

FARMASAINS

JURNAL ILMIAH ILMU-ILMU KEFARMASIAN

Pengaruh Penambahan Ekstrak Kayu Albasia Terhadap Produksi Ekstrapolisakarida Jamur *Lentinus edodes* (Priyo Wahyudi, Westi Apriantini dan Syarlina : 51 – 55)

Penetapan Kadar Cilastatin dan Imipenem Dalam Sediaan Kering Secara Spektrofotometri Derivatif (Aryo Tedjo dan Tri Rina Apriliany : 56 – 61)

Pengaruh Umur Eceng Gondok (*Eichornia crassipes*) dan Genjer (*Limnocharis flava*) Terhadap Penyerapan Logam Pb, Cd dan Cu dalam Ember Perlakuan dengan Metode Spektrofotometri Serapan Atom (Budi Arman dan Fatimah Nisma : 62 – 70)

Pengaruh Pemberian Jus Anggur (*Vitis vinifera* L.) Terhadap Parameter AUC dan *Cmaks* Ibuprofen yang Diberikan Secara Oral pada Tikus Jantan Galur Wistar (Supandi dan Priyanto : 71 – 75)

Uji Efek Immunostimulasi Ekstrak Air Jintan Hitam (*Nigella sativa* L.) pada Mencit Putih (*Mus musculus* L.) Secara Bersihan Karbon (Aprilita Rina Yanti : 76 – 79)

Pengaruh Suhu Dan Waktu Perendaman Terhadap Pengurangan Kadar Formaldehid dalam Wadah Peralatan Makan Melamin Menggunakan Spektrofotometer UV-Vis (Fatimah Nisma, Almawati Situmorang dan Ani Kartika Syarif : 80 – 88)

Uji Aktivitas Antibakteri Fraksi Etanol 70% Ekstrak Daun Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa* (Scheff) Boerl.) terhadap Bakteri *Streptococcus mutans* (Numlil Khaira Rusdi, Sediarto dan Siti Hajar Fadila : 89 – 96)

Sintesis Dan Uji Sitotoksik *In Vitro* Senyawa 2-Hidroksinikotinil Oktilamida terhadap Sel Kanker Leukimia Murin P388 (Hariyanti, Suminar S. Achmadi dan Muhammad Hanafi : 97 – 99)

FARMASAINS

JURNAL ILMIAH ILMU-ILMU KEFARMASIAN

FARMASAINS adalah media informasi bidang ilmu farmasi yang memuat kajian tentang ilmu pengetahuan dan teknologi dalam bentuk tulisan ilmiah, studi kepustakaan atau studi empirik

Terbit 2 kali dalam setahun
(April dan Oktober)

Pelindung

Dekan FMIPA UHAMKA

Drs. Endang Abutarya, M.Pd.

Penanggung Jawab

Pembantu Dekan I FMIPA UHAMKA

Drs. Inding Gusmayadi, M.Si., Apt.

Pembantu Dekan II FMIPA UHAMKA

Drs. Budi Arman, Apt.

Pembantu Dekan III FMIPA UHAMKA

Drs. Priyanto, M.Biomed., Apt.

Pemimpin Umum

Ketua Jurusan Farmasi FMIPA UHAMKA

Hadi Sunaryo, M.Si., Apt.

Dewan Redaksi

Ketua : **Dra. Fatimah Nisma, M.Si.**

Wk. Ketua : **Supandi, M.Si., Apt**

Sekretaris : **Rahmah Etflani S.Si., Apt.**

Wk. Sekretaris: **Almawati Situmorang, S.Si., Apt.**

Anggota

DR. Yusnidar Yusuf, M.Si

Drs. Purnama Sasmito.

Dwitiyanti, S.Si., Apt

Siska, S.Si., Apt.

Ari Widayanti, S.Si., Apt.

Elly Wardani, S.Si., Apt

Keuangan : **Saini**

Percetakan dan Distribusi

Azwar Rusli, SE.

