

MONOGRAF

**KAJIAN STUDI
KOMPUTASI KOMPLEKS**

LOGAM PLATINUM (II)–TIOUREA

SEBAGAI KANDIDAT ANTIKANKER



**Dr. Ruswanto, M.Si.
Diana Sri Zustika, M.Si.
Dr. Richa Mardianingrum, M.Si.
Resti Fizriani, S.Farm.**



MONOGRAF:
KAJIAN STUDI KOMPUTASI KOMPLEKS LOGAM
PLATINUM (II)-TIOUREA SEBAGAI
KANDIDAT ANTIKANKER

MONOGRAF:
KAJIAN STUDI KOMPUTASI KOMPLEKS LOGAM
PLATINUM (II)–TIOUREA SEBAGAI
KANDIDAT ANTIKANKER

Dr. Ruswanto, M.Si.
Diana Sri Zustika, M.Si.
Dr. Richa Mardianingrum, M.Si.
Resti Fizriani, S.Farm.



MONOGRAF:

KAJIAN STUDI KOMPUTASI KOMPLEKS LOGAM PLATINUM (II)–TIOUREA SEBAGAI KANDIDAT ANTIKANKER

Penulis:

Dr. Ruswanto, M.Si.
Diana Sri Zustika, M.Si.
Dr. Richa Mardianingrum, M.Si.
Resti Fizriani, S.Farm.

Editor:

Dr. Ruswanto, M.Si.

Layouter :

Tim Kreatif PRCI

Cover:

Rusli

Cetakan Pertama : Juni 2022

Hak Cipta 2022, pada Penulis. Diterbitkan pertama kali oleh:

Perkumpulan Rumah Cemerlang Indonesia

ANGGOTA IKAPI JAWA BARAT

Pondok Karisma Residence Jalan Raflesia VI D.151
Panglayungan, Cipedes Tasikmalaya – 085223186009

Website : www.rcipress.rcipublisher.org

E-mail : rumahcemerlangindonesia@gmail.com

Copyright © 2022 by Perkumpulan Rumah Cemerlang Indonesia
All Right Reserved

- Cet. I – : Perkumpulan Rumah Cemerlang Indonesia, 2022
; 14,8 x 21 cm
ISBN : 978-623-448-155-6

Hak cipta dilindungi undang-undang
Dilarang memperbanyak buku ini dalam bentuk dan dengan
cara apapun tanpa izin tertulis dari penulis dan penerbit

Undang-undang No.19 Tahun 2002 Tentang
Hak Cipta Pasal 72

Undang-undang No.19 Tahun 2002 Tentang Hak Cipta
Pasal 72

Barang siapa dengan sengaja melanggar dan tanpa hak melakukan perbuatan sebagaimana dimaksud dalam pasal ayat (1) atau pasal 49 ayat (1) dan ayat (2) dipidana dengan pidana penjara masing-masing paling sedikit 1 (satu) bulan dan/atau denda paling sedikit Rp.1.000.000,00 (satu juta rupiah), atau pidana penjara paling lama 7 (tujuh) tahun dan/atau denda paling banyak Rp.5.000.000.000,00 (lima miliar rupiah).

Barang siapa dengan sengaja menyiarkan, memamerkan, mengedarkan, atau menjual kepada umum suatu ciptaan atau barang hasil pelanggaran hak cipta terkait sebagai dimaksud pada ayat (1) dipidana dengan pidana penjara paling lama 5 (lima) tahun dan/atau denda paling banyak Rp.500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah)

KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Allah SWT yang telah melimpahkan berkah dan rahmat-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan buku monograf dengan judul “MONOGRAF: KAJIAN STUDI KOMPUTASI KOMPLEKS LOGAM PLATINUM (II)-TIOUREA SEBAGAI KANDIDAT ANTIKANKER”.

Berdasarkan kajian, peningkatan kejadian kanker setiap tahunnya menyebabkan kanker menjadi salah satu penyebab kematian paling banyak di dunia. Jenis kanker yang paling umum terjadi yaitu kanker payudara, kanker paru-paru dan kanker prostat. Tiourea merupakan salah satu senyawa yang mempunyai efek antikanker. Untuk meningkatkan aktivitas tiourea sebagai antikanker dapat dilakukan modifikasi struktur, salah satunya dengan membuat kompleks platinum (II)-tiourea. Kajian ini bertujuan untuk mendapatkan senyawa kompleks platinum (II)-tiourea yang mempunyai interaksi yang lebih stabil dibandingkan dengan cisplatin sebagai agen antikanker. Metode yang digunakan ialah studi komputasi dengan molekuler docking, simulasi dinamika molekul serta prediksi farmakokinetik dan toksisitas. Berdasarkan hasil molekuler docking senyawa kompleks platinum (II)- tiourea yang mempunyai interaksi paling stabil dengan *binding energy* lebih rendah dari ligan alami dan senyawa pembanding (cisplatin) yaitu senyawa Bis-(3-methyl-1-(naphthalene-2-carbonyl) thiourea) Platinum (II) terhadap reseptor kanker payudara (3ERT) dan kanker paru-paru (2ITO) dan senyawa Bis-(1-(3-chlorobenzoyl)-3-methylthiourea) Platinum (II) terhadap reseptor kanker prostat (1Z95). Hasil evaluasi kestabilan interaksi dengan menggunakan simulasi MD 50 ns

menunjukkan bahwa senyawa Bis-(1-benzoyl-3-methylthiourea) Platinum (II) yang terikat pada reseptor kanker prostat (1Z95) memiliki interaksi paling stabil. Prediksi farmakokinetik menunjukkan bahwa senyawa kompleks platinum (II)-tiourea mempunyai parameter farmakokinetik yang baik, tetapi terdapat beberapa senyawa yang bersifat mutagenik dan hepatotoksik.

