

ANALISIS HKSA SENYAWA TURUNAN EURIKUMANON SEBAGAI ANTIMALARIA MENGGUNAKAN PENDEKATAN REGRESI LINIER BERGANDA

Hanifah Yusuf^{1,*}, Mustofa², Mahardika Agus Wijayanti³, Ratna Asmah Susidarti⁴,
Andrian Saputra⁵, Iqmal Tahir⁶

¹)Bagian Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Syiah Kuala, Darussalam, Banda Aceh 23111

²)Bagian Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Gadjah Mada, Sekip Utara, Yogyakarta 55281

³)Bagian Parasitologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Gadjah Mada, Sekip Utara, Yogyakarta 55281

⁴)Bagian Kimia Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Sekip Utara, Yogyakarta 55281

⁵)Jurusan Pendidikan Kimia, Fakultas Keguruan dan Ilmu Pendidikan, Universitas Lampung, B.Lampung
35145

⁶)Jurusan Kimia, Fakultas MIPA, Universitas Gadjah Mada, Sekip Utara, Yogyakarta 55281

*Contact person.Telp : +62-8126938484; Email : hans_yusuf1104@yahoo.com

ABSTRACT

Quantitative Structure Activity Relationship (HKSA) study of eurycomanone derivatives as antimalarial compound was done using multiple linear regression approaches. HKSA equation was obtained from theoretical descriptors data which involved atomic net charges (q), partition coefficient (log P), molecular volume (VM), molecular surface area (LP), molecular weight (BM), and HOMO-LUMO energy differences (E_{HOMO}-E_{LUMO}) versus minimum concentration to inhibit 50% of parasite growth Plasmodium falciparum (log IC₅₀) growth. Descriptors data were obtained by applying AM1 semiempirical quantum mechanics calculation using Hyperchem 7.5 software, while the regression data processes were runned using SPSS 17.0 program. Based on multiple linear regression approaches, there is a selected quantitative relationship between log IC₅₀ to the descriptors that was shown by HKSA equation below:

$$\text{Log IC}_{50} = -3048.930 + 5137.957qC_2 - 13799.126qC_5 - 1537.764qC_{12} + 556.313qC_{16} \\ - 817.654qO_{29} + 4.654\log P - 0.146VM + 0.270BM$$

with n = 10, r = 0.982, SE = 1.262, F_{calc}/F_{table} = 17.805, and PRESS = 1.593

Keyword :HKSA, Eurycomanone, antimalarial, theoretical descriptors, multiple linear regression

PENDAHULUAN

Malaria merupakan penyakit infeksi dengan tingkat kematian tertinggi dari seluruh penyakit parasitik dan penyebab kematian ketiga setelah tuberkulosis dan AIDS (Robert *et al.* 2002). Diperkirakan lebih dari 2,7 juta

kematian akibat malaria dan terdapat 400-900 juta kasus baru setiap tahunnya (Breman, 2001). Adanya peningkatan jumlah kasus dan kematian akibat malaria, maka kebutuhan terhadap obat antimalaria semakin meningkat. Saat ini telah banyak dikenal obat antimalaria

seperti quinolin dan 4-aminoquinolin, antagonis folat, 8-aminoquinolin, kloroquin (4-aminoquinolin) yang cukup efisien melawan infeksi malaria pada tahap eritrositik dari seluruh spesies *Plasmodium*. Akan tetapi, setelah diketahui obat antimalaria tersebut resisten terhadap *Plasmodium falciparum* sehingga menyebabkan aktivitas antiparasitiknya semakin menurun, maka diperlukan upaya mencari penggantinya (Ward, 1988). Dengan demikian, upaya penemuan dan pengembangan obat antimalaria dengan aktivitas farmakologi yang lebih potensial menjadi sesuatu yang sangat penting dalam mengatasi permasalahan resistensi parasit malaria terhadap antimalaria yang telah dikenal sebelumnya.

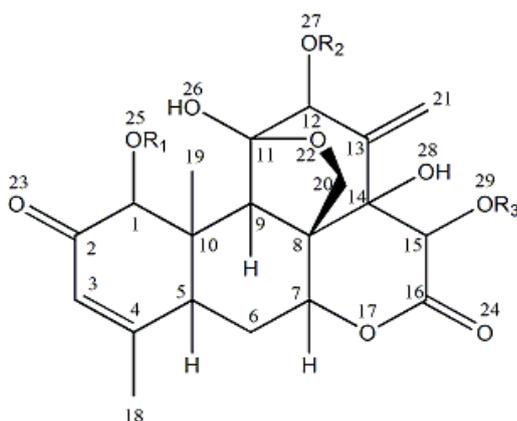
Dalam usaha untuk menemukan obat antimalaria yang lebih potensial, telah dilakukan isolasi senyawa aktif dari ekstrak akar tumbuhan pasak bumi (*Eurycoma longifolia* Jack) yang dikenal dengan eurikumanon. Senyawa eurikumanon dengan nama IUPAC 1,20-epoxy-1,11,12,14,15-pentahydroxy-(1 β ,11 β ,12 α ,15 β)-Picrasan-3,13(21)-diene-2,16-dione memiliki berbagai aktivitas farmakologi yang cukup poten seperti antikanker

