Jurnal Kimia dan Kemasan, 41(2), 72-81, 2019
©Author(s); http://dx.doi.org/10.24817/jkk.v41i2.3850

SINTESIS SENYAWA BERBASIS GADOLINIUM MENGGUNAKAN GLISERIL MONOOLEAT SEBAGAI LIGAN DAN POTENSINYA SEBAGAI *CONTRAST AGENTS*

Teguh Hafiz Ambarwibawa[1] dan Didin Mujahidin[2]

[1]Pusat Sains dan Teknologi Nuklir (PSTNT), BATAN
Jl. Tamansari No. 71 Bandung
[2]Institut Teknologi Bandung
Jl. Ganesha No. 10 Bandung

E-mail : t_hafiz@batan.go.id

Received : 30 April 2018; *revised :* 11 Mei 2018; *accepted* : 9 Agustus 2019

ABSTRAK

SINTESIS SENYAWA BERBASIS GADOLINIUM MENGGUNAKAN GLISERIL MONOOLEAT SEBAGAI LIGAN DAN POTENSINYA SEBAGAI *CONTRAST AGENTS*. *Magnetic Resonance Imaging* (*MRI*) merupakan salah satu teknik diagnosis yang paling banyak digunakan di bidang kedokteran. Agar diperoleh visibilitas yang baik, digunakan *contrast agents* namun terkadang kontras yang dihasilkan masih rendah, sehingga diperlukan dosis *contrast agents* lebih tinggi agar diperoleh kontras optimum. Untuk mengatasi keterbatasan tersebut, dilakukan pembuatan *contrast agents* berbasis Gadolinium (Gd) menggunakan Gliseril Monooleat (GMO) sebagai ligan. Pada penelitian ini dilakukan sintesis GMO, kompleksasi Gd-GMO, pengukuran turbiditas mikroemulsi, serta pengukuran waktu relaksasi T2 GMO dan Gd-GMO menggunakan alat *Nuclear Magnetic Resonance* (*NMR*). Hasil sintesis 2,2-dimetil-1,3-dioksolana gliserol menghasilkan rendemen 82,6%, sedangkan dari hasil sintesis GMO diperoleh rendemen 94,2%. Hasil pengukuran waktu relaksasi T2, Gd-GMO menghasilkan waktu relaksasi T2 lebih rendah dibandingkan dengan GMO sebesar 15,4% sampai dengan 32,7%. Data waktu relaksasi T2 tersebut menunjukkan bahwa Gd-GMO berpotensi untuk digunakan sebagai *contrast agents*.

Kata kunci : *Contrast agents*, Waktu relaksasi T2, Gadolinium, Gliseril monooleat, *Nuclear Magnetic Resonance*

ABSTRACT

SYNTHESIS OF GADOLINIUM BASED COMPOUND USING GLYCERYL MONOOLEATE AS LIGAND AND ITS POTENTIAL AS CONTRAST AGENT. *Magnetic Resonance Imaging (MRI) is one of the most widely used diagnostic techniques in medicine. To obtain good visibility, contrast agents are used, but sometimes the contrast is still low, so it is necessary to use a higher dosage of the contrast agent to obtain optimum contrast. In this paper, we report the synthesis of Glyceryl Monooleate (GMO) as Gd-ligand, microemulsion turbidity measurement, and T2 relaxation time measurement of GMO and Gd-GMO using Nuclear Magnetic Resonance (NMR) instrument. The synthesis of 2,2-dimethyl-1,3-dioxolane glycerol obtained 82.6% yield, and GMO synthesis got 94.2% yield. T2 relaxation time measurements showed that Gd-GMO has a lower T2 relaxation time than GMO around 15.4% to 32.7%. The T2 relaxation time showed that Gd-GMO is potential for future contrast agents.*

Keywords : Contrast agents, T2 relaxation time, Gadolinium, Glyceryl monooleate, Nuclear Magnetic Resonance

PENDAHULUAN

Kanker merupakan salah satu penyakit paling mematikan di dunia. Deteksi dini dan perawatan yang tepat dapat menurunkan angka kematian (Mullen and Mistry 2018). Teknologi pencitraan mempunyai peran penting dalam diagnosis penyakit secara dini tanpa pembedahan, salah satunya yaitu *Magnetic Resonance Imaging (MRI)* (Giorgio and Stefano 2018). *MRI* mulai dikenal pada awal tahun 1970 sebagai teknologi pencitraan medis yang mutakhir. Teknologi ini lebih aman dibandingkan dengan teknologi pencitraan lain karena tidak menggunakan sumber radiasi pengion (Jadvar and Colletti 2014). Walaupun *MRI* lebih baik dibandingkan dengan teknik lain untuk mendeteksi jaringan abnormal atau sel kanker, teknik ini masih membutuhkan *contrast agents* agar diperoleh hasil pencitraan lebih baik. *Contrast agents* yang paling banyak digunakan yaitu *contrast agents* berbasis senyawa

kompleks Gadolinium (Gd) (M. Ramalho and Ramalho 2017).

Gd merupakan salah satu logam golongan lantanida (Cipreste *et al.* 2016), dengan nomor atom 64, dan memiliki muatan positif 3 (Gd^{3+}). Ion Gd^{3+} mempunyai 7 elektron tak berpasangan, oleh karena itu Gd bersifat sangat paramagnetik. Sifat ini membuat Gd^{3+} sangat ideal untuk digunakan sebagai *contrast agents* (Cho *et al.* 2011). Namun, ion Gd dalam keadaan bebas bersifat toksik, sehingga harus digunakan dalam bentuk senyawa kompleks yang dikenal sebagai *contrast agents*. *Contrast agents* harus mempunyai interaksi yang baik dengan molekul air di sekitarnya, sehingga efek relaksivitas yang diperoleh lebih kontras (J. Ramalho *et al.* 2016). *Contrast agents* seperti *Gadolinium-Diethylenetriamine Penta-Acetic acid* (*Gd-DTPA*) telah lama digunakan, namun hasilnya belum cukup memuaskan karena waktu relaksasi yang rendah sehingga diperlukan dosis yang lebih tinggi (Wan *et al.* 2016). Oleh karena itu, perlu dikembangkan *contrast agents* yang menghasilkan kontras yang lebih baik dengan dosis yang relatif rendah.

