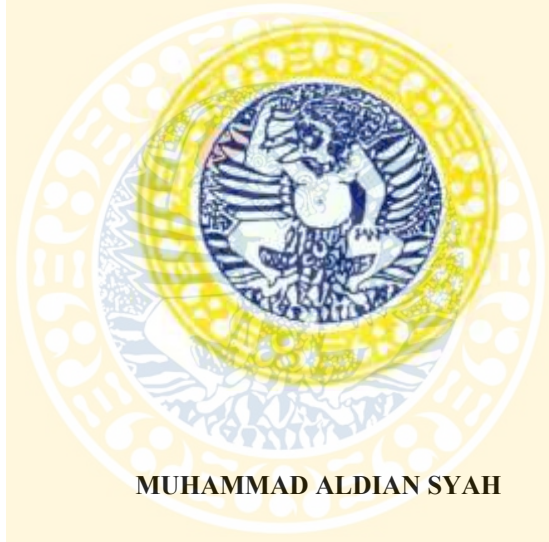


SKRIPSI

**SINTESIS DAN UJI AKTIVITAS SITOTOKSIK
PADA SEL HeLa
ASAM 10-N-(2-KLOROBENZOIL)FOLAT**

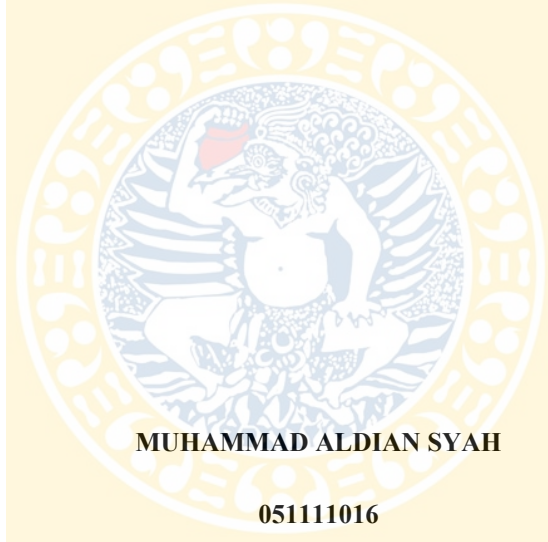


MUHAMMAD ALDIAN SYAH

**FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS
AIRLANGGA
DEPARTEMEN KIMIA FARMASI
SURABAYA
2015**

SKRIPSI

**SINTESIS DAN UJI AKTIVITAS SITOTOKSIK
PADA SEL HeLa
ASAM 10-N-(2-KLOROBENZOIL)FOLAT**



**FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA
DEPARTEMEN KIMIA FARMASI
SURABAYA
2015**

SURAT PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Muhammad Aldian Syah

NIM : 051111016

Fakultas : Farmasi

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa hasil tugas akhir yang saya tulis dengan judul :

**SINTESIS DAN UJI AKTIVITAS SITOTOKSIK PADA SEL HeLa
ASAM 10-N-(2-KLOROBENZOIL)FOLAT**

adalah benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri. Apabila di kemudian hari diketahui bahwa skripsi ini merupakan hasil plagiarisme, maka saya bersedia menerima sanksi berupa pembatalan kelulusan dan atau pencabutan gelar yang saya peroleh.

Demikian surat pernyataan ini saya buat untuk dipergunakan sebagaimana mestinya.

Surabaya, Agustus 2015

Muhammad Aldian Syah

NIM : 051111016

Lembar Pengesahan

**SINTESIS DAN UJI AKTIVITAS SITOTOKSIK
PADA SEL HeLa
ASAM 10-N-(2-KLOROBENZOIL)FOLAT**

SKRIPSI

**Dibuat untuk memenuhi syarat
mencapai gelar Sarjana Farmasi pada
Fakultas Farmasi Universitas Airlangga**

2015

Oleh :

MUHAMMAD ALDIAN SYAH

NIM : 051111016

Skripsi ini telah disetujui oleh:

Pembimbing Utama

Pembimbing Serta

Prof. Dr. Siswandono, MS., Apt.