(Sengupta *et al.* 2004), antimalaria (Chan *et al.* 2005), dan antiproliferatif (Chuen *et al.* 2004). Isolasi eurikumanon, modifikasi struktur dan karakterisasi dari 5 turunan eurikumanon telah dilakukan oleh tim peneliti, sedangkan 4 turunan eurikumanon lainnya diperoleh dari publikasi oleh Chan *et al.*, (2005), sehingga semuanya ada 10 senyawa untuk dilakukan analisis hubungan kuantitatif struktur aktivitas.

Modifikasi struktur dilakukan secara esterifikasi dengan cara substitusi pada gugus hidroksil dan turunan eurikumanon yang dihasilkan menunjukkan aktivitas antimalaria yang cukup tinggi terhadap *P. falciparum* strain TD7 secara *in vitro*. Meskipun demikian, perlu dilakukan kajian lebih lanjut untuk membuktikan kemungkinan adanya hubungan kuantitatif struktur aktivitas dari senyawa turunan eurikumanon hasil semisintesis, agar didapatkan model turunan eurikumanon dengan aktivitas antimalaria yang lebih baik lagi. Kajian terhadap HKSA digunakan untuk mencari hubungan kuantitatif antara aspek empirik suatu senyawa terhadap aktivitas biologisnya. Dengan melakukan kajian HKSA akan

didapatkan hubungan matematik deskriptor-aktivitas yang dapat digunakan untuk memprediksi senyawa baru dengan aktivitas yang lebih tinggi dari senyawa sebelumnya. Untuk tujuan analisis persamaan HKSA digunakan

metoda statistik yang sudah dikenal seperti *multiple linear regression* (MLR), *principal component regression* (PCR), dan *artificial neural network* (ANN).



Gambar 1. Struktur senyawa Eurikumanon

Penggunaan metoda MLR telah dilakukan oleh Mustofa *et al.* (2002) untuk mempelajari HKSA antimalaria dari senyawa turunan 1,10 fenantrolin. Metode yang sama juga dipilih pada penelitian ini untuk mendapatkan persamaan terbaik HKSA antimalaria dari senyawa turunan eurikumanon.

Struktur elektronik telah banyak digunakan pada analisis HKSA dan telah dilaporkan oleh beberapa peneliti. Kokpol *et al.* (1989) dan Rode *et al.* (1988) telah menggunakan muatan bersih atom sebagai prediktor pada kajian HKSA untuk senyawa-senyawa

antimalaria. Metoda yang sama telah berhasil digunakan untuk kajian HKSA diantaranya senyawa fenil etil amina (Tahir *et al.* 2001), senyawa aromatik turunan nitrobenzena (Tahir, 2000) dan senyawa tabir surya turunan isoamil sinamat (Tahir *et al.* 2001). Penggunaan struktur elektronik berupa muatan bersih atom sebagai deskriptor untuk analisis HKSA sangat dimungkinkan mengingat aktivitas penghambatan pertumbuhan *Plasmodium* tersebut dapat terjadi karena adanya interaksi elektronik senyawa turunan eurikumanon dan beberapa asam amino

yang terdapat pada struktur protein *P. falciparum* melalui struktur elektronik.

Penelitian ini menggunakan teknik yang sama terhadap 10 senyawa turunan eurikumanon sebagai antimalaria dengan menggunakan pendekatan MLR. Deskriptor yang digunakan adalah deskriptor teoritik meliputi muatan atom bersih (q), koefisien partisi (log P), volume molekuler (VM), luas permukaan molekuler (LP), berat molekul (BM), dan selisih energi HOMO-LUMO ($E_{\text{HOMO}}-E_{\text{LUMO}}$) yang didapatkan dari hasil optimasi geometri struktur senyawa turunan eurikumanon menggunakan perhitungan mekanika kuantum semiempirik AM1. Data hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi acuan untuk mensintesis senyawa antimalaria turunan eurikumanon

dengan aktivitas antimalaria yang lebih baik.

METODOLOGI PENELITIAN

Bahan

Pada penelitian ini digunakan seri senyawa turunan eurikumanon hasil semisintesis dengan aktivitas biologis yang merupakan data hasil penelitian tim peneliti dan publikasi Chan *et al.*, (2005). Data lengkap stuktur kimia dan aktivitas antimalaria disajikan pada Tabel 1.

