

## QUANTITATIVE ELECTRONIC STRUCTURE - ACTIVITY RELATIONSHIP OF ANTIMALARIAL COMPOUND OF ARTEMISININ DERIVATIVES USING PRINCIPAL COMPONENT REGRESSION APPROACH

### Hubungan Kuantitatif Struktur Elektronik - Aktivitas Senyawa Antimalaria Turunan Artemisinin Dengan Pendekatan Regresi Komponen Utama

Paul Robert Martin Werfette, Ria Armunanto, and Iqmal Tahir\*

Austrian Indonesian Centre for Computational Chemistry, Chemistry Department  
Faculty of Mathematics and Natural Sciences, Universitas Gadjah Mada,  
Sekip Utara, Yogyakarta 55281

Received 6 February 2008; Accepted 31 July 2008

#### ABSTRACT

Analysis of quantitative structure - activity relationship (QSAR) for a series of antimalarial compound artemisinin derivatives has been done using principal component regression. The descriptors for QSAR study were representation of electronic structure i.e. atomic net charges of the artemisinin skeleton calculated by AM1 semi-empirical method. The antimalarial activity of the compound was expressed in  $\log 1/IC_{50}$  which is an experimental data. The main purpose of the principal component analysis approach is to transform a large data set of atomic net charges to simplify into a data set which known as latent variables. The best QSAR equation to analyze of  $\log 1/IC_{50}$  can be obtained from the regression method as a linear function of several latent variables i.e.  $x_1, x_2, x_3, x_4$  and  $x_5$ . The best QSAR model is expressed in the following equation,

$$\log 1/IC_{50} = -28,29 + 2,19x_1 - 21,39x_2 - 35,71x_3 + 57,8x_4 - 8,36x_5 \quad (n = 33 ; r = 0,560 ; SE = 0,509)$$

**Keywords:** QSAR, antimalarial, artemisinin, principal component regression

#### PENDAHULUAN

Menurut WHO, saat ini sekitar dua milyar manusia terkena risiko ancaman penyakit malaria dan penyakit ini telah menyebabkan korban sampai 1-3 juta korban meninggal. Malaria merupakan penyakit dengan tingkat kematian tertinggi dari seluruh penyakit parasitik dan penyebab kematian ketiga oleh infeksi setelah *tuberculosis* dan AIDS [1]. Dengan banyaknya kasus malaria yang terjadi maka kebutuhan terhadap obat antimalaria semakin meningkat dan beberapa obat antimalaria yang telah dikenal, seperti, quinolinametanol dan 4-aminoquinolin, antagonis folat, 8-aminoquinolin dan turunan Artemisinin. Quinin (quinolinametanol) dikenal sebagai obat antimalaria sampai tahun 1930, dan kemudian dikembangkan obat semi sintetik quinolin seperti kloroquin, mefloquin dan amodiaquin [2]. Kloroquin (4-aminoquinolin) merupakan obat antimalaria yang efisien melawan tahapan eritrositik dari seluruh spesies *Plasmodium*, tetapi kemudian terjadi resistensi terhadap obat antimalaria kloroquin oleh *P. Falciparum* [3]. Turunan artemisinin seperti artemeter, artesunat dan arteeter dapat mencegah pengembangan gametosit dan belum terlihat adanya resistensi *P. falciparum* terhadap obat antimalaria turunan artemisinin ini [4].

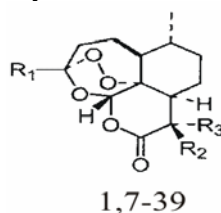
Artemisinin awalnya dikembangkan di Cina tahun 1972 oleh *Chinese Institute of Material Medicine* dari tanaman *Artemisia annua L.* (sweet wormwood). Pada

tahun 1979 struktur artemisinin telah berhasil dielusidasi. Artemisinin adalah sesquiterpen lakton dengan rumus empiris  $C_{15}H_{22}O_5$  dan secara sistematis namanya adalah [3*R*- (3 $\alpha$ ,5 $\alpha\beta$ ,6 $\beta$ ,9 $\alpha$ ,12 $\beta$ ,1 $aR^*$ )]-oktahidro-3,6,9-trimetil-3,12-epoksi-12H-pirano[4,3-*J*]-1,2-benzo-diooksepin-10(3H)-on. Artemisinin telah menunjukkan aktivitas terhadap *P. falciparum* seperti *W-2 Indocina* yang tahan terhadap obat antimalaria kloroquin dan *D-6 Sierra Leone* yang tahan terhadap mefloquin. Namun artemisinin mempunyai masalah seperti waktu paruh plasma yang pendek, keterbatasan bioavailabilitas, kelarutan dalam minyak dan air buruk serta hasil artemisinin dari sumber alami yang rendah mendesak ilmuwan untuk mengembangkan sintesis baru dari turunan artemisinin [5]. Salah satu cara penelitian untuk mendesain obat antimalaria baru dari turunan artemisinin adalah dengan menggunakan analisis Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas (HKSA) senyawa antimalaria turunan artemisinin.

