

JURNAL ILMIAH SAINS & TEKNOLOGI

Dini Kesuma

PENENTUAN NILAI PARAMETER LIPOFILITAS SENYAWA 4-klorobenzoilthiourea dan UJI POTENSIASI TERHADAP TIOPENTAL PADA MENCIT PUTIH (*mus Musculus*)

Indrajati Kohar, Rijanto Budiono, Sayekti Palupi, Kartini, Magdalena Kristiawan, Idfi Setyaningrum
PENGARUH PERLAKUAN AWAL DIC PADA PENGERINGAN DAUN SALAM (*Eugenia polyanta* Wight, Walp) TERHADAP EFISIENSI EKSTRAKSI DAN KECUKUPAN KANDUNGAN SENYAWA FENOL TOTAL (Phenol Content)

Stephanus Eko Wahyudi

EFFECTIVE USE OF INFORMATION TECHNOLOGY TO ENHANCE JOB SEEKING PROCESS IN EAST JAVA INDONESIA THROUGH ONLINE JOB SERVICE CENTER

Puguh Seryoprato

PEMODELAN MATEMATIK KANDUNGAN AIR PADA PENGERINGAN APEL

Amelia Lorensia, Aziz Hubeis, Widyati, Hary Bagijo

STUDI PENGOBATAN YANG DIPERLUKAN PADA PASIEN SIROSIS YANG MENJALANI RAWAT INAP DI RUMAH SAKIT

Susana Limanto, Ellysa Tjandra

PEMBUATAN SISTEM INFORMASI TANAMAN OBAT YANG IMPLEMENTATIF

**JURNAL ILMIAH
SAINS & TEKNOLOGI**

ISSN 0216-1540

Terbit dua kali setahun pada bulan Juni dan Desember. Berisi tulisan yang berasal dari hasil penelitian, kajian atau karya ilmiah di bidang Sains dan Teknologi.

Ketua Penyunting

Ketua Lembaga Penelitian dan Pengabdian Kepada Masyarakat

Penyunting Pelaksana

Benny Lianto

Nani Parfati

Andreas Alfianto

Staf Pelaksana

Tang Hamidy, Hadi Krisbiyanto, Sukono

Penerbit

Lembaga Penelitian dan Pengabdian Kepada Masyarakat
Universitas Surabaya

Alamat Penerbit/Redaksi

Gedung Perpustakaan Lt.IV, Universitas Surabaya

Jalan Raya Kalirungkut, Surabaya, 60293

Telp. (031) 2981360, 2981365

Fax. (031) 2981373

Website : <http://lppm.ubaya.ac.id>

E-mail : lppm@ubaya.ac.id

Jurnal Ilmiah Sains dan Teknologi pernah terbit dengan nama Unitas (pertama kali terbit tahun 1992) oleh Lembaga Penelitian Universitas Surabaya.

Isi di luar tanggung jawab Percetakan.

JURNAL ILMIAH SAINS & TEKNOLOGI

ISSN 0216-1540

Volume 4 Nomor 1, Desember 2010

Halaman 1-76

Dini Kesuma

PENENTUAN NILAI PARAMETER LIPOFILITAS SENYAWA 4-klorobenzoilthiourea dan UJI POTENSIASI TERHADAP TIOPENTAL PADA MENCIT PUTIH (*mus Musculus*)

(hal: 1-17)

Indrajati Kohar, Rijanto Budiono, Sayekti Palupi, Kartini, Magdalena Kristiawan, Idfi Setyaningrum
PENGARUH PERLAKUAN AWAL DIC PADA PENGERINGAN DAUN SALAM (*Eugenia polyantha* Wight, Walp) TERHADAP EFISIENSI EKSTRAKSI DAN KECUKUPAN KANDUNGAN SENYAWA FENOL TOTAL (Phenol Content)

(hal: 18-28)

Stephanus Eko Wahyudi

EFFECTIVE USE OF INFORMATION TECHNOLOGY TO ENHANCE JOB SEEKING PROCESS IN EAST JAVA INDONESIA THROUGH ONLINE JOB SERVICE CENTER

(hal: 29-44)

Puguh Setyopratorno

PEMODELAN MATEMATIK KANDUNGAN AIR PADA PENGERINGAN APEL

(hal: 45-56)

Amelia Lorensia, Aziz Hubeis, Widyati, Hary Bagijo

STUDI PENGOBATAN YANG DIPERLUKAN PADA PASIEN SIROSIS YANG MENJALANI RAWAT INAP DI RUMAH SAKIT

(hal: 57-69)

Susana Limanto, Ellysa Tjandra

PEMBUATAN SISTEM INFORMASI TANAMAN OBAT YANG IMPLEMENTATIF

(hal: 70-76)

PENENTUAN NILAI PARAMETER LIPOFILITAS SENYAWA 4-KLOROBENZOILTIOUREA DAN UJI POTENSIASI TERHADAP TIOPENTAL PADA MENCIT PUTIH (*Mus musculus*)

Dini Kesuma

Fakultas Farmasi Universitas Surabaya

email : dini_kesuma@ubaya.ac.id

Abstract

Synthesis of the 4-chlorobenzoylthiourea compound was carried out by acylating thiourea with 4-chlorobenzoyl chloride. The 4-chlorobenzoylthiourea compound will increase the lipophilic and the electronic properties other than the lead compounds of benzoylthiourea in order to, by expectation, raise the central nervous system depressant as well. The lipophilic would affect the ability of the compounds in penetrating biological membranes, which is highly dependent on the solubility of the drug within lipid/water. Log P is the most common method used in determining the parameter value. This experiment was to mix two dissolvents (octanol and water) which are immiscible. The both levels of the compounds were carefully observed by a spectrophotometer UV-Vis. From the test, the result of log P value of the 4-chlorobenzoylthiourea compound was 2.32, while the theoretical log P value of the compounds, by using the π Hansch-Fujita method is 1.62 and the f Rekker-Mannhold method is 2.225. Consequently, the result of the test shows that there is a significant difference between the progress experiment and both theoretical log P methods. Moreover, in the test of the central nervous system depressant through the potentiation test to thiopental using mice indicates that the 4-chlorobenzoylthiourea compound have potentiation effects to thiopental compared to the lead compounds of benzoylthiourea.

