

I. PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Kanker adalah 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). Kanker menjadi masalah utama kesehatan di seluruh dunia dan penyakit pembunuh kedua setelah kardiovaskuler (Apantaku, 2002; American Cancer Society, 2010).

Menurut data terbaru dari GLOBOCAN (2010), pada tahun 2008, di dunia tercatat lebih dari 12,7 juta kasus penyakit kanker dan 7,6 juta pasien yang diantaranya meninggal dunia. GLOBOCAN juga memperkirakan bahwa sampai tahun 2030, terdapat sekitar 21,4 juta pasien yang terjangkit kanker setiap tahunnya dan dari jumlah tersebut 13,2 juta diprediksi akan meninggal. Di Indonesia, menurut GLOBOCAN dengan jumlah penduduk 230 juta, terdapat kasus penyakit kanker sebanyak 292.300 pada tahun 2008 (GLOBOCAN, 2010). GLOBOCAN merupakan agensi internasional yang mengadakan penelitian mengenai jumlah rata-rata penderita kanker di seluruh dunia pada tahun 2008.

Pengobatan yang umum dilakukan pada penyakit kanker diantaranya dengan pembedahan, kemoterapi, dan radioterapi (Apantaku, 2002). Tetapi, terapi kanker

secara pembedahan tidak dapat dilakukan khususnya pada sel kanker yang telah menyebar, sementara pengobatan kemoterapi dan radiasi dapat menimbulkan efek samping meskipun pengobatan kemoterapi mampu mengeluarkan keseluruhan tumor (Hawariah, 1998b). Oleh karena itu, usaha pencarian agen dengan efek samping minimum sangat diperlukan dalam pengobatan penyakit kanker, salah satunya yaitu dengan menggunakan senyawa organotimah.

Senyawa organotimah merupakan senyawa dimana atom-atom karbon dari gugus organik terikat pada logam timah. Senyawa organotimah dapat berbentuk mono-, di-, tri-, dan tetra- organotimah bergantung pada gugus alkil (R) atau aril (Ar) yang terikat pada Sn. Anion yang terikat (X) biasanya adalah klorida, fluorida, oksida, hidroksida, suatu karboksilat atau suatu thiolat (Pellerito and Nagy, 2002).

Studi aktivitas antikanker senyawa organotimah(IV) sebagai senyawa bahan alternatif antikanker telah banyak dilakukan dan masih menarik untuk terus dilakukan mengingat potensi besar yang terdapat dalam senyawa golongan ini (De Vos *et al.*, 1998; Gielen, 2003; Gleeson *et al.*, 2008; Rehman *et al.*, 2009; Hadi dan Rilyanti, 2010). Senyawa organotimah(IV) merupakan senyawa yang dikenal memiliki berbagai aktivitas biologis (Pellerito and Nagy, 2002). Senyawa organotimah(IV) ini mempunyai aplikasi yang luas diantaranya sebagai pestisida dalam pertanian (Crowe, 1989), katalis homogen (Blunden *et al.*, 1987), antikanker/antitumor (De Vos *et al.*, 1998; Gleeson *et al.*, 2008; Hadi dan Rilyanti, 2010), *antifouling agent* pada cat (Blunden and Hill, 1990), antimikroba, dan antifungi (Bonire *et al.*, 1998).

Senyawa organotin(IV) karboksilat mendapat perhatian khusus karena senyawa ini memiliki aktivitas biologis yang lebih kuat dibandingkan kompleks organotin lainnya. Aktivitas biologis ini ditentukan oleh jumlah dan gugus organik yang terikat pada atom Sn (Mahmood *et al.*, 2003; Pellerito and Nagy, 2002). Senyawa organotin(IV) karboksilat dipilih dalam penelitian ini, berdasarkan aktivitas biologisnya sebagai antikanker dengan asam 3-hidroksibenzoat sebagai ligan. Penelitian sebelumnya (Aini, 2010) dilaporkan aktivitas antikanker senyawa organotin(IV) salisilat dengan asam salisilat sebagai ligan diperoleh nilai IC_{50} 3,86 $\mu\text{g/mL}$. Pada penelitian lain (Sari, 2011) aktivitas antikanker senyawa organotin(IV) benzoat dengan asam benzoat sebagai ligan diperoleh nilai IC_{50} 5,32 $\mu\text{g/mL}$. Jika IC_{50} dari senyawa ini adalah $\leq 50 \mu\text{g/mL}$, maka, senyawa organotin(IV) 3-hidroksibenzoat berpotensi sebagai senyawa antikanker (Mans, 2000). Asam meta dan para hidroksibenzoat mempunyai kelarutan dalam air yang lebih besar dibandingkan dengan asam benzoat dan asam salisilat. Perubahan sifat fisika kimia tersebut mempunyai pengaruh terhadap sifat analgesik dan antibakteri dari senyawa turunan asam benzoat (Petra, 2012). Oleh sebab itu, diharapkan senyawa organotin(IV) 3-hidroksibenzoat yang merupakan senyawa turunan asam benzoat mempunyai aktivitas antikanker dan memiliki nilai IC_{50} lebih kecil dari penelitian sebelumnya.