Penelitian HKSA tentang senyawa turunan artemisinin pernah dilakukan oleh peneliti sebelumnya. Avery *et al.* melakukan analisis HKSA terhadap senyawa antimalaria turunan artemisinin dengan menggunakan metode HQSAR [6]. Avery *et al.* Selanjutnya juga melakukan analisis HKSA terhadap senyawa antimalaria turunan artemisinin dengan menggunakan metode *Comparative Molecular Field Analysis* (CoMFA) [6]. Tonmunphean *et al.* melakukan

\* Corresponding author. Tel/Fax : +62-274-545188  
Email address : iqmal@ugm.ac.id

Tabel 1. Senyawa turunan artemisinin [5]



No senyawa	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Log 1/IC <sub>50</sub>
1	CH <sub>3</sub> (artemisinin)	CH <sub>3</sub>	H	-2,093
7	CH <sub>3</sub>	H	H	-2,384
8	CH <sub>3</sub>	Et	H	-1,783
9	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-2,005
10	CH <sub>3</sub>	nPr	H	-1,225
11	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	-1,250
12	CH <sub>3</sub>	nBu	H	-1,090
13	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	-0,929
14	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CF <sub>3</sub>	H	-1,899
15	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CN	H	-1,590
16	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Ph	H	-1,185
17	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph	H	-1,605
18	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Ph	H	-1,064
19	CH <sub>3</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Ph	-1,656
20	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> Ph	H	-0,875
21	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ( <i>m</i> -F)	H	-0,568
22	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ( <i>p</i> -Cl)	H	-1,076
23	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ( <i>p</i> -OMe)	H	-1,079
24	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ( <i>p</i> -SMe)	H	-0,146
25	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ( <i>p</i> -SO <sub>2</sub> Me)	H	-1,731
26	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ( <i>p</i> -OH)	H	-1,650
27	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )	H	-1,158
28	CH <sub>3</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )	-2,097
29	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (3,5-F <sub>2</sub> )	H	-1,696
30	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ( <i>p</i> -NMe <sub>2</sub> )	H	-0,279
31	CH <sub>3</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ( <i>p</i> -NMe <sub>2</sub> )	-1,946
32	Et	H	H	-2,248
33	nPr	H	H	-1,607
34	nBu	H	H	-2,411
35	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	H	H	-1,491
36	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph	H	H	-1,100
37	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ( <i>p</i> -Cl)	H	H	-1,045
38	Et	nBu	H	-1,550
39	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> Ph	nBu	H	-0,653

Me = metil, Et = etil, Pr = propil, Bu = butil dan Ph = fenil

analisis HKSA terhadap senyawa antimalaria turunan artemisinin dengan menggunakan metode CoMFA berdasarkan perhitungan struktur elektronik hasil perhitungan metoda AM1 [7].

Di dalam penelitian ini akan dilakukan analisis hubungan kuantitatif struktur-aktivitas dari senyawa antimalaria turunan artemisinin dengan menggunakan struktur elektronik. Struktur elektronik dari suatu molekul dapat memberi gambaran dari sifat molekul tersebut, mengingat elektron-elektron pada atom dalam suatu molekul berpengaruh terhadap interaksi antara obat dengan reseptor. Penelitian QSAR dengan menggunakan struktur elektronik untuk kajian antimalaria telah banyak dilakukan penelitian

sebelumnya, antara lain kajian QSAR senyawa antimalaria turunan 1,10-Fenantrolin oleh Mustofa *et al* [8] dan Hadanu *et al* [9]. Tahir *et al* juga melakukan teknik yang sama untuk senyawa vinkadiformina [10]. Kajian QSAR senyawa artemisinin dengan berdasarkan deskriptor muatan elektronik telah digunakan oleh Armunanto dan Sudiono [11] dengan menggunakan metoda semiempirik PM3, pada penelitian ini dilakukan dengan metoda semiempirik AM1 dan teknik statistik yang digunakan adalah dengan berdasarkan analisis regresi multilinear.

Salah satu teknik statistik yang sering digunakan pada kajian QSAR adalah analisis regresi linear. Namun dalam banyak kasus dijumpai efek kolinearitas

antar data deskriptor untuk satu senyawa dengan senyawa yang lainnya. Permasalahan ini lebih lanjut dapat diatasi dengan menggunakan teknik analisis faktor untuk transformasi nilai deskriptor menjadi variabel baru yang disebut variabel laten, dan variabel laten inilah yang selanjutnya digunakan sebagai variabel bebas pada analisis QSAR. Dalam analisis ini data muatan bersih atom senyawa antimalaria turunan artemisinin akan diwakili oleh komponen utama [12]. Selanjutnya untuk mengetahui korelasi yang dimiliki antara aktivitas senyawa antimalaria turunan artemisinin dengan komponen utama senyawa antimalaria turunan artemisinin digunakan analisis regresi linier. Seri senyawa turunan artemisinin ini menggunakan data sekunder [5] seperti yang disajikan pada tabel 1. Data aktivitas antimalaria dinyatakan dalam besaran  $\log 1/IC_{50}$  yang pada analisis QSAR ini ditentukan sebagai variabel tidak bebas yang dikaji.

