

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

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

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

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

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

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

Gemy Nastity Handayany, Fany F.....	521
Analisis Fitokimia Tanaman <i>Bruguiera gymnorrhiza</i> Sebagai Bahan Antioksidan Dan Antidiabetes Melitus	530
Warsinah.....	530
Pengaruh Pemberian Fraksi Etil Asetat dari Ekstrak Metanol Daun Johar (<i>Cassia siamea</i> L.) terhadap Penurunan Kadar Asam Urat Mencit Putih Jantan	537
Dharma, S ¹ , Sari, N ² dan Tobat SR ²	537
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	544
Sri Adi Sumiwi ^{1*} , Rini Hendriani ¹ , Ade Zuhrotun, ² Taofik Rusdiana, ³ Iis Karlida ¹	544
Aktivitas Fraksi Air Daun Belimbing Wuluh (<i>Averrhoa bilimbi</i> L.) Terhadap Kadar Glukosa Darah Mencit Putih Jantan.....	550
Rahmad Abdillah ^{(1)*} Fitra Fauziah ⁽¹⁾ , Ariska Tirdia Sari ⁽¹⁾	550
Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol Buah Kundua (<i>Benincasa Hispida</i> (Thunb.) Cogn.) Pada Tikus Putih Jantan.....	555
Ifora, Ifora*,Eriadi, Aried ¹ , Meutia,ZP. ¹	555
Toksistasitas Akut Ekstrak Etanol Daun Sembung (<i>Blumea balsamifera</i> (L.) DC.) Pada Mencit Putih Jantan	562
Aried Eriadi* ¹ , Sri Oktavia ¹ Rahmat Taufik ¹	562
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> ..	568
Wahyuni ¹ , Fadhliyah Malik ¹ , Mentarry Bafadal ¹ , Sahidin ¹	568
Uji Toksistasitas Sub Akut Ekstrak Etanol Biji Melinjo (<i>Gnetum gnemon</i> L.) Terhadap Fungsi Hati Dan Ginjal Pada Mencit Putih Jantan.....	574
Kardela, Widya ^{1*} , Ifora ¹ , Oktalubia, Viona ¹	574
Toksistasitas Akut Ekstrak Terpurifikasi Bawang Dayak (<i>Eleutherine palmifolia</i> (L.)Merr) Dengan Metode <i>Brine Shrimp Lethality Test</i> (BSLT).....	580
Syamsul, Eka Siswanto ^{1*} Apriliana, Anita ¹ , Supomo ¹ , Sagita, Riska ¹ , Lestari, Dwi ²	580
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	586
Djohari, Meiriza, ^{1*} Pratiwi, Nur ¹ , Sandi, Nofri Hendri ¹ ,Rahmawati, Noveri ¹	586
Uji Daya Hambat Suppositoria Vagina Ekstrak Daun Sirih Hijau (<i>Piper betle</i> L.) Terhadap <i>Candida albicans</i>.....	591
Muhammad Azdar Setiawan ^{1*} , Selfyana Austin Tee ¹ , Iis Rahima J ¹	591
Studi In Vitro Asam Ursolat sebagai Antikanker Tunggal dan Kombinasi dengan Cisplatin pada Sel Kanker Serviks, HeLa.....	598
Nezar, Agustina Olivia ¹ , Suparman ¹ , Nurulita, Nunuk Aries ^{1*}	598
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.....	604

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 Putri606

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^{1*} Candaya, Evan Julian,² Prabowo, Dismas Adi²613

Hubungan Kuantitatif Struktur Aktivitas Secara *In Silico* Senyawa 1-Benzil-3-benzoilurea dan Analognya Sebagai Antikanker Melalui Hambatan Reseptor BRAF Kinase.....621

Suhud, Farida^{1*}IGA Satria Adi Mulyadarma¹ Siswandono²621

Pemodelan Molekul, Sintesis dan Uji Sitotoksik *N*-(Fenilkarbamotioil)-4-Klorobenzamida Sebagai Kandidat Antikanker Payudara.....628

