**SERAPAN SENYAWA ORGANIK VOLATIL SEBAGAI *BIOMARKER* PENYAKIT KANKER PARU**

**Absorption Of Volatile Organic Compounds As A Lung Cancer’s Biomarker**

**Donni Kis Apriyanto**1, **Mitrayana**2

1Jurusan Fisika, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Lampung

2Departemen Fisika, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Gadjah Mada

Korespondensi: donni.kis@fmipa.unila.ac.id

***ABSTRAK***

*Ulasan ini merupakan hasil studi literatur yang memberikan tinjauan umum serapan senyawa-senyawa organik volatil (Volatile Organic Compounds – VOC) yang dianggap sebagai penanda untuk kanker paru. Senyawa-senyawa ini dapat menyerap pada panjang gelombang tertentu. Senyawa-senyawa organik volatil yang teridentifikasi didaftar dan dijabarkan panjang gelombang yang dapat mereka serap. Studi literatur ini menghasilkan kelompok senyawa-senyawa organik volatile dapat menyerap pada rentang panjang gelombang inframerah. Senyawa organik volatile yang dapat menyerap pada panjang gelombang ultraviolet yaitu benzena. Hasil ulasan ini mungkin dapat bermanfaat untuk pengembangan skrinning kanker paru dengan menggunakan alat spektroskopi fotoakustik yang menggunakan sumber laser pada rentang panjang gelombang inframerah atau ultraviolet dengan memanfaatkan serapan panjang gelombang oleh senyawa-senyawa tertentu.*

***Keyword:*** *Biomarker, Kanker paru, Napas, Serapan, Spektroskopi*

***ABSTRACT***

*This review is the result of a literature study that provides a general collection of volatile organic compounds (VOC) which are considered as markers for lung cancer. These compounds can absorb certain long waves. The volatile organic compounds identified are listed and described in wavelengths that they can absorb. Literature studies that produce volatile organic compounds in the analysis wavelength range. The volatile organic compound in ultraviolet waves is benzene. The results of this review may be useful for the development of lung cancer screening by photoacoustic spectroscopic devices that use laser sources in the range of infrared or ultraviolet wavelengths by utilizing wavelength absorb by certain compounds.*

***Keyword:*** *Absorb, Biomarker, Breath, Lung Cancer, Spectroscopy*

**PENDAHULUAN**

Kanker merupakan kelompok besar penyakit yang dapat menyerang bagian tubuh manapun dan merupakan penyebab kematian nomor dua di dunia. Menurut data WHO (Anonymus, 2018) 1,76 juta kasus kematian diakibatkan kanker paru dari 9,6 juta kasus kematian karena kanker secara umum. Kanker paru merupakan penyumbang tertinggi kejadian kanker pada laki-laki di Indonesia (Komite Penanggulangan Kanker Nasional, 2017). Angka kejadian penyakit kanker di Indonesia berada pada urutan 8 di Asia Tenggara dengan angka kejadian rata-rata kematian 10,9/100.000 penduduk laki-laki (*Hari Kanker Sedunia 2019*, 2019).

Penyebab utama dari tingginya tingkat kematian akibat kanker paru adalah terlambat dalam mendiagnosis penyakit. Oleh karena itu, sangat penting dalam mendiagnosa penyakit kanker paru sejak dini (Saalberg and Wolff, 2016). Penegakan diagnosis kanker paru membutuhkan keterampilan dan sarana yang tidak sederhana dan memerlukan pendekatan yang erat dan kerja sama multidisiplin. Penemuan kanker paru pada stadium dini akan sangat membantu penderita, dan penemuan diagnosis dalam waktu yang lebih cepat memungkinkan penderita memperoleh kualitas hidup yang lebih baik ( Komite Penanggulangan Kanker Nasional, 2017).

Salah satu metode yang sedang dikembangkan dalam mendeteksi berbagai penyakit adalah analisis gas hembus napas. Hal ini dikaitkan dengan sifatnya yang non-invasive, mendapatkan sampel yang mudah dan potensi dalam memfasilitasi untuk mempercepat diagnosis (L *et al.*, 2017). Perkembangan analisis gas hembus napas sangat menjanjikan dalam biomarker kanker didasarkan pada volatolomik, yaitu pada analisis senyawa organik yang mudah menguap (semi-volatile dan sangat volatile) yang berasal dari sel kanker dan/atau lingkungan mikro sel kanker yang dapat dideteksi dalam cairan tubuh yang berbeda (gas hembus napas, darah, urin, keringat, dan lain-lain) tergantung pada jaringan/darah dan koefisien partisi darah/udara (Einoch Amor et al., 2019). Horyáth dkk. (Horváth et al., 2009) meninjau bukti ilmiah yang menunjukkan bahwa tanda kimia yang unik dapat dideteksi dalam napas pasien dengan kanker paru-paru dan profil biomarker napas yang dihembuskan dapat membantu pengambilan keputusan klinis.

