



ANALISIS HUBUNGAN KUANTITATIF STRUKTUR DAN AKTIVITAS ANALGESIK SENYAWA TURUNAN MEPERIDIN MENGGUNAKAN METODE SEMIEMPIRIS AM1

Analysis of a Quantitative Relationship Between the Structure and Analgesic Activity of Meperidin Derivatives Using Semi-Empirical AM1 Method

Suryadi Budi Utomo*, Fajar Sanubari, Budi Utami, dan Nanik Dwi Nurhayati

Program Studi Pendidikan Kimia, Fakultas Keguruan dan Ilmu Pendidikan,
Universitas Sebelas Maret
Jl. Ir. Sutami No. 36A, Surakarta, Jawa Tengah, Indonesia 57126

* Untuk korespondensi: Telp/ Fax : 0271-648939, email: sbukim98@yahoo.com

Received: July 10, 2017

Accepted: December 11, 2017

Online Published: December 31, 2017

DOI : 10.20961/jkpk.v2i3.12092

ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan untuk melakukan analisis hubungan kuantitatif antara struktur dan aktivitas analgesik senyawa turunan meperidin dan menentukan persamaan Hansch antara senyawa turunan meperidin dengan aktivitas analgesiknya. Penelitian dilakukan melalui perhitungan komputer (*in silico*) dengan menggunakan metode semiempiris AM1. Tahap pertama yaitu melakukan pemodelan molekul senyawa turunan meperidin, kemudian melakukan proses optimasi geometri. Langkah kedua yaitu melakukan pencarian nilai deskriptor yang berupa deskriptor elektronik, sterik, dan hidrofobik. Tahap terakhir dilakukan analisis statistik menggunakan regresi berganda model *Backward*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa aktivitas analgesik dipengaruhi secara signifikan oleh variasi deskriptor, terutama deskriptor elektronik yang memiliki pengaruh lebih dominan daripada deskriptor sterik dan hidrofobik. Deskriptor yang paling berpengaruh adalah muatan pada atom N, karena atom N merupakan komponen penting dalam senyawa analgesik.

Kata kunci: turunan Meperidin, aktivitas analgesik, deskriptor elektronik, persamaan Hansch

ABSTRACT

This research aims were to analyze a quantitative relationship between the structure and analgesic activity of meperidine derivatives and to determine the Hansch equation between meperidine derivatives and their analgesic activity. The study was done by computer calculation (*in silico*) using semiempirical method of AM1. The first stage was molecules modelling of meperidine derivative compounds, followed with performing the process of geometric optimization. The second step was to determine the descriptor value in the form of electronic, steric, and hydrophobic descriptors. The last stage was done by statistics analysis using multiple regressions with backward model. The results showed that analgesic activity was significantly influenced by variation of descriptors, especially electronic descriptor which has more dominant influence than steric and hydrophobic descriptors. The most influential descriptor is the charge on N atoms, since N atoms are an important component in analgesic compounds.

Keywords: Meperidine derivatives, analgesic activity, electronic descriptor, Hansch equation .

PENDAHULUAN

Meperidin merupakan salah satu obat analgesik, yang termasuk golongan analgesik narkotik [1]. Meperidin juga dikenal sebagai petidin. Meperidin menimbulkan analgesia, sedasi, euphoria, depresi nafas dan efek sentral lain. Pemberian dosis terapi meperidin pada pasien yang berbaring tidak mempengaruhi sistem kardiovaskuler, tidak menghambat kontraksi miokard dan tidak mengubah gambaran EKG (*Elektro Kardiograf*). Metabolisme meperidin terutama berlangsung di hati. Pada manusia meperidin mengalami hidrolisis menjadi asam meperidinat yang sebagian mengalami konjugasi. Meperidin hanya digunakan untuk menimbulkan analgesia.

Jenis dan intensitas hubungan interaksi antara senyawa obat dan sistem biologis sangat ditentukan oleh sifat fisika dan kimia molekul obat. Sifat ini adalah hasil dari jenis, jumlah, dan ikatan antaratom, serta susunan ruang atom yang membentuk molekulnya yang dapat dipelajari secara komputasi (*in silico*). Menurut Satpathy, dkk. [2], metode *in silico* memiliki peluang keberhasilan yang besar. Selain itu keuntungan lainnya adalah waktu yang digunakan relatif singkat dan biayanya lebih rendah dalam evaluasi bioaktivitas obat jika dibandingkan dengan pengujian secara eksperimen.

