

## HUBUNGAN KUANTITATIF ANTARA STRUKTUR DAN AKTIVITAS ANTIOKSIDAN SENYAWA FLAVONOID DENGAN MENGGUNAKAN METODE SEMIEMPIRIS AM1

Nirwan Syarif, Rully Rahmawati  
Jurusan Kimia Fakultas MIPA, Universitas Sriwijaya

### ABSTRAK

Telah dilakukan penelitian terhadap hubungan antara struktur dan aktivitas (HKSA) antioksidan senyawa flavonoid dengan menggunakan metode komputasi kimia. Untuk mempelajari HKSA dilakukan proses optimasi geometri dan perhitungan momen dipol dan perubahan energi antara energi HOMO dengan energi LUMO sebagai sifat struktur senyawa flavonoid. Dalam hal ini digunakan metode semiempiris AM1 dengan perangkat lunak Hyperchem for windows versi 5.0. Aktivitas senyawa sebagai  $\log(1/IC_{50})$  diperoleh dari literatur. HKSA diperoleh dari hasil perhitungan dengan menggunakan program analisis regresi multilinier dalam perangkat lunak SPSS for windows versi 11.5. Persamaan HKSA terbaik pada senyawa flavonoid yang dihasilkan pada penelitian ini yaitu  $\log 1/IC_{50} = 0,213 PE + 0,083 \mu + 0,104$ . Senyawa flavonoid yang digunakan dalam penentuan HKSA terbaik terdiri dari sembilan senyawa yang mempunyai kemiripan struktur dan nilai selisih antara  $IC_{50}$  prediksi dengan eksperimen yang kecil. Analisis hubungan interaksi antara prediksi dengan eksperimen yang menggunakan persamaan HKSA terbaik menghasilkan nilai koefisien korelasi ( $r$ ) sebesar 0,925; dimana nilai tersebut menunjukkan adanya hubungan interaksi antara keduanya.

**Kata kunci:** hksa, anti-oksidan, komputasi, flavonoid

### ABSTRACT

The research of structures – activities (qsar) relationship have been done by using computational chemistry approach. Qsar study provide with geometrical optimization process, computational of dipole moment and energy changes from HOMO to LUMO. Semi empirical AM1 of HyperChem for Windows 5.0 is used in this works. Chemicals activity as  $\log(1/IC_{50})$  are taken from reference. Qsar are calculated as results from multilinear regression analyses using SPSS for Windows 11.5. The best qsar equation for flavonoid compounds is  $\log 1/IC_{50} = 0,213 PE + 0,083 \mu + 0,104$ . The equation is taken from nine types of compound that have structurally similarity and smallest  $IC_{50}$  value of difference experimental-prediction. Analysis of interaction relationship between prediction and experiment that use the qsar equation found as 0,925; the result shows that their have interaction.

**Keyword:** qsar, anti-oxidant, computational, flavonoid

## PENDAHULUAN

**F**lavonoid adalah suatu kelompok senyawa fenol yang terbesar yang ditemukan di alam. Umumnya, senyawa-senyawa ini merupakan zat warna merah, ungu dan biru, dan sebagian zat warna kuning yang ditemukan dalam tumbuh-tumbuhan atau bahkan pada beberapa jenis minuman; teh, anggur dan bir. Walaupun diantaranya, flavonoid bersifat karsinogen dan toksik; flavonoid merupakan bahan penting yang bersifat sebagai bahan anti-oksidan. Bahan ini dapat mengendalikan proses peroksidasi lipid (POL) yang terjadi pada jaringan biologis dan fraksi-fraksi subsel, seperti mitokondria dan liposom (Krasowska, 2000).

Banyak metode pemeriksaan terhadap aktivitas anti-oksidan telah dikembangkan, seperti dengan mengukur kemampuan penghambatan spesi-spesi oksigen reaktif (SOR) seperti anion superoksida, radikal peroksil dan radikal hidroksil) atau dengan mengukur aktivitas penghambatan LPO oleh enzim. Peneliti lain menggunakan metoda elektrolisis untuk menentukan  $E_{1/2}$  dan lipofilisitas (Yang, 2001).

Pada umumnya, metode tersebut masih membutuhkan peralatan dan bahan yang cukup banyak, sehingga untuk keperluan perancangan bahan anti-oksidan metode ini cukup mahal karena senyawa uji harus disintesis lebih dahulu. Oleh sebab itu dibutuhkan suatu metoda sederhana untuk meramalkan aktivitas anti-oksidan.

