

MODEL QSAR SENYAWA FLUOROKUINOLON BARU SEBAGAI ZAT ANTIBAKTERI *Salmonella thypimurium*

Eva Vaulina, Ponco Iswanto

Jurusan Kimia, Program Sarjana MIPA Unsoed Purwokerto

ABSTRACT

Modelling of novel Fluoroquinolone derivates as antibacterial compound of *Salmonella thypimurium* was conducted. The research was done as an initial step in discovering some new Fluoroquinolone compounds which have higher activity to *Salmonella thypimurium*. There are 16 compounds that use as the material of the research and they already have antibacterial activity data that expressed in Minimal Inhibitory Concentration (MIC, $\mu\text{g/mL}$). Calculation was performed by semiempirical AM1 method. The QSAR model was determined by multilinear regression analysis, with Log MIC as dependent variable and the independent variables are atomic net charges of C₅ (qC₅) and C₇ (qC₇), dipole moment (μ), polarizability (α), n-octanol-water coefficient partition (Log P), molecular weight (Mw), and surface area of van der Waals (A_{vdw}). The relationship between Log MIC and the descriptors which performed by statistical analysis is: (Log MIC) = $-2.119 + 34.541(qC_5) - 19.748(qC_7) - 0.919\text{polar} + 1.170\log P + 0.111(\text{Mw}) - 0.003(A_{vdw})$, with n = 16, r = 0.907, r² = 0.822, SD = 0.288, F calc = 6.938, F table = 3.374, F calc/F table = 2.056 and PRESS = 0.749. The research can obtain the new compounds that modified from compound number 16 (etil fluoroquinolone, MIC prediction = 0.0354 $\mu\text{g/mL}$), (etil fluoroquinolone fosfate, 2.84. 10⁻¹⁹ $\mu\text{g/mL}$), and (isopropyl fluoroquinolone, 0.1085 $\mu\text{g/mL}$), and compound number 2 (m-nitro fluoroquinolone sulfonat, 1.32. 10⁻¹¹ $\mu\text{g/mL}$). This results can be suggested to synthesis step.

Key words: Salmonella thypimurium, Fluoroquinolone, QSAR model.

PENDAHULUAN

Tahun 1950 menjadi titik awal perkembangan kimia komputasi, yaitu munculnya eksperimen komputer (*Computer Experiment*) yang mengubah diskripsi suatu sistem kimia di antara eksperimen dan teori. Dalam eksperimen komputer, perhitungan dilakukan dengan resep algoritma yang ditulis dalam bahasa pemrograman, dengan menggunakan model dari para pakar teoritis. Metoda ini memungkinkan penghitungan sifat molekul yang kompleks dengan hasil yang berkorelasi secara signifikan dengan eksperimen (Jensen, 1999).

Pada tahun 1998, Hadiah Nobel diperoleh oleh peneliti kimia yang mengerjakan bidang kimia kuantum lewat

teori fungsi kerapatan yaitu Dr. Walter Kohn dari *University of California* dan John A People dari *North Western University* lewat teknik komputasi. Mekanika kuantum semiempiris merupakan salah satu metode yang digunakan dalam kimia komputasi. Metoda semiempiris yang terkenal saat ini adalah MNDO (*Modifield Neglect of Differential Orbital*), AM1 (*Austin Model*) dan PM 3 (*Parameterized Model 3*), ketiganya merupakan parametrisasi dari NDDO (*Neglect of Diatomic Differential Overlap*). Namun penelitian pada bidang kimia kuantum dengan sistem komputer (kimia komputasi) masih belum banyak dilakukan di Indonesia, sehingga perlu dikembangkan

(Jensen, 1999).

