

# STUDI IN-VITRO KOMPLEKS

Mg(II), Fe(II), Cu (II), dan Zn(II)

## DITIOKARBAMAT SEBAGAI ANTI-KANKER PAYUDARA

Rizal Irfandi  
Indah Raya  
Prihantono

STUDI IN-VITRO KOMPLEKS  
Mg(II), Fe(II), Cu(II), dan Zn(II)  
DITIOKARBAMAT SEBAGAI  
ANTIKANER PAYUDARA

Rizal Irfandi  
Indah Raya  
Prihantono

UNDANG-UNDANG REPUBLIK INDONESIA NOMOR 28 TAHUN 2014  
TENTANG  
HAK CIPTA  
Lingkup Hak Cipta

**Pasal 1 Ayat 1 :**

1. Hak Cipta adalah hak eksklusif pencipta yang timbul secara otomatis berdasarkan prinsip deklaratif setelah suatu ciptaan diwujudkan dalam bentuk nyata tanpa mengurangi pembatasan sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.

**Ketentuan Pidana:**

**Pasal 113**

1. Setiap Orang yang dengan tanpa hak melakukan pelanggaran hak ekonomi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf i untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 1 (satu) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp100.000.000 (seratus juta rupiah).
2. Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf c, huruf d, huruf f, dan/atau huruf h untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 3 (tiga) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).
3. Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf a, huruf b, huruf e, dan/atau huruf g untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 4 (empat) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp1.000.000.000,00 (satu miliar rupiah).
4. Setiap Orang yang memenuhi unsur sebagaimana dimaksud pada ayat (3) yang dilakukan dalam bentuk pembajakan, dipidana dengan pidana penjara paling lama 10 (sepuluh) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp4.000.000.000,00 (empat miliar rupiah).

**Pasal 114**

Setiap Orang yang mengelola tempat perdagangan dalam segala bentuknya yang dengan sengaja dan mengetahui membiarkan penjualan dan/atau penggunaan barang hasil pelanggaran Hak Cipta dan/atau Hak Terkait di tempat perdagangan yang dikelolanya sebagaimana dimaksud dalam Pasal 10, dipidana dengan pidana denda paling banyak Rp100.000.000,00 (seratus juta rupiah).

## STUDI IN-VITRO KOMPLEKS Mg(II), Fe(II), Cu(II), dan Zn(II) DITIOKARBAMAT SEBAGAI ANTIKANKER PAYUDARA

Diterbitkan Oleh

 **BINTANG**  
SEMESTA MEDIA

**Sudi In-Vitro Kompleks Mg(II), Fe(II), Cu(II), dan Zn(II)  
Ditiokarbamat Sebagai Antikanker Payudara**

Penulis : Rizal Irfandi  
Indah Raya  
Prihantono  
Tata Letak : Riza Ardyanto  
Desain Cover : Bintang W Putra

**Penerbit:**

**CV. Bintang Semesta Media**

Anggota IKAPI Nomor 147/DIY/2021

Jl. Karang Sari, Gang Nakula, RT 005, RW 031,

Semandangtirto, Berbah, Sleman, Yogyakarta 57773

Telp: 4358369. Hp: 085865342317

Facebook: Penerbit Bintang Madani

Instagram: @bintangpustaka

Website: www.bintangpustaka.com

Email: bintangsemestamedia@gmail.com

redaksibintangpustaka@gmail.com

Cetakan Pertama, Januari 2022

Bintang Semesta Media Yogyakarta

xx + 184 hal : 15.5 x 23 cm

ISBN : 978-623-5925-45-5

Dicetak Oleh:

Percetakan Bintang 085865342319

Hak cipta dilindungi undang-undang

All right reserved

Isi di luar tanggung jawab percetakan

## PRAKATA

Segala puji penulis panjatkan kepada Allah Swt. yang telah memberikan taufik beserta hidayah-Nya. Selawat dan salam semoga selalu tercurahkan kepada junjungan nabi agung Muhammad saw, beserta keluarga, sahabat, dan para pengikutnya. Allah Swt. memerintahkan manusia untuk mengkaji serta merenungi keberadaan langit, bumi, gunung, bintang, tumbuhan, binatang, pergantian siang dan malam, penciptaan manusia, hujan, dan ciptaan-ciptaan-Nya yang lain. Manusia menyadari keindahan ciptaan-ciptaan Allah di sekitarnya dan pada akhirnya dapat meningkatkan nilai ketakwaan manusia kepada Allah Swt.

Riset-riset sains (kimia) harus bersumber dari fakta-fakta yang terdapat dalam Al-Quran dan Hadis agar hasilnya meyakinkan, serta didukung oleh beberapa referensi (buku dan jurnal) sebagai rujukan dalam melakukan riset. Suatu riset hanya akan mampu menghasilkan penemuan yang terpercaya jika mengambil penyelidikan tanda-tanda adanya penciptaan alam semesta. Pada kesempatan ini, penulis telah mengkaji mengenai potensi senyawa kompleks sebagai antikanker dengan menggunakan logam Fe(II), Cu(II), Zn(II), dan Mg(II) yang dimodifikasi dengan ligan Sisteinditiokarbamat. Beberapa logam tersebut telah disebutkan dalam Al-Quran seperti besi terkait manfaatnya yang sangat banyak terhadap manusia (QS Al-Hadid, 57: 25).

"Sesungguhnya kami telah mengutus rasul-rasul kami dengan membawa bukti-bukti yang nyata dan telah kami turunkan bersama mereka Al Kitab dan neraca (keadilan) supaya manusia dapat melaksanakan keadilan. Dan kami ciptakan besi yang padanya terdapat kekuatan yang hebat dan berbagai manfaat bagi manusia, (supaya mereka mempergunakan besi itu) dan supaya Allah mengetahui siapa yang menolong (agama)-Nya dan rasul-rasul-Nya padahal Allah tidak dilihatnya. Sesungguhnya Allah Maha Kuat lagi Maha Perkasa."

Hadis Nabi saw juga menyebutkan terkait penggunaan beberapa logam sebagai obat seperti penggunaan logam besi sebagai penyembuh luka. Diriwayatkan dari:

1. Jabir bin 'Abdullah *radhnyallahu 'anh*, berkata: "Sa'ad bin Mu'adz pernah kena bidikan panah di urat tangannya, kemudian Rasulullah *shalallahu 'alaihi wasallam* membedahnya dengan tombak yang dipanasi dengan api, setelah luka-luka itu membengkak, kemudian dibedahnya lagi."
2. Jabir bin 'Abdullah *radhnyallahu 'anh*, berkata: "Bahwasanya Rasulullah *shalallahu 'alaihi wasallam* pernah mengirim seorang tabib kepada Ubay bin Ka'ab. Kemudian tabib tersebut membedah uratnya dan menyundutnya dengan *al-kay* (besi panas)."

Beberapa informasi tersebut menjadi salah satu sumber inspirasi penulis dalam menulis buku tentang kompleks logam ditiokarbamat sebagai antikanker. Buku ini mengkaji karakteristik senyawa kompleks yang akan disintesis serta mempelajari potensi senyawa kompleks sebagai antikanker. Buku ini diharapkan dapat memberikan informasi terkait senyawa kompleks Mg(II), Fe(II), Cu(II), dan Zn(II) dengan ligan ditiokarbamat sebagai antikanker.

Penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada pihak-pihak yang telah membantu dalam proses penulisan buku ini, terutama kepada dosen pembimbing Dr. Indah Raya, M.Si. dan Dr. dr. Prihantono, Sp.B (K) Onk, M.Kes., semoga ilmu yang diberikan

dapat menjadi amal jariah. Terima kasih juga disampaikan kepada teman-teman yang telah berkontribusi membantu dalam penyusunan buku ini. *Barakkallahu fikum*. Permohonan maaf penulis yang sebesar-besarnya, terutama dalam penulisan buku ini, penulis menyadari bahwa buku ini masih jauh dari kesempurnaan dengan berbagai kekurangan dan keterbatasan yang ada. Oleh karena itu, diharapkan kritikan dan saran dari pembaca dengan tujuan kesempurnaan dari buku ini.

