

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Landasan Teori

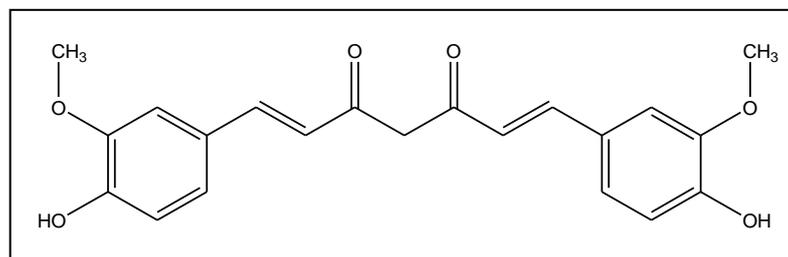
1. Kanker

Kanker merupakan salah satu penyakit yang banyak menyebabkan kematian. Salah satu penyebab kanker adalah tidak teraturnya fungsi hormon sehingga membentuk jaringan baru yang abnormal dan biasanya bersifat ganas (Tjay dan Rahardja, 2007). Menurut *World Health Organization* (WHO), kanker menyebabkan satu dari delapan kematian di dunia. Kanker menyebabkan kematian lebih banyak jika dibandingkan dengan gabungan kematian karena AIDS, tuberkulosis, dan malaria. Berdasarkan data Survei Kesehatan Rumah Tangga (SKRT) Kementerian Kesehatan RI, diperkirakan terdapat 10 penderita kanker baru dari setiap 10.000 penduduk.

Jumlah penderita kanker di Indonesia meningkat karena faktor pemicu yang berkaitan dengan perubahan perilaku atau gaya hidup masyarakat yang tidak sehat, terpapar radikal bebas, dan konsumsi makanan instan atau proses pengolahannya yang tidak sehat. Selain gaya hidup tidak sehat, kanker juga dipicu oleh radiasi, infeksi, pemberian hormon tertentu yang berlebihan, dan rangsangan fisik berulang yang menyebabkan luka atau cedera yang tidak cepat membaik (Cooper, 2001).

2. Kurkumin

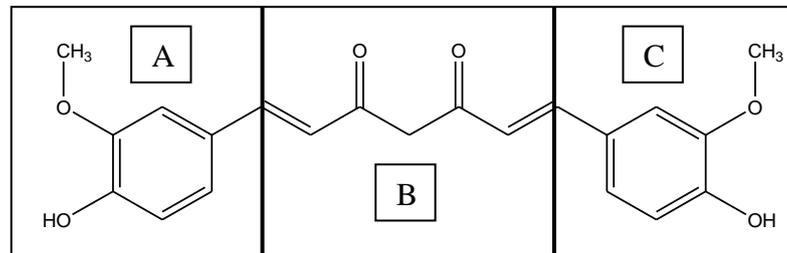
Kurkumin adalah senyawa antikanker yang berbentuk kristal kuning dan tidak larut dalam air serta memiliki struktur $C_{21}H_{20}O_6$ (Salim *et al*, 2014). Mekanisme kurkumin dalam menghambat kanker adalah menangkap radikal bebas, sebagai agen pengkhelat, menghambat aktivitas enzim oksidatif, dan menghambat pembentukan oksigen radikal (Majeed *et al*, 1995). Menurut Majeed *et al* (1995), gugus dalam kurkumin yang memiliki manfaat sebagai antikanker adalah gugus fenolik dan gugus β -diketon. Struktur kurkumin dapat dilihat pada gambar 1.



Gambar 1. Struktur kurkumin

Bioavailabilitas yang dimiliki kurkumin rendah dan kurkumin tidak stabil terhadap kondisi berair, pH, dan cahaya. Kurkumin akan mudah terhidrolisis dan terdegradasi menjadi asam ferulat, ferulomethana, dan vanillin dalam lingkungan berair dengan kondisi basa karena adanya gugus metilen aktif diantara dua gugus keton pada senyawa tersebut (Tonnesen dan Karlsen, 1985). Berdasarkan farmakofornya, Robinson *et al* (2003) membagi struktur kurkumin

menjadi tiga daerah. Pembagian struktur kurkumin dapat dilihat pada gambar 2.