Dalam kajian terapan, metode komputasi ini dapat digunakan untuk memprediksi suhu transisi gelas senyawa Poli (asam akrilat) dan turunannya (Iswanto, 2003), memprediksi aktivitas senyawa antimalaria (Kokpol dkk, 1988) dan aktivitas senyawa tabir surya (Tahir dkk, 2001). Penelitian kimia komputasi dalam bidang terapan ini dilakukan dengan mempelajari korelasi antara struktur – aktivitas atau struktur – sifat terhadap data percobaan yang telah diperoleh dari penelitian sebelumnya. Konsep terapan ini juga digunakan dalam pengembangan bidang farmakologi molekuler dan kimia medisinal. Seperti diketahui bahwa antaraksi obat - reseptor ditentukan oleh fisikokimia obat itu, atau oleh struktur kimianya. Parameter fisikokimia ini dapat dinyatakan secara kualitatif, dan fungsi struktur mestinya juga memiliki nilai angka. Jika kerja hayati (aktivitas) obat yang termasuk dalam satu seri dapat diukur dengan cara kerja serupa, maka hubungan kuantitatif struktur - aktivitas (*Quantitative Structure-Activity Relationship/QSAR*) dapat pula dihitung. Eksperimen ini menggunakan pendekatan dan penalaran yang rasional, sehingga dapat menghemat tenaga, waktu dan biaya (Kier, 1989 dalam Azra, 2002). Selain itu, pendekatan QSAR juga dapat mengurangi hewan uji yang digunakan dan dapat mengurangi cemaran terhadap lingkungan.

Hubungan kuantitatif struktur – aktivitas yang diperoleh dapat digunakan sebagai alat untuk merancang struktur senyawa baru dengan aktivitas yang lebih baik. Penelitian ini mencoba untuk memodelkan struktur senyawa Fluorokuinolon baru melalui pendekatan QSAR. Kegiatan penelitian ini didasarkan bahwa senyawa Fluorokuinolon merupakan senyawa golongan kuinolon yang memiliki daya antibakteri dan telah dikenal sejak 1980.

Sebagai senyawa aktif obat, Fluorokuinolon memiliki sifat: spektrum antibakteri yang lebar, terserap baik pada saluran cerna, dan masa kerja yang panjang (Bagian Farmakologi, 1995).

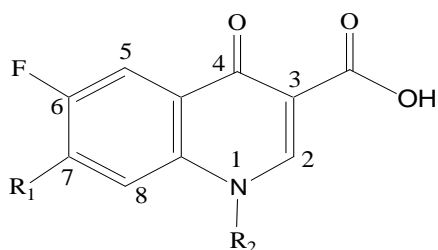
Salah satu bakteri yang dapat dihambat pertumbuhannya oleh Fluorokuinolon adalah *Salmonella typhimurium* (*S. typhimurium*) (Bagian Farmakologi, 1995), yaitu bakteri penyebab *salmonellosis* (infeksi bakteri *Salmonella*). *Salmonella typhimurium* juga merupakan bakteri yang biasanya terdapat pada kasus keracunan makanan. Infeksi *S. typhimurium* biasanya ditandai dengan diare, demam, perut kram selama 12 sampai 72 jam setelah terinfeksi. Infeksi *S. typhimurium* dapat berakibat fatal jika terjadi pada seseorang yang memiliki sistem kekebalan tubuh yang sedang turun dan tidak diterapi dengan obat antibiotik (www.salmonella.org, 2005). Berdasarkan hal tersebut, penelitian yang mengarah kepada penemuan zat antibakteri baru turunan Fluorokuinolon perlu dilakukan.

Permasalahan yang timbul pada penelitian mengenai modifikasi/rekayasa struktur Fluorokuinolon dalam memperoleh senyawa antibakteri *S. typhimurium* baru, adalah sebagai berikut:

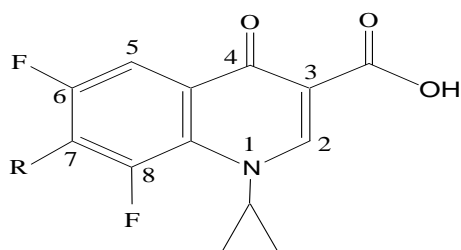
1. Adakah hubungan kuantitatif yang berarti antara struktur dan aktivitas antibakteri *S. typhimurium* dari senyawa turunan Fluorokuinolon ?
2. Bagaimana bentuk persamaan QSAR terpilih yang dapat digunakan untuk pemodelan senyawa Fluorokuinolon baru
3. Bagaimana rumus struktur senyawa Fluorokuinolon baru dengan aktivitas antibakteri *S. typhimurium* teoritik yang lebih tinggi ?