Senyawa lipid ampifilik yang paling banyak digunakan dalam formulasi obat yaitu Gliseril Monooleat (GMO). GMO (Gambar 1) merupakan ester asam lemak gliserol, mempunyai ikatan rangkap *cis* dan gugus gliserol yang terikat pada gugus karboksil. GMO mempunyai Pasangan Elektron Bebas (PEB) yang berasal dari empat atom oksigen pada gugus karboksil dan gliserol, sehingga dapat membentuk senyawa kompleks dengan ion Gd^{3+} (Milak and Zimmer 2015). Berdasarkan penelitian Karami, GMO dapat membentuk struktur *cubosome* yang memungkinkan dapat menyimpan Gd^{3+} lebih banyak (Karami and Hamidi 2016). Banyaknya Gd^{3+} yang membentuk kompleks dengan GMO diharapkan dapat memberikan efek penurunan relaksivitas T2 lebih banyak, sehingga kontras yang diperoleh akan lebih baik dibandingkan Gd-DTPA yang mempunyai efek kontras belum optimal. Berdasarkan beberapa keunggulan tersebut, pada penelitian ini dilakukan sintesis senyawa GMO, pembuatan mikroemulsi GMO, dan senyawa kompleks Gd-GMO, serta pengukuran waktu relaksasi T2 menggunakan *NMR*.

BAHAN DAN METODE

Bahan

Bahan-bahan yang digunakan antara lain gliserol (reagen p.a dari Merck), asam oleat (reagen p.a dari Merck), aseton (reagen p.a dari Merck), asam sulfat (reagen p.a dari Merck), asam perklorat (reagen p.a dari Merck), kloroform (reagen p.a dari Merck), toluena (reagen p.a dari Merck), asam perklorat (reagen p.a dari Merck), natrium karbonat (reagen p.a dari Merck), natrium sulfat anhidrat (reagen p.a dari Merck), n-heksana teknis, etil asetat teknis, akua demineral, serta gadolinium (III) klorida heksahidrat dari Wako. Alat-alat yang digunakan diantaranya alat-alat gelas untuk sintesis, peralatan gelas *Dean-Stark*, *NMR spinsolve benchtop* 43 MHz (Magritek), ^{1}H *NMR* 500 MHz, dan ^{13}C *NMR* 125 MHz (Agilent), serta spektrofotometer UV-Vis Cary-100 (Varian).

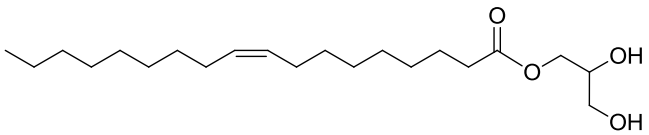
Metode

Sintesis GMO

Sintesis GMO dilakukan melalui dua tahap, yaitu proteksi gugus 1,2-diol pada gliserol dan esterifikasi asam oleat dengan menggunakan katalis asam.

Proteksi Gugus 1,2-diol pada Gliserol

Proteksi gugus 1,2-diol dilakukan sesuai dengan percobaan (Yu *et al.* 2003) dengan sedikit modifikasi. Gliserol p.a sebanyak 20 g (0,22 mol), aseton 120 mL (0,65 mol), asam perklorat 0,45 mL (0,008 mol), dan kloroform 70 mL (0,87 mol) dimasukkan ke dalam labu reaksi (250 mL). Campuran direfluks menggunakan peralatan *Dean-Stark* pada suhu 65 °C dan diaduk selama 6 jam. Setelah reaksi kemudian didinginkan, campuran dinetralkan dengan penambahan natrium karbonat dan diaduk sampai diperoleh pH netral. Campuran diuapkan dengan menggunakan evaporator hingga diperoleh senyawa 2,2-dimetil-1,3-dioksolana gliserol dengan berat 22,5 g berupa cairan bening. Produk diuji dengan metode kromatografi lapis tipis (KLT) menggunakan fase diam silika gel 60 F254 dan fase gerak campuran n-heksana : etil asetat (1 : 9). Senyawa 2,2-dimetil-1,3-dioksolana gliserol ini, selanjutnya akan digabungkan dengan asam oleat melalui reaksi esterifikasi.



Gambar 1. Struktur molekul GMO

Esterifikasi Asam Oleat

Labu destilasi ukuran 250 mL disiapkan, kemudian dimasukkan 2,2-dimetil-1,3-dioksolana gliserol sebanyak 2,81 g (0,021 mol), asam oleat 4 g (0,014 mol), asam sulfat 0,2 g (0,002 mol), dan kloroform 140 mL (0,1 M). Campuran direfluks menggunakan peralatan *Dean-Stark* selama 12 jam. Reaksi dimonitor dengan metode KLT menggunakan fase diam silika gel 60 F254 dan fase gerak n-heksana : etil asetat (92 : 8), serta penampak noda serium (IV) sulfat. Setelah reaksi didinginkan, ke dalam campuran ditambahkan natrium karbonat sambil diaduk sampai diperoleh pH netral, kemudian campuran diekstraksi dengan n-heksana dan air sebanyak tiga kali. Fase organik digabung, lalu ditambahkan natrium sulfat anhidrat. Fase organik disaring dan filtrat diuapkan dengan menggunakan evaporator. Produk diuji dengan metode KLT menggunakan fase gerak n-heksana : etil asetat (92 : 8) dan dikarakterisasi dengan spektroskopi *NMR*.

