



DAFTAR ISI

| | |
|--------------------------|------|
| Halaman Pengesahan | ii |
| Kata Pengantar..... | iii |
| Surat Pernyataan | iv |
| Daftar Isi | viii |
| Daftar Gambar | xii |
| Daftar Tabel | xv |
| Abstrak | xvi |

BAB I PENGANTAR

A. Latar Belakang

| | |
|---------------------------------|---|
| 1. Perumusan masalah | 1 |
| 2. Keaslian penelitian | 5 |
| 3. Faedah yang diharapkan | 6 |

B. Tujuan Penelitian

6

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Struktur Kurkumin Dan PGV-0

| | |
|---|----|
| 1. Kurkumin sebagai senyawa penuntun | 7 |
| 2. Disain sintesis kurkumin dan PGV-0 | 11 |
| a. Analisis diskoneksi kurkumin | 11 |
| b. Reaksi Sintesis kurkumin..... | 13 |
| c. Analisis diskoneksi PGV-0 | 14 |
| d. Sintesis PGV-0 | 16 |

B. Kanker

| | |
|---------------------------------------|----|
| 1. Karakteristik sel kanker | 18 |
| 2. Regulasi <i>cell cycle</i> | 20 |
| 3. Target-targe obat antikanker | 22 |

C. Eksplorasi Aktivitas Kurkumin Sebagai Antikanker

| | |
|---------------------------------------|----|
| 1. Kurkumin sebagai antioksidan | 24 |
|---------------------------------------|----|



| | |
|---|----|
| 2. Kurkumin sebagai inhibitor (COX2) | 26 |
| 3. Kurkumin sebagai penghambat proliferasi sel | 27 |
| 4. Kurkumin sebagai pemacu apoptosis | 28 |
| D. Penggunaan <i>Cell Line</i> Pada Uji Antikanker | |
| 1. Sel HeLa | 30 |
| 2. Sel Raji | 31 |
| 3. Sel Myeloma | 32 |
| E. Landasan Teori | 34 |
| F. Hipotesis | 35 |
| G. Rancangan Penelitian | 36 |
| BAB III CARA PENELITIAN | |
| A. Bahan | |
| 1. Untuk Sintesis Kurkumin dan PGV-0 | 37 |
| 2. Untuk Uji Sitotoksisitas dan Uji <i>Doubling Time</i> | 37 |
| B. Alat | |
| 1. Untuk Sintesis PGV-0 | 37 |
| 2. Untuk Uji Sitotoksisitas dan Uji <i>Doubling Time</i> | 38 |
| C. Prosedur Penelitian | |
| 1. Sintesis PGV-0 | 38 |
| 2. Analisis HPLC senyawa hasil sintesis | 39 |
| 3. Uji sitotoksisitas | 39 |
| 4. Uji <i>doubling time</i> | 40 |
| 5. Pengamatan apoptosis | 40 |
| D. Cara Analisis | |
| 1. Analisis kualitatif dan kuantitatif terhadap senyawa hasil sintesis | 40 |
| 2. Uji sitotoksisitas dan <i>doubling time</i> | 41 |



BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Sintesis Kurkumin Dan PGV-0, Pemurnian

Dan Analisis Hasilnya

1. Sintesis kurkumin dan PGV-0 42
2. Pemurnian PGV-0 43
3. Elusidasi struktur PGV-0 hasil sintesis 47

B. Uji Sitotoksisitas Senyawa Kurkumin Dan PGV-0

Terhadap Sel Raji, Sel Myeloma Dan

Sel Hela Serta Pengamatan Perubahan

Morfologi Sel 49

1. Sitotoksisitas dan perubahan morfologi terhadap sel Raji
 - a. Sitotoksisitas PGV-0 dan kurkumin terhadap sel Raji 52
 - b. Perubahan morfologi sel Raji 54
2. Sitotoksisitas dan perubahan morfologi terhadap sel Myeloma
 - a. Sitotoksisitas PGV-0 kurkumin terhadap sel Myeloma..... 55
 - b. Perubahan morfologi sel Myeloma 57
3. Sitotoksisitas dan perubahan morfologi terhadap sel HeLa
 - a. Sitotoksisitas PGV-0 dan kurkumin terhadap sel HeLa ... 57
 - b. Perubahan morfologi sel HeLa 60

