

## BAB I. PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Antioksidan bekerja melalui penghambatan radikal bebas di dalam tubuh. Tubuh memiliki mekanisme pertahanan normal yang disebut antioksidan endogen untuk menetralkan *Reactive Oxygen Species* (ROS). Ketidakseimbangan jumlah radikal bebas dengan jumlah antioksidan endogen yang diproduksi tubuh seperti *Superoxide Dismutase* (SOD), *Glutation Peroxidase* (GPX) Dan *Catalase* (CAT) disebut stres oksidatif. Keadaan ini dapat menyebabkan terjadinya kerusakan sel yang dapat menimbulkan berbagai penyakit seperti kanker, jantung, katarak, penuaan dini, serta penyakit degeneratif lainnya<sup>1</sup>. Oleh karena itu penerapan senyawa antioksidan dalam konsentrasi rendah dapat mencegah atau memperlambat kerusakan sel yang disebabkan oleh radikal bebas seperti stres oksidatif, mutasi DNA, dan bentuk kerusakan sel<sup>2</sup>.

Antioksidan alami tersebar luas di berbagai bagian tanaman seperti pada buah, daun, bunga, batang maupun akar. Sejumlah antioksidan alami dari hewan ada dalam susu dan madu<sup>3</sup>. Salah satu jenis senyawa yang diketahui memiliki kandungan aktivitas antioksidan yang tinggi yaitu senyawa flavonoid. Flavonoid merupakan senyawa fenolik yang banyak terdapat pada jaringan tanaman. Senyawa ini salah satu kelompok senyawa metabolit sekunder yang paling banyak ditemukan di dalam jaringan tanaman.

Senyawa fenolik memiliki gugus hidroksil yang mampu menangkap radikal bebas. Dalam mekanisme pengikatan radikal, inaktivasi spesies radikal reaktif dengan flavonoid (ArOH) dilihat dari kemampuan untuk mentransfer atom H fenolik ( $1H^+/1e^-$ ). Transfer ini dapat divisualisasikan melalui setidaknya tiga karakteristik mekanisme reaksi tidak hanya flavonoid tetapi juga fenolat secara umum. Mekanisme reaksi utama untuk penangkapan radikal secara teoritik adalah *Hydrogen Atom Transfer* (HAT)<sup>4</sup> diikuti *Sequential Proton Loss – Electron Transfer* (SPLET), dan *Sequential Electron Transfer – Proton Transfer* (SET-PT). Energi yang dibutuhkan untuk melepas H radikal untuk setiap mekanisme dihitung dengan parameter nilai, BDE (*Bond Dissociation Enthalpy*) (HAT), IP (*Ionization Potential*) dan PDE (*Proton Dissociation Enthalpy*) (SET-PT), dan PA (*Proton Affinity*) and ETE (*Electron Transfer Energy*) (SPLET) dapat mengindikasikan mekanisme pengikatan radikal mana yang secara termodinamika lebih disukai dan menunjukkan sisi aktif untuk inaktivasi radikal<sup>5</sup>.

Kaempferol adalah salah satu jenis senyawa metabolit sekunder dari golongan flavonoid dari rimpang *Kaempferia Galanga* (Zingiberaceae). Kaempferol dapat

diisolasi dari teh serta banyak sayuran, buah-buahan, brokoli, kubis, *gooseberry* serta juga dapat diidentifikasi dari tanaman obat seperti *Equisetum spp*, *Sophora japonica*, *Ginkgo biloba*, *Euphorbia pekinensis*<sup>6</sup>. Kaempferol merupakan tetrahidroksiflavin dengan ciri khas di mana empat gugus hidroksi terletak di posisi 3, 5, 7 dan 4'. Senyawa kimia ini juga dapat diisolasi dari tanaman rimpang kencur (*Kaempferia Galanga*) yang memiliki sifat farmakologis yang bermanfaat seperti antioksidan, antimikroba, antiinflamasi, antimutagenisitas, antiobesitas, analgesik, hipolipidemik, dan penyembuhan luka<sup>7</sup>.