Penulis menyadari adanya beberapa kekurangan wawasan dalam penyusunan buku monograf ini serta belum sempurnanya buku monograf yang penulis susun. Sehingga untuk kesempurnaan buku monograf ini, kami mengharap kritik dan saran yang sifatnya membangun untuk perbaikan penulisan di masa mendatang.

Tasikmalaya, 13 Juli 2022

Penulis

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	I
DAFTAR ISI	III
BAB I KOMPLEKS PLATANUM, APA DAN BAGAIMANA?	1
A. Platinum Generasi Pertama	1
B. Platinum Generasi Kedua	3
C. Platinum Generasi Ketiga	6
BAB II TIOUREA DAN RESEPTOR KANKER	8
A. Tiourea dan Turunannya	8
B. Reseptor Kanker	9
BAB III KONSEP <i>DRUG DESIGN</i> BERBASIS KOMPUTASI	13
A. <i>Molekular Docking</i>	13
B. Molekular Dinamik	13
C. Studi Farmakokinetik dan Toksisitas	14
BAB IV KONSEP DAN PROSES TERJADINYA KANKER	17
BAB V PENTINGNYA KAJIAN STUDI KOMPUTASI KOMPLEKS LOGAM PLATINUM (II) – TIOUREA	21
A. Pengantar	21
B. Kerangka Pikir yang Dikembangkan	24
BAB VI PROSES PEMECAHAN MASALAH	25
A. Alat dan Bahan yang digunakan	25
1. Alat	25
2. Bahan	25
B. Prosedur Kerja	26
1. Preparasi Ligan	26
2. Analisis Reseptor	26
3. Preparasi Reseptor	26
4. Validasi Metode Docking	30
5. Docking Ligan terhadap Reseptor Target	30
6. Analisis dan Visualisasi Hasil Docking	30
7. Simulasi Dinamika Molekul	30
8. Screening Ligan Based Drugs Likeness (Drug Scan)	31
9. Prediksi Farmakokinetik (ADME dan Toksisitas)	31

BAB VII HASIL KAJIAN STUDI KOMPUTASI KOMPLEKS LOGAM	
PLATINUM (II)-TIOUREA SEBAGAI KANDIDAT KANKER	33
A. Molekuler Docking	33
1. Preparasi Ligan	33
2. Analisis Reseptor	33
3. Preparasi Reseptor	41
4. Validasi Metode Docking	42
5. Docking Ligan Terhadap Reseptor Target	44
6. Visualisasi Hasil Docking	50
B. Screening Ligand Based Drug Likeness (Drug Scan)	75
C. Prediksi Farmakokinetik dan Toksisitas	80
D. Simulasi Dinamika Molekul	101
BAB VIII PENUTUP	122
DAFTAR PUSTAKA	123

BAB I

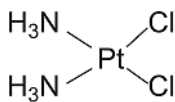
Kompleks Platanium, Apa dan Bagaimana?

Platinum (Pt) digunakan untuk berbagai tujuan dalam kehidupan modern. Misalnya, digunakan sebagai katalis, bahan untuk elektronik, dan untuk perhiasan. Selanjutnya, platinum memainkan peran sebagai agen antikanker, seperti cisplatin dan oxaliplatin. Mekanisme aksi untuk kompleks platinum adalah kompleks platinum yang diaktifkan dapat bereaksi dengan pusat nukleofilik pada basa purin DNA, khususnya posisi N7 dari residu guanosin dan adenosin. Dua tempat koordinasi yang labil pada pusat platinum memungkinkan terjadinya ikatan silang dari basa guanin yang berdekatan. Pada tingkat yang lebih rendah, pusat platinum dapat berkoordinasi dengan basa guanin dari untai DNA yang berbeda untuk membentuk ikatan silang antar untai. Lesi DNA kemudian dikenali oleh mesin seluler yang memperbaiki lesi, melewatinya, atau memulai apoptosis. Mekanisme yang paling signifikan dimana kompleks platinum klasik diyakini menginduksi kematian sel apoptosis adalah penghambatan transkripsi. Ketika RNA polimerase mentranskripsi DNA, kemudian berhenti pada ikatan silang platinum dan merekrut mesin perbaikan yang digabungkan dengan transkripsi, sel akan membangkitkan jalur kematian terprogram apabila mesin tidak dapat memperbaiki lesi (Johnstone *et al.*, 2014).

A. Platinum Generasi Pertama

Era obat antikanker berbasis logam dimulai dengan penemuan sifat antikanker dari cisplatin oleh Barnett Rosenberg pada 1960-an dengan struktur pada Gambar 1.1.

Saat ini, cisplatin merupakan salah satu obat yang paling penting dalam kemoterapi yang digunakan secara klinis terhadap berbagai jenis kanker yang berbeda, termasuk: kanker testis, kandung kemih, ovarium, kepala dan leher, paru-paru, esophagus, serviks dan kanker payudara (Dasari & Tchounwou, 2015; Jungwirth *et al.*, 2012).

