

**KAJIAN HUBUNGAN KUANTITATIF STRUKTUR DAN AKTIVITAS
(HKSA) SENYAWA KURKUMIN DAN TURUNANNYA SEBAGAI
AGEN ANTI TUMOR DARAH TERHADAP PENGHAMBATAN
PERTUMBUHAN SEL K562**



Oleh :

Nama : Sari Astuti

NIM : 01206299A

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2022**

**KAJIAN HUBUNGAN KUANTITATIF STRUKTUR DAN AKTIVITAS
(HKSA) SENYAWA KURKUMIN DAN TURUNANNYA SEBAGAI
AGEN ANTI TUMOR DARAH TERHADAP PENGHAMBATAN
PERTUMBUHAN SEL K562**

SKRIPSI

*Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai
derajat Sarjana Farmasi (S.Farm.)
Program Studi S1 Farmasi pada Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi*

Oleh :

Nama : Sari Astuti

NIM : 01206299A

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2022**

PENGESAHAN SKRIPSI

Berjudul :

KAJIAN HUBUNGAN KUANTITATIF STRUKTUR DAN AKTIVITAS (HKSA) SENYAWA KURKUMIN DAN TURUNANNYA SEBAGAI AGEN ANTI TUMOR DARAH TERHADAP PENGHAMBATAN PERTUMBUHAN SEL K562

Oleh :

**Sari Astuti
01206299A**

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi
Pada Tanggal : 02 Agustus 2022

Mengetahui,

Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi
Dekan,



Prof. Dr. R.A. apt. Oetari, SU., MM., M.Sc.

Pembimbing Utama



Dr. Nuraini Harmastuti, S.Si., M.Si.

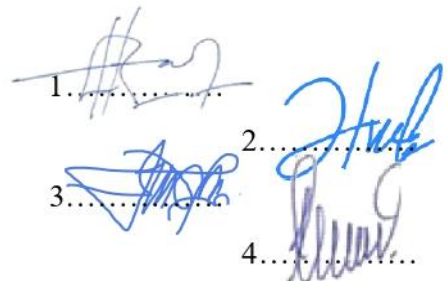
Pembimbing Pendamping



Apt. Ismi Puspitasari, M.Farm

Penguji :

1. Dr. Apt. Rina Herowati, M.Si.
2. Hery Muhamad Ansory, S.Pd., M.Sc.
3. apt. Jena Hayu Widyasti, M.Farm.
4. Dr. Nuraini Harmastuti, S.Si., M.Si



1.....
2.....
3.....
4.....

PERSEMBAHAN

"Although they plan, Allah also plans and Allah is the best of planners"

(Al-Anfal : 30)

Skripsi ini saya persembahkan kepada :

- ❖ Allah SWT yang senantiasa memberikan Rahmat dan Hidayah-Nya
- ❖ Kedua orang tua saya, Bapak Sri Hartono dan Ibu Surasi. Karena kalian berdua, hidup terasa begitu mudah dan penuh kebahagiaan. Terima kasih karena selalu menjaga saya dalam doa-doa bapak dan ibu serta selalu membiarkan saya mengejar impian saya apa pun itu. Semoga ini menjadi langkah awal untuk membuat Bapak dan Ibu bangga dan bahagia karna kusadar, selama ini belum bisa berbuat yang lebih
- ❖ Kakak ku Mas Bangun dan Mba Hermin, serta ponakanku tercinta Zafina yang selalu mendoakan, mendukung dan memberikan motivasi yang luar biasa
- ❖ Ibu Dr. Nuraini Harmastuti, S.Si., M.Si. dan Ibu apt. Ismi Puspitasari, M.Farm, selaku pembimbing yang selalu membimbing dan memberikan saran-saran terbaiknya
- ❖ Seseorang yang selalu dan tetap menemani saat saya sedang berjuang menyelesaikan skripsi ini. Terima kasih atas dukungan, kebaikan, perhatian, dan kebijaksanaan. Terimakasih telah mengajarkan kedisiplinan dan selalu meyakinkan saya jika semua akan baik-baik saja.
- ❖ Sahabat-sahabatku dari kita masih kuliah D3 Farmasi UNS hingga sekarang sudah bekerja
- ❖ Teman – teman Instalasi Farmasi, Direktur, serta semua pihak RSUD dr. Soediran Mangun Sumarso yang selalu mendukung dan memberikan kemudahan izin dalam menjalani kuliah ini
- ❖ Teman – teman S1 Farmasi Transfer 2020 dan bestie alumni D3 Farmasi UNS yang saya sayangi dan selalu saling memberikan support
- ❖ *Last but not least, I wanna thank me, I wanna thank me for believing me, I wanna thank me for doing all this hard work, I wanna thank for having no days off, I wanna thank me for never quitting, I wanna thank me for just being me at all times <3*

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila skripsi ini terdapat jiplakan dari penelitian/karya ilmiah/skripsi orang lain, maka saya siap menerima sanksi, baik secara akademis maupun hukum.

