

Prosiding Seminar Nasional

Bijaksanakah Penggunaan **OBAT OFF LABEL** dalam Aplikasi Klinik?



Surakarta | 14 Juli 2012



Prosiding Seminar Nasional

Bijaksanakah Penggunaan **OBAT OFF LABEL** dalam Aplikasi Klinik?

Editor:

Prof. DR. R.A. Oetari, SU, MM, Apt.

Titik Sunarni, M.Si., Apt.

Ismi Rahmawati, M.Si., Apt.

Mamik PR., M.Si., Apt.

Surakarta | 14 Juli 2012

Fakultas Farmasi | Universitas Setia Budi | 2012

Proceeding Seminar Nasional - *Bijaksanakah
Penggunaan Obat Off Label dalam Aplikasi Klinis?*

Hak Cipta ©Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi
Surakarta, 2012

Diterbitkan oleh:
Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi, Surakarta
Jl. Letjen Sutoyo
Mojosongo - Surakarta
Jawa Tengah

Diterbitkan tahun 2012

ISBN 978-602-17281-2-3



Desain sampul dan tataletak: arifW
Dicetak oleh swarakan!, Yogyakarta
Isi di luar tanggung jawab percetakan

Daftar Isi

Kata Sambutan

1. Dekan Fakultas Farmasi USB	v
2. Wakil Rektor II Bidang Keuangan USB Surakarta	vi
3. Ketua panitia	vii

Makalah Diskusi Panel

A. Prabowo Pengawasan Obat oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan - Bagaimana dengan Obat Off Label	1
Prof Dr Iwan Dwiprahasto Penggunaan Obat Off-Label	5
Suharjono Mekanisme Aksi Kerja Obat Off Label dalam Bidang Pediatri dan Geriatri	11

Makalah Peserta

Jamilah Sarimanah, Theresia Neot, Tessa Chrisma Putra Pellondou, R.A.Oetari <i>Pola Persepan Obat di Apotik Asri, Klaten Tahun 2008</i>	17
Ismi Rahmawati, Nuraini Harmastuti Uji Aktivitas Antibakteri Seri Senyawa Turunan Kalkon pada Bakteri <i>Staphylococcus aureus</i> dan <i>Salmonella typhi</i>	21
Fitriati Y., Merari J., Herdwiani W Seduhan Coklat Mempengaruhi Profil Farmakokinetika Paracetamol	26
Agnes Sri Harti, Heni Nurkusumawati, Estuningsih Uji Aktivitas Antijamur Ekstrak Daun Sirih Merah (<i>Piper betle</i> L. var <i>Rubrum</i>) untuk Pencegahan Kandidiasis	30
Iswandi, Puji Lestari, Nuraini Harmastuti Pengaruh Suhu terhadap Kadar Vitamin B1 dalam Kacang Tanah secara Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT)	37

Sambutan Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi

Ketua Yayasan Pendidikan Setia Budi, yang kami hormati

Rektor Universitas Setia Budi, yang kami hormati

Segenap civitas akademika Fakultas Farmasi, yang kami hormati

Para Pembicara Drs. Agus Prabowo, M.Si., Apt, Prof. dr. Iwan Dwi Prahasto, M.Med.Sc, Ph.D. DR. Suharjono, MS., Apt yang saya hormati

Bapak / Ibu serta saudara / i Peserta Seminar

Assalamu'alaikum Wr. Wb

Alhamdulillah Puji Syukur kita panjatkan kepada Allah SWT yang diberikan kepada kita semua sehingga dapat terselenggaranya acara Seminar Nasional Fakultas Farmasi dengan tema: "Bijaksanakah penggunaan obat off label dalam aplikasi klinik?" Yang diselenggarakan oleh Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi dapat terselenggara pada hari ini, 14 Juli 2012.

Hadirin yang saya hormati,

Sebagai institusi pendidikan, Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi mempunyai tanggung jawab untuk memberikan sumbangan kepada Bangsa dan Negara tercinta ini memfasilitasi memberikan informasi terkini dalam perkembangan ilmu dan teknologi di bidang farmasi khususnya dan di bidang kesehatan pada umumnya. Selain itu juga hasil pemikiran – pemikiran baru dapat dipublikasikan sehingga dapat bermanfaat bagi kita semua.

Seminar Nasional ini merupakan agenda tahunan dari Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi diharapkan kepada civitas akademika baik dari dalam maupun dari luar serta para praktisi – praktisi dapat mempersiapkan diri dalam mempublikasikan hasil-hasil penelitiannya. Hasil penelitian dapat berupa bidang farmasi maupun bidang kesehatan lainnya yang dapat bermanfaat bagi bangsa dan Negara ini. Dengan adanya publikasi hasil penelitian dari berbagai peneliti maka permasalahan – permasalahan utama bangsa ini terutama di bidang farmasi pada khususnya dan kesehatan pada umumnya dapat terjawab dan dapat bermanfaat bagi kita semua.

