

**PIT 2018**  
Kongres XX & Pertemuan Ilmiah Tahunan  
IKATAN APOTEKER INDONESIA

# IKATAN APOTEKER INDONESIA

Tugu Zapin Pekanbaru

Trusted Pharmacist for a Better Quality of Life

## Prosiding

Kongres XX & Pertemuan Ilmiah Tahunan Ikatan Apoteker Indonesia



ISBN: 978-979-95108-4

**18-21 April 2018**

LABERSA GRAND HOTEL & CONVENTION CENTER,  
Pekanbaru, Riau.

Ikatan Apoteker Indonesia  
Jakarta

***Buku Prosiding  
Kongres XX & Pertemuan Ilmiah Tahunan Ikatan Apoteker  
Indonesia***

Tema : “ Trusted Pharmacist for a Better Quality of Life “

Dewan Editor:  
Christina Avanti  
Rudi Hendra  
Shirly Kumala  
Arry Januar  
Wahyu Utami

Layout Editor :  
Ike Dhiah Rochmawat  
Karina Citra Rani  
Haiyul Fadhli

Labersa Grand Hotel & Convention center  
Pekanbaru, 18 – 21 April 2018

IKATAN APOTEKER INDONESIA  
JAKARTA

***Buku Prosiding***  
***Kongres XX & Pertemuan Ilmiah Tahunan Ikatan Apoteker***  
***Indonesia***

Tema : “ Trusted Pharmacist for a Better Quality of Life “

Dewan Editor:  
Christina Avanti  
Rudi Hendra  
Shirly Kumala  
Arry Januar  
Wahyu Utami

Layout Editor :  
Ike Dhiah Rochmawat  
Karina Citra Rani  
Haiyul Fadhli

Labersa Grand Hotel & Convention center  
Pekanbaru, 18 – 21 April 2018

IKATAN APOTEKER INDONESIA  
JAKARTA



## EDITOR PROSIDING

- Ketua : Christina Avanti – Universitas Surabaya  
Wakil Ketua : Rudi Hendra – Universitas Riau  
Anggota : Shirly Kumala – Universitas Pancasila  
Arry Januar – Universitas Indonesia  
Wahyu Utami – Universitas Airlangga
- Layout editor : Ike Dhiah Rochmawati – Universitas Surabaya  
Karina Citra Rani – Universitas Surabaya  
Haiyul Fadhli – Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Riau

### Mitra Bebestari:

1. Hilwan Yudha Teruna – Universitas Riau
2. Heni Rahmawati – Sekolah Farmasi ITB
3. Keri Lestari – Universitas Padjajaran
4. Muslim Suardi – Universitas Andalas
5. Yuli Haryani – Universitas Riau
6. Ediati Sasmito – Universitas Gadjah Mada
7. Retno Sari – Universitas Airlangga
8. Melzi Octaviani – Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Riau
9. Fina Aryani – Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Riau
10. Syofyan – Universitas Andalas
11. Enda Mora – Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Riau
12. Ika Puspita Sari – Universitas Gadjah Mada
13. Rika Yulia – Universitas Surabaya
14. Sri Adi Sumiwi – Universitas Padjajaran
15. Rita Suhadi – Universitas Sanata Dharma
16. Rahma Dona – Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Riau
17. Emrizal - Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Riau
18. Teuku Nanda Saifullah Sulaiman – Universitas Gadjah Mada
19. Wahyu Utamingrum – Universitas Muhammadiyah Purwokerto
20. Septi Muharni – Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Riau
21. Saepudin – Universitas Islam Indonesia
22. Didik Setiawan – Universitas Muhammadiyah Purwokerto
23. Anita Lukman – Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Riau

---

## SEKAPUR SIRIH

Puji syukur dipanjatkan ke hadirat Illahi yang dengan rahmat dan hidayah-Nya telah membawa kita hingga tersusunnya prosiding ini. Prosiding ini berisi kumpulan makalah dari para akademisi dan praktisi di berbagai bidang ilmu dalam lingkup kefarmasian, yang telah dipresentasikan dan didiskusikan dalam Pertemuan Ilmiah Tahunan Ikatan Apoteker Indonesia yang diselenggarakan oleh Ikatan Apoteker Indonesia pada 18-21 April 2018. PIT 2018 ini mengangkat tema “*Trusted Pharmacist for Better quality of Life*”

Prosiding ini disusun untuk mendokumentasikan gagasan dan hasil penelitian dalam ruang lingkup kefarmasian yang terdiri dari bidang Farmakologi dan Toksikologi (FT), Farmasetika dan Teknologi Farmasi (FF), Farmasi Bahan Alam dan Obat Tradisional (FA), Farmasi Klinik, Farmasi Sosial, Pendidikan dan Regulasi (FK), serta Kimia Medisinal, Biologi Molekuler dan Bioteknologi (KM).

Diharapkan prosiding ini dapat memberikan wawasan tentang perkembangan terbaru dalam dunia kefarmasian dan upaya pembelajaran sepanjang hayat demi pencapaian kompetensi Apoteker yang selaras dengan kemajuan jaman. Dengan demikian, seluruh pihak yang terlibat dalam dunia kefarmasian dapat terus termotivasi dan terus bersinergi untuk berperan aktif membangun kemajuan Apoteker Indonesia yang lebih berkualitas melalui penelitian-penelitian yang bermutu dan meningkatkan kualitas hidup masyarakat dengan menyediakan produk kefarmasian yang bermutu, memberikan informasi dan keputusan untuk pencegahan penyakit, dan pemberian obat yang berbasis bukti.

Prosiding ini diselesaikan atas kerjasama dengan berbagai pihak, untuk itu penghargaan setinggi-tingginya disampaikan kepada:

1. Ketua Pengurus Pusat Ikatan Apoteker Indonesia beserta jajarannya, dan seluruh panitia yang terlibat dalam PIT IAI 2018
2. Ketua Pengurus Daerah Ikatan Apoteker Indonesia Provinsi Riau dan jajarannya yang telah melaksanakan mandat dari PP IAI untuk menjadi panitia pelaksana PIT 2018 di Pekanbaru, Riau
3. Seluruh penyaji makalah pada PIT 2018 yang telah berkontribusi dalam mengirimkan artikel yang menjadi isi dari prosiding ini.
4. Seluruh mitra bestari dan para moderator yang telah meluangkan waktu, tenaga, serta pemikiran, untuk menilai artikel yang disajikan dalam prosiding ini

Disadari bahwa prosiding ini tentu saja tidak luput dari kekurangan, untuk itu panitia terbuka terhadap segala saran dan kritik yang membangun demi perbaikan prosiding PIT IAI yang nantinya akan diterbitkan di tahun-tahun mendatang. Semoga prosiding ini bermanfaat bagi seluruh pihak terkait.

