

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Kanker

1. Definisi

Kanker merupakan penyakit yang ditandai dengan pertumbuhan tidak terkendali dan penyebaran sel-sel abnormal yang tumbuh dengan cepat dan melampaui jumlah dari biasanya, yang kemudian dapat menyerang bagian tubuh yang berdekatan dan menyebar ke organ lain (WHO, 2013; ACS, 2013). Kanker juga disebut neoplasia ganas (tumor ganas), dan merupakan salah satu kelompok lebih dari 100 berbagai penyakit yang ditandai dengan kerusakan DNA yang menyebabkan pertumbuhan sel abnormal (Frizzell, 2001). Kanker berpotensi fatal yang dapat disebabkan oleh faktor lingkungan yang menyebabkan gen bermutasi dan mengubah pengkodean protein sel regulasi. Hal tersebut mengarah ke pembentukan luas massa sel abnormal yang menghancurkan sekitar jaringan normal dan dapat menyebar ke organ-organ vital, serta sering menyebabkan kematian pada pasien (Alison, 2001).

Kelainan pada sel-sel kanker biasanya hasil dari mutasi pada pengkodean protein gen yang mengatur pembelahan sel. Dari waktu ke waktu gen lain menjadi bermutasi. Hal ini karena gen yang membuat protein yang biasanya berperan dalam perbaikan kerusakan DNA tidak berfungsi secara normal karena mereka juga bermutasi. Akibatnya, mutasi meningkat dalam sel, menyebabkan kelainan lebih lanjut dalam sel dan sel-sel lainnya. Beberapa di antaranya sel yang bermutasi menjadi mati, tetapi perubahan-perubahan lain dapat menyebabkan sel abnormal selektif untuk berkembang biak lebih cepat dibandingkan sel normal. Peningkatan pertumbuhan menggambarkan kebanyakan sel - sel kanker, yang telah menekan keberadaan dari sel normal dalam tubuh. Selama sel - sel tetap di lokasi asli mereka, mereka dianggap jinak. Jika mereka menjadi invasif, mereka dianggap ganas. Sel-sel kanker di tumor ganas bisa sering bermetastasis, mengirim sel - sel

kanker untuk masuk dalam sel - sel tubuh dimana tumor baru dapat terbentuk (Alison, 2001).

2. Etiologi

Kanker dapat disebabkan oleh faktor eksternal (tembakau, organisme menular, bahan kimia, dan radiasi) dan faktor internal (mutasi gen, hormon, kondisi kekebalan tubuh, dan mutasi-mutasi yang terjadi dari metabolisme). Faktor penyebab mungkin bisa bertindak secara bersamaan atau secara berurutan untuk memulai atau meningkatkan pertumbuhan kanker. Pada tahun kesepuluh atau lebih setelah terpapar faktor eksternal, kanker dapat terdeteksi (ACS, 2013).

a. Bahan Kimia

Terkena zat-zat seperti bahan kimia, logam, atau pestisida tertentu dapat meningkatkan risiko kanker. Bahan kimia yang diketahui menyebabkan kanker disebut karsinogen. Asbes, nikel, kadmium, uranium, radon, vinil klorida, benzena, dan benzena adalah contoh zat karsinogen yang paling umum. Zat kimia ini dapat menyebabkan kanker secara sendirian atau bersama dengan karsinogen lain, seperti asap, dapat meningkatkan risiko kanker. Sebagai contoh, menghirup serat asbes meningkatkan risiko penyakit paru-paru, termasuk kanker, dan risiko kanker terutama tinggi untuk pekerja asbes yang merokok.

b. Tembakau

Karsinogen paling umum dalam masyarakat kita adalah mereka yang lebih sering menghirup asap rokok. Asap tembakau diketahui mengandung setidaknya 60 karsinogen dan 6 zat penyebab toksik. Selain menjadi faktor risiko untuk 80 hingga 90 persen pada kanker paru-paru, rokok juga dikaitkan dengan kanker mulut, faring, pangkal tenggorokan, kerongkongan, pankreas, ginjal, dan kandung kemih. Menghindari produk-produk tembakau adalah salah satu cara untuk mengurangi risiko seseorang terkena kanker.

c. Radiasi

Radiasi, seperti x-ray, sinar dari zat radioaktif dan sinar ultraviolet dari paparan sinar matahari jenis tertentu dapat menghasilkan kerusakan DNA sel, yang mungkin menyebabkan kanker.