## METODE PENELITIAN

### Alat

Alat penelitian yang digunakan adalah seperangkat komputer dengan spesifikasi komputer *Processor Intel(R) Pentium(R) 4 CPU 2,40 GHz, RAM 256 MB, sistem operasi Microsoft Window XP Professional Version 2002*, dan perangkat lunak Kimia Komputasi *HyperChem 6.01* untuk *Window*, *Statistiska SPSS 12.0*, *Microsoft Office Excel*, dan *ChemOffice 2004*.

### Prosedur Penelitian

#### Analisis Struktur Elektronik Senyawa Artemisinin

Struktur molekul senyawa antimalaria turunan artemisinin dalam Tabel 1 masing-masing digambarkan secara 2 dimensi dengan menggunakan *draw tool* dalam program kimia komputasi *HyperChem 6.01*. Selanjutnya perhitungan dilakukan dengan metode AM1 dengan batas konvergensi 0,001 kkal/Åmol dan batas iterasi adalah 32767 (maksimum). Metode optimisasi yang digunakan adalah algoritma *Polak-Ribiere* atau metode gradien sekawan. Setelah diperoleh struktur yang stabil, dilakukan perhitungan *single point* terhadap struktur tersebut untuk pencatatan data perhitungan. Muatan bersih atom didapatkan dari hasil perhitungan. Perhitungan diulang kembali untuk struktur molekul yang lain.

#### Evaluasi Persamaan HKSA dengan pendekatan Analisis Komponen Utama

Data  $q$  (muatan bersih atom) ditransfer ke program *Microsoft Excel* untuk memudahkan pengeditan data dan kemudian ditransfer lagi ke program statistik *SPSS 12.0*. Untuk analisis komponen utama digunakan *Data Reduction Factor* pada menu *Analyze* dengan opsi, centang *Scree plot* pada *Extraction*, pilih *Varimax Method* pada *Rotation* dan centang *Save as variables*

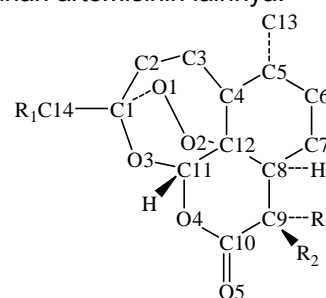
lalu pilih *Regression Method* agar variabel yang disimpan adalah variabel regresi, pada *Scores* dari *default*. *Scree plot* merupakan kurva variansi yang berhubungan dengan setiap faktor dan berfungsi untuk menentukan berapa faktor yang dapat digunakan untuk perhitungan lebih lanjut. Metode *varimax* adalah metode rotasi ortogonal yang meminimalkan jumlah variabel yang mempunyai pengisian tinggi pada setiap faktor, sehingga setiap faktor dapat disederhanakan. *Output* yang diperoleh dari hasil analisis yang telah ditentukan disimpan. Data yang diperoleh dari *output* diubah menjadi variabel laten dengan menggunakan *Microsoft Excel*. Kemudian variabel laten sebagai variabel independen dan data dari jurnal yaitu  $\log 1/IC_{50}$  sebagai variabel dependen ditransfer ke program statistik *SPSS 12.0* lalu dilakukan *Linear Regression* pada menu *Analyze*. *Output* yang diperoleh disimpan. Data yang didapatkan dari *output* digunakan untuk menghitung nilai *PRESS* dengan menggunakan program *Microsoft Excel*.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Hasil Perhitungan Struktur Elektronik

Perhitungan struktur elektronik dari seri senyawa turunan artemisinin menggunakan program *HyperChem 6.01*. Setelah setiap senyawa melalui proses optimisasi geometri, dilakukan perhitungan satu titik untuk memperoleh sifat struktur dari setiap senyawa. Sifat struktur yang diambil sebagai data adalah muatan bersih atom. Seri senyawa turunan artemisinin yang digunakan dalam penelitian ini telah disajikan dalam Tabel 1. Hasil perhitungan struktur elektronik dari seri senyawa turunan artemisinin ditabulasikan dalam suplemen artikel ini..