Pekanbaru, 17 April 2018

Panitia Bidang Ilmiah PIT IAI 2018

**DAFTAR ISI**

<b>SEKAPUR SIRIH .....</b>	<b>i</b>
<b>DAFTAR ISI .....</b>	<b>ii</b>
<b>FARMASI BAHAN ALAM DAN OBAT TRADISIONAL (FA) .....</b>	<b>1</b>
<b>Aktivitas Antibakteri Kombinasi Ekstrak Metanol Daun Sirih (<i>Piper betle</i> L.)     dengan Ampisilin terhadap <i>Staphylococcus aureus</i> .....</b>	<b>2</b>
Santoso, Angelica Rivera <sup>1</sup> , Hartini, Yustina Sri <sup>1*</sup> .....	2
<b>Pengaruh Pemberian Jeruk Nipis Dan Belimbing Wuluh Terhadap Kadar Timbal     Pada Kerang Lokan .....</b>	<b>7</b>
Asra, Ridho <sup>1*</sup> , Rusdi <sup>1</sup> , Astuti, Evita Puji <sup>1</sup> .....	7
<b>Kadar Flavonoid Total, Daya Antioksidan dan Daya Hepatoprotektif Ekstrak     Etanol Rimpang Temu Tis (<i>Curcuma purpurascens</i>) .....</b>	<b>13</b>
Sinaga, Ernawati <sup>1*</sup> , Suprihatin <sup>2</sup> , Rastuti, Made Rina <sup>3</sup> .....	13
<b>Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol dari Kombinasi Daun Majapahit     (<i>Crescentia cujete</i> L.) dan Bunga Rosella (<i>Hisbiscus sabdariffa</i>) dengan Metode     DPPH .....</b>	<b>21</b>
Nina Salamah, Hervy Marliantika .....	21
<b>The Study Of Herbal Medicine Used as The Treatment Of Diabetes Mellitus In     Bugis Ethnic Of Palopo City, Indonesia .....</b>	<b>28</b>
Nilawati Uly .....	28
<b>Parameter Mutu Dan Formulasi Sediaan Kapsul Dari Ekstrak Etanol 70% Daun     Alpukat (<i>Persea Aaericana</i> Mill.) Sebagai Kandidat Antidiabetes .....</b>	<b>34</b>
Djamil, Ratna <sup>1</sup> , Rahmat, Deni <sup>2</sup> , Andrianto, Fadhli <sup>3</sup> .....	34
<b>Potensi Ekstrak Rimpang Kunyit (<i>Curcuma domestica</i> L.) Sebagai Kandidat     Inhibitor Pompa Efluks Pada <i>Salmonella enterica</i> serovar Typhi Resisten .....</b>	<b>40</b>
Wahyu Hendrarti <sup>1*</sup> , Abdul Halim Umar <sup>2</sup> , Andi Zulkifli AS <sup>1</sup> , Asril Burhan <sup>2</sup> , Kemal <sup>1</sup> 40	
<b>Potensi Pengembangan Tumbuhan Obat Etnis Talang Mamak sebagai Sumber     senyawa Aktif biologis .....</b>	<b>46</b>
Almudani, Muhammad dan Teruna, Hilwan Yuda* .....	46
<b>Aktivitas Antibakteri <i>Lotion</i> Kombinasi Minyak Atsiri Daun Sirih (<i>Piper betle</i>     Linn) dan Serai Wangi (<i>Cymbopogon nardus</i> (L.) Rendle) .....</b>	<b>51</b>
Rasidah Rasidah*, Hayati Rima, Sari Amelia, Munira Munira, Zakiah Noni .....	51
<b>Formulasi Dan Uji Aktivitas Antioksidan Sediaan Krim Ekstrak Etanol 70% Daun     Ashitaba (<i>Angelica keiskei</i> Koidz) Dengan Setil Alkohol Sebagai <i>Stiffening Agent</i> .....</b>	<b>57</b>
Suryani Nelly, Betha OS, Rahmatika Amalia .....	57
<b>Uji Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol 70% Buah Takokak (<i>Solanum torvum</i>     Swartz.) dengan Metode Induksi Putih Telur Pada Tikus Putih Jantan Secara In     Vivo .....</b>	<b>63</b>
Rabima <sup>1*</sup> , Afriyanto, Joko <sup>2</sup> .....	63
<b>FARMASETIKA DAN TEKNOLOGI FARMASI (FF) .....</b>	<b>69</b>
<b>Formulasi Mikrokapsul Urea Lepas Lambat dengan Matriks Polimer Polistiren-     Polikaprolakton dan Uji Efektivitasnya secara <i>in planta</i> .....</b>	<b>70</b>

Ben, Elfi S. <sup>1</sup> ; Kastianingsih, Dira P. <sup>1</sup> ; Septiana, Khairinisa <sup>1</sup> ; Triana, Winta <sup>1</sup> , dan Djamaan, Akmal. <sup>1</sup> .....	70
<b>Preparasi Gel Nanopartikel Lemak Padat Kolagen Teripang Emas (<i>Golden Stichopus Hermanni</i>) dan Aktivitas Penghambatan Enzim Elastase Secara <i>In Vitro</i></b> .....	77
Faizatun <sup>(1)</sup> , Hibatul Wafi Atikah .....	77
<b>Optimasi Formula Fast Disintegrating Tablet Hidroklorotiazid dengan Kombinasi Filler-Binder Microcrystalline Cellulose PH 200<sup>®</sup> dan Bahan Penghancur Croscarmellose Sodium<sup>®</sup></b> .....	84
Sulaiman, Teuku Nanda Saifullah*, Amalia, Khairina Izzati .....	84
<b>Optimasi Formula Hand Sanitizer Ekstrak Buah Mengkudu (<i>Morinda citrifolia</i> L.) dengan Gelling Agent CMC-Na dan Humektan Propilenglikol</b> .....	95
Setyani, Wahyuning <sup>1</sup> , Gunawan, Tiffany <sup>2*</sup> .....	95
<b>Formulasi Tablet Orodispersibel Atenolol dengan Co-Process Superdisintegan Crospovidone-Croscarmellose Sodium (1:2)</b> .....	102
Karina Citra Rani*, Nani Parfati, dan Melisa Masrurroh .....	102
<b>Formulasi Sediaan Sampo Gel Minyak Serai Wangi (<i>Citronella Oil</i>) Dengan Basis CMC (Carboxy Methyl Cellulose) Sebagai Antifungi <i>Pityrosporum ovale</i></b> .....	111
Pratiwi, Hening <sup>1*</sup> , Nuryanti <sup>2</sup> , Hidayat, Tofik <sup>3</sup> , Warsinah <sup>4</sup> , Sunarto <sup>5</sup> , Fera, Vitis Vini <sup>6</sup> , Sholihat, Nia Kurnia <sup>7</sup> .....	111
<b>Formulasi Tablet <i>Orally Disintegrating</i> Atenolol dengan Superdisintegan Co-Process Crospovidone-Croscarmellose Sodium (1:1)</b> .....	120
Nani Parfati*, Karina Citra Rani, dan Violin .....	120
<b>Efek Penambahan <i>Enhancer</i> Propilen glikol dan Asam Oleat Terhadap Formulasi Emulgel Minyak Atsiri Bunga Cengkeh (<i>Syzygium aromaticum</i>) dengan Metode <i>Simplex Lattice Design</i></b> .....	134
Muhammad Fariez Kurniawan <sup>1</sup> , Nining Sugihartini <sup>2</sup> , Tedjo Yuwono <sup>2</sup> .....	134
<b>Formulasi dan Karakterisasi Sistem Dispersi Padat Gliklazida-<i>Sodium Starch Glycolate</i> dengan Metode Penggilingan Bersama</b> .....	144
Ahmadi, Adik <sup>1*</sup> , Wahyuni, Rina <sup>1</sup> , Wulandari, Serley <sup>1</sup> , .....	144
<b>Perbandingan Viskositas Gelatin Dari Sapi, Ikan Kakap dan Ayam Broiler</b> .....	155
Nursalam Hamzah*, Dinda Musdalifa, Uliyanti, Samhariratul Kauliyah, Afri Susnawati Rauf, Asrul Ismail, Isriany Ismail .....	155
<b>Formulasi Sediaan Sampo Gel Minyak Serai Wangi (<i>Citronella oil</i>) Dengan Basis Hidroksi Propil Metil Selulosa Sebagai Antifungi <i>Pityrosporum ovale</i></b> .....	161
Nuryanti <sup>1*</sup> , Warsinah, <sup>1</sup> dan Setiati Murti. <sup>1</sup> .....	161
<b><i>Hard Candy Lozenges</i> Kombinasi Ekstrak Sirih (<i>Piper Betle</i> L.), Pinang (<i>Areca Catechu</i> L.) dan Kencur (<i>Kaempferia Galanga</i> L.)</b> .....	167
Hayati Rima*, Sari Amelia, Rasidah Rasidah .....	167
<b>Potensi Pengembangan Plastik Biodegradable Hasil Taut Silang Pati Umbi Gadung (<i>Dioscorea hispida</i> Dennst)</b> .....	174
Isriany Ismail*, Fitrahmillah Al Ahmad, Andi Tenri Ugi .....	174
<b>Pembuatan Kokristal Gliklazid Metode <i>Solvent Evaporator</i> Dengan Pemilihan Koformer Secara <i>In Silico</i></b> .....	182
Aris Purwanto <sup>1*</sup> , Dolih Gozali <sup>1</sup> , Taofik Rusdiana <sup>1</sup> , Donal Emilio Kalonio <sup>2</sup> .....	182

