

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Penelitian Terdahulu

Penelitian yang dilakukan oleh Wohrle *et al* (2012) dengan judul “*Practical Applications of Phthalocyanines – from Dyes and Pigments to Materials for Optical, Electronic and Photo-electronic Devices*”. Penelitian tersebut dilakukan untuk mengetahui kegunaan *phthalocyanine* dalam berbagai bidang. *Phthalocyanine* memiliki pigmen biru dan hijau yang dapat digunakan sebagai pewarna. *Phthalocyanine* memiliki kemampuan absorpsi antara λ ~650 dan ~750 nm.

Penelitian lain yang dilakukan oleh Gregory (2000) dengan judul “*Industrial applications of phthalocyanines*” menyatakan bahwa sifat *phthalocyanine* yang dapat menyerap inframerah memiliki kegunaan dalam berbagai bidang teknologi, termasuk terapi *photodynamic*, penyimpanan data optik, dan layar tenaga surya. Penelitian lain yang dilakukan oleh Lanzo (2008) dengan judul “*First-Principle Time-Dependent Study of Magnesium-Containing Porphyrin-Like Compounds Potentially Useful for Their Application in Photodynamic Therapy*” menyatakan bahwa magnesium kompleks yang menunjukkan potensi sebagai fotosensitizer dalam PDT dengan panjang gelombang maksimum 600-900 nm adalah magnesium yang mengandung ligan texaphyrin, *phthalocyanine*, *naphthalocyanine*, dan *anthracocyanine*.

Perbedaan dengan penelitian yang akan dilakukan yaitu adanya penambahan data penelitian yang bertujuan untuk mengetahui lebih lanjut bagaimana potensi senyawa MgPc sebagai kandidat fotosensitizer dalam (PDT) dengan melihat karakteristik fisikokimia yang meliputi spektrum absorpsi dan absorptivitas molar, *quantum yield* oksigen singlet, spektrum fluoresensi dan *quantum yield* fluoresensi serta stabilitasnya terhadap cahaya matahari tidak langsung.

B. Kanker

Kanker adalah penyakit atau pertumbuhan ganas yang bersifat memperbanyak sel secara berlebihan, mendesak dan menghancurkan jaringan di sekitarnya (invasif). Pertumbuhan kanker dapat menyebar ke jaringan tubuh yang disebut metastasis (Agoes, 2009).

Proses yang menyebabkan kanker disebut “karsinogenesis” dan faktor penyebabnya disebut “karsinogen”. Sebagian besar kanker disebabkan oleh faktor ekstrinsik, yaitu semua karsinogen lingkungan (karsinogen kimia, radiasi dan virus) dan faktor-faktor yang mengubah kondisi kesehatan seseorang (misalnya ketidak-seimbangan hormonal atau kekurangan zat tertentu dalam makanan). Faktor genetik dan psikogenik juga mempunyai peranan menentukan kemungkinan seseorang untuk menderita kanker (Kartawiguna, 2001).

Pengobatan kanker yang saat ini umum digunakan, yaitu :

1. **Pembedahan**, penanganan kanker dengan pembedahan umumnya hanya dapat dilakukan pada sel kanker yang belum metastasis. Apabila sel kanker telah metastasis ke organ lain maka tidak dapat dilakukan pembedahan.
2. **Penyinaran atau radiasi** yaitu terapi kanker menggunakan partikel atau gelombang berenergi tinggi, seperti sinar-x, sinar gamma, berkas elektron, atau proton, untuk menghancurkan atau merusak sel-sel kanker.
3. **Kemoterapi** yaitu terapi kanker yang mengacu pada penggunaan obat-obatan atau obat-obatan antikanker. Kemoterapi dilakukan pada kondisi sel kanker yang sudah mengalami metastasi dan tidak terlokalisasi.

