

Aplikasi Desain Eksperimen Plackett-Burman dan *Response Surface Methodology* Box-Behnken pada Produksi Senyawa Pengontras *Magnetic Resonance Imaging* Gadolinium Dietilentriaminpentaasetat-Folat

Retna Putri Fauzia*, Abdul Mutalib, Ukun M.S. Soedjanaatmadja, Anni Anggraeni, Muhammad Yusuf, Husein H. Bahti

Departemen Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Padjadjaran, Jalan Raya Bandung-Sumedang km. 21, Jatinangor, Sumedang 45363

*Penulis korespondensi: retna.fauzia@unpad.ac.id

DOI: <https://doi.org/10.24198/cna.v5.n1.12813>

Abstrak: Desain *Plackett-Burman* digunakan untuk menyeleksi variabel yang memiliki pengaruh utama dalam produksi Gadolinium Dietilentriaminpentaasetat-Folat (Gd-DTPA-Folat) sebagai senyawa pengontras *Magnetic Resonance Imaging* (MRI). Tujuh variabel seperti rasio mol Gadolinium (Gd) dan ligan Dietilentriaminpentaasetat-Folat (DTPA-Folat), suhu, laju pengadukan, pH, waktu reaksi dan volume pelarut diseleksi dalam proses produksi. Faktor *dummy* yang tidak memiliki pengaruh secara kimia ditambahkan juga dalam eksperimen. Dari ketujuh variabel, rasio mol Gd dan DTPA-Folat, laju pengadukan dan volume pelarut memiliki pengaruh yang positif terhadap persentase hasil rendemen Gd-DTPA-Folat. Tahapan selanjutnya adalah mengetahui interaksi antara faktor-faktor yang berpengaruh positif dalam eksperimen dan menghasilkan respon optimum untuk keseluruhan variabel menggunakan *Response Surface Methodology Box-Behnken*. Pendekatan statistik dalam studi untuk eksperimen desain menggunakan *Software Design Expert 9.0.6.2*. Kesimpulan dalam hasil penelitian adalah bahwa kondisi reaksi optimum dalam produksi Gd-DTPA-Folat, yaitu rasio mol Gd dan DTPA-Folat 10:1, laju pengadukan 500 RPM dan volume pelarut sebanyak 20 mL (untuk $2,5 \times 10^{-4}$ mmol ligan). Prediksi hasil rendemen Gd-DTPA-Folat pada kondisi optimum adalah 87,3296%.

Kata kunci: Gd-DTPA-Folat, *Magnetic Resonance Imaging*, Plackett-Burman, *Response Surface Method*

Abstract: *Plackett-Burman design was used to efficiently select variabel which have a main effect in production of Gadolinium Diethylenetriaminepentaacetate-Folate (Gd-DTPA-Folate) as a novel Magnetic Resonance Imaging (MRI) contrast agents. Seven variabels which are mole ratio of Gadolinium (Gd) to Diethylenetriaminepentaacetate-Folate (DTPA-Folate) ligand, temperature, stirring rate, pH, reaction time, and volume of solvent were screened in the whole process. Dummy factors which have no chemical meaning at all was added to the experiments. Out of the seven variables, mole ratio of Gd to DTPA-Folate, stirring rate and volume of solvent were found to affected positively to the yiled percentage of Gd-DTPA-Folate. The next step was investigated the interaction between factors which affected positively in the experiments and to obtain optimum responses for these whole process variables using Response Surface Methodology Box-Behnken. The statistical approach in this study for design experiments were using Software Design Expert 9.0.6.2. From the result, we concluded that the optimum reaction condition in production Gd-DTPA-Folate was using 10:1 as a mole ratio of Gd and DTPA-Folate, 500 RPM as a stirring rate and volume of solvent is 20 mL (for $2,5 \times 10^{-4}$ mmol ligand). The predicted yield of Gd-DTPA-Folate using the optimum condition was 87,3296%.*

Keywords: Gd-DTPA-Folate, *Magnetic Resonance Imaging*, Plackett-Burman, *Response Surface Method*

PENDAHULUAN

Pengkonjugasian asam folat sebagai pembawa senyawa pengontras *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) Gd-DTPA (Fauzia dkk. 2016; Gries *et al.* 2009) yang akan tertarget pada sel kanker yang positif reseptor folat telah berhasil disintesis menjadi Gadolinium Dietilentriaminpentaasetat-Folat (Gd-DTPA-Folat) dalam kurun waktu 2 tahun terakhir dan menghasilkan rendemen yang cukup baik dari reaksi antara ion gadolinium dengan ligan DTPA-Folat, yang disiapkan melalui prekursoranya yaitu EDA-Folat melalui metode langsung dan tidak langsung

(Fauzia *et al.* 2015; Fauzia dkk. 2017) seperti ⁶⁷Ga-defroksamin-Folat (Wang *et al.* 1996) dan ¹¹¹In-DTPA-Folat (Wang *et al.* 1997).

