

# ANALISIS HUBUNGAN KUANTITATIF STRUKTUR-AKTIVITAS (HKSA) DARI SENYAWA AKTIF ANTIMALARIA DITERPEN KASSAN HASIL ISOLASI DARI BIJI BAGORE (*Caesalpinia crista* Linn.) DENGAN PARAMETER ELEKTRONIK

Islamudin Ahmad<sup>1)</sup>, Gemini Alam<sup>2)</sup>

Kelompok Bidang Ilmu Kimia Medisinal, Fakultas Farmasi Universitas Mulawarman, Samarinda

e-mail : [islamudinahmad@yahoo.com](mailto:islamudinahmad@yahoo.com)<sup>1)</sup>

Laboratorium Farmakognosi-Fitokimia, Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin<sup>2)</sup>

## ABSTRACT

*Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR) study have been conducted to antimalarial active compounds of cassane-type diterpenes isolated from seed kernels of Bagore (Caesalpinia crista Linn.), using the atomic net charges data resulted from AM1 method of semi-empirical calculations. The aim of this research is to determine the mathematic equation model of quantitative structure-activity relationship from antimalarial active compounds of cassane-type diterpenes isolated from seed kernels of Bagore (Caesalpinia crista Linn.) using the electronic parameter of AM1 method. The best QSAR equation model was determined by multiple linier regression analysis and tested by leave-one-out type of cross validation methods. The result indicates that the biological activity is represented by a linier function of activity versus atomic net charges of C1, C2, C3, C4, and C6 which is expressed by :*

$$\text{Log (1/C)} = -7,362(\pm 4,251) qC1 + 3,258 (\pm 4,590) qC2 + 11,038 (\pm 4,485) qC3 + 29,421 (\pm 20,542) qC4 + 19,849 (\pm 6,171) qC6 + 8,541 (\pm 2,256)$$

*The equation is significant at 95% level. The cross validation analysis give minimal value of PRESS=64,372 and SEP = 2,93; where Log (1/IC<sub>50</sub>) = biological activity and q = atomic net charges*

**Key words :** QSAR, Atomic Net Charges, Cross Validation Methods

## ABSTRAK

Studi hubungan kuantitatif struktur-aktivitas (HKSA) telah dilakukan terhadap 42 senyawa aktif antimalaria turunan diterpen kassan hasil isolasi dari biji Bagore (*Caesalpinia crista* Linn.) menggunakan data muatan bersih atom hasil perhitungan semiempiris metode (Austin Model 1) AM1. Tujuan penelitian ini adalah menentukan model persamaan matematis hubungan kuantitatif struktur-aktivitas dari senyawa aktif antimalaria turunan diterpen kassan furano hasil isolasi dari biji Bagore (*Caesalpinia crista* Linn.) dengan parameter elektronik menggunakan metode AM1. Pemilihan model persamaan HKSA terbaik ditentukan dengan analisis regresi multilinier dan diuji dengan metode validasi silang *leave-one-out*.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa aktivitas biologis merupakan fungsi linier dari muatan bersih atom C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, dan C<sub>6</sub> yang dinyatakan dalam persamaan :

$$\text{Log (1/C)} = -7,362(\pm 4,251) qC1 + 3,258 (\pm 4,590) qC2 + 11,038 (\pm 4,485) qC3 + 29,421 (\pm 20,542) qC4 + 19,849 (\pm 6,171) qC6 + 8,541 (\pm 2,256)$$

Persamaan signifikan pada tingkat kepercayaan 95%. Hasil analisis validasi silang memberikan data parameter pengujian relatif minimal yaitu  $PRESS = 9,645$ ; dimana  $\text{Log}(1/IC_{50}) = \text{aktivitas biologis}$  dan  $q = \text{muatan bersih atom}$