Keywords : Lipophilic, 4-Chlorobenzoylthiourea, Log P, Potentiation Test, Thiopental

PENDAHULUAN

Gangguan mental atau gangguan psikiatrik biasanya diobati dengan obat-obat psikotropika. Obat-obat psikotropika tersebut mempunyai resiko efek samping yang berbahaya dan banyak kasus menyebabkan ketergantungan psikologis maupun fisik. Contoh dari obat psikotropika adalah obat-obat penekan sistem saraf pusat seperti turunan barbiturat dan turunan benzodiazepin (Chetley, 1995).

Penggunaan obat-obat tersebut kadang-kadang dapat menimbulkan efek samping yang tidak ringan dan aktivitas yang belum tentu optimal (Nuhriawangsa, 1997). Oleh karena itu perlu dilakukan penelitian dan pengembangan suatu obat penekan sistem saraf pusat baru yang dapat memberikan aktivitas farmakologi optimal dan efek samping minimal.

Untuk menginterpretasikan hubungan antara struktur kimia dengan aktivitas biologis dapat digunakan dua pendekatan, yaitu model pendekatan HKSA Free-Wilson dan model pendekatan HKSA Hansch. Model pendekatan Free-Wilson menyatakan bahwa respons biologis merupakan sumbangan aktivitas dari gugus-gugus substituen terhadap aktivitas biologis senyawa induk. Model pendekatan ini dinamakan juga model de novo atau model matematik Free-Wilson. Sedangkan model pendekatan Hansch menyatakan bahwa hubungan struktur kimia dan aktivitas biologis suatu senyawa dapat dinyatakan secara kuantitatif melalui parameter sifat kimia fisika dari substituen (Siswandono dan Soekardjo, 2000).

Parameter-parameter sifat kimia fisika tersebut adalah:

- a. Parameter lipofilik yaitu logaritma koefisien partisi ($\log P$), tetapan fragmentasi f Rekker-Mannhold, tetapan π Hansch-Fujita, dan tetapan kromatografi R_m .
- b. Parameter elektronik yaitu tetapan σ Hammett, tetapan σ_i Charton, tetapan σ^* Taft, tetapan F , R Swain-Lupton dan pK_a .
- c. Parameter sterik yaitu tetapan E_s Taft, tetapan E_s^C Hancock, tetapan dimensi Van der Waals, tetapan U Charton, tetapan dimensi sterimol Verloop, berat molekul, refraksi molar dan parakor $[P]$.

Model pendekatan ini disebut pula model hubungan energi bebas linier (Linear Free Energi Relationships = LFER)

Siswandono (1998) telah melakukan sintesis benzoilurea, melalui reaksi asilasi antara salah satu gugus amina primer urea dengan gugus benzoil dari benzoil klorida. Benzoilurea merupakan ureida asiklik yang juga memiliki struktur serupa dengan bromisovalum atau turunan barbiturat, sehingga diharapkan mempunyai efek penekan susunan saraf pusat. Turunan ini tidak mengandung brom pada rantai samping alifatis sehingga tidak menimbulkan efek samping bromisme. Hasil uji aktivitas benzoilurea menunjukkan bahwa senyawa tersebut mempunyai aktivitas sebagai penekan sistem saraf pusat berupa efek hipnotik (efek tidur) pada mencit.

Turunan barbiturat merupakan ureida siklik dan telah diketahui aktivitasnya sebagai penekan susunan saraf pusat. Penggantian atom O dengan atom S pada atom C_2 turunan Barbiturat menyebabkan awal kerja obat menjadi lebih cepat, masa kerja obat menjadi lebih singkat dan aktivitas obat menjadi meningkat.

Kesuma.D dkk (2005) telah melakukan sintesis benzoiltiourea dan turunannya (4-klorobenzoiltiourea), dengan melakukan reaksi asilasi antara salah satu gugus NH_2 dari tiourea dengan gugus benzoil dari benzoil klorida.

Ditinjau dari struktur kimianya benzoiltiourea mirip dengan benzoilurea yang merupakan ureida asiklik yang juga memiliki struktur serupa dengan bromisovalum atau turunan barbiturat dan telah diketahui aktivitasnya sebagai

penekan sistem saraf pusat. Penggantian atom O pada urea dengan atom S menjadi tiourea, dimana sifat elektronegativitas atom O lebih besar dari atom S, diharapkan meningkatkan lipofilitas senyawa benzoiltiourea.

Peran penting lipofilitas dalam penetrasi senyawa ke dalam SSP telah lama diketahui (Hansch dan Bjorkroth, 1987). Koefisien partisi kali pertama dihubungkan dengan aktivitas biologis obat-obat penekan sistem saraf pusat, yaitu efek hipnotik dan anestesi oleh Overton dan Meyer (1899). Mereka memberikan tiga postulat dan salah satu postulatnya yaitu bahwa efisiensi anestesi atau hipnotik tergantung pada koefisien partisi lemak/air atau distribusi senyawa dalam fasa lemak dan fasa air jaringan (Siswandono dan Soekardjo, 2000).

Hansch dan kawan-kawan telah meneliti dan diketahui bahwa ada hubungan parabolik antara perubahan struktur sedatif-hipnotik, sifat lipofilik ($\log P$) dan aktivitas penekan sistem saraf pusat. Aktivitas penekan sistem saraf pusat yang ideal dicapai bila senyawa mempunyai nilai koefisien partisi oktanol/air optimal = 100 atau $\log P = 2$ (Siswandono dan Soekardjo, 2000).

Hubungan parabolik ini secara tidak langsung menyatakan bahwa obat yang sangat kurang hidrofobik atau sangat lebih hidrofobik dari $\log P = 2$ kurang efektif sebagai penekan sistem saraf pusat (Hansch dan Bjorkroth, 1987). Suatu senyawa yang mempunyai nilai koefisien partisi ($\log P$) = 2 mempunyai lipofilitas yang ideal untuk

berpenetrasi ke dalam sistem saraf pusat dan kemudian berinteraksi dengan reseptor (Doerge, 1995).

Melihat begitu pentingnya peranan parameter lipofilik ini dalam perjalanan obat ke tempat aksi dan interaksi antara obat dengan reseptor dapat dikatakan bahwa $\log P$ adalah parameter yang penting dalam pengembangan obat (Hansch dan Bjorkroth, 1987), sehingga pada penelitian ini akan dilakukan penentuan nilai parameter lipofilik ($\log P$) 4-klorobenzoiltiourea dan uji aktivitasnya sebagai penekan sistem saraf pusat, dalam hal ini uji potensiasi terhadap tiopental pada mencit putih (*Mus musculus*).

