% pasien kanker payudara mengalami tumor agresif yang dikenal sebagai "karsinoma inflamasi," yang gejalanya mirip dengan infeksi payudara akut, seperti kulit kemerahan, terasa panas, dan tidak nyaman. Jenis kanker ini menyerang jaringan limfatik dan kulit (Wiliyanarti, 2021). Melalui kelenjar getah bening dan aliran darah, sel-sel kanker payudara dapat bermetastasis dan menyebar ke jaringan di sekitarnya (Ikhtiarudin dkk., 2024).

Walaupun mekanisme pasti dari karsinoma metastatik belum sepenuhnya dipahami, para ahli menemukan adanya korelasi antara ukuran tumor dan kejadian metastasis. Semakin kecil ukuran tumor, semakin rendah risiko metastasis (Liambo dkk., 2022).

**Tabel 2.1** Patofisiologi kanker payudara

TIPE KANKER PAYUDARA			
	Subtipe	Hormon yang terlibat	Keterangan
Teori Sel Induk	Basal (Triple Negative)	ER <sup>-</sup> PR <sup>-</sup> HER2 <sup>-</sup>	Semua subtipe tumor berasal dari sel progenitor atau sel punca yang sama
	Luminal	ER <sup>+</sup> PR <sup>+</sup> HER2 <sup>-</sup>	
	HER2 <i>enriched</i>	ER <sup>-</sup> PR <sup>-</sup> HER2 <sup>+</sup>	
Teori Stokastik	Basal (Triple Negative)	ER <sup>-</sup> PR <sup>-</sup> HER2 <sup>-</sup>	Setiap subtipe tumor dimulai dari satu jenis (sel induk, sel progenitor, atau sel terdiferensiasi)
	Luminal	ER <sup>+</sup> PR <sup>+</sup> HER2 <sup>-</sup>	
	HER2 <i>enriched</i>	ER <sup>-</sup> PR <sup>-</sup> HER2 <sup>+</sup>	

Tabel 2.3 memaparkan dua hipotesis yang bersaing mengenai patogenesis kanker payudara - hipotesis sel punca kanker dan model stokastik. Menurut yang pertama, heterogenitas tumor berasal dari transformasi ganas sel progenitor, sedangkan yang terakhir menyatakan bahwa jenis sel apapun (punca, progenitor, atau terdiferensiasi) dapat mengalami mutasi onkogenik yang mengarah ke subtipe tumor berbeda. Bukti saat ini sebagian mendukung kedua paradigma ini, namun asal seluler pasti dari kanker payudara manusia masih belum terpecahkan (Sun dkk., 2017).

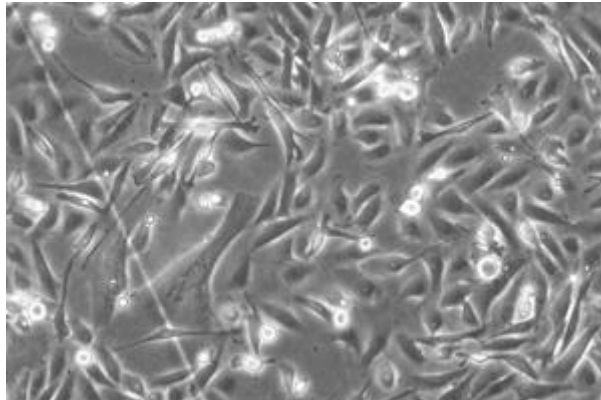
#### 2.1.4 Epidemiologi Kanker Payudara

Kanker tetap menjadi beban kesehatan masyarakat di Indonesia dan berbagai negara lain akibat tingginya angka kematian yang ditimbulkannya (Swantara dkk., 2019). Indonesia mencatat insidensi kanker sebanyak 100 kasus per 100.000 populasi per tahun. Secara spesifik, kanker payudara menempati peringkat pertama sebagai penyebab kematian terkait kanker pada perempuan secara global akibat tingginya angka kematian yang ditimbulkannya (Swantara dk., 2019).

Kanker payudara menempati posisi tertinggi dalam insidensi kanker pada perempuan Indonesia dengan angka 42,1 kasus per 100.000 populasi. Tingkat mortalitasnya mencapai rata-rata 17 kematian per 100.000 penduduk. Berdasarkan data Globocan 2020, tercatat 68.858 diagnosis baru kanker payudara, menyumbang 16,6% dari seluruh kasus kanker baru di Indonesia yang berjumlah 396.914 kasus. (Globocan, 2022; Globocan, 2021). jumlah korban meninggal karena kanker payudara telah menembus angka 22 ribu jiwa. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia pada tahun 2022 menyatakan bahwa kanker payudara memiliki jumlah kasus tertinggi dibandingkan jenis kanker lainnya. Penyakit tersebut juga menempati posisi sebagai salah satu penyebab primer mortalitas kanker (Kemenkes RI, 2022).

