

DAFTAR ISI

Penelitian	Judul dan Sinopsis	Halaman
Endang Sawitri	<p>Judul: Pola Histopatologik dan Sebaran Umur Kanker Serviks di Laboratorium Patologi Anatomi RSUD A. W. Syahrane Samarinda</p> <p>Sinopsis: Kanker serviks yang terbanyak adalah jenis karsinoma sel squamous dengan tipe paling sering merupakan tipe karsinoma tanpa keratinisasi. Ini berarti prognosis penderita kanker serviks di daerah Kalimantan Timur pada umumnya dan Samarinda pada khususnya bisa dikategorikan buruk karena sebagian besar kasus yang ada merupakan karsinoma invasif. Insidens kanker serviks ini banyak terjadi pada kelompok umur produktif dengan puncaknya paling sering pada kelompok umur 31-45 tahun.</p>	1-7
Maria Nindatu, dkk	<p>Judul: Efek Biolarvasida Ekstrak Etanol Biji Hutun Terhadap Mortalitas Larva <i>Anopheles maculatus</i> (Diptera: Anophelidae) In Vitro</p> <p>Sinopsis: Ekstrak etanol biji hutun (<i>B. Asiatica</i>) memiliki aktivitas larvasidal terhadap larva nyamuk <i>Anopheles maculatus</i> dengan nilai LC_{50} sebesar 0,061% dan semakin tinggi konsentrasi ekstrak biji hutun maka semakin tinggi pula mortalitas nyamuk <i>anopheles maculatus</i> stadium larva.</p>	8-15
Rosaniya E. Rehiara	<p>Judul: Pengaruh Fotoperiode Pralahir dan Pascalahir Terhadap Jumlah Lapisan Sel Spermatogenik Testis Tikus Putih (<i>Rattus norvegicus</i> L.)</p> <p>Sinopsis: Jumlah lapisan sel-sel spermatogenik <i>Rattus norvegicus</i> L. umur 35 hari semakin rendah sejalan dengan semakin meningkatnya umur kebuntingan induk. Jumlah lapisan sel-sel spermatogenik tertinggi diperoleh setelah perlakuan fotoperiode panjang pralahir dan pascalahir dengan umur kebuntingan induk hari ke 1.</p>	16-22
Pieter Kakisina	<p>Judul: Suatu Kajian Mekanisme Maturasi Oosit</p> <p>Sinopsis: Maturasi sitoplasma dan inti oosit selama perkembangan pra-ovulasi dapat dipandang sebagai sesuatu yang terpisah. Penentuan aktivitas MPF digunakan sebagai indikator maturasi sitoplasma oosit dan aktivitasnya dipicu oleh penurunan cAMP. Maturasi inti ditandai dengan pecahnya selubung inti atau vesikula germinalis yang dipicu oleh hormon LH. Protein kinase oosit yang spesifik yaitu c-mos, berperan penting dalam meng-upregulasi aktivitas MPF pada berbagai tahap maturasi oosit akhir (kelanjutan maturasi meiosis, penghambatan replikasi DNA antar meiosis I dan II serta pemeliharaan oosit pada perhentian metafase II hingga dibuahi). Protein kinase Rsk juga tampak berperan penting selama siklus sel meiosis karena berperan serta pada entri meiosis I dan dapat mendownregulasi S-phase antara meiosis I dan II. Kelompok kinase lain yang berperan penting dalam mendorong resumsi meiosis adalah mitogen-activated protein kinases (MAPK) yang memfosforilasi protein sitoskeleton dan lamina nukleus dalam pembelahan sel meiosis.</p>	23-38
Ruslin Hadanu	<p>Judul: Senyawa Baru Potensial Antimalaria Turunan 5-bromo-1,10-fenantrolin: Sintesis dan Uji Aktivitas</p> <p>Sinopsis: Sintesis senyawa turunan 5-bromo-1,10-fenantrolin dari bahan dasar 1,10-fenantrolin monohidrat melalui 2 tahap reaksi yang menghasilkan 5-bromo-1,10-fenantrolin, 6-bromo-(1)-N-metil-1,10-fenantrolinium sulfat, dan 6-bromo-(1)-N-etil-1,10-fenantrolinium sulfat yang mempunyai rendemen berturut-turut sebesar 74,11%, 94,24% dan 86,36% dan senyawa yang mempunyai aktivitas antiplasmodium paling tinggi pada seri senyawa turunan 5-bromo-1,10-fenantrolin adalah 6-bromo-(1)-N-metil-1,10-fenantrolinium sulfat yang mempunyai nilai $IC_{50} = 0,06 \pm 0,04$ μM terhadap strain FCR-3 dan mempunyai nilai $IC_{50} = 0,03 \pm 0,01$ μM terhadap strain D10 <i>P. falciparum</i> dan hampir setara dengan aktivitas antimalaria klorokuin.</p>	39-46

