

## II. TINJAUAN PUSTAKA

### A. Senyawa Organologam

Senyawa organologam merupakan senyawa dimana terdapat minimal satu ikatan langsung antara atom karbon dari gugus organik dengan atom logam. Senyawa yang mengandung ikatan karbon dengan fosfor, arsen, silikon, ataupun boron termasuk ke dalam senyawa organologam. Tetapi untuk senyawa yang mengandung ikatan antara atom logam dengan oksigen, belerang, nitrogen, ataupun dengan suatu halogen tidak termasuk sebagai senyawa organologam.

Sebagai contoh, suatu alkoksida seperti  $(C_3H_7O)_4Ti$  bukan termasuk suatu senyawa organologam karena gugus organiknya terikat kepada Ti melalui oksigen, sedangkan  $C_6H_5Ti(OC_3H_7)_3$  merupakan senyawa organologam karena terdapat satu ikatan langsung antara karbon dengan logam Ti (Cotton dan Wilkinson, 1989).

Berdasarkan keelektronegatifannya, pada umumnya jika unsur-unsur yang berikatan dengan karbon berada pada bilangan oksidasi negatif, turunan organiknya sebagai senyawaan organik. Turunan senyawa organik dimana unsur-unsur yang berikatan dengan karbon berada pada oksidasi positif, termasuk senyawaan organologam (Tayer, 1988).

Berdasarkan ikatannya, senyawa organologam dapat dikelompokkan menjadi tiga golongan :

1. Senyawa ionik dari logam elektropositif

Senyawa ini terbentuk bila suatu radikal organik terikat pada logam dengan keelektropositifan yang sangat tinggi, misalnya logam alkali atau alkali tanah. Senyawa-senyawa ini tidak stabil di udara, mudah terhidrolisis dalam air dan tidak larut dalam pelarut hidrokarbon. Kestabilannya bergantung pada kestabilan radikal organiknya.

2. Senyawa organologam dengan ikatan  $\sigma$  (sigma)

Senyawa ini memiliki ikatan  $\sigma$  dua pusat dua elektron yang terbentuk antara gugus organik dan atom logam dengan keelektropositifan rendah. Pada umumnya, senyawa organologam dengan ikatan ini memiliki ikatan utama kovalen dan sifat kimianya adalah dari kimiawi karbon yang disebabkan karena beberapa faktor, yaitu :

- a. Kemungkinan penggunaan orbital d yang lebih tinggi, seperti pada  $\text{SiR}_4$  yang tidak tampak dalam  $\text{CR}_4$ .
- b. Kemampuan donor alkil atau aril dengan pasangan elektron menyendiri.
- c. Keasaman Lewis sehubungan dengan kulit valensi yang tidak penuh seperti ada  $\text{BR}_2$  atau koordinasi tak jenuh seperti  $\text{ZnR}_2$ .
- d. Pengaruh perbedaan keelektronegatifan antara ikatan logam-karbon (M-C) atau karbon-karbon (C-C).

### 3. Senyawa organologam dengan ikatan nonklasik

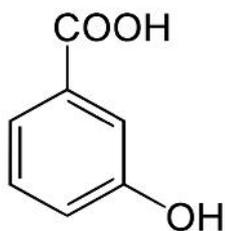
Dalam senyawa organologam dengan ikatan nonklasik ini terdapat jenis ikatan antara logam dengan karbon yang tidak dapat dijelaskan secara ikatan ionik atau pasangan elektron. Senyawa ini terbagi menjadi dua golongan :

- a. Senyawa organologam yang terbentuk antara logam-logam transisi dengan alkena, alkuna, benzena dan senyawa organik tak jenuh lainnya.
- b. Senyawa organologam yang memiliki gugus-gugus alkil berjembatan.  
(Cotton dan Wilkinson, 1989).

### B. Asam 3-hidroksibenzoat

Asam 3-hidroksibenzoat adalah senyawa dengan rumus molekul  $C_6H_4OHCOOH$  yang berbentuk padatan kristal berwarna putih, dengan titik leleh  $203^{\circ}C$  dan berat molekul 138 gram/mol.

Struktur dari asam 3-hidroksibenzoat dapat dilihat pada Gambar 1.



**Gambar 1.** Struktur asam 3-hidroksibenzoat.

Asam orto hidroksi benzoat mempunyai ikatan hidrogen intramolekul dan secara efektif mengurangi aktivitas gugus OH dan COOH terhadap molekul air sehingga kelarutan dalam air menurun. Bentuk orto mempengaruhi keasaman yang lebih

tinggi dan kemampuan membentuk kelat lebih besar dibanding bentuk meta dan para. Bentuk meta dan para hidroksibenzoat dapat membentuk ikatan hidrogen intermolekul sehingga memperbesar kelarutan dalam air dibanding bentuk orto. Perubahan sifat fisika kimia tersebut berpengaruh terhadap aktivitas analgesik dan antibakteri turunan hidroksi benzoat. Ikatan hidrogen juga membantu terhadap kestabilan konformasi  $\alpha$ -heliks peptida-peptida dan interaksi pasangan basa khas, seperti purin dan piridin pada ADN. Obat antikanker seperti golongan senyawa pengalkilasi, dapat mengalkilasi pasangan basa ADN dan mencegah pembentukan ikatan hidrogen sehingga replikasi normal dari ADN tidak terjadi (Petra, 2012).

