

HUBUNGAN KUANTITATIF STRUKTUR-AKTIVITAS ANTIMALARIA SENYAWA TURUNAN QUINOLINE-PYRAZOLOPYRIDINE

QUANTITATIVE STRUCTURES- ACTIVITY RELATIONSHIP ANALYSIS (QSAR) OF QUINOLINE-PYRAZOLOPYRIDINE DERIVATIVES AS ANTIMALARIAL

Richa Mardianingrum^{1*}, ¹Aas Nuraisah¹, Ruswanto²

¹Universitas Perjuangan, Jl. Peta no 177 Tasikmalaya

²STIKes Bakti Tunas Husada, Jl. Cilolohan No 36 Tasikmalaya

Email: richamardianingrum1@gmail.com

Received: 25 November 2018; Revised: November 2018; Accepted: December 2018; Available online: January 2019

ABSTRACT

Indonesia one of the high endemic countries of malarial disease, while the use of drugs that are still resistant can spread parasites and cause death. The purpose of this study was to find new antimalarial drug candidates through the Quantitative-Structure and Activity Relationship (QSAR) of quinolin-pyrazolopyridine derivative compounds. QSAR is an important part of drug design in an effort to obtain a new drug with greater activity, higher effectiveness, toxicity or the smallest possible side effects and greater comfort. In reviewing QSAR, it can use the Hansch approach parameter in the form of electronic, lipophilic and steric. From the modeling of 20 quinolin-pyrazolopyridine derivatives the best QSAR equation:

$$\text{Log EC}_{50} = 134,137 + 5,067 (\text{LogP}) + 0,036 (\text{ETot}) - 5,539 (\text{Polarisibility}) - 0,218 (\text{Dipol}) + 0,309 (\text{BM}) + 0,004 (\text{MTI}) + 0,028 (\text{CMA}) + 0,227 (\text{VMol})$$

$$n = 20 \quad r = 0,984 \quad r^2 = 0,968 \quad SE = 0,661824$$

Keywords: Malarial, QSAR, Antimalarial, Antimalarial, Quinolin-pyrazolopyridin.

ABSTRAK

Indonesia merupakan merupakan salah satu negara endemisitas tinggi penyakit malarianya, sedangkan pemakaian obat yang masih bersifat resistensi dapat menyebarkan parasit dan mengakibatkan kematian. Tujuan penelitian ini untuk mencari kandidat obat baru antimalaria melalui Hubungan Kuantitatif-Struktur dan Aktivitas (HKSA) senyawa turunan quinolin-pyrazolopyridin. HKSA merupakan bagian penting rancangan obat dalam usaha untuk mendapatkan suatu obat baru dengan aktivitas yang lebih besar, selektivitas yang lebih tinggi, toksisitas atau efek samping sekecil mungkin dan kenyamanan yang lebih besar. Dalam mengkaji HKSA, dapat menggunakan parameter pendekatan Hansch berupa elektronik, lipofilik dan sterik. Dari pemodelan sebanyak 20 senyawa turunan quinolin-pyrazolopyridin dapat dibuat suatu persamaan HKSA terbaik yaitu :

$$\text{Log EC}_{50} = 134,137 + 5,067 (\text{LogP}) + 0,036 (\text{ETot}) - 5,539 (\text{Polarisibility}) - 0,218 (\text{Dipol}) + 0,309 (\text{BM}) + 0,004 (\text{MTI}) + 0,028 (\text{CMA}) + 0,227 (\text{VMol})$$

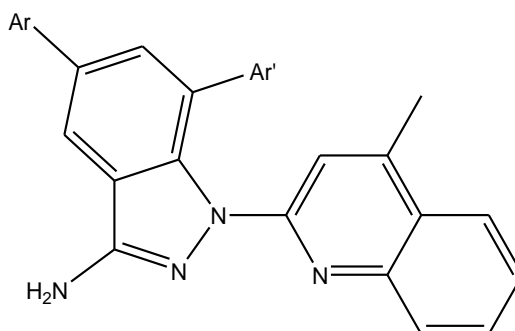
$$n = 20 \quad r = 0,984 \quad r^2 = 0,968 \quad SE = 0,661824.$$

Kata kunci: Malaria, HKSA, Antimalaria, Quinolin-pyrazolopyridin.