<b>Formulasi dan Karakterisasi Sistem Dispersi Padat Asam Usnat-Hidroksi Propil Metil Cellulosa (HPMC) .....</b>	<b>190</b>
Wahyuni, Rina <sup>1</sup> , Zaini, Erizal <sup>2</sup> , Permata Sari, Indah <sup>1*</sup> .....	190
<b>Formulasi Sediaan Kosmetika Bedak Tabur (<i>Loose Powder</i>) dengan Penambahan Sari Buah Alkesa (<i>Pouteria campechiana</i>) Sebagai Pewarna Alami .....</b>	<b>208</b>
Nurmay Stiani, Sofi <sup>1*</sup> , Kunipah, Ulfa <sup>2*</sup> , Mu'jijah <sup>3*</sup> .....	208
<b>Ekstraksi Dan Karakterisasi Kolagen Larut Asam Dari Sisik Ikan Mas (<i>Cyprinus carpio L.</i>).....</b>	<b>216</b>
Serlahwaty Diana <sup>1*</sup> , Soraya Adilah <sup>1</sup> .....	216
<b>Formulasi Nanokapsul Minyak Biji Jinten Hitam (<i>Nigella sativa L</i>) dalam Sediaan Krim Dan Uji Aktivitas Anti Jerawat (<i>Acne vulgaris</i>).....</b>	<b>221</b>
Kartiningsih, <sup>1*</sup> Arifah Putri Yanti <sup>2</sup> .....	221
<b>Formulasi Gel Luka Bakar Derajat II Dangkal Dari Ekstrak Daun Mengkudu (<i>Morinda Citrifolia L.</i>) Dengan Karbomer 934 Sebagai <i>Gelling Agent</i>.....</b>	<b>225</b>
Hutagaol, Lungguk <sup>1*</sup> ; Audia, Louisa Gita <sup>2</sup> .....	225
<b>Uji Efektivitas Formula Ekstrak Sereh (<i>Cymbopogonnnardus L.</i>) Sebagai Lotio Anti Nyamuk Demam Berdarah (<i>Aedes aegypti</i>) .....</b>	<b>230</b>
Safaruddin, Yuliana Besse <sup>*</sup> .....	230
<b>Formulasi Dan Evaluasi Fisik Masker <i>Peel Off</i> Yang Mengandung Ekstrak Etanol 96% Kulit Batang Nangka (<i>Artocarpus Heterophyllus. Lamk</i>) Asam Glikolat Dan Niasinamida.....</b>	<b>236</b>
Suryani Nelly, Rahma Afriani,PhindoLuther .....	236
<b>FARMASI KLINIK, FARMASI SOSIAL, PENDIDIKAN DAN REGULASI (FK) 243</b>	
<b>Hubungan Terapi Kalsium Karbonat Terhadap Kadar Hormon Paratiroid Intak Pada Pasien Hemodialisis Rutin Di Rumah Sakit Akademik UGM Yogyakarta..</b>	<b>244</b>
Marlinda Nurika 1) , Tri Murti Andayani 2) dan Freddie Irijanto 2).....	244
<b>Tingkat Kepatuhan dan Faktor – Faktor yang Mempengaruhinya dalam Penggunaan Antibiotik Jangka Pendek Pada Pasien Dewasa di Puskesmas Andalas Kota Padang, Sumatera Barat.....</b>	<b>251</b>
Syofyan, <sup>1*</sup> Rudi Pranata, <sup>1</sup> dan Yessy Susanty Sabri. <sup>2</sup> .....	251
<b>Dilema dalam Penerapan Etika Profesi Apoteker dalam Dispensing Obat sebagai Bagian dari Pelayanan Kefarmasian.....</b>	<b>258</b>
Widjaja, Gunawan <sup>1*</sup> .....	258
<b>Persepsi Diri Apoteker Pada Pelayanan Komunitas Farmasi di Era JKN.....</b>	<b>265</b>
Rakanita Yasinta <sup>1*</sup> , Basuki Muhammad <sup>2</sup> .....	265
<b>Korelasi Tingkat Pengetahuan Dan Ketepatan Penggunaan Obat Antasida Pada Pasien Gastritis.....</b>	<b>272</b>
Pristianty Liza <sup>1</sup> , Hidayati Ika Ratna <sup>2</sup> Hentihu Irma Sipa <sup>2</sup> .....	272
<b>Meningkatkan Peran Apoteker melalui Penerapan Farmakoekonomi dalam Proses Pengembangan Obat Baru di Indonesia.....</b>	<b>279</b>
Widjaja, Gunawan <sup>1*</sup> .....	279
<b>Evaluasi Penggunaan Obat Pada Pasien Stroke Dengan Hipertensi Rawat Inap Di Rumah Sakit Islam Jakarta Pondok Kopi Tahun 2016.....</b>	<b>286</b>
Zainul Islam <sup>(1)</sup> , Nurhasnah <sup>(2)</sup> , Nurmaili <sup>(3)</sup> .....	286



<b>Gambaran Penyebab dan Kerugian karena Obat Rusak dan Kedaluarsa di Apotek Wilayah Kota Yogyakarta .....</b>	<b>293</b>
Ardiningtyas, Bondan <sup>1</sup> , Syahreni, Dwi <sup>1</sup> .....	293
<b>Pengetahuan dan Persepsi Tenaga Kesehatan tentang Inkompatibilitas Intravena: Studi Kasus di Satu Unit Perawatan Intensif.....</b>	<b>302</b>
Suci Hanifah <sup>1*</sup> .....	302
<b>Pengaruh Pelayanan Kefarmasian Terhadap Kepuasan Pasien Peserta BPJS Kesehatan Rawat Jalan di Instalasi Farmasi RSUD H. Abdul Manap Kota Jambi .....</b>	<b>311</b>
Brata, Andy <sup>1*</sup> .....	311
<b>Analisis Pengaruh Efek Samping Ekstrapiramidal Terhadap Kepatuhan Minum Obat Pasien Skizofrenia Di Rumah Sakit Jiwa Tampan Propinsi Riau .....</b>	<b>319</b>
Fina Aryani <sup>1</sup> , Tiara Sri Sudarsih <sup>1</sup> , Septi Muharni <sup>1</sup> , Erniza Pratiwi <sup>1</sup> , Novia Sinata <sup>1</sup> ..	319
<b>Efektivitas Media <i>Booklet</i> untuk Meningkatkan Pengetahuan Pasien Tuberkulosis Paru .....</b>	<b>329</b>
Utamingrum, Wahyu*, Muzakki, Nauval, Wibowo, M.I.N. Aji .....	329
<b>Kajian Interaksi Obat Potensial Pada Pasien Gagal Jantung Kongestif Di Salah Satu Rumah Sakit Kota Tasikmalaya Periode April-Mei 2017.....</b>	<b>335</b>
Rahayuningsih, Nur <sup>1</sup> , Alifiar, Ilham <sup>1</sup> , Nurazkia, Sarah <sup>1</sup> .....	335
<b>Hubungan Dukungan Keluarga Dengan Tingkat Kepatuhan Pasien Tuberkulosis .....</b>	<b>348</b>
Ayuk Lawuningtyas Hariadini, <sup>1*</sup> Hananditia Rachma Pramestutie, <sup>1</sup> Ratna Kurnia Illahi, <sup>1</sup> dan Putu Mita Anggraini. <sup>2</sup> .....	348
<b>Pola Peresepan Kortikosteroid Pada Pasien Rawat Jalan di RSUD Dr. Pirngadi Kota Medan, Sumatera Utara .....</b>	<b>358</b>
Hari Ronaldo Tanjung, <sup>1*</sup> Ervin R.A. Laowo, <sup>1</sup> Singgar Ni Rudang, <sup>2</sup> .....	358
<b>Evaluasi Penggunaan Obat Antihipertensi Di Instalasi Rawat Inap Rsud Kota Tangerang Dengan Metode <i>Anatomical Therapeutic Chemical/ Defined Daily Dose</i> Pada Tahun 2015.....</b>	<b>364</b>
*Delina Hasan <sup>1</sup> , Yardi <sup>2</sup> , Anissa Florensia <sup>3</sup> , .....	364
<b>Pola mikroba dan antibiogram pada pasien ulkus DM di Poli Kaki dan bangsal rawat inap (IRNA 1) RSUP.dr. Sardjito Yogyakarta .....</b>	<b>377</b>
Sari, Ika Puspita <sup>1*</sup> , Nuryastuti, Titik <sup>2</sup> , Asdie, Rizka Humardewayanti <sup>3</sup> , Sinorita, Hemi <sup>4</sup> , Umaroh, Nusaibah <sup>5</sup> , Trihapsari, Wahyu <sup>5</sup> .....	377
<b>Pengaruh Konseling Apoteker terhadap Manajemen Rawat Mandiri dan Kepatuhan Minum Obat Pasien Hipertensi di Puskesmas Wilayah Purwokerto .</b>	<b>383</b>
Galistiani, Githa Fungie <sup>1*</sup> , Putriana, Nabella <sup>1</sup> , dan Wibowo, Much Ilham Novalisa Aji <sup>1</sup> .....	383
<b>Identifikasi <i>Drug Related Problems</i> (DRPs) Pada Pengobatan Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Rawat Inap Peserta Jaminan Kesehatan Nasional Di RSUD Kota Tangerang, Banten 2016 .....</b>	<b>390</b>
*Delina Hasan <sup>1</sup> , Yardi <sup>2</sup> , Zuha Yuliana <sup>3</sup> , .....	390
<b>Identifikasi Potensial Drug Related Problem (DRPs) Pada Pasien Rheumatoid Artritis Rawat Jalan Di Rumah Sakit Umum Pusat Fatmawati Jakarta 2016.....</b>	<b>396</b>
*Delina Hasan <sup>1</sup> , Nurmeilis <sup>2</sup> , Najmah Mumtazah <sup>3</sup> .....	396
<b>Penggunaan Antibiotika Profilaksis Bedah di RSUP Fatmawati – Jakarta bulan Januari – Juni 2017 .....</b>	<b>405</b>

