

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Landasan Teori**

##### **1. Kanker**

Kanker adalah kondisi sel yang kehilangan pengendalian dan mekanisme normalnya, sehingga mengalami pertumbuhan yang tidak normal, cepat, dan tidak terkendali (Diananda, 2009: 3). Sedangkan menurut Tjay dan Rahardja (2007), kanker adalah penyakit yang disebabkan oleh ketidakaturan kerja hormon sehingga mengakibatkan jaringan baru yang abnormal dan bersifat ganas.

Proses sel-sel kanker yang tumbuh cepat dan menyebar ke jaringan lain melalui pembuluh darah dan pembuluh getah bening disebut sebagai metastasis. Metastasis merupakan penyebab utama kematian akibat kanker (WHO, 2009).

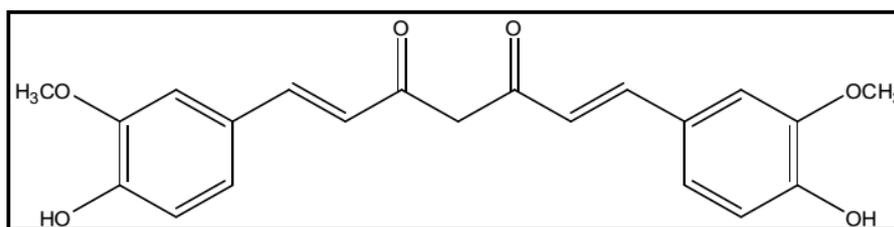
Jumlah kasus baru dan kematian akibat kanker di seluruh dunia berdasarkan data dari *World Health Organization* (WHO) pada 2015 menunjukkan angka peningkatan yang signifikan. Sejak 2008 sampai diperkirakan Tahun 2030 mencapai angka 17 juta jiwa kematian dan 26 juta jiwa kategori kesakitan. Data tersebut menjadi peringatan bagi seluruh negara terutama Indonesia.

## 2. Kurkumin

Kurkumin merupakan senyawa yang diisolasi dari tanaman *Curcuma sp* (Masuda *et al.*, 1992 ; Van der Goot, 1997) yang telah banyak dilakukan berbagai pengembangan modifikasi struktur melalui sintesis. Kurkumin {1,7-bis-(4'-hidroksi-3'-metoksifenil)-1,6-heptadiena-3,5-dion} yang mempunyai berat molekul 368,126 gram/mol tidak dapat larut dalam air, tetapi larut dalam etanol dan aseton (Joe *et al.*, 2004).

Senyawa kurkumin telah dikembangkan sintesisnya oleh Pabon pada tahun 1964. Selain itu telah dilakukan elusidasi struktur kimia kurkumin oleh Lampe dan Milobedzka pada tahun 1910 dan dilakukan pemurnian kurkumin dengan cara mengkristalkannya oleh Daube pada tahun 1870.

Kurkumin memiliki aktivitas biologis antara lain sebagai antikanker (Ahmad 2005), antioksidan (Sharma, 1976), antiinflamasi (Sardjiman *et al.*, 2000). Gugus hidroksi aromatik terminal, gugus  $\beta$  diketon, dan ikatan rangkap yang menentukan aktivitas antikanker.



**Gambar 1. Struktur Kurkumin**

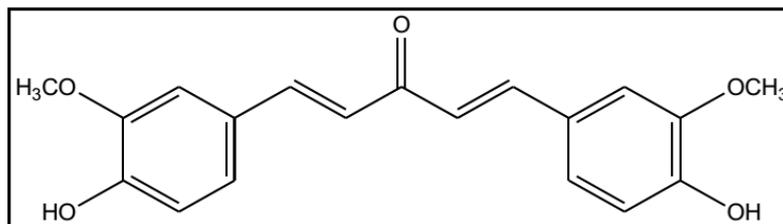
Kurkumin stabil pada pH di bawah 6,5. Ketidakstabilan kurkumin pada pH di atas 6,5 disebabkan oleh gugus metilen aktif. Modifikasi senyawa dengan melakukan perubahan gugus  $\beta$  diketon pada kurkumin menjadi

gugus monoketon adalah dalam rangka menghilangkan gugus metilen aktif yang menjadi sumber dari ketidakstabilan senyawa kurkumin.