### C. Timah (Sn)

Timah atau *Stannum* (Sn) merupakan logam lemah yang berwarna putih keperakan yang sukar dioksidasi oleh udara pada temperatur kamar. Dalam tabel periodik timah termasuk golongan 14. Timah mempunyai titik didih 2270°C dan titik lebur 231,97°C. Unsur ini dijumpai sebagai timah(IV) oksida dalam bijih seperti kasiterit ( $\text{SnO}_2$ ) dan stanit ( $\text{Cu}_2\text{FeSnS}_4$ ), serta diekstraksi melalui reduksi dengan karbon (Daintith, 1990).

Timah dalam bentuk senyawanya memiliki tingkat oksidasi +2 dan +4, tingkat oksidasi +4 lebih stabil dari pada +2. Pada tingkat oksidasi +4, timah menggunakan seluruh elektron valensinya, yaitu  $5s^2 5p^2$  dalam ikatan, sedangkan pada tingkat oksidasi +2, timah hanya menggunakan elektron valensi  $5p^2$  saja. Tetapi perbedaan energi antara kedua tingkat ini rendah (Cotton dan Wilkinson, 1989).

Unsur timah (Sn) termasuk golongan unsur mineral mikroesensial. Pada tahun 1970, dilaporkan bahwa timah ternyata esensial untuk tikus-tikus percobaan. Pertumbuhan menjadi lebih baik apabila Sn ditambahkan dalam makanan yang dimurnikan, dan perbaikan pigmentasi gigi seri.

Pada salah satu percobaan, pemberian Sn dengan kadar 1-2 mg/kg makanan yang telah dimurnikan dengan asam amino sebagai bahan utamanya, terjadi perbaikan pertumbuhan sampai 60%. Diduga Sn juga esensial untuk manusia maupun hewan, tetapi kepentingan praktisnya dalam makanan ternak diragukan (Anggorodi, 1979). Selain itu, timah juga dikelompokkan sebagai mikromineral yang esensial pada berbagai spesies dan mungkin diperlukan oleh manusia (Murray *et al.*, 2003).

#### **D. Senyawa Organotimah**

Senyawa organotimah adalah senyawa yang mengandung sedikitnya satu ikatan kovalen Sn-C. Sebagian besar senyawa ini dapat dianggap sebagai turunan dari  $R_nSnX_{4-n}$  ( $n = 1-4$ ) dan diklasifikasikan sebagai mono-, di-, tri-, dan tetra-organotimah(IV), tergantung dari jumlah alkil (R) atau aril(Ar) yang terikat pada atom logam. Anion yang terikat (X) biasanya adalah klorida, fluorida, oksida, hidroksida, suatu karboksilat atau suatu thiolat (Pellerito and Nagy, 2002; Hadi *et al.*, 2008).

Kecenderungan terhidrolisis dari senyawa organotimah lebih lemah dibandingkan senyawa Si atau Ge yang terkait dan ikatan Sn-O dapat bereaksi dengan larutan asam. Senyawa organotimah tahan terhadap hidrolisis atau oksidasi pada kondisi

normal walaupun dibakar menjadi  $\text{SnO}_2$ ,  $\text{CO}_2$  dan  $\text{H}_2\text{O}$ . Kemudahan putusnya ikatan Sn-C oleh halogen atau reagen lainnya bervariasi berdasarkan gugus organiknya dan urutannya meningkat dengan urutan : Bu (paling stabil) < Pr < et < me < vinil < Ph < Bz < alil <  $\text{CH}_2\text{CN}$  <  $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}$  (paling tidak stabil).

Penggabungan  $\text{SnR}_4$  melalui gugus alkil tidak teramati sama sekali. Senyawa-senyawa dengan rumus  $\text{R}_3\text{SnX}$  atau  $\text{R}_2\text{Sn}_2\text{X}$  bergabung secara luas melalui jembatan X sehingga meningkatkan bilangan koordinasi Sn menjadi lima, enam atau bahkan tujuh. Dalam hal ini, F lebih efektif dibandingkan unsur-unsur halogen lainnya. Sebagai contoh  $\text{Me}_3\text{SnF}$  memiliki struktur trigonal bipiramida,  $\text{Me}_2\text{SnF}_2$  memiliki struktur oktahedral sedangkan jembatan Cl yang lebih lemah memiliki struktur terdistorsi.

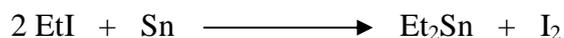
Empat tipe utama penstabil timah berdasarkan gugus alkilnya yaitu: oktil, butil, fenil dan metal. Dimana oktil timah memiliki kandungan timah paling sedikit, paling kurang efisien. Ligan-ligan utama yang digunakan untuk membedakan berbagai penstabil timah yaitu, asam tioglikolat ester dan asam karboksilat (Van Der Weij, 1981).

