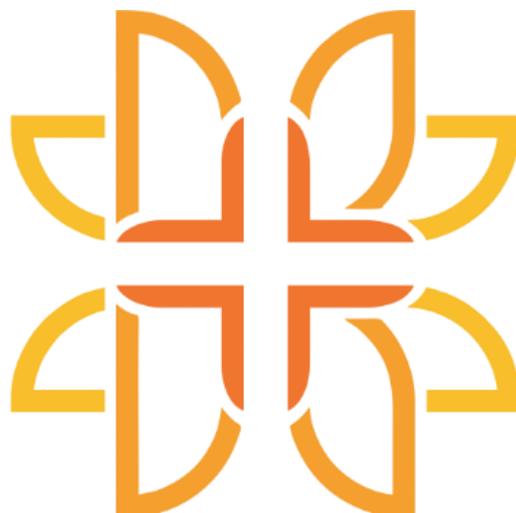


**HUBUNGAN KUANTITATIF STRUKTUR AKTIVITAS SENYAWA TURUNAN
QUINOLIN SEBAGAI INHIBITOR *TYROSINE KINASE* VEGFR-2**

Laporan Tugas Akhir

Indah Siti Permatasari

11171095



Universitas Bhakti Kencana

Fakultas Farmasi

Program Strata I Farmasi

Bandung

2021

LEMBAR PENGESAHAN

**HUBUNGAN KUANTITATIF STRUKTUR AKTIVITAS SENYAWA TURUNAN
QUINOLIN SEBAGAI INHIBITOR *TYROSINE KINASE* VEGFR-2**

Laporan Tugas Akhir

Diajukan untuk memenuhi persyaratan kelulusan Sarjana Farmasi

**Indah Siti Permatasari
11171095**

Bandung, 17 Juli 2021

Pembimbing Utama,

Menyetujui,

Pembimbing Serta,



(apt. Deden Indra Dinata, M.Si)
NIDN. 0417097602



(apt. Purwaniati, M.Si)
NIDN. 0403018206

ABSTRAK**HUBUNGAN KUANTITATIF STRUKTUR AKTIVITAS SENYAWA TURUNAN QUINOLIN SEBAGAI INHIBITOR *TYROSINE KINASE* VEGFR-2**

Oleh :

Indah Siti Permatasari**11171095**

Riset pada penghambatan *tyrosine kinase* VEGFR-2 telah menjadi strategi yang menarik dalam pengobatan kanker. Namun, penilaian eksperimental aktivitas penghambatan ini memakan waktu lama dan mahal. Tujuan penelitian ini adalah untuk mencari korelasi struktur kimia dan aktivitas biologisnya dengan mengembangkan model Hubungan Kuantitatif Struktur Aktivitas (HKSA). Pendekatan prediksi aktivitas senyawa baru turunan quinolin sebagai antikanker dirancang sebelum disintesis dan diuji. Telah dilakukan studi HKSA 26 senyawa turunan quinolin berdasarkan analisis Hansch dan *multiple Linear Regression* (MLR). Optimasi geometri dengan metode semi-empiris *Austin-Model 1* (AM-1) dan perhitungan deskriptor dengan menggunakan ChemDraw dan Gaussian 09w, dan analisis statistika menggunakan SPSS 20.0. BuildQSAR digunakan untuk penentuan model HKSA terbaik. Hasil menunjukkan bahwa persamaan model matematika terbaik yang telah tervalidasi dengan metode *Leave One Out Cross Validation* (LOOCV) adalah $LogIC_{50_{pred}} = -1,093 + (4,015 \times qC_{27}) + (6,462 \times qC_{29}) + (7,886 \times qC_{17}) + (0,012 \times E_{Ele}) + (0,032 \times E_{Total})$, dengan kriteria statistik $R=0,923$; $R^2=0,852$; $F_{hitung}/F_{tabel}=3,714$ dan $Q^2=0,603$. Senyawa baru didesain dengan menambahkan substituen dan diperoleh 18 senyawa baru yang memiliki nilai aktivitas lebih baik dari senyawa acuan.