Taufiq Rozali

Firman

Alamat Redaksi

Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Muhammadiyah Prof Dr. HAMKA
Islamic Centre, Jl. Delima II/IV Perumnas Klender,
Jakarta Timur, 13460

Telp. / Fax 021-8611070, 86603233

e-mail: farmasains_uhamka@yahoo.com

EDITORIAL

A lhamdulillah, puji dan syukur kami panjatkan ke hadirat Allah SWT atas perkenan-Nya **FARMASAINS Volume. 1 Nomor. 2** ini dapat kami hadirkan dihadapan pembaca. Kami akui bahwa **FARMASAINS** sebelumnya banyak terdapat kesalahan baik ketikan ataupun cetakan, mudah-mudahan pada edisi ini kesalahan itu dapat diperkecil. **FARMASAINS** kali ini memuat naskah ilmu kefarmasian yang beragam dan dari instansi penulis yang beragam pula. hal ini menandakan bahwa **FARMASAINS** diminati banyak kalangan, tetapi naskah yang masuk masih didominasi pada penulis yang berdomisili di wilayah Jabodetabek, kami berharap untuk penerbitan yang akan datang penulis naskah dapat berasal dari wilayah lain di luar Jabodetabek. Semoga cita-cita menjadikan **FARMASAINS** menjadi sebuah jurnal yang terakreditasi dapat terwujud.

Tentunya tekad ini tidak akan terwujud tanpa dukungan para dosen penulis artikel, kami berharap naskah-naskah bisa lebih banyak lagi yang masuk, sehingga memungkinkan terjaganya rutinitas penerbitan. Area cakupan **FARMASAINS** yang memuat ilmu-ilmu kefarmasian memungkinkan jurnal ini banyak diminati para farmasis dan banyak naskah yang dapat dimuat.

Pada nomor ini ditampilkan 8 naskah dengan variasi ilmu farmasi yang beragam, bioteknologi, farmakologi, mikrobiologi, dan kimia farmasi. Semoga penyajian nomor ini bisa diterima oleh para pembaca sekalian, dan bermanfaat terutama untuk memperkaya khazanah ilmu pengetahuan kefarmasian.

Dewan Redaksi

UCAPAN TERIMA KASIH

Dewan Redaksi mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

Prof. Dr. Ir. Anwar Arif, M.Sc.
(Universitas Negeri Jakarta)

Dr. Debbie Retnoningrum., Apt.
(Sekolah Farmasi ITB)

Dr. Sumali Wiryowidagdo., Apt
(Universitas Indonesia)

Mitra bestari dan sains editor yang telah berperan serta pada penerbitan nomor ini.

DAFTAR ISI

PRIYO WAHYUDI, WESTI APRIANTINI DAN SYARLINA

Pengaruh Penambahan Ekstrak Kayu Albasia Terhadap Produksi Ekstrapolisakarida Jamur *Lentinus edodes*

51 – 55

ARYO TEDJO DAN TRI RINA APRILLIANY

Penetapan Kadar Cilastatin dan Imipenem Dalam Sediaan Kering Secara Spektrofotometri Derivatif

56 – 61

BUDI ARMAN DAN FATIMAH NISMA

Pengaruh Umur Eceng Gondok (*Eichornia crassipes*) dan Genjer (*Limnocharis flava*) Terhadap Penyerapan Logam Pb, Cd dan Cu dalam Ember Perlakuan dengan Metoda Spektrofotometri Serapan Atom

62 - 70

SUPANDI DAN PRIYANTO

Pengaruh Pemberian Jus Anggur (*Vitis vinifera* L.) Terhadap Parameter AUC dan C_{maks} Ibuprofen yang Diberikan Secara Oral pada Tikus Jantan Galur Wistar

71 – 75

APRILITA RINA YANTI

Uji Efek Immunostimulasi Ekstrak Air Jintan Hitam (*Nigella sativa* L.) pada Mencit Putih (*Mus musculus* L.) Secara Bersihan Karbon

76 – 79

FATIMAH NISMA, ALMAWATI.S DAN ANI KARTIKA SYARIF

Pengaruh Suhu dan Waktu Perendaman Terhadap Pengurangan Kadar Formaldehid dalam Wadah Peralatan Makan Melamin Menggunakan Spektrofotometer UV-Vis

80 - 88

NUMLIL KHAIRA RUSDI, SEDIARSO DAN SITI HAJAR. F

Uji Aktivitas Antibakteri Fraksi Etanol 70% Ekstrak Daun Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa* (Scheff) Boerl.) Terhadap Bakteri *Streptococcus mutans*