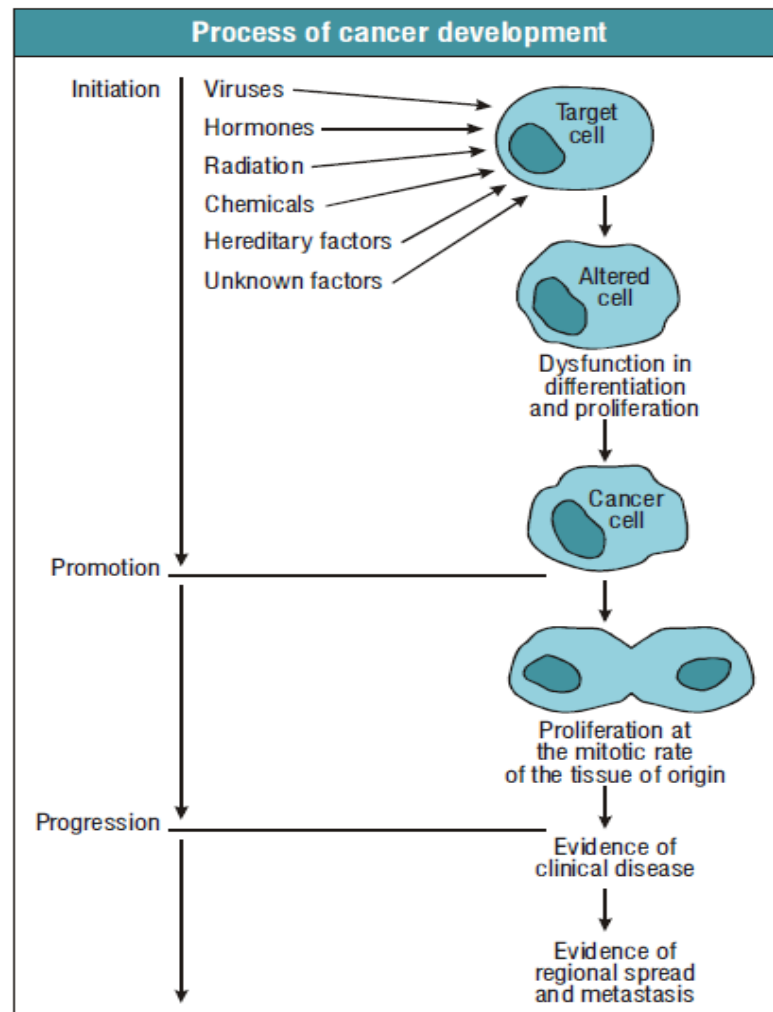
d. Keturunan

Jenis kanker tertentu sering terjadi dalam suatu lingkup keluarga, hal tersebut menunjukkan adanya kecenderungan perkembangan kanker disebabkan karena faktor keturunan. Selain itu, lingkungan juga berperan penting dalam perkembangan sel kanker (ATSDR, 2002).

3. Patofisiologi

Sama seperti etiologinya, patogenesis kanker hanya sedikit diketahui. Walaupun demikian dapat dipastikan bahwa pembentukan kanker terjadi paling sedikit melalui dua tahap. Pada tahap pertama (fase inisiasi) terjadi pembentukan kanker, artinya perubahan tak bolak-balik sel tubuh menjadi sel kanker. Setelah melewati periode laten yang panjang maka masuk pada tahap kedua, fase promosi atau fase realisasi (Mutschler, 1991).

Kanker dapat terjadi pada segala usia, tapi lebih umum pada orang yang berusia lebih dari 60 tahun. Perkembangan kanker memerlukan proses panjang yang biasanya dimulai dengan perubahan genetik dalam sel, dan sel-sel terus bertumbuh waktu ke waktu. Waktu dari perubahan genetik untuk pertumbuhan kanker disebut periode latensi. Periode latensi dapat terjadi selama 30 tahun atau lebih. Secara teoritis, tubuh sel-sel kanker berkembang terus-menerus, tetapi sistem kekebalan mengenali mereka sebagai sel asing dan menghancurkan mereka. Kemampuan tubuh untuk melindungi dirinya sendiri dari kanker dapat terganggu oleh beberapa zat karsinogenik seperti zat kimia, radiasi, asap rokok maupun faktor keturunan (ATSDR, 2002).