**Kata kunci :** HKSA, Muatan Bersih Atom, Metode Validasi Silang

## PENDAHULUAN

Perkembangan kimia komputasi, terutama dalam penerapan perhitungan kimia kuantum yang berlangsung dengan pesat memungkinkan untuk dilakukannya pemodelan molekul dan eksplorasi sifat fisikokimia suatu struktur molekul. Metode kimia kuantum yang sering digunakan dalam perhitungan senyawa organik adalah metode AM 1. Sifat fisikokimia yang dihitung dengan metode kimia kuantum semiempiris tersebut dapat diterapkan dalam analisis HKSA menggunakan model Hansch. Asumsi mendasar dari HKSA adalah bahwa terdapat hubungan kuantitatif antara mikroskopis (struktur molekul) dan sifat makroskopis/empiris (aktivitas biologis) dari suatu molekul. Istilah struktur tidak hanya terbatas pada pengertian pengaturan ruang dan hubungan antar atom dalam molekul saja, tetapi juga termasuk sifat fisika dan kimia yang melekat pada susunan tersebut.

Secara umum telah dibuktikan bahwa struktur, komposisi, atau sifat fisis dari suatu senyawa yang secara langsung mempengaruhi aktifitas biologinya untuk mencapai suatu target/penyakit. Untuk mempelajari interaksi suatu molekul obat dengan reseptornya dan mempelajari potensi suatu molekul sebagai obat dengan peninjauan aspek struktur elektronik atau aspek kimia kuantum molekul tersebut digunakan metode kimia komputasi.

Sebagai contoh studi hubungan kuantitatif struktur-aktivitas kurkumin dan beberapa turunannya sebagai inhibitor glutathione S-transferase (GST) telah dilakukan dan

diperoleh model persamaan yang dapat digunakan untuk mendesain senyawa baru, baik turunan maupun analog kurkumin yang optimal sebagai inhibitor GST dengan prediktor muatan bersih atom.

Dalam penelitian ini akan dipelajari salah satu aspek dalam perancangan suatu obat khususnya yang memanfaatkan komputer berdasarkan teori kimia kuantum. Senyawa yang digunakan sebagai kajian adalah Senyawa aktif Antimalaria Diterpen Cassane hasil Isolasi dari biji Bagore (*Caesalpinia crista* Linn). Dimana senyawa hasil isolasi dari biji *C. crista* diperoleh beberapa senyawa yang memiliki rumus struktur inti sama namun terdapat perbedaan pada gugus-gugus fungsinya. Adanya perbedaan gugus fungsi pada tiap senyawa menyebabkan adanya perbedaan aktivitas biologis.

Lingkup bahasan dari penelitian ini dibatasi pada analisis hubungan kuantitatif antara sifat struktur elektronik sebagai distribusi muatan atom-atom dengan aktifitas biologis dari senyawa aktif antimalaria diterpen kassan hasil isolasi dari biji *C. crista*. Dengan melihat hubungan muatan bersih atom dan aktivitas biologis, dimana muatan atom dari inti akan berubah seiring dengan perubahan bentuk molekul, baik berupa pengurangan atau penambahan substituen maupun perubahan bentuk konformasi molekul. Sedangkan pada literatur hubungan rumus molekul dengan aktivitas biologis juga berpengaruh.

Tujuan penelitian ini adalah menentukan model persamaan matematis Hubungan

Kuantitatif Struktur-Aktivitas dari senyawa Aktif Antimalaria Diperpen Kassin hasil isolasi dari biji *C. crista* dengan parameter muatan bersih atom (q) menggunakan metoda semiempiris AM1.

## METODE

Penelitian ini bersifat teoritis eksploratif. Semua bahan yang digunakan dalam penelitian ini berupa data struktural dan aktivitas biologis dari senyawa aktif antimalaria diperpen kassin yang diisolasi dari biji *C. crista*. Penelitian ini menggunakan metode kimia komputasi untuk mengeksplorasi semua data prediktor.

Alat yang digunakan yaitu perangkat keras berupa satu set komputer yang mampu melakukan perhitungan kimia komputasi dengan spesifikasi: Processor tipe CORE 2 DUO (Intel<sup>®</sup>), RAM 2 GB, Harddisk 500 GB, Perangkat lunak (*software*) sistim operasi Windows<sup>TM</sup> Vista Profesional, Perangkat lunak (*Software*) HyperChem<sup>®</sup> 7.5, Perangkat Lunak (*Software*) SPSS 13.0 for Windows, Perangkat lunak (*Software*) Mikrosft Excel 2007.

