

ANALISIS SENYAWA O⁶-METILGUANIN DENGAN METODE VOLTAMMETRI PULSA DIFERENSIAL

Eriawan Rismana* dan Kosasih Satiadarma**

ABSTRACT

ANALYSIS OF O⁶-METILGUANINE COMPOUND BY DIFFERENTIAL PULSE VOLTAMMETRY METHOD

Analytical method of O⁶-methylguanine compound by differential pulse voltammetry using a glassy carbon electrode had been developed. O⁶-methylguanine could be analyzed in acetate buffer solution pH 4.2, McIlvaine modification buffer solution pH 1.2 and borax solution 0.05 M pH 9.2. O⁶-methylguanine could be the best analyzed in acetate buffer solution pH 4.2. Peak potential (E_p), detection limit and quantitation of O⁶-methylguanine were 977 ± 7 mV, 2.8 x 10⁻⁶ M and 6.8 x 10⁻⁶ M, respectively.

Key Word: Analytical method, O⁶-methylguanine, acetate buffer solution pH 4.2, glassy carbon electrode, differential pulse voltammetry.

PENDAHULUAN

Kanker merupakan salah satu jenis penyakit yang banyak menyebabkan kematian dan dapat terjadi pada manusia dari semua kelompok usia dan ras. Kanker timbul karena terjadi mutasi pada sel normal oleh pengaruh radiasi, virus, hormon dan bahan kimia karsinogen. Sifat sel kanker berbeda dari sel tubuh normal karena mitosis sel kanker lebih cepat, tidak normal dan tidak terkendali. Sel-sel kanker akan terus membelah diri, terlepas dari pengendalian pertumbuhan, dan tidak lagi menuruti hukum-hukum pembiakan. Bila pertumbuhan sel tidak cepat dikendalikan maka sel kanker akan terus berkembang dan tumbuh menyusup ke jaringan sekitarnya dan bermetastasis. Terapi kanker bertujuan untuk mengontrol pertumbuhan atau mematikan sel kanker tanpa mengganggu kelangsungan hidup dan fungsi sel sehat. Dikenal beberapa

jenis kanker, seperti karsinoma, sarkoma, limfoma, atau leukemia^{1,2,3,4,5}

Jenis pengobatan kanker yang digunakan sampai sekarang ini adalah pembedahan, penyinaran (radioterapi), obat-obatan pembunuh sel kanker (kemoterapi), obat yang meningkatkan daya tahan tubuh (imunoterapi), pengobatan dengan hormon dan dengan tumbuhan obat, simplisia hewan atau mineral. Kemoterapi kanker menjadi bertambah penting dalam beberapa tahun terakhir. Beberapa jenis senyawa kimia untuk keperluan kemoterapi antara lain zat pengalkil (mekloretamin hidroklorida, melfalan, klorambusil, busulfan, karmustin, lomustin, tiotepa, dakarbazin, prokarbazin), antimetabolit (merkaptopurin, tioguanin, fluorourasil, floksuridin, sitarabin, azatioprin), antibiotik (daktinomisin, daunorubisin hidroklorida, doksorubisin, bleomisin, vinblastin sulfat, vinkristin

* Staf Peneliti Direktorat Teknologi Farmasi dan Medika – BPPT - Jakarta

** Guru Besar Jurusan Farmasi – Institut Teknologi Bandung.

sulfat), senyawa serbaneka (cisplatin, pipobroman, hikanton), produk tanaman (alkaloid-alkaloid vinka), hormon (mitotan, megestrol asetat), hormon⁶).

Zat pengalkilasi merupakan senyawa kimia untuk pengobatan kemoterapi yang telah lama dikenal dan dipakai sebagai obat antineoplastik (anti kanker). Zat pengalkilasi bereaksi sederhana dan tidak selektif dengan DNA sel membentuk *adduct* yang berikatan silang dengan basanya terutama guanin. Efisiensi alkilasi DNA yang memberikan aktivitas anti tumor ditunjukkan oleh banyaknya *adduct* yang berhubungan silang pada N⁷-guanin, sedangkan efek mutagenisitas tergantung pada kemampuan zat pengalkilasi untuk mengalkilasi atom oksigen pada DNA membentuk O⁶-alkilguanin^{1,7,3,6}.

