



**PERHITUNGAN DESKRIPTOR DENGAN MELIBATKAN ANION GARAM :
ANALISIS HUBUNGAN KUANTITATIF STRUKTUR-AKTIVITAS SENYAWA ANTIMALARIA
TURUNAN 1,10-FENAN TROLIN**

**CALCULATION OF DESCRIPTOR WITH ANION SALTS:
QUANTITATIVE STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIP ANALYSIS OF ANTIMALARIAL 1,10-PHENANTHROLINE
DERIVATIVES COMPOUNDS**

Ruslin Hadanu¹, Sabirin Mastjeh², Jumina², Mustafa³, Eti Nurwening Sholikhah³, Mahardika Agus Wijayanti⁴, Iqmal Tahir²

¹Department of Chemistry, FKIP, Pattimura University, Poka-Ambon
ruslin_hadanu@yahoo.com; Hp. 081578876567/085228447288.

²Department of Chemistry, Faculty of Mathematics and Natural Sciences,
Gadjah Mada University, Sekip Utara, Yogyakarta.

³Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Medicine,
Gadjah Mada University, Sekip Utara, Yogyakarta

⁴Department of Parasitology, Faculty of Medicine, Gadjah Mada University,
Sekip Utara, Yogyakarta.

ABSTRACT

The calculation of descriptor with anion salts of series 1,10-phenanthroline derivatives as antiplasmodial compounds have been carry out. Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR) analysis of a series of 1,10-phenanthroline derivatives have been conducted using atomic net charges (q), dipole moment (μ) E_{LUMO} , E_{HOMO} , polarizability (α) and log P as the descriptors. The descriptors were obtained from computational chemistry method using semi-empirical PM3. Antiplasmodial activities were taken as the activity of the drugs against chloroquine-resistant *Plasmodium falciparum* FCR3 strain and are presented as the value of $\ln(1/IC_{50})$ where IC_{50} is an effective concentration inhibiting 50% of the parasite growth. The best model of QSAR model was determined by multiple linear regression method and giving equation of QSAR:

$$\ln 1/IC_{50} = 15.29 - (12.399)qC2 + (106.149)qC5 + (71.572)qC6 + (82.445)qC7 - (4.801)qC8 + (73.828)qN10 - (34.446)qC12 - (6.020)E_{LUMO} - (0.033)\text{polarisabilitas} - (0.283)\log P.$$

The equation was significant on the 95% level with statistical parameters:
 $n=16$; $r=0.998$; $r^2=0.996$; $SE=0.146$; $F_{calc}/F_{table} = 44.69$ and gave the $PRESS=0.095$. Its means that there were only a relatively few deviations between the experimental and theoretical data of antimalarial activity.

Keywords : Anion garam, QSAR analysis, antimalarial, 1,10-phenanthroline.

PENGANTAR

Kematian akibat malaria masih menjadi masalah kesehatan utama di dunia khususnya di daerah tropis dan subtropis. Sekitar 105 negara di dunia merupakan daerah endemis malaria, lebih dari 300-500 juta kasus dan lebih dari 3 juta kematian setiap tahun terjadi akibat penyakit ini (Mahmoudi dkk., 2006). Di Indonesia, malaria juga masih menjadi masalah kesehatan utama terutama di Indonesia Bagian Timur. Pada tahun 2003 angka kejadian parasitemia (AP: *Annual Parasitemia Incidence*) tercatat ada 175.558 kasus, angka kejadian kasus klinis malaria (AMI : *Annual Malaria Incidence*) lebih dari 2,48 juta dan ada 211 kematian dari 227,5 juta penduduk Indonesia (Anonim, 1998).

Badan Kesehatan Dunia melaporkan pada tahun 2004 bahwa kurang lebih 41% penduduk dunia atau sekitar 2,3 miliar orang tinggal di daerah endemis malaria dan terancam infeksi parasit malaria. Lebih jauh dilaporkan antara 300-500 juta penduduk terinfeksi malaria setiap tahunnya, dan diperkirakan antara 1,5-2,7 juta meninggal per tahun terutama balita dan ibu hamil di

Afrika (WHO, 2004; Anonim, 2006). Pada tahun 2005 Badan Kesehatan Dunia WHO juga melaporkan bahwa lebih dari 100 negara diperkirakan terjangkit wabah malaria dan penyakit ini mengancam hampir 40% populasi penduduk dunia dan di atas 300 juta peristiwa akut penyakit malaria terjadi setiap tahun. Pada tahun 2006, WHO kembali melaporkan bahwa lebih dari 40% penduduk dunia terancam dan beresiko tinggi terkena wabah penyakit malaria. WHO memperkirakan bahwa lebih kurang tiga juta orang pada setiap tahunnya meninggal dunia akibat terinfeksi virus malaria (Anonim, 2006).

