

**PENGEMBANGAN SENYAWA TURUNAN INDOL SEBAGAI ANTI HISTAMIN 4
DENGAN PEMODELAN HUBUNGAN KUANTITATIF STRUKTUR AKTIVITAS
MENGUNAKAN METODE SEMI EMPIRIS AUSTIN MODEL 1 (AM1)**

Gerry Nugraha¹, Onny Indriani², Lidya Zulterisa Chan³

Program S1 Farmasi, STIKES 'Aisyiyah Palembang^{1,2,3}

kun.geia@yahoo.com¹

onnyindriani@gmail.com²

dyaterisachan@gmail.com³

ABSTRAK

Latar belakang: Reseptor Histamin 4 (H₄R) adalah target yang berguna untuk pilihan terapi anti histamin, di antara antagonis H₄R pada literatur, indol dan *benzimidazole-piperazinecarboxamide* adalah senyawa dengan afinitas yang baik. Pada penelitian ini, menggunakan bantuan simulasi kimia komputasi, senyawa turunan indol diharapkan bisa dikembangkan menjadi senyawa baru yang memiliki aktivitas lebih baik, dengan efek terapeutik sebagai anti histamin 4 (AH₄). **Tujuan:** Memprediksi hubungan kuantitatif struktur aktivitas (HKSA) senyawa turunan indol sebagai AH₄, dan memodelkan persamaan HKSA terbaik yang dapat menghubungkan struktur molekul turunan indol dengan aktivitasnya sebagai AH₄. **Metode:** Penelitian dilakukan dengan pendekatan hubungan kuantitatif struktur dan aktivitas AH₄ senyawa turunan indol dengan menggunakan metode semi empiris Austin Model 1 (AM1). **Hasil:** Terdapat hubungan kuantitatif antara senyawa turunan indol dengan aktivitasnya sebagai AH₄, senyawa turunan indol dimodelkan dengan deskriptor berpengaruh yaitu sifat elektronik berupa muatan atom (qC2, qC5, qC6, qC8, dan qC14), momen dipol, serta sifat polaritas berupa *surface area* (SA), logP, dan *polarisability*, semuanya dapat dihitung secara baik dalam pemodelan molekul menggunakan metode semi empiris Austin Model 1. **Kesimpulan:** Persamaan HKSA terbaik untuk afinitas ikatan senyawa turunan indol, $\log K_i = 16,688 + (qC2 \times 0,822) + (qC5 \times -40,666) + (qC6 \times -53,101) + (qC8 \times 43,826) + (\text{momen dipol} \times 0,156) + (\text{surface area} \times -0,076) + (\log P \times 0,073) + (\text{polarizability} \times 0,931)$. Persamaan HKSA terbaik untuk aktivitas AH₄, $\log A_2 = -403,432 + (qC14 \times -4207,219) + (\log P \times -1,593)$.

Kata Kunci : HKSA, Indol, antihistamin 4 (AH₄), Austin Model 1 (AM1).

ABSTRACT

Background: Histamine 4 receptor (H₄R) is a useful target for the choice of antihistamine therapy, among the H₄R antagonists in the literature, indole and benzimidazole-piperazinecarboxamide are compounds with a good affinity. In this study, using computational chemistry simulation aided, indole derivative compounds can be developed into new compounds better activity and therapeutic effects as anti-histamine 4. **Objective:** Predict the quantitative structure activity relationship (QSAR) of indole derivative compounds as AH₄, and modelling the best QSAR equation that can relate the structure of indole derivative molecules to their activity as AH₄. **Methods:** The study was carried out by suppressing the quantitative relationship of structure and anti-histamine activity of 4 indole derivative compounds using the semi empirical method of Austin Model 1 (AM1). **Results:** There is a quantitative relationship between structure of indole derivative compounds and their activity as anti-histamine 4 because indole derivative compounds can be modeled, descriptors of electronic properties such as atomic charges (qC2, qC5, qC6, qC8, and qC14), dipole moments and polarity descriptors in the form of surface areas (SA), logP, and polarisability can be calculated well in molecular modeling using the semi empirical method of Austin Model 1. **Conclusion:** The best equation for binding affinity, $\log K_i = 16,688 + (qC2 \times 0,822) + (qC5 \times -40,666) + (qC6 \times -53,101) + (qC8 \times 43,826) + (\text{moment dipole} \times 0,156) + (\text{surface area} \times 0,076) + (\log P \times 0,073) + (\text{polarizability} \times 0,931)$. Best equation for AH₄ activity, $\log A_2 = -403,432 + (qC14 \times -4207,219) + (\log P \times -1,593)$.