Salah satu metoda untuk peramalan tersebut adalah dengan menggunakan metoda komputasi. Metoda komputasi dalam kimia banyak digunakan dalam menjawab persoalan organik atau biologi, terutama untuk mengetahui parameter sifat kimia fisik suatu senyawa, seperti geometri molekul senyawa, perubahan energi, momen dipol, energi ionisasi, frekuensi vibrasi, entropi rotasi barier, perbedaan energi antara bentuk konformasi, ikatan hidrogen dan muatan tom-atom pada suatu senyawa (Leach, 1996). Parameter sifat kimia fisik suatu senyawa hasil metode semiempiris ini banyak diaplikasikan pada penentuan hubungan kuantitatif antara struktur dan aktivitas (HKSA) atau *quantitative structure-activity relationship (QSAR)* (Karelson, 1996).

Tulisan ini melaporkan penggunaan metoda komputasi dalam menghitung momen

dipol, energi HOMO dan LUMO untuk kemudian diterapkan dalam HKSA. HKSA kemudian dapat digunakan untuk meramalkan nilai aktivitas anti-oksidan ( $IC_{50}$ ).

## METODOLOGI

Alat bantu penelitian ini digunakan komputer dengan spesifikasi prosesor pentium IV, 128 MB SDRAM dijalankan sistem operasi *Windows*. Perangkat-perangkat lunak (*software*) yang dipakai adalah HyperChem versi 5.0 untuk menggambar struktur senyawa flavonoid dan menghitung momen dipol, energi HOMO (*Highest Occupied Molecular Orbital*) serta energi LUMO (*Lowest Unoccupied Molecular Orbital*) *Microsoft excel* untuk menentukan koefisien korelasi dari hubungan interaksi antara prediksi dengan eksperimen dan *SPSS for Windows* versi 11.5 untuk menentukan persamaan regresi multilinier HKSA dari senyawa flavonoid

### Perhitungan momen dipol, energi HOMO dan energi LUMO menggunakan metode AM1

Parameter momen dipol, energi HOMO dan energi LUMO dari 22 senyawa flavonoid yang terdapat dalam tabel 1

didapatkan dengan pendekatan perhitungan kimia kuantum menggunakan program HyperChem versi 5.0 *for Windows*.

### Penentuan Persamaan HKSA Terbaik

Penentuan persamaan HKSA senyawa flavonoid ini dilakukan dalam program *SPSS for Windows* versi 11.5, dimana penentuan ini menghasilkan suatu persamaan regresi multilinier HKSA. Persamaan regresi ini digunakan untuk mengetahui hubungan diantara variabel  $\log(1/IC_{50})$  dengan perubahan energi antara energi HOMO dengan energi LUMO (PE) dan momen dipol. Variabel yang digunakan dalam penentuan persamaan regresi multilinier ini meliputi dua jenis variabel yaitu variabel terikat dan variabel bebas. Di dalam penelitian ini, variabel terikat yang digunakan adalah  $\log(1/IC_{50})$  dan variabel bebasnya adalah perubahan energi antara energi HOMO dengan energi LUMO (PE) dan momen dipol ( $\mu$ ). Selanjutnya menganalisis hubungan interaksi antara prediksi dengan eksperimen. Analisis ini dilakukan dengan cara menghitung nilai  $IC_{50}$  prediksi untuk 22 senyawa flavonoid yang dianalisis menggunakan model persamaan HKSA-nya. Perhitungan nilai  $IC_{50}$  tersebut

dilakukan dengan menggunakan data momen dipol dan perubahan energi antara energi HOMO dengan energi LUMO (PE) dari hasil perhitungan dengan metode AM1.

Analisis hubungan interaksi antara prediksi dengan eksperimen digunakan perangkat lunak *Microsoft Excel*, dimana akan diperoleh suatu koefisien korelasi ( $r$ ). Nilai koefisien korelasi yang dihasilkan dari regresi linier menunjukkan adanya hubungan (korelasi) antara prediksi dengan eksperimen dan nilainya harus mendekati satu ( $r \leq 1$ ). Jika nilai koefisien korelasi yang dihasilkan sangat jauh dari mendekati satu ( $r \ll 1$ ) maka dilakukan lagi analisis dengan cara membuang beberapa senyawa flavonoid yang membuat koefisien korelasinya kecil hingga dihasilkan nilai koefisien korelasi yang mendekati satu ( $r \leq 1$ ).