Nilai lipofilitas senyawa 4-korobenzoiltiourea dapat ditentukan secara percobaan dan secara perhitungan teoritis. Perhitungan teoritis yang merupakan nilai perkiraan ini biasanya digunakan untuk menentukan nilai $\log P$ senyawa yang belum diteliti melalui percobaan di laboratorium (Sardjoko, 1993).

Perhitungan nilai $\log P$ secara perhitungan teoritis dilakukan dengan menggunakan tetapan lipofilitas π Hansch-Fujita dan tetapan f Rekker-Mannhold. Tetapan π Hansch-Fujita digunakan bila perubahan struktur senyawa induk hanya terjadi pada satu gugus saja, sedang untuk perubahan struktur yang lebih kompleks lebih baik digunakan perhitungan dengan tetapan f Rekker-Mannhold (Siswandono dan Soekardjo, 2000).

Penentuan nilai $\log P$ secara percobaan dilakukan dengan metode

penggojokan menggunakan sistem dua pelarut yang tidak saling campur, seperti oktanol-air dan kadar senyawa uji pada masing-masing fase diamati menggunakan alat spektrofotometer.

Pada penelitian ini, uji aktivitas penekan sistem saraf pusat dilakukan dengan menggunakan metode potensiasi. Sebagai senyawa pembanding digunakan benzoiltiourea yang merupakan senyawa induk.

METODE PENELITIAN

Bahan Penelitian

- 4-Klorobenzoiltiourea dan Benzoiltiourea (Produk Sintesis Laboratorium Kimia Medisinal Universitas Airlangga)
- Tiopental (PT. Abbott Australia)
- 1-Oktanol p.a. (E. Merck)
- Natrium karboksi metil selulosa p.a. (E. Merck)
- Dimetilsulfoksida p.a (E. Merck)
- Etanol absolute p.a (E. Merck)
- Aqua Demineralisata (Lab. KF Kualitatif Ubaya)

Hewan Coba

Digunakan mencit putih *Mus musculus* galur Balb "C", jantan, dewasa (umur 2-3 bulan), sehat, tidak ada kelainan yang tampak pada bagian tubuh, dengan berat badan antara 20-35 gram. Jumlah mencit 60 ekor (untuk 4-Klorobenzoiltiourea dan senyawa induk Benzoiltiourea) terbagi dalam 6 kelompok, masing-masing kelompok terdiri dari 10 ekor mencit. Sebelum diberi perlakuan terhadap mencit dilakukan adaptasi dengan lingkungan selama dua minggu.

Alat

- Neraca analitik sartorius 2472
- Spektrofotometer Ultra-Violet (Hitachi model U-2001)
- Alat penentu titik leleh *Fisher Johns*
- Timbangan mencit
- Alat-alat gelas
- Timbangan mencit
- Spuit Terumo 1 ml
- Stopwatch
- Seperangkat komputer dan program SPSS 9.0

METODE PENELITIAN

Penentuan Nilai Logaritma Koefisien Partisi 4-klorobenzoiltiourea

Pembuatan Larutan Air Jenuh 1-Oktanol

Dimasukkan ke dalam corong pisah 500 ml sebanyak 375 air, kemudian dimasukkan pula 1-oktanol sebanyak 75 ml. Campuran digojog selama 15 menit, lalu didiamkan selama 24 jam selanjutnya dipisahkan lapisan air dan lapisan 1-oktanol.

Pembuatan Larutan Baku Induk

Dibuat larutan baku induk senyawa 4-klorobenzoiltiourea dalam air jenuh 1-oktanol sebagai berikut:

Ditimbang 50,00 mg senyawa 4-Klorobenzoiltiourea, dilarutkan dalam 5,0 ml dimetilsulfoksida (DMSO). Kemudian dimasukkan labu ukur 100,0 ml dan diencerkan dengan air jenuh 1-oktanol sampai garis tanda. Larutan ini mempunyai kadar 500 bpj.

Pembuatan Larutan Baku Kerja

Dibuat pengenceran dengan air jenuh 1-oktanol terhadap larutan baku induk sebagai berikut:

- Dipipet 1,0 ml larutan baku induk, kemudian masukkan ke dalam labu ukur 10,0 ml dan diencerkan dengan air jenuh 1-oktanol sampai garis tanda. Diperoleh kadar larutan 50 bpj. Di pipet 1,0 ml larutan 50 bpj, kemudian dimasukkan ke dalam labu ukur 10,0 ml dan diencerkan dengan air jenuh 1-oktanol sampai garis tanda. Diperoleh kadar larutan 5 bpj.
- Selanjutnya dengan cara yang sama dibuat konsentrasi : 6 bpj; 8 bpj; 10 bpj dan 12 bpj.

Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

Penentuan panjang gelombang maksimum dilakukan dengan mengamati nilai serapan larutan baku kerja senyawa uji pada panjang gelombang 200-400 nm. Sebagai blanko digunakan air jenuh 1-oktanol yang ditambah dengan dimetilsulfoksida. Pembuatan larutan blanko sesuai dengan pembuatan larutan baku diatas tanpa penambahan senyawa uji.

Pembuatan Kurva Baku

Untuk blanko digunakan air jenuh 1-oktanol yang mengandung DMSO tanpa senyawa uji. Pembuatan larutan blanko sesuai dengan pembuatan larutan uji.. Nilai logaritma koefisien partisi ($\log P$) ditentukan dengan persamaan:

Diamati serapan masing-masing larutan baku kerja dari senyawa uji pada panjang gelombang maksimum. Dari hasil pengamatan dibuat kurva dan persamaan garis regresi yang menyatakan hubungan antara kadar larutan baku kerja senyawa uji dengan serapannya.

Penentuan Nilai Logaritma Koefisien partisi

Ditimbang 300,0 mg senyawa 4-klorobenzoiltiourea, dilarutkan dalam 5,0 ml dimetilsulfoksida (DMSO), kemudian dimasukkan labu ukur 100,0 ml dan diencerkan dengan air jenuh 1-oktanol sampai garis tanda. Larutan ini mempunyai kadar 3000 bpj.

Selanjutnya dengan cara yang sama dibuat larutan dengan kadar : 1200 bpj; 1500 bpj; 1800 bpj dan 2400 bpj.

