

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Kanker merupakan suatu penyakit yang ditandai dengan pertumbuhan sel tidak terkontrol dan dapat menyebabkan kematian. Sampai saat ini kanker masih menjadi salah satu penyebab kematian utama di seluruh dunia.¹ Salah satu terapi kanker yang dapat dilakukan adalah dengan kemoterapi, tetapi kemoterapi memiliki efek samping yang sangat kuat, yaitu dapat menyerang sel-sel normal yang ada di dalam tubuh. Karena efek samping ini, banyak dilakukan penelitian untuk mencari alternatif baru pengobatan kanker.^{2,3}

Senyawa yang banyak diteliti dan dikembangkan untuk menjadi agen antikanker adalah senyawa hidroksiurea yang memiliki aktivitas sitotoksik dengan menghambat enzim ribonukleotida reduktase dan telah digunakan untuk pengobatan berbagai kanker.⁴ Oleh karena itu banyak penelitian yang dilakukan mengenai senyawa turunan hidroksiurea yang dikenal dengan thiourea, turunan thiourea diketahui memiliki aktivitas antikanker.⁵ Beberapa senyawa turunan thiourea telah dievaluasi aktivitas sitotoksiknya terhadap jenis sel kanker manusia MCF-7 dan HeLa serta yang lain juga menunjukkan aktivitas sebagai antikanker payudara. Dari beberapa penelitian dikatakan bahwa turunan thiourea memiliki aktivitas sitotoksik yang lebih tinggi dari turunan hidroksiurea.^{4,6}

Untuk mendapatkan interaksi yang lebih baik, toksisitas yang lebih kecil, dan potensi antikanker yang lebih besar, dilakukan modifikasi struktur senyawa turunan thiourea.⁷ Pada penelitian ini akan dikembangkan senyawa baru turunan thiourea yang belum pernah diteliti, yaitu *N-((2-Chlorophenyl)Carbamothioyl)-2-Phenylacetamide*, dengan penambahan cincin aromatik yang dapat membentuk suatu interaksi hidrofobik dengan asam amino yang diharapkan memiliki interaksi yang lebih baik terhadap reseptor kanker dibandingkan dengan senyawa turunan thiourea yang lain.⁸ Senyawa ini memiliki ukuran yang lebih besar dibandingkan hidroksiurea sehingga senyawa hanya berikatan pada reseptor spesifik dengan ukuran *binding site* yang lebih besar.

Senyawa *N-((2-Chlorophenyl)Carbamothioyl)-2-Phenylacetamide* akan disintesis dan dikarakterisasi menggunakan spektrofotometer UV-VIS, ATR-IR, MS, dan ¹H-NMR. Penelusuran aktivitas sitotoksik senyawa hasil sintesis dilakukan melalui penghitungan nilai LC₅₀ dengan metode *Brine Shrimp Lethality Test* (BSLT). Dilakukan dengan metode BSLT karena merupakan uji pendahuluan dalam upaya pencarian senyawa antikanker karena memiliki beberapa keuntungan seperti biaya yang murah, sederhana, dan tidak diperlukan kondisi yang aseptis.⁹

Dalam penelitian ini juga dilakukan studi *in silico* dengan teknik *molecular docking* yang berguna untuk memprediksi aktivitas biologis dari suatu senyawa, menemukan dan optimasi senyawa bioaktif pada proses pengembangan obat.⁶

1.2 Permasalahan penelitian

1. Apakah senyawa *N-((2-Chlorophenyl)Carbamothioyl)-2-Phenylacetamide* dapat disintesis dari fenilasetil klorida serta 2-kloro anilin dan berapa besar %yield?
2. Bagaimana aktivitas sitotoksik senyawa *N-((2-Chlorophenyl)Carbamothioyl)-2-Phenylacetamide* berdasarkan metode BSLT?
3. Bagaimana potensi dan selektivitas senyawa *N-((2-Chlorophenyl)Carbamothioyl)-2-Phenylacetamide* berdasarkan uji *in silico*?

1.3 Tujuan penelitian

1. Mengetahui sintesis senyawa *N-((2-Chlorophenyl)Carbamothioyl)-2-Phenylacetamide* dari fenilasetil klorida serta 2-kloro anilin dan %yield yang dihasilkan.
2. Mengetahui aktivitas sitotoksik senyawa *N-((2-Chlorophenyl)Carbamothioyl)-2-Phenylacetamide* berdasarkan metode BSLT.
3. Mengetahui potensi dan selektivitas senyawa *N-((2-Chlorophenyl)Carbamothioyl)-2-Phenylacetamide* berdasarkan uji *in silico*.

1.4 Manfaat penelitian

Penelitian ini bermanfaat dalam pengembangan agen antikanker yang diharapkan memiliki aktivitas sitotoksik dan selektivitas yang tinggi. Penelitian ini juga dapat dijadikan sebagai calon obat antikanker dan sebagai landasan untuk penelitian agen antikanker selanjutnya.