### 1. Optimasi Geometri

Senyawa yang digunakan sebagai bahan penelitian dibuat struktur dua dimensi (2D) menggunakan paket program HyperChem<sup>®</sup>. Selanjutnya dilakukan penambahan atom H untuk melengkapi strukturnya dan dibentuk menjadi struktur tiga dimensi (3D).

Struktur yang terbentuk dioptimasi geometri menggunakan metode AM1

$$\text{Log}(1/C) = -7,362(\pm 4,251) qC1 + 3,258 (\pm 4,590) qC2 + 11,038 (\pm 4,485) qC3 + 29,421 (\pm 20,542) qC4 + 19,849 (\pm 6,171) qC6 + 8,541 (\pm 2,256)$$

dengan algoritma Polak-Ribbiere. Struktur yang telah teroptimasi disimpan sebagai *file.hin*.

### 2. Perhitungan Prediktor

Dilakukan perhitungan *single point* dengan menggunakan paket program HyperChem<sup>®</sup> pada struktur yang teroptimasi untuk memperoleh parameter elektronik ( $\sigma$ ) berupa muatan bersih atom (q) yang terdapat pada molekul.

### 3 Analisis Statistik

Dilakukan analisis regresi multilinear dengan muatan bersih atom sebagai variabel bebas terhadap senyawa aktif antimalaria diperpen kassin hasil isolasi dari biji *C. crista* yang dinyatakan sebagai  $\log(1/IC_{50})$  sebagai variabel tergantung.

Pemilihan model persamaan terbaik dilakukan dengan memper-timbangkan parameter statistik F, R<sup>2</sup>, SE dan *Predicted Sum Squares* (PRESS).

Validasi model persamaan terbaik dilakukan dengan metode validasi silang. Model persamaan terbaik yang diperoleh digunakan untuk memprediksi harga aktifitas antimalaria teoritif setiap senyawa.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### 1. Hasil

Dalam penelitian ini diperoleh hasil berupa model persamaan terbaik berdasarkan parameter PRESS sebesar 63,372, SEP sebesar 2,926 dan F<sub>vs</sub> sebesar 19,634 dengan persamaan:

## 2. Pembahasan

### a. Tinjauan Struktur Elektronik Senyawa Aktif Antimalaria

Tiap senyawa dari seri senyawa aktif antimalaria diterpen kassin hasil isolasi dari biji *C. crista* dilakukan proses optimasi geometri dengan menggunakan metode semiempiris AM1, yang bertujuan untuk menyeragamkan keadaan sistem melalui kondisi yang terkendali dan kriteria yang ditentukan. Berikut senyawa Diterpen Kassin Hasil Isolasi dari biji *C.crista* beserta data aktivitas biologisnya.

Dari hasil optimasi geometri ini kemudian properti setiap senyawa dihitung dengan prosedur *single point calculation* sehingga diperoleh muatan peratom.

### b. Regresi Multilinier

Langkah berikutnya me-ntukan variabel-variabel bebas yang akan dipilih untuk membentuk model persamaan HKSA. Telah dilaporkan bahwa jumlah parameter sebagai parameter bebas dapat dikurangi atau ditambah, karena itu pilihan variabel bebas dibatasi pada posisi C1,C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, C10, C11, X, C14.

Pemilihan ini didasarakn atas posisi C1,C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, C10, C11, C14 merupakan posisi dimana terjadi substitusi, sedangkan posisi yang diwakilkan oleh X yang merupakan jumlah kumulatif dari muatan *netto* posisi C12, C13, C15, C16, O17. posisi lain tidak dipertimbangkan karena tidak berada dalam lingkup A,B,C,D.

