

- CHEMISTRY AND PHYSICS - TIAA, 2011
ADLN Perpustakaan Universitas Airlangga
- ANTIBACTERIAL ACTIVITY
STAPHYLOCOCCUS AUREUS

SKRIPSI

CITRA FATMELIA

STUDI HUBUNGAN KUANTITATIF ANTARA SIFAT LIPOFILIK (f), ELEKTRONIK (σ), DAN STERIK (B_1) DENGAN AKTIVITAS ANTIBAKTERI TERHADAP *Staphylococcus aureus* ATCC 29293 DARI BEBERAPA TURUNAN N-BENZOILSEFALEKSIN



FF 129/06

Fat
S

FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS AIRLANGGA
BAGIAN KIMIA FARMASI
SURABAYA
2005



Lembar Pengesahan

STUDI HUBUNGAN KUANTITATIF ANTARA SIFAT LIPOFILIK (f), ELEKTRONIK (σ), DAN STERIK (B_1) DENGAN AKTIVITAS ANTIBAKTERI TERHADAP *Staphylococcus aureus* ATCC 29293 DARI BEBERAPA TURUNAN N-BENZOILSEFALEKSIN

SKRIPSI

Dibuat Untuk Memenuhi Syarat Mencapai Gelar Sarjana Farmasi Pada
Fakultas Farmasi Universitas Airlangga

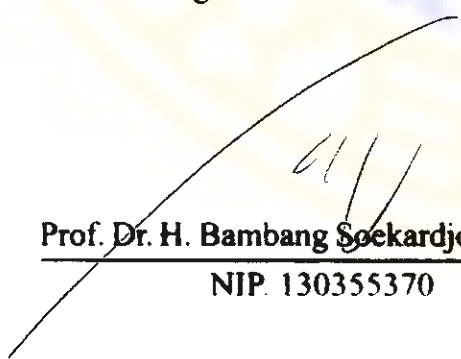
2005

Oleh :

CITRA FATMELIA
NIM : 050110034 E

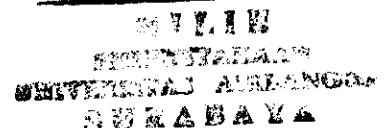
Ditetujui Oleh:

Pembimbing Utama


Prof. Dr. H. Bambang Soekardjo, SU, Apt
NIP. 130355370

Pembimbing Serta


Drs. Suko Hardjono, M.S., Apt.
NIP. 130937971



KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kepada Allah SWT atas segala berkat dan rahmatNya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul :

“ STUDI HUBUNGAN KUANTITATIF ANTARA SIFAT LIPOFILIK (f), ELEKTRONIK (σ), DAN STERIK (B_i) DENGAN AKTIVITAS ANTIBAKTERI TERHADAP *Staphylococcus aureus* ATCC 29293 DARI BEBERAPA TURUNAN N-BENZOILSEFALEKSIN ”

guna memenuhi salah satu syarat dalam mencapai gelar Sarjana Farmasi pada Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.

Dalam menyelesaikan skripsi ini, penulis memperoleh bimbingan dan banyak bantuan dari berbagai pihak baik secara moril maupun materiil. Dengan segenap rasa hormat, pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih yang tak terhingga kepada :

1. Bapak Prof. Dr. H. Bambang Soekardjo, SU, Apt., selaku dosen pembimbing utama dan Bapak Drs.Suko Hardjono, M.S.,Apt selaku dosen pembimbing serta yang telah memberikan pengarahan dan bimbingan yang berguna dalam penyusunan skripsi ini.
2. Dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga Prof. Dr. H. Noor Cholies Zaini atas kesempatan yang diberikan kepada saya mengikuti pendidikan program sarjana.
3. Kepala Bagian Kimia Farmasi Universitas Airlangga Prof. Dr. Siswandono, MS., Apt. atas semua fasilitas dan bantuan yang telah diberikan.
4. Bapak Drs. Harjana, M.Sc., Apt dan Bapak Dr. Hadi Siswono, Apt selaku dosen penguji yang telah memberikan saran dan kritik yang berguna bagi perbaikan skripsi ini.
5. Seluruh dosen dan staf pengajar Fakultas Farmasi Universitas Airlangga atas segala bimbingan dan bekal ilmu yang telah diberikan.
6. Mama dan Papa atas doa dan perhatiannya, juga mbak Nia “Ndut “ dan Ley.

7. Teman-teman senasib dan seperjuangan di laboratorium Kimia Medisinal, Ema dan Yasmin, atas kerjasamanya dalam penyusunan skripsi ini. Walaupun waktu itu tidak terlalu kenal, ternyata kalian 'partner' yang menyenangkan. Juga Tika, Helmy, Prita, Vicky atas bantuannya dalam penyelesaian skripsi ini.
8. Teman-temanku yang 'gila' di kampus, Ika R., Dita alias "tonktonk", Epik sang sastrawan, Titis, Agnes, Mita alias "Motmot", Dyah alias "Adek", Mbak Yeyen, Intan alias "Oneng", Anggie...kalian membuat suasana kampus jadi tidak membosankan dan terasa menyenangkan.
9. Teman-temanku di Farmasi non reguler, buat aku kalian adalah teman-teman yang membuat Farmasi menjadi lebih hidup dan buatku kalian lain daripada yang lain..
10. Pihak-pihak lain yang tidak dapat disebutkan satu persatu atas segenap bantuannya.

Akhirnya, penulis mempersembahkan skripsi ini kepada Almamater tercinta Universitas Airlangga, dengan harapan skripsi yang jauh dari sempurna ini dapat menjadi bagian dari sumbangan perkembangan ilmu Farmasi pada khususnya dan masyarakat pada umumnya.

Surabaya, Agustus 2005

Penulis

RINGKASAN

STUDI HUBUNGAN KUANTITATIF ANTARA SIFAT LIPOFILIK (f), ELEKTRONIK (σ), STERIK (B_1) DENGAN AKTIVITAS ANTIBAKTERI TERHADAP *Staphylococcus aureus* ATCC 29293 DARI BEBERAPA TURUNAN N-BENZOILSEFALEKSIN

Citra Fatmelia

Sifat kimia fisika sangat memegang peranan penting dalam mempengaruhi aktivitas biologis. Adanya perubahan gugus yang disubstitusikan pada senyawa induk dapat menimbulkan perubahan sifat kimia fisika yaitu lipofilik, elektronik dan sterik. Sifat lipofilik terutama mempengaruhi kemampuan senyawa dalam menembus membran sel, sifat elektronik terutama mempengaruhi ikatan obat dengan reseptor dan sifat sterik terutama menentukan keserasian molekul senyawa dengan reseptor dalam sel (Hardjono S., 2002).

Dilaksanakannya penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan kuantitatif antara sifat lipofilik, elektronik dan sterik dengan aktivitas antibakteri dari beberapa turunan N-benzoilsefaleksin terhadap *Staphylococcus aureus* ATCC 29293. Senyawa-senyawa yang digunakan dalam penelitian ini adalah N-benzoilsefaleksin; N-2,4-diklorobenzoilsefaleksin; N-3,4-diklorobenzoilsefaleksin; N-4-klorobenzoilsefaleksin; dan N-4-metilbenzoilsefaleksin. Sedangkan parameter yang digunakan adalah f Rekker (Lipofilik), σ Hammett (elektronik), dan B_1 Verloop (Sterik). Harga ketiga parameter tersebut dapat diperoleh dari tabel substituen untuk masing-masing parameter.

Uji aktivitas antibakteri dilakukan dengan menggunakan metode difusi silinder logam dan hasil aktivitas dinyatakan dengan diameter daerah hambatan. Dalam penentuan diameter daerah hambatan ini digunakan media antibiotika 1 dengan senyawa uji yang digunakan adalah sebanyak 150 μ l dan jumlah inokulum bakteri yang dipakai adalah 100 μ l yang sebelumnya diperoleh dengan cara mengukur transmittan suspensi bakteri dalam larutan NaCl isotonis hingga didapatkan transmittan 25 %.

Setelah inkubasi dilakukan pada suhu 37 ° C selama 24 jam, akan terlihat daerah hambatan dengan batas jernih dan keruh yang akan diukur sebagai diameter daerah hambatan.

Hubungan kuantitatif antara parameter kimia fisika dengan aktivitas antibakteri senyawa turunan N-benzoilsefaleksin terhadap *Staphylococcus aureus* ATCC 29293 dapat dinyatakan dalam bentuk persamaan regresi yang dihasilkan dengan bantuan program komputer SPSS for windows 10.0. Dan persamaan terbaik yang didapat pada $\alpha = 0,05$ adalah sebagai berikut :

$$y = -0,171\sigma_{(m+p)}^2 + 0,063f + 0,277\sigma_{(m+p)} - 0,072B_1 + 1,432 \quad (n=15, r= 0,939, F= 18,641, s= 0,015)$$

Persamaan diatas menunjukkan adanya hubungan yang bermakna antara parameter kimia fisika dengan aktivitas antibakteri. Dan yang paling berpengaruh terhadap peningkatan aktivitas antibakteri adalah sifat elektronik. Dimana nilai σ optimum yang dihasilkan adalah 0,509. Dan senyawa turunan N-benzoilsefaleksin yang mempunyai sifat elektronik mendekati nilai σ optimum adalah N-3,4-diklorobenzoilsefaleksin sebesar 0,60.

Berdasarkan hasil dari penelitian ini, maka untuk selanjutnya bila dilakukan penelitian penentuan aktivitas antibakteri untuk mendapatkan senyawa-senyawa yang lebih aktif terhadap turunan N-benzoilsefaleksin, disarankan nilai sifat elektroniknya mendekati 0,509.

ABSTRACT

Quantitative Relation Study Between Lypophilic (f), Electronic (σ), and Steric (B_1) Parameters With Antibacterial Activity to *Staphylococcus aureus* ATCC 29293 From Some Derivates of N-benzoylcephalexin

The purpose of this research was to explain about the quantitative relationship between chemical structure and antibacterial activity from some derivates of N-benzoylcephalexin through physicochemicals parameters such as lypophilic, electronic and steric. Some derivates of N-benzoylcephalexin which were used in this research are N-benzoylcephalexin; N-2,4-diclorobenzoylcephalexin; N-3,4-diclorobenzoylcephalexin; N-4-klorobenzoylcephalexin and N-4-metylbenzoylcephalexin. In this research, lypophilic parameter that used was f Rekker, σ Hammet for electronic parameter and B_1 Verloop as steric parameter.

Antibacterial activity testing had been done by using cylinder diffusion method. The result of antibacterial activity stated in the growth inhibition zone diameter of *Staphylococcus aureus* ATCC 29293.

The results of the research and data analysis using *SPSS for windows 10,0* showed some regression equation at $\alpha = 0,05$. From this equation, there was a linier relationships between physicochemical parameters (variable X .) and antibacterial activity (variabel Y). And this relations was expressed by the best equation : $y = -0,171\sigma_{(m+p)}^2 + 0,063f + 0,277\sigma_{(m+p)} - 0,072B_1 + 1,432$ ($n=15$, $r=0,939$, $F= 18,641$, $s= 0, 015$).

Keyword : Derivates of N-benzoylcephalexin, cylinder diffusion method, inhibition zone diameter, antibacterial activity.

DAFTAR ISI

	Halaman
JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
KATA PENGANTAR	iii
RINGKASAN	v
ABSTRAK	vii
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
BAB I . PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Hipotesis	4
1.5 Manfaat Penelitian	4
BAB II . TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Tinjauan Tentang Sefalosporin	5
2.2 Tinjauan Tentang Sefaleksin	5
2.2.1 Tinjauan N-benzoilsefaleksin	7
2.2.2 Tinjauan N-2,4-diklorobenzoilsefaleksin	7
2.2.3 Tinjauan N-3,4-diklorobenzoilsefaleksin	8
2.2.4 Tinjauan N-4-klorobenzoilsefaleksin	8
2.2.5 Tinjauan N-4-metilbenzoilsefaleksin	9
2.3 Hubungan Antara Struktur Kimia dan Aktivitas Biologis Ditinjau Dari Segi Pendekatan Kimia Fisika	9
2.3.1 Parameter Lipofilik	10
2.3.2 Parameter Elektronik	13
2.3.3 Parameter Sterik	15

2.4	Tinjauan Tentang <i>Staphylococcus aureus</i>	18
2.4.1	Morfologi	18
2.4.2	Biakan dan Sifat-Sifat Pertumbuhan	18
2.4.3	Resistensi	18
2.5	Uji Aktivitas Mikrobiologi	19
2.5.1	Metode Dilusi	19
2.5.1.1	Metode Dilusi Cair	19
2.5.1.2	Metode Dilusi Padat	19
2.5.2	Metode Difusi	20
2.5.2.1	Metode Difusi Cakram	20
2.5.2.2	Metode Difusi Silinder	20
2.5.2.3	Metode Cetak Lubang	21
2.5.3	Metode Terpilih	21
BAB III. KERANGKA KONSEPTUAL		
3.1	Uraian Tentang Kerangka Konseptual	22
3.2	Rancangan Kerangka Konseptual	23
BAB IV. METODE PENELITIAN		
4.1	Bahan	24
4.2	Alat	24
4.3	Variabel Penelitian	25
4.4	Cara Pelaksanaan	25
4.4.1	Penentuan Nilai f Rekker	25
4.4.2	Penentuan Nilai σ Hammet	26
4.4.3	Penentuan Nilai B_1 Verloop	26
4.5	Uji Aktivitas Antibakteri Terhadap <i>Staphylococcus aureus</i>	27
4.5.1	Pembuatan Media	27
4.5.2	Pembuatan Inokulum <i>Staphylococcus aureus</i>	27
4.5.3	Pembuatan Larutan Uji	27
4.5.4	Penentuan Diameter Daerah Hambatan Larutan Uji	27
4.5.5	Replikasi	28
4.6	Analisis Data	28

BAB V. HASIL PENELITIAN	
5.1 Hasil Uji Kualitatif Turunan N-benzoilsefaleksin	31
5.1.1 Pemeriksaan Organoleptis	31
5.1.2 Penentuan Jarak Lebur	31
5.1.3 Kromatografi Lapis Tipis	32
5.2 Identifikasi <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29293	32
5.3 Penentuan Nilai Parameter Lipofilik, Elektronik, dan Sterik Senyawa Turunan N-benzoilsefaleksin	32
5.4 Penentuan Diameter Daerah Hambatan Turunan N-benzoilsefaleksin Terhadap <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29293	33
5.5 Analisis Hubungan Kuantitatif Parameter Kimia Fisika Dengan Aktivitas Antibakteri Turunan N-benzoilsefaleksin Terhadap <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29293	35
BAB VI. PEMBAHASAN	39
BAB VII. KESIMPULAN DAN SARAN	46
DAFTAR PUSTAKA	47

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
IV.1. Penentuan nilai f Rekker	25
IV.2. Penentuan nilai σ Hammett	26
IV.3. Penentuan nilai B_1 Verloop	26
IV.4 Penentuan Diameter Daerah Hambatan Turunan N-benzoilsefaleksin Terhadap <i>Staphylococcus aureus</i>	28
IV.5 Rancangan Hasil Analisis Data Parameter Sifat Kimia Fisika Dengan Diameter Daerah Hambatan	28
V.1 Uji Organoleptis Turunan N-benzoilsefaleksin	31
V.2 Hasil Penentuan Jarak lebur Turunan N-benzoilsefaleksin	31
V.3 Hasil Penentuan Nilai R_f Turunan N-benzoilsefaleksin	32
V.4 Nilai Parameter Lipofilik, Elektronik dan Sterik Gugus R Turunan N-benzoilsefaleksin	33
V.5 Penentuan Diameter Daerah Hambatan Turunan N-benzoilsefaleksin Terhadap <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 9293	33

V.6 Hasil Analisis Data Parameter Sifat Kimia Fisika Dengan Diameter daerah Hambatan	35
V.7 Analisis Hubungan Kuantitatif Antara Sifat Kimia Fisika dan Aktivitas Turunan N-benzoilsefaleksin Terhadap <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29293	36

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1. Struktur molekul sefaleksin	6
2.2. Struktur molekul N-benzoilsefaleksin	7
2.3. Struktur molekul N-2,4-diklorobenzoilsefaleksin	7
2.4. Struktur molekul N-3,4-diklorobenzoilsefaleksin	8
2.5. Struktur molekul N-4-klorobenzoilsefaleksin	8
2.6. Struktur molekul N-4-metilbenzoilsefaleksin	9
5.1 Hasil Uji Aktivitas Antibakteri Turunan N-benzoilsefaleksin Terhadap <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29293	34

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Sertifikat Analisis senyawa N-benzoilsefaleksin	49
2. Sertifikat Analisis senyawa N-2,4-diklorobenzoilsefaleksin	50
3. Sertifikat Analisis senyawa N-3,4-diklorobenzoilsefaleksin	51
4. Sertifikat Analisis senyawa N-4-klorobenzoilsefaleksin	52
5. Sertifikat Analisis senyawa N-4-metilbenzoilsefaleksin	53
6. Tabel Nilai Koefisien Korelasi (r)	54
7. Tabel Nilai Distribusi F (pada $\alpha = 0,05$)	55
8. Surat Keterangan Bakteri <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29293	56
9. Daftar Tetap Substituen Yang Digunakan Dalam Hubungan Struktur dan Aktivitas	57
10. Daftar tetap Fragmentasi Oktanol-Air dari Rekker dan Manhold	61
11. Tabel Nilai-Nilai Parameter Sterik	63
12. Hasil Uji Regresi Linier Melalui Program SPSS For Windows 10,0	66

BAB I

PENDAHULUAN

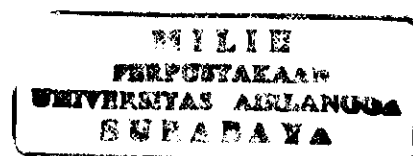
1.1 Latar Belakang

Di negara-negara berkembang seperti Indonesia, penyakit-penyakit yang disebabkan oleh infeksi masih sering terjadi. Hal ini disebabkan oleh karena adanya kontak manusia dengan mikroorganisme, seperti bakteri, fungi, virus dan berbagai bentuk kehidupan parasit lainnya. Untuk mengatasi penyakit karena infeksi ini, antibiotika merupakan obat yang paling banyak digunakan.

Fleming pada tahun 1928 menemukan antibiotik pertama, yaitu penisilin yang satu dekade kemudian dikembangkan oleh Florey dari biakan *Penicillium notatum* untuk penggunaan sistemik. Penemuan-penemuan antibiotik berikutnya kemudian menyusul, seperti sefalosporin. Sefalosporin ini merupakan kelompok antibiotik betalaktam seperti halnya penisilin. Sefalosporin ini berasal dari fungus *Cephalosporium acremonium* yang pada tahun 1945 diisolasi oleh Brotzu. Dari fungus ini dihasilkan tiga macam antibiotik yaitu sefalosporin P, N, dan C. Kemudian, dari ketiga antibiotik tersebut dikembangkan berbagai derivat sefalosporin semisintetik (Ganiswara, Sulistia G., 1995)

Sefalosporin pada awalnya memiliki beberapa kekurangan yang cenderung membatasi jangkauan penggunaannya. Namun, dewasa ini sefalosporin yang lazim digunakan dalam pengobatan telah mencapai generasi ketiga, dimana pembagian ini didasarkan pada aktivitas antimikrobanya yang secara tidak langsung juga sesuai dengan urutan masa pembuatannya. Adanya perkembangan sefalosporin hingga mencapai generasi ketiga ini karena adanya dorongan untuk stabilitas β laktamase yang lebih besar dari beberapa sefalosporin baru tersebut yang merupakan dasar bagi perbaikan kemanfaatan klinis sefalosporin. Beberapa peneliti menemukan, sebagai anggota golongan sefalosporin mereka lebih aktif terhadap bakteri batang gram negatif daripada yang ditunjukkan senyawa-senyawa pendahulunya (Morin, Robert B. dan Gorman, 1995)

Sefalosporin mempunyai inti dasar asam 7- amino sefalosporanat (7-ACA = 7 amino cephalosporanic acid) yang merupakan kompleks cincin dihidrotiazin dan cincin betalaktam. Sefalosporin juga merupakan antibiotika



berspektrum luas dengan pola aktivitas antibakteri sebanding dengan penisillin. Dimana sefalosporin mempunyai persamaan mekanisme kerja seperti penisillin dengan reseptor yang sama. Sefalosporin bekerja dengan cara menghambat kerja enzim transpeptidase sehingga mencegah pembentukan dinding sel dan mengaktifasi enzim proteolitik pada dinding sel yang akan mengakibatkan terjadinya lesi dan akhirnya bakteri akan mati.

Struktur turunan sefalosporin mirip dengan turunan penisillin, yang berbeda adalah cincin tiazolidin yang mengikat cincin β -laktam diganti dengan cincin dihidrotiazin, dimana hal yang sama juga didapatkan pada struktur sefaleksin dibanding ampisilin (Hardjono, S., 2002)

Setelah dilakukan modifikasi struktur pada turunan ampisilin, ternyata hasil sintesisnya yaitu N-benzoilampisilin mempunyai aktivitas yang lebih besar dibanding senyawa induknya. Hal ini juga dilakukan pada sefaleksin dimana potensinya sebagai bahan dasar pembuatan obat belum dikembangkan secara optimal. Melihat kemiripan struktur antara sefaleksin dan ampisilin , juga dilihat bahwa cincin dihidrotiazin pada sefaleksin lebih stabil dibanding cincin tiazolidin pada ampisilin, maka dilakukan modifikasi struktur turunan sefaleksin dalam upaya untuk mendapatkan senyawa-senyawa baru yang mempunyai aktivitas antibakteri lebih tinggi dibanding sefaleksin (Hardjono, S., 2002).

Suatu senyawa obat, termasuk turunan sefaleksin dapat menimbulkan efek farmakologis apabila obat tersebut dapat mencapai reseptor. Adanya interaksi antara obat dengan reseptor dipengaruhi oleh sifat kimia fisika, yaitu sifat lipofilik, elektronik dan sterik.

Pada tahun 1963, Hansch mengemukakan suatu konsep hubungan antara struktur kimia dengan aktivitas biologis suatu senyawa melalui sifat-sifat kimia fisika umum seperti kelarutan dalam lemak, derajat ionisasi, atau ukuran molekul. Hubungan ini dapat dinyatakan secara kuantitatif melalui parameter-parameter sifat kimia fisika dengan substituen, yaitu :

- Parameter Lipofilik : Sifat lipofilitas berpengaruh terhadap penembusan membran, termasuk ke dinding sel bakteri. Senyawa yang lipofil lebih mudah menembus membran daripada senyawa yang hidrofil. Namun, lipofilitas suatu senyawa juga perlu diperhitungkan. Karena jika terlalu lipofil,

senyawa tersebut akan terikat dalam jaringan lemak pada membran dan akan menurunkan aktivitas biologisnya. Sifat lipofilik yang sering digunakan dalam studi Hubungan Kuantitatif Struktur dan Aktivitas (HKSA) model Hansch adalah Logaritma partisi ($\log P$), tetapan f Rekker, tetapan π Hansch dan tetapan kromatografi (RM)

- Parameter elektronik : Sifat elektronik berpengaruh terhadap kemampuan suatu senyawa untuk membentuk molekul dan ion dalam larutan. Kemampuan ini sangat ditentukan oleh pKa dan pH. Senyawa yang mempunyai pKa kecil akan lebih banyak berada dalam bentuk molekul pada suasana asam. Senyawa yang berbentuk molekul akan lebih mudah menembus membran, sehingga akan meningkatkan aktivitas biologisnya. Sifat elektronik yang sering digunakan dalam studi HKSA adalah tetapan σ Hammett, tetapan σ^* Taft dan tetapan disosiasi (pKa).

- Parameter sterik : Sifat sterik berperan dalam proses interaksi antara obat dengan reseptor. Sifat sterik ini sangat dipengaruhi oleh ikatan kimia, kerapatan elektron, ukuran molekul dan efek stereokimia. Obat yang banyak berikatan dengan reseptor akan meningkatkan aktivitas biologisnya. Sifat sterik yang sering digunakan dalam studi HKSA adalah tetapan E_s Taft, parakor (P), refraksi molar (RM), berat molekul (BM), dan tetapan sterimol Verloop.

