

BAB 1

PEDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Analisis Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas (HKSA) merupakan salah satu aplikasi dari kimia komputasi dan juga bagian yang dipelajari dalam bidang kimia medisinal. Dengan metoda analisis HKSA, senyawa yang akan disintesis dapat didesain terlebih dahulu berdasarkan hubungan antara sifat-sifat kimia serta fisik molekul dengan aktivitas biologisnya, dengan menggunakan hubungan tersebut, aktivitas teoritik suatu senyawa baru dapat diprediksi, dan dengan demikian fokus riset dapat dipersempit, biaya dan waktu pun dapat dihemat. Saat ini telah dikenal tiga metoda analisis HKSA yakni metoda HKSA Free-Wilson, metoda Hansch dan metoda HKSA tiga dimensi (Kubinyi, 1993).

HKSA merupakan salah satu terobosan baru dalam mendapatkan suatu obat baru dengan aktivitas lebih besar, selektivitas yang lebih tinggi, toksisitas atau efek samping sekecil mungkin dan kenyamanan yang lebih besar. Selain itu, akan lebih menghemat biaya karena faktor coba-coba ditekan sekecil mungkin sehingga jalur sintesis menjadi lebih pendek (Siswandono dan Soekardjo, 2000).

Pemanfaatan komputer merupakan salah satu cara yang dikembangkan akhir-akhir ini sebagai alat bantu dalam perancangan kandidat obat. Dalam hal ini komputer membantu memudahkan penemuan Hubungan Kuantitatif Struktur Aktivitas (HKSA) suatu senyawa guna menurunkan suatu persamaan yang dapat digunakan memprediksi aktivitas suatu senyawa (Istyastono, 2007). Selain itu, komputer dapat membantu menggambarkan interaksi senyawa dengan reseptor (*docking studies*) sehingga akan diperoleh senyawa yang lebih poten yang memiliki aktivitas lebih tinggi. Penemuan obat baru dengan bantuan komputer biasa disebut *in silico screening* (Istyastono, 2007).

Penelitian kimia komputasi dalam bidang terapan ini dilakukan dengan mempelajari korelasi antara struktur – aktivitas atau struktur – sifat terhadap data percobaan yang telah diperoleh dari penelitian sebelumnya. Konsep terapan ini juga digunakan dalam pengembangan bidang farmakologi molekuler dan kimia

medisinal. Seperti diketahui bahwa antaraksi obat - reseptor ditentukan oleh fisikokimia obat itu, atau oleh struktur kimianya. Parameter fisikokimia ini dapat dinyatakan secara kualitatif, dan fungsi struktur mestinya juga memiliki nilai angka. Jika kerja hayati (aktivitas) obat yang termasuk dalam satu seri dapat diukur dengan cara kerja serupa, maka hubungan kuantitatif struktur - aktivitas (*Quantitative Structure-Activity Relationship/QSAR*) dapat pula dihitung. Eksperimen ini menggunakan pendekatan dan penalaran yang rasional, sehingga dapat menghemat tenaga, waktu dan biaya (Kier, 1989 dalam Azra, 2002).

Salah satu penyakit yang terus dikembangkan untuk penemuan obat baru adalah kanker. Kanker merupakan penyakit dengan karakteristik adanya gangguan atau kegagalan mekanisme pengaturan multiplikasi pada organisme multiseluler sehingga terjadi perubahan perilaku sel yang tidak terkontrol. Perubahan tersebut disebabkan adanya perubahan atau transformasi genetik, terutama pada gen-gen yang mengatur pertumbuhan, yaitu protoonkogen dan gen penekan tumor. Sel-sel yang mengalami transformasi terus-menerus berproliferasi dan menekan pertumbuhan sel normal. Kanker merupakan salah satu penyakit dengan angka kematian yang tinggi. Data *Global action against cancer* (2005) dari WHO (*World Health Organization*) menyatakan bahwa kematian akibat kanker dapat mencapai angka 45% dari tahun 2007 hingga 2030, yaitu sekitar 7,9 juta jiwa menjadi 11,5 juta jiwa kematian.

Penelitian lima tahun terakhir ini, senyawa dari bahan alam turunan estradiol (fitoestrogen) seperti flavonolol, flavon, isoflavon, daidzein, genistein, (de Lemos dalam muchtaridin, 2011) dan yang terbaru glabridin (Tamir *et al.*, 2000) menjadi senyawa yang dapat mencegah perkembangan sel kanker (*antiproliferative*), karena ikatan senyawa-senyawa tersebut dengan reseptor estrogen lebih kuat dibandingkan estradiol. Banyak studi yang memfokuskan pada isoflavones, terutama daidzein dan genistein, dan kemungkinan senyawa ini memiliki efek antikarsinogenic. Senyawa ini sudah dilakukan dalam percobaan *in vitro* dan *in vivo* dalam estrogen. Namun, senyawa-senyawa ini belum mampu membunuh sel kanker yang telah berkembang di dalam jaringan mammae (Fujita *et al.*,2003). Hal ini dikarenakan

bahwa senyawa-senyawa aktif dari bahan alam hasil isolasi bukanlah suatu langkah akhir dalam penemuan obat baru (Sager *and* Lengauer, 2003).