Perangkat lunak yang digunakan untuk mengolah data pada penentuan model persamaan terbaik dengan regresi multilinier pada penelitian ini adalah SPSS for Window Ver. 13 dengan menggunakan

metoda regresi *multi-linier stepwise*, yaitu metoda regresi reduksi bertahap.

Dengan menggunakan teknik pengujian data *leave-one-out*, dipilih model persamaan terbaik HKSA dengan nilai R atau  $R^2$  mendekati  $\pm 1$ , nilai SE lebih kecil, jika nilai F hitung lebih besar daripada F tabel maka hipotesa dapat diterima. Sebaliknya, jika F hitung sama atau lebih kecil dari F tabel maka hipotesa ditolak, nilai signifikansi lebih kecil ( $<0,05$ ), nilai PRESS lebih kecil dan SEP lebih kecil.

### c. Model Persamaan Terbaik

Melalui perhitungan statistik analisis regresi multilinier dengan bantuan komputer, didapat persamaan Hubungan Kuantitatif Struktur-aktivitas senyawa aktif antimalaria diterpen kassin hasil isolasi dari biji *C. crista* dengan menggunakan parameter eletronik.

Dari tabel 2 terlihat bahwa penggunaan metode AM1 menghasilkan 10 model terpilih, dimana deskriptor yang masuk dalam persamaan berkisar 4-6. model persamaan terpilih dari penggunaan deskriptor atomik dengan metoda AM1 mempunyai nilai R di sekitar 0,675 dan nilai F lebih besar dari F tabel yaitu F hitung sebesar 3,471 sedangkan F tabel sebesar 2,66. Dengan memperhatikan nilai-nilai parameter tersebut, maka model persamaan yang diperkirakan sebagai model persamaan HKSA terbaik adalah model 48 dan 494. Namun untuk memutuskan model mana yang benar-benar terbaik, masih dijumpai beberapa kesulitan, mengingat model yang lainpun juga memiliki harga parameter statistik yang berdekatan sehingga model-model tersebut juga cukup berpeluang.

Untuk menguji validitas model dalam kemampuan memprediksi aktivitas anti-

malaria senyawa lain diluar data *fitting* regresi, digunakan uji validasi silang (*cross validation test*). Uji validasi silang menggunakan teknik *leave-one-out* yaitu pada n buah data sebuah data dikeluarkan dari data *fitting*. Analisis regresi multilinier diulangi untuk data sebanyak (n-1) dengan menggunakan deskriptor yang masuk dalam model persamaan yang akan diuji. Persamaan regresi yang didapatkan digunakan untuk memprediksi harga aktivitas antimalaria dari data yang dikeluarkan tadi. Proses berulang sampai semua data terprediksi. Pada penelitian ini akan terjadi 28 kali proses perhitungan dari 28 buah data untuk masing-masing model. Nilai PRESS (*Predicted Residual Sum of Squares*) dan parameter statistik uji validasi silang yang lain ( $R^2_{cv}$ , SEP dan

$F_{cv}$ ) digunakan untuk menentukan model persamaan terbaik. Model yang mempunyai nilai PRESS terkecil,  $R^2_{cv}$  yang terbesar (mendekati 1), SEP yang terkecil dan  $F_{cv}$  yang terbesar merupakan model yang terbaik. Parameter statistik hasil uji validasi silang disajikan pada tabel 2.

Nilai parameter yang tercetak tebal merupakan model "TERBAIK" dibandingkan model-model lain. Diperoleh model 48 sebagai model terbaik dengan harga PRESS sebesar 63,372,  $R^2_{cv}$  sebesar 0,430, SEP sebesar 2,926 dan  $F_{cv}$  sebesar 19,634. Pengujian terhadap aktifitas biologis diperoleh  $R = 0,656$  seperti ditampilkan pada grafik 1.