### **1. Senyawa organotimah halida**

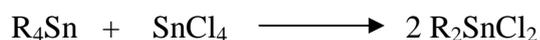
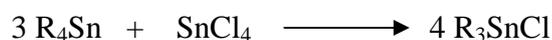
Senyawa organotimah halida dengan rumus umum  $\text{R}_n\text{SnX}_{4-n}$  ( $n = 1-3$ ;  $\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$ ) pada umumnya merupakan padatan kristalin dan sangat reaktif.

Organotimah halida ini dapat disintesis secara langsung melalui logam timah, Sn(II) atau Sn(IV) dengan alkil halida yang reaktif. Metode ini secara luas digunakan untuk pembuatan dialkiltimah dihalida.

Sintesis langsung ini ditinjau ulang oleh Murphy dan Poller melalui persamaan reaksi :



Metode lain yang sering digunakan untuk pembuatan organotimah halida adalah reaksi disproporsionasi tetraalkiltimah dengan timah(IV) klorida. Caranya adalah dengan mengubah perbandingan material awal, seperti ditunjukkan pada persamaan reaksi berikut :



Senyawa organotimah klorida digunakan sebagai *starting material* (bahan dasar) untuk sintesis organotimah halida lainnya, melalui penggantian langsung ion kloridanya dengan memakai logam halida lain yang sesuai seperti ditunjukkan pada persamaan reaksi berikut :



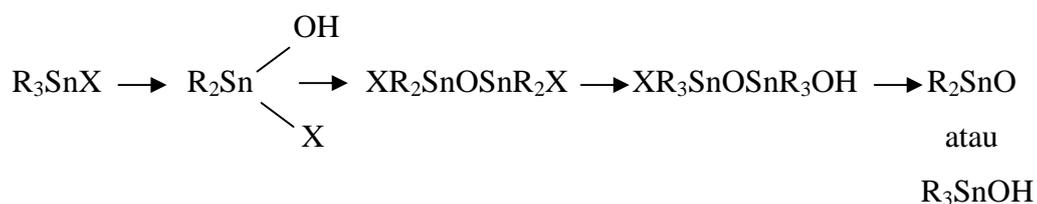
(X = F, Br atau I; M = K, Na, NH<sub>4</sub>)

(Cotton dan Wilkinson, 1989).

## 2. Senyawa organotimah hidroksida dan oksida

Produk kompleks yang diperoleh melalui hidrolisis dari trialkiltimah halida dan senyawa yang berikatan R<sub>3</sub>SnX, merupakan rute utama pada trialkiltimah oksida dan trialkiltimah hidroksida.

Prinsip tahapan intermediet ditunjukkan pada reaksi di bawah ini :

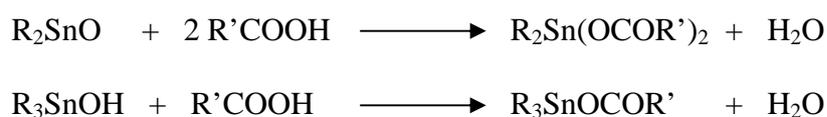


(Cotton dan Wilkinson, 1989).

### 3. Senyawa organotimah karboksilat

Senyawa organotimah karboksilat pada umumnya dapat disintesis melalui dua cara yaitu dari organotimah oksida atau organotimah hidroksidanya dengan garam karboksilat dan dari organotimah halidanya dengan garam karboksilat. Metode yang biasa digunakan untuk sintesis organotimah karboksilat adalah dengan menggunakan organotimah halida sebagai material awal.

Reaksi esterifikasi dari asam karboksilat dengan organotimah oksida atau hidroksida dilakukan melalui dehidrasi azeotropik dari reaktan dalam toluena, seperti ditunjukkan pada reaksi berikut :



(Cotton dan Wilkinson, 1989).

### E. Aplikasi Senyawa Organotimah

Senyawa organotimah diketahui memiliki aktivitas biologis yang kuat. Aktivitas ini dipengaruhi oleh jumlah dan gugus organik yang terikat pada pusat atom Sn. Aplikasi senyawa organotimah dalam industri antara lain sebagai senyawa

penstabil PVC, pestisida nonsistemik, katalis antioksidan, *antifouling agent* dalam cat, penstabil pada plastik dan karet sintetik, sebagai *stabilizer* untuk parfum dan berbagai macam peralatan yang berhubungan dengan medis dan gigi (Pellerito and Nagy, 2002).

Dalam beberapa penelitian, telah didapat dan diisolasi senyawa organotimah(IV) karboksilat yang menunjukkan sifat sebagai antimikroorganisme sehingga dapat berfungsi sebagai antifungi dan antimikroba (Bonire *et al.*, 1998). Selain itu, senyawa organotimah(IV) karboksilat ini juga menunjukkan sifat sebagai anti tumor (Martins *et al.*, 2001; Jinshan *et al.*, 2001). Untuk keseluruhan penggunaan tersebut, kurang lebih 25 kiloton timah dipergunakan setiap tahunnya (Pellerito and Nagy, 2002).