Gambar 1. Proses penyebaran sel kanker

Keterangan : 1) diferensiasi - ciri khas yang membedakan satu sel dari sel yang lain; 2) Proliferasi - cepat dan berulang-ulang dalam memproduksi sel-sel baru; 3) Mitosis - pembelahan sel yang mengakibatkan pembentukan dua inti baru masing-masing memiliki jumlah kromosom yang sama dari sel induk (ATSDR, 2002).

4. Pengobatan

Pengobatan kanker dapat dengan operasi (pembedahan), radioterapi, kemoterapi, imunoterapi (juga disebut biotherapy), dan terapi hormon. Masing-masing dapat digunakan sendiri atau dalam kombinasi (disebut terapi multimodal), tergantung pada jenis, tahap, lokalisasi, dan responsif tumor dan keterbatasan yang ditetapkan oleh status klinis pasien.

- a. Operasi (pembedahan), terutama untuk kanker / tumor padat yang terlokalisasi, seperti karsinoma pada payudara dan kolorektal.

- b. Radioterapi (radiasi), digunakan untuk pengobatan penunjang sesudah pembedahan, dan juga untuk pengobatan tumor yang sesuai, seperti seminoma testicular dan karsinoma nasofaring.
- c. Kemoterapi, terutama untuk pengobatan tumor yang tidak terlokalisasi, seperti leukemia, koriokarsinoma, *multiple myeloma*, dan juga digunakan untuk pengobatan penunjang sesudah pembedahan.
- d. Endokrinoterapi, merupakan bagian dari kemoterapi, yaitu penggunaan hormon tertentu untuk pengobatan tumor pada organ yang profilerasinya tergantung pada hormon, seperti karsinoma payudara, dan prostat.
- e. Imunoterapi, cara ini masih dalam penelitian dan pada masa mendatang kemungkinan berperan penting dalam pencegahan mikrometastasis (Siswandono dan Soekarjo, 2000).

Pengobatan kanker memiliki empat tujuan:

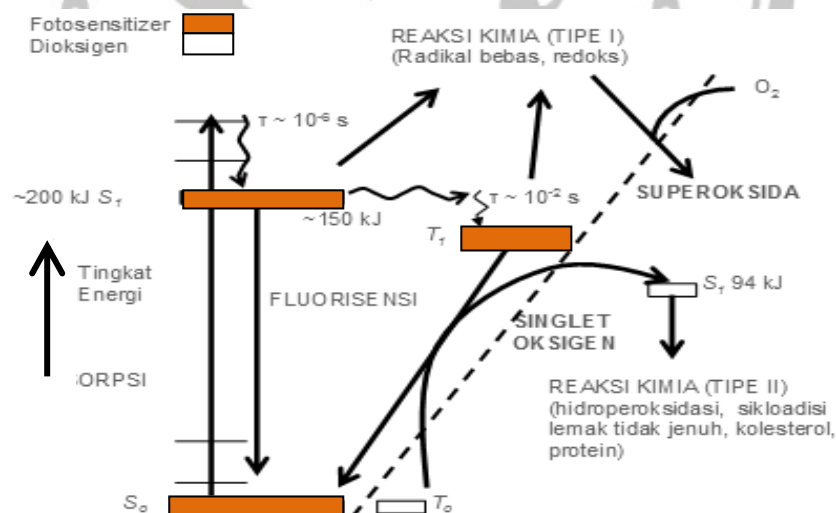
- a. Menyembuhkan, untuk membasmi kanker dan mempromosikan jangka panjang kelangsungan hidup pasien,
- b. Kontrol, pertumbuhan tumor,
- c. Mengurangi, untuk meringankan gejala ketika penyakit di luar kendali,
- d. Profilaksis, untuk memberikan pengobatan ketika tumor tidak terdeteksi, tapi pasien diketahui pada risiko tinggi perkembangan tumor atau saat kambuh (Frizzell, 2001).

