Jurnal Matematika dan Pengetahuan Alam
Vol. 3, No. 1, Th. 1994 ISSN : 0853 - 0033

DAPATKAH KORELASI SAFAT KARSINOGEN HIDROKARBON AROMATIK POLISIKLIK SECARA KOMPUTASI DAN PERCOBAAN DIPERTAJAM

(Can the correlation between copmutation and experiment of the carcinogenic properties of polycyclicaromatic hydrosarbons be increased)

Theresia Sita Kusuma dan Juliandri
Staf Pengajar Jurusan Kimia FMIPA Unand

ABSTRACT

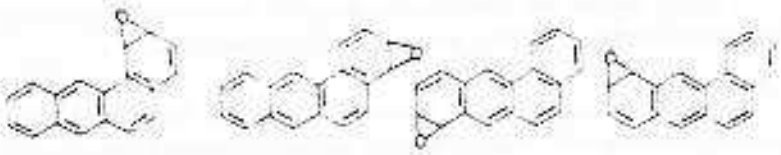
A HMO method was employed to study the metabolits of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs), bay and antibay epoxides.

Result of calculations of 69 PAHs indicated that those PAHs were carcinogen when the ΔE values of the bay and antibay epoxides were in the range of 0,1350 to 0,4750 and 0,0600 to 0,4100 respectively (Δ E rule). This rule did not increase the correlation between computation and experiment results, due to the cyclic Jacobi used in the program had a limit, a 27 X 27 matrix.

PENDAHULUAN

Untuk menentukan apakah suatu senyawa karsinogenik atau tidak, perlu dilakukan uji terhadap binatang percobaan (walaupun hasil yang didapat tidak mungkin dipercayai 100 %). Metoda ini membutuhkan ongkos pengerjaan yang besar, serta waktu yang lama (Holland dan Frei III, 1981). Cara lain yang pengerjaannya cepat serta ongkosnya ringan adalah 'microbial test' yang dipelopori oleh Ames *et al.* (1975). Tetapi hasil yang didapat sekitar 80 % cocok dengan percobaan dengan binatang (Levin *et al.*, 1982). Di samping itu, metoda semi empiris, misal metoda Huckel (dalam bentuk program Huckel pi mo) juga dapat digunakan. Metoda ini dipakai untuk menurunkan batasan diol epoksida (DE), digunakan untuk meramalkan sifat karsinogen suatu hidrokarbon aromatik polisiklik (HKAP) (Kusuma, 1991).

Batasan DE ini mengikutsertakan kerapatan elektron π (Pij) di sekitar ikatan C-O epoksida teluk (T) dan antiteluk (AT), Skema 1. Di samping itu, sebelum menentukan Pij program harus menentukan cik (koefisien fungsi gelombang orbital-orbital molekul π dari molekul yang diamati). Oleh sebab itu diduga, dengan menggunakan ΔE ($\Delta E = E_{\pi,j} - E_{\pi,j}$), kesalahan pembulatan secara matematis dapat dikurangi. Di sini $E_{\pi,j}$ ialah energi orbital molekul π terendah yang tidak berisi elektron π dan $E_{\pi,j}$ ialah energi orbital molekul π tertinggi yang berisi elektron π ditentukan langsung oleh program. Diharapkan korelasi batasan Δ E dengan percobaan menjadi lebih baik dibanding dengan korelasi batasan DE dengan percobaan.



Epoksida T Epoksida AT Epoksida AT Epoksida T

Skema 1 : Benzo (a) antresan mempunyai dua buah epoksida T dan dua buah epoksida AT

Pemikiran ini didorong oleh pernyataan Harvey (1991), substrat untuk sitokrom P-448 cenderung mempunyai nilai Δ E yang rendah dan untuk sitokrom P-450 dengan ΔE yang tinggi. Sitokrom P-448 dan P-450 merupakan enzim yang berperan aktif untuk mengubah HKAP menjadi metabolit aktif, diol epoksida.

