

## LAPORAN PENELITIAN

**ANALISIS HUBUNGAN KUANTITATIF  
STRUKTUR-AKTIVITAS (HKSA) SENYAWA BENZENSULFONAMIDA  
BERDASARKAN MUATAN BERSIH ATOM**

**OLEH**

**DESTRIA ROZA, S.Si, M.Si (Ketua)**

**Drs. WAWAN BUNAWAN, M.Pd., M.Si (Anggota)**

**RITA JULIANI, S.Si, M.Si (Anggota)**

**Dra. RATU EVINA DIBYANTINI, M.Si (Anggota)**

**Drs. RAHMATSYAH, M.Si (Anggota)**



TGL TERIMA	
AMBIEN	
REVISI	
NO. INVENTARI	107/009

**Dibiayai oleh Dana Rutin Universitas Negeri Medan Tahun Anggaran 2005**

**Surat Keputusan Rektor No. 01444/J.39.10/LK/2005**

**Tertanggal: 24 November 2005**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM**

**UNIVERSITAS NEGERI MEDAN**

**NOVEMBER 2005**

## LAPORAN HASIL PENELITIAN

1. a. Judul Penelitian : Analisis Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas (HKSA) Senyawa Benzensulfonamida Berdasarkan Muatan Bersih Atom
- b. Bidang Ilmu : MIPA
- c. Kategori Penelitian : Pengembangan IPTEK
2. Ketua Peneliti
- a. Nama : Destria Roza, S.Si, M.Si
- b. NIP : 132158574
- c. Pangkat/Golongan : Penata Muda/3a
- d. Fakultas/Jurusan : MIPA/Kimia
3. Alamat Ketua Peneliti : Jl Pelajar Gg. Nasional No.15 Medan  
Tlp. 061-7358489 / Hp. 0852283387931
4. Jumlah Anggota peneliti : 4 (empat) orang
5. Lokasi Penelitian : Lab. Komputer Kimia FMIPA UNIMED
6. Sumber Dana : Rutin T.A. 2004-2005
7. Lama Penelitian : 6 (enam) bulan
8. Biaya yang diperlukan : Rp. 3.000.000,- (tiga juta rupiah)

Mengetahui

Medan, November 2005

Dekan Fakultas MIPA

Ketua Peneliti



**Prof. Drs. M. Situmorang, M.Sc., Ph.D**  
NIP. 131572430

**Destria Roza, S.Si, M.Si**  
NIP.132158574

Menyetujui

Ketua Pusat penelitian UNIMED



**Prof. Dr. Abdul Muin Sibuea, M.Pd**  
NIP. 130855473

## INTISARI

Telah dilakukan analisis hubungan kuantitatif antara struktur elektronik dan aktivitas inhibisi enzim karbonat anhidrase dari seri senyawa benzene sulfonamida. Data muatan bersih atom diperoleh dari perhitungan kimia komputasi dengan menggunakan metode AM1 dan PM3 sedangkan aktivitas senyawa diperoleh dari literatur.

Data hasil optimasi geometri dipisahkan dengan metode acak menjadi data fitting dan data uji untuk mendapatkan model "terbaik". Model terbaik dioperasikan pada seluruh senyawa asli sehingga didapatkan persamaan HKSA yaitu:

$\text{Log } K = -705,011 + 9,235 C_3 + 13,789 C_4 + 29,608 C_5 - 173,022 S - 366,491 O_2 - 913,828 N$  ( $n = 29$ ;  $R^2 = 0,816$ ;  $SE = 0,678$ ;  $F_{\text{hit}}/F_{\text{tab}} = 10,17$  dan  $PRESS = 10,17$ ) untuk AM1 dan  $\text{Log } K = 252,098 + 9,319 C_2 + 27,944 C_3 + 10,325 C_5 + 24,357 C_6 - 124,463 S - 42,292 O_2$ . ( $n = 29$ ;  $R^2 = 0,843$ ;  $SE = 0,627$ ;  $F_{\text{hit}}/F_{\text{tab}} = 7,74$  dan  $PRESS = 8,65$ ) untuk PM3

Model persamaan terbaik ini menunjukkan muatan atom yang dominan berpengaruh terhadap aktivitas inhibisi adalah atom  $C_3$ ,  $C_4$ ,  $C_5$ ,  $S$ ,  $O_2$ ,  $N$  untuk metode AM1 dan atom  $C_2$ ,  $C_3$ ,  $C_5$ ,  $C_6$ ,  $S$ ,  $O_2$  untuk metode PM3.

**QUANTITATIVE ELECTRONIC STRUCTURE AND ACTIVITY  
RELATIONSHIP ANALYSIS OF BENZENSULFONAMIDE  
COMPOUNDS BASED ON ATOMIC NET CHARGE**

**ABSTRACT**

Quantitative electronic structure and activity relationship analysis of carbonic anhydrase inhibitor of benzenesulfonamide compounds has been done. The calculation of atomic net charge as independent variable was conducted by using semi-empirical methods AM1 and PM3 and inhibition activity founded of literature as dependent variable. The initial data separated into fitting and testing data was done with randomized methods to obtain the "best" model equation of QSAR.

This model has been applied to obtain the dominant atoms influence the value of activities biological of benzenesulfonamides compounds. The analysis of the results describe as QSAR equation, i.e.:

$\text{Log } K = -705.011 + 9.235 C_3 + 13.789 C_4 + 29.608 C_5 - 173.022 S - 366.491 O_2 - 913.828 N$  (n = 29;  $R^2 = 0.816$ ; SE = 0.678;  $F_{\text{pred}}/F_{\text{tab}} = 10.17$  and PRESS = 10.17)

For AM1 methods and  $\text{Log } K = 252.098 + 9.319 C_2 + 27.944 C_3 + 10.325 C_5 + 24.357 C_6 - 124.463 S - 42.292 O_2$ . (n = 29;  $R^2 = 0.843$ ; SE = 0.627;  $F_{\text{pred}}/F_{\text{tab}} = 7.74$  and PRESS = 8.65) for PM3 methods.

**Key words:** *Benzenesulfonamides compound, semi-empiric and QSAR methods, atomic net charge*

## PRAKATA

Puji syukur alhamdulillah kepada Allah SWT atas segala rahmat dan karuniaNya sehingga penelitian ini dapat terselesaikan dengan baik. Dalam kesempatan ini penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih setinggi-tingginya kepada :

1. Prof. Djanius Djamin, SH, MS selaku Rektor UNIMED Medan.
2. Prof. Dr. Abdul Muin Sibuea, M.Pd. selaku Kepala Lembaga Penelitian UNIMED
3. Prof. Drs. Manihar Situmorang, M.Sc.,Ph.D., Dekan FMIPA UNIMED yang telah membantu kelancaran selama penelitian
4. Ketua Pengelola Program Studi Ilmu Kimia, seluruh dosen dan staf yang telah banyak membantu dan mengajarkan ilmunya kepada penulis.

Kami telah berusaha secara maksimal dalam menyelesaikan penelitian ini, namun masih banyak kekurangan. Oleh karena itu kritik dan saran akan kami terima dengan senang hati. Akhirnya kami berharap mudah-mudahan laporan penelitian ini bermamfaat bagi kita semua.

Medan, November 2005

Tim Peneliti



# DAFTAR ISI

## Halaman Judul

<b>Prakata</b>	i
<b>Daftar Isi</b>	ii
<b>Daftar Gambar</b>	vi
<b>Daftar Tabel</b>	v
<b>Intisari</b>	vi
<b>Abstract</b>	vii
<b>BAB I PENDAHULUAN</b>	I
A. Latar Belakang Masalah	1
B. Perumusan Masalah	4
C. Batasan Masalah	4
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b>	
A. Senyawa Benzensulfonamida	5
B. Analisis HKSA	7
C. Model HKSA-3D	8
D. Penggunaan Struktur Elektronik untuk HKSA	8
E. Analisis Statistik dalam HKSA	10
F. Tujuan Penelitian	11
G. Manfaat Penelitian	11
<b>BAB III METODOLOGI PENELITIAN</b>	12
A. Alat Penelitian	12
B. Materi Penelitian	12
C. Prosedur Penelitian	12
<b>BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN</b>	16

A. Rekapitulasi Deskriptor MuataonAtom	16
B. Hasil Pemisahan dengan Cara Acak	17
C. Evaluai HKSA dengan Data Senyawa Fitting dan Senyawa Uji	17
D. Perumusan Persamaan HKSA dengan Total Data	21
E. Analisis Deskriptor Berpengaruh	25
F. Strategi Desain Senyawa Benzensulfonamida Baru	26
<b>BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN</b>	28
Kesimpulan	28
Saran	28
<b>DAFTAR PUSTAKA</b>	29
<b>LAMPIRAN</b>	30

## DAFTAR GAMBAR

1. Struktur dan penomoran senyawa benzensulfonamida 12
2. Diagram kerja optimasi geometri 15
3. Model struktur 3-D benzensulfonamida 16
4. Grafik kolerasi aktivitas teoritik dan eksperimen model 4 (AM1) 22
5. Grafik kolerasi aktivitas teoritik dan eksperimen model 3 (PM3) 24
6. Struktur benzensulfonamida dengan variabel berpengaruh 25





## DAFTAR TABEL

1. Aktivitas inhibitor ikatan senyawa turunan benzensulfonamida	6
2. Muatan bersih untuk senyawa fitting hasil metode AM1	18
3. Muatan bersih untuk senyawa fitting hasil metode	19
4. Model persamaan dan data parameter statistic hasil senyawa fitting dan uji	21
5. Data parameter statistik hasil AM1 dan PM3	23



## BAB I

### PENDAHULUAN

#### A. Latar Belakang Masalah

Desain Obat adalah proses iterative yang berawal dari suatu senyawa yang mempunyai aktifitas biologis dan diakhiri dengan mengoptimasi baik kemampuan aktivitas molekul tersebut maupun cara sintesisnya. Proses semacam ini mulai dilakukan oleh ahli kimia ketika mereka menemukan hipotesis yang menghubungkan sifat-sifat kimia suatu molekul (atau sekelompok molekul) dengan aktivitas biologis makhluk hidup.

Kemungkinan-kemungkinan kombinasi yang harus dilakukan untuk mewujudkan strategi semacam ini sangat luar biasa, sebagai contoh banyaknya senyawa yang diperlukan dalam sintesis untuk meletakkan 10 substituen pada empat posisi asimetris pada 2 tempat kira-kira 10.000 kemungkinan. Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktifitas, HKSA (Quantitative Structure-Activity Relationship; QSAR) dapat dipakai untuk membantu memprediksi molekul dengan struktur mana yang sebaiknya disintesis.

Kimia komputasi menggambarkan struktur molekul sebagai model numerik dan mensimulasi sifat-sifatnya (behavior) menggunakan persamaan fisika klasik dan kuantum. Program yang tersedia memungkinkan ilmuwan menghasilkan dan mempresentasikan data-data molekuler, seperti geometri energi dan sifat-sifat terkait (elektronik, spektroskopi dan "bulk").

Kajian HKSA berkembang karena peranannya yang sangat besar dalam perancangan senyawa obat baru yaitu dengan mempersempit fokus riset sehingga

validasi silang, *bootstrapping*, pembagian data asli menjadi data *training* dan data uji, dan beberapa metode yang lain.

Senyawa benzensulfonamida sebagai turunan sulfonamida merupakan senyawa inhibitor bila ditinjau dari aktivitas anastara reseptor dan ligan. Pengembangan turunan sulfonamida sebagai inhibitor enzim karbonat anhidrase didasarkan pada pengamatan bahwa obat anti bakteri sulfonamida ternyata dapat menyebabkan kandung kemih bersifat basa. Penemuan ini telah mendorong pengembangan senyawa asetazolamida yang merupakan suatu turunan tiadiazol. Selain itu juga digunakan turunan klorotiazida yang merupakan obat diuretika oral yang banyak dipakai. Semua senyawa tersebut banyak dipakai pada edema, hipertensi dan kelainan jantung, karena pada ketiga keadaan tersebut jumlah air yang beredar ataupun yang terikat pada jaringan harus dikurangi. Riset HKSA pada senyawa turunan benzensulfonamida perlu dilakukan dalam rangka pengembangan zat aktif sulfonamida baru untuk penyembuhan penyakit dengan kerja yang lebih tinggi. Penggunaan struktur elektronik berupa muatan atom pada rantai struktur senyawa benzensulfonamida diduga dapat digunakan sebagai descriptor untuk analisis HKSA. Hal ini sangat dimungkinkan mengingat aktivitas inhibisi tersebut dapat terjadi karena adanya interaksi elektronik antara senyawa benzensulfonamida dan aktivitas enzim karbonat anhidrase dengan menggunakan struktur elektronik. Pada penelitian ini dilakukan penerapan teknik pemisahan data awal menjadi data *fitting* dan data uji.

## B. Perumusan Masalah

Berdasar Latar Belakang Masalah dapat dirumuskan permasalahan sebagai berikut:

1. Apakah ada hubungan yang linear antara struktur elektronik benzensulfonamida dalam hal ini muatan bersih atom, dengan aktivitas inhibisi enzim karbonat anhidrase.
2. Bagaimana penerapan data cara acak menjadi data *fitting* dan data uji cukup akurat dalam pemilihan descriptor yang berpengaruh pada analisis HKSA

## C. Batasan Masalah

Pembahasan masalah dibatasi pada analisis muatan bersih atom dari seri senyawa benzensulfonamida dengan metode semiempirik AM1 dan PM3.

## BAB II

## TINJAUAN PUSTAKA

**A. Senyawa Benzensulfonamida**

Senyawa benzensulfonamida sebagai turunan sulfonamida merupakan senyawa inhibitor bila ditinjau dari aktivitas antara reseptor dan ligan. Senyawa ini biasanya digunakan untuk bahan pembuatan obat dan zat warna.

Sulfonamida diperkenalkan pertama kali oleh Domagk pada tahun 1935 untuk digunakan dalam bidang pengobatan adalah sulfakrisoidin, yang merupakan suatu zat warna. Beberapa waktu kemudian, Trefouel, Nitti, dan Bovet menemukan bahwa sulfonamida yang tak berwarna bersifat khemoterapeutik juga. Sulfonamida bekerja terhadap sejumlah mikroba gram positif dan beberapa mikroba gram negatif. Sulfonamida bekerja sebagai antimetabolit, yang mengusir secara kompetitif asam *p*-aminobenzoat yang dibutuhkan bakteri untuk pembentukan asam folat.