Masing-masing larutan uji, di pipet 10,0 ml, dimasukkan ke dalam corong pisah. Ditambahkan juga kedalam corong pisah tersebut 1-oktanol jenuh air sebanyak 10,0 ml. Digojog selama 15 menit kemudian didiamkan selama 24 jam. Dipisahkan fase 1-oktanol dan fase air. Diamati serapan fase air pada panjang gelombang maksimum.

$$P = \frac{C_0}{C_w}$$

$$\log P = \log C_0 - \log C_w$$

$$C_0 - C_A - C_w$$

Keterangan:

C_0 = konsentrasi zat dalam fase 1-oktanol

C_w = konsentrasi zat dalam fase air

P = koefisien partisi

C_A = konsentrasi zat awal

Penentuan Nilai Lipofilitas dengan Metode Perhitungan Jumlah Tetapan π Hansch-Fujita.

Jumlah π Hansch-Fujita untuk 4-klorobenzoiltiourea dihitung dengan cara memecah struktur senyawa tersebut menjadi gugus-gugusnya. Nilai π masing-masing gugus dapat dilihat pada tabel .

$$\text{Log P 4-klorobenzoiltiourea} = \pi (\text{C}_6\text{H}_4)_{\text{ar}} + (\pi (\text{COOH})_{\text{ar}} - \pi (\text{OH})_{\text{ar}}) + \pi (\text{NHCSNH}_2)_{\text{ar}} + \pi (\text{Cl})_{\text{ar}}$$

Penentuan Nilai Lipofilitas dengan Metode Perhitungan Jumlah Tetapan f Rekker-Mannhold.

Jumlah f Rekker-Mannhold untuk 4-klorobenzoiltiourea dihitung dengan cara memecah struktur senyawa tersebut menjadi fragmen-fragmennya. Nilai f Rekker-Mannhold masing-masing fragmen dapat dilihat pada tabel.

$$\text{Log P 4-klorobenzoiltiourea} = f (\text{C}_6\text{H}_4)_{\text{ar}} + f (\text{CO})_{\text{ar}} + f (\text{NHCSNH}_2)_{\text{al}} + f (\text{Cl})_{\text{ar}} + 3C_M$$

Uji Aktivitas Penekan Sistem Saraf Pusat Pembuatan Sediaan 4-klorobenzoiltiourea

Uji dilakukan dengan memberikan senyawa 4-klorobenzoiltiourea dengan dosis 25 mg/kg BB dan 50 mg/kg BB dalam larutan 0,3 ml. Jika berat badan mencit rata-rata yaitu 30 gram maka dosis yang digunakan adalah 0,75 dan 1,5 mg.

- Untuk mendapatkan dosis 0,75 mg, ditimbang 125,0 mg 4-klorobenzoiltiourea dibuat suspensi dengan penambahan natrium karboksi metil selulose 0,5% sampai 50,0 ml dalam labur ukur, sehingga tiap 0,3 ml mengandung 0,75 mg senyawa 4-klorobenzoiltiourea.
- Untuk mendapatkan dosis 1,5 mg, ditimbang 250,0 mg 4-klorobenzoiltiourea dibuat suspensi

dengan penambahan natrium karboksi metil selulose 0,5% sampai 50,0 ml dalam labu ukur, sehingga tiap 0,3 ml mengandung 1,5 mg senyawa 4-klorobenzoiltiourea.

Dari sediaan diatas, diambil 0,3 ml dan diinjeksikan secara intraperitonial pada mencit, sehingga jumlah 4-klorobenzoiltiourea yang diinjeksikan adalah 0,75 mg dan 1,5 mg.

Pembuatan Sediaan Benzoiltiourea

Sebagai pembanding digunakan senyawa benzoiltiourea dengan dosis yang sama dengan dosis senyawa uji yaitu dosis 25 mg/kg BB dan 50 mg/kg BB dalam larutan 0,3 ml. Jika dikonversikan kedalam berat badan mencit, maka dosis yang digunakan adalah 0,75 dan 1,5 mg. Cara

pembuatan dan pemberian sediaan sama seperti diatas.

Pembuatan Sediaan Tiopental

Digunakan tiopental dengan dosis 60 mg/kg BB. Jika dikonversikan ke dalam berat badan mencit, maka dosis yang digunakan adalah 1,8 mg.

Untuk mendapatkan dosis 1,8 mg, ditimbang 60,0 mg tiopental, kemudian dilarutkan dalam larutan natrium karboksi metil selulose 0,5 % sampai 10,0 ml dalam labu ukur sehingga tiap 0,3 ml mengandung 1,8 mg tiopental. Dari larutan ini diambil 0,3 ml dan diinjeksikan secara intraperitoneal pada mencit, sehingga jumlah benzoiltiourea diinjeksikan adalah 1,8 mg.

Uji Aktivitas Penekan Sistem Saraf Pusat

Uji aktivitas penekan sistem saraf pusat dilakukan dengan metode potensiasi tiopental. Uji dilakukan dalam 4 kelompok yang terdiri dari 6 kelompok hewan coba, masing-masing kelompok hewan coba terdiri dari 10 ekor mencit.

Kelompok A yaitu kelompok mencit yang diberi suspensi 4-klorobenzoiltiourea dalam larutan natrium karboksi metil selulose 0,5 %.

- Kelompok A₁ = Kelompok mencit yang diberi suspensi 4-klorobenzoiltiourea dengan dosis 0,75 mg dan larutan tiopental dengan dosis 1,8 mg.
- Kelompok A₂ = Kelompok mencit yang diberi suspensi 4-klorobenzoiltiourea dengan dosis 1,5 mg dan tiopental dengan dosis 1,8 mg.

Kelompok B yaitu kelompok mencit yang diberi suspensi benzoiltiourea dalam larutan natrium karboksi metil selulose 0,5%.

- Kelompok B₁ = Kelompok mencit yang diberi suspensi benzoiltiourea dengan dosis 0,75 mg dan larutan tiopental dengan dosis 1,8 mg.
- Kelompok B₂ = Kelompok mencit yang diberi suspensi benzoiltiourea dengan dosis 1,5 mg dan tiopental dengan dosis 1,8 mg.

Kelompok C yaitu kelompok mencit yang diberi larutan tiopental dalam larutan natrium karboksi metil selulose 0,5% dengan dosis 1,8 mg.

Kelompok D adalah kelompok kontrol yaitu kelompok mencit yang diberi larutan natrium karboksi metil selulose 0,5% dalam air.