#### Penulis

Rizal Irfandi

Indah Raya

Prihantono

## DAFTAR ISI

PRAKATA.....	v
DAFTAR ISI.....	viii
BAB I	
PENDAHULUAN.....	1
1.1 Pendahuluan.....	1
1.2 Permasalahan.....	3
1.3 Pemecahan Permasalahan.....	4
1.4 Tujuan.....	6
BAB II	
AKTIVITAS BIOLOGIS LOGAM ESENSIAL DALAM	
TUBUH MANUSIA.....	7
2.1 Logam Mg.....	8
2.2 Logam Fe.....	9
2.3 Logam Cu.....	9
2.4 Logam Zn.....	10
BAB III	
AMINA.....	11
BAB IV	
SENYAWA KOMPLEKS.....	13
4.1 Senyawa Kompleks.....	13
4.2 Ligan.....	16
BAB V	
KOMPLEKS DITIOKARBAMAT.....	19
5.1 Sintesis Senyawa Kompleks.....	21
5.2 Karakterisasi Senyawa Kompleks.....	22

BAB VI	
TINJAUAN UMUM KANKER PAYUDARA.....	35
BAB VII	
INTERAKSI ION LOGAM DENGAN DNA.....	39
BAB VIII	
STUDI MOLEKULER DOCKING DARI SENYAWA	
KOMPLEKS DITIOKARBAMAT.....	45
8.1 Molekuler <i>Docking</i> terhadap Protein Target.....	45
Kanker Payudara (MCF-7).....	45
8.2 Molekuler <i>Docking</i> terhadap Protein Target.....	50
SARS-COV-2 (COVID-19).....	50
BAB IX	
STUDI ANTIKANKER KOMPLEKS LOGAM	
DITIOKARBAMAT.....	57
9.1 Metode.....	57
9.2 Nilai $IC_{50}$ dari Senyawa Kompleks	
dan Logam Asalnya terhadap Sel Kanker MCF-7.....	60
BAB X	
EFEK SITOTOKSIK KOMPLEKS $Zn(II)$ PADA	
SEL LINE KANKER PAYUDARA T47D DAN SEL	
NORMAL (FIBROBLAST).....	67
10.1 Sintesis Kompleks $Zn(II)$ Argininine Ditiokarbamat.....	67
10.2 Karakterisasi Kompleks $Zn(II)$ .....	68
10.3 Sitotoksik Kompleks Zn terhadap T47D	
dan Sel Fibroblast.....	73
DAFTAR PUSTAKA.....	77
GLOSARIUM.....	85
TENTANG PENULIS.....	86
LAMPIRAN.....	88

## DAFTAR TABEL

Tabel 1.	
Klasifikasi Asam Basa Berdasarkan Konsep HSAB.....	18
Tabel 2.	
Rendemen yang diperoleh dari hasil sintesis senyawa kompleks dengan ligan Sisteinditiokarbamat.....	21
Tabel 3.	
Nilai titik leleh senyawa kompleks dengan ligan Sisteinditiokarbamat.....	22
Tabel 4.	
Hasil uji konduktivitas senyawa kompleks.....	23
Tabel 5.	
Data spektrum UV-Vis senyawa kompleks dengan ligan Sisteinditiokarbamat.....	24
Tabel 6.	
Data spektrum <i>infrared</i> senyawa kompleks dengan ligan Sisteinditiokarbamat.....	29
Tabel 7.	
Nilai $IC_{50}$ dari Kompleks Zn(II)CysDtc dan Cu(II)CysDtc.....	60
Tabel 8.	
Nilai $IC_{50}$ dari Kompleks Fe(II)Cys dan Mg(II)CysDtc.....	60
Tabel 9.	
Nilai $IC_{50}$ dari Kompleks Logam.....	61
Tabel 10.	
Data Spektrum UV-Vis Senyawa Kompleks Zn(II)argininditiokarbamat.....	68

Tabel 11.	
Data serapan inframerah senyawa kompleks Zn(II)argininditiokarbamat.....	70
Tabel 12.	
Data XRF dari kompleks Zn(II) arginin ditiokarbamat.....	71
Tabel 13.	
Nilai $IC_{50}$ Senyawa Kompleks Zn(II) arginin ditiokarbamat terhadap Sel Line Kanker Payudara T47D dan Sel Line Fibroblast.....	73
Tabel 14.	
Nilai $IC_{50}$ Senyawa Kompleks Zn(II)argininditiokarbamat dan Cisplatin terhadap Sel Line Kanker Payudara T47D.....	74

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	
Tembaga dengan Bilangan Koordinasi Tiga.....	14
Gambar 2.	
Isomer cis-trans Kompleks Segi Empat Datar.....	14
Gambar 3.	
Isomer cis-trans tetraamin diklorokobal(III).....	15
Gambar 4.	
Isomer facial dan meridional dari $Ru(H_2O)_3Cl_3$ .....	15
Gambar 5.	
Struktur Optik Aktif Kompleks cis- $[Co(en)_3]^{3+}$ dan cis- $[Cr(OX)_3]^{3+}$ .....	16
Gambar 6.	
Struktur resonansi ligan ditiokarbamat.....	19
Gambar 7.	
Berbagai kemungkinan model koordinasi dari ditiokarbamat.....	20
Gambar 8.	
Spektrum UV-Vis Fe(II)CysDtc.....	26
Gambar 9.	
Spektrum UV-Vis Cu(II)CysDtc.....	26
Gambar 10.	
Spektrum UV-Vis Zn(II)CysDtc.....	27
Gambar 11.	
Spektrum UV-Vis Mg(II)CysDtc.....	27
Gambar 12.	
Spektrum UV-Vis CysDtc.....	28

Gambar 13.	
Spektrum IR Fe(II).....	30
Gambar 14.	
Spektrum IR Cu(II).....	31
Gambar 15.	
Spektrum IR Zn(II).....	31
Gambar 16.	
Spektrum IR Mg(II).....	32
Gambar 17.	
Reaksi sintesis ligan sisteinditiokarbamat.....	32
Gambar 18.	
Reaksi sintesis kompleks Fe(II) sisteinditiokarbamat.....	33
Gambar 19.	
Reaksi sintesis kompleks Cu(II)sisteinditiokarbamat.....	33
Gambar 20.	
Reaksi sintesis kompleks Zn(II)sisteinditiokarbamat.....	33
Gambar 21.	
Reaksi sintesis kompleks Mg(II)sisteinditiokarbamat.....	33
Gambar 22.	
Basa Nukleotida Purin dan Pirimidin.....	41
Gambar 23.	
Sudut pengikatan teoritis dari basa nukleotida terhadap ion logam.....	42
Gambar 24.	
Struktur ikatan ion logam dan ligan dengan koordinasi subunit linear dan angular.....	42
Gambar 25.	
Mekanisme penghancuran sel tumor oleh cisplatin.....	43

