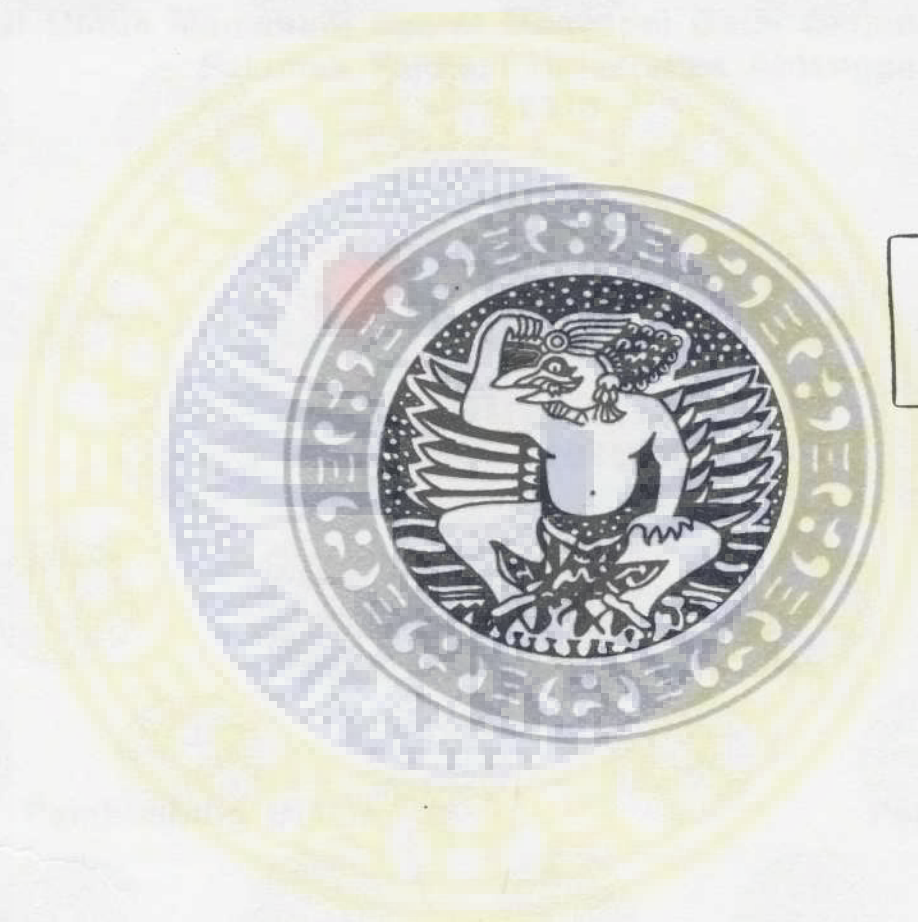


SKRIPSI

AAN SULISTIAWAN

**UJI AKTIVITAS SITOTOKSIK
4-METOKSIBENZOILUREA DENGAN METODE
BRINE SHRIMP LETHALITY TEST (BST)**

KK-2
KKB
FF.359/10.
SUL
U.



MILIK
PERPUSTAKAAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA

**FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA
DEPARTEMEN KIMIA FARMASI
SURABAYA
2010**

RINGKASAN

UJI AKTIVITAS SITOTOKSIK 4-METOKSIBENZOILUREA DENGAN METODE *BRINE SHRIMP LETHALITY TEST* (BST)

Aan Sulistiawan

Penyakit kanker merupakan penyebab utama kematian setelah penyakit kardiovaskuler. Di Indonesia, kanker menduduki peringkat keenam sebagai penyebab kematian utama. Data Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) yang diterbitkan pada tahun 2007 menyebutkan, sebanyak 7,6 juta jiwa meninggal pada tahun 2005 dan 84 juta orang lainnya terancam akan mati dalam jangka waktu 10 tahun ke depan jika tidak ada tindakan nyata untuk menanggulangi penyakit (MRCC, 2007). Salah satu pengobatan untuk penyakit kanker adalah kemoterapi yang bertujuan merusak secara selektif sel kanker tanpa mengganggu sel normal (Siswandono dan Soekardjo, 2000). Namun, tujuan ini sering mengalami kegagalan dan sampai sekarang masih sedikit sekali obat antikanker yang bekerja secara selektif untuk pengobatan jenis kanker tertentu (Siswandono dan Soekardjo, 2000).