Kesuma, Dini^{1*}, Siswandono², Purwanto, Bambang T², Rudyanto, Marcellino³628

Aktivitas Antikanker Senyawa *N*-Etil-*N*-Feniltiourea secara *In Silico* dan *In Vitro* Pada Sel Kanker Payudara T47D dan Selektivitasnya pada Sel Normal Vero636

Santosa, Harry^{1*}, Kesuma, Dini¹636

Metode Alternatif untuk Analisis Enalapril dalam Plasma selain *HPLC-MS-MS* melalui Derivatisasi dengan *1-Fluoro-2,4-Dinitrobenzen* (FDNB).....644

Ririn Sumiyani¹, Kusuma Hendrajaya¹, Nathalia Gunawan Putri² dan Widya Kandiasmita Purwaningtyas Sugiharta²644

Efek Sitotoksik dan Penghambatan Kinetika Proliferasi Ekstrak Etanol Kulit Batang Beringin Pencekik (*Ficus annulata*, BI) dan Epirubicin Sebagai Agen Ko-Kemoterapi Terhadap Sel Kanker Payudara T47D650

Siti Mulyanah¹, Elza Sundhani^{1,2}, Nunuk Aries Nurulita^{1,3}650

Skrining Virtual Senyawa – Senyawa dari 12 Tanaman Antimalaria sebagai Inhibitor Enzim *Dihidro folat Reduktase* (DHFR)659

Titiek Martati^{1*}, Esti Mumpuni², Esti Mulatsari² dan Victor Christopher³659



KIMIA MEDISINAL, BIOLOGI MOLEKULER DAN BIOTEKNOLOGI (KM)

Pemodelan Molekul, Sintesis dan Uji Sitotoksik *N*-(Fenilkarbamotioil)-4-Klorobenzamida Sebagai Kandidat Antikanker Payudara

Kesuma, Dini^{1*}, Siswandono², Purwanto, Bambang T², Rudyanto, Marcellino³

¹Bagian Kimia Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Surabaya, Surabaya 60293

²Bagian Kimia Medisinal, Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, Surabaya 60286

³Bagian Kimia Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, Surabaya 60286

Corresponding author : Dini Kesuma*, Email : dinikesuma@gmail.com

ABSTRAK

Latar Belakang : Jenis kanker yang menyebabkan kematian tertinggi pada perempuan Indonesia adalah kanker payudara. Tingginya prevalensi penyakit ini menjadi masalah yang serius dalam dunia kesehatan.

Tujuan: Untuk mendapatkan senyawa antikanker payudara baru turunan *N*-(fenilkarbamotioil)-benzamida, yaitu senyawa *N*-(fenilkarbamotioil)-4-klorobenzamida, pada penelitian ini dilakukan pemodelan molekul, sintesis dan uji sitotoksik pada sel kanker payudara MCF-7. Modifikasi struktur senyawa *N*-(fenilkarbamotioil)-benzamida ini untuk meningkatkan aktivitas sitotoksik dengan mempertimbangkan faktor hidrofobik dan elektronik berdasarkan metode Topliss.

Metode: Dalam pemodelan molekul secara *in silico*, dilakukan melalui *docking* antara senyawa uji dengan Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) (PDB.1M17). Selanjutnya senyawa disintesis dari reaksi 4-klorobenzoil klorida dengan *N*-feniltiourea. Struktur molekul dikonfirmasi menggunakan FTIR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR dan Spektroskopi Massa. Aktivitas antikanker diuji secara *in vitro* terhadap sel kanker payudara manusia (MCF-7) dengan menggunakan uji MTT (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium bromida).

Hasil: Hasil sintesis senyawa uji sesuai dengan analisis spektroskopi dan menunjukkan nilai RS (*Rerank Score*) serta aktivitas antikanker yang lebih baik dari senyawa pembanding Hidroksiurea. Nilai IC₅₀ senyawa *N*-(fenilkarbamotioil)-4-klorobenzamida : 0.53 mM delapan belas kali lebih aktif dari Hidroksiurea: 9.76 mM. Senyawa baru ini lebih sesuai dengan tempat pengikatan enzim daripada Hidroksiurea, sehingga dapat menjelaskan aktivitas penghambatan yang lebih baik, serta tidak toksik pada sel normal Vero. **Kesimpulan:** Senyawa *N*-(fenilkarbamotioil)-4-klorobenzamida telah disintesis dan sangat potensial sebagai agen antikanker terhadap garis sel karsinoma payudara manusia (sel MCF-7).