Surakarta, 22 Juli 2022

Tanda tangan



Sari Astuti

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kehadiran Allah Subhanahu wa taala, berkat limpahan rahmat dan hidayah-Nya, penyusunan skripsi dengan judul “**Kajian Hubungan Kuantitatif Struktur dan Aktivitas (HKSA) Senyawa Kurkumin dan Turunannya sebagai Agen Anti Tumor Darah terhadap Penghambatan Pertumbuhan Sel K562**” dapat diselesaikan.

Penyusunan Skripsi ini merupakan salah satu syarat untuk mencapai derajat Sarjana Farmasi (S.Farm.). Dalam penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan, pengarahan, masukan dan dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis mengucapkan terima kasih kepada :

1. Bapak Dr. Ir. Djoni Tarigan, MBA selaku Rektor Universitas Setia Budi Surakarta
2. Ibu Prof. Dr. apt. R.A. Oetari, SU. Mm. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta
3. Ibu Dr. Nuraini Harmastuti, S.Si., M.Si. dan Ibu apt. Ismi Puspitasari, M.Farm., selaku pembimbing penulis dalam menyelesaikan skripsi
4. Bapak Dr. apt. Hari Purnomo, M.S, selaku pemilik aplikasi hyperchem ver 8.0 yang telah memperbolehkan penulis untuk menggunakannya
5. Bapak Ibu dosen Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi

Penulis menyadari penyusunan skripsi ini masih kurang sempurna. Oleh karena itu, penulis mengharapkan kritik dan saran yang dapat membangun. Akhir kata, semoga skripsi ini dapat bermanfaat khususnya bagi penulis dan bagi para pembaca pada umumnya.

Surakarta, Juli 2022

Penulis

Sari Astuti

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
PENGESAHAN SKRIPSI.....	ii
PERSEMBAHAN	iii
PERNYATAAN	iv
KATA PENGANTAR.....	v
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR GAMBAR.....	ix
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR LAMPIRAN	xi
INTISARI	xii
<i>ABSTRACT</i>	xiii
 BAB I PENDAHULUAN	 1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	5
C. Tujuan Penelitian	6
D. Manfaat Penelitian	6
1. Manfaat teoritis	6
2. Manfaat praktis	6
 BAB II TINJAUAN PUSTAKA	 7
A. Tumor.....	7
1. Definisi Tumor.....	7
2. Jenis-Jenis Kanker	7
2.1. Karsinoma.....	7
2.2. Limfoma.	7
2.3. Leukemia.	8
2.4. Sarkoma.	8
2.5. Glioma.	8
B. Leukemia.....	8
1. Definisi Leukemia.....	8
2. Klasifikasi Leukemia	9
2.1. Leukemia Meilogenus Akut (LMA).....	9
2.2. Leukemia Mielogenus Kronik (LMC).....	9
2.3. Leukemia Limfositik Akut (LLA).....	9
2.4. Leukemia Limfositik Kronik (LLC).....	9