Perbedaan substituen yang terikat pada senyawa artemisinin seperti yang terlihat dalam Gambar 1, dapat mempengaruhi nilai dari muatan bersih atom yang diperoleh melalui perhitungan. Dari Tabel 2 dapat dilihat bahwa atom C8, C9, C14, O1, O3, O4, dan O5 mengalami perbedaan muatan bersih atom yang relatif berbeda dengan muatan bersih atom dari struktur senyawa turunan artemisinin lainnya.



**Gambar 1.** Struktur senyawa artemisinin tersubstitusi pada atom C14 dengan substituen  $R_1$  dan atom C9 dengan substituen  $R_2$  dan  $R_3$

**Tabel 2.** Variansi total dari faktor reduksi data

Komponen	<i>Eigenvalue</i> Inisial		
	Total	Variansi %	Kumulatif Variansi %
1	9,88	51,99	51,99
2	3,77	19,85	71,84
3	1,84	9,71	81,55
4	1,50	7,91	89,46
5	0,67	3,50	92,96
6	0,54	2,84	95,80
7	0,32	1,68	97,48
8	0,20	1,07	98,55
9	0,14	0,72	99,27
10	0,05	0,27	99,54

**Tabel 3.** Matriks komponen hasil dari faktor reduksi data

Variabel	Komponen				
	1	2	3	4	5
qC1	-0,88	0,10	-0,24	0,01	-0,18
qC2	0,96	0,01	-0,22	-0,10	0,01
qC3	0,72	0,67	0,16	0,08	0,01
qC4	-0,19	-0,93	-0,18	0,13	-0,06
qC5	-0,93	-0,33	0,03	0,04	0,01
qC6	0,67	0,04	0,22	0,64	0,10
qC7	0,87	0,16	0,16	-0,16	0,24
qC8	-0,40	0,73	-0,30	0,42	0,07
qC9	-0,16	0,54	-0,71	-0,16	0,25
qC10	-0,50	-0,29	-0,18	0,58	0,50
qC11	0,95	-0,19	-0,18	-0,10	0,12
qC12	-0,62	-0,35	-0,12	-0,56	0,32
qC13	0,97	0,18	-0,11	-0,03	0,05
qC14	0,18	-0,71	0,54	0,03	0,20
qO1	0,98	-0,13	-0,04	0,00	-0,02
qO2	-0,65	0,46	0,27	-0,35	0,25
qO3	-0,28	0,48	0,68	-0,08	0,14
qO4	-0,73	0,49	0,29	0,11	-0,09
qO5	-0,92	-0,03	0,03	0,17	-0,03

### Analisis Komponen Utama

Data muatan bersih atom yang diperoleh dari perhitungan AM1 diubah menjadi komponen utama. Untuk mengubah muatan bersih atom menjadi komponen utama, dilakukan faktor reduksi data dengan menggunakan program statistik *SPSS 12.0*. Variansi total yang dijelaskan dapat dilihat dalam Tabel 2. Dalam penelitian ini akan dipelajari dua model, yaitu model 1 dengan 5 komponen (komponen 1, 2, 3, 4 dan 5) dan model 2 dengan 4 komponen (komponen 1, 2, 3 dan 4) untuk memperoleh model terbaik HKSA.

Komponen utama yang mempunyai *eigenvalue* lebih besardari 1 dapat dipertimbangkan untuk dimasuk-

**Tabel 4.** Hasil perhitungan variabel laten model 1 dengan 5 komponen

No Senyawa	Variabel Laten				
	$x_1$	$x_2$	$x_3$	$x_4$	$x_5$
1	-0,360	-0,430	-0,408	0,064	-0,031
7	-0,348	-0,467	-0,362	0,072	-0,046
8	-0,359	-0,430	-0,410	0,065	-0,030
9	-0,383	-0,390	-0,460	0,052	-0,009
10	-0,360	-0,430	-0,410	0,065	-0,030
11	-0,359	-0,427	-0,413	0,064	-0,029
12	-0,360	-0,430	-0,411	0,065	-0,030
13	-0,360	-0,430	-0,411	0,065	-0,030
14	-0,362	-0,429	-0,408	0,063	-0,032
15	-0,363	-0,430	-0,405	0,063	-0,034
16	-0,366	-0,430	-0,408	0,072	-0,030
17	-0,260	-0,425	-0,411	0,058	-0,032
18	-0,255	-0,426	-0,413	0,060	-0,031
19	-0,370	-0,420	-0,412	0,055	-0,027
20	-0,360	-0,430	-0,409	0,064	-0,031
21	-0,358	-0,430	-0,410	0,064	-0,030
22	-0,359	-0,430	-0,410	0,064	-0,030
23	-0,359	-0,430	-0,410	0,064	-0,030
24	-0,359	-0,430	-0,410	0,064	-0,030
25	-0,359	-0,430	-0,410	0,064	-0,030
26	-0,359	-0,430	-0,410	0,064	-0,030
27	-0,359	-0,429	-0,408	0,063	-0,031
28	-0,368	-0,421	-0,411	0,056	-0,027
29	-0,359	-0,429	-0,409	0,064	-0,031
30	-0,359	-0,430	-0,411	0,064	-0,030
31	-0,368	-0,420	-0,412	0,055	-0,025
32	-0,333	-0,513	-0,324	0,074	-0,032
33	-0,333	-0,513	-0,325	0,075	-0,032
34	-0,333	-0,513	-0,325	0,075	-0,032
35	-0,334	-0,517	-0,330	0,074	-0,034
36	-0,268	-0,537	-0,346	0,067	-0,034
37	-0,334	-0,516	-0,325	0,074	-0,032
38	-0,345	-0,476	-0,373	0,067	-0,016
39	-0,271	-0,509	-0,386	0,060	-0,015