Alat

Instrumentasi yang digunakan dalam penelitian ini adalah seperangkat komputer dengan spesifikasi processor Intel® Pentium® 4 CPU 3,00 GHz (2 CPUs), memory 480 MB RAM, dan sistem operasi XP 32. Perangkat lunak yang digunakan adalah kimia komputasi Hyperchem 7.5 (Hypercube) dan SPSS 17.0.

Tabel 1. Variasi struktur dan aktivitas antimalaria 10 senyawa turunan eurikumanon dengan R1, R2, R3 mengacu pada Gambar 1.

Senyawa	R1	R2	R3	IC ₅₀ (μM)	log IC ₅₀
1	H	H	H	4,7 x 10 ⁻⁶	-5,328
2	CH ₃ CO-	CH ₃ CO-	CH ₃ CO-	0,0231	-1,636
3	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CO-	H	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CO-	0,0072	-2,143
4	H	H	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO-	0,0007	-3,155
5	CH ₃ O(Ph)CO-	H	CH ₃ O(Ph)CO-	0,0088	-2,056
6	HOOC(CH ₂) ₂ CO-	H	HOOC(CH ₂) ₂ CO-	0,0055	-2,260
7	PhCO-	H	PhCO-	> 12,99	1,114
8	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ CO-	H	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ CO-	> 13,89	1,143
9	H	H	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ CO-	6,83	0,834
10	(CH ₃) ₂ CH=CHCO-	H	(CH ₃) ₂ CH=CHCO-	> 13,99	1,146

Cara Kerja

Setiap senyawa yang tertera pada Tabel 1, dibentuk dengan opsi *drawtool* kemudian dibuat stuktur 3D dengan paket program Hyperchem 7.5. Selanjutnya model dikenai proses optimasi geometri dengan perhitungan mekanika kuantum semiempirik AM1 menggunakan algoritma Polak Ribiere dengan gradien RMS diatur sampai 0,001 kkal/Å.mol. Perhitungan dinyatakan selesai apabila kriteria konvergensi tercapai. Kemudian setelah didapatkan struktur geometri molekul yang paling stabil, dilakukan perhitungan *single point* untuk pencatatan data perhitungan. Untuk setiap struktur yang telah teroptimasi selanjutnya direkapitulasi data sebagai deskriptor. Data muatan atom bersih (q) diperoleh dari perhitungan struktur elektronik yang ditentukan hanya untuk kerangka utama, yang meliputi atom-atom karbon dan oksigen sesuai dengan penomoran pada Gambar 1. Data log P, VM, LP dan BM diturunkan dari menu HKSA properties yang terdapat dalam aplikasi Hyperchem. Data ($E_{\text{HOMO}}-E_{\text{LUMO}}$) diperoleh dengan menggunakan perhitungan energi orbital yang dijabarkan dari perhitungan selisih energi *Highest Occupied Molecular*

Orbital (E_{HOMO}) dan energi *Lowest Unoccupied Molecular Orbital* (E_{LUMO})

Kandidat persamaan HKSA diperoleh dari analisis regresi data log IC_{50} senyawa turunan eurikumanon terhadap deskriptor teoritik yang meliputi q , log P, VM, LP, BM, dan ($E_{\text{HOMO}}-E_{\text{LUMO}}$). Pemilihan persamaan terbaik HKSA dilakukan dengan menggunakan beberapa parameter statistik yaitu koefisien korelasi (r), *standard of error* (SE), nilai $F_{\text{hitung}}/F_{\text{tabel}}$, dan PRESS.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Analisis Deskriptor Molekul

Deskriptor molekul diperoleh dari optimasi geometri struktur senyawa turunan eurikumanon dengan perhitungan mekanika kuantum semiempirik AM1 menggunakan perangkat lunak Hyperchem 7.5. Keuntungan menggunakan perhitungan semiempirik AM1 adalah waktu yang digunakan relatif singkat, data struktur elektronik bisa dengan mudah diperoleh, dan metode ini sangat cocok digunakan untuk struktur yang meruah seperti senyawa turunan eurikumanon ini (Young, 2011).