#### 2.2 Sel MDA-MB-231

Sel kanker payudara jenis MDA-MB-231 ini pertama kali dikembangkan dari cairan yang terkumpul di rongga pleura seorang perempuan kulit putih berusia 51 tahun dengan *adenokarsinoma mammae metastatic* (Culture Collections, n.d.). Sel ini diisolasi di MD Anderson dan sering digunakan sebagai model untuk mempelajari kanker payudara stadium lanjut. Karakteristik unik dari garis sel ini meliputi status negatif terhadap reseptor estrogen (RE), reseptor progesteron (RP), dan E-kadherin, serta adanya ekspresi p53 yang bermutasi (Welsh, 2013).



**Gambar 2.1** *Sel MDA-MB-231 Dalam kultur (Culture collection, n d.).*

Secara biologis, MDA-MB-231 menunjukkan sifat yang sangat invasif dan memiliki kemampuan metastasis yang tinggi. Sel ini dapat bermigrasi dan menyerang jaringan sekitarnya, serta menyebar ke organ seperti tulang, paru-paru, dan otak dalam model metastasis. Fenotipinya mencerminkan ekspresi rendah E-cadherin, peningkatan vimentin, dan aktivasi transisi epitel ke mesenkimal (EMT). Mutasi genetik yang dominan pada sel ini meliputi mutasi p53 dan KRAS (G13D), yang memengaruhi jalur sinyal penting seperti MAPK/ERK dan PI3K/AKT. Selain itu, MDA-MB-231 memiliki metabolisme glikolitik aktif yang mencerminkan efek Warburg, suatu karakteristik umum pada sel kanker (Welsh, 2013).

Sel MDA-MB-231 secara luas digunakan dalam penelitian untuk menguji mekanisme metastasis dan efektivitas terapi kanker. Sel ini sering diaplikasikan pada model xenograft, di mana mereka ditanamkan pada tikus imunodefisiensi untuk mempelajari proses tumorigenesis dan metastasis. Aplikasi lainnya mencakup uji migrasi, uji invasi, serta studi pensinyalan molekuler dengan teknik seperti western blot, PCR, dan imunohistokimia. Selain itu, sel ini juga dimanfaatkan untuk menilai respons terhadap terapi baru, termasuk inhibitor jalur spesifik, imunoterapi, dan nanoteknologi untuk pengiriman obat (Welsh, 2013).

Sel MDA-MB-231 memiliki keterbatasan tertentu. Lini sel klonal ini tidak sepenuhnya mencerminkan heterogenitas kanker payudara triple-negative yang ditemukan pada pasien manusia. Respons terhadap pengobatan di laboratorium sering kali tidak sesuai dengan efektivitas klinis pada pasien. Selain itu, model

metastasis eksperimental yang menggunakan sel ini cenderung melewati tahap awal metastasis, yaitu proses sel kanker meloloskan diri dari tumor primer (Welsh, 2013).

Penelitian terbaru tentang MDA-MB-231 telah berfokus pada identifikasi jalur baru, termasuk peran miRNA, lncRNA, dan protein non-konvensional dalam migrasi dan metastasis. Studi tentang respons terhadap imunoterapi, seperti PD-1/PD-L1 inhibitor, dan pengembangan nanopartikel untuk pengiriman obat yang ditargetkan juga menjadi bidang penelitian yang berkembang. Dengan semua kelebihan dan keterbatasannya, sel MDA-MB-231 tetap menjadi alat penting dalam memahami biologi kanker payudara dan mengembangkan terapi yang lebih efektif (Welsh, 2013).

### **2.3 Reseptor Estrogen Alfa**

ER $\alpha$ , atau reseptor estrogen alfa, adalah sub tipe utama dari reseptor estrogen, dengan sub tipe lainnya yaitu ER $\beta$  (reseptor estrogen beta). Sebagai protein inti, ER $\alpha$  berperan sebagai faktor transkripsi yang diaktifkan oleh estrogen. Protein ini sangat penting untuk mengendalikan ekspresi gen yang terkait dengan pertumbuhan sel, spesialisasi, dan keseimbangan jaringan, khususnya pada jaringan payudara. Secara struktural, ER $\alpha$  memiliki beberapa wilayah fungsional, seperti domain pengikat ligan, domain pengikat DNA, dan domain transaktivasi, yang masing-masing memainkan peran penting dalam aktivitas biologisnya.

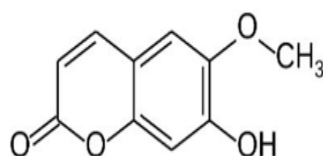
ER $\alpha$  memegang peran krusial sebagai target terapi kanker payudara, terutama pada kasus yang bersifat reseptor hormon-positif dimana pertumbuhan tumor dipicu oleh sinyal estrogen. Proses ikatan estrogen dengan ER $\alpha$  menyebabkan perubahan struktur yang memfasilitasi pengikatan dengan elemen pengatur estrogen pada DNA, kemudian mengaktifkan gen-gen pendorong perkembangbiakan sel (Warjianto dkk, 2020). Selain itu, ER $\alpha$  juga mengatur jalur pensinyalan cepat non-genomik seperti PI3K/AKT dan MAPK yang berperan dalam munculnya resistensi terapi.