Karbonat anhidrase adalah enzim yang mengkatalisis reaksi :



Enzim ini terdapat antara lain dalam sel korteks renalis, pancreas, mukosa lambung, mata, eritrosit, dan susunan saraf pusat, tetapi tidak terdapat dalam plasma. Karbonat anhidrase merupakan protein dengan berat molekul kira-kira 30.000 sma dan mengandung satu atom Zn dalam setiap molekulnya. Aktivitas enzim ini dapat dihambat oleh sianda, azida dan sulfida (Ganiswara, dkk, 1995). Inhibitor karbonat anhidrase meliputi sulfonamida aromatis dan heterosiklis, dan beberapa senyawanya ditemukan berguna sebagai diuretic. Beberapa sulfonamida



penghambat enzim karbonat anhidrase seperti asetazolamida, metazolamida, topiramata dan zonisamida merupakan obat antikonvulsi.

Data aktivitas senyawa turunan benzensulfonamida terhadap enzim karbonat anhidrase diperlihatkan pada tabel 1 .

Tabel 1. Aktivitas inhibitor ikatan senyawa turunan benzensulfonamida dengan enzim karbonat anhidrase (Amat and Carbo-Dorca, 1999)

No	X	Log K
1	H	6,99
2	4-CH <sub>3</sub>	7,09
3	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	7,53
4	4-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	7,77
5	4-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	8,30
6	4-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	8,86
7	4-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	7,98
8	4-CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	8,50
9	4-CO <sub>2</sub> C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	8,77
10	4-CO <sub>2</sub> C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	9,11
11	4-CO <sub>2</sub> C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	9,39
12	4-CO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	9,39
13	4-CONHCH <sub>3</sub>	7,08
14	4-CONHC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	7,53
15	4-CONHC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	8,08
16	4-CONHC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	8,49
17	4-CONHC <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	8,75
18	4-CONHC <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	8,88
19	4-CONHC <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	8,93
20	3-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	5,87
21	3-CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	6,21
22	3-CO <sub>2</sub> C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	6,44
23	3-CO <sub>2</sub> C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	6,95
24	3-CO <sub>2</sub> C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	6,86
25	2-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4,41
26	2-CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4,80
27	2-CO <sub>2</sub> C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	5,28
28	2-CO <sub>2</sub> C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	5,76
29	2-CO <sub>2</sub> C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	6,18



Ada beberapa model pendekatan hubungan kuantitatif struktur – aktivitas, antara lain adalah pendekatan HKSA Free-Wilson, pendekatan HKSA Hansch, dan pendekatan HKSA-3D.

### **C. Model HKSA-3D**

Analisis HKSA tiga dimensi (3D) dikembangkan sebagai antisipasi permasalahan yang terdapat pada analisis Hansch, yaitu senyawa-senyawa enantiomer yang mempunyai kuantitas kimia fisik yang sama, tetapi memiliki aktivitas biologis yang berbeda. Ternyata diketahui bahwa efek stereokimia memegang peranan penting pada harga aktivitas biologis.

### **D. Penggunaan Struktur Elektronik untuk HKSA**

Struktur kimia obat dan sifat kimia fisiknya, reaktifitas kimia, dan kemampuan untuk berinteraksi dengan nreseptor itu tergantung pada struktur elektronik, susunan, sifat dan semua electron dalam molekul, pada umumnya, efek penyebaran electron dalam senyawa electron dalam senyawa organic dapat langsung atau tidak langsung

Efek electron langsung terjadi terutama menyangkut ikatan kopaelen. 'kekuatan' ikatan kovalen, jarak antar atom yang terentang karena ikatan ini, tetapan disosiasi merupakan ikatan langsung dari ikatan kovalen. Pasangan elektron bebas pada heteroatom O, N, S dan P juga berperan penting pada khas obat. Pasangan electron tersebut ikut dalam berinteraksi donor akseptor, seperti ikatan hydrogen, alih muatan pembentukkan ikatan ionic, untuk efek elektronik tak langsung terjadi karena interaksi ion elektrostatik. Gaya imbasan seperti van der walls dan momen dwi kutub, yang merupakan hasil polarisasi atau keterpolaran

juga sangat penting dalam telaah HKSA karena efek imbasan atau efek medan, dapat mengubah sifat stereo-elektronik molekul dan dengan demikian mempengaruhi aktivitas hayatinya.

Pengaruh elektronik seperti kecenderungan untuk memberi dan menerima electron, perubahan muatan atom parsial dan kerapatan medan elektrostatik didefinisikan dengan tetapan Hammett berupa tetapan  $\sigma$ , parameter resonansi (harga R), parameter induksi (harga f) dan harga substituen parameter resonansi taft ( $\rho^*$ ,  $\sigma^*$ ,  $E_s$ ), pengaruh sterik seperti volume molar dan luas permukaan molekul dinyatakan dari perhitungan refraktivitas molar (molar refractivity, MR) dan parameter sterik taft. Pengaruh entalpi dihitung dengan menggunakan koefisien partisi ( $\log P$ ) atau parameter hidrofobik  $\pi$ , yang diturunkan dari koefisien partisi. Sebagai tambahan, pertimbangan terhadap indeks struktural juga telah digunakan untuk menunjukkan gugus-gugus fungsional yang spesifik pada posisi tertentu dalam molekul

Struktur senyawa dapat direpresentasikan sebagai gambaran kimiawi dengan menggunakan parameter eksperimental berupa parameter sterik dan hidrofobik maupun dengan parameter teoritik seperti parameter-parameter elektronik. Penggunaan struktur elektronik sebagai predictor pada analisis tersebut cenderung lebih disukai karena dapat ditentukan secara teoritik dan hasil yang diperoleh cukup memuaskan. Salah satu parameter elektronik yang dapat digunakan adalah muatan bersih atom ( $q$ ).

## E. Analisis statistik dalam HKSA

Metode analisis yang sering yang digunakan adalah regresi linear. Analisis regresi linear dapat di gunakan untuk membuat model dan menyelidiki hubungan antara dua variabel atau lebih. Umumnya, digunakan variabel tidak bebas (aktivitas biologis) tunggal dengan sejumlah  $n$  variabel bebas.

Tujuan analisis regresi adalah menemukan model yang paling sesuai untuk pasangan data. Sebagai alat bantu yang paling mudah sebelum menentukan model dalam analisis regresi adalah melakukan visualisasi data sehingga model pendekatan regresi dapat diprediksi atau dapat memberikan arah tentang hubungan yang terjadi antara dua variabel tersebut.

Metode ini dipakai tidak hanya untuk menjelaskan mekanisme aksi dari serangkaian senyawa yang sejenis, tetapi secara langsung juga dapat meramalkan aktifitas biologi secara kuantitas dalam rancangan sebagian obat seri senyawa sejenis. Perhitungan regresi linear dapat di gunakan untuk mencari hubungan antara aktivitas biologis dengan satu sifat parameter kimia, fisika atau lebih. Pada umumnya pendekatan ini adalah untuk menentukan persamaan melibatkan konstanta substituen dengan kombinasi yang berbeda. Kemudian untuk mengikuti metode korelatif untuk membantu korelasi dari "persamaan yang terbaik".

Banyak metode statistika multivariat yang dapat di gunakan pada kajian HKSA dan memberikan hasil analisis yang memuaskan. Metode dasar yang populer adalah analisis regresi *multilinear*, yang mengkorelasikan beberapa variabel bebas  $X$  dan variabel tidak bebas  $Y$  (Kubinyu, 1993).

Analisis statistik untuk HKSA dalam penelitian ini menggunakan analisis regresi multilinear yang menghubungkan variable bebas X (parameter kimia, fisika dalam metode hanch atau variable indikator dalam metode free welson) dengan variable tidak bebas Y (parameter aktifitas biologis ). Variabel tidak bebas mengandung suku error, sedangkan variable bebas di gunakan untuk tidak mengandung suatu kesalahan.

#### **F. Tujuan Penelitian**

Penelitian ini bertujuan untuk :

1. Menentukan hubungan kuantitatif antara struktur elektronik dan aktivitas senyawa turunan benzensulfonamida.
2. menerapkan teknik pemisahan data secara acak pada data awal menjadi data *fitting* dan data uji.

#### **G. Manfaat Penelitian**

Secara empirik hasil penelitian ini dapat dimanfaatkan sebagai sumber informasi bagi penelitian eksperimen untuk pengembangan zat aktif sulfonamida baru dengan daya kerja yang lebih baik.

Secara praktis mengkaji metode analisis HKSA berdasarkan kepada hubungan sifat-sifat kimia serta fisik molekul dengan aktivitas biologisnya, dengan menggunakan hubungan tersebut aktivitas teoritik senyawa baru dapat diprediksi, dengan demikian focus riset dapat dipersempit, biaya dan waktu dapat dihemat.

### BAB III

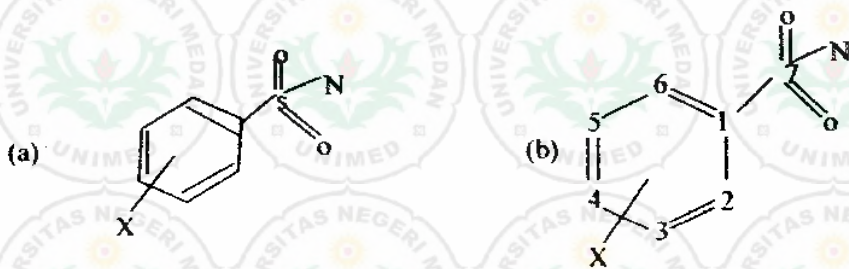
## METODOLOGI PENELITIAN

### A. Peralatan Penelitian

Alat penelitian yang digunakan adalah seperangkat komputer dengan spesifikasi : Processor type Pentium III. Perangkat lunak yang digunakan adalah sistem operasi Windows 98, HyperChem versi 6.0 SPSS for Windows versi 11,5, dan Microsoft Exel.

### B. Materi Penelitian

Pada penelitian ini digunakan data tetapan inhibitor ikatan senyawa turunan benzulfonamida dengan aktivitas terhadap enzim karbonat anhidrase, dengan struktur senyawa benzulfonamida yang ditunjukkan pada gambar 1. Daftar aktivitas tersebut merupakan data sekunder yang diambil dari literatur (Amat and Carbo-Dorca, 1999) dan disajikan pada table



Gambar 1 Struktur (a) dan penomoran (b) Senyawa benzulfonamida

### C. Prosedur Penelitian

#### 1. Rekapitulasi struktur elektronik

Rekapitulasi struktur elektronik dilakukan setelah didapatkan konformasi yang paling stabil dari seri senyawa benzulfonamida tersubstitusi. Data struktur



elektronik dapat dilihat pada file rekaman hasil optimasi. Untuk mendapatkan muatan bersih atom-atom sebagai parameter dari 29 seri molekul benzensulfonamida tersubstitusi dilakukan optimasi geometri dengan metode semiempirik menggunakan program HyperChem versi 6.0 for Windows.

Struktur senyawa benzensulfonamida tersubstitusi dibuat terlebih dahulu secara dua dimensi. Selanjutnya dilakukan optimasi geometri untuk mendapatkan struktur yang paling stabil dan energi terendah. Perhitungan semiempirik dilakukan dengan metode AM1 dan PM3.

## 2. Teknik pemisahan data secara acak

Teknik pemisahan data menjadi data fitting dan data uji dilakukan berdasarkan nomor senyawa dengan teknik pemisahan menggunakan fasilitas generator bilangan acak pada pengolah data elektronik Microsoft Excel. Data awal yang digunakan adalah 200, lalu dilakukan teknik acak dengan menggunakan fungsi RAND (...) pada menu Insert. Kemudian dibuat menjadi dua desimal di depan koma dengan mengalikannya dengan 100 dan dilakukan pembulatan nol dibelakang koma.

Data yang diambil hanya sebanyak 20 data dengan batasan antara 1 sampai dengan 29, tanpa berulang. Data yang didapat merupakan data fitting yang merupakan 20 nomor pertama yang keluar, sedangkan untuk data senyawa uji diambil angka sisa dari angka-angka yang masuk dalam data fitting dengan batasan antara 1 sampai 29.

## 3. Evaluasi persamaan HKSA dengan data hasil perhitungan Semi empiris

### 3.1 Pemilihan descriptor berpengaruh



Analisis regresi multilinear pada penelitian HKSA dengan menggunakan metode AM1 dan PM3 ini dilakukan dengan program SPSS for Windows versi 10.0 dengan prosedur analisis regresi multilinear metode backward. Variable yang digunakan meliputi dua jenis variable yaitu variable bebas ( $\log K$ ) dan variable bebas yaitu muatan bersih dari atom-atom yang sesuai gambar 1 ( $qC_1, qC_2, qC_3, qC_4, qC_5, qC_6, qN, qS, qO_1$  dan  $qO_2$ ).

