

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker merupakan salah satu penyakit tidak menular yang telah menjadi masalah kesehatan di dunia, termasuk di Indonesia. Data Badan Kesehatan Dunia (WHO) tahun 2010 menunjukkan kanker merupakan penyebab kematian nomor 2 setelah penyakit kardiovaskuler. Sedangkan berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas, 2007) kanker menempati urutan ke 6 penyebab kematian terbesar di Indonesia. Kanker dapat menyerang semua kelompok umur, masyarakat miskin dan kaya dan semua strata pendidikan, dari tidak sekolah sampai perguruan tinggi (Depkes RI, 2012).

Kanker merupakan penyebab utama kematian di seluruh dunia, 7,6 juta kematian (sekitar 13% dari semua kematian) pada tahun 2008. Sekitar 30% dari kematian akibat kanker disebabkan oleh obesitas, kurang mengonsumsi buah dan sayuran, kurangnya aktivitas fisik, konsumsi tembakau dan konsumsi alkohol. Kematian akibat kanker di seluruh dunia diproyeksikan akan terus meningkat, dengan perkiraan 13,1 juta kematian pada tahun 2030 (WHO, 2013). Data statistik Sistem Informasi Rumah Sakit (SIRS) tahun 2006, menunjukkan bahwa kanker payudara menempati urutan pertama (19,46%), disusul kanker leher rahim (11,07%), kanker hati dan saluran empedu intrahepatik (8,12%), limfoma non Hodgkin (6,77%) dan leukimia (5,93%) (Depkes RI, 2009).

Pengobatan kanker dapat dilakukan dengan kemoterapi, yang bertujuan merusak secara selektif sel tumor yang berbahaya tanpa mengganggu sel normal. Tujuan ini sering mengalami kegagalan dan sampai

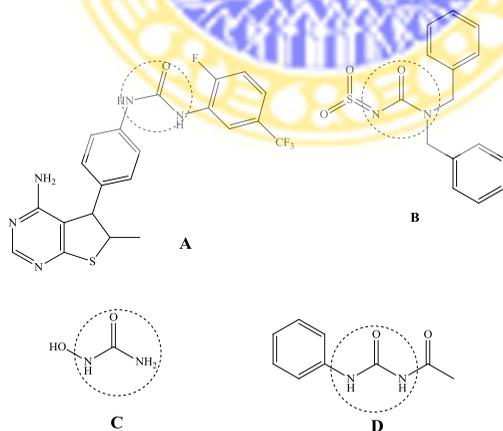
sekarang masih sedikit sekali obat antikanker yang bekerja secara selektif untuk pengobatan jenis kanker tertentu. Kegagalan tersebut disebabkan oleh berbagai macam faktor, antara lain: perbedaan morfologi antara sel normal dan sel kanker kecil sekali, banyak sel kanker tidak dianggap substansi asing bagi *host*, resistensi sel kanker terhadap antikanker, obat kanker bersifat toksik, dan obat kanker bersifat karsinogenik, teratogenik, dan mutagenik (Siswandono dan Soekardjo, 1998).

Berdasarkan fakta yang terjadi mengenai perkembangan kanker yang sangat pesat dan mematikan maka dilakukan pengembangan obat untuk menangani penyakit kanker, dengan tujuan memperoleh obat dengan aktivitas yang lebih tinggi, toksisitas lebih rendah dan bekerja lebih selektif. Obat kanker yang telah ada yaitu klorambusil dan melfalan. (Siswandono dan Soekardjo, 2000).

Dalam rangka mengoptimalkan aktivitas biologis dari suatu struktur senyawa maka dilakukan modifikasi molekul atau struktur dari 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 antara lain 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. Untuk meningkatkan sifat lipofilitas dapat dilakukan dengan mensubstitusi senyawa penuntun dengan gugus yang lebih lipofil atau gugus non-polar. Untuk meningkatkan sifat elektronik dapat dilakukan

dengan memasukkan substituen yang bersifat elektronegatif, seperti gugus halogen (Siswandono dan Soekardjo,2000).

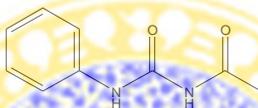
Salah satu senyawa yang memiliki aktivitas sitotoksik yang dapat dikembangkan menjadi obat antikanker adalah urea. Berdasarkan riset yang dilakukan oleh *University of Illions Medical Center* pada tahun 1977, urea memiliki aktivitas sitotoksik dengan menghambat pertumbuhan sel yang tidak terkontrol dan mengganggu matriks air pada sel kanker (Pelton and Overholser, 1994). Berbagai macam penelitian yang dilakukan, mengkonfirmasi bahwa turunan urea juga memiliki aktivitas sitotoksik. Contohnya adalah tienopiridinurea yang bekerja sebagai sitotoksik dengan cara menghambat KDR kinase (Heyman *et al*, 2006), diarilsulfonilurea bekerja sebagai senyawa sitotoksik dengan cara menghambat aktivitas oksidasi NADH yang berada pada permukaan luar membran plasma sel kanker (Gil *et al*, 1999). Hidroksiurea adalah turunan urea yang telah digunakan secara klinis dalam pengobatan kanker. Hidroksiurea bekerja secara khas pada fase S dengan menghambat enzim ribonukleotida reduktase (Siswandono dan Soekardjo,2000).



Gambar 1.1 Senyawa turunan urea yang memiliki aktivitas sitotoksik:

a) tienopiridinurea; b) diarilsulfonilurea ; c) hidroksiurea ; d) *N*-(fenilkarbamoil)asetamida

Fenilurea yang diperoleh dari hasil substitusi atom H pada gugus NH₂ureadengan gugus fenil akan dikembangkan lebih lanjut sebagai antikanker. Turunan fenilurea diketahui mempunyai aktivitas antikanker (*Wang et al, 2009*). Pada penelitian ini, dilakukan modifikasi fenilurea menjadi *N*-(fenilkarbamoil)asetamida.