nama ini bisa sll g. sebagai : Terutama bebede

Dorta Simamora dan Loeki Enggar Fitri	<p>Judul: Antioksidan Pada Infeksi Malaria</p> <p>Sinopsis: Penggunaan antioksidan yang tepat pada infeksi malaria menunjukkan percepatan kesembuhan, adanya perbaikan pada eritrosit, penurunan parasitemia, penurunan aktivitas radikal bebas dan peningkatan aktivitas magrofaq dan fungsi fagositosis. Diketahui bahwa antioksidan eksogen seperti vitamin A, vitamin C vitamin E, NAC dan riboflavin dapat digunakan sebagai <i>adjunctive /supporting</i> terapi pada infeksi malaria yang akut maupun yang kronis.</p>	47-56
Martha Kaihena dan Meske Ferdinandus	<p>Judul: Kelimpahan Bakteri Pada Daging Ayam Ras Yang Dijual di Pasar Tradisional Mardika Ambon</p> <p>Sinopsis: Kelimpahan bakteri pada daging ayam ras yang dijual di pasar tradisional Mardika Ambon telah terkontaminasi dengan nilai total bakteri yakni $4,54 \times 10^5$ CFU (<i>Colony Forming Unit</i>) per gram dan kelimpahan bakteri pada daging ayam ras yang dijual di pasar tradisional Mardika Ambon telah berada di atas ambang batas maksimum cemaran mikroba yang ditetapkan oleh SNI : 01-6366-2000 yaitu sebesar 1×10^4 CFU (<i>Colony Forming Unit</i>) per gram.</p>	57-63
Theopilus W. Watuguly, dkk	<p>Judul: Model Psikobiologis Tumor Secara Umum: Pembahasan Ditinjau dari Aspek Biologis</p> <p>Sinopsis: Heterogenitas biologis yang sangat heterogen pada tumor manusia menunjukkan bahwa tidaklah mungkin untuk membuktikan faktor psikologis yang memiliki peran yang independen dalam perkembangan tumor. Namun, pertumbuhan organisme secara keseluruhan dan bagian konstituennya berada dibawah kontrol hormonal. Respon psikologis, terutama tanggapan emosional, menyebabkan perubahan pada banyak jaringan melalui pelepasan hormon stress limbik-hipotalamik-pituitari. Kanker adalah gangguan pertumbuhan sel yang melibatkan ketidakseimbangan di dalam regulasi jaringan normal. Oleh karena itu, cukup beralasan untuk mengungkapkan bahwa mekanisme psikoneuroendokrin memiliki peranan di dalam perkembangan kanker.</p>	64-82
I Nengah Kundera	<p>Judul: Crude Extract of Alkaloid Jackfruit Flowers (<i>Artocarpus heterophyllus</i> Lamk) Expression towards Outer Membrane Protein (OMP) virulence <i>salmonella typhi</i></p> <p>Sinopsis: Alkaloid ekstrak bunga <i>Artocarpus heterophyllus</i> Lamk., memiliki efikasi antibakteri terhadap <i>Salmonella Typhi</i>. Konsentrasi optimal daya antibakteri alkaloid berdasarkan MIC/MBC pada konsentrasi < 30%, karena pada konsentrasi ini mampu menghambat atau membunuh sel bakteri <i>Salmonella Typhi</i>. Beberapa ekspresi profil protein OMP yang dimiliki <i>Salmonella Typhi</i> yaitu : protein 34,5 kDa, 376,5 kDa, dan 38.5 kDa. Selain itu masih ada beberapa protein yang dikelompokkan protein mayor dengan BM 19 kDa -144 kDa. Belum ditemukan adanya perubahan ekspresi <i>outer membrane protein</i> (OMP) faktor virulensi bakteri <i>Salmonella Typhi</i> yang terpapar alkaloid, karena sesuai target penelitian ini akan diperoleh hasilnya pada riset tahap ke-2.</p>	83-91
Hamdi Mayulu	<p>Judul: Tinjauan Perkembangan Kemajuan Bioteknologi Menurut Aspek Etika, Sosial dan Hukum.</p> <p>Sinopsis: Melalui dukungan dan kemajuan bioteknologi, pemanfaatan komponen asal binatang, baik berupa jaringan, sel-sel atau organ tertentu untuk ditransplantasikan ke tubuh manusia yang sampai kini masih diupayakan oleh para ilmuwan, telah memberikan secercah harapan dalam mengatasi keterbatasan organ yang dibutuhkan puluhan ribu penderita. Pendapat mengenai teknologi transgenik sampai saat ini masih terpecah dua, yakni pro dan kontra. Transgenik memang menjanjikan sebagai solusi masalah pangan, pengobatan, dan masih banyak hal lain, mengingat efeknya terhadap lingkungan bisa membahayakan maka semestinya dilakukan secara hati-hati. Kepentingan moral dan hukum dalam mengklasifikasikan penemuan baru terhadap kehidupan manusia ataupun yang bukan manusia haruslah berpegang pada standar kehati-hatian yang tinggi. Walaupun secara tegas bukti status etika moral dapat memproteksi tetapi hal ini tidak dapat diukur atau dibuktikan secara nyata dalam semua kasus.</p>	92-99

Handwritten notes at the bottom of the page, including a signature and some illegible text.

SENYAWA BARU POTENSIAL ANTIMALARIA TURUNAN 5-BROMO-1,10-FENANTROLIN: SINTESIS DAN UJI AKTIVITAS

Ruslin Hadanu

Program Studi Pendidikan Kimia, FKIP, Universitas Pattimura – Ambon

Diterima 03 Agustus 2009/Disetujui 10 September 2009

Abstract

The synthesis of 5-bromo-1,10-phenanthroline derivatives with 1,10-phenanthroline monohydrate as starting material through two steps has been carried out. The first step of reaction is bromination of 1,10-phenanthroline using Br₂ and oleum was conducted by reflux for 8 h. The result of reaction is 5-bromo-1,10-phenanthroline (74,11%) in the form of nutbrown solid. The second step of reaction is methylation and ethylation of 5-bromo-1,10-phenanthroline using DMS and DES reagents that its was refluxed for 7 and 8 h, respectively. The results of reaction are 6-bromo-(1)-N-methyl-1,10-phenanthroline sulfate and 6-bromo-(1)-N-ethyl-1,10-phenanthroline sulfate in yield from 94,2 and 86,38%, respectively. The results of testing in in vitro antiplasmodial activity at chloroquine-resistant P. falciparum FCR3 strain to 5-bromo-1,10-phenanthroline derivatives obtained that 6-bromo-(1)-N-methyl-1,10-phenanthroline sulfate has higher antimalarial activity (IC₅₀ = 0,06±0,04 μM) than antimalarial activity of 5-bromo-1,10-phenanthroline (IC₅₀ = 1,66±0,77 μM) and 6-bromo-(1)-N-ethyl-1,10-phenanthroline sulfate (IC₅₀ = 0,22±0,18 μM). While, the results of reaction are 6-bromo-(1)-N-methyl-1,10-phenanthroline sulfate and 6-bromo-(1)-N-ethyl-1,10-phenanthroline sulfate in yield from 94,2 and 86,38%, respectively. The results of testing in in vitro antiplasmodial activity at chloroquine-resistant P. falciparum D10 strain to 5-bromo-1,10-phenanthroline derivatives obtained that 6-bromo-(1)-N-methyl-1,10-phenanthroline sulfate has higher antimalarial activity (IC₅₀ = 0,03±0,01 μM) than antimalarial activity of 5-bromo-1,10-phenanthroline (IC₅₀ = 1,13±0,70 μM) and 6-bromo-(1)-N-ethyl-1,10-phenanthroline sulfate (IC₅₀ = 0,41±0,01 μM).