3.	Patofisiologi Leukemia	10
4.	Terapi Leukemia	10
C.	Senyawa Kurkumin.....	11
1.	Kurkumin Sebagai Antikanker.....	12
2.	Turunan Kurkumin.....	12
D.	BuildQSAR	13
E.	HKSA.....	14
1.	Definisi HKSA.....	14
2.	Macam-Macam Metode HKSA	16
2.1.	Analisa HKSA Model Free-Wilson.....	16
2.2.	Analisa HKSA Model Hansch.....	17
2.3.	Metode HKSA-3D.....	20
2.4.	Pendekatan Mekanika Kuantum.....	20
3.	Validasi Persamaan Garis HKSA	21
3.1.	Nilai R.....	21
3.2.	Nilai F hitung/F table.....	21
3.3.	Q kuadrat (Q^2).	21
3.4.	Validasi Model Statistik.	22
F.	<i>Hyperchem</i>	22
1.	AM1	23
2.	PM3.....	23
G.	Landasan Teori.....	24
H.	Kerangka Konsep	25
I.	Hipotesis.....	25
BAB III	METODE PENELITIAN.....	26
A.	Populasi dan Sampel	26
1.	Populasi.....	26
2.	Sampel.....	26
B.	Variabel Penelitian.....	26
1.	Identifikasi Variabel Utama	26
2.	Klasifikasi Variabel Utama.....	26
3.	Definisi Operasional Variabel Utama	26
C.	Alat dan Bahan	27
1.	Alat.....	27
1.1.	Perangkat Keras.	27
1.2.	Perangkat Lunak.	27
2.	Bahan	27
D.	Jalannya Penelitian.....	28
1.	Pengumpulan Data	28
2.	Optimasi Geometri.....	28
3.	Perhitungan Deskriptor	28
4.	Pemilihan Deskriptor	28

5.	Pembuatan Model Persamaan Hubungan Kuantitatif	
	Struktur Aktivitas	29
6.	Validasi Model HKSA	29
E.	Analisa Hasil	29
	1. Analisis Regresi Linear Multivariat	29
	2. Analisis Kriteria Statistik Model Persamaan	
	Matematis	30
F.	Skema Penelitian	30
G.	Jadwal Penelitian	31
BAB IV	HASIL DAN PEMBAHASAN	32
A.	Permodelan Struktur Molekul	32
B.	Optimasi Geometri Senyawa Kurkumin dan Turunannya	
	dengan Metode PM3	33
C.	Perhitungan Deskriptor	35
D.	Analisa Statistik	38
E.	Validasi dan Penetapan Model Persamaan HKSA	39
BAB V	KESIMPULAN	48
A.	Kesimpulan	48
B.	Saran	48
DAFTAR PUSTAKA	49
LAMPIRAN	55

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
1. Struktur derivat kurkumin	13
2. Bagan Kerangka Konsep	25
3. Alur Penelitian.....	30
4. Struktur Senyawa Kurkumin	32
5. Struktur Senyawa Kurkumin dengan Penomoran Model Stick.....	32
6. Kerangka Struktur Senyawa Kurkumin dan Turunannya	33
7. Hasil Optimasi Geometri Senyawa Induk Kurkumin Menggunakan Metode PM3 dengan Model <i>Balls and Cylinders</i> ..	33
8. Grafik Persamaan 1	44
9. Grafik Persamaan 6	45
10. Grafik Persamaan Eksternal dengan Persamaan Model 1	46
11. Grafik Persamaan Eksternal dengan Persamaan Model 6.....	47

DAFTAR TABEL

	Halaman
1. Obat-obat yang digunakan dalam pengobatan leukemia.....	11
2. Variabel Pengukuran Turunan Kurkumin Terpilih	13
3. Parameter untuk <i>predictor</i> yang sering digunakan untuk analisis <i>Hansch</i>	19
4. Jadwal Penelitian	31
5. Data Energi Total dan Panas Pembentukan Senyawa Kurkumin dan Turunannya	34
6. Harga Muatan Atom Bersih Senyawa Kurkumin dan Turunannya Menggunakan Metode Semi Empiris PM-3	35
7. Deskriptor Elektronik Senyawa Kurkumin dan Turunannya Menggunakan Metode Semi Empiris PM-3	36
8. Deskriptor Senyawa Kurkumin dan Turunannya Menggunakan Metode Semi Empiris PM-3	36
9. Deskriptor-deskriptor yang terlibat dalam Model Persamaan HKSA Menggunakan <i>Systemic Search</i> dan <i>Genetic Algorithm</i>	39
10. Data Nilai Validasi Persamaan Model yang dihasilkan Menggunakan Metode MLR	40
11. Persamaan yang dihasilkan Model HKSA dengan <i>Systemic Search</i> dan <i>Genetic Algorithm</i> Menggunakan Metode MLR	40
12. Perbandingan Nilai Aktivitas Eksperimen dengan Nilai Aktivitas Prediksi dari 10 senyawa yang dilakukan HKSA yang dihitung dengan model persamaan 1	44
13. Perbandingan Nilai Aktivitas Eksperimen dengan Nilai Aktivitas Prediksi dari 10 senyawa yang dilakukan HKSA yang dihitung dengan model persamaan 6	45
14. Perbandingan Nilai Aktivitas Eksperimen dengan Nilai Aktivitas Prediksi dari senyawa kurkumin, Hs-031, dan Hs-037 yang dihitung dengan model persamaan 1	46
15. Perbandingan Nilai Aktivitas Eksperimen dengan Nilai Aktivitas Prediksi dari senyawa kurkumin, Hs-031, dan Hs-037 yang dihitung dengan model persamaan 6	46

