

Bab 1 Pendahuluan

1.1 Latar Belakang

Kanker merupakan keadaan dimana sel tubuh tumbuh tidak terkendali. Sel-sel tersebut dapat tumbuh lebih lanjut dan menyebar ke bagian tubuh lainnya serta dapat menyebabkan kematian. Sel tubuh yang mengalami mutasi (perubahan) dan mulai tumbuh dan membelah lebih cepat dan tidak terkendali seperti sel normal (Kemenkes RI, 2016). Kanker merupakan penyebab utama kematian di seluruh dunia, terhitung sekitar 9,6 juta kematian pada 2018. Kasus kanker yang paling banyak menyebabkan kematian berturut-turut adalah kanker paru (1,76 juta kematian), kanker kolorektum (862.000 kematian), kanker perut (783.000 kematian), kanker hati (782.000 kematian) dan kanker payudara (627.000 kematian) (WHO, 2018).

Kanker paru adalah pertumbuhan sel kanker yang tidak terkendali dalam jaringan paru yang dapat disebabkan oleh sejumlah karsinogen, terutama asap rokok. Sekitar 85% kanker paru adalah *Non-Small Cell Lung Cancer* (NSCLC) termasuk adenokarsinoma, karsinoma skuamosa dan karsinoma sel besar. Umumnya penanganan penyakit kanker dilakukan dengan pembedahan, radioterapi dan kemoterapi (Andrea Bistrovic *et al*, 2017). Di Indonesia kanker paru merupakan kanker pembunuh nomor satu dengan total 14% atau sekitar 37.00 dari kematian karena kanker. Angka kematian karena kanker paru di indonesia bahkan mencapai 88% atau sekitar 32.648 (PDPI, 2018).

Strategi pengobatan baru untuk memerangi penyakit ini sangat dibutuhkan. Protein kinase memainkan peran penting dalam beragam mekanisme molekul yang mengatur pembelahan sel, pertumbuhan sel, dan kematian sel. Fakta ini membuat target kinase yang menarik untuk terapeutik intervensi.

Dalam beberapa tahun terakhir penelitian mengenai senyawa turunan benzimidazol telah cukup menarik perhatian para peneliti. Mereka telah mengevaluasi aktivitas senyawa turunan benzimidazol sebagai antikanker (Chen *et al*, 2010). Beberapa senyawa turunan benzimidazol memiliki aktivitas antikanker yang dikembangkan sebagai inhibitor selektif pada golongan tirosin kinase yaitu pada *Epidermal Growth Factor Reseptor* (EGFR).

Kemampuan senyawa turunan benzimidazol telah dikembangkan selain fungsinya sebagai agen pengikat DNA, benzimidazol telah diidentifikasi sebagai penghambat potensial protein kinase. Serangkaian senyawa turunan benzimidazol yang dilakukan pada sel kanker manusia diketahui memiliki aktivitas antikanker yang selektif dan ampuh dalam kisaran nM rendah (Andrea Bistrovic *et al*, 2017).

Hubungan Kuantitatif Struktur Aktivitas (HKSA) biologis obat merupakan bagian penting untuk rancangan obat, dalam usaha mendapatkan suatu obat baru dengan aktivitas yang lebih besar, keselectifan yang lebih tinggi, toksisitas atau efek samping sekecil mungkin, lebih stabil, masa kerja yang lebih lama, dan kenyamanan yang lebih besar (Siswandono, 2015).

Berdasarkan latar belakang di atas pada penelitian ini maka dilakukan pengujian Hubungan Kuantitatif Struktur Aktivitas (HKSA) senyawa turunan benzimidazol sebagai aktivitas antikanker paru melalui metode *Density Functional Theory* (DFT) dan pendekatan Hansch.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana hubungan struktur dengan aktivitas biologis dari senyawa turunan benzimidazol sebagai antikanker paru ?
2. Apakah senyawa turunan benzimidazol baru yang dimodifikasi memiliki aktivitas antikanker paru yang lebih baik ?
3. Bagaimana interaksi antara senyawa obat baru turunan benzimidazol terhadap EGFR ?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk mendapatkan model persamaan Hubungan Kuantitatif Struktur Aktivitas (HKSA) senyawa turunan benzimidazol sebagai antikanker paru.
2. Untuk mendapatkan senyawa baru turunan benzimidazol yang didesain berdasarkan persamaan HKSA dan diprediksi memiliki aktivitas antikanker paru yang lebih baik.
3. Untuk mengetahui interaksi antara senyawa obat baru turunan benzimidazole terhadap EGFR.

1.4 Manfaat Penelitian

Menjadi pengetahuan tambahan mengenai senyawa turunan baru benzimidazol yang diduga aktif sebagai penghambat *Epidermal Growth Factor Reseptor* (EGFR) sebagai kandidat obat baru untuk pengobatan kanker paru.

1.5 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan pada bulan Maret-Juni 2019 di Laboratorium Kimia Komputasi, Sekolah Tinggi Farmasi Bandung, Jl. Soekarno Hatta No.754, Cibiru, Bandung, Jawa Barat.