Selanjutnya menentukan persamaan HKSA terbaiknya dengan menggunakan beberapa senyawa flavonoid yang nilai koefisien korelasinya mendekati satu ( $r \leq 1$ ). Untuk mendapatkan persamaan HKSA terbaik pada beberapa senyawa flavonoid tersebut dilakukan dengan cara menganalisis persamaan tersebut secara statistik dengan perangkat lunak *SPSS for Windows* versi 11.5

yang berdasarkan perbandingan  $F$  hitung dengan  $F$  tabel-nya. Jika  $F$  hitung lebih besar dari  $F$  tabel maka persamaan tersebut merupakan persamaan yang terbaik sehingga dapat dilanjutkan untuk menganalisis hubungan interaksi antara prediksi dengan eksperimen.

#### **Analisis Hubungan Interaksi antara Prediksi dengan Eksperimen**

Analisis hubungan interaksi antara prediksi dengan eksperimen pada penelitian ini dilakukan dengan cara menghitung nilai  $IC_{50}$  prediksi untuk tiap-tiap senyawa flavonoid yang dianalisis menggunakan persamaan HKSA terbaik-nya. Perhitungan nilai  $IC_{50}$  tersebut dilakukan dengan menggunakan data momen dipol dan perubahan energi antara energi HOMO dengan energi LUMO (PE) dari hasil perhitungan dengan metode AM1.

Selanjutnya menganalisis hubungan interaksi antara prediksi dengan eksperimen menggunakan perangkat lunak *Microsoft Excel*, akan diperoleh suatu koefisien korelasi ( $r$ ). Nilai koefisien korelasi ini menunjukkan adanya hubungan (korelasi) antara prediksi dengan eksperimen. Analisis hubungan interaksi antara prediksi dengan eksperimen

juga dilakukan secara statistik menggunakan program SPSS yang berdasarkan perbandingan t-hitung dengan t-tabelnya. Jika t-hitung lebih kecil dari t-tabel maka prediksi dengan eksperimen tidak berbeda nyata artinya prediksi mempunyai hubungan terhadap eksperimen.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Ferhitungan momen dipol, energi HOMO dan energi LUMO menggunakan metode AM1

Dalam penelitian ini, aktivitas biologis senyawa flavonoid diukur sebagai  $\log (1/IC_{50})$  hasil eksperimen. Kemudian untuk sifat fisik dari deret analog senyawa flavonoid dilakukan proses optimasi geometri.

Dari hasil optimasi geometri ini kemudian sifat (*property*) setiap senyawa tersebut dihitung dengan prosedur *single point calculation* sehingga diperoleh energi HOMO, energi LUMO dan momen dipolnya. Semua proses ini dilakukan dengan perangkat lunak Hyperchem release 5.0 for Windows yang menggunakan metode AM1 dan hasilnya diperlihatkan pada tabel 1.

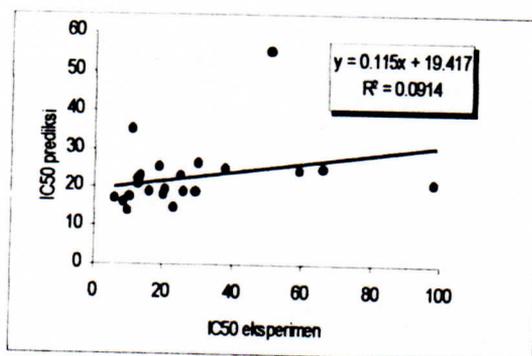
### Penentuan Persamaan HKSA Terbaik

Penentuan persamaan HKSA senyawa flavonoid dilakukan dengan mengolah data-data hasil perhitungan dengan metode AM1 diatas secara statistik. Persamaan HKSA yang dihasilkan berupa suatu persamaan regresi multilinear. Perangkat lunak yang digunakan pada penentuan persamaan regresi ini adalah SPSS release 11.5 for Windows.

Persamaan HKSA senyawa flavonoid yang dihasilkan dari data hasil perhitungan dengan menggunakan metode AM1 dan proses optimasi adalah sebagai berikut:

$$\text{Log } \frac{1}{IC_{50}} = 0,118PE + 0,085\mu - 0,736$$

Selanjutnya dilakukan analisis hubungan interaksi antara prediksi dengan eksperimen. Analisis hubungan interaksi antara prediksi dengan eksperimen dilakukan dengan cara menghitung nilai  $IC_{50}$  prediksi untuk 22 senyawa flavonoid yang dianalisis menggunakan model persamaan HKSA diatas. Hubungan interaksi antara  $IC_{50}$  prediksi dengan eksperimen untuk 22 senyawa flavonoid tersebut ditunjukkan pada gambar 2 berikut.