Pembuatan Larutan Gadolinium Klorida ($GdCl_3$) 100 µM

$GdCl_3.6H_2O$ ditimbang sebanyak 7,5 mg, kemudian dilarutkan dalam akua demineral, sehingga diperoleh larutan $GdCl_3$ 2 mM. Larutan $GdCl_3$ 100 µM diperoleh dengan cara, larutan $GdCl_3$ 2 mM dipipet sebanyak 0,5 mL, kemudian diencerkan hingga volume 10 mL dengan akua demineral.

Pembuatan Mikroemulsi GMO dan Gd-GMO

Mikroemulsi dibuat dengan cara GMO didispersikan ke dalam akua demineral dengan konsentrasi 0,168 mM, 0,084 mM, 0,017 mM, dan 0,008 mM.

Mikroemulsi dibagi dua jenis, GMO dan Gd-GMO. Untuk GMO ditambahkan akua demineral sebanyak 200 µL, sedangkan untuk Gd-GMO, mikroemulsi GMO ditambahkan larutan $GdCl_3$ 100 µM sebanyak 200 µL ke dalam 800 µL mikroemulsi.

Pengukuran Turbiditas Mikroemulsi

Pengukuran turbiditas dilakukan pada suhu ruang dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh (Goodner 2009), turbiditas dapat diukur dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis melalui konversi nilai absorbansi menjadi *Nephelometric Turbidity Unit* (NTU). Konversi nilai absorbansi menggunakan perhitungan regresi linear :

$$NTU = 0{,}191 + (926{,}1942 \times \text{Absorbansi}) \quad (1)$$

Absorbansi diukur pada panjang gelombang 700 nm sampai dengan 750 nm. Volume sampel yang diperlukan sebanyak 3 mL dengan menggunakan kuvet berukuran 1 cm dan sebagai blanko digunakan akua demineral.

Pengukuran Waktu Relaksasi T2

Pengukuran waktu relaksasi dilakukan pada suhu ruang serta berdasarkan literatur yang dimodifikasi dengan menggunakan ^1H *NMR spinsolve benchtop* 43 MHz (Marciani *et al.* 2001). Sampel yang diperlukan untuk setiap pengukuran waktu relaksasi T2 sebanyak 600 µL. Waktu relaksasi T2 dapat diperoleh dengan bantuan perangkat lunak Spinsolve® dan MestReNova®. Pada pengukuran waktu relaksasi T2, dilakukan beberapa pengaturan parameter T2, antara lain jumlah *scan* lima kali, waktu pengukuran 6,4 detik, waktu pengulangan 15 detik, waktu interval *Carr-Purcell-Meiboom-Gill* (CPMG) 1 detik, dan *echo time* 5 detik. Pengaturan tersebut disamakan untuk seluruh sampel mikroemulsi.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Sintesis GMO

Proteksi Gugus 1,2-diol pada Gliserol

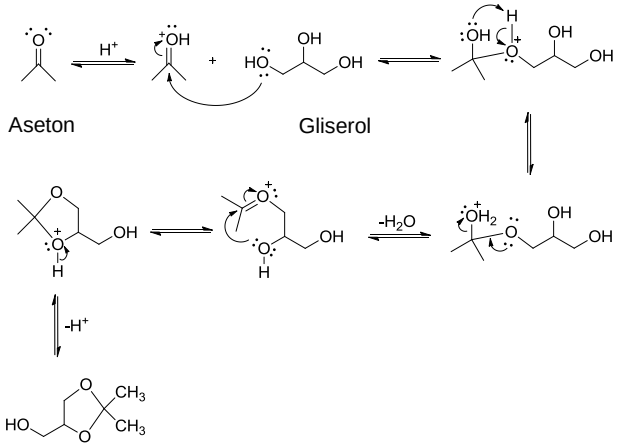
Proteksi gugus 1,2-diol pada gliserol dilakukan untuk menghindari terbentuknya digliserida dan trigliserida pada saat reaksi esterifikasi. Dengan diproteksinya gugus 1,2-diol, reaksi esterifikasi hanya akan terjadi pada satu gugus hidroksi sehingga dapat diperoleh monogliserida. Mekanisme reaksi sintesis gugus dioksolana ditunjukkan pada Gambar 2.

Secara umum reaksi proteksi 1,2-diol pada gliserol dilakukan dengan mereaksikan gliserol dan aseton dengan bantuan katalis asam menggunakan peralatan *Dean-Stark,* sehingga diperoleh senyawa ketal dan air sebagai hasil samping. Sintesis gugus dioksolana pada umumnya didahului dengan protonasi oksigen pada karbonil yang ada pada aseton oleh ion H^+ yang berasal dari katalis asam perklorat. Alkohol yang bersifat nukleofil akan menyerang karbokation yang berasal dari gugus karbonil yang terprotonasi dan menyebabkan terbentuknya karbokation.

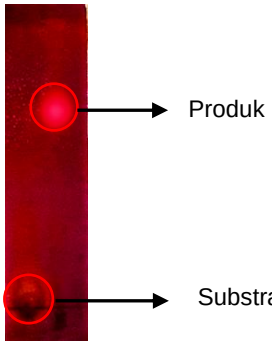
Oksigen positif selanjutnya distabilkan melalui transfer proton yang diikuti dehidrasi. Karbokation yang terbentuk dari dehidrasi, distabilkan melalui delokalisasi elektron dari oksigen membentuk ikatan rangkap. Selanjutnya oksigen positif akan distabilkan kembali melalui delokalisasi elektron dari ikatan rangkap yang menghasilkan karbokation. Karbokation yang terbentuk diserang oleh nukleofil dari gugus hidroksi membentuk siklik 1,3-dioksolana. Oksigen positif yang terbentuk kemudian distabilkan melalui deprotonasi membentuk senyawa dioksolana gliserol.