Fluorokuinolon berasal dari pengembangan senyawa sebelumnya yaitu Kuinolon yang dikembangkan sejak tahun 1962 dan digunakan sebagai obat antibiotik pada infeksi saluran

pernapasan. Namun, banyak kuman yang cepat sekali resisten terhadap Kuinolon ini. Melalui penelitian tentang rekayasa struktur, ditemukan senyawa Kuinolon baru yaitu Fluorokuinolon. Struktur Kuinolon dan Fluorokuinolon dapat dilihat pada Gambar 1. Cara kerja kuinolon baru yang unik dan berbeda membuat antibiotik golongan ini belum mengalami resistensi. Fluorokuinolon membunuh bakteri melalui dua mekanisme, yakni melalui DNA kinase yang aktif pada gram negatif dan melalui tocoisomerase-4 yang mempengaruhi sel inhibisi dan aktif pada gram positif. Dua mekanisme ini menyebabkan Fluorokuinolon sulit menjadi resisten (Hidayati, 2005).



Gambar 1. Struktur senyawa:(a)Kuinolon dengan substituen R_1 (pada C_7) dan R_2 ,



(b) Fluorokuinolon dengan substituen R pada C no 7. Sumber: (<http://journal.kcsnet.or.kr>, 2004).

Penelitian lain menyatakan bahwa berdasarkan mekanisme inhibisi kuinolon, ternyata ada pengaruh yang signifikan dari substituen pada posisi C_7 terhadap aktivitas antibakteri senyawa Fluorokuinolon (<http://journal.kcsnet.or.kr>, 2004).

Dalam mengkaji sifat-sifat di atas, maka digunakan deskriptor-deskriptor sebagai parameter terseleksi. Deskriptor merupakan sifat-sifat alamiah yang dimiliki oleh suatu senyawa dan diperkirakan memiliki korelasi terhadap aktivitas atau sifat-sifat kimia dan fisika senyawa tersebut. Banyak jenis deskriptor yang telah digunakan dalam analisis QSAR, di antaranya adalah: koefisien partisi oktanol-air ($\log P$), muatan parsial (q), momen dwi kutub (μ), konstanta Hammet (σ), polarisabilitas (α), berat molekul, volume molar (V_m), dan luas permukaan van der Waals (Iswanto, 2003). Perhitungan dengan komputer dilakukan terhadap struktur senyawa dan beberapa parameter terseleksi, selanjutnya dilakukan pemilihan model matematika terbaik, yang dapat digunakan untuk memprediksi sifat senyawa baru. Pemilihan model matematika terbaik dilakukan dengan analisis statistik regresi multilinear terhadap data-data perhitungan yang diperoleh.

METODE PENELITIAN

Bahan dan Alat

1. Bahan

Sebagai bahan penelitian digunakan data aktivitas antibakteri berupa *Minimal Inhibitory Concentration* (MIC, $\mu\text{g/mL}$) hasil eksperimen secara *in vitro* terhadap satu seri senyawa turunan Fluorokuinolon yang diambil dari <http://journal.kcsnet.or.kr/publi/bul/bu96n2/bu96n2t18.html>. Data tersebut dapat dilihat pada Tabel 1.

2. Alat

a. Perangkat lunak (*Software*) : *Software* sistem operasi WindowsTM 98, *Hyperchem pro* ver. 6.01 dari Hypercube, Inc, *SPSS for Windows* ver. 10.05 dari SPSS, Inc.

b. Perangkat keras (*Hardware*) : *Processor* Intel Celeron 950 MHz, RAM 256 MB, *Hardisk drive* 20 GB.

Prosedur Penelitian

1. Pemodelan struktur senyawa Fluorokuinolon

Struktur Fluorokuinolon yang akan dikaji digambarkan dalam bentuk 2 atau 3 dimensi dengan program *Hyperchem pro* versi 6.01, lalu dilakukan *model build* untuk mendapatkan gambaran struktur Fluorokuinolon yang stabil secara stereokimia.

2. Penentuan deskriptor

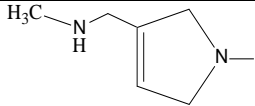
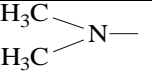
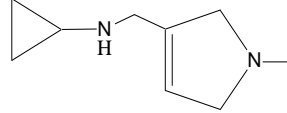
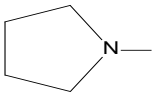
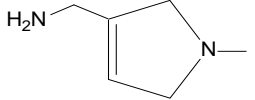
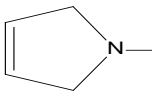
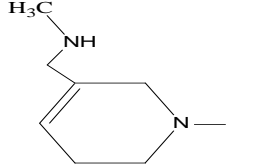
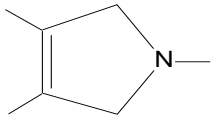
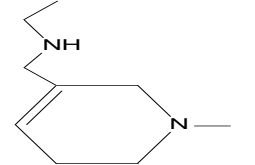
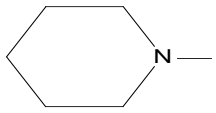
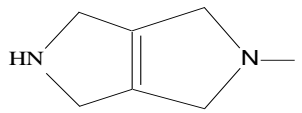
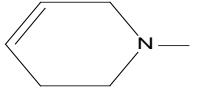