Perhatian serius banyak dicurahkan dalam pengembangan metode yang sensitif untuk mendeteksi *adduct* bahan kimia karsinogen pada DNA hewan dan manusia. Pembentukan *adduct* DNA dipercaya merupakan tahap awal proses terjadinya efek karsinogen yang berguna untuk mempelajari parameter pembentukan *adduct* karsinogen dan strukturnya. Hal ini memberikan kontribusi besar untuk elusidasi mekanisme karsinogen serta berguna untuk menurunkan potensi risiko karsinogen dan monitoring secara dini^{1,8}.

Studi pertama pembentukan *adduct* DNA adalah menggunakan senyawa bertanda (penandaan ³²P atau gabungan dengan ³H dan ¹³C). Karena fraksi senyawa yang berikatan dengan DNA *in-vivo* sangat sedikit sekali, maka umumnya tidak dapat dideteksi dengan metode fisikokimia sehingga diperlukan penandaan dengan senyawa radioisotop. Oleh karena itu,

pengetahuan interaksi kovalen atau karsinogenisitas DNA secara luas didasarkan pada studi pemisahan karsinogen-nukleosida atau *adduct* karsinogen-nukleotida dengan senyawa bertanda dan kemudian dianalisis secara kromatografi berdasarkan sifat nukleosida atau nukleotida bila berinteraksi *in-vitro* dengan suatu model zat antara yang reaktif.

Studi tersebut menunjukkan beberapa keterbatasan yaitu diperlukan biaya cukup besar, waktu yang lama untuk sintesis senyawa bertanda, untuk mendapatkan sensitivitas deteksi yang tinggi diperlukan isotop yang mempunyai t_{1/2} dengan aktivitas spesifik, dalam praktek hanya sedikit *adduct* yang terbentuk secara *in-vivo* yang dapat dideteksi, sehingga dosis yang ditambahkan harus lebih besar dari dosis percobaan pada hewan, dan yang terpenting adalah bahwa tidak mungkin untuk memonitor *adduct* DNA menggunakan senyawa bertanda pada manusia. Oleh karena itu dikembangkan metode lainnya yaitu metode imunokimia, biokimia dan teknik-teknik fisikokimia (metode kromatografi gas dan spektrometri massa, metode fluoresensi, kromatografi cair kinerja tinggi) atau metode gabungan metode tersebut¹.

Voltametri merupakan suatu teknik analisis yang dipakai cukup luas dan mempunyai tingkat penggunaan yang terpercaya karena mempunyai sensitivitas, presisi, dan akurasi yang tinggi. Voltametri dipakai dalam analisis kimia anorganik, kimia organik, untuk pengukuran berbagai spesi elektroaktif di dalam sistem biologi yang relevan, seperti: obat-obatan, vitamin, hormon, logam-logam dan senyawa-senyawa penting lainnya dalam tubuh seperti: koenzim^{10,11,12,13}.

Tabel 1. Sensitivitas Beberapa Metode Pendeteksian Adduct¹⁾.

Metode	Batas Deteksi (pmol)	Banyaknya DNA (µg)	Perbandingan Adduct/nukleotida
Penandaan ³² P	0,01	1-10	1 : 3 x 10 ⁹
Immunokimia RIA	40	>10.000	1 : 10 ⁸
Immunokimia ELISA kompetitif	1	50	1 : 6 x 10 ⁸
Immunokimia ELISA non kompetitif	3	0,1	1 : 10 ⁷
Immunokimia USERIA	1	25	1 : 10 ⁷
Immunokimia Slot – blot	1	1	1 : 3 x 10 ⁶
Fluoresensi Suhu rendah	3	1.000	1 : 3 x 10 ⁸
Fluoresensi SFS	20	100	1 : 5 x 10 ⁶
Fluoresensi FLN	1	1.000	1 : 10 ⁸
GC – MS	0,5	-	-

Voltametri adalah teknik analisis elektrokimia yang dapat digunakan untuk menelaah komposisi zat dalam larutan melalui hubungan arus - potensial dalam sebuah sel elektrokimia dan respon arus – konsentrasi sebuah elektrode mikro pada potensial tertentu. Metode voltametri yang umum dipakai di antaranya: polarografi, voltametri AC, voltametri pulsa normal, voltametri pulsa diferensial, voltametri gelombang persegi, voltametri siklik, voltametri *stripping* dan titrasi amperometri^{11,12,13,14,15}.