Saya ucapkan terimakasih kepada panitia yang telah mempersiapkan acara ini dengan sebaik mungkin yang telah mengambil tema "Bijaksanakah penggunaan obat off label dalam aplikasi klinik?". Tema yang diambil pada seminar ini sudah tepat. Karena masyarakat umum selalu dihantui dengan amankah obat yang saya konsumsi? Tepat indikasikan obat yang saya konsumsi? Maka pada kesempatan ini dapat mengupas tuntas dari segi aman, tepat obat, tepat dosis, tepat pasien dan terhindar dari efek samping yang berbahaya bagi pasien.

Pada kesempatan ini saya juga mengucapkan terima kasih kepada civitas akademika Universitas Setia Budi serta pihak lain yang telah membantu terselenggaranya kegiatan Seminar Nasional ini. Besar harapan kami semoga hasil Seminar Nasional ini dapat bermanfaat dan dapat menyumbang saran hasil – hasil pemikiran peneliti kepada bangsa dan Negara. Dan semoga di tahun – tahun ke depan para peneliti dapat mempersiapkan diri untuk mempublikasi hasil karya dan hasil sumbang pikirannya..

Akhir sambutan ini, saya ucapkan selamat datang dan selamat mengikuti acara Seminar Nasional Fakultas Farmasi ini semoga dapat bermanfaat bagi kita semua. Apabila adanya kekurangan dalam pelaksanaan Seminar Nasional ini ijin kami menyampaikan permohonan maaf. Sekali lagi kami ucapkan selamat berseminar mudah – mudahan hasilnya dapat bermanfaat bagi kita semua. Amien.

Wassalamu'alaikum Wr Wb.

Surakarta, 14 Juli 2012

Dekan Fakultas Farmasi USB

Prof. Dr. R.A Oetari, SU. Apt

Sambutan Wakil Rektor II Bidang Keuangan Universitas Setia Budi

Yang terhormat :

Rekan-rekan Wakil Rektor Universitas Setia Budi,

Dekan Fakultas Farmasi atau yang mewakili yang saya hormati.

Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi atau yang mewakili

Para pembicara Drs. Agus Prabowo, M.Si., Apt, Prof. dr. Iwan Dwi Prahasto, M.Med.Sc, Ph.D. DR. Suharjono, MS., Apt yang saya hormati

Tamu undangan yang saya hormati

Peserta Seminar Nasional yang berbahagia.

Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Puji syukur kita panjatkan ke hadirat Allah SWT yang telah memberikan rahmat dan hidayah-Nya, sehingga pada hari ini kita dapat berkumpul dalam acara Seminar Nasional dengan tema : “Bijaksanakah penggunaan obat off label dalam aplikasi klinik?” yang diselenggarakan oleh Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi.

Hadirin yang saya hormati.

Kondisi Pengobatan Klinik yang berkembang saat ini, sudah tentu merupakan suatu tantangan bagi Farmasis agar dapat mengembangkan obat-obat sehingga dapat menghadirkan suatu obat yang bermutu, obat yang aman dan obat yang berkhasiat yang didukung dengan data-data ilmiah yang dapat dipertanggung jawabkan. Kami dari pihak rektorat mendorong fakultas farmasi untuk senantiasa ikut berperan aktif dalam pengembangan pengobatan dengan memfasilitasi penyampaian informasi-informasi terkini melalui kajian-kajian ilmiah dari para pakar yang berkompeten seperti pada seminar hari ini. Kami mendukung inisiatif Dekan Fakultas Farmasi USB berikut jajarannya khususnya Program Profesi Apoteker yang dengan jeli mengangkat pengobatan off-label sebagai tema dalam Seminar Nasional yang dibahas dari berbagai aspek baik dari segi keamanan maupun klinis dengan mengundang pembicara dari kalangan Praktisi dokter di RS dan regulator dari BPOM maupun Akademisi.

Pada kesempatan ini kami mengucapkan terima kasih kepada Drs. Agus Prabowo, M.Si., Apt, Prof. dr. Iwan Dwi Prahasto, M.Med.Sc, Ph.D. DR. Suharjono, MS., Apt yang telah berkenan menjadi pembicara dalam seminar Nasional ini.

Kami berharap hasil Seminar hari ini bisa bermanfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan dan bermanfaat bagi masyarakat luas pada umumnya. Kami ucapkan selamat mengikuti acara Seminar Nasional Fakultas Farmasi ini. Teruslah berkarya, teruslah melahirkan penelitian-penelitian yang berguna bagi masyarakat. Dan semoga apa yang hari diperoleh akan berguna di masa datang.

Akhir kata, Selamat mengikuti seminar

Wassalamu'alaikum Wr. Wb.

Wakil Rektor II

Yuni Kristianto, SE, MM.