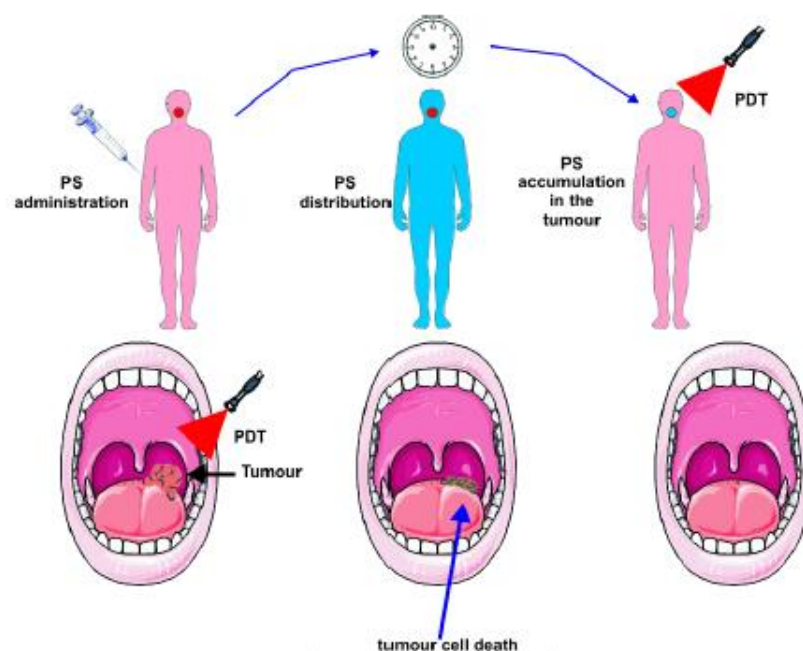
C. Terapi Fotodinamik (*Photodynamic Therapy/PDT*)

PDT adalah terapi kanker yang melibatkan kombinasi cahaya tampak dan fotosensitizer. Setiap komponen tidak berbahaya jika digunakan secara individu, namun dalam kombinasi dengan oksigen molekuler, dapat menyebabkan pembentukan oksigen singlet, yang akan

mengakibatkan kerusakan dan kematian sel kanker (Allen, 2001). PDT memiliki beberapa kelebihan yaitu: tidak memiliki efek samping jangka panjang ketika digunakan dengan benar, dapat ditargetkan dengan sangat tepat, PDT dapat diulang berkali-kali pada target yang sama jika diperlukan, ada sedikit atau bahkan tidak ada bekas luka pada lokasi target terapi, dan biaya terapi relatif lebih ringan dibandingkan dengan terapi kanker lainnya (ACS, 2018).

Prinsip dari terapi PDT yaitu mula-mula senyawa fotosensitizer (obat) diberikan secara sistemik atau topikal. Fotosensitizer tersebut akan terdistribusi keseluruh tubuh dan setelah beberapa lama fotosensitizer akan tereliminasi dari jaringan normal dan terakumulasi pada jaringan kanker, hal ini dapat terjadi karena fotosensitizer memiliki kemampuan mengenali sel kanker secara spesifik. Hal ini menjadikan PDT sebagai terapi yang selektif terhadap kanker dan tidak mempengaruhi sel normal disekitarnya. Setelah fotosensitizer terakumulasi, kemudian sel kanker akan dikenai cahaya pada panjang gelombang yang sesuai dengan spektrum absorpsi fotosensitizer yang digunakan. Fotosensitizer dalam sel kanker akan menyerap cahaya dan dengan adanya molekul oksigen maka akan memicu reaksi fotokimia sehingga menghasilkan singlet oksigen yang berguna untuk menghancurkan sel kanker (Agostinis *et al.*, 2011).

Ketika cahaya dengan energi rendah diserap oleh jaringan hidup ada tiga interaksi yang mungkin terjadi. Pertama, konversi internal di mana terjadi eksitasi elektron dan energi eksitasinya diubah ke dalam bentuk panas. Kedua, terjadi fluoresensi di mana absorpsi foton oleh molekul memicu emisi foton lain dengan panjang gelombang yang lebih besar. Ketiga, terjadi efek fotokimia yang mengakibatkan fotosensitizer tereksitasi ke keadaan singlet, kemudian mengalami intersystem crossing membentuk fotosensitizer triplet. Fotosensitizer triplet ini memungkinkan transfer energi ke molekul oksigen membentuk oksigen singlet atau menyebabkan transfer elektron membentuk radikal anion yang menginduksi apoptosis. Proses terapi secara PDT dapat dilihat pada gambar Gambar 2.1.



