

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Kanker adalah kondisi yang terjadi akibat pertumbuhan tidak normal dari sel-sel jaringan tubuh yang menjadi sel kanker. Dalam perkembangannya, sel-sel kanker ini dapat menyebar kebagian tubuh lainnya sehingga dapat menyebabkan kematian (Yayasan Kanker Indonesia, 2006). Beberapa faktor pemicu meningkatnya jumlah penderita kanker di Indonesia erat kaitannya dengan perubahan perilaku atau gaya hidup masyarakat yang semakin modern seperti mengonsumsi bahan makanan instan atau melalui proses pengolahan yang tidak sehat dan mungkin banyak mengandung karsinogen. Selain gaya hidup yang tidak sehat, kanker dapat disebabkan oleh radiasi, infeksi virus, pemberian hormon tertentu yang berlebihan, dan rangsangan fisik berulang yang mengakibatkan luka atau cedera yang tak kunjung sembuh (Cooper, 2001). Faktor keturunan dan kesalahan dalam replikasi gen juga dapat memicu timbulnya kanker, sebagai akibat dari teraktivasinya proto-onkogen menjadi onkogen (Suryohudoyo, 2004).

Kurkumin (1,7-bis-(4'-hidroksi-3'-metoksifenil)hepta-1,6-diena-3,5-dion) adalah salah satu komponen aktif rhizoma *Curcuma sp* dan telah diketahui memiliki efektifitas sebagai agen antikanker. Aktifitas antikanker kurkumin didapat dari adanya gugus OH pada struktur kurkumin. Kurkumin dapat menghambat proliferasi dari beberapa varietas dari sel tumor dan menekan transformasi, dan metastasis dari sel tumor. Efek tersebut terjadi melalui regulasi

dari beberapa enzim, *transcription factors*, *growth factors*, *inflammatory cytokines*, dan protein kinase. Kurkumin diketahui menginduksi siklus sel G0/G1 dan G2 / M, regulasi CDKIs (*cyclin-dependent kinase inhibitors*), p21, p27, p53 dan sedikit menurunkan regulasi *cyclin B1* di *umbilical vein endothelial cells* (Park *et al.*, 1998). Dari beberapa hasil penelitian yang dilakukan kurkumin mampu memacu apoptosis sel kanker payudara MCF-7 melalui peningkatan ekspresi p53 dan bax, antiangiogenesis, serta memacu apoptosis dan menekan proliferasi pada sel myeloma melalui penekanan ekspresi NF- κ B, yang merupakan faktor transkripsi Bcl-2 dan Bcl-xL yang bersifat antiapoptosis (Bhartiet *al.*, 2003).

Penelitian mengenai aktifitas farmakologis antikanker kurkumin banyak dilakukan dan membuktikan adanya efek farmakologis kurkumin sebagai antikanker spektrum luas dan efektif. Namun, senyawa kurkumin memiliki karakteristik bioavailabilitas yang rendah. Metabolisme yang cepat dan absorpsi yang lemah menjadikan penggunaan kurkumin sebagai obat tidak dapat dilakukan sendiri. Hal lain yang menjadi kelemahan kurkumin adalah kurkumin merupakan senyawa yang tidak stabil. Penelitian yang dilakukan oleh Tonnesen dan Karlesen (1985) membuktikan stabilitas kurkumin yang rendah pada kondisi lingkungan berair dengan pH basa. Salah satu jalan untuk memecahkan masalah tersebut adalah dengan melakukan sintesis analog kurkumin untuk menghasilkan derivat kurkumin dengan modifikasi pada strukturnya sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitasnya, contohnya dengan memasukkan rantai alkil (Agrawal dan Mishra, 2010).

Gamavuton-0 (GVT-0) memiliki nama IUPAC [1,5-bis (4'-hidroksi- 3'-metoksifenil)-1,4-pentadien-3-on]. GVT-0 adalah salah satu dari analog kurkumin. Pembuatan GVT-0 dilakukan dengan melakukan modifikasi struktur tengah dari (1,7-difenil-1,6-heptadien-3,5-dion) pada kurkumin menjadi (1,5-difenil-1,4-pentadien-3-on) pada GVT-0. GVT-0 memiliki jembatan rantai karbon yang lebih pendek dari kurkumin, memiliki satu gugus karbonil dan tidak mempunyai gugus metilen. Berdasarkan analisa strukturnya, GVT-0 dapat dihasilkan melalui penggabungan antara dua molekul vanilin dan satu molekul aseton. Mekanisme reaksi yang terjadi mengikuti mekanisme reaksi kondensasi Claisen-Schmidt. Reaksi kondensasi Claisen-Schmidt merupakan salah satu reaksi yang terjadi pada atom karbanion yang melibatkan adanya gugus fungsi keton. Berdasarkan material pembentuknya (*starting material*), molekul vanilin akan direaksikan dengan aseton, sehingga akan terbentuk satu molekul GVT-0.