kan ke dalam regresi komponen utama. Bila komponen utama mempunyai *eigenvalue* lebih kecil dari 1, maka salah satu dari variabel awal dalam kumpulan data lebih efektif dalam menjelaskan variansi [12]. Dari Tabel 2 dapat dilihat bahwa komponen yang mempunyai *eigenvalue* lebih besar dari 1 adalah komponen 1, 2, 3 dan 4. Walaupun komponen 5 mempunyai *eigenvalue* lebih kecil dari 1 tapi dipertimbangkan juga untuk dimasukkan ke dalam regresi komponen utama.

Matriks komponen yang diperoleh dari hasil faktor reduksi data merupakan koefisien-koefisien baru yang akan digunakan dalam kombinasi linier untuk

menentukan variabel laten. Variabel laten yang dihasilkan dapat memudahkan perhitungan statistik karena hanya mengandung sedikit variabel. Matriks komponen untuk model 1 dengan 5 komponen dan model 2 dengan 4 komponen dapat dilihat dalam Tabel 3.

Hasil perhitungan variabel laten untuk model 1 dengan 5 komponen dan untuk model 2 dengan 4 komponen dapat dilihat dalam Tabel 4. Variabel laten yang diperoleh mempunyai hubungan dengan muatan bersih atom sebab variabel laten merupakan kombinasi linier antara koefisien dari matriks komponen dengan muatan bersih atom dari senyawa antimalaria turunan artemisinin.

HKSA selalu berhubungan dengan data numerik dengan jumlah variabel data yang banyak. Salah satu faktor yang dapat menimbulkan masalah adalah pengolahan data dalam jumlah banyak tersebut sehingga dapat menimbulkan kesalahan dalam melakukan perhitungan statistik. Analisis komponen utama merupakan salah satu metode pemecahan masalah tersebut.

### Analisis Statistik HKSA

Dalam analisis statistik HKSA digunakan regresi komponen utama dengan variabel bebas yang dipilih adalah variabel laten dan variabel tidak bebas yang dipilih adalah aktivitas antimalaria  $\log 1/IC_{50}$ . Variabel laten untuk model 1 adalah  $x_1, x_2, x_3, x_4$  dan  $x_5$  sedangkan variabel laten untuk model 2 adalah  $x_1, x_2, x_3$  dan  $x_4$ . Analisis statistik dilakukan dengan menggunakan program SPSS 12.0, metode regresi yang digunakan adalah metode *enter*. Hasil analisis statistik untuk model 1 dan model 2 dapat dilihat dalam Tabel 5.

Model persamaan terbaik diperoleh bila nilai  $r$  mendekati 1. Dalam penelitian ini digunakan nilai  $r$  untuk menyatakan korelasi antara variabel bebas dengan variabel tidak bebas karena model tidak mengandung data dengan ketelitian tinggi. Dari Tabel 5 dapat dilihat bahwa model 1 mempunyai nilai  $r$  lebih tinggi dengan nilai 0,560 sedangkan model 2 mempunyai nilai  $r$  dengan nilai 0,556.

Namun nilai  $r$  hanya merupakan salah satu parameter dalam analisis statistik. Parameter yang lain adalah SE dan  $F_{hitung}/F_{tabel}$ . Semakin kecil nilai SE yang diperoleh maka data semakin akurat. Dari Tabel 5 dapat dilihat bahwa model 2 mempunyai nilai SE lebih rendah dengan nilai 0,502 sedangkan model 1 mempunyai nilai SE dengan nilai 0,509. Walaupun model 1 mempunyai

nilai  $r$  yang tinggi tapi mempunyai nilai SE yang lebih tinggi dari model 2. Sebaliknya model 2 mempunyai  $r$  yang rendah tapi mempunyai nilai SE yang lebih rendah dari model 1. Dengan demikian parameter berikutnya yaitu  $F_{hitung}/F_{tabel}$  perlu ditinjau. Semakin besar nilai  $F_{hitung}/F_{tabel}$  maka data akan semakin signifikan. Dari Tabel 5 dilihat bahwa nilai  $F_{hitung}/F_{tabel}$  dari model 2 mempunyai nilai lebih besar dengan nilai 1,2 sedangkan model 1 mempunyai nilai  $F_{hitung}/F_{tabel}$  dengan nilai 1,0. Dengan demikian secara statistik model 2 lebih sesuai untuk digunakan sebagai model terbaik HKSA. Namun model 1 dapat dipertimbangkan juga karena perbedaan dari nilai parameter statistik model 1 dan model 2 yang digunakan tidak terlalu signifikan, sehingga untuk menentukan model terbaik HKSA masih perlu dilakukan pengujian dari model 1 dan model 2.