Karena pentingnya sifat lipofilik, elektronik dan sterik terhadap penentuan aktivitas antibakteri, maka dilakukan penelitian tentang studi hubungan antara parameter-parameter tersebut dengan aktivitas antibakteri dari turunan N-benzoilsefaleksin. Senyawa yang digunakan adalah hasil modifikasi struktur turunan sefaleksin, yaitu N-benzoilsefaleksin; N-2,4-diklorobenzoilsefaleksin; N-3,4-diklorobenzoilsefaleksin ; N-4-klorobenzoilsefaleksin ; N-4-metilbenzoilsefaleksin terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* dengan parameter lipofilik yang diwakili oleh tetapan f Rekker, parameter elektronik yang diwakili oleh σ Hammett, dan parameter sterik yang diwakili oleh tetapan sterimol B_1 Verloop.

Sebagai bakteri uji digunakan *Staphylococcus aureus*, suatu bakteri yang dapat menyebabkan infeksi kulit pada manusia serta merupakan bakteri yang paling banyak digunakan untuk uji aktivitas antibakteri terhadap gram positif.

Pada penelitian ini penentuan aktivitas antibakteri turunan N-benzoilsefaleksin secara mikrobiologis dilakukan dengan metode difusi. Aktivitas tersebut dinyatakan dalam diameter daerah hambatan pertumbuhan bakteri. Diameter daerah hambatan adalah daerah jernih yang menyatakan daerah terjadinya hambatan pertumbuhan bakteri (Edberg, S.C., Berger S.A., 1986)

1.2 Rumusan Masalah

Dari uraian latar belakang di atas, maka dapat ditarik permasalahan sebagai berikut: Bagaimana hubungan antara parameter sifat kimia fisika (f Rekker, σ Hammet, B_1 Verloop) turunan N-benzoilsefaleksin dengan aktivitas antibakterinya yang dinyatakan dengan diameter daerah hambatan pada pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus*?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah mengetahui hubungan kuantitatif antara parameter sifat kimia fisika (f Rekker, σ Hammet, B_1 Verloop) dengan aktivitas antibakteri dari turunan N-benzoilsefaleksin terhadap *Staphylococcus aureus*

1.4 Hipotesis

Ada hubungan kuantitatif antara parameter sifat kimia fisika (f Rekker, σ Hammett , B_1 Verloop) dengan aktivitas antibakteri dari turunan N-benzoilsefaleksin terhadap *Staphylococcus aureus*

1.5 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi pelengkap informasi tentang pengaruh parameter sifat kimia fisika (f Rekker, σ Hammett, B_1 Verloop) dari turunan N-benzoilsefaleksin terhadap aktivitas antibakterinya

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Tentang Sefalosporin

Golongan antibiotik yang sering digunakan untuk penanggulangan penyakit infeksi adalah golongan β laktam, yaitu turunan penisillin dan sefalosporin. Turunan sefalosporin merupakan antibiotika yang digunakan untuk pengobatan penyakit infeksi apabila turunan penisillin sudah tidak efektif lagi atau kuman sudah resisten terhadap turunan tersebut (Martin, A.R., 1991).

Sefalosporin ini berasal dari fungus *Cephalosporium acremonium* yang diisolasi oleh Brotzu pada tahun 1945. Dari fungus ini dihasilkan tiga macam antibiotik, yaitu sefalosporin P,N dan C. Kemudian, dari ketiga antibiotik tersebut dikembangkan berbagai derivat sefalosporin semisintetik (Ganiswara, Sulistia G., 1995).

Dewasa ini, sefalosporin yang lazim digunakan dalam pengobatan telah mencapai generasi ketiga, dimana pembagian ini didasarkan pada aktivitas antimikrobanya yang secara tidak langsung juga sesuai dengan urutan masa pembuatannya (Morin, Robert B dan Gorman, 1995).

Sefalosporin mempunyai inti dasar asam 7-amino sefalosporanat (7-ACA = 7 amino cephalosporanic acid) yang merupakan kompleks cincin dihidrotiazin dan cincin betalaktam. Merupakan antibiotika berspektrum luas dengan pola aktivitas antibakteri sebanding dengan penisillin. Sefalosporin bekerja dengan menghambat kerja enzim transpeptidase sehingga mencegah pembentukan dinding sel dan mengaktivasi enzim proteolitik pada dinding sel yang akan mengakibatkan terjadinya lesi dan pada akhirnya bakteri akan mati.

2.2 Tinjauan Tentang Sefaleksin

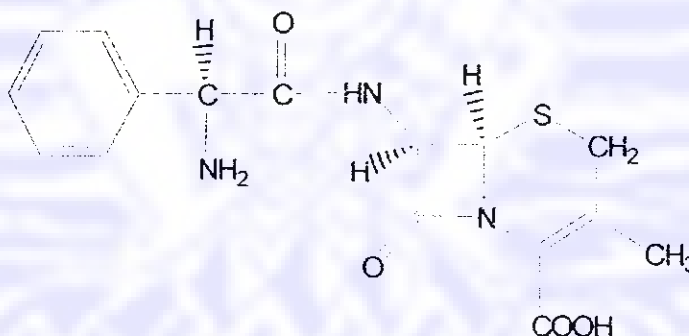
Sefaleksin merupakan golongan sefalosporin generasi pertama yang digunakan secara oral. Sefaleksin dapat diberikan secara oral karena mengandung gugus α amino yang menyebabkan senyawa tahan terhadap asam lambung, tetapi memperlambat tercapainya kadar puncak. Kadar puncak darah mencapai 32 $\mu\text{g/ml}$

pada dosis terapi. Ekskresinya sekitar 90 % melalui urin dalam bentuk tetap. Waktu paruh sekitar 1 jam (Ganiswara, Sulistia G., 1995).

Obat ini efektif terhadap bakteri gram positif seperti *Staphylococcus sp*, dan *Pneumococcus sp*, dan gram negatif seperti *E.coli*, *N. Gonorrhoea*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* dan *H. influenzae*.

Sefaleksin digunakan terutama untuk pengobatan infeksi saluran seni karena sedikit diikat oleh protein plasma dan sebagian besar diekskresikan melalui ginjal dalam bentuk tidak berubah. Sefaleksin juga digunakan untuk pengobatan infeksi pada sistem kardiovaskular, saluran nafas, kulit dan jaringan lunak (Siswandono , Soekardjo B., 2000).

Sefaleksin berbentuk serbuk kristal dengan bau khas, berwarna putih sampai krem dan sedikit higroskopis. Larut dalam 100 bagian air, larut dalam 30 bagian HCL 0,2 %, tidak larut dalam aseton, praktis tidak larut dalam alkohol, CHCL₃ dan eter. Larutan 0,5 % mempunyai pH 3,5-5,5. Penyimpanan dalam wadah tertutup baik, terlindung dari cahaya pada suhu tidak lebih dari 30° C (Anonim, 1978; Reynolds, JEF., 1993).



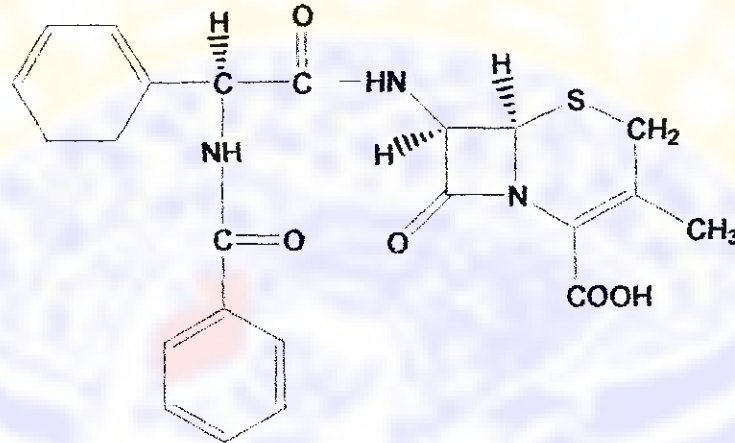
Gambar 2.1. Struktur molekul Sefaleksin

2.2.1 Tinjauan N-benzoilsefaleksin

Pemerian : Berbentuk amorf, warna putih tulang, bau khas

Kelarutan : Larut dalam metanol, etanol, aseton, kloroform dan dimetilsulfoksida (DMSO)

Titik lebur : 190° C- 192 ° C



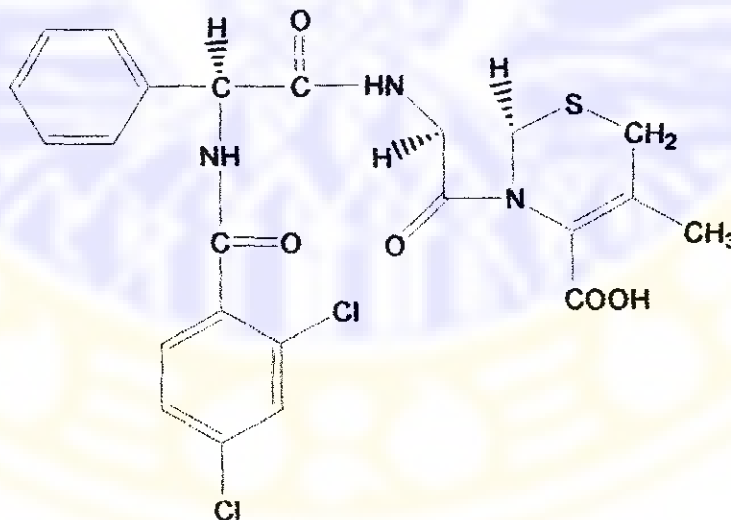
Gambar 2.2. Struktur N-benzoilsefaleksin

2.2.2 Tinjauan N-2,4-diklorobenzoilsefaleksin

Pemerian : Bentuk amorf, warna kuning muda, bau khas

Kelarutan : Larut dalam etanol, aseton, kloroform, dan dimetil sulfoksida (DMSO)

Titik lebur : 189-191° C



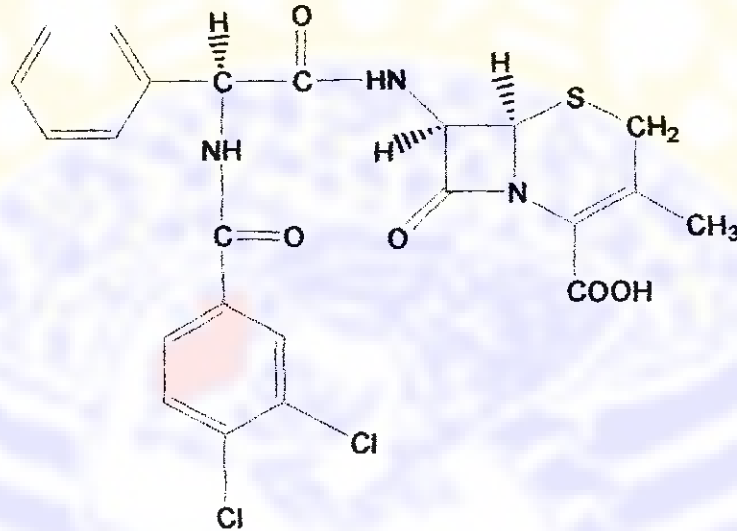
Gambar 2.3. Struktur N-2,4-diklorobenzoilsefaleksin

2.2.3 Tinjauan N-3,4-diklorobenzoilsefaleksin

Pemerian : Bentuk amorf, warna putih tulang, bau khas

Kelarutan : Larut dalam kloroform, dimetilforfamid dan dimetilsulfoksida (DMSO)

Titik lebur : 197-199 °C



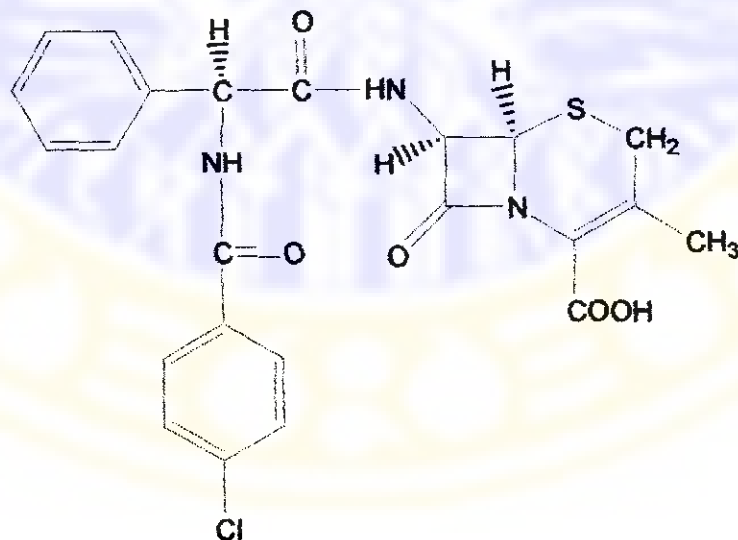
Gambar 2.4 Struktur N-3,4-diklorobenzoilsefaleksin

2.2.4 Tinjauan N-4-klorobenzoilsefaleksin

Pemerian : Bentuk amorf, warna putih tulang, bau khas

Kelarutan : Larut dalam metanol, etanol, aseton, kloroform dan dimetilsulfoksida (DMSO)

Titik lebur : 187-189 °C



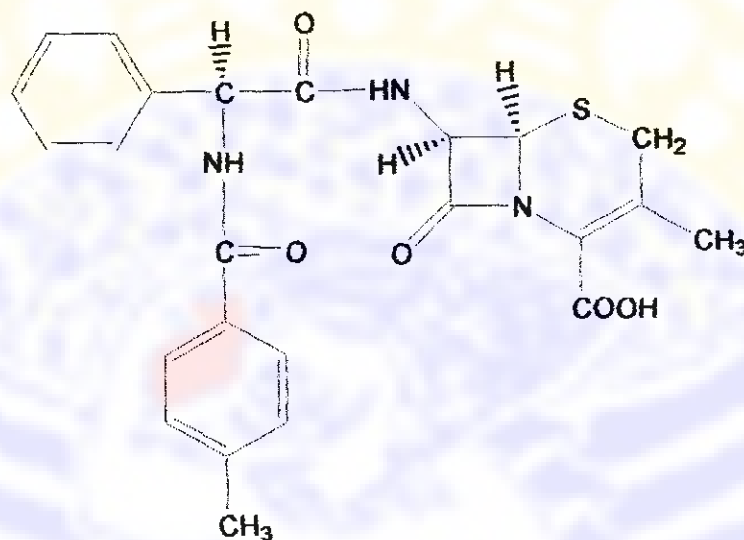
Gambar 2.5 Struktur N-4-klorobenzoilsefaleksin

2.2.5 Tinjauan N-4-metilbenzoilsefaleksia

Pemerian : Bentuk amorf, warna putih tulang, bau khas

Kelarutan : Larut dalam etanol, aseton, kloroform dan dimetilsulfoksida (DMSO)

Titik lebur : 196-198 ° C



Gambar 2.6 Struktur N-4-metilbenzoilsefaleksin

2.3 Hubungan Antara Struktur Kimia dan Aktivitas Biologis Ditinjau Dari Segi Pendekatan Kimia Fisika

Konsep tentang hubungan kuantitatif struktur aktivitas (HKSA) muncul sejak abad ke 19, ketika Crum, Brown, dan Fraser (1869) telah mengemukakan suatu persamaan bahwa aktivitas biologis suatu senyawa berhubungan dengan struktur kimia yang dinyatakan dengan :

$$\emptyset = f(C)$$

\emptyset adalah ukuran efek biologis dan C adalah ciri-ciri khusus struktur senyawa (Siswandono, Soekardjo B., 1995).

Kemudian pada tahun 1893, Richet melakukan studi toksisitas yang menyimpulkan bahwa ada hubungan antara derajat aktivitas dari turunan senyawa di atas dengan kelarutan dalam air (Siswandono, Soekardjo B., 1995).

Overton (1897) dan Meyer (1899) juga melakukan studi terhadap beberapa senyawa yang mempunyai struktur kimia bervariasi dan menyimpulkan

bahwa efek narkosis dari senyawa-senyawa tersebut berhubungan dengan nilai koefisien partisi lemak/air (Siswandonno, Soekardjo B., 1995).

Setelah tahun 1960an, hubungan struktur dan aktivitas biologis mulai berkembang. Corwin Hansch dan kawan-kawan menghubungkan struktur kimia fisika dan aktivitas biologis obat melalui parameter-parameter kimia fisika, yaitu parameter lipofilik (π), elektronik(σ) dan sterik (Es). Persamaan Hansch tersebut dapat dinyatakan dalam bentuk linier sebagai berikut (Siswandonno, Soekardjo B., 1995):

$$\text{Log } I/C = a \Sigma\pi + b \Sigma\sigma + c \Sigma Es + d$$

Sedangkan dalam bentuk non linier dapat dinyatakan sebagai berikut :

$$\text{Log } I/C = -a \Sigma\pi^2 + b \Sigma\pi + c \Sigma\sigma + d \Sigma Es + e$$

Dimana

- | | | | |
|---|---|---|--|
| C | : | = | aktivitas biologis |
| $\Sigma\pi, \Sigma\sigma$ dan ΣEs | : | = | sumbangan sifat-sifat lipofilik, elektronik dan sterik dari gugus-gugus terhadap senyawa induk yang berhubungan dengan aktivitas biologis. |
| a,b,c,d dan e | : | = | bilangan (tetapan) yang didapat dari perhitungan analisis regresi linier. |

Pada proses distribusi atau pengangkutan obat, penembusan membran biologis sangat dipengaruhi oleh sifat kelarutan obat dalam lemak/air, suasana pH dan derajat ionisasi (pKa). Sehingga, dalam hubungan kuantitatif struktur dan aktivitas , parameter sifat kimia fisika yang sering dilibatkan adalah parameter lipofilik dan elektronik. Umumnya sifat lipofilitas berpengaruh lebih besar pada proses distribusi obat dibanding parameter elektronik. Sedangkan proses interaksi obat dengan reseptor sangat dipengaruhi oleh ikatan kimia, densitas elektron, ukuran molekul dan efek stereokimia sebagai parameter sterik. Karena hubungan-hubungan diatas, maka parameter lipofilik, elektronik dan sterik dilibatkan dalam hubungan struktur dan aktivitas.

2.3.1 Parameter Lipofilik

Parameter lipofilik ini adalah parameter yang berpengaruh terhadap penembusan membran, termasuk ke dinding sel bakteri. Sifat lipofilik merupakan

sifat kelarutan relatif senyawa dalam fase lemak dan fase air. Proses penembusan molekul senyawa organik melewati membran biologis sangat dipengaruhi oleh sifat kelarutan obat dalam lemak, suasana pH dan derajat ionisasi.

Sifat lipofilik ditentukan oleh banyaknya gugus yang bersifat lipofilik dan hidrofilik. Senyawa yang lipofil lebih mudah menembus membran biologis daripada senyawa yang hidrofil. Namun, bila senyawa tersebut terlalu lipofil maka senyawa tersebut akan terikat dalam jaringan lemak pada membran dan akan menurunkan aktivitas biologisnya.

Parameter lipofilik yang sering digunakan dalam Hubungan Kuantitatif Struktur Aktifitas (HKSA) adalah logaritma koefisien partisi (Log P), tetapan π Hansch, tetapan fragmentasi f Nys Rekker dan Tetapan Kromatografi R_m .

a) Logaritma Koefisien Partisi (Log P)

Logaritma koefisien partisi adalah tetapan kesetimbangan suatu senyawa dalam pelarut non polar/polar, yang secara logaritma berhubungan dengan energi bebas, koefisien partisi (P) dapat dihitung melalui persamaan berikut (Siswandono, Soekardjo B., 1995):

$$\text{Log P} = \text{Log } C_o - \text{Log } C_w$$

Dimana : C_o = kadar obat dalam pelarut minyak (pelarut non polar)
 C_w = kadar obat dalam pelarut air (pelarut polar)

b) Tetapan π Hansch

Hansch (1964) telah memperkenalkan suatu metode untuk menentukan sifat lipofilik senyawa tanpa mengukur nilai Log P melalui percobaan. Metode ini berdasarkan persamaan Hammett sebagai berikut :

$$P\sigma_x = \text{Log} (K_{sx}/K_{sh})$$

Persamaan tersebut disesuaikan dengan nilai lipofilitas, sehingga :

$$P\pi_x = \text{Log} (P_{sx}/P_{sh})$$

Dasar dari persamaan Hammett adalah reaksi disosiasi asam benzoat dalam air pada suhu 25 ° C . Sedang pada persamaan Hansch-Fujita, tetapan hidrofobik substituen (π) berdasarkan kelarutan dalam sistem 1-oktanol/air, dimana nilai $\rho=1,00$, sehingga didapat persamaan sebagai berikut :

$$\pi_x = \text{Log } P_{sx} - \text{Log } P_{sh}$$

Dimana : π_x = tetapan dukungan gugus x terhadap sifat kelarutan senyawa induk dalam sistem pelarut oktanol dan air

p_{sx} = koefisien partisi sistem 1-oktanol/air senyawa induk yang tersubstitusi gugus x

p_{sh} = koefisien partisi sistem 1-oktanol/air senyawa induk

Harga π positif berarti substituen sifat kelarutan senyawa induk dalam sistem pelarut oktanol-air dapat meningkatkan kelarutan senyawa induk dalam pelarut non polar (oktanol). Harga π negatif berarti substituen dapat meningkatkan kelarutan senyawa induk dalam pelarut polar (air). Nilai π dari substituen-substituen pada cincin aromatik (π_{ar}) maupun pada rantai alifatik (π_{al}) dapat dilihat pada tabel kumpulan nilai π (Siswandono, Soekardjo B., 2000).

c) Tetapan f Nys-Rekker

Nys dan Rekker (1973) memperkenalkan parameter fragmentasi hidrofobik (f) dari gugus atau atom dalam suatu molekul yang dapat digunakan untuk menghitung nilai Log P seperti halnya dengan tetapan substituen π Hansch , melalui persamaan sebagai berikut (Siswandono, Soekardjo B., 2000):

$$\text{Log } P = a_n f_n$$

Dimana : f = tetapan fragmentasi

a = jumlah fragmen atau gugus

Pada tahun 1992, Rekker dan Mannhold menyempurnakan nilai f yang dibuat oleh Nys- Rekker untuk memperbaiki kesalahan dalam perhitungan Log P.

Digunakannya tetapan fragmentasi f dari rekker ini karena perhitungan Log P dengan tetapan fragmentasi f dapat memberikan nilai yang lebih mendekati harga percobaan karena perhitungan berdasarkan harga sumbangan dari gugus atau atom dalam suatu molekul (Hansch C., and Leo A., 1979).

d) Tetapan Kromatografi R_m

Boyce dan Milborrow (1965) memperkenalkan parameter lain yang masih berhubungan dengan koefisien partisi, yaitu parameter kromatografi R_m (retention modified) . Tetapan kromatografi R_m adalah suatu tetapan yang

digunakan untuk penentuan koefisien partisi dari senyawa-senyawa yang kelarutannya dalam pelarut yang satu jauh lebih besar daripada dalam pelarut yang lain atau untuk senyawa yang sangat sukar larut dalam pelarut yang digunakan.

Tetapan kromatografi R_m dapat dihitung dengan rumus :

$$R_m = \text{Log} (1/R_f - 1)$$

Dimana R_f = Jarak yang ditempuh oleh zat dibagi dengan jarak yang ditempuh oleh eluen

R_m = Parameter kromatografi

Nilai R_f diperoleh dengan metode Kromatografi Lapis Tipis Fasa Terbalik dengan silika yang telah dilapisi dengan oktanol, parafin atau minyak silikon sebagai fase diam. Sedang sebagai fase gerak adalah air atau campuran pelarut yang bersifat polar misalnya campuran air-metanol atau air-aseton yang didapar pada pH 7,4 (Siswandono, Soekardjo B., 2000).