89 – 96

HARIYANTI, SUMINAR S. ACHMADI DAN MUHAMMAD HANAFI

Sintesis dan Uji Sitotoksik *In Vitro* Senyawa 2-Hidroksinikotinil Oktilamida Terhadap Sel Kanker Leukimia Murin P388

97 - 99

SINTESIS DAN UJI SITOTOKSIK IN VITRO SENYAWA 2-HIDROKSINIKOTINIL OKTILAMIDA TERHADAP SEL KANKER LEUKEMIA MURIN P388

Synthesis and In Vitro Cytotoxic Activity Test of 2-Hydroxynicotinoyl-Octylamide on Murine Leukemia P-388 Cells

Hariyanti¹, Suminar S. Achmadi², Muhammad Hanafi³

¹. Pascasarjana Kimia Institut Pertanian Bogor

². Departemen Kimia Institut Pertanian Bogor

³. Peneliti Kimia LIPI, Puspiptek Serpong

Naskah diterima tanggal 2 Oktober 2010

ABSTRACT

The novel compounds of 2-hydroxynicotinyl octylamide (NOA) were synthesized by modifying of the UK-3A compound known biologically active to inhibit bacterial and cancer cell growth. Synthesis of 2-hydroxynicotinyl octylamide (NOA) were carried out in one step reaction for the second compound. NOA was synthesized by amidation reaction between 2-hydroxynicotinic acid and octylamin yielded 76.1% of the product. The compound were confirmed with Fourier transformed infrared spectrophotometry, liquid chromatography mass spectroscopy, and nuclear magnetic resonance spectrometry. In vitro test on breast cancer T47D demonstrated that the inhibition the growth of cancer cells with IC₅₀ for NOA were 32.0 µg/mL. The IC₅₀ values indicated that the synthesis products were sufficiently potential to be anticancer for murine leukemia P388 cells.

Keywords: anticancer, UK-3A analog, NOA, murine leukemia P388.

PENDAHULUAN

Banyak upaya telah dilakukan untuk mengatasi penyakit kanker, salah satu di antaranya adalah mencari sumber obat baru. Salah satu upaya penemuan obat baru yang lebih disukai dan banyak dilakukan dalam dunia penelitian adalah pengembangan senyawa aktif atau obat melalui modifikasi struktur senyawa yang telah diketahui aktivitasnya dalam menghambat pertumbuhan sel kanker, untuk mendapatkan senyawa baru dengan mempunyai aktivitas lebih tinggi. Modifikasi molekul mempunyai beberapa keuntungan sebagai berikut: senyawa homolog atau analog kemungkinan besar mempunyai sifat farmakologis yang sama dengan senyawa induk, kemungkinan produk yang dihasilkan mempunyai aktivitas farmakologis yang lebih besar, data yang diperoleh dapat menjelaskan hubungan struktur dan aktivitas, metode sintesis dan uji hayati yang digunakan sama sehingga menghemat waktu dan biaya, dan produksi obat baru menjadi lebih murah (Siswandono, Soekardjo B. 2000).

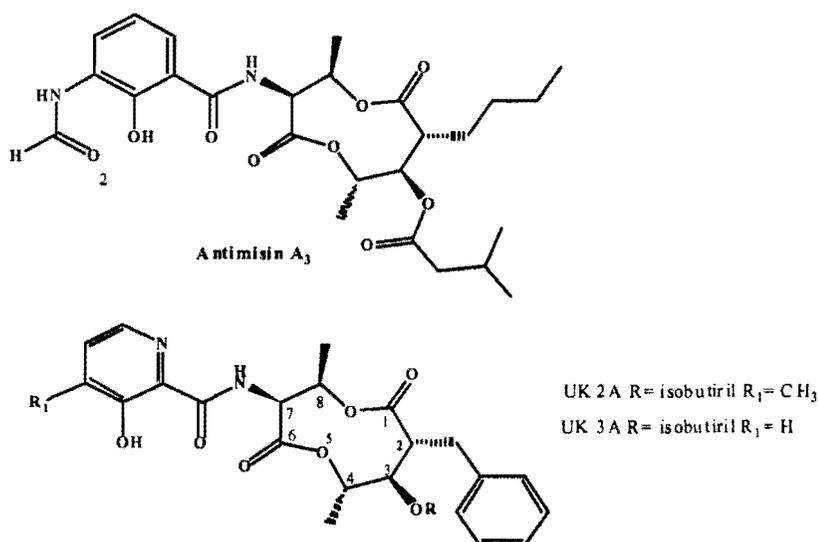
Modifikasi struktur atau membuat senyawa analog yang lebih sederhana banyak dilakukan karena selain lebih cepat, juga lebih murah (Siswandono, Soekardjo, 2000).

