

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Kanker adalah suatu kelompok penyakit yang mempunyai karakteristik tak terkontrolnya pertumbuhan dan penyebaran dari sel yang tidak normal. Jika penyebarannya tidak terkontrol maka akan berakibat kematian. Kanker disebabkan oleh faktor eksternal dan internal. Faktor eksternal contohnya rokok, organisme yang menginfeksi, bahan kimia dan radiasi. Faktor internal contohnya faktor keturunan, hormon, kondisi imun, dan mutasi yang terjadi pada metabolisme. Semua faktor umum ini dapat terjadi secara bersamaan atau bertahap pada pembentukan kanker. Kanker dapat di sembuhkan dengan cara operasi, radiasi, kemoterapi, terapi hormon, *biological therapy* dan *targeted therapy*. (Alteri *et al.*, 2013)

Penyakit kanker merupakan penyebab utama kematian setelah penyakit kardiovaskuler. Kanker mengakibatkan kematian di seluruh dunia dengan jumlah total kasus global yang terus meningkat. Jumlah kematian kanker global diperkirakan meningkat 45% dari 2007 sampai 2030 (dari 7,9 juta sampai 11,5 juta kematian), yang dipengaruhi oleh sebagian peningkatan dan penuaan populasi global. Perkiraan peningkatan angka kematian diharapkan menurun pada negara yang mempunyai sumber daya alam yang banyak. Kasus baru kanker dalam periode yang sama diperkirakan melonjak dari 11,3 juta pada tahun 2007 ke 15,5 juta pada tahun 2030. (WHO, 2014)

Berbagai bentuk dari kemoterapi ditujukan pada proses pembelahan sel. Hal ini disebabkan sel-sel kanker lebih mudah melakukan replikasi daripada sel normal. Secara teoritis pemberian dosis kemoterapi berturut-

turut akan mengakibatkan penurunan tetap jumlah sel – sel kanker pada setiap siklus. Sayangnya, dinamika ini tidak diamati dalam praktek klinis. (Payne and Miles, 2008)

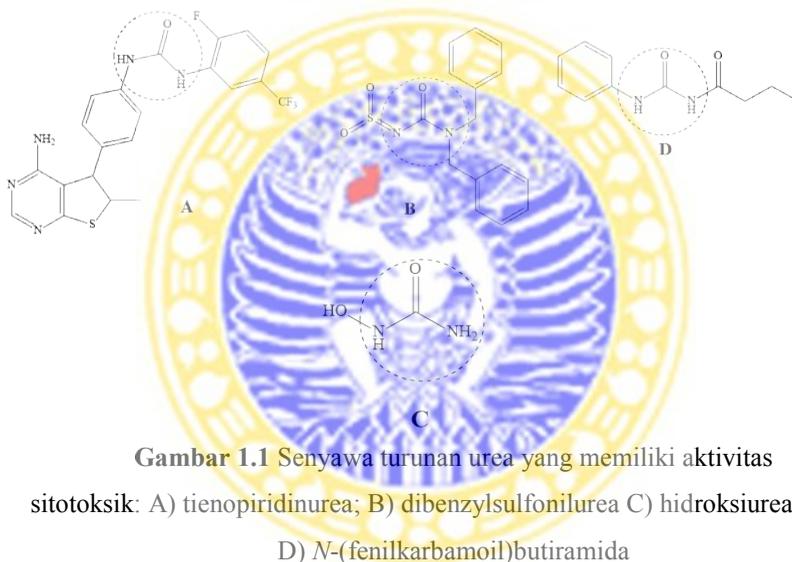
Salah satu senyawa yang berpotensi untuk dikembangkan sebagai antikanker adalah turunan urea. Turunan *N*-Nitrosoureas, benzoylurea, tiourea, dan diarsulfonilurea adalah contoh dari obat-obat yang berguna sebagai antikanker dengan aktivitas yang luas terhadap berbagai leukemia dan tumor. Dalam beberapa tahun terakhir ini telah banyak dipublikasi tentang sintesis dan aspek mekanik dari potensi obat antikanker turunan urea. Hasil penelitian sepuluh tahun terakhir ini, turunan urea sebagai antikanker dan terbagi menjadi tiga golongan yaitu turunan aromatis urea, heterosiklik urea dan thiourea sebagai struktur dasar. (Li, *et al.*, 2009)