1.5 Keaslian penelitian

Penelitian ini berdasarkan pengetahuan dan penelusuran peneliti sebagai penulis penelitian dengan judul “Sintesis, Studi *In Silico*, dan Uji Sitotoksik Senyawa *N-((2-Chlorophenyl)Carbamothioyl)-2-Phenylacetamide* Sebagai Agen Antikanker” berbeda dengan penelitian yang ada.

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

Penulis, Judul, Tahun	Metode Penelitian	Hasil Penelitian
Nasyanka, A. L., et al. <i>Docking, Synthesis, and Cytotoxic Activity of N-(4-methoxybenzoyl-N'-(4-fluorophenyl)thiourea on HeLa Cell Line.</i> 2017. ¹⁰	<i>Docking</i> dilakukan pada reseptor Sirtuin1 dengan kode PDB: 4I5I. Kemudian, disintesis oleh dua- langkah reaksi menggunakan amonium tiosianat, 4- metoksibenzoil klorida, dan 4-fluoroanilin.	Senyawa turunan thiourea memiliki aktivitas biologis yang lebih tinggi dari hidroksiurea.

Tabel I.1. Penelitian sebelumnya yang menggunakan senyawa turunan thiourea (lanjutan)

Penulis, Judul, Tahun	Metode Penelitian	Hasil Penelitian
Ruswanto, et al. <i>Synthesis and in vitro Cytotoxicity of 1-Benzoyl-3-methyl Thiourea Derivatives.</i> 2015. ⁷	Sintesis dan uji sitotoksik dari senyawa 1-benzoil-3-metilthiourea terhadap sel HeLa.	Senyawa turunan thiourea memiliki aktivitas sitotoksik yang lebih tinggi dari hidroksiurea.
Kesuma, D., dkk. <i>Uji In Silico Aktivitas Sitotoksik dan Toksisitas Senyawa Turunan N-(Benzoil)-N'-feniltiourea Sebagai Calon Obat Antikanker.</i> 2018. ⁶	Uji <i>in silico</i> dari 23 senyawa turunan <i>N</i> -(benzoil)- <i>N'</i> -feniltiourea terhadap enzim VEGFR2 tirosin kinase, kode PDB: 3WZE.	Senyawa turunan thiourea mempunyai aktivitas sitotoksik lebih besar dibanding hidroksiurea.
Widiandani, T., et al. <i>Anticancer evaluation of N-benzoyl-3-allylthiourea as potential antibreast cancer agent through enhances HER-2 expression.</i> 2020. ¹¹	Studi <i>in silico</i> dan uji sitotoksik senyawa <i>N</i> -benzoil-3-alilthiourea dengan reseptor <i>Human Epidermal Growth Factor Receptor 2</i> (HER-2) dengan kode PDB: 3PP0 pada sel kanker MCF-7.	Senyawa turunan thiourea memiliki aktivitas sitotoksik yang lebih baik dari hidroksiurea.

Tabel I.1. Penelitian sebelumnya yang menggunakan senyawa turunan thiourea (lanjutan)

Penulis, Judul, Tahun	Metode Penelitian	Hasil Penelitian
Kesuma, D., dkk. Pemodelan Sintesis dan Uji Sitotoksik <i>N</i> -(Fenilkarbamotioil)-4-Klorobenzamida Sebagai Kandidat Antikanker Payudara. 2018. ⁴	<i>Docking</i> antara senyawa (Fenilkarbamotioil)-4-Klorobenzamida dengan EGFR, kode PDB: 1M17.	Senyawa turunan thiourea memiliki aktivitas antikanker yang lebih baik dari hidroksiurea.

Perbedaan dari penelitian ini dan yang sudah ada adalah senyawa yang disintesis berbeda, substituen senyawa turunan thiourea yang digunakan berbeda, target reseptor yang digunakan dengan PDB ID yang berbeda. Pada penelitian ini digunakan substituen fenilasetil klorida, senyawa yang disintesis adalah *N*-((2-*Chlorophenyl*)*Carbamothioyl*)-2-*Phenylacetamide* dengan target reseptor EGFR (PDB ID: 5UGB), VEGFR2 (PDB ID: 1Y6B), dan ER α (PDB ID: 6WOK). Namun pada penelitian Nasyanka, A. L., et al¹⁰ digunakan substituen 4-metoksibenzoil klorida, pada penelitian Ruswanto, et al⁷ digunakan substituen benzoil klorida, pada penelitian Kesuma, D., dkk⁶ digunakan substituen benzoil klorida, pada penelitian Widiandani, T., et al¹¹ digunakan substituen benzoil klorida, dan pada penelitian Kesuma, D., dkk⁴ digunakan substituen 4-klorobenzoil klorida.