Reaksi proteksi gugus 1,2-diol pada gliserol ini merupakan reaksi kesetimbangan, sehingga untuk menggeser kesetimbangan ke arah pembentukan produk maka salah satu pereaksi yang digunakan harus berlebih. Oleh karena itu, aseton digunakan dalam jumlah berlebih terhadap gliserol yang direaksikan dengan perbandingan mol 1 : 3. Hal tersebut sesuai dengan asas kesetimbangan, apabila salah satu pereaksi ditambahkan berlebih, maka kesetimbangan akan bergeser ke arah pembentukan produknya yaitu dioksolana gliserol.

Penggunaan peralatan *Dean-Stark* bertujuan untuk memisahkan air yang terbentuk sebagai produk samping dari reaksi, sehingga kesetimbangan bergeser ke arah pembentukan produk. Selain itu, pada reaksi ini digunakan pelarut kloroform karena kemampuannya dapat melarutkan air dan titik didihnya yang relatif rendah. Reaksi dilakukan pada suhu 65 °C, pada suhu tersebut kondisi campuran sudah mendidih dan terdapat tetesan pelarut dari bagian kondensor. Tetesan yang tertampung pada peralatan *Dean-Stark* terlihat sedikit keruh, hal ini disebabkan adanya kandungan air yang bercampur dengan pelarut kloroform. Reaksi dilakukan hingga tidak tampak lagi tetesan yang berasal dari kondensor. Setelah reaksi didinginkan, campuran dinetralkan dengan penambahan natrium karbonat. Selanjutnya campuran disaring dan diuapkan dengan menggunakan evaporator sehingga diperoleh cairan berwarna bening dengan rendemen 82,6%. Rendemen yang diperoleh lebih rendah dari percobaan yang dilakukan (Yu *et al.* 2003), hal ini disebabkan aseton yang digunakan lebih sedikit, dimana (Yu *et al.* 2003) menggunakan aseton >20 ekivalen. Produk hasil reaksi diuji dengan metode kromatografi lapis tipis menggunakan fase diam silika gel 60 F254 dan fase gerak campuran n-heksana : etil asetat (1 : 9). Untuk melihat noda, hasil elusi dicelupkan ke dalam larutan kalium permanganat, sehingga noda dapat terlihat seperti ditunjukkan pada Gambar 3.



Gambar 2. Mekanisme reaksi sintesis 2,2-dimetil-1,3-dioksolana gliserol



Gambar 3. Kromatogram gliserol (substrat) dan dioksolana gliserol (produk)

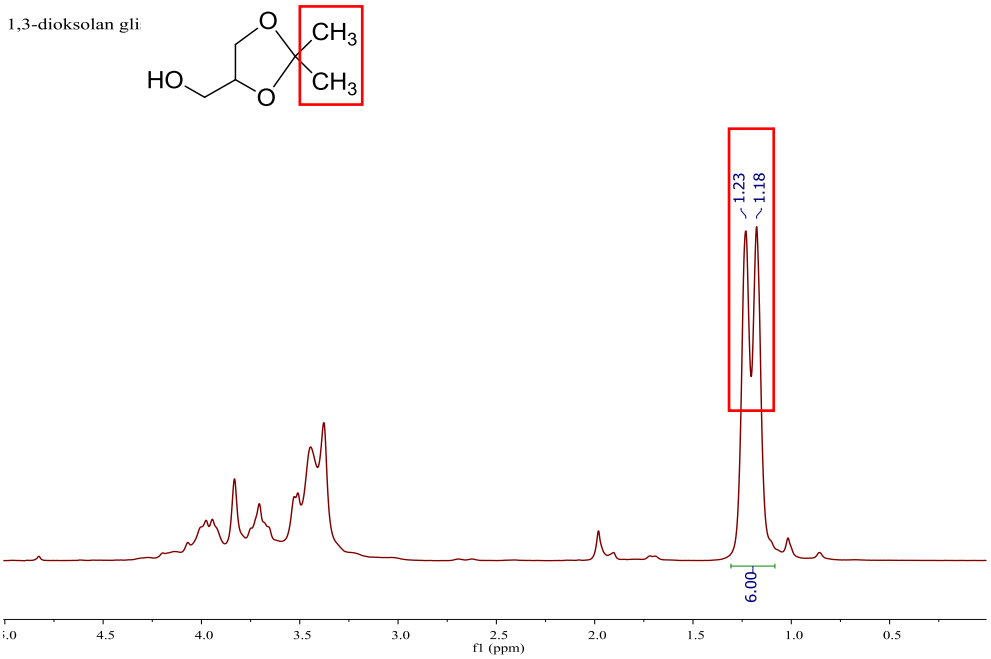
Selain uji KLT, dilakukan juga konfirmasi struktur senyawa menggunakan ^{1}H *NMR* (Gambar 4), yang menunjukkan dua puncak dengan masing-masing *singlet multiplicity* pada geseran kimia 1,23 ppm (3H, s) dan 1,18 (3H, s). Kedua sinyal tersebut masing-masing mewakili sinyal metil yang merupakan cabang atom C2 pada gugus dioksolana, dimana kedua puncak tersebut tidak terdapat pada gliserol, dengan demikian dapat dipastikan produk dioksolana gliserol telah terbentuk.

Rendemen senyawa dioksolana gliserol yang diperoleh sebesar 82,6%. 1H NMR (CHCl3) : δ (ppm) 1,18 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 3,44 (dd, 2H), 3,71 (dd, 2H), 3,96 (m, 1H).