**Gambar 2. Hubungan Interaksi antara  $IC_{50}$  prediksi dengan eksperimen untuk 22 senyawa flavonoid**

Pada gambar 2 diperoleh koefisien korelasi ( $r$ ) sebesar 0,302, dimana nilai koefisien korelasi ini menunjukkan suatu ukuran relatif terhadap kualitas model karena harganya tergantung pada semua varians dari prediktor. Nilai koefisien korelasi yang dihasilkan dari regresi linier tersebut juga menunjukkan adanya hubungan (korelasi) antara prediksi dengan eksperimen dan nilainya harus

mendekati satu ( $r \leq 1$ ). Berdasarkan gambar diatas koefisien korelasi yang dihasilkan sangat jauh dari mendekati satu ( $r \ll 1$ ) sehingga prediksi tidak menunjukkan adanya hubungan terhadap eksperimen. Hal ini disebabkan oleh pengaruh dari nilai parameter yang digunakan yaitu perubahan energi antara energi HOMO dengan energi LUMO (PE) dan momen dipol ( $\mu$ ). Kedua parameter tersebut juga mempengaruhi nilai aktivitas biologis  $IC_{50}$  beberapa senyawa flavonoid yang dianalisis. Pengaruh momen dipol dan perubahan energi antara energi HOMO dengan energi LUMO (PE) terhadap nilai aktivitas biologis  $IC_{50}$  tersebut diperlihatkan pada tabel 1.

Tabel 1. Energi HOMO-LUMO, Perubahan Energi (PE) dan momen dipol hasil perhitungan dengan metode semiempiris AM1 pada 22 senyawa flavonoid dengan menggunakan log (1/IC<sub>50</sub>) dari referensi

Flavonoid	IC <sub>50</sub> , μM	Log (1/IC <sub>50</sub> )	E <sub>HOMO</sub>	E <sub>LUMO</sub>	PE	μ
Flavonol	10.5	-1.021	-8.680075	-1.197211	-7.482864	4.492
Myricetin	8.5	-0.929	-8.730796	-1.087366	-7.643430	5.056
Quercetin	20.8	-1.318	-8.548778	-1.032894	-7.515884	3.979
Fisetin	19.0	-1.279	-8.676627	-1.055925	-7.620702	2.764
Kaempferol	23.0	-1.362	-8.573988	-0.943194	-7.630794	5.458
Morin	13.8	-1.140	-8.823517	-1.077833	-7.745684	3.402
Galangin	59.5	-1.774	-8.816546	-1.206096	-7.610450	2.907
Hyperosida						
Flavon						
Baicalein	6.3	-0.799	-8.821042	-1.037941	-7.783101	5.058
Baicalin	20.1	-1.303	-9.087605	-1.181514	-7.906091	4.853
Luteolin	26.2	-1.418	-9.104524	-1.055956	-8.048568	4.814
Flavanon						
Fustin	66.0	-1.819	-9.016754	-0.724342	-8.292412	3.780
Flavan						
(-)-(2S,3R)-Gallocatechin	29.3	-1.467	-8.741558	-0.021653	-8.719905	5.789
(-)-(2R,3R)-Epigallocatechin	16.0	-1.204	-8.743242	-0.014802	-8.728440	5.737
(-)-(2R,3R)-Epigallocatechin gallate	11.0	-1.041	-8.952216	0.438801	-9.391017	3.543
(-)-(2S,3R)-Gallocatechin gallate	13.0	-1.114	-8.94505	-0.458284	-8.486766	4.667
(-)-(2R,3R)-Epicatechin gallate	13.0	-1.114	-8.726548	-0.686904	-8.039644	4.354
(+) (2S,3S)-Epicatechin	10.0	-1.000	-8.761289	-0.449766	-8.311523	6.86
(-)-(2R,3R)-Epicatechin	25.0	-1.398	-8.822826	0.192149	-9.014975	5.170
(-)-(2S,3R)-Catechin	30.0	-1.477	-8.730412	0.069503	-8.799915	4.208
(+)-(2R,3S)-Catechin	38.0	-1.580	-8.819184	0.047080	-8.866264	4.550
Flavanonol	51.0	-1.707	-8.866792	0.136919	-9.003711	0.670
Silibinin	98.5	-1.993	-9.059952	-0.688972	-8.370980	4.753

Pada tabel 1 diperoleh bahwa semakin besar nilai momen dipol maka semakin kecil nilai aktivitas biologis IC<sub>50</sub> pada beberapa jenis senyawa flavonoid yang dianalisis. Momen dipol adalah momen yang

disebabkan oleh perbedaan keelektronegatifan dari atom-atom pada suatu molekul dan merupakan ukuran kepolaran molekul secara keseluruhan. Momen dipol dapat digunakan untuk membantu

menentukan geometri molekul suatu senyawa.