Gambar 26. Kompleks Zn(II) Prolineditiokarbamat terhadap protein O(6)-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT), hijau menunjukkan protein, merah menunjukkan kompleks senyawa.....	47
Gambar 27. Interaksi antara Kompleks Zn(II)Prolineditiokarbamat terhadap protein Caspase-8. Ungu menunjukkan protein Caspase-8, sedangkan merah menunjukkan kompleks senyawa.....	49
Gambar 28. Interaksi antara Kompleks Zn(II)Prolineditiokarbamat terhadap protein Estrogen Receptor $\alpha$ . Biru menunjukkan protein Estrogen Receptor $\alpha$ , merah menunjukkan senyawa kompleks.....	50
Gambar 29. Struktur Kompleks Zn(II)Proline-Sistein-ditiokarbamat.....	51
Gambar 30. Interaksi antara Remdesivir dan Zn(II)Proline-Sistein- ditiokarbamat terhadap protein kompleks ACE2-Spike Glycoprotein SARSCOV2, abu-abu menunjukkan protein reseptor ACE2, kuning menunjukkan spike glycoprotein SARSCOV2, merah muda menunjukkan kompleks senyawa.....	53
Gambar 31. Interaksi antara Remdesivir dan Zn(II)Proline-Sistein- ditiokarbamat terhadap protein 3C-like Protease, biru menunjukkan protein 3CLPro, dan merah muda menunjukkan kompleks senyawa Remdesivir dan Zn(II)Proline-Sistein-ditiokarbamat.....	54

Gambar 32. Interaksi antara Remdesivir dan Zn(II)Proline-Sistein- ditiokarbamat terhadap protein main Protease, hijau Tosca menunjukkan protein main protease (Mpro), dan merah muda menunjukkan kompleks senyawa Remdesivir dan Zn(II)Proline-Sistein-ditiokarbamat.....	55
Gambar 33. Interaksi antara kompleks Zn(II) Arginin ditiokarbamat dengan DNA (Prihantono, Irfandi, Raya, 2021).....	65
Gambar 34. Spektrum UV-Vis Zn(II)argininditiokarbamat.....	69
Gambar 35. Spektrum IR Zn(II)argininditiokarbamat.....	71
Gambar 36. Difraktogram Kompleks Zn(II)argininditiokarbamat.....	72
Gambar 37. Reaksi sintesis ligan argininditiokarbamat.....	72
Gambar 38. Reaksi Sintesis Kompleks Zn(II)argininditiokarbamat.....	73
Gambar 39. Apoptosis Sel Fibroblast yang diinduksi oleh Zn(II)ArgDTC.....	74
Gambar 40. Apoptosis Sel kanker T47D yang diinduksi oleh Zn(II)ArgDTC.....	75
Gambar 41. Apoptosis Sel Kanker T47D yang diinduksi oleh Cisplatin.....	76

## DAFTAR LAMPIRAN

Gambar 42.	
Dokumentasi Sel Hasil Uji Mg(II)Cysteinithiocarbomate .....	88
Gambar 43.	
Dokumentasi Sel Hasil Uji Zn(II)Cysteinithiocarbom .....	88
Gambar 44.	
Dokumentasi Sel Hasil Uji Fe(II)Cysteinithiocarbomate .....	89
Gambar 45.	
Dokumentasi Sel Hasil Uji Cu(II)Cysteinithiocarbomate .....	89
Gambar 46.	
Dokumentasi Sel Hasil ZnSO <sub>4</sub> .....	90
Gambar 47.	
Dokumentasi Sel Hasil CuSO <sub>4</sub> .....	90
Gambar 48.	
Dokumentasi Sel Hasil MgSO <sub>4</sub> .....	91
Gambar 49.	
Dokumentasi Sel Hasil Uji FeCl <sub>2</sub> .....	91
Gambar 50.	
Kurva Hasil Uji Zn(II)Cysteindithiocarbomate.....	92
Gambar 51.	
Kurva Hasil Uji Cu(II)Cysteindithiocarbomate.....	92
Gambar 52.	
Kurva Hasil Uji Fe(II)Cysteindithiocarbomate.....	93
Gambar 53.	
Kurva Hasil Uji Mg(II)Cysteindithiocarbomate.....	93
Gambar 54.	
Kurva Hasil Uji ZnSO <sub>4</sub> .....	94

Gambar 55.	
Kurva Hasil Uji CuSO <sub>4</sub> .....	94
Gambar 56.	
Kurva Hasil Uji MgSO <sub>4</sub> .....	95
Gambar 57.	
Kurva Hasil Uji FeC <sub>4</sub> .....	95
Gambar 58.	
Dokumentasi Well Plate Hasil Uji Zn(II) cysteindithiocarbomate .....	96
Gambar 59.	
Dokumentasi Well Plate Hasil Uji Fe(II) cysteindithiocarbomate .....	96
Gambar 60.	
Dokumentasi Well Plate Hasil Uji Mg(II) cysteindithiocarbomate .....	96
Gambar 61.	
Dokumentasi Well Plate Hasil Uji Cu(II) cysteindithiocarbomate .....	97
Gambar 62.	
Dokumentasi Well Plate Hasil ZnSO <sub>4</sub> .....	97
Gambar 63.	
Dokumentasi Well Plate Hasil CuSO <sub>4</sub> .....	97
Gambar 64.	
Dokumentasi Well Plate Hasil MgSO <sub>4</sub> .....	98
Gambar 65.	
Dokumentasi Well Plate Hasil FeCl <sub>2</sub> .....	98



## BAB I PENDAHULUAN

### 1.1 Pendahuluan

Kanker adalah penyakit yang disebabkan karena adanya pertumbuhan sel-sel abnormal yang berdampak pada fungsi jaringan dan organ tubuh. Massa sel kanker, juga dikenal sebagai tumor atau lesi yang memiliki tahapan pertumbuhan. Pembentukan massa awal ditandai dengan pertumbuhan cepat seiring dengan vaskularisasi (pembentukan pembuluh darah secara abnormal) yang buruk dalam lesi. Pertumbuhan lanjutan menghasilkan pusat massa menjadi hipoksia (kadar oksigen yang rendah dalam tubuh) dan mengalami nekrosis (tahap kematian). Sel-sel abnormal dapat memutuskan tumor primer dan bermigrasi ke seluruh tubuh dalam proses yang disebut metastasis (Hadjiliadis dan Sletten, 2009). Sel-sel normal dalam tubuh dihancurkan oleh sel-sel kanker (Shareef, *et al.*, 2016).

Kanker sampai saat ini menjadi salah satu penyebab kematian utama di seluruh dunia. Pada tahun 2015, penyakit ini merupakan penyebab kematian nomor dua secara global (World Health Organisation, 2017). Lebih dari 60% kasus baru dan sekitar 70% kematian akibat kanker di dunia setiap tahunnya terjadi di Afrika.

Asia, dan Amerika. Diperkirakan kasus kanker tahunan akan meningkat dari 14 juta pada tahun 2012 menjadi 22 juta dalam dua dekade berikutnya (Kementerian Kesehatan RI, 2015).

Berdasarkan data Global Burden of Cancer (GLOBOCAN) tahun 2012, diketahui bahwa kanker payudara merupakan penyakit kanker dengan persentase kasus baru tertinggi yaitu sebesar 43,3% dan persentase kematian (setelah dikontrol oleh umur) akibat kanker payudara sebesar 12,9% (Kementerian Kesehatan RI, 2015). Kanker payudara termasuk penyakit kanker mematikan tertinggi pada tujuh negara, yaitu Indonesia, Jepang, Malaysia, Filipina, Singapura, Sri Lanka, dan Taiwan (P. Hertz, *et al.*, 2008).

Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar tahun 2013, penyakit kanker payudara merupakan penyakit dengan prevalensi tertinggi di Indonesia pada tahun 2013 dengan persentase sebesar 0,5%. Kemudian berdasarkan data di Rumah Sakit Kanker Dharmas selama 4 tahun berturut-turut, kanker payudara memiliki jumlah kasus baru tertinggi yaitu 819 jiwa dan jumlah kematian sebesar 217 jiwa. Jumlah kasus baru dan jumlah kematian akibat kanker tersebut terus meningkat (Kementerian Kesehatan RI, 2015).