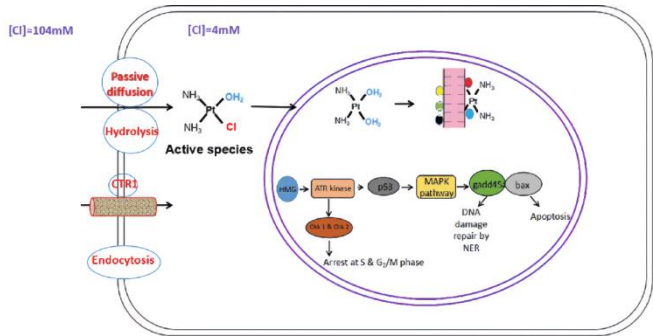


Cisplatin

Gambar 1.2. Struktur Cisplatin

(Barnard, 2017)

Secara umum, aktivitas antikanker cisplatin didasarkan pada pembentukan silang platinum-DNA (Gambar 1.2.). Koordinasi ini menyebabkan distorsi yang signifikan dari struktur DNA heliks yang mengakibatkan penghambatan replikasi dan transkripsi DNA. Selanjutnya, beberapa jalur pensinyalan akan diaktifkan sehingga mengakibatkan penghentian siklus sel atau apoptosis (Jungwirth *et al.*, 2012).



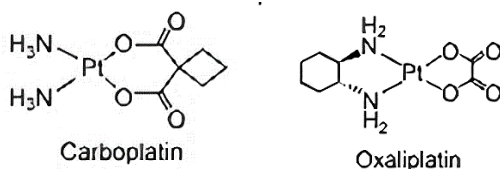
Gambar 1.2. Mekanisme Aksi Cisplatin

(Jain *et al.*, 2017)

Diagram diatas menggambarkan mode aksi cisplatin ke dalam sel melalui difusi pasif melalui transporter Tembaga (CTR1) yang menyebabkan de-klorinasi molekul cisplatin dan mengarah ke ikatan silang DNA. Kemudian protein seperti *High-mobility group* (HMG) yang mengaktifkan ATR kinase direkrut dan selanjutnya protein p53 diaktifkan. Protein p53 ini berfungsi sebagai protein penekan tumor. Aktivasi p53 menyebabkan induksi jalur perbaikan DNA melalui penghentian pertumbuhan dan kerusakan DNA yang diinduksi protein 45 alfa (gadd45a) dan jalur alternatif lainnya (Jain *et al.*, 2017).

B. Platinum Generasi Kedua

Resistensi terhadap cisplatin menjadikan dasar pencarian senyawa logam yang mempunyai efektivitas lebih baik. Oleh karena itu, senyawa platinum diturunkan diantaranya yaitu carboplatin dan oxaliplatin (Ndagi *et al.*, 2017). Struktur carboplatin dan oxaliplatin dapat dilihat pada Gambar 1.3.



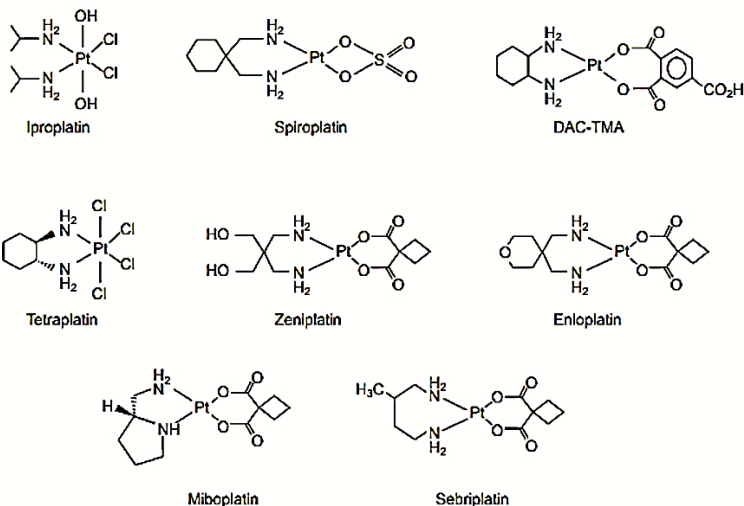
Gambar 1.3. Struktur Carboplatin dan Oxaliplatin

(Barnard, 2017)

Carboplatin efektif dalam pengobatan karsinoma ovarium, paru-paru, dan kanker kepala dan leher, sedangkan oxaliplatin secara klinis disetujui untuk pengobatan kanker kolorektal yang resisten terhadap cisplatin. Carboplatin memiliki profil farmakokinetik yang lebih baik, terutama didasarkan pada laju konversi yang lebih lambat menjadi

spesies reaktifnya. Studi menunjukkan bahwa reaksi berlangsung melalui pembukaan cincin di carboplatin yang selanjutnya mengikat basa DNA. Karena profil toksisitas yang lebih menguntungkan, dosis carboplatin beberapa kali lipat lebih tinggi diperlukan dibandingkan dengan cisplatin. Meskipun carboplatin memiliki resiko efek samping yang lebih rendah dari pada cisplatin, carboplatin memiliki mekanisme kerja yang sama dengan cisplatin, sehingga penggunaannya tetap dapat menyebabkan resistensi pada kanker yang resisten terhadap cisplatin (Frezza *et al.*, 2011).