PENDAHULUAN

Di Indonesia, penyakit malaria menyebar hamper di seluruh propinsi dan bahkan Papua dan Maluku merupakan daerah endemic malaria (Pangabeau, 2010). Data World Health Organization (WHO) juga menjelaskan bahwa penyakit ini menjadi masalah kesehatan dunia dan endemic di 105 negara, setiap tahunnya dijumpai 600 juta penderita baru malaria di seluruh dunia.

Pengobatan orang yang terkena malaria telah banyak dilakukan, umumnya menggunakan berbagai jenis obat alam (turunan alkaloid) atau quinolin. Penelitian sebelumnya telah berhasil di sintesis beberapa turunan senyawa Quinolin-pyrazolopyridin dan mempunyai aktivitas antimalaria dengan nilai EC_{50} 1.921-2.916 $\mu\text{g/ml}$ (Saini D *et al.*, 2016).



Gambar 1. Senyawa Quinolin-pyrazolopyridin

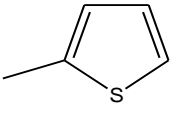
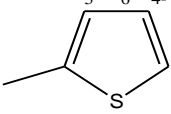
Upaya pengembangan dan desain senyawa quinolin-pyrazolopyridin dapat diterapkan melalui analisis Hubungan Kualitatif Struktur dan Aktivitas (HKSA) menggunakan hasil penelitian (Saini D *et al.*, 2016). Salah satu metode HKSA yang banyak dipilih adalah metode Hansch. Pada langkah ini aktivitas di kaji sebagai fungsi linier dari beberapa parameter yang diperoleh dari perhitungan kimia komputasi. Penggunaan struktur elektronik sebagai prediktor untuk kajian HKSA telah berhasil digunakan pada berbagai jenis obat sehingga dapat menghasilkan usulan senyawa turunan quinolin-pyrazolopyridin dengan aktivitas antimalarial yang lebih baik dari senyawa-senyawa yang sudah ada

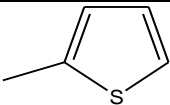
METODE PENELITIAN

Bahan

Senyawa hasil sintesis turunan quinolin-pyrazolopyridin yang telah memiliki aktivitas EC_{50} seperti yang terlihat pada tabel 1.

Tabel 1. Senyawa turunan quinolin-pyrazolopyridin (Saini D *et al.*, 2016)

| No | Ar | Ar' | EC_{50} ($\mu\text{g/ml}$) |
|----|-----------------------------|---|--------------------------------|
| 5a | C_6H_5 | C_6H_5 | 2.934 |
| 5b | C_6H_5 | 4-F C_6H_4 | 2.081 |
| 5c | C_6H_5 | 4-OCH ₃ C_6H_4 | 2.721 |
| 5d | C_6H_5 |  | 6.312 |
| 5e | 4-CH ₃ C_6H_4 | C_6H_5 | 8.012 |
| 5f | 4-CH ₃ C_6H_4 | 4-F C_6H_4 | 5.412 |
| 5g | 4-CH ₃ C_6H_4 | 4-OCH ₃ C_6H_4 | 7.211 |
| 5h | 4-CH ₃ C_6H_4 |  | 9.497 |
| 5i | 4-CH ₃ C_6H_4 | 4-CH ₃ C_6H_4 | 10.929 |
| 5j | 4-OCH ₃ C_6H_4 | C_6H_5 | 2.593 |
| 5k | 4-OCH ₃ C_6H_4 | 4-F C_6H_4 | 1.921 |
| 5l | 4-OCH ₃ C_6H_4 | 4-OCH ₃ C_6H_4 | 2.321 |

| | | | |
|----|--|---|-------|
| 5m | 4-OCH ₃ C ₆ H ₄ . |  | 3.562 |
| 5n | 4-OCH ₃ C ₆ H ₄ . | 4-CH ₃ C ₆ H ₄ . | 7.101 |
| 5o | 4-Cl C ₆ H ₄ . | C ₆ H ₅ . | 2.196 |
| 5p | 4-Cl C ₆ H ₄ . | 4-F C ₆ H ₄ . | 1.734 |
| 5q | 4-Cl C ₆ H ₄ . | 4-OCH ₃ C ₆ H ₄ . | 1.983 |
| 5r | 4-Cl C ₆ H ₄ . | 4-CH ₃ C ₆ H ₄ . | 5.345 |
| 5s | 4-F C ₆ H ₄ . | C ₆ H ₅ . | 2.191 |
| 5t | 4-F C ₆ H ₄ . | 4-CH ₃ C ₆ H ₄ . | 4.962 |

Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini terdiri dari perangkat lunak dan perangkat keras seperti :

a. *Software*

Chem Draw Ultra 8.0, Chem 3D Ultra 8.0, Marvin Sketch, Microsoft Office Excel 2010, dan SPSS 20.

b. *Hardware*

Perangkat keras yang digunakan berupa personal komputer *Intel Inside Pentium Dual Core 2.20 GHz; RAM 3 GB; tipe system 32 bit; Operating System: Windows® 7 Ultimate.*

Metode

Prosedur penetapan HKSA dapat dirunut sebagai berikut:

1. Menggambar struktur senyawa turunan quinolin-pyrazolopyridin dengan program ChemDraw Ultra
2. Mencari nilai descriptor lipofilik, elektronik dan sterik menggunakan Chem3D Ultra melalui menu MOPAC dan analyze-compute properties
3. Catat nilai deskriptor yang sudah dihitung lewat Chem3D Ultra yaitu Log P, Henrys Law, Energi Total, Dipole, Energi Elektronik, Berat Molekul, Molecular Topological Index (MTI), dan Connolly Molecular Area (CMA).
4. Mencari nilai deskriptor lainnya melalui program yang sesuai yaitu CLogP melalui ChemDraw Ultra, Topological Polar Surface Area (TPSA) melalui <http://www.molinspiration.com>—Calculation of molecular properties, Volume Molar dan Polarisibility melalui MarvinSketch.
5. Merekap semua data descriptor yang sudah dihitung
6. Menjalankan program SPSS dan masukkan data hasil rekapan beserta nilai EC₅₀ kemudian dianalisis regresi linier dengan metode backward

HASIL DAN PEMBAHASAN

Proses pemodelan 20 struktur senyawa turunan quinolin-pyrazolopyridin dilakukan dengan menggunakan program ChemDraw Ultra seperti yang ada pada tabel 1.

Deskriptor yang telah dihitung dengan program *ChemDraw Ultra 8.0, Chem3D Ultra 8.0, Marvin Sketch* digunakan untuk mengembangkan model HKSA untuk memprediksi aktivitas senyawa turunan quinolin-pyrazolopyridin sebagai antimalaria. Deskriptor tersebut telah sesuai dengan parameter-parameter pendekatan Hansch seperti parameter elektronik, lipofilik dan sterik.

Tabel 2. Nilai diskriptor turunan quinolin-pyrazolopyridin

| No | Kode senyawa | Deskriptor | | | | EC50 |
|----|--------------|------------|-------|---------|-------|-------|
| | | Lipofilik | | | | |
| | | Henrys Law | Log P | C Log P | TPSA | |
| 1 | 5 | 2.5922 | 5.26 | 4.50753 | 56.74 | |
| 2 | 5A | 2.5664 | 7.64 | 7.28553 | 56.74 | 2.934 |