Senyawa UK-3A telah berhasil diisolasi dari miselium *Streptomyces* sp. 517-02 dan diketahui mempunyai aktivitas sebagai antibiotik, antifungal, dan antikanker. Senyawa UK-3A mempunyai aktivitas dalam menghambat pertumbuhan sel kanker, salah satunya adalah sel kanker leukemia murin P-388 dengan nilai IC₅₀ 38 µg/mL. Pada penelitian sebelumnya telah ditunjukkan bahwa gugus hidroksil (-OH), gugus amida (-CONH) dan gugus dilakton merupakan gugus yang menunjukkan aktivitas menghambat pertumbuhan bakteri dan sel kanker (Hanafi.M, 1995). Hal ini mendorong perlunya penelitian untuk mensintesis senyawa analog UK-3A yang memiliki aktivitas tinggi sebagai antikanker dengan cara memodifikasi gugus aktif pada senyawa induk UK-3A (Gambar 1).

Struktur senyawa UK-3A telah dimodifikasi dan menghasilkan beberapa senyawa analog baru. Analog

Alamat korespondensi:

Jl. Delima II/IV. Perumnas Klender. 8 Jakarta Timur
e-mail:



Gambar 1. Struktur senyawa antimisin A₃ dan senyawa UK 2A dan UK 3A (Ueki M *et al.* 1973)

senyawa UK-3A tersebut belum mempunyai aktivitas dalam menghambat pertumbuhan sel kanker leukemia murin P-388 yang optimum. Salah satu senyawa analog UK-3A yang memberikan aktivitas dalam menghambat pertumbuhan sel kanker leukemia murin P-388 yang baik didapatkan pada senyawa analog UK-3A, yaitu senyawa 3-hidroksipikolinil oktilamida (POA) dengan aktivitas dalam menghambat pertumbuhan sel kanker tersebut sebesar IC₅₀ 13,2 µg/mL (4). Pada penelitian ini dicoba dilakukan modifikasi struktur POA dengan menggantikan substituen pikolinil dengan substituen nikotinil sehingga akan terjadi perbedaan posisi gugus aktif hidroksil dan diuji aktivitasnya dalam menghambat pertumbuhan sel kanker leukemia murin P388. Sebagai uji pendahuluan juga dilakukan uji letalitas terhadap larva udang. Untuk mengevaluasi kesesuaian senyawa yang disintesis (ligan) dengan reseptor (protein Bcl-xL), dilakukan proses *docking* dengan menggunakan program ArgusLab versi 4,0.

Sintesis senyawa senyawa 2-hidroksinikotinil oktil amida (NOA) dilakukan satu tahap sintesa (Gambar 2).

METODOLOGI

Bahan

Bahan yang digunakan antara lain asam 2-hidroksinikotinilat, oktilamina, DCC, DMAP, sel kanker leukemia murin P388, media EAGLE, serum *fetal bovine*, dan larva *Artemia salina*.

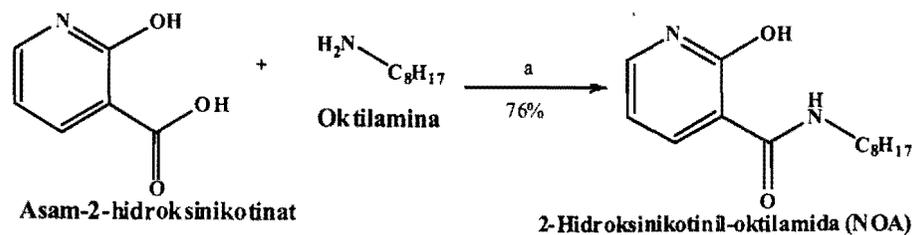
Peralatan

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain spektrofotometer inframerah (FT-IR) Perkin Elmer, FT-NMR JEOL 500 MHz, spektrometri massa (LC-MS), dan seperangkat alat refluks.