Tahapan penelitian yang dilakukan adalah sebagai berikut:

1. Mencit dipuasakan selama 12 jam sebelum diberi perlakuan.
2. Mencit diinjeksi suspensi 4-klorobenzoiltiourea untuk kelompok A dan suspensi benzoiltiourea untuk B dengan dosis yang sesuai secara intraperitoneal.
 - Diamati
 - Pada waktu aktivitas puncak (menit) mencit diinjeksi lagi dengan larutan tiopental dengan dosis yang sesuai secara intraperitoneal.
 - Diamati dan dicatat lamanya waktu tidur mencit.

3. Mencit diinjeksi larutan tiopental (kelompok C) dengan dosis yang sesuai secara intraperitoneal.
 - Diamati dan dicatat waktu tidur mencit.
4. Mencit diinjeksi larutan natrium karboksi metil selulosa 0,5% b/v (kelompok D) dengan volume 0,3 ml.
 - Diamati
5. Waktu tidur mencit kelompok A dan kelompok B dibandingkan dengan waktu tidur mencit kelompok C.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penentuan Nilai Lipofilik Dengan Metode $\sum \pi$ Hansch-Fujita

$$\begin{aligned}
 \text{Log P (4-klorobenzoiltiourea)} &= \pi(\text{C}_6\text{H}_4)_{\text{ar}} + (\pi(\text{COOH})_{\text{ar}} - \pi(\text{OH})_{\text{ar}}) + \\
 &\quad (\text{NHCSNH}_2)_{\text{ar}} + \pi(\text{Cl})_{\text{ar}} \\
 &= 1,96 + (-0,32 - (-0,67)) + (-1,40) + 0,71 \\
 &= 1,96 + 0,35 - 1,40 + 0,71 \\
 &= 1,62
 \end{aligned}$$

Penentuan Nilai Lipofilik Dengan Metode $\sum f$ Rekker-Mannhold

$$\begin{aligned}
 \text{Log P (4-klorobenzoiltiourea)} &= f(\text{C}_6\text{H}_4)_{\text{ar}} + f(\text{CO})_{\text{ar}} + f(\text{NHCSNH}_2)_{\text{al}} + f(\text{Cl})_{\text{ar}} + \\
 &\quad 9 c_M \\
 &= 1,697 + (-0,967) + (-1,409) + 0,933 + 1,971 \\
 &= 2,225
 \end{aligned}$$

Penentuan Nilai Log P Senyawa 4-Klorobenzoiltiourea

- Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

Penentuan panjang gelombang maksimum senyawa 4-klorobenzoiltiourea dalam pelarut air jenuh oktanol menghasilkan panjang gelombang maksimum 275,0 nm. Berdasarkan hasil ini maka untuk

pengukuran selanjutnya dilakukan dengan panjang gelombang 275,0 nm.

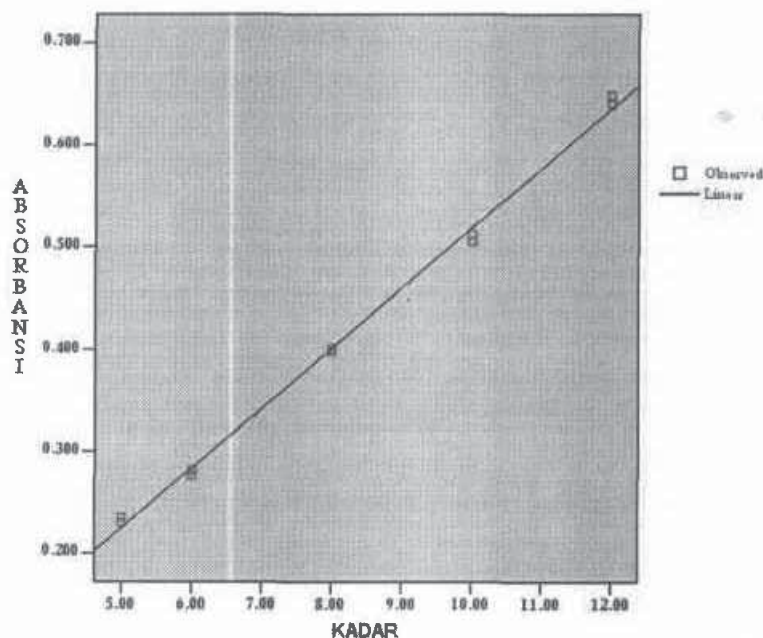
- Penentuan Kurva Baku

Hasil pengamatan serapan larutan baku senyawa 4-klorobenzoiltiourea dalam air jenuh oktanol seperti terlihat pada tabel 1 :

Tabel 1 Nilai Serapan Larutan Baku Senyawa 4-Klorobenzoiltiourea dalam Larutan Air Jenuh Oktanol pada λ Maksimum 275,0 nm

Replikasi	Kadar (bpj) (X)	Serapan (Y)
1.	5,00	0,232
	6,00	0,278
	8,00	0,400
	10,00	0,514
	12,00	0,651
2.	5,00	0,237
	6,00	0,283
	8,00	0,403
	10,00	0,507
	12,00	0,642

Dari data di atas didapatkan persamaan garis regresi $y = (0,059)x - 0,067$. Dari hasil perhitungan diperoleh harga $r = 0,999$. Harga r_{tabel} pada $\alpha = 0,05$, $df = 8$ adalah 0,632. Dengan demikian harga $r_{\text{hitung}} > r_{\text{tabel}}$. Ini berarti persamaan garis regresi kurva baku yang diperoleh adalah linear.



Gambar 1. Grafik Kurva Baku antara Kadar dengan Serapan Senyawa 4-Klorobenzoiltiourea dalam Pelarut Air Jenuh Oktanol pada Panjang Gelombang 275,0 nm.