Keywords: QSAR, Indole, antihistamine 4 (AH₄), Austin Model 1 (AM1).

PENDAHULUAN

Histamin adalah senyawa kimia yang didistribusikan secara luas dalam tubuh (Nelson, 2002), ditemukan di seluruh organisme, memberikan efek melalui interaksi dengan reseptor histaminergik H₁R, H₂R, H₃R, dan H₄R (Corrêa and Fernandes, 2015). Aktivitasnya diatur oleh empat reseptor anggota *G-protein coupled reseptor* (Haas and Panula, 2003), dan sub tipe reseptor histamin paling baru yang ditemukan adalah reseptor histamin 4 (H₄R) (Oda, 2000).

Histamin aktif secara biologis dari efek lokal, tetapi terlibat dalam pengaturan berbagai proses dalam tubuh (Kucher, 2019), berperan sebagai mediator peradangan (Burns, 2014), reaksi hipersensitivitas (Parsons and Ganellin, 2006), asma (Neumann, 2017; Yamauchi and Ogasawara, 2019), antiinflamasi nonsteroid (Agúndez, 2012), dan alergi rhinitis (Taylor-Clark, 2010). Berfungsi pada regulasi vaskular, usus, rahim, dan tonus otot polos bronkial, serta sekresi asam lambung (Corrêa and Fernandes, 2015).

Histamin juga berperan pada penyakit migrain (Yuan and Silberstein, 2018; Worm, 2019), parkinson/ PD (Jiménez-Jiménez, 2016), berpengaruh dalam proses tidur, asupan makanan, dan kontrol memori (Blandina and Passani, 2016). Berpartisipasi dalam pengaturan fungsi jantung, resistensi perifer, dan sirkulasi

volume darah (Jochem, 2016), kanker (Sterle, 2019), kanker payudara (Lamas, 2015), obesitas (Kumar, 2019), osteoporosis (Jarisch, 2014), leukemia akut (Perz and Ho, 2008), dan Alzheimer (Stevenson, 2010). Sebagian besar penyakit ini dapat dilakukan pengobatan dengan menargetkan H₄R.

Melihat besarnya peran histamin terutama H₄R, maka perlu untuk mengembangkan penelitian terkait aspek-aspek utama mengenai H₄R sebagai target pengobatan masa depan, pembaruan terkini meliputi ligan, dan pemodelan molekuler. Terapi reseptor ini dianggap menjanjikan untuk berbagai kondisi pengobatan, sehingga dianggap sebagai objek yang berguna untuk kepentingan terapeutik.

METODE PENELITIAN

Penelitian dilakukan dengan pendekatan Hubungan Kuantitatif Struktur dan Aktivitas (HKSA) menggunakan metode semi empiris Austin Model 1 (AM1), data AH₄ dari senyawa turunan indol diambil dari data eksperimen yang dilakukan oleh Venable (2005).

Perangkat pemodelan molekuler yang digunakan adalah Hyperchem versi 7 *evaluation version*, struktur kimia turunan indol dibuat dalam bentuk 2D, selanjutnya diubah ke dalam bentuk 3D sehingga menyerupai bentuk struktur senyawa yang sebenarnya, yaitu dengan menggunakan

fasilitas *Build (add H and model Build)*. Atom nitrogen yang merupakan substituen X dan empat atom hidrogen pada cincin benzen yang merupakan substituen R4, R5, R6, R7 yang terdapat pada struktur dasar dimodifikasi dengan memasukkan gugus senyawa pengganti.