Esterifikasi Asam Oleat

Esterifikasi asam oleat ditunjukkan pada Gambar 5. Reaksi esterifikasi berlangsung melalui beberapa tahapan protonasi dan deprotonasi. Oksigen pada gugus asam karboksilat diprotonasi oleh H^{+} yang berasal dari katalis asam sulfat, gugus hidroksi pada dioksolana gliserol yang bersifat nukleofil akan menyerang karbon positif yang berasal dari gugus karboksilat yang terprotonasi dan menyebabkan terbentuknya karbokation. Selanjutnya untuk menstabilkan oksigen positif yang berasal dari dioksolana gliserol, terjadi transfer proton yang diikuti dehidrasi. Karbokation yang terbentuk distabilkan melalui dehidrasi dan delokalisasi proton menghasilkan senyawa dioksolana gliseril monooleat.

Reaksi esterifikasi merupakan reaksi kesetimbangan, untuk menggeser kesetimbangan ke arah pembentukan produk maka salah satu pereaksi yang digunakan harus berlebih. Oleh karena itu, digunakan dioksolana gliserol dalam jumlah berlebih terhadap asam oleat, dengan perbandingan mol 1 : 1,5. Perbandingan tersebut merupakan hasil optimasi, dimana lebih banyak daripada hasil penelitian (Yu *et al.* 2003) yaitu 1 : 1,3. Hal ini mengikuti asas kesetimbangan, apabila salah satu pereaksi ditambahkan berlebih, maka kesetimbangan akan bergeser ke arah pembentukan produknya yaitu dioksolana gliseril oleat. Dalam reaksi ini, digunakan asam sulfat sebagai katalis asam dan kloroform sebagai pelarut. Kloroform dipilih sebagai pelarut karena kemampuannya dalam melarutkan air. Reaksi berlangsung selama 12 jam. Setelah reaksi, campuran didinginkan dan dinetralkan dengan penambahan natrium karbonat. Campuran kemudian disaring dan diekstraksi dengan n-heksana dan air sebanyak tiga kali. Fase organik ditampung dan ditambahkan natrium sulfat anhidrat untuk menyerap air yang masih ada dalam fase organik. Selanjutnya fase organik disaring dan diuapkan menggunakan evaporator hingga diperoleh cairan bening kekuningan. Setelah cairan produk didinginkan, cairan produk ditimbang dan diperoleh rendemen sebanyak 94,2%. Setelah itu dilakukan pengecekan menggunakan metode KLT dengan fase diam silika gel 60 F254 dan fase gerak campuran n-heksana : etil asetat (92 : 8). Hasil pengujian KLT ditunjukkan pada Gambar 6.

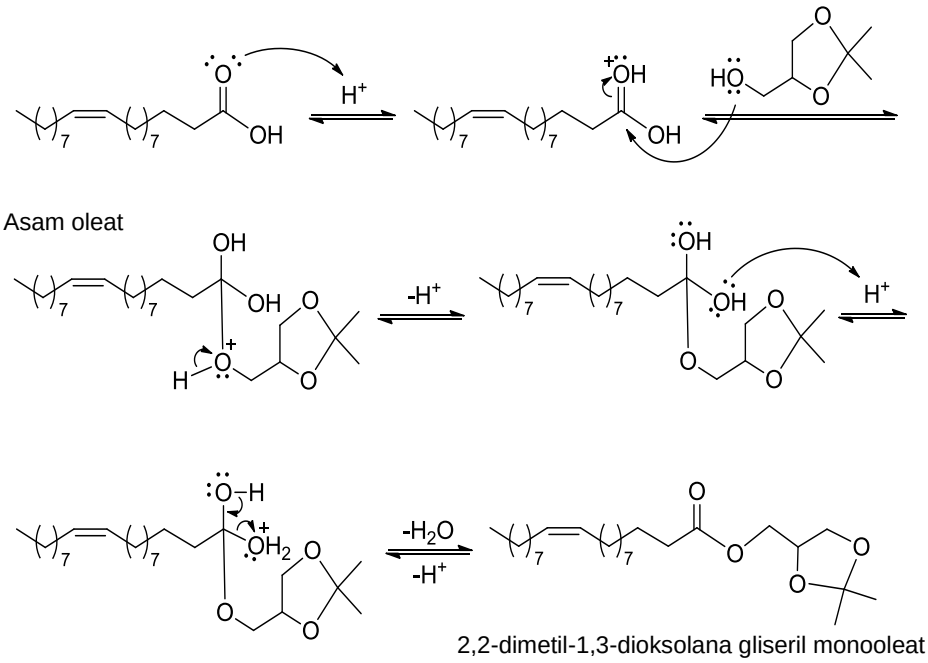


Gambar 4. Spektrum ^{1}H NMR dioksolana gliserol

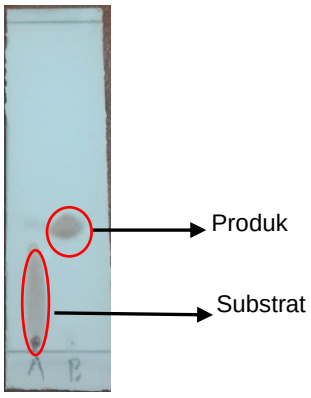
Selain pengujian KLT, dilakukan juga elusidasi struktur produk menggunakan ^{1}H *NMR*, seperti ditunjukkan pada Gambar 7.

Rendemen senyawa gliseril monooleat yang diperoleh sebesar 94,2%, sedikit lebih tinggi daripada hasil penelitian yang dilakukan oleh (Yu *et al.* 2003). ^{1}H *NMR* ($CDCl_3$) : δ (ppm) 0,88 (t, 3H), 1,24 - 1,37 (m, 20H), 1,62 (qi, 2H), 2,01 (m, 4H), 2,28 (t, 2H), 3,59 - 4,32 (m, 5H), 5,34 (qi, 2H). ^{13}C *NMR* ($CDCl_3$) : δ (ppm) 14,3; 22,7; 25,0; 27,2; 27,3; 29,1; 29,2; 29,2; 29,4 (2C); 29,6; 29,7; 29,8; 31,9; 34,4; 64,5; 66,4; 73,7; 129,7; 130,0; 173,9.