Keywords: 1,10-phenanthroline, 5-bromo-1,10-phenanthroline derivatives, antimalarial activity

Abstrak

Telah dilakukan sintesis dan uji aktivitas senyawa turunan 5-bromo-1,10-fenantrolin dari bahan dasar 1,10-fenantrolin monohidrat melalui 2 tahap reaksi. Tahap pertama adalah reaksi bromasi terhadap senyawa 1,10-fenantrolin monohidrat menggunakan Br₂ dan asam sulfat berasap yang direfluks

selama 14 jam. Hasil reaksi diperoleh senyawa 5-bromo-1,10-fenantrolin (74,11%) berupa padatan coklat muda. Tahap kedua adalah reaksi metilasi dan etilasi senyawa 5-bromo-1,10-fenantrolin menggunakan reagen DMS/DES yang berturut-turut direfluks selama 7 dan 8 jam. Hasil reaksi diperoleh senyawa 6-bromo-(1)-N-metil-1,10-fenantrolinium sulfat dan 6-bromo-(1)-N-etil-1,10-fenantrolinium sulfat berturut-turut mempunyai rendemen sebesar 94,20% dan 86,38%. Hasil uji aktivitas antimalaria secara in vitro pada strain FCR3 resisten klorokuin terhadap senyawa turunan 5-bromo-1,10-fenantrolin diperoleh bahwa senyawa 6-bromo-(1)-N-metil-1,10-fenantrolinium sulfat mempunyai aktivitas antimalaria ($IC_{50} = 0,06 \pm 0,04 \mu M$) yang paling tinggi, jika dibandingkan dengan aktivitas antimalaria senyawa 5-bromo-1,10-fenantrolin ($IC_{50} = 1,66 \pm 0,77 \mu M$) dan senyawa 6-bromo-(1)-N-etil-1,10-fenantrolinium sulfat ($IC_{50} = 0,22 \pm 0,18 \mu M$). Sedangkan, hasil uji aktivitas antimalaria secara in vitro pada strain D10 sensitif klorokuin terhadap senyawa turunan 5-bromo-1,10-fenantrolin diperoleh hasil bahwa senyawa 6-bromo-(1)-N-metil-1,10-fenantrolinium sulfat mempunyai aktivitas antimalaria ($IC_{50} = 0,03 \pm 0,01 \mu M$) yang paling tinggi, jika dibandingkan dengan aktivitas antimalaria senyawa 5-bromo-1,10-fenantrolin ($IC_{50} = 1,13 \pm 0,70 \mu M$) dan senyawa 6-bromo-(1)-N-etil-1,10-fenantrolinium sulfat ($IC_{50} = 0,41 \pm 0,01 \mu M$).

Kata kunci: 1,10-fenantrolin, turunan 5-bromo-1,10-fenantrolin, aktivitas antimalaria

PENDAHULUAN

Malaria masih merupakan masalah kesehatan utama di dunia, baik di negara berkembang maupun negara maju. Usaha pemberantasan telah lama dicanangkan oleh Badan Kesehatan Dunia (*WHO*) sejak tahun 1959, namun hingga saat ini belum memberikan hasil yang memuaskan. Bahkan sampai saat ini malaria masih merupakan salah satu penyakit yang mengancam kembali (*reemergency diseases*) penduduk di seluruh dunia, di samping penyakit tuberkulosis (Zein, 2005).

Pada tahun 1997, *WHO* melaporkan bahwa sekitar 41% penduduk dunia atau 1–3 miliar orang tinggal di daerah endemis malaria dan terancam infeksi parasit malaria. Tiga tahun kemudian (tahun 2000) *WHO* juga melaporkan bahwa malaria diperkirakan menjangkiti lebih dari 100 negara, bahkan mengancam hampir 40% populasi penduduk dunia dan menginfeksi secara akut 300 juta penduduk setiap tahun. Bahkan menurut Sach dan Malaney (2002) mengatakan bahwa setiap 40 detik terdapat satu orang anak penduduk dunia yang meninggal akibat penyakit malaria. Lebih jauh lagi dilaporkan oleh *WHO* bahwa antara 300–500 juta penduduk terinfeksi malaria setiap tahun, dan diperkirakan antara 1,5–2,7 juta meninggal per tahun (setiap 12–21 detik terdapat satu orang meninggal dunia),

terutama balita dan ibu hamil (Tatu, dkk., 2005 dan Mahmoudi, dkk., 2006).

Pada tahun 2004, *WHO* kembali melaporkan bahwa lebih dari 40% penduduk dunia terancam dan berisiko tinggi terinfeksi malaria, dan diperkirakan bahwa lebih kurang 3 juta orang pada setiap tahunnya meninggal dunia akibat terinfeksi parasit malaria (Ashley, dkk., 2006, dan Zarranz, dkk., 2006).