## **F. Analisis Senyawa Organotimah**

Pada penelitian yang akan dilakukan, hasil yang diperoleh dianalisis dengan menggunakan spektrofotometer *UV*, spektrofotometer Inframerah (*IR*) dan analisis unsur C dan H dengan menggunakan alat *microelemental analyzer*.

### **1. Analisis spektroskopi *UV-Vis* senyawa organotimah**

Pada spektroskopi *UV-Vis*, senyawa yang dianalisis akan mengalami transisi elektronik sebagai akibat penyerapan radiasi sinar *UV* dan sinar tampak oleh senyawa yang dianalisis. Transisi tersebut pada umumnya antara orbital ikatan atau pasangan bebas dan orbital bukan ikatan atau orbital anti ikatan. Panjang gelombang serapan merupakan ukuran perbedaan tingkat-tingkat energi dari orbital-orbital yang bersangkutan. Agar elektron dalam ikatan sigma tereksitasi

maka diperlukan energi paling tinggi dan akan memberikan serapan pada 120-200 nm ( $1 \text{ nm} = 10^{-7} \text{ cm} = 10 \text{ \AA}$ ). Daerah ini dikenal sebagai daerah ultraviolet hampa, karena pada pengukuran tidak boleh ada udara, sehingga sukar dilakukan dan relatif tidak banyak memberikan keterangan untuk penentuan struktur.

Di atas 200 nm merupakan daerah eksitasi elektron dari orbital p, orbital d dan orbital terutama sistem terkonjugasi mudah pengukurannya dan spektrumnya memberikan banyak keterangan. Kegunaan spektrofotometer *UV-Vis* ini terletak pada kemampuannya mengukur jumlah ikatan rangkap atau konjugasi aromatik di dalam suatu molekul. Spektrofotometer ini dapat secara umum membedakan diena terkonjugasi dari diena tidak terkonjugasi, diena terkonjugasi dari triena dan sebagainya. Letak serapan dapat dipengaruhi oleh substituen dan terutama yang berhubungan dengan substituen yang menimbulkan pergeseran dalam diena terkonjugasi dan senyawa karbonil (Sujdadi, 1985).

Pada spektroskopi *UV-Vis*, spektrum tampak (*vis*) terentang antara 400 nm (ungu) sampai 750 (merah) sedangkan spektrum ultraviolet (*UV*) terentang antara 200-400 nm. Informasi yang diperoleh dari spektroskopi ini yaitu adanya ikatan rangkap atau ikatan terkonjugasi dan gugus kromofor yang terikat pada auksokrom. Semua molekul dapat menyerap radiasi dalam daerah *UV-Vis* karena mengandung elektron, baik sekutu maupun menyendiri, yang dapat dieksitasi ke tingkat energi yang lebih tinggi. Panjang gelombang terjadinya absorpsi tergantung pada kekuatan elektron terikat pada molekul. Elektron pada ikatan kovalen tunggal terikat dengan kuat dan diperlukan radiasi berenergi tinggi atau

panjang gelombang yang pendek untuk eksitasinya. Hal ini berarti suatu elektron dalam orbital ikatan (bonding) dieksitasikan ke orbital antibonding. Identifikasi kualitatif senyawa organik dalam daerah ini jauh lebih terbatas daripada dalam daerah inframerah, dikarenakan pita serapan pada daerah *UV-Vis* terlalu lebar dan kurang terperinci. Gugus-gugus fungsional tertentu seperti karbonil, nitro, dan sistem tergabung menunjukkan puncak karakteristik dan dapat diperoleh informasi yang berguna mengenai ada tidaknya gugus tersebut dalam molekul (Day dan Underwood, 1998).

## **2. Analisis Spektroskopi IR Senyawa Organotimah**

Energi dari kebanyakan vibrasi molekul berhubungan dengan daerah inframerah.

Vibrasi molekul dapat dideteksi dan diukur dengan spektrum inframerah.

Penggunaan spektrum inframerah untuk penentuan struktur senyawa organik biasanya pada bilangan gelombang  $650 - 4.000 \text{ cm}^{-1}$  dan panjang gelombang  $15,4 - 2,5 \text{ }\mu\text{m}$ . Daerah di bawah frekuensi  $650 \text{ cm}^{-1}$  dinamakan inframerah jauh dan daerah di atas frekuensi  $4.000 \text{ cm}^{-1}$  dinamakan inframerah dekat. Letak puncak serapan umumnya digunakan satuan bilangan gelombang ( $\text{cm}^{-1}$ ) dan hanya sebagian kecil menggunakan panjang gelombang ( $\mu\text{m}$ ) (Sudjadi, 1985).

Pada spektroskopi *IR*, radiasi inframerah dengan rentangan panjang gelombang dan intensitas tertentu dilewatkan terhadap sampel. Molekul-molekul senyawa pada sampel akan menyerap seluruh atau sebagian radiasi itu. Penyerapan ini berhubungan dengan adanya sejumlah vibrasi yang terkuantisasi dari atom-atom yang berikatan secara kovalen pada molekul-molekul itu. Penyerapan ini juga berhubungan dengan adanya perubahan momen dari ikatan kovalen pada waktu

terjadinya vibrasi. Bila radiasi itu diserap sebagian atau seluruhnya, radiasi itu akan diteruskan. Detektor akan menangkap radiasi yang diteruskan itu dan mengukur intensitasnya (Supriyanto, 1999).