Kata Kunci: *N*-(fenilkarbamotioil)-4-klorobenzamida, antikanker payudara, sel MCF-7, *Docking*, EGFR.

PENDAHULUAN

Berdasarkan data GLOBOCAN, *International Agency for Research on Cancer* (IARC) diketahui bahwa tahun 2012 terdapat 14.067.894 kasus baru kanker dan 8.201.575 kematian akibat kanker di seluruh dunia dan sampai saat ini terus meningkat jumlah penderitanya.

Jenis kanker yang menyebabkan kematian tertinggi pada perempuan Indonesia adalah kanker payudara. Tingginya prevalensi penyakit ini menjadi masalah yang serius dalam dunia kesehatan^{1,2}. Tiourea adalah senyawa yang mengandung atom sulfur dan nitrogen yang struktur kimianya serupa dengan senyawa urea yang sudah digunakan saat ini sebagai antikanker, seperti hidroksiurea, nitrosourea dan 5-fluorouracil^{3,4,5}.

Telah dilaporkan adanya resistensi terhadap Hidroksiurea (HU) pada pasien trombositemia esensial^{6,7}. Penggunaan Hidroksiurea secara klinik mulai berkurang, tetapi dalam penelitian biokimia dan pengembangan obat antikanker Hidroksiurea digunakan sebagai inhibitor replikasi DNA⁸. Data penelitian menunjukkan adanya aktivitas hidroksiurea yang belum maksimal karena bersifat hidrofilik dengan kemampuan penembusan membran yang kurang baik, sehingga diperlukan pengembangan obat antikanker baru turunan urea dan tiourea yang lebih bersifat lipofilik, penembusan membran lebih baik, sehingga aktivitasnya lebih poten^{9,10,11,12}. Li¹⁰ mensintesis senyawa turunan feniltiourea: *N-benzyl-N-(X-2-hydroxybenzyl)-N'-phenylthiourea* yang mempunyai aktivitas sitotoksik pada sel MCF-7 dengan mekanisme kerja menghambat EGFR serta HER-2. Nakisah¹¹ juga telah membuktikan bahwa senyawa *Carbonylthiourea* mempunyai aktivitas sitotoksik terhadap sel MCF-7.

Pada penelitian ini disintesis senyawa *N*-(fenilkarbamotioil)-4-klorobenzamida (4-CL-BFKT), adanya substituen 4-kloro akan meningkatkan sifat lipofilik dan elektronik senyawa, dibandingkan dengan senyawa induk *N*-(fenilkarbamotioil)-benzamida (BFKT), sehingga akan meningkatkan ikatan obat dan reseptor dan aktivitas akan meningkat^{13,14,15}. Diawali dengan prediksi aktivitas dengan pemodelan molekul secara *in silico*, *docking* senyawa uji dengan EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*) kode PDB:1M17. menggunakan program Molegro Virtual Docker (MVD)^{5,5}¹⁶. Reseptor EGFR(1M17) dipilih karena sebagai ligan adalah Erlotinib¹⁰, obat antikanker yang mekanismenya sebagai senyawa penghambat *EGFR Pathway*^{5,17}. Senyawa uji disintesis dari *N*-feniltiourea dengan 4-klorobenzoil klorida melalui reaksi substitusi nukleofilik asil^{18,19}. dan diidentifikasi dengan spektroskopi IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR dan HRMS²⁰.

Aktivitas antikanker melalui uji sitotoksik dengan metode MTT *assay* secara *in vitro* pada sel kanker payudara MCF-7 dan sel normal Vero²¹. Hasil uji aktivitas antikanker akan diperoleh nilai IC₅₀ dan dibandingkan dengan Hidroksiurea. Dari hasil penelitian ini diperoleh kandidat obat antikanker payudara baru turunan tiourea yang mempunyai aktivitas antikanker yang poten pada sel kanker payudara MCF-7.