Gambar 2. Pembagian struktur kurkumin

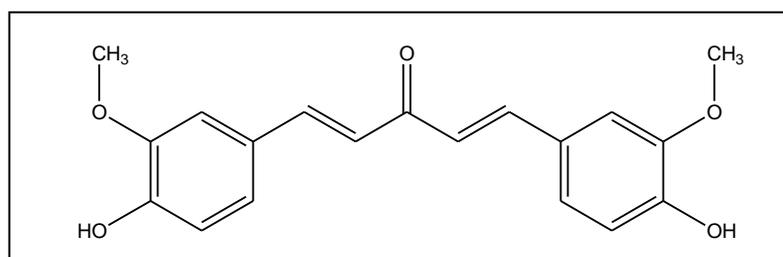
Daerah A dan C adalah cincin aromatis dari kurkumin, sedangkan daerah B adalah ikatan dien-dion. Daerah A dan C yang menentukan efek farmakologis pada kurkumin, kedua cincin aromatis tersebut baik simetris maupun tidak simetris menentukan potensi ikatan dengan reseptornya sedangkan pada daerah B terdapat gugus metilen aktif yang menjadi penyebab tidak stabilnya kurkumin. Oleh karena itu, perlu dilakukan modifikasi pada daerah B supaya mendapatkan senyawa turunan yang lebih baik. Salah satu modifikasi yang dapat dilakukan adalah mengubah gugus β diketon menjadi monoketon sehingga gugus metilen aktifnya hilang dan diharapkan dapat terbentuk analog kurkumin yang lebih stabil (Robinson *et al*, 2003).

Kurkumin dikenal memiliki aktivitas farmakologis dengan spektrum luas. Aktivitas antioksidannya ditentukan oleh gugus hidroksi aromatik terminal dan gugus β diketon, hal tersebut telah dibuktikan aktivitasnya sebagai antikanker dan antimutagenik (Majeed *et al*, 1995).

Kurkumin juga dapat dikembangkan sebagai zat antikanker yang bersifat antiproliferasi dan memacu apoptosis (Meiyanto, 1999).

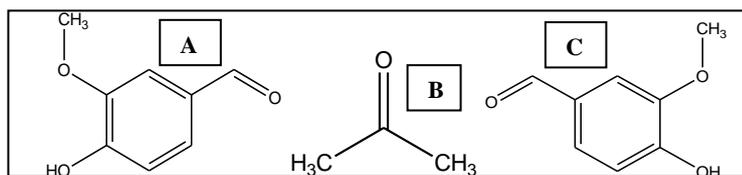
3. Gamavuton-0

Gamavuton-0 atau GVT-0 [1,5-bis(4'-hidroksi-3'-metoksifenil)-1,4-pentadien-3-on] adalah salah satu analog kurkumin yang dapat dibuat dari penggabungan vanillin dengan aseton melalui reaksi kondensasi Claisen-Schmidt (Sardjiman, 2000). Struktur GVT-0 dapat dilihat pada gambar 3.



Gambar 3. Struktur gamavuton-0

Menurut Sardjiman *et al.* (1997), menghilangkan gugus metilen aktif pada struktur kurkumin dapat menghasilkan senyawa analog kurkumin dengan kestabilan lebih baik. Pada GVT-0 terdapat struktur diena simetris pada bagian tengah yang menghubungkan dua cincin aromatik dan tidak ada gugus metilen aktifnya. Berdasarkan analisis diskoneksi kurkumin, GVT-0 berasal dari dua molekul vanillin dan satu molekul aseton. Pembagian struktur GVT-0 dapat dilihat pada gambar 4.



Gambar 4. Struktur Vanilin (A dan C) dan Aseton (B)

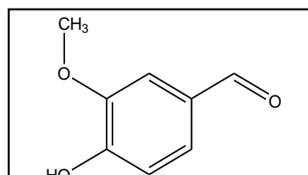
Ikatan yang dimiliki vanillin dan aseton adalah ikatan karbonil. Atom O pada ikatan karbonil memiliki sifat parsial negatif. Pemberian katalis asam membuat aseton menjadi nukleofil dan atom O karbonil pada aseton terprotonasi melalui ikatan adisi nukleofilik. Atom C karbonil pada vanillin akan diserang oleh aseton yang telah terprotonasi melalui rangkaian reaksi kondensasi Claisen-Schmidt (Sardjiman, 2000).

GVT-0 telah diuji untuk mengetahui efek farmakologisnya. Pengujian tersebut diantaranya adalah efek antioksidan atau antiradikal bebasnya. GVT-0 memiliki aktivitas antioksidan dengan kestabilan yang lebih baik daripada kurkumin (Sardjiman *et al.*, 1997).