Kata kunci: Antikanker, HKSA, Inhibitor *tyrosine kinase* VEGFR-2, turunan quinolin

ABSTRACT**QUANTITATIVE STRUCTURE ACTIVITY RELATIONSHIP OF QUINOLINE DERIVATIVE COMPOUNDS AS INHIBITORS TYROSINE KINASE VEGFR-2****By :****Indah Siti Permatasari****11171095**

Research on inhibition of the tyrosine kinase VEGFR-2 has become an attractive strategy in cancer treatment. However, experimental assessment of this inhibitory activity is time consuming and expensive. The purpose of this research is to find the correlation between chemical structure and biological activity by developing a model Quantitative Structure Activity Relationship (QSAR). An approach to predicting the activity of new compounds derived from quinoline as anticancer was designed before being synthesized and tested. HKSA studies of 26 quinoline derivatives have been carried out based on Hansch analysis and multiple Linear Regression (MLR). Geometry optimization using Austin-Model 1 (AM-1) semi-empirical method and descriptor calculation using ChemDraw and Gaussian 09w, and statistical analysis using SPSS 20.0. BuildQSAR used to find the best QSAR model validated with leave one out cross validation (LOOCV) was $\text{LogIC}_{50} \text{ pred} = -1.093 + (4.015 \times qC_{27}) + (6.462 \times qC_{29}) + (7.886 \times qC_{17}) + (0.012 \times E_{\text{Ele}}) + (0.032 \times E_{\text{Total}})$, with statistical criteria $R=0.923$; $R^2=0.852$; $F_{\text{count}}/F_{\text{table}}=3.714$ and $Q^2=0.603$. The new compound was designed by adding substituents and 18 new compounds were obtained which had better activity values than the reference compounds. Key words : Anticancer, Inhibitor tyrosine kinase VEGFR-2, QSAR, Quinoline Derivatives

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Wr. Wb

Segala puji bagi Allah SWT atas karunia yang telah memberikan rahmat dan karunia-Nya kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan laporan Tugas Akhir (TA) yang berjudul **“HUBUNGAN KUANTITATIF STRUKTUR AKTIVITAS SENYAWA TURUNAN QUINOLIN SEBAGAI INHIBITOR *TYROSINE KINASE* VEGFR-2”** dengan lancar. Penyusunan laporan ini ditunjukkan untuk memenuhi persyaratan. Sidang Tugas Akhir di Program Studi Farmasi Universitas Bhakti Kencana Bandung.

Penulis menyadari, bahwa laporan ini masih jauh dari kesempurnaan, baik dari segi materi, tata cara penulisan, akan tetapi penulis berusaha untuk memberikan yang terbaik pada laporan ini. Berkat dorongan, bimbingan, motivasi serta do'a dari berbagai pihak sehingga laporan Tugas Akhir ini dapat diselesaikan. Laporan Tugas Akhir telah terselesaikan dengan dorongan dari banyak pihak yang memberikan masukan untuk penulis. Untuk itu penulis mengucapkan terima kasih kepada :

1. Orang tua dan kakak tercinta yang senantiasa memberikan motivasi dan semangat tiada henti sehingga penulis dapat menyelesaikan laporan ini.
2. Bapak apt. Deden Indra Dinata, M.Si selaku dosen pembimbing utama yang telah bersedia meluangkan waktu untuk membantu, memberikan ilmu yang bermanfaat, memberikan masukan, serta arahnya selama pengerjaan tugas akhir ini.
3. Ibu apt. Purwaniati, M.Si selaku dosen pembimbing serta yang telah meluangkan waktunya untuk membantu, memberikan ilmu yang bermanfaat, memberikan masukan, serta arahnya selama pengerjaan tugas akhir ini.
4. Ibu apt. Ni Nyoman Sri Mas Hartini, MBA selaku dosen wali yang telah memberi dukungan pengarahan selama menempuh perkuliahan.
5. Seluruh Dosen Pengajar di Program Studi Farmasi Universitas Bhakti Kencana Bandung yang telah membimbing, mendidik, dan memberikan ilmunya kepada penulis selama perkuliahan di Program Studi Farmasi.
6. Seluruh Asisten Laboratorium dan staff akademik Program Studi Farmasi Universitas Bhakti Kencana Bandung yang telah membimbing dan mengajarkan penulis selama praktikum di Program Studi Farmasi.
7. Rekan-rekan farmasi 3 khususnya Melly dan Tanti yang telah membantu, memberikan saran, dan motivasi selama pengerjaan tugas akhir ini.
8. Seluruh Mahasiswa/i Sarjana Fakultas Farmasi Universitas Bhakti Kencana Bandung angkatan 2017 yang telah membantu penyusunan tugas akhir ini.