Modifikasi jenis dan posisi substituen, posisinya difokuskan di daerah aktif senyawa yang merupakan atom-atom yang bertanggung jawab secara dominan terhadap aktivitas senyawa turunan indol. Setelah diperoleh struktur senyawa baru kemudian dilakukan perhitungan dengan optimasi geometri, hal tersebut dimaksudkan untuk mendapatkan harga deskriptor yang dilakukan pada senyawa *fitting* dan uji. Penentuan persamaan akhir

HKSA dilakukan dengan dengan melihat statistik multilinier antara data aktivitas senyawa hasil eksperimen laboratorium, dibandingkan dengan data eksperimen hasil perhitungan simulasi komputer. Terdapat dua persamaan HKSA terbaik yang diteliti, pertama mencakup nilai afinitas ikatan ligan terhadap reseptor, yang kedua mencakup aktivitas antihistamin ligan pada saat berikatan dengan H₄R.

HASIL PENELITIAN

Berdasarkan hasil pemisahan data senyawa *fitting* dan senyawa uji metode pada nilai pKi (binding affinity). Didapatkan dua senyawa *fitting* untuk mendapatkan model persamaan dan senyawa uji untuk menguji model persamaan sebelumnya, dapat dilihat pada tabel 1 sebagai berikut.

Tabel 1.

Pemisahan data Senyawa *fitting* dan Senyawa Uji Metode pada Nilai pKi (*Binding Affinity*).

Pembagian senyawa	Nomor Senyawa	pKi (mol)
Senyawa <i>fitting</i>	11	6,385
	6	6,833
	24	7,481
	5	7,495
	23	7,509
	20	7,569
	15	7,721
	4	7,770
	9	7,824
	14	7,824
	21	7,854
	7	8,097
	18	8,097
	17	8,155
Senyawa uji	8	8,398
	16	7,215
	10	7,337
	13	7,638
	22	7,959
	19	8,301

Data Aktivitas Inhibitor AH₄ Eksperimen dan Prediksi

Berdasarkan hasil penelitian didapatkan data aktivitas inhibitor AH₄

eksperimen dan prediksi. Dapat dilihat pada tabel 2 sebagai berikut.

Tabel 2.

Data Aktivitas Inhibitor AH₄ Eksperimen dan Prediksi

Senyawa Uji	logK _i (mol) Eksperimen	logK _i (mol) Prediksi		
		Model 1	Model 2	Model 3
10	7,337	7,401	8,048	7,719
13	7,638	7,596	8,236	7,861
16	7,215	7,067	7,730	7,300
19	8,301	8,970	9,670	9,053
22	7,958	8,217	8,912	8,387

Lanjutan Tabel 2.

logK _i (mol) Prediksi			
Model 4	Model 5	Model 6	Model 7
7,568	7,743	7,749	7,736
7,841	8,068	8,130	8,060
7,060	7,053	7,130	7,035
8,851	8,877	8,996	8,741
8,119	8,078	8,109	7,956

Data analisis HKSA pKi dengan Metode Backward dan Metode Enter

Berdasarkan hasil penelitian didapatkan data analisis HKSA pKi dengan metode Backward. Diperoleh hasil berupa

uji validasi persamaan model dengan aktifitas hasil eksperimen dibandingkan aktifitas hasil perhitungan, Dapat dilihat pada tabel 3 dan Tabel 4 sebagai berikut.

Tabel 3.

Data Analisis HKSA pKi dengan Metode *Backward*

Model Persamaan	Y (slope)	1-Y	R	1-R
model 3	0,952	0,048	0,755	0,246
model 4	0,973	0,027	0,728	0,272
model 5	0,964	0,036	0,620	0,380
model 6	0,957	0,043	0,607	0,393
model 7	0,971	0,029	0,622	0,379

Tabel 4.

Data Analisis HKSA pKi dengan Metode *Enter*

Model Persamaan	Y (Slope)	R
model 3	1,013	0,906
model 4	0,988	0,900
model 5	1,022	0,848
model 6	0,993	0,831
model 7	0,980	0,829

Data Analisis HKSA pA₂ dengan Metode Backward

Berdasarkan hasil penelitian didapatkan Data analisis HKSA pA₂ dengan metode Backward, berdasarkan hasil tabel 5, tabel 6 dan tabel 7 diperoleh

persamaan HKSA terbaik dengan pertimbangan seperti persamaan HKSA yang didapatkan sebelumnya, dapat dilihat pada tabel 5 sebagai berikut.