Tabel 2 Hasil Penentuan Nilai Log P Senyawa 4-Klorobenzoiltiourea dengan Spektrofotometri pada Panjang Gelombang Maksimum 275,0 nm

Replikasi	Serapan	Kadar (bpj)			P = C_o/C_w	Log P	Log P Rata-rata
		C_m	C_w	C_o			
1	0,288	1200,00	6,01	1193,99	198,67	2,30	2,32
	0,351	1500,00	7,10	1492,90	210,27	2,32	
	0,432	1800,00	8,51	1791,49	210,52	2,32	
	0,553	2400,00	10,60	2389,40	225,42	2,35	
2	0,282	1200,00	5,90	1194,10	202,39	2,31	2,32
	0,363	1500,00	7,31	1492,69	204,20	2,31	
	0,421	1800,00	8,31	1791,69	215,61	2,33	
	0,564	2400,00	10,80	2389,20	221,22	2,34	
					Nilai log P rata-rata = 2,32		
					Standart deviasi = 0,02		

keterangan :

- C_m = kadar sampel mula-mula
- C_w = kadar sampel dalam fase air
- C_o = kadar sampel dalam fase oktanol

Analisis Data Penentuan Nilai Parameter Lipofilik

Dari data yang diperoleh pada penentuan nilai log P dilakukan uji t satu sampel pada $\alpha = 0,05$, untuk menunjukkan signifikasi antara nilai log P percobaan dengan perhitungan teoritis berdasarkan jumlah tetapan π Hansch-Fujita atau jumlah tetapan f Rekker-Mannhold. Hasil yang diperoleh adalah sebagai berikut :

- t_{hitung} terhadap $\sum \pi$ Hansch-Fujita = 53,1265
- t_{hitung} terhadap $\sum f$ Rekker-Manhold = 7,8556
- t_{tabel} pada $\alpha = 0,05$, db = 7 = 1,895

Berdasarkan hasil uji menunjukkan bahwa $t_{hitung} > t_{tabel}$.

maka ada perbedaan bermakna antara nilai log P percobaan dengan perhitungan teoritis berdasarkan jumlah tetapan π Hansch-Fujita maupun jumlah tetapan f Rekker-Mannhold..

Dalam sistem oktanol/air merupakan sistem pilihan pada percobaan partisi. Beberapa alasan dapat dikemukakan yaitu: (1) oktanol/air merupakan pembanding yang masuk akal jika mencari model untuk biomembran; (2) oktanol sukar larut dalam air, tekanan uapnya sangat rendah, dan toksisitas rendah sehingga kurang berbahaya bagi peneliti; (3) transparan terhadap sinar ultraviolet, fase oktanol dapat langsung diukur pada panjang gelombang pendek dengan gangguan yang dapat diabaikan (Sardjoko, 1993).

Oktanol dan air yang digunakan harus berada dalam keadaan jenuh satu sama lain. Hal ini perlu diperhatikan karena oktanol dan air masih dapat saling campur satu sama lain meskipun dalam jumlah yang sangat sedikit. Jika tidak dilakukan penjenuhan maka diperkirakan partisi antara sampel dan pelarut tidak bisa langsung terjadi, tetapi akan didahului oleh pelarutan oktanol dengan air sehingga dapat mengakibatkan perbedaan hasil percobaan yang bermakna.

Keadaan jenuh dapat diperoleh dengan cara menggojok oktanol dan air dalam corong pisah selama 15 menit, lalu dibiarkan selama 24 jam agar fase air dan fase oktanol dapat memisah secara sempurna. Selama percobaan tidak dibenarkan terjadi penguapan, sehingga dianjurkan pada percobaan menggunakan botol yang tertutup rapat. Botol yang ideal adalah botol kaca beralas bulat dan bertutup kaca.

Senyawa 4-klorobenzoiltiourea merupakan senyawa yang sulit larut dalam air. Oleh karena itu dalam penelitian ini ditambahkan dimetilsulfoksida (DMSO) secukupnya untuk membantu kelarutannya.

Pada penentuan nilai lipofilik senyawa 4-klorobenzoiltiourea berdasarkan tetapan π Hansch-Fujita perlu diperhatikan pemecahan senyawa menjadi gugus-gugusnya sedangkan pada tetapan f Rekker-Mannhold perlu diperhatikan pemecahan senyawa menjadi fragmen-fragmennya. Adanya perbedaan penguraian struktur senyawa

dapat mengakibatkan perbedaan hasil yang diperoleh. Pada metode π Hansch-Fujita nilai π C_6H_5 identik dengan C_6H_6 yaitu 2,13, nilai π (H) adalah 0. Nilai π CO diperoleh dari nilai π COOH dikurangi π OH yaitu 0,35. Pada metode f Rekker-Mannhold telah mengalami penyempurnaan dengan adanya *constant magic* (C_m) sebesar 0,219.

Dari hasil percobaan, diperoleh nilai $\log P$ senyawa 4-klorobenzoiltiourea dalam pelarut oktanol/air adalah 2,32. Sedangkan nilai $\log P$ senyawa 4-klorobenzoiltiourea dengan metode tetapan π Hansch-Fujita = 1,62 dan nilai $\log P$ dengan metode tetapan f Rekker-Mannhold = 2,225.

Nilai $\log P$ yang diperoleh dari π Hansch-Fujita memberikan hasil yang berbeda dari nilai $\log P$ percobaan sebesar 0,70. Hal ini dikarenakan pada penentuan nilai $\log P$ dengan metode π Hansch-Fujita tidak memperhatikan nilai lipofilik atom Hidrogen yang sama dengan nol, sehingga nilai lipofilik CH, CH₂, CH₃ adalah sama, sedangkan nilai $\log P$ yang diperoleh dari perhitungan fragmentasi f Rekker-Mannhold juga memberikan hasil yang berbeda dari nilai $\log P$ percobaan sebesar 0,095.

Perbedaan ini dikarenakan pada perhitungan dengan metode fragmentasi f Rekker-Mannhold nilai lipofilik atom Hidrogen tidak sama dengan nol, sehingga nilai lipofilik CH, CH₂, CH₃ mempunyai nilai yang berbeda.

Uji Aktivitas Penekan Sistem Saraf Pusat (Uji potensiasi terhadap Tiopental)

Tabel 3. Hasil Pengamatan Waktu Aktivitas Puncak Senyawa Benzoiltiourea

Selang waktu pemberian senyawa dengan Tiopental (menit)	Waktu tidur (menit) Benzoiltiourea 25 mg/kg BB	Waktu tidur (menit) Benzoiltiourea 25 mg/kg BB	\bar{X}
	Replikasi I	Replikasi II	
15	4	22	13
30	21	8	14,5
60	32	12	22
90*	46*	26*	36*
120	16	20	18
150	38	11	24,5

Keterangan: waktu aktivitas puncak benzoiltiourea: 90 menit

Tabel 4. Hasil Pengamatan Waktu Aktivitas Puncak Senyawa 4-Klorobenzoiltiourea

Selang waktu pemberian senyawa dengan Tiopental (menit)	Waktu tidur (menit) 4-klorobenzoiltiourea 25 mg/kg BB	Waktu tidur (menit) 4-klorobenzoiltiourea 25 mg/kg BB	\bar{X}
	Replikasi I	Replikasi II	
15	99	48	73,5
30*	87*	82*	84,5*
60	23	56	9,5
90	12	18	15
120	30	76	53
150	41	22	31,5