Pada penelitian ini senyawa O⁶-metilguanin dianalisis dengan metode voltametri pulsa diferensial menggunakan elektrode karbon kilap (*glassy carbon*), dengan selusur potensial ke arah positif dalam beberapa elektrolit pendukung, yaitu larutan dapar asetat pH 4,2, larutan boraks 0,05 M pH 9,2, larutan dapar McIlvaine modifikasi pH 1,2.

Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji kepekaan dan mengembangkan metode deteksi dan kuantisasi senyawa O⁶-metilguanin dengan metode voltametri pulsa diferensial yang dapat digunakan untuk analisis senyawa tunggal. Hasil penelitian ini berguna sebagai metode alternatif untuk deteksi dan kuantisasi *adduct* dengan teknik voltametri atau

sebagai dasar penggunaan detektor elektrokimia dalam Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT) untuk penggunaan yang sama.

METODOLOGI PENELITIAN

Analisis senyawa O⁶-metilguanin dilakukan dengan metode voltametri pulsa diferensial dalam tiga jenis elektrolit pendukung menggunakan elektrode karbon kilap (*glassy carbon*). Selusur potensial dilakukan ke arah potensial lebih positif. Uji kualitatif digunakan parameter potensial puncak E_p. Potensial puncak diuji keterulangannya dengan menggunakan larutan baku.

Batas deteksi dan kuantisasi ditentukan secara statistik melalui persamaan garis regresi linier kurva kalibrasi dengan menghitung simpangan baku residual : $S_{y/x} = [\sum_i \{(y_i - \bar{y})^2\} / (n - 2)]^{1/2}$. Kurva kalibrasi dibuat antara konsentrasi dengan arus difusi (i_d). Batas deteksi untuk persamaan garis regresi linier Y = aX + b, adalah 3 S_{y/x}/a, sedangkan untuk persamaan garis regresi linier Y = aX - b, adalah (2b + 3 S_{y/x})/a.

Untuk penentuan kuantisasi senyawa yang terdeteksi digunakan parameter arus difusi (i_d). Batas kuantisasi untuk

persamaan garis regresi linier $Y = aX + b$, adalah $10 S_{y/x}/a$, sedangkan untuk persamaan garis regresi linier $Y = aX - b$, adalah $(10b + 3 S_{y/x})/a$.

Koefisien variasi digunakan untuk menguji ketelitian dan ketepatan potensial puncak, batas deteksi untuk menguji kepekaan metode, batas kuantisasi untuk menentukan batas pengukuran kuantitatif, koefisien korelasi untuk menguji linieritas dan perolehan kembali untuk menguji kehandalan prosedur.

BAHAN DAN ALAT

Bahan

O⁶-metilguanin (Sigma), air suling ganda, asam asetat p.a. (E.Merck), natrium asetat p.a. (E.Merck), boraks p.a. (E.Merck), alumunium oksida, natrium hidrogen fosfat p.a (E.Merck), asam sitrat p.a. (E.Merck), natrium perklorat p.a. (E.Merck), asam perklorat p.a (E.Merck).

Alat

Voltammeter 693 VA Processor dan 694 VA Stand (Metromh) dengan elektrode karbon-kilap, elektrode platina, elektrode perak-perak klorida, timbangan listrik (Mettler), pH meter, mikro pipet, alat gelas yang umum digunakan di laboratorium analisis.

CARA KERJA

Penentuan dan Pengujian Keterulangan Potensial Puncak

Sebanyak 20 mL larutan O⁶-metilguanin $2,7 \times 10^{-4}$ M dalam elektrolit

pendukung dapar asetat pH 4,2 dimasukkan ke dalam sel voltammeter. Di dalam sel terpasang elektrode platina, elektrode perak-perak klorida dan elektrode karbon kilap. Analisis dilakukan dengan selusur potensial dari 0 – 1500 mV, laju selusur potensial 40 mV/detik dan potensial amplitudo 100 mV. Prosedur yang sama dilakukan untuk analisis dalam elektrolit pendukung dapar McIlvaine modifikasi pH 1,2 dan boraks 0,05 M pH 9,2.

Penentuan Kurva Kalibrasi, Penentuan Batas Deteksi dan Batas Kuantisasi

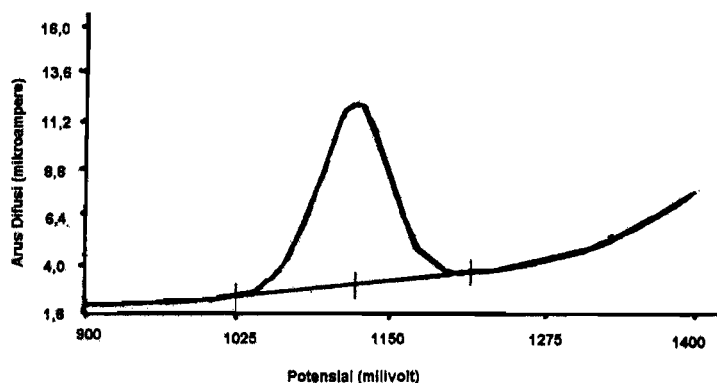
Pembuatan kurva kalibrasi dibuat dengan mengukur besarnya arus difusi dari larutan O⁶-metilguanin dalam berbagai konsentrasi. Batas deteksi dan kuantisasi dihitung dengan perhitungan statistik dari persamaan regresi linier kurva kalibrasi. Prosedur pengerjaan dilakukan seperti di atas.

Penentuan Perolehan Kembali

Dilakukan penentuan perolehan kembali O⁶-metilguanin dalam ketiga jenis elektrolit pendukung. Prosedur pengerjaan dilakukan seperti di atas.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penentuan potensial puncak O⁶-metilguanin dalam elektrolit pendukung dapar McIlvaine modifikasi pH 1,2 menunjukkan nilai rata-rata $1100 \pm 6,93$ mV dengan nilai koefisien variasi 0,62% (Tabel 2). Voltammogram O⁶-metilguanin $5,1 \times 10^{-4}$ M dalam elektrolit pendukung dapar McIlvaine modifikasi pH 1,2 ditunjukkan pada Gambar 1.



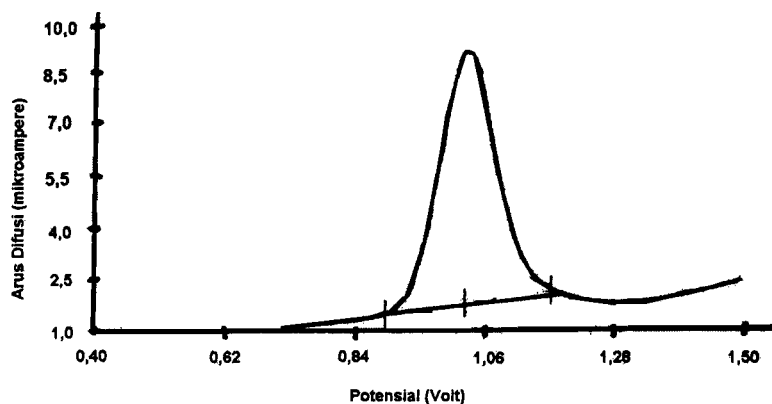
Gambar 1. Voltammogram O⁶-metilguanin 5,1 x 10⁻⁴ M Elektrolit Pendukung Dapar McIlvaine Modifikasi pH 1,2.

Tabel 2. Potensial puncak O⁶-metilguanin 5,1 x 10⁻⁴ M dalam elektrolit pendukung dapar McIlvaine modifikasi pH 1,2.

Potensial puncak , Ep (mV)	
	1100
	1106
	1107
	1116
	1116
Potensial rata – rata :	1109 ± 6,93 mV
Koefisien variasi :	0,62

Penentuan potensial puncak O⁶-metilguanin dalam elektrolit pendukung dapar asetat pH 4,2 menunjukkan nilai rata-rata 977 ± 7 mV dengan nilai koefi-

sien variasi 0,72% (Tabel 3). Voltammogram O⁶-metilguanin 2,7 x 10⁻⁴ M dalam elektrolit pendukung dapar asetat pH 4,2 ditunjukkan pada Gambar 2.



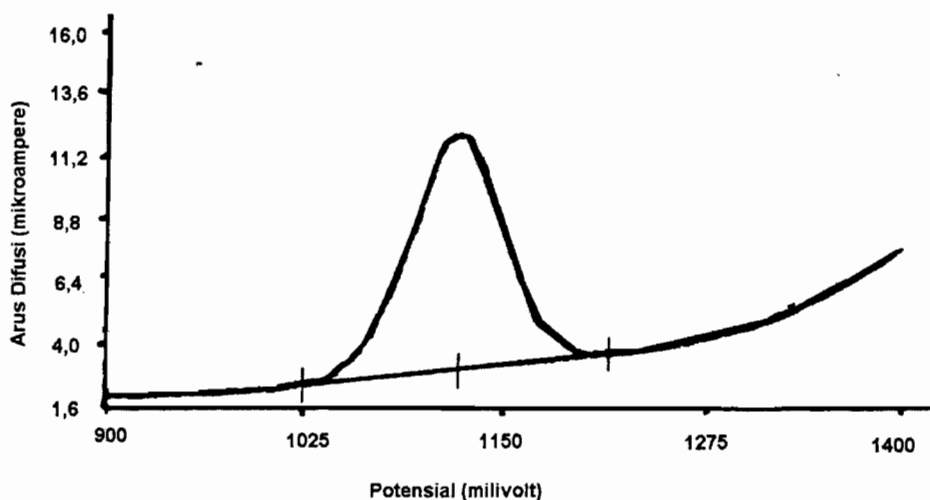
Gambar 2. Voltammogram O⁶-metilguanin 2,7 x 10⁻⁴ M dalam Elektrolit Pendukung Dapar Asetat pH 4,2.

Tabel 3. Potensial puncak O⁶-metilguanin 2,7 x 10⁻⁴ M dalam elektrolit pendukung dapar asetat pH 4,2.

Potensial puncak, Ep (mV)	
	980
	970
	969
	984
	982
Potensial rata-rata :	977 ± 7 mV
Koefisien variasi :	0,72

Penentuan potensial puncak O⁶-metilguanin dalam elektrolit pendukung larutan boraks 0,05 M pH 9,2 menunjukkan nilai rata-rata 707 ± 1,87 mV dengan nilai

koefisien variasi 0,26% (Tabel 4). Voltammogram O⁶-metilguanin 4,2 x 10⁻⁴ M dalam elektrolit pendukung boraks 0,05 M pH 9,2 ditunjukkan pada Gambar 3.



Gambar 3. Voltammogram O⁶-metilguanin 4,2 x 10⁻⁴ M dalam Elektrolit Pendukung Boraks 0,05 M pH 9,2.

Tabel 4. Potensial Puncak O⁶-metilguanin 4,2 x 10⁻⁴ M dalam Elektrolit Pendukung Boraks 0,05 M pH 9,2.

Potensial puncak, Ep (mV)	
	706
	709
	709
	706
	705
Potensial rata – rata :	707 ± 1,87 mV
Koefisien variasi :	0,26

Potensial puncak merupakan parameter untuk uji kualitatif suatu spesi kimia. Nilai potensial puncak suatu spesi kimia di dalam elektrolit pendukung spesifik adalah tertentu pula. Hasil analisis senyawa O⁶-metilguanin dalam ketiga jenis elektrolit pendukung menunjukkan keterulangan potensial puncak yang baik, yang ditunjukkan oleh nilai koefisien variasi < 1%, sehingga dapat disimpulkan bahwa metode voltametri pulsa diferensial menggunakan elektrode karbon kilap menunjukkan kebolehhulangan yang baik untuk dijadikan sebagai suatu metode analisis kualitatif O⁶-metilguanin.

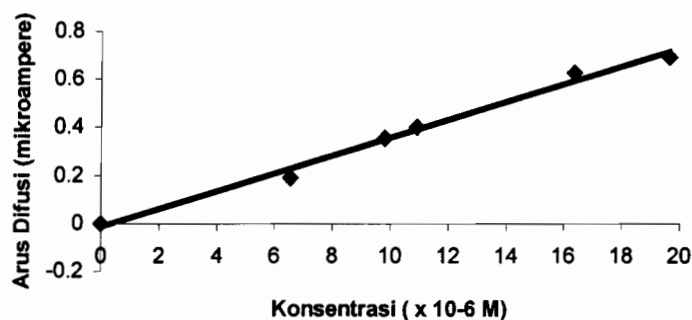
Hasil percobaan menunjukkan bahwa potensial puncak senyawa O⁶-metilguanin dalam ketiga elektrolit pendukung yaitu dapar McIlvaine modifikasi pH 1,2, dapar

asetat pH 4,2, dan boraks 0,05 M pH 9,2 ternyata dipengaruhi oleh pH dan jenis elektrolit pendukung, yaitu makin rendah pH, maka makin besar nilai potensial puncak. Hal ini diduga berkaitan erat dengan sifat konduktivitas elektrik media yang mendukung terjadinya reaksi redoks suatu senyawa dan sesuai dengan persamaan Nernst yang melibatkan ion hidrogen, yaitu $E = E^0 - (0,05915/n) \log (\sqrt{D_{O_D R}}) - (0,05915 q/n)pH - (0,05915/n) \log [i/(i_d - 1)]^{13}$.

Hasil penentuan kurva kalibrasi O⁶-metilguanin dalam elektrolit pendukung dapar McIlvaine modifikasi pH 1,2, dapar asetat pH 4,2 dan boraks 0,05 M pH 9,2 masing-masing ditunjukkan pada Tabel 5 dan Gambar 4, Tabel 6 dan Gambar 5 serta Tabel 7 dan Gambar 6.

Tabel 5. Data Penentuan Kurva Kalibrasi O⁶-metilguanin dalam Elektrolit Pendukung Dapar McIlvaine Modifikasi pH 1,2

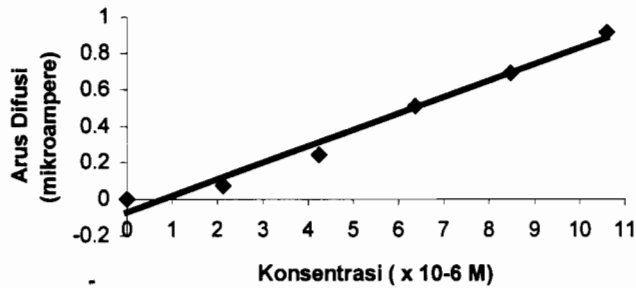
Konsentrasi (x 10 ⁻⁶ M)	Arus difusi (µA)
0	0
6,5394	0,1901
9,8091	0,3560
10,8990	0,4004
16,3490	0,6268
19,6180	0,6923



Gambar 4. Kurva Kalibrasi O⁶-metilguanin dalam Elektrolit Pendukung Dapar McIlvaine Modifikasi pH 1,2.

Tabel 6. Data Penentuan Kurva Kalibrasi O⁶-metilguanin dalam Elektrolit Pendukung Dapar Asetat pH 4,2.

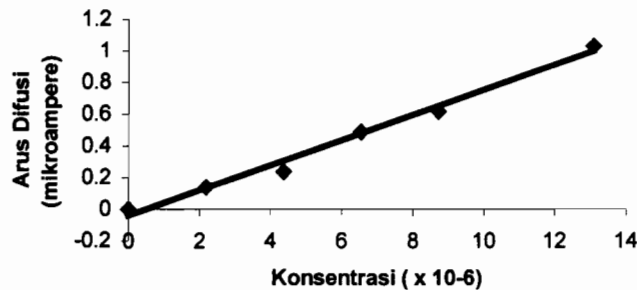
Konsentrasi (x 10 ⁻⁶ M)	Arus difusi (μA)
0	0
2,1798	0,1388
4,3596	0,2387
6,5394	0,4852
8,7192	0,6183
13,0790	1,0300



Gambar 5. Kurva Kalibrasi O⁶-metilguanin dalam Elektrolit Pendukung Dapar Asetat pH 4,2.

Tabel 7. Data Penentuan Kurva Kalibrasi O⁶-metilguanin dalam Elektrolit Pendukung Boraks 0,05 M pH 9,2.

Konsentrasi (x 10 ⁻⁶ M)	Arus difusi (μA)
0	0
2,1192	0,0719
4,2384	0,2397
6,3576	0,5114
8,4708	0,6913
10,5960	0,9157



Gambar 6. Kurva Kalibrasi O⁶-metilguanin dalam Elektrolit Pendukung Boraks 0,05 M pH 9,2.