9. Berbagai pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Semoga Allah SWT membalas seluruh kebaikan yang telah diberikan. *Aamiin.*

Wassalamu'alaikum Wr. Wb.

DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN	i
ABSTRAK.....	ii
ABSTRACT.....	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR GAMBAR	vii
DAFTAR TABEL.....	viii
DAFTAR LAMPIRAN.....	ix
BAB I. PENDAHULUAN	1
I.1 Latar Belakang	1
I.2 Rumusan Masalah.....	2
I.3 Tujuan dan Manfaat Penelitian	2
I.4 Hipotesis penelitian.....	2
I.5 Tempat dan waktu penelitian	2
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	3
II.1 Hubungan Kuantitatif Struktur Aktivitas	3
II.2 Analisis statistik HKSA	5
II.3 Analisis regresi multilinear.....	5
II.4 Partial Least Squares (PLS)	6
II.5 Validasi dalam HKSA	7
II.6 Kanker	7
II.7 Lokasi kanker	8
II.8 Stadium kanker	9
II.9 VEGFR	10
BAB III. METODOLOGI PENELITIAN	12
BAB IV. PROSEDUR PENELITIAN	13
IV.1 Penyiapan Alat Komputasi.....	13
IV.2 Studi Literatur Data Set.....	13
IV.3 Pemodelan Struktur Senyawa Dua Dimensi dan Tiga Dimensi	13
IV.4 Optimasi Geometri.....	13
IV.5 Perhitungan Deskriptor	13
IV.6 Identifikasi Senyawa Pencilan (outlier)	13
IV.7 Membangun Model HKSA	14
IV.8 Validasi Model HKSA	14
IV.9 Desain senyawa baru.....	14
BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN	15
BAB VI SIMPULAN DAN SARAN	24
VI.1. Kesimpulan	24
VI.2. Saran	24
DAFTAR PUSTAKA	27

DAFTAR GAMBAR

Gambar V 1 Hubungan antara pIC50 prediksi dan pIC50 eksperimen20

DAFTAR TABEL

Tabel II 1 Ukuran Tumor, Nodus dan Penyebaran (metastasis) pada kanker (Kemenkes, 2015)	9
Tabel II 2 Pengelompokan Stadium (Kemenkes, 2015)	10
Tabel V 1 dataset <i>1-(4-((2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-g]quinolin-9-yl)oxy)phenyl)-3-phenylurea</i>	15
Tabel V 2 Deskriptor Yang Digunakan Dalam Penelitian HKSA.....	18
Tabel V 3 Data nilai aktivitas dataset dan SDR.....	19
Tabel V 4 Calon Kombinasi Deskriptor	20
Tabel V 5 Hasil Validasi.....	21
Tabel V 6 data perhitungan aktivitas senyawa baru	22

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 data Q^2 dari BuildQSAR.....	30
Lampiran 2 data penambahan substituen senyawa baru.....	31
Lampiran 3 Surat Pernyataan Bebas Plagiasi	33
Lampiran 4 Format Surat Persetujuan untuk dipublikasikan di media on line.....	34
Lampiran 5 Hasil Pengecekan Plagiarisme oleh LPPM	35
Lampiran 6 Kartu Bimbingan Tugas Akhir I.....	36
Lampiran 7 Kartu Bimbingan Tugas Akhir II	37
Lampiran 8 Bukti Perizinan Menggunakan Tanda Tangan Elektronik Dosen Pembimbing...38	

BAB I. PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Perkembangan kimia komputasi merupakan sebuah solusi dalam desain senyawa baru. Salah satu metode kimia komputasi yang populer dalam desain obat adalah QSAR (*Quantitative Structure Activity Relationship*) atau HKSA (*Hubungan Kuantitatif Struktur Aktivitas*). HKSA adalah metode statistik yang menyatakan hubungan antara parameter biologis dengan sifat struktural senyawa (analisis Free Wilson), sifat fisikokimia (analisis Hancsh), dan medan gaya (HKSA 3D) (Tropsha, 2010).