4. Vanilin

Vanilin merupakan senyawa yang terdapat pada buah panili (*Vanilla planifolia*). Sejak ratusan tahun lalu, senyawa ini dimanfaatkan sebagai perisa dan pewangi (Neigishi *et al.*, 2009). Bentuk vanilin menyerupai kristal jarum berwarna putih agak kuning dengan kekhasan pada rasa dan baunya. Berat molekul vanilin adalah 152,15 g/mol dan memiliki sifat sukar larut dalam air. Kadar vanilin dapat ditentukan menggunakan spektrofotometri *double beam* dengan lampu detrium (D2) pada panjang gelombang λ dibawah 375 (Anggraeni *et al.*, 1995). Vanilin

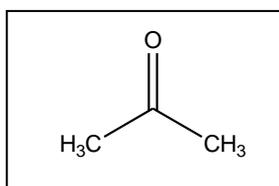
termasuk dalam turunan benzaldehida. Rumus struktur vanilin dapat dilihat pada gambar 5.



Gambar 5. Struktur vanilin

5. Aseton

Aseton termasuk dalam senyawa keton yang mengandung karbonil. Karbonil terbentuk dari ikatan rangkap antara satu atom C dan satu atom O. Pada keton terdapat dua gugus alkil (aril) yang terikat pada karbon karbonil dengan rumus R-CO-R (Fessenden & Fessenden, 1999). Aseton dapat digunakan sebagai pelarut polar dalam beberapa reaksi organik. Berdasarkan MSDS (*Material Safety Data Sheet*), aseton bersifat mudah terbakar dengan bentuk cairan tidak berwarna dan mudah larut dalam air panas maupun air dingin. Berat molekul aseton adalah 58,08 g/mol. Struktur aseton dapat dilihat pada gambar 6.



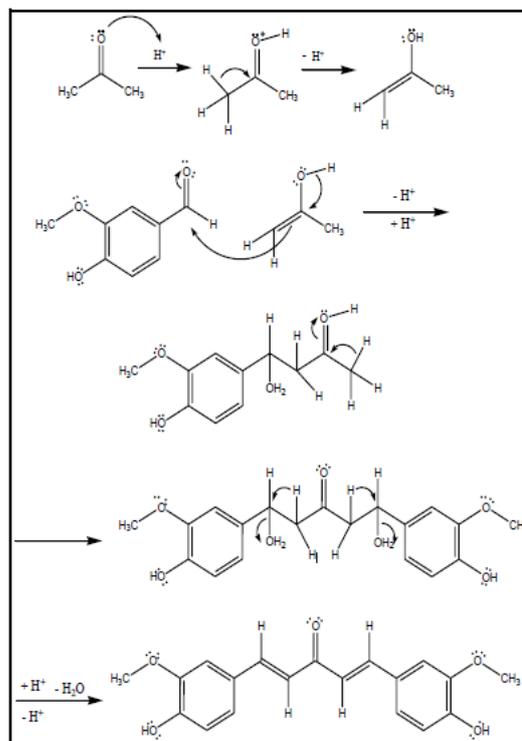
Gambar 6. Struktur aseton

6. Reaksi Kondensasi Claisen-Schmidt Gamavuton-0

Reaksi kondensasi Claisen-Schmidt adalah reaksi kondensasi yang melibatkan gugus fungsi keton. Sintesis GVT-0 dilakukan melalui reaksi kondensasi ini. GVT-0 juga dapat disintesis dengan mereaksikan

aldehid aromatik dengan keton aromatik. Reaksi ini disebut reaksi kondensasi aldol atau dikenal juga sebagai reaksi kondensasi Claisen-Schmidt (Sardjiman, 2000).

Reaksi ini dapat terjadi baik dalam kondisi asam maupun basa. Namun, katalis asam lebih banyak digunakan karena rendemen yang dihasilkan lebih banyak daripada menggunakan katalis basa (Fessenden dan Fessenden, 1999). Reaksi kondensasi Claisen-Schmidt pada sintesis GVT-0 terjadi seperti pada gambar 7.



Gambar 7. Reaksi Kondensasi Claisen-Schmidt Gamavuton-0 (Sardjiman, 2000)

7. Analisis Gamavuton-0

a. Kromatografi Lapis Tipis

Berdasarkan alat yang digunakan, kromatografi dibagi menjadi beberapa jenis yaitu Kromatografi Lapis Tipis (KLT), Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT), dan Kromatografi Gas (GC) (Gandjar dan Abdul Rohman, 2007). Prinsip kromatografi yang digunakan tetap sama, baik pada KLT, KCKT, maupun GC menggunakan fase diam dan fase gerak. KLT termasuk dalam kromatografi planar yang dapat menganalisis secara kualitatif dan kuantitatif dengan biaya murah dan cara yang mudah.