Debby Daniel, <sup>1*</sup> Pratiwi Andayani, <sup>2</sup> dan Agnes Cindy Nathania Usman, <sup>3</sup> .....	405
<b>IbM Peningkatan Pengetahuan Penggunaan Obat Yang Cerdas Bagi Masyarakat</b> .....	<b>412</b>
Widyastuti <sup>1)</sup> , Farizal <sup>2)</sup> , Hidayana, Vina <sup>2)</sup> .....	412
<b>Analisis Pelayanan Asuhan Kefarmasian di Instalasi Farmasi Rumah Sakit di Kota Jambi</b> .....	<b>425</b>
Brata, Andy <sup>1</sup> , Azizah, Lailan <sup>2*</sup> .....	425
<b>Evaluasi Penggunaan Antibiotik Profilaksis Terhadap Kejadian Infeksi Luka Operasi Pada Operasi <i>Sectio Caesarea</i></b> .....	<b>434</b>
Oktaviani, Fifin <sup>1*</sup> , Wahyono, Djoko <sup>2</sup> dan Yuniarti, Endang. <sup>3</sup> .....	434
<b>Hubungan Antara Tingkat Kepuasan Pelayanan Dengan Tingkat Kepentingan Pelanggan Di Salah Satu Apotek Di Kota Bandung</b> .....	<b>440</b>
Made Pasek Narendra, Alexander Rendi , Natalia Maryasin .....	440
<b>Profil <i>Anticholinergic Burden</i> Akibat Penggunaan Antipsikotik Pada Pasien Psikogeriatri di RS Jiwa Dr. Radjiman Wediodiningrat Lawang (RSJ Lawang).</b>	<b>456</b>
Angga Gyzanda, <sup>1*</sup> .....	456
<b>Aplikasi <i>Pillbox Reminder</i> Meningkatkan Kepatuhan Minum Obat Pasien Rawat Jalan Di Apotek Appo Farma1 Banjarbaru</b> .....	<b>464</b>
Susanto Yugo <sup>1</sup> , Alfian Riza <sup>1</sup> , Abdullah Ibrahim <sup>2</sup> , Rianto Leonov <sup>3</sup> .....	464
<b>Penerapan Analisis ABC Obat Pasien BPJS Depo Farmasi Rawat Jalan RSUD A.M Parikesit Tenggarong Tahun 2017</b> .....	<b>471</b>
Heri Wijaya, <sup>1*</sup> Muhamad Suhada Nur, <sup>1</sup> Eka Siswanto Syamsul. <sup>1</sup> .....	471
<b>Evaluasi Penggunaan Obat Pada Pasien <i>Community Acquired Pneumonia</i> (CAP) Di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Angkatan Laut Dr. Mintohardjo Jakarta</b>	<b>477</b>
Pahriyani, Ani <sup>1*</sup> , Priyanto <sup>2</sup> , Hindayani, Ade Novi <sup>3</sup> .....	477
<b>Analisis <i>Cost-Effectiveness</i> Penggunaan Kombinasi 2 Obat Antidiabetik Oral Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Rawat Jalan Di Salah Satu Rumah Sakit Di Kabupaten Bandung</b> .....	<b>483</b>
Priyadi, Akhmad <sup>1</sup> , Iskandar, Deni <sup>2</sup> , Sonjaya, Yogi Gusthiaman <sup>3</sup> .....	483
<b>Tingkat Kepuasan Pasien Terhadap Pelayanan Kefarmasian Di Puskesmas Pagesangan Lombok Nusa Tenggara Barat</b> .....	<b>488</b>
Pristianty Liza <sup>1</sup> , Hidayati Ika Ratna <sup>2</sup> , Siregar Faradila Vebrial <sup>2</sup> .....	488
<b>Analisis <i>Outcome</i> Terapi Seftriakson Tunggal dari Nilai Laju Pernapasan, Rerata Lama Rawat Pasien <i>Pneumonia Balita</i> di Salah Satu Rumah Sakit Provinsi Riau</b> .....	<b>496</b>
Muharni, S*, Agustini, TT, Dayen, SF .....	496
<b>Analisis Efektifitas Biaya Penggunaan Obat Antihipertensi CCB dan ARB Di Instalasi Rawat Inap RSUD Dr. M. Ashari Pematang</b> .....	<b>503</b>
Much Ilham Novalisa Aji Wibowo <sup>1*</sup> , Uji Pipit Lestari <sup>2</sup> , Wahyu Utaminingrum <sup>3</sup> ....	503
<b>Pengaruh Suspensi Antasida Terhadap Bioavailabilitas Sirup Teofilina Pemberian Oral Dosis Tunggal Pada Subyek Normal</b> .....	<b>509</b>
Nani Parfati <sup>1</sup> , Joko Purnomo <sup>1</sup> , Fasich <sup>2</sup> , Imam Santoso <sup>3</sup> .....	509
<b>FARMAKOLOGI DAN TOKSIKOLOGI (FT)</b> .....	<b>520</b>
<b>Uji Sensitivitas Dan Resistensi Bakteri <i>Streptococcus mutans</i> Penyebab Karies Gigi Terhadap Beberapa Antibiotik Secara <i>In vitro</i> Dirumahsakit Umum Daerah (RSUD) Haji Makassar</b> .....	<b>521</b>