Kurva kalibrasi menunjukkan korelasi linier antara arus difusi dengan konsentrasi, sehingga metode analisis dapat digunakan untuk analisis kuantitatif. Persamaan regresi linier O⁶-metilguanin dalam elektrolit pendukung dapar McIlvaine modifikasi pH 1,2 adalah $Y = 3,7138 \times 10^4 X - 0,0137$, linieritas ditunjukkan oleh harga koefisien korelasi yaitu $r = 0,9949$. Batas deteksi dan batas kuantisasi yang dihitung dari simpangan baku reduksi persamaan kurva kalibrasi masing-masing adalah $3,1 \times 10^{-6}$ M dan $8,7 \times 10^{-6}$ M. Persamaan regresi linier O⁶-metilguanin dalam elektrolit pendukung dapar asetat pH 4,2 adalah $Y = 7,9213 \times 10^4 X - 0,0420$, linieritas ditunjukkan oleh harga koefisien korelasi yaitu $r = 0,9941$. Batas deteksi dan batas kuantisasi yang dihitung dari simpangan baku reduksi

persamaan kurva kalibrasi masing-masing adalah $2,8 \times 10^{-6}$ M dan $6,8 \times 10^{-6}$ M. Persamaan regresi linier O⁶-metilguanin dalam elektrolit pendukung boraks 0,05 M pH 9,2 adalah $Y = 9,0466 \times 10^4 X - 0,0742$, linieritas ditunjukkan oleh harga koefisien korelasi yaitu $r = 0,9897$. Batas deteksi dan batas kuantisasi yang dihitung dari simpangan baku reduksi persamaan kurva kalibrasi masing-masing adalah $3,6 \times 10^{-6}$ M dan $8,1 \times 10^{-6}$ M. Batas deteksi dan batas kuantisasi metode menunjukkan bahwa metode analisis mempunyai batas deteksi dan batas kuantisasi yang cukup tinggi yaitu pada tingkat 10^{-6} M, sehingga diharapkan dapat digunakan sebagai metode analisis kuantitatif O⁶-metilguanin. Hasil penentuan perolehan kembali analisis O⁶-metilguanin dapat dilihat pada Tabel 8 – Tabel 10.

Tabel 8. Penentuan Perolehan Kembali O⁶-metilguanin dalam Elektrolit Pendukung Dapar Mcilvaine Modifikasi pH 1,2.

C _{teoritis} (10 ⁻⁵ M)	C _{didapat} (10 ⁻⁵ M)	PK (%)	PK rata - rata (%)	SB	KV
1,9618	2,0391	103,94	99,23	4,07	4,10
	1,9000	96,90			
	1,9004	96,87		-	

Tabel 9. Penentuan Perolehan Kembali O⁶-metilguanin dalam Elektrolit Pendukung Dapar Asetat pH 4,2.

C _{teoritis} (10 ⁻⁶ M)	C _{didapat} (10 ⁻⁶ M)	PK (%)	PK rata - rata (%)	SB	KV
8,7192	8,0666	92,55	95,97	3,62	3,78
	8,3347	95,59			
	8,6983	99,76			

Tabel 10. Penentuan Perolehan Kembali O⁶-metilguanin dalam Elektrolit Pendukung Boraks 0,05 M pH 9,2

C _{teoritis} (10 ⁻⁵ M)	C _{didapat} (10 ⁻⁵ M)	PK (%)	PK rata - rata (%)	SB	KV
3,2696	3,2284	98,74	99,34	6,24	6,28
	3,0545	93,42			
	3,4609	105,85			

Ket : C : konsentrasi
 PK : perolehan kembali
 SB : simpangan baku
 KV : koefisien variasi.

Penentuan perolehan kembali menunjukkan hasil yang baik jika dilihat dari harga perolehan kembali analisis O⁶-metilguanin dalam elektrolit pendukung dapar McIlvaine modifikasi pH 1,2, dapar asetat pH 4,2 dan boraks 0,05 M pH 9,2.