Kanker adalah sekelompok besar penyakit yang ditandai dengan pertumbuhan sel abnormal di luar batas normal yang dapat menyerang bagian tubuh yang berdekatan atau menyebar ke organ lain. Istilah umum yang digunakan adalah tumor ganas, kanker menyerang hampir semua bagian tubuh dan memiliki banyak sub tipe anatomis dan molekuler, yang masing-masing memerlukan strategi pengobatan tertentu. Kanker menyebabkan kematian kedua di dunia, mencapai 8,8 juta orang pada tahun 2015 (WHO, 2017). Kanker disebabkan oleh abnormalitas sel akibat adanya mutase pada DNA yang dapat diinduksi oleh radikal bebas (Valko et al., 2004).

Quinolin adalah salah satu kelompok senyawa yang memiliki rumus kimia dasar C_9H_7N dan memiliki aktivitas seperti antimalaria, antimikroba, antikonvulsan, antiinflamasi, dan antikanker (Kumar et al., 2010). Turunan quinolin memiliki aktivitas antikanker yang sangat baik dengan berbagai jalur sel kanker dan melalui berbagai mekanisme termasuk apoptis dan penghentian siklus sel yang bertindak untuk penghambat pertumbuhan, gangguan migrasi sel, penghambatan angiogenesis dan penghambatan polimerasi tubulin (Ibrahim et al., 2020).

Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2 (VEGFR-2) ialah protein reseptor yang dapat berperan sangat penting dalam pembentukan dan pertumbuhan sel endotel pembuluh darah (Apte et al., 2019). VEGFR-2 memiliki interaksi dengan faktor pertumbuhan endotel vaskular VEGF-A ialah tahapan penting dalam jalur sinyal transduksi yang menginisiasi proses angiogenesis dimana pembuluh darah baru terbentuk dari pembuluh darah yang sudah ada (Potente et al., 2011).

Berdasarkan latar belakang tersebut maka akan dilakukan penelitian ini. Dalam penelitian ini akan dilakukan studi HKSA senyawa turunan quinolin sebagai antiangiogenesis.

I.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana mendapatkan model HKSA yang valid yang dapat digunakan untuk mendesain senyawa turunan baru quinolin?
2. Apakah model HKSA yang dihasilkan cukup baik untuk mendapatkan senyawa turunan baru quinolin?

I.3 Tujuan dan Manfaat Penelitian

I.3.1 Tujuan

1. Untuk mendapatkan model HKSA yang valid yang dapat memprediksi aktivitas senyawa turunan baru yang potent.
2. Untuk mendapatkan hasil yang potent dari senyawa turunan baru quinolin.

I.3.2 Manfaat

1. Dengan dihasilkannya model HKSA desain senyawa turunan baru quinolin yang lebih potent yang bisa dikembangkan lebih lanjut sebagai antiangiogenesis untuk terapi kanker.
2. Penelitian ini dapat dijadikan bahan kajian untuk diteliti lebih lanjut.

I.4 Hipotesis penelitian

Dihasilkan model HKSA dari derivat qunolin untuk memprediksi antiangiogenesis.

I.5 Tempat dan waktu penelitian

Penelitian dilakukan pada bulan Februari - Mei 2021 di Laboratorium Kimia Komputasi Universitas Bhakti Kencana Bandung Jl. Soekarno Hatta No.754, Cipadung Kidul, Kec. Panyileukan, Kota Bandung, Jawa Barat 40614.

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Hubungan Kuantitatif Struktur Aktiivitas

Hubungan Kuantitatif Struktur Aktivitas (HKSA) atau QSAR (*Quantitative Structure Activity Relationships*) adalah hubungan matematis dengan mengaitkan struktur kimia dan aktivitas farmakologis secara kuantitatif. Metode yang digunakan dalam HKSA mencakup berbagai regresi dan teknik pengenalan pola (Ferreira, 2002). Menurut (Alexander et al., 2015), HKSA ialah hasil proses dengan mendeskripsikan suatu struktur molekul dalam satu seri senyawa dan diakhiri dengan kesimpulan, hipotesis, serta prediksi dari sifat fisikokimia dan biologis molekul tersebut.

Dalam HKSA pun berkembang, tak hanya memprediksi aktivitas senyawa tetapi memprediksi data *endpoint* seperti HKST (*Hubungan Kuantitatif Struktur Toksisitas*) atau QSTR (*Quantitative Structure Toxicity Relationship*) dan sifat farmakokinetik seperti HKSS (*Hubungan Kuantitatif Struktur Sifat*) atau QSPR (*Quantitative Struktur Property Relationship*). Analisis HKSS menggunakan deskriptor geometrik, parameter sterik dan struktur elektronik dari molekul, deskriptor yang paling mudah digunakan dari struktur molekul adalah deskriptor struktural berupa atom dan fragmen (Carlton, 1998; Struktur & Volume, 2020).