Salah satu faktor utama penyebab terjadinya kegagalan dalam pemberantasan malaria adalah timbulnya vektor malaria (nyamuk *Anopheles*) yang resisten terhadap insektisida dan parasit malaria (*Plasmodium*) yang resisten terhadap antimalaria yang tersedia, utamanya antimalaria pilihan yaitu klorokuin. Terjadinya resistensi parasit malaria, utamanya *Plasmodium falciparum*, pertama kali dilaporkan oleh Mabeti dan Harinasuta sekitar tahun 1960 yang terjadi di Venezuela, diikuti oleh Kamboja dan Thailand (Payne, 1987). Kemudian resistensi ini mulai menyebar dengan cepat di kawasan negara-negara Asia Tenggara, termasuk di Indonesia, Amerika Selatan antara tahun 60–70an (Wernsdorfer & Payne, 1991). Di akhir tahun 70-an resistensi *P. falciparum* terhadap klorokuin juga telah dilaporkan terjadi di kawasan Afrika Tengah dan Barat (Basco, dkk., 1994). Saat ini hanya beberapa daerah tertentu di dunia belum pernah

dilaporkan terjadi resistensi *P. falciparum* terhadap antimalaria yaitu kawasan Amerika Tengah dan El Faiyum Mesir (WHO, 1997). Masalah resistensi tersebut telah menjadi masalah yang serius karena mengakibatkan banyak kegagalan dalam pengobatan bahkan sampai menyebabkan kematian.

Beberapa senyawa hasil pemodelan yang mempunyai aktivitas antimalaria yang tinggi secara teoritis (komputasi) menggunakan metode semiempiris AM₁ adalah senyawa turunan 5-bromo-1,10-fenantrolin. Senyawa turunan 5-bromo-1,10-fenantrolin yang diprediksi mempunyai aktifitas antiplasmodial sebagai obat antimalaria baru adalah senyawa 6-bromo-(1)-*N*-metil-1,10-fenantrolinium sulfat dan 6-bromo-(1)-*N*-etil-1,10-fenantrolinium sulfat. Sintesis senyawa dua senyawa turunan 5-bromo-1,10-fenantrolin dilakukan melalui dua tahap reaksi. Tahap pertama adalah sintesis senyawa 5-bromo-1,10-fenantrolin dari senyawa 1,10-fenantrolin menggunakan Br₂ dan SO₃ berasap dan katalis asam sulfat yang secara lengkap dapat dilihat pada skema reaksi berikut.

Tahap kedua adalah Sintesis senyawa 6-bromo-(1)-*N*-metil-1,10-fenantrolinium sulfat dan 6-bromo-(1)-*N*-metil-1,10-fenantrolinium sulfat dari senyawa 5-bromo-1,10-fenantrolin menggunakan pereaksi DMS dan DES yang disajikan secara lengkap pada skema reaksi berikut.

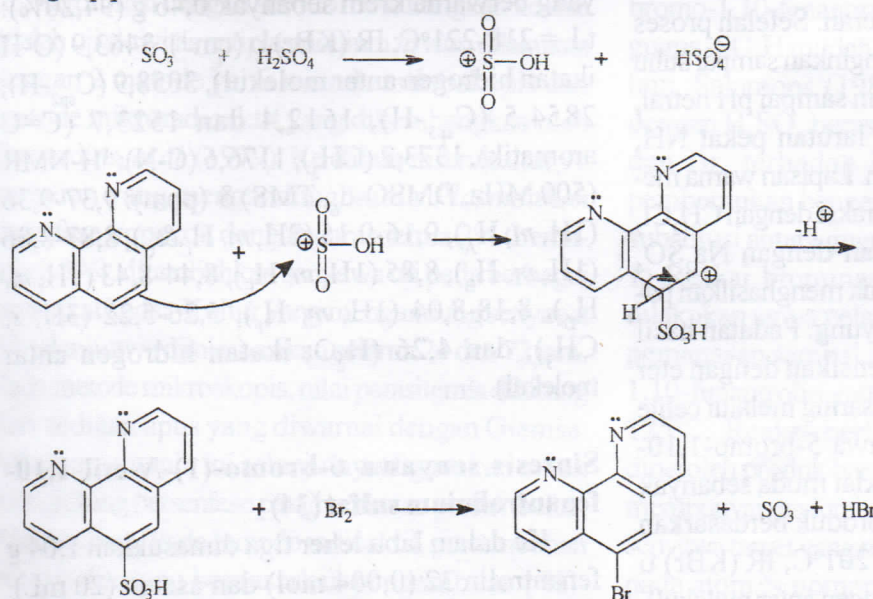
MATERI DAN METODE PENELITIAN

Bahan Kimia

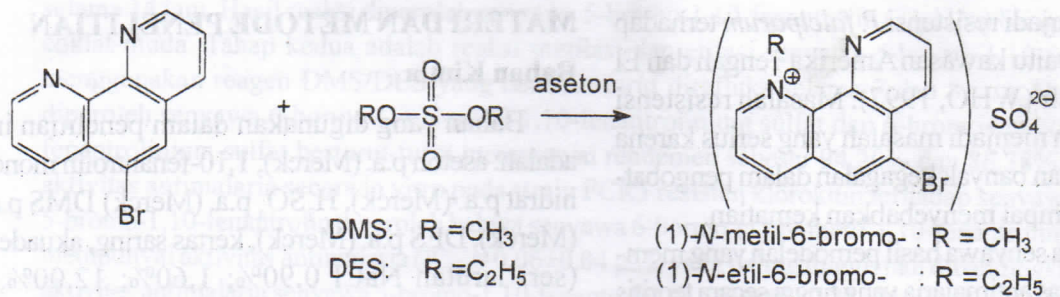
Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah: aseton p.a. (Merck), 1,10-fenantrolin monohidrat p.a. (Merck), H₂SO₄ p.a. (Merck) DMS p.a. (Merck), DES p.a. (Merck), kertas saring, akuades, (seri larutan NaCl 0,90%; 1,60%; 12,00%), dekstrosa 0,20%; *P. falciparum* strain FCR-3 (resisten terhadap klorokuin) dan D10 (sensitif terhadap klorokuin) dari Laboratorium Eijkman Jakarta, serum manusia dari Laboratorium Farmakologi dan Toksikologi serta Laboratorium Parasitologi Fakultas Kedokteran UGM, medium *Rosswell Park Memmorial Institute* (RPMI) 1430, pewarna *Giemsa* dan lain-lain.

