

BAB I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Ketidakseimbangan yang dihasilkan oleh *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan *Reactive Nitrogen Species* (RNS) menyebabkan stres oksidatif dalam sistem biologis. ROS, termasuk di dalamnya radikal peroksi, superoksi, alkoksi dan hidroksil, hidrogen peroksida dan peroksida organik, merupakan radikal bebas yang sangat reaktif yang dapat menyebabkan kerusakan pada DNA dan protein, dan dapat mengakibatkan sejumlah penyakit. Tubuh memiliki mekanisme pertahanan normal untuk menetralkan ROS/RNS yang dihasilkan, yang disebut antioksidan¹. Antioksidan diproduksi secara alami di dalam tubuh, namun jumlahnya sangat terbatas untuk bersaing dengan radikal bebas yang diproduksi oleh tubuh itu sendiri. Oleh karena itu, perlu adanya antioksidan dari luar tubuh².

Antioksidan adalah zat yang dalam konsentrasi rendah dapat mencegah atau memperlambat kerusakan sel akibat radikal bebas dan menghambat stres oksidatif, mutasi DNA, dan bentuk kerusakan sel lainnya³. Menghambat dan menangkalkan radikal bebas dengan senyawa antioksidan alami dianggap sebagai tindakan efektif untuk mengurangi dan mencegah kerusakan oksidatif. Antioksidan alami yang diekstrak dari tumbuhan dan hewan dapat ditambahkan ke dalam makanan untuk meningkatkan nilai gizi dan melindungi tubuh manusia dari stres oksidatif saat dikonsumsi⁴. Antioksidan alami tersebar luas di berbagai bagian tanaman seperti pada buah-buahan, daun, bunga, dan bagian tanaman lainnya. Sejumlah antioksidan alami terdapat dalam susu sapi dan madu¹. Salah satu senyawa yang memiliki efek antioksidan yang baik adalah oksadiazol.

Oksadiazol merupakan senyawa heterosiklik yang mengandung satu atom oksigen dan dua nitrogen dalam sistem cincin beranggota lima. Oksadiazol ada dalam bentuk isomer yang berbeda seperti 1,2,4-, 1,2,5-, 1,2,3- dan 1,3,4-oksadiazol. Berdasarkan penelitian terbaru, 1,3,4-oksadiazol merupakan golongan penting senyawa heterosiklik dengan berbagai aktivitas biologis seperti antikanker, antibakteri, anti-inflamasi, aktivitas antijamur, dan antioksidan⁵. Selain itu, dengan penyisipan gugus fungsi yang berbeda pada kelompok senyawa oksadiazol dapat menghasilkan senyawa dengan efek antioksidan yang lebih besar dibandingkan dengan molekul utamanya⁶. Senyawa turunan 1,3,4-oksadiazol juga telah berhasil disintesis dan didapatkan aktivitas antioksidan dengan nilai IC_{50} 2,21-9,48 μ /mL menurut metode DPPH⁷.

Toksisitas adalah sifat relatif toksikan berkaitan dengan potensinya mengakibatkan efek negatif bagi makhluk hidup⁸. Uji toksisitas dilakukan untuk mendeteksi efek toksik suatu zat pada sistem biologi, dan untuk memperoleh data dosis-respon yang khas dari sediaan uji. Data yang diperoleh dapat digunakan untuk memberi informasi mengenai tingkat bahaya antioksidan tersebut bila terjadi pemaparan pada manusia, sehingga dapat ditentukan kelayakan penggunaannya bagi keamanan manusia⁹.