Penelitian tentang obat anti kanker dari senyawa kaempferol jarang dilakukan. Beberapa penelitian menyebutkan senyawa dari golongan flavonoid seperti kuersetin dan kaempferol memiliki aktivitas farmakologis sebagai antikanker. Oleh sebab itu penelusuran lebih lanjut perlu dilakukan untuk uji aktivitas senyawa kaempferol untuk menghambat sel kanker lainnya, yaitu pada kanker serviks. Toksisitas dipelajari untuk mengetahui tingkat rusaknya antioksidan jika dipaparkan terhadap sel kanker maupun sel normal<sup>8</sup>. Potensi suatu antioksidan sebagai obat bisa dilihat dari aktivitas antioksidan, toksisitas dan skor obatnya. Aktivitas antioksidan dari kaempferol menggunakan uji antioksidan penangkapan radikal bebas menunjukkan penghambatan dengan IC<sub>50</sub><sup>9</sup>.

Penelitian aktivitas senyawa obat secara komputasi sangat diminati oleh peneliti selama beberapa tahun belakangan terutama di bidang farmakologi karena pengerjaannya yang efektif dan ekonomis. Hal ini dikarenakan penentuan aktivitas antioksidan dan sitotoksik suatu zat secara eksperimen membutuhkan desain, isolasi atau sintesis, purifikasi dan identifikasi yang membutuhkan waktu dan biaya yang besar<sup>10</sup>. Literatur telah membuktikan bahwa metode *Density Functional Theory* (DFT) dapat menjadi metode yang sangat baik untuk studi struktural dalam menentukan mekanisme reaksi, aktivitas antikanker dan berbagai parameter kuantum yang berhubungan dengan aktivitas antioksidan. *Docking molecular* (penambatan) merupakan salah satu metode dari bagian *study in silico* yang dipergunakan untuk memperoleh pengertian yang lebih baik terhadap mekanisme kerja suatu senyawa kimia atau makromolekul seperti protein, dalam skala molekuler sehingga dimungkinkan untuk mendesain obat berbasis struktur menggunakan *software* untuk memprediksi konformasi kompleks protein-ligan dan untuk memahami interaksi molekular antara molekul-molekul tersebut<sup>11</sup>. *Docking Molecular* digunakan untuk memprediksi kekuatan interaksi antara molekul antioksidan dengan protein sel kanker.

Fokus penelitian ini adalah untuk membahas target molekuler yang dimodulasi oleh kaempferol dan potensi penggunaan obat ini sebagai terapi melawan gangguan inflamasi dan kanker serviks. Oleh karena itu peneliti tertarik untuk menganalisis sifat antioksidan dan toksisitas dari senyawa kaempferol dan turunannya secara teoritis menggunakan metode perhitungan DFT, *Docking Molecular* dan juga mempelajari potensi kaempferol sebagai obat anti kanker menggunakan aplikasi *Osiris Property Explorer Online*. Metode DFT digunakan karena hasil perhitungannya yang akurat dan mendekati hasil eksperimen<sup>12</sup>.

## 1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah pada penelitian ini, adalah sebagai berikut:

1. Bagaimana mekanisme terbaik dan aktivitas antioksidan senyawa kaempferol dan turunannya secara teoritis yang dihitung dengan menggunakan metode DFT ?
2. Bagaimana sifat toksisitas dan potensi senyawa kaempferol dan turunannya sebagai kandidat obat ?
3. Bagaimana interaksi kaempferol dengan radikal dan protein sel kanker?

## 1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini, adalah untuk:

1. Menentukan mekanisme terbaik dan aktivitas antioksidan senyawa kaempferol dan turunannya secara teoritis dihitung dengan menggunakan metode perhitungan DFT.
2. Menentukan sifat toksisitas dan potensi senyawa kaempferol dan turunannya sebagai kandidat obat.
3. Menentukan interaksi kaempferol dengan radikal dan protein sel kanker

## 1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini adalah untuk mengetahui aktivitas antioksidan, dan sifat toksisitas kaempferol dan turunannya secara teoritis, sehingga dapat dijadikan acuan bagi peneliti eksperimen untuk mengisolasi ataupun mensintesis senyawa kaempferol dan dapat digunakan sebagai kandidat obat.