Keterangan: waktu aktivitas puncak 4-klorobenzoiltiourea: 30 menit

Tabel 5. Hasil Pengamatan Waktu Tidur Mencit pada Uji Potensiasi, Senyawa Benzoiltiourea

Mencit	Waktu tidur (menit)	
	Benzoiltiourea 25 mg/kg BB + Tiopental 60 mg/kg BB (B-1)	Benzoiltiourea 50 mg/kg BB + Tiopental 60 mg/kg BB (B-2)
1	24	29
2	27	58
3	27	59
4	16	33
5	17	60
6	12	27
7	24	21
8	12	30
9	26	30
10	25	41
\bar{X}	21,00	38,88
SD	5,99	14,80

Tabel 6. Hasil Pengamatan Waktu Tidur Mencit pada Uji Potensiasi, Senyawa 4-Klorobenzoiltiourea

Mencit	Waktu tidur (menit)	
	4-klorobenzoiltiourea 25 mg/kg BB + Tiopental 60 mg/kg BB (A-1)	4-klorobenzoiltiourea 50 mg/kg BB + Tiopental 60 mg/kg BB (A-2)
1	73	168
2	84	141
3	64	99
4	45	84
5	87	79
6	47	198
7	93	97
8	59	192
9	62	141
10	82	68
\bar{X}	69,60	126,70
SD	16,80	47,91

Tabel 7. Hasil Pengamatan Waktu Tidur Mencit Setelah Pemberian Tiopental dan CMC Na

Mencit	Waktu tidur (menit)	
	Tiopental 60 mg/kg BB (C)	CMC Na 0,5% (D)
1	14	0
2	7	0
3	10	0
4	13	0
5	8	0
6	12	0
7	16	0
8	11	0
9	17	0
10	8	0

Waktu aktivitas puncak dapat diketahui dengan mengamati lama tidur mencit setelah penyuntikan tiopental pada menit ke-15, 30, 60, 90, 120, dan 150 menit setelah penyuntikan senyawa uji. Waktu tidur terlama dari mencit adalah waktu dimana senyawa mencapai konsentrasi maksimum dalam darah.

Dari hasil penentuan waktu aktivitas puncak diperoleh data bahwa waktu aktivitas puncak senyawa benzoiltiourea adalah pada menit ke-90 dan senyawa 4-klorobenzoiltiourea pada menit ke-30.

Dari hasil uji statistika menunjukkan adanya perbedaan bermakna pada uji aktivitas penekan sistem saraf pusat berupa uji potensiasi terhadap tiopental antara senyawa 4-klorobenzoiltiourea dengan senyawa induk benzoiltiourea, yang berarti senyawa 4-Klorobenzoiltiourea mempunyai aktivitas penekan sistem

saraf pusat yang lebih tinggi dibandingkan senyawa induk benzoiltiourea.

KESIMPULAN

Nilai logaritma koefisien partisi ($\log P$) senyawa 4-klorobenzoiltiourea hasil percobaan = 2,32. Sedangkan secara perhitungan teoritis berdasarkan jumlah tetapan π Hansch-Fujita = 1,62 dan berdasarkan jumlah tetapan f Rekker Mannhold = 2,225 ; Nilai $\log P$ senyawa 4-klorobenzoiltiourea hasil percobaan berbeda bermakna dengan nilai $\log P$ yang ditentukan secara perhitungan teoritis berdasarkan jumlah tetapan π Hansch-Fujita dan berdasarkan jumlah tetapan f Rekker Mannhold; Senyawa 4-klorobenzoiltiourea mempunyai aktivitas sebagai penekan sistem saraf pusat (SSP) ; Ada perbedaan bermakna antara aktivitas penekan sistem saraf pusat (uji potensiasi terhadap Tiopental) senyawa

4-klorobenzoiltiourea dengan senyawa induk benzoiltiourea.

SARAN

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang aktivitas penekan SSP

senyawa 4-klorobenzoiltiourea secara lebih spesifik misalnya efek relaksan pusat, tranquilizer dan anti kejang agar dapat dikembangkan lebih lanjut sebagai calon obat penekan SSP yang lebih selektif.

DAFTAR PUSTAKA

- Chetley, A. 1995. **Problem Drugs**, Zed Boks Ltd, Londong, pp. 302.
- Dipalma, R., 1971, **Drill's Pharmacology in Medicine**, 4th Ed, Mc Gram-Hill Book Company, New York, pp. 17.
- Doerge, R.F., 1995, **Buku Teks Wilson dan Gisvold Kimia Farmasi dan Medisinal Organik** (terjemahan), edisi VIII, Bagian I, IKIP Semarang press, Semarang, hal. 345-393.
- Foye, W.O., 1995, **Prinsip-Prinsip Kimia Medisinal** (terjemahan), jilid I, Edisi kedua, Gajah Mada University Press, Yogyakarta, hal. 75, 299-300.
- Ganiswara, S.G., 1995, **Farmakologi dan Terapi**, Edisi 4, Bagian Fakultas Kedokteran UI, Jakarta, hal. 7, 124.
- Hansch, D., Bjorkroth, JP., 1987, **Hidrophobicity and Sentral Nervous**.
- Isfandari, S., 1998/1999, Gejala Gangguan Mental Emosional Penduduk Dewasa Berdasarkan Studi Morbiditas SKRT 1995, **Buletin Penelitian Kesehatan**, Vol 26, No. 2 & 3, hal 71-79.
- Kesuma.D., Siswandono, M. Rudyanto, 2005, **The Synthesis of 4-Chlorobenzoiltiourea and The Activity Test of Sentral Nervous System Deppressant in Mice (*Mus Musculus*)**, Kongres Ilmiah XIV ISFI, Bali.
- Korolkovas, A., 1988, **Essentials of Medisinal Chemistry**, 2nd Edition, John Wiley & Sons, New York, pp. 143.
- Lauren, D.R., 1964, **Evaluation of Drug Activities: Pharmacometrics**, Vol. I, Academic Press, London and New York, pp. 231.