Dari daerah *IR* yang luas, yang biasa dikenal dan dipakai untuk spektrofotometri *IR* dengan batas bilangan gelombang ( $\nu$ ) 4000-670  $\text{cm}^{-1}$ . Terdapat dua jenis informasi yang dapat dimanfaatkan dalam spektrum *IR*, yaitu informasi daerah gugus fungsi (4000-1600  $\text{cm}^{-1}$ ) dan daerah sidik jari (1000-1500  $\text{cm}^{-1}$ ). Pada analisis spektroskopi *IR* terhadap senyawa organotimah karboksilat, dapat ditunjukkan adanya serapan vibrasi ulur Sn-O pada bilangan gelombang 500-400  $\text{cm}^{-1}$  dan Sn-C pada bilangan gelombang 600-500  $\text{cm}^{-1}$ . Selain itu dapat pula ditunjukkan beberapa karakteristik absorpsi gelombang *IR* dari asam karboksilat seperti yang terdapat pada Tabel 1.

**Tabel 1.** Serapan karakteristik *IR* untuk asam karboksilat

Tipe Getaran	Posisi serapan	
	$\text{cm}^{-1}$	$\mu\text{m}$
Uluran O-H	2860 – 3300	3,0 – 3,5
Uluran C=O	1700 - 1725	5,8 – 5,88
Uluran C-O	1210 – 1330	7,5 – 8,26
Tekukan O-H	1300 – 1440	6,94 – 7,71
Tekukan O-H dimer	~925	~10,8

(Fessenden dan Fessenden, 1986).

### 3. Analisis Unsur dengan Menggunakan *Microelemental analyzer*

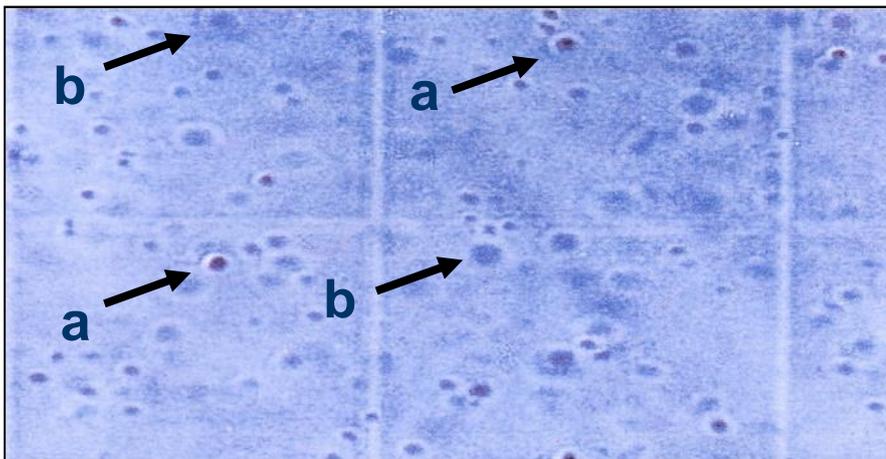
Mikroanalisis adalah penentuan kandungan unsur penyusun suatu senyawa yang dilakukan dengan menggunakan *microelemental analyzer*. Karena di Indonesia alat ini belum umum digunakan dalam penentuan kadar unsur suatu senyawa, maka pada penelitian ini, sampel dikirim dan dianalisis di *School of Chemical and Food Technology*, Universiti Kebangsaan Malaysia.

Unsur yang umum ditentukan adalah karbon (C), hidrogen (H), nitrogen (N), dan sulfur (S). Alat yang biasanya digunakan untuk tujuan mikroanalisis ini dikenal sebagai CHNS *microelemental analyzer*. Hasil yang diperoleh dari mikroanalisis ini selanjutnya dibandingkan dengan perhitungan secara teori. Walaupun seringkali hasil yang diperoleh berbeda, namun analisis ini tetap sangat bermanfaat untuk mengetahui kemurnian suatu sampel (Costech Analytical Technologies, 2011).

Prinsip dasar dari *microelemental analyzer* yaitu sampel dibakar pada suhu tinggi. Produk yang dihasilkan dari pembakaran tersebut merupakan gas yang telah dimurnikan kemudian dipisahkan berdasarkan masing-masing komponen dan dianalisis dengan detektor yang sesuai. Pada dasarnya, sampel yang diketahui jenisnya, dapat diperkirakan beratnya dengan menghitung setiap berat unsur yang diperlukan untuk mencapai nilai kalibrasi terendah atau tertinggi (Caprette, 2007). Senyawa yang telah disintesis dikatakan murni jika perbedaan hasil yang diperoleh dari mikroanalisis dibandingkan dengan perhitungan secara teori masih berkisar antara 1-5%.