Senyawa-senyawa organik volatil dalam gas hembus napas tersedia dalam jumlah yang sangat sedikit dari ppm hingga ppb. Metode yang pernah dilakukan untuk mendeteksi kandungan gas hembus nafas pada pasien kanker paru yaitu dengan spektrometer massa – reaksi transfer proton (*proton transfer reaction mass spectrometry* – PTR-MS) dan spektrometer massa kromatografi gas – mikroekstraksi fase solid (*solid phase microextraction – gas chromatography mass spectrometry* – SPME-GCMS). Namun SPME-GCMS ini relatif tidak sensitif karena komponen-komponen penanda penyakit kanker paru dalam gas hembus nafas pada relawan sehat tidak terdeteksi. Kekurangan lain, pada PTR-MS yaitu tidak bisa mengidentifikasi senyawa dengan pasti (Bajtarevic et al., 2009). Oleh karena itu diperlukan alat yang mampu mendeteksi senyawa organik volatil dengan sensitifitas yang tinggi. Salah satunya adalah spektroskopi fotoakustik laser CO2. Penelitian untuk menguji performa spektrometer fotoakustik laser CO2 dalam menganalisis konsentrasi senyawa-senyawa dalam gas hembus napas seperti penelitian yang dilakukan Mitrayana pada penderita diabetes dalam skala ppb (Tyas et al., 2018).

Tujuan penelitian ini diharapkan dapat dijadikan sebagai acuan dalam mendeteksi penyakit kanker paru dengan menganalisis gas hembus napas menggunakan spektrometer fotoakustik dengan sumber laser pada rentang panjang gelombang infrared, cahaya tampak atau ultraviolet. Selain itu penelitian ini dimungkinkan juga sebagai acuan analisis gas dengan menggunakan alat lain yang menggunakan prinsip penyerapan gelombang oleh gas.

**METODOLOGI**

Penelitian ini menggunakan metode studi literatur dengan artikel atau penelitian yang berhubungan dengan senyawa organik volatil sebagai biomarker penyakit paru. Senyawa-senyawa organik volatil yang diambil adalah senyawa-senyawa yang dideteksi menggunakan GCMS (*Gas Chromatography Mass Spectrometry*), PTR-MS (*Proton Transfer Reaction – Mass Spectrometry*) dan hidung elektronik (*electronic nose*). Data senyawa-senyawa yang didapatkan tersebut dicari nilai serapan panjang gelombang dengan studi literatur pula. Hasil yang didapat akan dikelompokkan terhadap senyawa-senyawa yang dapat menyerap panjang gelombang infrared, cahaya tampak atau ultraviolet.

**HASIL DAN PEMBAHASAN**

Saalberg dkk. (Saalberg & Wolff, 2016) mengumpulkan senyawa-senyawa organik volatile yang dapat digunakan sebagai biomarker kanker paru. Tujuh puluh tujuh senyawa telah diidentifikasi dengan 33 senyawa organik volatile diantaranya ditemukan sebagai biomarker kanker paru oleh lebih dari satu penelitian. Senyawa organik volatile tersebut yang diteliti menggunakan deteksi GCMS, SPME-GC dan SPME-GCMS disajikan pada **Tabel 1**.