### 3. Gamavuton-0 (GVT-0)

Senyawa gamavuton-0 (GVT-0) [1,5-bis(4'-hidroksi-3'-metoksifenil)-1,4-pentadien-3-on] merupakan salah satu senyawa analog kurkumin. Senyawa ini mempunyai jembatan rantai karbon yang lebih pendek (pentadienon) daripada kurkumin (heptadiendion), memiliki satu gugus karbonil dan tidak mempunyai gugus metilen (Margono dan Zandrato, 2006). Melalui pendekatan diskoneksi, senyawa GVT-0 dapat disintesis dari aseton dan vanilin (Warren, 1995). Sintesis tersebut dengan mengubah gugus  $\beta$ -diketon pada kurkumin menjadi gugus keton menggunakan reaksi kimia kondensasi Claisen-Schmidt (Robinson, 2003).

GVT-0 berasal dari "Gama" yang berarti Gajah Mada, "Vu" dari "*Vrije Universiteit*", dan "Ton" menunjukkan bahwa senyawa tersebut mengandung gugus keton seperti kurkumin. GVT-0 sulit diisolasi sehingga banyak peneliti mencoba melakukan sintesis secara kimia. GVT-0 mempunyai aktivitas sebagai antioksidan, antiinflamasi, antibakteri terhadap bakteri gram-positif, antifungi, dan menghambat aktivitas COX yang sama dengan kurkumin (Sardjiman, 2000). Aktivitas antioksidan senyawa GVT-0 yang ditunjukkan dengan penghambatan autooksidasi dari asam oleinat, menunjukkan bahwa aktivitasnya lebih besar dibandingkan kurkumin (Masuda *et al.*, 1992). Struktur kimia dari GVT-0 dapat dilihat pada Gambar 2.



**Gambar 2. Struktur GVT-0**

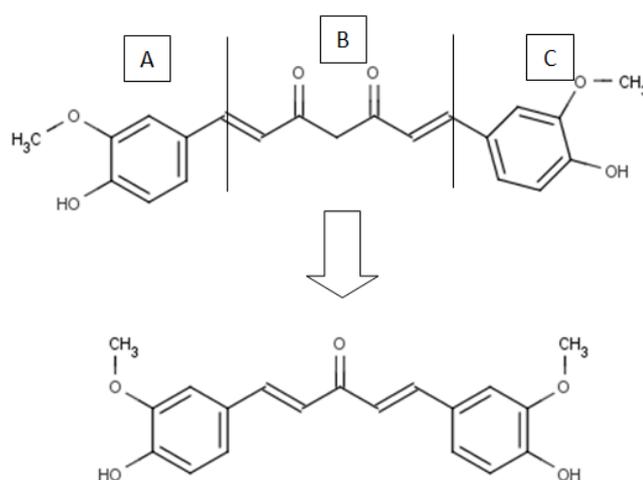
Senyawa GVT-0 lebih stabil pada pH diatas 6,5. Tujuan modifikasi struktur kurkumin adalah untuk meningkatkan stabilitas kurkumin yang dipengaruhi oleh pH dan cahaya.

Pada gambar struktur GVT-0 tersebut, terlihat bahwa senyawa GVT-0 memiliki jembatan rantai karbon yang lebih pendek dari pada kurkumin. Selain itu GVT-0 mempunyai gugus karbonil dan tidak mempunyai gugus metilen. Tetapi masih bisa mempertahankan gugus hidroksi pada cincin aromatik yang bertanggung jawab pada aktivitas biologis senyawa tersebut.

#### **4. Sintesis GVT-0**

Menurut tim Molnas Fakultas Farmasi UGM (2001), Gamavuton-0 ( 1,5-bis(4'-hidroksi-3'-metoksifenil)-1,4-pentadien-3-on) merupakan salah satu senyawa analog kurkumin yang biasa disebut sebagai GVT-0. Analog kurkumin adalah istilah dari senyawa hasil sintesis yang dimodifikasi berdasarkan struktur senyawa kurkumin pada beberapa gugus fungsionalnya. Modifikasi yang dilakukan tersebut diharapkan menghasilkan senyawa baru yang mempunyai aktivitas biologis lebih kuat dan toksisitasnya yang lebih rendah ( Orbayinah *et al.*, 2003 ). Senyawa analog kurkumin merupakan