Dalam mempelajari aktivitas suatu obat dengan metode HKSA (Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas) atau *Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR)* melibatkan beberapa parameter. Ada tiga macam parameter fisika kimia yang dapat

digunakan untuk memprediksi molekul obat baru yang lebih potensial, yaitu parameter hidrofobik, efek elektronik, dan efek sterik.

Penelitian terkait QSAR telah banyak dilaporkan untuk beberapa senyawa yang memiliki aktivitas biologis yang menarik, namun dengan metode perhitungan semiempiris yang berbeda yaitu *Parameterized Model 3 (PM3)* [3,4]. Pada penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Tahir dkk. [5] tentang analisis hubungan kuantitatif struktur dan aktivitas antitokso-plasma senyawa analog kuinolon dengan menggunakan deskriptor teoritik diperoleh informasi bahwa aktivitas biologis senyawa analog kuinolon yang dinyatakan dalam $\log(1/IC_{50})$ dipengaruhi oleh deskriptor sterik, elektronik, dan hidrofobik.

Berdasarkan uraian di atas, maka perlu dilakukan suatu penelitian yang mengkaji dan menganalisis hubungan kuantitatif antara sifat fisika dan sifat kimia senyawa turunan meperidin terhadap aktifitas biologisnya yang dinyatakan dalam ED_{50} . ED_{50} (*median effective dose*) diartikan sebagai dosis yang diperlukan untuk memberikan efek biologis terhadap 50% populasi. Percobaan ini menggunakan tiga buah parameter, yaitu parameter hidrofobik berupa koefisien partisi ($\log p$), parameter sterik berupa luas permukaan, refraktifitas molar, volume molekul, massa molekul, energi hidrasi, dan parameter elektronik berupa muatan bersih atom rantai induk, energi orbital molekul HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital), dan energi orbital molekul LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital) yang dihitung dengan perangkat lunak *HyperChem 8.0*, menggunakan

metode *semiempiris AM1*. Metode ini dipilih karena dirancang untuk memproduksi panas pembentukan dan struktur dari sejumlah besar molekul organik. Selanjutnya, parameter-parameter tersebut dianalisis hubungannya secara statistik dengan aktivitas biologis yang diambil dari literatur menggunakan *software SPSS 17 for windows*).

METODE PENELITIAN

Alat

a. Perangkat keras

Komputer dengan prosesor *Intel Pentium R* dengan kapasitas *1 GB DDR3 Memory* dan *500GB HDD*.

b. Perangkat lunak

Perangkat lunak yang digunakan adalah *software ChemDraw Ultra 8.0 (ChemOffice 2004)* untuk menggambar struktur molekul 2D, *software Hyperchem 8.0* untuk melakukan optimasi geometri *semiempiris AM1*, perhitungan muatan atom, log P, energi HOMO, energi LUMO, luas permukaan, refraktifitas molar, volume molekular, massa, dan energi hidrasi, *software Microsoft Office Excel 2007* untuk perhitungan data, dan *software SPSS 17.0 for Windows* untuk analisis statistik.

Prosedur Kerja

a. Pemodelan molekul

Sejumlah 16 senyawa turunan meperidin (Tabel 1) digambar dan dibentuk secara 2D kemudian diubah ke dalam bentuk 3D.

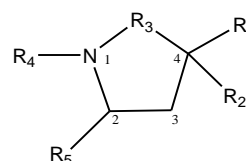
b. Perhitungan struktur elektronik dengan metode semiempiris AM1

Senyawa turunan meperidin setelah melalui pemodelan molekul kemudian dioptimasi menggunakan metode semiempirik AM1 algoritma Polak-Ribiere dengan batas konvergensi 0,1 kkal/(Åmol) untuk mendapatkan struktur yang paling stabil dengan tingkat energi terendah. Setelah itu dilakukan perhitungan struktur elektronik yang terdiri dari muatan bersih atom-atom pada kerangka struktur induk meperidin, energi orbital HOMO, dan energi orbital LUMO. Muatan bersih pada atom-atom yang terdapat dalam kerangka struktur induk meperidin terdiri dari 16 atom, yaitu: qN_1 , qC_2 , qC_3 , qC_4 , yang ditampilkan pada Gambar 1.