Faktor yang mempersulit kemoterapi malaria modern adalah galur *Plasmodia* (khususnya *falciparum*) yang resisten obat telah dilaporkan di beberapa negara misalnya *P. falciparum*, *P. vivax*, dan *P. falciparum* resisten klorokuin (Fatah, 1982). Banyak faktor yang menjadi kendala dalam usaha pemberantasan malaria. Diantara faktor utama tersebut adalah timbulnya vektor malaria yang resisten terhadap insektisida dan parasit yang resisten terhadap antimalaria yang tersedia. Penyebaran parasit yang resisten ini begitu cepat dan luas hampir di seluruh daerah endemik malaria di dunia.

Hal ini mendorong para peneliti untuk berusaha menemukan antimalaria baru untuk melawan parasit yang resisten tersebut. Usaha untuk menemukan antimalaria baru salah satunya dilakukan dengan sintesis kerangka senyawa yang sudah dikenal mempunyai aktifitas antimalaria seperti kerangka 4-aminokuinolin dan fenantren.

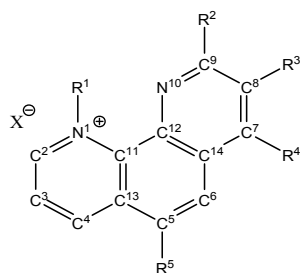
Upaya yang dilakukan untuk menemukan antimalaria baru dari golongan fenantren telah dilakukan penelitian terdahulu dengan memasukan atom N ke dalam kerangka fenantren ini. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kerangka fenantren-1,10 yang mempunyai aktifitas antiplasmodial yang baik. Selanjutnya telah disintesis beberapa turunan 1,10-fenantrolin dan telah diuji aktifitas antiplasmodialnya. Hasilnya menunjukkan beberapa senyawa mempunyai aktifitas yang setara dengan klorokuin sebagai antimalaria utama, tetapi masih kurang aktif dibandingkan halofantrin sebagai prototipe golongan fenantren. Penelitian lebih lanjut untuk menemukan senyawa yang lebih efektif telah dilakukan kajian terhadap hubungan struktur dan aktifitas beberapa turunan fenantrolin. Model persamaan yang menggambarkan hubungan struktur elektronik aktifitas antiplasmodial telah diperoleh melalui analisis HKSA dengan menggunakan metode perhitungan AM1. Berdasarkan model persamaan tersebut telah dibuat model senyawa yang secara teoritis mempunyai aktifitas lebih baik dari senyawa turunan fenantrolin-1,10 sebelumnya (Mustofa dan Tahir, 2001).

Penelitian selanjutnya telah dilakukan oleh Hadanu dkk., 2007, yaitu evaluasi Hubungan Kuantitatif Struktur dan Aktivitas (HKSA) terhadap seri senyawa garam 1,10-fenantrolin yang telah disintesis oleh Yappi dkk., 2000 dan Hadanu, 2004 (Tabel 1). Perhitungan deskriptor senyawa garam pada penelitian ini tidak melibatkan anio garam. Pada penelitian tersebut diperoleh 6 model persamaan HKSA, yang selanjutnya dipilih salah satu model berdasarkan parameter statistik masing-masing model HKSA. Model HKSA yang terpilih sebagai model persamaan HKSA yang terbaik, sebagai berikut.

$$\ln 1/IC_{50} = 3,732 + (5,098)qC_5 + (7,051)qC_7 + (36,696)qC_9 + (41,467)qC_{11} - (135,497)qC_{12} + (0,332)\text{momen dipole} - (0,170)\text{polarisabilitas} + (0,757)\log P.$$