Berdasarkan parameter yang digunakan dalam HKSA, digolongkan menjadi tiga metode, yakni :

1. Metode HKSA Free-Wilson

Free-wilson mengembangkan rancangan antara hubungan struktur dan aktivitas biologis obat. Respon biologis ialah kontribusi aktivitas kelompok substituen terhadap aktivitas biologis senyawa induk. Hal tersebut dinyatakan dalam persamaan (Molekul et al., 2013) :

$$\boxed{\text{Log } 1/C = \Sigma S + \mu}$$

Keterangan :

Log 1/C : Logaritma aktivitas biologis

ΣS : Total sumbangan substituen terhadap aktivitas senyawa induk

μ : Aktivitas biologis senyawa induk

2. Metode HKSA Hansch

Metode Hansch dikembangkan oleh Corwin Hansch pada tahun 1964 menjelaskan bahwa struktur kimia dengan aktivitas biologis ($\log 1/C$) suatu turunan senyawa dapat dinyatakan secara kuantitatif melalui parameter sifat fisikokimia senyawa yang meliputi parameter hidrofobik (π), elektronik (σ), dan setrik (E_s) yang ada dalam molekul. Model pendekatan ini disebut model hubungan energi bebas linear (LEFR/ *Linear Free Energy Relationship*) atau pendekatan ekstra termodinamika, yang merupakan model matematis yang dikembangkan dari hubungan reaktivitas kimia dengan parameter substituen yang ditemui Hammett pada tahun 1938 (Mannhold, R., Krosggaard-Larsen, P., & Timmerman, 2008). Pendekatan hubungan struktur aktivitas dengan parameter sifat kimia fisika Hansch pada persamaan regresi linear dibawah ini :

$$\text{Log } \frac{1}{c} = a (\log p)^2 + b \log p$$

Atau persamaan parabolik :

$$\begin{aligned} \log 1/C &= k_1 \log P + k_2 \Sigma + k_3 ; \\ \log 1/C &= k_1 (\log P)^2 + k_2 \log P + k_3 \Sigma + k_4 \end{aligned}$$

Keterangan :

- C : konsentrasi molar yang memberikan efek biologis
 Σ : parameter elektronik
 k_1, k_2, k_3 : koefisien yang ditentukan dari analisis regresi multilinear (*linear multiple regression analysis*)

Parameter sifat fisika kimia yang sering digunakan dalam metode Hansch adalah :

- 1) Parameter hidrofobik
- 2) Parameter elektronik
- 3) Deskriptor sterik

3. Metode HKSA 3D

Hubungan Kuantitatif Struktur Aktivitas (HKSA) 3D mencakup semua metode HKSA yang menghubungkan sifat makroskopik target dengan hasil perhitungan deskriptor berdasarkan atom yang diwakili struktur molekul 3D. Metode HKSA 3D dapat

diklasifikasikan berbagai kriteria, salah satunya adalah metode analisis perbandingan molekul ataupun *Comparative Molecular Field Analysis* (CoMFA) (Verma et al., 2010).

Metode CoMFA diperkenalkan oleh Cramer, yaitu metode yang menghubungkan antara aktivitas biologis, sterik dan sifat elektrostatik pada senyawa karena analisisnya menggunakan metode Hansch yang tidak dapat dianalisis dengan akurat untuk senyawa enantiomer yang mempunyai aktivitas biologis yang berbeda. Hal ini dipengaruhi oleh efek stereokimia yang ikut berperan pada nilai aktivitas biologis (Suh et al., 2002).

Desain senyawa baru dilakukan dengan menambahkan fungsi substituen pada senyawa induk yang dipilih dengan IC_{50} paling rendah dilakukan dengan pendekatan penambahan rantai samping. Selanjutnya dihitung IC_{50} senyawa baru dengan memakai persamaan HKSA terpilih yang sudah didapati dan dipilih senyawa baru yang memiliki IC_{50} lebih rendah dari senyawa induk (Hellekson et al., 1979).