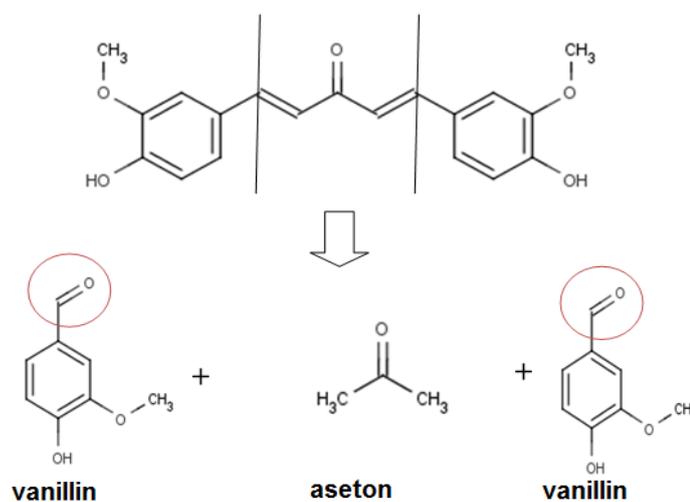
senyawa  $\alpha\beta$  *unsaturate* karbonil, yang kemungkinan dapat dihasilkan dari mekanisme dehidrasi suatu  $\beta$  hidroksi karbonil. Senyawa  $\beta$  karbonil dapat dihasilkan dari reaksi kondensasi antara suatu senyawa aldehid dengan suatu senyawa yang mengandung gugus karbonil melalui reaksi kondensasi Cleissen-Schmidt dengan menggunakan katalis asam maupun basa. Modifikasi struktur kurkumin menjadi GVT-0 dapat dilihat pada Gambar 3.



**Gambar 3. Modifikasi kurkumin menjadi GVT-0**

Modifikasi kurkumin menjadi GVT-0 bertujuan untuk meningkatkan kestabilan kurkumin tanpa menghilangkan efek farmakologisnya. Menurut Sardjiman *et al* ( 1997 ), modifikasi yang dilakukan dengan penghilangan gugus metilen aktif pada struktur kurkumin akan menghasilkan senyawa analog kurkumin dengan kestabilan lebih baik pada pH basa. GVT-0 memiliki struktur diena simetris pada bagian tengah yang menghubungkan dua cincin aromatik, sehingga GVT-0 memiliki dua bagian  $\alpha$ ,  $\beta$  unsaturated. Berdasarkan strukturnya, GVT-0 dapat dibuat secara sintesis dengan menggunakan *starting material* penyusun berupa dua molekul vanilin dan

satu molekul aseton. Reaksi yang terjadi adalah reaksi kondensasi Claisen-Schmidt, reaksi tersebut dapat terjadi dalam kondisi asam ataupun basa. Namun dalam reaksi ini, penggunaan katalis asam lebih disukai karena secara umum menghasilkan tingkat rendemen yang lebih memuaskan dibanding menggunakan katalis basa, meski kurang reaktif (Fessenden dan Fessenden, 1999). *Starting material* penyusun GVT-0 dapat dilihat pada Gambar 4.

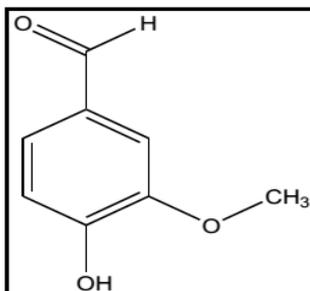


**Gambar 4. Starting material GVT-0**

## 5. Vanilin

Vanilin merupakan senyawa organik turunan benzaldehida sehingga mempunyai struktur aromatik benzen dan gugus fungsi aldehida (CHO), dengan rumus molekul  $C_8H_8O_3$ . Vanilin yang diekstraksi dari biji vanila mengandung senyawa kimia (4-hidroksi-3-metoksi benzaldehida) yang memberikan aroma khas untuk penambah rasa dalam makanan, minuman, dan keperluan farmasi (Sri Yuliani, 2007:1-3). Menurut Farmakope Indonesia Edisi IV, Vanilin berbentuk padat putih kekuningan, titik leleh  $80^{\circ}C$ , titik

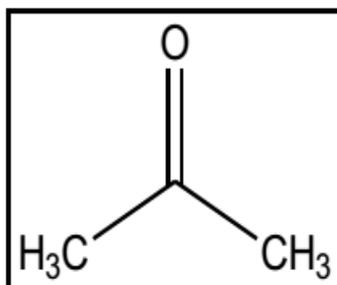
didih  $285^{\circ}\text{C}$ , dengan berat molekul  $152,15\text{ g/mol}$ . Rumus struktur vanilin dapat dilihat pada gambar 5.



