

**HUBUNGAN KUANTITATIF STRUKTUR DAN AKTIVITAS
ANTIKANKER SENYAWA TURUNAN
BAKTERIOFEOFORBID A**

SKRIPSI

Untuk Memenuhi Sebagai Persyaratan
Mencapai Derajat Sarjana S-1



Oleh

TEDY YULIANTO
1008010022

FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PURWOKERTO
PURWOKERTO
2014

**HUBUNGAN KUANTITATIF STRUKTUR DAN AKTIVITAS
ANTIKANKER SENYAWA TURUNAN
BAKTERIOFEOFORBID A**

SKRIPSI

Untuk Memenuhi Sebagai Persyaratan
Mencapai Derajat Sarjana S-1



Oleh

TEDY YULIANTO
1008010022

FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PURWOKERTO
PURWOKERTO

2014

HALAMAN PERSETUJUAN

**HUBUNGAN KUANTITATIF STRUKTUR DAN AKTIVITAS
ANTIKANKER SENYAWA TURUNAN BAKTERIOFEOFORBID A**

**TEDY YULIANTO
1008010022**

Diperiksa dan disetujui oleh

Pembimbing I



Dr. Asmiyenti Djaliasrin Djaliil, M.Si
NIP. 197405222000122001

Pembimbing II




Suparman, M.Sc., Apt
NIK. 2160446

HALAMAN PENGESAHAN





HUBUNGAN KUANTITATIF STRUKTUR DAN AKTIVITAS ANTIKANKER SENYAWA TURUNAN BAKTERIOFEOFORBID A

TEDY YULIANTO
1008010022


Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Skripsi
Pada hari Senin tanggal 1 September 2014



SUSUNAN PANITIA

Ketua	Sekretaris
 <u>Dr. Nunuk Aries Nurulita, M.Si., Apt</u> NIK. 2160217	 <u>Wiranti Sri Rahayu, M.Si., Apt</u> NIK. 2160348
Penguji I	Penguji II
 <u>Dr. Asmiyenti Djaliasrin Djalil, M.Si</u> NIP. 197405222000122001	 <u>Suparman, M.Sc., Apt</u> NIK. 2160446

Mengetahui,
Dekan Fakultas Farmasi
Universitas Muhammadiyah Purwokerto


Dr. Nunuk Aries Nurulita, M.Si., Apt
NIK. 2160217

PERNYATAAN

Yang bertanda tangan dibawah ini, saya :

Nama : Tedy Yulianto

NIM : 1008010022

Prodi studi : Farmasi

Fakultas/Universitas : Farmasi / Universitas Muhammadiyah Purwokerto

Menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa skripsi ini adalah hasil dari proses penelitian saya yang telah dilakukan sesuai dengan prosedur penelitian yang benar dengan arahan dari dosen pembimbing dan bukan hasil penjiplakan dari hasil karya orang lain atau terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi, dan sepanjang pengetahuan penulis juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan orang lain kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Demikian pernyataan ini, dan apabila kelak dikemudian hari terbukti ada unsur penjiplakan, maka saya bersedia mempertanggungjawabkan sesuai dengan ketentuan yang berlaku.

Purwokerto, September 2014

Yang menyatakan,



Tedy Yulianto

INTISARI

TEDY YULIANTO. Hubungan Kuantitatif Struktur dan Aktivitas Antikanker Senyawa Turunan Bakteriofeoforbid *a*.

Dibawah bimbingan **ASMIYENTI DJALIASRIN DJALIL** dan **SUPARMAN**

Latar Belakang : Bakteriofeoforbid *a* merupakan senyawa fotosensitizer yang digunakan dalam pengobatan kanker. Uji pendahuluan menunjukkan bahwa bakteriofeoforbid *a* efektif sebagai alternatif terapi dalam pengobatan kanker dengan metode terapi fotodinamik. Pada uji lain, adanya modifikasi penambahan asam amino seperti arginin, serin dan lisin, serta 1-hidroksietil pada senyawa fotosensitizer dapat meningkatkan keefektifan senyawa sebagai antikanker.