Peralatan

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain: satu set alat refluks, alat-alat gelas laboratoium, lampu UV (CAMAG UV-CABINET II; λ=366-254 nm) Spektroskopi IR (Shimadzu FTIR-8201 PC), Spektrofotometri H-NMR (JOEL JNM MYGO), Spektrofotometri Massa (Shimadzu GC-17 A, QP-5000), inkubator CO₂, Saringan Milipore (*Millex*), water-bath (*Laboratory Equipment Sydney*), *candle jar* (desikator), inkubator



Gambar 1. Sintesis Senyawa 5-bromo-1,10-fenantrolin



Gambar 2. Tahapan Reaksi Sintesis Senyawa 6-bromo-(1)-N-metil-1,10-fenantrolium sulfat dan 6-bromo-(1)-N-etil-1,10-fenantrolium sulfat

(NUAIRE), laminary flow cabinet (NUAIRE), culture flask (Nalge Nunc International, Denmark), mikroplate dengan 96 sumuran, mikroskop (Zeiss), tabung eppendorf, blue tip, yellow tip, gelas obyek, dan alat-alat gelas steril.

Prosedur Penelitian

Sintesis senyawa 5-bromo-1,10-fenantrolin

Ke dalam labu leher tiga yang telah dilengkapi dengan pengaduk magnet, kondensor yang dilengkapi dengan pipa penyerap uap asam yang dihubungkan dengan air dimasukkan 1,8 g (0,01 mol) 1,10-fenantrolin anhidrous yang ditambahkan 14 mL H₂SO₄ berasap (27–33% SO₃ bebas). Campuran tersebut direaksikan dengan Br₂ (1,92 g, 0,012 mol) dan dipanaskan pada suhu 120–125°C selama 14 jam atau sampai terjadinya perubahan warna dari merah kecoklatan menjadi merah. Setelah proses reaksi berakhir, campuran didinginkan sampai suhu kamar, dicuci dengan air dingin sampai pH netral, dan ditambahkan 10–11 mL larutan pekat NH₃ sampai terbentuk endapan putih. Lapisan warna merah gelap yang terbentuk diekstraksi dengan CH₂Cl₂ (3 x @ 100 mL), dikeringkan dengan Na₂SO₄ anhidrous, dan dievaporasi untuk menghasilkan padatan berwarna merah lembayung. Padatan hasil reaksi yang terbentuk disuspensikan dengan eter panas (30°C), dan kemudian disaring melalui celite dan diperoleh padatan senyawa 5-bromo-1,10-fenantrolin yang berwarna coklat muda sebanyak 1,86 g (74,11%); kemurnian produk berdasarkan analisis GC = 100,0%), t.l. = 201°C, IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3425,3 (O-H ikatan hidrogen antar molekul), 3020,3 (C_{sp2}-H), 1585,4 dan 1500,5 (C=C

aromatik), 736,8 (C-Br); ¹H-NMR (60 MHz, DMSO-d₆, TMS) δ (ppm): 9,3–9,1 (2H, m, H_{A&G}), 8,7–8,1 (3H, m, H_{C,D&E}), 7,9–7,5 (2H, m, H_{B&F}), dan 3,5 (H₂O; ikatan hidrogen antar molekul); MS (EI) *m/z*: 259 (M), 232 (M-C₂H₂), 179 (M-Br), 153 (179-C₂H₂), dan 126 (153-HCN)

Sintesis senyawa 6-bromo-(1)-N-metil-1,10-fenantrolium sulfat

Sebanyak 0,39 g senyawa fenantrolin 5-bromo-1,10-fenantrolin (0,0015 mol) dan 20 mL aseton dimasukkan ke dalam labu leher tiga. Ke dalam campuran ditambahkan DMS (1,26 g, 0,01 mol). Campuran direfluks pada suhu 56–58°C selama 7 jam. Padatan yang terbentuk disaring, kemudian dicuci dengan aseton untuk menghasilkan senyawa 6-bromo-(1)-N-metil-1,10-fenantrolium sulfat yang berwarna krem sebanyak 0,46 g (94,20%); t.l. = 218–221°C; IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3463,9 (O-H ikatan hidrogen antar molekul), 3058,9 (C_{sp2}-H), 2854,5 (C_{sp3}-H), 1612,4 dan 1523,7 (C=C aromatik), 1373,2 (CH₃), 1176,6 (C-N); ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, TMS) δ (ppm): 9,37–9,36 (1H, m, H_A), 9,16–9,15 (2H, m, H_{C&G}), 8,87–8,86 (1H, m, H_B), 8,85 (1H, m, H_E), 8,44–8,43 (1H, m, H_D), 8,18–8,04 (1H, m, H_F), 5,26–5,22 (3H, s, CH₃), dan 4,26 (H₂O; ikatan hidrogen antar molekul).