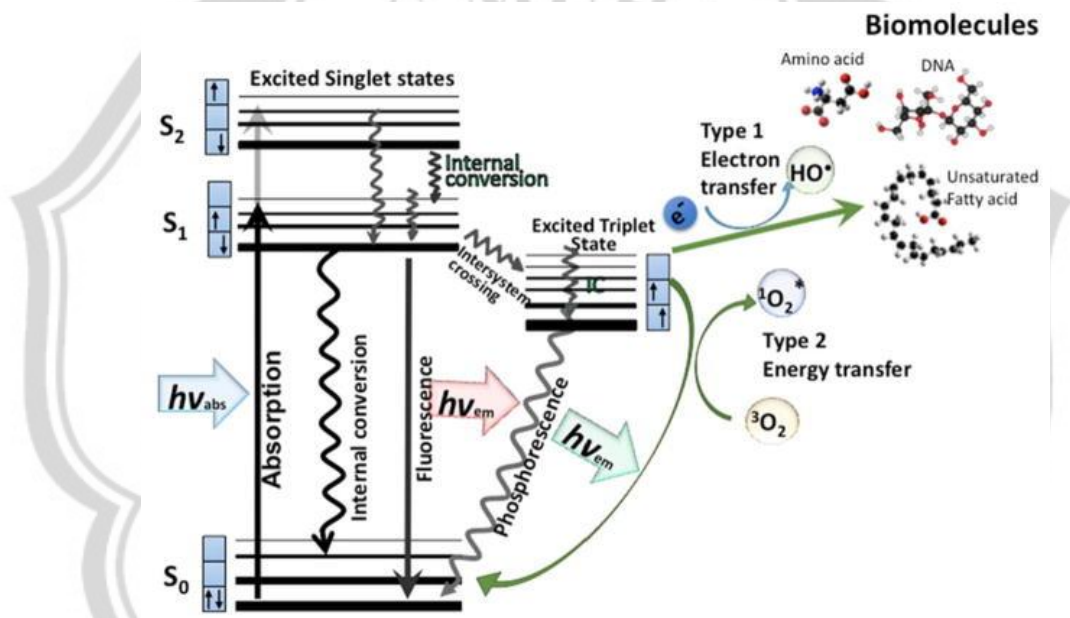
Gambar 2. 1 Ilustrasi proses terapi PDT (Agostinis *et al*, 2011)

D. Mekanisme Fotofisika dan Fotokimia PDT

Pada keadaan dasar (*ground state*), fotosensitizer memiliki dua elektron dengan spin yang berlawanan (ini dikenal sebagai keadaan singlet) dalam orbital molekul yang berenergi rendah. Setelah penyerapan cahaya (foton), salah satu elektron ini didorong menjadi orbital energi tinggi (keadaan singlet tereksitasi). Oksigen singlet adalah spesies yang berumur pendek (*nanoseconds*) dan dapat kehilangan energinya dengan cara memancarkan cahaya (fluoresensi). Oksigen singlet tereksitasi juga dapat menjalani proses yang dikenal sebagai *intersystem crossing* dimana spin dari elektron yang teraktifasi berbalik untuk membentuk keadaan triplet yang relatif lebih lama (*microsecond*) dan berputar secara paralel bersama elektron. Sehingga fotosensitizer akan bergerak langsung dari status triplet ke status singlet menghasilkan oksigen singlet (Castano, 2004). Mekanisme pembentukan oksigen singlet dapat dilihat pada Gambar 2.2.

Oksigen triplet dapat mengalami dua jenis reaksi. Pertama, dalam reaksi tipe 1, dapat bereaksi langsung dengan substrat, seperti membran sel

atau molekul, dan mentransfer proton atau elektron untuk membentuk anion radikal atau kation radikal. Radikal ini dapat lebih bereaksi dengan oksigen untuk menghasilkan spesies oksigen reaktif. Kemungkinan lain yaitu dalam reaksi tipe 2, triplet dapat mentransfer energinya langsung ke oksigen molekuler (triplet dalam keadaan dasar), untuk membentuk oksigen singlet. Reaksi tipe 1 dan tipe 2 dapat terjadi secara bersamaan, dan rasio antara proses ini tergantung pada jenis fotosensitizer yang digunakan, konsentrasi substrat dan oksigen (Castano, 2004). Mekanisme pembentukan produk oksigen reaktif dalam terapi PDT dapat dilihat pada Gambar 2.2.