BAHAN DAN METODE

Bahan dan Alat

Bahan

Bahan untuk sintesis meliputi: feniltiourea, 4-klorobenzoil klorida (Sigma Aldrich), Tetrahidrofur (THF), trietilamin (TEA), aseton, etil asetat, *n*-heksana, kloroform, etanol dan Bahan untuk uji aktivitas: senyawa 4-CL BFKT dan HU, kultur sel MCF-7 dan Vero, media kultur DMEM dan M199, dapar fosfat salin (PBS), FBS (Fetal Bovine Serum), Tripsin, Penicillin-Streptomycin, Fungizon, DMSO, MTT (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium bromida) 0,5 mg/mL, SDS 10% dalam HCl 0,01 N.

Alat

Alat gelas untuk sintesis, Corning *Hot Plate* P351, Fisher-John Electrothermal Mel-Temp, Spektrofotometer Jasco FT-IR 5300, Spektrometer ¹H-NMR dan ¹³C-NMR Agilent 500 MHz dengan sistem konsol DD2 pada frekuensi 500 MHz (¹H) dan 125 MHz (¹³C), Spektrometer Massa Waters. Alat untuk uji sitotoksik: Inkubator CO₂ 5%, LAF, mikropipet beserta *blue* dan *yellowtip*, tabung reaksi, vortex, *microplate 96 well*, *Conical tube*, mikroskop inverter, hemositometer, ELISA-reader. Pemodelan molekul: ChemBioDraw Ultra 15.0, Molegro Virtual Docker (MVD) 5.5.

Metode

Pemodelan Molekul

Prediksi aktivitas dengan pemodelan molekul secara *in silico*, *docking* senyawa uji dengan Reseptor EGFR kode PDB:1M17 dari Protein Data Bank (PDB) menggunakan program Molegro Virtual Docker (MVD) 5.5. Reseptor EGFR(1M17) dengan ligan Erlotinib¹⁰. Sebagai senyawa pembanding digunakan Hidroksiurea.

Sintesis Senyawa N-(fenilkarbamotioil)-4-klorobenzamida / (4-Cl-BFKT)

Pada labu alas bulat *N*-feniltiourea dicampur dengan tetrahidrofuran dan TEA. Ditambahkan larutan benzoil klorida dalam tetrahidrofuran ke dalam campuran tersebut di atas penangas es, sedikit demi sedikit melalui corong tetes, sambil diaduk dengan pengaduk magnetik. Campuran direfluks dan diaduk di atas penangas air. Reaksi dihentikan bila noda di KLT terbentuk noda tunggal. Setelah reaksi dihentikan, THF diuapkan pada rotavapor. Kemudian dilakukan rekristalisasi²². Identifikasi struktur senyawa menggunakan: IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR dan HRMS²⁰.

Uji Sitotoksitas Metode MTT Assay

Sel MCF-7 dan M199 didistribusikan ke dalam 96 well plate, kemudian diinkubasi selama 24 jam dalam inkubator 5% CO₂. Selanjutnya, ditambahkan larutan uji, kontrol positif dan negatif dalam berbagai seri konsentrasi. Tiap konsentrasi dibuat replikasi 3 kali. Sumuran yang tidak mengandung sel, diisi media, sebagai kontrol media. Selanjutnya diinkubasi kembali 24 jam. Pada akhir inkubasi, tiap sumuran ditambah MTT kadar 0.5 mg/mL sebanyak 100 µl. Inkubasi dilanjutkan selama 3 jam, kemudian reaksi MTT dihentikan dengan menambahkan 100 µl SDS 10% dalam 0,01 N HCl untuk tiap lubang. Microplate dibungkus dengan kertas dan diinkubasi selama 24 jam pada suhu 37⁰ C.

