

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Pada 1 Februari 2024, *Internasional Agency for Research on Cancer* (IARC) merilis laporan tahunan mengenai beban kanker global yang didasarkan pada survei di 115 negara. Laporan ini menyajikan data terkini mengenai kanker menjelang Hari Kanker Sedunia. Menurut laporan tersebut Data tahun 2022 menunjukkan penurunan angka kematian kanker menjadi 9,7 juta (dari sebelumnya 9,96 juta di 2020), namun kasus baru justru meningkat ke 20 juta (dari 19,6 juta). Estimasi menyatakan, risiko kematian akibat kanker adalah 1 dari 9 laki-laki dan 1 dari 12 perempuan. (Globocan, 2024). Pada tahun 2022, Kementerian Republik Indonesia menunjukkan bahwa kanker payudara merupakan kanker yang paling banyak terjadi dibandingkan jenis kanker lain. Tidak hanya itu, penyakit ini juga mencatatkan angka kematian tertinggi di antara semua jenis kanker (Globocan, 2021). Di antara berbagai jenis kanker, kanker payudara menempati posisi sebagai salah satu yang paling sering terjadi di dunia, menyumbang sebesar 11,6% dari seluruh kasus baru yang terdiagnosis, sehingga menempatkannya di posisi kedua setelah kanker paru-paru. Selain itu, kanker payudara juga merupakan penyebab signifikan kematian, mencakup 6,9% dari total kematian akibat kanker (Globocan, 2024).

Skopoletin sebagai turunan fenolik kumarin yang disintesis melalui jalur fenilpropanoid, skopoletin dapat diperoleh dari berbagai jenis tumbuhan (Sampaio dkk., 2021) Senyawa yang secara kimia bernama 7-hidroksi-6-metoksi kumarin ( $C_{10}H_8O_4$ ) ini ditemukan dalam tanaman-tanaman herbal seperti *Erycibe obtusifolia*, *Aster tataricus*, dan *Foeniculum vulgare* (Sampaio dkk., 2021). Skopoletin telah menarik perhatian para ahli kimia medis dan tenaga kesehatan karena memiliki berbagai manfaat, seperti sifat antibakteri, antivirus, antijamur, antiparasit, antikanker, antiradang, pelindung hati, penurun lemak darah, antidiabetik, pelindung saraf, antioksidan, penghambat pembentukan pembuluh

darah, antihipertensi, pereda nyeri, pengurang kecemasan, imunomodulator, antitulang keropos, antialergi, antipenuaan, serta aktivitas penurun asam urat (Gao dkk., 2024).

Pengembangan turunan skopoletin sebagai senyawa antikanker sangat penting karena memungkinkan peningkatan potensi antiproliferatif dan selektivitas sitotoksitas terhadap sel kanker Shi dkk., 2018). Penelitian yang dilakukan oleh Shi pada tahun 2017 dan 2020 menunjukkan bahwa berbagai turunan skopoletin memiliki aktivitas anti-proliferatif yang lebih tinggi dibandingkan skopoletin asli. Contohnya, senyawa 7a dan 7b memiliki aktivitas sitotoksik yang signifikan dengan nilai IC<sub>50</sub> lebih rendah, sementara senyawa berbasis fenilsulfonilfuroxan, seperti senyawa 47, menunjukkan potensi penghambatan proliferasi yang sangat baik terhadap sel kanker MDA-MB-231 dengan IC<sub>50</sub> sebesar 1,23 μM. Dalam studi ini, total 33 senyawa berhasil disintesis, termasuk 18 turunan awal (7a-7i dan 8a-8i) dan 15 turunan berbasis fenilsulfonilfuroxan. Semua senyawa diuji aktivitas sitotoksiknya terhadap beberapa lini sel kanker, seperti MDA-MB-231, MCF-7, HepG2, dan A549, serta selektivitasnya terhadap sel normal (W. Shi dkk., 2017) (Z. Shi dkk., 2020)

Perkembangan teknologi informasi saat ini memberikan solusi inovatif dalam eksplorasi senyawa farmasi baru. Bidang kimia komputasi dan bioinformatika menawarkan kontribusi signifikan bagi kimia farmasi, tidak sekadar mempersingkat durasi penemuan obat melainkan juga merevolusi paradigma pengembangan obat. Konsep *Rational Drug Design* (RDD) mengoptimalkan efisiensi proses formulasi obat melalui berbagai pendekatan sistematis untuk menemukan senyawa bioaktif (Dwi Koko Pratoko, 2012). Metode analisis Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas (HKSA) merupakan salah satu teknik komputasi yang paling banyak diaplikasikan, dengan tujuan utama mengungkap korelasi ilmiah antara karakteristik molekuler suatu senyawa dengan efek terapeutiknya (Saputra dkk., 2013)

Berdasarkan parameter yang digunakan, analisis Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas (HKSA) diklasifikasikan ke dalam tiga metode utama: metode Hansch, metode Free-Wilson, dan metode tiga dimensi atau *Comparative*

*Molecular Field Analysis* (CoMFA). Metode Hansch berawal dari konsep bahwa ikatan senyawa dengan reseptor dimediasi oleh gaya antarmolekul, mencakup interaksi hidrofobik, polar, elektrostatik, dan pengaruh sterik. Keterbatasan metode ini, khususnya dalam membedakan enantiomer dengan sifat fisikokimia sama namun aktivitas biologis berbeda, kemudian diatasi dengan pengembangan analisis HKSA 3D (Ridhatul, 2013).

Penambatan molekul merupakan metode komputasi yang memprediksi bagaimana dua molekul saling berikatan membentuk kompleks stabil. Teknik ini digunakan untuk memperkirakan afinitas pengikatan atau kekuatan interaksi antar molekul, yang membantu dalam penentuan nilai pengikatan sampel (Bachwani dkk, 2011).

Penelitian ini dilakukan untuk mengatasi keterbatasan skopoletin asli, yang memiliki aktivitas antikanker sedang hingga rendah, dengan melakukan modifikasi struktural melalui penambahan kelompok fungsional seperti  $\beta$ -aminoacetamide, acrylamide, dan fenilsulfonilfuroxan. Modifikasi ini bertujuan untuk meningkatkan aktivitas antitumor, selektivitas, serta menginduksi apoptosis melalui jalur mitokondria dan menghentikan siklus sel pada fase tertentu. Selain itu, penelitian ini juga berupaya mengurangi toksisitas pada sel normal, sehingga meningkatkan keamanan dan potensi klinisnya.

Penelitian ini akan menganalisis Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas (HKSA) senyawa turunan skopoletin sebagai antikanker dilanjutkan dengan penambatan molekul. Pemilihan metode penambatan molekul didasarkan pada kemampuannya memberikan prediksi cepat mengenai aktivitas ligan berdasarkan nilai skor docking yang dihasilkan, yang kemudian mempermudah proses analisis komparatif. Sel ini dipilih karena mewakili subtipe kanker payudara triple-negative yang agresif dan memiliki keterbatasan terapi target spesifik. Penelitian ini diharapkan dapat mengidentifikasi hubungan antara struktur kimia turunan skopoletin dan aktivitas biologisnya, sekaligus membandingkan interaksi antara turunan skopoletin baru dengan ligan alami tamoxifen. sehingga memberikan wawasan tentang potensi pengembangan senyawa baru yang efektif sebagai agen antikanker untuk mengatasi tantangan terapi pada jenis kanker ini. Dengan

menggunakan metode Hansch. Pendekatan ini dipilih karena kemajuan dalam kimia komputasi, yang memungkinkan analisis yang lebih cepat dan lebih hemat biaya.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Permasalahan yang dikaji dalam penelitian ini

1. Bagaimana model Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas (HKSA) dapat dikembangkan untuk memprediksi desain senyawa turunan baru skopoletin dengan potensi lebih tinggi?
2. Bagaimana interaksi senyawa turunan baru dengan reseptor target

## **1.3 Tujuan Penelitian**

Tujuan utama dalam kajian ini ialah

1. Mendapatkan model Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas (HKSA) yang dapat memprediksi desain senyawa turunan baru dengan potensi lebih tinggi.
2. Memprediksi interaksi senyawa turunan baru dari skopoletin dengan reseptor target

## **1.4 Hipotesis**

Mendapatkan senyawa turunan skopoletin yang diprediksi memiliki aktivitas sebagai antikanker yang lebih potensial