

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Kanker merupakan salah satu penyebab utama kematian di seluruh dunia (Bray *et al.*, 2018). Kanker adalah penyakit multifaktorial yang ditandai dengan kelainan siklus sel meliputi pembelahan sel dan proliferasi yang tidak normal, penghindaran apoptosis sel, dan metastasis akibat mutasi genetik (Oliveira *et al.*, 2016). Salah satu jenis kanker yang sering terjadi ialah kanker kulit yang terdiri dari dua tipe yaitu non-melanoma (karsinoma sel basal dan karsinoma sel skuamosa) dan melanoma. Kanker kulit melanoma paling agresif dimana pertumbuhan sel abnormal terjadi di sel pigmen melanosit (Adamus-Grabicka *et al.*, 2024). Data GLOBOCAN (2022) menunjukkan bahwa terdapat 331.722 kasus melanoma kulit dengan jumlah kematian mencapai 58.667 jiwa di dunia. Tercatat 1.716 kasus baru melanoma dengan jumlah kematian sebanyak 774 jiwa di Indonesia (Ferlay *et al.*, 2021).

Paparan radiasi ultraviolet (UV) merupakan faktor risiko utama penyebab kanker kulit dengan presentase lebih dari 80% kasus (Jones *et al.*, 2020). Radiasi UV dapat menginduksi kerusakan DNA melalui produksi *reactive species oxygen* (ROS) yang mengakibatkan karsinogenesis kulit (Gracia-Cazaña *et al.*, 2020). Selain itu, faktor genetik dapat menjadi penyebab kanker ini. Sekitar 10-15% pasien melanoma merupakan melanoma familial akibat mutasi gen *cyclin dependent kinase inhibitor 2A* (CKDN2A) (Soura *et al.*, 2016). Pembedahan menjadi pengobatan utama untuk pasien kanker kulit stadium awal dan pada stadium lanjut biasanya direkomendasikan terapi lain seperti kemoterapi, imunoterapi, terapi fotodinamik atau terapi target (Domingues *et al.*, 2018). Kemoterapi dengan *DNA alkylating agent dacarbazine* (DTIC) memiliki tingkat respon 10-20%, namun dapat menyebabkan efek samping berupa mual, muntah, kelelahan dan penurunan jumlah sel darah (Lopes *et al.*, 2022).

Imunoterapi dengan inhibitor PD-1 agen tunggal (pembrolizumab dan nivolumab) diketahui dapat meningkatkan kelangsungan hidup pasien dengan

tingkat respon 34-44% pada kasus melanoma stadium IV (Pham *et al.*, 2023). Akan tetapi, di lain sisi metode ini dapat memicu reaksi imun yang berlebihan dan dapat merusak organ sehat seperti usus besar, hati, tiroid, dan paru-paru sehingga memerlukan pemantauan yang ketat (Jenkins & Fisher, 2021). Oleh karena itu, keadaan ini mendorong beberapa peneliti untuk mencari pengobatan alternatif yang memiliki efek samping lebih rendah untuk kanker kulit melalui pemanfaatan senyawa turunan vitamin E yaitu α -tokoferol suksinat (α -TOS) yang merupakan hasil esterifikasi α -tokoferol dan asam suksinat.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa α -TOS dapat menurunkan proliferasi dan meningkatkan apoptosis sel B16F10 dengan konsentrasi minimum 25 $\mu\text{g/mL}$ dan 100 $\mu\text{g/mL}$ setelah 24 jam inkubasi serta secara signifikan mampu menghambat pertumbuhan melanoma pada tikus secara *in vivo* (Malafa *et al.*, 2002). Modifikasi struktur α -tokoferol untuk menghasilkan turunan α -tokoferol yang memiliki aktivitas sebagai antikanker menjadi dasar dari penelitian ini melalui penggabungan vitamin E (α -tokoferol) dengan asam valerat. Asam valerat atau asam pentanoat merupakan asam alkil karboksilat rantai lurus yang ditemukan secara alami pada tanaman valerian (Goldberg & Rokem, 2009). Penelitian sebelumnya telah melaporkan bahwa senyawa asam valerat dapat berperan sebagai penghambat *histone deacetylase* (HDAC) potensial yang dapat meningkatkan apoptosis dengan efek antikanker pada kanker hati dan payudara (Han *et al.*, 2020; Shi *et al.*, 2021).

Sampai saat ini belum ada penelitian yang melaporkan tentang sintesis α -tokoferol valerat melalui metode Steglich menggunakan *Microwave Assisted Organic Synthesis* (MAOS) dan data toksisitas senyawa pada larva udang *Artemia salina* dengan metode *Brine Shrimp Lethality Test* (BSLT) serta kemampuan senyawa α -tokoferol valerat dalam menurunkan viabilitas sel kanker kulit B16F10 (melanoma *cell line*) menggunakan uji 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5 difenil tetrazolium bromida (MTT) sehingga hal ini menjadi kebaruan dalam penelitian.

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dipaparkan maka dapat dirumuskan permasalahan dalam penelitian ini, antara lain:

1. Bagaimana melakukan sintesis senyawa α -tokoferol valerat?
2. Bagaimana melakukan pemisahan dan pemurnian senyawa α -tokoferol valerat?
3. Bagaimana kemampuan toksisitas senyawa α -tokoferol valerat pada larva udang *Artemia salina* dengan metode BSLT?
4. Bagaimana kemampuan senyawa α -tokoferol valerat dalam menurunkan viabilitas sel B16F10 (melanoma *cell line*) dengan metode MTT *assay*?

C. Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah:

1. Melakukan sintesis senyawa α -tokoferol valerat melalui esterifikasi Steglich.
2. Melakukan pemisahan dan pemurnian senyawa α -tokoferol valerat dengan kromatografi kolom dan kromatografi preparatif.
3. Melakukan uji toksisitas senyawa α -tokoferol valerat dengan metode BSLT.
4. Melakukan uji sitotoksik untuk menganalisis kemampuan senyawa α -tokoferol valerat dalam menurunkan viabilitas sel B16F10 dengan metode MTT *assay*.

D. Manfaat Penelitian

1. Manfaat bagi penelitian, menambah wawasan dan pengetahuan terkait manfaat senyawa turunan α -tokoferol sebagai antikanker.
2. Manfaat bagi institusi, sebagai landasan dan dasar penelitian lanjutan mengenai sintesis metode Steglich dengan MAOS, uji toksisitas, dan uji sitotoksik.
3. Manfaat bagi masyarakat, diharapkan hasil penelitian senyawa α -tokoferol valerat dapat menjadi pertimbangan pencegahan dini (preventif) kanker kulit.