Permasalahan kesulitan diagnosis dan deteksi kanker dengan MRI setiap tahunnya cukup meningkat signifikan di Industri-industri rumah sakit. Gd-DTPA-Folat sebagai senyawa pengontras MRI yang baru, dapat digunakan untuk mendiagnosis dan mendeteksi dini kanker yang positif reseptor folat dengan modalitas MRI, misalnya kanker servix dan ovarium (Parker *et al.* 2005). Sehingga kebutuhan

Gd-DTPA-Folat akan semakin meningkat setiap tahunnya.

Peningkatan skala produksi untuk menghasilkan rendemen Gd-DTPA-Folat yang cukup tinggi perlu dilakukan dengan pertimbangan ekonomis dalam menyeleksi variabel-variabel yang berpengaruh dalam proses produksi seperti, konsentrasi, suhu, waktu ataupun pengadukan yang akan memberikan nilai optimum perolehan rendemen untuk produksi Gd-DTPA-Folat.

Ketika jumlah faktor sangat banyak, kendala dalam jumlah eksperimen yang harus dilakukan 2 pangkat n pada desain eksperimen *two level factorial* biasa, misalnya untuk menyelidiki 5 faktor harus dilakukan 32 eksperimen. Untuk mengatasi masalah ini maka penggunaan desain eksperimen *Plackett-Burman* harus dilakukan. *Plackett-Burman* pada awalnya digunakan untuk menguji peralatan komponen-komponen dalam industri/pabrik. Banyaknya jumlah faktor yang mempengaruhi suatu kualitas komponen dan prosedur yang efisien dibutuhkan untuk *screening*. Sehingga dibutuhkan desain *two level factorial* lain, dimana jumlah eksperimen dikalikan dengan 4 ($4n$ experiments, $n = 1, 2, 3, 4, 5, 6$ dst.). Sehingga jumlah eksperimen untuk desain *Plackett-Burman* adalah 4, 8, 12, 16, 20, 24 dst. (Brereton 2003).

Desain eksperimen *Plackett-Burman* telah banyak dilakukan untuk melakukan *screening* dalam eksperimen, karena jumlah eksperimen yang dibutuhkan hanya sedikit dan akan menghemat waktu, biaya dan bahan kimia (Chauhan *et al.* 2005).

Tujuan penelitian ini adalah mengaplikasikan desain eksperimen *Plackett-Burman* untuk menseleksi variabel-variabel yang kemungkinan meningkatkan perolehan rendemen dalam produksi Gd-DTPA-Folat, seperti rasio mol logam Gd:ligan DTPA-Folat dan volume pelarut yang digunakan, suhu, waktu dan laju pengadukan reaksi serta kondisi pH dari campuran reaksi. Serta melakukan optimasi dari variabel-variabel yang positif meningkatkan perolehan hasil rendemen menggunakan desain eksperimen *Response Surface Methodology Box-Behnken* juga untuk dipelajari interaksi antara

masing-masing variabel positif satu sama lain (Chauhan *et al.* 2006).

BAHAN DAN METODE

Bahan

Bahan-bahan yang digunakan seperti, EDA-Folat sebagai prekursor DTPA-Folat (Fauzia dkk. 2017), DTPA dianhidrid (untuk pembuatan DTPA-Folat secara langsung (Fuchs *et al.* 1999), $GdCl_3 \cdot 6H_2O$ sebagai sumber ion gadolinium dibeli dari Sigma Aldrich dan akuabides sebagai pelarut, serta NaOH dan HCl yang digunakan untuk pengaturan pH dibeli dari Merck.

Penentuan variabel produksi Gd-DTPA-Folat dengan desain eksperimen Plackett Burman

Optimasi parameter-parameter sintesis yang digunakan dilakukan untuk menentukan parameter yang memiliki pengaruh utama terhadap hasil rendemen dalam produksi Gd-DTPA-Folat dengan menggunakan desain eksperimen *Plackett Burman* menggunakan *software Design Expert 9.0.6.2*.

Jumlah eksperimen yang digunakan untuk *Plackett-Burman* harus memenuhi $4n$ experiments, dengan $n = 1, 2, 3, 4, \dots$ dst.