Sintesis senyawa 6-bromo-(1)-N-etil-1,10-fenantrolium sulfat (34)

Ke dalam labu leher tiga dimasukkan 1,04 g fenantrolin 32 (0,004 mol) dan aseton (20 mL). Campuran diaduk sambil ditambahkan DES (1,54 g, 0,01 mol). Campuran direfluks pada suhu 56–

58°C selama 8 jam. Padatan yang terbentuk disaring dan dicuci dengan aseton untuk menghasilkan senyawa 6-bromo-(1)-*N*-etil-1,10-fenantrolinium sulfat yang berwarna krem sebanyak 1,16 g (86,38%): t.l. = 223-224°C; IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3425,3 (O-H ikatan hidrogen antar molekul), 3050,0-3000,0 (C_{sp2}-H), 2877,6 (C_{sp3}-H), 1589,2 dan 1462,8 (C=C aromatik), 1458,1 (CH₂), 1358,7 (CH₃); ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, TMS) δ (ppm): 9,31-9,30 (1H, *m*, H_A), 9,12-9,10 (2H, *m*, H_C&G), 8,90 (1H, *m*, H_B), 8,78 (1H, *m*, H_E), 8,32-8,30 (1H, *m*, H_D), 8,20 (1H, *m*, H_F), 5,87-5,74 (H₂O; ikatan hidrogen antar molekul), 3,44-3,39 (2H, *m*, CH₂), dan 1,11-3,07 (3H, *s*, CH₃).

Uji aktivitas antiplasmodium secara in vitro

Langkah pertama pembuatan kultur *Plasmodium in vitro*. *P. falciparum strain* yang resisten klorokuin (FCR3) ditumbuhkan dengan metode modifikasi berupa penyimpanan candle jar dalam inkubator CO₂ pada suhu 37°C. Plasmodium dipelihara secara in vitro menggunakan eritrosit golongan O⁺ dengan kepadatan/hematokrit 1-5% dalam medium RPMI 1640 yang mengandung 25 mM HEPES, 30 mM NaHCO₃ dan 10% serum manusia (O⁺). Kondisi kultur diamati tiap hari, dan pada saat akan digunakan untuk uji, Plasmodium disinkronisasi dengan sorbitol 5%. Langkah ke dua adalah uji aktivitas antiplasmodium *in vitro* dilakukan dengan 2 metode yaitu metode mikroskopis dan metode mikroradioaktif yang dikembangkan oleh Desjardins, *et al.* (1979). Ke dalam mikrokultur 96 sumuran yang mengandung kultur *Plasmodium* pada fase trophozoit dengan parasitemia 2% (hematokrit 3%), ditambahkan senyawa uji pada berbagai peringkat kadar. Kultur yang mengandung senyawa uji selanjutnya diinkubasikan selama 24 dan 72 jam. Pada metode mikroskopis, nilai parasitemia dihitung dari sediaan apus yang diwarnai dengan Giemsa. Nilai parasitemia ini selanjutnya digunakan untuk menghitung persentase penghambatan pertumbuhan *Plasmodium*. Pada metode radioaktif, pertumbuhan parasit dihitung berdasarkan pengambilan [³H]-hiposantin oleh parasit. Sebagai kontrol digunakan kultur *Plasmodium* tanpa senyawa uji dan dianggap

mempunyai pertumbuhan 100%. Aktivitas antiplasmodium dinyatakan sebagai IC₅₀ (*Inhibitory Concentration 50%*) yaitu kadar yang diperlukan untuk menghambat pertumbuhan parasit hingga 50%.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Usaha sintesis turunan senyawa 1,10-fenantrolin yang mempunyai aktivitas tinggi, maka disintesis senyawa 5-bromo-1,10-fenantrolin yang mempunyai substituen pada kerangka fenantrolin. Sintesis turunan senyawa 5-bromo-1,10-fenantrolin berdasarkan hasil desain molekul HKSA. Data yang diperoleh dari hasil desain molekul tersebut adalah data nilai IC₅₀ beberapa turunan senyawa 5-bromo-1,10-fenantrolin yang pada umumnya rendah atau mempunyai aktivitas antimalaria yang tinggi.

Pembuatan senyawa 5-bromo-1,10-fenantrolin melalui reaksi brominasi terhadap senyawa 1,10-fenantrolin dengan H₂SO₄ berasap (30% SO₃) dan Br₂. Tahap pertama, inti benzena senyawa 1,10-fenantrolin menyerang elektrofil ⁺SO₃H dari SO₃ yang telah terprotonasi. Tahap tersebut berlangsung lambat membentuk ion arenium. Tahap kedua pembentukan benzenasulfonat, kemudian dengan penambahan Br₂ dapat mengakibatkan gugus -SO₃H tersubstitusi dengan ion bromium yang berlangsung secara cepat membentuk senyawa 5-bromo-1,10-fenantrolin. Hal tersebut terjadi karena gugus -SO₃H mudah tersubstitusi dengan elektrofil lain. Salamons (1982) bahwa proses brominasi dengan H₂SO₄ berasap (mengandung SO₃ bebas) dan Br₂ terhadap inti benzena, diawali oleh pembentukan benzena sulfonat, kemudian terjadi substitusi antara gugus -SO₃H dengan Br (Gambar 1) Reaksi brominasi senyawa 1,10-fenantrolin dilakukan tanpa pelarut, sehingga harus dilakukan pemanasan sampai melewati titik lebur senyawa 1,10-fenantrolin yaitu dipanaskan pada suhu 120-125°C. Reaksi berlangsung cukup efektif dan diperoleh produk berupa padatan merah muda yang mempunyai rendemen 74,11%. Untuk mendapatkan senyawa target yang mengikat gugus alkil dan benzil pada atom N nomor 1 dari senyawa 1,10-fenantrolin, maka terhadap senyawa 5-bromo-1,10-fenantrolin dilakukan reaksi metilasi dan etilasi.

Sintesis senyawa 5-bromo-1,10-fenantrolin berdasarkan metode tersebut diperoleh produk yang mempunyai titik lebur 201°C. Produk ini larut dalam aseton, sehingga sangat dimungkinkan dalam reaksi selanjutnya menggunakan pelarut aseton. Pengukuran titik lebur senyawa 5-bromo-1,10-fenantrolin dilakukan secara bersamaan dengan pengukuran titik lebur senyawa bahan baku senyawa 1,10-fenantrolin. Hal ini dimaksudkan untuk membandingkan titik lebur hasil sintesis dengan bahan baku senyawa 1,10-fenantrolin. Titik lebur senyawa 5-bromo-1,10-fenantrolin (201°C) jauh lebih tinggi, jika dibandingkan dengan titik lebur senyawa 1,10-fenantrolin (114–117°C).

