

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

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, 2000).

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 diantaranya adalah klorambusil dan melfalan (Siswandono dan Soekardjo, 2000).

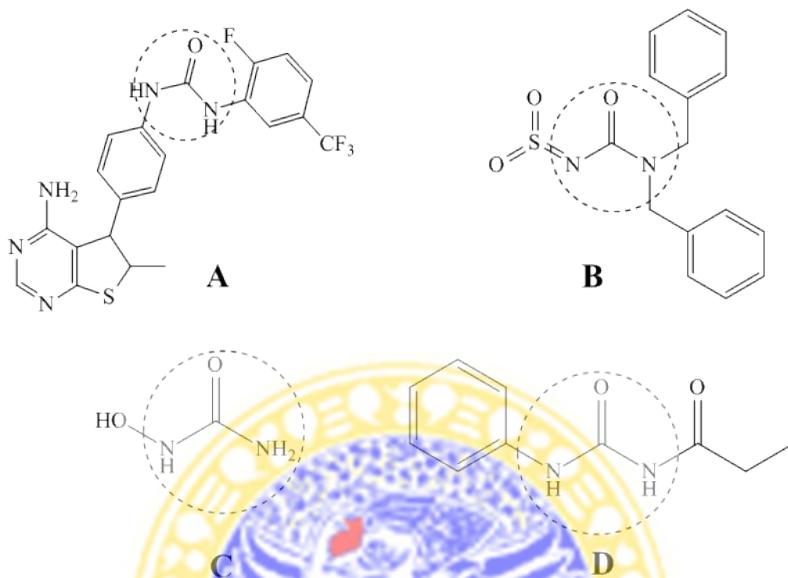
Dalam rangka mengoptimalkan aktivitas biologis dari suatu struktur senyawa maka dilakukan modifikasi molekul atau struktur dari senyawa penuntun. Senyawa penuntun adalah bahan awal pengembangan obat baru untuk mendapatkan obat dengan aktivitas biologis yang lebih optimal, aman, spesifik, dan efek samping 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 melakukan substitusi gugus pada 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 berpotensi untuk dikembangkan sebagai antikanker adalah turunan urea. Senyawa *N*-nitrosourea, benzoilurea, thiourea, dan diarilsulfonilurea adalah contoh dari obat-obat yang berguna sebagai antikanker dengan aktivitas yang luas terhadap berbagai leukemia dan tumor. Dalam beberapa tahun terakhir ini banyak berita yang telah dipublikasi tentang sintesis dan potensi obat antikanker turunan urea. (Li *et al.*, 2009).

Berbagai macam penelitian yang dilakukan, mengkonfirmasi bahwa turunan urea memiliki aktivitas sitotoksik. Contohnya adalah tienopiridinurea yang bersifat sitotoksik dengan cara kerja 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 replikasi DNA yang terdapat fase S dengan menghambat enzim ribonukleotida reduktase (Siswandono dan Soekardjo, 2000).

Struktur tienopiridinurea, dibenzilsulfonilurea, hidroksiurea dan *N*-(fenilkarbamoil)propionamida, 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)propionamida

Keempat senyawa tersebut mempunyai gugus farmakofor urea, yang mempunyai aktivitas antikanker.

Fenilurea yang diperoleh dari substitusi atom H pada gugus NH_2 ureadengan 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) propionamida.

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)propionamida mempunyai nilai \log

$P = 1,22$ yang berarti *N*-(fenilkarbamoil)propionamida 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)propionamida terlebih dahulu dilakukan uji *in silico* untuk melihat apakah senyawa *N*-(fenilkarbamoil)propionamida 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 struktur molekul enzim *Checkpoint Kinase / CHK1* (pdb.2YWP). Ada beberapa reseptor protein kinase seperti 3KGV, 2CGU, dan 2X8I. Dipilih 2YWP karena dalam strukturnya mempunyai ligan A42 (1-(5-chloro-2,4-dimethoxyphenil) – 3-(5-cyanoprazin-2-yl)urea) 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*-(fenilkarbamoil)propionamida sebesar -67,4573, sedang nilai *rerank score* hidroksiurea sebesar -32,8856 sehingga senyawa *N*-(fenilkarbamoil)propionamida 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*-(fenilkarbamoil)propionamida dilakukan dengan menggunakan reaksi asilasi dengan metode *Schotten-Baumann* yang dimodifikasi. Sintesis senyawa *N*-(fenilkarbamoil)propionamida dilakukan dengan mereaksikan fenilurea dengan propionil klorida. Fenilurea memiliki gugus NH₂ yang bersifat nukleofil, sedangkan propionil klorida memiliki atom C karbonil yang bermuatan positif parsial, sehingga terjadi reaksi asilasi membentuk *N*-(fenilkarbamoil)propionamida. Untuk menentukan struktur senyawa hasil sintesis dilakukan pemeriksaan secara spektrofotometri Infra merah dan spektrofotometri ¹H-NMR proton (*Nuclear Magnetic Resonance*).

Setelah senyawa telah diuji kemurnian dan dilakukan konfirmasi struktur, dilakukan uji aktivitas sitotoksik senyawa *N*-(fenilkarbamoil)propionamida dengan metode BST (*Brine Shrimp Lethality Test*). Hewan uji yang digunakan adalah larva udang *Artemia* sp. Dari uji toksisitas ini dapat diketahui jumlah kematian larva udang *Artemia salina* Leach pada pemberian senyawa uji pada beberapa kadar. Kemudian data tersebut diproses dengan komputer program SPSS menggunakan analisis probit untuk menghitung nilai LC₅₀, yaitu kadar yang menyebabkan kematian larva udang sebesar 50% (Meyer, 1982). Kontrol positif yang digunakan sebagai pembanding adalah hidroksiurea, yaitu obat antikanker yang sudah digunakan secara klinis.

1.2 Rumusan Masalah

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

1.3 Tujuan Penelitian

- 1) Memperoleh senyawa *N*-(fenilkarbamoil)propionamida dari reaksi asilasi antara fenilurea dan propionil klorida.
- 2) Membandingkan aktivitas sitotoksik senyawa *N*-(fenilkarbamoil)propionamida dan hidroksiurea.

1.4 Hipotesis

- 1) Senyawa *N*-(fenilkarbamoil)propionamida dapat disintesis dari reaksi asilasi antara fenilurea dan propionil klorida.
- 2) Senyawa *N*-(fenilkarbamoil)propionamida mempunyai aktivitas sitotoksik yang lebih tinggi dibanding hidroksiurea berdasarkan metode *Brine Shrimp Lethality Test* (BST).

1.5 Manfaat Penelitian

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