Pada penelitian ini digunakan $n=2$, sehingga jumlah eksperimen yang dilakukan adalah delapan dengan jumlah variabel yang digunakan adalah tujuh ($4n-1$). Variabel-variabel tersebut adalah rasio mol logam dan ligan, suhu, laju pengadukan, waktu, pH dan volume pelarut. Penambahan variabel *dummy* dilakukan pada eksperimen dengan tujuan untuk memenuhi persyaratan *Plackett-Burman* yaitu 7 variabel ($4n-1$) untuk 8 percobaan ($4n$).

Pada 7 variabel yang digunakan untuk desain eksperimen *Plackett-Burman* harus dilakukan penentuan nilai batas atas (+1) dan batas bawah (-1). Berikut ini pada Tabel 1. Tujuh variabel yang digunakan untuk mengetahui variabel yang memiliki pengaruh utama pada percobaan.

Selanjutnya ketujuh variabel dimasukkan ke dalam desain eksperimen *Plackett Burman* menggunakan *Software Design Expert 9.0.6.2* dengan dan tanpa pengkodean untuk delapan eksperimen yang akan dilakukan ditunjukkan pada Tabel 2 dan Tabel 3.

Tabel 1. Penentuan 7 variabel pada desain eksperimen *Plackett Burman*.

No	Variabel	Kode	Satuan	Batas	
				Bawah (-1)	Atas (+1)
1	Rasio mol logam dan Ligan	A	-	1:1	10:1
2	Suhu	B	°C	40	80
3	Laju pengadukan	C	RPM	250	500
4	Waktu	D	Jam	2	6
5	pH	E	-	5	7
6	Volume pelarut	F	mL	10	20
7	<i>Dummy</i>	G	-	-1	+1

Tabel 2. Desain eksperimen *Plackett Burman* untuk produksi Gd-DTPA-Folat tanpa pengkodean.

Run	A: Rasio mol logam dan ligan	B: Suhu	C: Laju pengadukan	D: Waktu	E: pH	F: Volume pelarut	G: <i>Dummy</i>	R ₁ : Rendemen (%)
1	1	40	250	2	5	10	-1	Y ₁
2	10	80	500	2	7	10	-1	Y ₂
3	1	80	500	6	5	20	-1	Y ₃
4	1	40	500	6	7	10	+1	Y ₄
5	10	40	250	6	7	20	-1	Y ₅
6	1	80	250	2	7	20	+1	Y ₆
7	10	40	500	2	5	20	+1	Y ₇
8	10	80	250	6	5	10	+1	Y ₈

Tabel 3. Desain eksperimen *Plackett Burman* untuk produksi Gd-DTPA-Folat dengan pengkodean.

Run	A	B	C	D	E	F	G	R ₁
1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	Y ₁
2	+1	+1	+1	-1	+1	-1	-1	Y ₂
3	-1	+1	+1	+1	-1	+1	-1	Y ₃
4	-1	-1	+1	+1	+1	-1	+1	Y ₄
5	+1	-1	-1	+1	+1	+1	-1	Y ₅
6	-1	+1	-1	-1	+1	+1	+1	Y ₆
7	+1	-1	+1	-1	-1	+1	+1	Y ₇
8	+1	+1	-1	+1	-1	-1	+1	Y ₈

Optimasi variabel produksi Gd-DTPA-Folat dengan desain eksperimen *Response Surface Methodology* Box-Behnken

Perolehan variabel-variabel yang meningkatkan perolehan rendemen selanjutnya dipelajari lebih lanjut interaksi antar masing-masing faktor satu sama lain dan ditentukan nilai optimumnya untuk produksi Gd-DTPA-Folat dengan perolehan rendemen yang paling tinggi.

Dalam desain eksperimen *Response Surface Methodology* Box-Behnken tidak hanya digunakan batas atas (+1) dan batas bawah (-), tetapi juga melibatkan batas tengah (0). Selanjutnya uji statistik ANOVA akan dilakukan untuk mengetahui apakah hasil menunjukkan nilai yang signifikan. Selanjutnya dilakukan penentuan prediksi nilai optimum dari setiap variabel untuk memperoleh %rendemen yang optimum.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penentuan variabel positif sintesis Gd-DTPA-Folat dengan desain eksperimen *Plackett Burman*

Penentuan variabel yang berpengaruh positif pada respon ditentukan menggunakan perhitungan koefisien (b) untuk masing-masing variabel pada data eksperimen menggunakan desain eksperimen *Plackett Burman*.