Penelitian ini melibatkan 69 HPAK (Lampiran 1), baik yang karsinogenik maupun tidak. Untuk setiap HKAP yang diamati dibuat sebanyak mungkin model epoksida T dan AT-nya (Skema 1). Selanjutnya ditentukan nilai ΔE-nya. Nilai Δ E epoksida T yang diketahui karsinogenik atau tidak dikorelasikan satu sama lain untuk menyusun batasan ΔET. Hal yang sama untuk AT-nya, untuk menyusun batasan Δ EAT.

METODA

Parameter masukan dari program Huckel adalah jumlah atom C atau atom lainnya selain atom H, dan jumlah elektron π dari senyawa yang diamati. Di samping itu juga dibutuhkan beberapa tetapan (Lowe, 1978).

Jenis keluaran (output) program dapat dilihat pada penelitian terdahulu (Kusuma, 1991). Dalam penelitian ini keluaran yang akan digunakan adalah E_{π} ,i.

HASIL DAN DISKUSI

Tabel 1 tersusun dari 41 HKAP (atau turunannya), 39 buah karsinogenik dan dua buah non karsinogenik. Senyawa itu adalah HKAP dengan tiga atau empat cincin benzena (32 buah, No. 1-10), dengan lima cincin (20 buah, No. 12-32), dengan enam cincin (delapan buah, No. 33-48) dan dengan tujuh cincin (satu buah, No. 62). Pengamatan nilai ΔE_T dan ΔE_{AT} dari ke-41 senyawa menghasilkan, supaya HKAP karsinogenik nilai ΔE epoksida T dan AT-nya terletak dalam rentangan :

ΔE_T : 0,1350 - 0,4750
ΔE_{AT} : 0,0600 - 0,4100

Selanjutnya kedua rentangan itu disebut sebagai batasan ΔE. Tabel 1 juga memperlihatkan senyawa yang memenuhi batasan DE juga memenuhi batasan ΔE.

Bila batasan ΔE digunakan untuk menentukan sifat karsinogenik senyawa Tabel 2 (diketahui karsinogen dan non karsinogen dari literatur), ramalan batasan ΔE meleset untuk senyawa 11, 20a, 47, 25, 31, 37, 40, dan 60. Jadi pengamatan terhadap 52 senyawa (41 buah dari Tabel 1, 11 buah dari Tabel 2), batasan ΔE memberi penyimpangan sebanyak delapan kali atau sebesar 15 % . Penyimpangan ini terjadi secara merata, pada senyawa yang mempunyai empat cincin (No. 11), lima cincin (No. 20a, 25, 31), enam cincin (No. 37, 40, 47), dan tujuh cincin (No. 60). Demikian pula pada penggunaan batasan DE, terjadi penyimpangan sebanyak 15 % (No. 29, 41, 43, 25, 31, 37, 40, dan 60). Jadi batasan ΔE tidak dapat memperbaiki batasan DE.

Tabel 1 : Nilai Δ E epoksida teluk dan antiteluk dari 41 HKAP yang diketahui karsinogenik atau tidak, menurut metoda Huckel.

No.	Nama Senyawa	p	ΔE_T	ΔE_{AT}	DE	ΔE	L
1	Fenantren	1	3546	2729	*	*	1
4	Benzo (a) antrasen	1	1383	0645	*)	*)	1
		2	4265	3766	*)	*)	
4a	7-metil-benzo (a) antresan	1	1534	0785	-)	*)	2
		2	4627	4204	*)	*)	
4b	7,12-dimetil-benzo(a)antrasen	1	1548	1307	-)	*)	2
		2	5418	4911	*)	-)	
4c	7,8,12-trimetil-benzo(a)antrasen	1	1873	1681	*	*	3
5	Krisen	1	3649	3005	*	*	1
5b	5-metil-krisen	1	2758	2151	*)	*)	2
		2	3480	3029	*)	*)	
6	Benzo(c) akridin	1	2376	1596	*)	*)	2
		2	3727	3311	*)	*)	
7	Benzo(c) fenantren	1	2820	3071	*	*	1
8	Fluoranten	1	4724	3402	*)	*)	1
		2	3330	3330	*)	*)	
9	Asefenantrilen	1	2878	2637	*	*	2
10	Benzo(a) akridin	1	1825	1489	*)	*)	2
		2	3829	3323	*)	*)	
12	Dibenz(a,h) akridin	1	2904	2122	*)	*)	2
		2	2155	1637	*)	*)	
13	Dibenz(a,g) karbazol	1	2409	2712	*)	*)	2
		2	2501	2253	*)	*)	
14	Dibenz (c,h) akridin	1	1975	1655	*	*	2
15	Dibenz(a,j) akridin	1	2137	2058	*	*	2
16	Dibenz(a,j)antrasen	1	1438	1071	*	*	1
17	Dibenz (a,h) antrasen	1	1876	1168	*	*	1
18	Benzo(j) fluoranten	1	3578	3274	*)	*)	4
		2	2406	2153	*)	*)	
19	Pisen	1	2452	1963	*	*	1