Prosedur

Sintesis NOA

Senyawa NOA disintesis dengan menyediakan labu bulat dua leher, kemudian dengan asam-2-hidroksinikotinilat 4 mmol, aktivator DCC 4,4 mmol, dan katalis DMAP 0,4 mol. Ke dalam labu ditambahkan oktilamina 4,2 mmol. Campuran divakum selama 1 jam, selanjutnya ditambah 10 mL pelarut kloroform melalui septum, kemudian reaksi dilakukan pada suhu 55°C selama 24 jam (Hanafi M, Trisnamurti RH, Thelma AB, Herlina, 1997).



Gambar 2. Sintesis senyawa 2-hidroksinikotinil oktilamida (NOA). Pereaksi dan kondisi reaksi: (a) DCC, DMAP, CHCl₃, 55°C selama 24 jam

Selama reaksi berlangsung, larutan diperiksa secara kualitatif menggunakan kromatografi lapis tipis (KLT) dengan fase gerak *n*-diklorometana:metanol untuk mendeteksi hasil senyawa yang terbentuk.

Magnesium sulfat anhidrat ditambahkan untuk menghilangkan air sebagai reaksi samping, kemudian disaring dan sisa pelarut CHCl_3 diuapkan. Pemurnian dilakukan dengan kromatografi kolom dengan fase diam silika gel dan fase gerak *n*-diklorometana:metanol. Senyawa hasil 2-hidroksinikotinil oktilamin yang terbentuk diidentifikasi dengan KLT, spektrofotometer FT-IR, LC-MS, $^1\text{H-NMR}$ dan $^{13}\text{C-NMR}$. Rendemen sintesis dihitung berdasarkan nisbah terhadap hasil teoretis.

Identifikasi Senyawa Hasil Sintesis

Spektrum FT-IR dari senyawa hasil reaksi diukur dalam bentuk pelet KBr dengan menggunakan spektrofotometer Perkin Elmer. Spektrum NMR diukur menggunakan instrumen JEOL 500 MHz. Nilai geseran kimia (δ) sinyal diukur dalam satuan ppm. Pengukuran pada $^1\text{H-NMR}$ menggunakan pelarut CDCl_3 , CD_3OD , dan sebagai standar internal digunakan tetrametilsilan E (TMS) pada δ 0,0.

Kromatografi lapis tipis (KLT) dilakukan menggunakan pelat silika gel Merck GF254 dengan tebal 0,25 mm. Identifikasi spot KLT menggunakan lampu UV pada panjang gelombang 254 dan 366 nm. Kromatografi kolom dilakukan menggunakan silika gel Merck dengan ukuran 70-230 mesh.

Uji Toksisitas Letalitas Larva Udang (BSLT)

Telur udang dimasukkan ke dalam kotak yang berisi air laut dan ditutupi dengan sebagian foil aluminium (agar tidak tembus cahaya) lalu dibiarkan selama 24 jam sehingga semua telur menetas menjadi larva. Kemudian larva yang telah berumur 1 hari diambil sebanyak 10–15 ekor dan ditempatkan di dalam vial pengujian yang telah diisi dengan 100 μL air laut. Selanjutnya ditambahkan 100 μL larutan sampel dan dibiarkan selama 24 jam pada tempat yang cukup cahaya dan udara. Jumlah larva yang mati diamati setelah 24 jam dan pengujian sampel dilakukan triplo (secara bersamaan). Blanko untuk uji BSLT ini juga dilakukan dengan cara yang sama dengan tetapi tanpa tambahan sampel.

Data dari hasil pengujian dianalisis dengan menghitung jumlah larva yang mati dan yang masih hidup. Persentase kematian dihitung dengan rumus Abbot sebagai berikut:

$$\text{Kematian} = \frac{A - B}{C} \times 100\%$$

keterangan:

- A = Jumlah larva yang mati pada kelompok percobaan
 B = Jumlah larva yang mati pada kelompok blanko
 C = Jumlah larva awal

Data yang diperoleh menggunakan analisis regresi linear dengan cara membuat grafik hubungan antara persentase kematian dan konsentrasi sampel. Nilai LC_{50} ditentukan dengan cara mengalurkan data pada grafik (Chozin A *et al.* 1997).