Sambutan

Ketua Panitia Seminar Nasional

Bismillahirrahmanirrahim

Yang terhormat

Wakil Rektor II Universitas Setia Budi

Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi atau yang mewakili

Para pembicara Drs. Agus Prabowo, M.Si., Apt, Prof. dr. Iwan Dwi Prahasto, M.Med.Sc, Ph.D. DR. Suharjono, MS., Apt yang saya hormati

Peserta Seminar dan Para Pemakalah yang saya banggakan

Tamu undangan yang berbahagia

Assalamu'alaikum Wr.Wb

Puji syukur kami panjatkan ke hadirat Allah SAW atas limpahan rahmat, taufiq dan hidayahnya sehingga kita sekalian dapat hadir pada pagi hari yang cerah ini dalam rangka Seminar Program Profesi Apoteker dengan tema

Seminar ini merupakan agenda rutin tahunan yang bertujuan selain menumbuhkan iklim suasana akademis yang ilmiah dan juga sebagai media transfer pengetahuan, hasil-hasil penelitian terbaru dari para pakar, praktisi, dan peneliti seputar materi yang menjadi pembahasan pada seminar kali ini.

Tema yang kita usung dalam seminar kali ini adalah "Bijaksanakah penggunaan obat off label dalam aplikasi klinik?" Latar belakang pemilihan tema dikarenakan Penggunaan obat off-label yang cukup tinggi pada terapi. Off-label adalah penggunaan obat di luar indikasi yang disetujui oleh lembaga yang berwenang. Bagi sejawat apoteker, pengetahuan tentang obat-obat off-label sangat penting untuk memahami pengobatan seorang pasien. Jika dijumpai suatu obat yang nampaknya tidak sesuai indikasi, sebaiknya tidak serta merta menyatakan bahwa pengobatan tidak rasional, karena bisa jadi ada bukti-bukti klinis baru mengenai penggunaan obat tersebut yang belum dimintakan persetujuan dan masih dalam tahap investigational. Sejawat apoteker dan calon apoteker perlu memperluas wawasan dan selalu meng-update pengetahuan mengenai obat-obat baru maupun bukti-bukti klinis baru yang sangat cepat perkembangannya. Dengan berbagai permasalahan yang ada, diharapkan melalui seminar ini ada tambahan informasi mengenai penggunaan dan permasalahan obat off-label.

Untuk itu mari kita manfaatkan kesempatan langka ini semaksimal mungkin untuk saling berdiskusi, bertukar informasi dan menggali pengetahuan sedalam-dalamnya dari para pembicara yang sangat kompeten dibidangnya yang sengaja kami undang.

Pada kesempatan yang baik ini kami menyampaikan ucapan terimakasih kepada Rektor Universitas Setia Budi, Dekan Fakultas Farmasi yang telah memberi kesempatan terlaksannya seminar hari ini, Bapak/Ibu Pembicara yang telah menyempatkan waktu berbagi ilmu, Peserta Seminar dan Pemakalah atas kontribusinya, sponsor dan pihak-pihak lain yang tidak bisa kita sebutkan satu per satu terima kasih atas kerja samanya dan dukungannya sehingga dapat terwujud Seminar Nasional pada hari ini. Seluruh Panitia yang sudah bekerja keras demi lancarnya kegiatan seminar ini.

Kami percaya seminar yang diselenggarakan masih jauh dari sempurna dan masih banyak kekurangan. Saran, kritik dan masukan sangat kami harapkan untuk perbaikan pelaksanaan seminar di masa datang.

Akhirnya kami sampaikan selamat mengikuti acara ini, Insya Allah bermanfaat bagi kita semua.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb

Surakarta, 14 Juli 2012

Ketua Panitia

Titik Sunarni, M.Si, Apt.



Makalah

Uji Aktivitas Antibakteri Seri Senyawa Turunan Kalkon pada Bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Salmonella typhi*

Ismi Rahmawati, Nuraini Harmastuti

Intisari

Kalkon merupakan senyawa dasar sebagai penyusun flavonoid dan telah dibuktikan mempunyai bermacam-macam aktivitas biologi, diantaranya sebagai antibakteri. Penelitian ini bertujuan mengetahui apakah senyawa *p*-klorokalkon, *p*-metoksi-*p*-klorokalkon, *p*-metoksikalkon memiliki aktivitas antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus* dan *Salmonella typhi*.

Senyawa *p*-klorokalkon, *p*-metoksi-*p*-klorokalkon, dan *p*-metoksikalkon diperoleh dari Laboratorium Sintesis Organik Universitas Setia Budi. Uji aktivitas menggunakan metode dilusi untuk mengetahui Kadar Bunuh Minimal dari senyawa-senyawa turunan kalkon tersebut. Metode dilusi dengan cara pengenceran 12 tabung, yaitu berupa satu seri pengenceran dengan konsentrasi 6.250 ppm, 1562,5000 ppm, 390,6250 ppm, 97,6563 ppm, 24,4141 ppm, 6,1035 ppm, 1,5259 ppm, 0,3815 ppm, 0,0954 ppm, 0,0238 ppm, kemudian diinokulasikan pada medium diferensial untuk masing-masing bakteri. Data hasil metode dilusi kemudian dibandingkan dengan hasil komputasi kimia untuk mengetahui hubungan struktur aktivitas.