Gambar 2. 2 Mekanisme pembentukan produk oksigen reaktif dalam terapi PDT (Abrahamse dan Hamblin, 2016)

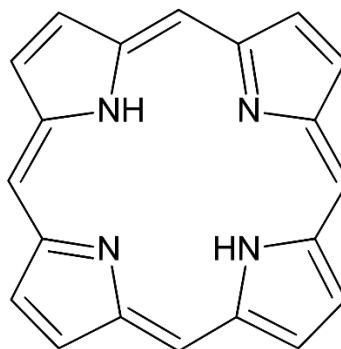
E. Fotosensitizer dan *Magnesium Phthalocyanine*

Fotosensitizer adalah senyawa yang mampu menyerap cahaya pada panjang gelombang tertentu dan mengubahnya menjadi energi. Dalam kasus PDT, fotosensitizer akan terlibat dalam produksi agen sitotoksik yang secara spesifik mematikan sel-sel kanker tanpa menimbulkan efek pada sel normal (Maiya, 2000)

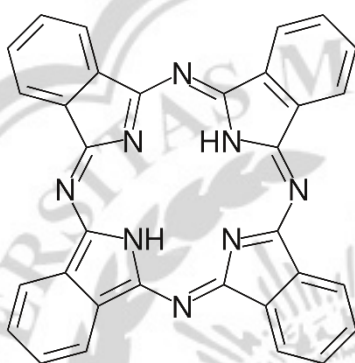
Senyawa fotosensitizer yang ideal harus memenuhi beberapa kriteria seperti: toksisitas rendah dalam keadaan tanpa cahaya (gelap) dan

terakumulasi secara selektif dalam jaringan tumor, dan absorpsi dalam daerah spektrum radiasi merah dengan serapan molar tinggi ($\epsilon \geq 5 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$). Hal ini berguna untuk meningkatkan jumlah foton yang diserap dan meningkatkan kedalaman penetrasi cahaya ke jaringan. Disamping itu, pita absorpsi fotosensitizer sebaiknya tidak tumpang tindih dengan pita absorpsi kromofor lain yang ada dalam jaringan tubuh. Absorpsi radiasi yang ideal adalah pada λ 670-700 nm, karena akan memungkinkan penetrasi cahaya sampai kedalaman 2-3 cm (Bonnet, 2002).

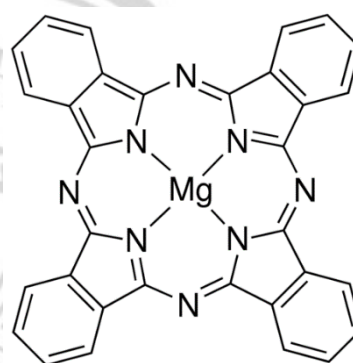
Secara struktural, *phthalocyanine* terikat dengan struktur porfirin. Namun, sehubungan dengan penyerapan panjang gelombang pada daerah *visible*, *phthalocyanine* hampir dua kali lebih kuat dibandingkan dengan porfirin (670-700 nm). *Phthalocyanine* dapat mengandung satu atau dua ion logam yang disebut logam *phthalocyanine* (M-Pc). M-Pc memiliki kemampuan transfer elektron yang tinggi karena sistem cincin elektron yang terkonjugasi dalam struktur molekulnya. Jika ikatan strukturnya semakin terkonjugasi maka energinya akan semakin rendah, dan panjang gelombangnya akan semakin tinggi. Menurut penelitian Frackowiak *et al* (2001) sebagian besar logam yang tersubstitusi pada *phthalocyanine* akan menghasilkan *intersystem crossing* yang lebih tinggi. Sehingga tujuan untuk mencari panjang gelombang dari struktur tetrapirrol makrosiklik ke arah panjang gelombang *visible* akan tercapai. MgPc adalah zat warna hijau kebiruan yang tersedia secara komersial. MgPc adalah *phthalocyanine* yang sebagian besar memiliki Q-band reguler pada panjang gelombang 670 nm. Oleh sebab itu dipilih sebagai senyawa model untuk dilihat efektifitasnya sebagai kandidat fotosensitizer. Struktur senyawa porfirin, *phthalocyanine* dan MgPc dapat dilihat pada Gambar 2.3.