Selanjutnya dilakukan perhitungan energi orbital HOMO dan energi orbital LUMO dengan menggunakan *Compute-Orbitals*. Energi HOMO merupakan energi pada orbital molekul paling tinggi yang terisi elektron, sedangkan energi LUMO merupakan energi pada orbital molekul terendah yang tidak terisi elektron.

c. Penentuan koefisien partisi (log P)

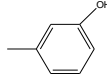
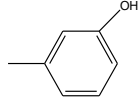
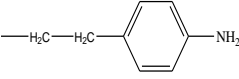
Koefisien partisi menunjukkan lipofilitas yaitu kemudahan suatu senyawa untuk larut dalam lemak. Perhitungan koefisien partisi tiap-tiap molekul dalam satu seri senyawa meperidin ditentukan dengan *Compute-QSAR Properties-Log P*.



($R_5 = H$ kecuali A-8, yaitu CH_3)

Gambar 1. Struktur induk meperidin

Tabel 1. Data senyawa turunan meperidin beserta aktivitas analgesik yang dinyatakan dalam E.D.₅₀ (mg/Kg) [6]

Senyawa	Struktur				AktivitasA nalgesik (E.D. ₅₀)
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	
A-1	-C ₆ H ₅	-COOC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	1.0
A-2		-COOC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	1.5
A-3	-C ₆ H ₅	-COOCH(CH ₃) ₂	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	15
A-4	-C ₆ H ₅	-C(=O)-C ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	0.5
A-5		-C(=O)-C ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	6.2
A-6	-C ₆ H ₅	-O-C(=O)-C ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	5
A-7	-C ₆ H ₅	-O-C(=O)-C ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ (CH ₃)-	-CH ₃	5
A-8	-C ₆ H ₅	-O-C(=O)-C ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ (CH ₃)-	-CH ₃ (R ₅ =CH ₃)	7.5
A-9	-C ₆ H ₅	-COOC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	2.6
A-10	-C ₆ H ₅	-COOC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ -		3.5
A-11	-C ₆ H ₅	-COOC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ -	-(CH ₃) ₃ -NH-C ₆ H ₅	55
A-12	-C ₆ H ₅	-O-C(=O)-C ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH(C ₆ H ₅) O-C(=O)-C ₂ H ₅	1880
A-13	-C ₆ H ₅	-COOC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	1
A-14	-C ₆ H ₅	-O-C(=O)-C ₂ H ₅	-CH- CH ₃	-CH ₃	0.3
A-15	-H	-N(CC ₂ H ₅) C ₆ H ₅	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	940
A-16	-COOCH ₃	-N(CC ₂ H ₅) C ₆ H ₅	-CH ₂ CH- CH ₃	-CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	8400

d. Perhitungan struktur sterik

Perhitungan struktur sterik yang terdiri dari luas permukaan, refraktivitas molar, volume molekular, massa, dan energi hidrasi ditentukan dengan *Compute-QSAR Properties*.

e. Analisis statistik HKSA

Data-data yang didapat dari penelitian ini terdiri dari muatan bersih atom pada kerangka struktur induk meperidin, energi HOMO, energi LUMO, log P, luas

permukaan, refraktifitas molar, volume molekular, massa, dan energi hidrasi. Berdasarkan data-data tersebut selanjutnya dilakukan analisis statistik untuk mencari model persamaan HKSA terbaik dalam menentukan prediksi aktivitas senyawa meperidin.

Analisis MLR melibatkan dua buah variabel, yaitu variabel bebas dan variabel terikat. Variabel bebas berupa muatan bersih atom pada kerangka struktur induk meperidin yang dinyatakan dalam *Coulomb*, energi HOMO dan LUMO yang dinyatakan dalam eV, nilai log P, luas permukaan dalam Å², refraktifitas molar dalam Å³, volume molekular dalam Å³, massa dalam sma, dan energi hidrasi dalam kkal/mol. Variabel tergantung berupa aktivitas analgesik ($\log \frac{1}{ED_{50}}$) untuk masing-masing senyawa turunan meperidin.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil perhitungan metode semiempiris AM1 menggunakan program *HyperChem* diperoleh data berupa muatan bersih atom (q), surface area (SA), energy hidrasi (EH), refraktifitas molar (RM), dan koefisien partisi masing-masing senyawa yang dianalisis (Log P) sebagaimana disajikan pada Tabel 2.