Uji Aktivitas Antikanker secara *in vitro* terhadap Sel Kanker leukemia murin P388

Aktivitas senyawa analog UK-3A diuji terhadap dua senyawa hasil sintesis, yaitu NOA. Kedua senyawa diuji sebagai antikanker secara *in vitro* terhadap sel kanker leukemia murin P388. Aktivitas sitotoksik ini diuji dengan metode MTT (3-(4,5-dimetiltiazolo-2-il)-2,5-difeniltetrazolium bromida). Metode ini diawali dengan inokulasi sel dengan jumlah 3×10^3 sel/mL dalam media RPMI 1640 yang dilengkapi *fetal bovine serum* (FBS), pada 96 lubang *microplate*. Setelah inokulasi ditambahkan sampel NSMOE atau NOA masing-masing dengan ragam konsentrasi 0,1; 0,3; 1; 3; 10; 30; dan 100 $\mu\text{g/mL}$. Sebagai kontrol positif digunakan senyawa antikanker Artonin E dengan ragam konsentrasi yang sama. Setelah 48 jam dari penambahan sampel ditambahkan pereaksi MTT dan sel diinokulasi kembali. Setelah 4 jam ditambahkan larutan penghenti untuk menghentikan reaksi MTT. Prinsip pengujian didasarkan pada pengukuran intensitas warna yang terjadi sebagai hasil metabolisme pada sel hidup. Garam MTT (3-(4,5-dimetiltiazolo-2-il)-2,5-difeniltetrazolium bromida) yang ditambahkan pada media, akan direduksi oleh mitokondrial dehidrogenase menjadi formazan (zat warna ungu). Jumlah sel hidup dan sel mati dihitung berdasarkan pengukuran rapat optis (OD) menggunakan *microplate reader* pada panjang gelombang 550 nm dan 600 nm. Besarnya intensitas larutan sebanding dengan jumlah sel hidup. Dari pengukuran diperoleh nilai serapan rata-rata untuk tiap lubang dari tiga kali ulangan (Freshney RI. 1996).

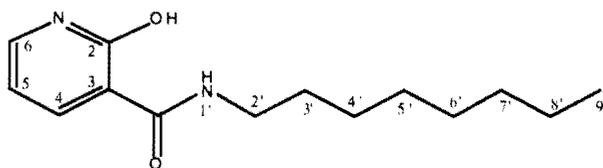
HASIL DAN PEMBAHASAN

NOA hasil sintesis berupa larutan tidak berwarna bercampur dengan kristal putih DCU. DCU merupakan hasil samping dari penggunaan aktivator DCC. DCU dipisahkan dengan penyaringan dan pemurnian secara

kromatografi. Filtrat yang dihasilkan kemudian dibebaskan dari pelarut menggunakan evaporator putar. LC-MS NOA menunjukkan 2 puncak dengan 1 puncak dominan yang muncul pada waktu retensi 2.16 menit (T2,1) dengan area 40093,1. Hal ini dibuktikan dari nilai bobot molekul (m/z) sebesar 250,30 g/mol ($M + H = 251,31$ g/mol) yang merupakan bobot molekul NOA. Spektrum hasil analisis senyawa NSME menggunakan spektrometer $^1\text{H-NMR}$ dan $^{13}\text{C-NMR}$ telah menunjukkan adanya gugus nikotinil dan telah terbentuknya ikatan amida. Hal tersebut dapat ditunjukkan dalam Tabel 1 dan menggunakan panduan Gambar 3.

Uji toksisitas dengan metode BSLT bertujuan memantau sifat sitotoksik senyawa hasil sintesis karena adanya korelasi positif antara nilai toksisitas dengan efek sitotoksik pada kultur sel kanker. Metode ini merupakan uji pendahuluan untuk mendapatkan senyawa bersifat antikanker. Dari hasil uji diketahui bahwa NOA mempunyai nilai toksisitas 116,9 ppm, hasil pengujian dapat dilihat pada Tabel II dan Gambar 4. Menurut Meyer (1982), suatu senyawa mempunyai efek toksisitas yang signifikan (tinggi) jika mempunyai nilai LC_{50} d" 50 ppm.