| | | | | | | |
|----|----|--------|------|---------|-------|--------|
| 3 | 5B | 2.5664 | 7.8 | 7.42852 | 56.74 | 2.081 |
| 4 | 5C | 2.5664 | 7.51 | 7.20452 | 65.97 | 2.721 |
| 5 | 5D | 2.5664 | 7.62 | 7.14153 | 56.74 | 6.312 |
| 6 | 5E | 2.5664 | 8.12 | 7.78453 | 56.74 | 8.012 |
| 7 | 5F | 2.5664 | 8.28 | 7.92753 | 56.74 | 5.412 |
| 8 | 5G | 2.5664 | 8 | 7.70353 | 65.97 | 7.211 |
| 9 | 5H | 2.5664 | 8.11 | 7.64053 | 56.74 | 9.497 |
| 10 | 5I | 2.5664 | 8.61 | 8.28353 | 56.74 | 10.929 |
| 11 | 5J | 2.5664 | 7.51 | 7.20452 | 65.97 | 2.593 |
| 12 | 5K | 2.5664 | 7.67 | 7.34753 | 65.97 | 1.921 |
| 13 | 5L | 2.5664 | 7.38 | 7.12353 | 75.21 | 2.321 |
| 14 | 5M | 2.5664 | 7.49 | 7.06053 | 65.97 | 3.562 |
| 15 | 5N | 2.5664 | 8 | 7.70353 | 56.74 | 7.101 |
| 16 | 5O | 2.5664 | 8.2 | 7.99852 | 56.74 | 2.196 |
| 17 | 5P | 2.5664 | 8.35 | 8.14153 | 65.97 | 1.734 |
| 18 | 5Q | 2.5664 | 8.07 | 7.91753 | 56.74 | 1.983 |
| 19 | 5R | 2.5664 | 8.68 | 8.49753 | 56.74 | 5.345 |
| 20 | 5S | 2.5664 | 7.8 | 7.42852 | 56.74 | 2.191 |
| 21 | 5T | 2.5664 | 8.28 | 7.92753 | 56.74 | 4.962 |

| No | Kode senyawa | Elektronik | | | | EC50 |
|----|--------------|------------|----------------|--------|-------------------|--------|
| | | Etot | Polarisability | Dipol | Energi Elektronik | |
| 1 | 5 | -3505.3 | 37.4 | 2.5897 | -25922.2 | |
| 2 | 5A | -4839.43 | 56.1 | 2.7287 | -41858.3 | 2.934 |
| 3 | 5B | -5310.84 | 55.54 | 1.3538 | -44363.1 | 2.081 |
| 4 | 5C | -5315.3 | 58.52 | 3.0703 | -46457.3 | 2.721 |
| 5 | 5D | -4750.06 | 54.6 | 2.6416 | -40218.2 | 6.312 |
| 6 | 5E | -4995.29 | 57.86 | 2.7039 | -43977 | 8.012 |
| 7 | 5F | -5466.69 | 57.31 | 0.9874 | -46431.4 | 5.412 |
| 8 | 5G | -5471.17 | 60.28 | 3.0311 | -48691.4 | 7.211 |
| 9 | 5H | -4901.71 | 56.36 | 2.6841 | -42699.4 | 9.497 |
| 10 | 5I | -5151.17 | 59.62 | 3.0152 | -46208.8 | 10.929 |
| 11 | 5J | -5315.29 | 58.52 | 3.6528 | -46398 | 2.593 |
| 12 | 5K | -5786.7 | 58 | 2.6937 | -48975.1 | 1.921 |
| 13 | 5L | -5791.16 | 60.97 | 4.6278 | -51204 | 2.321 |
| 14 | 5M | -5225.93 | 57.05 | 3.361 | -44736 | 3.562 |
| 15 | 5N | -5467.22 | 60.28 | 4.53 | -48807.3 | 7.101 |
| 16 | 5O | -5199.49 | 57.88 | 3.5607 | -43959.3 | 2.196 |
| 17 | 5P | -5670.93 | 57.36 | 2.1268 | -46575.4 | 1.734 |
| 18 | 5Q | -5675.4 | 60.32 | 3.4388 | -48765.9 | 1.983 |
| 19 | 5R | -5351.31 | 59.64 | 3.8976 | -46401.4 | 5.345 |