No.	Nama Senyawa	p	ΔE_T	ΔE_{AT}	DE	ΔE	L
20	Dibenz(a,c) antrasen	1	0895	0768	-)	-)	
		3	4054	4054	*) *	*) *	1
21	Benzo (k) flouranten	2	4096	4096	*)	*)	
		1	3512	3203	-) *	*) *	2
22	Benzo (a) piren	1	3858	2972	*	*	2
22a	11-metil-benzo(a) piren	1	3296	2498	*	*	2
23	Benzo (b) fluoranten	3	2903	2571	*	*	2
23a	3-metil-benzo(b)fluorentan	3	2010	2501	*	* *	2
24	Benzo (g) krisen	1	2677	3653	*)	*)	
		2	2615	1798	*) *	*) *	5
		3	2633	2146	*)	*)	
27	Benzo(a) fluoranten	1	2681	3892	*)	*)	
		2	2455	2784	*) *	*) *	5
		3	4112	4112	*)	*)	
28	Benzo (e) aseantrilen	1	1658	1469	*)	*)	
		2	3557	3079	*) *	*) *	5
29a	3-metil-benzo (j) aseantrilen	1	2063	1565	*	*	6
30	Dibenz(a,i) fenantren	1	2534	2405	*)	*)	
		2	1930	1986	*) *	*) *	5
32	Dibenz (c) piren	1	0878	0878	-	-	7
33	Dibenz (b,j) fluoranten	2	3142	3151	*	*	2
34	Indeno (1,2,3-cd) piren	1	2511	3136	*	*	2
35	Dibenz (a,i) piren	1	1912	2194	*	*	1
36	Dibenz (a,h) piren	1	3616	3081	*	*	1
38	Dibenz (a,e) piren	1	0499	0481	-) *	-) *	1
		2	3595	2865	*)	*)	
39	Dibenz (a,e) aseantrilen	1	2146	2868	*)	*)	
		2	3496	3270	*) *	*) *	5
		3	0797	0749	-)	-)	

No.	Nama Senyawa	P	ΔE_T	ΔE_{AT}	DE	ΔE	L
45	dibenz (a,j) naftasen	1	0805	0399	-	-	5
48	Dibenz (a,d) piren	1	1440	0670	-) *	*) *	5
		2	3717	3099	*)	*)	
62	Tribenzo (a,e,i) piren	1	2600	1900	*)	*)	5
		2	0653	0653	-)	-)	

Keterangan : Struktur senyawa dapat dilihat pada Lampiran 1; p = posisi epoksida dalam senyawa (Lampiran 1); Nilai ΔE(T) dan ΔE(AT) sebenarnya sepersepuluh ribu kali nilai tabel; * dan - berturut-turut berarti senyawa bersangkutan karsinogen atau tidak, digunakan untuk menyusun batasan DE dan ΔE; L = literatur : 1 = Laslo (1984); 2 = literatur yang tertera dalam Kusuma (1991); 3 = Huggis *et al.* (1978); 4 = Joseph dan Zhen-Min (1990); 5 = Harvey (1991); 6 = Yang *et al.*, (1990); 7 = Wood et al. (1980).