- Miller, J.C., Miller, J.N., 1991, **Statistika untuk Kimia Analitik** (terjemahan), Edisi kedua, ITB, Bandung, hal. 26-28, 48-74.
- Mutschler, E., 1991, **Dinamika Obat** (terjemahan), Edisi kelima, ITB, Bandung, hal 17.
- Nuhriawangsa, 1997, Gangguan Psikiatrik Akibat Efek Samping Obat, **Jiwa Majalah Psikiatri**, Tahun XXX (4), hal. 417-437.
- Purcell, W.P., George, E.B., Clayton, J.M., 1973, **Strategy of Drug Design: A Guide to Biological Activity**, John Wiley and Sons, New York, London, Sydney, Toronto, pp. 126-142.
- Rekker, R.F., Mannhold, R., 1992, **Calculation of Drug Lipophilicity: The Hydrophobic Fragmental Constant Approach**, VCH, Weinheim, pp. 1-34.
- Ritschel, W.A., 1986, **Handbook of Basic Pharmacokinetics**, 3rd Ed., Drug Intelligence Publications Inc, Hamilton, pp. 77-78.
- Sardjoko, 1993, **Rancangan Obat**, Gajah Mada University Press, Yogyakarta, hal. 7, 158-160, 167-175.
- Schunack, W., 1990, **Senyawa Obat** (terjemahan), Edisi Kedua, Gajah Mada University Press, Yogyakarta, hal. 21.
- Shargel, Andrew, BC.YU., 1988, **Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan** (terjemahan), Edisi kedua, Airlangga University Press, Surabaya, hal 88.
- Silverman, R.B., **The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action**, Academic Press Inc, San Diego, pp. 24.
- Singh, P.R., Gupta, D.S., Bajpay K.S., 1980, **Eksperimental Organic Chemistry**, 1st Ed., Tata Mc Gram-Hill Publishing Company Limited, New Delhi, pp. 10-13.
- Siswandono, Hardjono, S., 1990, **Hubungan Kuantitatif Struktur dan Aktivitas Biologis Obat**, Buletin ISFI Jatim, Vol 20 (1-2), hal. 1-17.
- Siswandono, Soekardjo, B., 1998, **Prinsip-Prinsip Rancangan Obat**, Airlangga University Press, Surabaya, hal. 5, 9, 188-197.

- Siswandono, 1999, **Modifikasi Struktur dan Hubungan Struktur-Aktivitas Senyawa-Senyawa Baru Turunan Benzoilurea**, Disertasi Doktor, Tidak Dipublikasikan, Universitas Airlangga, Surabaya, hal. 78, 80, 205
- Siswandono, Soekardjo, B., 2000, **Kimia Medisinal**, Airlangga University Press, Surabaya, hal. 7-13, 28-29, 41, 111-119, 467-493.
- Smith, H.J., 1988, **Smith and Wiliams Introduction to The Principles of Drug Design**, 2nd edition, Butterworth & Co Ltd, hal. 249, 252.
- System Agen: On The Principle of Minimal Hidrophobicity in Drug Design, **Journal of Pharmaceutical Sciences**, Vol 76, No. 9, pp. 663-686.
- Taylor, J.B., Kennewell, P.D., 1993, **Modern Medisinal Chemistry**, Ellis Horwood, pp. 2, 259, 262.
- Thompson, E.B., 1990, **Drug Bioscreening: Drug Evaluation Techniques in Pharmacology**, VCH, New York, pp. 3-14.
- Turner, RA., 1965, **Screening Methods in Pharmacology**, Academic Press, New York, London, pp. 88-90.
- Wolff, M.E., 1993, **Burger's Medisinal Chemistry and Drug Discovery**, Fifth Edition, Vol. III, John Wiley & Sons, New York, pp.

PETUNJUK BAGI PENULIS

1. Naskah berupa hasil penelitian, kajian atau karya ilmiah yang belum dipublikasi oleh media cetak lain. Naskah diserahkan dalam bentuk cetakan (print out) dalam kertas A4 dengan format program MS Word, 1 ½ spasi, font Times New Roman, minimal 5 halaman dan maksimal 20 halaman.
2. Sistematika naskah hasil penelitian :
 - judul, nama penulis, lembaga tempat menulis
 - abstrak sebanyak 75-200 kata dan 3-5 kata kunci (bahasa Inggris)
 - pendahuluan : latar belakang, masalah dan tinjauan teori
 - metode dan/ atau bahan penelitian
 - hasil dan bahasan
 - kesimpulan dan saran
 - daftar pustaka
3. Sitasi/kutipan acuan sumber ditulis dengan nama penulis dan tahunnya, misalnya :
 - Mendelsohn dan Gorzalka (1987) telah mengembangkan ruang uji khusus untuk mempelajari perilaku seksual tikus ...
 - Beberapa penulis (Patterson, 1982; Shallice & Warrington, 1980) melaporkan kasus-kasus gangguan membaca ...
4. Pustaka acuan sedapat mungkin ditulis sesuai tata tulis yang baku untuk disiplin ilmu yang mendasari penulisan. Untuk tulisan psikologi, misalnya dapat diacu *Publication Manual of American Psychological Association* (1983, atau yang lebih baru), misalnya :
 - a. Buku dengan satu penulis :
Flavell, J.H. 1985. *Cognitive Development*. New Jersey: Prentice Hall.
 - b. Buku dengan dua buah atau lebih penulis :
Martinez, J.L., Kesner, R.P. 1986. *Learning and Memory. A Biological View*. San Diego: Academic Press.
 - c. Karya dalam antologi/kumpulan tulisan/buku :
Loconczy, M.F., Davidson, M., Davies, K.L. 1987. The dopamine hypothesis of schizophrenia. In H.Y. Meltzer (Ed.) *Psychopharmacology: The third generation of progress* (pp. 715-726). New York: Raven Press.
 - d. Artikel dalam jurnal profesional :
Rapoport, J.L. 1989. The biology of obsessions and compulsions. *Scientific American*, 260 (3), pp. 63-69.
 - e. Artikel dalam harian:
Nadesul, H. 19 Juli, 1991. *Hypercaninophobia complex. Suara Pembinaan*, h.16.

Lembaga Penelitian dan
Pengabdian Kepada Masyarakat
Universitas Surabaya

Jl. Raya Kalirungcut,
Surabaya-Indonesia

phone: +62 31 298 1360 atau

+62 31 298 1365 fax:+62 31 298 1373

e-mail: lppm@ubaya.ac.id

<http://lppm.ubaya.ac.id>