Sel yang hidup akan mengkonversikan MTT menjadi formazan yang berwarna biru tua. Serapan dibaca dengan Elisa Reader pada $\lambda = 595$ nm. Dengan analisis probit didapatkan nilai IC₅₀ dari senyawa uji dan senyawa pembanding²¹.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Interaksi reseptor EGFR (IM17) dengan ligan (senyawa 4-Cl-BFKT) pada *cavity* 1 ditunjukkan pada Gambar 1 yang diperoleh dari MVD 5.5. Nilai RS menggambarkan aktivitas obat secara *in silico*. Berdasarkan hasil uji *in silico* (Tabel 1) diperoleh nilai RS 4-Cl-BFKT : -77.1318, RS BFKT : -76.9757 dan RS HU : -38.4495. Semakin kecil nilai RS maka menunjukkan ikatan obat-reseptor yang dihasilkan semakin stabil, sehingga diprediksi aktivitasnya akan semakin besar²³. Diprediksi aktivitas 4-Cl-BFKT lebih baik dari senyawa induk (BFKT) dan senyawa pembanding (HU).

Jumlah dan jenis-jenis asam amino yang berikatan dengan senyawa 4-Cl-BFKT, BFKT dan HU terdapat pada Tabel 2 dan Gambar 2, yang diperoleh juga dari program MVD 5.5. Berdasarkan ikatan obat dengan asam amino, semakin banyak jumlah ikatan hidrogen dan ikatan sterik (Van der Waals dan Hidrofobik), diprediksi bahwa ikatan antara obat dan reseptor akan semakin stabil. Jumlah ikatan 4-Cl-BFKT dengan asam amino yang paling banyak (Tabel 2), diprediksi aktivitasnya lebih baik dari BFKT dan HU.

Mekanisme reaksi substitusi nukleofilik asil pada reaksi sintesis 4-Cl-BFKT terdapat pada Gambar 3. Senyawa baru *N*-(fenilkarbamotioil)-4-klorobenzamida disintesis dari 4-klorobenzoil klorida dengan *N*-feniltiourea dalam satu tahap. Senyawa hasil sintesis berupa kristal kuning muda kilap dan tidak larut dalam air. Struktur senyawa hasil sintesis diidentifikasi dengan spektroskopi IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, HRMS dan hasil analisis struktur senyawa 4-Cl-BFKT terdapat pada Tabel 3.

Hasil uji sitotoksik senyawa 4-Cl-BFKT pada sel kanker MCF-7 dan sel normal Vero terdapat pada Tabel 4, Tabel 5 dan Tabel 6. Nilai IC₅₀ senyawa 4-Cl-BFKT : 0.53 mM delapan belas kali lebih aktif dari HU: 9.76 mM dan tidak toksik pada sel normal Vero IC₅₀: 76.10 mM. Aktivitas antikanker senyawa 4-Cl-BFKT lebih poten dari senyawa HU secara *in silico* dan *in vitro* dan sebagai kandidat obat antikanker payudara baru.

KESIMPULAN

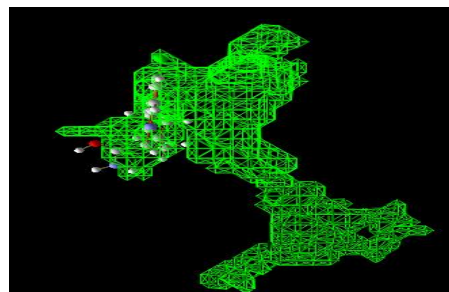
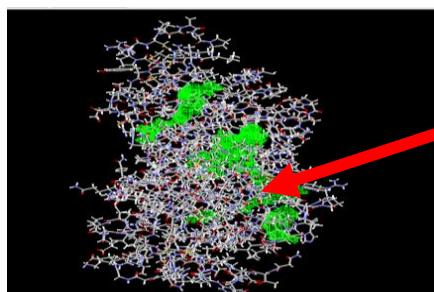
Pada penelitian ini dapat disimpulkan bahwa senyawa baru turunan *N*-(fenilkarbamotioil)-benzamida, yaitu senyawa *N*-(fenilkarbamotioil)-4-klorobenzamida menunjukkan aktivitas antikanker secara *in silico* dan *in vitro* lebih poten dari obat antikanker hidroksiurea. Nilai IC₅₀*N*-(fenilkarbamotioil)-4-klorobenzamida adalah 0,53 mM lebih aktif dari Hidroksiurea 9.76 mM. Diprediksi aktivitas senyawa baru ini bersifat sel target, karena mempunyai efek toksik pada sel kanker dan tidak toksik pada sel normal Vero (IC₅₀ = 76.10 mM).