Hasil penelitian menunjukkan *p*-klorokalkon, *p*-metoksi-*p*-klorokalkon dan *p*-metoksikalkon mempunyai KBM (Konsentrasi Bunuh Minimal) terhadap *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 berturut-turut pada konsentrasi 0,0954 ppm, 390,6250 ppm dan 390,6250 ppm. Senyawa *p*-klorokalkon, *p*-metoksi *p*-klorokalkon dan *p*-klorokalkon mempunyai KBM terhadap *Salmonella typhi* ATCC 19430 berturut-turut dengan konsentrasi 3125 µg/ml; 781,25 µg/ml; dan 1562,5 µg/ml. Keberadaan gugus *Electron Donating Group* (EDG) dan *Electron Withdrawing Group* (EWG), muatan $c\beta$, dan log P memberi pengaruh peningkatan dan penurunan aktivitas senyawa-senyawa turunan kalkon sebagai antibakteri.

Kata kunci: turunan kalkon, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, dilusi

I. Pendahuluan

Pencarian senyawa antimikroba baru perlu dilakukan yang diharapkan berpotensi lebih baik dengan toksisitas yang lebih rendah. Kalkon sebagai senyawa alam, merupakan prekursor dalam biosintesis senyawa flavonoid melalui isomerisasi menjadi senyawa flavanon dalam tumbuhan (Sastrohamidjoyo 1996). Senyawa turunan kalkon telah dibuktikan mempunyai bermacam-macam aktivitas biologi, antara lain sebagai antibakteri (Devia et al 1998), antijamur (Alam et al 2004; Harmastuti dkk 2007), agen sitotoksik (Harmastuti 2005; Harmastuti dan Supriyadi 2007), antiinflamasi (Batt et al 1993; Sogawa et al 1993).

Lee dkk (1995) dalam mempelajari hubungan struktur quinolon terhadap aktivitas antibakteri diantaranya menggunakan parameter interaksi elektrostatik. Penelitian hubungan struktur dan aktivitas pada senyawa kalkon menunjukkan bahwa gugus enon memegang peranan yang penting dalam aktivitasnya (Batt et al 1993; Robinson 2003; Sogawa et al 1993). Atom C β pada gugus enon bersifat elektrofilik dapat mengalkilasi suatu nukleofil biologis

melalui konjugasi (Batt et al 1993; Sogawa et al 1993), digunakan untuk menggambarkan interaksi elektrostatik. Modifikasi pada dua cincin aromatik kalkon diharapkan mampu meningkatkan elektrofilisitas struktur enon.

Turunan kalkon memiliki gugus/substituen *Electron Donating Groups* (EDG) yaitu *p*-metoksikalkon dan substituen *Electron Withdrawing Group* (EWG) yaitu *p*-klorokalkon sedangkan pada *p*-metoksi-*p*-klorokalkon memiliki keduanya, baik EDG maupun EWG. Ketiga senyawa tersebut digunakan untuk mempelajari pengaruh perubahan gugus EDG dan EWG yang tersubstitusi pada posisi *para* di cincin aromatik terhadap efek antibakteri pada *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (bakteri Gram positif) dan *Salmonella typhi* ATCC 19430 (bakteri Gram negatif).

Bahan dan Alat

Bahan

Senyawa turunan kalkon hasil sintesis ini terdiri 3 macam yaitu: *p*-klorokalkon (Harmastuti 2005), *p*-metoksi-*p*-

klorokalkon (Harmastuti 2005), p-metoksikalkon (Harmastuti 2007). Bakteri uji *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 dan *Salmonella typhii* ATCC 19430, DMSO (*Dimetil Sulfoxide*), H₂O₂, kalium tellurit, lugol iodine, cat kristal violet, etanol, aseton, safranin, aquadest. BHI (*Brain Heart Infusion*), NA (*Nutrien Agar*), VJA (*Vogel Johnson Agar*), MHA (*Muller Hinton Agar*), Bismuth Sulfite Agar (BSA), Kliger Iron Agar (KIA), Sulfida Indol Motilitas (SIM), Lysin Iron Agar (LIA), Citrate.

Alat

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini meliputi timbangan, tabung reaksi steril, cawan petri steril, jarum ose, jarum ent, kapas lidi steril, entkas, mikropipet 500 μ L, pinset, dan lampu spiritus, rak tabung, tabung reaksi 2ml, inkubator, mikroskop.

Jalannya Penelitian

Pengambilan bahan

Bahan diambil dari hasil sintesis senyawa turunan kalkon (*p*-klorokalkon; *p*-metoksikalkon; *p*-metoksi *p*-klorokalkon) oleh Harmastuti (2005).

Pembuatan suspensi bakteri

Bakteri uji dalam biakan murni media NA (*Nutrien Agar*) yang telah diinkubasi selama 37°C selama 24 jam diambil satu ose kemudian dimasukkan ke dalam tabung yang telah diisi BHI (*Brain Heart Infusion*) lalu diinkubasi pada suhu 37°C selama 5-8 jam selanjutnya diencerkan dengan aquadest steril sampai didapat kekeruhan yang sama dengan standar Brown II (Bonang dan Koeswardono 1982).