Tabel 2 menyajikan nilai deskriptor teoritik untuk 10 senyawa

turunan eurikumanon. Pada tabel 2 dapat dilihat bahwa nilai muatan atom cenderung tidak berubah secara signifikan kecuali pada atom O₂₅, O₂₇, dan O₂₉. Hal ini terutama dikarenakan pengaruh gugus yang tersubstitusi pada posisi R₁, R₂, dan R₃ yang mana gugus penarik elektron akan mengurangi kerapatan elektron dan gugus pendorong elektron akan menambah kerapatan elektron pada atom yang di substitusi. Pada Tabel 2 juga dapat dilihat nilai koefisien partisi oktanol/air (log P). Koefisien partisi menggambarkan hidrofobisitas suatu molekul. Nilai log P merupakan rasio distribusi senyawa obat pada pelarut non polar/polar. Semakin besar nilai log P maka lipofilisitas senyawa obat semakin tinggi. Lipofilisitas didefinisikan sebagai afinitas suatu senyawa terhadap fase lipid yang menggambarkan kemampuan senyawa tersebut untuk berpenetrasi ke dalam membran lipid secara *in vivo*.

Seperti diketahui akumulasi suatu senyawa pada organ tertentu (reseptor biologis) sangat dipengaruhi oleh kemampuan senyawa tersebut menembus membran lipid dengan lipofilisitas yang cukup, karena bila terlalu tinggi senyawa tersebut akan

dikeluarkan oleh membran secara perlahan-lahan (Nurlaila and Kartini, 2005). Tubuh manusia sebagian besar terdiri dari air (darah) dan dilapisi oleh jaringan lemak sehingga faktor kelarutan molekul obat menjadi perhatian utama dalam desain senyawa obat. Pada Tabel 2 dapat dilihat bahwa nilai log P yang paling besar utamanya terdapat pada senyawa 7, 8, dan 10. Hal ini menandakan bahwa ketiga senyawa tersebut cenderung lebih bersifat non polar dari pada molekul yang lain, atau dengan kata lain hidrofobisitas molekul tersebut semakin besar.

Pada seluruh senyawa turunan eurikumanon, luas permukaan molekuler, volume molekuler, dan berat molekul akan bertambah sesuai dengan penambahan nilai fragmental oleh substituen tersebut dan tentu akan ikut berpengaruh dalam aktivitas biologis yang ditimbulkan oleh molekul tersebut. E_{HOMO} merupakan energi orbital molekul tertinggi yang diisi oleh elektron sedangkan E_{LUMO} merupakan energi orbital molekul terendah yang tidak diisi oleh elektron. Selisih dari energi HOMO dan LUMO menggambarkan ukuran energi yang diperlukan oleh suatu elektron untuk tereksitasi pada tingkat energi yang

lebih rendah atau dengan kata lain menggambarkan kemudahan suatu elektron pada orbital molekul untuk mengalami transisi elektronik dan ini tentunya secara langsung berpengaruh terhadap reaktivitas molekul tersebut.

Evaluasi persamaan HKSA

Persamaan HKSA antimalaria turunan eurikumanon diperoleh dari proses regresi data deskriptor teoritik sebagai variabel bebas dan logaritma data aktivitas antimalaria sebagai variabel tidak bebas dengan menerapkan pendekatan regresi linier berganda. Sebelum proses regresi dilakukan, terlebih dahulu dilakukan korelasi bivariat untuk mengetahui secara

kuantitatif pengaruh setiap deskriptor terhadap aktivitas antimalaria senyawa turunan eurikumanon. Pada Tabel 3, disajikan data nilai korelasi antara variabel bebas dengan variabel tidak bebas. Dari Tabel 3, dapat dilihat bahwa variabel qC_2 , qC_5 , qC_{12} , qC_{16} , qO_{25} , qO_{29} , $\log P$, VM dan BM memiliki korelasi yang lebih tinggi dibandingkan dengan variabel lainnya. Hal ini memberikan informasi bahwa variabel tersebut merupakan variabel yang berpengaruh langsung terhadap aktivitas antimalaria. Perubahan nilai yang signifikan pada variabel tersebut akan memberikan perubahan yang signifikan pula pada aktivitas antimalaria senyawa turunan eurikumanon.

Tabel 2. Nilai deskriptor teoritik senyawa turunan eurikumanon hasil perhitungan AM1