B. Terapi Fotodinamik (*Photodynamic Therapy* / PDT)

PDT merupakan terapi yang sederhana, tanpa pembedahan untuk pengobatan tumor dan displasia, dan telah ditentukan dalam aplikasi terapi kanker dan indikasi, dermatologi, kosmetik dan desinfeksi. Hal ini didasarkan pada efek biologis yang menghasilkan bentuk *photosensitized singlet oxygen* dalam target materi (Senge dan Radomski, 2013). PDT menggunakan kombinasi obat, suatu molekul fotosensitif yang disebut fotosensitizer, dan cahaya tampak panjang gelombang yang tepat (biasanya dalam merah hingga

merah tua, antara 600-800 nm) untuk mengaktifkan obat. PDT dipertahankan secara selektif oleh jaringan kanker, diikuti oleh lokal iradiasi dari jaringan yang akhirnya menyebabkan serangkaian reaksi fotokimia membentuk molekul oksigen berenergi tinggi. Reaksi ini dapat membunuh sel kanker yang berikatan dengan fotosensitizer dengan bantuan cahaya. PDT telah diteliti selama beberapa dekade dan sekarang muncul modalitas pengobatan untuk berbagai kondisi kanker (Cabuy, 2012).

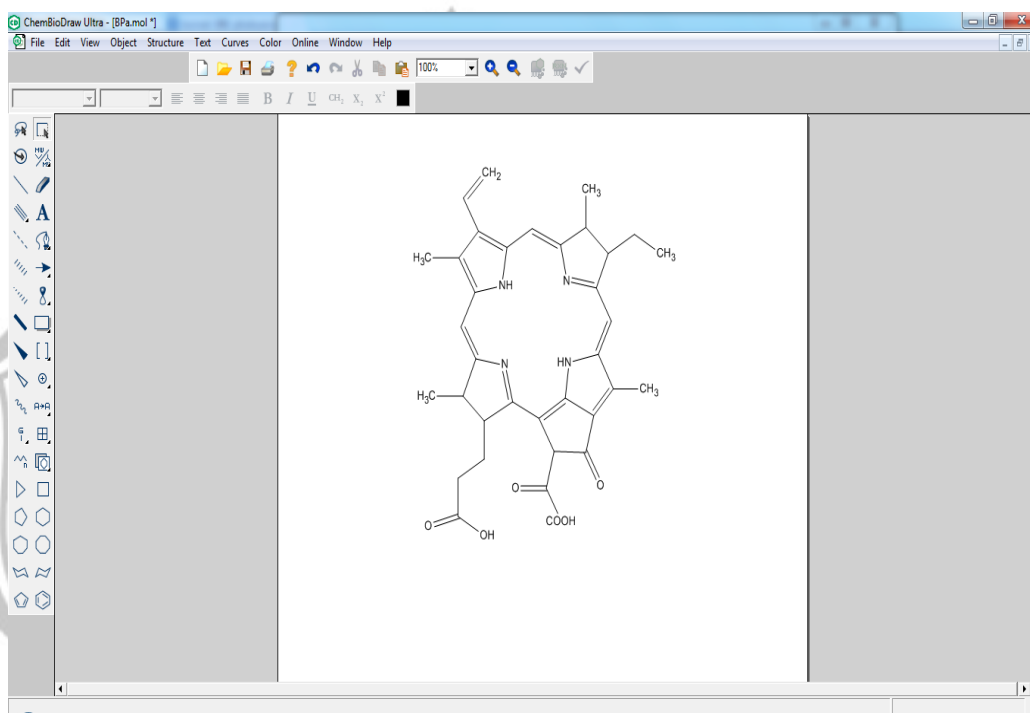
Saat ini, diyakini bahwa kebanyakan fotosensitizer (*Photosensitizers / PS*) diberikan secara intravena sebagai kompleks protein serum (Allison *et al.*, 2008). PS dapat dilokalisasi dalam berbagai komponen seperti mitokondria, lisosom, endoplasma, badan golgi, dan membran plasma. Lokasi sub seluler ini mengatur banyak sinyal yang terjadi setelah pemberian PDT (Mroz *et al.*, 2011). Jangka waktu yang diperlukan untuk fotosensitizer berikatan dengan sel kanker mulai dari beberapa menit sampai beberapa hari. PS kemudian diaktifkan pada panjang gelombang khusus cahaya monokromatik bebas-thermal dan dengan oksigen bebas, menghasilkan *Reactive Oxygen Species* (ROS). Adanya akumulatif ini mulai meningkatkan jumlah kejadian molekuler dan biokimia yang mengakibatkan kematian sel melalui mekanisme apoptosis atau nekrotik (Dougherty *et al.*, 1998; Buytaert *et al.*, 2007).