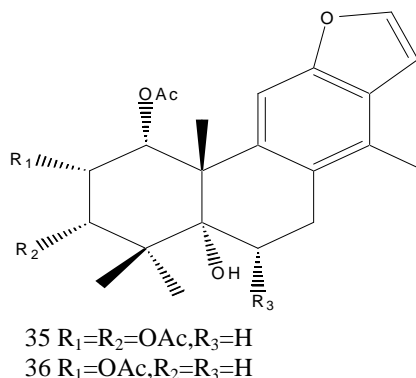
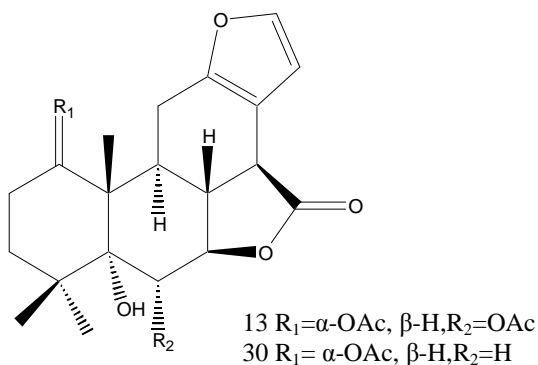
Secara lengkap, sebagai model persamaan terbaik adalah sebagai berikut :

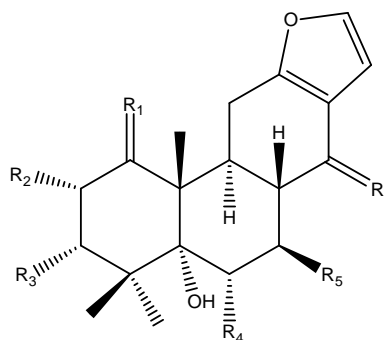
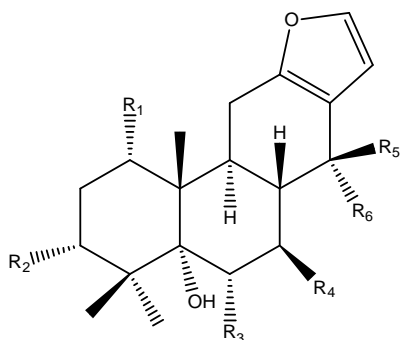
$$\text{Log}(1/C) = -7,362(\pm 4,251) \text{ qC1} + 3,258 (\pm 4,590) \text{ qC2} + 11,038 (\pm 4,485) \text{ qC3} + 29,421 (\pm 20,542) \text{ qC4} + 19,849 (\pm 6,171) \text{ qC6} + 8,541 (\pm 2,256)$$

Dengan nilai :

$R=0,664$ ;  $R^2=0,441$ ;  $SE=1,693$ ;  $F=3,471$ ;  $\text{Sig}=0,018$ ;  $\text{PRESS}=64,372$ ; dan  $\text{SEP} = 2,93$

Catatan :  $\text{Log}(1/C) = \text{IC50}$



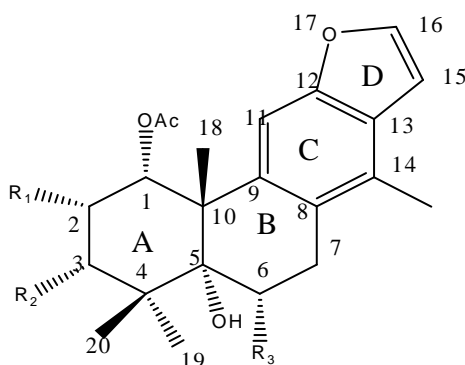


- 1  $R_1=R_2=OAc, R_3=R_4=R_5=H, R_6=CH_3$   
 3  $R_1=R_2=OAc, R_3=R_4=R_6=H, R_5=COOCH_3$   
 4  $R_1=R_3=R_4=OAc, R_2=R_6=H, R_5=COOCH_3$   
 5  $R_1=R_3=OAc, R_2=R_6=H, R_4=OH, R_5=COOH$   
 6  $R_1=R_2=R_3=R_5=H, R_4=OH, R_6=CH_3$   
 14  $R_1=R_3=OAc, R_2=R_4=R_6=H, R_5=COOCH_3$   
 19  $R_1=OAc, R_2=R_3=R_5=H, R_4=OH, R_6=CH_3$   
 21  $R_1=OAc, R_2=R_3=R_6=H, R_4=OH, R_5=CHO$   
 40  $R_1=OAc, R_2=R_3=R_6=H, R_4=OH, R_5=COOCH_3$   
 41  $R_1=R_4=OAc, R_2=R_3=R_6=H, R_5=COOCH_3$