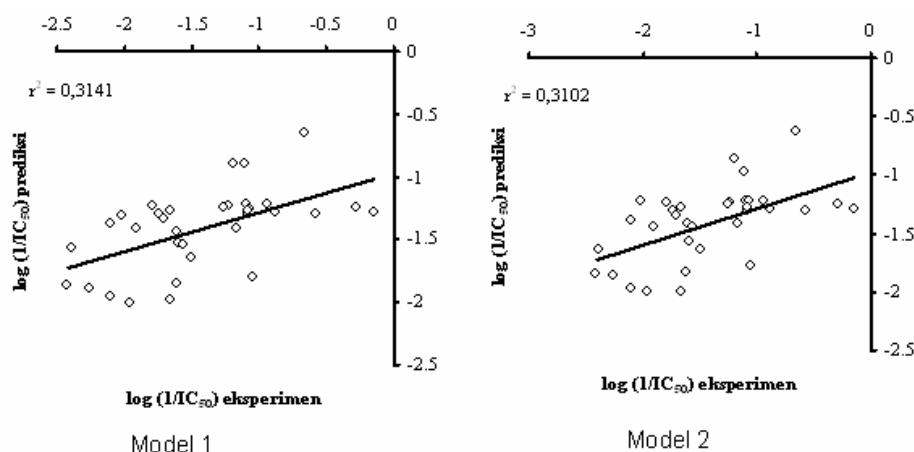
### Pengujian Model Persamaan

Pengujian model persamaan HKSA dilakukan untuk memperoleh model persamaan terbaik HKSA. Pengujian model dilakukan dengan menggunakan nilai *predictive residual sum of square (PRESS)*. Model persamaan terbaik dipilih apabila memiliki nilai *PRESS* yang kecil [12]. Hasil perhitungan nilai *PRESS* untuk model 1 adalah 7,253 dan untuk model 2 adalah 7,292. Dari data tersebut dapat dilihat bahwa nilai *PRESS* untuk model 1 lebih kecil daripada untuk model 2. Dengan demikian model 1 merupakan model terbaik HKSA yang digunakan untuk menentukan persamaan terbaik HKSA. Model 2 secara statistik lebih sesuai tapi mempunyai nilai *PRESS* yang lebih besar daripada model 1 sehingga model 2 tidak dipertimbangkan sebagai model terbaik HKSA dan tidak digunakan untuk menentukan persamaan terbaik HKSA.

Berdasarkan nilai *PRESS*, model 1 merupakan model terbaik HKSA untuk penelitian ini. Grafik hubungan antara aktivitas antimalaria prediksi dengan aktivitas antimalaria eksperimen untuk model 1 dan model 2 diperlihatkan pada Gambar 2. Dari Gambar 2 dapat dilihat bahwa banyak titik-titik data yang menyimpang terhadap garis lurus. Model 1 mempunyai koefisien determinasi  $r^2$  adalah 0,3141 sedangkan model 2 mempunyai koefisien determinasi  $r^2$  adalah 0,3102. Koefisien determinasi ini menunjukkan bahwa korelasi antara aktivitas antimalaria prediksi dengan aktivitas senyawa eksperimen tidak begitu baik.

**Tabel 5.** Hasil analisis statistik dengan menggunakan SPSS 12.0

Model	Variabel bebas	Variabel tidak bebas	$r$	SE	$F_{hitung}/F_{tabel}$
1	$x_1, x_2, x_3, x_4, x_5$	$\log 1/IC_{50}$	0,560	0,509	1,0
2	$x_1, x_2, x_3, x_4$	$\log 1/IC_{50}$	0,556	0,502	1,2



**Gambar 2.** Hubungan antara aktivitas antimalaria prediksi lawan aktivitas senyawa eksperimen

Bila satu kumpulan parameter tidak memberikan korelasi statistik terhadap satu seri senyawa maka ini dapat menunjukkan bahwa sifat yang berhubungan adalah kurang penting [13]. Dengan demikian muatan bersih atom kurang berpengaruh terhadap aktivitas antimalaria dari senyawa turunan artemisinin.