Hal tersebut menjadi pendorong untuk terus dilakukannya pengembangan obat antikanker baru. Telah diketahui bahwa senyawa urea mempunyai aktivitas antikanker. Mekanisme kerja urea sebagai antikanker adalah dengan menghambat pertumbuhan sel yang tidak terkontrol dan mengganggu matrik air pada sel kanker (Pelton and Overhollser, 1994). Pada perkembangannya, berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, diketahui senyawa-senyawa turunan urea juga berpotensi mempunyai aktivitas antikanker. Pada penelitian ini dilakukan uji aktivitas sitotoksik 4-metoksibenzoilurea yang merupakan salah satu senyawa hasil modifikasi urea.

Salah satu uji praskrining aktivitas antikanker adalah uji aktivitas sitotoksik berdasarkan metode *Brine Shrimp Lethality Test* (BST). Untuk mengetahui apakah 4-metoksibenzoilurea mempunyai aktivitas antikanker dan apakah aktivitas antikanker tersebut lebih besar daripada benzoilurea dan hidroksiurea.

Tujuan penelitian ini adalah menentukan aktivitas sitotoksik 4-metoksibenzoilurea dan membandingkan aktivitasnya dengan benzoilurea dan hidroksiurea berdasarkan metode *Brine Shrimp Lethality Test* (BST).

4-metoksibenzoilurea mempunyai sifat lipofilik lebih besar daripada benzoilurea dan hidroksiurea. Adanya peningkatan sifat lipofilik akan menyebabkan jumlah senyawa yang terabsorpsi pada membran biologis lebih besar, sehingga aktivitas sitotoksik yang ditimbulkan juga lebih besar. Selain itu, gugus metoksi pada posisi para mempunyai nilai $\sigma = -0,27$, tanda negatif menandakan bahwa gugus metoksi memiliki kemampuan sebagai pendorong elektron (Siswandono dan Soekardjo, 2000). Pada penelitian sebelumnya diketahui bahwa 4-t-butylbenzoilurea, turunan lain dari benzoilurea yang kemungkinan memiliki aktivitas sitotoksik, juga memiliki nilai σ negatif ($\sigma = -0,20$), memiliki nilai memiliki LC_{50} sebesar 27,92 ppm (Kusuma, 2008).

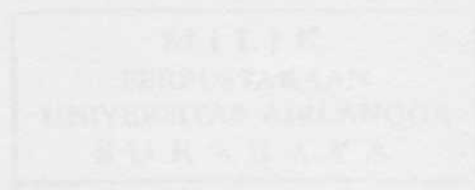
Berdasarkan nilai-nilai parameter kima-fisik tersebut, maka diprediksi 4-metoksibenzoilurea memiliki aktivitas sitotoksik.

Aktivitas sitotoksik dapat diketahui dari pengamatan selama 24 jam jumlah kematian hewan uji yaitu larva udang *Artemia sp.* yang berumur 48 jam karena pengaruh pemberian 4-metoksibenzoilurea dalam berbagai konsentrasi yang telah ditentukan. Konsentrasi larutan uji antara lain 1, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 120, 140, 160, dan 180 ppm yang dibuat dengan cara mengambil sebanyak 1,0 μ l, 5,0 μ l, 10,0 μ l, 20,0 μ l, 30,0 μ l, 40,0 μ l, 50,0 μ l, 60,0 μ l, 80,0 μ l, 100,0 μ l, 120,0 μ l, 140,0 μ l, 160,0 μ l dan 180,0 μ l dari larutan baku induk 5000 ppm, kemudian dimasukkan masing-masing dalam vial dan ditambahkan 10 ekor larva udang serta air laut sampai tepat 5 ml. Selanjutnya, data kematian larva udang dianalisis dengan analisis probit menggunakan program *SPSS 11.5 for Windows* dengan derajat kepercayaan 95% untuk menghasilkan nilai LC_{50} , yaitu kadar yang menyebabkan kematian hewan coba sebesar 50% (Mc Laughlin *et al.*, 1998). Prosedur yang sama juga dilakukan terhadap benzoilurea dan hidroksiurea.