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
1. Desain Senyawa dengan Aplikasi Hyperchem.....	55
2. Pemilihan metode semiempiris PM3.....	55
3. Hasil Optimasi Geometri dan Deskriptor-deskriptor dari Senyawa.....	56
4. Hasil Optimasi Geometri dan Deskriptor-deskriptor dari Senyawa pada QSAR Properties.....	57
5. Hasil Optimasi Geometri dan Deskriptor-deskriptor dari Senyawa pada Molecule Properties	57
6. Hasil Optimasi Geometri dan Deskriptor-deskriptor dari Senyawa pada Orbitals.....	58
7. Mencari persamaan HKSA terbaik dengan Aplikasi BuildQSAR	58
8. Mencari persamaan HKSA terbaik dengan Aplikasi <i>BuildQSAR</i> secara <i>Systemic Search</i> dan <i>Genetic Algorithm</i>	59
9. Hasil Semua Persamaan dengan Systemic Search	59
10. Hasil Sorting Persamaan HKSA dari Systemic Search.....	60
11. Mencari Persamaan dengan Genetic Algorithm.....	60
12. Hasil Persamaan Terbaik dengan Genetic Algorithm	61
13. Pemilihan Persamaan Terbaik dari Systemic Search dan Validasi Internal dengan MLR	61
14. Hasil Persamaan Terbaik dari Systemic Search dan Validasi Internal dengan MLR	62
15. Analisis Penuh Persamaan HKSA Model 1	65
16. Hasil Persamaan Terbaik dari Genetic Algorithm dan Validasi Internal dengan MLR	65
17. Analisis Penuh Persamaan HKSA Model 6	68
18. Hasil SPSS Validasi Eksternal	69

INTISARI

ASTUTI, S., 2022, KAJIAN HUBUNGAN KUANTITATIF STRUKTUR DAN AKTIVITAS (HKSA) SENYAWA KURKUMIN DAN TURUNANNYA SEBAGAI AGEN ANTITUMOR DARAH TERHADAP PENGHAMBATAN PERTUMBUHAN SEL K562, SKRIPSI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA.

Dilaporkan bahwa turunan kurkumin baru dapat menekan pertumbuhan sel tumor darah. Tujuan penelitian ini yaitu mengetahui sifat fisika kimia turunan kurkumin yang berpengaruh terhadap aktivitas antitumor sel darah yang dinyatakan sebagai model persamaan HKSA terbaik.

Penelitian ini menggunakan senyawa kurkumin dan dua belas turunannya yang telah memiliki parameter aktivitas antitumor sel darah (K562) sebagai IC₅₀. Parameter sifat fisika kimia seri senyawa kurkumin dan turunannya sebagai deskriptor meliputi muatan bersih atom pada struktur kerangka induk kurkumin, E_{HOMO}, E_{LUMO}, Log P, E_{Hid}, a, MR, Volume, Luas permukaan (SA), E_{NErgi} Total, momen dipol (u), Hf, dan Massa yang merupakan hasil perhitungan optimasi geometri menggunakan metode semiempiris PM3 dengan aplikasi *hyperchem*. Model persamaan HKSA dibangun menggunakan analisis perhitungan statistic BuilQSAR. Model persamaan HKSA terbaik selanjutnya dilakukan validasi internal dan eksternal.

Berdasarkan perhitungan analisa statistic dengan BuldQSAR, diperoleh deskriptor yang memiliki pengaruh paling besar yaitu muatan bersih atom, E_{HOMO}, luas permukaan, momen dipol dan Hf dengan persamaan regresi linear:

Log 1/IC₅₀ : + 1.7622 (± 0.3655) qC4 - 0.9457 (± 0.1047) E_{Homo} + 0.0013 (± 0.0002) SA + 0.0575 (± 0.0216) u - 0.0068 (± 0.0004) Hf - 11.4161 (± 1.0440)

, n = 10; R = 0.999; R² = 0,9990; SPress = 0.0232, serta persamaan regresi non linear :

Log 1/IC₅₀ = + 15.1400 (± 4.9008) qC7 + 7.4959 (± 5.6081) qC8 - 0.5839 (± 0.1397) qC15 + 0.0005 (± 0.0003) SA - 0.0054 (± 0.0008) Hf - 5.7246 (± 3.2476), n = 10; R = 0,999, R² = 0,9977; SPress = 0.0341.

