

BAB I. PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Setiap organisme hidup akan memproduksi agen radikal bebas di dalam tubuhnya hasil dari reaksi-reaksi biokimia yang berlangsung. Radikal bebas ini menyebabkan terjadinya reaksi oksidatif berantai yang akan terus menerus menghasilkan agen radikal bebas sehingga dapat membentuk *Reactive Oxygen Species (ROS)*. ROS merupakan senyawa radikal bebas yang sangat reaktif yang merupakan hasil samping dari metabolisme tubuh ini dapat menyebabkan kerusakan pada sel tubuh dan dapat menimbulkan penyakit¹.

Antioksidan merupakan suatu senyawa yang mampu melindungi sel dari kerusakan yang disebabkan oleh adanya agen radikal bebas². Antioksidan akan mengikat radikal bebas dan mendonorkan elektronnya sehingga dapat menghentikan reaksi oksidatif berantai karena molekul radikal bebas sudah mencapai kestabilannya³.

Antioksidan adalah golongan zat yang mampu secara signifikan menunda atau mencegah oksidasi substrat pada konsentrasi yang lebih rendah dibandingkan dengan substrat yang dioksidasi. Ketika ditambahkan ke dalam makanan, antioksidan dapat secara efektif mengendalikan perkembangan ketengikan, menjaga kualitas nutrisi, memperpanjang umur simpan produk, dan juga menghilangkan radikal bebas yang berlebihan dalam tubuh manusia⁴.

Banyak ilmuwan dari berbagai negara pada saat ini menjadikan senyawa aktif pada obat berbahan alami menjadi topik penelitian terkemuka. Hal tersebut karena tumbuhan sebagai bahan alami obat pada umumnya merupakan sumber senyawa antioksidan yang sangat baik seperti fenolik, flavonoid, tannin, kumarin, beta karoten, alkaloid dan lainnya⁵.

Salah satu senyawa yang kaya akan antioksidan yaitu senyawa triazol. Senyawa triazol menunjukkan berbagai aktivitas farmakologis. Berbagai macam obat yang mengandung triazol membuktikan signifikansi farmakologisnya, seperti antimalaria, antimikroba, antitumor, antivirus, antiproliferatif, antikanker, antioksidan, analgesik, antibakteri, dan antidiabetes. Senyawa triazol diketahui memiliki aktivitas toksisitas yang baik, sebagaimana penelitian yang telah dilakukan oleh Gupta *et al*, mereka mendapatkan hasil bahwa senyawa triazol merupakan unsur terapeutik yang efektif dengan meningkatkan farmakokinetik dan fitur fisikokimia⁶.

Secara khusus, triazol menunjukkan aktivitas antikanker terhadap hepatoma manusia, kanker prostat, kanker paru-paru, kanker payudara, kanker lambung, karsinoma usus besar, kanker serviks, kanker ovarium dan leukemia⁷. Studi

sebelumnya juga telah menunjukkan bahwa golongan triazol adalah kandidat yang sangat baik untuk pengobatan berbagai jenis penyakit. Aktivitas farmakologis senyawa golongan triazol dapat terus ditingkatkan dengan melakukan modifikasi terhadap senyawa golongan triazol. Sehingga, potensi yang sangat baik pada senyawa golongan triazol menyebabkan studi tentang senyawa ini menjadi studi yang berkelanjutan⁸.

Tingkat kemampuan antioksidan sebagai obat terhadap BRD4 maupun sel normal dapat diketahui dengan mempelajari toksisitas dari senyawa tersebut⁹. Selain itu juga diketahui melalui interaksi antioksidan dengan senyawa radikal dan docking molekuler¹⁰. Docking molekul digunakan untuk menjelaskan mode pengikatan ligan guna memberikan informasi yang mudah untuk optimasi struktur. Docking molekuler adalah alat yang paling penting untuk menetapkan kemungkinan interaksi obat-reseptor yang mungkin bertanggung jawab atas respons biologis¹¹.

Proses penemuan dan perancangan senyawa obat baru dengan penentuan aktivitas antioksidan, toksisitas secara eksperimen membutuhkan waktu yang lama dan biaya yang besar karena memerlukan langkah desain, sintesis, purifikasi, identifikasi dan uji aktivitas. Pendekatan kimia komputasi dalam upaya untuk mendesain senyawa obat menjadi sangat penting karena dapat meminimalisir penggunaan bahan kimia, lebih hemat karena dapat menghindari *trial and error* dalam eksperimen tetapi tepat dapat memberikan tingkat kepercayaan yang tinggi¹².