Pentingnya ER $\alpha$  dalam kanker payudara menjadikannya fokus utama pengobatan, termasuk terapi penghambat reseptor menggunakan obat seperti

tamoxifen (SERMs). Namun, masalah resistensi terhadap SERMs mendorong pencarian senyawa alternatif. Terpenoid sebagai senyawa alami menjadi kandidat potensial berkat efek antikankernya yang telah teruji dalam berbagai penelitian eksperimental (Cai dkk., 2021). Teknik komputasi modern seperti penambatan molekuler dan simulasi dinamika membantu memetakan interaksi terpenoid dengan domain ER $\alpha$  secara rinci, mempercepat penemuan obat baru yang lebih tepat sasaran.

## 2.4 Skopoletin

Skopoletin sebagai turunan kumarin fenolik, skopoletin diproduksi dalam jalur metabolisme fenilpropanoid dan dapat diperoleh dari berbagai jenis tanaman (Li, 2016). Struktur skopoletin dapat dilihat pada Gambar 2.2.3. Skopoletin, juga dikenal sebagai pigmen *7-hydroxy-6-methoxychromen-2-one*, Masuk dalam kategori kumarin *uncomplicated* yang tersintesis dari *1,2-benzopiron* dan terdapat secara alami pada tumbuhan tingkat tinggi. Senyawa ini disintesis melalui jalur umum fenilpropanoid. Skopoletin memiliki beberapa sinonim, seperti Asam gelseminic, Asam Chrysatropic, Skopoletine, *6-Methylesculetin*, *Murrayetin*, *Skopoletol*, *Eskupoletin*, *Metileskuletin*, *6-O-Metileskuletin*, dan *Eskuletin-6-metil eter*, serta *7-Hidroksi-5-metoksikumarin*, *6-Metoksumbeliferon*. Menurut penelitian, skopoletin memiliki titik leleh antara 202-204°C, dengan rumus kimia C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub> dan berat molekul 192,17 g/mol. Titik didihnya adalah 413,5°C, dan titik nyalanya mencapai 172,4°C. Skopoletin berbentuk serbuk amorf berwarna kuning muda (Firmansyah dkk., 2021). Struktur skopoletin bisa dilihat pada gambar 2.2.



**Gambar 2.2** Struktur skopoletin

Skopoletin memiliki berbagai aktivitas farmakologi seperti sifat antibakteri, antivirus, antijamur, antiparasit, antikanker, antiradang, pelindung hati, penurun lemak darah, antidiabetik, pelindung saraf, antioksidan, penghambat pembentukan pembuluh darah, antihipertensi, pereda nyeri, pengurang kecemasan, imunomodulator, antitulang keropos, antialergi, antipenuaan, serta aktivitas penurun asam urat (Gao dkk., 2024).

## **2.5 Hubungan Kuantitatif Struktur Aktifitas (HKSA)**

Metodologi HKSA melibatkan karakterisasi struktur molekul untuk menghasilkan kesimpulan, hipotesis yang dapat diuji, serta prediksi mengenai karakteristik fisiko-kimia dan biologis suatu molekul. Pendekatan ini berlandaskan prinsip bahwa fitur struktural (termasuk geometri, distribusi elektron, dan pengaturan sterik) mengatur perilaku fisik, kimia, dan biologis senyawa, yang dikuantifikasi melalui deskriptor molekul. Pemodelan HKSA memungkinkan prediksi aktivitas biologis senyawa baru yang belum diuji berdasarkan analog dengan properti yang diketahui. (Todeschini & Consonni, 2010).

Jean Piere dan Annick Panaye berpendapat bahwa asumsi dasar dalam pengujian HKSA adalah setiap molekul memiliki karakteristik tertentu—baik secara geometris maupun elektronik—yang menentukan sifat fisiko-kimia dan dampak biologisnya. Oleh karena itu, molekul-molekul yang menunjukkan aktivitas biologis dan mekanisme kerja yang serupa diyakini dapat dijelaskan melalui deskriptor molekul tersebut.

Tujuan utama dari HKSA adalah mengembangkan model yang mengkarakterisasi sifat-sifat dari sekelompok senyawa. Untuk membangun model tersebut, diperlukan pemilihan data set yang terdiri dari beberapa molekul. Pada awalnya, HKSA hanya diterapkan pada senyawa kongenerik; namun, seiring perkembangan bidang ini, penggunaannya telah meluas ke berbagai jenis senyawa, sehingga mempercepat pemahaman terhadap molekul-molekul baru. Ketepatan prediksi model sangat bergantung pada ketersediaan data penelitian sebelumnya, yang dapat diperoleh baik dari eksperimen langsung maupun dari literatur yang telah dipublikasikan. (Todeschini & Consonni, 2010).



Dalam pengumpulan data, perlu berhati-hati karena model HKSA memiliki keterbatasan akurasi pada eksperimen dengan kualitas tinggi. Untuk menghindari ketidakakuratan model, jika data set diambil dari literatur, sebaiknya hanya mengacu pada satu literatur atau beberapa sumber dengan proses dan perlakuan eksperimen yang serupa (Todeschini & Consonni, 2010).