Penanganan kanker payudara dilakukan secara multidisiplin meliputi, operasi atau pembedahan, kemoterapi, dan radiasi (Cardoso, *et al.*, 2009). Saat ini kemoterapi merupakan komponen yang sangat penting dalam paradigma penanganan kanker payudara (Gong, *et al.*, 2010; Prihantono, 2013). Beberapa obat yang sering digunakan untuk kemoterapi adalah senyawa turunan platinum, seperti cisplatin. Keberhasilan cisplatin sebagai obat antikanker berawal pada tahun 1965 dan telah dilegalkan penggunaannya pada tahun 1978 oleh American Food and Drugs Administration (FDA) dan terbukti efektif untuk terapi terhadap berbagai jenis sel kanker (Dorcier, dkk., 2006).

Saat ini, cisplatin merupakan obat paling banyak digunakan sebagai obat antikanker; digunakan dalam pengobatan sekitar 70%

dari semua pasien kanker (Dorcier, dkk., 2006). Ketika cisplatin masuk ke dalam tubuh, cisplatin dalam keadaan bermuatan netral sehingga dapat melewati membran sel. Setelah itu, selama dalam sel senyawa ini menjadi teraktivasi dengan digantikannya salah satu klorida oleh molekul air. Klorida cenderung terlepas dari kompleks Pt(II) karena konsentrasi klorida dalam sel jauh lebih sedikit daripada dalam aliran darah. Molekul air, pada gilirannya, akan mudah tergeser oleh atom nitrogen yang merupakan kerangka dasar dalam struktur DNA, khususnya pada basa nukleotida guanin. Setelah terikat pada DNA, ion klorida diganti dengan atom nitrogen guanin dari untai DNA yang berdekatan. Hasilnya adalah sebuah fragmen platinum yang berikatan silang *intra-strand* dengan dua untai DNA dalam *double helix*. Ikatan silang *intra-strand* ini mencegah terjadinya pemecahan sel melalui proses mitosis sehingga tumor berhenti tumbuh. Sel-sel tumor menjadi kaku yang diinduksi oleh ikatan silang pada platinum sehingga tidak dapat dikenali dan DNA tidak dapat diperbaiki lagi. Akibatnya sel mengalami kematian (apoptosis) dan tumor akan terdegenerasi (Alderden, *et al.*, 2006).

## 1.2 Permasalahan

Cisplatin yang digunakan untuk kemoterapi mempunyai efek samping yang sangat berbahaya, terutama menunjukkan toksisitas yang tinggi dalam tubuh (Dorcier, dkk., 2006). Selain itu, efek samping cisplatin juga dapat menyebabkan nefrotoksikitas, neurotoksikitas, dan resistensi obat (Li, dkk., 2014). Meskipun cisplatin telah dikenal secara luas sebagai antikanker yang efektif, ternyata senyawa ini juga memperlihatkan *cytotoxicity* terhadap sel-sel yang tidak terkena kanker (Johan dan Barton, 1996).

Beberapa senyawa kompleks lain telah dilaporkan dalam hal potensinya sebagai antikanker. Seperti yang dilaporkan oleh Sheldrick, dkk., bahwa monoiridium dan di-iridium polypyridyl memiliki potensi sebagai antikanker dengan modifikasi ligan di sekitar pusat

4  
iridium (Liu, dkk., 2014). Beberapa kompleks palladium secara signifikan lebih tinggi dari cisplatin terhadap sel kanker payudara dan sel kanker serviks manusia (Kumar, dkk., 2017). Selain itu, logam pusat dari senyawa kompleks yang banyak juga dilaporkan mengenai potensinya sebagai antikanker yaitu ruthenium yang secara laboratorium terbukti sangat baik, tetapi pada skala praktis masih perlu dikaji lebih lanjut mengingat logam ini kurang umum dijumpai pada makhluk hidup serta bersifat toksik (Mudasir, Wijaya, dan Tri Wahyuni, 2004).

### 1.3 Pemecahan Permasalahan

Dibutuhkan penggunaan logam-logam lainnya yang kurang toksik dan memiliki potensi yang baik sebagai antikanker. Penggunaan logam esensial menarik bagi peneliti untuk melakukan riset terkait penggunaan senyawa kompleks sebagai antikanker. Hal ini didasari beberapa penelitian-penelitian sebelumnya. Telah dilaporkan beberapa penelitian terkait penggunaan logam-logam esensial sebagai antikanker yaitu kompleks Co(II), Ni(II), Cu(II) dan Zn(II) memiliki potensi sebagai antikanker (Mokhles dkk, 2012). Kompleks emodin dan Mn(II) dapat meningkatkan aktivitas antikanker (Li, dkk., 2014). Kemudian data *in-vivo* menunjukkan bahwa kompleks Human Serum Albumin (HSA)-Cu(Bp44Mt) dapat menghambat pertumbuhan sel kanker paru-paru (Qi J, *et. al.*, 2016). Garam ferrocenium sederhana merupakan senyawa besi yang berpotensi digunakan dalam menghambat pertumbuhan sel kanker (Gasser, Ott, dan Metzler-Nolte, 2011). Penggunaan ligan yang tepat dapat secara signifikan meningkatkan aktivitas dari senyawa kompleks dalam menghambat sel kanker (Ritacco, Russo, dan Sicilia, 2015). Ligan yang aktif dalam proses biologis telah menarik banyak perhatian terhadap desain agen antitumor yang potensial (Awang dan Baba, 2012). Saat ini, penggunaan kompleks logam-logam esensial dengan ligan ditiokarbamat masih kurang informasi ilmiah baik dari jurnal

5  
ataupun dari artikel lainnya. Sehingga peneliti akan melakukan kajian terhadap kemampuan senyawa kompleks dari beberapa logam esensial yang dimodifikasi dengan ligan sisteinditiokarbamat.

Senyawa ditiokarbamat merupakan suatu bahan yang sangat berpotensi dalam bidang pertanian, industri, dan pengobatan. Penggunaan senyawa ditiokarbamat ini bergantung pada sifat pengkelat ligan ditiokarbamat terhadap ion logam. Dalam bidang kesehatan, senyawa ditiokarbamat dapat menjadi obat keracunan logam berdasarkan cirinya yang bertindak sebagai agen pengkelat yang baik (Awang, dkk., 2006). Selain itu, senyawa ini juga dapat digunakan sebagai agen sasaran radio kemoterapi pada tumor (Aruna, 2006; Baba dan Raya, 2010). Senyawa ditiokarbamat sebagian besar dapat dikomplekskan dengan ion logam dari unsur transisi karena senyawa ditiokarbamat memiliki struktur yang sangat istimewa, yaitu terdapat gugus S yang dapat menyumbangkan elektron secara monodentat dan bidentat (Rogachev, dkk., 1999). Sintesis kompleks ditiokarbamat banyak dilakukan menggunakan ion logam dari golongan transisi yang bersifat asam lunak. Hal itu karena senyawa ditiokarbamat memiliki keistimewaan struktur dengan gugus sulfur (S) yang bersifat basa lunak dengan pasangan elektron bebas yang dapat berikatan secara monodentat dan bidentat (Ramos, 2013). Penggunaan ligan ditiokarbamat dengan kelompok donor tambahan, dari kelompok oksigen dan nitrogen (seperti sistein) dapat meningkatkan keragaman struktur dari kompleks ditiokarbamat serta dapat memengaruhi sifat aktivitas biologis dari senyawa kompleks (Ferreira, 2015).

### 1.4 Tujuan

Tujuan dari penyusunan buku ini adalah sebagai berikut:

- a. Memberikan sumber referensi bagi mahasiswa untuk memahami tentang senyawa kompleks dan aplikasinya. Buku ini lebih banyak memberikan informasi terkait sintesis, karakterisasi, struktur, dan studi antikanker dari senyawa kompleks.
- b. Memberikan informasi mengenai potensi senyawa kompleks dengan ligan ditiokarbamat sebagai antikanker payudara (MCF-7) dan juga diharapkan dapat menjadi bahan rujukan atau bahan referensi untuk peneliti selanjutnya.