Tabel 5.

Data Analisis HKSA pA₂ dengan Metode *Backward*

Model Persamaan	Y (Slope)	R
model 6	1,001	0,823
model 7	1,047	0,825
model 8	1,013	0,566
model 9	0,971	0,559
model 10	0,957	0,643
model 11	0,999	0,826

Tabel 6.

Pemisahan senyawa *fitting* dan uji pada pA₂

Pembagian senyawa	Nomor Senyawa	pA ₂ (mol)
Senyawa <i>fitting</i>	5	6,8
	13	7,1
	15	7,1
	4	7,4
	23	7,5
	10	7,7
	20	7,7
	21	7,7
	7	7,8
	17	7,9
	22	8,0
	14	8,1
	18	8,1
Senyawa uji	19	8,2
	16	6,9
	24	7,3
	9	7,7
	8	8,1

Tabel 8.

Data analisis HKSA pA₂ dengan metode *Enter*

Model Persamaan	Y (Slope)	R
Model 6	0,990	0,862
Model 7	1,009	0,853
Model 8	0,953	0,793
Model 9	0,965	0,794
Model 10	0,992	0,776
Model 11	1,000	0,748

PEMBAHASAN

Analisis HKSA pada nilai pK_i (*binding affinity*)

Data pK_i eksperimen dari struktur senyawa turunan indol diperoleh dari jurnal Venable (2005), terdapat 21 turunan senyawa. Analisis HKSA hanya menggunakan 20 turunan senyawa indol dikarenakan ada satu senyawa yang tidak memenuhi kriteria, yaitu nilai pK_i lebih dari 500 nM, artinya tidak memiliki kemampuan untuk berikatan dengan reseptor sesuai aturan Lipinski. Senyawa nomor 12 memiliki nilai pK_i 3000 nM, sehingga senyawa nomor 12 tereliminasi.

Langkah awal sebelum analisis HKSA dilakukan pemisahan data menjadi data *fitting* dan data uji dari senyawa turunan indol, pemisahan data ke dalam data *fitting* bertujuan untuk menghasilkan model-model persamaan dan pemisahan data kedalam data uji bertujuan untuk menguji keakuratan model. Data aktivitas yang didapatkan dari data senyawa *fitting* nantinya dikorelasikan dengan data eksperimen laboratorium, sehingga bisa dilihat linieritasnya.

Pemisahan data dilakukan menggunakan metode *leave one out*, bertujuan untuk memperoleh model persamaan dengan akurasi prediksi yang cukup baik (Armunanto, 2004). Sebanyak 20 senyawa turunan indol diambil 5 senyawa dijadikan senyawa uji dengan cara mencari nilai tengah pK_i dari 20 senyawa

yang kemudian dari nilai tengah dihitung $\pm 0,2$ dan kelipatannya agar sebaran nilai menjadi merata dan mewakili populasi sampel hingga didapatkan 5 senyawa yang terpilih, sedangkan sisanya dijadikan senyawa *fitting*. data pemisahan dapat dilihat pada Tabel 1.

Model persamaan yang akan digunakan dipilih dari 7 model persamaan yang ada, diperlukan analisis menggunakan parameter statistik untuk bisa menemukan satu model terbaik dari semua model. Analisis parameter statistik yang pertama dilakukan terhadap koefisien korelasi (R), dari model-model yang ada semua telah memenuhi kriteria karena harganya mendekati satu yaitu berada pada kisaran harga 0,961-0,989. Dikarenakan dari 7 model persamaan, nilai R secara keseluruhan dari tiap model tidak terlalu jauh, yang menunjukkan koefisien korelasi yang besar antar model, maka dibutuhkan analisis lain untuk dapat menentukan satu persamaan terpilih.