Elektronegatifitas memberikan kemampuan suatu molekul dalam bersaing untuk mendapatkan elektron dan berguna dalam meramalkan dan menerangkan kereaktifan kimia. Kereaktifan ini dipengaruhi oleh kestabilan dari struktur senyawa tersebut. Kestabilan struktur dari senyawa ditentukan pada proses optimasi geometrinya. Kereaktifan suatu struktur senyawa dapat mempengaruhi harga perubahan energi antara energi HOMO dan energi LUMO. Perubahan energi antara

energi HOMO dan energi LUMO yang lebih kecil akan mengakibatkan semakin besarnya reaktifitas dari struktur senyawa akibat terjadi ionisasi elektron pada senyawa tersebut. Perubahan energi juga mempengaruhi harga dari aktivitas biologis  $IC_{50}$  beberapa jenis senyawa flavonoid yang dianalisis.

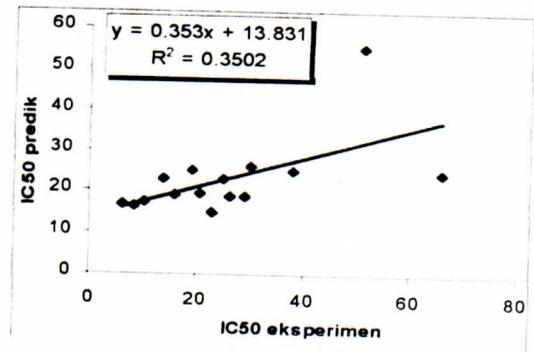
Pada beberapa jenis senyawa Flavonoid yang dianalisis diperoleh bahwa perubahan energi dan momen dipol yang kecil akan menghasilkan aktivitas biologis  $IC_{50}$  yang besar yaitu pada senyawa (+)-(2R,3S)-Katekin dan senyawa (-)-(2R,3R)-Epigallokatekin gallat.

**Tabel 2. Pengaruh momen dipol dan perubahan energi antara energi HOMO dengan energi LUMO (PE) terhadap nilai aktivitas biologis  $IC_{50}$**

Flavonoid	PE	$\mu$	$IC_{50}$ prediksi
Flavonol			
Kaempferol	-7,620702	2,764	25,14
Hiperosida	-7,610450	2,907	24,37
Galangin	-7,745684	3,402	22,95
Fisetin	-7,515884	3,979	19,26
Mirisetin	-7,482864	4,492	17,26
Kuersetin	-7,643430	5,056	16,15
Morin	-7,630794	5,458	14,88
Flavon			
Luteolin	-8,048568	4,814	18,90
Baikalin	-7,906091	4,853	18,05
Baikalein	-7,783101	5,058	16,77
Flavanon			
Fustin	-8,292412	3,780	24,73
Flavan			

Flavonoid	PE	$\mu$	IC <sub>50</sub> prediksi
(+)-(2R,3S)-Katekin	-9,003711	0,670	55,14
(-)-(2R,3R)-Epigallokatekin gallat	-9,391017	3,543	34,91
(-)-(2R,3R)-Epikatekin	-8,799915	4,208	26,10
(-)-(2S,3R)-Katekin gallat	-8,039644	4,354	20,63
(-)-(2S,3R)-Katekin	-8,866264	4,550	24,86
(-)-(2S,3R)-Gallokatekin gallat	-8,486766	4,667	21,92
(+)-(2S,3S)-Epikatekin	-9,014975	5,170	22,95
(-)-(2R,3R)-Epigallokatekin	-8,728440	5,737	18,98
(-)-(2S,3R)-Gallokatekin	-8,719905	5,789	18,74
(-)-(2R,3R)-Epikatekin gallat	8,311523	6,860	13,60
Flavanonol			
Silibinin	-8,370980	4,753	20,88

Oleh karena analisis hubungan interaksi antara IC<sub>50</sub> prediksi dengan eksperimen untuk 22 senyawa flavonoid diatas mempunyai koefisien korelasi yang sangat jauh dari mendekati satu ( $r \ll 1$ ) maka dilakukan analisis kembali untuk mendapatkan nilai koefisien korelasi yang mendekati satu ( $r \leq 1$ ). Analisis ini dilakukan berdasarkan kemiripan struktur dari beberapa senyawa flavonoid yang dianalisis. Beberapa senyawa flavonoid yang mempunyai kemiripan struktur dan digunakan untuk analisis dalam penelitian ini ada 15 senyawa. Hubungan interaksi antara IC<sub>50</sub> prediksi dengan eksperimen untuk 15 senyawa flavonoid tersebut ditunjukkan pada gambar 3 berikut.