#### 4. Uji Pendahuluan Aktivitas Antikanker Senyawa Organotimah Terhadap Sel Leukemia L-1210

Salah satu cara uji pendahuluan dalam penentuan senyawa yang berkhasiat sebagai antikanker adalah dengan uji daya hambat terhadap pertumbuhan sel leukemia L-1210. Sel leukemia L-1210 yang menjadi target uji aktivitas antikanker ini adalah sel leukemia yang diperoleh dari sel limfosit tikus putih betina jenis DBA (*Dilute Brown Non-Agouti Mouse*) yang berumur 8 bulan. Sel leukemia ini diambil dari *The Institute of Physical and Chemical Research, Japan* yang secara rutin telah digunakan untuk uji senyawa antikanker, baik *in vitro* maupun *in vivo* (Hoshino *et al.*, 1966). Ekstrak kasar dari suatu bahan alam atau aktivitas isolat (kristal) dapat diuji secara langsung dalam biakan sel leukemia L-1210. Sel tersebut dilarutkan dalam suatu larutan dan dialirkan ke dalam *haemocytometer neubauer improved*. Jumlah sel yang masih hidup dihitung di bawah mikroskop. Sel hidup terlihat sebagai bulatan bening dengan bintik biru inti sel di tengah bulatan, sedangkan sel mati terlihat sebagai bercak biru pekat yang bentuknya tidak teratur seperti pada Gambar 2.



**Gambar 2.** Perbandingan sel kanker hidup dan mati (a) sel hidup dan (b) sel mati.

Sebagai ukuran aktivitas sitotoksik ditentukan nilai  $IC_{50}$  dari ekstrak kasar tersebut. Aktivitas isolat dikatakan aktif sebagai antikanker apabila memiliki nilai  $IC_{50} < 50 \mu\text{g/mL}$  (Mans *et al.*, 2000).

## **5. Analisis Probit**

Analisis probit adalah model regresi khusus yang digunakan untuk menganalisis variabel respon binomial. Ide analisis probit pada mulanya dipublikasikan dalam majalah Science oleh Cester Ittner Bliss pada tahun 1934 yang digunakan untuk mengetahui efektivitas suatu pestisida dengan memplotkan kurva hubungan antara dosis dan respon pada berbagai konsentration, dan diperoleh kurva berbentuk sigmoid (Bliss, 1934). Bliss mengembangkan ide untuk mengubah kurva sigmoid tersebut ke dalam persamaan garis lurus. Pada tahun 1952 seorang profesor statistik dari Edinburgh yang bernama David Finney menggunakan ide Bliss dan menulis buku yang berjudul Analisis Probit. Sampai saat ini analisis probit masih digunakan untuk mengetahui hubungan antara dosis dan respon (Cochran and David, 1979).

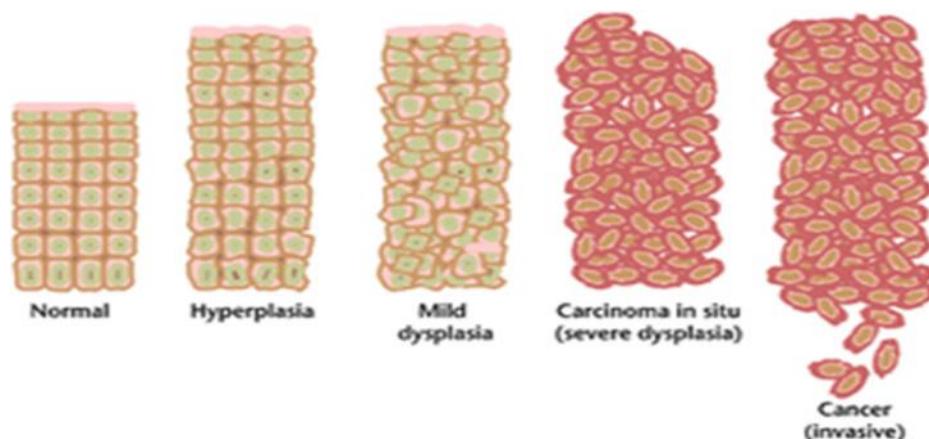
## **G. Kanker**

Kanker merupakan penyakit degeneratif yang ditandai dengan keadaan sel yang membagi secara terus-menerus (proliferasi) tanpa kontrol dan mempunyai kemampuan untuk menyebar (metastasis) ke jaringan yang berlainan secara patologi (Hawariah, 1998a).

Dalam keadaan normal, sel hanya akan membelah diri jika ada penggantian sel-sel yang telah mati dan rusak. Sebaliknya sel kanker akan membelah terus meskipun

tubuh tidak memerlukannya, sehingga akan terjadi penumpukan sel baru yang disebut tumor ganas.

Penumpukan sel tersebut mendesak dan merusak jaringan normal, sehingga mengganggu organ yang ditempatinya. Kanker dapat terjadi diberbagai jaringan dalam berbagai organ di setiap tubuh, mulai dari kaki sampai kepala. Bila kanker terjadi di bagian permukaan tubuh, akan mudah diketahui dan diobati. Namun bila terjadi di dalam tubuh, kanker itu akan sulit diketahui dan kadang - kadang tidak memiliki gejala. Kalaupun timbul gejala, biasanya sudah stadium lanjut sehingga sulit diobati (Simon, 2003).