Dari hasil analisis probit dengan derajat kepercayaan 95% diperoleh harga LC_{50} untuk 4-metoksibenzoilurea adalah $74,81 \pm 6,30$ ppm dan LC_{50} benzoilurea dan hidroksiurea secara berturut-turut adalah $127,08 \pm 7,93$ dan $170,46 \pm 3,22$ ppm. Untuk senyawa murni, bila nilai LC_{50} lebih kecil dari 200 ppm, maka senyawa tersebut mempunyai aktivitas sitotoksik (Anderson *et al.*, 1991). Berdasarkan nilai LC_{50} tersebut dapat disimpulkan bahwa 4-metoksibenzoilurea memiliki aktivitas sitotoksik berdasarkan metode uji *Brine Shrimp Lethality Test* (BST) dan aktivitas sitotoksik 4-metoksibenzoilurea lebih besar dibandingkan benzoilurea dan hidroksiurea, hal ini disebabkan oleh pengaruh peningkatan lipofilisitas, dan pengaruh sifat elektronik

Untuk melihat adanya perbedaan aktivitas sitotoksik kelompok larutan uji 4-metoksibenzoilurea dengan benzoilurea dan hidroksiurea dilakukan analisis varians satu arah (*one way anova*) terhadap nilai LC_{50} . Namun sebelum dilakukan uji ini, terlebih dahulu dilakukan uji varian untuk melihat kehomogenan varian menggunakan *Levene Test*. Dari hasil perhitungan, diperoleh probabilitas (P) 0,539; lebih besar daripada 0,05 sehingga varian identik. Karena tidak ada perbedaan yang nyata diantara ketiga varian maka untuk membandingkan rata-rata aktivitas sitotoksik digunakan uji varians satu jalur (*one way anova*) dengan $\alpha = 0,05$. Dari hasil perhitungan didapatkan F hitung = 182,763; kemudian dibandingkan dengan F tabel (F tabel = 5,143), dan diketahui F hitung > F tabel ($182,763 > 5,143$).

Hasil tersebut menunjukkan bahwa ada perbedaan bermakna antara aktivitas sitotoksik kelompok larutan uji 4-metoksibenzoilurea dengan benzoilurea dan hidroksiurea, maka 4-metoksibenzoilurea mempunyai aktivitas sitotoksik lebih besar daripada senyawa Benzoilurea dan hidroksiurea. Oleh karena itu senyawa 4-metoksibenzoilurea berpotensi untuk dikembangkan sebagai antikanker baru dengan melalui uji aktivitas antikanker lebih lanjut.

**ABSTRACT****CYTOTOXIC ACTIVITY TEST 4-METHOXYBENZOILUREA USING BRINE SHRIMP LETALITY METHOD**

In previous studies, it have been known that urea has activity against cancer. In urea development, it have been known that urea derivatives also have anticancer activity. This study was conducted to examine the cytotoxic activity of 4-methoxybenzoilurea using Brine Shrimp Lethality Test (BST). The test had been carried out by observing the offspring shrimp mortality within 24 hours under influence of 4-methoxybenzoilurea at some level of concentration. Benzoilurea and hydroxyurea also tested using the same methods to evaluate the degree of cytotoxic activity of the compounds. The activity was expressed as LC_{50} which was calculated using probit regression analysis. The results showed that 4-methoxybenzoilurea had LC_{50} $74,81 \pm 6,30$ ppm, while benzoilurea and hydroxyurea had LC_{50} $127,08 \pm 7,93$ and $170,46 \pm 3,22$ ppm respectively. Based on the LC_{50} value, it can be concluded that 4-methoxybenzoilurea have cytotoxic activity using Brine Shrimp Lethality Test (BST), and the activity is higher than benzoilurea and hydroxyurea. The higher cytotoxic activity of the compound was related to the increase of lipophilicity, and the difference value of electronic properties. It is suggested to develop 4-methoxybenzoilurea as candidate of anticancer substance.

Keywords: 4-methoxybenzoilurea, Brine Shrimp Lethality Test (BST), LC_{50} .