**Gambar 5. Struktur Vanilin**

## 6. Aseton

Aseton merupakan senyawa organik golongan karbonil yang mempunyai ikatan rangkap dua karbon-oksigen, terdiri atas satu ikatan  $\sigma$  dan satu ikatan  $\pi$  yang mempunyai rumus umum  $\text{C}_3\text{H}_6\text{O}$ , digunakan sebagai pelarut polar dalam kebanyakan reaksi organik. Nama lain aseton adalah 2-propanone, dimethyl ketone. Aseton. Menurut Farmakope Indonesia Edisi IV, Aseton berbentuk cair, tidak berwarna, titik didih  $56,2^{\circ}\text{C}$ , titik leleh  $-95,35^{\circ}\text{C}$ , memiliki berat molekul  $58,08\text{ g/mol}$ , mudah larut dalam air panas dan dingin. Rumus struktur aseton dapat dilihat pada Gambar 6.



**Gambar 6. Struktur Aseton**

## 7. Reaksi Kondensasi Claisen-Schmidt

Reaksi kondensasi merupakan reaksi penggabungan antara dua molekul atau lebih menjadi satu molekul yang lebih besar, dengan atau tanpa kehilangan molekul kecil seperti air (Pine *et al.*, 1980). Kondensasi aldol adalah reaksi adisi yang tidak kehilangan atau melepaskan molekul kecil. Kondensasi dapat terjadi pada aldehida atau keton yang mempunyai  $H\alpha$ , sebaliknya jika pada aldehida tersebut tidak memiliki  $H\alpha$  maka kondensasi aldol tidak dapat terjadi. Reaksi tersebut akan dapat terjadi jika ditambahkan aldehida atau keton yang mempunyai  $H\alpha$  atau disebut juga kondensasi silang. Kondensasi aldol akan menghasilkan sebuah enon terkonjugasi dengan melibatkan adisis nukleofilik sebuah enolat keton ke sebuah aldehida. Pada penelitian ini, sintesis GVT-0 melibatkan aldehida aromatik dan keton dalam kondisi asam (Fessenden & Fessenden, 1999).

## 8. Optimasi Menggunakan *Response Surface Methodology* (RSM)

*Response Surface Methodology* (RSM) merupakan suatu metode gabungan antara teknik matematika dan teknik statistik, digunakan untuk membuat model dan menganalisa suatu respon  $y$  yang dipengaruhi oleh beberapa variabel bebas/faktor  $x$  guna mengoptimalkan respon tersebut. Hubungan antara respon  $y$  dan variabel bebas  $x$  adalah seperti persamaan 1.

$$Y = f(X_1, X_2, \dots, X_k) + \varepsilon \quad (1)$$

dimana :  $Y$  = variabel respon

$X_i$  = variabel bebas/ faktor ( $i = 1, 2, 3, \dots, k$ )

$\varepsilon = \text{error}$

Langkah pertama dari RSM adalah menemukan hubungan antara respon  $y$  dan faktor  $x$  melalui persamaan polinomial orde pertama dan digunakan model regresi linear, atau yang lebih dikenal dengan *first-order model* (model orde I) (Persamaan 2)

$$Y = \beta_0 + \sum_{i=1}^k \beta_i X_i \quad (2)$$

Rancangan eksperimen orde I yang sesuai untuk tahap penyingkapan faktor adalah rancangan faktorial  $2^k$  (*Two Level Factorial Design*). Selanjutnya untuk model orde II, biasanya terdapat kelengkungan dan digunakan model polinomial orde kedua yang fungsinya kuadratik seperti persamaan 3.

$$Y = \beta_0 + \sum_{i=1}^k \beta_i X_i + \sum_{i=1}^k \beta_{ii} X_i^2 + \sum_{i < j} \beta_{ij} X_i X_j + \varepsilon \quad (3)$$

Rancangan eksperimen orde II yang digunakan adalah rancangan faktorial  $3^k$  (*Three Level Factorial Design*), yang sesuai untuk masalah optimasi. Kemudian dari model orde II ditentukan titik stasioner, karakteristik permukaan respon dan model optimasinya (Didik, 1999).