Data pada tabel tersebut menunjukkan nilai koefisien partisi yang paling besar dimiliki oleh senyawa A-12, sedangkan yang paling kecil dimiliki oleh senyawa A-2. Koefisien partisi menunjukkan lipofilisitas yaitu kemudahan suatu senyawa untuk larut dalam lemak [7]. Semakin besar koefisien partisi maka semakin besar kelarutan senyawa tersebut dalam lemak atau dengan kata lain sifat lipofilisitasnya semakin besar. Semakin besar nilai koefisien partisi suatu senyawa, maka sifat senyawa tersebut akan semakin nonpolar.

Tabel 2. Hasil perhitungan deskriptor

Senyawa	Muatan bersih atom (Coulomb)				SA	EH	RM	Log P
	q N1	q C2	q C3	q C4				
A-1	-0.260	-0.073	-0.147	0.012	473.770	-0.760	72.480	2.470
A-2	-0.260	-0.073	-0.147	-0.009	484.810	-6.660	74.180	2.180
A-3	-0.260	-0.076	-0.152	-0.010	484.370	-0.390	76.900	2.880
A-4	-0.257	-0.070	-0.150	-0.055	444.630	-0.080	71.140	3.270
A-5	-0.257	-0.069	-0.150	-0.057	458.320	-6.640	72.840	2.980
A-6	-0.256	-0.067	-0.181	0.132	465.260	-0.930	71.990	1.980
A-7	-0.259	-0.065	-0.112	0.150	491.810	0.310	76.410	2.480
A-8	-0.251	-0.014	-0.178	0.167	504.170	0.300	80.830	2.900
A-9	-0.256	-0.075	-0.150	0.013	626.280	-2.390	101.850	4.490
A-10	-0.255	-0.075	-0.150	0.013	647.240	-6.490	106.550	3.710
A-11	-0.255	-0.075	-0.149	0.013	680.320	-4.850	111.630	3.960
A-12	-0.251	-0.068	-0.180	0.133	732.620	-3.150	121.210	4.190
A-13	-0.267	-0.050	-0.149	0.040	488.120	-0.210	77.080	2.860
A-14	-0.258	-0.071	-0.201	0.116	463.200	-0.670	71.550	2.340
A-15	-0.248	-0.076	-0.167	0.022	608.420	-1.530	103.480	3.770
A-16	-0.267	-0.059	-0.170	0.120	668.340	-2.160	118.790	3.840

Untuk menguji apakah deskriptor-deskriptor tersebut memiliki pengaruh yang signifikan terhadap aktivitas analgesik dari senyawa turunan meperidin maka dilakukan pengujian dengan analisis regresi berganda dengan bantuan *software SPSS Statistic*. Tujuan utama analisis regresi berganda adalah untuk menduga besarnya koefisien

regresi. Selanjutnya, koefisien regresi inilah yang akan menunjukkan besarnya pengaruh peubah bebas (deskriptor) terhadap peubah tak bebas (aktivitas analgesik) [8]. Hasil analisis diperoleh 9 model persamaan yang melibatkan deskriptor yang berbeda (Tabel 3). Besarnya nilai koefisien regresi masing-masing deskriptor disajikan pada Tabel 4.

Tabel 3. Hasil Analisis Regresi Multilinear Metode *Backward* dengan berbagai deskriptor

Model	n	m	R	R ²	SE	F	F/F _{Tabel}	Press	Sig
1 ^a	16	11	0.968	0.936	0.636	5.341	1.127	1.621	0.06
2 ^b	16	10	0.968	0.936	0.570	7.324	1.804	1.625	0.02
3 ^c	16	9	0.967	0.936	0.522	9.699	2.63	1.635	0.006
4 ^d	16	8	0.966	0.933	0.493	12.236	3.557	1.679	0.002
5 ^e	16	7	0.960	0.921	0.502	13.288	4.039	2.014	0.001
6 ^f	16	6	0.944	0.890	0.556	12.188	3.785	2.786	0.001
7 ^g	16	5	0.929	0.863	0.590	12.594	3.936	3.484	0.00
8 ^h	16	4	0.907	0.823	0.640	12.752	3.911	4.510	0.00
9 ⁱ	16	3	0.888	0.788	0.669	14.907	4.37	5.379	0.00