$n=16; r=0,987; r^2=0,975; SE=0,317; F_{hit}/F_{tab} = 15,337; PRESS=0,707.$

Tabel 1. Struktur senyawa turunan 1,10-fenantrolin dan nilai IC_{50}



No Senyawa	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X ^c	IC ₅₀ (μM)
1	-	H	H	H	H	-	1,28
2	-	H	H	H	N	-	1,37
3	H	C	C ₂ H ₅ Cl	Cl	H	Cl	2,32
4	CH ₃	C	C ₂ H ₅ Cl	Cl	H	I	0,16
5	C ₂ H ₅	C	C ₂ H ₅ Cl	Cl	H	I	0,16
6	C ₂ H ₄	C	C ₂ H ₅ Cl	Cl	H	I	1,06
7	C ₃ H ₇	C	C ₂ H ₅ Cl	Cl	H	I	0,15
8	C ₇ H ₁₅	C	C ₂ H ₅ Cl	Cl	H	I	0,37
9	-	C	C ₂ H ₅ Cl	N ₃	H	-	0,71
10	-	C	C ₂ H ₃	Cl	H	-	3,29
11	CH ₃	C	C ₂ H ₃	Cl	H	I	0,35
12	-	C	C ₂ H ₃	OH	H	-	6,08
13	-	C			H	-	19,84
14	CH ₃	H	H	H	H	SO ₄ ²⁻	0,61
15	C ₂ H ₅	H	H	H	H	SO ₄ ²⁻	0,41
16	PhCH ₂	H	H	H	H	Cl	0,54

Selanjutnya persamaan HKSA yang diperoleh digunakan untuk memodelkan beberapa senyawa baru turunan 1,10-fenantrolin. Metode perhitungan senyawa yang dimodelkan sama dengan metode perhitungan yang dilakukan terhadap senyawa *fitting*. Nilai IC_{50} senyawa model diperoleh setelah memasukkan nilai-nilai deskriptor ke dalam persamaan yang terbaik, kemudian senyawa model yang mempunyai nilai aktivitas antiplasmodial yang tinggi direkomendasikan untuk disintesis di laboratorium. Hadanu dkk., 2006^a; Hadanu dkk., 2006^b; Hadanu dkk., 2006^c; Hadanu dkk., 2007^a dan Hadanu dkk., 2007^b, telah melakukan sintesis beberapa senyawa turunan 1,10-fenantrolin yang merupakan hasil desain molekul berdasarkan model HKSA yang terbaik.

Penelitian lebih lanjut yang dilakukan oleh Solikhah dkk., 2007 dan Wijayanti dkk., 2007 yaitu melakukan uji aktivitas *in vitro* dan *in vivo* senyawa turunan 1,10-fenantrolin terhadap *Plasmodium falciparum* strain FCR-3 resisten klorokuin dan strain D10 sensitif klorokuin. Pada penelitian tersebut telah diperoleh nilai IC_{50} senyawa turunan 1,10-fenantrolin hasil pemodelan dan sintesis di laboratorium. Jika dilihat nilai IC_{50} teoritis hasil analisis HKSA yang dibandingkan dengan nilai IC_{50} hasil uji aktivitas di laboratorium, terdapat beberapa senyawa yang mempunyai perbedaan yang kecil, tetapi ada beberapa senyawa yang mempunyai perbedaan nilai IC_{50} yang cukup besar (bias). Hal ini diduga disebabkan oleh anion garam diabaikan pada metode perhitungan senyawa garam organik turunan 1,10-fenantrolin. Hal ini dilakukan karena sulitnya melibatkan anion garam dalam

penggambaran struktur 2 dimensi maupun 3 dimensi pada program *HyperChem*.

Berdasarkan beberapa hasil penelitian sebelumnya, maka perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengatasi masalah tersebut, yaitu melibatkan anion garam turunan 1,10-fenantrolin dalam perhitungan deskriptor dengan cara mengikatkan secara kovalen dengan kation garamnya.

METODOLOGI PENELITIAN

Bahan Penelitian

Bahan-bahan yang dibutuhkan dalam penelitian ini berupa bahan yang dibutuhkan untuk keperluan uji HKSA yaitu: deskriptor atau data struktur molekul dan aktivitas biologi (IC_{50}) 16 senyawa turunan 1,10-fenantrolin (Tabel 1).