Gemy Nastity Handayany, Fany F.....	521
<b>Analisis Fitokimia Tanaman <i>Bruguiera gymnorrhiza</i> Sebagai Bahan Antioksidan Dan Antidiabetes Melitus .....</b>	<b>530</b>
Warsinah.....	530
<b>Pengaruh Pemberian Fraksi Etil Asetat dari Ekstrak Metanol Daun Johar (<i>Cassia siamea</i> L.) terhadap Penurunan Kadar Asam Urat Mencit Putih Jantan .....</b>	<b>537</b>
Dharma, S <sup>1</sup> , Sari, N <sup>2</sup> dan Tobat SR <sup>2</sup> .....	537
<b>Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol, Fraksi N-Heksan, Fraksi Etil Asetat, Dan Fraksi Air Daun Salam (<i>Syzygium polyanthum</i> Wight.) Secara In Vivo Pada Tikus Galur Sprague Dawley .....</b>	<b>544</b>
Sri Adi Sumiwi <sup>1*</sup> , Rini Hendriani <sup>1</sup> , Ade Zuhrotun, <sup>2</sup> Taofik Rusdiana, <sup>3</sup> Iis Karlida <sup>1</sup> .....	544
<b>Aktivitas Fraksi Air Daun Belimbing Wuluh (<i>Averrhoa bilimbi</i> L.) Terhadap Kadar Glukosa Darah Mencit Putih Jantan.....</b>	<b>550</b>
Rahmad Abdillah <sup>(1)*</sup> Fitra Fauziah <sup>(1)</sup> , Ariska Tirdia Sari <sup>(1)</sup> .....	550
<b>Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol Buah Kundua (<i>Benincasa Hispida</i> (Thunb.) Cogn.) Pada Tikus Putih Jantan.....</b>	<b>555</b>
Ifora, Ifora*,Eriadi, Aried <sup>1</sup> , Meutia,ZP. <sup>1</sup> .....	555
<b>Toksitasitas Akut Ekstrak Etanol Daun Sembung (<i>Blumea balsamifera</i> (L.) DC.) Pada Mencit Putih Jantan .....</b>	<b>562</b>
Aried Eriadi* <sup>1</sup> , Sri Oktavia <sup>1</sup> Rahmat Taufik <sup>1</sup> .....	562
<b>Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol Buah Wualae (<i>Etilingera elatior</i> (Jack) R.M. Smith) Dengan Metode Stabilisasi Membran Sel Darah Merah Secara <i>In Vitro</i> ..</b>	<b>568</b>
Wahyuni <sup>1</sup> , Fadhliyah Malik <sup>1</sup> , Mentarry Bafadal <sup>1</sup> , Sahidin <sup>1</sup> .....	568
<b>Uji Toksisitas Sub Akut Ekstrak Etanol Biji Melinjo (<i>Gnetum gnemon</i> L.) Terhadap Fungsi Hati Dan Ginjal Pada Mencit Putih Jantan.....</b>	<b>574</b>
Kardela, Widya <sup>1*</sup> , Ifora <sup>1</sup> , Oktalubia, Viona <sup>1</sup> .....	574
<b>Toksitasitas Akut Ekstrak Terpurifikasi Bawang Dayak (<i>Eleutherine palmifolia</i> (L.)Merr) Dengan Metode <i>Brine Shrimp Lethality Test</i> (BSLT).....</b>	<b>580</b>
Syamsul, Eka Siswanto <sup>1*</sup> Apriliana, Anita <sup>1</sup> , Supomo <sup>1</sup> , Sagita, Riska <sup>1</sup> , Lestari, Dwi <sup>2</sup> .....	580
<b>Pengaruh Estrak Etil Asetat Daun Akar Kaik-Kaik (<i>Uncaria Cordata</i> (Lour.) Merr)Terhadap Inflamasi Yang Ditandai Dengan Penurunan Kadar CRP (<i>C-Reactive Protein</i>) Pada Tikus Putih (<i>Rattus Norvegicus</i>) Jantan Galur Wistar .....</b>	<b>586</b>
Djohari, Meiriza, <sup>1*</sup> Pratiwi, Nur <sup>1</sup> , Sandi, Nofri Hendri <sup>1</sup> ,Rahmawati, Noveri <sup>1</sup> .....	586
<b>Uji Daya Hambat Suppositoria Vagina Ekstrak Daun Sirih Hijau (<i>Piper betle</i> L.) Terhadap <i>Candida albicans</i>.....</b>	<b>591</b>
Muhammad Azdar Setiawan <sup>1*</sup> , Selfyana Austin Tee <sup>1</sup> , Iis Rahima J <sup>1</sup> .....	591
<b>Studi In Vitro Asam Ursolat sebagai Antikanker Tunggal dan Kombinasi dengan Cisplatin pada Sel Kanker Serviks, HeLa.....</b>	<b>598</b>
Nezar, Agustina Olivia <sup>1</sup> , Suparman <sup>1</sup> , Nurulita, Nunuk Aries <sup>1*</sup> .....	598
<b>10. Yim EK., Lee MJ., Lee KH., Um SJ., Park JS., Antiproliferative and antiviral mechanisms of ursolic acid and dexamethasone in cervical carcinoma cell lines, <i>Int J Gynecol Cancer.</i>, 2006, 16(6): 2023-31.....</b>	<b>604</b>

**KIMIA MEDISINAL, BIOLOGI MOLEKULER DAN BIOTEKNOLOGI (KM) ..605**

- Validasi Metode Analisis Cemaran Logam Berat Kromium (Cr), Timbal (Pb), Dan Kadmium (Cd) Pada Kerang Hijau (*Perna viridis*) Dan Kerang Darah (*Tegillarca nodifera*) Dari Pantai Kenjeran Surabaya Secara *Inductively Coupled Plasma Spectrometry*.....606**  
Kusuma Hendrajaya, Ririn Sumiyani, Dea Navisha, Dini Kartika Putri .....606
- Identifikasi Gen Sitokrom P450 2A6 Alel \*9 (CYP2A6\*9) pada Subjek Uji Perokok Suku Thionghoa dan Papua Indonesia menggunakan Metode Polymerase Chain Reaction (PCR).....613**  
Patramurti, Christine<sup>1\*</sup> Candaya, Evan Julian,<sup>2</sup> Prabowo, Dismas Adi<sup>2</sup> .....613
- Hubungan Kuantitatif Struktur Aktivitas Secara *In Silico* Senyawa 1-Benzil-3-benzoilurea dan Analognya Sebagai Antikanker Melalui Hambatan Reseptor BRAF Kinase.....621**  
Suhud, Farida<sup>1\*</sup>IGA Satria Adi Mulyadarma<sup>1</sup> Siswandono<sup>2</sup> .....621
- Pemodelan Molekul, Sintesis dan Uji Sitotoksik *N*-(Fenilkarbamotioil)-4-Klorobenzamida Sebagai Kandidat Antikanker Payudara.....628**  
Kesuma, Dini<sup>1\*</sup>, Siswandono<sup>2</sup>, Purwanto, Bambang T<sup>2</sup>, Rudyanto, Marcellino<sup>3</sup> .....628
- Aktivitas Antikanker Senyawa *N*-Etil-*N*-Feniltiourea secara *In Silico* dan *In Vitro* Pada Sel Kanker Payudara T47D dan Selektivitasnya pada Sel Normal Vero .....636**  
Santosa, Harry<sup>1\*</sup>, Kesuma, Dini<sup>1</sup> .....636
- Metode Alternatif untuk Analisis Enalapril dalam Plasma selain *HPLC-MS-MS* melalui Derivatisasi dengan *1-Fluoro-2,4-Dinitrobenzen* (FDNB).....644**  
Ririn Sumiyani<sup>1</sup>, Kusuma Hendrajaya<sup>1</sup>, Nathalia Gunawan Putri<sup>2</sup> dan Widya Kandiasmita Purwaningtyas Sugiharta<sup>2</sup> .....644
- Efek Sitotoksik dan Penghambatan Kinetika Proliferasi Ekstrak Etanol Kulit Batang Beringin Pencekik (*Ficus annulata*, BI) dan Epirubicin Sebagai Agen Kemoterapi Terhadap Sel Kanker Payudara T47D .....650**  
Siti Mulyanah<sup>1</sup>, Elza Sundhani<sup>1,2</sup>, Nunuk Aries Nurulita<sup>1,3</sup> .....650
- Skrining Virtual Senyawa – Senyawa dari 12 Tanaman Antimalaria sebagai Inhibitor Enzim *Dihidro folat Reduktase* (DHFR) .....659**  
Titiek Martati<sup>1\*</sup>, Esti Mumpuni<sup>2</sup>, Esti Mulatsari<sup>2</sup> dan Victor Christopher<sup>3</sup> .....659

## Hubungan Kuantitatif Struktur Aktivitas Secara *In Silico* Senyawa 1-Benzil-3-benzoilurea dan Analognya Sebagai Antikanker Melalui Hambatan Reseptor BRAF Kinase

**Suhud, Farida**<sup>1</sup>\*IGA Satria Adi Mulyadarma<sup>1</sup> Siswandono<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Laboratorium Kimia Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya, Surabaya 60293, INDONESIA

<sup>2</sup>Laboratorium Kimia Medisinal, Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, Surabaya, INDONESIA