Ket n = jumlah data; m = jumlah variabel yang masuk dalam persamaan, M = massa

- Deskriptor: qN₁, qC₂, qC₃, qC₄, E_{HOMO}, E_{LUMO}, SA, EH, LogP, RM, M
- Deskriptor: qN₁, qC₃, qC₄, E_{HOMO}, E_{LUMO}, SA, EH, LogP, RM, M
- Deskriptor: qN₁, qC₃, qC₄, E_{HOMO}, E_{LUMO}, SA, EH, LogP, RM
- Deskriptor: qN₁, qC₃, qC₄, E_{HOMO}, E_{LUMO}, SA, LogP, RM
- Deskriptor: qN₁, qC₄, E_{HOMO}, E_{LUMO}, SA, LogP, RM
- Deskriptor: qN₁, E_{HOMO}, E_{LUMO}, SA, LogP, RM
- Deskriptor: qN₁, E_{HOMO}, SA, LogP, RM
- Deskriptor: E_{HOMO}, SA, LogP, RM
- Deskriptor: SA, LogP, RM

Tabel 4. Data koefisien regresi dari masing model

Model	Koefisien											
	Const	q N1	q C2	q C3	q C4	E _{-HOMO}	E _{-LUMO}	SA	EH	LogP	RM	M
1	3.003	-94.66	-1.714	-10.156	5.242	3.003	-1.818	0.040	-0.33	2.225	-0.410	-0.15
2	2.137	-94.848		-10.136	4.853	2.944	-1.826	0.041	-0.031	2.186	-0.042	0.012
3	-2.090	-97.754		-10.805	4.974	2.599	-1.653	0.042	-0.047	2.056	-0.361	
4	-0.386	-95.354		-9.708	3.963	2.702	-2.046	0.044		1.962	-0.364	
5	5.462	-82.904			4.961	2.76	-2.681	0.040		1.990	-0.347	
6	1.629	-62.366				1.824	-1.766	0.039		1.296	-0.309	
7	-3.333	-57.232				1.234		0.039		1.07	-0.293	
8	10.249					1.018		0.033		0.925	-0.259	
9	0.314							0.035		0.918	-0.263	

Menurut Pranowo, dkk. [9], ada beberapa faktor yang harus diperhatikan dalam memilih model persamaan regresi terbaik. Faktor-faktor tersebut antara lain koefisien korelasi (R) besar, koefisien determinasi (R²) besar, Standar Error (SE) kecil, kriteria Fisher dari SPSS (F) hitung besar, F/F_{tabel} besar, *Predicted Residual Sum of Square* (Press) kecil, dan tingkat signifikansi (sig) kecil.

Berdasarkan data pada Tabel 3, maka persamaan terbaik yang di ambil adalah persamaan model 4, yaitu persamaan dengan 8 deskriptor berupa muatan N (qN₁),

$$\log\left(\frac{1}{ED_{50}}\right) = -0,386 - 95,354 qN_1 - 9,708 qC_3 + 3,963 qC_4 + 2,702 E.H \\ - 2,046E.L + 0,44 SA - 0,962 Lp - 0,364 RM$$

Dengan :

$\log\left(\frac{1}{ED_{50}}\right)$ = aktivitas analgesik

qN₁ = muatan pada atom nitrogen nomor 1

qC₃ = muatan pada atom karbon nomor 3

qC₄ = muatan pada atom karbon nomor 4

E.H = energi orbital HOMO

E.L = energi orbital LUMO

SA = surface area

Lp = log p

RM = refraktifitas molar

Berdasarkan model yang dihasilkan, diperoleh harga koefisien korelasi (R) sebesar 0,966. Semakin mendekati angka 1 semakin kuat hubungan antara variabel bebas terhadap variabel terikat. Hal ini berarti kedelapan deskriptor yang terlibat dalam model regresi secara bersama-sama memiliki hubungan yang kuat terhadap aktivitas analgesik dari senyawa turunan meperidin.

Energi Lumo, muatan atom C nomor 3 (qC₃), muatan atom C nomor 4 (qC₄), Energi Homo, koefisien partisi (Log p), Luas permukaan (Surface Area), dan Refraktifitas Molar. Model regresi yang dipilih memiliki nilai R = 0.966; R² = 0.933; SE = 0.493; F = 12.236; F/F_{tabel} = 3.557; Press = 1.679; dan sig = 0.002.

Jadi, penulisan model regresi yang paling tepat untuk menggambarkan hubungan kuantitatif struktur aktivitas (persamaan HKSA metode Hansch) senyawa turunan meperidin terhadap aktivitas analgesiknya adalah sebagai berikut:

R square atau R² sebesar 0,933 menunjukkan koefisien determinasi dari model persamaan regresi yang berarti bahwa sebesar 93,3 % variabel terikat (Y) yaitu nilai aktivitas analgesik dapat diterangkan oleh model persamaan regresi, sedangkan sisanya yaitu sebesar 6,7 % diterangkan oleh faktor-faktor yang lain yang tidak terlibat dalam penelitian.