| 20 | 5S | -5310.83 | 55.54 | 3.7775 | -44281.4 | 2.191 |
|--------|--------------|----------|-------|---------|--------------|--------|
| 21 | 5T | -5462.61 | 57.31 | 3.9785 | -46672.9 | 4.962 |
| Sterik | | | | | | |
| No | Kode senyawa | | | | Vol Molar | EC50 |
| | | BM | MTI | CMA | | |
| 1 | 5 | 302.381 | 8680 | 288.447 | 281.46 | |
| 2 | 5A | 426.524 | 23189 | 396.34 | 391.16 | 2.934 |
| 3 | 5B | 444.514 | 24527 | 400.41 | 396.09 | 2.081 |
| 4 | 5C | 456.55 | 27229 | 422.653 | 416.7 | 2.721 |
| 5 | 5D | 432.552 | 20890 | 386.958 | 381.87 | 6.312 |
| 6 | 5E | 440.551 | 25315 | 414.621 | 407.72 | 8.012 |
| 7 | 5F | 458.541 | 26713 | 418.103 | 412.65 | 5.412 |
| 8 | 5G | 470.577 | 29531 | 441.604 | 433.26 | 7.211 |
| 9 | 5H | 446.579 | 22910 | 397.46 | 398.43 | 9.497 |
| 10 | 5I | 454.578 | 27574 | 433.98 | 424.28 | 10.929 |
| 11 | 5J | 456.55 | 27165 | 422.422 | 416.7 | 2.593 |
| 12 | 5K | 474.54 | 28604 | 426.357 | 421.63 | 1.921 |
| 13 | 5L | 486.576 | 31521 | 449.347 | 442.25 | 2.321 |
| 14 | 5M | 462.578 | 24666 | 413.23 | 407.41 | 3.562 |
| 15 | 5N | 470.577 | 29504 | 437.454 | 433.26 | 7.101 |
| 16 | 5O | 460.968 | 24505 | 409.651 | 404.69 | 2.196 |
| 17 | 5P | 478.959 | 25867 | 414.237 | 409.62 | 1.734 |
| 18 | 5Q | 490.995 | 28646 | 437.415 | 430.24 | 1.983 |
| 19 | 5R | 474.995 | 26728 | 425.304 | 421.25 | 5.345 |
| 20 | 5S | 444.514 | 24505 | 399.395 | 396.09 | 2.191 |
| 21 | 5T | 458.541 | 26728 | 414.519 | 412.65 | 4.962 |

Nilai LogP senyawa berhubungan dengan distribusi obat dalam tubuh. Semakin positif nilai LogP senyawa akan cenderung berada pada fase non polar. Hal ini memiliki arti fisik bahwa senyawa obat tersebut akan lebih berinteraksi dengan reseptor dalam tubuh secara relatif dibandingkan interaksi dalam darah. Semakin negative nilai LogP senyawa cenderung berada pada fase polar, yang berarti senyawa tersebut hanya larut dalam cairan tubuh saja dan sulit untuk menembus membrane biologis sehingga tidak dapat berikatan dengan reseptor. Hal ini dipengaruhi oleh substituenya.

Momen dipol bertambah dan berkurang karena adanya pengaruh substituent penarik elektron. substituen -Cl (klorin) yang memberikan pengaruh beda keelektronegatifan secara struktural rendah dibandingkan senyawa turunan lain. Nilai momen dipol yang semakin besar akan semakin bersifat elektronegatif atau polarisibilitas tinggi. Momen dipol dipengaruhi oleh struktur molekul. Jika struktur molekul bertambah maka momen dipolnya juga akan berubah. Hasil penelitian menunjukkan nilai momen dipol terbesar terdapat pada senyawa 5L yakni 4.6278 dan terkecil pada senyawa 5F yakni 0,9874.

Polarisibility merupakan ukuran kepolaran suatu senyawa. Senyawa yang bersifat polar maka semakin rendah diabsorpsi disebabkan senyawa tersebut akan larut dalam tubuh yang dapat dikeluarkan melalui keringat atau urin.

Molekul dengan keruahan besar akan memberikan harga indeks topologi yang besar. Kedua dengan dasar perhitungan indeks topologi bahwa atom dipandang sebagai puncak (*vertice*) dan

ikatan dipandang sebagai tepian (*edge*). Dengan asumsi semakin banyak atom penyusun molekul, semakin banyak pula ikatan antar atom, maka kecenderungan harga indeks topologi yang perhitungannya terkait dengan jumlah puncak (atom) dan tepian (ikatan) akan menjadi lebih besar. Nilai deskriptor kemudian digunakan dalam analisis HKSA sebagai fungsi dari struktur.

Selanjutnya dilakukan analisis HKSA menggunakan analisis regresi linier dengan bantuan perangkat lunak SPSS 20 metode *backward*. Metode *backward* digunakan untuk menentukan jumlah deskriptor yang akan digunakan dalam kombinasi persamaan, dengan cara memasukan semua deskriptor kemudian mengeliminasi satu persatu hingga tersisa deskriptor yang signifikan saja. Deskriptor-deskriptor sebagai variable bebas tersebut diregresikan terhadap nilai aktivitas (EC_{50}) sebagai variable terikat. Hasil yang didapatkan sebanyak 6 model.