Gambar 2. Mekanisme pembentukan produk oksigen reaktif (dimodifikasi dari Bonnett, 1995)

C. Senyawa Turunan Bakteriofeoforbid *a*

Bakteriofeoforbid *a* merupakan senyawa turunan bakterioklorofil *a* yang merupakan pigmen utama dalam proses fotosintesis. Seperti halnya klorofil, kemampuan bakterioklorofil *a* dan turunannya dalam menangkap energi cahaya menjadikan molekul tersebut berpotensi sebagai fotosensitizer dalam terapi fotodinamika (Rosiyanti dan Limantara, 2008).



Gambar 3. Struktur bakteriofeoforbid *a* (dimodifikasi dari Huang *et al*, 2010)

Bakteriofeoforbid *a* merupakan suatu turunan dari bakterioklorin, yaitu senyawa tetrapirrol dengan dua cincin pirol. Bakterioklorin memiliki besar penyerapan di wilayah panjang gelombang 720-850 nm dimana klorin (satu cincin berkurang) dan porfirin (tidak mengurangi cincin) secara efektif menyerap. Karakteristik penyerapan bakterioklorin di wilayah spektral dekat-inframerah dianggap ideal untuk memaksimalkan penetrasi cahaya melalui jaringan karena penyerapan dan penyebaran cahaya di panjang gelombang ini oleh endogen entitas yang minimal. Selama dekade terakhir, beberapa bakterioklorin turunan alami telah dievaluasi untuk PDT dan beberapa dari mereka menunjukkan kemanjuran signifikan secara *in vivo*. Bakterioklorin

yang paling sering digunakan untuk PDT ialah turunan bakteriofeoforbid yang mengandung Pd yang dikenal sebagai TOOKAD, padoporphin, atau WST09 yang dalam uji klinis untuk kanker prostat. Laporan terbaru telah menunjukkan bahwa aplikasi bakterioklorin efektif untuk pengobatan secara *in vitro* dan *in vivo* tumor radiasi akibat fibrosarcoma.

Namun, variasi bakterioklorin sangat sulit untuk disintesis dari porfirin atau klorin lainnya. Secara alami turunan bakterioklorin cenderung tidak stabil terhadap oksigen dan cahaya, dan dengan cepat dikonversi ke klorin dan porfirin (Huang *et al.*, 2010).

D. Metode HKSA

Dalam pengembangan senyawa baru secara laboratorium ada beberapa langkah eksperimen yang perlu dilakukan seperti: desain, sintesis, identifikasi, purifikasi, dan uji aktivitas. Kelemahan strategi ini adalah jika semua tahapan tersebut telah dikerjakan, namun hasil yang diperoleh (senyawa yang diteliti) ternyata mempunyai aktivitas yang tidak lebih baik dari senyawa-senyawa yang telah ada, maka waktu, biaya dan tenaga yang telah dikeluarkan akan terbuang percuma. Sebagai solusi dari masalah di atas adalah pengujian aktivitas senyawa yang akan disintesis dengan pemodelan molekul menggunakan komputer. Dengan komputer, dapat dicari hubungan antara struktur terlebih dahulu, baik elektronik maupun geometri dari satu ataupun sekelompok molekul yang telah dicurigai mempunyai aktivitas tertentu. Berdasarkan model persamaan yang diperoleh dapat diprediksi pusat aktif (bagian dari molekul/senyawa yang memberi sumbangan paling besar terhadap efek aktivitas), sehingga desain molekul senyawa baru dengan aktivitas lebih tinggi dapat dikonsentrasikan pada modifikasi pusat aktif tersebut. Hal ini dapat membantu mengurangi kegagalan riset eksperimen serta dapat mengefisienkan tenaga dan biaya (Richon dan Young, 1997).