Standard error (SE) merupakan parameter untuk mengukur variabilitas Y

observasi di sekitar garis regresi [8]. Semakin mendekati garis prediksi, maka semakin baik persamaan regresi yang dihasilkan. Pada penelitian ini diperoleh standard error terkecil pada persamaan 4, yaitu bernilai 0.492328. Hal ini menunjukkan bahwa aktivitas biologis hasil observasi memiliki variasi sebesar 0.492328 disekitar garis prediksi.

Tingkat signifikansi (α) atau kesalahan maksimal yang bisa diterima dari penelitian adalah sebesar 5%. Jadi nilai signifikansi yang bisa diterima adalah yang kurang dari 0.05. Dari kesembilan model regresi, hanya model 1 yang tidak memenuhi tingkat signifikansi sebesar 5%, selebihnya kesemua model bisa diterima. Namun, setelah mempertimbangkan kriteria statistik yang lain maka dipilih model 4 sebagai model regresi terbaik. Model 4 memiliki nilai signifikansi sebesar 0.002, yang menyatakan bahwa keakuratan perhitungan model regresi adalah 99,98%.

Prediktor Hansch yang terlibat dalam model persamaan 4 adalah : (a) prediktor elektronik meliputi muatan bersih atom N_1 , C_3 , C_4 , E_{LUMO} , E_{HOMO} , μ ; (b) prediktor sterik yang terlibat adalah, luas permukaan, refraktivitas molar; dan (c) prediktor hidrofobik yang diwakili oleh $\log p$.

Nilai $\log\left(\frac{1}{ED_{50}}\right)$ dalam model persamaan 4 berbanding lurus dengan qC_4 , E_{HOMO} , luas permukaan (SA) dan berbanding terbalik dengan qN_1 , qC_3 , E_{LUMO} , $\log p$, dan refraktivitas molar (RM). Menurut konsep awal model persamaan 4, muatan bersih atom C_4 , E_{HOMO} , dan luas permukaan yang bernilai semakin besar (relatif positif) akan meningkatkan nilai $\log\left(\frac{1}{ED_{50}}\right)$. Sedangkan

muatan bersih atom N_1 , C_3 , $\log p$, E_{LUMO} dan refraktivitas molar (MR) yang semakin besar akan menurunkan nilai $\log\left(\frac{1}{ED_{50}}\right)$.

Berdasarkan nilai mutlak koefisien dalam model persamaan dapat dilihat koefisien $qN > qC_4 > qC_3 > E_{HOMO} > E_{LUMO} > \log p > SA > RM$. Hal tersebut mengartikan bahwa prediktor elektronik qN_1 dengan koefisien -95,354 mempunyai kontribusi paling besar dalam prediksi aktivitas biologis, yang berarti dengan perubahan kecil harga muatan bersih atom N akan memberikan perubahan nilai aktivitas biologis yang signifikan. Nilai koefisien lain mempunyai perbedaan yang sangat jauh terhadap koefisien qN_1 , dan dapat dikatakan bahwa pengaruh variabel-variabel tersebut terhadap prediksi aktivitas biologis sangat kecil, sehingga untuk mendapatkan hasil yang signifikan diperlukan harga variabel yang cukup besar. Walaupun mempunyai koefisien yang relatif kecil, namun keberadaan variabel-variabel tersebut tidak dapat ditiadakan, karena pengaruh kecil dapat dikatakan sebagai faktor koreksi dalam rancangan molekul dengan keberadaan variabel qN yang dominan.

Besarnya nilai koefisien pada muatan atom N, sesuai dengan pernyataan Wilson & Gisvold [6] bahwa cincin nitrogen pada senyawa meperidin memiliki peran yang vital terhadap aktivitas analgesik. Jika cincin pada rantai dibuka, maka aktivitas analgesiknya akan hilang sama sekali. Jadi, memang sudah selayaknya atom nitrogen memiliki peran penting terhadap aktivitas analgesik suatu senyawa.