Kata Kunci : Senyawa turunan kurkumin, Hubungan Kuantitatif Struktur dan Aktivitas (HKSA), Anti tumor, *Hyperchem*, IC 50.

ABSTRACT

ASTUTI, S., 2022, STUDY OF QUANTITATIVE STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIP (QSAR) OF CURCUMINE COMPOUNDS AND DERIVATIVES AS ANTITUMORIC AGENTS OF BLOOD ON GROWTH INHIBITION OF K562 CELLS, THESIS, FACULTY OF PHARMACEUTICAL, SETIA BUDI UNIVERSITY, SURAKARTA.

It was reported that a new curcumin derivative can suppress the growth of blood tumor cells. Purpose of this study is to determine the physical and chemical properties of curcumin derivatives that give affect to antitumor activity of blood cells which were expressed as the best HKSA equation model.

This study used curcumin and twelve derivatives which have antitumor activity parameters of blood cells (K562) as IC₅₀. Parameters of physicochemical properties of curcumin compounds series and their derivatives as descriptors include net charge of atoms in the curcumin framework structure, E_{HOMO}, E_{LUMO}, Log P, E_{Hid}, a, MR, Volume, Surface area (SA), Total Energy, dipole moment (u), Hf, and Mass which are the results of geometric optimization calculations using the PM3 semiempirical method with hyperchem application. HKSA equation model was built using the BuldQSAR statistical calculation analysis. The best HKSA equation model is then validated internally and externally.

Based on the calculation of statistical analysis with BuldQSAR, the descriptor that has the most influence is obtained, namely net atomic charge, E_{HOMO}, surface area, dipole moment and Hf with linear regression equation:

$\text{Log } 1/\text{IC}_{50} : + 1.7622 (\pm 0.3655) \text{ qC4} - 0.9457 (\pm 0.1047) \text{ E Homo} + 0.0013 (\pm 0.0002) \text{ SA} + 0.0575 (\pm 0.0216) \text{ u} - 0.0068 (\pm 0.0004) \text{ Hf} - 11.4161 (\pm 1.0440)$

, n = 10; R = 0.999; R² = 0,9990; SPress = 0.0232. as well as non-linear regression equation :

$\text{Log } 1/\text{IC}_{50} = + 15.1400 (\pm 4.9008) \text{ qC7} + 7.4959 (\pm 5.6081) \text{ qC8} - 0.5839 (\pm 0.1397) \text{ qC15} + 0.0005 (\pm 0.0003) \text{ SA} - 0.0054 (\pm 0.0008) \text{ Hf} - 5.7246 (\pm 3.2476)$, n = 10; R = 0,999, R² = 0,9977; SPress = 0.0341.

Keywords: *Curcumin derivatives, Quantitative Structure - Activity Relationship (QSAR), Anti-tumor, Hyperchem, IC 50*

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Kanker atau yang sering disebut dengan tumor atau neoplasma merupakan penyakit yang dapat mempengaruhi bagian tubuh manusia. Pertumbuhan sel kanker lebih cepat dari sel normal dan akan menyerang tubuh dan menyebar ke bagian tubuh lain. Kanker atau melanoma sering disebabkan oleh merokok, makanan yang tidak sehat, infeksi, paparan radiasi, kurangnya aktivitas fisik, obesitas, dan polusi lingkungan. Faktor-faktor ini dapat secara langsung merusak gen atau menyebabkan kesalahan dalam kode genetik yang menyebabkan mutasi pada sel kanker (Anand dkk., 2008). Menurut WHO, penyakit yang menyebabkan angka kematian tertinggi yaitu kanker. Kanker dianggap sebagai kelompok besar penyakit yang dapat menyerang bagian tubuh manapun. Istilah untuk kondisi ini adalah tumor ganas dan tumor dengan pertumbuhan sel-sel baru yang tidak normal dan menyebar di luar batas normal dengan masuk ke dalam tubuh dan menyebar ke organ lain. Penyebaran ini disebut proses metastatik (Anies, 2009).