Hubungan antara struktur suatu senyawa dengan aktivitas biologisnya dapat dinyatakan secara matematis, sehingga sering disebut Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas (HKSA) atau *Quantitative Structure-Activity*

Relationship (QSAR). Asumsi mendasar dari QSAR adalah bahwa terdapat hubungan kuantitatif antara sifat mikroskopis (struktur molekul dan sifat makroskopis / empiris (aktivitas biologis) dari suatu molekul (Lee *et al*, 1996). HKSA merupakan bagian penting dalam rancangan obat, dalam usaha mendapatkan suatu obat baru dengan aktivitas yang lebih besar, selektivitas yang lebih tinggi, toksisitas atau efek samping sekecil mungkin dan kenyamanan yang lebih besar (Siswandono dan Soekarjo, 2000).

Konsep bahwa aktivitas biologi suatu senyawa berhubungan dengan struktur kimia, pertama kali dikemukakan oleh Crum, Brown dan Fraser (1869). Mereka menunjukkan bahwa aktivitas biologi beberapa alkaloida alam, seperti striknin, brusin, tebain, kodein, morfin dan nikotin, yang mengandung gugus ammonium tersier akan menurun atau hilang bila direaksikan dengan metal iodida, melalui reaksi metilasi, membentuk amonium kuarterner.

Pendekatan hubungan struktur dan aktivitas biologis mulai berkembang dengan pesat setelah tahun 1960-an dipelopori oleh Corwin Hansch dan kawan-kawan yang menghubungkan struktur kimia dan aktivitas biologis obat melalui sifat-sifat kimia fisika umum seperti kelarutan dalam lemak, derajat ionisasi, atau ukuran molekul. Setelah itu hubungan kuantitatif antara aktivitas biologis dan parameter yang menggambarkan perubahan sifat kimia fisika, yaitu parameter hidrofobik, elektronik dan sterik. Hubungan atau korelasi yang baik digunakan untuk menunjang model interaksi obat-reseptor dan meramalkan jalur sintesis obat yang lebih menguntungkan (Siswandono dan Soekarjo, 2000).

Ada beberapa model pendekatan hubungan kuantitatif struktur-aktivitas, antara lain adalah pendekatan HKSA Free-Wilson, pendekatan HKSA Hansch, pendekatan mekanika kuantum dan pendekatan konektivitas molekul.

1. Model Pendekatan HKSA Free - Wilson

Free dan Wilson (1964), mengembangkan suatu konsep hubungan struktur dan aktivitas biologis obat, yang dinamakan model *de novo* atau model matematik Free - Wilson. Mereka menggunakan bahwa respon biologis

merupakan sumbangan aktivitas dari gugus-gugus substituen terhadap aktivitas biologis senyawa induk, yang dinyatakan melalui persamaan berikut :

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

Log 1/C : logaritma aktivitas biologis

ΣS : total sumbangan substituent terhadap aktivitas biologis senyawa induk

μ : aktivitas biologis senyawa induk

Pada substitusi bermacam-macam gugus pada daerah atau zona yang berbeda dalam struktur senyawa induk, maka:

$$\text{Log } 1/C = \Sigma A_n.B_n + \mu$$

$\Sigma A_n.B_n$: total sumbangan aktivitas dari n substituen dalam n zona terhadap aktivitas senyawa induk

Jumlah senyawa yang disintesis merupakan hasil kali jumlah substituen pada tiap-tiap zona dari senyawa induk. Jumlah minimal senyawa yang disintesis (N) untuk dapat dianalisis dengan model Free - Wilson dinyatakan melalui persamaan :

$$N = 1 + \Sigma^j (n_i - 1) \quad \begin{array}{l} j = \text{jumlah kedudukan substituen} \\ n_i = \text{jumlah substituen pada kedudukan } i \end{array}$$

Model de novo ini kurang berkembang karena tidak dapat digunakan bila efek substituen bersifat tidak linier atau bila ada interaksi antara substituen. Selain itu model ini memerlukan banyak senyawa dengan kombinasi substituen yang bervariasi untuk dapat menarik kesimpulan dengan benar. Keuntungan model ini dapat menghubungkan secara kuantitatif antara struktur kimia dan aktivitas biologis dari turunan senyawa dengan bermacam-macam gugus substitusi pada berbagai zona. Model ini digunakan bila tidak ada tetapan kimia fisika dari senyawa - senyawa yang diteliti dan uji aktivitas lebih lambat dibanding dengan sintesis turunan senyawa (Siswandono dan Soekarjo, 2000).