Berbagai macam penelitian yang dilakukan mengkonfirmasi bahwa turunan urea memiliki aktivitas sitotoksik. Contohnya adalah tienopiridinurea yang bekerja sebagai sitotoksik dengan cara menghambat KDR kinase (Heyman, *et al.*, 2006), Diarsulfonilurea bekerja sebagai senyawa sitotoksik dengan cara menghambat aktivitas oksidasi NADH permukaan luar membran plasma sel kanker (Gil *et al.*, 1999). Dari berbagai macam contoh senyawa antikanker, hidroksiurea adalah obat antikanker yang telah digunakan secara klinis. Hidroksiurea memiliki nama dagang Hydrea, bekerja secara khas pada fase S, digunakan untuk pengobatan leukemia mielositik kronik dan melanoma (Diyah dan Hardjono, 2000).

Dalam rangka mengoptimalkan aktivitas biologis dari suatu struktur senyawa dilakukan modifikasi molekul senyawa penuntun. Senyawa penuntun adalah bahan awal pengembangan obat baru untuk mendapatkan obat dengan aktivitas biologis yang lebih optimal, aman, spesifik, dan efek samping minimal. Modifikasi senyawa penuntun dilakukan salah satunya

dengan memasukkan gugus-gugus yang memiliki sifat lipofilik, elektronik, dan sterik tertentu. Sifat lipofilik berkaitan dengan kemampuan senyawa dalam menembus membran biologis, sifat elektronik berpengaruh dalam interaksi antara obat dengan reseptornya dan sifat sterik berkaitan dengan kesesuaian senyawa obat dengan reseptornya.

Struktur *N*-(fenilkarbamoil)butiramida, tienopiridinurea, hidroksiurea, dan dibenzylsulfonilurea, dapat dilihat pada gambar 1.1.



Gambar 1.1 Senyawa turunan urea yang memiliki aktivitas sitotoksik: A) tienopiridinurea; B) dibenzylsulfonilurea C) hidroksiurea; D) *N*-(fenilkarbamoil)butiramida

Untuk meningkatkan sifat lipofilitas dapat dilakukan dengan mensubstitusi senyawa penuntun dengan gugus yang lebih lipofil atau gugus non-polar. (Diyah dan Hardjono, 2000)

Pada penelitian ini akan disintesis senyawa *N*-(fenilkarbamoil)butiramida (gambar 1.1) yang merupakan salah satu

senyawa hasil modifikasi dari fenilurea yang diharapkan mempunyai aktivitas sitotoksik karena mengandung gugus farmakofor urea.

Dari hasil perhitungan nilai parameter sifat fisika kimia dengan program *Chemoffice 2010* diketahui bahwa urea mempunyai nilai $\log P = -3$, Hidroksiurea mempunyai nilai $\log P = -1,12$; fenil urea mempunyai nilai $\log P = 0,86$; sedang *N*-(fenilkarbamoil)butiramida mempunyai nilai $\log P = 1,63$; yang berarti *N*-(fenilkarbamoil)butiramida mempunyai sifat lipofilitas yang lebih besar dibanding fenilurea. Dengan adanya peningkatan lipofilitas tersebut, diharapkan penembusan membran biologis dari senyawa akan meningkat dan jumlah senyawa yang akan berinteraksi dengan reseptor juga meningkat.

Sebelum dilakukan sintesis senyawa *N*-(fenilkarbamoil)butiramida dilakukan terlebih dahulu uji *in silico* untuk melihat apakah senyawa *N*-(fenilkarbamoil)butiramida layak untuk disintesis. Uji *in silico* dilakukan dengan menggunakan program komputer *virtual docking*. Digunakan program *Molegro Virtual Docker* (MVD) karena telah terbukti menghasilkan akurasi *docking* yang lebih tinggi dibandingkan produk *virtual docking* lainnya. Parameter yang digunakan adalah *rerank score* yang dapat menunjukkan kekuatan atau energi yang dibutuhkan untuk ikatan antara senyawa ligan dengan reseptor (MVD *Manual*). Semakin rendah nilai *rerank score*, energi yang diperlukan untuk ikatan antara ligan dengan reseptor semakin rendah, semakin stabil ikatan senyawa tersebut, dan diprediksikan semakin aktif senyawa tersebut. Pada uji *in silico* ini digunakan reseptor *check point* protein kinase kode 2YWP. Ada beberapa reseptor protein kinase seperti IIA8, 1NVQ, 1NVR, 2YWP, dipilih reseptor kode 2YWP karena ligannya mengandung gugus farmakofor urea. Pada uji *in silico* dengan *Molegro Virtual Docker* (MVD)