Senyawa 6-bromo-(1)-*N*-metil-1,10-fenantrolinium sulfat dibuat dari senyawa 5-bromo-1,10-fenantrolin melalui reaksi metilasi dengan reagen DMS yang dilakukan pada suhu refluks selama 7 jam. Melalui reaksi metilasi tersebut diperoleh produk berupa padatan krem dan mempunyai titik lebur 218–221°C. Reaksi metilasi tersebut mempunyai rendemen produk yang tinggi disebabkan oleh adanya gugus pengaktivasi Br yang terikat pada posisi 5 inti benzena pada senyawa 1,10-fenantrolin.

Yapi, dkk. (2006) telah melakukan reaksi *N*-metilasi terhadap senyawa 4-kloro-3-vinil-2-metil-1,10-fenantrolin dengan pereaksi CH₃I dalam pelarut aseton yang menghasilkan senyawa 7-kloro-8-vinil-(1)-*N*-,9-dimetil-1,10-fenantrolinium iodida berupa padatan yang mempunyai titik lebur 226–227°C dan rendemen produk 80%. Sintesis senyawa senyawa 6-bromo-(1)-*N*-etil-1,10-fenantrolinium sulfat dilakukan sesuai metode Yapi tersebut di atas yaitu melalui reaksi *N*-etilasi dari senyawa 5-bromo-1,10-fenantrolin dengan reagen DES. Reaksi etilasi senyawa 5-bromo-1,10-fenantrolin berlangsung pada suhu refluks selama 8 jam yang menghasilkan senyawa senyawa 6-bromo-(1)-*N*-etil-1,10-fenantrolinium sulfat berupa padatan krem yang mempunyai titik lebur 223–224°C dan rendemen 82,40%.

Tahap pertama dari langkah uji aktivitas antiplasmodium adalah kultur secara berkelanjutan terhadap kedua strain *P. falciparum* dengan metode *candle jar* (Trager dan Jensen, 1976). Setelah kultur tumbuh

secara baik dan tidak terkontaminasi, kemudian dilakukan uji aktivitas antiplasmodium. Besarnya aktivitas penghambatan dari tiap kadar senyawa uji diketahui dengan menghitung persen penghambatan yang diberikan oleh turunan senyawa 5-bromo-1,10-fenantrolin terhadap pertumbuhan *P. falciparum* yaitu dengan cara menghitung selisih persen parasitemia kontrol negatif dengan persen parasitemia senyawa bahan uji, selanjutnya dibandingkan dengan persen parasitemia kontrol negatif.

Persentase parasitemia adalah jumlah eritrosit yang terinfeksi dibandingkan dengan jumlah eritrosit total. Jumlah eritrosit total merupakan jumlah eritrosit parasit pada beberapa lapangan pandang yaitu sekitar 1000 eritrosit yang dihitung dengan mikroskop. Selanjutnya dari data persentase parasitemia tersebut dapat dihitung persentase penghambatan pertumbuhan *P. falciparum*.

Berdasarkan data Tabel 1, senyawa 6-bromo-(1)-*N*-metil-1,10-fenantrolinium sulfat memberikan efek penghambatan yang paling tinggi, jika dibandingkan dengan senyawa 6-bromo-(1)-*N*-etil-1,10-fenantrolinium sulfat dan 5-bromo-1,10-fenantrolin.

Hasil perhitungan nilai IC₅₀ aktivitas antimalaria dari turunan senyawa 5-bromo-1,10-fenantrolin terhadap strain FCR-3 diperoleh hasil bahwa senyawa 6-bromo-(1)-*N*-metil-1,10-fenantrolinium sulfat mempunyai nilai IC₅₀ sebesar 0,06±0,04 iM, 6-bromo-(1)-*N*-etil-1,10-fenantrolinium sulfat sebesar 0,22±0,18 dan 5-bromo-1,10-fenantrolin mempunyai nilai IC₅₀ sebesar 1,66±0,77 (Tabel 1). Senyawa 6-bromo-(1)-*N*-metil-1,10-fenantrolinium sulfat mempunyai aktivitas paling tinggi dan hampir setara dengan aktivitas antimalaria klorokuin.

Efek penghambatan seri turunan senyawa 5-bromo-1,10-fenantrolin terhadap strain D10 *P. falciparum* disajikan pada Tabel 2. Senyawa 6-bromo-(1)-*N*-metil-1,10-fenantrolinium sulfat mempunyai efek penghambatan pertumbuhan parasit paling tinggi, karena pada kadar yang paling rendah (50 ng/mL) telah mampu menghambat pertumbuhan parasit sebesar 54,58±1,02, sedangkan pada kadar yang paling tinggi (1600 ng/mL) senyawa tersebut telah mampu menghambat

Tabel 1. Persen Penghambatan Pertumbuhan Strain FCR-3 *P. falciparum* Pada Masa Inkubasi 72 Jam Setelah Pemberian Seri Turunan Senyawa 32

Kadar (ng/mL)	%PENGHAMBATAN (rerata±SD)		
	5-bromo-1,10-Fenantrolin	6-bromo-(1)-N-metil-1,10-fenantrolinium	6-bromo-(1)-N-etil-1,10-fenantrolinium sulfat
50	35,29±12,60	46,95±11,39	41,14±7,85
100	51,12±5,17	61,20±15,30	51,94±4,91
200	39,96±4,00	69,24±12,21	44,89±5,89
400	47,31±1,24	76,83±2,43	48,59±1,69
800	51,47±8,18	71,01±5,60	54,94±5,28
1600	57,94±4,20	84,05±6,89	83,86±2,44
IC ₅₀ (µM)	1,66±0,77	0,06±0,04	0,22±0,18