senyawa	log PC ₁₀	qC ₁	qC ₂	qC ₃	qC ₄	qC ₅	qC ₆	qC ₇	qC ₈	qC ₉	qC ₁₀	qC ₁₁	qC ₁₂	qC ₁₃	qC ₁₄	qC ₁₅	qO ₁₇	qC ₁₈	
1	-5,328	-0,011	0,259	-0,243	-0,028	-0,082	-0,160	0,061	-0,095	-0,144	-0,053	0,213	0,060	-0,177	0,142	-0,024	0,279	-0,243	-0,196
2	-1,636	-0,017	0,251	-0,244	-0,021	-0,087	-0,160	0,062	-0,097	-0,141	-0,020	0,214	0,069	-0,173	0,132	-0,025	0,290	-0,254	-0,198
3	-2,143	-0,016	0,249	-0,242	-0,025	-0,087	-0,160	0,062	-0,098	-0,138	-0,019	0,220	0,063	-0,182	0,121	-0,028	0,306	-0,253	-0,197
4	-3,155	-0,011	0,259	-0,243	-0,028	-0,083	-0,160	0,062	-0,094	-0,148	-0,052	0,212	0,063	-0,184	0,122	-0,029	0,305	-0,251	-0,196
5	-2,055	-0,014	0,250	-0,252	-0,015	-0,089	-0,159	0,060	-0,096	-0,136	-0,021	0,177	0,069	-0,155	0,138	-0,017	0,295	-0,255	-0,200
6	-2,799	-0,018	0,249	-0,242	-0,025	-0,087	-0,160	0,061	-0,097	-0,139	-0,019	0,217	0,061	-0,188	0,123	-0,029	0,306	-0,251	-0,197
7	1,113	-0,015	0,247	-0,247	-0,015	-0,088	-0,162	0,060	-0,095	-0,138	-0,015	0,178	0,067	-0,155	0,129	-0,015	0,304	-0,248	-0,199
8	1,143	-0,018	0,249	-0,242	-0,026	-0,087	-0,159	0,062	-0,098	-0,137	-0,020	0,219	0,064	-0,183	0,123	-0,030	0,307	-0,252	-0,197
9	0,834	-0,011	0,259	-0,243	-0,028	-0,083	-0,160	0,062	-0,095	-0,148	-0,052	0,212	0,063	-0,184	0,123	-0,030	0,306	-0,250	-0,196
10	1,146	-0,015	0,246	-0,251	-0,013	-0,090	-0,161	0,060	-0,097	-0,139	-0,018	0,177	0,069	-0,155	0,139	-0,016	0,294	-0,249	-0,199

qC ₁₉	qC ₂₀	qC ₂₁	qO ₂₂	qO ₂₃	qO ₂₄	qO ₂₅	qO ₂₆	qO ₂₇	qO ₂₈	qO ₂₉	log P	LP (Å)	VM (Å ³)	BM (uma)	E _{HOMO} -E _{LUMO} (eV)
-0,232	-0,011	-0,156	-0,293	-0,255	-0,311	-0,306	-0,294	-0,328	-0,325	-0,325	-0,090	511,340	932,490	408,410	9,967
-0,233	-0,011	-0,149	-0,295	-0,272	-0,291	-0,273	-0,298	-0,287	-0,322	-0,382	0,300	634,970	1221,990	534,520	9,917
-0,235	-0,011	-0,164	-0,298	-0,271	-0,286	-0,279	-0,289	-0,324	-0,320	-0,278	2,220	726,610	1351,050	548,590	9,938
-0,231	-0,010	-0,162	-0,295	-0,255	-0,287	-0,307	-0,291	-0,311	-0,319	-0,277	1,460	649,740	1195,580	492,520	9,970
-0,238	-0,012	-0,152	-0,288	-0,279	-0,296	-0,280	-0,287	-0,352	-0,324	-0,268	0,480	759,720	1524,310	676,670	9,003
-0,235	-0,011	-0,158	-0,295	-0,267	-0,286	-0,270	-0,293	-0,332	-0,318	-0,273	-0,250	745,030	1385,290	608,550	9,934
-0,235	-0,011	-0,157	-0,289	-0,278	-0,303	-0,257	-0,295	-0,341	-0,322	-0,270	2,470	685,850	1383,160	616,620	9,912
-0,236	-0,011	-0,163	-0,297	-0,269	-0,291	-0,276	-0,287	-0,326	-0,320	-0,278	2,880	739,730	1412,270	576,640	9,939
-0,232	-0,010	-0,161	-0,295	-0,255	-0,292	-0,307	-0,291	-0,332	-0,319	-0,277	1,400	631,200	1174,110	492,520	9,963
-0,235	-0,011	-0,152	-0,288	-0,276	-0,308	-0,282	-0,288	-0,348	-0,322	-0,272	2,690	680,210	1349,180	572,610	9,823

Keterangan :

q = muatan atom bersih (coulomb); log P = koefisien partisi; LP = luas permukaan; BM = berat molekul; VM = volum molekul; dan E_{HOMO} - E_{LUMO} = selisih energi HOMO-LUMO