## BAB II

### AKTIVITAS BIOLOGIS LOGAM ESENSIAL DALAM TUBUH MANUSIA

Ion-ion logam berperan penting dalam proses biologis (Mjos dan Orvig, 2013). Dalam tubuh, ion-ion logam terdapat dalam jumlah makroelemen ataupun mikroelemen. Jumlah makroelemen dari yang terbesar ke terkecil berturut-turut adalah Ca, P, K, S, Na, Cl, dan Mg. Sedangkan mikroelemen berturut-turut adalah Fe, I, Cu, Zn, Mn, dan Co. Proses biokimiawi dalam tubuh makhluk hidup hampir selalu melibatkan unsur-unsur logam di dalamnya. Pada suatu proses fisiologik yang normal, ion logam esensial sangat berperan aktif dengan protein, maupun dalam bentuk yang lainnya (Darmono, 1995).

Metabolisme logam dalam tubuh meliputi fungsi dan struktur dari metaloenzim, yang merupakan katalisis dari protein aktif yang ion logamnya terikat erat dalam protein yang melibatkan reaksi katalis dari enzim. Reaksi tersebut meliputi absorpsi logam tertentu yang diperlukan. Jenis protein yang diserap dari saluran pencernaan adalah metallothionein. Protein tersebut adalah protein yang berat molekulnya rendah dan terdiri dari mata rantai polipeptida tunggal dari beberapa asam amino. Asam amino ini sepertiganya adalah sistein

yang merupakan protein kelas tiol (-SH) yang terikat pada logam, seperti Cu dan Zn. Ion logam dalam ikatan sistem metal protein, mudah saling bertukar dengan protein lain (*reversibel*) (Darmono, 1995).

Transportasi ion logam diangkut melalui aliran darah ke hati yang kemudian bergabung membentuk metaloenzim. Kemudian ion logam tersebut didistribusikan ke dalam jaringan yang memerlukannya. Protein sangat berperan dalam fase transportasi ini, terutama albumin yang biasanya dijumpai dalam jumlah yang besar dalam aliran darah dan dapat mengikat berbagai macam ion logam. Yang terpenting dalam ikatan ion logam albumin adalah mudahnya melepaskan ion logam tersebut ke dalam jaringan yang memerlukan. Sebaliknya ikatan ion logam dengan enzim (metaloenzim) tidak dapat melepaskan ion logam. Hampir semua ion logam selalu berinteraksi dengan kompleks protein secara cepat. Kekuatan ikatan logam dengan protein sangat berkurang dalam suasana asam (pH rendah) seperti dalam lambung daripada dalam jaringan lain pada pH yang lebih tinggi (Darmono, 1995). Ion logam dapat berikatan dalam bentuk metalodrug, yang nantinya dapat mengikat protein, sehingga memungkinkan terjadinya perubahan struktur serta kehilangan atau terjadi perubahan fungsi pada protein (Mjos dan Orvig, 2013).

### 2.1 Logam Mg

Magnesium (Mg) adalah logam putih yang dapat ditempa dan akan melebur pada 605°C. Logam ini perlahan-lahan terurai oleh air pada suhu ruangan, tetapi pada titik didih air reaksi berlangsung dengan cepat (Svehla, 1990).

Magnesium mempunyai peranan penting dalam lebih dari tiga ratus sistem enzim di dalam tubuh. Magnesium bertindak sebagai katalisator di dalam sel plasma jaringan lunak dalam reaksi-reaksi biologi termasuk reaksi-reaksi yang berkaitan dengan metabolisme

energi, karbohidrat, lipid, protein, dan asam nukleat. Kekurangan magnesium ditandai gejala-gejala seperti gangguan mental, kelelahan, gangguan jantung, dan masalah-masalah pada konduksi saraf serta kontraksi otot. Gejala lainnya kejang otot, stres, dan susah tidur (Cahyono, 2013).

Magnesium termasuk dalam mineral yang sangat sedikit terlibat dalam ikatan protein. Kebanyakan berikatan dengan bentuk nonprotein dan bentuk bebas sebagai ion dalam cairan tubuh (Darmono, 1995).

### 2.2 Logam Fe

Besi (Fe) murni adalah logam berwarna putih perak, melebur pada 1535°C, jarang ditemukan besi komersial yang murni, dan biasanya mengandung sejumlah kecil karbida, fosfida, dan sulfida. Zat-zat tersebut memainkan peranan penting dalam kekuatan struktur besi (Svehla, 1990).

Besi sangat berperan dalam proses fisiologik dan telah banyak diketahui kepentingannya dalam proses biokimiawi. Besi dalam tubuh biasanya berikatan dengan protein yang melibatkan kelompok hemoglobin yaitu rantai asam amino dan ikatan Fe-S, dan menjadi residu sistein dalam enzim feredoksin dari bakteri dan tanaman (Darmono, 1995).

### 2.3 Logam Cu

Tembaga (Cu) adalah logam berwarna merah-muda, lunak, dapat ditempa, dan liat; melebur pada 1038°C (Svehla, 1990). Fungsi biologis tembaga sangat mirip dengan besi. Dari saluran pencernaan tembaga diabsorpsi dan diangkut melalui darah (berikatan dengan albumin dan transkuprein) ke dalam hati lewat sistem darah porta hepatis. Dalam hati hampir semua tembaga berikatan dengan enzim. Pada janin biasanya tembaga disimpan dalam hati, kemudian digunakan lagi pada waktu akan dilahirkan. Pada orang dewasa, hati masih merupakan

tempat utama penyimpanan tembaga kemudian didistribusikan dalam ikatan dengan protein dalam bentuk metalotionin (Darmono, 1995).

Logam tembaga merupakan mikronutrien penting sebagai kofaktor katalitik dalam berbagai metalloenzym (Bertinato, *et al.*, 2004). Logam juga diperlukan oleh lebih dari 30 protein, termasuk superoksida dismutase, seruloplasmin, lisil oksidase, sitokrom c oksidase, tirosinase, dan dopamine hidroksilase (Arredondo, *et al.*, 2005).

#### 2.4 Logam Zn

Seng (Zn) adalah logam berwarna putih kebiruan, cukup mudah ditempa dan liat pada 110-150°C. Seng melebur pada 410°C dan mendidih pada 906°C (Svehla, 1990).

Sifat kimiawi seng mirip dengan logam-logam transisi periode pertama seperti nikel dan tembaga. Logam ini bersifat diagnetik. Jari-jari ion seng dan magnesium hampir identik. Oleh karenanya, garam yang terbentuk dari kedua unsur ini akan memiliki struktur kristal yang sama. Jari-jari ion merupakan faktor penentu, sifat-sifat kimia keduanya akan sangat mirip. Seng akan membentuk senyawa kompleks dengan ligan N dan S (Brady, dkk. 1983).

Sekitar 200 jenis enzim mengandung seng sehingga logam ini merupakan logam yang terbanyak berikatan dengan enzim. Terdapat 30 jenis enzim yang telah diidentifikasi dalam tubuh manusia dan hanya beberapa dari enzim tersebut dapat dikarakterisasi dengan baik pada tingkat molekul. Seng juga berperan dalam menstabilkan struktur protein, misalnya insulin, alkohol dehidrogenase hati, alkali fosfatase, dan superoksida dismutase. Seng sangat berperan dalam proses penyembuhan luka, dalam hal ini seng terlibat dalam proses pembentukan protein baru untuk menyembuhkan luka (Darmono, 1995).