Alur kerja perhitungan regresi multilinear menggunakan SPSS adalah sebagai berikut :

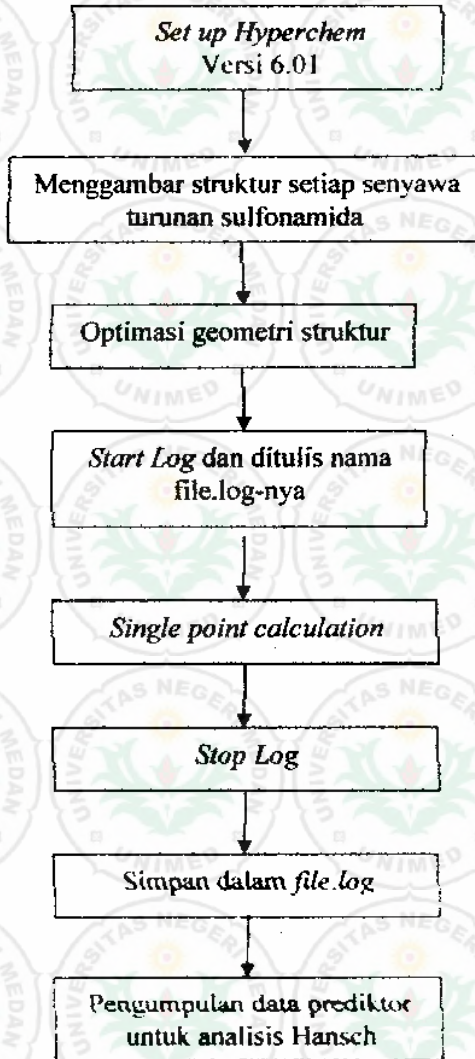
1. Disusun kombinasi semua data berdasarkan pemisahan dengan cara acak sebanyak 20 senyawa berzensulfonamida untuk masing-masing data hasil perhitungan AM1 dan PM3 sebagai senyawa fitting untuk membuat persamaan regresi multilinear.
2. Dilakukan uji data dengan menggunakan data uji yang telah dipilih dengan cara acak pada model persamaan regresi yang diperoleh dengan variable terpilih untuk setiap kombinasi. Selanjutnya dicari nilai  $F_{tabel}$  dan angka rasio  $F_{hitung}$  dengan  $F_{tabel}$  serta nilai PRESS

Pemilihan deskriptor berpengaruh yang terdapat dalam model persamaan terbaik dilakukan dengan mempertimbangkan parameter statistika  $r$ ,  $r^2$ , SE, F, dan PRESS.

### 3.2. Perumusan Persamaan HKSA

Model persamaan HKSA diperoleh dengan melakukan analisis regresi multilinear metode enter dengan variable bebas terpilih dari 3.1. Data yang digunakan adalah dengan menggunakan 29 senyawa. Analisis yang dilakukan pada

persamaan HKSA akhir adalah dengan melihat harga  $r$ ,  $r^2$ , rasio  $F_{hit}/F_{tab}$  dan SE. Model persamaan yang didapat digunakan sebagai prediksi nilai aktivitas senyawa benzensulfonamida tersubstitusi.



Gambar 2. Diagram kerja optimasi geometri

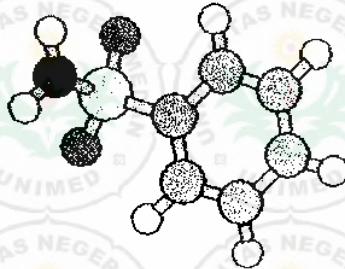
## BAB IV

### HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

#### I. Rekapitulasi Deskriptor Muatan Atom

Pada penelitian ini telah dilakukan analisis HKSA untuk senyawa benzensulfonamida yang mempunyai aktivitas sebagai inhibitor enzim karbonat anhidrase. Analisis HKSA ini menggunakan parameter muatan bersih atom-atom pusat benzensulfonamida yang diperoleh dengan menggunakan metode semiempirik AM1 dan PM3.

Tahap pertama adalah optimasi geometri dari masing-masing turunan senyawa benzensulfonamida untuk mendapatkan struktur yang stabil dengan energi yang terendah. Contoh dari beberapa hasil perhitungan muatan atom yang didapat dari hasil optimasi geometri dengan model seperti gambar 1 disajikan pada lampiran 1.



Gambar 3. Model struktur senyawa benzensulfonamida

Setelah proses optimasi geometri, kemudian dilakukan perhitungan *single point* untuk mendapatkan data seluruh perhitungan. Hasil perhitungan muatan atom-atom ditunjukkan pada table lampiran 2 untuk metode AM1 dan lampiran 3 untuk metode PM3.

Dari tabel pada lampiran 2 dan 3 data muatan bersih atom terlihat bahwa masuknya substituen X pada cincin benzena akan mengakibatkan perbedaan muatan pada atom-atom senyawa induk C, S, O dan N. Data muatan bersih atom yang digunakan dalam kajian HKSA dibatasi sampai 6 angka decimal. Data muatan bersih atom C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, N, S, O<sub>1</sub>, O<sub>2</sub> dan N digunakan sebagai variabel bebas pada kajian HKSA ini yang dikaitkan dengan nilai aktivitas biologis log K sebagai variabel terikat

## II. Hasil Pemisahan dengan Cara Acak

Teknik pemisahan data dengan cara acak merupakan salah satu cara penarikan sample yang bersifat mewakili. Teknik pemisahan secara acak ini menggunakan fasilitas generator bilangan acak (*random generator*) pada *Microsoft Excel*. Cara acak ini menggunakan 200 data populasi yang kemudian diambil 20 data yang sudah diacak.

Data yang didapat digunakan sebagai data fitting sedangkan data yang tidak terambil, yang masuk dalam batasan yang sudah ditetapkan, digunakan sebagai data uji. Hasil pemisahan secara acak dari 29 senyawa asli, senyawa 2, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 15, 16, 17, 19, 20, 21, 22, 25, 26, 27, 28 dan 29 diambil sebagai data fitting dan 1, 3, 4, 5, 11, 14, 18, 23 dan 24 dipakai sebagai senyawa uji.

## III. Evaluasi HKSA Dengan Data Senyawa Fitting dan Senyawa Uji

Pada penelitian ini analisis regresi linear dilakukan terhadap data fitting dan data uji untuk mendapatkan model persamaan prediksi dengan menggunakan perangkat lunak SPSS 11,5 dengan metode *backward*. Data yang digunakan sebagai data fitting adalah sebanyak 20

Tabel 2. Muatan bersih untuk senyawa fitting hasil metode AM1

Seny	qC1	qC2	qC3	qC4	qC5	qC6	qS	qO1	qO2	qN	LogK
sen2	-0.83914	-0.01273	-0.16104	-0.00262	-0.16083	-0.01265	2.868243	-0.939	-0.93902	-0.95316	7.09
sen6	-0.83773	-0.01399	-0.15774	-0.00244	-0.15842	-0.01474	2.867995	-0.93898	-0.93894	-0.95314	8.86
sen7	-0.79206	-0.03701	-0.10206	-0.05308	-0.09902	-0.0387	2.862916	-0.93211	-0.93294	-0.95411	7.98
sen8	-0.79304	-0.03698	-0.10246	-0.05281	-0.09955	-0.03876	2.863013	-0.9323	-0.93324	-0.95406	8.5
sen9	-0.79309	-0.03695	-0.10248	-0.05273	-0.09959	-0.03874	2.863028	-0.93229	-0.93325	-0.95406	8.77
sen10	-0.79308	-0.03699	-0.10246	-0.05276	-0.09954	-0.03877	2.863023	-0.9323	-0.93323	-0.95405	9.11
sen12	-0.79249	-0.03688	-0.10234	-0.05324	-0.09931	-0.03868	2.862937	-0.93237	-0.93294	-0.95409	9.39
sen13	-0.80685	-0.02695	-0.10781	-0.05866	-0.1358	-0.02767	2.864532	-0.93218	-0.93498	-0.95413	7.08
sen15	-0.80729	-0.0265	-0.10693	-0.05747	-0.13721	-0.02704	2.864591	-0.93227	-0.93529	-0.95423	8.08
sen16	-0.80488	-0.02653	-0.10565	-0.05905	-0.13667	-0.02733	2.864243	-0.93146	-0.93473	-0.95424	8.49
sen17	-0.80511	-0.02591	-0.10603	-0.05918	-0.13884	-0.0266	2.86436	-0.93138	-0.93474	-0.95438	8.75
sen19	-0.80555	-0.02655	-0.10579	-0.05834	-0.13921	-0.02743	2.864328	-0.93182	-0.93499	-0.95422	8.93
sen20	-0.82377	0.019673	-0.16391	-0.03907	-0.15853	-0.00081	2.866389	-0.93206	-0.93535	-0.95381	5.87
sen21	-0.82129	0.01747	-0.16751	-0.0437	-0.15664	-0.00029	2.866226	-0.93166	-0.93436	-0.95389	6.21
sen22	-0.82241	0.017563	-0.16586	-0.04276	-0.15687	-0.00076	2.86633	-0.93221	-0.93464	-0.95382	6.44
sen25	-0.80694	-0.01724	-0.12353	-0.0673	-0.14668	-0.01679	2.872916	-0.96914	-0.92984	-0.9547	4.41
sen26	-0.80954	-0.01516	-0.12636	-0.06708	-0.14781	-0.01883	2.874074	-0.96829	-0.93114	-0.95528	4.8
sen27	-0.81124	-0.01522	-0.12917	-0.06631	-0.14896	-0.01946	2.874704	0.967785	-0.93171	-0.95549	5.28
sen28	-0.81109	-0.01584	-0.12973	-0.06624	-0.14906	-0.01934	2.874348	-0.96726	-0.93183	-0.95546	5.76
sen29	-0.8094	-0.01671	-0.12842	-0.0666	-0.14677	-0.01956	2.875156	-0.96853	-0.92969	-0.95551	6.18



Tabel 3 Muatan bersih untuk senyawa fitting hasil metode PM3

senyawa	logK	qC1	qC2	qC3	qC4	qC5	qC6	qS	qO1	qO2	qN
sen2	7.09	-0.5563	0.010164	-0.13518	-0.01345	-0.13508	0.010172	2.21038	-0.83926	-0.83927	-0.45469
sen6	8.86	-0.55314	0.007414	-0.12963	-0.01751	-0.13065	0.007308	2.209949	-0.83906	-0.83904	-0.45458
sen7	7.98	-0.52473	-0.006974	-0.08125	-0.06403	-0.08166	-0.00785	2.213063	-0.83587	-0.83614	-0.45403
sen8	8.5	-0.52508	-0.007123	-0.08136	-0.0639	-0.08193	-0.00801	2.212813	-0.83598	-0.83628	-0.45398
sen9	8.77	-0.5245	-0.007806	-0.08066	-0.06496	-0.08144	-0.00852	2.212856	-0.83596	-0.83619	-0.45405
sen10	9.11	-0.52407	-0.00833	-0.08022	-0.06565	-0.08097	-0.00891	2.212794	-0.83595	-0.83611	-0.45405
sen12	9.39	-0.52386	-0.008164	-0.08038	-0.06609	-0.08079	-0.00855	2.212982	-0.83592	-0.83581	-0.45412
sen13	7.08	-0.53304	-0.0016	-0.09577	-0.07954	-0.09096	-0.00186	2.214146	-0.83558	-0.83551	-0.45699
sen15	8.08	-0.53221	-0.001024	-0.0799	-0.07691	-0.10793	-0.00119	2.213706	-0.83495	-0.83654	-0.45605
sen16	8.49	-0.53107	-0.000453	-0.07917	-0.07799	-0.10809	-0.00065	2.214316	-0.83441	-0.83599	-0.45608
sen17	8.75	-0.53214	-0.000021	-0.08039	-0.07798	-0.11633	0.000024	2.21395	-0.83452	-0.83631	-0.45615
sen19	8.93	-0.53056	-0.000596	-0.07744	-0.0789	-0.11534	-0.00106	2.214005	-0.83423	-0.83631	-0.45579
sen20	5.87	-0.55199	0.037201	-0.1682	-0.00161	-0.13267	0.022954	2.215823	-0.83722	-0.83551	-0.45089
sen21	6.21	-0.54987	0.042258	-0.17325	-0.01315	-0.12971	0.024353	2.217262	-0.83573	-0.83463	-0.45093
sen22	6.44	-0.55001	0.043681	-0.17087	-0.01298	-0.12994	0.024001	2.217041	-0.83557	-0.83503	-0.45155
sen25	4.41	-0.56869	-0.06769	-0.10448	-0.0442	-0.12378	-0.01185	2.223576	-0.84098	-0.81963	-0.43312
sen26	4.8	-0.56829	-0.067369	-0.10497	-0.04443	-0.12427	-0.01234	2.222133	-0.84102	-0.81989	-0.43196
sen27	5.28	-0.56811	-0.067514	-0.10516	-0.04454	-0.12426	-0.01239	2.221749	-0.84047	-0.81987	-0.43173
sen28	5.76	-0.56787	-0.067613	-0.10524	-0.04447	-0.12416	-0.01246	2.221304	-0.84145	-0.81968	-0.43122
sen29	6.18	-0.60198	-0.031068	-0.1228	-0.03685	-0.14268	-0.00033	2.208006	-0.85751	-0.80853	-0.41634



seri senyawa benzensulfonamida dengan 10 parameter muatan bersih atom. Tabel 2 dan 3 memperlihatkan muatan bersih untuk senyawa fitting dengan metode AM1 dan PM3.