Pengujian antibakteri

Metode dilusi. Senyawa uji dengan konsentrasi 25.000 μ g/ml yang telah dibuat, diuji secara mikrobiologis dengan bakteri uji *Staphylococcus aureus* ATCC 25923. Metode yang digunakan adalah metode dilusi. Biakan bakteri *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 diinokulasikan dalam 1 ml media cair BHI, lalu media cair BHI yang berisi bakteri ini diinkubasikan pada suhu 37°C selama 24 jam. Suspensi biakan tersebut diencerkan sampai 1000 kali (0,1 ml inokulum + 100 ml media).

Senyawa uji dilarutkan dalam pelarut DMSO (*Dimetil Sulfoxide*) sebanyak 1ml sehingga diperoleh kadar 50.000 μ g/ml, kemudian senyawa 50.000 μ g/ml itu diambil 0,5ml lalu diencerkan dengan media tumbuh hingga 1 ml sehingga diperoleh konsentrasi 25.000 μ g/ml. Siapkan 12 tabung reaksi steril. Tabung I diisi 1 ml senyawa sebagai kontrol negatif, tabung II sampai XI diisi masing-masing 0,5 ml media tumbuh, tabung XII diisi 1 ml inokulum sebagai kontrol positif.

Tabung II ditambah 0,5 ml senyawa uji dengan konsentrasi 25.000 μ g/ml lalu campur dengan pengencer. Senyawa uji dibuat variasi konsentrasi dengan cara: ambil 0,5 ml dari tabung II lalu dimasukkan ke tabung III, dari tabung III pindahkan ke tabung IV sebanyak 0,5 ml juga. Perlakuan semacam ini dilakukan sama seterusnya sampai tabung ke XI. Tabung XI diambil 0,5 ml dan dibuang. Tabung II sampai dengan tabung XI merupakan tabung yang berisi senyawa uji dengan konsentrasi tertentu. Suspensi bakteri yang telah diencerkan tadi dimasukkan kedalam tabung II hingga tabung XI sebanyak 0,5 ml.

Semua tabung diinkubasi pada suhu 37°C selama 24-48 jam lalu amati adanya pertumbuhan (kekeruhan) dengan cara membandingkan tabung I (kontrol negatif) dan tabung X (kontrol positif). Menentukan MKC (KBM) dengan cara tabung media yang jernih diinokulasikan secara goresan pada lempeng VJA lalu media yang sudah digoreskan diinkubasi pada suhu 37°C selama 24-48 jam. Ada tidaknya koloni yang tumbuh pada permukaan lempeng VJA dicatat sebagai data pertumbuhan bakteri sehingga didapatkan Kadar Bunuh Minimal (KBM) dari senyawa-senyawa uji..

Analisa Data

Hasil uji aktivitas antibakteri dengan parameter yang digunakan dalam analisis kualitatif hubungan struktur dan aktivitas adalah sifat kimia berupa sifat elektronik muatan netto C β , Keberadaan gugus *Electron Donating Group* (EDG) dan *Electron Withdrawing Group* (EWG) dan log P.

Hasil Penelitian dan Pembahasan

Hasil pengambilan bahan/sampel

Sampel diambil dari hasil sintesis senyawa turunan kalkon oleh Harmastuti (2005) berupa serbuk kristal putih, tidak berbau, terdiri dari 3 senyawa turunan (*p*-klorokalkon; *p*-metoksikalkon; *p*-metoksi *p*-klorokalkon).

Hasil Uji Aktivitas Antibakteri Senyawa Turunan Kalkon

Penelitian ini telah dilakukan uji aktivitas antibakteri senyawa turunan kalkon pada *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 dan *Salmonella typhii* ATCC 19430 menggunakan metode dilusi cair. Harga KBM dapat ditentukan dengan menggunakan metode dilusi cair, Aktivitas antibakteri ketiga senyawa turunan kalkon pada *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 disajikan pada tabel 1.

Tabel 1. Data pertumbuhan bakteri yang diperoleh dari goresan pada media VJA

Tabung	Konsentrasi senyawa (ppm)	Konsentrasi DMSO (%)	Jenis senyawa		
			A	B	C
1	kontrol -	Larutan senyawa	-	-	-
2	6.250,0000	12,50000	-	-	-
3	1562,5000	3,12500	-	-	-
4	390,6250	0,78125	-	-	-
5	97,6563	0,19531	-	+	+
6	24,4141	0,04883	-	+	+
7	6,1035	0,01221	-	+	+
8	1,5259	0,00305	-	+	+
9	0,3815	0,00076	-	+	+
10	0,0954	0,00019	-	+	+
11	0,0238	0,00005	+	+	+
12	kontrol +	Bakteri + media	+	+	+

keterangan:

(-) : senyawa aktif (tidak ada pertumbuhan)
(+): tidak aktif (ada pertumbuhan bakteri)
A : p-klorokalkon
B : p-metoksi-p-klorokalkon
C : p-metoksikalkon
kontrol (-) = larutan senyawa + media
kontrol (+) = bakteri + media