- 7  $R_1=\alpha-Oac, \beta-H, R_2=R_3=R_4=H, R_5=Oac, R_6=CH_2$   
 11  $R_1=R_6=O, R_2=R_3=H, R_4=R_5=Oac$   
 12  $R_1=\alpha-Oac, \beta-H, R_2=R_4=R_5=H, R_3=Oac, R_6=CH_2$   
 15  $R_1=O, R_2=R_3=R_5=H, R_4=Oac, R_6=\alpha-H, \beta-COOCH_3$   
 18  $R_1=O, R_2=R_3=H, R_4=R_5=Oac, R_6=\alpha-H, \beta-COOCH_3$   
 23  $R_1=\alpha-Oac, \beta-H, R_2=Oac, R_3=R_4=R_5=H, R_6=CH_2$   
 24  $R_1=\alpha-Oac, \beta-H, R_2=R_3=R_4=R_5=H, R_6=O$   
 25  $R_1=\alpha-Oac, \beta-H, R_2=R_4=R_5=H, R_3=Oac, R_6=O$   
 27  $R_1=\alpha-Oac, \beta-H, R_2=R_3=Oac, R_4=H, R_6=O$   
 28  $R_1=\alpha-Oac, \beta-H, R_2=R_3=R_4=H, R_5=OH, R_6=O$   
 29  $R_1=R_6=O, R_2=R_3=H, R_4=Oac, R_5=OH$   
 31  $R_1=\alpha-Oac, \beta-H, R_2=R_3=H, R_4=R_5=Oac, R_6=CH_3$   
 39  $R_1=O, R_2=R_3=H, R_4=Oac, R_5=OH, R_6=\alpha-H, \beta-COOCH_3$   
 42  $R_1=O, R_2=R_3=H, R_4=R_5=Oac, R_6=CH_2$

Tabel 1. Data Aktivitas biologis senyawa Diterpen Kassan (24)

No.	Senyawa	IC <sub>50</sub>	No	Senyawa	IC <sub>50</sub>
1	1	3,5	15	23	1,7
2	3	4,1	16	24	0,80
3	4	2,5	17	25	0,26
4	5	7,0	18	27	2,0
5	6	2,1	19	28	0,090
6	7	3,1	20	29	0,14
7	11	1,0	21	30	0,80
8	12	0,76	22	31	3,4
9	13	0,8	23	35	6,5
10	14	6,5	24	36	0,098
11	15	0,65	25	39	0,24
12	18	1,0	26	40	0,12
13	19	0,40	27	41	0,60
14	21	0,12	28	42	2,9



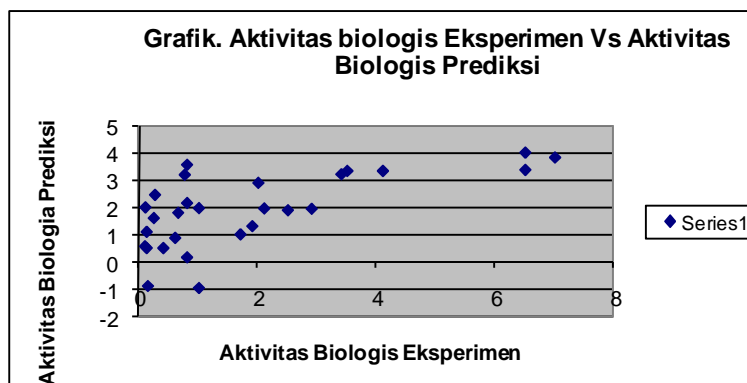
Tabel 2. Model persamaan terpilih hasil regresi multilinier menggunakan deskriptor atomik metode AMI