C. Analisis *Doubling Time* Dan Perubahan DNA Pada

Sel Raji, Sel Myeloma Dan Sel Hela Akibat

Perlakuan Kurkumin Dan PGV-0

1. Analisis *doubling time* dan perubahan DNA pada sel HeLa 61
2. Analisis *doubling time* dan Perubahan DNA pada



| | |
|---|------------|
| sel Myeloma | 69 |
| 3. Analisis <i>doubling time</i> dan Perubahan DNA pada sel Raji | 75 |
| D. Analisis Umum Sifat Antiproliferatif Kurkumin Dan PGV-0 | 81 |
| BAB V KESIMPULAN DAN SARAN | |
| A. Kesimpulan | 86 |
| B. Saran | 86 |
| RINGKASAN | 88 |
| DAFTAR PUSTAKA | 91 |
| LAMPIRAN | 101 |



DAFTAR GAMBAR

| Gambar | Judul Gambar | Hal |
|--------|---|-----|
| 1 | Struktur kimia kurkumin [1,7-bis-(4'-hidroksi-3'-metoksifenil)hepta-1,6-diena-3,5-dion] | 7 |
| 2 | Struktur PGV-0 [2,5-bis(4'-hidroksi-3'-metoksibenzilidin)siklopentanon] | 9 |
| 3 | Pembagian farmakofor pada kurkumin (Robinson <i>et al.</i> , dan analog PGV-0 | 10 |
| 4 | Analisis diskoneksi senyawa kurkumin pada gugus α, β tak jenuh sesuai dengan prinsip diskoneksi olefin melalui Interkonvensi Gugus Fungsional menjadi senyawa alkoholnya (Warren, 1982) | 12 |
| 5 | Reaksi umum sintesis kurkumin | 13 |
| 6 | Reaksi kondensasi Knoevenagel | 14 |
| 7 | Mekanisme reaksi sintesis kurkumin (Pabon, 1964) | 15 |
| 8 | Analisis diskoneksi PGV-0 (Didasarkan pada teori Warren, 1982) | 16 |
| 9 | Reaksi sintesis senyawa PGV-0 | 17 |
| 10 | Regulasi <i>Cell cycle</i> | 21 |
| 11 | Strategi menurunkan level cdk4 yang memodulasi progresi <i>cell cycle</i> | 23 |
| 12 | Target molekuler senyawa penghambat siklooksigenase pada sel kanker (Elder and Paraskeva, 1998) | 27 |
| 13 | Kromatogram analisis HPLC Kurkumin, KUR 1 konsentrasi kurkumin 3,0 $\mu\text{g}/15 \mu\text{l}$, KUR2 konsentrasi 1,5 $\mu\text{g}/15 \mu\text{l}$ dan KUR 3 konsentrasi 0,75 $\mu\text{g}/15 \mu\text{l}$ | 44 |
| 14 | Kromatogram analisis HPLC Kurkumin, PGV3 konsenstrasi PGV-0 3,0 $\mu\text{g}/15 \mu\text{l}$, PGV2 konsentrasi PGV-0 1,5 $\mu\text{g}/15 \mu\text{l}$ dan PGV1, konsentrasi PGV-0 0,75 $\mu\text{g}/15 \mu\text{l}$ | 45 |
| 15 | Kromatogram analisis HPLC Vanilin, VANILIN 4 konsentrasi vanilin 3,0 $\mu\text{g}/15 \mu\text{l}$, VANILIN 3 konsentrasi 1,5 $\mu\text{g}/15 \mu\text{l}$ dan VANILIN 2 konsentrasi 0,75 $\mu\text{g}/15 \mu\text{l}$ dan VANILIN 1 konsentrasi 0,375 $\mu\text{g}/15 \mu\text{l}$ | 45 |
| 16 | Hubungan antara kadar vanilin dengan luas area | 47 |
| 17 | Spektra UV-VIS PGV-0 dengan konsentrasi 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ dalam pelarut metanol | 47 |
| 18 | Spektra inframerah PGV-0 | 48 |
| 19 | Spektra $^1\text{HNMR}$ PGV-0 | 48 |
| 20 | (A) Hubungan konsentrasi dengan % kematian sel Raji pengaruh perlakuan kurkumin dan PGV-0 (B) Hubungan nilai Log C dengan nilai probit sel Raji pada perlakuan Kurkumin dan PGV-0 | 53 |