Efektivitas metode *Density Functional Theory* (DFT) yang sangat baik dalam studi struktural untuk menentukan mekanisme reaksi antioksidan, aktivitas antikanker dan berbagai parameter kuantum yang berkaitan dengan aktivitas antioksidan dan toksisitas telah banyak dilaporkan oleh berbagai literatur. Metode DFT digunakan karena keakuratan perhitungannya yang mendekati hasil percobaan¹³. Beberapa penelitian aktivitas antioksidan secara teoritik menggunakan metode DT diantaranya prediksi antioksidan pada senyawa atronorin¹⁴, kapasitas antioksidan dan toksisitas senyawa antosianidin¹³, potensi antioksidan asam ferulat¹² dan lain-lain. Hasil analisis teoritik dengan metode DFT ini memberikan hasil yang relatif sama dengan eksperimen.

Molekuler docking adalah sebuah teknik komputasional yang berguna dalam penelitian obat dan biologi struktural. Tujuannya adalah untuk memprediksi bagaimana dua molekul, seperti protein dan senyawa pengikatnya (ligan), berinteraksi satu sama lain. Fungsi utamanya termasuk mengidentifikasi senyawa-senyawa yang berpotensi sebagai pengikat kuat bagi protein target, mengoptimalkan struktur

senyawa tersebut, menganalisis interaksi antara protein dan senyawa, memprediksi orientasi optimal ligan di dalam situs aktif protein, dan menyelidiki hubungan antara struktur dan fungsi molekuler. Dengan menggunakan komputasi, molekuler docking dapat mempercepat penemuan obat dan membantu memahami lebih dalam interaksi molekuler yang mendasari proses biologis¹⁵.

Berdasarkan pemaparan di atas penulis tertarik untuk melakukan penelitian teoritis tentang aktivitas antioksidan dari beberapa senyawa turunan triazol menggunakan metode perhitungan DFT serta mempelajari potensi beberapa senyawa turunan triazol sebagai kandidat obat melalui penentuan toksisitas dan docking molekuler. Senyawa turunan triazol ini telah diteliti aktivitas antioksidan secara eksperimen akan tetapi belum pernah ditentukan aktivitas toksisitasnya secara eksperimen maupun teoritik. Demikian juga dengan riset tentang potensi senyawa turunan triazol ini sebagai obat belum pernah diteliti secara eksperimen maupun teoritis. Penelitian ini berfokus pada aktivitas antioksidan dari senyawa turunan triazol yang bersifat antibakteri dan kemampuan senyawa ini dalam mengobati adenokarsinoma paru. Senyawa turunan triazol yang digunakan telah disintesis oleh Nazarbahjat dan didapatkan nilai IC_{50} berkisar 1,50 – 6,30 $\mu\text{g/mL}$.

1.2 Rumusan masalah

Rumusan masalah pada penelitian ini, adalah sebagai berikut:

1. Bagaimana aktivitas antioksidan senyawa turunan triazol secara teoritis yang dihitung dengan menggunakan metode DFT ?
2. Bagaimana sifat toksisitas dan potensi turunan triazol sebagai obat ?
3. Bagaimana interaksi turunan triazol dengan radikal serta interaksi dengan protein BRD4 dan protein CYP51?

1.3 Tujuan penelitian

Tujuan dari penelitian ini, adalah untuk:

1. Menentukan aktivitas antioksidan senyawa turunan triazol secara teoritis dihitung dengan menggunakan metode perhitungan DFT.
2. Menentukan sifat toksisitas dan potensi turunan triazol sebagai obat.
3. Menentukan interaksi turunan triazol dengan radikal serta interaksi dengan protein BRD4 dan protein CYP51.

1.4 Manfaat penelitian

Manfaat dari penelitian ini adalah dapat mengetahui bagaimana aktivitas antioksidan, toksisitas dan skor obat untuk mengetahui potensi senyawa turunan triazol sebagai obat sehingga dapat menjadi acuan bagi peneliti eksperimen bidang farmakologi.