Model	Deskriptor	n	m	R	R <sup>2</sup>	SE	F	Sig.
39	C1,C2,C3,C6	28	4	0,624	0,389	1,73153	3,658	0,019
48	C1,C2,C3,C4,C6	28	5	0,664	0,441	1,693214	3,471	0,018
56	C1,C2,C3,C4,C5,C6	28	6	0,669	0,448	1,722394	2,839	0,035
114	C2,C3,C4,C6	28	4	0,604	0,365	1,76531	3,302	0,028
398	C1,C3,C4,C5,C6	28	5	0,659	0,434	1,7037	3,375	0,021
412	C1,C3,C4,C54,C5,C13	28	6	0,676	0,457	1,707	2,947	0,03
480	C1,C2,C3,C5,C6	28	5	0,638	0,408	1,743	3,027	0,032
494	C1,C2,C3,C5,C6,C13	28	6	0,682	0,466	0,694	3,051	0,026
517	C1,C2,C3,C5,C6,C8	28	6	0,683	0,446	1,6941	3,053	0,026
522	C1,C2,C3,C4,C6,C13	28	6	0,678	0,459	1,704	2,973	0,029

n= jumlah data; m = jumlah variabel yang masuk dalam persamaan; R dan R<sup>2</sup> = koefisien korelasi; SE = standar Error; F = kriteria Fisher hasil analisis ANOVA; Sig. = signifikansi F pada 95%

Tabel 3. Parameter statistik hasil validasi silang leave-one-out persamaan HKSA terbaik

Model	PRESS	R <sup>2</sup> <sub>cv</sub>	SEP	F <sub>cv</sub>	Sig. <sub>cv</sub>
39	68,286	0,395	2,969	16,986	0,000
<b>48</b>	<b>64,372</b>	<b>0,430</b>	<b>2,926</b>	<b>19,634</b>	<b>0,000</b>
56	78,035	0,335	3,716	13,079	0,001
114	71,678	0,365	3,116	14,929	0,001
398	66,256	0,434	3,012	19,941	0,000
412	72,824	0,380	3,468	15,912	0,000
480	84,353	0,298	3,834	11,029	0,003
494	91,747	0,293	4,369	10,754	0,003
517	80,773	0,340	3,846	13,380	0,001
522	69,898	0,415	3,328	18,458	0,000



Gambar 1. Grafik Aktifitas Biologis Eksperimen Versus Aktifitas Biologis Prediksi

## KESIMPULAN DAN SARAN

### 1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil pengolahan data dan hasil analisa yang telah dilakukan dalam penelitian ini dapat diperoleh beberapa kesimpulan :

1. Persamaan terbaik untuk HKSA pada senyawa aktif antimalaria diterpen Kassin hasil isolasi dari biji *C. crista* tersubstitusi adalah :

$$\text{Log (1/C)} = -7,362(\pm 4,251) \text{ qC1} + 3,258(\pm 4,590) \text{ qC2} + 11,038(\pm 4,485) \text{ qC3} + 29,421(\pm 20,542) \text{ qC4} + 19,849(\pm 6,171) \text{ qC6} + 8,541(\pm 2,256)$$

Dengan nilai  $R=0,664$ ;  $R^2=0,441$ ;  $SE=1,693$ ;  $F=3,471$ ;  $Sig=0,018$ ;  $PRESS=64,372$ ; dan  $SEP=2,93$  dengan catatan  $\text{Log (1/C)} = \text{IC}_{50}$

2. Untuk memprediksi harga aktivitas biologis senyawa aktif antimalaria diterpen kassin hasil isolasi dari biji *C. crista*, hanya diperlukan muatan netto atom dari atom pada posisi C1, C2, C3, C4, dan C6

### 2 Saran

Penelitian ini masih menyisakan beberapa masalah, sebaiknya dilakukan kajian tentang analisis Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas senyawa aktif Antimalaria diterpen kassin dengan menggunakan parameter lain dengan harapan bahwa ditemukan persamaan lebih baik lagi.