Dr. Bambang Tri Purwanto, MS., Apt.

NIP. 19521002 198002 1 001

NIP. 19571006 198503 1 003

KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadiran Allah SWT yang selalu melimpahkan Rahmat-Nya kepada kita semua sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul **“SINTESIS DAN UJI AKTIVITAS SITOTOKSIK PADA SEL HeLa ASAM 10-N-(2-KLOROBENZOIL)FOLAT”** sebagai prasyarat untuk mencapai gelar sarjana farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.

Skripsi ini dapat terselesaikan berkat bantuan berbagai pihak, oleh karena itu penulis ingin mengucapkan terima kasih dan apresiasi sedalam-dalamnya kepada:

1. Prof. Dr. Muhamad Nasih, M.T., Ak. selaku Rektor Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk menyelesaikan skripsi ini.
2. Dr. Umi Athijah, MS., Apt. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk menyelesaikan skripsi ini.
3. Prof. Dr. Siswandono, MS., Apt. selaku dosen pembimbing utama dan selaku dosen wali yang telah banyak membantu berbagai hal akademis, memberikan saran, arahan, nasehat, masukan dari awal masuk perkuliahan sampai kapanpun.
4. Dr. Bambang Tri Purwanto, MS., Apt. selaku pembimbing serta yang sering memberikan saran, nasehat, dan semangat dalam mengerjakan skripsi ini.
5. Dr. Marcellino Rudyanto, M.Si., Apt. selaku Ketua Departemen Kimia Farmasi dan selaku dosen penguji yang telah banyak membantu berbagai hal akademis,

- memberikan evaluasi saran, arahan, dan masukan dari awal penyusunan proposal skripsi hingga naskah ini selesai dibuat.
6. Setyo Prihatiningtyas, S.Farm., M.Sc., Apt. selaku dosen penguji yang telah memberikan evaluasi saran, masukan dan nasehat dalam perbaikan naskah skripsi ini.
 7. Febri Annuryati, S.Farm., Apt., M.Sc., selaku Penanggung Jawab Ruang Praktikum Analisis Farmasi, dan Dr. Suko Hardjono, Apt., M.S. selaku Penanggung Jawab Ruang Praktikum Kimia Medisinal yang telah memberikan izin penggunaan fasilitas selama penelitian.
 8. Seluruh staf pengajar yang telah mendidik, membimbing, dan membagi ilmu dan pengetahuan selama menjalani perkuliahan di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
 9. Ayahanda Rasmono dan Ibunda Juwariyah yang selalu mendoakan dan mendukung dalam bentuk apapun, Adikku tercinta Muchamad Affan yang selalu memotivasi penulis dan seluruh keluarga atas segala doa dan dukungan serta seluruh perhatian penuh yang diberikan selama ini.
 10. Sahabat-sahabat seperjuangan skripsi asam folat Fatih, Yoga, Nindya, Jingga, dan Faris yang telah memberi pelajaran, ilmu, serta kerja samanya dalam menyelesaikan penelitian ini.
 11. Teman-teman satu angkatan 2011 “Fanatik always in my heart” yang senantiasa berbagi suka duka selama menempuh pendidikan di Fakultas Farmasi.

12. Bapak dan Ibu Laboran yang telah bersedia meluangkan waktu dan tenaga untuk membantu selama pengerjaan penelitian ini.
13. Serta berbagai pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu dalam lembaran kertas ini.

Dengan segala keterbatasan, penulis belum dapat membalas kebaikan dari seluruh pihak yang terlibat baik secara langsung maupun tidak langsung, semoga Allah SWT yang membalas seluruh kebaikan kalian.

Penulis menyadari dalam penyusunan skripsi ini banyak terdapat kekurangan, maka dari itu segala kritik dan saran yang membangun penulis harapkan dari berbagai pihak.