2. Model Pendekatan HKSA Hansch

Hansch (1963), mengemukakan suatu konsep bahwa hubungan struktur kimia dengan aktivitas biologis (log 1/C) suatu turunan senyawa dapat

dinyatakan secara kuantitatif melalui parameter-parameter sifat kimia fisika dari substituen yaitu parameter hidrofobik (π), elektronik (σ) dan sterik (E_s). Model ini disebut juga model hubungan energi bebas linier (*linear free energy relationship* = LFER) atau pendekatan ekstra termodinamik.

Pendekatan ini menggunakan dasar persamaan Hammett yang didapat dari kecepatan hidrolisis turunan asam benzoat, sebagai berikut :

$$\text{Log } (k_x/k_H) = \rho \sigma$$

k_x dan k_H : tetapan keseimbangan reaksi dari senyawa tersubstitusi dan senyawa induk

ρ : tetapan yang tergantung pada tipe dan kondisi reaksi serta jenis senyawa

σ : tetapan yang tergantung pada jenis dan kedudukan substituen

Penjabaran lebih lanjut dari persamaan di atas didapatkan persamaan sebagai berikut :

$$\log k_x = \rho \sigma + \log k_H$$

Persamaan ini dapat menjelaskan adanya hubungan linier antara tetapan substituent σ dan logaritma reaktivitas senyawa ($\log k_x$).

Untuk menimbulkan aktivitas biologis, molekul obat harus melalui proses-proses berikut :

- a. Proses perjalanan acak, mulai saat obat diberikan kemudian menembus membran biologis sampai ke tempat aksi. Proses ini berhubungan dengan koefisien partisi (P)
- b. Pengikatan obat pada tempat reseptor (k_x). Proses tergantung pada ukuran molekul obat dan densitas elektron dari gugus yang terikat (Siswandono dan Soekarjo, 2000).

3. Parameter Sifat Kimia Fisika dalam HKSA

Parameter sifat kimia fisika yang sering digunakan dalam HKSA model Hansch adalah parameter hidrofobik, elektronik, dan sterik. Pada proses distribusi atau pengangkutan obat, penembusan membran biologis sangat dipengaruhi oleh sifat kelarutan obat dalam lemak/air, suasana pH dan derajat ionisasi (pKa) sehingga dalam hubungan kuantitatif dan aktivitas,

parameter sifat kimia fisika yang sering dilibatkan adalah parameter hidrofobik dan elektronik. Pada proses distribusi obat pengaruh sifat hidrofobik pada umumnya lebih besar dibanding sifat elektronik (Siswandono dan Soekarjo, 2000).

Tabel 1. Parameter sifat fisika kimia yang digunakan dalam HKSA

SIMBOL	PARAMETER
PARAMETER HIDROFOBIAK	
Log P, (log P) ²	Logaritma koefisien partisi
π, π^2	Tetapan substituen hidrofobik Hansch-Fujita
F	Tetapan fragmentasi Rekker-Mannhold
F	Tetapan fragmentasi Hansch - Leo
R _m	Parameter kromatografi
ΔR_m	Parameter Kromatografi substituen
$\delta, \log \delta$	Parameter kelarutan
log S _w	Logaritma kelarutan dalam air
PARAMETER ELEKTRONIK	
a. Parameter Percobaan	
pK _a	Negatif logaritma tetapan ionisasi
ΔpK_a	Perubahan negatif logaritma tetapan ionisasi senyawa tersubstitusi dan senyawa induk
log K	Tetapan keseimbangan reaksi
t _{1/2}	Parameter reaksi
I	Potensial ionisasi
P _E	Polarisabilitas molar elektronik
A	Polarisabilitas kimia spektra NMR
μ	Dipol momen elektrik
Δppm	Pergeseran spektra NMR
$\Delta \nu$	Pergeseran spektra IR
E	Potensial redoks
b. Parameter Semi teoritis	
σ, σ^2	Tetapan elektronik Hammett
σ_m	Efek elektronik substituen pada posisi meta terhadap rantai samping
σ_p	Efek elektronik substituen pada posisi para terhadap rantai samping
σ_I	Tetapan induktif alifatik Taft
σ^*	Tetapan substituen polar Taft
F	Tetapan induktif <i>field</i>
R	Tetapan resonansi
E _R	Tetapan reaksi homolitik
c. Parameter Teori Orbital molekul	
E _{tot}	Total energi elektron dalam molekul
E _{HOMO}	Kemampuan donor elektron total molekul
E _{LOMO}	Kemampuan aseptor elektron total molekul
E	Kerapatan muatan atom
Q	Muatan elektronik atom