Melihat nilai koefisien dari masing-masing variabel pada model persamaan 4, jelas sekali bahwa prediktor elektronik memegang peran yang lebih berpengaruh terhadap aktivitas biologis dari pada prediktor sterik dan hidrofobik. Dengan demikian diduga struktur elektronik mempunyai kontribusi besar dalam menentukan aktivitas analgesik dari senyawa turunan meperidin, namun dugaan tersebut tidak bisa dianggap mutlak karena terdapat faktor-faktor lain yang ikut mempengaruhi.

Nilai prediktor hidrofobik ($\log p$) mempunyai koefisien yang relatif kecil, namun keberadaannya tetap akan memberikan pengaruh pada aktivitas. $\log p$ merupakan suatu parameter untuk melihat kelarutan senyawa dalam suatu pelarut. Jadi, pengaruh dari $\log p$ diduga adalah pada saat proses farmakokinetik yaitu proses absorpsi, distribusi atau pada besarnya nilai afinitas senyawa terhadap protein plasma atau pada mekanisme penembusan halangan sawar darah otak yang bersifat lipofil. Pada penelitian sebelumnya [10] disebutkan pula bahwa faktor hidrofobik (lipofilik) memiliki pengaruh yang lebih kecil terhadap aktivitas biologis daripada faktor elektroniknya. Faktor hidrofobitas didukung oleh kepolaran senyawa modulator, semakin non polar senyawa tersebut maka akan lebih larut dalam fase minyak/non polar.

Prediktor sterik memegang peran paling kecil pada model persamaan 4, prediktor ini mampu menggambarkan besarnya ukuran relatif dari senyawa turunan meperidin. Dengan koefisien yang cukup kecil, maka diduga bahwa faktor sterik kurang berpengaruh terhadap aktivitas

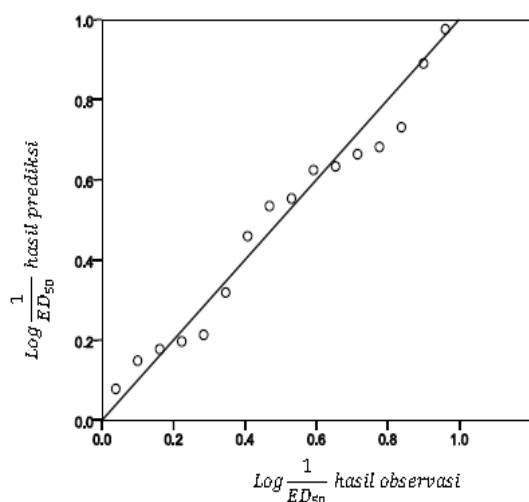
analgesik senyawa turunan meperidin. Namun demikian, faktor sterik tidak dapat dihilangkan karena juga merupakan faktor koreksi terhadap faktor-faktor lain yang lebih dominan.

Melihat banyaknya faktor yang terlibat dalam persamaan, maka banyak hal pula yang perlu diperhatikan dalam melakukan modifikasi molekul. Menurut Scotti dkk. [11] aktivitas biologis berhubungan sangat erat dengan struktur tiga dimensi molekul dan struktur elektronik dari molekul. Penambahan substituen akan mengubah kesatuan suatu senyawa terutama sifat fisika kimianya, sehingga tidak dapat dilakukan modifikasi dengan fokus pada sifat fisika kimia tertentu, misal : fokus pada profil elektronik muatan bersih atom N_1 karena koefisiennya relatif besar. Beberapa poin penting yang dapat dijelaskan sebagai konsep penerapan persamaan HKSA adalah dugaan hubungan nilai relatif berdasarkan nilai pada seri data sifat fisika kimia dari setiap variabel bebas yang dihubungkan terhadap aktivitas biologis.

Melalui hasil prediksi dengan model persamaan HKSA diharapkan akan bisa dihasilkan senyawa yang mempunyai aktivitas biologis sesuai dengan kebutuhan. Nilai aktivitas prediksi merupakan hasil dari ekstrapolasi korelasi regresi yang telah ditentukan sebelumnya, oleh karena itu seringkali didapatkan kesalahan dalam prediksi. Secara statistik kesalahan prediksi dapat disebabkan karena adanya korelasi antar variabel bebas. Selain itu, hubungan yang dicoba untuk digambarkan merupakan suatu keadaan yang kompleks dengan banyak kemungkinan yang terjadi mengingat

banyaknya interaksi dalam sistem biologis. Hubungan antara nilai aktivitas biologis hasil observasi dan aktivitas biologis hasil prediksi dapat diketahui dengan menggunakan *software SPSS*. Hasilnya berupa grafik seperti yang terlihat pada Gambar 2. Garis diagonal pada grafik menunjukkan garis regresi, sedangkan titik-titik disekitar garis menunjukkan hasil pengamatan nilai aktivitas biologis yang dinyatakan dalam $\text{Log} \frac{1}{ED_{50}}$. Meskipun tidak tepat pada garis prediksi, namun letak titik-titik hasil pengamatan tersebar disepanjang garis regresi.