**Gambar 3.** Perkembangan sel normal menjadi sel kanker (Anand and Kunnumakkara, 2008).

Dalam keadaan normal, sel hanya akan membelah diri jika ada penggantian sel-sel yang telah mati dan rusak. Sebaliknya, sel kanker akan membelah terus meskipun tubuh tidak memerlukannya sehingga akan terjadi penumpukan sel baru yang disebut tumor ganas. Penumpukan sel tersebut mendesak dan merusak jaringan normal sehingga mengganggu organ yang ditempatinya (Anand and Kunnumakkara, 2008).

Agens penyebab kanker dapat digolongkan ke dalam tiga kelompok besar :

1. energi radiasi
2. senyawa kimia
3. virus

Semua agens ini secara umum, bekerja dengan menimbulkan mutasi atau menyisipkan gen baru ke dalam sel (misal, oleh virus). Terdapat pula sejumlah kondisi familial yang menyebabkan kanker. Semua ini terjadi akibat mutasi pada gen spesifik. Sinar ultraviolet, sinar – x, dan sinar –  $\gamma$  bersifat mutagenik dan karsinogenik. Semua sinar ini merusak DNA melalui berbagai cara. Sinar – x dan sinar –  $\gamma$  menyebabkan terbentuknya radikal bebas di dalam jaringan. Hasilnya berupa  $\text{OH}^*$ , superoksida, serta radikal lain dapat berinteraksi dengan DNA dan makromolekul lain sehingga terjadi kerusakan molekular (Murray *et al.*, 2003).

Diperkirakan, 90-95% kanker pada manusia disebabkan oleh faktor lingkungan dan 5-10% karena faktor genetik. Faktor lingkungan yang biasanya mengarahkan kepada kematian akibat penyakit kanker adalah tembakau (25-30%), diet dan obesitas (30-35%), infeksi (15-20%), radiasi, stres, kurangnya aktivitas fisik, dan polutan lingkungan (Anand and Kunnumakkara, 2008).

Beberapa jenis virus tumor penting dapat dilihat pada Tabel 2. Beberapa tipe adenovirus diketahui menyebabkan transformasi pada sel hewan tertentu. Virus Epstein-Barr telah mendapat perhatian yang besar karena berkaitan dengan penyakit limfoma Burkitt dan karsinoma nasofaring pada manusia. Virus

hepatitis B merupakan agens etiologik utama banyak kanker hati (Murray *et al.*, 2003).

**Tabel 2.** Beberapa jenis virus tumor penting

Kelompok	Anggota
<b>Virus DNA</b>	
Papovavirus	Poliomavirus, virus SV40, virus papiloma manusia (misal, HPV-16)
Adenovirus	Adenovirus 12, 18, dan 31
Herpesvirus	Virus Epstein-Barr
Hepadnavirus	Virus hepatitis B
<b>Virus RNA</b>	
Retrovirus tipe C	Virus leukemia dan virus sarkoma murin, virus leukemia dan sarkoma avian, virus leukemia sel T manusia tipe I dan I
Retrovirus tipe B	Virus tumor mammae mencit I

(Nafriadi dan Sulastia, 2007)

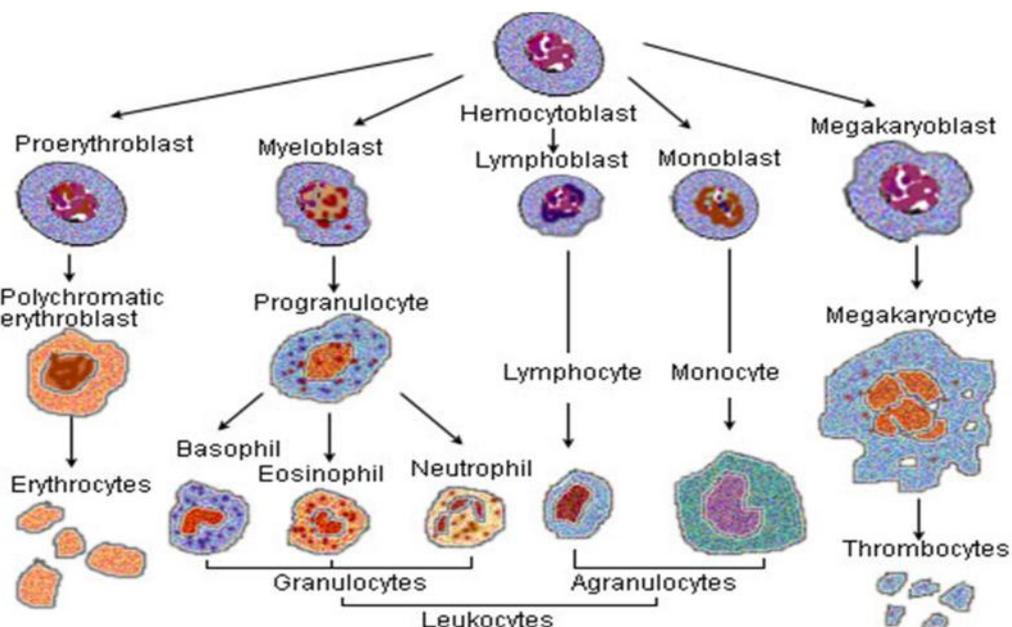
## H. Darah

Darah adalah suatu suspensi partikel dalam suatu larutan koloid cair yang mengandung elektrolit. Darah berperan sebagai medium pertukaran antara sel yang terfiksasi dalam tubuh dan lingkungan luar, serta memiliki sifat protektif