Tabel 1. Senyawa turunan flavonoid dengan aktivitas sebagai antikanker terhadap sel reseptor tirosin kinase (Afshin F *and* Razieh, 2011)

Senyawa	R3	R5	R6	R7	R8	R'3	R'4	R'5	IC50
F01	H	OH	H	OH	H	H	NH ₂	H	5,13
F02	OH	OH	H	OH	H	OH	OH	H	4,88
F03	OH	HH	H	OH	H	OH	OH	H	4,86
F04	H	OH	H	OH	H	H	OH	H	4,83
F05	H	OH	H	H	H	H	OH	H	4,80
F06	H	H	OH	H	H	OH	H	H	4,80
F07	H	NH ₂	OH	NH ₂	H	H	NH ₂	H	4,74
F08	H	OH	H	OH	H	H	H	H	4,71
F09	H	H	H	H	H	OCH ₃	OH	OCH ₃	4,57
F10	H	OH	H	OH	H	OH	OH	H	4,46
F11	H	H	H	OH	H	OH	H	H	4,41
F12	H	NH ₂	OH	NH ₂	H	NH ₂	H	H	4,34
F13	H	H	OMe	H	NH ₂	NH ₂	H	H	4,25
F14	H	H	OH	H	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	4,22
F15	OH	OH	H	OH	H	OCH ₃	OH	OCH ₃	4,16
F16	OH	OH	H	OH	H	OH	H	OH	4,00
F17	H	H	NH ₂	H	H	H	NH ₂	H	3,99
F18	H	H	NH ₂	H	NH ₂	H	NH ₂	H	3,97
F19	H	H	OH	H	NH ₂	H	NH ₂	H	3,93
F20	H	H	OH	H	H	H	OH	H	3,93
F21	H	H	H	OH	OH	OCH ₃	OH	OCH ₃	3,92
F22	H	H	H	H	NH ₂	H	NH ₂	H	3,91
F23	H	H	OH	H	H	OCH ₃	OH	OCH ₃	3,89
F24	H	H	H	OH	H	H	NH ₂	H	3,86
F25	H	H	NH ₂	OH	H	H	NH ₂	H	3,85
F26	H	H	H	OH	H	H	OH	H	3,78
F27	H	H	H	OH	OH	OH	H	H	3,75
F28	H	H	NH ₂	H	H	NH ₂	H	H	3,70
F29	H	H	H	H	H	H	NH ₂	H	3,68
F30	H	OH	NH ₂	H	H	H	NH ₂	H	3,65
F31	OH	OH	H	OH	H	H	H	H	3,53
F32	H	OH	H	OCH ₃	H	H	OH	H	3,55
F33	H	OH	H	H	H	OH	H	H	3,50
F34	H	H	H	OH	OH	H	H	H	3,50
F35	H	OH	H	H	NH ₂	H	NH ₂	H	3,49
F36	H	H	H	OH	NH ₂	H	NH ₂	H	3,48
F37	H	H	H	OH	H	H	H	H	3,47
F38	H	H	OCH ₃	H	NH ₂	H	NH ₂	H	3,43
F39	H	H	H	OH	OH	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	3,40
F40	COOCH ₃	H	H	H	H	H	OH	H	3,36

F41	H	H	H	H	H	H	OH	H	3,30
F42	H	H	NH ₂	OH	H	NH ₂	H	H	3,30
F43	H	H	NH ₂	OH	NH ₂	H	NH ₂	H	3,12
F44	COOH ₃	H	H	H	H	H	NH ₂	H	3,09
F45	COOH	H	H	OCH ₃	H	H	OH	H	2,99
F46	H	H	H	OH	H	OCH ₃	OH	OCH ₃	2,90
F47	H	H	NO ₂	OH	NO ₂	H	NO ₂	H	2,81
F48	COOH	H	H	H	H	H	OH	H	2,80
F49	H	OCH ₃	H	H	NH ₂	H	NH ₂	H	2,79
F50	H	H	H	OH	NO ₂	H	NO ₂	H	2,73

Dalam tahapan penemuan obat baru (*New Drug Discovery*), penemuan senyawa aktif dari bahan alam (*lead compound*) merupakan langkah keempat dari sepuluh langkah menuju obat baru yang dapat diproduksi secara komersil (Graham, 2005, Ji *et al.*, 2009). Langkah selanjutnya adalah memprediksikan aktivitas dan afinitas ikatan dengan reseptor senyawa aktif tersebut dengan menggunakan Hubungan Kuantitatif Struktur dan Aktivitas (HKSA).

1.2. Rumusan Masalah

1. Deskriptor apa yang mempengaruhi aktivitas antikanker senyawa turunan flavonoid?
2. Bagaimana Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas senyawa turunan flavonoid?
3. Senyawa-senyawa baru apakah yang memiliki aktivitas lebih efektif sebagai antikanker dari senyawa turunan flavonoid dengan pendekatan Topliss?
4. Bagaimana interaksi antara senyawa baru yang berhasil dirancang terhadap HER-2 Protein Tyrosine Kinase pada penyakit kanker?

1.3. Tujuan Penelitian

1. Mengetahui deskriptor yang mempengaruhi aktivitas antikanker turunan flavonoid.
2. Mengetahui dan mempelajari Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas senyawa turunan flavonoid.
3. Merancang dan mengetahui senyawa-senyawa yang memiliki aktivitas lebih efektif sebagai antikanker dari senyawa turunan flavonoid dengan pendekatan Topliss.

4. Mengetahui dan mempelajari interaksi antara senyawa baru yang berhasil dirancang terhadap HER-2 Protein Tyrosine Kinase pada penyakit kanker .

1.4. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat kepada berbagai pihak, antara lain :

- 1) Menambah wawasan baru tentang penemuan obat baru dengan bantuan komputer (*in silico screening*) khususnya untuk penyakit kanker payudara.
- 2) Memahami dan mempelajari penemuan obat baru melalui Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas senyawa yang lebih baik aktivitasnya.
- 3) Menambah wawasan pengetahuan bahwa senyawa turunan flavonoid dapat dikembangkan sebagai obat kanker payudara secara *in vivo* maupun *in vitro*.