didapatkan *rerank score* untuk senyawa *N*-(fenilkarbamoil)butiramida sebesar -74,5426; sedang *rerank score* dengan menggunakan reseptor yang sama untuk hidroksiurea sebesar -33,2. Sehingga dapat disimpulkan bahwa senyawa *N*-(fenilkarbamoil)butiramida layak untuk disintesis karena diprediksi mempunyai aktivitas antikanker yang lebih besar dibanding hidroksiurea, senyawa antikanker yang sudah digunakan secara klinis.

Sintesis senyawa *N*-(fenilkarbamoil)butiramida dilakukan dengan menggunakan reaksi *Schotten-Baumann* yang dimodifikasi, dengan mereaksikan fenilurea dengan butiril klorida. Fenilurea memiliki gugus NH₂ yang bersifat nukleofil, sedangkan butiril klorida, memiliki atom C yang bermuatan positif, sehingga terjadi reaksi asilasi membentuk *N*-(fenilkarbamoil)butiramida. Setelah senyawa berhasil disintesis, kemudian dilakukan pengamatan kualitatif untuk membuktikan apakah senyawa tersebut murni atau tidak. Uji kemurnian dilakukan dengan metode penentuan jarak lebur dan Kromatografi Lapis Tipis (KLT), Setelah diuji kemurniannya, dilakukan konfirmasi struktur senyawa hasil sintesis dengan menggunakan spektrofotometri Inframerah dan spektroskopi ¹H-NMR (*Nuclear Magnetic Resonance*).

Setelah itu dilakukan uji *in vitro* aktivitas sitotoksiknya. Uji *in vitro* dilakukan dengan menggunakan metode MTT atau 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2-5-diphenyltetrazolium bromide. Metode MTT dipilih karena cepat dan mempunyai reproduibilitas yang tinggi, menggunakan *cell line* sel HeLa. Pada metode MTT dilakukan penghitungan IC₅₀ yaitu konsentrasi senyawa yang dapat menghambat aktivitas sel kanker sebesar 50% dari aktivitas awal. Pada uji *in vitro* ini digunakan kontrol positif dan kontrol negatif. Kontrol positif digunakan sebagai pembanding senyawa yang diuji untuk membuktikan bahwa metode

yang dilakukan adalah benar. Sebagai kontrol positif digunakan hidroksiurea sebagai produk antikanker yang sudah digunakan secara klinis.

1.2 Rumusan masalah

1. Apakah senyawa *N*-(fenilkarbamoil)butiramida dapat disintesis melalui reaksi asilasi antara fenilurea dan isobutiril klorida, serta berapa persentase hasilnya?
2. Bagaimana aktivitas sitotoksik secara *invitro* dengan metode MTT senyawa *N*-(fenilkarbamoil)butiramida dibandingkan dengan hidroksiurea?

1.3 Tujuan penelitian

1. Mendapatkan senyawa *N*-(fenilkarbamoil)butiramida, yang diperoleh dari reaksi asilasi antara fenilurea dan butiril klorida.
2. Membandingkan aktivitas sitotoksik secara *invitro* dengan metode MTT senyawa *N*-(fenilkarbamoil)butiramida dan hidroksiurea.

1.4 Hipotesis

1. Senyawa *N*-(fenilkarbamoil)butiramida dapat disintesis dari reaksi asilasi antara fenilurea dan butiril klorida.
2. Senyawa *N*-(fenilkarbamoil)butiramida secara *invitro* dengan metode MTT mempunyai aktivitas sitotoksik lebih besar dibanding hidroksiurea.

1.5 Manfaat penelitian

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan diharapkan senyawa *N*-(fenilkarbamoil)butiramida mempunyai aktivitas sitotoksik sebagai senyawa antikanker sehingga bisa dikembangkan lebih lanjut dengan melakukan penelitian-penelitian melalui serangkaian pengujian dengan tujuan mendapatkan senyawa antikanker dengan aktivitas sitotoksik yang lebih besar, sehingga berguna bagi dunia kesehatan dan harapan hidup manusia menjadi lebih besar.