terhadap organisme dan khususnya terhadap darah sendiri. Komponen cair darah yang disebut plasma terdiri dari 91 sampai 92% air yang berperan sebagai medium transpor, dan 8 sampai 9% zat padat. Zat padat tersebut antara lain protein-protein seperti albumin, globulin, faktor-faktor pembekuan, dan enzim. Unsur organik seperti zat nitrogen non protein (urea, asam urat, xantin, kreatinin, asam amino), lemak netral, fosfolipid, kolesterol, glukosa, dan unsur anorganik, berupa natrium, klorida, bikarbonat, kalsium, magnesium, fosfor, besi, dan iodium.

Unsur sel darah (Gambar 4) terdiri dari :

1. sel darah merah (eritrosit)
2. beberapa jenis sel darah putih (leukosit)
3. fragmen sel yang disebut trombosit



**Gambar 4.** Unsur Sel Darah (Price dan Wilson, 2005).

Eritrosit berfungsi sebagai transpor atau pertukaran oksigen dan karbondioksida, leukosit berfungsi untuk mengatasi infeksi, dan trombosit untuk hemostatis. Sel-sel ini mempunyai umur yang terbatas, sehingga diperlukan pembentukan optimal yang konstan untuk mempertahankan jumlah yang diperlukan untuk memenuhi kebutuhan jaringan.

### **1. Leukosit**

Leukosit merupakan unit yang mobil/aktif dari sistem pertahanan tubuh. Leukosit ini sebagian dibentuk di sumsum tulang (granulosit dan monosit serta sedikit limfosit) dan sebagian lagi di jaringan limfe (limfosit dan sel-sel plasma). Setelah dibentuk, sel-sel ini diangkut dalam darah menuju bagian tubuh untuk digunakan. Batas normal jumlah sel darah putih berkisar dari 4000 sampai 10.000/mm<sup>3</sup>. Lima jenis sel darah putih yang sudah diidentifikasi dalam perifer adalah neutrofil (50-75% sel darah putih total), eosinofil (1-2% ), basofil (0,5-1% ), monosit (6%) dan limfosit (25-33%).

Leukosit bertanggung jawab terhadap sistem imun tubuh dan bertugas untuk memusnahkan benda-benda yang dianggap asing dan berbahaya oleh tubuh, misal virus atau bakteri. Leukosit bersifat amuboid atau tidak memiliki bentuk yang tetap. Orang yang kelebihan leukosit menderita penyakit leukemia, sedangkan orang yang kekurangan leukosit menderita penyakit leukopenia (Price dan Wilson, 2005).

## 2. Leukemia

Leukemia merupakan keganasan pada sumsum tulang. Terdapat dua jenis yang utama yaitu leukemia akut dan leukemia kronis (Davey, 2003). Leukemia terjadi ketika sel darah bersifat kanker yakni membelah tak terkontrol dan mengganggu pembelahan sel darah normal. Leukemia mula-mula dijelaskan oleh Virchow pada tahun 1847 sebagai “darah putih”, adalah penyakit neoplastik yang ditandai dengan diferensiasi dan proliferasi sel induk. Penyakit ini terjadi akibat kesalahan pada pembelahan sel darah putih yang mengakibatkan jumlah sel darah putih meningkat dan kemudian memakan sel darah putih yang normal. Klasifikasi leukemia yang paling banyak digunakan adalah klasifikasi dari FAB (French-American-British) (Tabel 3).

**Tabel 3.** Klasifikasi leukemia dari FAB (French-American-British)

---

<b>Leukemia Limfoblastik Akut</b>
L-1 Leukemia limfositik akut anak-anak; populasi sel homogeny
L-2 Leukemia limfositik akut pada dewasa; populasi sel heterogen
L-3 Leukemia jenis limfoma Burkitt; sel besar, populasi sel homogeny

---

<b>Leukemia Mieloblastik Akut</b>
M-0 Berdiferensiasi minimal
M-1 Diferensiasi granulositik tanpa maturasi
M-3 Diferensiasi granulositik dengan promielosit hipergranular, dihubungkan dengan koagulasi intervaskular diseminata
M-4 Leukemia mielomonosit akut; garis sel monosit dan granulosit
M-5a Leukemia monosit akut; berdiferensiasi buruk
M-5b Leukemia monosit akut; berdiferensiasi baik
M-6 Eritroblastosis yang menonjol dengan diseritropoiesis berat
M-7 Leukemia megakariosit

---

(Price dan Wilson, 2005).