Koefisien ketujuh variabel (b₁, b₂, b₃, b₄, b₅, b₆ dan b₇) yang dapat dihitung dengan dua cara yaitu

dengan cara klasik menggunakan perkalian masing-masing hasil dengan nilai masing-masing variabel (+1/-1) untuk setiap eksperimen dan membagi dengan jumlah eksperimen. Misal untuk variabel 1 (rasio mol Gd dan DTPA-Folat), maka nilai koefisiennya adalah:

$$b_1 = (-21,00 + 71,61 - 26,90 - 25,77 + 83,57 - 25,86 + 94,74 + 37,67) / 8 = +23,5075$$

Koefisien b₁ menunjukkan nilai yang positif, sehingga dapat disimpulkan bahwa dari rata-rata 8 eksperimen yang dilakukan perolehan %rendemen akan 23,5075 % semakin tinggi jika rasio mol Gd dan DTPA-Folat (variabel A) yang digunakan meningkat dari 1:1 sampai 1:10. Artinya penggunaan rasio mol Gd dan DTPA-Folat dalam reaksi akan meningkatkan perolehan hasil rendemen Gd-DTPA-Folat.

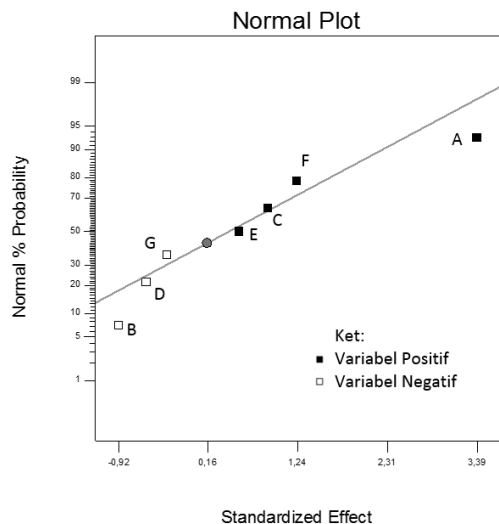
Untuk beberapa koefisien (b) yang negatif (suhu dan waktu) menunjukkan bahwa dengan menaikkan nilai masing-masing tidak akan meningkatkan tetapi menurunkan perolehan hasil rendemen.

Perhitungan perolehan %hasil rendemen (R₁) secara statistik sesuai dengan rumus Y adalah:

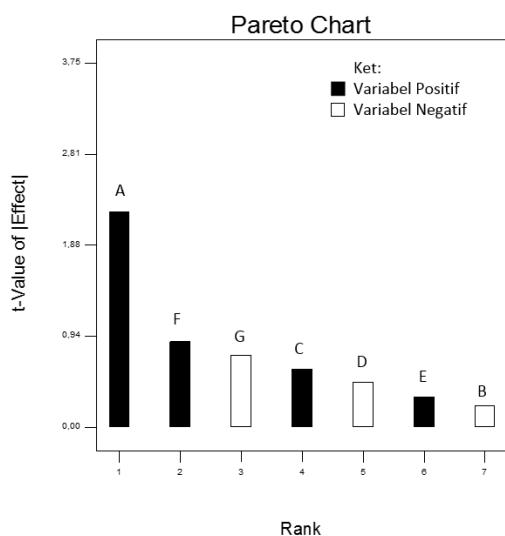
$$Y = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_3 + \dots \text{dst.} \quad \text{..... (1)}$$

Pengaruh positif ataupun negatif dari ketujuh variabel (rasio mol Gd dan DTPA-Folat, suhu, laju

pengadukan, pH, volume pelarut dan *dummy*) dapat dilihat pada Gambar 1. menunjukkan grafik distribusi *normal* untuk tujuh variabel yang diseleksi pada produksi Gd-DTPA-Folat dengan desain eksperimen *Plackett-Burman* menggunakan *Software Design Expert 9.0.6.2*.



Gambar 1. Plot distribusi normal tujuh variabel dalam penentuan variabel untuk produksi Gd-DTPA-Folat.



Gambar 2. Pareto chart tujuh variabel dalam penentuan variabel untuk produksi Gd-DTPA-Folat.

Hasil menunjukkan bahwa untuk variabel A (rasio mol Gd dan DTPA-Folat), C (laju pengadukan), E (pH) dan F (volume pelarut) menunjukkan pengaruh yang positif dibandingkan dengan variabel B (suhu), D (waktu) dan G (*dummy*) yang menghasilkan pengaruh negatif terhadap *normal % probability*.

Pareto chart untuk tujuh variabel dapat dilihat pada Gambar 2 menunjukkan bahwa variabel A, F, C dan E menunjukkan hasil yang positif, sedangkan

variabel G, D, dan B menunjukkan hasil yang negatif terhadap nilai-t pada eksperimen yang dilakukan.

Sehingga dapat disimpulkan bahwa penentuan variabel yang memberikan hasil peningkatan rendemen dengan menggunakan desain eksperimen *Plackett-Burman* adalah variabel A (rasio mol Gd dan ligan) hal ini dikarenakan salah satu reaktan harus diberikan berlebih agar senyawa kompleks dapat terbentuk maksimal (dalam reaksi ini gadolinium dibuat berlebih), variabel kedua adalah F yaitu, volume pelarut yang digunakan, hal ini berhubungan dengan konsentrasi reaktan yang digunakan. Variable ketiga adalah C, yaitu laju pengadukan, pengadukan sangat berpengaruh terhadap reaksi karena proses pembentukan kompleks Gd-DTPA-Folat akan maksimal jika pengadukan yang dilakukan sudah optimum, dan terakhir adalah variabel E, yaitu pH, namun karena nilai koefisien (b) memberikan nilai positif tidak terlalu besar, yaitu 3,3125, pH dianggap tidak terlalu berpengaruh besar dalam peningkatan hasil rendemen Gd-DTPA-Folat.

Penentuan nilai optimum variabel sintesis Gd-DTPA-Folat dengan desain eksperimen *Response Surface Methodology Box-Behnken*

Penentuan nilai optimum untuk ketiga variabel yang memberikan nilai positif terhadap % perolehan rendemen dalam produksi Gd-DTPA-Folat dilakukan menggunakan desain eksperimen *Response Surface Methodology Box-Behnken*.

Penggunaan *Response Surface Methodology Box-Behnken* dapat juga dilakukan untuk melihat interaksi antar masing-masing faktor, sehingga diperoleh model matematika untuk penentuan variabel optimum yang digunakan untuk produksi Gd-DTPA-Folat. Dalam desain eksperimen ini tidak hanya batas atas (+1) dan bawah (-1) yang dilibatkan tetapi juga digunakan batas tengah (0). Hal ini dikarenakan untuk menentukan variabel mana yang memberikan pengaruh secara signifikan terhadap perolehan respon atau %rendemen Gd-DTPA-Folat tidak bisa hanya menggunakan batas atas dan bawah saja karena perbedaannya terlalu jauh dan akan menghasilkan nilai di satu sisi saja sehingga memberikan perbedaan respon yang kurang signifikan. Tabel 5 menunjukkan Tiga variabel yang meningkatkan perolehan hasil hasil rendemen Gd-DTPA-Folat.

Perolehan %rendemen *actual* Gd-DTPA-Folat yang dihasilkan (R_1) dimasukkan kedalam tabel desain eksperimen untuk ketiga variabel A (rasio mol logam dan ligan), B (laju pengadukan) dan C (volume pelarut) dapat dilihat pada Tabel 6.

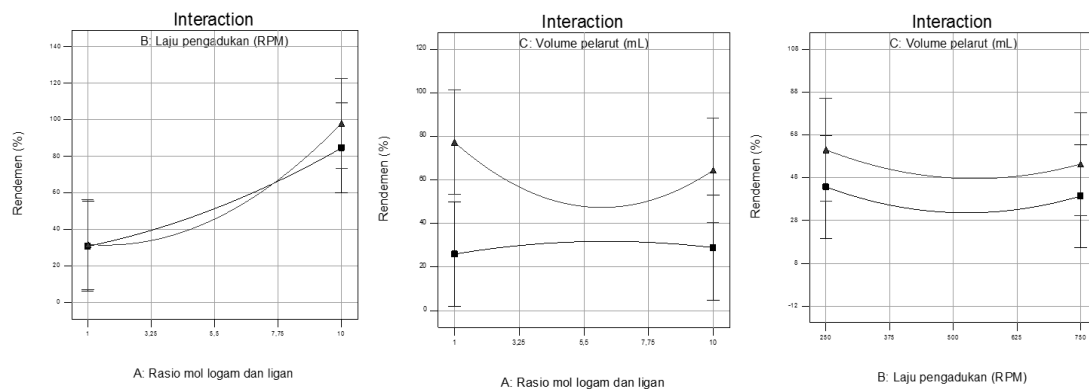
Dari perolehan hasil rendemen untuk masing-masing eksperimen selanjutnya perolehan data *dirunning* dalam *Software Design Expert 9.0.6.2*. hasil menunjukkan bahwa dari ketiga variabel, yaitu rasio mol Gd dan DTPA-Folat (A), laju pengadukan (B) dan volume pelarut (C) memberikan pengaruh peningkatan yang signifikan terhadap perolehan rendemen dalam produksi Gd-DTPA-Folat.

Tabel 4. Perolehan % hasil rendemen (R_1) dan nilai koefisien variabel (b) dari hasil eksperimen untuk produksi Gd-DTPA-Folat dengan desain eksperimen *Plackett Burman* menggunakan *Software Design Expert 9.0.6.2*.

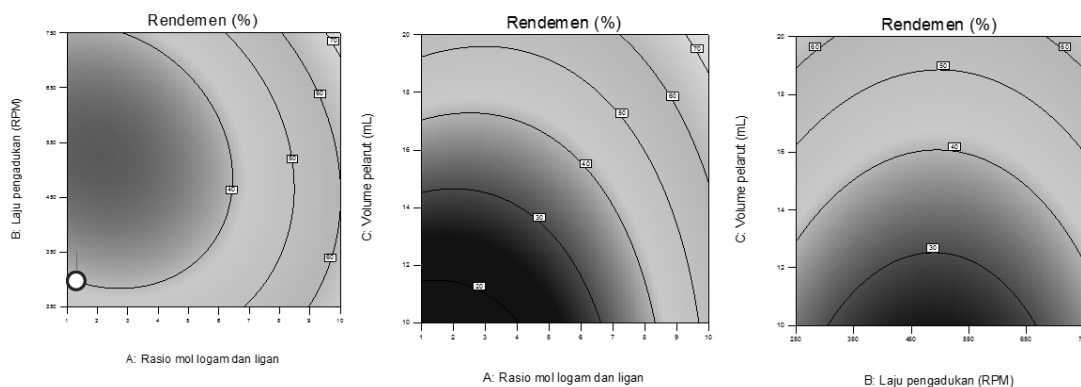
Run	A	B	C	D	E	F	G	R_1
1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	21,00
2	+1	+1	+1	-1	+1	-1	-1	71,61
3	-1	+1	+1	+1	-1	+1	-1	26,90
4	-1	-1	+1	+1	+1	-1	+1	25,77
5	+1	-1	-1	+1	+1	+1	-1	83,57
6	-1	+1	-1	-1	+1	+1	+1	25,86
7	+1	-1	+1	-1	-1	+1	+1	94,74
8	+1	+1	-1	+1	-1	-1	+1	37,67
b	+23,5075	-7,88	+6,365	-4,9125	+3,3125	+9,3775	-2,38	

Tabel 5. Penentuan 3 variabel pada desain eksperimen *Response Surface Methodology* Box-Behnken.

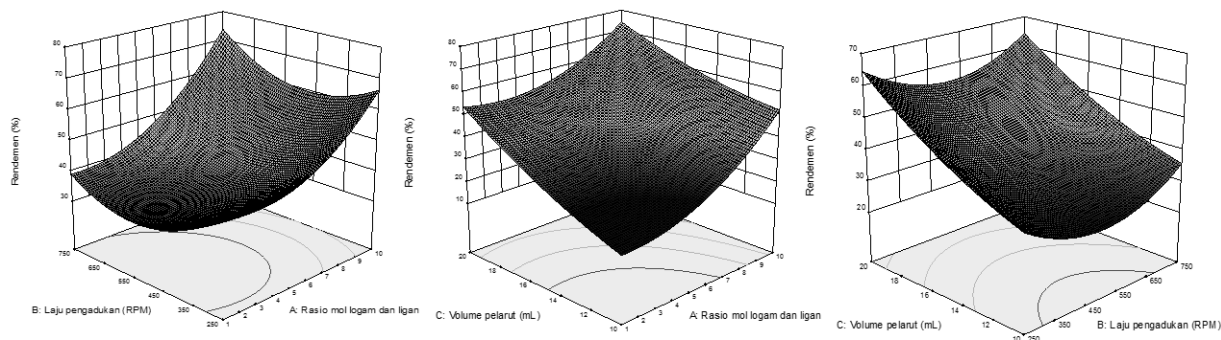
No	Variabel	Kode	Satuan	Batas		
				Bawah (-1)	Tengah (0)	Atas (+1)
1	Rasio mol logam dan Ligan	A	-	1:1	5,5:1	10:1
2	Laju pengadukan	B	RPM	250	375	500
3	Volume pelarut	C	mL	10	15	20



Gambar 3. Grafik interaksi antara variabel AB (kiri), AC (tengah) dan BC (kanan) pada desain eksperimen *Response Surface Methodology* Box-Behnken.



Gambar 4. *Countour plot* interaksi antara variabel AB (kiri), AC (tengah) dan BC (kanan) pada desain eksperimen *Response Surface Methodology* BoxBehnken.



Gambar 5. 3D Surface interaksi antara variabel AB (kiri), AC (tengah) dan BC (kanan) pada desain eksperimen *Response Surface Methodology Box-Behnken*.