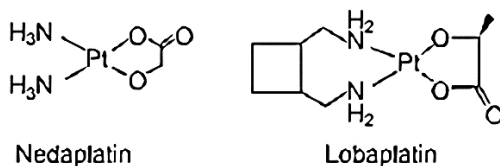
Oxaliplatin merupakan obat berbasis platinum dengan ligan oksalat dan diaminosikloheksana (DACH). DACH memainkan peran utama dalam sitotoksitas dan melindungi dari resistensi silang antara oxaliplatin dengan cisplatin. Dalam penggunaannya oxaliplatin digunakan sebagai terapi kombinasi dengan agen kemoterapi lain dalam pengelolaan kanker usus besar dan kanker paru-paru. Obat ini memiliki profil keamanan yang lebih baik daripada cisplatin, sehingga digunakan pada pasien yang tidak dapat mentoleransi cisplatin (Monneret, 2011).

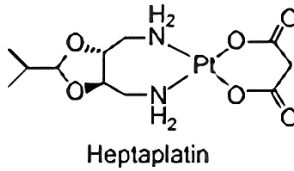


Gambar 1.4. Struktur Platinum Generasi Kedua dalam Uji

Klinis (Barnard, 2017)

Beberapa senyawa platinum generasi kedua yang sedang dievaluasi dalam uji klinis diantaranya iproplatin, spiroplatin, DAC-TMA, tetraplatin, zeniplatin, enloplatin, miboplatin, serbriplatin (Gambar 1.4.). Beberapa senyawa platinum juga sudah memperoleh persetujuan secara regional di beberapa negara diantaranya nedaplatin yang telah disetujui oleh Jepang, lobaplatin oleh Cina dan heptaplatin oleh Korea (Barnard, 2017; Monneret, 2011). Struktur nedaplatin, lobaplatin dan heptaplatin dapat dilihat pada Gambar 1.5.

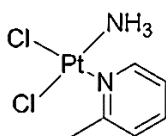




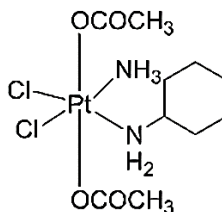
**Gambar 1.5. Struktur Platinum Generasi Kedua yang
Dipasarkan Secara Regional**
(Barnard, 2017)

C. Platinum Generasi Ketiga

Dilakukan pengembangan lebih lanjut dengan tujuan untuk mengadaptasi agen platinum untuk menyediakan obat yang diberikan secara oral sebagai alternatif untuk cisplatin dan carboplatin yang dapat disuntikkan secara intravena dan untuk mencapai aktivitas pada tumor yang resisten atau telah memperoleh resistensi terhadap cisplatin (Barnard, 2017). Contoh dari platinum generasi ketiga ini yaitu satraplatin dan picoplatin (Gambar 1.6). Satraplatin, kompleks platinum(IV) oktahedral merupakan platinum generasi ketiga yang diberikan secara oral dan saat ini dalam tahap klinis lanjut untuk pengobatan kanker prostat hormon refrakter. Kompleks Platinum(IV) menunjukkan keuntungan karena stabilitasnya yang lebih besar dan aktivasi bioreduktif, sehingga memungkinkan proporsi obat yang lebih besar untuk mencapai target biologisnya. Setelah aktivasi metabolik, satraplatin secara struktural mirip dengan cisplatin kecuali untuk penggantian salah satu gugus aminanya dengan gugus sikloheksilamina. Aktivitas anti-tumor satraplatin telah terbukti beroperasi dengan cara yang sama seperti cisplatin, sebagaimana dibuktikan dengan pembentukan ikatan silang DNA intra dan interstrand (Frezza *et al.*, 2011).



Picoplatin



Satraplatin

Gambar 1.6. Platinum Generasi Ketiga

(Monneret, 2011)

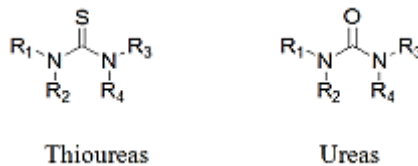
Picoplatin yang merupakan analog 2-metilpiridin dari cisplatin yang dihasilkan, sebagai carboplatin dan satraplatin. Studi praklinis telah menunjukkan aktivitas antitumor yang menjanjikan, bahkan dalam garis sel yang resisten terhadap cisplatin dan oxaliplatin, picoplatin masuk dalam uji klinis. Penelitian *in vitro* baru-baru ini menunjukkan bahwa picoplatin mampu mengatasi resistensi carboplatin dan cisplatin pada sel kanker paru-paru sel kecil. Ini memberikan alasan untuk mengembangkan picoplatin untuk pengobatan kanker paru-paru sel kecil berulang (Monneret, 2011).

BAB II

Tiourea dan Reseptor Kanker

A. Tiourea dan Turunannya

Tiourea adalah kelas senyawa organik yang memiliki sulfur dengan rumus umum $(R_1R_2N)(R_3R_4N)C=S$. Tiourea memiliki struktur yang mirip dengan urea, hanya saja atom O pada urea digantikan oleh atom S pada tiourea yang dapat dilihat pada Gambar 2.1. (Shakeel, 2016).