Alat Penelitian

Alat-alat keperluan uji HKSA pada penelitian ini berupa alat-alat perangkat keras komputer: *Intel(R) Pentium(R) Centrino M Processor 1.86 GHz* dan RAM 512 MB. Adapun perangkat lunak yang digunakan adalah *HyperChem 7.0 for Windows* untuk keperluan optimasi penggambaran struktur 2 dimensi, struktur 3 dimensi dan optimasi geometri struktur kimia. Untuk keperluan analisis statistik persamaan HKSA diperlukan perangkat lunak *SPSS 13.0 for Windows*.

Cara Kerja

1. Perhitungan deskriptor dengan metode semi empirik PM3

Setiap senyawa yang digunakan sebagai bahan penelitian (Tabel 1) dibuat struktur tiga dimensi dengan paket program *HyperChem*. Selanjutnya dilakukan optimasi struktur geometri untuk memperoleh konformasi struktur yang lebih stabil menggunakan metode semi empirik PM3. Optimasi struktur dilakukan menggunakan metode optimasi *algoritma Polak-Ribiere* atau metode gradien sekawan, dengan nilai RMS = 0,001 kkal/(Å.mol). Setelah diperoleh struktur paling stabil dilakukan perhitungan *single point* untuk pencatatan data perhitungan yang dilihat dalam file rekaman (*file log*). Parameter yang digunakan adalah parameter elektronik berupa muatan bersih atom, momen dipole, energi LUMO, energi HOMO, polarisabilitas dan log P. Struktur senyawa garam turunan 1,10-fenantrolin sebagai bahan penelitian dihitung dengan 2 cara yaitu dengan melibatkan kanter ion garam dan tidak melibatkan kanter ion garam.

2. Analisis persamaan HKSA menggunakan metode regresi linear

Variabel tak bebas dalam penelitian ini adalah aktivitas antimalaria (IC_{50}) hasil eksperimen (Tabel 1), sedangkan variabel bebas yang digunakan adalah berupa: muatan bersih atom, momen dipole, energi LUMO, energi HOMO, polarisabilitas dan log P. Semua variabel dianalisis menggunakan regresi multilinear metode *backward* untuk mengetahui urutan variabel bebas mana yang berpengaruh terhadap aktivitas senyawa. Hasil yang diperoleh berupa persamaan HKSA beserta nilai parameter statistik seperti nilai r , r^2 dan F. Selain parameter statistik tersebut, dari hasil perhitungan juga diperoleh nilai tetapan dan nilai koefisien setiap variabel bebas yang terlibat dalam persamaan yang dihasilkan. Nilai koefisien yang diperoleh digunakan untuk menghitung aktivitas antimalaria teoritis. Selanjutnya dilakukan perhitungan nilai PRESS untuk mengetahui kualitas dan kemampuan prediksi dari persamaan yang dihasilkan.

$$PRESS = \sum_i^n (\log IC_{50} \text{ Eksperimen} - \log IC_{50} \text{ Prediksi})^2.$$

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada penelitian terdahulu telah dilakukan analisis HKSA terhadap senyawa turunan 1,10-fenantrolin menggunakan metode semiempirik PM3. Pada penelitian tersebut tidak melibatkan anion garam senyawa 1,10-fenantrolin (Hadanu dkk., 2007). Hasil penelitian tersebut terdapat beberapa senyawa turunan 1,10-fenantrolin yang mempunyai nilai IC_{50} teoritis yang bias jika dibandingkan dengan nilai IC_{50} hasil uji antiplasmodial di laboratorium (Solikhah dkk., 2006).

Upaya pencarian senyawa model yang mendekati dengan keadaan senyawa yang sebenarnya terus dilakukan. Pada penelitian ini dilakukan metode perhitungan deskriptor yang berbeda dengan metode perhitungan deskriptor pada penelitian sebelumnya. Senyawa turunan 1,10-fenantrolin yang digunakan dalam penelitian ini adalah kebanyakan senyawa garam organik, sehingga dalam perhitungan deskriptor ada 2 cara yaitu tanpa melibatkan anion garam dan dengan cara melibatkan anion garam yang diikatkan secara ikatan kovalen dengan kationnya. Tentunya kedua cara yang digunakan ini tidak sesuai dengan keadaan senyawa yang sebenarnya, sebab kalau anion garam diabaikan senyawa model tetap tidak sama dengan keadaan senyawa yang sebenarnya terdapat di alam.