### DAFTAR PUSTAKA

1. \_\_\_\_\_. **1996**, *HyperCheme® Release 7.5 for Windows*, Hypercube Inc; Canada
2. Aswad, M. **2006**, "Prediksi Aktivitas Biologis Senyawa Baru dengan Metode Kimia Komputasi", *Majalah Farmasi dan Farmakologi*, Vol. 10 no. 1 Maret (hal. 17 – 23)
3. Bevan, R.; & David. **2002**, "QSAR And Drug Design", *Network Science*, <http://www.netsci.org/Science/Compchem/feature12.html>
4. Dewar, M.J.S.; Zoebish E.G.; Healy E.F.; & Stewart J.J.P. **1985**, AM 1 : A New General Purpose Quantum Mechanical Molecular Model, *J. Am. Chem. Soc.*, vol 107
5. Franke, R. **1984**, *Theoretical Drug Design Methods*, Elsevier, Amsterdam
6. Istyastono, E.P.; & Martono, S.; **2005**, Hubungan Kuantitatif Struktur – Aktivitas Kurkumin dan Turunannya sebagai Inhibitor GST Kelas  $\mu$ , *Majalah Farmasi Indonesia*. 16(4), 204 – 213
7. Kalauni, S.K.; Awale, S.; Tezuka, Y.; Banskota, A.H.; Linn T.Z.; Asih, P.B.S.; Tanaka, K.; Kadota, S.; & Syafruddin, D. **2005**, Antimalarial Activity of Cassane and Norcassane type Diterpenes from *Caesalpinia crista* and Their Structure-Activity Relationship. *J. Natural Product*.
8. Karelson, M.; Lobanov, V.S.; & Katritzky, A.R. **1996**, *Quantum-Chemical Descriptors in QSAR/QSPR Studies*, Chem. Rev., 96, 1027-1043
9. Khadikar, P.V.; Karmarkar, S.; & Agrawal, V.K. **1996**, Quantum-Chemical Descriptors in QSAR/QSPR Studies, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, 41, 934 – 949
10. Kubinyi, H. **1993**, *QSAR; Hansch Analysis and Related Approaches*, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim
11. Labute, P. **2006**, A New Technology For HTS And UHTS Data Analysis, *Binary QSAR*, <http://www.netsci.org/Science/Compchem/feature9.html>
12. Linn, T.Z.; Awale, S.; Tezuka, Y.; Banskota, A.,H.; Kalauni, S.K.; Attamimi, F.; Ueda, J.; Asih, P.B.S.; Tanaka, K.; & Kadota, S., **2005**, Cassane and Norcassane Type Diterpenes from *Caesalpinia crista* of Indonesia and Their Antimalarial Activity against the Growth of *Plasmodium falciparum*. *J. Natural Product*, 68, 706 – 710
13. Richon, B.; & Allen, **1997**, An Introduction to QSAR Methodology, *Network Science*, <http://www.netsci.org/Science/Compchem/feature11.html>.
14. Tahir, I. **2000**, Hubungan Kuantitatif Struktur Elektronik-Aktivitas Senyawa Turunan N,N-Dimetil-2-Bromo Fenil Etil Amina Menggunakan Metoda Validasi Silang, *Tesis*, Program Pascasarjana Universitas Gadjja Mada; Yogyakarta



15. Sardjoko. **1993**, *Rancangan Obat*, Gadjah Mada University Press; Yogyakarta
16. Sembiring, R.K. **1995**, *Analisis Regresi*, Penerbit Institut Teknologi Bandung; Bandung
17. Seydel, J.K. **1990**, *Summary Lecture Course QSAR, Mid Career Training in Pharmacochemistry*, Fakultas Farmasi UGM, Yogyakarta
18. Siswandono, **1995**, *Kimia Medisinal*, Airlangga University Press; Surabaya
19. Widiyantoro, P., **1997**, *Hubungan Kuantitatif Antara Struktur-Aktivitas pada N,N-Dimetil-2-Bromo-Fenelitamin Tersubstitusi menggunakan metode semiempiris PM3*, FMIPA UGM, Yogyakarta