

## BAB I. PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Proses oksidasi merupakan salah satu proses yang dapat menghasilkan *Reactive Oxygen Species* (ROS). ROS berperan penting dalam pertumbuhan sel, kematian, evolusi, pertahanan terhadap patogen serta fungsi biologis pada hewan, tumbuhan dan bakteri<sup>1</sup>. Senyawa antioksidan telah menerima perhatian besar dari konsumen produk alami dan para peneliti karena beberapa sifat farmakologis. Antioksidan memainkan peran penting dalam menurunkan tekanan oksidatif yang disebabkan oleh spesies oksigen reaktif<sup>2</sup>. Stres oksidatif disebabkan oleh kelebihan produksi spesies reaktif dan dapat menyebabkan kerusakan signifikan pada molekul biologis tingkat tinggi, sehingga berkontribusi pada penghambatan berbagai masalah kesehatan seperti kanker, penuaan dan jantung<sup>3</sup>. Radikal oksida nitrat, hidrogen peroksida, peroksida dan hidroksil umumnya ditemukan dalam makanan dan obat-obatan<sup>4</sup>. Antioksidan adalah zat yang dalam konsentrasi rendah dapat mencegah atau memperlambat kerusakan sel yang disebabkan oleh radikal bebas dan menghambat stres oksidatif, mutasi DNA, dan bentuk kerusakan sel lainnya<sup>5</sup>. Antioksidan alami selain dapat melindungi tubuh dari serangan radikal bebas juga mampu memperlambat terjadinya penyakit kronik yang disebabkan penurunan spesies oksigen reaktif (ROS) terutama radikal hidroksil dan radikal superoksida. Antioksidan menghambat radikal bebas dengan cara mendonorkan elektronnya kepada radikal bebas, sehingga dapat menstabilkan radikal bebas dan menghentikan reaksi berantai<sup>6</sup>.

Salah satu jenis senyawa yang diketahui memiliki kandungan aktivitas antioksidan yang tinggi yaitu senyawa tiosemikarbazida. Baru-baru ini, telah ditemukan bahwa antioksidan fenolik mungkin memiliki potensi karsinogenik dan bahkan menghasilkan efek toksik. Fakta-fakta ini telah memberikan dasar untuk penemuan alternatif senyawa sintesis baru yang lebih aman dan efektif. Strategi yang digunakan untuk menyelidiki aktivitas antioksidan adalah melalui ikatan kelompok antioksidan dengan farmakofor lain seperti kelompok tioeter. Penelitian sebelumnya telah menyarankan bahwa, antioksidan yang mengandung gugus tioeter biasanya lebih efektif daripada senyawa sederhana dari senyawa utamanya<sup>7</sup>. Sejumlah besar perhatian telah dikhususkan untuk sintesis tiosemikarbazida dan turunan 1,2,4-triazol karena berbagai kegiatan farmakologisnya, seperti antitumor, antibakteri, aktivitas antiproliferasi, dan menunjukkan *in vitro* yang signifikan pada aktivitas antioksidan<sup>8</sup>.

Penelitian aktivitas senyawa obat secara komputasi sangat diminati oleh peneliti selama beberapa tahun belakangan terutama di bidang farmakologi. Metode *Density functional theory* (DFT) sebagai salah satu yang sering digunakan peneliti beberapa tahun belakangan merupakan metode simulasi atomistik kuantum-mekanis untuk menghitung berbagai macam sifat dari hampir semua jenis sistem atom: molekul, kristal, permukaan. Aktivitas antioksidan senyawa ini dikaitkan dengan struktur kimia. DFT secara konseptual didasarkan pada teorema Hohenberg-Kohn, yang memberikan prinsip variasi untuk fungsi densitas. DFT pada prinsipnya mencakup korelasi elektron, berbeda dengan metode Hartree-Fock sederhana<sup>9</sup>. Telah dilaporkan bahwa aktivitas antioksidan terkait dengan disosiasi ikatan N-H dengan energi entalpi (BDE), potensi ionisasi (IP), entalpi disosiasi proton (PDE), afinitas proton (PA) dan entalpi transfer elektron (ETE). Komputasi mempelajari sifat molekul dan reaktivitas yang memiliki hubungan dengan aktivitas senyawa antioksidan. Baru-baru ini, metode teoritis terutama metode DFT, telah berhasil digunakan untuk menjelaskan mekanisme antioksidan beberapa polifenol yang berasal dari fitokimia<sup>10</sup>. Dalam hal ini, eksplorasi teoritis struktural produk alami dilaporkan memiliki aktivitas antioksidan lebih baik untuk mengkonseptualisasikan fitur struktural antioksidan baru dari investigasi komputasi penangkapan radikal tiosemikarbazida dan turunan 1,2,4-triazol.