Yang menarik perhatian adalah, pada senyawa 25, 31, 37, 40, dan 60, baik peramalan oleh batasan DE maupun ΔE bertentangan dengan data laboratorium. Mungkin saja data laboratorium kurang mendukung. Perlu diketahui, sifat tidak aktif senyawa 25 dan 31 ditentukan oleh Hartwell (1951, *cit.* Harvey, 1991) dan senyawa 60 oleh Lacassagne *et al.* (1968, *cit.* Harvey, 1991).

Penggabungan data Tabel 1 dan 2 juga memperlihatkan, secara keseluruhan peramalan karsinogen suatu HKAP menurut batasan ΔE berbeda dengan DE sebanyak enam kali (No. 11, 20a, 47, 29, 41, dan 43), sekitar 12 % . Hal ini disebabkan oleh pembulatan dalam matematika, dan bukan oleh bertambahnya jumlah cincin.

Tabel 2 : **Penggunaan batasan ΔE pada senyawa karsinogen atau tidak karsinogen.**

No.	Nama Senyawa	p	ΔET	ΔEATDE		ΔE		L
11	Trifenilen	1	2663	2663	-		*	5-
20a	9-metil-dibenz(a,c)antrasen	1	0740	0179	-)		-)	
		2	0919	0134	-)	*	-)	- 5*
		3	4357	4502	*)		-)	
47	Nafto(1,2-b)trifenilen	1	1045	1269	-)		-)	
		2	1064	1397	-)	-	-)	* 5-
		3	2122	1610	-)		*)	
29	Benzo(j)aseantrilen	1	1957	1488	-		*	5*
41	Dibenz(a,j)aseantrilen	1	2595	3432	-)	-	*)	
			2541	0961	-)		*)	* 5*-
43	Nafto(2,3-b)piren	1	2992	3713	-		*	5*
25	Dibenz(b,h)fenantren	1	2068	1910	*		*	8-
31	Benzobkrisen		3587	3373	*)	*	*)	
			2267	2230	*)		*)	* 8-
37	Heksafen	1	2884	2392	*		*	5-
40	Dibenz(b,k)fluoranten	3	1854	1313	*		*	5-
60	Dibenzo(e)nafto(2,3-a)pir	1	1112	0926	*)		*)	
	en	2	3089	2041	*)		*)	* 9-

Keterangan : 8 = Hartwell, 1951 (*cit.* Harvey, 1991); 9 = Lacassagne *et al.*, 1968 (*cit.* Harvey, 1991); keterangan lain dapat dilihat pada tabel terdahulu.

Tabel 3 : **Penggunaan batasan ΔE dan DE untuk senyawa yang sifat karsinogennya belum diketahui.**

No.	Nama Senyawa	p	ΔET	ΔEAT	DE	ΔE	P
2	Benzo(f) kuinolin	1	3546	2729	k	k	
3	Benzo)h) kuinolin	1	4518	3398	k	k	
5a	4-metil-krisen	1	3068	2866	k	k	
16a	7,14-dimetil-dibenz(a,j) antrasen	1	1049	0730	n	n	
20b	8-metil-dibenz(a,c) antrasen	1	0527	0252	n) n	n) n	
		3	0259	0587	n)	n)	
23b	1-metil-benzo(b)fluorentan	1	2386	2556	k) k	k) k	
		3	2056	2021	k)	k)	
26	Benzo (a) naftasen	1	1046	0794	n) k	n) k	
		2	3926	3760	k)	k)	
28a	8-metil-benzo(e)aseantrelin	1	1845	2057	k) k	k) k	
		2	3319	3766	k)	k)	
29b	6-metil-benzo(j) aseantrelin	1	1181	1023	n	n	
38	Dibenz (a,e) piren	1	0499	0481	n	n	
42	Dibenz(g,p) krisen	1	2996	2996	n	k	T
44	Nafto(1,2-b)piren	1	1900	1320	n	k	T
46	Dibenz(a,1) naftasen	1	1011	0510	n	n	
49	Nafto(3,4-h) krisen	1	2272	1930	k	k	
50	Dibenz(c,k) asefenantrilen	2	3893	3626	k) k	k) k	
		1	1697	1264	k)	k)	
51	Indeno(1,2,3-hi) krisen	1	3098	2312	k) k	k) k	
		2	2206	1763	k)	k)	
		3	3220	2791	k)	k)	
52	Dibenz (b,l) fluoranten	1	3558	3129	k) k	k) k	
		2	2119	1766	k)	k)	
53	Benz(d,e,f) indeno(1,2,3-qr) krisen	1	3252	2599	k) k	k) k	
		2	2713	3099	k)	k)	
54	Fluoreno(3,2,1,9-defg)krisen	1	2709	3514	k) k	k) k	
		2	2529	3694	k)	k)	
55	Fluoreno (9,1,2,3-cdef)krisen	1	3289	2664	k) k	k) k	
		2	2500	2716	k)	k)	
56	Benz (k)nafto(1,2,8-bcd)-fluoranten	1	2772	2936	k	k	