## 9. Analisis Kualitatif

### a. Kromatografi Lapis Tipis

Kromatografi lapis tipis (KLT) adalah salah satu analisis kualitatif atau analisis perbandingan dari standar yang sudah ada dari suatu sampel yang ingin dideteksi dengan memisahkan komponen-komponen sampel berdasarkan perbedaan kepolaran. Pada tahun 1938 Izmiloff

dan Shraiber mengembangkan metode KLT. Prinsip kerjanya adalah memisahkan komponen-komponen sampel berdasarkan perbedaan kepolaran antara sampel dengan pelarut yang digunakan. Teknik pemisahan biasanya menggunakan fase diam dari bentuk plat silika atau serbuk selulosa. Fungsi dari fase diam sebagai penjerap yang berukuran kecil dengan diameter partikel antara 10-30  $\mu\text{m}$  (Rohman, 2007). Semakin kecil ukuran diameter semakin efisien kinerja KLT. Sedangkan fase geraknya disesuaikan dengan jenis sampel yang ingin dipisahkan. Fase gerak akan bergerak disepanjang fase diam karena pengaruh tekanan kapiler secara menaik (*ascending*).

Larutan atau campuran larutan yang digunakan dinamakan eluen. Semakin dekat kepolaran antara sampel dengan eluen maka sampel akan semakin terbawa oleh fase gerak tersebut, sehingga akan memberi nilai retensi ( $R_f$ ) yang lebih besar dibandingkan dengan sample yang mempunyai kepolaran jauh dari eluennya. Pada analisis kualitatif ini perbandingan antara  $R_f$  dari sampel dibandingkan dengan  $R_f$  standar yang sudah ada untuk membuktikan bahwa sampel adalah senyawa yang sama dengan standar. Berikut persamaan (4) untuk menghitung nilai  $R_f$ .

$$R_f = \frac{\text{Jarak noda terhadap titik awal (jarak tempuh zat terlarut)}}{\text{Jarak eluen terhadap titik awal (jarak tempuh pelarut)}} \quad (4)$$