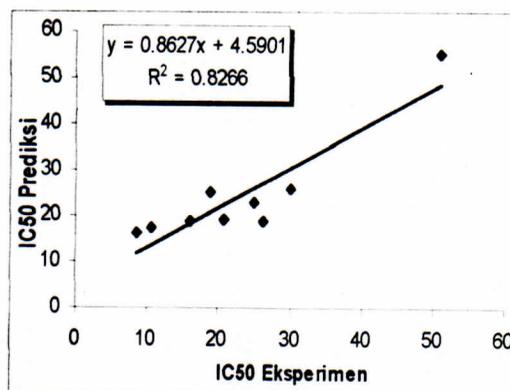
Gambar 3. Hubungan Interaksi antara IC<sub>50</sub> prediksi dengan eksperimen untuk 15 senyawa flavonoid

Pada gambar 3 diperoleh koefisien korelasi ( $r$ ) sebesar 0,592. Nilai koefisien korelasi tersebut lebih besar daripada nilai koefisien korelasi pada 22 senyawa flavonoid yang dianalisis diatas. Semakin mirip struktur suatu senyawa maka nilai koefisien

korelasinya semakin besar. Namun koefisien korelasi untuk 15 senyawa flavonoid tersebut masih sangat jauh dari mendekati satu ( $r \ll 1$ ). Pada dasarnya untuk penelitian HKSA dengan data *in vivo*, koefisien korelasi di atas 0,8 baru dapat dijadikan bahan pertimbangan (Kubinyi, 1993). Oleh karena itu, koefisien korelasi yang dihasilkan pada 15 senyawa flavonoid diatas belum dapat dijadikan suatu bahan pertimbangan untuk menentukan persamaan HKSA terbaiknya sehingga harus dilakukan kembali analisis hubungan interaksi antara prediksi dengan eksperimen.

Analisis hubungan interaksi antara prediksi dengan eksperimen selanjutnya dilakukan berdasarkan selisih antara  $IC_{50}$  prediksi dengan eksperimen dari 15 senyawa flavonoid yang dianalisis diatas tersebut. Senyawa flavonoid yang digunakan dalam analisis ini adalah senyawa flavonoid yang mempunyai nilai selisih antara  $IC_{50}$  prediksi dengan eksperimen yang kecil yaitu senyawa yang memiliki persen (%) selisih antara 1,14 % hingga 5,66 %. Dalam penelitian ini senyawa flavonoid yang mempunyai nilai selisih antara  $IC_{50}$  prediksi dengan eksperimen yang kecil ada 9 senyawa. Hubungan interaksi antara  $IC_{50}$  prediksi

dengan eksperimen untuk 9 senyawa flavonoid tersebut ditunjukkan pada gambar 4 berikut.



**Gambar 4. Hubungan Interaksi antara  $IC_{50}$  prediksi dengan eksperimen untuk 9 senyawa flavonoid**

Pada gambar 4 diatas diperoleh koefisien korelasi ( $r$ ) sebesar 0,909. Nilai koefisien yang dihasilkan pada analisis ini lebih besar dari nilai koefisien pada 22 dan 15 senyawa flavonoid yang dianalisis diatas tersebut. Oleh karena itu, pada 9 senyawa flavonoid diatas dapat dijadikan suatu bahan pertimbangan untuk menentukan persamaan HKSA terbaiknya karena nilai koefisien korelasinya diatas 0,8. Nilai koefisien korelasi ini juga menunjukkan suatu ukuran relatif terhadap kualitas model persamaan

HKSA karena nilainya tergantung pada semua varians dari prediktor.