\*Email korespondensi: faridasuhud@yahoo.com

### ABSTRAK

Reseptor BRAF Kinase berperan penting dalam mutasi gen, induksi proliferasi sel yang tidak terkontrol, dan memfasilitasi transformasi sel malignan. Hambatan terhadap reseptor BRAF Kinase sangat penting sehingga menjadi target ideal untuk terapi sebagai antikanker. Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan hubungan kuantitatif struktur aktivitas (HKSA) senyawa 1-benzil-3-benzoilurea dan analognya (4-Cl; 3-Cl; 2-Cl; 3,4-Cl; 2,4-Cl; 4-CH<sub>3</sub>Cl; 3-CH<sub>3</sub>Cl; 2-CH<sub>3</sub>Cl; 4-CH<sub>3</sub>; 4-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; 3-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; 2-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; 4-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>; 4-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>; 4-F; 4-CF<sub>3</sub>; 3-CF<sub>3</sub>; 2-CF<sub>3</sub>; 4-Br; 4-CH<sub>3</sub>Br, 4-NO<sub>2</sub>; 4-OCH<sub>3</sub>) sebagai antikanker melalui hambatan reseptor BRAF Kinase. Hambatan pada reseptor BRAF Kinase dengan kode PDB 5HI2 dengan pembandingan hidroksiurea dan sorafenib secara *in silico* dilakukan dengan metode penambatan molekul. Senyawa 1-benzil-3-benzoilurea dibuat struktur 2D dan 3D dengan *software ChemBioDrawUltra* 13.0 dan *ChemBio3D Ultra* 13.0. Struktur 2D digunakan untuk mencari data sifat fisikokimia (lipofilik, elektronik, sterik), F (bioavailabilitas) dan LD<sub>50</sub> (toksisitas) dengan *ACD I-Lab*. Struktur 3D digunakan untuk penambatan molekul pada ligan asli reseptor BRAF Kinase (5HI2) menggunakan *Molegro Virtual Docker* (MVD) 6.0.0 untuk mendapatkan RS (*rerank score* yang menggambarkan aktivitas). Persamaan terbaik dari bioavailabilitas ( $F > 70\% = -1,066 \text{ ClogP} + 0,130 \text{ ClogP}^2 + 0,080 \text{ pKa} - 0,003 \text{ CMR} + 1,911$ ), aktivitas ( $\text{Rerank score} = 2,064 \text{ Estaft} + 1,804 \sigma + 3,729 \text{ ClogP}^2 - 29,841 \text{ ClogP} - 40,151$ ), toksisitas LD<sub>50mouse</sub> ( $= -7,422 \text{ Mw} - 117,197 \text{ pKa} + 260,565 \pi + 4342,379$ ) dan LD<sub>50rat</sub> ( $= 3,559 \text{ CMR} - 0,053 \text{ Etot} - 166,096 \pi^2 + 84,737\pi + 1253,150$ ). Data hasil penambatan molekul 1-benzil-3-(4-etil) benzoilurea memiliki nilai *rerank score* terbaik (-102.939 kkal/mol), lebih negatif dibandingkan senyawa pembandingan Hidroksiurea (-34,609 kkal/mol), Sorafenib (-81,242 kkal/mol) dan senyawa induk 1-benzil-3-benzoilurea (-91,718 kkal/mol), sehingga dapat diteliti lebih lanjut sebagai calon obat.

**Kata Kunci:** 1-benzil-3-benzoilurea dan analognya, *in silico*, hambatan reseptor BRAF Kinase, antikanker.

### PENDAHULUAN

Kanker adalah pertumbuhan sel-sel jaringan tubuh yang tidak normal, berkembang dengan cepat, tidak terkontrol, dan akan terus membelah diri<sup>4,7,13</sup>. Penyakit kanker merupakan salah satu penyebab kematian utama di seluruh dunia. 8.8 juta penduduk dunia mati karena disebabkan oleh kanker<sup>22</sup>. Prevalensi penyakit kanker pada penduduk semua umur di Indonesia tahun 2013 sebesar 1,4% atau diperkirakan sekitar 347.792 orang<sup>9,10</sup>.

Terapi kanker dapat menggunakan obat kemoterapi yang dapat membunuh sel-sel kanker, namun juga dapat membunuh sel normal. Terkadang lebih dari satu pengobatan yang digunakan contohnya operasi untuk memotong kanker atau dengan radioterapi untuk mencegah kanker semakin menyebar dan membesar. Saat ini, pengobatan modern menggunakan *targeted drug therapy*. *Targeted drug therapy* merupakan pengobatan yang mengidentifikasi dan menyerang secara spesifik sel kanker dengan tidak membahayakan sel lain<sup>2,3,4,7,13,14,16</sup>

Salah satu target pengobatan *targeted drug therapy* yang sedang berkembang saat ini adalah reseptor BRAF Kinase yang berperan penting dalam mutasi gen, induksi proliferasi sel yang tidak terkontrol, dan memfasilitasi transformasi dari malignan. Hambatan terhadap BRAF Kinase merupakan pendekatan terapi kanker. Beberapa *BRAF Kinase Inhibitor* telah terbukti sebagai antikanker yang potent khususnya pada mutasi BRAFV600E. RAF merupakan singkatan dari (*rapidly accelerated fibrosarcoma*), sedangkan B-RAF artinya protein kinase B yang merupakan mediator terjadinya kanker<sup>4,6</sup>.

Semua kemungkinan onkogenik dari mutasi BRAF Kinase ditemukan pada berbagai lini sel. Ketika terjadi mutasi melalui reseptor BRAF Kinase, maka pada frekuensi yang besar dapat terjadi kanker seperti melanoma (66%), kanker tiroid (35-70%), kanker kolorektal (5-20%), kanker liver (14%), dan kanker ovarian (30%). Mutasi BRAF terdeteksi pada kasus primer kanker termasuk melanoma, karsinoma kolorektal, dan neoplasma ovarium. Mutasi tidak terdeteksi pada kanker payudara, kanker prostat, kanker paru-paru, kanker sel skuamosa kepala, dan leher<sup>6</sup>.

Penemuan obat baru yang dilakukan di laboratorium (*in vitro* dan *in vivo*) membutuhkan waktu panjang<sup>5,20</sup>, banyak kendala yang di alami, diperlukan biaya yang sangat besar lebih kurang Rp. 1 trilyun. Dari 10.000 senyawa baru yang berhasil di sintesis, setelah melalui uji fisiko kimia, aktivitas, farmakokinetik dan farmakodinamik serta uji klinik, hanya satu senyawa yang memenuhi syarat. Tahapan yang memakan biaya dan waktu besar dapat dipotong dengan menggunakan teknik *in silico*<sup>20</sup>.

Pada penelitian ini, dipilih pendekatan *in silico* dengan metode penambatan molekul sebagai awal untuk memprediksi aktivitas biologis. Penelitian sebelumnya telah diketahui bahwa 1-benzil-3-benzoilurea adalah senyawa yang terbukti dapat menghambat pertumbuhan kultur sel MCF-7 pada kanker payudara. IC<sub>50</sub> 1-benzil-3-benzoilurea (384.87 µM) lebih kecil dibandingkan dengan IC<sub>50</sub> hidroksiurea (1228.96 µM), yaitu senyawa yang telah terbukti sebagai antikanker. Gugus yang sama pada hidroksiurea dan 1-benzil-3-benzoilurea adalah urea<sup>18,19</sup>.

Sorafenib sebagai *BRAF Kinase Inhibitor* dan merupakan ligan asli pada *BRAF Kinase* dengan kode PDB 5HI2 memiliki gugus urea seperti senyawa 1-benzil-3-benzoilurea dan analognya. Kesamaan gugus urea sebagai farmakofor menjadi dasar untuk pengembangan obat<sup>20</sup>.

Oleh karena itu, pada penelitian ini untuk memprediksi aktivitas secara *in silico*, dirancang senyawa 1-benzil-3-benzoilurea dan analognya (2-kloro, 3-kloro, 4-kloro, 2,4-dikloro, 3,4-dikloro, 4-klorometil, 3-klorometil, 2-klorometil, 4-bromometil, 4-bromo, 4-propil, 4-triflourometil, 3-triflourometil, 2-triflourometil, 4-nitro, 4-etil, 3-etil, 2-etil, 4-metil, 4-*t*-butil, 4-fluoro, 4-metoksi) dengan pendekatan lipofilik, elektronik dan sterik. Senyawa-2 ini dan hidroksi urea ditambahkan pada ligan asli pada *BRAF Kinase* dengan kode PDB 5HI2. Turunan urea yang sudah beredar dan digunakan untuk antikanker yaitu Hidroksiurea dan

Sorafenib berperan sebagai pembanding. Penambatan dua puluh tiga senyawa tersebut dan hidroksiurea atas dasar gugus farmakofor yang sama. Selain prediksi aktivitas, dilakukan juga prediksi bioavailabilitas dan toksisitas untuk mendukung prediksi aktivitas.