Tabel 3. Koefisien korelasi bivariat antara log IC₅₀ dengan deskriptor teoritik

log IC ₅₀		log IC ₅₀		log IC ₅₀	
log IC ₅₀	1	qC ₁₂	0,483	qO ₂₄	-0,011
qC ₁	-0,339	qC ₁₃	0,316	qO ₂₅	0,450
qC ₂	-0,514	qC ₁₄	-0,236	qO ₂₆	0,263
qC ₃	-0,267	qC ₁₅	0,219	qO ₂₇	-0,295
qC ₄	0,434	qC ₁₆	0,530	qO ₂₈	0,290
qC ₅	-0,513	qO ₁₇	-0,218	qO ₂₉	0,655
qC ₆	-0,316	qC ₁₈	-0,368	log P	0,728
qC ₇	-0,147	qC ₁₉	-0,337	LP (Å)	0,435
qC ₈	-0,265	qC ₂₀	0,086	VM (Å)	0,523
qC ₉	0,270	qC ₂₁	-0,049	BM (sma)	0,454
qC ₁₀	0,449	qO ₂₂	0,201	E _{HOMO} -E _{LUMO} (eV)	-0,064
qC ₁₁	-0,365	qO ₂₃	-0,441		

Setelah dilakukan analisis korelasi bivariat, kemudian dilanjutkan dengan analisis regresi linier berganda dengan menghilangkan variabel yang kurang berpengaruh terhadap nilai log IC₅₀. Analisis regresi linier berganda dilakukan menggunakan program SPSS 17.0 dengan perhitungan statistik Durbin-Watson. Kajian statistik ini digunakan untuk mendeteksi faktor residu autokorelasi dari analisis regresi yang sedang dilakukan. Setelah didapat persamaan HKSA, kemudian dilakukan

uji statistik dengan menggunakan parameter koefisien korelasi (r), *standard of error* (SE), nilai F_{hitung}/F_{tabel}, dan PRESS sehingga akan didapatkan persamaan terbaik HKSA untuk menjadi acuan dalam merancang antimalaria turunan eurikumanon yang lebih potensial.

Hasil analisis regresi linier berganda untuk senyawa antimalaria turunan eurikumanon memberikan 6 persamaan HKSA yaitu :

- a. $\text{Log IC}_{50} = - 6,728 + 1,542\text{log P} - 0,011\text{VM} + 0,033\text{BM}$
- b. $\text{Log IC}_{50} = - 31,645 + 96,024\text{qC}_{16} + 1,588\text{log P} - 0,023\text{VM} - 0,053\text{BM}$
- c. $\text{Log IC}_{50} = - 58,941 - 276,033\text{qC}_5 + 126,018\text{qC}_{16} + 1,425\text{log P} - 0,024\text{VM} + 0,046\text{BM}$
- d. $\text{Log IC}_{50} = - 174,940 + 253,749\text{qC}_2 - 818,415\text{qC}_5 + 152,664\text{qC}_{16} + 1,479\text{log P} - 0,027\text{VM} + 0,048\text{BM}$
- e. $\text{Log IC}_{50} = - 533,870 + 794,989\text{qC}_2 - 2153,539\text{qC}_5 + 369,441\text{qC}_{16} - 148,931\text{qO}_{29} + 1,778\text{log P} - 0,037\text{VM} + 0,072\text{BM}$

$$\text{f. } \text{Log IC}_{50} = -3048,930 + 5137,957qC_2 - 13799,126qC_5 - 1537,764qC_{12} + \\ 1556,313qC_{16} - 817,654qO_{29} + 4,654\log P - 0,146VM + 0,270BM$$

Pada Tabel 4 disajikan data parameter statistik dari 8 persamaan HKSA yang telah diperoleh. Nilai koefisien korelasi (r) merupakan gambaran seberapa baik korelasi antara data deskriptor teoritik terhadap data aktivitas antimalaria senyawa turunan Eurikumanon ini. Parameter statistik berikutnya yaitu *standard of error*(SE). Nilai SE memberikan informasi mengenai keakuratan data yang dianalisis, semakin besar nilai SE maka data yang diperoleh kurang akurat sebaliknya semakin kecil nilai SE maka data yang dianalisis mendekati nilai yang sesungguhnya. Nilai F_{hitung}/F_{tabel} menggambarkan tingkat signifikansi data, semakin besar nilai F_{hitung}/F_{tabel} maka data akan semakin signifikan. Pada kasus ini, parameter statistik r , SE, dan F_{hitung}/F_{tabel} belum dapat digunakan untuk mengidentifikasi persamaan terbaik HKSA senyawa antimalaria turunan Eurikumanon karena belum didapatkan model persamaan yang

memenuhi persyaratan ketiga parameter tersebut sehingga analisis statistik masih perlu dilanjutkan dengan menggunakan nilai *Predictive Residual Sum of Square* (PRESS).