Sebaliknya kalau anion diikatkan secara kovalen, hal tersebut juga masih tetap tidak sesuai dengan keadaan senyawa yang sebenarnya, sebab anion senyawa garam tidak terikat secara kovalen tetapi terikat secara ikatan ion. Berdasarkan pernyataan ini maka perlu dilakukan analisis HKSA dengan perhitungan deskriptor melibatkan anion garam yang terikat secara kovalen dengan kation. Hasil perhitungan deskriptor dalam analisis HKSA menggunakan metode semiempirik PM3.

Semua deskriptor yang diperoleh dianalisis program SPSS . Analisis korelasi antar variabel ini bertujuan untuk melihat dari awal bagaimana sesungguhnya hubungan antar variabel. Hal ini dilakukan terutama dengan melihat pengaruh tiap-tiap substituen pada posisi tertentu terhadap aktivitas antimalaria. Pada analisis ini variabel bebas dan aktivitas antimalaria (variabel tak bebas) semuanya dimasukkan dalam satu kelompok data, kemudian dianalisis dengan program *SPSS for windows* versi 13,0 untuk mengetahui nilai korelasi antar variabel. Nilai korelasi dapat dihitung dengan cara terlebih dahulu diplot semua variabel yang akan diuji korelasinya, kemudian dianalisis dengan metode korelasi *bivariat* yang secara otomatis

menghitung nilai korelasi antar variabel yang terkait (Tabel 2).

Pada Tabel 2 terlihat jelas bahwa antara variabel muatan bersih atom, momen dipole, energi HOMO-LUMO, polarisabilitas dan log P menunjukkan korelasi yang paling erat, tetapi sebagian umum mempunyai hubungan yang tidak erat, sehingga dapat dianalisis dengan regresi multilinear. Nilai negatif korelasi tidak menunjukkan kuat-tidaknya pengaruh substituen terhadap aktivitas antimalaria, hanya menunjukkan arah pengaruhnya. Harga korelasi negatif menunjukkan keterkaitan secara negatif, artinya efek variabel yang satu berbanding terbalik dengan variabel lainnya.

Tabel 2. Hasil perhitungan korelasi antar variabel dengan menggunakan metode korelasi *bivariat*

	<i>qN1</i>	<i>qC2</i>	<i>qC3</i>	<i>qC4</i>	<i>qC5</i>	<i>qC6</i>	<i>qC7</i>	<i>qC8</i>	<i>qC9</i>	<i>qN10</i>	<i>qC11</i>	<i>qC12</i>	<i>qC13</i>	<i>qC14</i>	<i>Mdip</i>	<i>E_{LUMO}</i>	<i>E_{HOMO}</i>	<i>Polrs</i>	<i>log P</i>	<i>ln 1/IC₅₀</i>
<i>qN1</i>	1	-0,84	0,89	-0,71	-0,36	0,38	0,12	0,30	0,84	-0,77	-0,93	0,45	0,82	-0,14	0,14	-0,21	0,52	0,20	0,46	0,41
<i>qC2</i>		1	-0,91	0,68	0,74	-0,73	-0,46	0,04	-0,71	0,73	0,96	-0,82	-0,95	0,61	0,41	-0,25	-0,02	0,25	0,00	-0,02
<i>qC3</i>			1	-0,77	-0,64	0,56	0,37	0,11	0,72	-0,66	-0,93	0,58	0,87	-0,31	-0,18	0,09	0,22	0,03	0,26	0,13
<i>qC4</i>				1	0,45	-0,28	-0,36	0,19	-0,46	0,68	0,71	-0,32	-0,59	0,09	-0,04	0,12	-0,09	-0,11	-0,11	-0,16
<i>qC5</i>					1	-0,90	-0,51	0,26	-0,43	0,51	0,56	-0,82	-0,74	0,71	0,71	-0,43	0,35	0,45	0,48	0,29
<i>qC6</i>						1	0,30	-0,05	0,59	-0,58	-0,55	0,90	0,79	-0,75	-0,69	0,35	-0,17	-0,59	-0,44	-0,10
<i>qC7</i>							1	-0,70	-0,25	-0,04	-0,37	0,45	0,39	-0,58	-0,61	0,70	-0,60	-0,37	-0,32	-0,43
<i>qC8</i>								1	0,54	-0,03	-0,06	-0,23	0,02	0,46	0,46	-0,43	0,79	0,32	0,58	0,48
<i>qC9</i>									1	-0,80	-0,74	0,51	0,76	-0,15	0,07	-0,33	0,59	0,04	0,28	0,47
<i>qN10</i>										1	0,73	-0,60	-0,75	0,33	-0,03	0,34	-0,31	0,05	0,02	-0,37
<i>qC11</i>											1	0,68	-0,94	0,45	0,19	-0,10	-0,20	0,05	-0,21	-0,13
<i>qC12</i>												1	0,86	-0,73	0,46	-0,30	-0,61	-0,45	-0,23	
<i>qC13</i>													1	-0,65	-0,42	0,23	0,07	-0,30	-0,02	0,04
<i>qC14</i>														1	0,85	-0,67	0,58	0,71	0,64	0,51
<i>Mdip</i>															1	0,87	0,74	0,78	0,67	0,66
<i>E_{LUMO}</i>																1	0,73	-0,64	-0,48	-0,74
<i>E_{HOMO}</i>																	1	-0,58	0,77	0,77
<i>Polrs</i>																		1	0,71	0,30
<i>log P</i>																			1	0,58
<i>ln 1/IC₅₀</i>																				1