Analisis statistik kedua dilakukan terhadap standar deviasi (SD), parameter ini menjadi ukuran absolut dari kualitas model. Dari model yang ada, terlihat memiliki harga standar deviasi yang mendekati nol dengan selisih antar model yang sangat kecil, kisaran standar deviasi tertinggi dan terendahnya yaitu antara 0,179-0,278 sehingga kesemuanya memenuhi kriteria statistik. Standar deviasi yang paling baik

adalah model persamaan nomor 5, namun secara keseluruhan perbedaan nilai persamaan tidak terlalu jauh.

Analisis parameter statistik yang ketiga dilakukan terhadap harga F untuk mengetahui tingkat signifikansi model, yaitu dengan membandingkan antara nilai eksperimen dengan nilai hasil perhitungan teoritis. Tidak semua model memenuhi kriteria ini karena rasio antara F_{hitung} dengan F_{tabel} kurang dari satu, yang berarti model tersebut tidak memiliki hubungan linearitas yang tinggi antara eksperimen dengan data perhitungan. Terdapat dua model persamaan yang tereliminasi, yaitu model 1 dan model 2, model lain memenuhi kriteria karena rasio antara F_{hitung} dengan F_{tabel} lebih dari satu yang ditandai dengan tingkat signifikansi model tersebut yang mencapai 95%. Guna memberikan gambaran tentang kemampuan prediksi dari masing-masing model, maka diperlukan uji lain berupa analisis nilai PRESS (*Predicted Residual Sum of Square*)

Nilai PRESS didapatkan dengan memasukkan variabel-variabel yang berpengaruh terhadap model-model hasil perhitungan regresi *Backward* terhadap data uji. Semakin kecil nilai PRESS suatu model persamaan HKSA, maka kemampuannya untuk memprediksi aktivitas biologis juga akan semakin baik. Semua model yang ada kemudian di uji validitas persamaanya dengan menggunakan 5 senyawa uji yang

tidak diikutsertakan dalam uji analisis statistik regresi multilinear metode *Backward*.

Uji validitas model persamaan dilakukan dengan membuat kurva hubungan antara aktivitas biologi eksperimen dengan aktivitas biologis prediksi, data selengkapnya dapat dilihat pada Tabel 2.

Dari data analisis hubungan kuantitatif struktur aktivitas dengan statistik metode *Backward*, Nilai R yang paling baik adalah model 3 karena paling mendekati 1, sementara itu nilai slope yang paling baik adalah model 4 karena paling baik mendekati 1. Dikarenakan selisih nilai R dan slope setiap model sangat berdekatan, maka setiap deskriptor dari masing-masing model perlu diuji lagi dengan menggunakan metode *Enter*, hasil selengkapnya pada tabel 3.

Analisis hubungan HKSA dengan statistik metode *Enter* menggunakan 5 model yang terpilih dari statistik metode *Backward*, prinsipnya hampir sama dengan statistik metode *Backward*, namun terdapat perbedaan yaitu memakai seluruh data senyawa (20 data), tidak hanya pada senyawa *fitting*. Variabel bebas yang digunakan adalah deskriptor yang terdapat pada masing-masing model yang dihasilkan pada saat metode *Backward* sebelumnya, sementara variabel tidak bebas menggunakan nilai log pK_i senyawa indol

hasil eksperimen. Hasil analisis statistik regresi multilinier metode *Enter* menghasilkan 5 model persamaan HKSA bisa di lihat pada tabel 4.

Semua model persamaan tersebut dikaji lebih lanjut menggunakan kriteria statistik untuk mendapatkan suatu model yang akan digunakan untuk memperoleh persamaan HKSA terbaik. Selanjutnya dilakukan uji validitas model persamaan dengan membuat kurva hubungan antara aktivitas biologi eksperimen dengan aktivitas biologis prediksi.

Dari hasil uji validitas model persamaan yang dilakukan dengan membuat kurva hubungan antara aktivitas biologi eksperimen dengan aktivitas biologis prediksi, maka didapatkan nilai R yang lebih baik adalah model 3 karena paling mendekati 1. Nilai slope yang paling baik adalah model 6 karena paling mendekati 1, dari penilaian ini maka perhatian tertuju pada dua model, yaitu model 3 dengan nilai R tertinggi, dan model 6 dengan nilai slope tertinggi, sisa model yang lain diabaikan.