Hasil uji dilusi dari setiap sediaan sampel terhadap bakteri *Salmonella typhii* ATCC 19430 dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Uji dilusi p-klorokalkon terhadap *Salmonella typhii* ATCC 19430

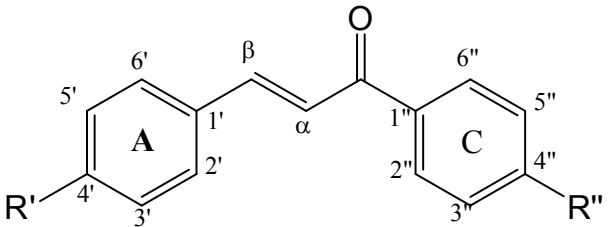
Tabung No	Konsentrasi Sampel (ppm)	Konsentrasi DMSO (%)	Hasil Pengamatan		
			A	B	C
1	Kontrol (-)	100	-	-	-
2	12500	25	-	-	-
3	6250	12,5	-	-	-
4	3125	6,25	-	-	-
5	1562,5	3,125	+	-	-
6	781,25	1,563	+	-	+
7	390,625	0,781	+	+	+
8	195,313	0,392	+	+	+
9	97,656	0,195	+	+	+
10	48,828	0,098	+	+	+
11	24,414	0,049	+	+	+
12	Kontrol (+)	0	+	+	+

Keterangan:

(+) : Ada pertumbuhan bakteri
(-) : Tidak ada pertumbuhan bakteri
A : p-klorokalkon
B : p-metoksi p-klorokalkon
C : p-metoksikalkon

Hubungan Kualitatif Struktur dan Aktivitas Antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus* ATCC 25923

Reaktivitas dari senyawa kimia akan berubah bila struktur kimia berubah, perubahan struktur kimia akan membawa perubahan sifat biologis. Setiap suatu senyawa aktif yang diketahui perubahan strukturnya dengan perubahan aktivitas biologinya dinamakan mempelajari hubungan Structure-Activity (SAR) (Wolff, 1994). Menurut Schunack et al., (1990) jenis dan intensitas hubungan antaraksi antara senyawa obat dan sistem biologik sangat ditentukan oleh sifat fisika dan kimia molekul obat. Sifat ini adalah hasil dari jenis dan jumlah serta ikatan antar atom dan susunan ruang atom yang membentuk molekulnya. Dalam mempelajari aktivitas suatu obat dengan metode Structure-Activity (SAR), diperlukan parameter-parameter fisika kimia tertentu yang berkaitan, sehingga dapat digunakan untuk memprediksi molekul obat baru yang lebih potensial, parameter fisika kimia yang digunakan dalam penelitian ini adalah parameter hidrofobik (log P) dan efek elektronik (EDG, EWG dan Cβ).



Gambar 10. Senyawa uji turunan kalkon

Tabel 2. Aktivitas Antibakteri ketiga senyawa turunan kalkon

Senyawa	R'	R''	Konsentrasi Terkecil Aktivitas
p-klorokalkon	Cl	H	0,0954 ppm
p-metoksi-p-klorokalkon	Cl	OCH ₃	390,6250 ppm
p-metoksikalkon	OCH ₃	H	390,6250 ppm

p-klorokalkon mempunyai aktivitas penghambatan pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 lebih besar daripada p-metoksi-p-klorokalkon. Adanya substituen (gugus metoksi) berposisi 4'' pada cincin

aromatik yang langsung terikat pada gugus karbonil keton kalkan dari *p*-metoksi-*p*-klorokalkan memberikan pengaruh efek elektronik yang lebih rendah dibanding induknya *p*-klorokalkan. Hal ini didasarkan kemungkinan mekanisme aksi kalkan yang disebabkan terutama karena kalkan mempunyai gugus enon yang bersifat elektrofil yang dapat mengalkilasi suatu nukleofil biologi secara adisi konjugat, maka senyawa enon dengan atom C β yang lebih bersifat elektrofil akan menunjukkan aktivitas yang lebih besar. Berdasarkan perhitungan secara komputasi kimia diperoleh nilai muatan *netto* atom C β , yaitu urutan sifat kepositifan nilai muatan *netto* C β *p*-klorokalkan lebih positif daripada nilai muatan *netto* C β *p*-metoksi-*p*-klorokalkan, dengan demikian secara teoritis aktivitas *p*-klorokalkan lebih besar daripada *p*-metoksi-*p*-klorokalkan sehingga sesuai dengan hipotesis bahwa adanya gugus pemberi elektron yaitu gugus metoksi pada cincin aromatik akan menurunkan aktivitas.