### BAB III AMINA

Amina merupakan senyawa dengan penyusun utamanya adalah karbon, hidrogen, dan nitrogen; terkadang juga disertai dengan adanya atom-atom lainnya. Beberapa jenis amina digolongkan berdasarkan jumlah ikatan N-nya dengan unsur C. Amina digolongkan sebagai amina primer, sekunder, dan tersier (Bettelheim, *et al.*, 2010; Permata, 2015).

Amina memiliki sepasang elektron bebas yang menentukan sifat kimianya. Salah satunya adalah sifat kebasaan yang dapat digunakan untuk dijadikan ligan dalam koordinasi. Beberapa di antaranya digunakan sebagai antitumor seperti cisplatin (Permata, 2015). Senyawa ini diketahui mempunyai kegunaan yang sangat luas pada berbagai bidang seperti pertanian, perindustrian, dan obat-obatan (Korablev, dkk., 1971; Plyusnin, 1995; Permata, 2015). Turunan amina primer memiliki aktivitas biologis yang menarik (Han, dkk., 2017).

Amina dengan jumlah unsur karbon di bawah enam biasanya larut dalam air akibat adanya interaksi ikatan hidrogen. Meskipun nitrogen tidak seelektronegatif oksigen, tapi mampu mempolarisasi

ikatan N-H sehingga terbentuk gaya dipol-dipol yang kuat antara molekulnya. Amina tersier tidak memiliki atom hidrogen karena itu terjadi ikatan hidrogen antara air dengannya atau dengan amina tersier lainnya. Konsekuensinya, titik didih amina tersier lebih rendah dibanding amina primer atau sekunder (Permata, 2015).

Titik leleh senyawa kompleks amina ditentukan oleh struktur dan bahan penyusunnya (ion logam pusat dan jenis ligan). Ion logam pusat berperan dari segi ukuran dan muatannya, pengikatan yang kuat akan menunjukkan titik leleh yang tinggi. Ukuran ion logam pusat dalam senyawa kompleks memengaruhi titik leleh senyawa, di mana ukuran ion yang semakin besar akan memberikan interaksi yang lemah antara ligan amina dengan ion logam, dengan demikian titik leleh menjadi semakin rendah pula (Saito, 1996; Permata, 2015).



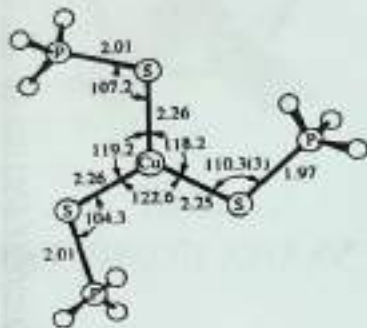
## BAB IV SENYAWA KOMPLEKS

### 4.1 Senyawa Kompleks

Senyawa kompleks merupakan senyawa yang terbentuk dari ion logam yang berikatan dengan ligan secara kovalen koordinasi (Nurvika, Suhartana, dan Pradoyo, 2013). Ion atau molekul senyawa kompleks terdiri dari satu atom (ion) pusat dan sejumlah ligan yang terikat pada atom pusat. Atom pusat ditandai dengan bilangan koordinasi, yaitu angka bulat yang menunjukkan jumlah ligan (monodentat) yang dapat membentuk senyawa kompleks stabil dengan atom pusat. Bilangan koordinasi menyatakan jumlah orbital yang tersedia sekitar atom atau ion pusat yang biasa disebut orbital terkoordinasi yang masing-masing dapat dihuni satu ligan (monodentat) (Svehla, 1990).

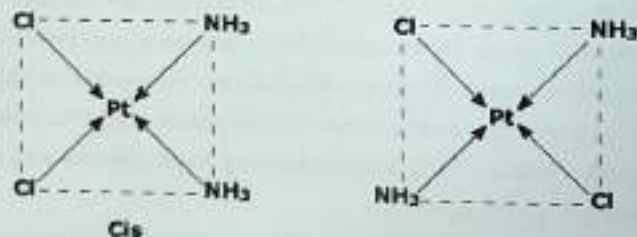
Bilangan koordinasi satu, memiliki struktur yang bebas seperti dalam senyawa: NaCl. Bilangan koordinasi dua relatif sangat jarang ditemui, terutama dengan ion +1 dari Cu, Ag dan Au, serta dengan Hg<sup>2+</sup>. Bentuk geometrinya adalah linear dan contohnya adalah ion-ion seperti [NH<sub>3</sub>-Ag-NH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>. Geometri yang paling penting adalah planar dan bipiramidal contohnya adalah ion HgI<sub>2</sub> planar dan ion

$\text{SnCl}_2$  piramidal. Ciri dari bilangan koordinasi tiga memiliki ligan yang besar dan mengisi orbital  $d^8$  serta strukturnya adalah segitiga planar. Contoh:  $[\text{Cu}(\text{SP}(\text{CH}_3)_2)_3]^+$



Gambar 1. Tembaga dengan Bilangan Koordinasi Tiga (Huheey, 1983; Raya, 2014).

Bilangan koordinasi empat merupakan salah satu bilangan koordinasi yang penting dan memberikan dua geometri yang utama, tetrahedral dan bujur sangkar/segi empat datar. Kompleks segi empat datar dengan rumus molekul umum  $[\text{MA}_2\text{B}_2]$  ditunjukkan oleh isomer *cis-trans*, seperti pada gambar berikut:

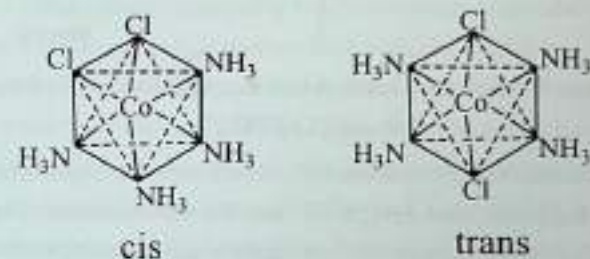


Gambar 2. Isomer *cis-trans* Kompleks Segi Empat Datar (Huheey, 1983; Raya, 2014).

Menurut Huheey (1983) dan Raya (2014), beberapa kation dapat membentuk kompleks koordinasi 6. Oktahedron adalah suatu gambar yang simetris. Oktahedron memiliki beberapa isomer, yaitu sebagai berikut:

a. Isomer *cis-trans*

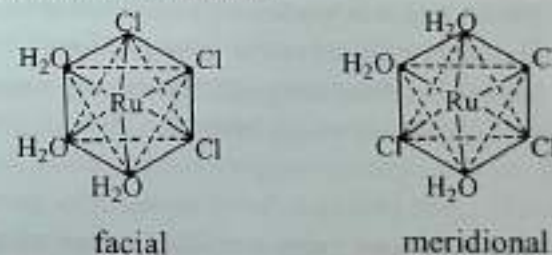
Isomer *cis* terbentuk bila sudut yang dibentuk dari unsur atau gugus yang sama adalah kecil ( $90^\circ$ ) dengan pola  $\text{MA}_2\text{B}_4$ . Isomer *trans* terbentuk bila sudut yang dibentuk dari unsur atau gugus yang sama adalah besar ( $180^\circ$ ). Contoh: isomer *cis-trans* dari  $[\text{Co}(\text{NH}_3)_4\text{Cl}_2]^+$



Gambar 3. Isomer *cis-trans* tetraamin diklorokobal(III).

b. Isomer *Facial* dan *Meridional*

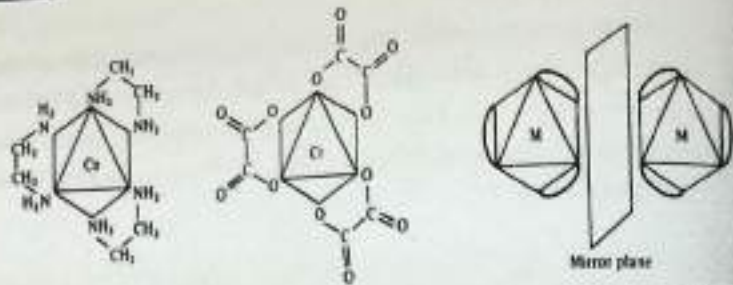
*Facial* diartikan bidang muka dengan sudut  $90^\circ$  dan *meridional* diartikan satu bidang diagonal datar maupun bidang vertikal dengan sudut  $180^\circ$ . Isomer *facial* dan *meridional* ini memiliki pola rumus umum adalah  $\text{MA}_3\text{B}_3$ . Contoh: isomer *facial* dan *meridional* dari  $\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3\text{Cl}_3$ .



Gambar 4. Isomer *facial* dan *meridional* dari  $\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3\text{Cl}_3$ .

c. Isomer Optik

Ciri isomer optik, senyawanya tidak memiliki bidang simetri. Umumnya isomer *cis* memiliki isomer optik.



Gambar 5. Struktur Optik Aktif Kompleks  $cis-[Co(en)_3]^{3+}$  dan  $cis-[Cr(OX)_3]^{3+}$ .

Werner mengemukakan bahwa beberapa ion logam cenderung berikatan koordinasi dengan zat-zat tertentu membentuk senyawa kompleks yang mantap. Dalam menjelaskan proses pembentukan dan susunan koordinasi senyawa-senyawa kompleks, Werner telah merumuskan tiga dalil, yaitu:

1. Beberapa ion logam mempunyai dua jenis valensi, yaitu valensi utama dan valensi tambahan atau valensi koordinasi. Valensi utama berkaitan dengan bilangan oksidasi ion logam, sedangkan valensi tambahan berkaitan dengan bilangan koordinasi ion logam.
2. Ion-ion logam itu cenderung menjenuhkan baik valensi utamanya maupun valensi tambahannya.
3. Valensi koordinasi mengarah dalam ruangan mengelilingi ion logam pusat (Rivai, 1995).

#### 4.2 Ligan

Ligan adalah spesies yang memiliki unsur yang dapat menyumbangkan sepasang elektron pada ion logam pusat pada tempat tertentu dalam lingkup koordinasi, sehingga ligan merupakan basa lewis. Beberapa ligan dapat menyumbangkan lebih dari sepasang elektron dari unsur yang berbeda tempat dalam struktur geometrik ion kompleks (Petrucci dan Suminar, 1987).

Ligan yang unsurnya satu bermuatan negatif, sedangkan ligan yang unsurnya beratom banyak dapat pula tak bermuatan tetapi merupakan molekul yang berkutub. Misalnya halide (F, Cl, Br, dan I) merupakan ligan yang beratom satu dan bermuatan negatif, yang membentuk senyawa kompleks dengan beberapa ion logam. Contoh ligan berunsur banyak yang bermuatan adalah  $CN^-$ ,  $SCN^-$ , dan  $OH^-$ . Sedangkan ligan yang tak bermuatan selalu berupa ligan berunsur banyak sehingga merupakan molekul, misalnya  $NH_3$ ,  $H_2O$ , dan amina alifatik. Sifat umum semua ligan ditentukan dengan adanya pasangan elektron bebas. Ligan-ligan tersebut hanya dapat memberikan satu pasangan elektron yang disebut ligan bergigi satu atau ligan monodentat, yang membentuk satu ikatan koordinasi dengan ion logam pusat. Sementara beberapa ligan beratom banyak yang memiliki lebih dari satu pasangan elektron yang dapat disumbangkannya, seperti etilendiamina, merupakan ligan bergigi dua atau ligan bidentat karena senyawa ini dapat memberikan dua pasangan elektron, sehingga dapat membentuk dua ikatan koordinasi dengan ion logam pusat (Rivai, 1995).

Kemampuan ion logam untuk terikat pada ligan sangat bergantung pada sifat dari ion logam maupun ligan yang akan berinteraksi. Pearson (1986) mengklasifikasikan ion logam maupun ligan dalam kelas asam-basa keras-lunak (*Hard and Soft acid Base*, HSAB). Asam basa keras adalah spesies yang mempunyai ukuran yang relatif kecil, muatan tinggi, serta polarisabilitas yang rendah. Sebaliknya asam basa lunak adalah spesies yang mempunyai ukuran relatif besar, muatan yang kecil, serta polarisabilitas yang tinggi. Umumnya asam keras cenderung berpasangan dengan basa keras sedangkan asam lunak menyukai basa lunak.

Tabel 1. Klasifikasi Asam Basa Berdasarkan Konsep HSAB

Kelas	Asam	Basa
Keras	$H^+$ , $Li^+$ , $Na^+$ , $K^+$ , $Be^{2+}$ , $Mg^{2+}$ , $Ca^{2+}$ , $Sr^{2+}$ , $BF_3$ , $B(OH)_3$ , $AlH_3$ , $CO_2$ , $Si^{4+}$ , $Al^{3+}$ , $Sc^{3+}$ , $Ga^{3+}$ , $In^{3+}$ , $La^{3+}$ , $Cr^{2+}$ , $Fe^{2+}$ , $Co^{3+}$ , $Ti^{2+}$ , $AlMe_3$ , $RCO^+$	$CO_3^{2-}$ , $CH_3CO_2^-$ , $NH_3$ , $RNH_2$ , $N_2H_4$ , $H_2O$ , $OH^-$ , $ROH$ , $RO^-$ , $R_2O$ , $F^-$ , $Cl^-$ , $NO_3^-$ , $PO_4^{3-}$ , $SO_4^{2-}$ , $ClO_2^-$
Daerah batas (Borderline)	$Fe^{2+}$ , $Ru^{2+}$ , $Os^{2+}$ , $Co^{2+}$ , $Rh^{3+}$ , $Ir^{3+}$ , $Ni^{2+}$ , $Cu^{2+}$ , $Zn^{2+}$ , $GaH_3$ , $R_3C$ , $C_6H^+$ , $Sn^{2+}$ , $Pb^{2+}$ , $NO^+$ , $Sb^{3+}$ , $Bi^{3+}$ , $SO_2$	$N_2$ , $N_3^-$ , $NO^+$ , $C_5H_5N$ , $C_6H_5NH_2$ , $Br^-$
Lunak	$Cu^+$ , $Ag^+$ , $Au^+$ , $Hg^+$ , $CH_3Hg^+$ , $Ti^+$ , $Pd^{2+}$ , $Pt^{2+}$ , $Cd^{2+}$ , $Hg^{2+}$ , $BH_3$ , $GaMe_3$ , $CaCl_2$ , $GaI_3$ , $InCl_3$ , $CH_3Br$ , $I_2$ , $Br^-$ , $I^-$ , atom-atom logam	$CO$ , $CN^-$ , $RNC$ , $C_2H_2$ , $C_3H_2$ , $R_3P$ , $(RO)_3P$ , $R_3As$ , $R_3S$ , $RSH$ , $H^-$ , $R^-$ , $I^-$ , $SCN^-$ , $S_2O^{2-}$

(Saito, 1996).