Tujuan Penelitian : Penelitian ini bertujuan untuk menentukan hubungan kuantitatif struktur dan aktivitas senyawa turunan bakteriofeoforbid *a* sebagai antikanker, menentukan bentuk persamaan HKSA senyawa turunan bakteriofeoforbid *a* yang dapat dipilih dan digunakan dalam permodelan, serta menentukan senyawa turunan bakteriofeoforbid *a* yang memiliki aktivitas antikanker yang lebih tinggi.

Metode Penelitian : Metode komputasi menggunakan *software ChemDraw, Gaussian* dan *Molecular Operating Environment (MOE)*.

Hasil : Nilai IC_{50} prediksi yang diperoleh yaitu serin bakteriofeoforbid *a* (0,0000301 ng/mL), 1- hidroksietil bakteriofeoforbid *a* (0,001778 ng/mL), lisin bakteriofeoforbid *a* (0,005888 ng/mL), arginin bakteriofeoforbid *a* (0,008892011 ng/mL), dan bakteriofeoforbid *a* (0,012246161 ng/mL). Adanya kombinasi senyawa bakteriofeoforbid dengan asam amino menjadikan senyawa menjadi lebih poten dalam mengobati penyakit kanker. Hal tersebut dapat dilihat dari nilai IC_{50} turunan bakteriofeoforbid *a* lebih kecil dibandingkan dengan nilai IC_{50} bakteriofeoforbid *a*.

Kesimpulan : Senyawa dari turunan bakteriofeoforbid *a* yang diprediksi memiliki potensi sebagai anti kanker yang lebih baik adalah senyawa serin bakteriofeoforbid *a* dengan nilai IC_{50} 0,0000301 ng/mL.

Kata Kunci : Kanker, bakteriofeoforbid *a*, fotosensitizer, terapi fotodinamik, HKSA

ABSTRACT

TEDY YULIANTO. Quantitative Structure Activity Relationship of Anticancer Compounds Derived Bakteriofeoforbid *a*.

Under consultant of **ASMIYENTI DJALIASRIN DJALIL** and **SUPARMAN**

Background : Bacteriopheophorbide *a* is a photosensitizer which used in the treatment of cancer. Preliminary test showed that bacteriopheophorbide effective as a therapeutic alternative in the treatment of cancer with photodynamic therapy method. In another test, the modifications of photosensitizer with addition an amino acid such as arginine, serine and lysine, also 1-hydroxyethyl can enhance the effectiveness of anticancer compounds.

Objective : This study aimed to determine the quantitative relationship of structure and activity of bacteriopheophorbide *a* derivatives as anticancer, QSAR equation determines the shape of bacteriopheophorbide *a* derivatives which can be selected and used in the modeling, as well as bacteriopheophorbide *a* derivative compounds that have anti-cancer activity higher.

Methods : The method of computing using the software ChemDraw, Gaussian, and the Molecular Operating Environment (MOE).

Results : IC₅₀ value obtained prediction is serine bakteriofeoforbid *a* (0.0000301 ng/mL), 1-hydroxyethyl bakteriofeoforbid *a* (0.001778 ng/mL), lysine bakteriofeoforbid *a* (0.005888 ng/mL), arginine bakteriofeoforbid *a* (0.008892011 ng/mL), and bakteriofeoforbid *a* (0.012246161 ng/mL). The combination bakteriofeoforbid compounds with amino acids makes this compound more potent in treating cancer. This can be seen from the IC₅₀ values derived bakteriofeoforbid *a* smaller than the IC₅₀ value bakteriofeoforbid *a*.

Conclusion : Compounds of derivative bacteriopheophorbide *a* predicted have potential as anti-cancer better is bacteriopheophorbide *a* serine compounds with IC₅₀ values 0.0000301 ng/mL.

