

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Kanker merupakan penyakit mematikan yang susah disembuhkan. Penyakit ini muncul karena pertumbuhan tidak normal sel jaringan tubuh sehingga membentuk suatu lesi atau benjolan yang dapat membahayakan jaringan di sekitarnya. Penyakit ini dapat diobati dengan menggunakan suatu molekul atau senyawa kimia yang mampu mematikan sel kanker disebut juga kemoterapi (Hardjono dkk., 2016). Di sisi lain, kemoterapi juga dapat berdampak pada sel normal sehingga menimbulkan efek samping merugikan yang cukup besar. Dampak obat yang merugikan ini dapat dicegah dengan mengembangkan senyawa antikanker dengan target spesifik yang memiliki tingkat toksik rendah (Da'i & Sutrisna, 2021).

Berdasarkan sebuah penelitian terkait *Adverse Drug Reaction* kemoterapi, dalam kurun waktu 2 tahun, total 591 kasus diterima dengan insiden 58,6%. Sekitar 50,2% efek samping kemoterapi memerlukan pengobatan dan 12,9% dianggap serius (berakibat fatal dan mengancam nyawa) (Chopra dkk., 2016). Hasil penelitian lain menyatakan dari 449 pasien (rata-rata masa tindak lanjut 5,64 bulan) dilaporkan 86% mengalami setidaknya satu efek samping dan 27% mengalami efek samping parah (Pearce dkk., 2017). Pada penelitian lain, didapatkan lebih dari separuh (54,5%) pasien kanker memerlukan penanganan lebih lanjut akibat efek merugikan obat, dan meningkatnya biaya pengobatan layanan kesehatan (Workalemahu dkk., 2020). Data penelitian lain menemukan 574 kasus ADR terjadi pada total 411 pasien kemoterapi, terdiri dari sistem saraf, imun, pencernaan, otot dan tulang, infeksi, kardiovaskular, kulit, endokrin, THT, dan pernapasan (Assi dkk., 2021).

Berdasarkan rawannya terjadi reaksi merugikan kemoterapi, penelitian ini bertujuan untuk menemukan senyawa dari turunan kurkumin yang mungkin dapat bereaksi secara spesifik pada sel kanker dengan menggunakan suatu reseptor. Di samping itu, kelebihan dari penelitian ini adalah menggunakan acuan artikel terbaru

terkait penemuan senyawa antikanker selektif tanpa memengaruhi sel normal, yakni AOH1996 (Gu dkk., 2023). Senyawa inilah yang akan digunakan sebagai pembanding dalam menguji beberapa senyawa turunan kurkumin.

AOH1996 menargetkan PCNA (*Proliferating Cell Nuclear Antigen*) sebagai protein sasarannya. PCNA adalah suatu protein yang ditemukan di semua sel eukariotik, dan memainkan peran penting dalam sintesis DNA dan perbaikan DNA (Gu dkk., 2023). PCNA sering kali diekspresikan secara berlebihan pada berbagai jenis kanker, menjadikannya penanda diagnostik dan prognostik yang potensial. PCNA terlibat dalam jalur perbaikan kerusakan DNA, dan menargetkan PCNA dapat mengganggu jalur ini pada sel kanker. Gangguan ini dapat menyebabkan peningkatan akumulasi kerusakan DNA dan kematian sel pada sel kanker (apoptosis). Kesimpulannya, menargetkan PCNA dalam terapi kanker memiliki potensi besar. Dengan mengembangkan inhibitor atau strategi spesifik yang mengganggu fungsi PCNA, para peneliti bertujuan untuk merancang pendekatan terapi baru untuk melawan kanker dan meningkatkan hasil pengobatan pasien (Song dkk., 2023). Dari sebab itu, penelitian ini mengujikan beberapa senyawa turunan kurkumin untuk menargetkan PCNA sehingga dapat ditemukan dan dikembangkan antikanker selektif. Senyawa alami dengan pendekatan multitarget menjadi pilihan karena obat-obatan sintetik sebagian besar masih terkait dengan efek samping yang cukup besar (Jude & Gopi, 2021).