### Perumusan Persamaan HKSA

Dari pengujian model persamaan telah ditentukan bahwa model 1 merupakan model terbaik HKSA. Nilai koefisien dari persamaan HKSA terbaik telah ditentukan bersamaan dengan analisis regresi dengan menggunakan metode *enter*. Hasil analisis regresi linier dapat dilihat dalam Tabel 6.

Variabel bebas yang digunakan adalah komponen utama  $x_1, x_2, x_3, x_4, x_5$  dan variabel tidak bebas yang digunakan adalah aktivitas antimalaria  $\log 1/IC_{50}$ . Dari Tabel 6 diperoleh persamaan terbaik HKSA sebagai berikut,

$$\log 1/IC_{50} = -28,29 + 2,19x_1 - 21,39x_2 - 35,71x_3 + 57,8x_4 - 8,36x_5$$

### Analisis Prediktor Berpengaruh

Berdasarkan analisis regresi komponen utama antara komponen utama dengan aktivitas antimalaria adalah bahwa muatan bersih atom dari perhitungan semi empirik AM1 tidak memiliki hubungan yang erat dengan aktivitas antimalaria. Dari pengujian model persamaan dipilih model 1 sebagai model persamaan terbaik HKSA karena memiliki nilai *PRESS* terkecil.

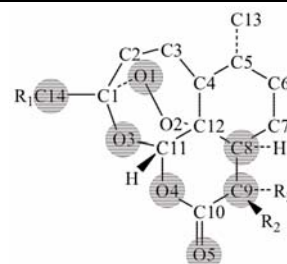
Secara kombinasi linier muatan bersih atom mempunyai korelasi dengan komponen utama. Prediktor yang digunakan dalam penelitian ini adalah muatan bersih atom untuk memperkirakan korelasi yang dimiliki oleh prediktor dengan aktivitas antimalaria. Atom C8, C9, C14, O1, O3, O4, dan O5 mengalami perbedaan muatan bersih atom yang relatif berbeda dengan muatan bersih dari struktur senyawa turunan artemisinin lainnya. Muatan bersih yang berpengaruh dapat dilihat pada

Gambar 3. Penyimpangan muatan bersih atom dari atom C8, C9, C14, O1, O3, O4, dan O5 dapat dilihat dalam Tabel 1. Perbedaan muatan bersih atom dari atom C8, C9, C14, O1, O3, O4, dan O5 secara umum diakibatkan oleh pengaruh substituen yang berbeda yang terikat pada atom C1 dan C9.

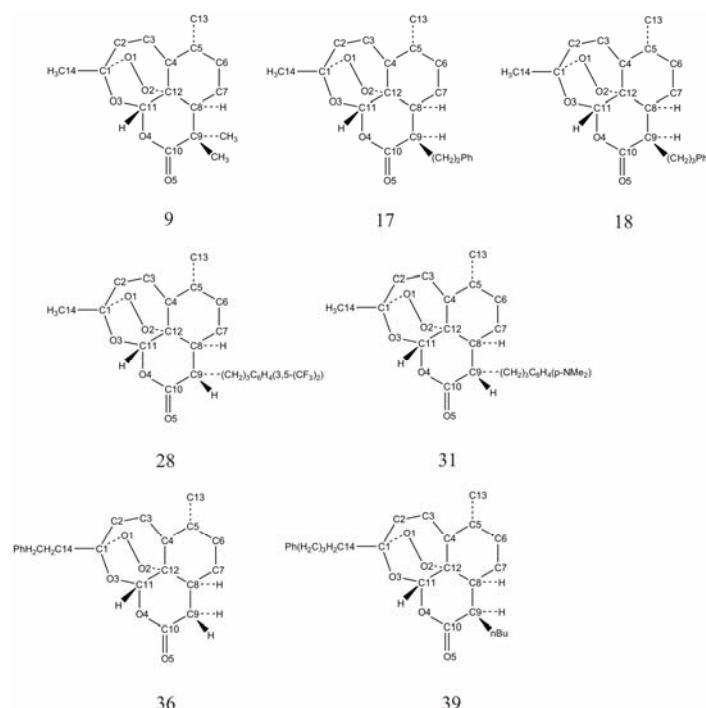
Muatan atom C8 yang menyimpang terjadi pada senyawa 7, 16, 19, 32, 33, 34, 35 dan 37. Muatan atom C9 yang menyimpang terjadi pada senyawa 1, 7, 11, 15, 16, 19, 32, 33, 34, 35 dan 37. Muatan atom C14 yang menyimpang terjadi pada senyawa 32, 33, 34, 35, 37 dan 38. Muatan atom O1 yang menyimpang terjadi pada senyawa 19, 32, 33 dan 34. Muatan atom O3 yang menyimpang terjadi pada senyawa 19, 32, 33, 34, 35 dan 38. Muatan atom O4 yang menyimpang terjadi pada senyawa 14, 15, 16, 19, 27 dan 29. Muatan atom O5 yang menyimpang terjadi pada senyawa 15, 21, 22 dan 35.