Spektrum ^{1}H *NMR* produk hasil esterifikasi pada Gambar 7 menunjukkan adanya puncak pada geseran kimia 5,34 ppm (qi, 2H) yang mewakili dua atom hidrogen alkena pada C-sp^2. Selanjutnya terdapat tiga puncak pada geseran kimia 4,31 ppm (m, 1H), 4,13 ppm (dd, 2H), dan 3,71 ppm (dd, 2H). Ketiga puncak tersebut mewakili gugus gliserol yang terikat pada gugus karboksilat dari asam oleat. Ketiga puncak tersebut tidak terdapat pada asam oleat. Selain itu, terdapat juga puncak pada geseran kimia 0,88 (triplet, 3H) yang mewakili atom hidrogen pada gugus metil ujung yang terdapat pada asam oleat. Pada spektrum Gambar 7 tidak terdapat dua puncak singlet di sekitar geseran kimia satu yang merupakan ciri khas dari dua gugus metil yang terikat pada gugus 1,3-dioksolana, sehingga dapat dipastikan telah terjadi reaksi hidrolisis gugus 2,2-dimetil-1,3-dioksolana pada saat reaksi esterifikasi. Selain itu, masih terdapat pengotor pada geseran kimia 2,34 yang berasal dari substrat asam oleat. Mekanisme reaksi hidrolisis yang terjadi ditunjukkan pada Gambar 8.

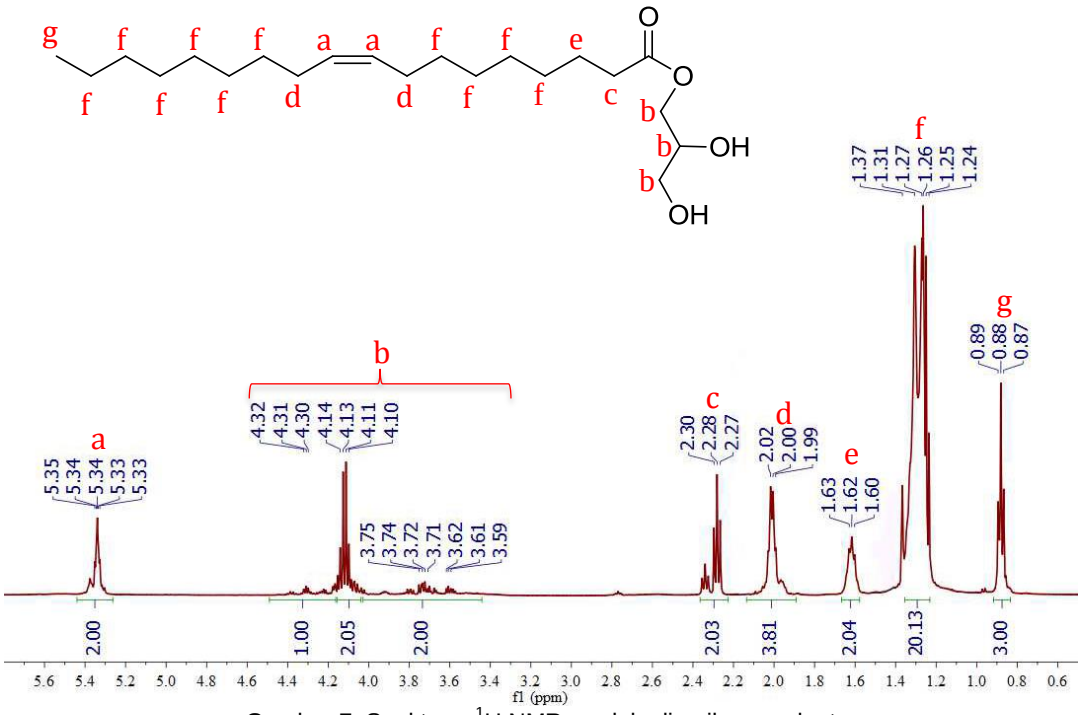


Gambar 5. Mekanisme reaksi esterifikasi asam oleat

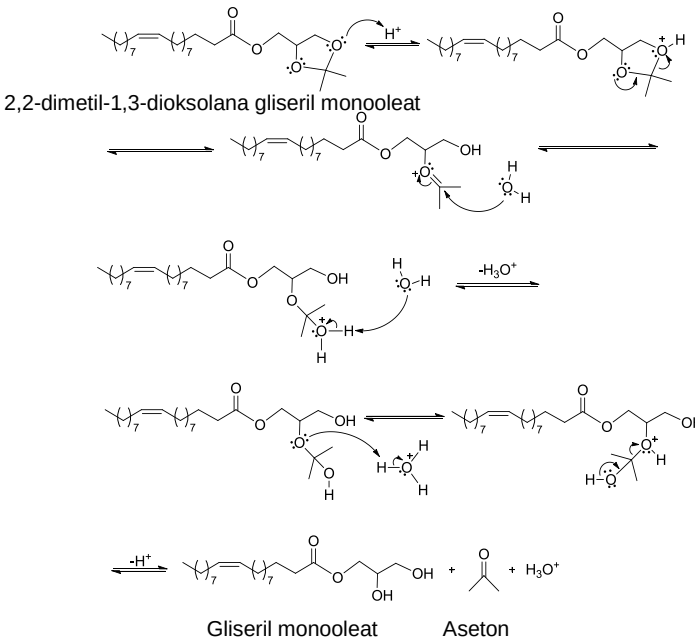


Gambar 6. Kromatogram asam oleat (substrat) dan gliseril monooleat (produk)

Pada saat berlangsung reaksi esterifikasi, terjadi juga reaksi hidrolisis yang diawali oleh protonasi oksigen pada gugus dioksolana oleh ion H^+ yang berasal dari sisa katalis asam. Karbokation yang terbentuk akan distabilkan oleh oksigen yang terdapat pada gugus ketal. Oksigen yang bermuatan positif distabilkan kembali melalui delokalisasi elektron, sehingga terbentuk karbokation yang diserang oleh oksigen dari molekul air. Molekul air berasal dari produk samping reaksi esterifikasi, hal ini dimungkinkan apabila molekul air tidak langsung terpisah dari campuran. Adanya oksigen bermuatan positif distabilkan melalui deprotonasi. Tahap selanjutnya yaitu protonasi oksigen yang terikat pada gliserol, oksigen positif yang terbentuk distabilkan melalui delokalisasi elektron. Delokalisasi elektron tersebut menghasilkan dua molekul, yaitu gliseril monooleat sebagai produk dan ada molekul baru yang dihasilkan dari delokalisasi elektron terdapat oksigen bermuatan positif, oksigen tersebut distabilkan melalui deprotonasi membentuk aseton.