Tahapan selanjutnya dalam pengembangan model HKSA adalah penentuan deskriptor yang sesuai. Meskipun begitu, tidak ada konsensus mengenai deskriptor terbaik yang dapat digunakan. Oleh karena itu, beberapa peneliti cenderung menggunakan sejumlah besar deskriptor. Model HKSA dinyatakan dalam persamaan regresi sebagai berikut:

$$P = f(x_1, x_2, x_3, \dots, x_p)$$

$P$  = Aktivitas suatu molekul

$f$  = Fungsi yang mewakili hubungan antara respond dan deskriptor

$x_1, x_2, \dots, x_p$  = Deskriptor molekul

OLS (*Ordinary Least Square regression*) atau MLR (*Multiple Linear Regression*) adalah teknik yang paling umum digunakan dalam memperkirakan HKSA. Regresi *Partial Least Squares* (PLS) lebih sering digunakan ketika jumlah deskriptor molekuler sangat besar (Todeschini & Consonni, 2010).

Tahap penting lainnya dalam pengembangan HKSA adalah validasi model. Validasi adalah syarat utama agar model HKSA dapat diterima. Kemampuan prediksi suatu model dinilai menggunakan dua set data: training set, yang digunakan untuk membangun model, dan test set, yang berfungsi untuk mengevaluasi seberapa baik model tersebut dapat melakukan prediksi. (Todeschini & Consonni, 2010).

Setelah model divalidasi dan menunjukkan kinerja yang baik, model tersebut dapat digunakan untuk memprediksi karakteristik molekul baru, mekanisme kerja turunan senyawa, serta fitur struktural yang bertanggung jawab atas aktivitas biologis suatu molekul. Pada awalnya, fokus hanya pada pengembangan model dengan akurasi prediksi yang tinggi, tanpa memperhatikan

bagaimana model tersebut dapat diinterpretasikan. Namun, model yang dihasilkan harus dapat dipercaya, meskipun interpretasi deskriptor yang dipilih mungkin tidak dipertimbangkan dengan rinci (Todeschini & Consonni, 2010).

Model dengan tingkat kemampuan prediksi yang tinggi tetap harus digunakan dengan cermat. Molekul yang berada di luar ruang kimia yang dicakup oleh model dapat berpotensi menghasilkan prediksi ekstrapolasi yang kurang akurat. Untuk memastikan keakuratan prediksi, diperlukan penghapusan molekul-molekul yang tidak relevan (Todeschini & Consonni, 2010). Dari penjelasan tersebut, dapat disimpulkan bahwa pengembangan model HKSA memerlukan tiga komponen utama:

- a. Menyediakan kumpulan data yang terdiri dari senyawa dengan aktivitas biologis yang sudah diketahui dan memiliki struktur kimia yang serupa
- b. Memilih deskriptor molekuler yang paling tepat untuk merepresentasikan informasi struktur yang akan dianalisis.
- c. Metode matematis yang digunakan untuk mengidentifikasi hubungan antara aktivitas molekul dan struktur kimianya.

### 2.5.1 Model Pendekatan Analisis dalam HKSA

Model dalam analisis HKSA, terdapat beberapa model pendekatan yang digunakan, diantaranya adalah (Siswandono dkk, 2000):

#### ➤ Pendekatan HKSA Free-Wilson

Model ini menghubungkan kontribusi substituen pada struktur molekul terhadap aktivitas biologis senyawa.

#### ➤ Pendekatan HKSA Hansch

Memanfaatkan parameter fisika-kimia, seperti hidrofobik ( $\pi$ ), elektronik ( $\sigma$ ), dan sterik ( $E_s$ ), untuk menghubungkan struktur senyawa dengan aktivitas biologis.

#### ➤ Pendekatan HKSA-3D

Dikembangkan untuk mengatasi keterbatasan model Hansch konvensional, terutama pada senyawa enantiomer yang memiliki aktivitas biologis berbeda meskipun sifat fisika-kimianya sama.

➤ Pendekatan Kuantum

Menggunakan perhitungan mekanika kuantum untuk menggambarkan hubungan antara struktur molekul dan aktivitas biologis secara detail.

➤ Pendekatan Konektivitas Molekul

Berfokus pada pengaruh konektivitas atau topologi molekul terhadap sifat biologis senyawa.

HKSA merupakan aplikasi penting dalam kimia komputasi dan juga merupakan bagian dari penelitian kimia medisinal. Pendekatan ini memungkinkan perancangan awal senyawa yang akan disintesis dengan mempelajari korelasi antara sifat kimia dan fisik molekul dengan efek biologisnya. Dengan memanfaatkan korelasi ini, aktivitas teoretis senyawa baru dapat diprediksi, sehingga penelitian menjadi lebih terarah, efisien, dan hemat biaya. Saat ini, teknik analisis HKSA yang paling umum digunakan meliputi metode Free-Wilson, metode Hansch, dan pendekatan HKSA tiga dimensi. (Kubinyi, 1993).