Dalam usaha memilih model persamaan HKSA terbaik, aka dilakukan seleksi dari beberapa alternative model yang diperoleh dari analisis regresi. Kriteria pemilihan "model terbaik" berdasarkan faktor-faktor berikut:

1. Jumlah senyawa  $n$  yang dikorelasikan harus lebih banyak daripada jumlah variable bebas yang diprediksi
2. Harga  $R^2$  harus lebih besar dari 0,8 (80%) untuk persaaan regresi yang diterima
3. Harga SD tidak boleh melebihi harga SD kelompok data variable  $Y_{\text{eksperimen}}$
4. Koofisien regresi predictor harus memenuhi standar signifikan 95%
5. Harga  $F_{\text{hitung}}$  harus melebihi  $F_{\text{tabel}}$  untuk signifikan 95%
6. Parameter PRESS harus minimum

Dari *Output* SPSS dari semua data fitting dan uji dari kedua metode diperoleh beberapa model persamaan HKSA dengan predictor yang berbeda-beda memenuhi syarat signifikansi pada tingkat kepercayaan 95% terlihat dari rasio  $F_{\text{hitung}}/F_{\text{tabel}}$  besar dari 1. Hal ini berarti terdapat hubungan linear antara muatan bersih atom dengan aktivitas biologis dan secara statistik dianggap layak untuk dikaji lebih lanjut. Seperti yang disajikan tabel 4

Berdasarkan tabel 4 terlihat bahwa parameter muatan bersih untuk atom  $C_3$  dan  $C_5$  terlibat pada setiap model persamaan disusul kemudian dengan atom N

dan O<sub>2</sub>. Hal ini berarti dalam merumuskan model terbaik haruslah melibatkan atom-atom tersebut

Tabel 4 Model persamaan dan data parameter statistik hasil senyawa fitting dan uji

No	Parameter	R <sup>2</sup>	F <sub>hit</sub>	F <sub>hit</sub> /F <sub>tab</sub>	PRESS	SE
1	qC <sub>1</sub> , qC <sub>2</sub> , qC <sub>3</sub> , qC <sub>4</sub> , qC <sub>5</sub> , qC <sub>6</sub> , qS, qO <sub>1</sub> , qO <sub>2</sub> , qN	0,935	12,965	4,129	3,07	0,58
2	qC <sub>1</sub> , qC <sub>2</sub> , qC <sub>3</sub> , qC <sub>4</sub> , qC <sub>5</sub> , qC <sub>6</sub> , qS, qO <sub>2</sub> , qN	0,935	15,873	5,256	3,094	0,57
3	qC <sub>1</sub> , qC <sub>2</sub> , qC <sub>3</sub> , qC <sub>4</sub> , qC <sub>5</sub> , qS, qO <sub>2</sub> , qN	0,933	19,194	6,476	3,162	0,536
4	qC <sub>2</sub> , qC <sub>3</sub> , qC <sub>4</sub> , qC <sub>5</sub> , qS, qO <sub>2</sub> , qN	0,928	22,013	7,539	3,417	0,534
5	qC <sub>2</sub> , qC <sub>3</sub> , qC <sub>4</sub> , qC <sub>5</sub> , qS, qO <sub>2</sub>	0,919	24,657	8,444	3,820	0,542
6	qC <sub>2</sub> , qC <sub>3</sub> , qC <sub>4</sub> , qC <sub>5</sub> , qO <sub>2</sub> , qN	0,985	21,549	1,115	0,097	0,22
7	qC <sub>1</sub> , qC <sub>2</sub> , qC <sub>3</sub> , qC <sub>4</sub> , qC <sub>5</sub> , qC <sub>6</sub> , qS, qO <sub>1</sub> , qO <sub>2</sub> , qN	0,972	31,71	10,10	1,305	0,381
8	qC <sub>1</sub> , qC <sub>2</sub> , qC <sub>3</sub> , qC <sub>4</sub> , qC <sub>5</sub> , qC <sub>6</sub> , qS, qO <sub>1</sub> , qO <sub>2</sub> , qN	0,970	36,298	12,119	1,405	0,374
9	qC <sub>1</sub> , qC <sub>3</sub> , qC <sub>4</sub> , qC <sub>5</sub> , qC <sub>6</sub> , qS, qO <sub>2</sub> , qN	0,966	38,717	13,124	1,622	0,384
10	qC <sub>1</sub> , qC <sub>3</sub> , qC <sub>5</sub> , qC <sub>6</sub> , qS, qO <sub>2</sub> , qN	0,964	46,571	15,95	1,679	0,374
11	qC <sub>1</sub> , qC <sub>3</sub> , qC <sub>5</sub> , qC <sub>6</sub> , qS, qO <sub>2</sub>	0,958	46,931	16,69	1,967	0,389
12	qC <sub>3</sub> , qC <sub>4</sub> , qC <sub>5</sub> , qO <sub>1</sub> , qN	0,968	18,40	2,201	0,201	0,259
13	qC <sub>3</sub> , qC <sub>4</sub> , qC <sub>5</sub> , qN	0,964	26,629	4,167	0,230	0,239

Keterangan:

- Nomor 1-5 model persamaan dari perhitungan senyawa fitting dengan metode AM1
- Nomor 6 model persamaan dari perhitungan senyawa uji dengan metode AM1
- Nomor 7-10 model persamaan dari perhitungan senyawa fitting dengan metode PM3
- Nomor 12-13 model persamaan dari perhitungan senyawa uji dengan metode PM3

Berdasarkan tabel 4 terlihat bahwa parameter muatan bersih untuk atom C<sub>3</sub> dan C<sub>5</sub> terlibat pada setiap model persamaan disusul kemudian dengan atom N dan O<sub>2</sub>. Hal ini berarti dalam merumuskan model terbaik haruslah melibatkan atom-atom tersebut.

Berdasarkan pertimbangan parameter statistik R<sup>2</sup> yang paling besar, PRESS minimum dan SE yang terkecil, maka persamaan model 6 merupakan persamaan HKSA yang terbaik walaupun rasio F<sub>hitung</sub>/F<sub>tabel</sub> kecil dibandingkan model lainnya. Dalam hal ini jika ditinjau harga F<sub>hitung</sub>/F<sub>tabel</sub> terbesar maka model persamaan 11 juga cukup baik.

#### IV. Perumusan Persamaan HKSA dengan Total Data

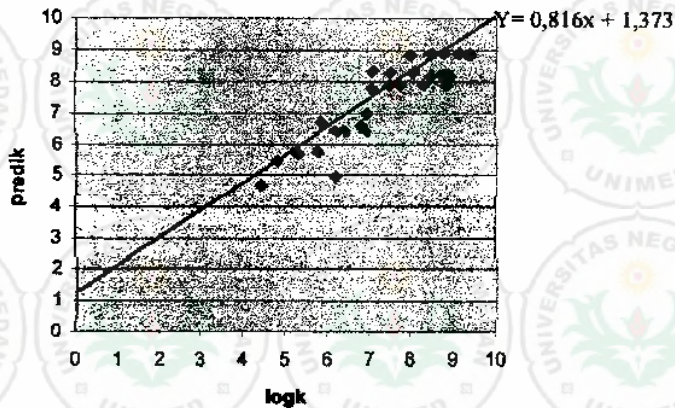
Berdasarkan persamaan terbaik yang didapat, diujikan terhadap 29 seri senyawa benzensulfonamida tersubstitusi. Analisis regresi multilinear yang

digunakan pada 29 seri senyawa tersebut menggunakan metode *Enter* dengan parameternya adalah variable yang berpengaruh pada persamaan terbaik yang terpilih.

Analisis regresi linier yang telah dilakukan memberikan hasil yang cukup baik seperti tercantum pada tabel 5. Pada metode AMI, model persamaan 4 memberikan parameter statistic terbaik dengan harga  $R^2$  terbesar 0,816,  $F_{hit}/F_{tab}$  sebesar 6,37, SE 0,678 dan PRESS yang terkecil. Pada metode PM3, model persamaan 3 memberikan parameter statistik terbaik dengan  $R^2$  terbesar 0,843,  $F_{hit}/F_{tab}$  sebesar 7,74 ; SE 0,627 dan PRESS yang relative lebih kecil.

Model persamaan 4 melibatkan muatan bersih atom  $C_3$ ,  $C_4$ ,  $C_5$ , S,  $O_2$ , dan N dengan bentuk persamaan sebagai berikut

$$\text{Log K} = -705,011 + 9,235 C_3 + 13,789 C_4 + 29,608 C_5 - 173,022 S - 366,491 O_2 - 913,828 N$$



Gambar 4. Grafik korelasi aktivitas teoritik dan eksperimen model 4 AMI

Tabel 5. Data parameter statistic hasil AmI dan PM3

No	Model Persamaan	Metode AMI						Metode PM3					
		R	R <sup>2</sup>	F <sub>hit</sub>	F <sub>hit</sub> /F <sub>tab</sub>	SE	PRESS	R	R <sup>2</sup>	F <sub>hit</sub>	F <sub>hit</sub> /F <sub>tab</sub>	SI	PRESS
1	qC <sub>1</sub> , qC <sub>3</sub> , qC <sub>4</sub> , qC <sub>5</sub> , qC <sub>6</sub> , qS, qO <sub>2</sub>	0,898	0,807	12,55	5,04	0,712	10,651	0,924	0,854	17,61	7,07	0,648	8,036
2	qC <sub>2</sub> , qC <sub>3</sub> , qC <sub>4</sub> , qC <sub>5</sub> , qC <sub>6</sub> , qO <sub>2</sub> , qN	0,895	0,802	14,83	5,28	0,705	10,944	0,914	0,836	18,73	7,39	0,641	9,038
3	qC <sub>2</sub> , qC <sub>3</sub> , qC <sub>5</sub> , qC <sub>6</sub> , qS, qO <sub>2</sub>	0,899	0,809	15,54	6,09	0,692	10,542	0,918	0,843	19,73	7,74	0,627	8,650
4	qC <sub>3</sub> , qC <sub>4</sub> , qC <sub>5</sub> , qS, qO <sub>2</sub> , qN	0,903	0,816	16,24	6,37	0,678	10,170	0,909	0,826	17,41	6,83	0,66	9,604
5	qC <sub>3</sub> , qC <sub>4</sub> , qC <sub>5</sub> , qN	0,849	0,721	15,51	5,58	0,802	15,405	0,821	0,675	12,42	4,47	0,865	17,986

F table:

$$F(0,05; 6, 22) = 2,55$$

$$F(0,05; 7, 21) = 2,49$$

$$F(0,05; 4, 24) = 2,78$$

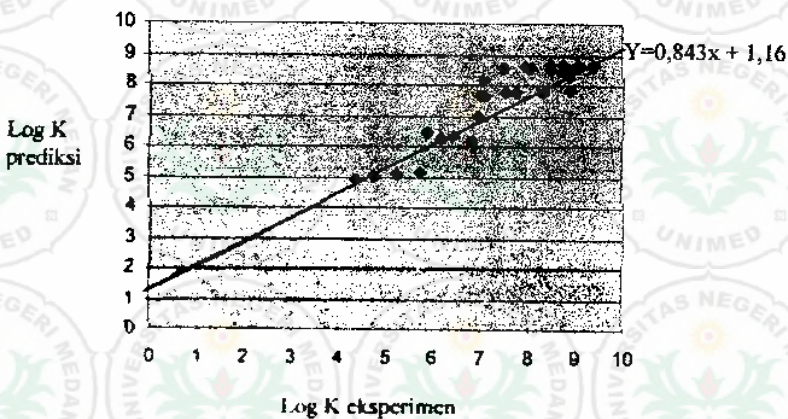


Pengujian model terbaik diperkuat dengan grafik kolerasi antara aktivitas teoritik dengan aktivitas eksperimen, yang ditunjukkan pada grafik 1. Dari grafik dapat dilihat bahwa persamaan memberikan slope yang mendekati 1, ini berarti tingkat prediksi yang diberikan cukup baik.

Model persamaan 3 melibatkan muatan bersih atom  $C_2$ ,  $C_3$ ,  $C_5$ ,  $C_6$ ,  $S$ ,  $O_2$  dengan bentuk persamaan sebagai berikut:

$$\text{Log K} = 252,098 + 9,319 C_2 + 27,944 C_3 + 10,325 C_5 + 24,357 C_6 - 124,463 S - 42,292 O_2$$

Pengujian model terbaik juga dapat diperkuat dengan grafik kolerasi antara aktivitas teoritik dengan aktivitas eksperimen, yang ditunjukkan pada grafik 2. Dari grafik dapat dilihat bahwa persamaan memberikan slope yang mendekati 1, ini berarti tingkat prediksi yang diberikan cukup baik.

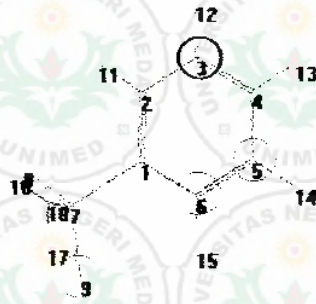


Gambar 5. Grafik korelasi aktivitas teoritik dan eksperimen model 3 PM3

Pada seri senyawa yang memiliki substituen yang sama, yaitu alkyl dan terletak pada atom yang sama serta memiliki penambahan gugus alkyl yang sama pula, terlihat pada grafik memberikan *spot* (titik-titik) yang sejajar.

## V. Analisis Deskriptor Berpengaruh

Variabel berpengaruh yang didapat dari analisis regresi linear dengan data hasil optimasi dengan metode AMI tidak jauh berbeda dengan PM3. Bila dilihat keduanya, maka dapat dikatakan bahwa muatan atom yang dominan pengaruhnya terhadap aktivitas inhibisi adalah  $C_3$ ,  $C_5$ ,  $C_{10}$ ,  $O_2$ , S dan N. Seperti terlihat pada gambar 3 berikut:



Gambar 6. Struktur benzensulfonamida dengan variable berpengaruh

Variabel muatan atom S walaupun cukup berpengaruh namun karena atom S akan cenderung berinteraksi kuat dengan reseptor maka tidak mungkin gugus dimodifikasi. Untuk atom N Siswadono dan Sockardjo (1995) menyatakan bahwa gugus-gugus amino primer sangat penting untuk aktivitas karena banyak modifikasi pada gugus tersebut ternyata menghilangkan aktivitas antibakteri, contohnya metabolit  $N_4$ -asetilasi tidak efektif sebagai anti bakteri. Oleh karena itu gugus amino harus tidak tersubstitusi atau mengandung substituen yang mudah dihilangkan pada *in vivo*.



## VI. Strategi Desain Senyawa Benzensulfonamida

Dari model persamaan HKSA terbaik diketahui ada enam variable yang berpengaruh terhadap aktivitas inhibisi senyawa benzensulfonamida. Oleh karena itu untuk memprediksi senyawa inhibitor karbonat anhidrase baru harus memperhatikan muatan bersih pada atom-atom tersebut. Aktivitas akan berubah bila muatan bersih atom-atom tersebut berubah.

Desain senyawa benzensulfonamida baru hanya dilakukan secara kualitatif dengan memperhatikan pengaruh yang diberikan pada substituen tertentu. Senyawa inhibitor karbonat anhidrase akan efektif jika memberikan tetapan inhibisi yang besar, atau jika dalam bentuk logaritmanya memberikan nilai yang rendah. Dalam hal ini, pada metode AMI seperti yang diberikan pada persamaan model 4, semakin negative muatan bersih atom C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, dan C<sub>5</sub> maka akan makin efektif aktivitas anhibisinya sebaliknya makin positif muatan bersih atom S, O<sub>2</sub> dan N makin kecil nilai log K.

Demikian halnya dengan metode PM3 dari persamaan model 3 diatas nilai log K akan semakin kecil jika muatan bersih atom C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>5</sub> dan C<sub>6</sub> makin negative dan atau jika muatan bersih atom S dan O<sub>2</sub> makin positif. Dengan kata lain modifikasi senyawa benzensulfonamida gugus substitusi harus gugus yang bisa memberikan sumbangan electron pada atom C pada lingkaran gugus aromatisnya. Seperti contohnya perpanjangan gugus alkyl ester pada posisi *meta* dan *orto* (C<sub>2</sub> dan C<sub>3</sub>) tampaknya akan memperbesar negativitas muatan bersih atom C. Sebaliknya substitusi alkyl ester pada posisi *para* (C<sub>4</sub>) justru memperkecil

UNIVERSITAS NEGERI MEDAN

negativitas muatan bersih atom C. Substitusi gugus alkyl (-R) dan amida; - CONHR, pada posisi C<sub>4</sub> juga cukup menguntungkan.