Tabel 2. Persen Penghambatan Pertumbuhan Strain D10 *P. falciparum* Pada Masa Inkubasi 72 Jam Setelah Pemberian Seri Turunan Senyawa 5-bromo-1,10-fenantrolin

Kadar (ng/mL)	%PENGHAMBATAN (rerata±SD)		
	5-bromo-1,10-Fenantrolin	6-bromo-(1)-N-metil-1,10-fenantrolinium	6-bromo-(1)-N-etil-1,10-fenantrolinium sulfat
50	28,71±1,60	54,58±1,02	16,79±6,87
100	35,97±4,96	63,29±4,20	40,26±4,41
200	42,74±4,11	78,43±5,58	46,82±8,42
400	48,88±5,37	77,54±3,49	57,57±3,20
800	60,51±3,68	79,09±2,33	60,00±11,70
1600	67,34±6,89	85,82±4,12	79,91±4,98
IC ₅₀ (µM)	1,13±0,70	0,03±0,01	0,41±0,01

pertumbuhan parasit sebesar (85,82±4,12 µM). Hasil uji aktivitas antiplasmodium yang ditampilkan pada Tabel 2 terhadap *P. falciparum* strain D10 memberikan hasil yaitu senyawa 6-bromo-(1)-N-metil-1,10-fenantrolinium sulfat mempunyai nilai IC₅₀ sebesar 0,03±0,01 µM yang juga hampir setara dengan senyawa klorokuin, kemudian diikuti oleh nilai aktivitas antimalaria senyawa 6-bromo-(1)-N-etil-1,10-fenantrolinium sulfat (0,41±0,01 µM), dan senyawa 5-bromo-1,10-fenantrolin (IC₅₀ = 0,42 ±0,14 µM).

KESIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan hasil dan pembahasan dapat disimpulkan bahwa:

Sintesis senyawa turunan 5-bromo-1,10-fenantrolin dari bahan dasar 1,10 fenantrolin monohidrat melalui 2 tahap reaksi yang menghasilkan 5-bromo-1,10-fenantrolin, 6-bromo-(1)-N-metil-1,10-

fenantrolinium sulfat, dan 6-bromo-(1)-N-etil-1,10-fenantrolinium sulfat yang mempunyai rendemen berturut-turut sebesar 74,11%, 94,24% dan 86,36%.

Senyawa yang mempunyai aktivitas antiplasmodium paling tinggi pada seri senyawa turunan 5-bromo-1,10-fenantrolin adalah 6-bromo-(1)-N-metil-1,10-fenantrolinium sulfat yang mempunyai nilai IC₅₀ = 0,06±0,04 µM terhadap strain FCR-3 dan mempunyai nilai IC₅₀ = 0,03±0,01 µM terhadap strain D10 *P. falciparum* dan hampir setara dengan aktivitas antimalaria klorokuin.

DAFTAR PUSTAKA

- Ashley, E., McGready, R., Proux, S., and Nosten, F. 2006. Review, Malaria, *Travel Medicine and Infectious Disease*, 4, 159–173.
- Desjardin, R.E., Canfield, C.J., Haynes, J.D., and Chulay, J.D. 1979. Quantitative assessment of

- antimalarial activity in vitro by a semi-automated microdulation technique. *Antimicrob. Agents Chemother.* 16:710-718.
- Mahmoudi, N., Ortiz, J.V.J., Ciceron, L., Galvez, J., Mazier, D., Danis, M., Derouin, F., and Domenech R.G., 2006, Identification of New Antimalarial Drugs by Linear Discriminant Analysis and Topological Virtual Screening, *J. of Antimicrobial Chemotherapy*, 57, 489-497.
- Payne, D. 1987. Spread of chloroquine resistance in *P. falciparum*. *Parasitol. Today*, 3(8), 241-246.
- Salomon, T.W.G., 1982, *Fundamental of Organic Chemistry*, second edition, John Wiley and Sons, Inc New York.
- Tatu, U., Jain, S., and Priya, P.P. 2005. Whither genome research: Of man, mosquito and malaria, *J. Biosci.* 30 (5), 567-571.
- Trager, W., dan Jensen, J.B. 1976, Human malaria parasite in continuous culture, *Science*, 193, 673-675.
- WHO. 1997. Practical chemotherapy of malaria. Report of a WHO Scientific Group. Technical Report Series no. 805, Geneva. WHO. 1997. The situation of malaria in the world in 1994. *J. Epid. Week.* 72: 269-292.
- Yapi, A.D., Mustofa, M., Valentin, A., Chavignon, O., Teulade, J.C., Mallie, M., Chapat, J.P., and Blache. Y. 2000. New Potensial Antimalarial Agents: Syntesis and Biological Activities of Original Diaza-analogs of Phenanthrene. *J. Chem. Pharm. Bull.* 48(12)1886-1889.
- Yapi, A.D., Mustofa., Valentin, A., Chezal, J.M., Chavignon, O., Chaillot, B., Teulade, J.C., and Blache, Y. 2006. In Vitro and in Vivo Antimalarial Activity of Derivatives of 1,10-phenanthroline Framework, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, 339, 201-206.
- Zarranz, B., Jaso, A., Lima, L.M., Aldana, I., Monge, A., Maurel, S., and Sauvain, M. 2006. Antiplasmodial activity of 3-trifluoromethyl-2-carbonylquinoxaline-di-N-oxide derivatives, *Brazilian J. of Pharm. Sci.* 42 (3), 357-361.
- Zein, U. 2005. Penanganan Terkini Malaria falciparum, *e-USU Repository*, Universitas Sumatera Utara, Medan.