Surabaya, Agustus 2015

Penulis

RINGKASAN

**SINTESIS DAN UJI AKTIVITAS SITOTOKSIK PADA
SEL HeLa
ASAM 10-N-(2-KLOROBENZOIL)FOLAT**

Muhammad Aldian Syah

Kanker merupakan penyakit mematikan ke-2 di dunia. Penghambat enzim DHFR telah lama diketahui sebagai target utama dalam pengembangan sebagai kemoterapi kanker. Metotreksat merupakan senyawa analog asam folat yang memiliki aktivitas antikanker penghambat enzim DHFR. Dalam rangka pengembangan senyawa dengan aktivitas antikanker yang optimal, maka dilakukan modifikasi struktur senyawa penuntun asam folat sebagai antagonis folat yang potensial. Modifikasi ini dilakukan dengan penambahan gugus 2-klorobenzoil pada asam folat. Penambahan gugus ini menyebabkan peningkatan sifat lipofilitas, sterik, dan elektronik sehingga kemampuan senyawa berinteraksi dengan reseptor menjadi lebih baik dan diharapkan dapat meningkatkan aktivitas sitotoksiknya.

Pada penelitian ini dilakukan beberapa tahap dalam pengembangan obat baru menghasilkan senyawa asam 10-N-(2-klorobenzoil)folat. Tahap pertama adalah uji *in silico* untuk menguji kelayakan sintesis turunan asam folat dengan cara memprediksi aktivitas sitotoksiknya. Uji ini menggunakan komputer sebagai alat uji untuk melihat gambaran senyawa berinteraksi pada reseptor *dihydrofolate reductase* (DHFR) dengan kode 1DDS karena memiliki ligan metotreksat. Berdasarkan uji *in silico*, diketahui senyawa asam 10-N-(2-klorobenzoil)folat memiliki nilai *rerank score* : -129,959, lebih rendah dibanding nilai *rerank score* metotreksat : -112,80. Sehingga energi ikatan senyawa dengan reseptor lebih rendah serta lebih mudah berinteraksi.

Tahap kedua adalah sintesis senyawa asam 10-N-(2-klorobenzoil)folat dengan mereaksikan asam folat dengan 2-

klorobenzoil klorida melalui reaksi asilasi. Senyawa hasil reaksi dimurnikan dengan menggunakan pelarut eter dan benzena sehingga terbentuk senyawa yang berbentuk minyak berwarna kuning tidak berbau. Senyawa hasil sintesis diuji kemurniannya menggunakan uji Kromatografi Lapis Tipis (KLT) dengan menggunakan 3 komposisi fase gerak, yaitu asetonitril : air (3 : 1) (NP F₂₅₄) serta metanol : air (1 : 1) dan (7 : 3) (RP-18 F₂₅₄) dihasilkan noda senyawa hasil sintesis tunggal dan murni secara KLT.

Konfirmasi struktur senyawa hasil sintesis dilakukan dengan metode spektrofotometri inframerah (FT-IR) dan spektroskopi ¹H-NMR. Dari hasil analisis dengan FT-IR, tidak didapatkan data yang mendukung senyawa target adalah asam 10-*N*-(2-klorobenzoil)folat karena bentuk senyawa minyak, sehingga sulit untuk dipreparasi. Sedangkan hasil konfirmasi struktur menggunakan spektroskopi ¹H-NMR menunjukkan ada 2 cincin benzena yang menunjukkan senyawa hasil sintesis adalah asam 10-*N*-(2-klorobenzoil)folat.

Tahap terakhir adalah uji aktivitas sitotoksik dengan metode MTT terhadap kultur sel HeLa. Didapatkan data absorbansi yang dikonversikan menjadi persen sel hidup. Dari hasil pengamatan, data persen sel hidup senyawa hasil sintesis dan pembanding (metotreksat) pada rentang kadar yang dipersyaratkan untuk menimbulkan aktivitas antikanker, tidak menunjukkan adanya kematian sel secara signifikan.

Sehingga, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk terkait analisis senyawa hasil sintesis dengan metode spektrofotometri inframerah dengan pelat KBr dan uji *in vitro* untuk senyawa yang bekerja sebagai antifolat. Selain itu, perlu dilakukan studi lebih lanjut terkait aktivitas asam 10-*N*-(2-klorobenzoil)folat secara *in vitro* dengan sel kanker lain dan studi *in vivo* untuk melihat aktivitas sitotoksik senyawa.