Gambar 2.1. Struktur Tiourea dan Urea

(Shakeel, 2016)

Dalam bidang pengobatan, tiourea mempunyai banyak kegunaan diantaranya sebagai :

a. Antikanker

Salah satu aplikasi paling penting dari turunan tiourea adalah aktivitas anti-kankernya. Tiourea banyak digunakan sebagai terapi antikanker dan banyak di uji klinis. Namun, efektivitasnya terhambat oleh toksisitasnya terhadap sel normal. Oleh karena itu, banyak penelitian yang sedang melakukan pencarian turunan tiourea yang mempunyai efektivitas sebagai antikanker dengan toksisitas yang lebih kecil (Shakeel, 2016).

b. Antibakteri

Turunan tiourea memiliki potensi besar untuk bertindak sebagai zat antibakteri. Beberapa turunan 1-aroil-3-

aryl thioureas memiliki aktivitas melawan *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* dan *E. Coli* (Shakeel, 2016).

c. Antihipertensi

Turunan tiourea yang bertindak sebagai agen hipertensi yaitu feniltiourea. Beberapa feniltiourea yang menunjukkan aktivitas hipertensi diantaranya yaitu 1-(2,4,6-trichlorophenyl)thiourea, 1-(2,6-dichlorophenyl)thiourea, 1-(2,6-dimethoxy phenyl)thiourea, 1-(2,6-dimethylphenyl)thiourea dan 1-(2-methylphenyl)-3,3-dimethylthiourea (Shakeel, 2016).

d. Antiinflamasi

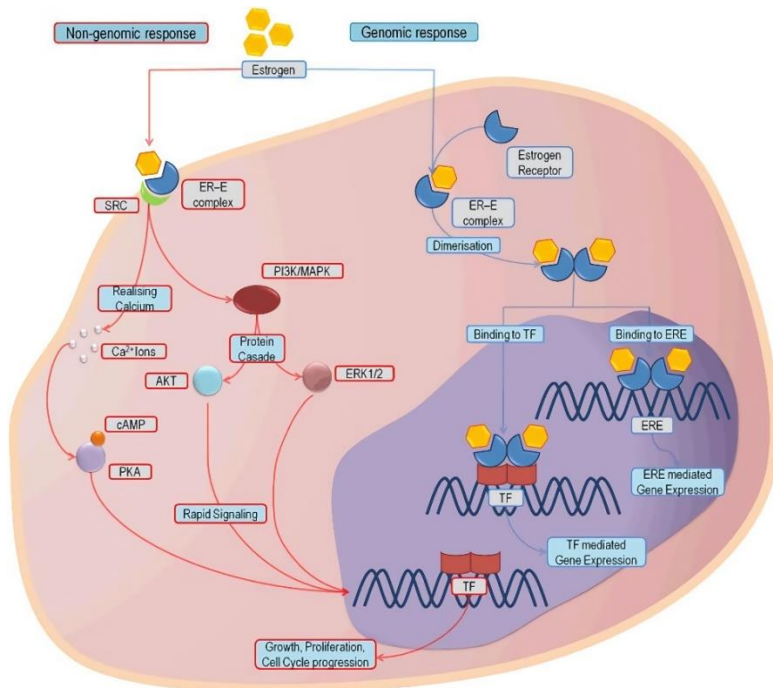
Iminothiazolines pada reaksi dengan fenil isothiocyanate menghasilkan tiourea yang memiliki aktivitas anti inflamasi (Shakeel, 2016).

e. Antioksidan

Turunan tiourea yang berfungsi sebagai antioksidan diantaranya yaitu (1-benzoyl-3-(p-hidroksifenil) tiourea), (1-benzoyl-3-(p-metoksifenil) tiourea), (1-morpholino-3-phenethylthiourea) dan (1-phenethyl-3-(piperidine-1-yl) tiourea) (Shakeel, 2016).

B. Reseptor Kanker

Kemoterapi kanker ditandai dengan menargetkan fungsi reseptor. Reseptor merupakan makromolekul seluler yang secara spesifik dan langsung berikatan dengan ligan untuk memicu proses biokimia di dalam sel yang pada akhirnya mengarah pada reaksi biologis (Muchtaridi *et al.*, 2018). Kanker payudara menargetkan beberapa reseptor seperti ER (reseptor estrogen), PR (reseptor progesteron), HER-2 (*Human Epidermal Growth Factor Receptor-2*) (Brennan & Lim, 2015).

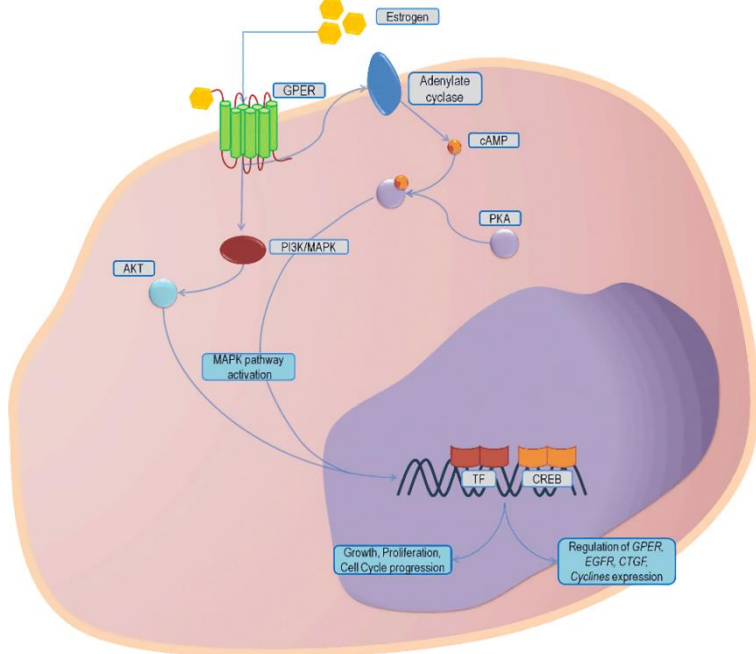


Gambar 2.2. Diagram Jalur Pensinyalan Estrogen

(Słowikowski *et al.*, 2017)