Adanya *EDG* yaitu gugus metoksi (—OCH_3), pada posisi 4' di cincin aromatik A dari *p*-metoksikalkan mempunyai aktivitas penghambatan pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 lebih rendah daripada *p*-klorokalkan yang tersubstitusi oleh *EWG* yaitu atom Cl. Hal ini didasarkan adanya gugus pendorong elektron (gugus metoksi) yang tersubstitusi pada cincin aromatik yang berposisi β terhadap gugus karbonil keton kalkan, bertendensi melemahkan aktivitasnya, sedangkan gugus penarik elektron (atom kloro) akan bertendensi meningkatkan potensinya sehingga aktivitas *p*-klorokalkan lebih besar daripada *p*-metoksikalkan walaupun mekanisme ini, akan dipengaruhi juga oleh hambatan sterik dari dua gugus metil pada O metoksi (McMurry 2004) terhadap muatan *netto* C β *p*-metoksikalkan.

Hubungan Kualitatif Struktur dan Aktivitas Antibakteri terhadap *Salmonella typhii*

Tabel 4. Aktivitas antibakteri ketiga senyawa turunan kalkan

No	Nama Senyawa	R'	R''	KBM (Konsentrasi Bunuh Minimum) (μg/ml)
1	<i>p</i> -klorokalkan	Cl	H	3125
2	<i>p</i> -metoksikalkan	OCH ₃	H	1562,5
3	<i>p</i> -metoksi <i>p</i> -klorokalkan	Cl	OCH ₃	781,25

Tabel 5. Hubungan struktur aktivitas senyawa turunan kalkan berdasarkan komputasi dari Hypercam

No	Nama Senyawa	R'	R''	c β	Log P
1	<i>p</i> -klorokalkan	Cl	H	0,003	3,968
2	<i>p</i> -metoksikalkan	OCH ₃	H	0,019	3,48
3	<i>p</i> -metoksi <i>p</i> -klorokalkan	Cl	OCH ₃	0,001	4,0168

Salmonella typhii merupakan Gram negatif. Struktur dari Gram negatif lebih kompleks dari Gram positif yang mana Gram positif pada dinding selnya lebih tebal dan memiliki lapisan peptidoglikan yang tebal, dan pada Gram negatif terdiri dari lapisan-lapisan peptidoglikan, lipoprotein dan lipopolisakarida.. Lipopolisakarida dinding sel Gram negatif terdiri dari suatu lipid yang kompleks.(Jawets, 1986). Parameter hidrofobik (lipofilik) yang sering digunakan dalam hubungan struktur aktivitas antara lain adalah logaritma koefisien partisi (log P) dimana log P adalah parameter hidrofobik yang karakteristik dari gugus-gugus kimia yang disubstitusikan dalam suatu senyawa induk (Siswandono 1995). Berdasarkan perhitungan secara komputasi kimia log P pada tabel 5 *p*-metoksi *p*-klorokalkan memiliki logP terbesar yaitu 4,0168 sehingga senyawa *p*-metoksi *p*-klorokalkan paling lipofil dibandingkan *p*-klorokalkan dan *p*-metoksikalkan. Hal tersebut yang mendasari senyawa *p*-metoksi *p*-klorokalkan memiliki aktivitas antibakteri terhadap *Salmonella typhii* ATCC 19430, tertinggi dibandingkan *p*-klorokalkan dan *p*-metoksikalkan.

p-metoksikalkan mempunyai aktivitas penghambatan pertumbuhan bakteri *Salmonella typhii* ATCC 19430 lebih besar dari pada *p*-klorokalkan dengan. Hal ini berdasarkan kemungkinan mekanisme aksi kalkan yang terutama karena kalkan mempunyai gugus enon yang dapat mengalkilasi suatu nukleofil biologi secara adisi konjugasi, maka senyawa enon dengan atom c β yang lebih bersifat elektrofil akan menunjukkan aktivitas yang lebih besar. Berdasarkan perhitungan secara komputasi kimia yaitu urutan sifat kepositifan nilai muatan *netto* c β *p*-metoksi kalkan lebih positif dari pada nilai muatan *netto* c β *p*-klorokalkan. Sehingga secara teoritis aktivitas *p*-metoksikalkan lebih besar daripada *p*-klorokalkan. Pada proses distribusi obat pengaruh hidrofobik pada umumnya lebih besar dibanding sifat elektronik (Siswandono 1995).

p-klorokalkan mempunyai aktivitas penghambatan pertumbuhan bakteri *Samonella typhii* ATCC 19430 lebih kecil dari *p*-metoksikalkan. *p*-metoksikalkan lebih kecil dibanding *p*-metoksi *p*-klorokalkan. Ditinjau dari komputasi log P *p*-metoksi *p*-klorokalkan lebih besar dari *p*-klorokalkan dan log P *p*-metoksi *p*-klorokalkan lebih besar

dari pada *p*-metoksikalkon, hal ini dimungkinkan bahwa adanya gugus EDG yaitu gugus metoksi (O-CH₃) pada posisi 4'' di cincin aromatik B dan adanya gugus EWG yaitu atom Cl pada posisi 4' di cincin aromatik A dari *p*-metoksi *p*-klorokalkon meningkatkan aktivitas. Hal ini didasarkan kemungkinan adanya gugus penarik elektron (gugus Cl) akan meningkatkan aktivitas dengan membuat cβ semakin positif dan gugus pendorong elektron (gugus metoksi) akan menginduksi ke dalam dan beresonansi sehingga membuat muatan O dari C karbonil menjadi negatif dan muatan cβ semakin positif sehingga *p*-metoksi *p*-klorokalkon semakin elektrofilik dan nilai log P *p*-metoksi *p*-klorokalkon juga lebih besar sehingga keaktifan bertambah.