2.3.2 Parameter Elektronik

Parameter elektronik ini berpengaruh terhadap proses distribusi obat, proses interaksi obat reseptor terjadinya ikatan kimia, interaksi hidrofobik. Sifat elektronik juga berpengaruh terhadap kemampuan suatu senyawa untuk membentuk molekul dan ion dalam larutan. Kemampuan ini sangat ditentukan oleh pK_a dan pH. Senyawa yang mempunyai pK_a yang kecil akan lebih banyak berada dalam bentuk molekul pada suasana asam. Dimana senyawa yang berbentuk molekul ini akan lebih mudah menembus membran, sehingga akan meningkatkan aktivitas biologisnya.

Sifat elektronik yang sering digunakan dalam HKSA adalah tetapan σ Hammett, tetapan σ^* Taft, dan tetapan disosiasi (pK_a)

a) σ Hammett

Hammett (1940) memperkenalkan tetapan substituen untuk meramalkan tetapan keseimbangan dan tetapan kecepatan untuk suatu reaksi kimia. Hal ini berdasarkan kenyataan bahwa gugus penarik elektron yang menempel pada cincin aromatik asam benzoat dapat meningkatkan kekuatan asam dari gugus

karboksilat. Semakin besar kekuatan penarik elektron makin besar peningkatan kekuatan asam.

Harga σ positif berarti substituen bersifat menarik elektron dan harga σ negatif berarti substituen bersifat mendorong elektron.

Hammett menentukan nilai tetapan substituen σ gugus-gugus yang dapat mempengaruhi kekuatan asam dari persamaan (Siswandono, Soekardjo B., 2000):

$$\rho \cdot \sigma_x = \text{Log} (K_{sx} / K_{sh})$$

Dimana : ρ = tetapan ionisasi, untuk asam benzoat dalam air, nilai $\rho=1$ (pada suhu 25 ° C)

σ_x = tetapan dukungan gugus x terhadap sifat elektronik senyawa induk

K_{sx} = tetapan kesetimbangan senyawa induk yang tersubstitusi dengan gugus x

K_{sh} = tetapan kesetimbangan senyawa induk

b) σ^* Taft

Taft (1956) memberikan tetapan elektronik σ untuk senyawa alifatik yang diperoleh berdasarkan kecepatan hidrolisis ester tersubstitusi X-COOCH₃ (K_{sx}) dan ester induk H₃COOCH₃ (K_{SCH_3}) dalam suasana asam (a) dan basa (b) yang dapat dilihat pada persamaan berikut :

$$\sigma^* = 1/2,48 [\text{Log} (K_{sx} / K_{SCH_3}) b - \text{Log} [K_{sx} / K_{SCH_3}] a]$$

Dimana : K_{sx} = tetapan kecepatan hidrolisis ester X-COOCH₃

K_{SCH_3} = tetapan kecepatan hidrolisis ester H₃C-COOCH₃

a, b = suasana hidrolisis, a (asam) atau b (basa)

2,48 = tetapan yang didapatkan pada skala yang sama seperti tetapan Hammett

Parameter ini menunjukkan pentingnya ionisasi atau kerapatan muatan pada pusat alifatik yang dapat mempengaruhi interaksi obat dengan reseptor (Siswandono, Soekardjo B., 2000).

c) Tetapan Dissosiasi (pKa)

Pada proses penembusan membran, bentuk molekul sangat mudah larut dalam lemak sehingga lebih mudah menembus membran dibanding bentuk ion. Jika molekul mudah menembus membran, kemungkinan jumlah obat yang berinteraksi dengan reseptor akan besar.

Obat-obat yang bersifat sebagai elektrolit lemah, misalnya asam atau basa lemah, besarnya ionisasi mempengaruhi laju pengangkutan obat. Jumlah ionisasi suatu elektrolit lemah bergantung pada pKa dan pH medium tempat obat terlarut (Shargel L. and B.C.Y.U., Andrew, 1988).

Handerson dan Hasselbach menggunakan persamaan untuk asam lemah dan basa lemah guna menyatakan hubungan antara pKa dan pH (Martin A., et al, 1990):

Untuk asam lemah :

$$\text{pH} = \text{pKa} + \text{Log} \left(\frac{\text{garam}}{\text{asam}} \right)$$

Untuk basa lemah :

$$\text{pH} = \text{pKa} + \text{Log} \left(\frac{\text{basa}}{\text{garam}} \right)$$

Pada umumnya obat adalah asam lemah atau basa lemah yang bisa terdapat dalam bentuk tak terionkan atau terionkan. Derajat ionisasi tergantung pada tetapan disosiasi (pKa) dan pH lingkungan. Sifat molekul obat ini dapat berpengaruh besar terhadap perjalanan melintasi selaput biologis. Molekul yang tidak terionkan mempunyai kelarutan dalam lemak lebih besar sehingga dapat menembus membran lebih mudah dibandingkan molekul dalam bentuk terionkan (Foye, W. O., 1995)

2.3.3 Parameter Sterik

Sifat sterik sangat berpengaruh terhadap proses interaksi obat dengan reseptor, misalnya ukuran molekul. Ukuran molekul yang besar dapat menyebabkan terjadinya hambatan pada reseptor. Sifat sterik ini sangat

dipengaruhi oleh ikatan kimia, kerapatan elektron, ukuran molekul dan efek stereokimia obat.

Parameter sterik yang sering digunakan dalam studi HKSA adalah Es Taft, RM (Refraksi Molar), Parakor (P), BM (Berat Molekul) dan Tetapan Sterimol Verloop

a) Es Taft

Taft (1956) memperkenalkan tetapan sterik Es berdasarkan fakta bahwa hidrolisis dalam suasana asam sangat ditentukan oleh faktor sterik dari gugus-gugus. Tetapan Es adalah logaritma kecepatan hidrolisis yang dikatalisis oleh asam, pada kondisi pelarut, suhu dan keasaman yang sama, dari ester X-COOCH₃ dibandingkan dengan metil asetat, yang dapat dilihat pada persamaan berikut :

$$Es = \text{Log} (K_{SX} / K_{SCH_3})^a$$

Dimana : K_{SX} = tetapan kecepatan hidrolisis ester X-COOCH₃
 K_{SCH_3} = tetapan kecepatan hidrolisis H₃C-COOCH₃
 a = suasana hidrolisis asam

Taft memperkenalkan modifikasi tetapan sterik Es berdasarkan fakta bahwa hidrolisis dalam suasana asam sangat ditentukan oleh faktor sterik gugus-gugus (Siswandono, Soekardjo B., 2000).

b) RM (Refraksi Molar)

Refraksi molar (RM) dihitung melalui persamaan Lorenz-Lorenz sebagai berikut (Siswandono, Soekardjo B., 2000) :

$$RM = (n^2 - 1) \times BM / (n^2 - 2) \times d$$

Dimana : n = indeks refraksi
 d = kerapatan
 BM = berat molekul

c) Parakor

Parakor (P) adalah volume molar (V) yang telah dikoreksi dari kekuatan daya tarik antar molekul yaitu dengan mengalikannya dengan tegangan

permukaan (γ), yang ditunjukkan oleh persamaan berikut (Siswandono, Soekardjo B., 2000):

$$[P] = V \times (\gamma)^{1/4}$$

d) Berat Molekul (BM)

Berat molekul senyawa mengikuti fenomena aditif, tergantung pada sifat dan jumlah atom penyusun dan bebas dari pengaturannya. Berat molekul pada dasarnya merupakan parameter yang sesuai pada studi HKSA (Sardjoko, 1993). Nilai berat molekul suatu senyawa dapat ditentukan dengan cara menjumlahkan nilai berat atom masing-masing unsur penyusun senyawa itu.

Dari berat molekul suatu senyawa dapat diperkirakan ukuran molekul dari senyawa tersebut. Ukuran molekul ini berpengaruh terhadap kemampuan suatu senyawa untuk berinteraksi dengan reseptor.

e) Tetapan Sterimol Verloop

Salah satu kritik terhadap tetapan-tetapan sterik diatas adalah hanya mengukur salah satu aspek saja dari bentuk molekul, sebagai contoh parakor hanya menggambarkan total volume gugus, sedangkan radius Van der walis hanya mengukur jarak satu bidang. Untuk memperbaiki kelemahan pengukuran diatas, Verloop dan kawan-kawan (1976) memperkenalkan seperangkat nilai substituen sterik baru yang dihitung dari sudut dan jarak ikatan yaitu L , dan B_1 , B_2 , B_3 , B_4 dan B_5 . L merupakan panjang substituen sepanjang aksis ikatan antara substituen dan molekul induk. B_1 adalah lebar minimal. B_2 , B_3 dan B_4 adalah garis tegak lurus pada semua nilai B . Sedangkan B_5 adalah lebar maksimal (Siswandono, Soekardjo B., 2000; Sardjoko, 1993).

Nilai B_1 (Lebar minimum substituen) dan B_5 (lebar maksimal substituen) dalam dimensi hubungan dengan reseptor, ukuran parameter ini sangat penting. Misalnya, perkiraan bahwa pada "arah lebar" (garis tegak lurus pada aksis L) substituen ini hanya sebagian tertelan lekukan reseptor, lebar minimum B_1 merupakan parameter yang menentukan untuk menduga interaksi optimum dengan reseptor (Sardjoko, 1993).

2.4 Tinjauan Tentang *Staphylococcus aureus*

2.4.1 Morfologi

Staphylococcus aureus adalah sel berbentuk bola dengan diameter $\pm 1 \mu\text{m}$ yang tersusun dalam kelompok-kelompok tidak teratur. Pada biakan cair, terlihat kokus tunggal, berpasangan, tetrad dan berbentuk rantai. *Staphylococcus aureus* bersifat nonmotil dan tidak menghasilkan spora (Jawetz, Melnick, and Adelberg, 2001).

2.4.2 Biakan dan Sifat-Sifat Pertumbuhan

Staphylococcus aureus tumbuh dengan baik pada berbagai media bakteriologi di bawah susana aerobik atau mikroaerofilik. Tumbuh dengan cepat pada temperatur 37°C , namun pembentukan pigmen yang terbaik adalah pada temperatur kamar ($20\text{-}35^\circ\text{C}$). Pada media yang padat, koloni berbentuk bulat, lembut, dan mengkilat. *Staphylococcus aureus* biasanya membentuk koloni abu-abu hingga kuning emas. Pada lempeng agar darah, koloni menjadi besar dan menunjukkan daerah hemolisis. Berbagai macam tingkat hemolisis dihasilkan *Staphylococcus aureus* dan kadang-kadang oleh spesies yang lain.

Staphylococcus menghasilkan katalase, yang membedakannya dengan streptococcus. *Staphylococcus aureus* memfermentasi karbohidrat, menghasilkan asam laktat dan tidak menghasilkan gas. Aktifitas proteolitik bervariasi dari satu galur ke galur lain. *Staphylococcus aureus* relatif tahan terhadap kondisi kering, panas (mereka bertahan pada temperatur 50°C selama 30 menit) dan natrium klorida 9%, tepat dihambat oleh bahan kimia tertentu seperti heksaklorofen 3% (Jawetz, Melnick, and Adelberg, 2001).

2.4.3 Resistensi

Resistensi terjadi karena adanya enzim β laktamase yang disintesis dalam dinding sel dan dilepaskan secara ekstraseluler. Enzim β laktamase mengkatalisis pembukaan cincin β laktam sehingga antibiotik tidak aktif (Jawetz, Melnick and Adelberg, 2001).

2.5 Uji Aktivitas Mikrobiologi

Penentuan aktivitas antibiotika secara *in vitro* berguna untuk menguji kepekaan suatu mikroba terhadap antibiotika. Kepekaan mikroba terhadap antibiotika dapat dilihat dari konsentrasi minimum untuk hambatan oleh suatu antibiotika terhadap mikroba tertentu (Wattimena, Joke R., 1991).

Uji aktivitas antibiotik dilakukan berdasarkan kemampuan antibiotik untuk membunuh atau menghambat pertumbuhan mikroorganisme . Keberhasilan uji aktivitas tidak hanya ditentukan oleh jenis antibiotika, tetapi juga tergantung pada spesifikasi bakteri uji (Pelczar M.J.Jr., et al, 1986). Macam metode yang dapat digunakan dapat dibagi menjadi metode dilusi dan metode difusi

2.5.1 Metode Dilusi

Prinsip metode dilusi adalah suatu seri pengenceran larutan antibiotika dalam media pertumbuhan dimulai dari konsentrasi tinggi sampai konsentrasi rendah. Kemudian, bakteri uji dalam jumlah tertentu ditanam dalam media pertumbuhan. Setelah diinkubasi, akan terlihat hambatan pertumbuhan bakteri. Metode dilusi ini dapat menentukan konsentrasi hambat minimal atau konsentrasi bakterisidal minimum.

Berdasarkan media yang digunakan, metode dilusi dapat dibedakan menjadi metode dilusi cair dan dilusi padat.

2.5.1.1 Metode Dilusi Cair

Suatu seri tabung berisi media cair yang masing-masing mengandung antibiotika dengan konsentrasi berbeda. Selanjutnya, isolat kuman ditanamkan ke dalam setiap tabung dan diinkubasi selama 18-24 jam pada suhu 37 ° C. Setelah tabung diinkubasi, hambatan pertumbuhan ditentukan dengan melihat kekeruhan masing-masing tabung. Konsentrasi hambat minimum secara makroskopis adalah konsentrasi dengan pengenceran tertinggi yang tetap jernih.

2.5.1.2 Metode Dilusi Padat

Suatu antibiotika dengan berbagai konsentrasi dimasukkan ke dalam lempengan agar padat yang berlainan. Isolat bakteri kemudian ditanam dalam

lempeng agar. Setelah inkubasi, akan terlihat kadar hambat minimum. Jika organisme resisten terhadap antibiotika yang diuji, maka mikroba akan tumbuh dan akan terlihat suatu koloni pertumbuhan bakteri (Lorian, V., 1952; Edberg S.C. Berger S.A, 1986).

2.5.2 Metode Difusi

Metode difusi ini didasarkan pada difusi antibiotika dari pencadang ke dalam media yang telah ditanam kuman uji. Setelah diinkubasi pada suhu 37 °C selama 24 jam akan nampak daerah jernih di sekitar pencadang dimana terjadi hambatan pertumbuhan bakteri dan daerah keruh mengelilingi daerah jernih tersebut. Diameter daerah jernih di sekeliling pencadang dikenal dengan diameter daerah hambatan yang sebanding dengan aktivitas antibiotika dalam pencadang. Makin besar diameter daerah hambatan, makin besar aktivitas senyawa yang diuji terhadap bakteri. Berdasar pencadang yang digunakan, metode uji dapat dibedakan menjadi (Jawetz, E., Melnick J.L., Adelbergs, E.A., 1991; Lorian V., 1952) :

2.5.2.1 Metode Difusi Cakram

Metode ini menggunakan kertas sebagai pencadang. Kertas dijenuhkan dengan antibiotika dan diletakkan pada permukaan agar. Adanya variabilitas produk kertas, maka kandungan antibiotik tidak dapat diperkirakan dengan tepat.

2.5.2.2 Metode Difusi Silinder

Metode ini menggunakan silinder logam atau gelas sebagai pencadang. Silinder logam atau gelas ini berisi larutan antibiotika kadar tertentu. Jumlah larutan antibiotika dapat diatur sehingga menjamin tersedianya antibiotika dalam pencadang selama waktu inkubasi. Lempeng agar diinkubasi, potensi dari antibiotika sebanding dengan lebar diameter daerah hambatan pada agar di sekitar silinder.

2.5.2.3 Metode Cetak lubang

Metode cetak lubang ini menggunakan lubang sebagai pencadangan . Lubang yang terbentuk dengan diameter 4-6 mm yang diisi dengan larutan antibiotika dengan kadar tertentu.

2.5.3 Metode Terpilih

Sebagai metode terpilih untuk menentukan aktivitas mikrobiologis senyawa turunan N-benzoilsefaleksin adalah metode difusi silinder logam. Metode ini mempunyai beberapa keuntungan antara lain relatif lebih ekonomis, sederhana, mudah dilaksanakan, rentang konsentrasi larutan antibiotika lebih luas dibanding metode dilusi.

BAB III

KERANGKA KONSEPTUAL

3.1 Uraian Tentang Kerangka Konseptual

Turunan penisillin dan sefalosporin merupakan golongan antibiotik β laktam yang sering digunakan untuk menanggulangi penyakit infeksi karena toksisitasnya relatif lebih rendah dibanding antibiotika lain. Oleh karena itu, dalam penelitian ini dipilih salah satu turunannya yaitu sefaleksin sebagai senyawa induk untuk dikembangkan lebih lanjut aktivitasnya terhadap bakteri gram positif dan gram negatif (Hardjono, S., 2002).

Struktur turunan sefalosporin mirip dengan turunan penisillin , yang berbeda adalah cincin tiazolidin yang mengikat cincin β laktam diganti dengan cincin dihidrotiazin. Dan hal yang sama didapatkan pada struktur sefaleksin dibanding dengan struktur ampisilin (Hardjono, S., 2002).

Modifikasi struktur turunan ampisilin yang telah dilakukan, ternyata mempunyai aktivitas terhadap *Pseudomonas aeruginosa* yang lebih tinggi dibanding senyawa induknya yaitu ampisilin (Hardjono, S., 2002)

Melihat kemiripan struktur antara sefaleksin dan ampisilin, maka dilakukan modifikasi struktur sefaleksin dalam usaha mendapatkan senyawa-senyawa baru yang mempunyai aktivitas antibakteri lebih tinggi dibanding sefaleksin (Hardjono, S., 2002).

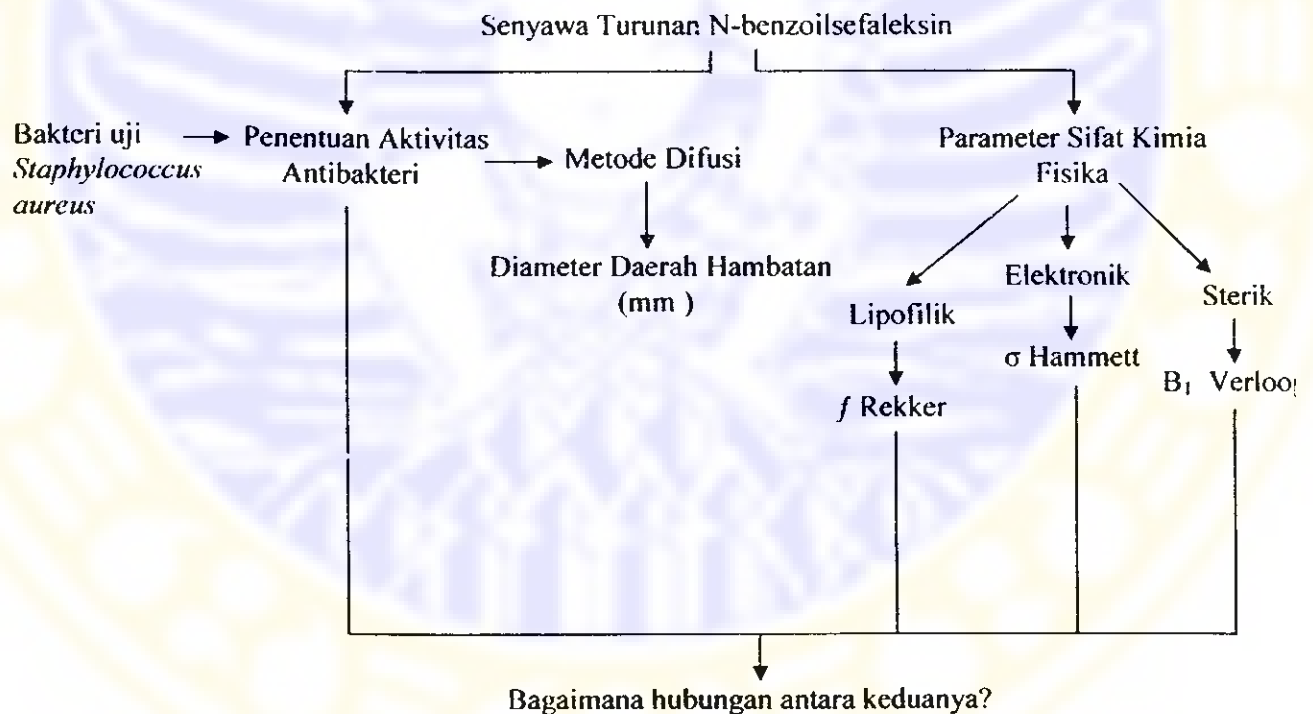
Modifikasi struktur tersebut dapat dilakukan dengan mensintesis turunan N-benzoilsefaleksin, yaitu N-2,4-diklorobenzoilsefaleksin; N-3,4-diklorobenzoilsefaleksin; N-4-klorobenzoilsefaleksin; N-4-metilbenzoilsefaleksin. Hasil rancangan senyawa yang disintesis tersebut akan meningkatkan lipofilitas senyawa induk (N-benzoilsefaleksin) dengan memasukkan substituen/gugus non polar, seperti gugus alkil (metil dan t butil) pada cincin aromatik, dan meningkatkan sifat elektronik dengan memasukkan substituen / gugus yang bersifat elektronegatif. seperti gugus metoksi, nitro dan halogen (kloro, fluoro, dan trifluorometil) ke dalam cincin aromatik, pada posisi orto, meta atau para (Topliss, John G., 1972; Siswandono, Soekardjo B., 2002)

Adanya perubahan kemampuan untuk menembus dan keserasian perubahan sifat kimia fisika berperan dalam proses penembusan dinding sel dan membran bakteri, juga interaksi obat dengan reseptor yang pada akhirnya berpengaruh terhadap aktivitas biologis senyawa (Nilai-nilai parameter kimia fisika dapat dilihat dalam tabel).

Pada uji aktivitas antibakteri turunan N-benzoilsefaleksin digunakan metode difusi silinder logam dan yang ditentukan adalah diameter daerah hambatan. Sebagai bakteri uji digunakan *Staphylococcus aureus* untuk mengetahui spektrum antibakteri turunan N-benzoilsefaleksin yang lebih luas terhadap bakteri gram positif.

Dan untuk menetapkan hubungan kuantitatif struktur aktivitas, parameter lipofilik yang digunakan adalah tetapan f Rekker, parameter elektronik: tetapan σ Hammett, dan parameter sterik : tetapan sterimol B_1 Verloop

3.2 Rancangan Kerangka Konseptual



BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1 Bahan

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah:

1. N-benzoilsefaleksin (Laboratorium Kimia Medisinal)
2. N-2,4-diklorobenzoilsefaleksin (Laboratorium Kimia Medisinal)
3. N-3,4-diklorobenzoilsefaleksin (Laboratorium Kimia Medisinal)
4. N-4-klorobenzoilsefaleksin (Laboratorium Kimia Medisinal)
5. N-4-metilbenzoilsefaleksin (Laboratorium Kimia Medisinal)
6. Metanol (E. Merck)
7. Aseton (E. Merck)
8. Media agar Antibiotik 1
9. Bakteri *Staphylococcus aureus* (Laboratorium Mikrobiologi Klinik
RSU Dr. Soetomo Surabaya)
10. Larutan natrium klorida isotonis steril

4.2 Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah :

1. Otoklaf (All American Model No 25 X)
2. Pipet mikro (Soccorex)
3. Spektrofotometer (Spectonic 20 Bausch & Lomb)
4. Laminare air flow (Dalton Model)
5. Jangka sorong (Chuan Brand Chinese Metrology)
6. Inkubator
7. Neraca analitik (Sartorius)
8. Alat-alat gelas
9. Silinder logam
10. Komputer

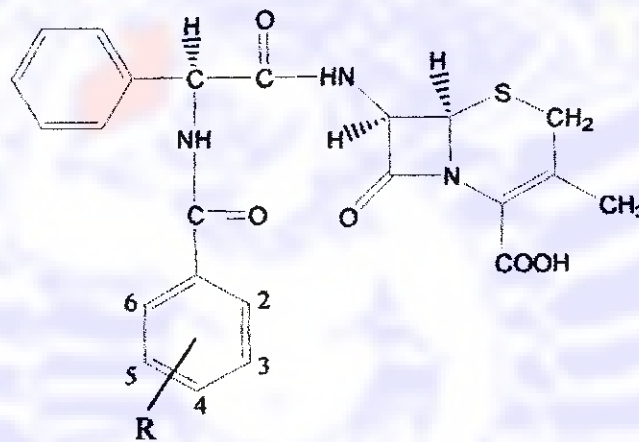
4.3 Variabel Penelitian

Dari hasil pengamatan percobaan akan didapatkan :

- Variabel X (variabel bebas) = Parameter- parameter sifat kimia fisika
- Variabel Y (variabel tergantung) = Diameter daerah hambatan rata-rata dari turunan N-benzoilsefaleksin (mm)

4.4 Cara Pelaksanaan

4.4.1 Penentuan Nilai *f* Rekker



Struktur Molekul N-benzoilsefaleksin

Parameter lipofilik yang digunakan adalah tetapan *f* Rekker. Nilai tetapan turunan N-benzoilsefaleksin diperoleh dari nilai *f* pada tabel *f* Rekker-Mannhold tahun 1992 (Siswandono, Soekardjo B., 2000).

Tabel IV.1

Penentuan nilai *f* Rekker dari gugus R pada turunan N-benzoilsefaleksin

NO	NAMA KIMIA	R	<i>f</i>
1	N-benzoilsefaleksin	H	<i>f</i> (H)
2	N-2,4-diklorobenzoilsefaleksin	2Cl	2 <i>f</i> (Cl)
3	N-3,4-diklorobenzoilsefaleksin	2Cl	2 <i>f</i> (Cl)
4	N-4-klorobenzoilsefaleksin	Cl	<i>f</i> (Cl)
5	N-4-metilbenzoilsefaleksin	CH ₃	<i>f</i> (CH ₃)

4.4.2 Penentuan Nilai σ Hammett

Parameter elektronik yang digunakan adalah tetapan σ Hammett. Nilai tetapan elektronik dari turunan N-benzoilsefaleksin diperoleh dari nilai σ Hammett pada tabel σ Hammett (Siswandono, Soekardjo B., 2000).

Tabel IV. 2

Penentuan nilai σ Hammett dari gugus R pada turunan N-benzoilsefaleksin

NO	NAMA KIMIA	R	σ_m	σ_p	σ_{m+p}
1	N-benzoilsefaleksin	H	σ_H	σ_{II}	σ_H
2	N-2,4-diklorobenzoilsefaleksin	2-Cl 4-Cl	σ_H	σ_{pCl}	$\sigma_H + \sigma_{pCl}$
3	N-3,4-diklorobenzoilsefaleksin	3-Cl 4-Cl	σ_{mCl}	σ_{pCl}	$\sigma_{mCl} + \sigma_{pCl}$
4	N-4-klorobenzoilsefaleksin	4-Cl	σ_H	σ_{pCl}	$\sigma_H + \sigma_{pCl}$
5	N-4-n.etilbenzoilsefaleksin	4-CH ₃	σ_H	σ_{pCH_3}	$\sigma_H + \sigma_{pCH_3}$

4.4.3 Penentuan Nilai B_1 Verloop

Parameter sterik yang digunakan adalah tetapan sterimol Verloop B_1 . Nilai tetapan sterik dari turunan N-benzoilsefaleksin diperoleh dari nilai B_1 pada tabel (Siswandono, Soekardjo B., 2000).

Tabel IV.3

Penentuan nilai B_1 Verloop dari gugus R pada turunan N-benzoilsefaleksin

NO	NAMA KIMIA	R	B_1
1	N-benzoilsefaleksin	H	$B_1(H)$
2	N-2,4-diklorobenzoilsefaleksin	2Cl	$2B_1(Cl)$
3	N-3,4-diklorobenzoilsefaleksin	2Cl	$2B_1(Cl)$
4	N-4-klorobenzoilsefaleksin	Cl	$B_1(Cl)$
5	N-4-metilbenzoilsefaleksin	CH ₃	$B_1(CH_3)$

4.5 Uji Aktivitas Antibakteri Terhadap *Staphylococcus aureus*

4.5.1 Pembuatan Media

Ditimbang media agar Antibiotik 1 sebanyak 15,0 gram dan disuspensikan dalam 500 ml air suling, dipanaskan sampai media larut dan jernih. Media disterilkan dengan otoklaf pada suhu 121° C selama 15 menit.

4.5.2 Pembuatan Inokulum *Staphylococcus aureus*

- Biakan *Staphylococcus aureus* ditanam pada agar miring Antibiotik 1 dalam tabung reaksi secara merata, kemudian diinkubasi pada 37° C selama 24 jam.
- Satu ose koloni *Staphylococcus aureus* dari media miring disuspensikan dalam larutan NaCl isotonis sebanyak 5,0 ml dan dikocok.
- Suspensi tersebut diencerkan dan diukur serapannya dengan spektrofotometer pada λ 580 nm sedemikian rupa sehingga dalam pengenceran tersebut diperoleh transmisi 25 %.
- Sebagai blanko adalah larutan NaCl isotonis.

4.5.3 Pembuatan Larutan Uji

Ditimbang 50 mg bahan, larutkan dalam pelarut yang sesuai sampai tepat larut, kemudian ditambahkan aquadest sampai 50,0 ml.

4.5.4 Penentuan Diameter Daerah Hambatan Larutan Uji

- Media agar Antibiotik 1 sebanyak \pm 18 ml pada suhu 45 ° C -50° C dituang ke dalam cawan petri
- Dimasukkan secara aseptis 100 μ l inokulum kuman ke dalam cawan petri
- Campuran agar dan inokulum kuman dihomogenkan dengan menggerakkan cawan petri beberapa kali secara teratur, lalu dibiarkan hingga memadat pada suhu kamar.
- Silinder logam diletakkan pada permukaan agar yang telah memadat.
- Isikan pada silinder logam larutan uji sebanyak 150 μ l, kemudian didiamkan sebentar pada suhu kamar.
- Cawan petri diinkubasi pada suhu 37 ° C selama 24 jam.

- Diameter daerah hambatan ditentukan dengan mengukur diameter daerah jernih dengan menggunakan jangka sorong.

4.5.5 Replikasi

Penentuan aktivitas antibakteri seperti di atas dilakukan sebanyak tiga kali.

Tabel IV.4

Penentuan Diameter Daerah Hambatan Turunan N-benzoilsefaleksin Terhadap *Staphylococcus aureus*

No.	Senyawa	Diameter Daerah Hambatan (mm)			
		1	2	3	Rata-rata
1	N-benzoilsefaleksin				
2	N-2,4-diklorobenzoilsefaleksin				
3	N-3,4-diklorobenzoilsefaleksin				
4	N-4-klorobenzoilsefaleksin				
5	N-4-metilbenzoilsefaleksin				

4.6 Analisis Data

Tabel IV.5

Rancangan Hasil Analisis Data Parameter Sifat Kimia Fisika Dengan Diameter Daerah Hambatan

No	Senyawa	f	σ			B_t	A (mm)	Log A
			σ_m	σ_p	σ_{m+p}			
1	N-benzoilsefaleksin							
2	N-2,4-diklorobenzoilsefaleksin							
3	N-3,4-diklorobenzoilsefaleksin							
4	N-4-klorobenzoilsefaleksin							
5	N-4-metilbenzoilsefaleksin							

Untuk mengetahui hubungan kuantitatif antara struktur kimia dan aktivitas biologis melalui parameter sifat kimia fisika, dilakukan perhitungan statistik dengan bantuan komputer. Perhitungan statistik yang sering digunakan dalam HKSA melalui parameter-parameter sifat kimia fisika adalah analisis regresi linier dan non linier.

a) Regresi Linier

Perhitungan regresi linier digunakan untuk mencari hubungan antara diameter daerah hambatan ($\log A$) senyawa turunan N-benzoilsefaleksin dengan parameter sifat kimia fisika. Regresi linier untuk satu parameter kimia fisika dinyatakan sebagai berikut :

$$\log A = aX + b$$

Dimana : $\log A$ = aktivitas antibakteri yang dinyatakan dalam diameter daerah hambatan
 X = parameter sifat kimia fisika yaitu parameter lipofilik (f), elektronik (σ), atau sterik (B_1)
 a, b = koefisien variabel

Regresi linier untuk dua parameter sifat kimia fisika atau lebih dapat dinyatakan melalui persamaan sebagai berikut :

$$\log A = aX_1 + bX_2 + c$$

$$\log A = aX_1 + bX_2 + cX_3 + d$$

Dimana : X_1, X_2, X_3 = parameter-parameter sifat kimia fisika f, σ, B_1 .

b) Regresi Non Linier

Perhitungan regresi non linier untuk mencari hubungan antara diameter daerah hambatan ($\log A$) senyawa turunan N-benzoilsefaleksin dengan satu parameter sifat kimia fisika dapat dinyatakan melalui persamaan sebagai berikut :

$$\log A = a(X)^2 + b$$

$$\log A = a(X)^2 + bX + c$$

Regresi non linier untuk dua parameter sifat kimia fisika atau lebih dapat dinyatakan melalui persamaan sebagai berikut :

$$\text{Log A} = -a(X_1)^2 + bX_1 + cX_2 + d$$

$$\text{Log A} = -a(X_1)^2 + bX_1 + cX_2 + dX_3 + e$$

c) Kriteria statistik

Kemaknaan persamaan dilihat dengan beberapa kriteria statistik yaitu r , r^2 , dan F .

Nilai r (koefisien korelasi) menunjukkan tingkat kemaknaan hubungan antara data dan aktivitas biologis dari pengamatan dengan data sifat kimia fisika berdasarkan persamaan yang diperoleh dari analisis regresi.

Nilai r^2 menunjukkan berapa persen aktivitas biologis yang dapat dijelaskan hubungannya dengan parameter sifat kimia fisika.

Nilai F yaitu menunjukkan kemaknaan hubungan bila dibandingkan dengan tabel F . Makin besar nilai F makin besar derajat kemaknaan hubungan.

Untuk mengevaluasi persamaan regresi tersebut, digunakan uji F pada $\alpha = 0,05$ dengan hipotesis :

H_0 : Tidak ada hubungan kesebandingan antara log A yang diperoleh terhadap parameter lipofilik dan atau elektronik dan atau sterik.

H_a : Ada hubungan kesebandingan antara log A yang diperoleh terhadap parameter lipofilik dan atau elektronik dan atau sterik

Bila hasil F_{hitung} lebih besar dari F_{tabel} maka H_0 ditolak dan H_a diterima, artinya persamaan regresi yang diperoleh layak untuk menggambarkan hubungan kuantitatif yang bermakna antara sifat kimia fisika dengan aktivitas antibakteri *Staphylococcus aureus* (Siswandono, Soekardjo B., 2000).

BAB V

HASIL PENELITIAN

5.1 Hasil Uji Kualitatif Turunan N-benzoilsefaleksin

5.1.1 Pemeriksaan Organoleptis

Hasil pemeriksaan organoleptis turunan N-benzoilsefaleksin dapat dilihat pada tabel V.1 di bawah ini.

Tabel V.1
Uji Organoleptis Turunan N-benzoilsefaleksin

No	Senyawa	Bentuk	Warna	Bau
1	N-Benzoil Sefaleksin	Amorf	Putih tulang	Khas
2	N-2,4-diklorobenzoilsefaleksin	Amorf	Putih kekuningan	Khas
3	N-3,4-diklorobenzoilsefaleksin	Amorf, seperti kapas	Putih tulang	Khas
4	N-4-klorobenzoilsefaleksin	Seperti kapas	Putih tulang	Khas
5	N-4-metilbenzoilsefaleksin	Amorf	Putih tulang	Khas

5.1.2 Penentuan Jarak Lebur

Tabel V.2
Hasil Penentuan Jarak Lebur Turunan N-benzoilsefaleksin

No	Senyawa	Jarak lebur (°C)
1	N-Benzoil Sefaleksin	183 – 186
2	N-2,4-diklorobenzoilsefaleksin	195 -198
3	N-3,4-diklorobenzoilsefaleksin	189 – 192
4	N-4-klorobenzoilsefaleksin	196 – 199
5	N-4-metilbenzoilsefaleksin	188 - 191

5.1.3 Kromatografi Lapis Tipis

Pelarut : Aseton

Fase gerak : 1. aseton : metanol : kloroform = 1 : 1 : 3

2. aseton : etanol : kloroform = 2 : 2 : 1

Fase diam : silika gel 60 GF264 (E Merck)

Penampak noda : lampu UV 254 nm

Hasil Kromatografi Lapis Tipis dapat dilihat pada tabel V.3 berikut ini.

Tabel V.3
Hasil Penentuan Nilai Rf Turunan N-benzoilsefaleksin

No.	Senyawa	fase gerak 1	fase gerak 2
		Rf	Rf
1	N-Benzoil Sefaleksin	0,14	0,61
2	N-2,4-diklorobenzoilsefaleksin	0,16	0,70
3	N-3,4-diklorobenzoilsefaleksin	0,18	0,73
4	N-4-klorobenzoilsefaleksin	0,16	0,70
5	N-4-metilbenzoilsefaleksin	0,15	0,69

5.2 Identifikasi *Staphylococcus aureus* ATCC 29293

Identifikasi *Staphylococcus aureus* tidak dilakukan karena telah mendapatkan sertifikat dari Laboratorium Mikrobiologi Klinik RSUD Dr. Soetomo Surabaya terhadap bakteri *Staphylococcus aureus*.

5.3 Penentuan Nilai Parameter Lipofilik, Elektronik, dan Sterik Senyawa Turunan N-benzoilsefaleksin

Nilai parameter lipofilik ditentukan dengan tetapan f Rekker-Mannhold, parameter elektronik dengan σ Hammett dan parameter sterik dengan B_1 Verloop. Nilai parameter tersebut dapat diperoleh dari tabel nilai substituen (Siswandono dan Soekardjo B., 2000) seperti yang terlihat pada lampiran. Nilai parameter lipofilik, elektronik dan sterik dari senyawa yang digunakan dapat dilihat pada tabel V.4 dibawah ini.

Tabel V.4
 Nilai Parameter Lipofilik, Elektronik dan Sterik Gugus R Turunan
 N-benzoilsefaleksin

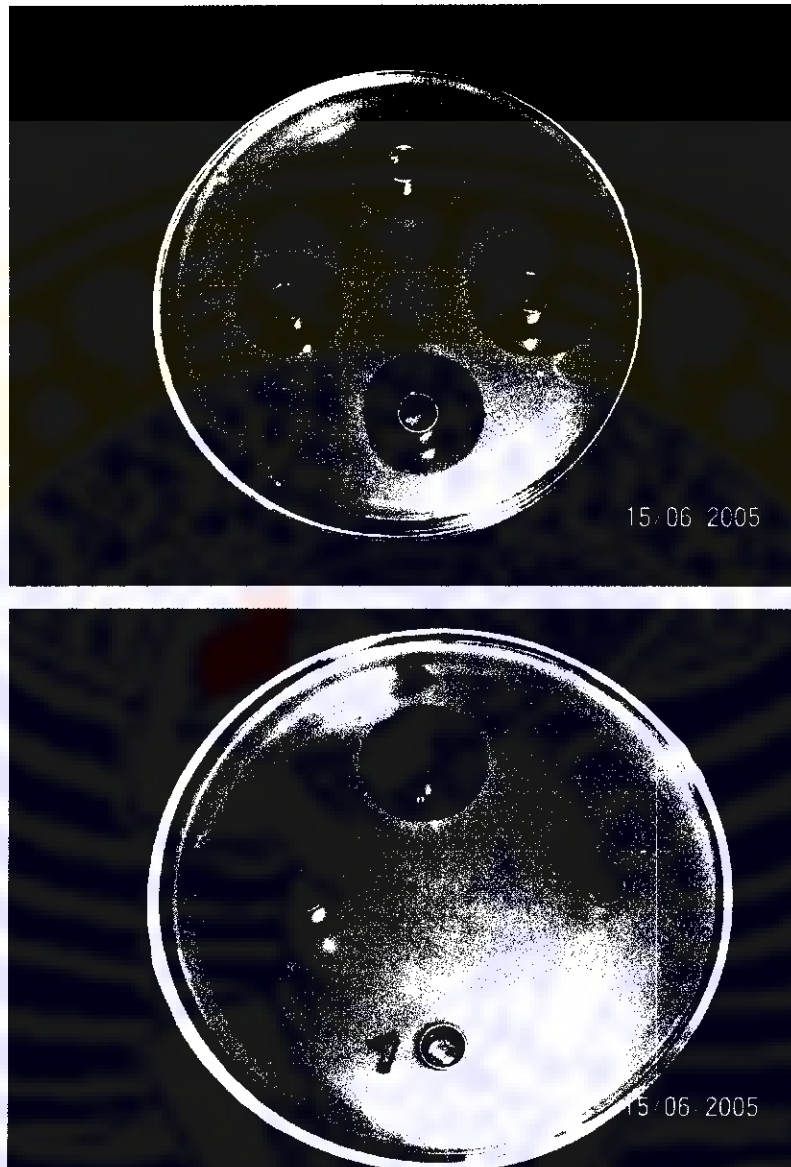
No	Senyawa	R	f	σ			B ₁
				σ_m	σ_p	σ_{m+p}	
1	N-benzoilsefaleksin	H	0.20	0.00	0.00	0.00	1.00
2	N-2,4-diklorobenzoilsefaleksin	2Cl	1.87	0.00	0.23	0.23	3.60
3	N-3,4-diklorobenzoilsefaleksin	2Cl	1.87	0.37	0.23	0.60	3.60
4	N-4-klorobenzoilsefaleksin	Cl	0.93	0.00	0.23	0.23	1.80
5	N-4-metilbenzoilsefaleksin	CH ₃	0.72	0.00	-0.17	-0.17	1.52

5.4 Penentuan Diameter Daerah Hambatan Turunan N-benzoilsefaleksin Terhadap *Staphylococcus aureus* ATCC 29293

Penentuan aktivitas antibakteri dilakukan dengan cara difusi dengan metode difusi silinder. Metode ini menggunakan media antibiotika 1 dengan volume \pm 18 ml. Kemudian, inokulum kuman yang digunakan adalah sebanyak 100 μ l dan larutan uji yang digunakan sebanyak 150 μ l dengan kadar sebesar 1000 ppm. Penentuan aktivitas antibakteri dilakukan setelah inkubasi pada suhu 37 °C selama 24 jam. Hasil aktivitas antibakteri dinyatakan sebagai diameter daerah hambatan yang diukur dengan menggunakan jangka sorong. Besarnya diameter daerah hambatan dapat dilihat pada tabel V.5 dibawah ini.

Tabel V.5
 Penentuan Diameter Daerah Hambatan Turunan N-benzoilsefaleksin
 Terhadap *Staphylococcus aureus* ATCC 29293

No.	Senyawa	Diameter Daerah Hambatan (mm)		
		1	2	3
1	N-benzoilsefaleksin	23.14	24.56	23.70
2	N-2,4-diklorobenzoilsefaleksin	22.46	22.44	21.77
3	N-3,4-diklorobenzoilsefaleksin	25.75	25.94	23.74
4	N-4-klorobenzoilsefaleksin	26.18	26.39	25.72
5	N-4-metilbenzoilsefaleksin	21.86	20.58	21.50



Gambar 5.1 Hasil uji aktivitas antibakteri turunan N-benzoilsefaleksin terhadap *Staphylococcus aureus* ATCC 29293

Keterangan :

1. Larutan uji N-benzoilsefaleksin
2. Larutan uji N-2,4-diklorobenzoilsefaleksin
3. Larutan uji N-3,4-diklorobenzoilsefaleksin
4. Larutan uji N-4-klorobenzoilsefaleksin
5. Larutan uji N-4-metilbenzoilsefaleksin

6. Aseton
7. Metanol
8. Dapar

5.5 Analisis Hubungan Kuantitatif Parameter Kimia Fisika Dengan Aktivitas Antibakteri Turunan N-benzoilsefaleksin Terhadap *Staphylococcus aureus* ATCC 29293

Hubungan kuantitatif antara sifat kimia fisika dengan aktivitas antibakteri (diameter daerah hambatan) dinyatakan melalui persamaan regresi . Nilai parameter kimia fisika (lipofilik, elektronik dan sterik) dengan diameter daerah hambatan dapat dilihat pada tabel V.6 dibawah ini.

Tabel V.6
Hasil Analisis Data Parameter Sifat Kimia Fisika Dengan Diameter Daerah Hambatan

No	Senyawa	Rep	f	σ			B ₁	A (mm)	Log A
				σ_m	σ_p	σ_{m+p}			
1	N-benzoilsefaleksin R= H	1	0,20	0,00	0,00	0,00	1,00	23,14	1,36
		2	0,20	0,00	0,00	0,00	1,00	24,56	1,39
		3	0,20	0,00	0,00	0,00	1,00	23,70	1,37
2	N-2,4- diklorobenzoilsefaleksin R=2Cl	1	1,87	0,00	0,23	0,23	3,60	22,46	1,35
		2	1,87	0,00	0,23	0,23	3,60	22,44	1,35
		3	1,87	0,00	0,23	0,23	3,60	21,77	1,34
3	N-3,4- diklorobenzoilsefaleksin R=2Cl	1	1,87	0,37	0,23	0,60	3,60	25,75	1,41
		2	1,87	0,37	0,23	0,60	3,60	25,94	1,41
		3	1,87	0,37	0,23	0,60	3,60	23,74	1,37
4	N-4- klorobenzoilsefaleksin R=Cl	1	0,93	0,00	0,23	0,23	1,80	26,18	1,42
		2	0,93	0,00	0,23	0,23	1,80	26,39	1,42
		3	0,93	0,00	0,23	0,23	1,80	25,72	1,41
5	N-4- metilbenzoilsefaleksin R= CH ₃	1	0,72	0,00	-0,17	-0,17	1,52	21,86	1,34
		2	0,72	0,00	-0,17	-0,17	1,52	20,58	1,31
		3	0,72	0,00	-0,17	-0,17	1,52	21,50	1,33

Keterangan : f = nilai parameter lipofilik f Rekker
 σ = nilai parameter elektronik σ Hammett
 B_1 = nilai parameter sterik B_1 Verloop
 A = aktivitas antibakteri yang dinyatakan dalam diameter daerah hambatan
 Log A = logaritma aktivitas antibakteri

Dari data pada tabel V.6 diatas, kemudian dilakukan analisis dengan menggunakan *SPSS for windows 10.0*. Parameter sifat kimia fisika sebagai variabel bebas dan log A sebagai variabel tergantung. Dari sini akan diperoleh beberapa persamaan regresi. Dari persamaan regresi ini akan dapat diketahui satu atau lebih sifat kimia fisika yang lebih berpengaruh terhadap aktivitas biologis. Hasil analisis hubungan kuantitatif struktur dan aktivitas dapat dilihat pada tabel V.7 di bawah ini.

Tabel V.7

Analisis Hubungan Kuantitatif Antara Sifat Kimia Fisika dan Aktivitas Turunan N-benzoilsefaleksin terhadap *Staphylococcus aureus* ATCC 29293

No	Sifat	Persamaan	r		F		Sig.
			r_{hitung}	r_{tabel}	F_{hitung}	F_{tabel}	
1.	f	$\text{Log } A = 0,004f + 1,368$	0,069	0,514	0,063	4,67	0,806
2.	$\sigma_{(m+p)}$	$\text{Log } A = 0,080\sigma_{(m+p)} + 1,358$	0,599	0,514	7,289	4,67	0,018
3.	B_1	$\text{Log } A = 0,002B_1 + 1,368$	0,055	0,514	0,040	4,67	0,845
4.	$f, \sigma_{(m+p)}$	$\text{Log } A = -0,048f + 0,173\sigma_{(m+p)} + 1,395$	0,843	0,532	14,736	3,89	0,001
5.	f, B_1	$\text{Log } A = 0,043f - 0,024B_1 + 1,379$	0,123	0,532	0,092	3,89	0,913
6.	$\sigma_{(m+p)}, B_1$	$\text{Log } A = 0,186\sigma_{(m+p)} - 0,032B_1 + 1,414$	0,881	0,532	20,820	3,89	0,000
7.	$f, \sigma_{(m+p)}, B_1$	$\text{Log } A = 0,076f + 0,189\sigma_{(m+p)} - 0,078B_1 + 1,434$	0,902	0,553	15,920	3,59	0,000
8.	f^2	$\text{Log } A = 0,001f^2 + 1,370$	0,050	0,514	0,032	4,67	0,861
9.	f^2, f	$\text{Log } A = -0,011f^2 + 0,029f + 1,359$	0,117	0,532	0,083	3,89	0,921

10.	$f^2, \sigma_{(m+p)}$	$\text{Log A} = -0,024f^2 + 0,189\sigma_{(m+p)} + 1,379$	0,892	0,532	23,457	3,89	0,000
11.	f^2, B_1	$\text{Log A} = -0,032f^2 + 0,046B_1 + 1,320$	0,104	0,532	0,66	3,89	0,937
12.	$f^2, f, \sigma_{(m+p)}$	$\text{Log A} = -0,039f^2 + 0,033f + 0,190\sigma_{(m+p)} + 1,366$	0,901	0,553	15,812	3,59	0,000
13.	$f^2, \sigma_{(m+p)}, B_1$	$\text{Log A} = -0,069f^2 + 0,190\sigma_{(m+p)} + 0,061B_1 + 1,313$	0,901	0,553	15,727	3,59	0,000
14.	$\sigma_{(m+p)}^2$	$\text{Log A} = 0,114\sigma_{(m+p)}^2 + 1,362$	0,461	0,514	3,511	4,67	0,084
15.	$\sigma_{(m+p)}^2, f$	$\text{Log A} = 0,190\sigma_{(m+p)}^2 - 0,024f + 1,382$	0,567	0,532	2,846	3,89	0,097
16.	$\sigma_{(m+p)}^2, \sigma_{(m+p)}$	$\text{Log A} = -0,153\sigma_{(m+p)}^2 + 0,156\sigma_{(m+p)} + 1,358$	0,645	0,532	4,273	3,89	0,040
17.	$\sigma_{(m+p)}^2, B_1$	$\text{Log A} = 0,204\sigma_{(m+p)}^2 - 0,017B_1 + 1,392$	0,592	0,532	3,241	3,89	0,075
18.	$\sigma_{(m+p)}^2, \sigma_{(m+p)}, f$	$\text{Log A} = -0,190\sigma_{(m+p)}^2 + 0,271\sigma_{(m+p)} - 0,050f + 1,397$	0,893	0,553	14,418	3,59	0,000
19.	$\sigma_{(m+p)}^2, f, B_1$	$\text{Log A} = 0,214\sigma_{(m+p)}^2 + 0,078f - 0,064B_1 + 1,413$	0,624	0,553	2,332	3,59	0,130
20.	$\sigma_{(m+p)}^2, \sigma_{(m+p)}, B_1$	$\text{Log A} = -0,183\sigma_{(m+p)}^2 + 0,280\sigma_{(m+p)} - 0,033B_1 + 1,415$	0,926	0,553	21,928	3,59	0,000
21.	$\sigma_{(m+p)}^2, \sigma_{(m+p)}, f, B_1$	$\text{Log A} = -0,171\sigma_{(m+p)}^2 + 0,277\sigma_{(m+p)} + 0,063f - 0,072B_1 + 1,432$	0,939	0,576	18,641	3,48	0,000
22.	B_1^2	$\text{Log A} = 0,0002 B_1^2 + 1,371$	0,035	0,514	0,016	4,67	0,900
23.	B_1^2, f	$\text{Log A} = -0,004 B_1^2 + 0,033f + 1,359$	0,152	0,532	0,142	3,89	0,869
24.	$B_1^2, \sigma_{(m+p)}$	$\text{Log A} = -0,007 B_1^2 + 0,189\sigma_{(m+p)} + 1,383$	0,900	0,532	25,561	3,89	0,000

25.	B_1^2, B_1	$\text{Log } A = -0,012 B_1^2 + 0,058 B_1 + 1,313$	0,195	0,532	0,236	3,89	0,793
26.	$B_1^2, f, \sigma_{(m+p)}$	$\text{Log } A = -0,009 B_1^2 + 0,02 f + 0,188 \sigma_{(m+p)} + 1,376$	0,904	0,553	16,476	3,59	0,000
27.	$B_1^2, B_1, \sigma_{(m+p)}$	$\text{Log } A = -0,013 B_1^2 + 0,031 B_1 + 0,187 \sigma_{(m+p)} + 1,353$	0,905	0,553	16,682	3,59	0,000

Keterangan :

Sig. = Probabilitas

BAB VI

PEMBAHASAN

N-benzoilsefaleksin dan turunannya merupakan senyawa baru hasil modifikasi struktur turunan sefaleksin. Modifikasi struktur ini dilakukan berdasarkan perubahan sifat lipofilik dan elektronik senyawa yang diharapkan bahwa senyawa-senyawa baru ini mempunyai aktivitas antibakteri yang lebih tinggi dibanding sefaleksin. Senyawa-senyawa turunan sefaleksin yang digunakan dalam penelitian ini adalah N-benzoilsefaleksin, N-2,4-diklorobenzoilsefaleksin, N-3,4-diklorobenzoilsefaleksin, N-4-klorobenzoilsefaleksin, dan N-4-metilbenzoilsefaleksin.

Dalam penelitian ini digunakan model pendekatan hubungan kuantitatif struktur-aktivitas (HKSA) Hansch untuk mengetahui hubungan kuantitatif struktur dan aktivitas yang menyatakan bahwa hubungan struktur kimia dengan aktivitas antibakteri suatu senyawa dapat dinyatakan secara kualitatif melalui parameter-parameter sifat kimia fisika yaitu parameter lipofilik, elektronik dan sterik. Model HKSA digunakan karena lebih sederhana, dapat menerangkan secara langsung parameter-parameter kimia fisika yang paling berpengaruh terhadap aktivitas antibakteri dan telah banyak digunakan untuk menjelaskan hubungan struktur kimia dengan aktivitas antibakteri dari suatu turunan obat.

Parameter lipofilik, elektronik dan sterik mempunyai peranan penting terhadap aktivitas antibakteri. Parameter lipofilik berpengaruh dalam proses distribusi obat dan kemampuan senyawa dalam menembus membran sel, parameter elektronik berpengaruh terhadap kemampuan senyawa untuk membentuk molekul dan ion dalam larutan. Dimana senyawa yang terionisasi atau dalam bentuk molekul akan lebih mudah menembus membran. Sedangkan parameter sterik berpengaruh dalam menentukan keserasian interaksi molekul senyawa dengan reseptor dalam sel. Karena pentingnya peran ketiga parameter tersebut, maka dalam studi HKSA ini ketiga parameter tersebut dilibatkan. Parameter-parameter yang digunakan adalah f Rekker (Lipofilik), σ Hammett (elektronik), B_1 Verloop (sterik).

Dalam uji aktivitas antibakteri ini, digunakan bakteri *Staphylococcus aureus* ATCC 29293, karena merupakan bakteri yang paling banyak digunakan untuk uji aktivitas antibakteri terhadap gram positif.

Uji aktivitas antibakteri dilakukan dengan menggunakan metode difusi silinder. Media yang digunakan yaitu antibiotika 1 sebanyak \pm 18 ml. Jumlah inokulum yang dipakai adalah 100 μ l. Inokulum kuman yang digunakan diperoleh dengan cara mengukur transmittan dari suspensi bakteri dalam larutan NaCl isotonis hingga diperoleh transmittan sebesar 25 %. Sedangkan jumlah larutan uji yang digunakan sebanyak 150 μ l dengan kadar sebesar 1000 ppm.

Inkubasi dilakukan pada suhu 37 ° C selama 24 jam. Dimana pada suhu 37°C, merupakan suhu yang masuk dalam rentang suhu optimum untuk pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus*. Waktu yang digunakan adalah 24 jam karena dalam 24 jam dapat menunjukkan diameter daerah hambatan dengan batas jernih dan keruh yang cukup jelas.

Untuk meminimalkan adanya kontaminasi dari bakteri lain, maka dalam penentuan aktivitas antibakteri dilakukan secara aseptis dalam *Laminair air flow cabinet* (LAFC) sehingga dapat dipastikan bahwa diameter daerah hambatan yang diperoleh benar-benar menunjukkan hambatan pertumbuhan terhadap bakteri *Staphylococcus aureus*.

Ada beberapa faktor yang mempengaruhi hasil penentuan aktivitas antibakteri dengan menggunakan metode difusi silinder antara lain, temperatur media, waktu inkubasi, jumlah inokulum, kadar larutan uji dan kedalaman silinder.

Temperatur media yang digunakan sekitar 35 °C - 40 °C atau sama dengan suhu tubuh. Karena bila suhunya terlalu tinggi, maka inokulum bakteri akan mati sebelum tumbuh. Jumlah inokulum bakteri yang digunakan dapat mempengaruhi besarnya diameter daerah hambatan yang dihasilkan. Semakin besar jumlah inokulum bakteri yang digunakan, diameter yang dihasilkan akan lebih kecil karena kerapatan pertumbuhan bakteri dalam media menjadi lebih besar.

Kadar larutan uji juga dapat mempengaruhi besarnya diameter daerah hambatan. Semakin besar kadarnya, semakin besar pula diameter hambatan yang

dihasilkan. Yang perlu diperhatikan adalah jumlah larutan uji yang digunakan harus disesuaikan dengan kapasitas atau volume dari silinder yang dipakai.

Begitu juga dengan kedalaman silinder pada media yang berpengaruh terhadap laju difusi dari senyawa uji dalam media. Senyawa uji berdifusi dalam media ke bawah dan ke samping sehingga bila silinder diletakkan terlalu dalam sampai menyentuh dasar cawan petri, maka akan menghambat difusi larutan uji dan diameter yang dihasilkan akan lebih kecil dan keruh.

Hasil pengukuran berupa diameter daerah hambatan digunakan untuk mengetahui hubungan kuantitatif antara parameter kimia fisika dengan aktivitas antibakteri. Dengan bantuan program komputer *SPSS for windows 10.0*, dapat dilakukan analisis regresi antara keduanya. Kriteria statistik yang digunakan untuk menunjukkan adanya hubungan yang bermakna dari hasil analisis adalah nilai r dan F .

Persamaan-persamaan hasil uji regresi linier adalah sebagai berikut :

1. $y = 0,080 \sigma_{(m+p)} + 1,358$ ($n=15, r=0,599, F=7,289, s=0,029$)

Dengan harga $r_{hitung} > r_{tabel}, F_{hitung} > F_{tabel}$

Dari data diatas dapat disimpulkan bahwa persamaan tersebut memiliki hubungan yang bermakna antara sifat elektronik dengan aktivitas antibakteri senyawa turunan N-benzoilsefaleksin terhadap *Staphylococcus aureus* ATCC 2929 dimana setiap kenaikan nilai elektronik akan meningkatkan aktivitas antibakteri.

2. $y = -0,048f + 0,173\sigma_{(m+p)} + 1,395$ ($n= 15, r= 0,843, F= 14,736, s= 0,021$)

Dengan harga $r_{hitung} > r_{tabel}, F_{hitung} > F_{tabel}$

Dari persamaan diatas yang memuat dua variabel bebas yaitu sifat lipofilik dan elektronik yang dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara parameter kimia fisika dengan aktivitas antibakteri senyawa turunan N-benzoilsefaleksin terhadap *Staphylococcus aureus* ATCC 29293. Dimana setiap penurunan sifat lipofilik akan meningkatkan aktivitas antibakteri. Sebaliknya dengan sifat elektronik, dimana setiap peningkatan sifat elektronik maka akan meningkatkan aktivitas antibakteri.

$$3. y = 0,186\sigma_{(m+p)} - 0,032B_1 + 1,414 \quad (n=15, r=0,881, F=20,820, s=0,018)$$

Dengan harga $r_{hitung} > r_{tabel}$, $F_{hitung} > F_{tabel}$

Pada persamaan diatas, sifat elektronik dan sterik memiliki hubungan yang bermakna. Setiap kenaikan sifat elektronik akan meningkatkan aktivitas antibakteri dan setiap kenaikan sifat sterik akan justru menurunkan aktivitas antibakteri.

$$4. y = 0,076f + 0,189\sigma_{(m+p)} - 0,078B_1 + 1,434 \quad (n=15, r=0,902, F=15,920, s=0,017)$$

Dengan harga $r_{hitung} > r_{tabel}$, $F_{hitung} > F_{tabel}$

Pada persamaan diatas terdiri dari tiga variabel bebas yang memiliki hubungan yang bermakna dengan korelasi yang cukup signifikan. Disini dapat dikatakan bahwa sifat sterik memberikan sedikit pengaruh terhadap aktivitas antibakteri, karena dengan adanya nilai sterik ternyata memberikan sedikit kenaikan nilai koefisien korelasi. Sedangkan sifat lipofilik dan elektroniknya cukup berperan dalam peningkatan aktivitas antibakteri.

$$5. y = -0,024f^2 + 0,189\sigma_{(m+p)} + 1,379 \quad (n=15, r=0,892, F=23,457, s=0,017)$$

Dengan harga $r_{hitung} > r_{tabel}$, $F_{hitung} > F_{tabel}$

Pada persamaan diatas yang memuat dua variabel, yaitu lipofilik dan elektronik memiliki hubungan yang bermakna. Hal ini kemungkinan dikarenakan adanya sumbangan dari sifat elektronik. Jika dilihat dari sifat nilai lipofiliknya, maka dapat disimpulkan bahwa semakin kecil nilai f^2 akan semakin meningkat aktivitas antibakterinya.

$$6. y = -0,039f^2 + 0,033f + 0,190\sigma_{(m+p)} + 1,366 \quad (n=15, r=0,901, F=15,812, s=0,017)$$

Dengan harga $r_{hitung} > r_{tabel}$, $F_{hitung} > F_{tabel}$

Persamaan diatas memiliki hubungan yang bermakna terhadap aktivitas antibakteri. Dapat dikatakan disini yang paling berperan adalah sifat elektronik. Dengan adanya peningkatan sifat elektronik akan meningkatkan aktivitas antibakteri senyawa tersebut. Namun, dengan adanya peningkatan nilai lipofilik optimum justru akan menurunkan aktivitas antibakteri.

$$7. y = -0,069f^2 + 0,190\sigma_{(m+p)} + 0,061B_1 + 1,313 \quad (n=15, r=0,901, F=15,727, s=0,018)$$

Dengan harga $r_{hitung} > r_{tabel}$, $F_{hitung} > F_{tabel}$

Dari persamaan diatas terdapat tiga macam variabel, yaitu lipofilik, elektronik dan sterik. Setiap kenaikan elektronik dan sterik akan meningkatkan aktivitas antibakteri. Namun, justru dengan adanya penurunan sifat lipofilik akan meningkatkan aktivitas antibakteri.

$$8. y = -0,153\sigma_{(m+p)}^2 + 0,156\sigma_{(m+p)} + 1,358 \quad (n= 15, r= 0,645, F= 4,273, s= 0,029)$$

Dengan harga $r_{hitung} > r_{tabel}$, $F_{hitung} > F_{tabel}$

Dari persamaan diatas, terdapat sifat elektronik yang memiliki hubungan yang bermakna terhadap aktivitas antibakteri. Adanya peningkatan sifat elektronik akan meningkatkan aktivitas antibakteri. Namun, ternyata dengan peningkatan sifat elektronik optimum justru akan menurunkan aktivitas antibakteri.

$$9. y = -0,190\sigma_{(m+p)}^2 + 0,271\sigma_{(m+p)} - 0,050f + 1,397 \quad (n=15, r=0,893, F=14,418, s=0,018)$$

Dengan harga $r_{hitung} > r_{tabel}$, $F_{hitung} > F_{tabel}$

Persamaan diatas memiliki hubungan yang bermakna terhadap aktivitas antibakteri. Namun yang lebih berpengaruh adalah sifat elektronik . Dengan adanya peningkatan sifat elektronik akan meningkatkan aktivitas antibakteri senyawa tersebut. Sedangkan sifat lipofilik hanya berperan kecil dalam meningkatkan aktivitas antibakteri.

$$10. y = -0,183\sigma_{(m+p)}^2 + 0,280\sigma - 0,033B_1 + 1,415 \quad (n=15, r=0,926, F=21,928, s=0,015)$$

Dengan harga $r_{hitung} > r_{tabel}$, $F_{hitung} > F_{tabel}$

Persamaan diatas menunjukkan adanya hubungan yang bermakna terhadap aktivitas antibakteri. Namun, disini sifat sterik kurang berpengaruh terhadap aktivitas antibakteri, karena dengan adanya kenaikan sifat sterik satu satuan akan menurunkan aktivitas antibakteri. Maka dari persamaan ini yang paling berperan dalam peningkatan aktivitas antibakteri adalah sifat elektronik.

$$11. y = -0,171\sigma_{(m+p)}^2 + 0,277\sigma_{(m+p)} + 0,063f - 0,072B_1 + 1,432 \quad (n=15, r=0,939, F=18,641, s=0,015)$$

Dengan harga $r_{hitung} > r_{tabel}$, $F_{hitung} > F_{tabel}$

Dari persamaan diatas, terdapat tiga macam sifat kimia fisika yang memiliki hubungan yang bermakna dengan nilai koefisien korelasi yang tinggi dan signifikan. Disini, yang paling berpengaruh terhadap aktivitas antibakteri adalah sifat elektronik. Dengan adanya sifat elektronik akan meningkatkan aktivitas antibakteri. Namun, dengan adanya peningkatan sifat elektronik optimum justru akan menurunkan aktivitas antibakteri. Sifat lipofilik hanya berpengaruh kecil terhadap peningkatan aktivitas antibakteri. Sedangkan penurunan sifat sterik justru akan meningkatkan aktivitas antibakteri.

$$12. y = -0,007B_1^2 + 0,189\sigma_{(m+p)} + 1,383 \quad (n=15, r=0,900, F=25,561, s=0,017)$$

Dengan harga $r_{hitung} > r_{tabel}$, $F_{hitung} > F_{tabel}$

Persamaan diatas memiliki hubungan yang bermakna terhadap aktivitas antibakteri. Hal ini kemungkinan karena adanya sumbangan dari sifat elektronik. Karena jika dalam persamaan regresi tersebut hanya mengandung nilai sterik, tidak memberikan koefisien korelasi yang signifikan.

$$13. y = -0,009B_1^2 + 0,02f + 0,188\sigma_{(m+p)} + 1,376 \quad (n=15, r=0,904, F=16,476, s=0,017)$$

Dengan harga $r_{hitung} > r_{tabel}$, $F_{hitung} > F_{tabel}$

Pada persamaan diatas terdapat tiga macam sifat kimia fisika yaitu lipofilik elektronik dan sterik yang mempunyai hubungan bermakna dengan nilai koefisien korelasi yang cukup signifikan. Tetapi yang memiliki pengaruh paling besar adalah sifat elektronik. Dengan adanya peningkatan sifat elektronik akan meningkatkan aktivitas antibakteri senyawa tersebut. Sifat lipofilik hanya berpengaruh kecil, sedangkan pada sifat sterik dengan penurunan sifat tersebut akan meningkatkan aktivitas antibakteri.

$$14. y = -0,013B_1^2 + 0,031B_1 + 0,187\sigma_{(m+p)} + 1,353 \quad (n=15, r=0,905, F=15,682, s=0,017)$$

Dengan harga $r_{hitung} > r_{tabel}$, $F_{hitung} > F_{tabel}$

Dari persamaan diatas, terdapat hubungan yang bermakna dengan nilai koefisien korelasi yang signifikan. Ini kemungkinan disebabkan karena adanya sumbangan dari sifat elektronik. Karena dilihat dari nilai steriknya yang tidak terlalu memberikan pengaruh terhadap kenaikan aktivitas antibakteri dibandingkan dengan nilai dari sifat elektronik.

Dari uraian beberapa persamaan diatas, dapat disimpulkan bahwa seluruh persamaan mempunyai hubungan yang bermakna dengan nilai koefisien korelasi yang cukup signifikan. Dari semua persamaan diatas, dapat diketahui bahwa sifat elektronik merupakan sifat kimia fisika yang paling mempengaruhi peningkatan aktivitas antibakteri senyawa-senyawa turunan N-benzoilsefaleksin terhadap *Staphylococcus aureus* ATCC 29293. Ini dapat dibuktikan dengan adanya nilai koefisien korelasi yang cukup tinggi bila nilai sifat elektronik disubstitusikan pada persamaan regresi. Dimana nilai σ optimum yang dihasilkan adalah 0,509 dan senyawa turunan N-benzoilsefaleksin yang mempunyai sifat elektronik mendekati nilai σ optimum adalah N-3,4-diklorobenzoilsefaleksin sebesar 0,60.

BAB VII

KESIMPULAN DAN SARAN

1. Kesimpulan

Dari hasil penelitian dan analisis data, dapat disimpulkan bahwa ada hubungan yang bermakna antara parameter kimia fisika dengan aktivitas antibakteri dari beberapa turunan N-benzoilsefaleksin terhadap *Staphylococcus aureus* ATCC 29293 pada $\alpha = 0,05$ yang dinyatakan dalam persamaan regresi: $y = -0,171\sigma_{(m+p)}^2 + 0,277\sigma_{(m+p)} + 0,063f - 0,072B_1 + 1,432$ ($n=15, r= 0,939, F= 18,641, s= 0,015$).

Dari persamaan diatas, dapat disimpulkan bahwa sifat elektronik merupakan sifat yang paling berpengaruh terhadap peningkatan aktivitas antibakteri. Dimana nilai elektronik optimumnya adalah sebesar 0,509.

2. Saran

Berdasarkan hasil dari penelitian ini, disarankan untuk selanjutnya bila dilakukan penentuan uji aktivitas antibakteri untuk mendapatkan senyawa-senyawa yang lebih aktif terhadap turunan N-benzoilsefaleksin, sebaiknya nilai sifat elektroniknya mendekati 0,509.

DAFTAR PUSTAKA

- Anonim, 1978, *Farmakope Indonesia*, edisi III, Jakarta: Departemen Kesehatan Indonesia
- Anonim, 1995, *Farmakope Indonesia*, edisi IV, Jakarta : Departemen Kesehatan Indonesia
- Edberg S.C, Berger S.A, 1986, *Antibiotika dan Infeksi*, diterjemahkan Chandra Sanusi, Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran, hal. 199-209.
- Foye, W. O., 1995, *Terjemahan Prinsip-Prinsip Kimia Medisinal*, jilid 1, edisi kedua, Yogyakarta: Gadjah Mada University Press, hal. 64.
- Ganiswara, Sulistia G., 1995, *Farmakologi dan Terapi*, edisi keempat, Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, hal. 636-639, 642
- Hansch C, and Leo A, 1979, *Substituent Constant for Corelation Analysis in Chemistry and Biology*, Wiley Interscience, New York, pp. 194-195.
- Hardjono, S., 2002, *Sintesis Senyawa Baru Turunan Benzoin-N-Sefaleksin untuk Meningkatkan Aktivitas Antibakteri terhadap Pseudomonas aeruginosa*, Jakarta: Kementerian Riset dan teknologi RI.
- Jawetz, E., Melnick J.L., Adelberg's, E.A., 1991, *Medical Microbiology*, 19th, Prentice Hall International Inc., USA, pp. 224-226.
- Jawetz, E., Melnick, J.L., Adelberg's, E.A., 2001, *Mikrobiologi Kedokteran*, penerjemah dan editor : Bagian Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Jakarta: penerbit Salemba Medika, hal. 317-319.
- Lorian, V., 1952, *Antibiotic in Laboratory Medicine*, The William and Wilkins Company, Baltimor , pp. 1-22.
- Martin, A., Swarbick, J., Cammarata, A., 1990, *Farmasi Fisik (Terjemahan), Dasar-Dasar Kimia Fisik Dalam Ilmu Farmasetik*, ed ketiga, volume 1, Jakarta: Universitas Indonesia Press, hal. 456-457.
- Martin, A.R. , 1991, Antibiotics, in (Delgado J.N., Remers A.W. eds), *Wilson and Gisvold Textbok of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry* , 9th edition, Philadelphia, Toronto, JB. Lippincott, pp. 234-250.
- Morin, Robert.B dan Gorman, 1995, *Terjemahan Kimia dan Biologi Antibiotik β Laktam*, volume 3, Semarang: IKIP Semarang Press, hal. 285-289.
- Pelczar Michael.J, Jr. dan Chan, E.C.S., 1986, *Dasar-dasar Mikrobiologi*, Jakarta: Universitas Indonesia Press, hal. 82-85.

- Reynolds JEF, 1993, *Martindale The Extra Pharmacopoeia*, 30th edition. The Pharmaceutical Press, London
- Sardjoko, 1993, *Rancangan Obat*, Yogyakarta: Gadjah Mada University Press, hal. 99-100, 113.
- Shargel, Leon, and B.C.YU, Andrew, 1988, *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan*, edisi kedua, Surabaya: Airlangga University Press, hal. 87.
- Siswandono, Soekardjo B, 2000, *Kimia Medisinal I dan II*, Surabaya: Airlangga University press, hal. 133, 262-269.
- Siswandono, Soekardjo B, 1995, *Prinsip-Prinsip Rancangan Obat*, Surabaya: Airlangga University Press, hal. 184-185, 191.
- Topliss, John G., 1972, *Utilization of Operational Schemes for Analog Synthesis in Drug Design*, New York: Academic Press, pp. 1006-1011.
- Wattimena, Joke R., Sugiarto, Nelly C., Widiyanto, Mathilda B., Sukandar, Elin Y., Soemandji, Andreanus A., Setiadi, Anna R., 1991, *Farmakodinamika dan terapi Antibiotika*, Yogyakarta: Gadjah Mada University Press, hal. 57.

Lampiran 1

Sertifikat Analisis Senyawa N-benzoilsefaleksin

Laporan Hasil Pemeriksaan Senyawa

1. Nama senyawa : N-Benzoilsefaleksin
 2. Dibuat oleh : Drs. Suko Hardjono, MS
 3. Tanggal dibuat : 7 Juni 2002
 4. Rendemen : 73,4%
 5. Pemeriksaan :

No.	Jenis Pemeriksaan	Hasil Pemeriksaan
1.	Pemerian/Organoleptis	Bentuk amorf, warna putih tulang, bau khas
2.	Jarak lebur	183-185 °C
3.	Kelarutan	metanol, etanol, aseton, kloroform dan dimetilsulfoksida
4.	Uji KLT(2 eluen)	1 noda.
5.	Identifikasi UV	λ maks = 204 dan 228 nm.
6.	Identifikasi IR ν (cm^{-1})	3285 (-N-H); 3059 dan 2589 (-C-H); 1766 (-C=O β -laktam); 1669 (-C=O amida); 1632 (-C=O asam karboksilat); 1537 (-C-H aromatis)
7.	Identifikasi ^1H NMR δ (ppm)	2,043, s, C-CH ₃ ; 3,030-3,076, d, C-CH ₂ ; 3,289-3,294, d, N-C-CH-S; 3,298-3,301, d, N-CH-C-S; 4,843-4,855, d, C-NH-C; 5,622-5,637, d, Ar-CH-N-; 5,684-5,702, d, C-NH-CO-Ar; 7,027-7,857, m, 2 Ar-H
8.	Kesimpulan :	Senyawa adalah N-benzoilsefaleksin

Mengetahui:
 Kepala Bagian Kimia Farmasi,

 Prof. Dr. Siswandono, Apt., MS
 NIP. 130809079

Surabaya, 1 Agustus 2005

Ketua Tim Peneliti,


 Drs. Suko Hardjono, MS

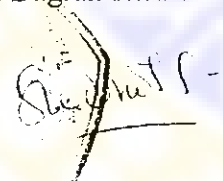
NIP. 130809079

Laporan Hasil Pemeriksaan Senyawa

1. Nama senyawa : N(2,4-Diklorobenzoil)sefaleksin
2. Dibuat oleh : Drs. Suko Hardjono, MS.
3. Tanggal dibuat : 9 Juli 2002
4. Rendemen : 61,5 %
5. Pemeriksaan :

No.	Jenis Pemeriksaan	Hasil Pemeriksaan
1.	Pemerian/Organoleptis	Bentuk amorf, warna putih kekuningan, bau khas
2.	Jarak lebur	189-191 °C
3.	Kelarutan	aseton, kloroform dan dimetilsulfoksida
4.	Uji KLT (2 eluen)	1 noda.
5.	Identifikasi UV	λ maks = 204 dan 238 nm
6.	Identifikasi IR ν (cm^{-1})	3428 dan 3262 (-N-H); 3061 dan 2973 (-C-H); 1763 (-C=O β -laktam); 1717 (-C=O amida); 1640 (-C=O asam karboksilat); 1543 (-C-H aromatis) 1157 (-C-Cl aromatis)
7.	Identifikasi $^1\text{H-NMR}$ δ (ppm)	1,983 , s, C-CH ₃ ; 2,983-3,028, d, C-CH ₂ ; 3,210-3,214, d, N-C-CH-S; 3,245-3,290, d, N-CH-C-S; 4,789-4,800, d, C-NH-C; 5,555-5,566, d, Ar-CH-N-; 5,631-5,649, d, C-NH-CO-Ar; 7,188-7,676, m, 2 Ar-H
8.	Kesimpulan :	Senyawa adalah N(2,4-Diklorobenzoil)sefaleksin

Mengetahui:
Kepala Bagian Kimia Farmasi,


Prof. Dr. Siswandono. Apt., MS
NIP. 130809079

Surabaya, 1 Agustus 2005

Ketua Tim Peneliti.


Drs. Suko Hardjono, MS

Sertifikat Analisis Senyawa N-3,4-diklorobenzoilsefaleksin

Laporan Hasil Pemeriksaan Senyawa

1. Nama senyawa : N(3,4-Diklorobenzoil)sefaleksin
2. Dibuat oleh : Drs. Suko Hardjono, MS
3. Tanggal dibuat : 12 Juli 2002
4. Rendemen : 73,7%
5. Pemeriksaan :

No.	Jenis Pemeriksaan	Hasil Pemeriksaan
1.	Pemerian/Organoleptis	Bentuk amorf, seperti kapas, warna putih tulang, bau khas
2.	Jarak lebur	197-199 °C
3.	Kelarutan	aseton, kloroform dan dimetilsulfoksida
4.	Uji KLT(2 eluen)	1 noda.
5.	Identifikasi UV	λ maks = 204 dan 238 nm.
6.	Identifikasi IR ν (cm^{-1})	3426 dan 3281 (-N-H); 3083, 2973 dan 2926 (-C-H); 1713 (-C=O β -laktam); 1664 (-C=O amida); 1632 (-C=O asam karboksilat); 1541 (-C-H aromatis) 1159 (-C-Cl aromatis)
7.	Identifikasi ^1H NMR δ (ppm)	1,983 , s, C-CH ₃ ; 2,983-3.028, d, C-CH ₂ ; 3,210-3,214, d, N-C-CH-S; 3,245-3,290, d, N-CH-C-S; 4,789-4,800, d, C-NH-C; 5,555-5,566, d, Ar-CH-N-; 5,631- 5,649, d, C-NH-CO-Ar; 7,188-7,676, m, 2 Ar-H
8.	Kesimpulan :	Senyawa adalah N(3,4-Diklorobenzoil)sefaleksin

Mengetahui:
Kepala Bagian Kimia Farmasi,

Prof. Dr. Siswandono, Apt., MS
NIP. 130809079

Surabaya, 1 Agustus 2005

Ketua Tim Peneliti,

Drs. Suko Hardjono, MS

Sertifikat Analisis Senyawa N-4-klorobenzoilsefaleksin

Laporan Hasil Pemeriksaan Senyawa

1. Nama senyawa : N(4-Klorobenzoil)sefaleksin
2. Dibuat oleh : Drs. Suko Hardjono, MS
3. Tanggal dibuat : 2 Juni 2002
4. Rendemen : 59,5 %
5. Pemeriksaan :

No.	Jenis Pemeriksaan	Hasil Pemeriksaan
1.	Pemerian/Organoleptis	Bentuk seperti kapas, warna putih tulang, bau khas
2.	Jarak lebur	187-189 °C
3.	Kelarutan	metanol, etanol, aseton, kloroform dan dimetilsulfoksida
4.	Uji KLT (2 eluen)	1 noda.
5.	Identifikasi UV	λ maks = 204 dan 238 nm.
6.	Identifikasi IR ν (cm ⁻¹)	3430 dan 3272 (-N-H); 3059 dan 2569 (-C-H); 1761 (-C=O β -laktam); 1670 (-C=O amida); 1637 (-C=O asam karboksilat); 1543 (-C-H aromatis)
7.	Identifikasi ¹³ C-NMR δ (ppm)	1,983, s, C-CH ₃ ; 2,983-3,028, d, C-CH ₂ ; 3,210-3,214, d, N-C-CH-S; 3,245-3,290, d, N-CH-C-S; 4,789-4,800, d, C-NH-C; 5,555-5,566, d, Ar-CH-N-; 5,631-5,649, d, C-NH-CO-Ar; 7,188-7,676, m, 2 Ar-H
8.	Kesimpulan :	Senyawa adalah N(4-Klorobenzoil)sefaleksin

Mengetahui:
 Kepala Bagian Kimia Farmasi,

Prof. Dr. Siswandono, Apt., MS
 NIP. 130809079

Surabaya, 1 Agustus 2005

Ketua Tim Peneliti,


Drs. Suko Hardjono, MS

Sertifikat Analisis Senyawa N-4-metilbenzoilsefaleksin**Laporan Hasil Pemeriksaan Senyawa**

1. Nama senyawa : N(4-Metilbenzoil)sefaleksin
 2. Dibuat oleh : Drs. Suko Hardjono, MS
 3. Tanggal dibuat : 12 Februari 2002
 4. Rendemen : 74,4%
 5. Pemeriksaan :

No.	Jenis Pemeriksaan	Hasil Pemeriksaan
1.	Pemerian/Organoleptis	Bentuk amorf, warna putih tulang, bau khas
2.	Jarak lebur	196-198 °C
3.	Kelarutan	etanol, aseton, kloroform dan dimetilsulfoksida
4.	Uji KLT (2 eluen)	1 noda.
5.	Identifikasi UV	λ maks = 203 dan 236 nm.
6.	Identifikasi IR ν (cm^{-1})	3297 (-N-H); 3061 dan 2922 (-C-H); 1769 (-C=O β -laktam); 1669 (-C=O amida); 1632 (-C=O asam karboksilat); 1541 (-C-H aromatis)
7.	Identifikasi ^1H NMR δ (ppm)	1,272-1,289, s, C-CH ₃ ; 2,094, s, C-CH ₃ ; 3,305, d, C-CH ₂ ; 3,837-3,847, d, N-C-CH-S; 4,923, d, N-CH-C-S; 4,967-5,089, d, C-NH-C; 5,746-5,751, d, Ar-CH-N-; 5,780-5,785, d, C-NH-CO-Ar; 7,464-7,876, m, 2 Ar-H
8.	Kesimpulan :	Senyawa adalah N(4-Metilbenzoil)sefaleksin

Mengetahui:
Kepala Bagian Kimia Farmasi,


Prof. Dr. Siswandono, Apt., MS
NIP. 130809079

Surabaya, 1 Agustus 2005

Ketua Tim Peneliti,


Drs. Suko Hardjono, MS

LAMPIRAN 6
Tabel Nilai Koefisien Korelasi (r)

DB \ P	R	
	0.05	0.01
1	0.997	1.000
2	0.960	0.990
3	0.878	0.959
4	0.811	0.917
5	0.754	0.874
6	0.707	0.834
7	0.666	0.798
8	0.632	0.765
9	0.602	0.735
10	0.576	0.708
11	0.553	0.684
12	0.532	0.661
13	0.514	0.641
14	0.497	0.623
15	0.482	0.606
16	0.468	0.590
17	0.456	0.575
18	0.444	0.561
19	0.433	0.549
20	0.423	0.537

(Disadur dari Soedigdo S. dan Soedigdo P., *Pengantar cara statistika Kimia*,

Penerbit ITB, 1997, hal 41)

LAMPIRAN 7**Tabel Nilai Distribusi F (pada $\alpha = 0,05$)**

$V_2 \backslash V_1$	1	2	3	4	5
1	161.4	199.5	215.7	224.6	230.2
2	18.51	19.00	19.16	19.25	19.60
3	10.13	9.55	9.28	9.12	9.01
4	7.71	6.94	6.59	6.39	6.26
5	6.61	5.79	5.41	5.19	5.05
6	5.99	5.14	4.76	4.53	4.39
7	5.59	4.74	4.35	4.12	3.97
8	5.32	4.46	4.07	3.84	3.69
9	5.12	4.26	3.86	3.63	3.48
10	4.96	4.10	3.71	3.48	3.33
11	4.84	3.98	3.59	3.36	3.20
12	4.75	3.89	3.49	3.26	3.11
13	4.67	3.81	3.41	3.18	3.03
14	4.60	3.74	3.34	3.11	2.96
15	4.54	3.68	3.29	3.01	2.85
16	4.49	3.63	3.24	3.01	2.85
17	4.45	3.59	3.20	2.96	2.81
18	4.41	3.55	3.16	2.93	2.77
19	4.38	3.52	3.13	2.90	2.74
20	4.35	3.49	3.10	2.87	2.71

(Dasadur dari Soedigdo S. dan Soedigdo P., *Pengantar Cara Statistika*

Kimia, Penerbit ITB, 1977, hal 41)

Surat Keterangan Bakteri *Staphylococcus aureus* ATCC 29293

PEMERINTAH PROPINSI JAWA TIMUR
RUMAH SAKIT UMUM DR. SOETOMO SURABAYA
INSTALASI/SMF/BIDANG/BAGIAN MIKROBIOLOGI KLINIK
Jl. Mayjen. Prof. Dr. Moestopo No. 6-8 Surabaya, telp. (031) 5501509

SERTIFIKAT

ISOLAT *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus aureus ATCC 29293

Karakteristik / Identifikasi:

Gram : coccus gram positif


Katalase : positif

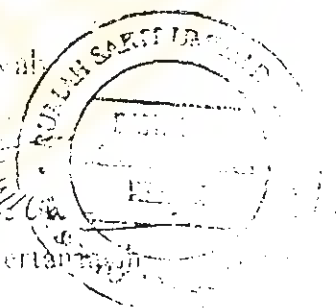
Coagulase : positif

Isolat-isolat ini diberikan untuk kepentingan pendidikan, apabila digunakan untuk Riset atau publikasi mohon dicantumkan sumber isolat dari Laboratorium Mikrobiologi Klinik RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

Atas kerjasamanya kami mengucapkan terimakasih.

Penanggung jawab


Dr. Ni Made Mertaningsih



LAMPIRAN 9

Daftar Tetapan Substituen Yang Digunakan Dalam Hubungan Struktur dan Aktivitas

Gugus	π (ar)	π (al)	MR	Es	σ meta	σ para	σ 1	σ^+	F	R
H	0,00	0,00	1,03	1,24	0,00	0,00	0,00	0,49	0,00	0,00
B(OH) ₂	-0,55		11,04		-0,01	0,12	-0,09		-0,07	0,18
Br	0,86	0,60	8,58	0,08	0,39	0,23	0,14	2,80	0,44	-0,17
Cl	0,71	0,39	6,03	0,27	0,37	0,23	0,47	2,68	0,41	-0,15
F	0,14	-0,17	0,92	0,78	0,34	0,06	0,52	3,08	0,43	-0,34
I	1,12	1,00	13,94	-0,16	0,35	0,18	0,39	2,38	0,40	-0,19
IO ₂	-3,46		63,51		0,68	0,78	0,68		0,63	0,20
NO	-0,12		5,20			0,12	0,34			
NO ₂	-0,28	-0,85	7,36	-1,28	0,71	0,78			0,67	0,16
NH ₂	-1,23	-1,19	5,42	0,63	-0,16	-0,66	0,12		0,02	-0,68
N+H ₃		-4,19			0,86	0,60	0,61		0,94	-0,27
NHOH	-1,34		7,22		-0,04	-0,34			0,06	-0,40
NHNH ₂	-0,88		8,44		-0,02	-0,55	0,14		0,17	-0,71
NHCN			10,14		0,21	0,06	0,37		0,26	-0,18
NHCHO	-0,96		10,31		0,19	0,00	0,26		0,25	-0,23
NHCH ₃	-0,47	-0,67	10,33		-0,30	-0,84			-0,11	-0,74
NHC ₂ H ₅	0,08		14,58		-0,24	-0,61			-0,11	-0,51
NHC ₆ H ₅	1,37		30,64		-0,12	-0,40			-0,02	-0,38
N(CH ₃) ₂	0,18	-0,30	15,55		-0,15	-0,83	0,06	0,62	0,10	-0,92
N+(CH ₃) ₃	-5,96	-5,26			0,88	0,82	0,93		0,89	0,00
NHCONH ₂	-1,30		13,72		-0,03	-0,24			0,04	-0,28
NHCSNH ₂	-1,40		22,19		0,22	0,16			0,23	-0,05
NHCOCH ₃	-0,97		14,83		0,21	0,00			0,28	-0,26
NHCOC ₆ H ₅	0,49		34,64		-0,19	0,02			0,09	-0,27
NHCSC ₆ H ₅			23,40		0,24	0,12			0,27	-0,13
NHSO ₂ CH ₃	-1,18		18,17		0,20	0,03	0,42		0,25	-0,20
NHSO ₂ NH ₂	-1,73		16,78							
NNC ₆ H ₅	1,69		31,31		0,32	0,39	0,25		0,28	0,13
NCO			8,82		0,27	0,19			0,29	-0,08
NCS	1,15		17,24		0,48	0,38			0,51	-0,09
O	-3,87				-0,47	-0,81			-0,35	-0,49
OH	-0,67	-1,16	2,85	0,69	0,12	-0,37	0,29	1,55	0,29	-0,64
OCH ₃	-0,02	-0,47	7,87	0,69	0,12	-0,27	0,27	1,81	0,26	-0,51
OCF ₃	1,04		7,85		0,38	0,35			0,38	0,00
OCH ₂ CH ₃	0,38	0,03	12,47		0,10	-0,24	0,27	1,64	0,22	-0,44
OCH ₂ CH ₂ CH ₃	1,05		17,06		0,10	-0,25	0,27	1,57	0,22	-0,45
O(CH) ₂ (CH ₃) ₂			17,06		0,10	-0,45	0,26		0,30	-0,72
O(CH ₂) ₃ CH ₃		1,03	21,66		0,10	-0,32	0,27	1,55	0,25	-0,55
OC ₆ H ₅	2,08		27,68		0,25	-0,03	0,39	2,24	0,34	-0,35
OCOCH ₃	-0,64	-0,27	12,47		0,39	0,31	0,33	1,29	0,41	-0,07
OCNH ₂	-1,05		11,28							
OCOC ₆ H ₅	1,46		32,33		0,21	0,13			0,23	-0,08
OSO ₂ CH ₃	-0,88		16,99		0,39	0,36			0,39	0,00
OSO ₂ C ₆ H ₅	0,93		36,70		0,36	0,33			0,36	0,00

Lanjutan Tabel Lampiran 9

Gugus	π (ar)	π (al)	MR	Es	σ_{meta}	σ_{para}	σ_i	σ^*	F	R
CBr ₃			28,81	-2,43	0,28	0,29	0,26		0,27	0,04
CCl ₃		1,31	20,12	-2,06	0,32	0,33	0,31	2,65	0,31	0,05
CF ₃	0,88	1,07	5,02	-1,16	0,43	0,54	0,42	2,85	0,38	0,19
CH ₃	0,56	0,50	5,65	0,00	-0,07	-0,17	-0,04	0,00	-0,04	-0,13
CH ₂ CH ₃	1,02	1,00	10,30	-0,07	-0,07	-0,15	-0,05	-0,10	-0,05	-0,10
CH=CH ₂	0,82		10,99		0,05	-0,02	0,09	0,52	0,07	-0,08
C≡CH	0,40	0,48	9,55		0,21	0,23	0,35		0,19	0,05
CH ₂ CH ₂ CH ₃	1,55	1,50	19,62	-1,54	-0,07	-0,13	-0,03	-0,12	-0,06	-0,08
CH(CH ₃) ₂	1,53		14,96	-0,47	-0,07	-0,15	-0,03	-0,19	-0,05	-0,10
CH(C ₂ H ₅) ₂			24,24	-1,98				-0,23		
CH ₂ CH=CH ₂	1,10		14,49				0,00	0,23		
CH=CHCH ₃			15,61			-0,04		0,36		
C(CH ₃) ₃	1,98		19,62	-1,54	-0,10	-0,20	-0,07	-0,30	-0,07	-0,13
C(C ₂ H ₅) ₃			33,55	-3,80						
(CH ₂) ₃ CH ₃			19,59	-0,39	-0,08	-0,16	-0,04	-0,13	-0,06	-0,11
(CH ₂) ₄ CH ₃			24,24	-0,40	-0,08	-0,15		-0,16	-0,06	-0,09
CH=NOH	-0,38	-1,22	10,28		0,22	0,10	0,27		0,25	-0,13
CH ₂ Br	0,79		13,39	-0,27	0,12	0,14		1,00	0,10	0,05
CH ₂ Cl	0,17		10,49	-0,24	0,11	0,12	0,15	1,05	0,10	0,03
CH ₂ F			5,43	-0,24				1,10		
CH ₂ I		1,50	18,60	-0,37	0,10	0,11	0,16	0,85	0,09	0,03
CH ₂ OH	-1,03		7,19	0,03	0,00	0,00	0,05	0,56	-0,01	0,01
CH ₂ OCH ₃	-0,78		12,06	-0,19		0,03	0,07	0,52		
CH ₂ NO ₂			12,01	-1,47				1,73		
CH ₂ NH ₂	-1,04		9,09				0,00			
CH ₂ NH ₃ ⁺	-4,09			-2,30			0,36			
CH ₂ CN	-0,57		10,11	-1,14	0,16	0,01	0,18	1,30	0,21	-0,18
CH ₂ SCN	-0,14		18,05			0,14				
CH ₂ COOH	-0,72		11,83			-0,07	0,40	1,05		
CH ₂ C ₆ H ₅	2,01		30,01	-0,38	-0,08	-0,09		0,22	-0,08	-0,01
CH ₂ OC ₆ H ₅	1,66		31,74	-0,33	0,06	0,07		0,85	0,05	0,03
CH ₂ SO ₂ C ₆ H ₅			37,85		0,15	0,16		1,37	0,14	0,03
CH ₂ SC ₆ H ₅			37,93					0,66		
CH=CHCHO			16,83		0,24	0,13			0,27	-0,12
CH=CHCOOH	0,00		17,91		0,14	0,90		1,01	-0,15	1,04
CH ₂ CH ₂ Br	0,96		18,04	-1,00			-0,80	0,49		
CH ₂ CH ₂ Cl	0,82		15,15	-0,90			-0,02	0,39		
CHBrCH ₃			18,04	-0,69				0,90		
CHClCH ₃			15,15	-0,50				0,94		
CH ₂ CH ₂ OH	-0,77		11,84				0,00	0,21		
CH ₂ CH ₂ COOH	-0,29		16,52	-0,97	-0,03	-0,07			-0,02	-0,05
CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	2,66		34,65	-0,38		-0,12		0,08		
C ₆ H ₅	1,96	2,13	25,36		0,06	-0,01		0,60	0,08	-0,08
C ₆ H ₄ CH ₃ (orto)	2,69		29,98					-0,03		
C ₆ H ₄ CH ₃ (meta)	2,69		29,98			0,01		0,48		
C ₆ H ₄ CH ₃ (para)	2,69		29,98			-0,07		0,46		
C ₆ H ₄ Cl (meta)			30,36			0,09		0,85		
C ₆ H ₄ Cl (para)			30,36			0,08		0,75		

Lanjutan Tabel Lampiran 9

Gugus	π (ar)	π (al)	MR	σ_{Es}	σ_{meta}	σ_{para}	σ_i	σ^+	F	R
C ₆ H ₄ Br (meta)			33,21		0,09	0,08		0,86	0,08	0,00
C ₆ H ₄ Br (para)			33,21			0,07		0,74		
C ₆ H ₄ F (meta)			25,25					0,82		
C ₆ H ₄ F (para)			25,25					0,62		
C ₆ H ₄ CF ₃ (meta)			29,35			0,12		0,89		
C ₆ H ₄ CF ₃ (para)			29,35					0,96		
C ₆ H ₄ CN (meta)			30,66					0,98		
C ₆ H ₄ CN (para)			30,66			0,21		1,05		
C ₆ H ₄ NO ₂ (meta)			31,69			0,17		1,09		
C ₆ H ₄ NO ₂ (para)			31,69			0,23		1,14		
C ₆ Cl ₅			49,53	0,09	0,25	0,24			0,24	0,02
C ₆ F ₅			23,98	-0,34	0,34	0,41		4,07	0,30	0,13
CH(OH)CH ₃			11,82	-0,33		-0,07		0,46		
CH(OH)C ₂ H ₅			16,44	-0,31				0,45		
CH(OH)C ₃ H ₇			21,12	-0,81						
CH(OH)C ₄ H ₉			25,71	-0,07						
CH(OH)CH ₂ OH			13,36	-1,19						
CH(OH)C ₆ H ₅	0,54		31,52	-1,76				0,76		
CH(CH ₃)C ₆ H ₅			34,66					0,11		
CH(C ₆ H ₅) ₂			54,34	0,73				0,41		
CH(OC ₆ H ₅) ₂			57,85					1,90		
CN	-0,57	-0,84	6,33		0,56	0,66	0,53	3,64	0,51	0,19
CHO	-0,65		6,88		0,35	0,42	0,25		0,31	0,13
CO ₂	-4,36	-4,67	6,05		-0,10	0,00	-0,17		-0,15	0,13
COOH	-0,32	-0,78	6,93		0,37	0,45	0,39	2,94	0,33	0,15
CONH ₂	-1,49	-1,71	9,81		0,28	0,36	0,27		0,24	0,14
CONHCH ₃	-1,27		14,57		0,35	0,36			0,34	0,05
COCH ₃	-0,55	-0,71	11,18		0,38	0,50	0,29	1,65	0,32	0,20
COC ₆ H ₅	1,05		30,33		0,34	0,43			0,30	0,16
COOCH ₃	-0,01	-0,27	12,87		0,37	0,45	0,34	2,00	0,33	0,15
COOC ₂ H ₅	0,51				0,37	0,45	0,21		0,33	0,15
COOC ₆ H ₅			30,15		0,37	0,44			0,33	0,13
PO ₃					-0,02	-0,16			0,02	-0,18
PO ₃ H			19,93		0,20	0,26			0,17	0,11
P(O)(CH ₃) ₂			21,87		0,42	0,62			0,33	0,31
P(O)(OCH ₃) ₂			21,19		0,42	0,53			0,37	0,19
P(CH ₃) ₂	0,44		30,49		0,03	0,31	0,08		-0,08	0,39
P(C ₂ H ₅) ₂			60,55		0,10	0,13			0,08	0,06
P(C ₆ H ₅) ₂			59,29		0,11	0,19			0,07	0,12
P(O)(C ₆ H ₅) ₂	0,70				0,38	0,53		1,68	0,31	0,24
SO ₂					-0,02	-0,05			-0,02	-0,03
SO ₃	-4,76			0,17	0,05	0,09			0,03	0,07
SO ₃ H			10,38		0,55					
SH	0,39	0,28	9,22		0,25	0,15	0,26		0,28	-0,11
SCN	0,41	-1,85	13,40		0,41	0,52	0,55		0,36	0,19
SF ₃	1,23		9,89		0,61	0,68	0,57		0,57	0,15

Lanjutan Tabel Lampiran 9

Gugus	π (ar)	π (al)	MR	Es	σ meta	σ para	σ ortho	σ ortho'	F	R
SCF ₃	1,44		13,81		0,40	0,50	0,42		0,35	0,18
SCH ₃	0,61	0,45	13,82	0,17	0,15	0,00	0,23	1,47	0,20	-0,18
S ⁺ (CH ₃) ₂					1,00	0,90			1,02	-0,04
SC ₂ H ₅	1,07		18,42		0,18	0,03	0,25	1,44	0,23	-0,18
SCH ₂ CH ₂ CH ₃			24,12					1,38		
SC ₆ H ₅	2,32		34,29			0,18	0,30			
SOCH ₃	-1,58		13,70		0,52	0,49	0,49	-0,48	0,52	0,01
SO ₂ NH ₂	-1,82		12,28		0,46	0,57	0,46		0,41	0,19
SO ₂ CH ₃	-1,63		13,49		0,60	0,72	0,59		0,54	0,22
SO ₂ C ₆ H ₅	0,27		33,20		0,61	0,70	0,57		0,56	0,18
SOC ₆ H ₅	-0,07		33,41			0,47	0,52			
SO ₂ CF ₃	0,55		12,86		0,40	0,50	0,78		0,73	0,26
SCOCH ₃	0,10		18,42		0,39	0,44	0,21		0,36	0,11
Si(CH ₃) ₃	2,59		24,96		-0,04	-0,07	-0,13		-0,04	-0,04
Siklopropil	2,14	1,30	22,02	-0,51		-0,02		-0,20		
Siklobutil		1,80	17,88	-0,06		-0,15		-0,15		
Siklopropilmetil		1,80	18,18					0,01		
Siklopentil	2,14	2,14	22,02	-0,51		-0,02		-0,20		
Sikloheksil	2,51	2,51	26,69	-0,79		-0,22		-0,15		
Sikloheptil			31,34	-1,10				-0,13		
Sikloheksilmetil			31,34	-0,98				-0,06		
3-Indolil	2,14		36,44							
2-Fenantril	2,33		34,51							
2-Benzoksazolil			32,74		0,30	0,33			0,28	0,07
2-Benzotiazolil	2,13		38,88		0,27	0,29			0,25	0,06
1-Naftil			41,59					-0,02		
2-Tienil	1,61		24,04		0,09	0,05		0,93	0,10	-0,04
3-Tienil	1,81		24,04		0,03	-0,02		0,65	0,04	-0,06
1-Andamantil			40,63		-0,12	-0,13		-0,16	-0,12	-0,02

LAMPIRAN 10

Daftar Tetapan Fragmentasi Oktanol-Air dari Rekker dan Manhold

Fragmen	Nilai f	Fragmen	Nilai f
Dengan C, dengan H			
C ₆ H ₅	1,902	NHCO (ar)	-1,340
C ₆ H ₄	1,697	NHCOO (ar)	-0,734
C ₆ H ₃	1,493	NHCSNH (al)	-1,833
C ₆ H ₂	1,288	NHCSNH (ar)	-1,614
C ₆ H	1,084	NHCSNH ₂ (al)	-1,409
CH ₃	0,724	NHCSNH ₂ (ar)	-1,190
CH ₂	0,519	NHCONH (al)	-2,284
CH	0,315	NHCONH (ar)	-1,408
CH=CH ₂	0,834	NHCONH ₂ (al)	-1,860
C≡CH	0,425	NHCONH ₂ (ar)	-0,984
C=NH (ar)	-1,50	NHNHCONH ₂ (al)	-2,850
CH=CHCOH (ar)	-0,141	NHSO ₂ CF ₃ (ar)	1,254
CH=CHCO (ar)	-0,565	NCONH (al)	-3,132
CH=CHCOO (ar)	-0,132	NCONH ₂ (al)	-2,708
CH=CHNO ₂ (ar)	-0,153	NCSNH (al)	-2,681
CH=CHCONH (ar)	-1,367	NCSNH ₂ (al)	-2,257
CONH (al)	-2,435	SCH ₃ (al)	0,166
CONH (ar)	-1,559	SCH ₃ (ar)	0,823
CONH ₂ (al)	-2,011		
CONH ₂ (ar)	-1,135	2-sianoguanidil	-1,573
CONHNH (al)	-3,348	akridinil	3,110
CONHNH (ar)	-2,253	barbituril	-1,500
CONHCONH ₂ (al)	-1,602	benzimidazolil	1,241
COOH (al)	-0,942	benzofuril	2,374
COOH (ar)	-0,066	benzotienil	2,901
COH (al)	-0,990	fenilaminofenil	3,665
COH (ar)	-0,333	feniloksifenil	4,026
OCH ₃ (al)	-0,821	feniltiofenil	4,140
OCH ₃ (ar)	0,274	fenotiazinil	3,665
OCH ₂ COOH (al)	-1,044	furil	1,086
OCH ₂ COOH (ar)	-0,606	imidazolil	-0,046
OOCNH (al)	-1,829	indolil	1,902
OOCNH (ar)	-1,391	kuinolinil	1,821
OOCNH ₂ (al)	-1,405	naftalenil	3,190
OOCNH ₂ (ar)	-0,967	piridinil	0,534
C ₆ H ₃ O ₂ a)	-0,020	pirolil	0,615
C ₁₀ H ₅ O ₂ b)	1,486	tienil	1,613
C ₁₄ H ₇ O ₂ c)	3,211	urasilil	-1,297

Lanjutan Tabel Lampiran 10

Fragmen	Nilai f	Fragmen	Nilai f
Dengan C, tanpa H			
C	0,110	COO (al)	-1,200
C ₆ rangka-fenil	0,880	COO (ar)	-0,543
CBr ₃ (al)	2,417	OOC (ar)	-0,981
CCl ₃ (al)	1,814	COO [•] (al)	-4,967
CF ₃ (al)	0,347	COO [•] (ar)	-4,091
CF ₃ (ar)	1,223	CO (al)	-1,633
CBr ₂ (al)	1,283	CO (ar)	-0,967
CCl ₂ (al)	0,881	CON (al)	-2,859
CF ₂ (al)	-0,097	CON (ar)	-1,983
C≡N (al)	-1,031	NCO (ar)	-1,544
C≡N (ar)	-0,155	NCS (al)	0,471
C=N (ar)	-1,930	NCS (ar)	1,347
		SCN (al)	-0,405
Tanpa C, dengan H			
H	0,204	NH (al)	-1,814
H (neg.)	0,424	NH (ar)	-0,938
OH (al)	-1,448	SH (al)	0,046
OH (ar)	-0,353	SH (ar)	0,611
NH ₂ (al)	-1,340	SO ₂ NH ₂ (ar)	-1,440
NH ₂ (ar)	-0,902	SO ₂ NH (ar)	-1,864
		NHSO ₂ (ar)	-1,645
Tanpa C, tanpa H			
Br (al)	0,258	O (al)	-1,545
Br (ar)	1,134	O (ar)	-0,450
Cl (al)	0,057	S (al)	-0,558
Cl (ar)	0,933	S (ar)	0,099
F (al)	-0,213	S-S (al)	0,320
F (ar)	0,444	SO [•] (al)	-2,790
I (al)	0,570	SO [•] (ar)	-2,130
I (ar)	1,446	SO ₂ (al)	-2,830
N (al)	-2,074	SO ₂ (ar)	-2,070
N (ar)	-0,915	SO ₂ N (ar)	-2,288
NNO (al)	-2,063		
NO ₂ (al)	-0,915	Cm (Constante magic)	0,219
NO ₂ (ar)	-0,039		

LAMPIRAN 11

Tabel Nilai-Nilai Parameter Sterik

Substituen	L	B ₁	B ₂	B ₃	B ₄	B ₅
H	2,06	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
F	2,65	1,35	1,35	1,35	1,35	1,35
Cl	3,52	1,80	1,80	1,80	1,80	1,80
Br	3,63	1,95	1,95	1,95	1,95	1,95
I	4,23	2,15	2,15	2,15	2,15	2,15
CH ₃	2,87	1,52	1,90	1,90	2,04	3,34
C ₂ H ₅	4,11	1,52	1,90	1,90	2,97	3,17
n-C ₃ H ₇	4,92	1,52	1,90	1,90	3,49	3,49
i-C ₃ H ₇	4,11	1,90	2,76	3,16	3,16	3,17
c-C ₃ H ₅	4,14	1,55	2,24	2,29	2,88	3,24
n-C ₄ H ₉	5,17	1,52	1,90	1,90	4,42	4,54
i-C ₄ H ₉	4,92	1,52	1,90	3,16	4,21	4,45
t-C ₄ H ₉	4,11	2,60	2,89	2,86	2,97	3,17
c-C ₄ H ₇	4,77	1,77	2,64	2,64	3,83	3,82
n-C ₅ H ₁₁	6,97	1,52	1,90	1,90	4,94	4,94
c-C ₅ H ₉	4,90	1,90	2,86	2,86	3,98	4,09
n-C ₆ -H ₁₃	8,22	1,52	1,90	1,90	5,87	5,96
c-C ₆ H ₁₁	6,17	1,91	3,16	3,16	3,49	3,49
CH ₂ F	3,30	1,52	1,90	1,90	2,61	2,61
CH ₂ Cl	3,89	1,52	1,90	1,90	3,46	3,46
CH ₂ Br	4,09	1,52	1,95	1,95	3,75	3,75
CH ₂ I	4,36	1,52	2,15	2,15	4,15	4,15
CH ₂ OH	3,97	1,52	1,90	1,90	2,70	2,70
CH ₂ OCH ₃	4,78	1,52	1,90	1,90	2,88	3,40
CH ₂ OCOCH ₃	5,46	1,52	1,90	1,90	4,46	4,46
CH ₂ OC ₆ H ₅	8,19	1,52	3,09	3,11	3,11	3,53
CH ₂ NHCH ₃	4,63	1,52	1,90	1,90	2,90	3,42
CH ₂ N(CH ₃) ₂	4,63	1,52	2,80	2,80	3,42	4,08
CH ₂ N ⁺ (CH ₃) ₃	4,63	1,52	2,80	2,80	3,94	4,08
CH ₂ NO ₂	3,70	1,52	2,44	2,44	3,36	3,64
CH ₂ CN	3,99	1,52	1,90	1,90	4,12	4,12
CH ₂ CH=CH ₂	5,11	1,52	1,90	1,90	3,78	3,78
CH ₂ CF ₃	4,70	1,52	2,44	2,44	3,45	3,70
CH ₂ COCH ₃	4,54	1,52	1,90	1,90	4,39	4,39
CH ₂ COOCH ₃	5,98	1,52	1,90	1,90	4,28	4,40
CH ₂ C ₆ H ₅	4,62	1,52	3,11	3,11	6,02	6,02
C ₂ H ₄ OH	4,79	1,52	1,90	1,90	3,38	3,38
C ₂ H ₄ COOH	5,97	1,52	2,35	2,67	3,05	3,31
C ₂ H ₄ CONH ₂	6,11	1,52	2,42	2,97	3,08	3,53
C ₂ H ₄ C ₆ H ₅	8,33	1,52	3,11	3,11	3,16	3,58
CHF ₂	3,30	1,71	1,75	2,26	2,56	2,61
CHCl ₂	3,98	1,88	2,63	3,24	3,24	3,46
CHBr ₂	4,09	1,92	2,85	3,50	3,50	3,75
CF ₃	3,30	1,98	2,44	2,44	2,61	2,61
CCl ₃	3,89	2,64	3,24	3,24	3,46	3,46
CBr ₃	4,09	2,86	3,50	3,50	3,75	3,75
CH=CH ₂	4,29	1,60	1,60	2,00	3,09	3,09

Lanjutan Tabel Lampiran 11

Substituen	L	B ₁	B ₂	B ₃	B ₄	B ₅
CH=CHCH ₃ (E)	5,10	1,60	1,90	2,00	3,09	3,13
CH=CHCH ₃ (Z)	4,29	1,90	1,90	2,00	3,09	4,20
CH=CHCOOH	6,15	1,60	1,83	2,51	3,11	3,46
CH=NC ₆ H ₅	8,50	1,70	1,70	2,36	4,07	4,65
COH	3,53	1,60	1,60	2,00	2,36	2,36
COCH ₃	4,06	1,60	1,90	2,36	2,93	3,13
COC ₆ H ₅	5,81	1,60	3,11	3,11	5,98	5,98
COOH	3,91	1,60	1,60	2,36	2,66	2,66
COOCH ₃	4,74	1,64	1,90	2,36	3,36	3,36
COOC ₂ H ₅	5,95	1,64	1,90	2,36	4,29	4,41
COOC ₃ H ₇	6,77	1,64	1,90	2,36	4,83	4,83
CONH ₂	4,06	1,50	1,60	2,42	3,07	3,07
CONHCH ₃	5,00	1,54	2,23	2,42	3,07	3,16
CONHNH ₂	4,90	1,50	1,95	2,41	3,28	4,97
CN	4,23	1,60	1,60	1,60	1,60	1,60
C ₆ H ₅	6,28	1,71	1,71	3,11	3,11	3,11
p-ClC ₆ H ₅	7,74	1,80	1,80	3,11	3,11	3,11
OH	2,74	1,35	1,35	1,35	1,93	1,93
OCH ₃	3,98	1,35	1,90	1,90	2,87	3,07
OC ₂ H ₅	4,80	1,35	1,90	1,90	3,36	3,36
n-OC ₃ H ₇	6,05	1,35	1,90	1,90	4,30	4,42
i-OC ₃ H ₇	4,80	1,35	1,90	3,16	3,61	4,10
c-OC ₃ H ₇	5,00	1,35	2,24	2,29	3,59	4,26
n-OC ₄ H ₉	6,86	1,35	1,90	1,90	4,79	4,79
c-OC ₄ H ₉	6,05	1,35	1,90	3,16	4,30	4,42
c-OC ₅ H ₁₁	5,50	1,35	2,86	2,90	4,00	5,21
c-OC ₆ H ₁₃	6,05	1,35	3,16	3,16	5,29	5,71
OCH ₂ OH	4,66	1,35	1,90	1,90	3,26	3,26
OCH ₂ C ₆ H ₅	8,20	1,35	3,03	3,11	3,11	3,50
OCF ₃	4,57	1,35	2,44	2,44	3,33	3,61
OCCL ₃	5,44	1,35	3,24	3,24	3,98	4,41
OCOH	3,93	1,35	1,60	1,60	3,68	3,67
OCOCH ₃	4,74	1,35	1,90	1,90	3,68	3,67
OCOC ₆ H ₅	8,15	1,64	1,70	1,84	4,40	4,40
OCOOH	4,61	1,35	1,60	1,60	3,68	3,67
OCONH ₂	4,82	1,35	1,60	1,60	3,62	3,63
OCONHCH ₃	5,51	1,35	1,90	1,90	4,55	4,55
OCN	3,87	1,35	1,60	1,60	4,01	4,01
OC ₆ H ₅	4,51	1,35	3,11	3,11	5,89	5,89
OSO ₂ CH ₃	4,66	1,35	1,90	3,57	3,86	4,10
OSO ₂ C ₆ H ₅	8,20	1,35	1,80	3,57	3,64	3,64
SH	3,47	1,70	1,70	1,70	2,33	2,33
SCH ₃	4,39	1,70	1,90	1,90	3,26	3,26
SC ₂ H ₅	5,16	1,70	1,90	1,90	3,97	3,97

Lanjutan Tabel Lampiran 11

Substituen	L	B ₁	B ₂	B ₃	B ₄	B _n
SCH ₂ OH	4,98	1,70	1,90	1,90	3,26	3,86
SCH ₂ C ₆ H ₅	6,89	1,70	3,11	3,11	3,86	4,11
SCF ₃	4,89	1,70	2,44	2,44	3,69	3,94
SCOCH ₃	5,11	1,70	1,90	1,90	4,01	4,01
SCONH ₂	5,22	1,70	1,84	1,84	4,01	3,96
SCONHCH ₃	6,15	1,70	1,90	1,90	4,88	4,99
SC ₆ H ₅	4,57	1,70	3,11	3,11	6,42	6,42
SOCH ₃	4,11	1,40	2,49	2,93	3,36	3,17
SO ₂ CH ₃	4,11	2,03	2,67	2,67	3,15	3,17
SO ₂ C ₂ H ₅	4,92	2,03	2,67	2,67	3,67	3,49
SO ₂ CF ₃	4,70	2,03	2,67	2,67	3,64	3,70
SO ₂ C ₆ H ₅	5,86	2,03	2,67	2,67	6,01	6,02
SO ₂ NH ₂	4,02	2,04	2,67	2,67	3,07	3,06
SO ₂ N(CH ₃) ₂	4,83	2,03	2,80	2,80	3,60	4,08
NH ₂	2,78	1,35	1,50	1,84	1,84	1,97
NHCH ₃	3,53	1,35	1,90	1,90	3,08	3,08
NHC ₂ H ₅	4,83	1,35	1,90	1,90	3,41	3,42
n-NHC ₃ H ₇	6,07	1,35	1,90	1,90	4,15	4,13
c-NHC ₅ H ₉	5,54	1,35	2,86	2,90	4,07	5,26
c-NHC ₆ H ₁₁	6,07	1,35	3,16	3,16	5,36	5,77
NHCH ₂ OH	4,70	1,35	1,90	1,90	3,32	3,32
NHCH ₂ C ₆ H ₅	8,24	1,35	3,09	3,11	3,11	3,53
NHCOH	4,22	1,35	1,50	1,94	3,61	3,61
NHCOCH ₃	5,09	1,35	1,90	1,94	3,61	3,61
NHCONH ₂	5,06	1,84	1,84	1,94	3,61	3,61
NHCONHCH ₃	5,89	1,35	1,94	2,80	3,61	3,68
NHCOC ₆ H ₅	8,40	1,70	3,11	3,11	3,61	3,97
NHCSNH ₂	5,06	1,35	2,34	2,57	4,18	4,18
NHNH ₂	3,47	1,35	3,11	3,11	5,95	2,97
NHSO ₂ CH ₃	4,18	1,52	1,90	3,59	3,88	4,13
N(CH ₃) ₂	3,53	1,35	2,56	2,80	2,80	3,08
NH ₃ ⁺	2,78	1,49	1,84	1,84	4,54	4,54
N ⁺ (CH ₃) ₃	4,02	2,57	2,80	2,80	2,90	3,11
NHC ₆ H ₅	8,50	1,70	1,80	3,55	3,66	4,07
NNC ₆ H ₅	8,43	1,70	1,70	1,92	4,31	4,31
NO	3,44	1,70	1,70	1,70	2,44	2,44
NO ₂	3,44	1,70	1,70	2,44	2,44	2,44
N ₃	4,62	1,50	2,34	2,57	4,18	4,18
P(CH ₃) ₂	3,88	2,00	2,84	2,97	3,29	3,32
IO ₂	4,25	2,15	2,46	3,38	3,66	3,66
2-Tienil	6,53	1,64	1,77	3,13	3,16	3,37

Data tabel disadur dari Siswandono, Soekardjo B., 2000. **Kimia Medisinal I**,
Surabaya : Airlangga University

LAMPIRAN 12
HASIL UJI REGRESI LINIER
MELALUI PROGRAM SPSS for WINDOWS RELEASE 10.0

1. f Rekker (Variabel X) dan Log A (Variabel Y)

Regression

Variables Entered/Removed^b

Model	Variables Entered	Variables Removed	Method
1	F ^a		Enter

a. All requested variables entered.

b. Dependent Variable: LOGA

Model Summary

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	,069 ^a	,005	-,072	3,716E-02

a. Predictors: (Constant), F

ANOVA^b

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	8,691E-05	1	8,691E-05	,063	,806 ^a
	Residual	1,795E-02	13	1,381E-03		
	Total	1,804E-02	14			

a. Predictors: (Constant), F

b. Dependent Variable: LOGA

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	1,368	,019		72,020	,000
	F	3,68E-03	,015	,069	,251	,806

a. Dependent Variable: LOGA

2. σ Hammet (Variabel X) dan Log A (Variabel Y)

Regression

Variables Entered/Removed^b

Model	Variables Entered	Variables Removed	Method
1	SIGMA ^a		Enter

a. All requested variables entered.