Estrogen melalui pengikatan dengan reseptor estrogen (ER), dapat mempengaruhi sel dalam dua cara yang berbeda: cara genomik dan non-genomik (Gambar 2.2). Dalam jalur non-genomik, estrogen menciptakan kompleks dengan isoform membran sel ER, yang memicu efek langsung, seperti aktivasi non-reseptor tirosin kinase (Src), protein kinase teraktivasi mitogen (MAPK), fosfatidilinositol-3 kinase (PI3K), atau melepaskan ion kalsium intraseluler (Gambar 2.2). Dalam jalur genomik, estrogen terhubung ke ER (ER α , ER β). Tindakan ini menyebabkan dimerisasi reseptor estrogen, translokasinya ke nukleus, dan pengikatan dengan daerah DNA yang dikenal

sebagai elemen respon estrogen (ERE) (Gambar 2.2). Setelah itu, gen yang bergantung pada estrogen ditranskripsi (Słowikowski *et al.*, 2017).



Gambar 2.3. Diagram Jalur Respons GPER

(Słowikowski *et al.*, 2017)

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa reseptor estrogen berpasangan G (GPER, GPR30) juga dapat berpartisipasi dalam respons estrogen. Setelah terhubung ke jalur MAPK reseptor diaktifkan, yang selanjutnya mengarah pada peningkatan proliferasi sel. Selain itu, GPER juga dapat mempengaruhi transkripsi gen yang terlibat dalam siklus sel dan pertumbuhan sel (Gambar 2.3) (Słowikowski *et al.*, 2017).

Kanker paru-paru menargetkan fungsi reseptor EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*) (Devarajan & Dandekar,

2019). Kanker prostat menargetkan fungsi reseptor androgen (Ahmad & Kumar, 2011). Kanker otak menargetkan fungsi reseptor Eph/Ephrin, EGR dan juga beberapa reseptor lain seperti VEGFR, PDGFR, TGFR, FGFR, c-Met receptor, uPAR, GPCR, LDL-R, LRP1, and FOLR (Sharma & Debinski, 2018)

BAB III

Konsep *Drug Design* Berbasis Komputasi

A. *Molekular Docking*

Pendekatan molekuler docking dapat digunakan untuk memodelkan interaksi antara molekul kecil dan protein pada tingkat atom, yang memungkinkan untuk mengkarakterisasi perilaku molekul kecil di situs pengikatan protein target serta untuk menjelaskan proses biokimia dasar. Proses docking melibatkan dua langkah dasar: prediksi konformasi ligan serta posisi dan orientasinya di dalam situs ini (biasanya disebut sebagai pose) dan penilaian afinitas pengikatan (Meng *et al.*, 2011).

Penjelasan awal untuk mekanisme pengikatan ligan-reseptor adalah teori *lock and key* yang diajukan oleh Fischer, di mana ligan cocok dengan reseptor seperti kunci dan gembok. Kemudian teori “induksi-fit” yang dibuat oleh Koshland mengambil teori *lock and key* selangkah lebih maju, yang menyatakan bahwa situs aktif protein terus-menerus dibentuk kembali oleh interaksi dengan ligan saat ligan berinteraksi dengan ligan protein. Teori ini menyarankan bahwa ligan dan reseptor harus diperlakukan secara fleksibel selama docking. Sehingga bisa menggambarkan peristiwa pengikatan lebih akurat daripada perlakuan kaku (Meng *et al.*, 2011).

B. Molekular Dinamik

Simulasi dinamika molekuler (MD) memprediksi bagaimana setiap atom dalam protein atau sistem molekuler lainnya akan bergerak dari waktu ke waktu, berdasarkan

model umum fisika yang mengatur interaksi antar atom. Simulasi ini dapat menangkap berbagai macam proses biomolekuler penting, termasuk perubahan konformasi, pengikatan ligan, dan pelipatan protein, mengungkapkan posisi semua atom pada resolusi temporal femtosecond. Selain itu, simulasi ini juga dapat memprediksi bagaimana biomolekul akan merespon pada tingkat atom terhadap gangguan seperti mutasi, fosforilasi, protonasi, atau penambahan atau penghilangan ligan. Simulasi MD sering digunakan dalam kombinasi dengan berbagai teknik biologi struktural eksperimental, termasuk kristalografi sinar-x, mikroskop cryo-elektron (cryo-EM), resonansi magnetik nuklir (NMR), resonansi paramagnetik elektron (EPR), dan resonansi Förster transfer energi (FRET) (Hollingsworth & Dror, 2018).