Factor	Name	Level	Low Level	High Level	Std. Dev.	Coding				
A	Rasio mol logam dan ligan	10,00	1,00	10,00	0,000	Actual				
B	Laju pengadukan	750,00	250,00	750,00	0,000	Actual				
C	Volume pelarut	20,00	10,00	20,00	0,000	Actual				
		Predicted	Predicted			CI for Mean	99% of Population			
Response		Mean	Median1	Observed	Std Dev	SE Mean	95% CI low	95% CI high	95% TI low	95% TI high
Rendemen		87,3296	87,3296	-	23,7375	28,0444	15,2393	159,42	-103,37	278,029

Gambar 6. Prediksi nilai optimum untuk produksi Gd-DTPA-Folat dengan %prediksi rendemen 87,3296%, yaitu variabel A (rasio mol logam dan ligan 10:1), B (laju pengadukan pada 500 RPM) dan C (volume pelarut sebanyak 20 mL).

Tabel 6. Perolehan %rendemen (R_1) dari hasil eksperimen dan %prediksi rendemen untuk produksi Gd-DTPA-Folat dengan desain eksperimen *Response Surface Methodology Box-Behnken*.

Run	A	B	C	R_1 Actual	R_1 Predicted
1	-1	-1	0	24,29	44,24
2	+1	0	-1	28,93	52,48
3	+1	0	+1	64,51	74,39
4	-1	0	+1	77,33	53,78
5	0	0	0	41,98	36,62
6	0	+1	+1	54,42	64,49
7	-1	+1	0	25,56	39,04
8	+1	-1	0	79,97	66,49
9	0	0	0	40,33	36,62
10	0	0	0	27,55	36,62
11	0	+1	-1	39,46	35,86
12	-1	0	-1	25,96	16,08
13	+1	+1	0	93,76	73,81
14	0	-1	-1	43,68	33,61
15	0	-1	+1	61,01	64,61

Interaksi AB menunjukkan interaksi yang cukup signifikan tinggi terhadap perolehan rendemen

dibandingkan dengan interaksi antara AC ataupun BC yang diperlihatkan pada Gambar 3.

2D Contour plot dan 3D Surface yang dihasilkan untuk perolehan rendemen Gd-DTPA-Folat dari ketiga variabel ditunjukkan pada Gambar 4 dan Gambar 5. Ada kemungkinan 3D contour plot dan 3D Surface yang diperoleh dengan memperhatikan beberapa kemungkinan kombinasi, seperti AB, AC dan CD. Dapat dilihat pada Gambar 4 dan Gambar 5 kiri menunjukkan interaksi antara rasio mol Gd dan DTPA-Folat dengan laju pengadukan, kedua variabel ini menghasilkan perolehan %rendemen yang cukup tinggi, yaitu di atas 70%, ketika keduanya berada pada batas atas atau rasio mol Gd:DTPA-Folat 10:1 dan laju pengadukan pada 750 RPM, demikian juga dengan volume pelarut memberikan peningkatan %rendemen, yaitu di atas 70%.

Pengujian ANOVA dengan *Software Design Expert 9.0.6.2* ditunjukkan pada Tabel 7. Penentuan koefisien (R^2) dari produksi Gd-DTPA-Folat adalah 0,5960 menunjukkan bahwa 59,60% varians dari model dapat dijelaskan. Nilai R^2 harus berada direntang 0-1. Semakin dekat nilai R^2 dengan 1, maka model akan lebih baik dan prediksi respon akan lebih baik. *Adequate precision* mengukur rasio *signal to noise* dengan nilai 3,009. Persamaan matematika untuk rendemen adalah:

$$\text{Rendemen} = + 36,63 + 14,25*A + 0,53*B + 14,91*C + 3,13*AB - 3,95*AC - 0,59*BC + 9,41*A^2 + 9,87*B^2 + 3,16*C^2 \dots\dots\dots (2)$$

Tabel 7. Uji statistik ANOVA untuk desain eksperimen *Response Surface Methodology* Box-Behnken.

ANOVA for Response Surface Quadratic model					
Analysis of variance table [Partial sum of squares - Type III]					
Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value Prob > F
Model	4156,94	9	461,88	0,82	0,6261
A-Rasio mol logam dan ligan	1625,36	1	1625,36	2,88	0,1502
B-Laju pengadukan	2,26	1	2,26	4,007E-003	0,9520
C-Volume pelarut	1777,27	1	1777,27	3,15	0,1359
AB	39,19	1	39,19	0,070	0,8025
AC	62,33	1	62,33	0,11	0,7529
BC	1,40	1	1,40	2,492E-003	0,9621
A ²	326,77	1	326,77	0,58	0,4807
B ²	359,51	1	359,51	0,64	0,4607
C ²	36,75	1	36,75	0,065	0,8086
Residual	2817,34	5	563,47		
Lack of Fit	2692,59	3	897,53	14,39	0,0657
Pure Error	124,76	2	62,38		
Cor Total	6974,28	14			
Std. Dev.	23,74		R-Squared	0,5960	
Mean	48,58		Adj R-Squared	-0,1311	
C.V. %	48,86		Pred R-Squared	-5,2174	
PRESS	43362,08		Adeq Precision	3,009	
-2 Log Likelihood	121,10		BIC	148,18	
			AICc	196,10	