S_r^N	Superdelokalisabilitas nukleofilik
S_r^E	Superdelokalisabilitas elektrofilik
S_r^R	Superdelokalisabilitas radikal bebas
C	Koefisien orbital atom

PARAMETER STERIK

a. Parameter meruah (*bulk*)

M_w	Berat molekul
M_v	Volume molar
M_R	Refraksi molar
P	Parakor
V_w	Volume van der Waal's

b. Parameter Sterik (*true*)

E_s	Parameter sterik Taft
E_s^c	Parameter sterik terkorelasi Hancock's
R	Jarak antar atom
r_{av}	Jari - Jari Van der Waal
U	Tetapan sterik Charton
L	Panjang substituen (panjang aksis ikatan antara substituen dengan molekul induk)
B_1	Lebar minimal substituen
$B_2 B_3 B_4$	Lebar tambahan
B_5	Lebar maksimal substituen

E. Aplikasi yang digunakan dalam HKSA

1. ChemDraw

ChemDraw merupakan aplikasi pilihan bagi para ahli kimia untuk membentuk suatu struktur kimia. Struktur kimia yang dibuat oleh ahli kimia di berbagai disiplin ilmu kimia dapat digunakan secara akurat dan mewakili senyawa organik, organologam, polimer dan biopolimer bahan (termasuk asam amino, peptida, dan urutan DNA dan RNA) dan untuk menangani bentuk dari stereokimia.

ChemDraw dapat digunakan untuk memprediksi sifat yang dapat menghemat waktu dan mengurangi biaya dengan mengidentifikasi senyawa yang cenderung memiliki sifat yang diinginkan sebelum dilakukan sintesis. Selain itu juga dapat menghemat waktu dan meningkatkan akurasi data menggunakan ChemDraw untuk menghasilkan spektrum, membuat nama struktur sesuai IUPAC, dan menghitung reaksi stoikiometri.

ChemDraw menyediakan pilihan yang mudah digunakan untuk membuat gambar struktur. Antara lain penggambaran molekul dan reaksi

serta untuk menghasilkan sifat yang terkait, nama sistematis, dan spektrum dari struktur yang dibuat (Chemdraw, 2014).

2. *Gaussian*

Gaussian merupakan program kimia komputasi yang dapat menghitung energi, berbagai sifat molekuler, optimasi geometri molekuler dan memprediksi sifat spektroskopis suatu sistem (misalnya UV-Vis, NMR, IR, EPR, Mossbauer, CD dan lain-lain). Menggunakan kombinasi berbagai metode komputasi, termasuk *Density Functional Theory* (DFT), *Hartree-Fock* (HF), juga post-HF, Semi-empirik, dan pendekatan Mekanika Molekuler (Anonim, 2003).

3. *Molecular Operating Environment* (MOE)

MOE merupakan suatu perangkat lunak yang komprehensif dalam kehidupan dan dalam pengembangan ilmu pengetahuan terutama dalam lingkup kimia komputasi. MOE menyediakan aplikasi untuk mendesain dan menganalisis senyawa serta merupakan software yang tertinggi kimia komputasi, pemodelan molekul dan software aplikasi ilmu informatika. MOE mendukung pengembangan senyawa obat baru dengan program simulasi molekuler, analisis struktur protein, studi doking antara molekul kecil dengan protein, pengembangan data pada molekul kecil, dan beberapa operasi terpadu lainnya (MOE, 2013).

Didalam pemodelan HKSA, MOE juga berperan dalam perhitungan deskriptor. Ratusan deskriptor molekul termasuk indeks topologi, kunci struktural, indeks *E-states*, sifat fisik (seperti logP, berat molekul, dan kebiasaan molar), dan luas permukaan kutub topologi. Dengan penerapan yang luas dapat memprediksi aktivitas biologi dan prediksi sifat kimia fisika dari suatu obat (Labute, 2003).