## 2.6 Metode Hansch

Pada tahun 1963, Hansch mengemukakan sebuah konsep yang menyatakan bahwa hubungan antara struktur kimia suatu senyawa dan aktivitas biologisnya ( $\log 1/C$ ) dapat dijelaskan secara kuantitatif dengan menggunakan parameter sifat fisika-kimia dari substituen. Parameter tersebut meliputi sifat hidrofobik ( $\pi$ ), elektronik ( $\sigma$ ), dan sterik (ES) yang terdapat dalam molekul. Hubungan ini dapat diwakili oleh rumus matematis berikut.:

$$\text{Log } A = a \sum \pi + b \sum \sigma + c \sum \text{ES} + d$$

Metode ini disebut model hubungan energi bebas linier (LFER) dan sering kali digambarkan sebagai pendekatan ekstratermodinamik (Siswandono, 2008).

### 2.6.1 Parameter dalam HKSA Model Hansch

Model Hansch menggunakan parameter HKSA yang didasarkan pada sifat fisika-kimia dari training set, yang meliputi faktor hidrofobik, elektronik, dan sterik. Distribusi dan transportasi obat, seperti penetrasi melalui membran biologis, sangat dipengaruhi oleh kelarutan obat dalam lemak/air, pH lingkungan, dan derajat ionisasi (pKa). Oleh karena itu, parameter hidrofobik dan elektronik sering menjadi komponen utama dalam hubungan kuantitatif antara struktur dan aktivitas. Di antara keduanya, sifat hidrofobik biasanya memiliki pengaruh yang lebih kuat dalam proses distribusi dibandingkan sifat elektronik.

#### 1. Parameter Hidropobik

##### a. LogP (Koefisien Partisi Oktanol-Air - Lipofilisitas)

LogP menggambarkan seberapa lipofilik suatu senyawa, yaitu kemampuannya untuk larut dalam lemak dibandingkan air. Senyawa dengan nilai LogP tinggi lebih larut dalam lemak, yang berarti dapat menembus membran sel lebih mudah. Namun, jika LogP terlalu tinggi, senyawa bisa menjadi terlalu sulit larut dalam darah, mengurangi efektivitasnya sebagai obat. Dalam penelitian ini, LogP yang seimbang diperlukan untuk memastikan senyawa dapat melewati membran sel tetapi tetap cukup larut dalam darah untuk didistribusikan ke seluruh tubuh (- dkk., 2019).

##### b. LogS (Logaritma Kelarutan dalam Air)

LogS menunjukkan tingkat kelarutan suatu senyawa dalam air. Senyawa yang terlalu tidak larut dalam air (LogS rendah) bisa sulit didistribusikan dalam tubuh, sedangkan senyawa yang terlalu larut (LogS tinggi) bisa dengan cepat dieliminasi sebelum mencapai targetnya. Dalam model HKSA ini, logS digunakan untuk menentukan keseimbangan antara kelarutan dan kemampuan senyawa menembus membran sel, yang penting dalam efektivitasnya sebagai obat (- dkk., 2019).

##### c. ASA<sub>H</sub> (Luas Permukaan Hidrofobik - *Accessible Surface Area Hydrophobic*)

ASA\_H menunjukkan seberapa banyak permukaan molekul yang bersifat hidrofobik. Senyawa dengan ASA\_H tinggi lebih cenderung berinteraksi dengan lingkungan lipid, seperti membran sel, yang dapat membantu penetrasi ke dalam sel. Sebaliknya, jika nilai ASA\_H terlalu tinggi, senyawa bisa menjadi terlalu sulit larut dalam air, yang dapat menghambat distribusi dalam tubuh. Dalam penelitian ini, ASA\_H digunakan untuk menilai keseimbangan antara kemampuan senyawa menembus membran dan kelarutannya dalam sistem biologis (- dkk., 2019).

## 2. Parameter Elektronik

### a. AM1\_E (Energi Total Molekul dengan Metode AM1)

Energi total menggambarkan kestabilan keseluruhan molekul berdasarkan metode semi-empiris AM1. Semakin rendah energi total, semakin stabil molekul tersebut. Dalam konteks HKSA, nilai AM1\_E rendah dapat menunjukkan bahwa senyawa lebih stabil dan memiliki kemungkinan interaksi yang lebih baik dengan target protein tanpa mengalami degradasi atau perubahan struktur yang signifikan (- dkk., 2019).

### b. AM1\_Dipole (Momen Dipol Total)

Momen dipol total menggambarkan distribusi muatan dalam molekul dan kemampuannya untuk berinteraksi dengan lingkungan sekitarnya, terutama melalui ikatan hidrogen dan interaksi elektrostatik. Senyawa dengan nilai AM1\_Dipole tinggi memiliki distribusi muatan yang lebih polar, sehingga lebih cenderung berinteraksi dengan target protein melalui gaya elektrostatik. Dalam penelitian ini, deskriptor ini digunakan untuk memahami bagaimana distribusi muatan dalam molekul dapat mempengaruhi afinitasnya terhadap target biologis (- dkk., 2019).