GVT-0 memiliki sifat tidak larut dalam air sehingga mengakibatkan bioavailabilitasnya dalam tubuh rendah. Meski begitu, GVT-0 memiliki kestabilan yang lebih baik dari pada kurkumin tanpa menghilangkan efek antioksidannya. GVT-0 bersama dengan analog kurkumin lainnya selama beberapa tahun ini telah banyak diteliti efektifitas farmakologisnya. Efikasinya sebagai agen antiinflamasi telah dilaporkan lebih tinggi dari fenilbutazon dan setara dengan kurkumin (Sardjiman, 2000). Nugroho dkk (2009) telah membuktikan GVT-0 memiliki aktifitas sitotoksik dan antiproliferasi pada sel leukemia basofil tikus. Selain itu, GVT-0 juga dilaporkan memiliki aktifitas sebagai antiradikal bebas yang lebih poten dari kurkumin (Yuniarti, 2000).

Berdasarkan penelitian-penelitian tersebut, GVT- 0 jelas memiliki potensi yang lebih baik untuk dikembangkan pada skala industri. Selain efek farmakologisnya lebih poten dari kurkumin, senyawa tersebut juga memiliki kestabilan yang lebih baik. GVT-0 dapat disintesis menggunakan metode Samtisar (Samboedi-Timmerman-Sardjiman) yang telah dimodifikasi. Metode ini menggunakan *starting material* aseton dan vanilin dengan perbandingan jumlah mol 1:2. Proporsi perbandingan tersebut diperoleh dari bentuk struktur senyawa GVT-0 yang tersusun dari dua molekul vanilin dan satu molekul aseton. Variabel bebas yang berpengaruh dalam proses sintesis tersebut diantaranya adalah perbandingan penggunaan *starting material* penyusunnya dan pengaturan suhu serta drajat keasaman (pH) yang diberikan dalam proses tersebut. Reaksi kimia yang terjadi dalam proses sintesis GVT-0 adalah reaksi kondensasi Claisen-Schmidt yang dipercepat dengan memberikan kondisi katalisator asam dan pemanasan pada suhu tertentu. Rendemen yang dihasilkan akan bervariasi, bergantung pada faktor- faktor yang terlibat dalam sintesis GVT-0.

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh dari pemberian katalis asam dengan variasi kadar tertentu terhadap rendemen yang dihasilkan. Oswald (1902), mendefinisikan katalis sebagai suatu substansi yang mengubah laju suatu reaksi kimia tanpa terdapat sebagai produk akhir reaksi. Katalisator digunakan untuk mempercepat laju reaksi pembentukan GVT-0. Sintesis GVT-0 pada penelitian ini dilakukan dengan menggunakan variasi katalis asam berupa HCL pekat 37%. Rendemen yang didapat dari setiap kadar, akan dioptimalisasi menggunakan analisis regresi polinomial orde dua. Analisis regresi merupakan

uji yang digunakan untuk mengetahui hubungan matematis antara variabel terikat dengan variabel bebasnya. Analisis regresi polinomial orde dua adalah salah satu cabang dari analisis regresi. Analisis regresi ini adalah model regresi linier yang dibentuk dengan menjumlahkan pengaruh masing-masing variabel prediktor yang dipangkatkan meningkat sampai orde ke-n.

Penelitian ini merupakan salah satu tindakan yang dilakukan untuk melaksanakan perintah Allah SWT pada firman Allah SWT dalam Al Quran surat Al Imran ayat 190-191.

إِنَّ فِي خَلْقِ السَّمَوَاتِ وَالْأَرْضِ وَاخْتِلَافِ اللَّيْلِ وَالنَّهَارِ لَآيَاتٍ
 لِأُولِي الْأَلْبَابِ ﴿١٩٠﴾
 الَّذِينَ يَذْكُرُونَ اللَّهَ قِيَمًا وَقُعُودًا وَعَلَىٰ جُنُوبِهِمْ وَيَتَفَكَّرُونَ
 فِي خَلْقِ السَّمَوَاتِ وَالْأَرْضِ رَبَّنَا مَا خَلَقْتَ هَذَا بَطْلًا سُبْحَانَكَ فَقِنَا
 عَذَابَ النَّارِ ﴿١٩١﴾

Artinya :

"Sesungguhnya, dalam penciptaan langit dan bumi, dan silih bergantinya malam dan siang terdapat tanda-tanda (kebesaran Allah) bagi orang-orang yang berakal, (yaitu) orang-orang yang mengingat Allah sambil berdiri atau duduk atau dalam keadaan berbaring dan mereka memikirkan tentang penciptaan langit dan bumi (seraya berkata): 'Ya Rabb-kami, tiadalah Engkau menciptakan ini dengan sia-sia. Maha Suci Engkau, maka peliharalah kami dari siksa neraka.