## BAHAN DAN METODE

*ChemBioDraw Ultra* 13.0. digunakan untuk menggambar struktur 2D hidroksiurea dan sorafenib sebagai senyawa pembanding serta senyawa 1 - benzil-3-benzoilurea dan analognya. Struktur 3D dibuat dengan program *ChemBio3D Ultra* 13.0. Pada proses penambatan molekul diperlukan struktur 3D yang paling stabil dari suatu senyawa. Interaksi senyawa obat dengan reseptor digunakan untuk prediksi aktivitas secara *in silico*. Interaksi ini dapat dilihat dengan menggunakan program *Molegro Virtual Docker* 6.0. Interaksi yang terjadi pada reseptor yang berpotensi menjadi sisi aktif reseptor (tempat ligan akan berikatan), dilakukan pencarian rongga (*cavity*). Tahap selanjutnya adalah menginteraksikan ligan pada rongga yang telah dipilih. Setelah proses *docking* selesai, akan keluar hasil berupa parameter *docking* seperti *moldockscore*, *rerank score*, RMSD dan *HBond*. Data parameter sifat fisikokimia senyawa obat, seperti ClogP, CMR dan Mw dapat diperoleh dari program *ChemBioDraw Ultra* dengan memasukkan gambar struktur 2D. Untuk mendapatkan data Etot dapat dilihat pada *ChemBio3D Ultra*. Data pKa; parameter toksisitas yaitu LD50; serta parameter bioavailabilitas yaitu F dapat diperoleh dari program *ACD/I-Lab Prediction Engine*. Program ini diakses melalui <https://ilab.acdlabs.com/iLab2/>. Untuk mengetahui hubungan prediksi bioavailabilitas, aktivitas, dan toksisitas dengan sifat fisikokimia digunakan program statistik SPSS 23. SPSS versi 23 (*Statistical Package for The Social Sciences*) merupakan suatu sistem analisis data yang komprehensif.

## HASIL

Hasil bioavailabilitas yang diperoleh tidak sesuai dengan teori hubungan struktur dan aktivitas. Interaksi ligan dan asam amino berupa ikatan hydrogen, sebagian besar gugus urea senyawa uji berinteraksi dengan asam amino glutamat (Glu501) dan aspartat (594), hal ini menunjukkan bahwa urea adalah farmakofor untuk antikanker melalui hambatan reseptor BRAF Kinase seperti pada pembanding Sorafenib. Interaksi sterik (ikatan *van der waals*) menunjukkan semuanya berinteraksi dengan asam amino Lisin (Lys483), leusin (Leu514), metionin (Met484) dan valin (Val482 dan Val471) pada gugus benzil sehingga gugus benzil juga merupakan farmakofor untuk aktivitas antikanker melalui hambatan terhadap reseptor BRAF Kinase. Interaksi sterik dengan asam amino lainnya pada sisi lain dari gugus benzoil dan urea akan memperkuat ikatan obat-reseptor sehingga aktivitas antikanker menjadi lebih baik. Interaksi senyawa 1-benzil-3-benzoilurea dapat dilihat pada Gambar 1. Dengan RMSD 1,648 hasil *rerank score (RS)* dari senyawa pembanding menunjukkan sorafenib - 81,242 kkal/mol, hidroksiurea -34,609 kkal/mol. Seluruh senyawa uji menunjukkan nilai RS yang lebih kecil dibanding sorafenib dan hidroksiurea sebagai pembanding dengan rentang -91,718 sampai -102,939 kkal/mol. Senyawa uji 1-benzil-3-(4-etil)-benzoilurea menunjukkan nilai *rerank score* paling negatif dibandingkan dengan analog lainnya dengan nilai *rerank score* -102,939 kkal/mol.

Prediksi toksisitas dilakukan dengan uji toksisitas LD50. LD50 adalah dosis yang diberikan pada sekelompok hewan uji dan memberikan hasil 50% hewan mati. Makin kecil nilai LD50, makin toksik senyawa obat tersebut<sup>15</sup>. Dari hasil uji prediksi toksisitas dengan

menggunakan program *ACD I-lab* secara umum  $LD_{50mouse}$  maupun  $LD_{50rat}$  senyawa senyawa uji 1-benzil-3-benzoilurea dan analognya  $> LD_{50}$  Sorafenib, artinya prediksi toksisitas lebih rendah dibanding senyawa pembanding yang merupakan *targeted drugtherapy*. Senyawa calon obat dengan substituen 2-kloro, 3-kloro, 4-kloro, 4-etil, 3-etil, 2-etil, dan 4-propil memiliki efek toksik terhadap *mouse* yang paling rendah dibandingkan dengan seluruh senyawa calon obat yang diuji dengan dosis  $LD_{50mouse}$  adalah 1500 mg/kg. Sedangkan calon obat dengan substituen 4-klorometil, 3-klorometil, dan 2-klorometil memiliki efek toksik terhadap *rat* yang paling rendah dengan dosis  $LD_{50rat}$  sebesar 2000 mg/kg.

Persamaan regresi terbaik untuk bioavailabilitas adalah persamaan regresi tiga parameter dengan persamaan:

$$F > 70\% = -1,066 \text{ ClogP} + 0,130 \text{ ClogP}^2 + 0,080 \text{ pKa} - 0,003 \text{ CMR} + 1,911$$

$$(n = 23; r = 0,762; SE = 0,086682; F = 6,237; sig = 0,002)$$

Persamaan regresi terbaik untuk aktivitas *rerank score* (RS) adalah persamaan regresi tiga parameter dengan persamaan:

$$\text{Rerank score} = 2,064 \text{ Estaft} + 1,804 \sigma + 3,729 \text{ ClogP}^2 - 29,841 \text{ ClogP} - 40,151$$

$$(n = 23; r = 0,698; SE = 2,194519; F = 4,267; sig = 0,013)$$

Persamaan regresi terbaik untuk  $LD_{50}$  *mouse* dan *rat* adalah persamaan regresi tiga parameter dengan persamaan:

$$LD_{50} \text{ Mouse} = -7,422 \text{ Mw} - 117,197 \text{ pKa} + 260,565 \pi + 4342,379$$

$$(n = 23; r = 0,793; SE = 140,87733; F = 10,062; sig = 0,000)$$

$$LD_{50} \text{ Rat} = 827,164 \text{ CMR} - 18,977 \text{ Etot} - 280,408 \pi^2 - 60,122 \pi - 5817,836$$

$$(n = 23; r = 0,768; SE = 279,11505; F = 6,480; sig = 0,002)$$

## PEMBAHASAN

Bioavailabilitas diukur dari jumlah bahan obat aktif terabsorpsi dari produk obat yang tersedia di sirkulasi sistemik dan tersedia di *site of Action*. Rentang nilai bioavailabilitas adalah 0-1. Semakin tinggi nilai bioavailabilitas maka dapat disimpulkan semakin banyak bahan aktif dari produk obat yang terabsorpsi dan berinteraksi dengan reseptor. Parameter Bioavailabilitas adalah F. F diperoleh dari program *ACD/I-LabPrediction Engine* dari *Advances Chemistry Development, Inc.* Hasil yang diperoleh tidak sesuai dengan teori hubungan struktur dan aktivitas, sehingga disarankan untuk dilakukan pengujian ulang dengan *software* yang berbeda.