Melihat selisih slope yang jauh antara model 3 dan 6, dimana model 6 paling mendekati satu yaitu 0,993 daripada model 3 dengan nilai 1,013, sementara nilai R yang paling mendekati 1 antara model 3 dan model 6 terpaut kecil yaitu 0,07, maka model 6 dipilih menjadi persamaan HKSA terbaik.

Persamaan HKSA terbaik model 6:
 $\log K_i = 16,688 + (qC2 \times 0,822) + (qC5 \times -40,666) + (qC6 \times -53,101) + (qC8 \times 43,826) + (\text{momen dipol} \times 0,156) + (\text{surface} \times 0,-076) + (\log P \times 0,-073) + (\text{polarizability} \times 0,931).$

Analisis HKSA pada nilai pA₂

Analisis HKSA selanjutnya dilakukan pada senyawa indol berdasarkan nilai aktivitasnya, dari data eksperimen Venable (2005) terdapat tiga senyawa yang tidak memiliki nilai aktivitas. Ketiga senyawa tersebut dieliminasi, yaitu senyawa dengan nomor 6, 11, dan 12, sehingga analisa HKSA hanya menggunakan 18 senyawa.

Selanjutnya setelah data dipisahkan menjadi data *fitting* dan data uji, data bisa dilihat pada tabel 5, maka dilakukan analisis statistik regresi multilinier menggunakan metode *Backward*. Deskriptor-deskriptor yang digunakan berupa momen momen dipole, *surface area*, logP, *polarisability*, dan muatan bersih atom qC2, qC5, qC6, dan qC8 sebagai variabel bebas, sementara itu variabel tidak bebas berupa data aktivitas histamin eksperimen.

Dari hasil eksperimen, data menunjukkan bahwa untuk model 1 hingga model 5 tidak memenuhi standar parameter pada harga rasio antara F_{hitung} dengan F_{tabel} . Harga rasio yang dihasilkan tidak lebih dari satu, korelasi antara data hasil eksperimen dengan data prediksi menjadi tidak signifikan sehingga secara otomatis persamaan 1-5 dieliminasi, selanjutnya bisa

dilihat pada tabel 5.

Uji validasi persamaan model 6 hingga model 11 digunakan untuk mencari nilai pA_2 prediksi dengan menggunakan nilai deskriptor dari senyawa uji (4 senyawa), tujuannya untuk menguji persamaan tiap model dengan senyawa yang tidak dipakai untuk membuat model tersebut. Nilai pA_2 eksperimen dan pA_2 prediksi dibuat kurva regresi sebagai validasi persamaan tiap model, model 1 hingga model 5 tidak diikuti sertakan karena sudah tereliminasi pada analisis parameter *Backward*.

Berdasarkan uji validasi persamaan, nilai R yang lebih baik adalah model 11 karena lebih mendekati 1, nilai slope yang lebih baik adalah model 6 karena lebih mendekati 1, dikarenakan selisih nilai R dan slope antara model 6 dan model 11 sangat berdekatan, maka setiap deskriptor dari masing-masing model perlu diuji lagi dengan menggunakan metode *Enter*.

Analisis HKSA dengan statistik metode *Enter* menggunakan 6 model yang terpilih dari statistik metode *Backward*, prinsipnya hampir sama dengan statistik metode *Backward*, variabel bebas dan data yang digunakan adalah total 18 senyawa turunan indol. Variabel bebas yang digunakan adalah deskriptor pada masing-masing model yang didapatkan pada saat metode *Backward*, sedangkan variabel tidak bebas menggunakan nilai pA_2 senyawa

indol hasil eksperimen. Hasil analisis statistik regresi multilinier metode *Enter* menghasilkan 6 model persamaan HKSA, semua model persamaan tersebut dikaji lebih lanjut menggunakan kriteria statistik untuk mendapatkan suatu model yang akan digunakan untuk memperoleh persamaan HKSA terbaik.