Penentuan persamaan HKSA terbaik untuk 9 senyawa flavonoid tersebut dilakukan dengan mengolah data-data hasil perhitungan dengan metode AMI diatas secara statistik. Perangkat lunak yang digunakan pada penentuan persamaan HKSA terbaik ini adalah SPSS release 11.5 *for Windows*. Persamaan HKSA terbaik tersebut adalah sebagai berikut:

$$L. \log \frac{1}{IC_{50}} = 0,213PE + 0,083\mu + 0,104$$

( $n = 9; r = 0,858; F = 8,389$ )

Pada persamaan diatas diperoleh koefisien korelasi sebesar 0,858 dan nilai  $F = 8,389$  dan berdasarkan nilai koefisien korelasinya, persamaan tersebut sudah dapat dikatakan suatu persamaan HKSA terbaik. Namun persamaan tersebut harus dianalisis lagi berdasarkan perbandingan F hitung dengan F tabel-nya. Nilai F adalah ukuran tingkat signifikansi statistik dalam model regresi. Jika F hitung lebih besar dari F tabel maka

persamaan tersebut merupakan persamaan yang terbaik sehingga dapat dilanjutkan untuk menganalisis hubungan interaksi antara prediksi dengan eksperimen. Dari persamaan diatas terlihat bahwa F hitung yang dihasilkan lebih besar dari F tabel. Dengan demikian persamaan regresi tersebut dapat diterima dan dapat dilanjutkan untuk menganalisis hubungan interaksi antara prediksi dengan eksperimen.

#### **Analisis Hubungan Interaksi antara Prediksi dengan Eksperimen**

Analisis hubungan interaksi antara prediksi dengan eksperimen pada penelitian ini dilakukan dengan cara menghitung nilai  $IC_{50}$  prediksi untuk 9 senyawa flavonoid yang dianalisis menggunakan persamaan HKSA terbaik-nya. Perhitungan nilai  $IC_{50}$  tersebut dilakukan dengan menggunakan data momen dipol dan perubahan energi antara energi HOMO dengan energi LUMO (PE) dari hasil perhitungan dengan metode AMI dan hasilnya diperlihatkan pada tabel 3 berikut.

Tabel 3. Hasil Perhitungan  $IC_{50}$  Prediksi dengan menggunakan data PE dan  $\mu$  dengan menggunakan metode AM1

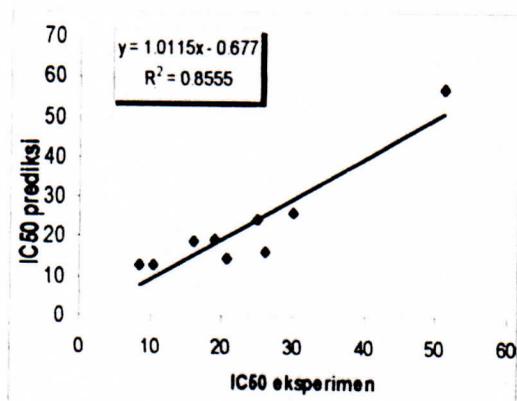
Flavonoid	PE	$\mu$	$IC_{50}$ prediksi
Flavonol			
Kaempferol	-7,620702	2,764	19,49
Fisetin	-7,515884	3,979	14,68
Mirisetin	-7,482864	4,492	13,09
Kuersetin	-7,643430	5,056	12,72
Flavon			
Luteolin	-8,048568	4,814	16,25
Flavan			
(+)-(2R,3S)-Katekin	-9,003711	0,670	57,30
(-)-(2R,3R)-Epikatekin	-8,799915	4,208	26,37
(+)-(2S,3S)-Epikatekin	-9,014975	5,170	24,38
(-)-(2R,3R)-Epigallokatekin	-8,728440	5,737	19,01

Berdasarkan tabel 3 diatas terlihat bahwa semakin besar harga momen dipol maka semakin kecil nilai aktivitas biologis  $IC_{50}$  pada beberapa jenis senyawa flavonoid yang dianalisis tersebut. Momen dipol ini disebabkan oleh perbedaan keelektronegatifan dari atom-atom pada suatu molekul dan merupakan ukuran kepolaran molekul secara keseluruhan. Momen dipol ini juga dapat digunakan untuk membantu menentukan geometri molekul suatu senyawa.

Perubahan energi juga mempengaruhi harga dari aktivitas biologis  $IC_{50}$  beberapa jenis flavonoid yang dianalisis diatas. Perubahan energi antara energi HOMO dan energi LUMO yang lebih kecil akan

mengakibatkan semakin besarnya reaktifitas dari struktur senyawa akibat terjadi ionisasi elektron pada senyawa tersebut. Kereaktifan ini dipengaruhi oleh kestabilan dari struktur senyawa tersebut. Kestabilan struktur dari senyawa ditentukan pada proses optimasi geometrinya.