Gambar 1.2 *N*-(fenilkarbamoil)asetamida

Nilai parameter sifat kimia fisika dari program Chemoffice Ultra 2008 diketahui bahwa hidroksiurea yang merupakan senyawa antikanker yang sudah digunakan secara klinis mempunyai nilai log P = -1,12. Sedangkan senyawa *N*-(fenilkarbamoil)asetamida mempunyai nilai log P = 0,56 yang berarti *N*-(fenilkarbamoil)asetamida mempunyai lipofilisitas yang lebih besar dibandingkan dengan senyawa hidroksiurea. Dengan adanya peningkatan lipofilisitas (peningkatan log P) dari senyawa tersebut, diharapkan dapat meningkatkan jumlah senyawa yang dapat menembus membran biologis sehingga meningkatkan jumlah senyawa yang berinteraksi dengan reseptor, dan berdampak pada peningkatan aktivitas biologis.

Sebelum dilakukan sintesis senyawa *N*-(fenilkarbamoil)asetamida dilakukan terlebih dahulu dilakukan uji *in silico* untuk melihat apakah senyawa *N*-(fenilkarbamoil)asetamida layak untuk disintesis. Uji *in silico* dilakukan dengan menggunakan program *Molegro Virtual Docker* (MVD).

Senyawa diprediksi mempunyai aktivitas yang tinggi jika dapat berinteraksi dengan reseptor secara kuat, ditunjukkan oleh *rerank score* yang merupakan energi interaksi ligan-reseptor (www.molegro.com). Makin rendah *rerank score*, semakin rendah energi yang dibutuhkan untuk pengikatan obat-reseptor, semakin stabil kekuatan ikatan tersebut, dan hal ini dapat untuk memprediksi aktivitas biologis suatu senyawa. Pada uji *in silico* digunakan reseptor CHK1(*check point kinase 1*) yaitu protein 2YWP. Ada beberapa reseptor protein kinase seperti 3KGV. Dipilih protein kode 2YWP karena protein tersebut mempunyai ligan A42 yang mengandung gugus kromofor N-CO-N seperti pada hidroksiurea (Gambar 2.2). Pada uji *in silico* dengan *Molegro Virtual Docker* (MVD) didapatkan nilai *rerank score* untuk senyawa *N*-(fenilkarbamoi)asetamida sebesar -62,1984 kkal/mol, sedang nilai *rerank score* hidroksiurea dengan reseptor 2YWP sebesar -32,8856 kkal/mol sehingga senyawa *N*-(fenilkarbamoi)asetamida layak untuk disintesis karena memiliki *rerank score* yang lebih tinggi dari senyawa hidroksiurea, yang berarti senyawa tersebut diprediksi mempunyai aktivitas sitotoksik yang lebih besar dibanding hidroksiurea.

Sintesis senyawa *N*-(fenilkarbamoi)asetamida dilakukan dengan menggunakan reaksi *Schotten-Baumann* yang dimodifikasi. Sintesis senyawa *N*-(fenilkarbamoi)asetamida dilakukan dengan mereaksikan fenilurea dengan asetil klorida. Fenilurea memiliki gugus NH₂ yang bersifat nukleofil, sedangkan asetil klorida memiliki atom C karbonil yang bermuatan positif parsial, sehingga terjadi reaksi asilasi membentuk *N*-(fenilkarbamoi)asetamida. Untuk menentukan struktur senyawa hasil sintesis dilakukan pemeriksaan secara spektrofotometri Inframerah dan spektroskopi¹H-NMR (*Nuclear Magnetic Resonance*).

Setelah senyawa telah diuji kemurnian dan dilakukan konfirmasi struktur, dilakukan uji aktivitas sitotoksik senyawa *N*-(fenilkarbamoil)asetamida dengan metode BST (*Brine Shrimp Lethality Test*). Hewan uji yang digunakan adalah larva udang *Artemia sp.* Hasil uji toksisitas ini dapat diketahui jumlah kematian larva udang *Artemia sp.* pada pemberian senyawa uji pada beberapa kadar. Kemudian data tersebut diproses dengan komputer program SPSS menggunakan analisis probit untuk menghitung nilai LC_{50} , yaitu kadar yang menyebabkan kematian larva *Artemia sp.* sebesar 50% (Meyer, 1982). Kontrol positif yang digunakan sebagai pembanding senyawa yang diuji yaitu obat hidroksiurea sebagai produk antikanker yang sudah digunakan secara klinis.



1.2 Rumusan Masalah

- 1) Apakah senyawa *N*-(fenilkarbamoil)asetamida dapat disintesis melalui reaksi asilasi antara fenilurea dan asetil klorida dan berapa presentase hasilnya ?
- 2) Apakah senyawa *N*-(fenilkarbamoil)asetamida mempunyai aktivitas sitotoksik yang lebih tinggi dibanding hidroksiurea pada uji menggunakan metode *Brine Shrimp Lethality Test* (BST)?

1.3 Tujuan Penelitian

- 1) Memperoleh senyawa *N*-(fenilkarbamoil)asetamida dari reaksi asilasi antara fenilurea dan asetil klorida.
- 2) Membandingkan aktivitas sitotoksik senyawa *N*-(fenilkarbamoil)asetamida dan hidroksiurea berdasarkan metode *Brine Shrimp Lethality Test* (BST)

1.4 Manfaat Penelitian

Memperoleh senyawa baru turunan urea yaitu *N*-(fenilkarbamoil)asetamida yang memiliki aktivitas sitotoksik yang potensinya lebih besar daripada hidroksiurea yang telah digunakan secara klinis.