Tabel 3. Model Summary (SPSS 20)

| Model | R | R Square | Adjusted R Square | Std. Error of the Estimate | Change Statistics | | Change Statistics | | | Durbin-Watson |
|-------|-------------------|----------|-------------------|----------------------------|-------------------|----------|-------------------|-----|---------------|---------------|
| | | | | | R Square Change | F Change | df1 | df2 | Sig. F Change | |
| 1 | ,984 ^a | ,968 | ,932 | ,729487 | ,968 | 27,241 | 10 ^a | 9 | ,000 | |
| 2 | ,984 ^b | ,968 | ,939 | ,692272 | ,000 | ,006 | 1 ^b | 9 | ,941 | |
| 3 | ,984 ^c | ,968 | ,944 | ,661824 | ,000 | ,054 | 1 ^c | 10 | ,821 | |
| 4 | ,984 ^d | ,967 | ,949 | ,636075 | ,000 | ,084 | 1 ^d | 11 | ,777 | |
| 5 | ,982 ^e | ,965 | ,949 | ,633802 | -,002 | ,907 | 1 ^e | 12 | ,360 | |
| 6 | ,980 ^f | ,960 | ,946 | ,654215 | -,005 | 1,916 | 1 ^f | 13 | ,190 | 1,937 |

Tabel 4. Nilai Koefisien Model 3

| Model | Unstandardized Coefficients | Standardized Coefficients | T | Sig. | Correlations | | | | | |
|-------|-----------------------------|---------------------------|--------|--------|--------------|------------|-------|------------|---------|------|
| | | | | | B | Std. Error | Beta | Zero-order | Partial | Part |
| 3 | (Constant) | 134,137 | 71,037 | | | | | | | |
| | LogP | 5,067 | ,800 | ,685 | 6,331 | ,000 | ,474 | ,886 | ,342 | |
| | ETot | ,036 | ,010 | 3,807 | 3,618 | ,004 | ,459 | ,737 | ,196 | |
| | Polarisibility | -5,539 | ,861 | -3,583 | -6,432 | ,000 | ,119 | -,889 | -,348 | |
| | Dipol | -,218 | ,237 | -,072 | -,921 | ,377 | -,034 | -,268 | -,050 | |
| | BM | ,309 | ,149 | 1,902 | 2,076 | ,062 | -,266 | ,531 | ,112 | |
| | MTI | ,004 | ,002 | 3,362 | 1,732 | ,111 | -,075 | ,463 | ,094 | |
| | CMA | ,028 | ,096 | ,168 | ,291 | ,777 | ,055 | ,087 | ,016 | |
| | VMol | ,227 | ,284 | 1,266 | ,802 | ,440 | ,053 | ,235 | ,043 | |

Dari analisis regresi linier metode backward dapat diketahui adanya hubungan kuat antara perubahan struktur molekul (sifat fisikokimia) turunan quinolin-pyrazolopiridin sebagai antimalarial dengan aktivitas biologisnya sehingga pemilihan persamaan HKSA terbaik dapat ditentukan.

Dengan melihat parameter statistic tabel 3 dan table 4 secara keseluruhan maka dapat diambil suatu model persamaan HKSA terbaik yaitu model persamaan 3 dengan bentuk persamaan sebagai berikut:

$$\text{Log } EC_{50} = 134,137 + 5,067 (\text{LogP}) + 0,036 (\text{ETot}) - 5,539 (\text{Polarisibility}) - 0,218 (\text{Dipol}) + 0,309 (\text{BM}) + 0,004 (\text{MTI}) + 0,028 (\text{CMA}) + 0,227 (\text{VMol})$$

$$n = 20 \quad r = 0,984 \quad r^2 = 0,968 \quad SE = 0,661824$$

Pemilihan model persamaan 3 sebagai persamaan HKSA terbaik didasarkan pada beberapa parameter statistik, diantaranya nilai r , r^2 dan nilai SE. Nilai r (koefisien korelasi) menunjukkan tingkat hubungan antara dua aktivitas biologis pengamatan percobaan dengan data hasil perhitungan berdasarkan persamaan yang diperoleh dari analisa regresi. Sedangkan nilai r^2 menunjukkan presentasi aktivitas biologis yang dapat dijelaskan hubungannya dengan sifat fisika kimia yang digunakan (Siswandono, 2008). Nilai r dan r^2 yang mendekati 1 ini menyatakan bahwa korelasi antara sifat fisikokimia dengan aktivitas biologis sangat erat.