Senyawa artonin E sebagai kontrol positif memperlihatkan aktivitas yang tinggi (IC_{50} 0,06 $\mu\text{g/mL}$) dalam menghambat pertumbuhan sel kanker leukemia murin P-388 jika dibandingkan dengan senyawa semua analog UK-3A. Senyawa NOA memiliki aktivitas yang lebih rendah jika dibandingkan dengan senyawa POA dan memiliki aktivitas yang lebih tinggi dibandingkan senyawa UK-3A. Pergantian substituen pikolinil dengan nikotinil tidak berbanding lurus dengan aktivitas dalam menghambat pertumbuhan sel kanker leukemia murin P-388, ada pengaruh nilai log P dan e -docking pada perubahan struktur tersebut. Log P (lipofilisitas/hidrofobisitas) merupakan koefisien partisi senyawa yang diukur berdasarkan nisbah kelarutan zat pada pelarut n -oktanol dan air. Log P merupakan suatu parameter krusial yang menentukan kemampuan senyawa/obat menembus membran sel dan berinteraksi dengan target. Hal ini juga sesuai dengan salah satu faktor pada lima aturan Lipinski yang juga mensyaratkan nilai log P < 5 karena berhubungan pada kemampuan senyawa/obat untuk melarut dan menembus membran sel. Perubahan yang dilakukan terhadap struktur pada senyawa/obat akan memberikan pengaruh yang signifikan pada nilai log P dan juga pada aktivitas hayatinya (9, 10). Nilai log P NOA meningkat pada pergantian substituen pikolinil



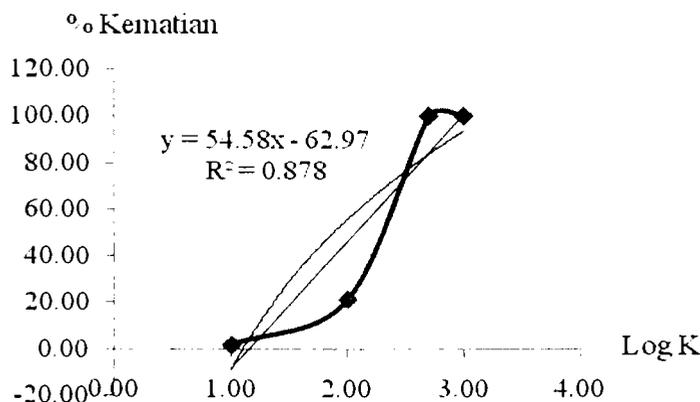
Gambar 3. Struktur senyawa 2-hidroksinikotinil oktilamida (NOA)

Tabel I. Data geseran kimia (δ , ppm) spektrum $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) dan $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz) untuk senyawa NOA (CDCl_3)

C/H	Geseran Kimia (δ , J dalam Hz)	
	$^1\text{H-NMR}$	$^{13}\text{C-NMR}$
1'	9,60 (<i>d</i> , 1H, $J = 8$)	-
2'	3,46 (<i>q</i> , 2H, $J = 7,4$)	39,69
3'	1,61 (<i>dt</i> , 2H, $J = 7,4$)	31,99
4'	1,32	27,31
5'	1,32	29,73
6'	1,32	29,45
7	1,32	34,03
8'	1,63 (<i>m</i> , 2H, $J = 7,4$)	22,82
9'	0,88 (<i>t</i> , 3H, $J = 7,4$)	14,27
-CONH	-	163,70
2	-	164,13
3	-	121,95
4	8,63 (<i>dd</i> , 1H, $J = 2,5; 7,4$)	137,44
5	6,55 (<i>t</i> , 1H, $J = 7,3$)	107,99
6	7,54 (<i>dd</i> , 1H, $J = 2,4; 6,7$)	163,70
2-OH	12,68 (<i>s</i> , 1H)	-

Tabel II. Hasil Uji Letalitas (LC_{50}) senyawa NOA terhadap larva udang *Artemia salina*