Terlepas dari semua itu parameter muatan bersih tidak dapat dijadikan satu-satunya acuan dalam memprediksi senyawa baru sebab keberadaan sifat fisika kimia lain juga turut mempengaruhi besar kecilnya aktivitas inhibisi senyawa benzensulfonamida.



## KESIMPULAN DAN SARAN

### Kesimpulan

Setelah melakukan analisis HKSA terhadap muatan bersih atom senyawa benzensulfonamida ini dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan linear antara aktivitas inhibisi terhadap enzim dengan muatan bersih senyawa benzensulfonamida dengan metode AM1 dan PM3 mengikuti hubungan:

$$\text{Log K} = -705,011 + 9,235 C_3 + 13,789 C_4 + 29,608 C_5 - 173,022 S - 366,491 O_2 - 913,828 N \quad (n = 29; R^2 = 0,816; SE = 0,678; F_{\text{hit}}/F_{\text{tab}} = 10,17 \text{ dan } PRESS = 10,17)$$

$$\text{Log K} = 252,098 + 9,319 C_2 + 27,944 C_3 + 10,325 C_5 + 24,357 C_6 - 124,463 S - 42,292 O_2 \quad (n = 29; R^2 = 0,843; SE = 0,627; F_{\text{hit}}/F_{\text{tab}} = 7,74 \text{ dan } PRESS = 8,65)$$

Dari hasil penelitian ini ditunjukkan bahwa analisis HKSA berdasarkan parameter elektronik dengan pemisahan data cara acak memberikan hasil yang cukup akurat.

### Saran

1. Perlu dilakukan uji toleransi antar variable dan dievaluasi muatan-muatan atom yang memberikan efek multikolinearitas.
2. Penelitian ini dapat dilanjutkan dengan menggunakan parameter lain seperti sifat fisika kimia utama yaitu hidrofobilitas atau lipofitas, elektronik dan sterik.

## DAFTAR PUSTAKA

- Amat, L. and Carbo-Dorca, R., 1999, Simple Linear QSAR Models Based on Quantum Similarity Measures, *J. Med. Chem.*, 42, 5169-5180.
- Alim, S., Tahir, I. dan Pradipta, m., 2000, *Terapan Analisis Hansch Pada Hubungan Struktur Dan Toksisitas Senyawa Fenol Berdasarkan Parameter Teoritik*, Makalah Seminar Nasional Kimia Fisika I FMIPA UGM, Jogjakarta.
- Daniel, C., and Woods, F.S., 1980, *Fitting Equations to Data*, John Willey & Sons, New York
- Dean, A.M., 1995, *Molecular Similarity : in Drug Design*, blackie Academic & Professional, Glasgow.
- Free, S. M. dan Wilson, J. W., 1964, Mathematical Contribution to Structure-Activity Studies, *J. Med. Chem.*, 7, 395-399
- Fujita, T dan Ban, T., 1969, Mathematical Approach to Structure-Activity Study of Sympathomimetic Amines, Norepinephrine Uptake Inhibition, *J. Med. Chem.*, 12, 353-356.
- Ganiswara, S.G., Setiabudy, R., Suyatna, F.D., Purwastyastuti, Nafrialdi, 1995, *Farmakologi dan terapi*, Edisi ke empat, Bagian Farmakologi, FK-UI, Jakarta
- Kubinyu, 1993, *QSAR: Hansch Analysis And Related Approaches*, VCH Verlagsgesellschaft, Winheim.
- Leach, A.R., 1996, *Molecular Modelling : Principles And Application*, Addison Wisley, Longman, Southampton University, London.
- Lien, E.J., dan Wang, P.H., 1980, Antibacterial Activity Of Homologous Aliphatic Amines vs *Rhinocladium beurmanni*, *J. Parm. Sci.*, 69, 648-650
- Martin, Y.C., 1978, *Quantitative Drug Design*, Marcell Dekker Inc., New York and Basel.
- Sardjoko, 1993, *Rancangan Obat*, Gadjah Mada University Press, Yogyakarta.
- Stewart, J.J.P., 1990 MOPAC : Semiempirical Molecular Orbital, *J. Comp. Aided Mol. Design*, 4, 1-105.
- Wulandari, A., 2004, *Analisis Hubungan Kuantitatif Struktur Elektronik dan Aktivitas Senyawa Benzensulfonamida dengan Teknik pemisahan Secara Acak*, Skripsi, FMIPA, UGM, Yogyakarta

Tabel 2. Muatan bersih untuk senyawa fitting hasil metode AM1

Seny	qC1	qC2	qC3	qC4	qC5	qC6	qS	qO1	qO2	qN	LogK
sen2	-0.83914	-0.01273	-0.16104	-0.00262	-0.16083	-0.01265	2.868243	-0.939	-0.93902	-0.95316	7.09
sen6	-0.83773	-0.01399	-0.15774	-0.00244	-0.15842	-0.01474	2.867995	-0.93898	-0.93894	-0.95314	8.86
sen7	-0.79206	-0.03701	-0.10206	-0.05308	-0.09902	-0.0387	2.862916	-0.93211	-0.93294	-0.95411	7.98
sen8	-0.79304	-0.03698	-0.10246	-0.05281	-0.09955	-0.03876	2.863013	-0.9323	-0.93324	-0.95406	8.5
sen9	-0.79309	-0.03695	-0.10248	-0.05273	-0.09959	-0.03874	2.863028	-0.93229	-0.93325	-0.95406	8.77
sen10	-0.79308	-0.03699	-0.10246	-0.05276	-0.09954	-0.03877	2.863023	-0.9323	-0.93323	-0.95405	9.11
sen12	-0.79249	-0.03688	-0.10234	-0.05324	-0.09931	-0.03868	2.862937	-0.93237	-0.93294	-0.95409	9.39
sen13	-0.80685	-0.02695	-0.10781	-0.05866	-0.1358	-0.02767	2.864532	-0.93218	-0.93498	-0.95413	7.08
sen15	-0.80729	-0.0265	-0.10693	-0.05747	-0.13721	-0.02704	2.864591	-0.93227	-0.93529	-0.95423	8.08
sen16	-0.80488	-0.02653	-0.10565	-0.05905	-0.13667	-0.02733	2.864243	-0.93146	-0.93473	-0.95424	8.49
sen17	-0.80511	-0.02591	-0.10603	-0.05918	-0.13884	-0.0266	2.86436	-0.93138	-0.93474	-0.95438	8.75
sen19	-0.80555	-0.02655	-0.10579	-0.05834	-0.13921	-0.02743	2.864328	-0.93182	-0.93499	-0.95422	8.93
sen20	-0.82377	0.019673	-0.16391	-0.03907	-0.15853	-0.00081	2.866389	-0.93206	-0.93535	-0.95381	5.87
sen21	-0.82129	0.01747	-0.16751	-0.0437	-0.15664	-0.00029	2.866226	-0.93166	-0.93436	-0.95389	6.21
sen22	-0.82241	0.017563	-0.16586	-0.04276	-0.15687	-0.00076	2.86633	-0.93221	-0.93464	-0.95382	6.44
sen25	-0.80694	-0.01724	-0.12353	-0.0673	-0.14668	-0.01679	2.872916	-0.96914	-0.92984	-0.9547	4.41
sen26	-0.80954	-0.01516	-0.12636	-0.06708	-0.14781	-0.01883	2.874074	-0.96829	-0.93114	-0.95528	4.8
sen27	-0.81124	-0.01522	-0.12917	-0.06631	-0.14896	-0.01946	2.874704	0.967785	-0.93171	-0.95549	5.28
sen28	-0.81109	-0.01584	-0.12973	-0.06624	-0.14906	-0.01934	2.874348	-0.96726	-0.93183	-0.95546	5.76
sen29	-0.8094	-0.01671	-0.12842	-0.0666	-0.14677	-0.01956	2.875156	-0.96853	-0.92969	-0.95551	6.18



Tabel 3 Muatan bersih untuk senyawa fitting hasil metode PM3

senyawa	logK	qC1	qC2	qC3	qC4	qC5	qC6	qS	qO1	qO2	qN
sen2	7.09	-0.5563	0.010164	-0.13518	-0.01345	-0.13508	0.010172	2.21038	-0.83926	-0.83927	-0.45469
sen6	8.86	-0.55314	0.007414	-0.12963	-0.01751	-0.13065	0.007308	2.209949	-0.83906	-0.83904	-0.45458
sen7	7.98	-0.52473	-0.006974	-0.08125	-0.06403	-0.08166	-0.00785	2.213063	-0.83587	-0.83614	-0.45403
sen8	8.5	-0.52508	-0.007123	-0.08136	-0.0639	-0.08193	-0.00801	2.212813	-0.83598	-0.83628	-0.45398
sen9	8.77	-0.5245	-0.007806	-0.08066	-0.06496	-0.08144	-0.00852	2.212856	-0.83596	-0.83619	-0.45405
sen10	9.11	-0.52407	-0.00833	-0.08022	-0.06565	-0.08097	-0.00891	2.212794	-0.83595	-0.83611	-0.45405
sen12	9.39	-0.52386	-0.008164	-0.08038	-0.06609	-0.08079	-0.00855	2.212982	-0.83592	-0.83581	-0.45412
sen13	7.08	-0.53304	-0.0016	-0.09577	-0.07954	-0.09096	-0.00186	2.214146	-0.83558	-0.83551	-0.45699
sen15	8.08	-0.53221	-0.001024	-0.0799	-0.07691	-0.10793	-0.00119	2.213706	-0.83495	-0.83654	-0.45605
sen16	8.49	-0.53107	-0.000453	-0.07917	-0.07799	-0.10809	-0.00065	2.214316	-0.83441	-0.83599	-0.45608
sen17	8.75	-0.53214	-0.000021	-0.08039	-0.07798	-0.11633	0.000024	2.21395	-0.83452	-0.83631	-0.45615
sen19	8.93	-0.53056	-0.000596	-0.07744	-0.0789	-0.11534	-0.00106	2.214005	-0.83423	-0.83631	-0.45579
sen20	5.87	-0.55199	0.037201	-0.1682	-0.00161	-0.13267	0.022954	2.215823	-0.83722	-0.83551	-0.45089
sen21	6.21	-0.54987	0.042258	-0.17325	-0.01315	-0.12971	0.024353	2.217262	-0.83573	-0.83463	-0.45093
sen22	6.44	-0.55001	0.043681	-0.17087	-0.01298	-0.12994	0.024001	2.217041	-0.83557	-0.83503	-0.45155
sen25	4.41	-0.56869	-0.06769	-0.10448	-0.0442	-0.12378	-0.01185	2.223576	-0.84098	-0.81963	-0.43312
sen26	4.8	-0.56829	-0.067369	-0.10497	-0.04443	-0.12427	-0.01234	2.222133	-0.84102	-0.81989	-0.43196
sen27	5.28	-0.56811	-0.067514	-0.10516	-0.04454	-0.12426	-0.01239	2.221749	-0.84047	-0.81987	-0.43173
sen28	5.76	-0.56787	-0.067613	-0.10524	-0.04447	-0.12416	-0.01246	2.221304	-0.84145	-0.81968	-0.43122
sen29	6.18	-0.60198	-0.031068	-0.1228	-0.03685	-0.14268	-0.00033	2.208006	-0.85751	-0.80853	-0.41634

seri senyawa benzensulfonamida dengan 10 parameter muatan bersih atom. Tabel 2 dan 3 memperlihatkan muatan bersih untuk senyawa fitting dengan metode AM1 dan PM3.

Dalam usaha memilih model persamaan HKSA terbaik, aka dilakukan seleksi dari bebrapa alternative model yang diperoleh dari analisis regresi. Kriteria pemilihan "model terbaik" berdasarkan faktor-faktor berikut:

1. Jumlah senyawa  $n$  yang dikorelasikan harus lebih banyak daripada jumlah variable bebas yang diprediksi
2. Harga  $R^2$  harus lebih besar dari 0,8 (80%) untuk persaaan regresi yang diterima
3. Harga SD tidak boleh melebihi harga SD kelompok data variable  $Y_{\text{eksperimen}}$
4. Koofisien regresi predictor harus memenuhi standar signifikan 95%
5. Harga  $F_{\text{hitung}}$  harus melebihi  $F_{\text{tabel}}$  untuk signifikan 95%
6. Parameter PRESS harus minimum

Dari *Output* SPSS dari semua data fitting dan uji dari kedua metode diperoleh beberapa model persamaan HKSA dengan predictor yang berbeda-beda memenuhi syarat signifikansi pada tingkat kepercayaan 95% terlihat dari rasio  $F_{\text{hitung}}/F_{\text{tabel}}$  besar dari 1. Hal ini berarti terdapat hubungan linear antara muatan bersih atom dengan aktivitas biologis dan secara statistik dianggap layak untuk dikaji lebih lanjut. Seperti yang disajikan tabel 4

Berdasarkan tabel 4 terlihat bahwa parameter muatan bersih untuk atom  $C_3$  dan  $C_5$  terlibat pada setiap model persamaan disusul kemudian dengan atom N

dan O<sub>2</sub>. Hal ini berarti dalam merumuskan model terbaik haruslah melibatkan atom-atom tersebut

Tabel 4 Model persamaan dan data parameter statistik hasil senyawa fitting dan uji