### c. AM1\_HF (Panas Pembentukan / *Heat of Formation*)

Panas pembentukan mengukur energi yang diperlukan untuk membentuk suatu senyawa dari unsur-unsurnya dalam keadaan

standar. Nilai yang lebih rendah menunjukkan senyawa yang lebih stabil. Dalam studi ini, nilai AM1\_HF rendah dapat menunjukkan bahwa senyawa tersebut lebih mungkin bertahan dalam kondisi biologis dan memiliki interaksi yang stabil dengan targetnya (- dkk., 2019).

- d. AM1\_HOMO (Energi Orbital HOMO - *Highest Occupied Molecular Orbital*)

Energi HOMO menggambarkan kemampuan molekul dalam menyumbangkan elektron. Senyawa dengan nilai HOMO tinggi lebih reaktif terhadap serangan elektrofilik, sedangkan nilai yang lebih rendah menunjukkan stabilitas yang lebih baik. Dalam HKSA, HOMO berperan dalam menentukan bagaimana senyawa dapat berinteraksi dengan target biologis, terutama dalam hal pengikatan dengan protein target (- dkk., 2019).

- e. AM1\_LUMO (Energi Orbital LUMO - *Lowest Unoccupied Molecular Orbital*)

Energi LUMO menggambarkan kemampuan molekul dalam menerima elektron. Semakin rendah nilai LUMO, semakin mudah senyawa menerima elektron dalam interaksi dengan target protein. Dalam penelitian ini, deskriptor AM1\_LUMO digunakan untuk memahami kecenderungan senyawa dalam membentuk interaksi dengan biomolekul, yang sangat penting dalam aktivitas farmakologinya (- dkk., 2019).

- f. AM1\_Eele (Energi Elektrostatik Total)

AM1\_Eele mengukur energi elektrostatik total molekul. Nilai ini berhubungan dengan bagaimana distribusi muatan dalam molekul dan bagaimana molekul tersebut dapat berinteraksi dengan target biologis melalui interaksi elektrostatik. Dalam model HKSA ini, nilai AM1\_Eele yang lebih rendah menunjukkan senyawa yang lebih stabil dan lebih mungkin memiliki interaksi yang kuat dengan

protein target, yang berkontribusi terhadap aktivitas antikanker yang lebih baik (- dkk., 2019).

### 3. Parameter Sterik

#### a. Glob (Globularitas atau Kekompakan Struktur Molekul)

Globularitas menggambarkan seberapa bulat atau kompak suatu molekul. Molekul yang lebih globular cenderung memiliki interaksi yang lebih baik dengan target protein karena dapat menyesuaikan diri dengan bentuk kantong aktif enzim. Dalam penelitian ini, nilai globularitas yang lebih tinggi dikaitkan dengan aktivitas antikanker yang lebih baik, karena molekul lebih mudah menyesuaikan diri dengan target protein dan membentuk interaksi yang stabil (- dkk., 2019).

#### b. Vol (Volume Molekul)

Volume molekul menggambarkan seberapa besar ruang yang ditempati oleh molekul. Senyawa dengan volume yang terlalu besar mungkin sulit menembus membran sel atau mengikat target protein dengan baik. Dalam model HKSA ini, nilai volume yang lebih kecil menunjukkan aktivitas antikanker yang lebih baik, karena memungkinkan molekul untuk masuk ke dalam kantong aktif protein target dengan lebih efisien (- dkk., 2019).

#### c. MR (Refraktivitas Molar / *Molar Refractivity*)

Refraktivitas molar adalah ukuran dari bagaimana suatu molekul berinteraksi dengan cahaya dan dapat memberikan indikasi mengenai ukuran dan kepadatan elektron dalam molekul. Nilai MR yang lebih tinggi dapat menunjukkan bahwa molekul memiliki kepadatan elektron yang lebih tinggi, yang dapat mempengaruhi interaksi dengan target protein. Dalam penelitian ini, refraktivitas molar digunakan sebagai indikator bagaimana molekul berinteraksi secara elektronik dengan lingkungan biologisnya (- dkk., 2019).

d. Indeks Harary

Indeks Harary yang dinyatakan dengan  $H$  diturunkan dari hubungan timbal balik (resiprokal) matriks jarak dan memiliki sejumlah sifat-sifat yang menarik. Indeks ini berdasarkan pada dugaan para Menurut prinsip kimia, situs-situs yang terletak jauh dalam suatu struktur molekul menunjukkan pengaruh timbal balik yang lebih lemah dibandingkan dengan situs-situs yang berdekatan. Secara matematis, untuk graf molekular  $G$  dengan  $N$  verteks, indeks Harary ( $H = H(G)$ ) dihitung sebagai setengah trace dari matriks jarak resiprokal ( $D^r = D^r(G)$ ), seperti yang dirumuskan dalam persamaan berikutnya.