A. Porphirin



B. Phthalocyanine



C. Magnesium Phthalocyanine

Gambar 2. 3 Struktur senyawa Porphirin (A) struktur senyawa Phthalocyanine (B) dan Magnesium Phthalocyanine (C) (Merck, 2019)

F. Karakteristik Fisikokimia Fotosensitizer

1. Oksigen Singlet

Oksigen singlet adalah agen sitotoksik utama yang dihasilkan selama PDT. Oksigen singlet merupakan bentuk oksigen yang sangat reaktif yang dihasilkan dengan membalikkan spin salah satu elektron terluar. Biasanya, oksigen keadaan dasar memiliki dua elektron tidak berpasangan yang berada secara terpisah di orbital anti-oksidasi terluar. Namun, oksigen singlet elektron terluarnya memiliki spin berlawanan dan berpasangan (Macdonald *et al*, 2001)

2. Absorptivitas Molar (ϵ)

Absorptivitas merupakan suatu tetapan dan spesifik untuk setiap molekul pada panjang gelombang dan pelarut tertentu. Berikut adalah hukum Lambert-Beer (Persamaan 1):

$$A = \epsilon \cdot b \cdot c \quad [P.1]$$

Keterangan :

A= Absorban

ϵ = Absorptivitas molar ($M^{-1} \text{ cm}^{-1}$)

b = Ketebalan kuvet (cm)

c = Konsentrasi ($g \cdot l^{-1}$)

Maka absorptivitas dapat ditulis dengan $E \frac{1\%}{1cm}$ dan juga sering ditulis $A \frac{1\%}{1cm}$. (Gandjar dan Rohman, 2007).