No	Parameter	R <sup>2</sup>	F <sub>hit</sub>	F <sub>hit</sub> /F <sub>tab</sub>	PRESS	SE
1	qC <sub>1</sub> , qC <sub>2</sub> , qC <sub>3</sub> , qC <sub>4</sub> , qC <sub>5</sub> , qC <sub>6</sub> , qS, qO <sub>1</sub> , qO <sub>2</sub> , qN	0,935	12,965	4,129	3,07	0,58
2	qC <sub>1</sub> , qC <sub>2</sub> , qC <sub>3</sub> , qC <sub>4</sub> , qC <sub>5</sub> , qC <sub>6</sub> , qS, qO <sub>2</sub> , qN	0,935	15,873	5,256	3,094	0,57
3	qC <sub>1</sub> , qC <sub>2</sub> , qC <sub>3</sub> , qC <sub>4</sub> , qC <sub>5</sub> , qS, qO <sub>2</sub> , qN	0,933	19,194	6,476	3,162	0,536
4	qC <sub>2</sub> , qC <sub>3</sub> , qC <sub>4</sub> , qC <sub>5</sub> , qS, qO <sub>2</sub> , qN	0,928	22,013	7,539	3,417	0,534
5	qC <sub>2</sub> , qC <sub>3</sub> , qC <sub>4</sub> , qC <sub>5</sub> , qS, qO <sub>2</sub>	0,919	24,657	8,444	3,820	0,542
6	qC <sub>2</sub> , qC <sub>3</sub> , qC <sub>4</sub> , qC <sub>5</sub> , qO <sub>2</sub> , qN	0,985	21,549	1,115	0,097	0,22
7	qC <sub>1</sub> , qC <sub>2</sub> , qC <sub>3</sub> , qC <sub>4</sub> , qC <sub>5</sub> , qC <sub>6</sub> , qS, qO <sub>1</sub> , qO <sub>2</sub> , qN	0,972	31,71	10,10	1,305	0,381
8	qC <sub>1</sub> , qC <sub>2</sub> , qC <sub>3</sub> , qC <sub>4</sub> , qC <sub>5</sub> , qC <sub>6</sub> , qS, qO <sub>1</sub> , qO <sub>2</sub> , qN	0,970	36,298	12,119	1,405	0,374
9	qC <sub>1</sub> , qC <sub>3</sub> , qC <sub>4</sub> , qC <sub>5</sub> , qC <sub>6</sub> , qS, qO <sub>2</sub> , qN	0,966	38,717	13,124	1,622	0,384
10	qC <sub>1</sub> , qC <sub>3</sub> , qC <sub>5</sub> , qC <sub>6</sub> , qS, qO <sub>2</sub> , qN	0,964	46,571	15,95	1,679	0,374
11	qC <sub>1</sub> , qC <sub>3</sub> , qC <sub>5</sub> , qC <sub>6</sub> , qS, qO <sub>2</sub>	0,958	46,931	16,69	1,967	0,389
12	qC <sub>3</sub> , qC <sub>4</sub> , qC <sub>5</sub> , qO <sub>1</sub> , qN	0,968	18,40	2,201	0,201	0,259
13	qC <sub>3</sub> , qC <sub>4</sub> , qC <sub>5</sub> , qN	0,964	26,629	4,167	0,230	0,239

Keterangan:

- Nomor 1-5 model persamaan dari perhitungan senyawa fitting dengan metode AM1
- Nomor 6 model persamaan dari perhitungan senyawa uji dengan metode AM1
- Nomor 7-10 model persamaan dari perhitungan senyawa fitting dengan metode PM3
- Nomor 12-13 model persamaan dari perhitungan senyawa uji dengan metode PM3

Berdasarkan tabel 4 terlihat bahwa parameter muatan bersih untuk atom C<sub>3</sub> dan C<sub>5</sub> terlibat pada setiap model persamaan disusul kemudian dengan atom N dan O<sub>2</sub>. Hal ini berarti dalam merumuskan model terbaik haruslah melibatkan atom-atom tersebut.

Berdasarkan pertimbangan parameter statistik R<sup>2</sup> yang paling besar, PRESS minimum dan SE yang terkecil, maka persamaan model 6 merupakan persamaan HKSA yang terbaik walaupun rasio F<sub>hitung</sub>/F<sub>tabel</sub> kecil dibandingkan model lainnya. Dalam hal ini jika ditinjau harga F<sub>hitung</sub>/F<sub>tabel</sub> terbesar maka model persamaan 11 juga cukup baik.

#### IV. Perumusan Persamaan HKSA dengan Total Data

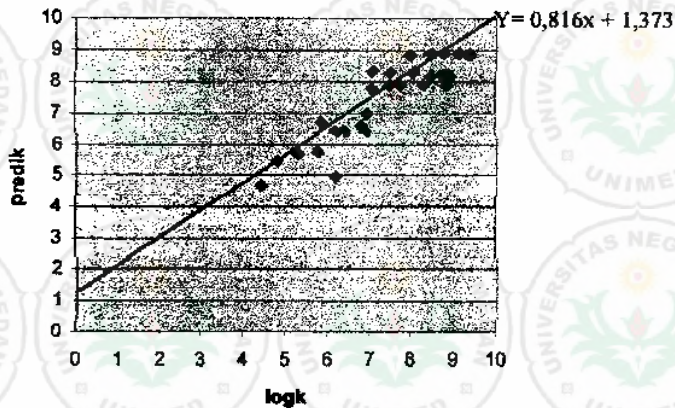
Berdasarkan persamaan terbaik yang didapat, diujikan terhadap 29 seri senyawa benzensulfonamida tersubstitusi. Analisis regresi multilinear yang

digunakan pada 29 seri senyawa tersebut menggunakan metode *Enter* dengan parameternya adalah variable yang berpengaruh pada persamaan terbaik yang terpilih.

Analisis regresi linier yang telah dilakukan memberikan hasil yang cukup baik seperti tercantum pada tabel 5. Pada metode AM1, model persamaan 4 memberikan parameter statistic terbaik dengan harga  $R^2$  terbesar 0,816,  $F_{hit}/F_{tab}$  sebesar 6,37, SE 0,678 dan PRESS yang terkecil. Pada metode PM3, model persamaan 3 memberikan parameter statistik terbaik dengan  $R^2$  terbesar 0,843,  $F_{hit}/F_{tab}$  sebesar 7,74 ; SE 0,627 dan PRESS yang relative lebih kecil.

Model persamaan 4 melibatkan muatan bersih atom  $C_3$ ,  $C_4$ ,  $C_5$ , S,  $O_2$ , dan N dengan bentuk persamaan sebagai berikut

$$\text{Log K} = -705,011 + 9,235 C_3 + 13,789 C_4 + 29,608 C_5 - 173,022 S - 366,491 O_2 - 913,828 N$$



Gambar 4. Grafik korelasi aktivitas teoritik dan eksperimen model 4 AM1



Tabel 5. Data parameter statistic hasil AmI dan PM3

No	Model Persamaan	Metode AMI						Metode PM3					
		R	R <sup>2</sup>	F <sub>hit</sub>	F <sub>hit</sub> /F <sub>tab</sub>	SE	PRESS	R	R <sup>2</sup>	F <sub>hit</sub>	F <sub>hit</sub> /F <sub>tab</sub>	SI	PRESS
1	qC <sub>1</sub> , qC <sub>3</sub> , qC <sub>4</sub> , qC <sub>5</sub> , qC <sub>6</sub> , qS, qO <sub>2</sub>	0,898	0,807	12,55	5,04	0,712	10,651	0,924	0,854	17,61	7,07	0,648	8,036
2	qC <sub>2</sub> , qC <sub>3</sub> , qC <sub>4</sub> , qC <sub>5</sub> , qC <sub>6</sub> , qO <sub>2</sub> , qN	0,895	0,802	14,83	5,28	0,705	10,944	0,914	0,836	18,73	7,39	0,641	9,038
3	qC <sub>2</sub> , qC <sub>3</sub> , qC <sub>5</sub> , qC <sub>6</sub> , qS, qO <sub>2</sub>	0,899	0,809	15,54	6,09	0,692	10,542	0,918	0,843	19,73	7,74	0,627	8,650
4	qC <sub>3</sub> , qC <sub>4</sub> , qC <sub>5</sub> , qS, qO <sub>2</sub> , qN	0,903	0,816	16,24	6,37	0,678	10,170	0,909	0,826	17,41	6,83	0,66	9,604
5	qC <sub>3</sub> , qC <sub>4</sub> , qC <sub>5</sub> , qN	0,849	0,721	15,51	5,58	0,802	15,405	0,821	0,675	12,42	4,47	0,865	17,986

F table:

$$F(0,05; 6, 22) = 2,55$$

$$F(0,05; 7, 21) = 2,49$$

$$F(0,05; 4, 24) = 2,78$$

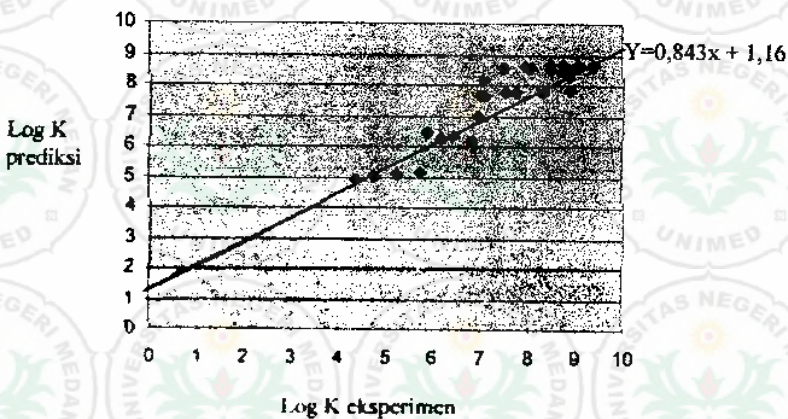


Pengujian model terbaik diperkuat dengan grafik kolerasi antara aktivitas teoritik dengan aktivitas eksperimen, yang ditunjukkan pada grafik 1. Dari grafik dapat dilihat bahwa persamaan memberikan slope yang mendekati 1, ini berarti tingkat prediksi yang diberikan cukup baik.

Model persamaan 3 melibatkan muatan bersih atom  $C_2$ ,  $C_3$ ,  $C_5$ ,  $C_6$ ,  $S$ ,  $O_2$  dengan bentuk persamaan sebagai berikut:

$$\text{Log K} = 252,098 + 9,319 C_2 + 27,944 C_3 + 10,325 C_5 + 24,357 C_6 - 124,463 S - 42,292 O_2$$

Pengujian model terbaik juga dapat diperkuat dengan grafik kolerasi antara aktivitas teoritik dengan aktivitas eksperimen, yang ditunjukkan pada grafik 2. Dari grafik dapat dilihat bahwa persamaan memberikan slope yang mendekati 1, ini berarti tingkat prediksi yang diberikan cukup baik.

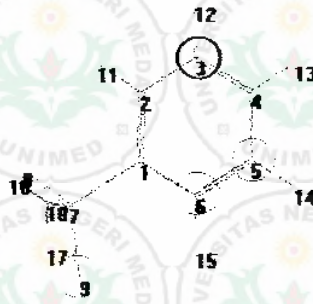


Gambar 5. Grafik korelasi aktivitas teoritik dan eksperimen model 3 PM3

Pada seri senyawa yang memiliki substituen yang sama, yaitu alkyl dan terletak pada atom yang sama serta memiliki penambahan gugus alkyl yang sama pula, terlihat pada grafik memberikan *spot* (titik-titik) yang sejajar.

## V. Analisis Deskriptor Berpengaruh

Variabel berpengaruh yang didapat dari analisis regresi linear dengan data hasil optimasi dengan metode AMI tidak jauh berbeda dengan PM3. Bila dilihat keduanya, maka dapat dikatakan bahwa muatan atom yang dominan pengaruhnya terhadap aktivitas inhibisi adalah C<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, O<sub>2</sub>, S dan N. Seperti terlihat pada gambar 3 berikut:



Gambar 6. Struktur benzensulfonamida dengan variable berpengaruh

Variabel muatan atom S walaupun cukup berpengaruh namun karena atom S akan cenderung berinteraksi kuat dengan reseptor maka tidak mungkin gugus dimodifikasi. Untuk atom N Siswadono dan Sockardjo (1995) menyatakan bahwa gugus-gugus amino primer sangat penting untuk aktivitas karena banyak modifikasi pada gugus tersebut ternyata menghilangkan aktivitas antibakteri, contohnya metabolit N<sub>4</sub>-asetilasi tidak efektif sebagai anti bakteri. Oleh karena itu gugus amino harus tidak tersubstitusi atau mengandung substituen yang mudah dihilangkan pada *in vivo*.

## VI. Strategi Desain Senyawa Benzensulfonamida

Dari model persamaan HKSA terbaik diketahui ada enam variable yang berpengaruh terhadap aktivitas inhibisi senyawa benzensulfonamida. Oleh karena itu untuk memprediksi senyawa inhibitor karbonat anhidrase baru harus memperhatikan muatan bersih pada atom-atom tersebut. Aktivitas akan berubah bila muatan bersih atom-atom tersebut berubah.

Desain senyawa benzensulfonamida baru hanya dilakukan secara kualitatif dengan memperhatikan pengaruh yang diberikan pada substituen tertentu. Senyawa inhibitor karbonat anhidrase akan efektif jika memberikan tetapan inhibisi yang besar, atau jika dalam bentuk logaritmanya memberikan nilai yang rendah. Dalam hal ini, pada metode AMI seperti yang diberikan pada persamaan model 4, semakin negative muatan bersih atom C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, dan C<sub>5</sub> maka akan makin efektif aktivitas anhibisinya sebaliknya makin positif muatan bersih atom S, O<sub>2</sub> dan N makin kecil nilai log K.

Demikian halnya dengan metode PM3 dari persamaan model 3 diatas nilai log K akan semakin kecil jika muatan bersih atom C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>5</sub> dan C<sub>6</sub> makin negative dan atau jika muatan bersih atom S dan O<sub>2</sub> makin positif. Dengan kata lain modifikasi senyawa benzensulfonamida gugus substitusi harus gugus yang bisa memberikan sumbangan electron pada atom C pada lingkaran gugus aromatisnya. Seperti contohnya perpanjangan gugus alkyl ester pada posisi *meta* dan *orto* (C<sub>2</sub> dan C<sub>3</sub>) tampaknya akan memperbesar negativitas muatan bersih atom C. Sebaliknya substitusi alkyl ester pada posisi *para* (C<sub>4</sub>) justru memperkecil

UNIVERSITAS NEGERI MEDAN

negativitas muatan bersih atom C. Substitusi gugus alkyl (-R) dan amida; - CONHR, pada posisi C<sub>4</sub> juga cukup menguntungkan.