Docking molekuler telah terbukti menjadi alat penting untuk membantu memahami bagaimana senyawa kimia berinteraksi dengan target molekulernya, serta untuk penemuan dan pengembangan obat¹⁰. Docking molekul digunakan dalam bidang perancangan obat berbasis struktur dengan bantuan komputer untuk memprediksi konformasi kompleks protein-ligan dan untuk memahami interaksi molekuler antara molekul-molekul tersebut. Penambatan molekul umumnya dilakukan sebagai alat untuk memprediksi afinitas substrat suatu enzim terhadap substrat serta untuk mendukung hasil eksperimen dari sudut pandang struktural¹¹. Sejak kemunculan pertamanya pada pertengahan tahun 19700-an, docking molekuler telah mewakili alat *in silico* yang unik untuk membantu desain dan penemuan obat¹⁰. Hal ini dikarenakan penentuan aktivitas antioksidan suatu zat dengan cara eksperimen membutuhkan desain, isolasi atau sintesis, purifikasi dan identifikasi yang membutuhkan waktu dan biaya yang besar¹². Penghambatan tubulin dan sitotoksisitas protein reseptor sel kanker payudara, reseptor sel kanker kolorektal, dan reseptor sel kanker hati terhadap beberapa turunan senyawa 1,3,4-oksadiazol memiliki potensi dalam pembuatan obat antikanker yang ditandai dengan kecilnya nilai IC_{50} yang didapatkan¹³.

Beberapa penelitian teoritik tentang antioksidan telah banyak dilakukan diantaranya penelitian mengenai aktivitas antioksidan pada senyawa maklurin dan iriflofenon yang merupakan turunan dari senyawa polifenol. Penelitian ini menunjukkan senyawa maklurin dan iriflofenon memiliki aktivitas antioksidan yang baik pada mekanisme *double Hydrogen Atom Transfer* (dHAT) dan *double Sequential Proton Loss Electron Transfer* (dSPLET) ditandai dengan nilai parameter reaktivitas global terkecil, serta adanya pengaruh gugus orto-dihidroksil dan penambahan glukosida yang mampu meningkatkan aktivitas antioksidan pada senyawa maklurin dan iriflofenon¹⁴. Pada penelitian lainnya menunjukkan senyawa turunan 1,3,4-tiadiazol memiliki aktivitas penangkapan radikal yang baik terhadap radikal DPPH dengan menggunakan mekanisme *Sequential Proton Loss Electron Transfer* (SPLET)³. Akan

tetapi penelitian teoritik tentang aktivitas antioksidan, toksisitas maupun docking molekuler senyawa turunan 1,3,4-oksadiazol belum dilakukan. Oleh karena itu peneliti tertarik untuk menganalisis sifat antioksidan dari senyawa turunan 1,3,4-oksadiazol secara teoritis menggunakan metode perhitungan *Density Functional Theory* (DFT). Metode DFT dipilih karena perhitungannya yang baik dan akurat serta sebagai pelengkap dalam penyelidikan eksperimental¹⁵. Sekaligus juga dipelajari toksisitas dan docking molekuler untuk mengetahui potensinya sebagai obat. Reseptor protein yang digunakan dalam penelitian ini adalah reseptor protein sel kanker payudara *Michigan Cancer Foundation-7* (MCF-7). MCF-7 adalah garis sel kanker payudara manusia dengan reseptor estrogen, progesteron, dan glukokortikoid. Pada kanker payudara, reseptor ini yang paling banyak digunakan dalam penelitian eksperimental mengenai sel kanker payudara yang positif *estrogen receptor* (ER)¹⁶.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, rumusan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Bagaimana mekanisme dan aktivitas antioksidan senyawa turunan 1,3,4-oksadiazol secara teoritik dengan metode DFT?
2. Bagaimana toksisitas dan potensi senyawa turunan 1,3,4-oksadiazol sebagai kandidat obat?
3. Bagaimana interaksi senyawa turunan 1,3,4-oksadiazol dengan radikal dan reseptor protein sel kanker payudara?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah:

1. Menentukan mekanisme dan aktivitas antioksidan senyawa turunan 1,3,4-oksadiazol secara teoritik dengan metode DFT.
2. Menentukan toksisitas dan potensi senyawa turunan 1,3,4-oksadiazol sebagai kandidat obat.
3. Menentukan interaksi senyawa turunan 1,3,4-oksadiazol dengan radikal dan reseptor protein sel kanker payudara.

1.4 Manfaat Penelitian

Melalui penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai mekanisme reaksi terbaik dan aktivitas antioksidan, toksisitas dan docking molekuler senyawa

turunan 1,3,4-oksadiazol secara teoritis sehingga dapat dibandingkan dengan hasil yang didapat secara eksperimen dan dapat dilihat potensi senyawa turunan 1,3,4-oksadiazol sebagai kandidat obat.