Pengembangan *targeted drug therapy* untuk hambatan pada reseptor BRAF Kinase sangat dibutuhkan demi menekan prevalensi maupun angka kematian pada kasus kanker. Reseptor BRAF Kinase dengan kode PDB 5HI2 merupakan makroprotein tempat obat Sorafenib menyerang secara selektif. Sorafenib adalah senyawa dengan gugus farmakofor urea yang bekerja selektif sebagai inhibitor pada reseptor BRAF Kinase. *In silico* penambatan molekul memprediksi konformasi yang menghasilkan ikatan obat reseptor yang optimal dan dapat memprediksi kestabilan kompleks secara komputasi. Penambatan molekul ini memerlukan



data DNA, RNA maupun protein dalam tubuh. Data tersebut berdasarkan hasil penelitian yang dipresentasikan dalam bentuk struktur tiga dimensinya yaitu format PDB (*Protein Data Bank*)<sup>23</sup>. Komponen *Root mean square deviation* (RMSD) adalah bagian penting dalam identifikasi *rerank score*. RMSD merupakan indikator reliabilitas dalam penambatan molekul, dimana jika nilai RMSD yang diperoleh kurang dari 2 maka metode penambatan tersebut dikatakan baik serta memiliki nilai validitas yang tinggi<sup>24</sup>. Dengan RMSD 1,648 hasil *rerank score* (RS) dari senyawa pembanding menunjukkan sorafenib -81,242 kkal/mol, hidroksiurea -34,609 kkal/mol. Seluruh senyawa uji menunjukkan nilai RS yang lebih kecil dibanding sorafenib dan hidroksiurea sebagai pembanding dengan rentang -91,718 sampai -102,939 kkal/mol. Senyawa uji 1-benzil-3-(4-etil)-benzoilurea menunjukkan nilai *rerank score* paling negatif dibandingkan dengan analog lainnya dengan nilai *rerank score* -102,939 kkal/mol dimana nilai *rerank score* yang semakin negatif menunjukkan ikatan obat-reseptor yang lebih stabil dan diprediksi aktivitasnya lebih baik, prospek yang baik untuk penemuan obat baru antikanker, namun tetap harus dipertimbangkan bioavailabilitasnya dan toksisitasnya. Aktivitas yang lebih baik ini diperkirakan karena adanya gugus etil (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) yang meningkatkan sifat lipofilik dari senyawa 1-benzil-3-benzoilurea. Gugus etil juga memiliki sifat lipofilisitas yang lebih tinggi dibandingkan dengan metil sendiri ditunjukkan dengan nilai koefisien partisi (ClogP) yang lebih besar yaitu 4,067 dengan metil yang bernilai 3,538.

Hasil uji prediksi toksisitas dengan menggunakan program *ACD I-lab* secara umum LD<sub>50</sub>mouse maupun LD<sub>50</sub>rat senyawa senyawa uji 1-benzil-3-benzoilurea dan analognya > LD<sub>50</sub> Sorafenib, artinya prediksi toksisitas lebih rendah dibanding senyawa pembanding yang merupakan *targeted drugtherapy*.

Dari prediksi aktivitas dan toksisitas, senyawa uji merupakan prospek ke depan sebagai calon obat.

## KESIMPULAN DAN SARAN

Terdapat hubungan nonlinier antara perubahan struktur, sifat fisikokimia (lipofilik, elektronik, dan sterik) terhadap prediksi bioavailabilitas (F), prediksi aktivitas (*rerank score*) calon obat antikanker melalui hambatan reseptor BRAF Kinase secara *in silico* dan prediksi toksisitas LD<sub>50</sub>rat oral senyawa 1-benzil-3-benzoilurea dan analognya. Terdapat hubungan linier antara perubahan struktur, sifat fisikokimia (lipofilik, elektronik, dan sterik) terhadap prediksi toksisitas (LD<sub>50</sub>mouse oral) senyawa 1-benzil-3-benzoilurea dan analognya. Rekomendasi yang dapat diberikan adalah meneliti lebih lanjut senyawa 1-benzil-3-(4-etil)-benzoilurea serta menghitung dengan memasukkan data parameter sifat fisikokimia senyawa-2 analog 1-benzil-3-benzoilurea ke dalam tiga persamaan terbaik yang dihasilkan untuk mendapatkan senyawa dengan aktivitas lebih baik dibandingkan Sorafenib, bioavailabilitas lebih besar namun toksisitasnya rendah. Berdasarkan persamaan bioavailabilitas, aktivitas, dan toksisitas, Senyawa analog yang dipilih berikutnya adalah struktur senyawa dengan gugus-gugus yang memiliki sifat-sifat lipofilik besar sebelum dilanjutkan sintesis dan pengujian secara *in vitro* dan *in vivo*.

## DAFTAR PUSTAKA

1. ACD Labs. *ACD/I-Lab Online Property Prediction*. Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, ON, Canada, [www.acdlabs.com](http://www.acdlabs.com). 2017.
2. American Cancer Society. *Targeted Therapy*. (online). American Cancer Society, Inc., Atlanta, Georgia, [www.cancer.org](http://www.cancer.org). 2017. (<http://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatmenttypes/targeted> therapy.html , diakses 25 februari 2017)
3. American Cancer Society. *Targeted therapy for breast cancer*. American Cancer Society, Inc., Atlanta, Georgia, [www.cancer.org](http://www.cancer.org). 2017. (<https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/treatment/targeted-therapy-for-breast-cancer.html> diakses 25 februari 2017).
4. Avendano C, Carlos JM. *Medicinal Chemistry of Anticancer Drugs 2nd ed*, Elsevier USA,UK, Netherlands; 2015. p. 427-431
5. Ekins S, Mestres J, Testa B. *In Silico pharmacology for drug discovery: applications to targets and beyond*; 2007: 152 (1): 21 -37.
6. Hala Bakr El-Nassan. Recent progress in the identification of BRAF Inhibitors as anti - cancer agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*.2014: 74: 170-205
7. Hardjono S, Siswandono, Diyah NW. *Obat Antikanker*. Airlangga University Press, Surabaya; 2016. h. 22-27, 62-65, 81-102
8. Jaggi S dan Batra PK. *SPSS: An Overview*, Library Avenue, New Delhi . 2004.
9. Kementerian Kesehatan Indonesia. *Infodatin pusat data dan informasikementerian kesehatan RI Stop Kanker Situasi Penyakit Kanker*. Kementerian Kesehatan RI, Jakarta. 2015. h. 1-6.
10. Kementerian Kesehatan Indonesia. *Buletin Jendela Data dan InformasiKesehatan: Situasi Penyakit Kanker*. Kementerian Kesehatan RI, Jakarta; 2015. h.1 -35
11. Macmillan Cancer Support. *Hydroxyurea*, (online). 2016. (<http://www.macmillan.org.uk/cancerinformation/cancertreatment/treatmenttypes/chemotherapy/individualdrugs/hydroxycarbamide.aspx>, diakses 20-2-2017)
12. Molegro ApS. *Molegro Virtual Docker: User Manual*, ApS. Aarhus, Denmark; 2013.
13. National Cancer Institute. *Cancer* (on line). 2017.
14. (<https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancerterms/search?contains=false&q=cancer>, diakses 20-2-2017)
15. National Cancer Institute. *Cancer* (on line). 2017.
16. (<https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/targeted-therapy>, diakses 20-2-2017)
17. Paramveer D, Chanchal M, Paresh M, Rani A, Shrivastava B, Nema R. *Effective Alternative Methods of LD50 Help to Save Number of Experimental Animals*, J. Chem. Pharm. Res, 2010: 2 (6): 450-453.
18. Payne S, Miles D. *Mechanism of Anticancer Drugs*. CRC Press; 2008. p.34-46.
19. RCSB PDB. *Protein Data Bank*, New Jersey, USA, [www.rcsb.org](http://www.rcsb.org); 2017.
20. Suhud F, Siswandono, Budiati T. *Synthesis and Activity Evaluation of a NovelLead Compound 1-Benzyl-3-Benzoylurea as Antiproliferative Agent*. World Journal of Pharmaceutical Sciences. 2015: 3 (2): 192-195.
21. Suhud F. Disertasi tidak dipublikasikan, Universitas Airlangga, Surabaya . 2015. h. 3-4.
22. Siswandono. *Kimia Medisinal I*. Airlangga University Press, Surabaya; 2016. h.11-29, 491-539..

- 
23. Thomas G. *Fundamental of Medicinal Chemistry*. John Wiley & Sons Ltd, England; 2003. Chapter 78: p. 80-84
  24. WHO. *Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012*. International Agency for research on Cancer, Prancis; [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_population.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx). 2017, diakses 20-2-2017)
  25. Yanuar A. *Penambatan Molekular: Praktek pada Aplikasi pada VirtualScreening*. Fakultas Farmasi Universitas Indonesia, Depok; 2012. h. 1-3.
  26. Zukhrullah. *Kajian Beberapa Senyawa Antiinflamasi: Docking terhadap Siklooksigenase-2 Secara In Silico*, *Majalah Farmasi dan Farmakologi*. 2014; 16 (1): 37- 44



9 789789 951894