II.2 Analisis statistik HKSA

Dalam kajian HKSA banyak metode pengerjaan statistik yang digunakan untuk memberikan hasil kajian yang memuaskan. Metode dasar yang sering digunakan metode regresi multilinear yaitu metode yang mengkorelasikan beberapa variabel bebas dan variabel tidak bebas. Metode statistik yang banyak digunakan dalam HKSA ialah berupa proses untuk pengolahan statistik sehingga dapat memperoleh hasil statistik yang akurat (Testa, 1995).

II.3 Analisis regresi multilinear

Analisis regresi multilinear menghubungkan variabel bebas (parameter yang dipilih) dengan suatu variabel tidak bebas (aktivitas biologis). Untuk pemilihan prediktor agar menghasilkan efek terhadap aktivitas biologis biasanya menggunakan analisis regresi linear. Analisis regresi multilinear digunakan untuk mendapatkan persamaan matematis HKSA dan aktivitas biologis prediksi (Testa, 1995).

Keabsahan persamaan yang diperoleh dan arti perbedaan parameter yang digunakan dalam hubungan struktur aktivitas model Hansch, dapat dilihat dengan beberapa kriteria statistik :

a. Nilai R

Nilai R (koefisien korelasi) menunjukkan bahwa tingkat hubungan antara aktivitas biologis pengamatan percobaan dan data hasil perhitungan berdasarkan persamaan yang diperoleh dari analisis regresi. Angka koefisien korelasi bervariasi mulai dari 0 sampai dengan 1, semakin tinggi nilainya maka akan semakin baik hubungannya. Untuk mendapatkan nilai koefisien korelasi yang dapat diterima tergantung pada jumlah data penelitian, semakin banyak jumlah data penelitian maka akan semakin rendah nilai koefisien korelasi yang dapat dihasilkan.

b. Nilai R^2

Nilai R^2 menunjukkan berapa % aktivitas biologis yang dapat dijelaskan hubungannya dengan parameter kimia fisika yang digunakan. Dengan contoh pada suatu hubungan mempunyai nilai $R = 0,990$ maka dapat dijelaskan bahwa $(0,990)^2 \times 100\% = 98\%$ dari variasi antar data.

c. Nilai F

Nilai F adalah indikator bilangan untuk membuktikan bahwa hubungan yang dinyatakan oleh persamaan yang didapat ialah benar. Maka semakin tinggi nilai F semakin kecil juga kemungkinan hubungan tersebut adalah karena kebetulan.

d. Nilai t

Nilai t menandakan perbedaan koefisien regresi a, b, c, dan d dari persamaan regresi bila dibandingkan dengan tabel t (Testa, 1995).

II.4 Partial Least Squares (PLS)

PLS ialah teknik statistik multivariat yang melakukan perbandingan antara variabel dependen berganda dan variabel independen berganda. PLS ialah suatu metode statistik SEM yang berbasis varian dengan didesain untuk menyelesaikan regresi berganda ketika terjadi permasalahan spesifik pada data seperti ukuran sampel penelitian kecil, adanya data yang hilang dan *multicollinearities* (Testa, 1995).

II.5 Validasi dalam HKSA

Untuk menguji validasi dari prediksi yang dihasilkan oleh model regresi, diperlukan sejumlah data uji dari luar data yang digunakan pada fitting regresi, ada 2 macam validasi HKSA, yakni :

a. Validasi internal

Validasi internal dilakukan dengan metode validasi silang (*cross validation*), ada dua metode validasi silang yaitu metode *Leave-one-out Cross Validation* (LOO-CV) atau validasi silang kurang satu dan *Leave-two-out Cross Validation* (LTO-CV) atau validasi kurang dua. Metode LOO-CV akan menyisakan satu molekul sebanyak (n-1) buah untuk fitting sampai molekul telah diprediksi satu kali. Dari parameter jumlah simpangan kuadrat (PRESS) maka akan dapat diketahui keakuratan tiap model untuk mendapatkan model yang terbaik.