Penelitian ini dilakukan untuk mensintesis senyawa dibutiltin(IV) di-3-hidroksibenzoat, difeniltin(IV) di-3-hidroksibenzoat dan trifeniltin(IV) 3-hidroksibenzoat. Senyawa yang diperoleh dikarakterisasi menggunakan spektrofotometer *UV*, spektrofotometer *IR*, dan *microelemental analyzer*.

Masing-masing senyawa dibutiltimah(IV) oksida, difeniltimah(IV) dihidroksida dan trifeniltimah(IV) hidroksida direaksikan dengan asam 3-hidroksibenzoat sebagai asam karboksilatnya, menghasilkan dibutiltimah(IV) di-3-hidroksibenzoat, difeniltimah(IV) di-3-hidroksibenzoat dan trifeniltimah(IV) 3-hidroksibenzoat. Ketiga senyawa tersebut diuji dan dibandingkan aktivitas antikankernya terhadap sel leukemia L-1210. Setelah diketahui aktivitas antikankernya, kemudian dibandingkan dengan organotimah(IV) benzoat (Sari, 2011) dan organotimah(IV) salisilat (Aini, 2010) dari penelitian sebelumnya.

Prosedur untuk sintesis masing-masing senyawa organotimah(IV) karboksilat pada penelitian ini dikembangkan dari prosedur yang digunakan oleh Szorcik *et al.* (2002) yang berhasil diadaptasi dengan hasil yang cukup memuaskan (Hadi *et al.*, 2008; Hadi *et al.*, 2009; Hadi and Rilyanti, 2010) sedangkan prosedur untuk pengujian aktivitas antikanker diadopsi dari prosedur yang dilakukan oleh Katrin dan Winarno (2008). Sel leukemia L-1210 dipilih karena sel leukemia L-1210 merupakan sel tumor yang tumbuh cepat dengan persentase sel hidup cukup tinggi dan memiliki tingkat pertumbuhan 100%. Jika suatu zat toksik terhadap sel leukemia L-1210, maka pada umumnya bersifat toksik terhadap sel-sel abnormal lainnya (Bulan dkk., 2004). Sel hidup dihitung menggunakan *Haemocytometer Neubauer Improved*, di bawah mikroskop.

Bila telah diketahui dan diperoleh data aktivitas awalnya, maka untuk penelitian selanjutnya, akan lebih mudah pengembangannya sebagai *new metal-based drugs*

yang akan sangat berguna dan memegang peranan penting di bidang farmasi dan kedokteran.

B. Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Mensintesis senyawa dibutiltimah(IV) di-3-hidroksibenzoat, difeniltimah(IV) di-3-hidroksibenzoat dan trifeniltimah(IV) 3-hidroksibenzoat.
2. Mengkarakterisasi senyawa awal dibutiltimah(IV) diklorida, difeniltimah(IV) diklorida dan trifeniltimah(IV) klorida serta senyawa hasil sintesis dibutiltimah(IV) di-3- hidroksibenzoat, difeniltimah(IV) di-3-hidroksibenzoat, trifeniltimah(IV) 3-hidroksibenzoat, dengan rendemen tertinggi dari variasi waktu refluks menggunakan spektrofotometer *UV*, spektrofotometer *IR* dan *microelemental analyzer* (tidak termasuk asam 3-hidroksibenzoat).
3. Menguji dan membandingkan aktivitas antikanker dari senyawa dibutiltimah(IV) di-3-hidroksibenzoat, difeniltimah(IV) di-3-hidroksibenzoat dan trifeniltimah(IV) 3-hidroksibenzoat terhadap sel leukemia L-1210.

C. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan terhadap perkembangan ilmu pengetahuan khususnya di bidang organologam dan menambah jenis senyawa organologam yang dapat digunakan dalam bidang farmasi dan kedokteran yaitu sebagai *new metal-based drugs* (senyawa antikanker).