Leukemia adalah kelainan sekelompok neoplasma darah yang disebabkan oleh mutasi pada sel punca hematopoietik (sel myeloid atau limfosit). Leukemia berdasarkan perjalanan penyakit dibagi menjadi dua yaitu *acute myeloid leukemia* (AML) dan *chronic myeloid leukemia* (CML). Klasifikasi ini didasarkan pada subtype yang dibedakan menjadi AML, CML, leukemia limfoblastik akut, dan leukemia limfoblastik kronis (LMK). Prevalensi CML bervariasi di antara kelompok etnis dan berdasarkan lokasi geografis, usia, dan jenis kelamin. Pada tahun 2010, prevalensi CML di Amerika Serikat adalah sekitar 11,6 kasus per 100.000 penduduk. LMK lebih banyak terjadi pada pria dibandingkan wanita, dengan rasio 1,2 : 1,7. Perbedaan morbiditas ini berkorelasi dengan jumlah sel target yang lebih besar dengan risiko transformasi neoplastik yang lebih tinggi. LMK biasanya terjadi pada anak-anak sangat jarang, sekitar 0,6 hingga 1,2 juta anak per tahun. Manifestasi klinik pada orang dewasa diperburuk oleh perkembangan metaplasia meduler, yang dapat menyebabkan kematian. Kematian akibat leukemia kronis terjadi sekitar 50% lebih banyak daripada leukemia akut (Rafika, 2019).

Metode pengobatan yang dapat digunakan untuk pasien kanker termasuk operasi, radiasi, dan kemoterapi. Kemoterapi dan terapi radiasi adalah pengobatan adjuvant yang umum digunakan. Kemoterapi dan terapi radiasi bertujuan untuk menghancurkan sel-sel kanker yang masih berada di dalam tubuh dan tidak dapat diakses melalui pembedahan, mencegah kanker datang kembali, dan mencegah metastasis. Kemoterapi dan radiasi dapat diberikan setelah (terapi adjuvan) atau sebelum pembedahan (terapi adjuvan baru). Ukuran tumor dapat diperkecil dengan pengobatan adjuvant untuk mempermudah pembedahan (Devita, 2008).

Kemoterapi diberikan melalui suntikan intravena atau melalui mulut. Kemoterapi diberikan selama beberapa bulan dengan masa istirahat untuk pemulihan. Menambahkan beberapa obat untuk kemoterapi lebih efektif daripada menggunakan satu obat saja. Efek samping kemoterapi yang umum termasuk immunosupresi, mual, rambut rontok, dan kehilangan nafsu makan. Dalam terapi radiasi (radioterapi), diberikan dalam dosis kecil setiap hari selama beberapa minggu dengan tujuan untuk membunuh sel kanker yang tidak dapat diangkat dengan pembedahan atau dalam terapi adjuvant baru. Efek samping yang sering terjadi akibat terapi radiasi adalah immunosupresi, gatal-gatal, kulit kering, dan kemerahan (Devita, 2008).

Tanaman merupakan sumber obat untuk berbagai keperluan dalam pengobatan dan pemeliharaan kesehatan, termasuk pengobatan kanker. Selama 30 tahun terakhir, 236 kandidat senyawa aktif (*New Chemical Entities*, NCEs) telah ditemukan dan dilaporkan sebagai obat antikanker dan hampir 80% di antaranya merupakan senyawa alami, termasuk obat-obatan herbal (Greenwell, 2015). Salah satu herbal yang memiliki aktivitas anti kanker adalah kurkumin.

Kurkumin merupakan senyawa flavonoid yang larut dalam ethanol, dimethylsulfoxid dan aseton, tetapi tidak larut dalam air. Rumus molekul kurkumin yaitu $C_{21}H_{20}O_6$ dengan berat molekul 368,37 g/mol dan memiliki titik didih 183°C . panjang gelombang maksimal senyawa kurkumin pada spektrofotometri yaitu 430 nm yang mengikuti hukum Lambert-Beer dengan range 0,5 sampai 5 $\mu\text{g/ml}$. Hasil spektrofotometri untuk larutan kurkumin 1% dalam pelarut acetone pada λ 415 – 420 nm menghasilkan absorbansi 1650 (Sethi *et al*, 2009). Kurkumin sering dimanfaatkan dalam kombinasi dengan fitokimia lain seperti resveratrol, quercetin, sulforaphane, asam retinoat, dan folat

dalam pengobatan kanker. Pada tikus dengan karsinoma paru-paru, kurkumin bila diberikan dalam kombinasi dengan enzim metabolisme obat termodulasi resveratrol serta indeks antioksidan dan proliferasi sel (Liu Y, dkk, 2015).