#### **b. Densitometri**

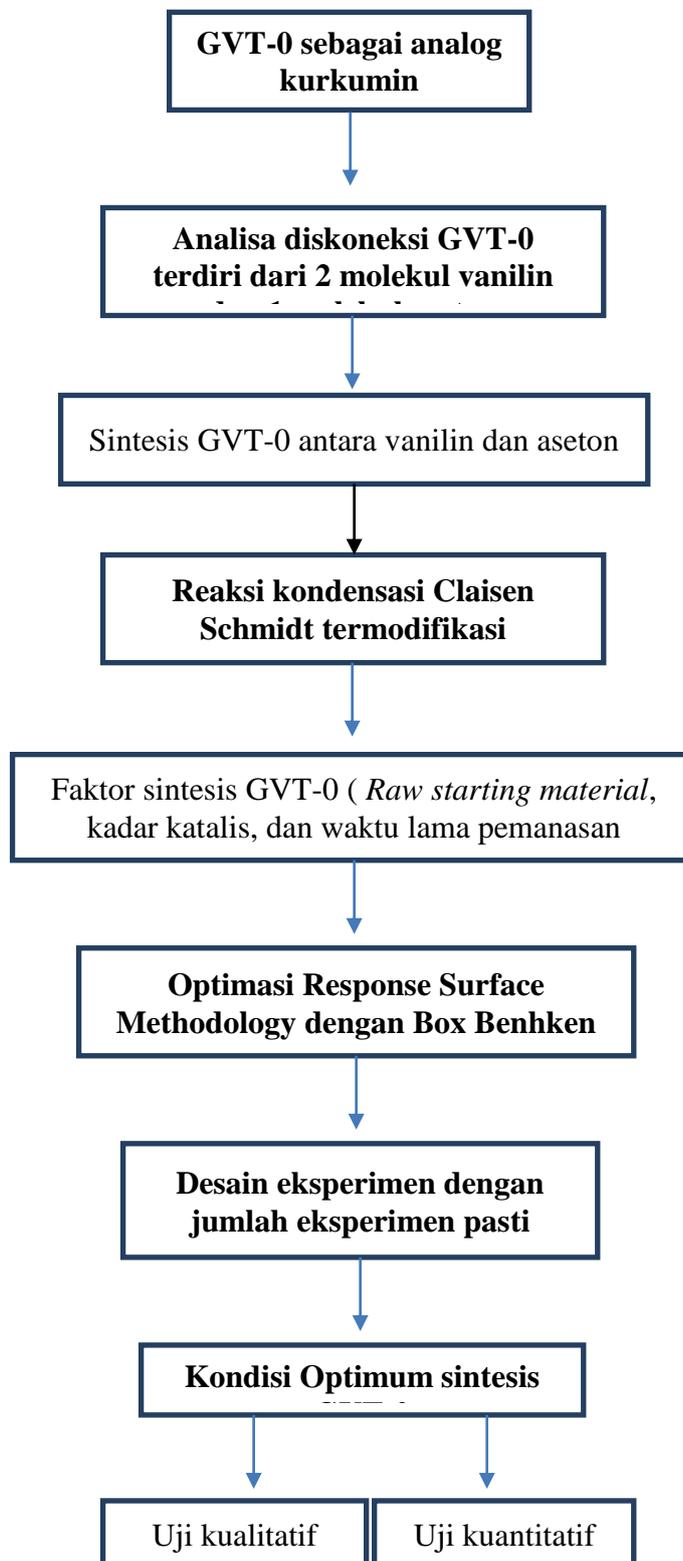
Densitometri merupakan metode analisis instrumental yang berdasarkan pada interaksi radiasi elektromagnetik dengan analit yang merupakan bercak pada KLT. Evaluasi bercak hasil KLT secara

densitometri dilakukan dengan cara bercak di-*scanning* dengan sumber sinar dalam bentuk celah (slit) yang dapat dipilih panjang dan lebarnya. Sinar yang dipantulkan diukur dengan sensor cahaya (fotosensor). Perbedaan sinar yang dipantulkan pada daerah yang tidak mengandung bercak dengan daerah yang mengandung bercak dihubungkan dengan banyaknya analit yang ada melalui kalibrasi pada lempeng yang sama (Rohman, 2009).

### c. Spektrofotometri UV-Vis

Spektrofotometri UV-Vis adalah alat analisis dengan menggunakan prinsip-prinsip absorpsi radiasi gelombang elektromagnetik oleh bahan untuk panjang gelombang sinar UV sampai dengan sinar tampak. Kegunaan spektrofotometer UV-Vis adalah menentukan ada tidaknya kandungan zat organik/anorganik dalam larutan dan juga untuk menetapkan kadarnya. Spektra UV-Vis dapat digunakan sebagai informasi untuk uji kualitatif. Panjang gelombang sinar UV adalah antara 200-400 nm sedangkan sinar tampak mempunyai panjang gelombang 400-750 nm. Sinar tampak dan sinar UV salah satu bentuk radiasi elektromagnetik yang merambat dalam bentuk gelombang yang akan diserap oleh kromofor. Kromofor adalah gugus atau atom dalam satu senyawa organik yang mampu menyerap sinar ultraviolet dan sinar tampak (Abdul Rohman, 2007).

## B. Kerangka Konsep



### C. Hipotesis

Dalam proses sintesis memerlukan eksperimen yang berulang dengan biaya dan waktu yang banyak, hal tersebut dikarenakan dalam proses sintesis ada banyak faktor yang berpengaruh terhadap jumlah rendemen yang dihasilkan.

Hipotesis dari penelitian ini adalah :

1. Penggunaan perangkat lunak *Portable Statgraphics Centurion 15.2.11.0* yaitu Aplikasi *Response Surface Methodology (RSM)* dapat mengefisiensikan jumlah eksperimen yang harus dilakukan sehingga akan lebih efisien dalam hal waktu dan biaya.
2. Mendapatkan kondisi optimum sintesis GVT-0 sebagai senyawa antikanker.