Senyawa *N*-(fenilkarbamotioil)-4-klorobenzamida telah disintesis dan sangat potensial sebagai agen antikanker terhadap garis sel karsinoma payudara manusia (sel MCF-7).

1. DAFTAR PUSTAKA

- World Health Organization. Cancer. 2014. Diakses dari www.who.int pada 13 Maret 2017.
- Kementerian Kesehatan RI. Infodatin : Stop Kanker, Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI, (online). 2015 .(diakses 24-04-2017).
- Bell, F.W., Cantrell, A.S., Hogberg, M., Jaskunas, S.R., Johansson, N.G., Jordan, C.L., et al. Phenethylthiazolethiourea (PETT) compounds, a new class of HIV-1 reverse transcriptase inhibitors. 1. Synthesis and basic structure-activity relationship studies of PETT analog, *Journal of Medicinal Chemistry*. 1995; 38(25) : 4929-4936.
- Mutschler and Ernest. *Dinamika Obat Farmakologi dan and Toksikologi*, Bandung: ITB.1999.p. 56-62.
- Avendano, C. and Menendes, J.C. *Medicinal Chemistry of Anticancer Drugs*. 2nd ed. Amsterdam: Elsevier. 2015.p.15-19, 396-406.
- Barosi, G., Besses, C., Birgegard, G., Briere, J., Cervantes, F., Finazzi, G, et al. A unified definition of clinical resistance/intolerance to hydroxyurea in essential thrombocythemia: results of a concensus process by an international working group. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 19, 2009. p. 755-758.

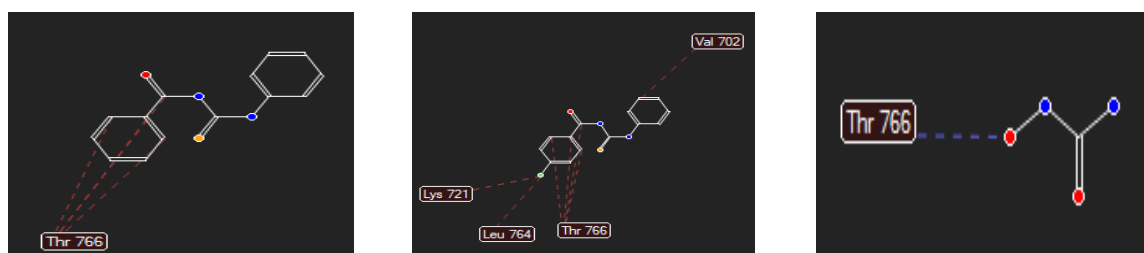
8. Tibes R, Mesa RA. Blood consult: resistant and progressive essential thrombocythemia. *Blood* 118 (2). 2001. p. 240-242.
9. Koc, A., Wheeler, L.J., Mathews, C.K., Merrill, G.F. "Hydroxyurea arrests DNA replication by a mechanism that preserves basal dNTP pools". *Journal of Biological Chemistry*. 2004;279 (1).
10. Bielenica, A., Stefanska, J., Stepien, K., Napiorkowska, A., Augustynowicz-Kope, E., Sanna, G., et al. Synthesis, cytotoxicity and antimicrobial activity of thiourea derivatives incorporatin 3-(trifluoromethyl)phenyl moiety. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2015;101 : 111-125.
11. Li, H., Yan, Y., Shi, L., Zhou, C., Zhu, H. Synthesis and structure-activity relationships of N-benzyl-(X-2-hydroxybenzyl)-N'-phenylureas and thioureas as antitumor agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2010; 18 : 305-313.
12. Nakisah, Tan, J.W., dan Shukri, Y.M . Anti-Cancer Activities of Several Synthetic Carbonylthiourea Compounds on MCF-7 Cells, *UMTAS*, Malaysia. 2011.
13. Qing, S.D., Na, D.N., Ming, W.Y., Ying, H.W., Zhu, J.E., Xiang, C.S., et al. Synthesis and activity evaluation of phenylurea derivatives as potent antitumor agents, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2009; 17 : 3873-3878.
14. Kar, A. Medicinal Chemistry, 4th ed. New Delhi: New Age International Ltd Publishers. 2007. p.794-810
15. Siswandono. Pengembangan Obat Baru. Surabaya: Airlangga University Press. 2014
16. Topliss, J.G. Utilization of Operational Schemes for Analog Synthesis in Drug Design, *Journal of Medicinal Chemistry*. 1972; 15(10) : 1006-1009.
17. Manual Software Molegro Virtual Docker. 2011. Diakses <http://www.molegro/mvd-technology.php>. pada 20 Desember 2015.
18. Tartarone A, Lazzari, C., Lerosse, R., Conteduca, V., Improta, G., Zupa, A., et al. Mechanisms of resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors gefitinib/erlotinib and to ALK inhibitor crizotinib. *Lung Cancer*. 2013; 81(3) : 328-336.
19. Clayden, J., Greeves, N., Warren, S., Wothers, P. Organic Chemistry, 2nd ed. New York: Oxford University Press. 2012. p. 279-289
20. McMurry, J.M., Fundamental of Organic Chemistry, 7th ed, Belmont : Brooks/Cole. 2011. p. 349
21. Pavia, D.L., Lampman, G.M., Kriz, G.S., James R., Vyvyan, J.R. Spectroscopy. 4th ed. Belmont: Brooks/Cole. 2009. p. 851-886
22. Cancer Chemoprevention Research Center Fakultas Farmasi UGM. Protokol. 2008. diakses dari crc.farmasi.ugm.ac.id pada 30 Desember 2016.
23. Widiandani T, Arifianti L and Siswandono. Docking, Synthesis, and Cytotoxicity Test Human Breast Cancer Cell Line T47D of N-(Allylcarbamoithioyl)benzamide, *International Journal of Pharmaceutical and Clinical*, 2016; 8(5) : 372-376.
24. Hinchliffe, A. Molecular Modelling for Beginners, 2nd ed., Chichester: John Wiley and Sons Ltd. 2008.