Metode validasi silang menggunakan parameter PRESS dan SDPRESS, sebagai berikut (Testa, 1995) :

$$PRESS = \sum_i^n (Y_{pred} - Y_{obs})^2 \quad (1)$$

$$SD = \sqrt{\frac{PRESS}{(n-2)}} \quad (2)$$

$$r^2_{cv} = \frac{(SD - PRESS)}{SD} \quad (3)$$

b. Validasi eksternal

Validasi eksternal kumpulan data yang dibagi menjadi training set dan tes set dan model dikembangkan dengan training set dan model yang dibangun divalidasi dengan eksternal menggunakan set molekul tes yang tidak dimanfaatkan dalam proses pengembangan model. Validasi eksternal menjamin prediktabilitas dan penerapan model HKSA yang dikembangkan untuk prediksi molekul yang belum teruji. Biasanya menggunakan R^2_{pred} sebagai ukuran kekuatan validasi eksternal. Kriteria untuk data tes set adalah $R^2_{pred} = 0,6$ (Testa, 1995).

$$R^2_{Pred} = \frac{Y_{ext}(test) - Y_{pred}(test)}{Y_{ext}(test) - \bar{Y}(training)}$$

II.6 Kanker

Kanker adalah penyakit yang bersifat ganas memiliki ciri khas pertumbuhan sel yang abnormal dan memperbanyak sel secara pesat dan terus menerus (proliferasi). Pada tahun 2019 tercatat hampir 1,8 juta kasus kanker di Amerika Serikat dengan kejadian yang umum adalah kanker prostat, payudara, dan paru-paru (DiPiro et al., 2020). Kanker terjadi karena

perubahan atau mutasi pada gen di dalam sel yang menyebabkan pertumbuhan sel diluar kendali sinyal dari bagian tubuh lain dan akhirnya dapat menyebar ke bagian tubuh yang jauh dari tempat asal sel tersebut (Keegan et al., 2010).

II.7 Lokasi kanker

Dapat ditemukan berbagai jenis tumor ganas, antara lain :

a. Payudara

Gangguan patologis yang dimulai karena adanya perubahan gangguan genetik pada sel tunggal dan membutuhkan waktu beberapa tahun untuk dapat diukur. Faktor risiko berkaitan dengan riwayat keluarga dan genetik, riwayat menstruasi <12 tahun atau menarche lambat >55 tahun, reproduksi (tidak memiliki anak dan tidak menyusui), hormonal, obesitas, mengkonsumsi alkohol, riwayat radiasi dinding dada dan faktor lingkungan (Kemenkes, 2015).

b. Paru

Kanker yang berkembang di dinding atau epitelium bronkial. Ditandai pada stadium awal tidak ada, sedangkan pada stadium lanjut ditandai dengan nyeri dada, batuk, demam, suara paru, nyeri bahu, berat badan turun, dan bunyi menciut (DiPiro et al., 2020).

c. Leukimia

Poliferasi ganas precursor sel darah putih (*White Blood Cell/ WBC*) disusup tulang dan akumulasi di darah perifer, dan jaringan tubuh (DiPiro et al., 2020).

d. Kolon rektum

Neoplasma viskeral yang terbanyak kedua. Faktor risiko berkaitan dengan usia >40 tahun, makanan (lemak hewani yang berlebih, terutama sapi dan serat rendah), penyakit ini berada pada saluran pencernaan (Monson et al., 2013).

e. Prostat

Neoplasma terbanyak kedua yang ditemukan pada pria berusia >50 tahun. Kebanyakan sarcoma berawal dari kelenjar prostat posterior, sedangkan yang lainnya dari ureter, dengan ditandai kesulitan berkemih, hematuria, anuria, dan retensi urin (DiPiro et al., 2020).

f. Ovarium, dll

Pemicu utama kematian akibat kanker ginekologi. Faktor risiko yang mempengaruhi ialah mempunyai riwayat kanker payudara, riwayat keluarga yang menderita kanker ovarium, usia lanjut, dan obesitas. Ditandai dengan peningkatan lingkaran abdomen, tekanan panggul, kembung, nyeri punggung, urgensi kemih dan nyeri panggul (DiPiro et al., 2020).

II.8 Stadium kanker

Stadium kanker ialah suatu keadaan dari hasil pemeriksaan dokter saat mendiagnosa suatu penyakit kanker yang diderita oleh pasien, sudah sejauh mana penyakit kanker tersebut baik ke organ atau jaringan sekitar ataupun penyebaran ketempat lain. Berdasarkan klasifikasi TNM (*Tumor-Nodus-Metastasis*) yang direkomendasikan oleh *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) (Kemenkes, 2015) :

Tabel II 1 Ukuran Tumor, Nodus dan Penyebaran (metastasis) pada kanker (Kemenkes, 2015)

