

BAB I. Pendahuluan

1.1 Latar Belakang

Kasus baru kanker ovarium didiagnosis sebanyak 21.290 dengan kematian terkait 14.180. Ovarium kanker tetap nomor satu pembunuh ginekologi dan yang kelima penyebab utama kematian terkait kanker pada wanita. Meski upaya dan penelitian ekstensif. Seperti halnya banyak penyakit lainnya, faktor risiko yang signifikan terkait dengan kanker ovarium sudah menua. Risiko kanker ovarium meningkat dari usia 40 hingga 79 tahun, dengan usia rata-rata saat diagnosis menjadi 63 tahun dan mayoritas wanita didiagnosis antara 55 dan 64 tahun (Marie, 2016).

Prevalensi kanker berdasarkan dari diagnosis dokter pada wanita lebih besar dibandingkan dengan laki-laki, pada wanita sebesar 2,9 % sedangkan pada laki-laki 0,7 %. Sedangkan prevalensi kanker menurut provinsi, di wilayah Daerah Istimewa Yogyakarta lebih besar yaitu sebesar 4,9 % (RISKESDAS, 2018). *American Cancer Society* memperkirakan pada tahun 2010 terdapat 21.880 kasus baru kanker ovarium ini, dengan angka kematian rata-rata 63,30%.

Secara empiris biji jintan hitam (BJH) telah lama digunakan oleh masyarakat sebagai obat tradisional pemacu responsimun dan penguat stamina.. Dalam minyak BJH juga banyak mengandung minyak aromatik, asam lemak jenuh dan tak jenuh, termasuk omega 3 dan omega 6, vitamin serta mineral (Gali-Muhtasib *et al.*, 2006).

Benih *Nigella sativa L.*, milik keluarga Ranunculaceae, umumnya dikenal sebagai 'jinten hitam' atau 'bawang hitam'. Benih ini telah banyak digunakan sebagai obat tradisional dalam pengobatan berbagai penyakit seperti kanker imunomodulator dan antitumor

dari minyak esensial dari biji-bijian ini telah dapat mengidentifikasi timokuinon (TQ1), 2-iso-propil-5-metil-1,4-benzokuinon Adapun senyawa aktif yang terdapat dalam jintan hitam yaitu timokuinon, timohidrokuinon, ditimokuinon, timol, dll. Dari senyawa aktif tersebut, zat yang mempunyai efek anti kanker yaitu timokuinon (Salem, 2005).

Fenomena defisiensi estrogen dapat diatasi dengan memanfaatkan tumbuhan yang mudah diperoleh. Tumbuhan yang dapat dijadikan sumber estrogen eksternal disebut fitoestrogen. Fitoestrogen merupakan dekomposisi alami dalam tumbuhan yang memiliki banyak kesamaan dengan estradiol, suatu bentuk alami estrogen yang paling poten (Jefferson *et al.*, 2002). Berdasarkan penelitian *in vivo*, jintan hitam *Nigella sativa* L diketahui berpotensi sebagai fitoestrogen (Parhizkar *et al.*, 2011).

TQ-analog bersifat relatif aman, upaya peningkatan aktivitas antiproliferatif dan peningkatan kelarutan untuk meningkatkan bioavailabilitasnya. Timokuinon telah terbukti efektif terhadap sel-sel kanker ovarium *in vitro* dan *in vivo*. Namun, tidak ada penelitian SAR pada TQ terhadap kanker ovarium. TQ-analog sintetik sebagai penghambat pertumbuhan dalam tiga garis sel kanker ovarium manusia dan di sel epitelial ovarium manusia dengan menentukan nilai IC_{50} sebanyak 16 data set untuk menunjukkan sitotoksitas yang kuat dalam kanker ovarium (Johnson *et al.*, 2018).

Berdasarkan paparan tersebut, mengenai penelitian uji senyawa turunan timokuinon sebagai antikanker ovarium dengan menggunakan metode komputasi. Penelitian ini dilakukan analisis HKSA senyawa turunan timokuinon dengan menggunakan

pendekatan analisis Hansch yang menerapkan kajian aktivitas antikanker ovarium sebagai fungsi dari variabel-variabel sterik, hidrofobik dan elektronik maupun interaksi antara senyawa obat baru turunan timokuinon serta prediksi toksisitasnya dimana hasil dapat digunakan untuk melakukan desain senyawa turunan timokuinon yang berkhasiat sebagai anti kanker ovarium.

I.2 Identifikasi Masalah

- a. Bagaimana hubungan struktur dengan aktivitas biologis dan deskriptor apa saja yang dapat mewakili persamaan matematis turunan senyawa timokuinon sebagai antikanker ovarium ?
- b. Apa saja struktur desain senyawa baru yang memiliki aktivitas biologi yang lebih tinggi ?
- c. Bagaimanakah interaksi antara senyawa obat baru turunan timokuinon terhadap reseptor estrogen α ?
- d. Bagaimanakah prediksi toksisitas senyawa timokuinon agar didapatkan senyawa obat baru yang aman ?

I.3 Tujuan Penelitian

- a. Untuk menentukan deskriptor yang paling berpengaruh dan menentukan model persamaan Hubungan Kuantitatif Struktur Aktivitas (HKSA) turunan senyawa timokuinon sebagai antikanker ovarium.
- b. Untuk menentukan struktur desain senyawa baru yang memiliki aktivitas biologi yang lebih tinggi
- c. Untuk memperoleh interaksi antara senyawa obat baru turunan timokuinon terhadap reseptor estrogen α .
- d. Untuk memprediksi toksisitas senyawa turunan timokuinon agar didapatkan senyawa obat baru yang aman.

I.4 Manfaat Penelitian

Menjadi pengetahuan tambahan mengenai senyawa baru turunan Timokuinon yang diduga aktif sebagai antagonis reseptor estrogen α dalam kandidat obat baru sebagai pengobatan pada kanker ovarium.

I.5 Waktu dan Tempat

Penelitian dilakukan pada bulan Januari hingga Juni 2019 di Laboratorium Kimia Komputasi Fakultas Farmasi Universitas Bhakti Kencana Bandung, Jawa Barat.