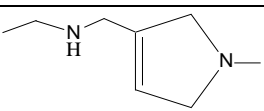
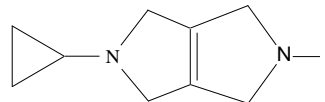
Sebagai dasar untuk menentukan persamaan QSAR terpilih maka ditentukan deskriptor yang dapat digunakan untuk memprediksi aktivitas antibakteri senyawa Fluorokuinolon.

Keterangan mengenai deskriptor yang akan digunakan selengkapnya disajikan dalam Tabel 2. Untuk nomor urut atom C dapat dilihat pada Gambar 1.

3. Optimasi struktur

Setiap senyawa Fluorokuinolon dioptimasi menggunakan program *Hyperchem pro* versi 6.01 dengan metode semiempirik AM1 (*Austin Model 1*). Optimasi struktur senyawa akan menghasilkan data momen dwi kutub, dan muatan bersih seluruh atom yang terdapat pada senyawa. Kondisi perhitungan optimasi struktur diperlihatkan pada Tabel 3.

Tabel 1. Data aktivitas turunan Fluorokuinolon terhadap *Salmonella typhimurium*

No	Substituen R pada C ₇	MIC (µg/mL)	No	Substituen R pada C ₇	MIC (µg/mL)
1	H ₃ CNH—	0,098	9		0,007
2		0,049	10		0,025
		0,049	11		0,025
4		0,098	12		0,013
5		0,195	13		0,049
6		0,195	14		0,098
7		0,195	15		0,013
8		0,013	16		0,195

Tabel 2. Deskriptor dan cara memperolehnya

No	Simbol	Deskriptor	Satuan	Cara Perhitungan
1	qC_7	Muatan C No. 7	Coulomb	Semiempirik PM3, <i>Hyperchem</i> , optimasi senyawa Fluorokuinolon
2	μ	Momen dwi kutub	Debye	Semiempirik PM3, <i>Hyperchem</i> , optimasi senyawa Fluorokuinolon
3	α	Polarisabilitas molekul	\AA^3	<i>QSAR properties</i> , <i>Hyperchem</i> , senyawa Fluorokuinolon
4	Log P	Koefisien partisi n-oktanol – air	-	<i>QSAR properties</i> , <i>Hyperchem</i> , senyawa Fluorokuinolon
5	Mw	Berat molekul	s.m.a	<i>QSAR properties</i> , <i>Hyperchem</i> , senyawa Fluorokuinolon
6	A_{vdw}	Luas permukaan van der Waals	\AA^2	<i>QSAR properties</i> , <i>Hyperchem</i> , senyawa Fluorokuinolon

Tabel 3. Kondisi optimasi struktur turunan Fluorokuinolon

Metode	<i>Spin Pairing</i>	Batas Konvergensi (<i>SCF Controls</i>)	State	Algoritma
Semiempirik PM3	RHF	0,001	<i>Lowest</i>	Polak-Ribiere

4. Penentuan persamaan QSAR

Persamaan QSAR terpilih yang digunakan untuk menghitung aktivitas antibakteri Fluorokuinolon secara teoritik, ditentukan berdasarkan analisa statistik regresi multilinear. Analisa statistik dilakukan dengan menggunakan metode *Backward* seperti yang terdapat pada program SPSS versi 10.05. Dalam hal ini analisa dilakukan terhadap deskriptor dari 16 senyawa yang dikaji. Aktivitas antibakteri

Hasil eksperimen dalam bentuk harga MIC dijadikan sebagai variabel tak bebas, dan seluruh data deskriptor dijadikan sebagai variabel bebas. Persamaan terpilih yang berhasil ditentukan kemudian digunakan sebagai alat untuk menghitung aktivitas antibakteri senyawa turunan Fluorokuinolon baru, yaitu hasil

modifikasi teoritik terhadap struktur senyawa Fluorokuinolon.