Pendekatan hubungan kuantitatif struktur–aktivitas yang telah dilakukan merupakan salah satu cara optimasi struktur, sehingga pengembangan senyawa dengan menggunakan persamaan yang telah dihasilkan harus berdasarkan seri senyawa uji yaitu turunan mepiridin. Perlu pertimbangan dalam pengembangan struktur senyawa karena keseluruhan sifat fisika kimia akan berkontribusi pada persamaan.



Gambar 2. Grafik hubungan $\text{Log} \frac{1}{ED_{50}}$ hasil observasi dengan hasil prediksi

KESIMPULAN

Dengan menggunakan metode perhitungan *semiempiris AM1* dapat diperoleh data bahwa nilai aktivitas analgesik senyawa turunan meperidin memiliki keterkaitan secara kuantitatif terhadap berbagai sifat kimia senyawa. Aktivitas analgesik senyawa turunan meperidin dipengaruhi secara signifikan oleh variasi deskriptor, terutama deskriptor elektronik yang memiliki pengaruh lebih dominan daripada deskriptor sterik dan hidrofobik. Pengaruh terbesar adalah dari muatan pada atom N, hal itu dikarenakan atom Nitrogen merupakan bagian yang sangat penting dalam suatu senyawa analgesik.

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan terimakasih kepada LPPM UNS yang telah mendanai penelitian ini melalui DIPA PNBPN 2015.

DAFTAR RUJUKAN

- [1] Tjay, T.H., & Rahardja, K., Obat-obat Penting. Jakarta: PT Gramedia, 2007.
- [2] R. Satpathy et al., "Computational QSAR analysis of some physiochemical and topological descriptors of Curcumin derivatives by using different statistical methods", *J. Chem. Pharm. Res.*, vol. 2, no. 6, pp. 344-350, 2010.
- [3] A. Saputra et al., "Aplikasi regresi komponen utama untuk analisis hubungan kuantitatif struktur-aktivitas antikanker senyawa turunan naftoquinon", *Molekul*, vol. 8, no. 2, pp. 111-122, 2013.
- [4] E. Vaulina Y. D. et al., "Hubungan kuantitatif struktur-aktivitas (HKSA) antikanker senyawa turunan kalanon dengan metode semi empiris PM3 (*Parameterized Model 3*)", *Molekul*, vol. 7, no. 2, pp. 130-142, 2012.

- [5] I. Tahir et al., "Analisis Hubungan Kuantitatif Struktur dan Aktivitas Antitoksoplasma Senyawa Analog Kuinolon Menggunakan Deskriptor Teoritik" *Jurnal Sains dan Terapan Kimia*, vol. 6, no. 2, pp. 139-153, 2012.
- [6] Wilson & Gisvold, *Kimia Farmasi dan Medisinal Organik*. Terj. Drs. Achmad Mustofa Fatah, Apt., Semarang, IKIP Semarang Press, 2004.
- [7] L. Hoelz V.B. et al., "Quantitative structure-activity relationships of anti-oxidant phenolic compounds", *J. Chem. Pharm. Res.*, vol. 2, no. 5, pp. 291-306, 2010.
- [8] Budiyono, *Statistika untuk Penelitian*, Surakarta, UNS Press. 2009.
- [9] H. Pranowo D. et al., "Hubungan Kuantitatif Struktur Elektronik dan Aktivitas Inhibisi Senyawa Kurkumin pada Reaksi Etoksiresorufin O-Dealkilasi (EROD)", *Indo. J. Chem.*, vol. 7, no. 1, pp. 78-82, 2007.
- [10] Fachelelbom, K.M.S., & Al-Tabakha, M., "Quantitative structure activity relationship studies for new anti-microbial N2-substituted phenazines", *Afr. J. Pharm. Pharmacol.*, vol. 3, no. 2, pp. 47-50, 2009.
- [11] Scotti, M.T. et al., "Quantitative structure-activity relationship of sesquiterpene lactones with cytotoxic activity", *Bioorg. Med. Chem.*, vol. 15, pp. 2927-2934, 2007.