Salah satu senyawa alami dengan aktivitas antikanker adalah Kurkumin. Senyawa ini menjadi pengobatan kanker yang menjanjikan karena bersifat multitarget. Kurkumin dan turunannya memiliki potensi sebagai agen anti-proliferasi dan agen pro-apoptotik pada kanker paru serta memiliki efek kemopreventif dan kemoterapeutik untuk melawan tumor secara in-vitro ataupun in vivo dengan target molekuler (Wisnawa, 2022). Turunan kurkumin umumnya disintesis melalui derivatisasi gugus fungsi yang ada di dalamnya. Secara umum, diyakini bahwa lebih dari separuh obat-obatan yang beredar saat ini berasal dari produk alami. Sifat obat kurkumin dan analognya telah dikenal sejak lama. Ilmu pengetahuan modern kini telah menyediakan dasar ilmiah untuk berbagai laporan

mengenai efek kurkumin. Agen terapeutik yang paling murah dan aman secara farmakologis (Gupta dkk., 2017).

Pengembangan obat-obatan mutakhir, termasuk obat-obatan untuk tujuan antikanker merupakan proses yang menguras waktu dan mahal. Hal ini yang menjadi dorongan dilakukannya penelitian dengan metode berbasis komputer (*in silico*). Metode komputasi yang ramai digunakan adalah penambatan molekuler (*Molecular Docking*) karena kemampuannya dalam memprediksi dengan akurasi tinggi, serta menghemat waktu dan biaya. Pendekatan dengan metode ini telah diterapkan sebagai alat penemuan obat yang berharga, baik di dunia akademis dan industri. *Molecular docking* merupakan metode komputasi berbasis ligan dengan tujuan untuk meniru interaksi antara ligan dengan protein. Metode penambatan molekuler dapat memprediksi kemampuan suatu senyawa untuk berikatan dengan protein atau reseptor tertentu. (Sudarno & Suhud, 2021). Pada penelitian ini akan diuji secara *in silico* beberapa senyawa turunan kurkumin yang diketahui memiliki aktivitas antikanker. Selanjutnya, senyawa-senyawa ini akan dilakukan *docking* dengan reseptor PCNA sehingga didapatkan nilai energi bebas ( $\Delta G$ ).

Usaha mendapatkan suatu senyawa obat baru dengan aktivitas yang lebih besar maupun selektivitas yang lebih tinggi harus memperhatikan sifat fisika kimia yang berperan dalam penghantaran obat ke reseptor. Sifat fisika kimia memengaruhi aktivitas biologis obat, termasuk kelarutan lipid, kekuatan ionik, dan ukuran molekul. Oleh karena itu, perlu dilakukan analisis hubungan kuantitatif antara nilai prediksi aktivitas dan parameter yang menggambarkan perubahan sifat fisika kimia (HKSP). Parameter tersebut terdiri dari parameter hidrofobik, elektronik, dan sterik, sehingga memungkinkan prediksi pola interaksi obat-reseptor dan prediksi rute sintesis obat dengan lebih efektif (Siswandono, 2020). Pada penelitian ini dilakukan analisis HKSP untuk mengetahui parameter fisika kimia yang mempengaruhi interaksi senyawa turunan kurkumin dengan reseptor PCNA.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka dapat dirumuskan masalah sebagai berikut.

1. Apakah senyawa-senyawa kurkumin dan turunannya sebagai potensi antikanker memiliki prediksi energi interaksi lebih baik daripada senyawa ligan AOH1996 terhadap reseptor PCNA dengan metode penambatan molekuler?
2. Parameter fisika kimia apakah yang diprediksi mempengaruhi energi interaksi senyawa kurkumin dan turunannya dengan reseptor PCNA?

## 1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah tersebut, maka didapatkan tujuan penelitian ini sebagai berikut.

1. Mengetahui senyawa-senyawa kurkumin dan turunannya sebagai potensi antikanker memiliki prediksi energi interaksi lebih baik daripada senyawa ligan AOH1996 terhadap reseptor PCNA dengan metode penambatan molekuler.
2. Mengetahui parameter fisika kimia yang diprediksi mempengaruhi energi interaksi senyawa kurkumin dan turunannya dengan reseptor PCNA.

## 1.4 Manfaat Penelitian

1. Bagi Peneliti

Diharapkan penelitian ini dapat meningkatkan wawasan dan pengetahuan secara teori maupun praktek penemuan obat antikanker.

2. Bagi Peneliti Selanjutnya

Diharapkan penelitian ini dapat menjadi referensi untuk pengembangan obat baru dari senyawa kurkumin dan turunannya sebagai antikanker yang lebih selektif.

3. Bagi Masyarakat

Diharapkan penelitian ini dapat memberikan informasi terkait pengobatan kanker minim efek samping dengan menggunakan senyawa kurkumin dan turunannya.