

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Kanker merupakan pertumbuhan sel abnormal didalam tubuh manusia yang dapat menyerang bagian tubuh yang berdampingan dan menyebar ke organ lain. Menurut *Global Cancer Observatory* pada tahun 2020,<sup>1</sup> kasus prevalensi kanker di dunia (1 tahun terakhir) sejumlah 13.587.202 jiwa dengan angka kematian mencapai 9.958.133 jiwa (73,2%). Angka kematian yang cukup tinggi ini menempatkan kanker masuk ke dalam 10 penyakit teratas penyebab kematian di dunia.<sup>2</sup> Di Indonesia terdapat 396.914 kasus baru kanker dengan jumlah kematian mencapai 234.511 jiwa, dan 3 kasus kejadian kanker yang paling banyak di Indonesia adalah kanker payudara, kanker serviks uteri, dan kanker paru-paru.<sup>3</sup>

Salah satu upaya pengobatan kanker adalah kemoterapi. Kemoterapi menjadi salah satu pilihan utama dalam metode pengobatan kanker sistemik dan kanker dengan metastasis sub klinis maupun klinis. Pada kanker stadium lanjut, kemoterapi sering dipilih karena satu-satunya metode terapi yang efektif. Akan tetapi, saat ini muncul masalah pada kemoterapi, yaitu timbulnya resistensi toksisitas dan rendahnya efektivitas dari agen kemoterapi. Pengembangan agen kemoterapi terus dilakukan untuk mengatasi masalah yang muncul dan meningkatkan efektivitasnya.<sup>4</sup>

*Lead compound* yang beberapa tahun ini banyak digunakan sebagai agen kemoterapi adalah senyawa golongan urea. Hidroksiurea merupakan

salah satu senyawa urea yang digunakan sebagai agen kemoterapi, akan tetapi terdapat kekurangan dari senyawa ini yaitu penetrasi yang masih rendah. Maka dari itu dikembangkan senyawa agen kemoterapi dari turunan hidroksiurea yang dikenal dengan *thiourea*. Senyawa ini mulai banyak diteliti, seperti beberapa senyawa N-4-metoksibenzoil-N'-(4-fluorofenil)thiourea dilaporkan memiliki aktivitas sitotoksik yang lebih baik dari hidroksiurea terhadap kultur sel HeLa.<sup>5</sup> Siswandono et al, menemukan bahwa senyawa N-(*Allylcarbamothioyl*)-3-*chlorobenzamide* memiliki aktivitas sitotoksik yang baik terhadap kultur sel kanker payudara (T47D).<sup>6</sup> Senyawa turunan *thiourea* menarik minat peneliti lainnya sebagai farmakofor yang penting dalam sintesis obat.

Dalam upaya meningkatkan efek farmakologis dari senyawa turunan *thiourea*, kita dapat mengubah atau memodifikasi jenis substituen pada rantai samping.<sup>54</sup> Maka akan diperoleh interaksi yang lebih baik dan daya penetrasi yang lebih tinggi, sehingga dilakukan modifikasi struktur senyawa turunan *thiourea*. Modifikasi struktur dalam penelitian yaitu menambahkan gugus fenilasetilklorida dan turunan anilin. Dengan ini, senyawa N-((4-*Methoxyphenyl*)*carbamotiol*)-2-*phenylasetamide* diharapkan akan memiliki interaksi lebih baik terhadap reseptor kanker dibandingkan senyawa turunan *thiourea* lainnya. Dalam strukturnya terdapat substituen seperti turunan anilin, substituen ini diketahui dapat mengubah sifat fisikokimia seperti hidrofobisitas, efek sterik, dan elektronik yang dapat meningkatkan aktivitas farmakologis senyawa tersebut.

Senyawa *N-((4-Methoxyphenyl)carbamotiol)-2-phenylasetamide* disintesis dengan menggunakan prinsip reaksi adisi-eliminasi oleh ammonium tiosianat terhadap fenasetilklorida. Kemudian di lanjutkan dengan reaksi adisi oleh senyawa 4-metoksi-anilin. Senyawa yang didapatkan dilakukan konfirmasi struktur agar sesuai dengan senyawa yang diharapkan menggunakan spektrofotometri UV-Vis, inframerah, spektrofotometri massa, dan spektrofotometri NMR. Selanjutnya, untuk mengetahui aktivitas sitotoksik senyawa baru ini dengan metode *brine shrimp lethality test* (BSLT). Metode ini digunakan karena dapat digunakan sebagai uji umum sebelum memasuki uji yang lebih kompleks seperti uji *Microtetrazolium* (MTT). Aktivitas sitotoksik dan selektivitas senyawa ini akan dilihat melalui uji *in silico* menggunakan aplikasi PLANTS dengan 3 target biomolekul yang berhubungan dengan 3 kanker terbanyak di Indonesia.

Melalui penelitian ini diharapkan senyawa *N-((4-Methoxyphenyl)carbamotiol)-2-phenylasetamide* dapat dilihat aktivitas sebagai agen kemoterapi dan menjadi awal penemuan senyawa agen kemoterapi baru yang memiliki selektivitas serta aktivitas sitotoksik yang tinggi.

## 1.2 Permasalahan Penelitian

1.2.1 Apakah senyawa turunan thiourea (*N-((4-Methoxyphenyl)carbamotiol)-2-phenylasetamide*) dapat disintesis dari bahan awal fenilasetil klorida dan *p*-anisidine serta berapa besar %yield nya?

- 1.2.2 Bagaimana aktivitas sitotoksik senyawa (*N*-((4-*Methoxyphenyl*)*carbamol*)-2-*phenylasetamide* dengan metode uji BSLT jika dibandingkan dengan hidroksiurea?
- 1.2.3 Bagaimana mekanisme kerja, interaksi senyawa dengan target protein, dan selektivitas senyawa turunan thiourea berdasarkan uji *in silico*?

### 1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk menelusuri aktivitas sitotoksik senyawa baru turunan thiourea menggunakan metode BSLT.

Tujuan khusus pada penelitian ini adalah :

- 1.3.1 Mengetahui %*yield* yang dihasilkan dari sintesis senyawa *N*-((4-*Methoxyphenyl*)*carbamol*)-2-*phenylasetamide* dari bahan awal fenilasetil klorida dan *p*-anisidine.
- 1.3.2 Mengetahui aktivitas sitotoksik senyawa *N*-((4-*Methoxyphenyl*)*carbamol*)-2-*phenylasetamide* dengan metode BSLT.
- 1.3.3 Memahami mekanisme kerja, interaksi senyawa dengan target protein, serta selektivitas senyawa turunan thiourea berdasarkan uji *in silico*.

### 1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini bermanfaat dalam pengembangan agen kemoterapi yang memiliki selektivitas dan aktivitas sitotoksik yang tinggi serta menjadi jawaban dari permasalahan pada pengembangan agen anti kanker khususnya masalah efektivitas pada sel kanker. Penelitian ini juga dapat

dijadikan wawasan tambahan bagi mahasiswa yang ingin mengetahui atau meneliti agen anti kanker. Disamping hal itu, penelitian ini dapat dijadikan sebagai calon obat antikanker di masa yang akan datang.

## 1.5 Keaslian Penelitian

Keaslian penelitian ini berdasarkan pengetahuan dan penelusuran peneliti sebagai penulis penelitian dengan judul “Sintesis, Studi In Silico, Dan Uji Sitotoksik BSLT Senyawa *N-((4-Methoxyphenyl)carbamotiol)-2-phenylasetamide* Sebagai Agen Kemoterapi” tidak menemui adanya penelitian yang sama. Namun ada beberapa penelitian senyawa turunan thiourea menggunakan substituen yang berbeda.

**Tabel I. 1** Penelitian sebelumnya yang menggunakan senyawa turunan thiourea

Penulis, Judul, Tahun	Metode Penelitian	Hasil Penelitian
Kesuma, Dini, et al. Uji in silico Aktivitas Sitotoksik dan Toksisitas Senyawa Turunan N-(Benzoil)-N'-feniltiourea Sebagai Calon Obat Antikanker. 2018. <sup>7</sup>	Pemodelan molekul <i>in silico</i> dengan target reseptor enzim VEGFR2 tirosin kinase pdb 3WZE dan ligan berupa 23 senyawa turunan N-(benzoil)-N'-feniltiourea	Senyawa turunan thiourea memiliki afinitas terhadap reseptor enzim VEGFR2 tirosin kinase pdb 3WZE lebih baik daripada senyawa hidroksiurea
Santosa, H., & Kesuma, D. Aktivitas Antikanker Senyawa N-Etil-N-Feniltiourea secara In Silico dan In Vitro Pada Sel Kanker Payudara T47D dan Selektivitasnya pada Sel Normal Vero. 2018. <sup>8</sup>	Pemodelan molekul <i>in silico</i> dengan target reseptor Ribonukleotida Reduktase (RR) dengan pdb 2EUD dan ligan berupa senyawa turunan N-etil-N-feniltiourea	Senyawa turunan thiourea memiliki afinitas terhadap Ribonukleotida Reduktase (RR) pdb 2EUD lebih baik daripada senyawa hidroksiurea

**Tabel I. 2** Penelitian sebelumnya yang menggunakan senyawa turunan thiourea (lanjutan)

<b>Penulis, Judul, Tahun</b>	<b>Metode Penelitian</b>	<b>Hasil Penelitian</b>
Al-Harbi, R. A. K. El-Sharief, M. A. M. Sh., Abbas, S. Y. Synthesis and anticancer activity of bis-benzo[d][1,3]dioxol-5-yl thiourea derivatives with molecular docking study. <sup>9</sup>	Sintesis, uji aktivitas sitotoksik dan pemodelan molekul dengan target reseptor EGFR pdb 4HJO serta ligan berupa senyawa turunan bis-benzo[d][1,3]dioxol-5-il thiourea	Senyawa turunan thiourea memiliki afinitas terhadap Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) pdb 4HJO lebih baik daripada doksorubisin.
Widiandani T., Siswandono, Meiyanto E. Anticancer evaluation of N-benzoyl-3-allylthiourea as potential antibreast cancer agent through enhances HER-2 expression. <sup>10</sup>	Pemodelan molekul N-benzoyl-3-allylthiourea dengan target reseptor EGFR pdb 3PP0, prediksi ADMET, uji sitotoksik dengan metode MTT kultur sel MCF-7/HER-2 dan MCF-7	Senyawa turunan thiourea memiliki afinitas terhadap EGFR pdb 3PP0 lebih baik daripada hidroksiurea, uji sitotoksik MTT menunjukkan bahwa senyawa BATU mengubah kultur sel seiring meningkatnya konsentrasi senyawa