Keywords : Cancer, bacteriopheophorbide *a*, photosensitizer, photodynamic therapy, QSAR

MOTTO

“Selalu ada JALAN untuk NIAT yang kuat

dan

Selalu ada HASIL untuk setiap USAHA yang telah dilakukan”

“Berjuanglah dengan orang yang sama-sama ingin berjuang,

Bukan dengan orang yang hanya ingin diperjuangkan”



PERSEMBAHAN

Puji syukur kepada Allah SWT atas segala nikmat hidup dan kesempatan menggenggam ilmu.

Skripsi ini ku persembahkan untuk :

- *Kedua orang tuaku, yang tiada henti dan tiada lelah memberikan doa dan motivasi kepada anakmu ini.*
- *Kakak dan adikku, terimakasih untuk doa dan selalu jadi penghibur disaat aku jenuh.*
- *Sahabat – sahabatku Punokathir (Punokawan Kenthir), Arif, Yoga, Gonjang, Atan, Usak, dan lain – lain yang sudah menemani perjalananku semasa dibangku kuliah.*
- *Jeman – teman satu perjuangan kimia komputasi, Ananta, Chery dan Cony.*
- *Jeman – teman seperjuangan farmasi angkatan 2010 yang memberikan motivasi dan dukungannya.*

PRAKATA

Alhamdulillah, segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT, yang telah melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis mampu menyelesaikan skripsi ini yang berjudul "Hubungan Kuantitatif Struktur dan Aktivitas Antikanker Senyawa Turunan Bakteriofeoforbid *a*". Skripsi ini disusun guna memenuhi persyaratan untuk mencapai derajat Sarjana Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Purwokerto.

Dalam kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih kepada Ibu Dr. Asmiyenti Djaliasrin Djalil, M.Si dan Bapak Suparman, M.Sc., Apt yang telah berkenan membimbing dan mengarahkan penulis dalam menyelesaikan skripsi ini. Ucapan terima kasih dan penghargaan juga penulis sampaikan kepada :

1. Bapak Drs. H. Syamsuhadi Irsyad, S.H., M.H selaku Rektor Universitas Muhammadiyah Purwokerto.
2. Ibu Dr. Nunuk Aries Nurulita, M.Si., Apt selaku dekan dari Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Purwokerto.
3. Semua dosen dan karyawan Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Purwokerto yang telah memberikan bekal bagi kehidupan.
4. Teman-teman Farmasi Angkatan 2010 terima kasih dukungannya.
5. Semua pihak yang telah membantu penulis dalam menulis skripsi ini.

Besar harapan penulis, penulisan skripsi ini dapat bermanfaat. Penulis menyadari sepenuhnya bahwa tanpa bantuan dari berbagai pihak penyusunan skripsi ini tidak akan berjalan baik. Semoga skripsi ini dapat berguna untuk setiap orang yang membacanya.

Purwokerto, Agustus 2014

Penulis

RIWAYAT HIDUP

Nama : Tedy Yulianto
NIM/ Angkatan : 1008010022 / 2010
Tempat/ Tanggal Lahir : Banyumas / 15 Juli 1992
Jenis Kelamin : Laki - laki
Agama : Islam
Alama : Desa Karanganyar Rt 01 Rw 03, Jatilawang -
Banyumas

Riwayat Pendidikan:

1. Perguruan Tinggi : Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Purwokerto (Angkatan 2010)
2. SMA / Tahun Lulus : SMA Negeri Jatilawang / Tahun 2010
3. SMP /Tahun Lulus : SMP Negeri 1 Jatilawang / Tahun 2007
4. SD / Tahun Lulus : SD Negeri Margasana / Tahun 2004
5. TK / Tahun Lulus : R.A Diponegoro 70 Margasana / Tahun 1998