Dilihat dari nilai PRESS, model 11 paling baik karena paling mendekati nol, artinya nilai pA_2 eksperimen dengan pA_2 prediksi berdekatan atau mirip. Dari data PRESS bisa dilihat bahwa model no 11 adalah model paling baik, tetapi disini terdapat selisih nilai PRESS yang sangat tipis dengan model nomor 9, maka dari itu dilanjutkan dengan uji validasi persamaan dengan menggunakan 4 senyawa uji yang tidak diikutsertakan dalam uji analisis statistik regresi multilinier, uji validasi dilakukan dengan membuat kurva hubungan antara aktivitas biologis eksperimen dengan aktivitas biologis prediksi.

Dari data tabel 7, nilai pA_2 prediksi yang dihasilkan dari metode *Enter* dibuat kurva regresi dengan pA_2 eksperimen sebagai validasi persamaan tiap model. Berdasarkan kurva regresi pA_2 prediksi metode *Enter*, dengan pA_2 eksperimen sebagai validasi persamaan tiap model, didapat nilai R yang lebih baik adalah model 6 karena paling mendekati 1 dan nilai slope yang lebih baik adalah model 11

karena sama dengan 1.

Penilaian tertuju pada dua model, yaitu model 6 dengan nilai R tertinggi, dan model 11 dengan nilai slope tertinggi, sisa model yang lain diabaikan. Melihat selisih slope yang jauh antara model 6 dan 11, dimana model 11 sama dengan satu, sementara selisih R antara model 6 dan model 11 yang hanya terpaut cukup kecil yaitu 0,115, selain itu model 11 adalah model dengan deskriptor paling sedikit (2 deskriptor), sementara model nomor 6 terdapat 7 deskriptor, sehingga menjadikan model 11 terpilih sebagai persamaan HKSA terbaik.

Persamaan HKSA terbaik:

$$\log A_2 = -403,432 + (qC14 \times -4207,219) + (\log P \times -1,593).$$

Persamaan HKSA yang terpilih menjadi persamaan terbaik, dapat digunakan untuk membantu penelitian lebih lanjut dalam memodelkan struktur senyawa baru, sehingga diperoleh turunan indol yang memiliki aktivitas AH₄ dengan aktivitas terapeutik yang lebih baik. Setelah didapatkan senyawa baru, dapat dilakukan uji secara eksperimen terhadap senyawa baru hasil prediksi dengan menggunakan senyawa hasil dari pemodelan.

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

1. Terdapat hubungan kuantitatif antara senyawa turunan indol dengan

aktivitasnya sebagai AH₄, deskriptor yang berpengaruh adalah sifat elektronik berupa muatan atom (qC2, qC5, qC6, qC8, dan qC14), momen dipol, deskriptor sifat polaritas berupa *surface area* (SA), logP dan *polarisability*.

2. Statistik multilinier terhadap aktivitas dan sifat-sifat senyawa menghasilkan persamaan HKSA terbaik untuk aktivitas ikatan reseptor:

$$\log K_i = 16,688 + (qC2 \times 0,822) + (qC5 \times -40,666) + (qC6 \times -53,101) + (qC8 \times 43,826) + (\text{momen dipole} \times 0,156) + (\text{surface area} \times -0,076) + (\log P \times -0,073) + (\text{polarizability} \times 0,931).$$

3. Statistik multilinier terhadap aktivitas dan sifat-sifat senyawa menghasilkan persamaan HKSA terbaik untuk aktivitas anti AH₄

$$\log A_2 = -403,432 + (qC14 \times -4207,219) + (\log P \times -1,593).$$

Saran

1. Dilakukan penelitian lebih lanjut yaitu memodelkan senyawa baru dari turunan indol yang memiliki aktivitas AH₄, pemodelan dilakukan dengan menggunakan persamaan HKSA terbaik yang didapatkan dari penelitian ini.
2. Dilakukan uji secara eksperimen terhadap senyawa baru hasil pemodelan menggunakan persamaan HKSA terbaik, dan dilakukan uji

aktivitas untuk melihat seberapa besar akurasi persamaan model dapat membantuk penelitian eksperimen di laboratorium.