Kadar ROS (*Reactive Oxygen Species*) pada sel kanker manusia dapat meningkat dibandingkan dengan perkembangan pada sel normal. Tingkat ROS intraseluler yang meningkat secara moderat mempercepat perkembangan siklus sel dengan meningkatkan kadar mRNA siklin. Ini secara aktif meningkatkan kelangsungan hidup sel melalui protein kinasi D1 (PKD1) dan Akt kinase secara pasif meningkatkan kelangsungan hidup sel melalui metabolisme energi, morfologi sel, adhesi sel, motilitas sel, angiogenesis, dan batang tumor. Namun, tingkat ROS yang terlalu tinggi akan memicu respons stress oksidatif dan pada akhirnya menyebabkan penghentian siklus sel, penuaan sel, dan apoptosis. Kurkumin menekan pertumbuhan sel darah putih dengan meningkatkan kadar ROS dengan menargetkan enzim metabolisme ROS yang diekspresikan secara berlebihan dalam sel leukemia. Dalam sebuah penelitian yang dilakukan oleh Larasati, kurkumin menunjukkan aktivitas dalam menekan pertumbuhan sel leukemia dengan cara meningkatkan kadar ROS dimana menargetkan enzim metabolisme ROS yang diekspresikan secara berlebihan dalam sel-sel ini, dan sel leukemia. Kurkumin menunjukkan aktivitas antitumor pada berbagai sel kanker dan tampaknya memiliki efek antiproliferasi pada berbagai sel tumor, tetapi tidak pada sel normal. Hal ini menunjukkan bahwa kurkumin cocok sebagai obat antikanker pada manusia (Larasati, 2018).

ROS adalah salah satu molekul yang diturunkan dari oksigen (O_2) yang sangat reaktif, dan sebelumnya dianggap merusak sel dengan beberapa fungsi fisiologis. Namun, temuan terbaru menunjukkan bahwa ROS bertindak sebagai pembawa pesan sekunder dalam pensinyalan sel dan terlibat dalam proliferasi sel, kelangsungan hidup, diferensiasi sel, sintesis protein, metabolisme, proliferasi sel, glukosa dan peradangan. Laporan terbaru menunjukkan bahwa selain melalui mitokondria, faktor pertumbuhan dan sitoskeleton merangsang produksi superoksida melalui aktivasi NADPH oksidase (NOX) di sitoplasma, yang selanjutnya diubah menjadi H_2O_2 oleh SOD di sitoplasma. H_2O_2 adalah H_2O_2 yang sangat difus dan ringan yang dapat bertindak sebagai pembawa pesan kedua yang sebenarnya.

Namun, konsentrasi ROS yang terlalu tinggi dapat merusak DNA sel, protein dan lipid, yang menyebabkan kematian sel. Dalam penelitian yang dilakukan (Nakamae dkk., 2019), merancang dan menguji turunan kurkumin yang sebelumnya belum dilaporkan. Semua pertumbuhan sel tumor ditekan dan beberapa menunjukkan kualitas yang lebih baik daripada kurkumin. Analisis cluster menunjukkan bahwa peningkatan ROS dikaitkan dengan aktivitas antitumor. Hasil ini dapat memberikan petunjuk untuk lebih memahami aktivitas kurkumin dan pendekatan bantuan untuk pengembangan obat baru.

Pengembangan dan perancangan senyawa anti tumor baru dapat dilakukan dengan berbagai metode, salah satunya dapat digunakan dengan metode analisa Hubungan Kuantitatif Struktur Aktivitas (HKSA). Metode ini dapat mengurangi unsur *trial and error* dalam sintesis obat baru. HKSA bertujuan untuk menemukan hubungan yang konsisten secara empiris antara sifat molekul dan bioaktivitas suatu senyawa (Saputra, 2014). Tujuan dari analisis HKSA adalah untuk memahami mengapa obat dengan struktur yang berbeda menginduksi bentuk aktivitas atau potensi yang berbeda untuk memahami interaksi obat-reseptor yang menghasilkan efek obat, dan untuk menemukan senyawa baru yang lebih baik dari yang sebelumnya.