**Tabel 6.** Hasil analisis koefisien regresi linier untuk model 1 dengan menggunakan *SPSS 12.0*

Model	Koefisien	
	B	Std. Error
konstanta	-28,29	10,16
$x_1$	2,19	3,90
$x_2$	-21,39	10,28
$x_3$	-35,71	11,66
$x_4$	57,80	31,69
$x_5$	-8,36	21,49



**Gambar 3.** Muatan bersih atom yang berpengaruh terhadap aktivitas antimalaria berdasarkan model kajian QSAR



**Gambar 4.** Senyawa 9, 17, 18, 28, 31, 36 dan 39 dari satu seri senyawa antimalaria turunan artemisinin

Untuk senyawa 9, 17, 18, 28, 31, 36 dan 39 secara umum mempunyai muatan bersih atom yang berbeda dengan senyawa turunan artemisinin yang lain. Hal ini juga secara umum diakibatkan oleh pengaruh substituen yang berbeda yang terikat pada atom C1 dan C9. Struktur senyawa 9, 17, 18, 28, 31, 36 dan 39 ditunjukkan pada Gambar 4. Muatan bersih atom yang berbeda tersebut relatif tidak dapat ditinjau dengan membandingkan satu atom dari struktur senyawa yang satu dengan satu atom yang sama dari struktur senyawa yang lain sebab hampir semua atom dalam senyawa 9, 17, 18, 28, 31, 36 dan 39 mengalami perubahan muatan bersih atom. Tetapi data tersebut mempunyai pengaruh terhadap prediktor yang digunakan maka bila senyawa 9, 17, 18, 28, 31, 36 dan 39 tidak disertakan dalam seri senyawa turunan artemisinin yang digunakan dalam penelitian, mungkin hasil statistik yang diperoleh dapat memberikan hasil yang lebih baik. Dengan demikian muatan bersih atom dapat mempunyai hubungan yang erat dengan aktivitas antimalaria.

## KESIMPULAN

Muatan bersih atom dari satu seri senyawa antimalaria turunan artemisinin dengan menggunakan

metode semi empirik AM1 berpengaruh sebagai prediktor dalam analisis HKSA. Dalam analisis HKSA diperoleh model persamaan terbaik HKSA sebagai berikut,

$$\log 1/IC_{50} = -28,29 + 2,19x_1 - 21,39x_2 - 35,71x_3 + 57,8x_4 - 8,36x_5$$

Dengan,  $n = 33$ ,  $r = 0,560$ ,  $SE = 0,509$ ,

$$F_{hitung} / F_{tabel} = 1,0$$

## DAFTAR PUSTAKA

- Robert, A., Dechy-Cabaret O., Cazelles J., Benoit-Vical F., and Meunier B., 2002, *J. Chinese Chem. Soc.*, 49, 301-304.
- Rimchala, P., Karbwang, J., Sukontason, K., Banmairuroi, V., Molunto, P., and Na-Bangchang, K., 1996, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 49, 497-501.
- Ward, S.A., 1988, *Chemotherapy Tips*, 9, 241 - 246.
- Hien, T.T., and White, N.J., 1993, *The Lancet*, 341, 603.
- Avery, A.M., Muraleedharan, M.K., Desai, V.P., Bandyopadhyaya, K.A., Furtado, M.M., and Tekwani, L.B., 2003, *J. Med. Chem.*, 46, 4245-4248.
- Avery, A.M., Alvim-Gaston, M., Vroman, A.J., Wu, B., Ager, A., Peters, W., Robinson, L.B., and Charman, W., 2002, *J. Med. Chem.*, 45, 4321-4322.
- Tonmunphean, S., Parasuk, V., and Kokpol, S., 2000, *Quant. Struct.-Act. Relat.*, 19, 475-483.
- Mustofa, Tahir, I., dan Jumina, 2002, *Indo. J. Chem.*, 2, 2, 91-96.
- Hadanu, R., Matsjeh, S., Jumina, Mustofa, Sholikhah, E.N., Wijayanti, M.A. and Tahir, I., 2007, *Indo. J. Chem.*, 7, 1, 78-82
- Tahir, I., Mudasir, Yulistia, I., dan Mustofa, 2005, *Indo. J. Chem.*, 5, 3, 255-260
- Armunanto, R., and Sudiono, S., 2004, *Indo. J. Chem.*, 4, 3, 212-217
- Leach, R. A., 2001, *Molecular Modelling Principles And Application*, Second edition, Pearson Education Limited, Chichester
- Kubinyi, H., 1993, *QSAR: Hansch Analysis and Related Approaches*, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim.