

# Studi Hubungan Kuantitatif Sifat Lipofilik ( $\pi$ HANSCH), Elektronik ( $\sigma$ HAMMET), dan Sterik (ES TAFT) dengan Aktivitas Antibakteri (Diameter Daerah Hambatan) *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 dari Turunan N-Benzoil Sefaleksin

Damaranie Dipahayu<sup>1\*</sup>, Bambang Soekardjo<sup>2</sup>, Ruly Susilowati<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Bidang Ilmu Farmasetika dan Teknologi Farmasi, Akademi Farmasi Surabaya

<sup>2</sup> Kimia Farmasi, Farmasi, Universitas Airlangga

<sup>2</sup> Kimia Farmasi, Farmasi, Universitas Airlangga

<sup>\*</sup>E-mail : [d.dipahayu@gmail.com](mailto:d.dipahayu@gmail.com)

## ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan untuk mencari hubungan kuantitatif antara parameter sifat lipofilik ( $\pi$  Hansch), elektronik ( $\sigma$  Hammet) dan sterik (ES Taft) dengan aktivitas antibakteri yang ditunjukkan dengan diameter daerah hambatan *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 90277 dari turunan N-Benzoil Sefaleksin. Turunan N-Benzoil Sefaleksin yang digunakan dalam penelitian ini adalah N- Benzoil sefaleksin; N-[4- metilbenzoil] sefaleksin; N-[4- klorobenzoil] sefaleksin and N-[3,4- diklorobenzoil] sefaleksin. Aktivitas antibakteri dilakukan secara uji mikrobiologi menggunakan difusi silinder logam pada media Antibiotika-1. Data penelitian dianalisa secara regresi dengan derajat kepercayaan ( $\alpha = 0,05$ ). Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang linier antara variabel bebas yaitu parameter sifat lipofilik ( $\pi$  Hansch), elektronik ( $\sigma$  Hammet) dan sterik (ES Taft) dari turunan N-Benzoil Sefaleksin dengan variabel tergantung yaitu diameter daerah hambatan pertumbuhan bakteri *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 90277. Hubungan tersebut dinyatakan dengan suatu persamaan.

**Kata kunci :** turunan N-Benzoil Sefaleksin, lipofilik ( $\pi$  Hansch), elektronik ( $\sigma$  Hammet), sterik (ES Taft), hubungan kuantitatif struktur dan aktivitas, diameter zona hambat

## ABSTRACT

The aims of this research are to studies the quantitative relationship between lipophilicity ( $\pi$  Hansch); electronicity ( $\sigma$  Hammet); stericity (ES Taft) parameters and antibacterial activity of N- Benzoil cephalixin derivate (inhibit area diameter) on *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 90277. The N- Benzoil cephalixin derivate which used in this research are N- Benzoil cephalixin; N-[4- methylbenzoil] cephalixin; N-[4- chlorobenzoil] cephalixin and N-[3,4- dichlorobenzoil] cephalixin. Antibacterial activity was done through assessment microbiological using metal cylinder diffusion on antibiotic-1 media. The experimental data was carried out by regression analyzed with  $\alpha = 0.05$ . The result showed that there are linier relationship between lipophilicity ( $\pi$  Hansch); electronicity ( $\sigma$  Hammet); stericity (ES Taft) parameters of N- Benzoil cephalixin derivate (as independent variable) and inhibition zone (diameter against *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 90277 as dependent variable). The relationship are represented by equation.

**Keywords :** N- Benzoil cephalixin derivate (lipophilicity ( $\pi$  Hansch), electronicity ( $\sigma$  Hammet) and stericity (ES Taft) parameter); quantitative structure activity relationship; antibacterial activity (inhibit area diameter)

## 1. PENDAHULUAN

Infeksi merupakan penyakit utaman di seluruh negara berkembang termasuk Indonesia. Antibiotika merupakan senyawa antibakteri yang memiliki peranan penting dalam mengobati berbagai jenis infeksi yang ditimbulkan oleh bakteri. Antibiotika merupakan suatu zat yang dibentuk oleh suatu mikroorganisme (bakteri, fungi dan *actinomyces* )

yang dapat menghambat pertumbuhan mikroorganisme lain. Terdapat beberapa golongan antibiotika yang diklasifikasikan berdasar sifat fisika, kimia dan aktivitas farmakologi yaitu spektrum antimikroba dan mekanisme aksi (Goodman and Gilman, 2006) Terdapat dua jenis asal antibiotika yaitu dari alam dan sintesis parsial yang memiliki sifat lebih baik (Goodman and Gilman, 2006)

Salah satu golongan antibiotika adalah antibiotika  $\beta$ -lactam yaitu turunan penisilin, sefalosporin dan carbapenems. Antibiotika jenis ini bekerja dengan cara menghambat sintesis dinding sel bakteri (bakterisid). Turunan Sefalosporin digunakan untuk pengobatan infeksi oleh bakteri yang resisten terhadap penisilin. Mekanisme kerja turunan sefalosporin adalah dengan menghambat biosintesis peptidoglikan sehingga menyebabkan dinding sel bakteri kehilangan kekuatan dan kekakuan dan berujung pada kematian bakteri. Bagian struktur sefalosporin mirip dengan bagian rangkaian asam amino pada peptidoglikan bakteri yaitu D-alanil-D-alanin dan L-alanil-D-asam glutamat.

Sefaleksis merupakan turunan sefalosporin generasi pertama. Turunan sefalosporin tahan terhadap  $\beta$ -laktamase luar sel yang dihasilkan oleh *Staphylococcus aureus* (bakteri gram positif) namun tidak tahan bila dihasilkan dari bakteri gram negatif. Sefaleksis digunakan terutama untuk pengobatan infeksi saluran seni karena sedikit diikat oleh protein plasma dan sebagian besar disekresikan melalui ginjal dalam bentuk tidak berubah. Sefaleksis juga digunakan untuk pengobatan infeksi pada saluran napas, kulit dan jaringan lunak (Siswandono dan Soekardjo, B, 2000)

Modifikasi struktur Sefaleksis dilakukan dalam upaya untuk mengoptimalkan kinerja antibiotika Sefaleksis. Modifikasi tersebut adalah asilasi gusur amino sefaleksis dengan turunan benzoil klorida dengan substituen bervariasi sehingga diperoleh turunan N-benzoilsefaleksis. Turunan N-benzoilsefaleksis diharapkan memiliki aktifitas antibakteri terhadap bakteri gram negatif yaitu *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 90277 yang lebih tinggi dibanding sefaleksis (Hardjono, 2002)

Pendekatan hubungan struktur dan aktivitas biologis mulai berkembang pesat setelah tahun 1960 dengan dipelori oleh Corwin Hansch dan kawan-kawan. Hansch dkk menghubungkan struktur kimia dan aktivitas biologis melalui sifat kimia fisika umum seperti kelarutan lemak, derajat ionisasi atau ukuran molekul. Dalam studi hubungan kuantitatif dengan sifat kimia fisika, parameter yang menggambarkan perubahan sifat kimia fisika adalah parameter lipofilik, elektronik dan sterik (Siswandono dan Soekardjo, B, 1995). Parameter kimia fisika merupakan petunjuk untuk mengetahui pengaruh suatu gugus kimia terhadap sifat kimia fisika senyawa induk (Smith, H, J dan William, H, 1988).

Sifat lipofilik adalah kelarutan relatif senyawa dalam fase lemak dan fase air. Sifat lipofilik yang sering digunakan dalam studi Hubungan Kuantitatif Struktur dan Aktivitas (HKSA) model Hansch adalah nilai logaritma koefisien partisi ( $\log P$ ), tetapan  $\pi$  Hansch, tetapan fragmentasi  $f$  Rekker dan tetapan kromatografi ( $R_M$ ).

Sifat elektronik adalah sifat kemampuan senyawa untuk terionisasi dalam berbagai lingkungan pH, kemampuan menarik atau mendorong elektron, menangkap atau melepaskan proton dalam sistem lingkungan redoks. Sifat elektronik yang sering digunakan dalam studi HKSA model Hansch adalah tetapan  $\sigma$  Hammett, tetapan  $\sigma$  Charton, tetapan  $\sigma^*$  Taft, tetapan F, R Swain-Lupton dan tetapan disosiasi ( $pK_a$ ).

Sifat sterik adalah sifat kemruahan molekul dalam ruang. Sifat sterik yang sering digunakan dalam studi HKSA model Hansch adalah Es Taft, tetapan Van Der Waals, tetapan U Charton, tetapan sterimol Verloop, Refraksi Molar (RM) dan Parakor (Siswandono dan Soekardjo, B, 1995).

Pada proses distribusi atau pengangkutan obat, penembusan membran biologis sangat dipengaruhi oleh kelarutan obat dalam lemak/air dan derajat ionisasi ( $pK_a$ ) sehingga parameter kimia fisika dalam HKSA yang berperan adalah parameter lipofilik dan elektronik. Sifat sterik sangat dipengaruhi oleh ikatan kimia, kerapatan elektron, ukuran molekul dan efek stereokimia. Oleh karena itu dalam proses interaksi obat-reseptor, ketiga parameter sifat kimia fisika tersebut ikut dilibatkan (Siswandono dan Soekardjo, B, 1995).

Sehubungan dengan pentingnya sifat lipofilik, elektronik dan sterik dalam menentukan aktivitas biologis suatu senyawa, maka dalam penelitian ini perlu dilakukan studi hubungan antara parameter tersebut dengan aktivitas antibakteri turunan N-benzoilsefaleksis dengan menggunakan metode Hansch.

Senyawa yang digunakan dalam penelitian ini adalah hasil modifikasi molekul sefaleksis yaitu N-benzoil sefaleksis; N-[4-metilbenzoil] sefaleksis; N-[4-klorobenzoil] sefaleksis dan N-[3,4-diklorobenzoil] sefaleksis. Sebagai senyawa baru, data mengenai turunan N-benzoilsefaleksis masih kurang lengkap sehingga dengan melakukan studi hubungan struktur kimia dan aktivitas biologis diharapkan dapat diketahui sifat-sifat kimia fisika yang berguna untuk

melengkapi informasi tentang senyawa antibakteri turunan N-benzoilsefaleksin.