Tumor (T)	
TX	Tidak ada tumor
T0	Tidak menunjukkan adanya tumor primer
T1	Tumor ≤ 2 cm
T2	Tumor diameter 2-5 cm
T3	Tumor diameter >5 cm
T4	Tidak memandang ukuran dan telah menyebar
Node (N)	
N0	Tidak terdapat metastasis
N1	Metastasis tetapi masih dapat digerakkan
N2	Metastasis yang sulit digerakkan
N3	Metastasis ke kgb
Metastasis (M)	
MX	Metastasis jauh belum dapat dinilai
M0	Tidak terdapat metastasis jauh
M1	Terdapat metastasis jauh

Tabel II 2 Pengelompokan Stadium (Kemenkes, 2015)

Stadium	T	N	M
Stadium 0	T1s	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stadium IIB	T2	N1	M0
	T3	N2	M0
	T0	N2	M0
Stadium IIIA	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1,N2	M0
	T4	Semua N	M0
Stadium IIIB	T4	Semua N	M0
Stadium IIIC	Semua T	N3	M0
Stadium IV	Semua T	Semua N	M1

Keterangan :

T : Ukuran tumor primer

N : Node

M : Metastasis

II.9 VEGFR

Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) adalah regulator penting pada pembentukan pembuluh darah embrio (vaskulogenesis) dan pada orang dewasa (angiogenesis). Mamalia memiliki 5 ligan VEGF yang berbeda berikatan dengan tiga *tyrosine kinase* kemudian dikenal sebagai VEGFR-1,-2, dan -3. Secara garis besar aktivasi VEGFR akan menimbulkan rantai reaksi dimerisasi, aktivasi *tyrosine kinase* (autofosporilasi) dan pembentukan sinyal transduksi yang diikuti oleh reaksi biologis sel seperti sel proliferasi, survival dan migrasi (Verheul & Pinedo, 2003).

VEGFR adalah bagian dari reseptor *tyrosine kinasi superfamily*, VEGFR ekstraseluler terdiri dari 750 amino acid yang membentuk 7 immunoglobulin loops. Bagian ini diikuti transmembran domain, juxta-membran domain yang berisi *tyrosine kinase domain* diinterupsi oleh 70 *amino acid kinase insert* dan diakhiri oleh *C-terminus tail*. Walaupun sebagian besar

VEGFR terekspresi pada sel endotel, ditemukan juga pada sel non-endothelial, fungsi utama VEGFR ialah pada sistem vascular (Olsson et al., 2006).

Angiogenesis merupakan proses pembentukan pembuluh darah baru yang terjadi secara normal dan sangat penting dalam proses pertumbuhan dan perkembangan. Angiogenesis juga terlibat pada proses penyembuhan dan pembentukan jaringan baru setelah mengalami kerusakan, serta pertumbuhan sel kanker yang tidak terkendali yang bersifat ganas. Angiogenesis berkembang juga menjadi suatu yang bersifat patologis seperti keadaan inflamasi (Shibuya, 2011).

BAB III. METODOLOGI PENELITIAN

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental secara *in silico*, melalui pendekatan HKSA. Penelitian ini berlangsung dalam beberapa tahapan antara lain : studi literatur, pembentukan struktur 2D dan 3D, optimasi struktur, perhitungan nilai deskriptor, membangun model HKSA, validasi model HKSA, pembuatan desain senyawa baru dan prediksi aktivitasnya.

Tahapan awal adalah melakukan studi literatur untuk mengetahui aktivitas (IC_{50}) dari dataset senyawa turunan quinolin. Untuk pengembangan HKSA, senyawa tersebut dibagi menjadi training set dan test set. Senyawa dioptimasi dengan menggunakan metode semi empiris *Austin-Model 1* (AM1) untuk mendapatkan konfigurasi struktur dengan energi minimum.

Tahapan berikutnya dilakukan analisis sistematis awal model HKSA dibangun menggunakan teknik regresi multilinear untuk mendapatkan variabel yang paling penting dan paling berpengaruh pada aktivitas senyawa. Validasi model HKSA dilakukan dengan menggunakan teknik validasi yaitu *Leave-one-out Cross Validation* (LOO-CV) atau validasi silang kurang satu dan memperoleh nilai koefisien validasi silang (Q^2).

Kemudian dilakukan desain senyawa baru dengan pendekatan penambahan rantai samping tertentu pada senyawa induk, selanjutnya dihitung aktivitas biologi IC_{50} desain senyawa baru dengan persamaan HKSA yang di dapat.