Ucapan Terimakasih

Kami ucapkan terimakasih untuk Resti dan Yuyun yang telah membantu terselesaikannya penelitian ini.

Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian disimpulkan bahwa:

Pertama, senyawa *p*-klorokalkon, *p*-metoksikalkon, *p*-metoksi *p*-klorokalkon mempunyai aktivitas penghambatan pertumbuhan terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 dan bakteri *Samonella typhii* ATCC 19430.

Kedua, Keberadaan gugus *Electron Donating Group* (EDG) dan *Electron Withdrawing Group* (EWG), muatan cβ, dan log P memberi pengaruh peningkatan dan penurunan aktivitas senyawa-senyawa turunan kalkon sebagai antibakteri terhadap aktivitas antibakteri pada *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 dan bakteri *Samonella typhii* ATCC 19430.

Daftar Pustaka

Alam S, Miah JMA, Islam A. 2004. In Vitro Studies of Antimicrobial Activity of Synthetic Ovaliflavone. *Journal of Biological Sciences* 4 (4): 527-531.

Batt DG et al. 1993. 2'-Substituted Chalcone Derivatives as Inhibitor of Interleukin-1 Biosynthesis. *J Med Chem* 36: 1434-1442.

Best DJ. 1985. Chemistry and Biotechnology. Dalam Peran Bioteknologi dalam Pengembangan Antibiotik. Sarjoko. *Buku Risalah Seminar Nasional Metabolit Sekunder* 1987.p.24.

Bonang, Koeswardono ES. 1982. *Mikrobiologi Kedokteran Untuk Laboratorium dan Klinik*. Jakarta: Fakultas Kedokteran, Unika Atmajaya, PT. Gramedia. hlm 116-

117, 134-135, 161, 189, 190-191.

Devia CM, Pappano NB, Debattista NB. 1998. Structure-Biology Activity Relationship of Synthetic Trihydroxylated Chalcones. *Revista de Microbiologia*.v.29.n.4.

Dewick PM. 1997. *Medicinal Natural Products. A Biosynthetic Approach*. New York: John Wiley & Sons. Chicester. hlm 136.

Harmastuti N, Widodo GP, Supardjan AM. 2007. Synthetic of *p*-Chlorochalcone Derivative and Its Antifungal Activity. Di dalam: Rahmawati H, editor. *Proceedings of The International Seminar on Pharmaceutics 2007*. Bandung: Update on Pharmaceutical Innovation and New Drug Delivery System.p. 229-232.

Harmastuti N. 2005. Sintesis Senyawa Turunan *p*-klorokalkon dan Uji Efek Sitotoksiknya pada Sel HeLa [Tesis]. yogyakarta: Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada.

Harmastuti N, Supriyadi. 2007. Aktivitas Sitotoksik Turunan *p*-Metoksikalkon pada Sel HeLa. *Jurnal Farmasi Indonesia*. Vol. 4. No.2.

Hoffman JJ, Timermann BN, Meclaughlin SP, pannapayak H. 1993. Potential Antimicrobial Activity from Southwestern United States. Di dalam: *Majalah Obat Tradisional*. Astuti P dan Lies M. 2004,editor. Volume ke-9. Lombok: Skrining dan Uji Antimikroba Beberapa Ekstrak Sponge Asal Perairan Laut Pulau Gili Trawangan. no.29.

Jawetz E, Melnick JL, Adelberg EA. 2001. *Mikrobiologi Kedokteran*. Penerbit Salemba Medika.

McMurry J. 2004. *Organic Chemistry*. Sixth Edition. California: Brooks/Cole Publishing Company. Monterey.

Rama Rao N. 2004. Synthesis and Antimicrobial Evaluation of Fluorinated Chalcone. *Asian Journal of Chemistry*. Vol 16: 525-527.

Siswandono, Soekardjo B. 2000. *Kimia Medisinal*. Edisi 2. Surabaya: Airlangga University Press.

Sogawa S, Nihro Y, Ueda H, Izumi, Miki T, Matsumoto H, Satoh T. 1993. 3,4-Dihydroxychalcones as Potent 5-Lipoxygenase and Cyclooxygenase Inhibitors. *J American Chemical Society*. 0022-2623.

Utami D. 2007. Sintesis Senyawa Kalkon dan Turunannya serta Uji Antiproliferasi terhadap Sel HeLa [Disertasi]. Yogyakarta: Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada.

Walter S, Klaus M, Manfred H. 1990. *Senyawa Obat*. Edisi II. Joke Wattimena dkk, penerjemah; Yogyakarta: Penerbit Gajah Mada University Press. hlm 652-653.

Bijaksanakah Penggunaan
OBAT OFF LABEL
dalam Aplikasi Klinik?



ISBN 978-602-17281-2-3