**Tabel 1. Senyawa-senyawa organik volatile biomarker kanker paru**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| No. | VOC | Rumus Senyawa (“Rumus Senyawa,” 2019) | Teknik Deteksi |
| 1 | 2-Butanona (Metil etil keton) | C2H5COCH3 | SPME-GCMS, GCMS |
| 2 | 1-propanol | CH3CH2CH2OH (C3H8O) | SPME-GCMS |
| 3 | Isoprena (2-metil-1,3-butadin) | CH2=CHC(CH3)=CH2 | SPME-GCMS, SPME-GC |
| 4 | Etilbenzena | C6H5C2H5 | SPME-GCMS, GCMS |
| 5 | Stirena (Etenilbenzena) | C6H5CH=CH2 (C8H8) | SPME-GC, GCMS, SPME-GCMS |
| 6 | Heksanal | CH3(CH2)4CHO | SPME-GC, SPME-GCMS |
| 7 | Asetone (Propanon) | CH3COCH3 | SPME-GCMS, GCMS |
| 8 | 2-pentanona (Metil propil keton) | CH3COCH2CH2CH3 | GCMS, SPME-GCMS |
| 9 | 2-propanol (Isopropilalkohol, Isopropanol) | (CH3)2CHOH | GCMS, SPME-GCMS |
| 10 | Dekana | CH3(CH2)8CH3 | SPME-GC, GCMS, SPME-GCMS |
| 11 | Benzena | C6H6 | SPME-GC, GCMS, SPME-GCMS |
| 12 | Heptanal | CH3(CH2)5CHO | SPME-GC, SPME-GCMS |
| 13 | Butana | CH3CH2CH2CH3 | SPME-GCMS, GCMS |
| 14 | Propanal | CH3CH2CHO | SPME-GCMS |
| 15 | n-pentana | CH3(CH2)3CH3 | SPME-GCMS, GCMS |
| 16 | Benzaldehida | C6H5CHO | SPME-GCMS |
| 17 | Butanal (Butiraldehida) | CH3CH2CH2CHO | SPME-GCMS, GCMS |
| 18 | Undekana | CH3(CH2)9CH3 | GCMS |
| 19 | Propil benzena | C6H5CH2CH2CH3 | GCMS |
| 20 | 1,2,4-trimetil benzena | C6H3(CH3)3 | SPME-GCMS |
| 21 | Metil siklopentana | C5H9CH3 | GCMS |
| 22 | 3-hidroksi-2-butanon (Asetoin) | CH3COCH(OH)CH3 | SPME-GCMS |
| 23 | Pentanal | CH3(CH2)3CHO | SPME-GCMS |
| 24 | Octanal | CH3(CH2)6CHO | SPME-GCMS |
| 25 | Nonanal | CH3(CH2)7CHO | SPME-GCMS |
| 26 | Dimetil sulfida | (CH3)2S | SPME-GCMS |
| 27 | 4-metil oktana | C9H20 | GCMS |
| 28 | Propana | CH3CH2CH3 | SPME-GCMS |
| 29 | Isoheksana (2-metil pentana) | CH3CH2CH2CH(CH3)2 | SPME-GCMS |
| 30 | Heptana | CH3(CH2)5CH3 | SPME-GCMS |

Senyawa organik seperti hidrokarbon rendah (C2H4, CxHx) dan aldehida dan keton (komponen C-H dengan setidaknya memiliki satu ikatan rangkap C-O) berada pada rentang energi 2600 cm-1 dan 3200 cm-1 (Grosch, 2014). Selain pada rentang tersebut, serapan keton juga dapat berada pada rentang 700 cm-1 – 1780 cm-1 (Harrison et al., 2011). Beberapa senyawa organik berada pada rentang energi inframerah dan ultraviolet seperti yang disajikan pada **Tabel 2.**

**Tabel 2. Daerah serapan senyawa-senyawa organik volatile biomarker kanker paru**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| No. | VOC | Rumus Senyawa | Rentang serapan (cm-1) |
| 1 | 2-Butanon (Metil etil keton) | C2H5COCH3 | 550 – 6500(Sharpe et al., 2004) |
| 2 | Isoprena (2-metil-1,3-butadin) | CH2=CHC(CH3)=CH2 | 600 – 6500(Sharpe et al., 2004) |
| 3 | Etilbenzena | C6H5C2H5 | 600 – 6500(Sharpe et al., 2004) |
| 4 | Aseton (Propanon) | CH3COCH3 | 700 – 1780(Harrison et al., 2011) |
| 5 | Benzena | C6H6 | 600 – 6500(Rinsland et al., 2008)  36990 - 41785(Fally et al., 2009) |
| 6 | Benzaldehida | C6H5CHO | 600 – 6500(Sharpe et al., 2004) |
| 7 | Dimetil sulfida | (CH3)2S | 600 – 6500(Sharpe et al., 2004) |
| 8 | Propana | CH3CH2CH3 | 600 – 6500(Sharpe et al., 2004)  2540 – 3300(Harrison & Bernath, 2010) |

Rentang serapan pada **Tabel 2** dapat dibedakan menjadi 2 golongan, yaitu rentang energi pada serapan inframerah (100 cm-1 sampai 10.000 cm-1) (Silverstein et al., 1949) dan rentang energi pada serapan ultraviolet. Senyawa-senyawa organik volatil pada **Tabel 2**, seluruhnya dapat menyerap pada rentang inframerah baik inframerah dekat sampai inframerah jauh, sehingga senyawa-senyawa tersebut dapat dideteksi menggunakan spektrometer dengan sumber laser pada rentang panjang gelombang inframerah. Senyawa pada **Tabel 2** yang menyerap pada rentang ultraviolet adalah benzena, sehingga senyawa ini dapat digunakan pada spektrometer dengan sumber laser pada rentang panjang gelombang ultraviolet.

**SIMPULAN**

Senyawa-senyawa organik volatil yang dapat digunakan sebagai *biomarker* penyakit paru dapat menyerap pada rentang panjang gelombang inframerah sehingga senyawa-senyawa ini dapat dideteksi dengan menggunakan spektrometer dengan sumber laser inframerah. Senyawa yang dapat dideteksi dengan spectrometer dengan sumber laser ultraviolet yaitu benzena.