Nilai SE atau standar eror yang relative kecil yaitu 0,661824. Kecilnya harga SE menyatakan bahwa penyimpangan data yang terjadi sangat kecil, atau dapat dikatakan bahwa signifikansi data tinggi. Pemasukan variable terpilih yang tidak cocok akan membuat nilai SE semakin meningkat.

Konstanta koefisien deskriptor yang bertanda negatif (-) memberikan makna semakin besar nilai deskriptor tersebut maka akan menurunkan Log EC₅₀. Sedangkan nilai konstanta koefisien deskriptor bernilai positif akan meningkatkan nilai Log EC₅₀.

Dari hasil penentuan model persamaan HKSA terbaik dapat disimpulkan bahwa deskriptor yang cukup menentukan harga aktivitas antimalarial adalah LogP, Energi Elektronik, polarisibility, dipol, BM, MTI, CMA dan Volume molar. Karena itu untuk desain senyawa antimalarial baru turunan quinolin-pyrazolopiridin dilakukan dengan memvariasi pada gugus-gugus yang dapat merubah harga deskriptor-deskriptor tersebut.

KESIMPULAN

Berdasarkan kajian HKSA antimalarial model senyawa turunan quinolin-pyrazolopiridin dapat disimpulkan bahwa:

1. Persamaan HKSA yang dapat dijadikan sebagai model untuk memprediksi aktivitas antimalarial pada senyawa turunan quinolin-pyrazolopiridin adalah

$$\text{Log EC}_{50} = 134,137 + 5,067 (\text{LogP}) + 0,036 (\text{ETot}) - 5,539 (\text{Polarisibility}) - 0,218 (\text{Dipol}) + 0,309 (\text{BM}) + 0,004 (\text{MTI}) + 0,028 (\text{CMA}) + 0,227 (\text{VMol})$$

$n = 20$ $r = 0,984$ $r^2 = 0,968$ $SE = 0,661824$

2. Deskriptor yang berpengaruh terhadap harga aktivitas antimalarial senyawa turunan quinolin-pyrazolopiridin adalah LogP, Energi Elektronik, polarisibility, dipol, BM, MTI, CMA dan Volume molar.

DAFTAR PUSTAKA

- 1 Armunanto,R., & S. Sudiono. 2004. *Relation Of Electronic Structures With Their Antimalaria Activities On Artemisinin Derivatives*. Indonesian Journal of Chemistry, 4(3):212-217.
- 2 Nugroho, B.A.2000. *Strategi Jitu Memilih Metode Statistik Penelitian dengan SPSS Edisi 1*. Yogyakarta: ANDI
- 3 Panggabean,W. 2010. *Karakteristik Penderita Malaria Di Kota Dumai Tahun 2005-2009*. Skripsi. FMIPA: Universitas Sumatra Utara.
- 4 Puzyn, T., J.Leszczynski, Tomasz T.D., & Cronin. 2010. *Recent Advances in QSAR Studies*, 3–11.
- 5 Saini D, Jain S, Kumar A, Jain N. 2016. Synthesis And Antimalarial Potential of Some novel Quinoline-Pyrazolopyridine Derivatives. EXCLI journal. November 28, 2016.
- 6 Siswandono, H.D., 2008, *Kimia Medisinal Edisi 2 Cetakan Jilid 1*, Surabaya, Universitas Airlangga.
- 7 Tahir I, Mudasir, Yulista I, Mustofa. 2005. Hubungan Kuantitatif Struktur Aktivitas Senyawa Vinkadiformina Sebagai Senyawa Antimalaria Jenis Sensitif Khlorkuin. Indo.J. Chem. 2005, 5(3), 255-260.
- 8 WHO. 2010. *WHO Global Malaria Progamme World Malaria Report*. Geneva : WHO PRESS.