Tabel 3. Model persamaan QSAR dan parameter statistik

<i>Model QSAR</i>	<i>Variabel</i>	<i>R</i>	<i>R²</i>	<i>Adjusted R square</i>	<i>F_{hi}/F_{mb} (0,05)</i>	<i>SE</i>	<i>PRESS</i>
1.	<i>qC2, qC3, qC4, qC5, qC6, qC7, qC8, qN10, qC12, E_{LUMO}, E_{HOMO}, polarisabilitas, log P</i>	0,998	0,996	0,972	13,96	0,230	103,120
2.	<i>qC2, qC3, qC5, qC6, qC7, qC8, qN10, qC12, E_{LUMO}, E_{HOMO}, polarisabilitas, log P</i>	0,998	0,996	0,981	22,69	0,187	92,092
3.	<i>qC2, qC5, qC6, qC7, qC8, qN10, qC12, E_{LUMO}, E_{HOMO}, polarisabilitas, log P</i>	0,998	0,996	0,986	32,98	0,162	137,915
4.	<i>qC2, qC5, qC6, qC7, qC8, qN10, qC12, E_{LUMO}, polarisabilitas, log P</i>	0,998	0,996	0,989	44,69	0,146	0,095
5.	<i>qC2, qC5, qC6, qC7, qN10, qC12, E_{LUMO}, polarisabilitas, log P</i>	0,998	0,995	0,988	46,57	0,151	0,214

Penentuan model persamaan HKSA terbaik

Deskriptor hasil perhitungan dengan melibatkan anion dan korelasi antar variabel (Tabel 2), selanjutnya dianalisis menggunakan metode regresi multilinear dengan program *Software SPSS for Windows* versi 13,0 diperoleh 5 model persamaan HKSA (Tabel 3). Dari 5 model persamaan yang diperoleh, terpilih 1 model persamaan yang terbaik

yaitu model 4. Model 4 sebagai persamaan HKSA yang terbaik karena memiliki parameter statistik yang lebih baik dibanding dengan model yang lain. Parameter statistik model 4 yaitu: $r = 0,998$; $r^2 = 0,996$; $adjusted R square = 0,989$; $F_{hit}/F_{tab} = 44,69$; $SE = 0,146$; $PRESS = 0,095$, sedangkan parameter statistik semua model yang diperoleh disajikan secara lengkap pada Tabel 3 dan Tabel 4.