**REFERENSI**

Anonymus. (2018). *Cancer*. https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cancer

Bajtarevic, A., Ager, C., Pienz, M., Klieber, M., Schwarz, K., Ligor, M., Ligor, T., Filipiak, W., Denz, H., Fiegl, M., Hilbe, W., Weiss, W., Lukas, P., Jamnig, H., Hackl, M., Haidenberger, A., Buszewski, B., Miekisch, W., Schubert, J., & Amann, A. (2009). Noninvasive detection of lung cancer by analysis of exhaled breath. *BMC Cancer*, *9*, 348. https://doi.org/10.1186/1471-2407-9-348

Einoch Amor, R., Nakhleh, M. K., Barash, O., & Haick, H. (2019). Breath analysis of cancer in the present and the future. *European Respiratory Review : An Official Journal of the European Respiratory Society*, *28*(152), 1–10. https://doi.org/10.1183/16000617.0002-2019

Fally, S., Carleer, M., & Vandaele, A. C. (2009). UV Fourier transform absorption cross sections of benzene, toluene, meta-, ortho-, and para-xylene. *Journal of Quantitative Spectroscopy and Radiative Transfer*, *110*(9–10), 766–782. https://doi.org/10.1016/j.jqsrt.2008.11.014

Grosch, H. (2014). *Optical Absorption Spectroscopy for Gas Analysis in Biomass Gasification*. Danmarks Tekniske Universitet (DTU).

*Hari Kanker Sedunia 2019*. (2019). http://www.depkes.go.id/article/view/19020100003/hari-kanker-sedunia-2019.html

Harrison, J. J., & Bernath, P. F. (2010). Infrared absorption cross sections for propane (C3H8) in the 3μm region. *Journal of Quantitative Spectroscopy and Radiative Transfer*, *111*(9), 1282–1288. https://doi.org/10.1016/j.jqsrt.2009.11.027

Harrison, J. J., Humpage, N., Allen, N. D. C., Waterfall, A. M., Bernath, P. F., & Remedios, J. J. (2011). Mid-infrared absorption cross sections for acetone (propanone). *Journal of Quantitative Spectroscopy and Radiative Transfer*, *112*(3), 457–464. https://doi.org/10.1016/j.jqsrt.2010.09.002

Horváth, I., Lázár, Z., Gyulai, N., Kollai, M., & Losonczy, G. (2009). Exhaled biomarkers in lung cancer. *European Respiratory Journal*, *34*(1), 261–275. https://doi.org/10.1183/09031936.00142508

Lawal, O., Ahmed, W. M., Nijsen, T. M. E., Goodacre, R., & Fowler, S. J. (2017). Exhaled breath analysis: a review of ‘breath-taking’ methods for off-line analysis. *Metabolomics*, *13*(10), 1–16. https://doi.org/10.1007/s11306-017-1241-8

Nasional, K. P. K. (2017). *Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran: Kanker Paru*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.

Rinsland, C. P., Devi, V. M., Blake, T. A., Sams, R. L., Sharpe, S., & Chiou, L. (2008). Quantitative measurement of integrated band intensities of benzene vapor in the mid-infrared at 278, 298, and 323 K. *Journal of Quantitative Spectroscopy and Radiative Transfer*, *109*(15), 2511–2522. https://doi.org/10.1016/j.jqsrt.2008.04.007

*Rumus Senyawa*. (2019). https://www.sigmaaldrich.com/catalog/search

Saalberg, Y., & Wolff, M. (2016). VOC breath biomarkers in lung cancer. *Clinica Chimica Acta*, *459*, 5–9. https://doi.org/10.1016/j.cca.2016.05.013

Sharpe, S. W., Johnson, T. J., Sams, R. L., Chu, P. M., Rhoderick, G. C., & Johnson, P. A. (2004). Gas-Phase Databases for Quantitative Infrared Spectroscopy. *Applied Spectroscopy*, *58*(12), 1452–1461. https://doi.org/10.1366/0003702042641281

Silverstein, R. M., Webster, F. X., & Kiemle, D. J. (1949). Spectrometric Identification of Organic Compounds. In *Analytical Chemistry* (7th ed., Vol. 21, Issue 4). John Wiley & Sons, Inc. https://doi.org/10.1021/ac60028a006

Tyas, F. H., Nikita, J. G., Apriyanto, D. K., Mitrayana, & Amin, M. N. (2018). The Performance of CO2 Laser Photoacoustic Spectrometer in Concentration Acetone Detection As Biomarker for Diabetes Mellitus Type 2. *Journal of Physics: Conference Series*. https://doi.org/10.1088/1742-6596/1011/1/012056