| Gambar | Judul Gambar | Hal |
|--------|--|-----|
| 21 | (a). Kurkumin (110,20 μM) dan PGV-0 (127,84 μM) menyebabkan kematian sel Raji (b) DMSO hingga konsentrasi 1,25% tidak mempengaruhi proliferasi sel Raji | 55 |
| 22 | (A). Hubungan konsentrasi dengan % kematian sel Myeloma pengaruh perlakuan kurkumin dan PGV-0 (B) Grafik hubungan nilai Log C dengan nilai probit pada sel Myeloma terhadap pengaruh pemberian kurkumin dan PGV-0 | 56 |
| 23 | (a). Kurkumin (110,20 μM) dan PGV-0 (127,84 μM) menyebabkan kematian sel Myeloma (b) DMSO hingga konsentrasi 1,25% tidak mempengaruhi proliferasi sel Myeloma | 58 |
| 24 | (A). Hubungan konsentrasi dengan % kematian (B) Grafik hubungan nilai Log C dengan nilai probit pada sel HeLa terhadap pengaruh pemberian PGV-0 kurkumin | 59 |
| 25 | (a). Kurkumin (110,20 μM) dan PGV-0 (127,84 μM) menyebabkan kematian sel HeLa (b) DMSO hingga konsentrasi 1,25% tidak mempengaruhi proliferasi sel HeLa | 60 |
| 26 | Kurva profil pertumbuhan sel HeLa (3×10^4) tanpa perlakuan (kontrol), dengan media mengandung DMSO dan Vanilin pada pengamatan jam ke 24, 48 dan 72 | 63 |
| 27 | Kurva profil pertumbuhan sel HeLa (3×10^4) tanpa perlakuan (kontrol), dengan perlakuan kurkumin 6,95 μM (KUR 1), 3,475 μM (KUR 2) dan 1,7375 μM (KUR 3) pengamatan jam ke 24, 48 dan 72 | 64 |
| 28 | Kurva profil pertumbuhan sel HeLa (3×10^4) tanpa perlakuan (kontrol), dengan perlakuan PGV-0 kadar 7,98 μM (PGV-0 1), 3,99 μM (PGV-0 2) dan 1,995 μM (PGV-0 3) pengamatan jam ke 24, 48 dan 72 | 64 |
| 29 | Fotomikroskopis sel HeLa pada pengecatan Etidium Bromide (1) Pengaruh pemberian kurkumin 13,55 μM (2) Pengaruh pemberian PGV-0 7.99 μM (3) Sel kontrol | 67 |
| 30 | Mekanisme antiproliferatif kurkumin dan PGV-0 pada sel HeLa | 69 |
| 31 | Kurva profil pertumbuhan sel Myeloma (3×10^4) tanpa perlakuan (kontrol), dengan media mengandung DMSO dan Vanilin pada pengamatan jam ke 24, 48 dan 72 | 70 |
| 32 | Kurva profil pertumbuhan sel Myeloma (3×10^4) tanpa perlakuan (kontrol), dengan perlakuan kurkumin 9,27 (KUR 1), 4,635 (KUR 2) dan 2,3175 (KUR 3) pengamatan jam ke 24, 48 dan 72 | 71 |
| 33 | Kurva profil pertumbuhan sel Myeloma (3×10^4) tanpa perlakuan (kontrol), dengan perlakuan PGV-0 kadar 7,1 μM (PGV-0 1), 3,55 (PGV-0 2) dan 1,775 (PGV-0 3) pengamatan jam ke 24, 48 dan 72 | 71 |



| Gambar | Judul Gambar | Hal |
|---------------|--|------------|
| 34 | Fotomikroskopis sel Myeloma pada pengecatan Etidium Bromide (1) Pengaruh pemberian kurkumin 13,55 μM (2) Pengaruh pemberian PGV-0 7,99 μM (3) Sel Kontrol | 74 |
| 35 | Mekanisme antiproliferatif kurkumin dan PGV-0 pada sel Myeloma | 75 |
| 36 | Kurva profil pertumbuhan sel Raji (3×10^4) tanpa perlakuan (kontrol), dengan media mengandung DMSO dan Vanilin pada pengamatan jam ke 24, 48 dan 72 | 76 |
| 37 | Kurva profil pertumbuhan sel Raji (3×10^4) tanpa perlakuan (kontrol), dengan perlakuan kurkumin 6,95 μM (KUR 1), 3,475 μM (KUR 2) dan 1,7375 μM (KUR 3) pengamatan jam ke 24, 48 dan 72 | 76 |
| 38 | Kurva profil pertumbuhan sel Raji (3×10^4) tanpa perlakuan (kontrol), dengan perlakuan PGV-0 kadar 7,98 μM (PGV-0 1), 3,99 μM (PGV-0 2) dan 1,995 μM (PGV-0 3) pengamatan jam ke 24, 48 dan 72 | 77 |
| 39 | Kurva profil pertumbuhan sel Raji (3×10^4) tanpa perlakuan (kontrol), dengan perlakuan PGV-0 kadar 1,00 μM 0,05 μM pengamatan jam ke 24, 48 dan 72 | 79 |
| 40 | Fotomikroskopis sel Raji pada pengecatan Etidium Bromide (1) Pengaruh pemberian kurkumin 13,55 μM (2) Pengaruh pemberian PGV-0 7.99 μM (3) Sel kontrol | 80 |
| 41 | Mekanisme antiproliferatif kurkumin dan PGV-0 pada sel Raji | 82 |



DAFTAR TABEL

| Tabel | Judul Tabel | Hal |
|--------------|--|------------|
| 1 | Analisis Kurkumin dan PGV-0 dengan HPLC | 46 |
| 2 | Pengaruh berbagai konsentrasi DMSO terhadap pertumbuhan sel Raji dan sel HeLa | 51 |
| 3 | Pengaruh Vanilin pada berbagai kadar terhadap sel Raji dan sel HeLa | 52 |
| 4 | Prosentase kematian dan nilai probit sel Raji pada perlakuan berbagai konsentrasi kurkumin dan PGV-0 | 53 |
| 5 | Prosentase kematian dan nilai probit sel Myeloma pada perlakuan berbagai konsentrasi kurkumin dan PGV-0 | 56 |
| 6 | Prosentase kematian dan nilai probit sel HeLa pada perlakuan berbagai konsentrasi kurkumin dan PGV-0 | 58 |
| 7 | Daftar nilai LC_{50} senyawa kurkumin dan PGV-0 terhadap sel Raji, HeLa dan Myeloma | 60 |
| 8 | Jumlah sel HeLa pada pengamatan jam ke 24, 48 dan 72 dengan perlakuan blangko DMSO dan vanailin, kurkumin dan PGV-0 | 63 |
| 9 | Persamaan kurva log jumlah sel vs waktu pada sel HeLa pada berbagai perlakuan | 65 |
| 10 | Jumlah sel Myeloma pada pengamatan jam ke 24, 48 dan 72 dengan perlakuan blangko DMSO dan vanailin, kurkumin dan PGV-0 | 70 |
| 11 | Persamaan kurva log jumlah sel vs waktu pada sel Myeloma pada berbagai perlakuan | 73 |
| 12 | Jumlah sel Raji pada pengamatan jam ke 24, 48 dan 72 dengan perlakuan blangko DMSO dan vanailin, kurkumin dan PGV-0 | 76 |
| 13 | Persamaan kurva log jumlah sel vs waktu pada sel Raji pada berbagai perlakuan | 78 |