DAFTAR ISI

	halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PERSETUJUAN.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN.....	iv
INTISARI.....	v
ABSTRACT.....	vi
MOTTO.....	vii
HALAMAN PERSEMBAHAN.....	viii
PRAKATA.....	ix
RIWAYAT HIDUP.....	x
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiv
BAB I PENDAHULUAN	
A. Latar Belakang.....	1
B. Perumusan Masalah.....	3
C. Tujuan Penelitian.....	3
D. Manfaat Penelitian.....	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
A. Kanker.....	4
1. Definisi.....	4
2. Etiologi.....	5
3. Patofisiologi.....	6
B. Terapi Fotodinamik (<i>Photodynamic Therapy/PDT</i>).....	8
C. Senyawa Turunan Bakteriofeoforbid <i>a</i>	9
D. Metode HKSA.....	11
1. Model Pendekatan HKSA Free – Wilson.....	12

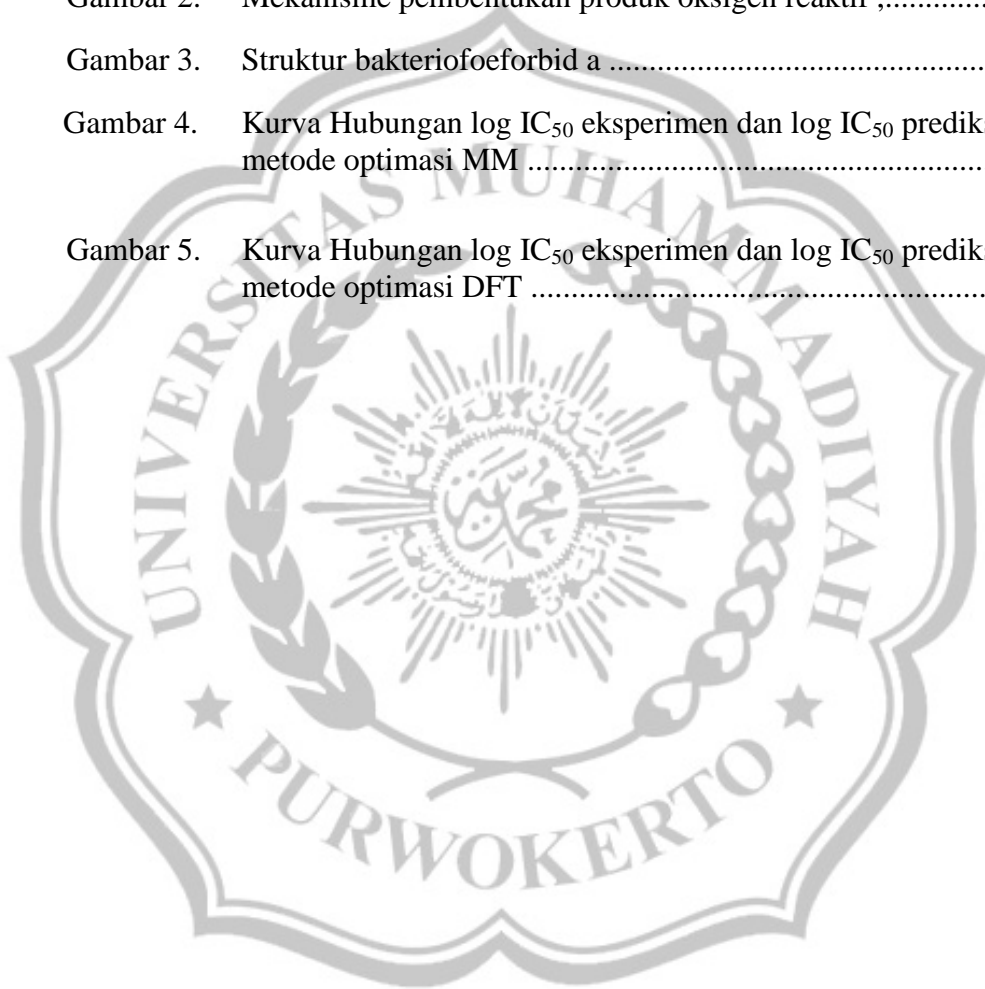
2. Model Pendekatan HKSA Hansch	13
3. Parameter Sifat Kimia Fisika dalam HKSA	14
E. Aplikasi yang digunakan dalam HKSA.....	16
1. <i>ChemDraw</i>	16
2. <i>Gaussian</i>	17
3. <i>Molecular Operating Environment (MOE)</i>	17
BAB III METODE PENELITIAN	
A. Jenis dan Rancangan Penelitian.....	18
B. Variabel Penelitian.....	18
C. Definisi Variabel Operasional.....	18
D. Waktu dan Tempat Penelitian.....	19
E. Alat dan Bahan.....	19
F. Cara Penelitian	19
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	
A. Hubungan Struktur dan Aktivitas	28
B. Desain Senyawa Penghambat sel kanker	35
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	
A. Kesimpulan.....	40
B. Saran	40
DAFTAR PUSTAKA	41
LAMPIRAN	