Terlepas dari semua itu parameter muatan bersih tidak dapat dijadikan satu-satunya acuan dalam memprediksi senyawa baru sebab keberadaan sifat fisika kimia lain juga turut mempengaruhi besar kecilnya aktivitas inhibisi senyawa benzensulfonamida.



## KESIMPULAN DAN SARAN

### Kesimpulan

Setelah melakukan analisis HKSA terhadap muatan bersih atom senyawa benzensulfonamida ini dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan linear antara aktivitas inhibisi terhadap enzim dengan muatan bersih senyawa benzensulfonamida dengan metode AM1 dan PM3 mengikuti hubungan:

$$\text{Log K} = -705,011 + 9,235 C_3 + 13,789 C_4 + 29,608 C_5 - 173,022 S - 366,491 O_2 - 913,828 N \quad (n = 29; R^2 = 0,816; SE = 0,678; F_{\text{hit}}/F_{\text{tab}} = 10,17 \text{ dan } PRESS = 10,17)$$

$$\text{Log K} = 252,098 + 9,319 C_2 + 27,944 C_3 + 10,325 C_5 + 24,357 C_6 - 124,463 S - 42,292 O_2 \quad (n = 29; R^2 = 0,843; SE = 0,627; F_{\text{hit}}/F_{\text{tab}} = 7,74 \text{ dan } PRESS = 8,65)$$

Dari hasil penelitian ini ditunjukkan bahwa analisis HKSA berdasarkan parameter elektronik dengan pemisahan data cara acak memberikan hasil yang cukup akurat.

### Saran

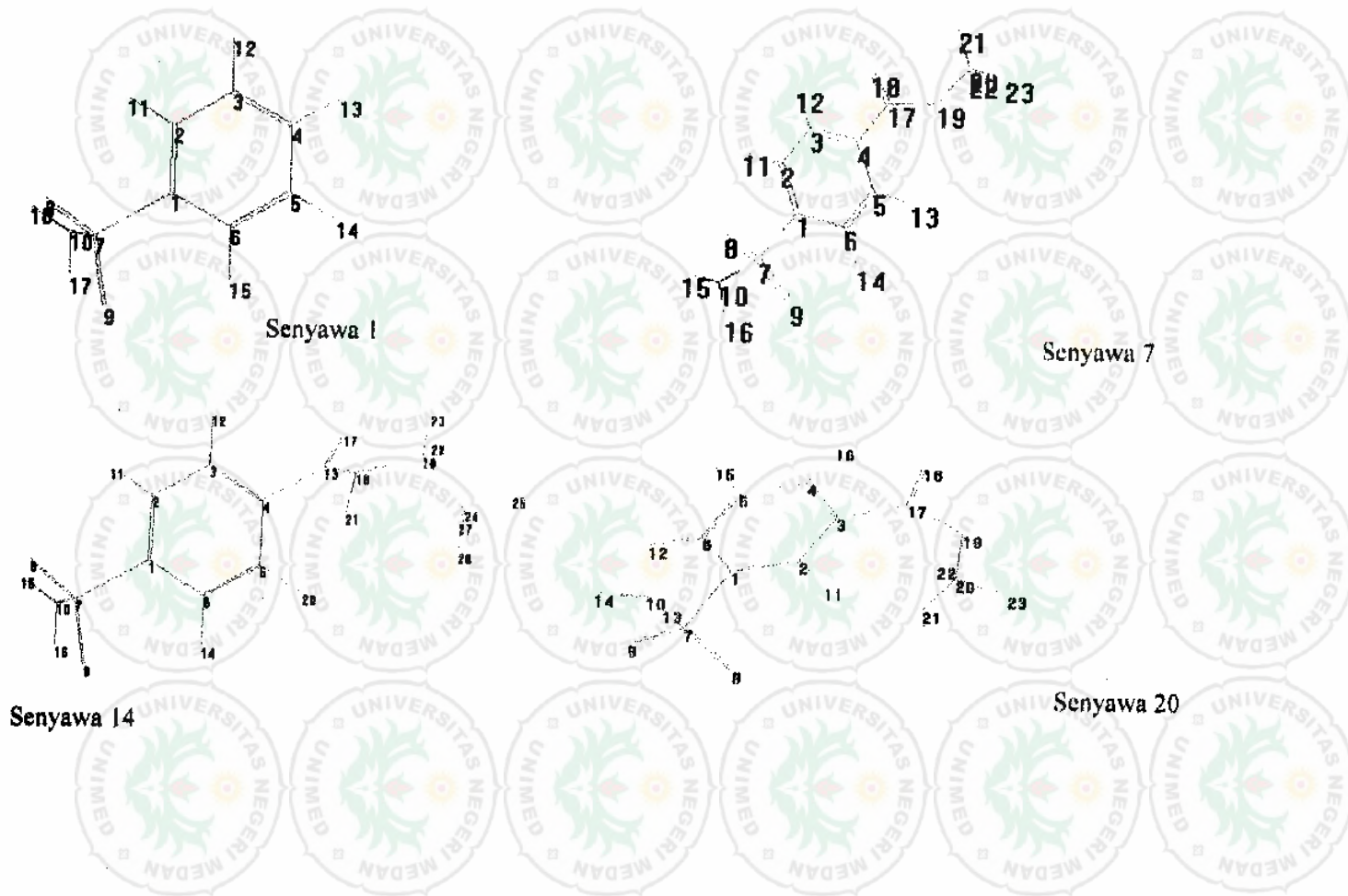
1. Perlu dilakukan uji toleransi antar variable dan dievaluasi muatan-muatan atom yang memberikan efek multikolinearitas.
2. Penelitian ini dapat dilanjutkan dengan menggunakan parameter lain seperti sifat fisika kimia utama yaitu hidrofobilitas atau lipofitas, elektronik dan sterik.



## DAFTAR PUSTAKA

- Amat, L. and Carbo-Dorca, R., 1999, Simple Linear QSAR Models Based on Quantum Similarity Measures, *J. Med. Chem.*, 42, 5169-5180.
- Alim, S., Tahir, I. dan Pradipta, m., 2000, *Terapan Analisis Hansch Pada Hubungan Struktur Dan Toksisitas Senyawa Fenol Berdasarkan Parameter Teoritik*, Makalah Seminar Nasional Kimia Fisika I FMIPA UGM, Jogjakarta.
- Daniel, C., and Woods, F.S., 1980, *Fitting Equations to Data*, John Willey & Sons, New York
- Dean, A.M., 1995, *Molecular Similarity : in Drug Design*, blackie Academic & Professional, Glasgow.
- Free, S. M. dan Wilson, J. W., 1964, Mathematical Contribution to Structure-Activity Studies, *J. Med. Chem.*, 7, 395-399
- Fujita, T dan Ban, T., 1969, Mathematical Approach to Structure-Activity Study of Sympathomimetic Amines, Norepinephrine Uptake Inhibition, *J. Med. Chem.*, 12, 353-356.
- Ganiswara, S.G., Setiabudy, R., Suyatna, F.D., Purwastyastuti, Nafrialdi, 1995, *Farmakologi dan terapi*, Edisi ke empat, Bagian Farmakologi, FK-UI, Jakarta
- Kubinyu, 1993, *QSAR: Hansch Analysis And Related Approaches*, VCH Verlagsgesellschaft, Winheim.
- Leach, A.R., 1996, *Molecular Modelling : Principles And Application*, Addison Wisley, Longman, Southampton University, London.
- Lien, E.J., dan Wang, P.H., 1980, Antibacterial Activity Of Homologous Aliphatic Amines vs *Rhinocladium beurmanni*, *J. Parm. Sci.*, 69, 648-650
- Martin, Y.C., 1978, *Quantitative Drug Design*, Marcell Dekker Inc., New York and Basel.
- Sardjoko, 1993, *Rancangan Obat*, Gadjah Mada University Press, Yogyakarta.
- Stewart, J.J.P., 1990 MOPAC : Semiempirical Molecular Orbital, *J. Comp. Aided Mol. Design*, 4, 1-105.
- Wulandari, A., 2004, *Analisis Hubungan Kuantitatif Struktur Elektronik dan Aktivitas Senyawa Benzensulfonamida dengan Teknik pemisahan Secara Acak*, Skripsi, FMIPA, UGM, Yogyakarta

Lampiran I. Contoh Gambar hasil optimasi geometri senyawa turunan Benzensulfonamida dengan program HyperChem



Lampiran 2. Muatan bersih atom-atom senyawa benzensulfonamida dari hasil optimasi dengan metode AM1

Substituen X	qC1	qC2	qC3	qC4	qC5	qC6	qS	qO1	qO2	qN
sen1	-0.82968	-0.01795	-0.15708	-0.06711	-0.15709	-0.01796	2.866754	-0.93777	-0.93778	-0.95335
sen2	-0.83914	-0.01273	-0.16104	-0.00262	-0.16083	-0.01265	2.868243	-0.939	-0.93902	-0.95336
sen3	-0.83778	-0.01379	-0.1579	-0.00281	-0.15828	-0.01459	2.868035	-0.93898	-0.93892	-0.95336
sen4	-0.83774	-0.01399	-0.15777	-0.00255	-0.15848	-0.0147	2.868013	-0.93897	-0.93895	-0.95334
sen5	-0.83774	-0.01399	-0.15775	-0.00237	-0.15838	-0.01475	2.868006	-0.93899	-0.93893	-0.95334
sen6	-0.83773	-0.01399	-0.15774	-0.00244	-0.15842	-0.01474	2.867995	-0.93898	-0.93894	-0.95334
sen7	-0.79206	-0.03701	-0.10206	-0.05308	-0.09902	-0.0387	2.862916	-0.93211	-0.93294	-0.95411
sen8	-0.79304	-0.03698	-0.10246	-0.05281	-0.09955	-0.03876	2.863013	-0.9323	-0.93324	-0.95406
sen9	-0.79309	-0.03695	-0.10248	-0.05273	-0.09959	-0.03874	2.863028	-0.93229	-0.93325	-0.95406
sen10	-0.79308	-0.03699	-0.10246	-0.05276	-0.09954	-0.03877	2.863023	-0.9323	-0.93323	-0.95405
sen11	-0.79311	-0.03694	-0.10251	-0.05271	-0.09959	-0.03873	2.863036	-0.93232	-0.93324	-0.95405
sen12	-0.79249	-0.03688	-0.10234	-0.05324	-0.09931	-0.03868	2.862937	-0.93237	-0.93294	-0.95409
sen13	-0.80685	-0.02695	-0.10781	-0.05866	-0.1358	-0.02767	2.864532	-0.93218	-0.93498	-0.95433
sen14	-0.80729	-0.02655	-0.10695	-0.05739	-0.13712	-0.0271	2.864585	-0.93226	-0.93529	-0.95422
sen15	-0.80729	-0.0265	-0.10693	-0.05747	-0.13721	-0.02704	2.864591	-0.93227	-0.93529	-0.95423
sen16	-0.80488	-0.02653	-0.10565	-0.05905	-0.13667	-0.02733	2.864243	-0.93146	-0.93473	-0.95424
sen17	-0.80511	-0.02591	-0.10603	-0.05918	-0.13884	-0.0266	2.86436	-0.93138	-0.93474	-0.95438
sen18	-0.80512	-0.02591	-0.10604	-0.05917	-0.13885	-0.02659	2.864353	-0.93138	-0.93474	-0.95438
sen19	-0.80555	-0.02655	-0.10579	-0.05834	-0.13921	-0.02743	2.864328	-0.93182	-0.93499	-0.95422
sen20	-0.82377	0.019673	-0.16391	-0.03907	-0.15853	-0.00081	2.866389	-0.93206	-0.93535	-0.95381
sen21	-0.82129	0.01747	-0.16751	-0.0437	-0.15664	-0.00029	2.866226	-0.93166	-0.93436	-0.95389
sen22	-0.82241	0.017563	-0.16586	-0.04276	-0.15687	-0.00076	2.86633	-0.93221	-0.93464	-0.95382
sen23	-0.83384	0.027272	-0.17855	-0.0542	-0.16097	0.001434	2.867481	-0.93329	-0.9368	-0.95357
sen24	-0.82393	0.02864	-0.17323	-0.04529	-0.15609	0.003115	2.866504	-0.93033	-0.93472	-0.95408
sen25	-0.80694	-0.01724	-0.12353	-0.0673	-0.14668	-0.01679	2.872916	-0.96914	-0.92984	-0.9547
sen26	-0.80954	-0.01516	-0.12636	-0.06708	-0.14781	-0.01883	2.874074	-0.96829	-0.93114	-0.95528
sen27	-0.81124	-0.01522	-0.12917	-0.06631	-0.14896	-0.01946	2.874704	0.967785	-0.93171	-0.95549
sen28	-0.81109	-0.01584	-0.12973	-0.06624	-0.14906	-0.01934	2.874348	-0.96726	-0.93183	-0.95546
sen29	-0.8094	-0.01671	-0.12842	-0.0666	-0.14677	-0.01956	2.875156	-0.96853	-0.92969	-0.95551