Penelitian menunjukkan bahwa analisis O⁶-metilguanin dalam elektrolit pendukung dapar asetat pH 4,2 menghasilkan hasil yang baik bila ditinjau dari i) rendahnya arus latar belakang elektrolit pendukung, ii) bentuk puncak voltammogram lebih tajam dan tidak melebar, iii) keterulangan nilai potensial puncak cukup baik, iv) batas deteksi lebih rendah, v) linieritas untuk penentuan kuantitatif cukup baik dan vi) harga perolehan kembali cukup baik.

KESIMPULAN

1. Metode voltametri pulsa diferensial menggunakan elektrode karbon kilap (*glassy carbon*) dapat digunakan untuk analisis kualitatif dan kuantitatif senyawa O⁶-metilguanin bentuk senyawa tunggal dalam tiga jenis elektrolit pendukung.
2. Analisis senyawa O⁶-metilguanin dalam elektrolit pendukung dapar asetat pH 4,2 menunjukkan hasil yang paling baik dibandingkan hasil dengan kedua elektrolit pendukung lainnya.
3. Analisis senyawa O⁶-metilguanin secara voltametri pulsa diferensial merupakan metode alternatif untuk deteksi dan kuantisasi "adduct" atau sebagai dasar penggunaan detektor elektrokimia pada teknik kromatografi cair kinerja tinggi.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih yang setulusnya disampaikan kepada Prof. Dr. Kosasih Satiadarma, MSc yang telah memberikan bimbingan dalam pelaksanaan penelitian ini, Dra. Yahdiana Harahap, Apt, MS dan Drs. Hardoko Insan Qudus, MS atas bantuan dan kerjasamanya serta Jurusan Farmasi – ITB atas izin penggunaan peralatan dan fasilitas laboratorium yang diberikan.

DAFTAR RUJUKAN

1. Cooper, J., and Griver, P.L. (1990). *Chemical Carcinogenesis and Mutagenesis I*, Springer Verlag, Berlin, 503–534.
2. Gojska, S. (1997). *DNA Repair*, Elsevier Science B.V., Amsterdam, 100–130.
3. Foye, W.O. (1981). *Principles of Medicinal Chemistry*, Lea and Febiger, Philadelphia, 757-783.
4. Korolkovas, A. (1988). *Essentials of Medicinal Chemistry*, 2nd ed., John Wiley and Sons Inc., New York, 870–912.
5. Dalimartha, S. (1999). *Ramuan Tradisional Untuk Pengobatan Kanker*, Penebar Swadaya, Cetakan I, 1-2.
6. Remers, W.A. (1991). Antineoplastic Agents, in Wilson and Gisvold's *Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry*, 9th ed., Delgadp, J.N., W.A., Remers, J.B. Lippincott Co., Philadelphia, 313–358.
7. Cummings, T.E., Fraser, J.R. and Elving, P.J. (1980). Differential Pulse Polarographic Determination of Adenine, Cytosine, and Their Nucleosides, *Anal. Chem*, 52, 558–561.
8. Sequaris, J.M., Valenta, P., and Nurnberg, H.W. (1981). Rapid Differential Pulse Voltammetric Determination of 7-Methylguanine, *J. Electroanal. Chem*, 122, 263–268.
9. Bard, A.J., and Faulkner, L.R. (1980). *Electrochemical Methods – Fundamentals and Applications*, John Wiley and Sons, Canada, 136–199.
10. Wang, J. (1994). *Analytical Electrochemistry*, VCH Publ., New York, 27–66.
11. Wang, J. (1988). *Electroanalytical Techniques in Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, VCH Publ., New York, 1–44.

12. Wilard, H.H., Merrit, L.L., Dean, J.A., and Settle, F.A. (1988). *Instrumental Methods of Analysis*, 7th ed., Wadsworth Publ. Co., California, 697–728, 876–877.
13. Palecek, E., Osteryoung, J., and Osteryoung, R.A. (1982). Interaction of Methylated Adenine Derivated with the Mercury Electrode, *Anal. Chem*, 54, 1389–1394.
14. Ramstein, J., Helene, C., and Leng, M. (1971). A Study of Chemically Methylated Deoxyribonucleic Acid, *Eur. J. Biochem*, 21, 125–136.
15. Schirmer, R.E. (1982). *Modern Methods of Pharmaceutical Analysis*, Volume II, CRC Press, Florida, 71–175.