5. Modifikasi teoritik struktur Fluorokuinolon

Berdasarkan persamaan QSAR terpilih, pilih variabel bebas yang paling berpengaruh pada aktivitas antibakteri Fluorokuinolon. Kemudian modifikasi struktur (pemodelan) secara teoritik dilakukan terhadap Fluorokuinolon yang bertujuan memperoleh aktivitas antibakteri yang lebih tinggi. Hasil rekayasa struktur ini dapat diusulkan untuk ditindaklanjuti pada langkah sintesis senyawa baru.

HASIL DAN PEMBAHASAN Optimasi struktur dan sifat QSAR

Perhitungan optimasi struktur yang dilakukan menggunakan metode semiempirik AM1, karena AM1

merupakan metode yang dapat digunakan untuk senyawa organik, dan parameter yang dihitung tidak banyak sehingga waktu perhitungan dapat lebih singkat. Hasil yang diperoleh dari perhitungan ini adalah muatan bersih atom C₅ dan C₇ (posisi atom tersebut dapat dilihat pada Gambar 2), momen dwi kutub (μ), jika optimasi dilakukan terhadap model senyawa Fluorokuinolon. Kemudian sifat QSAR dihitung terhadap model Fluorokuinolon. Adapun hasil optimasi struktur dan sifat QSAR dapat dilihat pada Tabel 4.

Beberapa fenomena yang dapat diamati pada Tabel 4, seperti besarnya nilai muatan bersih atom C₇. Nilai muatan bersih atom C₇ pada seluruh senyawa bertanda positif. Meskipun demikian, ada senyawa yang memiliki muatan C₇ paling negatif seperti senyawa No. 2 (0,0379 coulomb). Senyawa No. 2 memiliki muatan C₇ yang paling negatif karena substituen pada posisi tersebut adalah gugus -N(CH₃)₂, di mana terdapat 2 gugus metil yang meningkatkan dorongan elektron dari atom N kepada atom C₇, sehingga kerapatan elektron tinggi pada C₇. Muatan bersih atom C₅ seluruhnya memiliki muatan negatif. Hal ini disebabkan bahwa C₅ merupakan atom C yang terdapat pada cincin benzen.

Nilai Log P (koefisien partisi n-oktanol – air) merupakan parameter penting dalam perancangan senyawa obat baru, karena sistem n-oktanol – air merupakan pelarut yang mirip dengan darah manusia. Semakin besar nilai Log P, maka dapat digambarkan bahwa kelarutan senyawa tersebut di dalam darah manusia semakin baik. Nilai Log P paling tinggi terjadi pada senyawa No. 6 (-1,170), di mana pada struktur senyawa hanya terdapat gugus metilen (-CH₂-) siklik yang menyebabkan senyawa relatif non-polar. Seluruh data yang dihasilkan baik melalui optimasi struktur model Fluorokuinolon, maupun dengan cara perhitungan sifat QSAR, akan digunakan

untuk penentuan model QSAR.

Model QSAR Terpilih

Analisis regresi multilinear dilakukan terhadap enam belas senyawa golongan Fluorokuinolon dengan variabel tidak bebas adalah (Log MIC) dan variabel bebas adalah muatan bersih atom C₇, momen dwi kutub (μ), polarisabilitas (α), koefisien partisi n-oktanol – air (Log P), berat molekul (Mw) dan luas permukaan van der Waals (A_{vdw}). Analisis regresi multilinear dilakukan dengan SPSS versi 10.01 dan menggunakan Metode *Backward*. Model QSAR yang dihasilkan adalah:

$$\text{LogMIC} = -2,119 + 34,541qC_5 - 19,748qC_7 - 0,919\text{polar} + 1,170\log P + 0,111 \text{ BM} - 0,003 \text{ Avdw}$$

Log MIC adalah aktivitas Fluorokuinolon dalam bentuk logaritma Minimum Inhibition Concentration.

qC₅ adalah muatan bersih atom C₅, qC₇ adalah muatan bersih atom C₇.

polar adalah polarisabilitas molekul turunan Fluorokuinolon, log P adalah koefisien partisi n-oktanol – air. BM adalah berat molekul dan Avdw adalah luas permukaan van der Waals.