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut diperoleh beberapa rumusan masalah sebagai berikut :

1. Bagaimanakah pengaruh pemberian katalis asam dengan variasi kadar tertentu terhadap hasil rendemen pada sintesis senyawa antikanker GVT- 0?
2. Berapakah kadar optimum dari pemberian katalis yang dilakukan, sehingga didapat hasil rendemen yang paling banyak?

C. Keaslian Penelitian

Beberapa penelitian tentang pengaruh pemberian kadar katalis asam terhadap analog kurkumin telah banyak dilakukan, seperti penelitian yang telah dilakukan oleh Muhammad Da'i dkk mengenai sintesis PGV-0 dengan katalis asam dan pengembangan analisis kemurnian dengan HPLC (*high performance liquid chromatography*). Namun sepengetahuan penulis, penelitian tentang pengaruh pemberian kadar katalis asam terhadap sintesis senyawa GVT- 0 ini belum pernah dilakukan. Penelitian ini dilakukan karena masih sedikitnya informasi mengenai variabel-variabel yang berpengaruh terhadap sintesis GVT-0. Fokus utama penelitian ini adalah mengetahui pengaruh variasi kadar asam yang ditambahkan pada proses sintesis GVT-0 terhadap rendemen yang dihasilkan pada proses sintesis GVT-0. Penelitian ini menggunakan dasar dari penelitian-penelitian sejenis yang telah dilakukan sebelumnya. Penelitian-penelitian tersebut dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Beberapa Penelitian GVT-0 Yang Telah Dilakukan

No.	Penelitian	Keterangan
1.	<p>Peneliti : Muhammad Novarizal Abdi Sahid</p> <p>Tahun publikasi : 2008</p> <p>Judul Penelitian : Profil kecepatan reaksi pembentukan GVT-0 dan uji aktifitas sitotoksik pada sel kanker payudara T47D</p> <p>Desain Penelitian : a). <i>Experimental analitik laboratorik, Sintesis</i> b). Sintesis gamavuton-0 dengan menggunakan <i>starting material</i> vanilin dan aseton, analisis profil kecepatan reaksi sintesis gamavuton-0, uji aktivitas sitotoksik gamavuton-0 pada sel T47D.</p> <p>Kesimpulan : a). Gamavuton-0 dapat disintesis dari starting material aseton dan vanilin dalam pelarut etanol dan katalis asam HCL 37% b). Gamavuton-0 memiliki aktivitas sitotoksik terhadap sel kanker payudara T74D c). Kecepatan rata-rata dari pembentukan GVT-0 adalah $4,36 \times 10^{-3}$</p>	
2.	<p>Peneliti : Fahrurozi</p> <p>Tahun publikasi : 2008</p> <p>Judul Penelitian : Pengaruh jumlah mol pereaksi pada sintesis senyawa gamavuton-0 dengan pelarut etanol dan uji sitotoksik terhadap sel HeLa</p> <p>Desain Penelitian : a). <i>Experimental laboratorik analitik, sintesis</i> b). Sintesis gamavuton-0 dengan menggunakan vanilin yang terlarut dalam etanol dan aseton, uji sitotoksik gamavuton-0 pada sel HeLa</p> <p>Kesimpulan : a). Gamavuton-0 dapat disintesis dari starting material aseton dan vanilin dalam pelarut etanol dan katalis asam HCL 37% b). Gamavuton-0 memiliki aktivitas sitotoksik terhadap sel HeLa</p>	

D. Tujuan Penelitian

Penelitian ini memiliki beberapa tujuan, diantaranya :

1. Mengetahui pengaruh variasi katalis asam yang ditambahkan pada sintesis senyawa GVT-0 terhadap rendemen yang dihasilkan.
2. Menentukan nilai optimal kadar katalis asam dalam proses sintesis senyawa GVT -0

E. Manfaat Penelitian

Masih sedikitnya informasi terkait sintesis GVT-0 dan variabel-variabel bebas yang mempengaruhinya menjadikan penelitian ini penting dilakukan. Manfaat yang didapat dengan diketahuinya pengaruh penambahan asam dengan kadar yang bervariasi dapat membantu optimalisasi sintesis GVT-0 menjadi lebih efektif dan efisien sehingga mampu mengurangi biaya produksi dan meningkatkan hasil rendemen dalam produksi senyawa GVT-0. Selain itu, penelitian ini juga dapat dijadikan sebagai acuan untuk penelitian lain.