Simulasi juga dapat membantu dalam desain obat dengan kinetika pengikatan dan disosiasi yang diinginkan, sifat yang baru-baru ini diakui penting untuk efektivitas dan keamanan obat. Kemanjuran ligan pada target tertentu, misalnya, berkorelasi lebih baik dengan waktu tinggal daripada dengan afinitas pengikatan. Sejumlah studi simulasi telah menjelaskan faktor-faktor yang mengontrol kinetika pengikatan dan disosiasi pada berbagai target, memberikan dasar untuk desain ligan yang rasional dengan kinetika lebih cepat atau lebih lambat. Beberapa penelitian terbaru juga menunjukkan penggunaan metode berbasis MD untuk menentukan peringkat ligan terkait menurut tingkat disosiasinya (Hollingsworth & Dror, 2018)

C. Studi Farmakokinetik dan Toksisitas

Farmakokinetik memberikan dasar matematika untuk menilai waktu perjalanan obat dan efeknya dalam tubuh. Hal

ini memungkinkan beberapa proses yang dapat diukur diantaranya proses Penyerapan, Distribusi, Metabolisme, dan Ekskresi (ADME), kemudian menentukan konsentrasi obat dalam tubuh ketika obat-obatan diresepkan. Pemahaman mendasar dari parameter ini diperlukan untuk merancang rejimen obat yang tepat untuk pasien (Khan *et al.*, 2011).

Toksistas adalah suatu keadaan yang menunjukkan efek toksik suatu obat pada dosis tunggal atau campuran. Untuk memperoleh data atau informasi tentang toksistas senyawa, diperlukan uji toksistas. Pengujian toksistas senyawa baru sangat penting untuk proses pengembangan obat. Pengujian toksistas praklinis pada berbagai sistem biologis mengungkapkan efek toksik spesifik spesies, organ, dan dosis dari produk yang diteliti. Toksistas zat dapat diamati dengan mempelajari paparan yang tidak disengaja terhadap suatu zat, studi *in vitro* menggunakan sel/garis sel, paparan *in vivo* pada hewan percobaan (Parasuraman, 2011).

Karena studi farmakologi dan toksikologi mahal, berbahaya dan memakan waktu, penting untuk menetapkan model *in silico* untuk mempelajari ADMET. Zat obat baru harus memiliki parameter ADMET yang dapat diterima. Ada prediktor ADMET dan toksistas online dengan akses gratis seperti pKCSM. pKCSM adalah platform berbasis web yang memungkinkan peneliti untuk memprediksi sifat farmakokinetik dan toksistas (ADMET) senyawa baru yang akan dipelajari, dan dapat diakses secara bebas melalui Internet ((<http://biosig.unimelb.edu.au>). pKCSM menggunakan konsep fitur struktural berbasis grafik untuk mempelajari dan memprediksi berbagai parameter ADMET senyawa baru. Serangkaian penelitian telah menunjukkan bahwa pKCSM memiliki kinerja yang sama atau lebih baik dari metode *in silico* lain yang ada. pKCSM menggambarkan 30

prediktor utama, yang dibagi menjadi 5 kategori utama, yaitu Absorpsi (7 prediktor), distribusi (4 prediktor), metabolisme (7 prediktor), ekskresi (2 prediktor) dan toksisitas (10 prediktor) (Pires *et al.*, 2015).

BAB IV

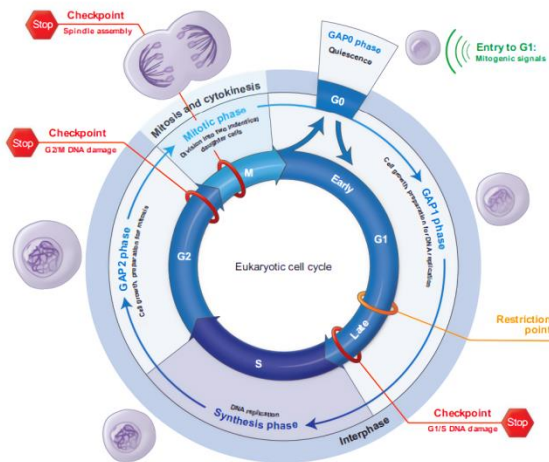
Konsep dan Proses Terjadinya Kanker

Kanker adalah sekelompok penyakit yang ditandai dengan pertumbuhan dan penyebaran sel abnormal yang tidak terkendali. Kanker disebabkan oleh banyak faktor eksternal (tembakau, bahan kimia, radiasi dan organisme menular) serta beberapa faktor internal (mutasi bawaan, hormon, kondisi kekebalan dan mutasi acak). Banyak hal yang diketahui dapat meningkatkan risiko kanker, antara lain faktor pola makan, infeksi tertentu, kurangnya aktivitas fisik, obesitas dan polusi lingkungan (R. Siegel *et al.*, 2013). Faktor-faktor ini dapat bertindak bersama-sama untuk memulai karsinogenesis dalam tubuh manusia sehingga menjadi penyebab utama kematian.

Kanker merupakan penyebab kematian nomor dua di dunia. Secara keseluruhan, prevalensi kanker sebenarnya meningkat; hanya di Indonesia saja, angka kejadian kanker sekitar 396.614 jiwa dan angka kematian sebanyak 234.511 jiwa pada tahun 2020 (Globocan, 2020). Oleh karena itu, kanker merupakan masalah serius yang mempengaruhi kesehatan semua orang. Sayangnya, kanker adalah berbagai penyakit di tingkat jaringan sehingga menjadi tantangan utama untuk diagnosis spesifiknya dan juga kemanjuran pengobatan (Fisher *et al.*, 2013; Meacham & Morrison, 2013). Pada pria, persentase tertinggi jenis kanker terjadi pada prostat, paru-paru dan bronkus, usus besar, rektum, dan kandung kemih. Pada wanita, persentase jenis kanker tertinggi di payudara, paru-paru dan bronkus, usus besar dan rektum, korpus uteri, dan tiroid. Data ini menunjukkan bahwa kanker prostat dan payudara merupakan bagian utama dari kanker pada pria dan

wanita (R. L. Siegel *et al.*, 2016). Untuk anak-anak, persentase tertinggi jenis penyakit kanker adalah kanker darah, dan kanker terkait dengan otak dan kelenjar getah bening (R. L. Siegel *et al.*, 2016).