Gambar 7. Spektrum ^{1}H NMR produk gliseril monooleat



Gambar 8. Mekanisme reaksi hidrolisis gugus dioksolana

Pembuatan Mikroemulsi GMO dan Gd-GMO

Mikroemulsi dibuat dengan cara GMO didispersikan di dalam akua demineral pada konsentrasi 0,008 mM, 0,017 mM, 0,084 mM, dan 0,168 mM dengan bantuan *vortex mixer*. Pengecekan efek *Tyndall* sebagai salah satu indikator terbentuknya mikroemulsi dilakukan dengan cara melewatkan sinar (*laser*) pada mikroemulsi, seperti ditunjukkan pada Gambar 9.

GMO memiliki sifat khusus dalam pembentukan mikroemulsi. Menurut Karami, pada konsentrasi tertentu GMO dapat membentuk struktur tiga dimensi *cubosome*. *Cubosome* adalah struktur nano berbentuk kristal tiga dimensi simetri yang mempunyai luas permukaan jauh lebih besar dari penyusunnya dan memiliki viskositas rendah. Oleh karena itu diharapkan GMO dalam bentuk *cubosome* dapat mengikat Gd lebih banyak dibandingkan dengan ligan lain (Karami and Hamidi 2016).

Pengukuran Turbiditas

Pengukuran turbiditas mikroemulsi menggunakan alat spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimal 700 nm sampai dengan 750 nm, kemudian nilai absorbansi dikonversi menjadi satuan NTU menggunakan suatu persamaan regresi linear. Nilai turbiditas (NTU) diperoleh dari nilai absorbansi pada panjang gelombang maksimal, dimana nilai absorbansi dikonversi menjadi NTU melalui perhitungan regresi linear pada Persamaan (1) (Goodner 2009). Hasil pengukuran turbiditas ditunjukkan pada Tabel 1.

Dari data Tabel 1, diperoleh nilai koefisien determinasi (R^2) dari mikroemulsi GMO sebesar 0,99. Hal ini menunjukkan konsentrasi GMO berpengaruh kuat terhadap turbiditas dari masing-masing mikroemulsi.

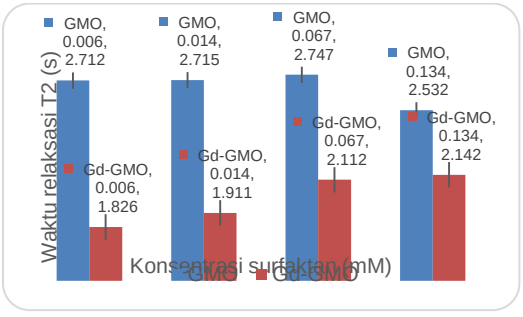
Waktu Relaksasi T2 Mikroemulsi GMO dan Gd-GMO

Waktu relaksasi T2 dari mikroemulsi GMO dan Gd-GMO ditunjukkan pada Gambar 11, dimana terlihat bahwa mikroemulsi GMO mempunyai waktu relaksasi T2 pada rentang 2,532 detik sampai dengan 2,747 detik, sedangkan waktu relaksasi T2 mikroemulsi Gd-GMO mempunyai waktu relaksasi T2 berkisar antara 1,826 detik sampai dengan 2,142 detik, seperti ditunjukkan pada Gambar 10.

Gambar 9. Efek Tyndall mikroemulsi GMO dengan konsentrasi A) 0,008 mM, B) 0,017 mM, C) 0,084 mM, dan D) 0,168 mM

Tabel 1. Data turbiditas mikroemulsi GMO

No.	Konsentrasi (mM)	Turbiditas (NTU)
1	0,008	6,32
2	0,017	14,02
3	0,084	55,53
4	0,168	103,08



Gambar 10. Grafik waktu relaksasi (T2) mikroemulsi GMO dan Gd-GMO pada berbagai konsentrasi

Pada Gambar 10 terlihat penurunan waktu relaksasi T2 mikroemulsi GMO berkisar antara 0,4 detik sampai dengan 0,9 detik atau 15,4% sampai dengan 32,7%. GMO mempunyai bagian kepala yang terdiri dari gugus gliserol dan mempunyai empat atom oksigen yang mempunyai pasangan elektron bebas, sehingga GMO berperan sebagai ligan polidentat.

Berdasarkan penelitian (Karami and Hamidi 2016), GMO dapat membentuk struktur *cubosome*, dimana struktur ini mempunyai luas permukaan yang lebih besar dibandingkan dengan struktur misel pada umumnya. Selain itu, struktur *cubosome* mempunyai dua lapisan (*bilayer*) yang memungkinkan dapat menyimpan Gd^{3+} lebih banyak dibandingkan dengan struktur misel. Gadolinium banyak digunakan pada *contrast agents* karena ion gadolinium mempunyai sifat paramagnetik, sehingga sangat ideal digunakan sebagai *contrast agents* pada *MRI*. Gadolinium mempunyai sifat magnetik yang sangat besar, sehingga ketika ada atom hidrogen dari molekul air yang berinteraksi langsung dengan ion gadolinium, *spin* atom hidrogen tersebut akan semakin cepat. Hal ini menimbulkan perbedaan signifikan dibandingkan dengan *spin* atom hidrogen pada molekul air yang tidak berinteraksi dengan gadolinium. Perbedaan tersebut menghasilkan waktu perubahan magnetisasi dari fase koheren menjadi fase acak atau yang disebut waktu relaksasi T2 yang lebih cepat.