(a)

(b)

Gambar 1. Preparasi protein (a) Reseptor EGFR(1M17) (b) lubang terpilih (sesuai tanda panah) pada reseptor EGFR yaitu tempat ligan berinteraksi (*cavity 1*).

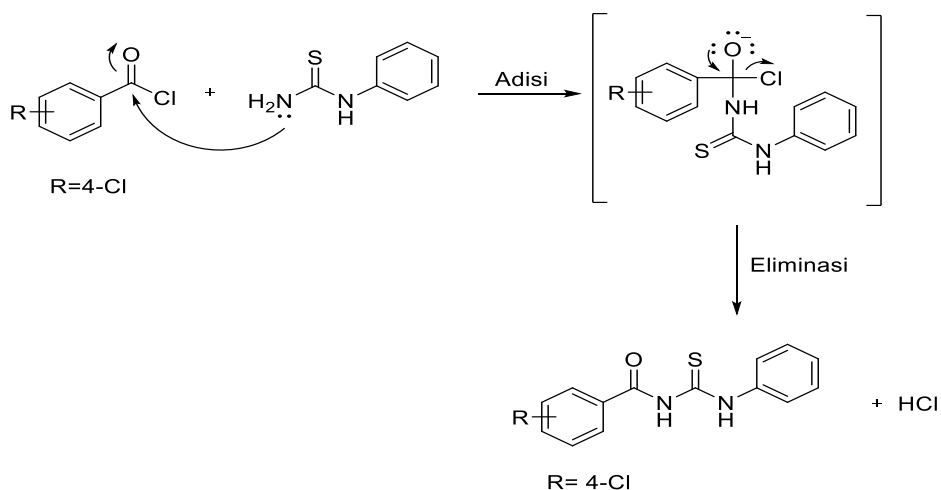


BFKT

(b) 4-Cl-BFKT

(c) HU

Gambar 2. Gambar 2D menunjukkan ikatan hidrogen (garis putus-putus biru) dan interaksi sterik (garis putus-putus merah) senyawa BFKT (a) 4-Cl-BFKT (b) HU (c) dengan asam amino di tempat pengikatan EGFR.