Kanker terjadi oleh serangkaian mutasi berturut-turut pada gen sehingga mutasi ini mengubah fungsi sel. Senyawa kimia memiliki peran yang jelas membentuk mutasi gen dan sel kanker. Selain itu, merokok melibatkan beberapa senyawa kimia karsinogenik yang menyebabkan kanker paru-paru (Aizawa *et al.*, 2016). Menariknya, zat kimia lingkungan dengan sifat karsinogenik mempengaruhi secara langsung atau tidak langsung sitoplasma dan inti sel, dan menyebabkan kelainan genetik dan mutasi gen (Antwi *et al.*, 2015; Marcus *et al.*, 2015; Poon *et al.*, 2014; Trafialek & Kolanowski, 2014). Secara umum, kanker mengganggu hubungan seluler dan mengakibatkan disfungsi gen vital. Gangguan ini bersifat afektif di dalam siklus sel, dan menyebabkan proliferasi abnormal. (Hassanpour & Dehghani, 2017).



Gambar 4.1. Siklus Sel

(Ferry *et al.*, 2018)

Pembelahan sel adalah proses dasar pembelahan sel induk yang kemudian menghasilkan dua sel anak yang identik. Siklus pembelahan sel memiliki empat tahap: G1 (Gap1), S (Sintesis), G2 (Gap2) dan M (Mitosis). Sel memasuki siklus sel pada fase G1 melalui sinyal mitosis untuk mempersiapkan replikasi DNA, yang terjadi pada fase S, dan fase G2 adalah fase persiapan untuk mitosis (Gambar 4.1). Ketika sel berhenti bereproduksi, sel tersebut keluar dari siklus sel dan memasuki keadaan diam. Siklus sel sangat terkoordinasi oleh regulator positif dan negatif. Aturan pada tahap yang berbeda secara terus menerus diatur oleh aktivitas transien CDK, dan CDK membentuk kompleks fungsional dengan siklin regulasi. Aktivitas CDK dalam siklus sel diatur pada tingkat yang berbeda. Pada akhir fase G1, sel melewati titik restriksi, di mana pada titik tersebut sel berkomitmen untuk replikasi DNA dan tidak lagi membutuhkan sinyal mitosis untuk menyelesaikan siklus sel (Ferry *et al.*, 2018).

Mekanisme pemantauan sel yang kompleks bekerja di beberapa titik dalam siklus sel dan memicu penghentian ketika kelainan terdeteksi. Pos pemeriksaan kerusakan DNA mencegah penyebaran mutasi DNA ke sel anak. Ketidakstabilan genom adalah ciri umum kanker manusia, dan mutasi pada gen yang mengkode regulator positif dan negatif dari mekanisme siklus sel dapat menyebabkan proliferasi yang tidak terkendali (Ferry *et al.*, 2018).

Jenis kanker dapat dibedakan berdasarkan jaringan yang dipengaruhi dan organ yang dipengaruhi. Berdasarkan jaringan yang dipengaruhi kanker dibedakan menjadi karsinoma, sarkoma, limfoma, adenoma dan leukimia. Sedangkan berdasarkan organ yang dipengaruhi kanker dibedakan menjadi kanker payudara, kanker kolektoral, kanker paru-paru, kanker hati, kanker perut, kanker serviks,

kanker kandung kemih, kanker kerongkongan, kanker bibir dan rongga mulut, dan kanker nasofaring.

BAB V

Pentingnya Kajian Studi Komputasi Kompleks Logam Platinum (II) – Tiourea

A. Pengantar

Kanker adalah sekelompok besar penyakit yang memiliki sifat dasar yang sama yaitu disebabkan oleh pembelahan sel atau proliferasi sel yang tidak terkendali. Proses pembelahan yang tidak teratur ini menghasilkan massa sel dalam suatu organ atau jaringan, yang mengarah pada pembentukan tumor (Kerr *et al.*, 2016; Weinberg, 2014). Kanker menjadi salah satu penyebab utama kematian di seluruh dunia dengan angka kematian sekitar 9,6 juta kematian pada tahun 2018 dan terus meningkat hingga pada tahun 2020 menyentuh angka kematian sebanyak 10 juta (WHO, 2021). Jenis kanker yang paling umum terjadi pada laki – laki yaitu kanker paru-paru, prostat, kolorektal, lambung, dan hati sedangkan pada wanita yaitu kanker payudara, kanker kolorektal, paru-paru, serviks dan tiroid dengan angka kejadian paling tinggi disebabkan oleh kanker payudara sebanyak 2,2 juta jiwa (11,7%) dari total penduduk di seluruh dunia (WHO, 2021).

Di Indonesia, kanker menjadi salah satu penyebab kematian tertinggi dengan angka kejadian sebesar 396.614 jiwa dan angka kematian sebanyak 234.511 jiwa pada tahun 2020 (Globocan, 2020). Kanker payudara menjadi penyakit kanker dengan angka kejadian tertinggi sebanyak 16,7% dengan mortalitas 11%. Indonesia termasuk ke dalam 10 negara yang mempunyai angka kejadian paling tinggi terhadap