Adapun data hasil analisis statistiknya adalah n = jumlah senyawa yang dikaji = 16, r = koefisien korelasi =

0,907, r² = koefisien determinasi = 0,822, SD = simpangan baku = 0,288, F hitung = 6,938 dan F tabel = 3,374 maka F hitung/ F tabel = 2,056, Signifikansi (95%) = 0,006 serta PRESS = Jumlah kuadrat simpangan data prediksi terhadap data eksperimen = 0,749

Harga n merupakan jumlah seri senyawa turunan fluorokuinolon yang dianalisis yaitu 16 senyawa. Harga SD adalah standar deviasi yang berharga cukup kecil yaitu 0,288. Harga r² pada model ini adalah 0,822, artinya 82,2% variasi harga Log MIC senyawa turunan fluorokuinolon diakibatkan oleh variasi harga deskriptor pada model QSAR.

Tabel 4. Hasil perhitungan optimasi struktur senyawa turunan Fluorokuinolon

Senyawa	Log MIC	qC ₅ (coulomb)	qC ₇ (coulomb)	MD (debye)	Polarisabilitas (Å ³)	Log P	Mw (s.m.a)	Avdw (Å ²)
1	-1,009	-0,05958	-0,081229	6,846	26,700	-2,250	294,260	375,740
2	-1,310	-0,09343	-0,037893	6,593	28,540	-1,890	308,280	404,280
3	-1,310	-0,05789	-0,116950	7,460	31,430	-1,560	334,320	396,180
4	-1,009	-0,05905	-0,108430	7,281	31,240	-1,530	332,310	388,560
5	-0,710	-0,05901	-0,110460	7,428	34,910	-1,230	360,360	469,290
6	-0,710	-0,08283	-0,058450	6,255	33,270	-1,170	348,350	408,860
7	-0,710	-0,09073	-0,055420	6,639	33,080	-1,280	346,330	404,360
8	-1,886	-0,05928	-0,108004	8,809	38,100	-1,980	389,400	525,240
9	-2,155	-0,05952	-0,107700	8,039	36,260	-2,320	375,370	494,000
10	-1,602	-0,07591	-0,108700	7,901	39,160	-1,920	401,410	432,990
11	-1,886	-0,05999	-0,109100	7,943	34,430	-2,730	361,350	430,220
12	-1,310	-0,08388	-0,043800	6,826	38,100	-2,070	389,400	496,930
13	-1,009	-0,07864	-0,043900	6,903	39,930	-1,730	403,430	496,520
14	-2,155	-0,05578	-0,110100	8,121	35,490	-2,900	373,360	429,780
15	-1,886	-0,05779	-0,110900	8,414	37,320	-2,540	387,390	472,740
16	-0,710	-0,05774	-0,110400	8,332	40,220	-2,150	413,420	478,380

Sedangkan 17,8% ditentukan oleh variasi deskriptor lainnya yang tidak digunakan pada penelitian ini. Model QSAR yang diperoleh merupakan model yang mengandung kontribusi struktur elektron dan fenomena sterik pada struktur fluoroquinolon.

Analisis regresi multilinear juga menghasilkan harga F. Harga F menyatakan ukuran perbedaan signifikansi dari model persamaan QSAR yang diperoleh. Harga F hitung adalah 6,938 dengan ratio Fhitung/Ftabel adalah 2,056. (>1). Hal ini berarti Fhitung > Ftabel, maka daerah penerimaan hipotesis nol (H₀) yang menyatakan bahwa tidak ada signifikansi statistik pada model QSAR yang dihasilkan, ditolak. Daerah penerimaan H₁ yang menyatakan adanya signifikansi statistik pada model QSAR yang diterima, maka model QSAR yang diperoleh dapat diterima sebagai model QSAR yang dapat digunakan untuk memprediksi nilai Log MIC turunan fluoroquinolon.

Pemodelan Fluorokuinolon Baru

Langkah awal untuk memodelkan senyawa Fluorokuinolon baru yang mempunyai aktivitas antibakteri tinggi secara teoritik, yaitu dengan menentukan deskriptor (variabel bebas) yang signifikans dalam meningkatkan nilai aktivitas.

Tabel 5. Sgnifikansi Deskriptor Terhadap Nilai Log MIC

Variabel bebas	Sgnifikansi	Tingkat kepercayaan
qC ₇	0,014	95%
Log P	0,003	
qC ₅	0,042	

Berdasarkan analisis korelasi variable, tampak bahwa tidak seluruh deskriptor yang ada dalam model QSAR adalah signifikans terhadap nilai Log MIC, seperti tampak pada table 5. Berdasarkan hal tersebut, maka pemodelan Fluorokuinolon baru harus

mempertimbangkan variable-variabel tersebut. Di samping itu senyawa yang diusulkan, secara eksperimen mempunyai kebolehdijadian yang besar untuk disintesis. Struktur yang dapat diusulkan sebagai rancangan teoritik senyawa Fluorokuinolon baru yang mempunyai aktivitas antibakteri tinggi adalah Etil fluorokuinolon, asam etil fluorokuinolon fosfat, isopropil fluorokuinolon, asam m-nitro fluorokuinolon sulfonat.