Pada penelitian ini, sifat lipofilik yang dipilih adalah metode  $\pi$  Hansch karena metode ini dapat digunakan untuk menentukan sifat lipofilik tanpa mengukur log P melalui percobaan sehingga pengerjaannya menjadi lebih praktis. Sifat elektronik ditentukan dengan metode  $\sigma$  Hammett dan sifat sterik ditentukan dengan cara  $E_s$  Taft.  $\pi$  Hansch,  $\sigma$  Hammett dan  $E_s$  Taft merupakan parameter kimia fisika yang paling sering digunakan dalam HKSA dan nilai parameter tersebut dapat diperoleh dari tabel yang telah tersedia (Siswandono dan Soekardjo, B, 1995).

Uji penentuan sensitivitas mikroba terhadap suatu antibiotika idealnya dilakukan sebelum pemakaian antibiotika tersebut secara klinis (Pelezar, 1986). Penentuan aktivitas antibakteri dapat dilakukan dengan dua cara yaitu *in vivo* dan *in vitro*. Metode *in vivo* lebih rumit dibanding metode *in vitro* sebab adanya hubungan timbal balik antara obat, mikroorganisme dan kondisi atau keadaan pasien (Pelezar, 1986). Metode *in vitro* dapat dilakukan dengan cara difusi dan dilusi. Metode difusi sering digunakan dengan alasan faktor ketelitian lebih baik, rentang konsentrasi zat uji lebih besar, keterulangan tinggi dan lebih ekonomis. Uji aktivitas antibakteri senyawa antibiotika metode difusi, dilakukan pada media pertumbuhan bakteri yang sesuai dan hasil yang diperoleh berupa kadar hambat minimal atau diameter daerah hambatan (Jawetz et al, 1986).

Pada penelitian ini, penentuan aktivitas turunan N-benzoilsefaleksin secara mikrobiologis dilakukan dengan metode difusi pada media agar Antibiotika-1. Aktivitas yang diteliti dinyatakan dalam diameter daerah hambatan pertumbuhan bakteri. Diameter daerah hambatan adalah daerah jernih yang mengelilingi tempat antibiotika diletakkan. Zona jernih tersebut merupakan zona terjadinya hambatan pertumbuhan bakteri.

Bakteri uji yang digunakan adalah *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 90277 yaitu suatu bakteri Gram-negatif yang menyebabkan infeksi pada luka dan luka bakar, infeksi telinga yang bernanah, meningitis, infeksi saluran kemih dan saluran pernafasan (Bonang, G dan Enggar, S, K, 1982).

## 2. METODE

### Uji kualitatif senyawa turunan N-benzoilsefaleksin

Uji kualitatif meliputi pemeriksaan organoleptis, penentuan titik lebur dan penentuan Rf. Pemeriksaan

organoleptis meliputi bentuk, warna dan bau. Penentuan titik lebur menggunakan alat “*Electrothermal Melting Point Apparatus*” dengan cara sedikit serbuk senyawa turunan N-benzoilsefaleksin yang telah digerus halus dimasukkan ke dalam pipa kapiler yang salah satu ujungnya terturup, pengamatan dilakukan saat pipa kapiler dimasukkan ke dalam alat yaitu saat mulai melebur hingga serbuk habis melebur. Penentuan nilai Rf dilakukan dengan metode KLT. Larutan uji dibuat dengan melarutkan serbuk pada pelarut aseton, totalan larutan uji pada plat KLT kemudian dimasukkan pada masing-masing chamber yang telah jenuh dengan eluen aseton: metanol:kloroform = 1:1:3 dan aseton: etanol: kloroform = 2:2:1. Setelah plat jenuh eluen, plat dikeluarkan dari chamber dan diperiksa dibawah sinar UV dan diukur nilai Rf nya yaitu jarak totalan noda dibagi jarak tempuh eluen.

### Penentuan parameter lipofilik

Parameter lipofilik yang digunakan adalah  $\pi$  Hansch. Nilai tetapan lipofilik turunan N-benzoilsefaleksin ditentukan secara teoritis dengan cara memperoleh nilai  $\pi$  dari tabel (Siswandono dan Soekardjo, B, 1995).

### Penentuan parameter elektronik

Parameter elektronik yang digunakan adalah  $\sigma$  Hammett, nilai tetapan elektronik turunan N-benzoilsefaleksin ditentukan secara teoritis dengan cara memperoleh nilai  $\sigma$  Hammett dari tabel  $\sigma$  Hammett (Siswandono dan Soekardjo, B, 1995).

### Penentuan parameter Sterik

Parameter sterik yang digunakan adalah tetapan sterik  $E_s$  Taft. Nilai tetapan sterik ( $E_s$ ) turunan N-benzoilsefaleksin ditentukan secara teoritis dengan cara memperoleh nilai  $E_s$  dari tabel (Siswandono dan Soekardjo, B, 1995).

### Pembuatan media agar Antibiotika- 1

Media agar Antibiotika-1 ditimbang 30,0 gram, dilarutkan dalam 1 liter air suling, dipanaskan dan diaduk hingga larut dan homogen. Media disterilkan dengan otoklaf suhu 121 °C selama 15 menit

### Pembuatan inokulum *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 90277

Biakan *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 90277 (didapat resmi dari Lab. Bakteriologi dan Mikologi Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga) ditanam pada media miring Antibiotika-1 secara merata, diinkubasi pada suhu 37 °C selama 24 jam. Biakan *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 90277

tersebut disuspensikan dalam larutan NaCl isotonis 5,0 mL dan dikocok hingga homogen. Suspensi tersebut diencerkan sedemikian rupa dan diukur serapannya dengan spektrofotometer visible pada  $\lambda$  580 nm hingga diperoleh transmisi 25 %. Larutan NaCl isotonis digunakan sebagai blanko. Suspensi inokulum transmisi 25 % digunakan untuk uji aktivitas (FI Ed IV, 1995)

#### Pembuatan larutan uji

Ditimbang 100,0 mg senyawa N- Benzoil sefaleksin ditambah metanol ad tepat larut kemudian ditambah aquadest ad 25,0 mL hingga didapat kadar 4.000 ppm.

Ditimbang senyawa N-[4- metilbenzoil] sefaleksin; N-[4- klorobenzoil] sefaleksin dan N-[3,4- diklorobenzoil] sefaleksin masing- masing 100,0 mg dan masing- masing dilarutkan dengan aseton ad 25,0 mL hingga didapat kadar 4.000 ppm.

#### Penentuan diameter daerah hambatan

Suspensi inokulum kuman 50,0  $\mu$ L dimasukkan ke dalam cawan petri steril dengan teknik aseptis kemudian ditambahkan media Antibiotika-1 steril sebanyak 18 mL (suhu 45-50)  $^{\circ}$ C. Cawan petri tersebut digerak-gerakkan sedemikian rupa hingga campuran homogen dan ditunggu hingga memadat pada suhu kamar.

Silinder logam diletakkan pada permukaan agar yang memadat kemudian dituang larutan uji sebanyak 150  $\mu$ L , tahapan yang sama dilakukan untuk blanko pelarut metanol dan aseton. Masing- masing tahapan dilakukan replikasi sebanyak 4 kali.

#### Analisis hubungan kuantitatif parameter kimia fisika dengan aktivitas antibakteri turunan N-benzoil sefaleksin terhadap *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027

Hubungan kuantitatif parameter lipofilik, elektronik dan sterik (sebagai struktur kimia) dari masing masing substituen senyawa turunan N-benzoil sefaleksin dengan nilai aktivitas biologis senyawa turunan N-benzoil sefaleksin terhadap *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, dihitung dengan menggunakan statistik *SPPS 11.0 for Windows*.

Parameter sifat kimia fisika sebagai variabel bebas ( nilai X) dan log diameter daerah hambatan sebagai variabel tergantung (nilai Y)

Perhitungan HKSA melalui parameter sifat kimia fisika menggunakan analisis regresi liner dan non

Regresi linier untuk satu parameter :

$$\text{Log A} = \text{Ax} + \text{b}$$

Regresi linier untuk dua parameter :

$$\text{Log A} = \text{aX}_1 + \text{bX}_2 + \text{c}$$

Regresi non linier untuk satu parameter :

$$\text{Log A} = \text{a(X)}^2 + \text{b}$$

$$\text{Log A} = \text{a(X)}^2 + \text{bX} + \text{c}$$

Regresi non linier untuk dua parameter :

$$\text{Log A} = -\text{a(X}_1)^2 + \text{bX}_1 + \text{cX}_2 + \text{d}$$

$$\text{Log A} = -\text{a(X}_1)^2 + \text{bX}_1 + \text{cX}_2 + \text{dX}_3 + \text{e}$$

Kemaknaan persamaan yang dilihat yaitu kriteria statistik r dan F.

### 3. HASIL DAN PEMBAHASAN

#### Hasil uji kualitatif turunan N-benzoil sefaleksin

Pada penelitian ini senyawa uji yang digunakan terlebih dahulu diuji secara kualitatif meliputi pemeriksaan organoleptis, penentuan jarak lebur dan pemeriksaan nilai retensi faktor (Rf) dari noda totalan dengan metode KLT. Uji kualitatif ini dilakukan untuk memastikan bahwa benar senyawa yang digunakan pada penelitian ini adalah senyawa turunan N-benzoil sefaleksin yang dimaksud. Hasil uji kualitatif akan dibandingkan dengan Laporan Hasil Pemeriksaan Senyawa yang telah dikerjakan sebelumnya oleh Drs. Suko Hardjono, MS pada tahun 2002. Data uji kualitatif dapat dilihat pada tabel 1:

**Tabel 1. Pemeriksaan kualitatif turunan N-benzoil sefaleksin**

	1	2	3	4	5
Bentuk	Amorf	Amorf	Amorf	Amorf	Amorf
Bau	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas
Warna	Putih Tulang	Putih Tulang	Putih Tulang	Putih sedikit Kuning	Putih Tulang
Jarak Lebur ( $^{\circ}$ C)	183-186	195-198	188-191	189-192	196-199
Rf Fase Gerak 1	0,14	0,15	0,16	0,16	0,18
Rf Fase Gerak 2	0,61	0,69	0,70	0,70	0,73

Keterangan tabel 1 :

1. N- Benzoil sefaleksin
2. N-[4- metilbenzoil] sefaleksin

3. N-[4- klorobenzoil] sefaleksin
4. N-[2,4- diklorobenzoil] sefaleksin
5. N-[3,4- diklorobenzoil] sefaleksin

Untuk penentuan Rf:

1. Fase gerak 1 KLT : aseton: metanol: kloroform = 1:1:3
2. Fase gerak 2 KLT : aseton: etanol: kloroform = 2:2:1

Dari hasil uji kualitatif pada tabel 1, diketahui bahwa senyawa uji yang digunakan adalah benar senyawa N-benzoil sefaleksin dan turunannya.

### Penentuan nilai parameter lipofilik, elektronik, sterik dari senyawa turunan N- benzoil sefaleksin

Nilai parameter lipofilik ( $\pi$  Hansch), elektronik ( $\sigma$  Hammett) dan sterik ( $E_s$  Taft) dari masing masing substituen, diperoleh dari tabel nilai substituen (Siswandono dan Soekardjo, B, 2000). Nilai tersebut, diperlihatkan pada tabel 2.

**Tabel 2. Nilai parameter lipofilik, elektronik dan sterik gugus turunan N- benzoil sefaleksin**

Senyawa	Gugus	Sebagai Nilai X						
		$\pi$ (ar)	$\pi$ (ar)	$\sigma$ $\sigma_p$	$\sigma$ $\sigma_{m+p}$	$\sigma^2$	Es	Es <sup>2</sup>
N- benzoil sefaleksin	H	0,00	0,00	0,00		0,00	1,24	1,54
N- N-[4- metilbenzoil] sefaleksin	CH <sub>3</sub>	0,56	0,31	-0,17		0,03	0,00	0,00
N-[4- klorobenzoil] sefaleksin	Cl	0,71	0,50	0,23		0,05	0,27	0,07
N-[2,4- diklorobenzoil] sefaleksin	2Cl	1,42	2,02	0,23		0,05	0,54	0,29
N-[3,4- diklorobenzoil] sefaleksin	2Cl	1,42	2,02		0,60	0,36	0,54	0,29

Keterangan :

- $\pi$  (ar) : nilai parameter lipofilik  $\pi$  Hansch pada senyawa aromatis  
 $\sigma_p$  : nilai parameter elektronik  $\sigma$  Hammett pada posisi para  
 $\sigma_{m+p}$  : nilai parameter elektronik  $\sigma$  Hammett pada posisi meta+ para  
 Es : nilai parameter sterik  $E_s$  Taft

Nilai tiap parameter pada tabel 2 digunakan sebagai nilai x yaitu nilai variabel bebas. Nilai tersebut nantinya digunakan untuk mencari persamaan regresi.

### Hasil penentuan aktivitas antibakteri turunan N-benzoil sefaleksin terhadap *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027

Penentuan aktivitas antibakteri dengan cara difusi silinder logam, menggunakan campuran media agar padat Antibiotika-1 sebanyak 18 mL dan inokulum kuman 50  $\mu$ L. Volume larutan uji yang ditambahkan pada silinder logam adalah sebanyak 150  $\mu$ L konsentrasi 4.000 ppm. Pengukuran luas diameter

daya hambat dilakukan setelah diinkubasi suhu 37 °C selama 24 jam. Diameter daya hambat diperlihatkan pada tabel 3.

Log nilai diameter daerah hambatan pada tabel 3, merupakan nilai Y, yang akan digunakan untuk mencari persamaan regresi linier

### Hasil analisis hubungan kuantitatif parameter kimia fisika dengan aktivitas antibakteri turunan N- benzoil sefaleksin terhadap *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027

Analisa data nilai X dan Y dengan program SPSS 11,0 dinyatakan dengan hasil analisa HKSA pada tabel 4.

**Tabel 3. Hasil pengukuran aktivitas senyawa turunan N- benzoil sefaleksin (diameter daerah hambatan) terhadap *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027**

Senyawa	Sebagai Nilai Y							
	Aktivitas antibakteri (A) (Diameter Daerah Hambatan)				Log A			
	1	2	3	4	1	2	3	4
N- benzoil sefaleksin	12,20	12,32	11,70	12,40	1,09	1,09	1,07	1,09
N-[4- metilbenzoil] sefaleksin	13,38	12,84	13,34	12,80	1,13	1,11	1,13	1,11
N-[4- klorobenzoil] sefaleksin	11,20	11,28	11,18	11,38	1,05	1,05	1,05	1,06
N-[2,4- klorobenzoil] sefaleksin	13,04	12,96	13,34	13,56	1,12	1,11	1,13	1,13

Senyawa	Sebagai Nilai Y							
	Aktivitas antibakteri (A) (Diameter Daerah Hambatan)				Log A			
	1	2	3	4	1	2	3	4
N-[3,4- klorobenzoil] sefaleksin	11,30	11,30	11,26	11,38	1,05	1,05	1,05	1,06
Metanol	0	0	0	0	-	-	-	-
Aseton	0	0	0	0	-	-	-	-

**Tabel 4. Hasil perhitungan HKSA senyawa N- benzoil sefaleksin dan turunannya terhadap Pseudomonas aeruginosa ATCC 9027**

Parameter	Persamaan Regresi	Parameter Statistik				
		r hitung	r tabel	F hitung	F tabel	Sig
$\pi$	$\text{Log A} = -0,002\pi + 1,088$	0,030	0,433	0,016	4,41	0,90
$\sigma$	$\text{Log A} = -0,076\sigma + 1,100$	0,624	0,433	11,497	4,41	0,003
Es	$\text{Log A} = -0,012\text{Es} + 1,093$	0,152	0,433	0,428	4,41	0,521
$\pi$ $\sigma$	$\text{Log A} = 0,054\pi - 0,159\sigma + 1,071$	0,885	0,444	30,795	3,59	0,0000
$\pi$ Es	$\text{Log A} = -0,006\pi - 0,014\text{Es} + 1,099$	0,177	0,444	0,276	3,59	0,762
$\sigma$ Es	$\text{Log A} = -0,075\sigma - 0,007\text{Es} + 1,104$	0,632	0,444	5,640	3,59	0,013
$\pi$ $\sigma$ Es	<b><math>\text{Log A} = 0,081\pi - 0,206\sigma + 0,038\text{Es} + 1,037</math></b>	<b>0,966</b>	<b>0,456</b>	<b>75,167</b>	<b>3,24</b>	<b>0,000</b>
$\pi^2$	$\text{Log A} = -0,001\pi^2 + 1,087$	0,019	0,433	0,006	4,41	0,937
$\pi$ $\pi^2$	$\text{Log A} = 0,005\pi^2 - 0,009\pi + 1,089$	0,047	0,444	0,018	3,59	0,982
$\pi^2$ $\sigma$	<b><math>\text{Log A} = 0,042\pi^2 - 0,186\sigma + 1,079</math></b>	<b>0,964</b>	<b>0,444</b>	<b>110,583</b>	<b>3,59</b>	<b>0,000</b>
$\pi^2$ Es	$\text{Log A} = -0,001\pi^2 - 0,012\text{Es} + 1,094$	0,157	0,444	0,214	3,59	0,810
$\pi^2$ $\pi$ $\sigma$	<b><math>\text{Log A} = 0,059\pi^2 - 0,027\pi - 0,188\sigma + 1,085</math></b>	<b>0,972</b>	<b>0,456</b>	<b>89,664</b>	<b>3,24</b>	<b>0,000</b>
$\pi^2$ $\pi$ Es	$\text{Log A} = 0,286\pi^2 - 0,493\pi - 0,178\text{Es} + 1,306$	0,675	0,456	4,457	3,24	0,019
$\pi^2$ $\sigma$ Es	<b><math>\text{Log A} = 0,044\pi^2 - 0,193\sigma + 0,009\text{Es} + 1,073</math></b>	<b>0,971</b>	<b>0,456</b>	<b>89,056</b>	<b>3,24</b>	<b>0,019</b>
$\pi^2$ $\pi$ $\sigma$ Es	<b><math>\text{Log A} = 0,055\pi^2 - 0,020\pi - 0,189\sigma + 0,003\text{Es} + 1,082</math></b>	<b>0,972</b>	<b>0,468</b>	<b>63,100</b>	<b>3,06</b>	<b>0,000</b>
$\sigma^2$	$\text{Log A} = -0,128\sigma^2 + 1,099$	0,534	0,433	7,194	4,41	0,015
$\sigma^2$ $\sigma$	$\text{Log A} = 0,003\sigma^2 - 0,078\sigma + 1,100$	0,624	0,444	5,430	3,59	0,015
$\sigma^2$ $\pi$	$\text{Log A} = 0,215\sigma^2 + 0,032\pi + 1,081$	0,680	0,444	7,308	3,59	0,005
$\sigma^2$ Es	$\text{Log A} = -0,131\sigma^2 - 0,014\text{Es} + 1,107$	0,567	0,444	4,031	3,59	0,037

$\sigma^2$ $\sigma$ $\pi$	$\text{Log A} = -0,015 \sigma^2 - 0,152 \sigma + 0,054 \pi + 1,071$	0,886	0,456	19,444	3,24	0,000
$\sigma^2$ $\sigma$ $E_s$	$\text{Log A} = -0,011 \sigma^2 - 0,070 \sigma - 0,008 E_s + 1,104$	0,632	0,456	3,546	3,24	0,039
$\sigma^2$ $\pi$ $E_s$	$\text{Log A} = -0,214 \sigma^2 + 0,032 \pi - 0,001 E_s + 1,082$	0,680	0,456	4,591	3,24	0,017
$\sigma^2$ $\sigma$ $\pi$ $E_s$	<b><math>\text{Log A} = 0,050 \sigma^2 - 0,231 \sigma + 0,083 \pi + 1,033</math></b>	<b>0,972</b>	<b>0,468</b>	<b>63,100</b>	<b>3,06</b>	<b>0,000</b>
$E_s^2$	$\text{Log A} = -0,003 E_s^2 + 1,088$	<b>0,047</b>	<b>0,433</b>	<b>0,040</b>	<b>4,41</b>	<b>0,843</b>
$E_s^2$ $E_s$	$\text{Log A} = 0,060 E_s^2 - 0,089 E_s + 1,107$	0,358	0,444	1,249	3,59	0,312
$E_s^2$ $\pi$	$\text{Log A} = -0,060 E_s^2 - 0,005 \pi + 1,093$	0,087	0,444	0,065	3,59	0,937
$E_s^2$ $\sigma$	$\text{Log A} = -0,009 E_s^2 - 0,079 \sigma + 1,105$	0,645	0,444	6,062	3,59	0,010
$E_s^2$ $\pi$ $\sigma$	<b><math>\text{Log A} = 0,032 E_s^2 + 0,087 \pi - 0,198 \sigma + 1,035</math></b>	<b>0,970</b>	<b>0,456</b>	<b>85,630</b>	<b>3,24</b>	<b>0,000</b>
$E_s^2$ $E_s$ $\pi$	$\text{Log A} = 0,330 E_s^2 - 0,393 E_s + 0,097 \pi + 1,066$	0,675	0,456	4,457	3,24	0,019
$E_s^2$ $E_s$ $\sigma$	$\text{Log A} = -0,202 E_s^2 + 0,261 E_s - 0,194 \sigma + 1,074$	0,800	0,456	9,470	3,24	0,001
$E_s^2$ $E_s$ $\pi$ $\sigma$	<b><math>\text{Log A} = 0,064 E_s^2 - 0,393 E_s - 0,094 \pi - 0,189 + 1,035</math></b>	<b>0,972</b>	<b>0,468</b>	<b>63,100</b>	<b>3,06</b>	<b>0,000</b>

Dari tabel 4 Hasil perhitungan HKSA senyawa N-benzoil sefaleksin dan turunannya terhadap *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 terdapat 31 persamaan regresi linier. Semua persamaan tersebut telah meliputi semua aspek parameter lipofilik, elektronik dan sterik secara keseluruhan.

Dari 31 persamaan regresi linier tersebut terdapat 8 (delapan) persamaan regresi terpilih (tercetak tebal). Alasan kedelapan persamaan regresi tersebut terpilih adalah selain memiliki nilai r (koefisien korelasi) mendekati satu, didukung dengan nilai F yang tinggi dibanding dengan persamaan regresi lainnya, Nilai F menunjukkan kemaknaan hubungan bila dibandingkan dengan tabel F. Nilai F adalah indikator untuk menunjukkan bahwa persamaan regresi yang didapat adalah benar atau merupakan suatu kebetulan, semakin tinggi nilai F maka semakin kecil persamaan regresi tersebut merupakan suatu kebetulan. Didukung pula angka signifikan paling kecil yaitu 0,000.

Untuk melihat dan membandingkan parameter mana yang berpengaruh, dapat dilihat dari persamaan

regresi linier no 1-3, dari ketiga persamaan tersebut, persamaan no. 2 memiliki nilai r dan F paling tinggi, sehingga dapat disimpulkan bahwa aktivitas antibakteri senyawa N-benzoil sefaleksin dan turunannya paling dipengaruhi oleh sifat elektronik ( $\sigma$ ).

Untuk mempertegas pernyataan di atas, dapat dilihat kembali persamaan regresi linier no 4- 7. Berdasar persamaan regresi tersebut, hanya persamaan regresi linier no. 5 yang menunjukkan hasil tidak memiliki hubungan bermakna. Hal ini menguatkan pernyataan bahwa sifat elektronik ( $\sigma$ ) yang paling dominan dibanding sifat lipofilik ( $\pi$ ) dan sterik ( $E_s$ ). Namun demikian, bila dilihat antara persamaan regresi linier no. 4 dan 6 dibanding no. 7, terlihat bahwa pada persamaan no 7 yang memiliki nilai r dan F paling tinggi dan nilai signifikan paling rendah. Hal ini menunjukkan bahwa meskipun sifat lipofilik ( $\pi$ ) dan sterik ( $E_s$ ) sedikit mempengaruhi aktivitas antibakteri senyawa N-benzoil sefaleksin dan turunannya namun juga memiliki peran pada aktivitas antibakterinya.

Untuk persamaan regresi non linier dengan parameter ( $\pi^2$ ), yaitu pada persamaan no. 10- 15, terlihat bahwa persamaan no. 10,12,14 dan 15 memiliki nilai  $r$  (korelasi mendekati 1) dan nilai  $F$  didukung dengan data bahwa persamaan no. 13 tidak memiliki parameter sifat elektronik ( $\sigma$ ). Kemaknaan hubungan (nilai  $F$ ) cukup tinggi dan berbeda jauh dengan persamaan no. 13, hal ini didukung dengan data bahwa persamaan no. 10 hanya sedikit lebih rendah dan memiliki nilai kemaknaan hubungan paling tinggi dibanding persamaan no. 12, 14 dan 15, hal ini menunjukkan bahwa parameter dibanding persamaan no. Hal ini menunjukkan bahwa parameter sifat elektronik ( $\sigma$ ) memiliki pengaruh yang sangat bermakna dalam mempengaruhi aktivitas antibakteri senyawa N- benzoil sefaleksin dan turunannya terhadap *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027.

Untuk persamaan regresi non linier dengan parameter ( $\sigma^2$ ), dapat dilihat pada persamaan no. 16- 23. Persamaan regresi linier no 16 dibanding no. 19 memiliki nilai koefisien korelasi dan kemaknaan hubungan yang tidak jauh berbeda, hal ini menunjukkan bahwa adanya parameter  $E_s$  tidak terlalu berpengaruh pada aktivitas antibakteri senyawa N-benzoil sefaleksin dan turunannya terhadap *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027.

Persamaan no.23 memiliki koefisien korelasi dan kemaknaan hubungan paling tinggi dibandingkan persamaan no. 17, 18, 20, 21 dan 22, hal ini menunjukkan bahwa ketiga parameter yaitu  $\pi$ ,  $\sigma$  dan  $E_s$  masing- masing secara berkesinambungan memiliki pengaruh terhadap aktivitas antibakteri senyawa N-benzoil sefaleksin dan turunannya terhadap *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027.

Untuk persamaan regresi non linier dengan parameter ( $E_s$ ) dapat dilihat pada persamaan no. 27-31. Persamaan regresi non linier no. 31 memiliki nilai koefisien korelasi lebih tinggi dan nilai kemaknaan hubungan yang tidak jauh berbeda dibanding persamaan no. 28, hal ini menunjukkan bahwa meskipun parameter  $E_s$  memiliki pengaruh kecil namun tetap memiliki peran dalam aktivitas antibakteri senyawa N-benzoil sefaleksin dan turunannya terhadap *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027.

#### 4. KESIMPULAN

1. Parameter elektronik  $\sigma$  Hammett merupakan parameter paling dominan, substitusi gugus yang memiliki nilai  $\sigma$  negatif meningkatkan aktivitas antibakteri senyawa turunan N-

benzoil sefaleksin terhadap *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027.

2. Parameter lipofilik ( $\pi$ ) dan sterik ( $E_s$ ) meskipun memiliki pengaruh kecil, namun tetap dibutuhkan dalam peningkatan aktivitas antibakteri senyawa turunan N-benzoil sefaleksin terhadap *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027.
3. Terdapat hubungan linier dan non linier antara parameter sifat kimia fisika ( $\pi$  Hansch,  $\sigma$  Hammett dan  $E_s$  Taft) dengan aktivitas antibakteri senyawa turunan N- benzoil sefaleksin yang dinyatakan dengan diameter daerah hambatan terhadap *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 pada  $\alpha = 0,05$  yang dinyatakan dengan nilai koefisien korelasi ( $r$ ) mendekati 1 dan memiliki persamaan hubungan yang tinggi dan signifikan yaitu :
  1.  $\text{Log } A = 0,081\pi - 0,206\sigma + 0,038E_s + 1,037$   
( $n = 20, r = 0,966, F = 75,167, \text{sig} = 0,000$ )
  2.  $\text{Log } A = 0,042\pi^2 - 0,186\sigma + 1,079$   
( $n = 20, r = 0,964, F = 110,583, \text{sig} = 0,000$ )
  3.  $\text{Log } A = 0,059\pi^2 - 0,027\pi - 0,188\sigma + 1,085$   
( $n = 20, r = 0,972, F = 89,664, \text{sig} = 0,000$ )
  4.  $\text{Log } A = 0,044\pi^2 - 0,193\sigma + 0,009E_s + 1,073$   
( $n = 20, r = 0,971, F = 89,056, \text{sig} = 0,019$ )
  5.  $\text{Log } A = 0,055\pi^2 - 0,020\pi - 0,189\sigma + 0,003E_s + 1,082$   
( $n = 20, r = 0,972, F = 63,100, \text{sig} = 0,000$ )
  6.  $\text{Log } A = 0,050\sigma^2 - 0,231\sigma + 0,083\pi + 0,042E_s + 1,03$   
( $n = 20, r = 0,972, F = 63,100, \text{sig} = 0,000$ )
  7.  $\text{Log } A = 0,032E_s^2 + 0,087\pi - 0,198\sigma + 1,035$   
( $n = 20, r = 0,970, F = 85,630, \text{sig} = 0,000$ )
  8.  $\text{Log } A = 0,064E_s^2 - 0,393E_s - 0,094\pi - 0,189\sigma + 1,03$   
( $n = 20, r = 0,972, F = 63,100, \text{sig} = 0,000$ )

#### 5. SARAN

Disarankan agar senyawa- senyawa baru turunan N-benzoil sefaleksin yang akan disintesis, mempunyai nilai parameter elektronik ( $\sigma$ ) negatif sebagai parameter yang dominan. Karena semakin kecil nilai parameter elektronik ( $\sigma$ ) maka akan semakin meningkatkan aktivitas antibakteri.



## 6. DAFTAR PUSTAKA

1. Anonim. 1995. **Farmakope Indonesia edisi IV**. Jakarta : Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
2. Bonang, G dan Enggar, S,K. 1982. **Mikrobiologi Kedokteran Untuk Laboratorium dan Klinik**, Jakarta: CV. EGC
3. Goodman and Gillman's. 2006. **The Pharmacological Basic of Therapeutics**, 11<sup>th</sup> Ed, New York: McGraw-Hill Medical Publishing Medical .
4. Hardjono, S. 2002. **Sintesis Senyawa Baru Turunan Benzoil -N- Sefaleksin untuk meningkatkan Aktivitas Antibakteri terhadap *Pseudomonas aeruginosa***, Jakarta : Kementrian Riset dan Teknologi Republik Indonesia.
5. Jawetz, E., Melnick, L.J., dan Adelberg, A.E.1986. **Mikrobiologi Untuk Profesi Kesehatan, diterjemahkan oleh Tonang, Edisi 16, Jilid 2**, Jakarta: EGC.
6. Siswandono dan Soekardjo,B. 1995. **Kimia Medisinal**, Surabaya : Airlangga University Press.
7. Siswandono dan Soekardjo,B. 2000. **Kimia Medisinal**, Surabaya : Airlangga University Press.
8. Smith, H.J. 1998. **Smith and William's Introduction to the Principles of Drug Design**, 2<sup>nd</sup> ed, London : Wright PSG.
9. Soekardjo,B. 1995. **Parameter Lipofilik Untuk Prediksi Sifat Farmakokinetika Obat**. Cermin Dunia Farmasi Ed 25
10. Pelezar,M,J., Chan, E,C,S.,dan Krieg,N,R. 1986. **Microbiology, Internal Student Edition**, 5<sup>th</sup>, New York: McGraw-Hill Boo.