Sebagai perbandingan, Gd-DTPA 0,1 mM dapat mempersingkat waktu relaksasi T2 pada urin sebesar 29,28%, yaitu dari 0,871 detik menjadi 0,616 detik (Elster and Hinson 1990), dengan efek penurunan relaksivitas T2 yang relatif sama dengan Gd-DTPA, Gd-GMO (0,006 mM) mempunyai konsentrasi yang jauh lebih rendah daripada Gd-DTPA (0,1 mM). Pada *MRI*, perbedaan waktu relaksivitas antar atom hidrogen dalam tubuh akan diolah menjadi sebuah gambar. Semakin besar perbedaan waktu relaksivitas, maka gambar yang dihasilkan akan semakin kontras.

KESIMPULAN

Hasil sintesis dioksolana gliserol dan GMO memberikan rendemen yang baik, masing-masing sebesar 82,6% (produk pada Gambar 2) dan 94,2% (produk pada Gambar 8). Hasil pengukuran waktu relaksasi T2 menggunakan ^{1}H *NMR* menunjukkan Gd-GMO dapat memperpendek waktu relaksasi T2 dengan rentang persentase penurunan sebesar 15,4% sampai dengan 32,7%, persentase penurunan terbesar pada konsentrasi Gd-GMO 0,006 mM. Pada alat *MRI*, penurunan waktu relaksasi T2 akan diolah menjadi gambar, dimana semakin besar perbedaan waktu relaksasi, maka gambar yang dihasilkan akan semakin kontras. Hal tersebut menunjukkan bahwa GMO berpotensi dijadikan sebagai kandidat ligan pada senyawa pengontras berbasis gadolinium.

DAFTAR PUSTAKA

Cho, H. K., H. J. Cho, L. Saifullah, D. D. Kim, J. H. Yeum, and I. W. Cheong. 2011. "Preparation and Characterization of MRI-Active Gadolinium Nanocomposite Particles for Neutron Capture Therapy †." *Journal of Materials Chemistry* 21: 15486–93. doi:10.1039/c1jm11608h.

Cipreste, M. F., A. M. Peres, A. A. C. Cotta, F. H. Arag, A. D. M. Antunes, A. S. Leal, and W. A. A. Macedo. 2016. "Synthesis and Characterization of 159 Gd-Doped Hydroxyapatite Nanorods for Bioapplications as Theranostic Systems." *Materials Chemistry and Physics* 181. Elsevier B.V: 301–11. doi:10.1016/j.matchemphys.2016.06.063.

Elster, D., and H. Hinson. 1990. "Pseudolayering in the Urinary of Gd-DTPA Bladder '." *Radiology* 174: 379–81.

Giorgio, A., and N. D. Stefano. 2018. "Effective Utilization of MRI in the Diagnosis and Management of Multiple Sclerosis." *Neurologic Clinics Journal* 36: 27–34. doi:10.1016/j.ncl.2017.08.013.

Goodner, K. L. 2009. "Estimating Turbidity (NTU) From Absorption Data." *Sensus Technical Note (SEN-TN-0010)*, 1–4.

Jadvar, H., and P. M. Colletti. 2014. "Competitive Advantage of PET/MRI." *European Journal of Radiology* 83 (1). Elsevier Ireland Ltd: 84–94. doi:10.1016/j.ejrad.2013.05.028.

Karami, Z., and M. Hamidi. 2016. "Cubosomes : Remarkable Drug Delivery Potential." *Drug Discovery Today* 21 (5). Elsevier Ltd: 789–801. doi:10.1016/j.drudis.2016.01.004.

Marciani, L., C. Ramanathan, D. J. Tyler, P. Young, P. Manoj, M. Wickham, R. C. Spiller, and P. A. Gowland. 2001. "Fat Emulsification Measured Using NMR Transverse Relaxation." *Journal of Magnetic Resonance* 6: 1–6. doi:10.1006/jmre.2001.2421.

Milak, S., and A. Zimmer. 2015. "Glycerol Monooleate Liquid Crystalline Phases Used in Drug Delivery Systems." *International Journal of Pharmaceutics* 478 (2). Elsevier B.V.: 569–87. doi:10.1016/j.ijpharm.2014.11.072.

Mullen, E., and H. Mistry. 2018. "Managing Cancer Survivorship Issues." *The Journal for Nurse Practitioners* 14 (4). Elsevier, Inc: 337–43.

doi:10.1016/j.nurpra.2017.12.022.
Ramalho, J., M. Ramalho, M. Jay, L. Burke, and C. Semelka. 2016. “Gadolinium Toxicity and Treatment.” *Magnetic Resonance Imaging* 34 (10). Elsevier Inc.: 1394–98. doi:10.1016/j.mri.2016.09.005.
Ramalho, M., and J. Ramalho. 2017. “Gadolinium-Based Contrast Agents : Associated Adverse Reactions.” *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America* 25 (4). Elsevier Inc: 755–64. doi:10.1016/j.mric.2017.06.006.
Wan, F., T. Zhang, Y. Li, C. Li, and L. I. N. Jiang. 2016. “Synthesis and Study On Magnetic Resonance Imaging Performance Of GD(III)-DTPA.” *J. Chill. Chem. Soc.* 2: 2861–63.
Yu, C. C., Y. Lee, B. S. Cheon, and S. H. Lee. 2003. “Synthesis of Glycerol Monostearate with High Purity.” *Bulletin of the Korean Chemical Society* 24 (8): 1229–31.