Lampiran 3. Muatan bersih atom-atom senyawa benzensulfonamida dari hasil optimasi dengan metode PM3

senyawa	qC1	qC2	qC3	qC4	qC5	qC6	qS	qO1	qO2	qN
sen1	-0.84895	0.004188	-0.13038	-0.04295	-0.13038	0.004154	2.21014	-0.83849	-0.83851	-0.45481
sen2	-0.5583	0.010184	-0.13518	-0.01345	-0.13508	0.010172	2.21038	-0.83928	-0.83927	-0.45489
sen3	-0.55328	0.007455	-0.12953	-0.01833	-0.1302	0.007326	2.210059	-0.83913	-0.8391	-0.45486
sen4	-0.55328	0.007444	-0.12972	-0.01733	-0.13071	0.007338	2.209995	-0.8391	-0.83908	-0.45469
sen5	-0.55318	0.007425	-0.12985	-0.01737	-0.13062	0.007315	2.209972	-0.83908	-0.83905	-0.45461
sen6	-0.55314	0.007414	-0.12983	-0.01751	-0.13065	0.007308	2.209949	-0.83906	-0.83904	-0.45458
sen7	-0.52473	-0.006974	-0.08125	-0.06403	-0.08186	-0.00785	2.213083	-0.83587	-0.83614	-0.45403
sen8	-0.52508	-0.007123	-0.08136	-0.0639	-0.08193	-0.00801	2.212813	-0.83598	-0.83626	-0.45398
sen9	-0.5245	-0.007806	-0.08066	-0.06498	-0.08144	-0.00852	2.212858	-0.83598	-0.83619	-0.45405
sen10	-0.52407	-0.00833	-0.08022	-0.06565	-0.08097	-0.00891	2.212794	-0.83595	-0.83611	-0.45405
sen11	-0.52463	-0.007545	-0.08083	-0.06463	-0.08184	-0.00835	2.212799	-0.83593	-0.8362	-0.454
sen12	-0.52388	-0.008184	-0.08038	-0.06809	-0.08079	-0.00855	2.212982	-0.83592	-0.83581	-0.45412
sen13	-0.53304	-0.0018	-0.09577	-0.07954	-0.09098	-0.00188	2.214148	-0.83558	-0.83551	-0.45699
sen14	-0.53214	-0.001038	-0.07975	-0.07673	-0.10785	-0.00148	2.213892	-0.83493	-0.83668	-0.458
sen15	-0.53221	-0.001024	-0.0799	-0.07691	-0.10793	-0.00119	2.213708	-0.83495	-0.83654	-0.45805
sen16	-0.53107	-0.000453	-0.07917	-0.07799	-0.10809	-0.00085	2.214316	-0.83441	-0.83599	-0.45808
sen17	-0.53214	-0.000021	-0.08038	-0.07798	-0.11833	0.000024	2.21395	-0.83452	-0.83631	-0.45815
sen18	-0.53233	0.000651	-0.08199	-0.07904	-0.12633	0.001903	2.214388	-0.83439	-0.83565	-0.45887
sen19	-0.53068	-0.000598	-0.07744	-0.0789	-0.11534	-0.00108	2.214005	-0.83423	-0.83631	-0.45579
sen20	-0.55199	0.037201	-0.1882	-0.00181	-0.13287	0.022954	2.215823	-0.83722	-0.83551	-0.45089
sen21	-0.54987	0.042258	-0.17325	-0.01315	-0.12971	0.024353	2.217282	-0.83573	-0.83483	-0.45093
sen22	-0.55001	0.043881	-0.17067	-0.01298	-0.12994	0.024001	2.217041	-0.83567	-0.83503	-0.45155
sen23	-0.58311	0.047887	-0.17708	-0.14157	-0.12888	0.020923	2.211966	-0.83877	-0.83853	-0.45114
sen24	-0.54947	0.038322	-0.17458	-0.01845	-0.12591	0.025847	2.217551	-0.83805	-0.83371	-0.45193
sen25	-0.58889	-0.06789	-0.10448	-0.0442	-0.12378	-0.01185	2.223576	-0.84098	-0.81983	-0.43312
sen26	-0.58829	-0.067369	-0.10497	-0.04443	-0.12427	-0.01234	2.222133	-0.84102	-0.81989	-0.43198
sen27	-0.58811	-0.067514	-0.10518	-0.04454	-0.12426	-0.01239	2.221749	-0.84047	-0.81987	-0.43173
sen28	-0.58787	-0.067613	-0.10524	-0.04447	-0.12416	-0.01246	2.221304	-0.84145	-0.81988	-0.43122
sen29	-0.80198	-0.031088	-0.1228	-0.03885	-0.14288	-0.00033	2.208006	-0.85751	-0.80853	-0.41634

Lampiran 4. Tabel prediksi nilai log K dari model persamaan 3 dari data 29 seri senyawa benzensulfonamida

SENYAWA	Log K eksperimen	Log K Prediksi	PRESISI
sen1	6.99	7.6313	-.6413
sen2	7.09	7.6527	-.5627
sen3	7.53	7.7991	-.2691
sen4	7.77	7.7954	-.0254
sen5	8.30	7.7993	.5007
sen6	8.86	7.8016	1.0584
sen7	7.98	8.6461	-.6661
sen8	8.50	8.6721	-.1721
sen9	8.77	8.6686	.1014
sen10	9.11	8.6757	.4343
sen11	9.39	8.6758	.7142
sen12	9.39	8.6473	.7427
sen13	7.08	8.1786	-1.0986
sen14	7.53	8.5720	-1.0420
sen15	8.08	8.5674	-.4874
sen16	8.49	8.5050	-.0150
sen17	8.75	8.4658	.2842
sen18	8.88	8.2874	.5926
sen19	8.93	8.5198	.4102
sen20	5.87	6.4811	-.6111
sen21	6.21	6.2357	-.0257
sen22	6.44	6.3487	.0913
sen23	6.95	6.9495	.0005
sen24	6.86	6.1501	.7099
sen25	4.41	4.8919	-.4819
sen26	4.80	5.0552	-.2552
sen27	5.28	5.0940	.1860
sen28	5.76	5.1377	.6223
sen29	6.18	6.2754	-.0954



Lampiran 5 Tabel prediksi nilai log K dari model persamaan 4 dari data 29 seri senyawa benzensulfonamida

Senyawa	Log K Eksperimen	Log K prediksi	PRESS
sen1	6.99	6.9836	.0064
sen2	7.09	7.7876	-.6976
sen3	7.53	7.8801	-.3501
sen4	7.77	7.8819	-.1119
sen5	8.30	7.8827	.4173
sen6	8.86	7.8831	.9769
sen7	7.98	8.8386	-.8586
sen8	8.50	8.8736	-.3736
sen9	8.77	8.8693	-.0993
sen10	9.11	8.8630	.2470
sen11	9.39	8.8550	.5350
sen12	9.39	8.8079	.5821
sen13	7.08	8.2970	-1.2170
sen14	7.53	8.2858	-.7558
sen15	8.08	8.2835	-.2035
sen16	8.49	8.1612	.3288
sen17	8.75	8.2008	.5492
sen18	8.88	8.1999	.6801
sen19	8.93	8.1510	.7790
sen20	5.87	6.7081	-.8381
sen21	6.21	6.4083	-.1983
sen22	6.44	6.4502	-.0102
sen23	6.95	6.4165	.5335
sen24	6.86	6.6048	.2552
sen25	4.41	4.7095	-.2995
sen26	4.80	5.4603	-.6603
sen27	5.28	5.6980	-.4180
sen28	5.76	5.7763	-.0163
sen29	6.18	4.9626	1.2174

Lampiran 6. Hasil regresi multilinear 29 senyawa berdasarkan model persamaan 3 dan 4

**Model Summary(b)**

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	.918(a)	.843	.801	62708

a Predictors: (Constant), QO2, QC3, QS, QC5, QC2, QC6

b Dependent Variable: LOGK

**ANOVA(b)**

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	46.559	6	7.760	19.734	.000(a)
	Residual	8.651	22	.393		
	Total	55.210	28			

a Predictors: (Constant), QO2, QC3, QS, QC5, QC2, QC6

**Model Summary(b)**

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	.903(a)	.816	.766	67990

a Predictors: (Constant), QN, QC5, QC4, QC3, QS, QO2

b Dependent Variable: LOGK

**ANOVA(b)**

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	45.040	6	7.507	16.239	.000(a)
	Residual	10.170	22	.462		
	Total	55.210	28			

a Predictors: (Constant), QN, QC5, QC4, QC3, QS, QO2



# UNIVERSITAS NEGERI MEDAN

(STATE UNIVERSITY OF MEDAN)

Jl. Wiliem Iskandar Psr. V Kotak Pos No.1589 – Medan 20221  
Telp. (061) 6613365, 6613276, 6618758 Fax.(061) 6614002 - 6613319

## SURAT PERINTAH KERJA (SPK)

Nomor : 01444A / J39.10/LK/2005

Tanggal : 24 Agustus 2005

Pada hari ini, Rabu tanggal dua puluh empat, bulan Agustus tahun dua ribu lima, kami yang bertanda tangan dibawah ini :

- 1. Drs. Evendi Ritonga, M.Pd** : Berdasarkan Surat Keputusan Rektor UNIMED No.: 00764 / J39/ KEP/2005, tanggal 02 Mei 2005 dalam hal ini Pejabat Pembuat Komitmen / Kuasa Penanggungjawab Administrasi Umum UNIMED (Kegiatan 5584) bertindak untuk dan atas nama Rektor untuk selanjutnya dalam SPK ini disebut sebagai **PIHAK PERTAMA.**
- 2. Prof.Dr.Abdul Muin Sibuea, M.Pd** : Ketua Lembaga penelitian UNIMED. Berdasarkan SK Pejabat Pembuat Komitmen/Kuasa Administrasi Umum UNIMED (Kegiatan 5584) Nomor : 599H/J39.16/SK/2005, tanggal 16 Mei 2005, dalam hal ini bertindak untuk dan atas nama Dosen Pelaksana Kegiatan Penelitian serta Seminar Hasil Penelitian, untuk selanjutnya dalam SK ini disebut sebagai : **PIHAK KEDUA.**

Kedua belah pihak secara bersama-sama telah sepakat mengadakan Perjanjian Kerja dengan ketentuan sebagai berikut :

### **PASAL 1 JENIS PEKERJAAN**

Pihak Pertama memberi tugas kepada Pihak Kedua, dan Pihak Kedua menerima tugas tersebut untuk melaksanakan/koordinasi pelaksanaan 4 (empat) kegiatan Pelaksanaan Penelitian berjudul :

1. Penelitian Tindakan Kelas (PTK) dan Penelitian Peningkatan Kualitas Pembelajaran (PPKP),
2. Penelitian Ilmu Humaniora (Sosial, Ekonomi dan Bahasa/Seni),
3. Penelitian Pendidikan, Keolahragaan dan Kesehatan,
4. Penelitian Sains, Teknologi dan Rekayasa.

### **PASAL 2 NILAI PEKERJAAN**

Pihak Pertama memberi dana Pelaksanaan untuk 4 (empat) Kegiatan Penelitian tersebut sebesar Rp. 94.000.000.- (Sembilan puluh empat juta rupiah), termasuk pajak-pajak yang dibebankan kepada Dana DIPA Administrasi Umum UNIMED (Kegiatan 5584) TA. 2005, dan pembayarannya secara bertahap sebagai berikut :

### **PASAL 3 CARA PEMBAYARAN**

1. Tahap I (Pertama) sebesar 70 % yaitu Rp.65.800.000.- (Enam puluh lima juta delapan ratus ribu rupiah), dibayar sewaktu Surat Perintah Kerja (SPK) ini ditandatangani oleh kedua belah pihak.
2. Tahap II (Kedua) sebesar 30 % yaitu Rp. 28.200.000.- (Dua puluh delapan juta dua ratus ribu rupiah), dibayar setelah Pihak Kedua menyerahkan 4 (empat) Laporan Hasil Penelitian (Kegiatan 5584) Kepada Pihak Pertama.



# UNIVERSITAS NEGERI MEDAN (STATE UNIVERSITY OF MEDAN)

Jl. Willem Iskandar Psr. V Kotak Pos No.1589 – Medan 20221  
Telp. (061) 6613365, 6613276, 6618758 Fax.(061) 6614002 - 6613319

## PASAL 4 JANGKA WAKTU PELAKSANAAN

Pihak Kedua wajib menyelesaikan Kegiatan Pelaksanaan Penelitian dimaksud dalam pasal 1 SPK ini selambat-lambatnya tanggal 14 Nopember 2005, sejak tanggal SPK ini.

## PASAL 5 LAPORAN

1. Pihak Kedua menyampaikan 4 (empat) Laporan akhir Kegiatan Penelitian Pelaksanaan Penelitian kepada Pihak Pertama sebanyak 6 (enam) eksemplar yang akan didistribusikan kepada :
  - 1) Pihak Pertama sebanyak 4 (empat) laporan, masing-masing 1 (satu) eksemplar (ASLI) + copy
  - 2) Lembaga Penelitian sebanyak 4 (empat) laporan, masing-masing 1 (satu) eksemplar beserta artikel dan berkas lain yang diminta oleh LP UNIMED
  - 3) Kantor Pelayanan dan Perbendaharaan Negara (KPPN) Medan sebanyak 4 (empat) laporan, masing-masing 1 (satu) eksemplar.
  - 4) Direktorat Pembinaan Penelitian dan Pengabdian Kepada Masyarakat (DP3M) Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi Depdiknas RI sebanyak 4 (empat) laporan, masing-masing 2 (dua) eksemplar.
2. Sistematis Laporan Akhir Kegiatan Pelaksanaan Penelitian harus memenuhi ketentuan seperti yang ditetapkan dalam buku Panduan Pelaksanaan Penelitian dan Pengabdian pada Masyarakat Edisi VI Tahun 2002 yang dikeluarkan oleh DP3M Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi Depdiknas RI.
3. Bersamaan dengan Laporan Akhir Pelaksanaan, PIHAK KEDUA juga menyampaikan Ringkasan Hasil Kegiatan dan artikel ilmiah.

## PASAL 6 SANKSI

Apabila Pihak Kedua dalam melaksanakan kegiatan seperti tercantum pada pasal 1 penyelesaian laporan hasil, maka Pihak Kedua dikenakan sanksi :

1. Denda sebesar 1 % perhari dengan maksimum denda sebesar 5 % dari nilai Surat Perintah Kerja (SPK)
2. Tidak akan diikutsertakan dalam kegiatan Penelitian berikutnya.

## PASAL 7

Surat Perintah Kerja (SPK) ini dibuat rangkap 6 (enam) dengan ketentuan sebagai berikut :

- 1 (satu) lembar pada : Administrasi Umum UNIMED
- 1 (satu) lembar pada : Ketua Pelaksana Kegiatan Pelaksanaan Penelitian
- 3 (tiga) lembar pada : Kantor Pelayanan dan Perbendaharaan Negara (KPPN) Medan
- 1 (satu) lembar pada : Lembaga Penelitian UNIMED

Pihak Kedua :  
Ketua Tim Pelaksana,

Prof. Dr. Abdul Muin Sibuea, M.Pd.

NIP. 130935473

Pihak Pertama :

Pejabat Pembuat Komitmen /  
Kuasa Penanggungjawab Kegiatan 5584

Drs. Evendi Ritonga, M.Pd

NIP. 131272205