Log K	Hidup Awal			Hidup Akhir			Mati	Hidup	Akumulasi Hidup	Akumulasi Mati	% kematian	LC_{50} ($\mu\text{g/mL}$)
1	10	11	10	10	10	10	1	30	1	56	1,75	116,9
2	10	11	11	8	7	11	6	26	7	26	21,21	
2,7	10	10	11	0	0	0	31	0	38	0	100,0	
3	10	10	12	0	0	0	32	0	70	0	100,0	



Gambar 4. Kurva Letalitas hubungan antara persen kematian dan Log K NOA

Tabel III. Hasil uji sitotoksitas (IC_{50}) senyawa analog UK-3A terhadap sel kanker murine leukemia P388

Senyawa	Log P	? G°_{bind} (kcal/mol)	IC_{50} P388 ($\mu\text{g/mL}$)
POA	0,82	-10,16	13,2
NOA	2,50	-10,46	32,0
Artonin E		-10,26	0,06
UK-3A (3)	1,61	-11,65	38,0

menjadi nikotinil dari nilai log P 0,86 menjadi 2,50 sehingga mempengaruhi kemampuan senyawa dalam melewati membran sel dalam mencapai sel target. Nilai *e-docking* menggambarkan nilai kesesuaian struktur suatu senyawa yang dapat berikatan dengan reseptor di sel target. Semakin rendah nilai " G°_{bind} " semakin tinggi tingkat kesesuaian antara ligan dengan reseptor (10, 11). Hal tersebut tidak sejalan pada hasil penelitian ini karena nilai *e-docking* (" G°_{bind} ") NOA lebih rendah daripada nilai (" G°_{bind} ") POA.

KESIMPULAN

Sintesis senyawa 2-hidroksinikotinil oktilamida (NOA) menghasilkan rendemen yang cukup baik > 70%, yaitu 76,1%. Uji penghambatan pertumbuhan sel kanker leukemia murin T47D menghasilkan IC_{50} untuk senyawa 32,0 $\mu\text{g/mL}$. Nilai IC_{50} ini menunjukkan bahwa aktivitas senyawa NOA berpotensi sebagai antikanker terhadap sel kanker leukemia murin P388.

DAFTAR PUSTAKA

- Chozin A *et al.* 1997. Uji Brine Shrimp dan Analisis Kandungan Kimia Fraksi Ekstrak Etanol 95% Daun Suren, *Toona sureni* (Bl) Merr. dalam Prosiding Simposium Penelitian Bahan Obat Alami VIII, Bandung: Puslitbang Farmasi Balitbangkes. Jurusan Farmasi-FMIPA ITB
- Freshney RI. 1996. *Culture of animal cells*. Edisi ke-2. New York: Wiley
- Hanafi M, Trisnamurti RH, Thelma AB, Herlina. 1997. Optimasi pembentukan senyawa analog antibiotik UK-3, 3-hidroksipikolinil serin metil ester. Prosiding Seminar Nasional, Bandung, 24-27 November 1997. Bandung: Himpunan Kimia Indonesia Cabang Jawa Barat. hlm 69-74.
- Hanafi M. 1995. Studies of Novel Antibiotics Metabolites from *Streptomyces* sp. 517-02 [tesis]. Osaka: Department of Chemistry, Faculty of Science, Osaka City University.
- Hanafi M. 2008. Obat antikanker payudara yang spesifik berbasis analog UK-3A. Program Insentif Riset Dasar. Jakarta: Pusat Penelitian Kimia Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia.
- Mishra H *et al.* 2009. A comparative study on the molecular descriptors for predicting drug-likeness of small molecules. *Bioinformation* 3(9): 384–388.
- Pan Li, *et al.* 2009. Bioactivity-guided isolation of cytotoxic constituent of *Brucea javanica* collected in Vietnam. *Bioorg Med Chem* 17: 2219-2224
- Patrick GL. 2005. *Introduction to Medicinal Chemistry*. Ed ke-3. Oxford: Oxford University Press
- Siswandono, Soekardjo B. 2000. *Kimia Medisinal*. Surabaya: Airlangga University Press.
- Thomas G. 2003. *Fundamentals of Medicinal Chemistry*. West Sussex: John Wiley.
- Ueki M *et al.* 1997. UK-3A a novel antifungal antibiotics from *Streptomyces* sp. 517-02, fermentation, isolation, structure elucidation and biological properties. *J Antibiotisc* 50 (7):551-555.