Tabel 4. Model persamaan QSAR dan koefisien variabel

Model HKSA	Koefisien Variabel Tak Bebas						
	qC2	qC3	qC4	qC5	qC6	qC7	qC8
1	-12,700	-0,235	-0,020	110,450	74,318	84,080	-3,764
2	-12,714	-0,181		110,807	74,505	84,113	-3,785
3	-12,741			112,360	75,327	84,371	-3,747
4	-12,399			106,149	71,572	82,445	-4,801
5	-11,841			101,129	67,418	88,492	

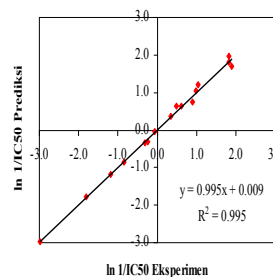
Model HKSA	Koefisien Variabel Tak Bebas						Tetapan
	qN10	qC12	E _{LUMO}	E _{HOMO}	Polrsblts	log P	
1	73,692	-36,133	-6,036	-0,044	-0,029	-0,293	16,09
2	73,689	-36,276	-6,037	-0,046	-0,028	-0,295	16,32
3	73,802	-36,673	-6,040	-0,052	-0,027	-0,302	16,99
4	73,828	-34,446	-6,020		-0,033	-0,283	15,29
5	73,158	-30,983	-6,104		-0,037	-0,281	16,36

Parameter statistik tersebut dapat dijadikan petunjuk bahwa model persamaan 4 mempunyai kemampuan yang lebih baik untuk memprediksikan aktivitas antimalaria senyawa turunan 1,10-fenantrolin yang akan didesain. Persamaan model 4 yang disajikan pada Tabel 3 dan 4, secara lengkap dapat dituliskan sebagai berikut.

$$\ln 1/IC_{50} = 15,29 - 12,399 qC2 + 106,149 qC5 + 71,572 qC6 + 82,445 qC7 - 4,801 qC8 + 73,828 qN10 - 34,446 qC12 - 6,020 E_{LUMO} - 0,033 \text{ polarisabilitas} - 0,283 \log P.$$

$n=16$; $r = 0,998$; $r^2 = 0,996$; $F_{hit}/F_{tab} = 44,69$; $SE = 0,146$; $PRESS = 0,095$.

Perhitungan nilai aktivitas antimalaria prediksi (IC_{50} prediksi) dan korelasinya dengan aktivitas antimalaria eksperimen (IC_{50} eksperimen) untuk model persamaan 4 dengan menggunakan metode semi empirik PM3 mempunyai linearitas ($r^2 = 0,995$) dapat dilihat pada Gambar 1 berikut.



Gambar 1. Grafik korelasi antara aktivitas antimalaria hasil eksperimen ($\ln 1/IC_{50}$ eksp) dengan aktivitas antimalaria prediksi ($\ln 1/IC_{50}$ pred) untuk model 4 yang dihitung menggunakan anion garam

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil dan pembahasan dapat disimpulkan:

1. Deskriptor muatan atom bersih dan sifat fisikokimia lainnya telah dianalisis menggunakan SPSS metode regresi linear diperoleh 5 model persamaan HKSA yang menunjukkan hubungan antara struktur kimia dengan nilai aktivitas senyawa turunan 1,10-fenantrolin.
2. Berdasarkan parameter statistik dapat ditentukan persamaan yang terbaik yaitu model persamaan 4 dengan parameter statistik sebagai berikut.

$$\ln 1/IC_{50} = 15,29 - (12,399)qC2 + (106,149)qC5 + (71,572)qC6 + (82,445) qC7 - (4,801)qC8 + (73,828)qN10 - (34,446)qC12 - (6,020) E_{LUMO} - (0,033)polarisabilitas - (0,283)\log P.$$

$$n=16; r = 0,998; r^2 = 0,996; F_{hit}/F_{tab} = 44,69; SE = 0,146; PRESS = 0,095$$

3. Hubungan nilai aktivitas antimalaria prediksi (IC_{50} prediksi) dengan aktivitas antimalaria eksperimen (IC_{50} eksperimen) untuk model persamaan 4 mempunyai linearitas (r^2) yang sangat tinggi yaitu 0,995.