DAFTAR PUSTAKA

- Agúndez JAG, Ayuso P, Cornejo-García JA. 2012. The diamine oxidase gene is associated with hypersensitivity response to non-steroidal anti-inflammatory drugs. *PLoS One.*;7(11):1-8.
- Blandina P, Passani MB. 2016. Histamine receptors: preclinical and clinical aspects. Switzerland: Springer Nature;22.
- Burns D, Shin N, Jalluri R, Yao W, Scherle P. 2014. H₄ receptor antagonists and their potential therapeutic applications. *Med Chem.* 49:135-149.
- Corrêa MF, Fernandes JPDS. 2014. Histamine H₄ receptor ligands: future applications and state of art. *Chem Biol Drug Des.* 85(4):1-20.
- Haas H, Panula P. 2003. The role of histamine and the tuberomammillary nucleus in the nervous system. *Nat Rev Neurosci.*4(2):1-10.
- Jarisch R. 2015. Histamin intolerance. New York: Springer Heidelberg.
- Jiménez-Jiménez FJ, Alonso-Navarro H, García-Martín E, Agúndez JAG. 2016. Thr105Ile (rs11558538) polymorphism in the histamine N -methyltransferase (HNMT) gene and risk for parkinson disease. *Medicine.* 95(27):1-8.
- Jochem J, Altinbas B, Yalcin M. 2016. Involvement of the histaminergic system in the resuscitating effect of centrally acting leptin in haemorrhagic shock in rats. *J Physiol Pharmacol.*67(1):1-8.
- Kucher AN. 2019. Association of polymorphic variants of key histamine metabolism genes and histamine receptor genes with multifactorial diseases. *Russ J Genet.*55(7):1-21.
- Kumar A, Pasam VR, Thakur RK. 2019. Novel tetrahydroquinazolinamines as selective histamine 3 receptor antagonists for the treatment of obesity. *J Med Chem.*62(9):1-18.
- Martinel Lamas DJ, Croci M, Carabajal E. 2013. Therapeutic potential of histamine H₄ receptor agonists in triple-negative human breast cancer experimental model. *Br J Pharmacol.*170(1):1-12.
- Nelson WL. 2013. Antihistamines and related antiallergic and antiulcer agents. In: Foye's Principles of Medicinal Chemistry. 7th ed. Vol 41. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.1-28.
- Neumann D. 2016. Role of the histamine H₄-receptor in bronchial asthma. In: Handbook of Experimental Pharmacology. Vol 241. Switzerland: Springer International Publishing;1-13.
- Oda T, Morikawa N, Saito Y, Masuho Y, Matsumoto SI. 2000. Molecular cloning and characterization of a novel type of histamine receptor preferentially expressed in leukocytes. *J Biol Chem.*275(47):1-7.
- Parsons ME, Ganellin CR. 2006. Histamine and its receptors. *Br J Pharmacol.*147:1-9.
- Perz JB, Ho AD. 2008. Histamine dihydrochloride for the treatment of acute myeloid leukemia, malignant melanoma and renal cell carcinoma. *Futur Oncol.*4(2):1-9.
- Sterle HA, Nicoud MB, Massari NA. 2018. Immunomodulatory role of histamine H₄ receptor in breast cancer. *Br J Cancer.*120(1):1-11.
- Stevenson J, Sonuga-Barke E, McCann D. 2010. The role of histamine degradation gene

- polymorphisms in moderating the effects of food additives on children's ADHD symptoms. *Am J Psychiatry*.167:1-9.
- Taylor-Clark T. 2010. Histamine in allergic rhinitis. *Adv Exp Med Biol*.709:1-9.
- Venable JD, Cai H, Chai W. 2005. Preparation and biological evaluation of indole, benzimidazole, and thienopyrrole piperazine carboxamides: Potent human histamine H₄ antagonists. *J Med Chem*.48(26):2-10.
- Yuan H, Silberstein SD. 2017. Histamine and migraine. *Headache Curr*.58(1):1-10.