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

Hasil kajian hubungan kuantitatif struktur-aktivitas untuk seri senyawa turunan Fluorokuinolon, diperoleh model QSAR yaitu:

Log MIC = $-2,119 + 34,541(qC_5) - 19,748(qC_7) - 0,919polar + 1,170(LogP) + 0,111(Mw) + 0,003(A_{vdw})$, dengan $n = 16$ $r = 0,907$ $r^2 = 0,822$ $SD = 0,288$ $F_{hit} = 6,938$ $F_{tabel} = 3,374$ dan $F_{hit}/F_{tabel} = 2,056$ $PRESS = 0,749$.

Penelitian ini menghasilkan beberapa senyawa baru yang dimodifikasi dari senyawa no 16 (golongan etil-fluorokuinolon, MIC prediksi = $0,0354$ ($\mu\text{g/mL}$), asam etil fluorokuinolon fosfat, MIC prediksi = $2,84 \cdot 10^{-19}$ ($\mu\text{g/mL}$), dan isopropil fluorokuinolon MIC prediksi = $0,1085$ ($\mu\text{g/mL}$), serta senyawa no 2 asam m-nitro fluorokuinolon sulfonat, MIC prediksi = $1,32 \cdot 10^{-15}$ ($\mu\text{g/mL}$). Hasil ini dapat memberikan arah tahap sintesis.

Saran

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan, maka perlu ada tindak lanjut penelitian mengenai analisis QSAR dengan metode perhitungan komputasi semiempirik PM3 atau bahkan dengan metode ab initio, analisis biaya dalam melakukan sintesis senyawa hingga aplikasi dalam pembuatan obat antibiotik serta sintesis dan uji aktivitas senyawa

fluorokuinolon baru dalam skala laboratorium.

DAFTAR PUSTAKA

Azra, Fajriah., 2002, *Analisis Hubungan Kuantitatif Struktur Elektronik dan Aktivitas Antiplasmodium dari Seri Senyawa Turunan 1,10-Fenantrolin*, Tesis S2 FMIPA UGM, Yogyakarta (Tidak Dipublikasikan).

Bagian Farmakologi, 1995, *Farmakologi dan Terapi*, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia, Jakarta.

Ferianto, T.S., 1996, Hubungan Kuantitatif antara Struktur dan Aktivitas Biologis Senyawa 2-fenil-1,8-nafridin-4-on sebagai Obat Antikanker, *Skripsi*, FMIPA UGM, Yogyakarta. (Tidak dipublikasikan)

Hidayati, W.B., 2005, Peran Kuinolon dalam Penanganan Penyakit Saluran Pernafasan (on line), <http://www.tempo.co.id/medika/arsip/092002/keg.1.html> diakses 17 Januari 2005.

<http://journal.kesnet.or.kr/publi/bul/bu96n2/bu96n2t18.html>. QSAR Study on C-7 Substituted Quinolone, Diakses 16 Oktober 2004.

<http://www.salmonella.org/info.html>.

What are *salmonella*? Diakses 15 April 2005.

Iswanto, P., Tahir, I., Pranowo H.D., 2003, Transisi Gelas (Tg) Turunan Poli(asam akrilat), *Laporan Penelitian* Laboratorium Komputasi UGM, Yogyakarta (Tidak dipublikasikan).

Jensen, Frank., 1999, *Introduction to Computational Chemistry*. John Wiley & Sons, Canada.

Kokpol, S. K., Hannongboa, S.V.,
Thongrit, N., Polman, S., Rode,
B.M., Schwendinger M.G., 1998,
Analytical Science, **4**: 565-568.

Tahir, I., Setiaji, B., Wahyuningsih, T.D.,
Raharjo, T.J. dan Noegrohati, S.,
2001, Kajian Hubungan Kuantitatif
Struktur Elektronik dan Aktivitas
Tabir Surya In Vitro Senyawa
Isoamilsinamat Tersubstitusi,
Majalah Gamma Sains.