Deskriptor merupakan parameter ukur yang sering menjadi variabel prediktor. Deskriptor yang digunakan dalam studi HKSA ini berdasarkan metode Hansch yang dikembangkan dari pemikiran bahwa interaksi senyawa dengan reseptor terjadi karena adanya aksi gaya antarmolekul seperti interaksi hidrofobik, interaksi polar, interaksi elektrostatis, pengaruh gaya antarmolekul, dan senyawa sterik. (Ridhatul, 2013).

Parameter sifat fisikokimia substituen pada metode Hansch merupakan sterik (E_s), parameter hidrofobik (π), dan elektronik (σ). Pilihan sifat fisikokimia sebagai deskriptor yang digunakan adalah muatan bersih atom dalam struktur rangka induk kurkumin. Hal ini dipilih karena untuk memudahkan dalam memodifikasi struktur saat merancang struktur senyawa dengan cara penambahan gugus pendorong atau penarik elektron pada atom yang dihitung muatan bersihnya yang terlibat dalam persamaan HKSA terbaik. Deskriptor elektronik muatan bersih atom sangat berpengaruh dalam penentuannya terhadap interaksi elektronik antar atom yang saling berikatan dalam suatu molekul. Interaksi ini melibatkan elektron pada atom akan saling

berikatan sehingga mempengaruhi harga dari masing-masing muatan atom (Hadanu, 2018). Selain itu, pemilihan deskriptor-deskriptor selain muatan bersih atom yaitu untuk melihat kestabilan dan reaktivitas suatu molekul yang dapat dilihat melalui E_{HOMO} dan E_{LUMO} (Hartantyo, 2007). Kemampuan senyawa dalam berinteraksi dengan air, kepolaran suatu senyawa dapat dilihat dari deskriptor-deskriptor lain.

Pemilihan metode perhitungan semi empiris khususnya PM3 merupakan metode yang dikembangkan oleh James J. P. Stewart. Metode ini merupakan parameterisasi ulang dari metode AM1 yang mengabaikan tumpang tindih dua atom yang berbeda. Perhitungan semiempiris PM3 sering digunakan pada kebanyakan senyawa organik yang mengandung atom O, N, dan C.

Pada penelitian ini akan dilakukan analisis HKSA terhadap senyawa kurkumin dan 12 senyawa turunan yang disintesis dari Nakamae, *et al.* (2019). Turunan kurkumin dihasilkan dari sintesis C7-kurkuminoid, hs-031 dan demetilasi hs-037 melalui kondensasi aldol dari 2,4- pentanedion dengan 3,5-dimetoksibenzaldehida. Semua C5-curucuminoids disintesis melalui kondensasi 1-aril-1,3-butanedion, yang dibuat oleh kondensasi Claisen dari turunan asetofenon yang sesuai dengan etil asetat, dengan aldehida aromatik. Aktivitas antitumor senyawa kurkumin dan 12 senyawa turunan berdasarkan parameter IC50 yaitu konsentrasi yang dapat merusak 50% pertumbuhan sel tumor darah (K562). Penelitian ini menggunakan analisis HKSA dengan tujuan untuk mengetahui korelasi semua sifat fisikokimia kurkumin dan turunannya yang mempengaruhi aktivitas antitumor sel darah.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, dapat dirumuskan permasalahan sebagai berikut :

1. Apa saja deskriptor-deskriptor yang dapat mempengaruhi aktivitas antitumor pada senyawa turunan kurkumin?
2. Bagaimana hubungan sifat fisika kimia terhadap aktivitas antitumor sel darah pada senyawa kurkumin dan turunannya dinyatakan sebagai persamaan HKSA terbaik?

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk:

1. Mengetahui deskriptor-deskriptor apa saja yang dapat mempengaruhi aktivitas antitumor pada senyawa turunan kurkumin
2. Menggambarkan hubungan sifat fisika kimia terhadap aktivitas antitumor sel darah pada senyawa kurkumin dan turunannya dinyatakan sebagai persamaan HKSA terbaik

D. Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian ini antara lain :

1. Manfaat teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi tentang hubungan antara struktur dan aktivitas senyawa kurkumin dan turunannya sebagai senyawa antitumor.

2. Manfaat praktis

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi acuan dalam mensintesis senyawa baru turunan kurkumin dan menguji aktivitas antitumor senyawa tersebut baik secara in vivo maupun in vitro.