Selanjutnya hasil perhitungan nilai  $IC_{50}$  prediksi diatas dilakukan analisis hubungan interaksi terhadap  $IC_{50}$  eksperimen untuk 9 senyawa flavonoid yang menggunakan persamaan HKSA terbaiknya. Hubungan interaksi antara  $IC_{50}$  prediksi dengan eksperimen untuk 9 senyawa flavonoid tersebut ditunjukkan pada gambar 5 berikut :



**Gambar 5. Hubungan Interaksi antara IC<sub>50</sub> prediksi dengan eksperimen untuk 9 senyawa flavonoid yang menggunakan persamaan HKSA terbaik**

Pada gambar 5 diatas diperoleh koefisien korelasi sebesar 0,925. Nilai koefisien korelasi yang dihasilkan tersebut mendekati satu ( $r \leq 1$ ) sehingga menunjukkan adanya hubungan (korelasi) antara prediksi dengan eksperimen. Namun hubungan interaksi tersebut harus dianalisis lagi secara statistik menggunakan program SPSS yang berdasarkan perbandingan t-hitung dengan t-tabelnya. Jika t-hitung lebih kecil dari t-tabel maka prediksi dengan eksperimen tidak berbeda nyata artinya prediksi mempunyai hubungan terhadap eksperimen. Berdasarkan perhitungan secara statistik diperoleh bahwa

nilai t-hitung yang dihasilkan untuk menganalisis hubungan interaksi antara prediksi dengan eksperimen pada 9 senyawa flavonoid yang dianalisis sebesar 0,405 (lihat juga lampiran 10). Selanjutnya nilai t-hitung tersebut dibandingkan dengan nilai t-tabelnya. Berdasarkan perbandingan tersebut terlihat bahwa nilai t-hitung yang dihasilkan lebih kecil dari nilai t-tabel (lihat lampiran 11b). Dengan demikian interaksi antara prediksi dengan eksperimen menunjukkan adanya hubungan (korelasi) antara keduanya

## KESIMPULAN DAN SARAN

### Kesimpulan

- Metode semiempiris AM1 dapat digunakan untuk memprediksi hubungan kuantitatif antara struktur dan aktivitas biologis (HKSA) senyawa flavonoid.
- Persamaan hubungan kuantitatif antara struktur dan aktivitas (HKSA) terbaik pada senyawa flavonoid yang dihasilkan dengan menggunakan metode semiempiris AM1 adalah sebagai berikut:

$$\text{Log} \frac{1}{IC_{50}} = 0,213PE + 0,083\mu + 0,104$$

( $n = 9; r = 0,858; F = 8,389$ )

Persamaan diatas berlaku untuk senyawa-senyawa flavonoid yang memiliki kemiripan struktur serta nilai selisih antara  $IC_{50}$  prediksi dengan eksperimen yang kecil yaitu senyawa yang memiliki persen (%) selisih antara 1,14 % hingga 5,66 %.

- Analisis hubungan interaksi antara prediksi dengan eksperimen yang menggunakan persamaan HKSA terbaik menghasilkan nilai koefisien korelasi ( $r$ ) sebesar 0,925, dimana nilai tersebut menunjukkan adanya hubungan interaksi antara keduanya.

#### Saran

Disarankan untuk melakukan penelitian lebih lanjut tentang HKSA dari senyawa-senyawa flavonoid yang menggunakan beberapa parameter lain dengan menggunakan suatu metode komputasi kimia yang berguna untuk perancangan obat baru.

#### DAFTAR PUSTAKA

- Karelson, M., Lobanov, V. S., 1996, *Quantum-Chemical Descriptors in QSAR QSPR Studies*, Chemical Reviews Vol. 96, 1027-1043.
- Krasowska, A.; Rosiak, D.; Szkapiak K.; Lukaszewicz, M. 2000, *Chemiluminescence Detection of Peroxyl Radicals and Comparison of Antioxidant Activity of Phenolic Compounds*, Current Topics in Biophysics 24, 89-95.
- Leach, A. R., 1996, **Molecular Modelling: Principles and Applications**, Addison Wesley Longman Limited, England.
- Yang, B.; Kotani, A.; Kusu, F. 2001, *Estimation of The Antioxidant Activities of Flavonoids from Their Oxidation Potentials*, Analytical Sciences Vol. 17, 599-605.