b. Dependent Variable: LOGA

Model Summary

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	,599 ^a	,359	,310	2,982E-02

a. Predictors: (Constant), SIGMA

ANOVA^b

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	6,481E-03	1	6,481E-03	7,289	,018 ^a
	Residual	1,156E-02	13	8,892E-04		
	Total	1,804E-02	14			

a. Predictors: (Constant), SIGMA

b. Dependent Variable: LOGA

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	1,358	,009		145,396	,000
	SIGMA	8,02E-02	,030	,599		

a. Dependent Variable: LOGA

3. B₁ Verloop (Variabel X) dan Log A (Variabel Y)

Regression

Variables Entered/Removed^b

Model	Variables Entered	Variables Removed	Method
1	B1 ^a		Enter

a. All requested variables entered.

b. Dependent Variable: LOGA

Model Summary

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	,055 ^a	,003	-,074	3,719E-02

a. Predictors: (Constant), B1

ANOVA^b

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	5,501E-05	1	5,501E-05	,040	,845 ^a
	Residual	1,798E-02	13	1,383E-03		
	Total	1,804E-02	14			

a. Predictors: (Constant), B1

b. Dependent Variable: LOGA

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	1,368	,022		60,863	,000
	B1	1,76E-03	,009	,055	,199	,845

a. Dependent Variable: LOGA

4. f Rekker, σ Hammet (Variabel X) dan Log A (Variabel Y)

Regression

Variables Entered/Removed^b

Model	Variables Entered	Variables Removed	Method
1	SIGMA, F ^a		Enter

a. All requested variables entered.

b. Dependent Variable: LOGA

Model Summary

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	,843 ^a	,711	,662	2,086E-02

a. Predictors: (Constant), SIGMA, F

ANOVA^b

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	1,282E-02	2	6,410E-03	14,736	,001 ^a
	Residual	5,220E-03	12	4,350E-04		
	Total	1,804E-02	14			

a. Predictors: (Constant), SIGMA, F

b. Dependent Variable: LOGA

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	1,395	,012		118,267	,000
	F	-4,8E-02	,013	-,911	-3,817	,002
	SIGMA	,173	,032	1,291	5,410	,000

a. Dependent Variable: LOGA

5. f Rekker, B₁ Verloop (Variabel X) dan Log A (Variabel Y)

Regression

Variables Entered/Removed^b

Model	Variables Entered	Variables Removed	Method
1	D1, F ^a		Enter

a. All requested variables entered.

b. Dependent Variable: LOGA

Model Summary

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	,123 ^a	,015	-,149	3,848E-02

a. Predictors: (Constant), B1, F

ANOVA^b

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	2,711E-04	2	1,355E-04	,092	,913 ^a
	Residual	1,777E-02	12	1,481E-03		
	Total	1,804E-02	14			

a. Predictors: (Constant), B1, F

b. Dependent Variable: LOGA

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	1,379	,037		37,276	,000
	F	4,32E-02	,113	,816	,382	,709
	B1	-2,4E-02	,068	-,753	-,353	,730

a. Dependent Variable: LOGA

6. σ Hammet, B₁ Verloop (Variabel X) dan Log A (Variabel Y)

Regression

Variables Entered/Removed^b

Model	Variables Entered	Variables Removed	Method
1	B1, SIGMA ^a		Enter

a. All requested variables entered.

b. Dependent Variable: LOGA

Model Summary

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	,881 ^a	,776	,739	1,834E-02

a. Predictors: (Constant), B1, SIGMA

ANOVA^b

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	1,400E-02	2	7,002E-03	20,820	,000 ^a
	Residual	4,036E-03	12	3,363E-04		
	Total	1,804E-02	14			

a. Predictors: (Constant), B1, SIGMA

b. Dependent Variable: LOGA

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	1,414	,013		107,339	,000
	SIGMA	,186	,029	1,389	6,440	,000
	B1	-3,2E-02	,007	-1,020	-4,730	,000

a. Dependent Variable: LOGA

7. f Rekker, σ Hammet, B_1 Verloop (Variabel X) dan Log A (Variabel Y)

Regression

Variables Entered/Removed^b

Model	Variables Entered	Variables Removed	Method
1	F, SIGMA, B1 ^a		Enter

a. All requested variables entered.

b. Dependent Variable: LOGA

Model Summary

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	,902 ^a	,813	,762	1,752E-02

a. Predictors: (Constant), F, SIGMA, B1

ANOVA^b

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	1,466E-02	3	4,888E-03	15,920	,000 ^a
	Residual	3,377E-03	11	3,070E-04		
	Total	1,804E-02	14			

a. Predictors: (Constant), F, SIGMA, B1

b. Dependent Variable: LOGA

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	1,434	,019		76,828	,000
	SIGMA	,189	,028	1,417	6,847	,000
	B1	-7,8E-02	,032	-2,459	-2,450	,032
	F	7,58E-02	,052	1,430	1,465	,171

a. Dependent Variable: LOGA

8. $(f \text{ Rekker})^2 \rightarrow \text{variable X dan Log A (Variabel Y)}$

Regression

Variables Entered/Removed^b

Model	Variables Entered	Variables Removed	Method
1	FKUAD ^a		Enter

a. All requested variables entered.

b. Dependent Variable: LOGA

Model Summary

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	,050 ^a	,002	-,074	3,721E-02

a. Predictors: (Constant), FKUAD

ANOVA^b

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	4,428E-05	1	4,428E-05	,032	,861 ^a
	Residual	1,800E-02	13	1,384E-03		
	Total	1,804E-02	14			

a. Predictors: (Constant), FKUAD

b. Dependent Variable: LOGA

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	1,370	,014		94,797	,000
	FKUAD	1,15E-03	,006	,050	,179	,861

a. Dependent Variable: LOGA

9. $(f \text{ Rekker})^2$ $f \text{ Rekker}$ (Variable X) dan Log A (Variabel Y)

Regression

Variables Entered/Removed^b

Model	Variables Entered	Variables Removed	Method
1	F, FKUAD ^a		Enter

a. All requested variables entered.

b. Dependent Variable: LOGA

Model Summary

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	,117 ^a	,014	-,151	3,851E-02

a. Predictors: (Constant), F, FKUAD

ANOVA^b

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	2,472E-04	2	1,236E-04	,083	,921 ^a
	Residual	1,779E-02	12	1,483E-03		
	Total	1,804E-02	14			

a. Predictors: (Constant), F, FKUAD

b. Dependent Variable: LOGA

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	1,359	,034		39,800	,000
	FKUAD	-1,1E-02	,034	-,480	-,329	,748
	F	2,86E-02	,077	,540	,370	,718

a. Dependent Variable: LOGA

10. $(f \text{ Rekker})^2$, σ Hammet (Variable X) dan Log A (Variabel Y)

Regression

Variables Entered/Removed^b

Model	Variables Entered	Variables Removed	Method
1	SIGMA ^a , FKUAD		Enter

a. All requested variables entered.

b. Dependent Variable: LOGA

Model Summary

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	,892 ^a	,796	,762	1,750E-02

a. Predictors: (Constant), SIGMA, FKUAD

ANOVA^b

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	1,437E-02	2	7,183E-03	23,457	,000 ^a
	Residual	3,674E-03	12	3,062E-04		
	Total	1,804E-02	14			

a. Predictors: (Constant), SIGMA, FKUAD

b. Dependent Variable: LOGA

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	1,379	,007		199,065	,000
	FKUAD	-2,4E-02	,005	-1,050	-5,074	,000
	SIGMA	,189	,028	1,415	6,839	,000

a. Dependent Variable: LOGA

11. $(f \text{ Rekker})^2$, B_1 Verloop (Variable X) dan Log A (Variabel Y)

Regression

Variables Entered/Removed^b

Model	Variables Entered	Variables Removed	Method
1	B1, FKUAD ^a		Enter

a. All requested variables entered.

b. Dependent Variable: LOGA

Model Summary

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	,104 ^a	,011	-,154	3,856E-02

a. Predictors: (Constant), B1, FKUAD

ANOVA^b

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	1,957E-04	2	9,784E-05	,066	,937 ^a
	Residual	1,784E-02	12	1,487E-03		
	Total	1,804E-02	14			

a. Predictors: (Constant), B1, FKUAD

b. Dependent Variable: LOGA

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	1,320	,158		8,374	,000
	FKUAD	-3,2E-02	,106	-1,400	-,308	,764
	B1	4,63E-02	,145	1,452	,319	,755

a. Dependent Variable: LOGA

12. $(f \text{ Rekker})^2$, $f \text{ Rekker}$, $\sigma \text{ Hammet}$ (Variable X) dan Log A (Variabel Y)

Regression

Variables Entered/Removed^b

Model	Variables Entered	Variables Removed	Method
1	SIGMA, F, FKUAD		Enter

a. All requested variables entered.

b. Dependent Variable: LOGA

Model Summary

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	,901 ^a	,812	,760	1,757E-02

a. Predictors: (Constant), SIGMA, F, FKUAD

ANOVA^b

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	1,464E-02	3	4,881E-03	15,812	,000 ^a
	Residual	3,396E-03	11	3,087E-04		
	Total	1,804E-02	14			

a. Predictors: (Constant), SIGMA, F, FKUAD

b. Dependent Variable: LOGA

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	1,366	,016		87,487	,000
	FKUAD	-3,9E-02	,016	-1,674	-2,431	,033
	F	3,35E-02	,035	,633	,950	,363
	SIGMA	,190	,028	1,419	6,829	,000

a. Dependent Variable: LOGA

13. $(f \text{ Rekker})^2$, $\sigma \text{ Hammet}$, $B_1 \text{ Verloop}$ (Variable X) dan
Log A (Variabel Y)

Regression

Variables Entered/Removed^b

Model	Variables Entered	Variables Removed	Method
1	SIGMA, B1, FKUAD ^a		Enter

a. All requested variables entered.

b. Dependent Variable: LOGA

Model Summary

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	,901 ^a	,811	,759	1,761E-02

a. Predictors: (Constant), SIGMA, B1, FKUAD

ANOVA^b

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	1,463E-02	3	4,876E-03	15,727	,000 ^a
	Residual	3,411E-03	11	3,101E-04		
	Total	1,804E-02	14			

a. Predictors: (Constant), SIGMA, B1, FKUAD

b. Dependent Variable: LOGA

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	1,313	,072		18,241	,000
	FKUAD	-6,9E-02	,049	-2,969	-1,420	,183
	B1	6,11E-02	,066	1,918	,922	,376
	SIGMA	,190	,028	1,422	6,823	,000

a. Dependent Variable: LOGA

14. $(\sigma \text{ Hammet})^2 \rightarrow$ variable X dan Log A (Variabel Y)

Regression

Variables Entered/Removed^b

Model	Variables Entered	Variables Removed	Method
1	SIGKUAD ^a		Enter

a. All requested variables entered.

b. Dependent Variable: LOGA

Model Summary

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	,461 ^a	,213	,152	3,305E-02

a. Predictors: (Constant), SIGKUAD

ANOVA^b

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	3,837E-03	1	3,837E-03	3,511	,084 ^a
	Residual	1,420E-02	13	1,093E-03		
	Total	1,804E-02	14			

a. Predictors: (Constant), SIGKUAD

b. Dependent Variable: LOGA

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	1,362	,010		135,212	,000
	SIGKUAD	,114	,061	,461	1,874	,084

a. Dependent Variable: LOGA

15. $(\sigma \text{ Hammet})^2$, f Rekker (Variable X) dan Log A (Variabel Y)

Regression

Variables Entered/Removed^b

Model	Variables Entered	Variables Removed	Method
1	F, SIGKUAD ^a		Enter

a. All requested variables entered.

b. Dependent Variable: LOGA

Model Summary

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	,567 ^a	,322	,209	3,193E-02

a. Predictors: (Constant), F, SIGKUAD

ANOVA^b

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	5,804E-03	2	2,902E-03	2,846	,097 ^a
	Residual	1,224E-02	12	1,020E-03		
	Total	1,804E-02	14			

a. Predictors: (Constant), F, SIGKUAD

b. Dependent Variable: LOGA

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	1,382	,017		79,567	,000
	SIGKUAD	,190	,080	,765	2,368	,036
	F	-2,4E-02	,017	-,449	-1,389	,190

a. Dependent Variable: LOGA

16. $(\sigma \text{ Hammet})^2$, $\sigma \text{ Hammet}$ (Variable X) dan Log A (Variabel Y)

Regression

Variables Entered/Removed^b

Model	Variables Entered	Variables Removed	Method
1	SIGMA, SIGKUAD ^a		Enter

a. All requested variables entered.

b. Dependent Variable: LOGA

Model Summary

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	,645 ^a	,416	,319	2,963E-02

a. Predictors: (Constant), SIGMA, SIGKUAD

ANOVA^b

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	7,504E-03	2	3,752E-03	4,273	,040 ^a
	Residual	1,054E-02	12	8,780E-04		
	Total	1,804E-02	14			

a. Predictors: (Constant), SIGMA, SIGKUAD

b. Dependent Variable: LOGA

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	1,358	,009		146,288	,000
	SIGKUAD	-,153	,142	-,617	-1,079	,302
	SIGMA	,156	,076	1,169	2,044	,064

a. Dependent Variable: LOGA

17. $(\sigma \text{ Hammet})^2$, B₁ Verloop (Variable X) dan Log A (Variabel Y)

Regression

Variables Entered/Removed^b

Model	Variables Entered	Variables Removed	Method
1	B1, SIGKUAD ^a		Enter

a. All requested variables entered.

b. Dependent Variable: LOGA

Model Summary

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	,592 ^a	,351	,243	3,124E-02

a. Predictors: (Constant), B1, SIGKUAD

ANOVA^b

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	6,327E-03	2	3,164E-03	3,241	,075 ^a
	Residual	1,171E-02	12	9,761E-04		
	Total	1,804E-02	14			

a. Predictors: (Constant), B1, SIGKUAD

b. Dependent Variable: LOGA

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	1,392	,021		65,803	,000
	SIGKUAD	,204	,081	,823	2,535	,026
	B1	-1,7E-02	,010	-,518	-1,597	,136

a. Dependent Variable: LOGA

18. $(\sigma \text{ Hammet})^2$, $\sigma \text{ Hammet}$, $f \text{ Rekker}$ (Variable X) dan
Log A (Variabel Y)

Regression

Variables Entered/Removed^b

Model	Variables Entered	Variables Removed	Method
1	SIGMA, F, SIGKUAD ^a		Enter

a. All requested variables entered.

b. Dependent Variable: LOGA

Model Summary

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	,893 ^a	,797	,742	1,823E-02

a. Predictors: (Constant), SIGMA, F, SIGKUAD

ANOVA^b

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	1,438E-02	3	4,794E-03	14,418	,000 ^a
	Residual	3,658E-03	11	3,325E-04		
	Total	1,804E-02	14			

a. Predictors: (Constant), SIGMA, F, SIGKUAD

b. Dependent Variable: LOGA

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	1,397	,010		135,091	,000
	SIGKUAD	-,190	,088	-,766	-2,168	,053
	F	-5,0E-02	,011	-,953	-4,548	,001
	SIGMA	,271	,053	2,030	5,079	,000

a. Dependent Variable: LOGA

19. $(\sigma \text{ Hammet})^2$, f Rekker, B_1 Verloop (Variable X) dan
Log A (Variabel Y)

Regression

Variables Entered/Removed^b

Model	Variables Entered	Variables Removed	Method
1	B1, SIGKUAD, F ^a		Enter

a. All requested variables entered.

b. Dependent Variable: LOGA

Model Summary

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	,624 ^a	,389	,222	3,166E-02

a. Predictors: (Constant), B1, SIGKUAD, F

ANOVA^b

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	7,014E-03	3	2,338E-03	2,332	,130 ^a
	Residual	1,103E-02	11	1,002E-03		
	Total	1,804E-02	14			

a. Predictors: (Constant), B1, SIGKUAD, F

b. Dependent Variable: LOGA

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	1,413	,033		42,610	,000
	SIGKUAD	,214	,082	,862	2,594	,025
	F	7,78E-02	,094	1,469	,827	,426
	B1	-6,4E-02	,058	-2,001	-1,098	,295

a. Dependent Variable: LOGA

20. $(\sigma \text{ Hammet})^2$, $\sigma \text{ Hammet}$, $B_1 \text{ Verloop}$ (Variable X) dan
Log A (Variabel Y)

Regression

Variables Entered/Removed^b

Model	Variables Entered	Variables Removed	Method
1	SIGMA, B1, SIGKUAD ^a		Enter

a. All requested variables entered.

b. Dependent Variable: LOGA

Model Summary

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	,926 ^a	,857	,818	1,533E-02

a. Predictors: (Constant), SIGMA, B1, SIGKUAD

ANOVA^b

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	1,546E-02	3	5,152E-03	21,928	,000 ^a
	Residual	2,584E-03	11	2,349E-04		
	Total	1,804E-02	14			

a. Predictors: (Constant), SIGMA, B1, SIGKUAD

b. Dependent Variable: LOGA

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	1,415	,011		128,360	,000
	SIGKUAD	-,183	,074	-,737	-2,486	,030
	B1	-3,3E-02	,006	-1,051	-5,818	,000
	SIGMA	,280	,045	2,093	6,233	,000

a. Dependent Variable: LOGA

21. $(\sigma \text{ Hammet})^2$, $\sigma \text{ Hammet}$, $f \text{ Rekker}$, $B_1 \text{ Verloop}$ (Variable X) dan
Log A (Variabel Y)

Regression

Variables Entered/Removed^b

Model	Variables Entered	Variables Removed	Method
1	F, SIGKUAD, SIGMA, B1 ^a		Enter

a. All requested variables entered.

b. Dependent Variable: LOGA

Model Summary

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	,939 ^a	,882	,834	1,461E-02

a. Predictors: (Constant), F, SIGKUAD, SIGMA, B1

ANOVA^b

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	1,591E-02	4	3,977E-03	18,641	,000 ^a
	Residual	2,133E-03	10	2,133E-04		
	Total	1,804E-02	14			

a. Predictors: (Constant), F, SIGKUAD, SIGMA, B1

b. Dependent Variable: LOGA

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	1,432	,016		91,924	,000
	SIGKUAD	-,171	,071	-,687	-2,415	,036
	B1	-7,2E-02	,027	-2,249	-2,673	,023
	SIGMA	,277	,043	2,069	6,457	,000
	F	6,31E-02	,043	1,192	1,454	,177

a. Dependent Variable: LOGA

22. $(B_1 \text{ Verloop})^2 \rightarrow \text{variable X dan Log A (Variabel Y)}$

Regression

Variables Entered/Removed^b

Model	Variables Entered	Variables Removed	Method
1	B1KUAD ^a		Enter

a. All requested variables entered.

b. Dependent Variable: LOGA

Model Summary

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	,035 ^a	,001	-,076	3,723E-02

a. Predictors: (Constant), B1KUAD

ANOVA^b

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	2,260E-05	1	2,260E-05	,016	,900 ^a
	Residual	1,802E-02	13	1,386E-03		
	Total	1,804E-02	14			

a. Predictors: (Constant), B1KUAD

b. Dependent Variable: LOGA

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	1,371	,015		90,427	,000
	B1KUAD	2,30E-04	,002	,035	,128	,900

a. Dependent Variable: LOGA

23. $(B_1 \text{ Verloop})^2$, f Rekker (Variable X) dan Log A (Variabel Y)

Regression

Variables Entered/Removed^b

Model	Variables Entered	Variables Removed	Method
1	F, B1KUAD ^a	.	Enter

a. All requested variables entered.

b. Dependent Variable: LOGA

Model Summary

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	,152 ^a	,023	-,140	3,832E-02

a. Predictors: (Constant), F, B1KUAD

ANOVA^b

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	4,169E-04	2	2,085E-04	,142	,869 ^a
	Residual	1,762E-02	12	1,469E-03		
	Total	1,804E-02	14			

a. Predictors: (Constant), F, B1KUAD

b. Dependent Variable: LOGA

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	1,359	,027		50,568	,000
	B1KUAD	-3,7E-03	,008	-,571	-,474	,644
	F	3,31E-02	,064	,624	,518	,614

a. Dependent Variable: LOGA

24. $(B_1 \text{ Verloop})^2$, σ Hammet (Variable X) dan Log A (Variabel Y)

Regression

Variables Entered/Removed^b

Model	Variables Entered	Variables Removed	Method
1	SIGMA, B1KUAD ^a		Enter

a. All requested variables entered.

b. Dependent Variable: LOGA

Model Summary

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	,900 ^a	,810	,778	1,691E-02

a. Predictors: (Constant), SIGMA, B1KUAD

ANOVA^b

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	1,461E-02	2	7,305E-03	25,561	,000 ^a
	Residual	3,430E-03	12	2,858E-04		
	Total	1,804E-02	14			

a. Predictors: (Constant), SIGMA, B1KUAD

b. Dependent Variable: LOGA

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	1,383	,007		194,788	,000
	B1KUAD	-6,9E-03	,001	-1,055	-5,333	,000
	SIGMA	,189	,026	1,414	7,144	,000

a. Dependent Variable: LOGA

25. $(B_1 \text{ Verloop})^2$, $B_1 \text{ Verloop}$ (Variable X) dan Log A (Variabel Y)

Regression

Variables Entered/Removed^b

Model	Variables Entered	Variables Removed	Method
1	B1, B1KUAD ^a	.	Enter

a. All requested variables entered.

b. Dependent Variable: LOGA

Model Summary

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	,195 ^a	,038	-,122	3,803E-02

a. Predictors: (Constant), B1, B1KUAD

ANOVA^b

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	6,830E-04	2	3,415E-04	,236	,793 ^a
	Residual	1,736E-02	12	1,446E-03		
	Total	1,804E-02	14			

a. Predictors: (Constant), B1, B1KUAD

b. Dependent Variable: LOGA

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	1,313	,086		15,237	,000
	B1KUAD	-1,2E-02	,018	-1,783	-,659	,522
	B1	5,82E-02	,086	1,828	,676	,512

a. Dependent Variable: LOGA

26. $(B_1 \text{ Verloop})^2$, f Rekker, σ Hammet (Variable X) dan
Log A (Variabel Y)

Regression

Variables Entered/Removed^b

Model	Variables Entered	Variables Removed	Method
1	SIGMA, F, B1KUAD		Enter

a. All requested variables entered.

b. Dependent Variable: LOGA

Model Summary

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	,904 ^a	,818	,768	1,728E-02

a. Predictors: (Constant), SIGMA, F, B1KUAD

ANOVA^b

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	1,476E-02	3	4,919E-03	16,476	,000 ^a
	Residual	3,284E-03	11	2,985E-04		
	Total	1,804E-02	14			

a. Predictors: (Constant), SIGMA, F, B1KUAD

b. Dependent Variable: LOGA

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	1,376	,012		111,336	,000
	B1KUAD	-9,2E-03	,004	-1,417	-2,547	,027
	F	2,01E-02	,029	,380	,699	,499
	SIGMA	,188	,027	1,404	6,931	,000

a. Dependent Variable: LOGA

27. $(B_1 \text{ Verloop})^2$, $B_1 \text{ Verloop}$, $\sigma \text{ Hammet}$ (Variable X) dan
Log A (Variabel Y)

Regression

Variables Entered/Removed^b

Model	Variables Entered	Variables Removed	Method
1	B1, SIGMA, B1KUAD ^a		Enter

a. All requested variables entered.

b. Dependent Variable: LOGA

Model Summary

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	,905 ^a	,820	,771	1,719E-02

a. Predictors: (Constant), B1, SIGMA, B1KUAD

ANOVA^b

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	1,479E-02	3	4,930E-03	16,682	,000 ^a
	Residual	3,251E-03	11	2,955E-04		
	Total	1,804E-02	14			

a. Predictors: (Constant), B1, SIGMA, B1KUAD

b. Dependent Variable: LOGA

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	1,353	,039		34,358	,000
	B1KUAD	-1,3E-02	,008	-1,994	-1,630	,131
	SIGMA	,187	,027	1,397	6,909	,000
	B1	3,05E-02	,039	,956	,778	,453

a. Dependent Variable: LOGA