3. Stabilitas Senyawa Fotosensitizer

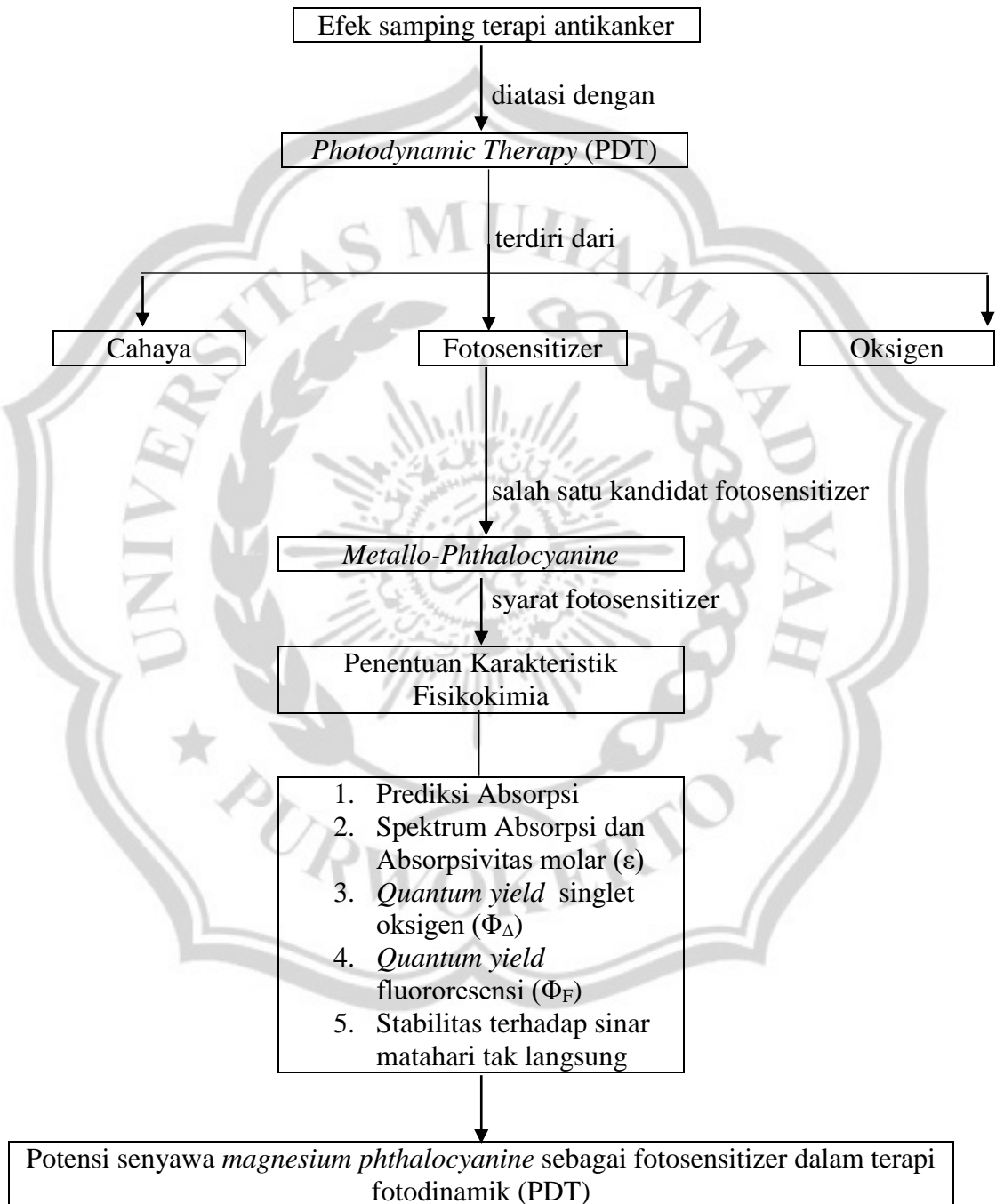
Senyawa fotosensitizer cenderung reaktif pada cahaya sehingga tidak stabil dan dapat mengalami fotodegradasi atau kerusakan disebabkan oleh paparan cahaya yang dikhawatirkan dapat memberi pengaruh pada efektifitasnya. Pola spektrum menjadi parameter untuk mengetahui adakah perubahan yang terjadi setelah senyawa uji diberi paparan cahaya. Senyawa dianalisis dengan spektro-UV tampak pada lamda (λ) pita Q_1 (Christiana, 2008)

4. Fluoresensi

Fluoresensi merupakan emisi foton dari keadaan singlet yang tereksitasi. Fluoresensi dapat diukur dengan alat spektrofluorometer, yang terdiri dari sumber cahaya dan monokromator untuk memberikan hasil panjang gelombang tereksitasi. Fluoresensi terjadi pada S_1 ($v = 0$) dan memiliki energi lebih rendah daripada pita absorpsi (Bonnett, 2000). Rasio jumlah foton yang dipancarkan oleh S_1 dengan jumlah foton yang diserap oleh S_0 disebut sebagai *quantum yield* fluoresensi (Φ_f). *Quantum yield* fluoresensi suatu senyawa dapat ditentukan dengan membandingkan gradien hubungan antara intensitas fluoresensi dengan absorbansi dari senyawa uji, terhadap senyawa pembanding yang telah diketahui nilai Φ_f -

nya. Kedua senyawa harus berada pada kondisi yang sama untuk mengatasi variasi dalam sensitivitas detektor (Wardle, 2009)

G. Kerangka Konsep



H. Hipotesis

Maiya (2000) menyatakan bahwa struktur tetrapirrol makrosiklik (pengembangan cincin benzene) akan menguatkan absorpsi pada panjang gelombang (λ) yang lebih besar dan dengan adanya penambahan kation logam akan dapat meningkatkan *intersystem crossing* sehingga pembentukan singlet oksigen semakin efisien. Maka dari itu dapat ditarik hipotesis bahwa senyawa *phthalocyanine* dengan struktur dasar tetrapirrol makrosiklik yang mengandung logam Mg dapat meningkatkan *intersystem crossing* sehingga mengalami peningkatan aktifitas sebagai fotosensitizer.