KESIMPULAN

Kondisi optimum yang diperoleh melalui seleksi parameter dengan desain eksperimen *Plackett-Burman* dan *Response Surface Methodology* Box-Behnken menggunakan *Software Design Expert 9.0.6.2* untuk produksi Gd-DTPA-Folat adalah perbandingan mol Gd dan DTPA-Folat 10:1, laju pengadukan 500 RPM dan volume pelarut sebanyak 20 mL (untuk $2,5 \times 10^{-4}$ mmol ligan) dengan %prediksi rendemen Gd-DTPA-Folat sebesar 87,3296%

Ucapan Terima Kasih

Peneliti mengucapkan terimakasih pada berbagai pihak yang sudah membantu dalam penelitian ini, terutama kepada Pusat Teknologi Radioisotop dan Radiofarmaka Badan Tenaga Nuklir Nasional (PTRR-BATAN) dan PT. Kimia Farma, Tbk.

DAFTAR PUSTAKA

Brereton, R. G. 2003. *Chemometrics : Data Analysis for the Laboratory and Chemical Plant*. John Wiley and Son. Ltd. England.

Chauhan, K.H., Trivedi, U.B. & Patel, K.C. 2005. Statistical Screening of Medium Components by Plackett-Burman Design for Lactic Acid

Production by *Lactobacillus* sp. KCP01 using date juice. *Bioresource Technology*. 98(1): 98-103.

Chauhan, K.H., Trivedi, U.B. & Patel, K.C. 2006. Application of Response Surface Methodology for Optimization of Lactic Acid Production using date juice. *Journal of Microbiology and Biotechnology*. 16(9): 1410-1415.

Fauzia, R.P., Mutalib, A., Soedjanaatmadja, U.M.S., Bahti, H.H., Anggraeni, A., Gunawan, A.H., Pujiastuti, H. & Hidayati, Y. 2015. Synthesis and Characterization of Gadolinium Diethylenetriamine Pentaacetate-Folate. *Procedia Chemistry*. 17: 139 – 146

Fauzia, R. P., Mutalib, A., Soedjanaatmadja, U.M.S., Anggraeni, A. & Bahti, H.H. 2016. Modifikasi Metode Sintesis Gadolinium Dietilentriaminpentaasetat Sebagai Senyawa Pengontras *Magnetic Resonance Imaging*. *Chimica et Natura Acta*. 4(1): 7-15.

Fauzia, R.P., Mutalib, A., Soedjanaatmadja, U.M.S., Anggraeni, A., Nafisah, Z., Yusuf, M. & Bahti, H.H. 2017. Perbandingan Metode Sintesis dan Karakterisasi Etilendiamin-Folat sebagai Prekursor Pembuatan Senyawa Pengontras MRI

- Gadolinium Dietilentriaminopentaasetat-Folat. *Jurnal Sains dan Terapan Kimia*. **11**(1):6-14.
- Fuchs, P.L., Lantrip, D.A. & Luo, J. 1999. *Folic Acid Derivates*. USA patent WO 1999020626 A1.
- Gries, H., Rosenberg, D., Weinmann, H.J., Speck, U., Mutzel, W., Hayden, G.A. & Pfeiffer, H. 1990. *Method to Enhance NMR Imaging using Chelated Paramagnetic Ions*. US Patent 4963344.
- Parker, N., Turk, M.J., Westrick, E., Lewis, J.D., Low, P.S. & Leamon, C.P. 2005. Folate receptor expression in carcinomas and normal tissues determined by a quantitative radioligand binding assay. *Analytical Biochemistry*. 338(2): 284-293.
- Wang, S., Lee, R.J., Mathias, C.J., Green, M.A., Low, P.S. 1996. Synthesis, Purification, and Tumour Cell Uptake a ⁶⁷Ga-Defroxiamine-Folate, a Potential Radiopharmaceutical for Tumour Imaging. *Bioconjugate Chemistry*. 7(1): 56-62.
- Wang, S., Luo, J., Lantrip, D.A., Waters, D.J., Mathias, C.J., Green, M.A., Fuchs, P.L., Low, P.S. 1997. Design and Synthesis of [¹¹¹In]-DTPA-Folate for Use as a Tumour Targeted Radiopharmaceutical. *Bioconjugate Chemistry*. 8(5): 673-679.
-