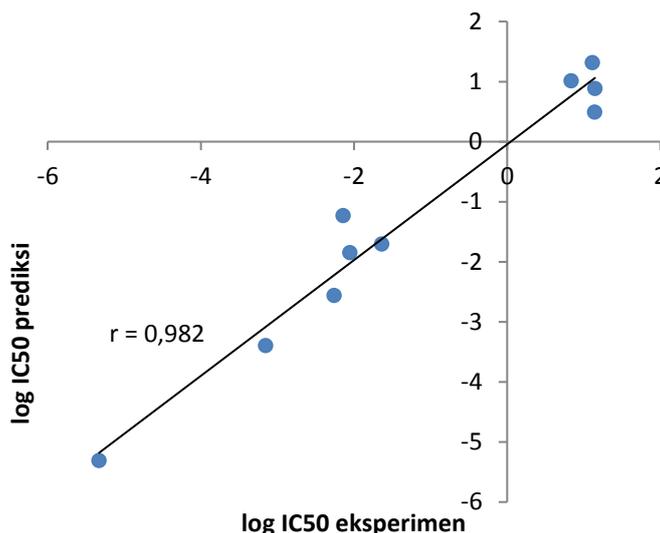
Nilai PRESS menggambarkan seberapa baik korelasi antara log IC₅₀ yang diprediksi dengan log IC₅₀ eksperimen. Sesuai dengan parameter statistik dan PRESS dalam tabel 4 maka persamaan 6 dipilih menjadi persamaan terbaik HKSA. Meskipun berdasarkan nilai F_{hitung}/F_{tabel} data persamaan 6 bukan yang paling signifikan tetapi masih lebih baik jika dibandingkan dengan persamaan 3, 4, dan 5. Persamaan 1 dan 2 memiliki data yang sangat signifikan akan tetapi dari sisi korelasi deskriptor-aktivitas dan keakuratan data masih dibawah persamaan 6 sehingga persamaan 1 dan 2 tidak dipertimbangkan untuk menjadi persamaan HKSA dalam studi senyawa antimalaria ini.

Tabel 4. Parameter statistik 8 persamaan HKSA

Model	Variabel bebas	r	SE	F _{hitung} /F _{tabel}	PRESS
1	log P, VM, BM	0,814	1,576	35,219	14,906
2	qC ₁₆ , log P, VM, BM	0,860	1,519	22,166	11,544
3	qC ₅ , qC ₁₆ , log P, VM, BM	0,871	1,636	13,028	10,701
4	qC ₂ , qC ₅ , qC ₁₆ , log P, VM, BM	0,887	1,776	8,744	9,465
5	qC ₂ , qC ₅ , qC ₁₆ , qO ₂₉ , log P, VM, BM	0,898	2,065	5,670	8,530
6	qC ₂ , qC ₅ , qC ₁₂ , qC ₁₆ , qO ₂₉ , log P, VM, BM	0,982	1,262	17,805	1,593

Dengan demikian pada penelitian ini dipilih persamaan 6 sebagai persamaan terbaik HKSA karena memiliki nilai PRESS terkecil yaitu 1,593. Grafik hubungan antara aktivitas antimalaria prediksi (log IC₅₀ prediksi) dengan aktivitas antimalaria eksperimen (log IC₅₀ eksperimen) disajikan pada Gambar 2. Dari Gambar

2 dapat dilihat orientasi titik-titik prediksi mengikuti *trendline* garis lurus dengan $r = 0,982$. Nilai r yang mendekati 1 ini memberikan informasi bahwa terdapat hubungan yang erat antara log IC₅₀ prediksi dengan variabel bebas qC₂, qC₅, qC₁₂, qC₁₆, qO₂₉, log P, VM, dan BM terhadap log IC₅₀ eksperimen.



Gambar 2. Grafik hubungan log IC₅₀ prediksi versus log IC₅₀ eksperimen

Apabila diamati pada struktur senyawa turunan eurikumanon ini, dapat dipahami bahwa sisi aktif senyawa

terutama terdapat pada gugus keton (C=O) dan gugus hidroksil (OH). Substitusi pada gugus ini akan

menghasilkan perubahan yang cukup signifikan pada aktivitas antimalaria senyawa turunan eurikumanon ini. Demikian pula halnya dengan keberadaan gugus pensubstitusi yang meruah tentu akan mengurangi reaktivitas dari sisi aktif tersebut oleh efek sterik yang ditimbulkannya. Kemampuan senyawa untuk larut dalam lipid juga akan dipengaruhi oleh substitusi gugus hidrofobik seperti hidrokarbon rantai panjang, alkena, dan gugus benzilik yang dicerminkan oleh nilai koefisien partisi senyawa tersebut. Dengan demikian faktor hidrofobitas, sterik, dan posisi substituen pada sisi

aktif senyawa menjadi pertimbangan utama untuk menghasilkan senyawa antimalaria baru turunan eurikumanon ini dengan aktivitas biologis yang lebih tinggi.