$$H = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N [D^r]_{ij}$$

Matriks jarak resiprokal ( $D^r$ ) diperoleh dengan mengganti semua elemen diagonal  $[D_{ij}]$  dengan nilai kebalikannya, seperti yang ditunjukkan pada persamaan berikut:

$$[D^r]_{ij} = 1/[D_{ij}]$$

Sehingga untuk diagonal  $[D^r]_{jj}$  bernilai nol (Lucic dkk., 2002)

e. Indeks Randic

Indeks konektivitas Randić (juga dikenal sebagai indeks konektivitas molekular) memiliki kemiripan dengan indeks Zagreb, meskipun telah mendapatkan penerimaan dan penerapan yang lebih luas dalam praktik. Formulasi matematisnya disajikan dalam persamaan berikut.

$$\chi = \sum_{\text{semua-tepi}} (v_i v_j)^{-1/2}$$



Sebagaimana didefinisikan, terdapat hubungan terbalik antara kerapatan graf dan nilai  $\chi$  - di mana peningkatan kerapatan graf berkorelasi dengan penurunan nilai  $\chi$  (Ivanciuc dan Balaban, 1998)

f. Indeks Wiener

Indeks Wiener atau Wiener number adalah indeks topologi suatu molekul yang dihitung berdasarkan total jarak terpendek dari suatu molekul yang mewakili atom selain hydrogen (Rouvray, 2002). Indeks Wiener merupakan indeks topologi tertua yang digunakan dalam memperhitungan percabangan suatu molekul (Todeschini, 2009). Berdasarkan kesuksesan dari indeks Wiener ini dalam grafik kimia maka dikembangkanlah indeks- indeks topologi baru (Rouvray, 2002).

## 2.7 Analisis Statistik dalam HKSA

Dalam penelitian HKSA, tersedia berbagai metode statistik multivariat yang dapat digunakan untuk menghasilkan analisis yang akurat dan memuaskan. Salah satu metode yang paling umum digunakan adalah analisis regresi, yang menghubungkan sejumlah variabel bebas (X) dengan variabel tak bebas. Hubungan linier sering memberikan hasil yang akurat, namun beberapa peneliti melaporkan bahwa dalam beberapa kasus, hubungan nonlinear juga dapat terjadi. Pola hubungan nonlinear ini dapat berupa hubungan logaritmik, model parabolik, atau model bilinear (Kubinyi, 1993).

### 2.7.1 Analisis Regresi Multilinier

Dalam HKSA, analisis regresi multilinier digunakan untuk menghubungkan variabel bebas  $x$ —yang terdiri dari parameter fisika-kimia dalam pendekatan Hansch atau nilai variabel indikator dalam pendekatan Free-Wilson—dengan variabel terikat  $y$ , yang merupakan parameter aktivitas biologis. (Kubinyi, 1993).

Berdasarkan pendapat Daniel dan Wood, hubungan tersebut untuk  $m$  variable bebas dapat dirumuskan sebagai berikut:

$$y = k_0 + k_1 x_1 + k_2 x_2 + k_3 x_3 + \dots + k_m x_m + \varepsilon$$

dengan menggunakan notasi, kkk merepresentasikan parameter regresi, sedangkan mmm menunjukkan jumlah variabel (Daniel dan Wood, 1980).

Validitas persamaan yang dihasilkan serta makna perbedaan parameter dalam hubungan struktur-aktivitas model Hansch dapat dievaluasi menggunakan beberapa kriteria statistik, yaitu  $r$ ,  $r^2$ ,  $F$ ,  $t$ , dan  $s$ . Menurut Siswandono dan Soekardjo (2000), penjelasan mengenai kriteria statistik tersebut adalah sebagai berikut:

- a. Koefisien korelasi yang dilambangkan dengan  $r$  mencerminkan seberapa erat data aktivitas biologis yang diamati sesuai dengan nilai yang diprediksi oleh persamaan regresi. Koefisien ini memiliki rentang antara 0 dan 1, di mana nilai yang lebih tinggi menunjukkan korelasi yang lebih kuat. Ambang batas yang dapat diterima untuk nilai  $r$  bergantung pada jumlah data; semakin besar jumlah data, semakin rendah nilai  $r$  minimum yang dianggap memadai. Biasanya, dalam studi hubungan struktur-aktivitas, nilai  $r$  yang ditargetkan adalah lebih dari 0,9.
- b. Nilai  $r$  kuadrat ( $r^2$ ) menunjukkan proporsi aktivitas biologis yang dapat dijelaskan oleh hubungan dengan parameter sifat fisika-kimia yang dipilih. Misalnya, jika koefisien korelasi ( $r$ ) sebesar 0,990, maka hubungan tersebut menjelaskan sekitar  $(0,990)^2$  dikalikan 100%, yaitu 98% dari variasi data.
- c. Nilai  $F$  digunakan untuk menilai signifikansi hubungan dengan membandingkannya terhadap nilai pada tabel  $F$ . Semakin besar nilai  $F$ , semakin tinggi tingkat signifikansi hubungan tersebut. Nilai  $F$  berfungsi sebagai indikator untuk menentukan apakah hubungan yang dinyatakan dalam persamaan benar-benar valid atau hanya terjadi secara kebetulan. Nilai  $F$  yang lebih tinggi menunjukkan kemungkinan yang lebih kecil bahwa hubungan tersebut terjadi secara kebetulan.
- d. Nilai  $t$  menunjukkan perbedaan antara koefisien regresi a, b, c, dan d dalam persamaan regresi jika dibandingkan dengan nilai pada tabel  $t$ .
- e. Nilai  $s$  (simpangan baku) menggambarkan tingkat variasi kesalahan dalam percobaan.