Cara menggunakan KLT yaitu dengan menotolkan sampel pada lempeng yang telah dilapisi penjerap. Bahan lempeng yang digunakan terbuat dari aluminium, kaca, atau gelas. Sampel yang ditotolkan pada lempeng (fase diam) posisinya harus berada di atas fase gerak dengan jarak penotolan antara sampel satu dengan yang lainnya telah diatur. Sebelum fase gerak melewati seluruh permukaan fase diam, proses pemisahan kromatografi planar dihentikan. Jarak elusidasi adalah jarak antara tempat penotolan sampel dengan tempat berhenti fase gerak atau disebut juga jarak tempuh fase gerak. Fase gerak yang digunakan disesuaikan dengan senyawa yang akan dianalisis, sedangkan fase diam yang sering digunakan adalah silika dan selulosa.

KLT menghasilkan data *retardation factor* (Rf) dan bercak-bercak pemisahan pada fase diam yang menandakan adanya senyawa yang berbeda. Rf dihitung dengan membagi jarak tempuh senyawa dengan jarak tempuh fase gerak. Nilai minimum Rf adalah 0 ketika senyawa terlarut tertahan pada posisi titik awal penotolan, sedangkan nilai maksimum Rf adalah 1 ketika kecepatan berpindah senyawa terlarut sama dengan kecepatan berpindah fase gerak (Gandjar dan Rohman, 2007).

b. Densitometri

Densitometri atau TLC scan merupakan metode analisis lanjutan setelah dilakukan KLT untuk menampilkan hasil KLT dalam bentuk data kuantitatif. Alat densitometri dinamakan densitometer. Densitometer memiliki mekanisme kerja dengan memindai plat hasil KLT secara serapan atau fluoresensi. Densitometer banyak yang memiliki sumber cahaya, monokromator untuk mengatur panjang gelombang yang sesuai, sistem supaya sinar dapat fokus pada plat KLT, pengganda foton dan rekorder (Gandjar dan Rohman, 2007).

Ketika KLT akan digunakan untuk mendapatkan hasil kuantitatif maka setiap pekerjaan yang dilakukan harus seksama. Alat pengambil sampel yang digunakan harus terkalibrasi. Terdapat alat penotol sampel kapiler yang memiliki ukuran 1 – 100 μ l. Pada saat menotolkan sampel, alat penotol harus tegak lurus dengan lempeng dan semua sampel harus keluar dari alat tersebut.

8. Laju Reaksi

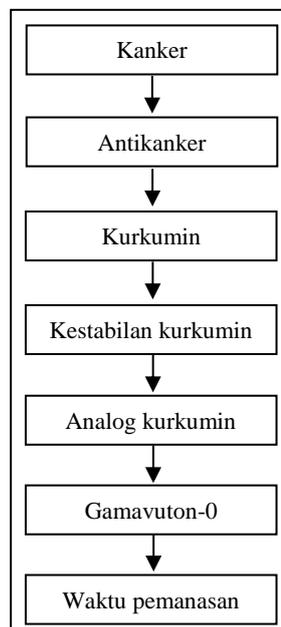
Laju reaksi adalah laju perubahan konsentrasi reaktan atau produk dalam waktu yang sama. Laju reaksi dapat disebut sebagai laju berkurangnya konsentrasi reaktan atau laju bertambahnya konsentrasi produk (Keenan *et al.*, 1990).

Hukum laju reaksi adalah persamaan yang dinyatakan dalam V sebagai fungsi dari konsentrasi semua substansi yang ada termasuk produknya (Atkins, 1996). Hukum laju reaksi dirumuskan dengan persamaan berikut (Chang, 2004).

$$V = K \cdot A^M \cdot B^N$$

Keterangan	V : laju reaksi
	K : konstanta laju reaksi
	A : konsentrasi A
	B : konsentrasi B
	M : orde reaksi A
	N : orde reaksi B

B. Kerangka Konsep



Gambar 8. Skema kerangka konsep

C. Hipotesis

1. Waktu pemanasan berpengaruh terhadap GVT-0 yang dihasilkan.
2. Dapat diketahui waktu pemanasan yang dibutuhkan untuk mengoptimalkan GVT-0 yang terbentuk.