SIMPULAN

Persamaan terbaik HKSA dapat diperoleh dengan menggunakan data deskriptor teoritik terhadap aktivitas antimalaria senyawa turunan eurikumanon. Dengan menerapkan pendekatan regresi linier berganda terhadap 10 senyawa turunan Eurikumanon, didapatkan persamaan terbaik HKSA adalah sebagai berikut :

$$\text{Log IC}_{50} = -3048,930 + 5137,957qC_2 - 13799,126qC_5 - 1537,764qC_{12} + 1556,313qC_{16} - 817,654qO_{29} + 4,654\log P - 0,146VM + 0,270BM$$

Persamaan ini memiliki nilai korelasi 0,982, SE = 1,262, dan signifikan pada level 95% dengan $F_{hitung}/F_{tabel} = 17,805$ serta nilai uji PRESS = 14,906

DAFTAR PUSTAKA

Alim, A.H., Pradipta, M.F., Tahir, I., 2000, Applying Hansch Analysis in The Study of Structure Toxicity Correlation of

Phenol Compound Based on Theoretical Parameter, *Jurnal Nasional Kimia Fisik*, III, 2, 23-26.

Breman, J. G., 2001, The Ears of the Hippopotamus: Manifestations, Determinants, and Estimates of the Malaria Burden, *Am. J. Trop. Med. & Hyg.*, 64(1): 1 - 11

Chan K.L., Choo C.Y., and Abdullah N.R., 2005, Semisynthetic 15-O-

- Acyl- and 1,15-di-O-Acyleurycomanones From *Eurycoma longifolia* As Potential Antimalarials, *Planta Med*, 71(10):967-969
- Chuen, C. S., and Pihie, A. H. L., *Eurycomanone Exerts Antiproliferative Activity Via Apoptosis Upon MCF-7 Cells*, School of BioSciences and BioTechnology, Faculty of Science and Technology, Universiti Kebangsaan Malaysia, 43600 Bangi, Selangor, Malaysia *The 4th Annual Seminar of National Science Fellowship 2004*.
- Kokpol, S.U., Hannongboa, S.V., Thongrit, N., Polman, S., Rode, B.M. and Schwendinger, M.G., 1988, Analysis of Structure-Activity Relation for Primaquine Antimalarial Drugs by a Quantum Pharmacological Approach, *Anal. Sci.*, 4, 565-568.
- Mustofa, Jumina, dan Tahir, I., 2002, HKSA Study of 1,10-Phenanthroline Derivatives As The Antimalarial Compounds Using Electronic Descriptors Based on semiempirical AM1 Calculation, *Indo. J. Chem.*, 2002, 2 (2), 91-96.
- Nurlaila Z, and Kartini NO, *Microbiological Characterization of ^{99m}Tc-Cyprofloxacin and ^{99m}Tc-Ethambutol Labeled Compounds As the Infection Imaging Radiopharmaceuticals*. Regional Seminar on Pharmaceuticals and Biomedical Analysis, Bandung.
- Robert, A., Cabaret D. O., Cazelles J., Vical B. F., and Meunier B., 2002, From Mechanistic Studies on Artemisinin Derivatives to New Modular Antimalarial Drugs, *Acc. Chem. Res.*, 35, 167-174
- Rode, B.M., Schwendinger M.G., Kokpol, S.U., Hannongboa S.V., Polman S., 1989, Quantum Pharmacological Studies on Antimalarial Drugs, *Monatshefte fur Chemie*, 120, 913-921.
- Sengupta, S., Toh S.A., Sellers L.A., Skepper, J.N., Koolwijk, P., Leung, H.W., Yeung H.W., Wong, R.N.S., Sasisekharan R., and Fan, T.P.D., 2004, Modulating Angiogenesis: The Yin and the

- Yang in Ginseng, *Circulation*, 110, 1219-1225.
- Tahir, I., 2000, Analisis Hubungan Kuantitatif Struktur dan Karakter Aroma Senyawa Nitrobenzena, Seminar Jurnal Nusantara Kimia, Semarang.
- Tahir, I., Siswandari, A., Setiaji, B., dan Wahyuningsih, T.D., 2001, Design of Substituted Isoamylcinnamic Using QSAR Approach, *Jurnal Nasional Kimia Fisik*, III, 3, 73-77
- Tahir, I., Setiaji, B. dan Alim, S.A., 2001, Hubungan Kuantitatif Struktur–Aktivitas Senyawa Fenil Etil Amina dengan Metoda Validasi Silang, *Berkala Ilmiah MIPA*, XI(1), 1-29
- Ward, S.A., 1988, Mechanisms of Chloroquine Resistance in Malarial Chemotherapy, *Trends Pharmacol Sci*, 9, 7, 241–246
- Young, D.C. 2001. *Computational Chemistry*. John Willey & Sons. New York.