Gambar 3. Mekanisme reaksi pada sintesis 4-Cl-BFKT

Tabel 1. Hasil perolehan nilai *docking* yaitu nilai *Rerank Score* (RS)

Senyawa	RS(kode PDB 1M17) (kkal/mol)
BFKT	-76.9757
4-Cl-BFKT	-77.1318
HU	-38.4495

Tabel 2. Asam-asam amino dan ikatan kimia yang terlibat pada proses interaksi senyawa BFKT, 4-Cl-BFKT dan HU dengan EGFR (1M17)

Senyawa	Asam Amino			
	Val 702	Lys 721	Leu 764	Thr 766
BFKT	-	-	-	6S
4-Cl-BFKT	1S	2S	1S	4S
HU	-	-	-	1H

Keterangan : H = ikatan Hidrogen dan S: ikatan Sterik (Van der Waals dan Hidrofobik)

Tabel 3. Spektra IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR dan HRMS Senyawa 4-Cl-BFKT

Konfirmasi	Hasil
Spektrum IR : ν (cm ⁻¹) dalam pelet KBr	1667 (C=O amida) ; 1667 dan 1482 (C=C Aromatis); 3333 dan 1593 (NH <i>stretch</i> amida sekunder); 1092 dan 831 (C=S)
Spektrum ¹ H-NMR 500 MHz : δ (ppm) dalam pelarut DMSO-D6	δ 7.24 (t, J=7.2 Hz, 1H, Ar-H); δ 7.39 (t, J=7.2 Hz, 2H, Ar-H); δ 7.58 (d, J=8.4, 2H, Ar-H); δ 7.65 (d, J=7.2 Hz, 2H, Ar-H); δ 7.96 (d, J=8.4 Hz, 2H, Ar-H); δ 11.63 (s, 1H, O=C-NH-C=S); δ 12.47 (s, 1H, S=C-NH-Ar)
Spektrum ¹³ C-NMR 125 MHz : δ (ppm) dalam pelarut DMSO-D6	δ 124.87 (2C, Ar); δ 126.90 (2C, Ar); δ 126.90 (1C, Ar); δ 129.05 (2C, Ar); δ 129.22 (2C, Ar); δ 131.22 (1C, Ar); δ 131.57 (1C, Ar); δ 138.51 (1C, Ar); δ 167.78 (1C, C=O); δ 179.54 (1C, C=S)
Spektrum Massa (m/e) dalam pelarut DMSO-D6	HRMS (m/z) C ₁₄ H ₁₀ N ₂ OSCl teramati untuk (M-H) ⁻ = 289.0204 dan terhitung = 289.0202. δ m/z = 0.0002 < 0.005.

Tabel 4. Aktivitas Sitotoksik Senyawa 4-Cl-BFKT terhadap Sel Kanker MCF-7

Konsentrasi ($\mu\text{g/mL}$)	Absorbansi	Sel Hidup (%)	IC ₅₀ (mM)
6.25	0.466	81	
12.50	0.459	80	
25	0.455	79	
50	0.428	73	0.53
100	0.361	57	
200	0.279	38	
Kontrol Sel	0.546	100	

Tabel 5. Aktivitas Sitotoksik Senyawa HU terhadap Sel Kanker MCF-7

Konsentrasi ($\mu\text{g/mL}$)	Absorbansi	Sel Hidup (%)	IC ₅₀ (mM)
31.25	0.579	92	
62.5	0.564	89	
125	0.492	75	
250	0.489	74	9.76
500	0.380	53	
1000	0.345	46	
Kontrol Sel	0.618	100	

Tabel 6. Aktivitas Sitotoksik Senyawa 4-Cl-BFKT terhadap Sel Normal Vero

Konsentrasi ($\mu\text{g/mL}$)	Absorbansi	Sel Hidup (%)	IC ₅₀ (mM)
31.25	0.199	99	
62.5	0.199	99	
125	0.194	95	
250	0.190	92	76.10
500	0.190	92	
1000	0.183	86	
Kontrol Sel	0.200	100	