No.	Nama Senyawa	p	ΔET	ΔEAT	DE	ΔE	P
57	Benz(j) nafto (1,2,8-bcd) fluoren-tan	1	2180	1892	k	k	
58	Benz(1)nafto(1,2,8-bcd)-fluoranten		1849	1834	k	k	
59	Tribenz(a,d,h)piren		3709	3150	k	k	
61	Tribenz(a,e,h)piren		1420	0840	n)	k)	
63	Trinaftilan	1	2181	2181	k	k	
64	Dibenz(b,k)nafto(2,3-a) piren	1	2684	2493	n) n	k) k	
		2	2801	3003	n)	k)	T
65	Fenantro(2.3-a) piren	1	2801	3003	n) n	k) k	
		2	2684	2493	n)	k)	T
66	Benzo(a) nafto(2,3-d) piren	2	1907	1416	n) n	k) k	
		1	3309	3059	n)	k)	T
67	Benzo(a)nafto(2,3-i) piren	2	2071	1636	n) n	k) k	
		1	2409	2136	n)	k)	T
68	Benz(a) nafto(1,2-i) piren	2	3074	1393	n) n	k) k	
		1	2010	1604	n)	k)	T
69	Tetrabenz(a,c,h,j) antrasen	2	1667	1708	n	k	T

Keterangan : k dan n berturut-turut karsinogen dan tidak karsinogen menurut batasan bersangkutan; P = perbandingan ramalan batasan DE dengan ΔE; T = ramalan tersebut bertentangan; keterangan lain dapat dilihat pada tabel terdahulu.

Tabel 4 : Korelasi batasn △E dan DE ditentukan oleh jumlah atom C dari senyawa yang diamati.

Nomor Senyawa	Jumlah Atom C	Korelasi	Nomor Senyawa	Jumlah Atom C	Korelasi
53	26	+	62	28	+
54	26	+	63	30	+
55	26	+	64	28	-
56	26	+	65	28	-
57	26	+	66	28	-
58	26	+	67	28	-
59	28	-	68	28	-
60	28	+	69	30	-
61	28	+			

Keterangan : Senyawa yang diamati mengandung tujuh cincin benzena. Korelasi (+) berarti ramalan oleh DE sama dengan oleh △E, demikian sebaliknya (-).

Tabel 3 memperlihatkan, dari 32 senyawa yang diamati, peramalan oleh △E berbeda dengan De sebanyak delapan kali (No. 42, 44, enam cincin; No. 64, 65, 66, 67, 68, dan 69, tujuh cincin). Pertentangan peramalan oleh batasan △E terhadap DE naik dari 12 % menjadi 25 % . Kenaikan ini sebagian besar disebabkan oleh pertambahan jumlah atom C di dalam senyawa.

Tabel 4 memperlihatkan, untuk senyawa yang mengandung 26 atom, data △E-nya sama baiknya dengan data DE-nya (sebenarnya senyawa mengandung 27 atom, yang ke-27 adalah atom O). Senyawa yang mengandung 28 dan 30 aton C mempunyai peluang sebanyak 50 % untuk memproduksi data △E yang bertentangan dengan DE. Kalau dilihat dari program itu sendiri, siklik Jacobi yang digunakan untuk menentukan E ,i dan cij kepekaannya terbatas sampai matriks 30 X 30. Jadi memang benar kenaikan penyimpangan peramalan △E terhadap DE disebabkan oleh pertambahan jumlah atom C di dalam senyawa. Peluang peramalan △E cocok dengan DE sebanyak 50 % itu hanya disebabkan oleh pembulatan secara matematik.

