

## **I. PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang**

Jumlah penderita penyakit kanker di Indonesia belum diketahui secara pasti, tetapi peningkatan dari tahun ke tahun dapat dibuktikan sebagai salah satu penyebab kematian, menurut GLOBOCAN dengan jumlah penduduk 240 juta, terdapat kasus penyakit kanker sebanyak 292.600 pada tahun 2008 (GLOBOCAN, 2010). GLOBOCAN juga memperkirakan bahwa sampai dengan tahun 2030, diperkirakan terdapat 21,4 juta pasien terjangkit kanker setiap tahunnya dan dari jumlah itu 13,2 juta diantaranya diprediksi meninggal. GLOBOCAN merupakan agensi internasional yang mengadakan penelitian mengenai jumlah rata-rata penderita kanker di seluruh dunia pada tahun 2008.

Kanker adalah penyakit degeneratif yang ditandai dengan keadaan sel yang membagi secara terus-menerus (poliferasi) tanpa kontrol dan memiliki kemampuan untuk menyebar (metastatis) ke jaringan yang berlainan secara patologi (Hawariah, 1998a).

Pengobatan konvensional yang umum dilakukan pada penyakit kanker diantaranya dengan pembedahan, kemoterapi, dan radioterapi (Apantaku,

2002). Namun, 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 kanker (Hawariah, 1998b). Oleh karena itu, usaha pencarian agen kanker dengan efek samping minimum sangat diperlukan dalam pengobatan penyakit kanker, salah satunya dengan menggunakan senyawa organotimah yang dikenal lebih efektif dan efisien (Pellerito and Nagy, 2002).

Senyawa organotimah adalah senyawa yang mengandung sedikitnya satu ikatan kovalen C-Sn. Sebagian besar senyawa organotimah dapat dianggap sebagai turunan dari  $R_nSnX_{4-n}$  ( $n = 1-4$ ) dan diklasifikasikan sebagai mono-, di-, tri-, dan tetra- organotimah(IV) tergantung pada gugus alkil (R) atau aril (Ar) yang terikat pada Sn (Pellerito and Nagy, 2002).

Studi aktivitas antikanker senyawa-senyawa organotimah(IV) sebagai bahan alternatif antikanker telah banyak dilakukan dan masih menarik untuk terus dilakukan mengingat potensi besar yang terdapat dalam senyawa golongan ini (Gielen, 1998; de Vos *et al.*, 1998; Gielen, 2003; Glesson *et al.*, 2008; Li *et al.*, 2008; Rehman *et al.*, 2009; Hadi and Rilyanti, 2010). Diantara berbagai kompleks organotimah dengan molekul biologi, kompleks organotimah karboksilat memiliki sifat biologi yang lebih kuat dibanding kompleks lainnya diantaranya menunjukkan aktivitas biologi sebagai antibakteri (Bonire *et al.*, 1998; Mahmood *et al.*, 2003), antitumor (De Vos *et al.*, 1998), antifungi (Ruzika *et al.*, 2002; Mahmood *et al.*, 2003; Hadi *et al.*, 2007; Hadi *et al.*,

2008) dan antikanker (Hadi and Rilyanti, 2010). Oleh sebab itu pada penelitian ini dipilih senyawa organotimah(IV) karboksilat, dengan asam 4-nitrobenzoat sebagai asam karboksilatnya.

Pada penelitian sebelumnya oleh Aini (2010), menggunakan asam salisilat sebagai asam karboksilatnya diperoleh nilai  $IC_{50}$  3,86 $\mu$ g/mL, Sari (2011), menggunakan asam benzoat sebagai asam karboksilatnya diperoleh nilai  $IC_{50}$  5,32 $\mu$ g/mL, dan Elianasari (2012), menggunakan asam 4-hidroksibenzoat sebagai asam karboksilatnya diperoleh nilai  $IC_{50}$  2,42 $\mu$ g/mL. Dari ketiga penelitian di atas, suatu senyawa dikatakan aktif sebagai antikanker apabila memiliki nilai  $IC_{50} \leq 50$   $\mu$ g/mL (Mans *et al.*, 2000). Asam 4-nitrobenzoat dapat membentuk ikatan dengan dipol atau ion lain baik yang memiliki kerapatan elektron tinggi maupun rendah dibandingkan dengan asam benzoat, asam salisilat, dan asam 4-hidroksibenzoat. Perubahan sifat kimia fisika tersebut berpengaruh terhadap aktivitas analgesik dari senyawa turunan nitrobenzoat (Petra, 2012). Sehingga pada penelitian kali ini, diharapkan senyawa organotimah(IV) 4-nitrobenzoat mempunyai aktivitas sebagai antikanker dan memiliki nilai  $IC_{50}$  lebih kecil dari penelitian sebelumnya.

Penelitian ini dilakukan untuk mensintesis dan mengkarakterisasi senyawa dibutiltimah(IV) di-4-nitrobenzoat, difeniltimah(IV) di-4-nitrobenzoat dan trifeniltimah(IV) 4-nitrobenzoat. Senyawa yang diperoleh dikarakterisasi menggunakan spektrofotometer *IR*, spektrofotometer *UV-Vis*, dan *microelemental analyzer*. Masing-masing senyawa dibutiltimah(IV) oksida, difeniltimah(IV) dihidroksida dan trifeniltimah(IV) hidroksida direaksikan

dengan asam 4-nitrobenzoat sebagai asam karboksilatnya, menghasilkan dibutyltin(IV) di-4-nitrobenzoat, difenyltin(IV) di-4-nitrobenzoat, dan trifenyltin(IV) 4-nitrobenzoat. Ketiga senyawa tersebut diuji dan dibandingkan aktivitas antikankernya terhadap sel leukemia L-1210. Setelah diketahui aktivitas antikankernya kemudian dibandingkan dengan asam 4-hidroksibenzoat (Elianasari, 2012), asam benzoat (Sari, 2011) dan asam salisilat (Aini, 2010) dari penelitian sebelumnya.

Prosedur untuk sintesis masing-masing senyawa organotin(IV) karboksilat pada penelitian ini diadopsi dari prosedur yang dilakukan oleh Bonire *et al.* (1998); Szorcik *et al.* (2002); 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).

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 dibutyltin(IV) di-4-nitrobenzoat, difenyltin(IV) di-4-nitrobenzoat dan trifenyltin(IV) 4-nitrobenzoat.
2. Mengkarakterisasi senyawa awal dibutyltin(IV) diklorida, difenyltin(IV) diklorida dan trifenyltin(IV) klorida serta senyawa hasil

sintesis dibutyltimah(IV) di-4-nitrobenzoat, difeniltimah(IV) di-4-nitrobenzoat dan trifeniltimah(IV) 4-nitrobenzoat, dengan rendemen tertinggi dari variasi waktu refluks menggunakan spektrofotometer *IR*, *UV-Vis*, dan *microelemental analyzer* (tidak termasuk asam 4-nitrobenzoat).

3. Menguji dan membandingkan aktivitas antikanker dari senyawa dibutyltimah(IV) di-4-nitrobenzoat, difeniltimah(IV) di-4-nitrobenzoat dan trifeniltimah(IV) 4-nitrobenzoat terhadap sel leukemia L-1210.

### **C. Manfaat Penelitian**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangsih 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* (obat berbasis logam).