DAFTAR TABEL

	halaman
Tabel 1. Parameter sifat fisika kimia yang digunakan dalam HKSA	15
Tabel 2. Daftar 24 struktur senyawa antikanker (training set)	20
Tabel 3. Daftar 12 struktur senyawa antikanker (test set)	22
Tabel 4. Daftar struktur senyawa bakteriofeoforbida dan turunannya	22
Tabel 5. Daftar prediktor	26
Tabel 6. Nilai deskriptor 24 senyawa antikanker dengan metode optimasi MM	28
Tabel 7. Nilai deskriptor 24 senyawa antikanker dengan metode optimasi DFT	29
Tabel 8. Kombinasi deskriptor dengan nilai r , r^2 , dan nilai Fhitung/Ftabel 24 senyawa antikanker dengan metode optimasi MM	31
Tabel 9. Kombinasi deskriptor dengan nilai r , r^2 , dan nilai Fhitung/Ftabel 24 senyawa antikanker dengan metode optimasi MM	31
Tabel 10. Hasil uji validasi dengan metode optimasi MM	32
Tabel 11. Hasil uji validasi dengan metode optimasi DFT	32
Tabel 12. Nilai log IC ₅₀ eksperimen dan prediksi metode optimasi MM ...	33
Tabel 13. Nilai log IC ₅₀ eksperimen dan prediksi metode optimasi DFT ...	34
Tabel 14. Hasil optimasi struktur senyawa turunan bakteriofeoforbida dan turunannya	36
Tabel 15. Nilai log IC ₅₀ bakteriofeoforbida dan turunannya dengan optimasi DFT	38

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Proses penyebaran sel kanker	7
Gambar 2. Mekanisme pembentukan produk oksigen reaktif ,.....	9
Gambar 3. Struktur bakteriofoeformid a	10
Gambar 4. Kurva Hubungan log IC ₅₀ eksperimen dan log IC ₅₀ prediksi metode optimasi MM	34
Gambar 5. Kurva Hubungan log IC ₅₀ eksperimen dan log IC ₅₀ prediksi metode optimasi DFT	35



DAFTAR LAMPIRAN

	halaman
Lampiran 1. Visualisasi prediktor 24 senyawa antikanker (Banfi <i>et al</i> , 2005)	45
Lampiran 2. Visualisasi prediktor 12 senyawa antikanker (Huang <i>et al</i> , 2010)	47
Lampiran 3. Visualisasi prediktor senyawa bakteriofeoforbid <i>a</i> dan turunannya dengan metode optimasi DFT	49
Lampiran 4. Hasil Uji SPSS	50
Lampiran 5. Perhitungan nilai IC ₅₀ prediksi pada 12 senyawa antikanker menggunakan pemodelan kombinasi deskriptor	54
Lampiran 6. Perhitungan parameter tambahan	58
Lampiran 7. Kurva Hubungan nilai IC ₅₀ prediksi dan IC ₅₀ eksperimen.....	62