KESIMPULAN DAN SARAN

Batasan ΔE dapat digunakan untuk menggantikan batasan DE, tetapi batasan tersebut tidak dapat mempertajam korelasi komputasi terhadap percobaan dengan binatang (ΔE maupun DE memberikan korelasi sebesar 85 % terhadap percobaan). Keterbatasan batasan ini disebabkan oleh karena siklikJacobi yang digunakan program (menentukan E_n ,i dan cij) kepekaannya hanya sampai matriks 27 X 27.

Karena HKAP mempunyai satu atom lebih sedikit dari epoksidanya, maka dalam usaha untuk mendapatkan matriks lebih kecil disarankan untuk mempelajari korelasi antara ΔE HKAP bersangkutan dengan data laboratorium.

DAFTAR PUSTAKA

Ames, B.N., J. McCann, E. Choi, and E. Yamasaki, 1975. Detection of Carcinogens as Mutagens in the *Salmonella*/Microsome Test : Assay of 300 Chemicals. *Proc. Natl. Acad. Sci.* USA, 72 : 5135- 5139.

Harvey, R.G., 1991. *Polycyclic Aromatic Hydrocarbons : Chemistry and Carcinogenicity*, Cambridge University Press, Cambridge.

Holland, J.T., and E. Frei III, 1981. *Cancer Medicine*. Second Ed., Lea & Febinger, Philadelphia.

Huggins, C.B., N. Ueda, and A. Russo, 1978. Azo Dyes Prevent Hydrocarbon-induced Leukemia in the Rat. *Proc. Natl. Acad. Sci.* USA 75 : 4524-4527.

Joseph, E.R., and Zhen-Min, H., 1990. Preparation of 4- and 10-fluorobenzo (j) fluoranthene via Cyclodehidration of Acetals and Cyclopropanecarboxaldehydes. *J. Org. Chem.* 55 : 5490-5494.

Kusuma, T.S., 1991. Mempelajari Sifat Pembentukan Kanker Senyawa Hidrokarbon Aromatik Polisiklik. *Laporan Penelitian*, Kontrak No. 025/P4M/DPPM/BDXXI/1990, tanggal 25 Mai 1990.

Laszlo, V.S., 1984. Carcinogenesis by Polysyclic-Aromatik Hydrocarbons : A Multilinear Regression on New Type PMO Indices. *J. Am. Chem. Soc.* 106 : 6021-6028.

Levin, D.E., M. Hollstein, M.f. Christman, E.A. Schwiers, and B.N. Ames, 1982. A New Salmonella Tester Strain (TA 102) with A.T. Base Pairs at the Ste of Mutation Detects Oxidative Mutagens. *Proc. Natl. Acad. Sci.* USA, 79 : 7445-7449.

Lowe, J.P., 1978. *Quantum Chemistry*, Student Edition, Academic Oress, Inc., New York.

Wood, A.W., R.L. Chang, M.T. Huang, W. Levin, R.E. Lehr, S. Kumar, D.R. Thakker, H. Yagi, D.M. Jerina, and A.H. Conney, 1980. Mutagenicity of Benzo(e)pirene and Triphenylene Tetrahydroepoxides and Diol-epoxides in Bacterial and Mammalian Cells. *Cancer Res.* 40 : 1985-1989.

Yang, S.K., P. Prasanna, H.B. Weems, M.M. Jacobs, and P.P. Fu, 1990. Metabolism of the Potent Carcinogen 3-methylcholantrylene by Rat Liver Microsomes. *Carcinogenesis*, 11 : 1195-1201.

Tambahan : Struktur senyawa yang diamati dalam penelitian ini dapat diminta langsung pada penulis.