Tiosemikarbazida ( $\text{NH}_2\text{-NH-CSNH}_2$ ) adalah turunan hidrazin paling sederhana dari asam tiokarbamik. Pemanfaatan turunan ini dalam sintesis organik pada pembuatan berbagai senyawa heterosiklik. Tiosemikarbazida mengandung gugus  $\text{C=O}$  dan  $\text{C=N}$  yang berguna untuk pembuatan senyawa biologis aktif. Tiosemikarbazida bersifat reaktif dan banyak digunakan sebagai prekursor untuk senyawa heterosiklik yang mengandung nitrogen dan sulfur seperti pirazol, tiazol, tiadizol, tiazin, triazol, pirimidin, triazina. Kandungan atom nitrogen dan belerang yang terdapat pada tiosemikarbazida banyak diteliti ilmuan sebagai target dalam desain obat<sup>11</sup>. Sintesis tiosemikarbazida dapat dilakukan dengan beberapa cara. Metode umum melibatkan dengan penambahan nukleofilik amina atau karbohidrazida menjadi isotiosianat atau karbon disulfida<sup>12</sup>.

Hasil penelitian mengemukakan bahwa tiosemikarbazida memiliki efek farmakologis sebagai anti kanker. Oleh sebab itu penelusuran lebih lanjut perlu dilakukan untuk uji aktivitas senyawa turunan tiosemikarbazida untuk menghambat sel kanker lainnya, yaitu pada kanker serviks<sup>13</sup>. Potensi suatu antioksidan sebagai obat dapat dilihat dari aktivitas antioksidan, skor obat dan sitotoksik. Sitotoksik adalah

tingkat rusaknya suatu zat jika terpapar organisme dan didefinisikan sebagai efek toksik berbagai makhluk hidup dan sistem biologi lainnya<sup>14</sup>. Sitotoksik dari turunan senyawa tiosemikarbazida dipelajari untuk mengetahui kerusakan suatu zat jika terpapar sel kanker. Aktivitas antioksidan senyawa turunan tiosemikarbazida menggunakan uji antioksidan dalam penangkapan radikal bebas menunjukkan nilai  $IC_{50}$ <sup>15</sup>.

*Docking molecular* adalah salah satu cara yang digunakan untuk merancang agen terapi baru secara rasional untuk pengobatan penyakit manusia. *Docking molecular* berfokus pada simulasi proses molekuler, tujuan dari *docking molecular* adalah untuk mencapai konformasi protein dengan obat<sup>16</sup>. Sejak tahun 1980, *docking molecular* telah banyak digunakan dalam penemuan obat berbasis struktur komputasi yang paling umum<sup>17</sup>. Perhitungan *docking molecular* untuk membandingkan aktivitas molekul terhadap protein dengan sifat antioksidan. *Docking molecular* memprediksi model pengikatan dari ligan dengan protein dalam tiga dimensi. Ulasan berfokus membahas target molekuler yang dimodulasi oleh turunan tiosemikarbazida dan potensi penggunaan dalam melawan gangguan kanker serviks.

Pengujian aktivitas antioksidan senyawa turunan tiosemikarbazida telah dilakukan secara eksperimen dengan metode DPPH dan metode FRAP yang menghasilkan nilai  $IC_{50}$ . Senyawa turunan tiosemikarbazida dengan berbagai substituen yang berbeda menunjukkan aktivitas antioksidan yang lebih baik dibandingkan dengan trolox<sup>18</sup>. Oleh karena itu peneliti tertarik untuk menganalisis sifat antioksidan dan sitotoksik dari senyawa turunan tiosemikarbazida secara teoritis menggunakan metode perhitungan DFT, *Docking molecular* dan juga mempelajari potensi turunan tiosemikarbazida sebagai obat anti kanker serviks menggunakan aplikasi *OSIRIS Property Explorer online*. Penelitian secara teoritik menggunakan metode DFT dilakukan untuk melihat keakuratan hasil eksperimen dengan hasil teoritik dalam menentukan aktivitas antioksidan<sup>19</sup>.

## 1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah pada penelitian ini, adalah sebagai berikut:

1. Bagaimana mekanisme terbaik dan aktivitas antioksidan senyawa turunan tiosemikarbazida secara teoritis yang dihitung dengan menggunakan metode DFT ?
2. Bagaimana sifat toksisitas dan potensi senyawa turunan tiosemikarbazida sebagai obat ?

3. Bagaimana interaksi senyawa turunan tiosemikarbazida dengan radikal dan protein sel kanker serviks?

### 1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini, adalah untuk:

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

### 1.4 Manfaat penelitian

Manfaat dari penelitian ini adalah untuk mengetahui mekanisme terbaik dan aktivitas antioksidan, serta sifat toksisitas senyawa turunan tiosemikarbazida secara teoritis, sehingga dapat dijadikan acuan bagi peneliti eksperimen untuk mengisolasi ataupun mensintesis senyawa-senyawa turunan tiosemikarbazida dan dapat digunakan sebagai kandidat obat.