## 2.8 Deskriptor

Deskriptor molekuler merupakan representasi kuantitatif informasi molekuler yang dihasilkan melalui transformasi matematis dan logika. Nilai-nilai numerik ini memiliki dua fungsi penting: (1) memberikan pemahaman mendalam tentang karakteristik molekul, dan (2) berperan sebagai dasar pembuatan model prediktif untuk senyawa sejenis. Molekuler deskriptor dapat diibaratkan seperti naga dalam mitologi Babilonia Ishtar, yang merupakan gabungan dari berbagai hewan, di mana setiap bagian memiliki perannya masing-masing dalam membentuk tubuh naga. Begitu pula, molekuler deskriptor memiliki berbagai makna yang berbeda tergantung pada sudut pandang yang digunakan (Todeschini, 2009).

## 2.9 Penambatan Molekul

Penambatan molekul merupakan suatu pendekatan komputasional yang bertujuan memprediksi interaksi non-kovalen antar makromolekul, khususnya pengikatan reseptor (molekul besar) dengan ligan (molekul kecil), melalui analisis struktur awal yang belum berikatan. Struktur ini bisa berasal dari berbagai sumber seperti simulasi dinamika molekuler, pemodelan berbasis homologi, atau teknik sejenis (Yanuar, 2012). Penambatan molekuler merupakan teknik komputasi yang memperkirakan bagaimana molekul mengorientasikan diri saat membentuk kompleks stabil. Dengan menganalisis orientasi ini, peneliti dapat menilai afinitas pengikatan, yang biasanya diukur menggunakan fungsi penilaian (Bachwani Mukesh dkk., 2011).

Metode ini memprediksi struktur 3D kompleks yang terbentuk antara molekul-molekul yang berinteraksi, dengan penekanan khusus pada interaksi protein-ligan karena relevansi medisnya. Ligan - molekul kecil - berikatan dengan situs protein spesifik, dan berbagai konformasi yang mungkin dapat menghasilkan pengikatan stabil, membentuk apa yang dikenal sebagai model pengikatan. Sinyal biologis sangat bergantung pada interaksi molekuler (misalnya protein, DNA, lipid). Susunan spasial molekul yang berikatan mempengaruhi jenis sinyal, membuat penambatan berharga untuk memprediksi baik kekuatan pengikatan maupun

keluaran sinyal. Metode ini terutama berguna dalam penemuan obat, dimana ia memprediksi bagaimana calon obat berikatan dengan protein target, menilai khasiatnya (Bachwani, 2011).

Tujuan utama penambatan adalah mensimulasikan pengenalan molekul secara komputasi, mengoptimalkan konformasi ligan-protein untuk meminimalkan energi bebas sistem. Ini melibatkan identifikasi ligan yang cocok dengan situs pengikatan protein baik secara spasial maupun energetik. Penambatan membantu desain obat dengan menemukan situs aktif, menyempurnakan geometri pengikatan, dan mengevaluasi energi interaksi untuk mengembangkan ligan yang lebih baik (Bachwani, 2011).

Penambatan yang berhasil membutuhkan:

1. Struktur protein (ditentukan melalui kristalografi sinar-X atau NMR)
2. Basis data ligan

Akurasinya bergantung pada dua faktor:

- a. Algoritma pencarian (menjelajahi konformasi yang mungkin)
- b. Fungsi penilaian (mengevaluasi afinitas pengikatan) (Bachwani Mukesh, 2011)

Algoritma populer mencakup:

- a. Simulasi Monte Carlo (pengambilan sampel acak)
- b. Algoritma genetik (optimasi evolusioner)
- c. Dinamika molekuler (simulasi gerakan fisik) (Kitchen dkk., 2004)

Setelah penambatan, fungsi penilaian memperkirakan energi bebas pengikatan, diklasifikasikan sebagai:

- a. Empiris (parameter turunan eksperimen)
- b. Berbasis medan gaya (perhitungan interaksi fisik)
- c. Berbasis pengetahuan (data statistik dari struktur yang diketahui) (Tiikkainen, 2010)

Proses ini memprediksi posisi ligan dalam situs pengikatan protein dalam kesetimbangan. Teori energi bebas Gibbs sering diterapkan: nilai rendah menunjukkan kompleks stabil, sementara nilai tinggi menunjukkan pengikatan lemah. Algoritma kemudian mengidentifikasi pose penambatan paling stabil (Funkhouser, 2007).

Dalam praktik penambatan molekuler, terdapat beberapa klasifikasi berdasarkan jenis interaksi yang terjadi, meliputi:

1. Penambatan protein dengan molekul kecil (ligan)
2. Penambatan protein dengan peptida
3. Penambatan protein dengan protein
4. Penambatan protein dengan nukleotida (Bachwani, 2011)