DAFTAR PUSTAKA

- Anonim, 1998., Malaria Situation in SEAR Countries : Indonesia in *Malaria*. WHO. Regional Office for South-East Asia.
- Anonim, 2006, Malaria di Indonesia. Malaria Outbreak in Indonesia 2004-2005. Indonesia sehat 2010.
- Fatah, A.M., 1982, *Kimia Farmasi dan Medisinal Organik*, Edisi ketujuh diterjemahkan dari Pharmacy Chemistry and Organic Medicinal by Wilson and Gisvold, , Gadjah Mada Press, Yogyakarta.
- Hadanu, R., Matsjeh, S., Jumina, Mustofa, Wijayanti, M.A., and Shoklihah, E.N., 2006^a, Synthesis of (1)-Antimalarial Drug (1)-N-(4-Ethoxybenzyl)-1,10-phenanthroline chloride, *Proceeding of the National Seminar on LIPI*, February 22th 2006, Jakarta.
- Hadanu, R., Matsjeh, S., Jumina, Mustofa, Wijayanti, M.A., and Shoklihah, E.N., 2006^b, Synthesis of (1)-Antimalarial Drug (1)-N-(4-Ethoxybenzyl)-1,10-phenanthroline bromide, *Proceeding of the 2006 Seminar on Analytical Chemistry*, Department of Chemistry, Faculty of Mathematics and natural Sciences, Gadjah Mada University, March 9th Yogyakarta.
- Hadanu, R., Matsjeh, S., Jumina, Mustofa, Wijayanti, M.A., and Shoklihah, E.N., 2006^c, Sintesis Senyawa (1)-N-(4-Benziloksi-3-metoksibenzil)-1,10-fenantrolinium klorida Sebagai Antimalaria, *Proceeding seminar Cluster LEMLIT UGM*, 2006, Yogyakarta.
- Hadanu, R., Matsjeh, S., Jumina, Mustofa, Wijayanti, M.A., and Shoklihah, E.N., Tahir, I., 2007^a, Quantitative Structure-Activity Relationship Analysis (QSAR) of Antimalarial 1,10-Phenanthroline Derivatives Compounds; *Ind J of Chem*.
- Hadanu, R., Matsjeh, S., Jumina, Mustofa, Wijayanti, M.A., and Shoklihah, E.N., 2007^b, Synthesis and Test Antiplasmodial Activities Of (1)-N-(4-Methoxybenzyl)-1,10-phenanthroline bromide Compound; *Proceeding of ICCS 2007*; Yogyakarta.
- Nassira Mahmoudi, Jesus-Vicente de Julia'n-Ortiz, Liliane Ciceron1, Jorge Ga'lvez, Dominique Mazier, Martin Danis, Francis Derouin and Ramo'n Garc'a-omenech, 2006, Identification of new antimalarial drugs by linear discriminant analysis and topological virtual screening, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 57, 489-497.
- Mustofa dan Tahir, A., 2001, Hubungan struktur elektrolik dan aktifitas antiplasmodial senyawa turunan diaza fenantren. Laporan Penelitian, Lembaga Penelitian Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Solikhah, E.N., Supargiono, Jumina, Wijayanti, M.A., , Tahir, I., Hadanu, R., Mustofa, 2006, *In Vitro* Antiplasmodial Activity And Cytotoxicity Of New (1)-N-Alkyl And (1)-N-Benzyl-1,10-phenanthroline Derivatives, *submitted to Journal of Pharmacology*, 2006.
- WHO, 2004, *HIV/AIDS, Tuberculosis, and Malaria: The Status and Impact of the Three Diseases*; ([http://www.who.int/whr/2004/en/report/pdf/diakses 24 Desember 2005](http://www.who.int/whr/2004/en/report/pdf/diakses%2024%20Desember%202005)).

Wijayanti, M.A., Solikhah, E.N., Tahir, I., Hadanu, R., Jumina, Supargiono., Mustofa, *In Vivo* Antiplasmodial Activity and Acute Toxicity of (1)-N-Alkyl- and (1)-N-Benzyl-1,10-Phenanthroline Derivatives., *Submitted to Journal of Pharmacology*, 2006.

Yapi, A. D., Mustofa, M., Valentin, A., Chavignon, O., Teulade, J. C., Mallie, M., Chapat, J. P., and Blache. Y.,2000, New Potensial Antimalarial Agents: Syntesis and Biological Activities of Original Diaza-analogs of Phenanthrene *J. Chem. Pharm. Bull*, 48 (12) 1886 -1889.