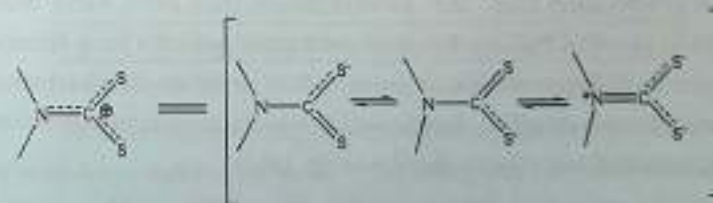
Hubungan antara energi orbital dengan kekerasan ataupun kelunakan asam-basa. Asam keras lebih stabil pada orbital LUMO (*lowest unoccupied molecular orbital*), sedangkan basa keras kurang stabil pada orbital HOMO (*highest occupied molecular orbital*). Besarnya perbedaan energi antara orbital asam-basa keras menyebabkan transfer muatan dari basa ke asam sangat eksotermik, dalam hal ini interaksi yang paling dominan adalah interaksi ionik. Sebaliknya asam dan basa lunak mempunyai energi orbital molekul yang kira-kira setara, sehingga interaksi kovalen menjadi sangat dominan. Overlap orbital yang paling efektif adalah orbital yang mempunyai level energi yang setara (Sharpe, 1992).



## BAB V KOMPLEKS DITIOKARBAMAT

Penggunaan ligan ditiokarbamat dengan kelompok donor tambahan, seperti kelompok oksigen dan nitrogen (seperti amina), dapat meningkatkan keragaman struktur serta memengaruhi sifat aktivitas biologis dari senyawa kompleks (Ferreira, 2015). Ditiokarbamat adalah senyawa yang dihasilkan melalui reaksi antara amina primer atau sekunder dengan kehadiran karbon disulfida dalam medium basa (Breviglieri dkk., 2000).

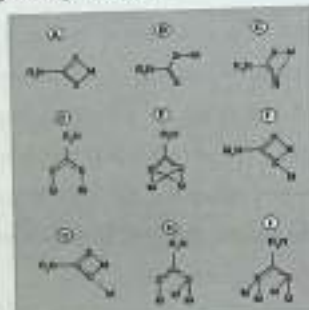
Ditiokarbamat adalah ligan mono-anion yang membentuk kompleks stabil dengan sebagian besar logam yang ada pada sistem periodik (Coucouvani, 1979). Dalam bentuk anion ditemukan dalam beberapa bentuk resonansi (Bookhari, dkk. 1979; Giovagnini, dkk. 2005). Struktur resonansi ditiokarbamat disajikan pada gambar 6.



Gambar 6. Struktur resonansi ligan ditiokarbamat

Struktur awal adalah dua ikatan C-S dan satu ikatan C-N mempunyai ikatan rangkap dua. Sementara itu struktur (I) dan (II) mempunyai satu ikatan tunggal (C-S) dan satu ikatan rangkap (C=S) dengan C-N adalah ikatan tunggal, struktur (III) mempunyai dua ikatan tunggal (C-S) dengan C=N adalah ikatan rangkap dua dan N bermuatan positif (Lieder, dkk., 2004).

Sifat pengikatan ditiokarbamat dengan logam dapat secara monodentat, bidentat, dan bidentat basa konjugasi. Perbedaan struktur berpengaruh pada sifat fisik dan kimia senyawa kompleks yang dihasilkan (Sharma, 1996; Kaludjerovic, 2002; Okamoto, 1993; Heinrich, 1990; M.D. Regulacio 2005). Berbagai model ikatan koordinasi yang dapat terjadi antara ion logam pusat dengan ligan ditiokarbamat, yaitu dapat dilihat pada gambar 7.



Gambar 7. Berbagai kemungkinan model koordinasi dari ditiokarbamat (Nardon, Brustolin, dan Fregona, 2016).

Kegunaan senyawa ditiokarbamat pada manusia diawali pada tahun (1938) oleh Hall dari serikat Bauer dan Back yang telah mengkaji aktivitas biologi ditiokarbamat pada mikroba yang bersifat patogen terhadap manusia. Ia menemukan senyawa ditiokarbamat tetrametiltiuram disulfida dan dimetilditiokarbamat dapat digunakan sebagai antibakteri (Thorn dan Ludwig, 1962).

Kompleks ditiokarbamat secara luas yaitu memiliki potensi sebagai kemoterapi, pestisida, dan fungisida (Heard, 2005). Kompleks ditiokarbamat dikenal karena berbagai aplikasinya yang menarik dan telah dilaporkan sifat detoksifikasi dan sifat farmakologisnya, seperti antibakteri dan antijamur (Kane, 2016). Ditiokarbamat menunjukkan toksisitas yang rendah pada manusia (CORESTA, 2017).

Lebih dari dua ratus jenis senyawa ditiokarbamat baru telah berhasil disintesis dan hampir lima puluh kristal dari senyawa kompleks berhasil diketahui strukturnya dengan menggunakan metode kristalografi sinar-X. Di samping itu, uji bioaktivitas seperti antimikroba, antikanker, dan antioksidan juga dilakukan terhadap sebagian besar senyawa kompleks ditiokarbamat yang dihasilkan (Raya, 2007).

### 5.1 Sintesis Senyawa Kompleks

Rendemen yang dihasilkan merupakan refleksi dari kekuatan ikatan koordinasi antara logam dengan ligan dalam membentuk kompleks dan hasil rendemen juga dapat menunjukkan kestabilan dari suatu senyawa kompleks. Berdasarkan hasil penelitian diperoleh rendemen senyawa kompleks yang terlihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Rendemen yang diperoleh dari hasil sintesis senyawa kompleks dengan ligan Sisteinditiokarbamat.

No.	Senyawa Kompleks	Rendemen(%)
1.	Fe(II)CysDtc	47,47
2.	Cu(II)CysDtc	84,05
3.	Zn(II)CysDtc	55,67
4.	Mg(II)CysDtc	23,97

(Irfandi, Raya., 2019; Kartina, Irfandi, Raya., 2020)

Hasil rendemen yang diperoleh dari semua senyawa kompleks menunjukkan bahwa senyawa kompleks yang memiliki rendemen tertinggi adalah Cu(II)CysDtc sebesar 84,05%. Hal ini menunjukkan

adanya ikatan koordinasi yang kuat antara logam dengan ligan dan yang terendah adalah  $Mg(II)CysDtc$  sebesar 23,97%. Hal ini juga menunjukkan lemahnya ikatan antara logam dan ligan dalam membentuk senyawa kompleks. Berdasarkan hasil rendemen tersebut, senyawa kompleks yang menunjukkan kestabilan yang tinggi adalah  $Cu(II)CysDtc$ .

## 5.2 Karakterisasi Senyawa Kompleks

### a) Pengukuran Titik Leleh

Pengukuran titik leleh merupakan metode analisis awal yang dapat digunakan untuk memperkirakan kemurnian suatu senyawa. Bila perbedaan *mng* titik leleh setelah minimal tiga kali pengukuran  $< 2,0$  maka diperkirakan senyawa yang diperoleh kemurniannya tinggi (Sanuddin, 2005). Hasil pengukuran titik leleh senyawa kompleks yang dihasilkan dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Nilai titik leleh senyawa kompleks dengan ligan Sisteinditiokarbamat

No.	Senyawa Kompleks	Titik leleh(°C)	Keterangan
1.	$Fe(II)CysDtc$	240-242	Meleleh
2.	$Cu(II)CysDtc$	182-184	Meleleh
3.	$Zn(II)CysDtc$	280-282	Meleleh
4.	$Mg(II)CysDtc$	238-240	Meleleh

(Irfandi, Raya, 2019; Irfandi, Prihantono, 2019; D. Kartina, *et al.*, 2019)

Besarnya nilai titik leleh ditentukan oleh jenis ion logam dan ligan. Semakin besar ukuran dan muatan ion logam, semakin lemah ikatan yang terjadi dengan ligan dan titik lelehnya semakin rendah. Sebaliknya pengikatan yang kuat antara ion pusat dengan ligan akan menunjukkan titik leleh yang tinggi.

### b) Pengukuran Konduktivitas

Pengukuran konduktivitas dilakukan untuk mengetahui daya hantar listrik dari senyawa kompleks yang telah disintesis. Hasil yang didapatkan untuk analisis ini ditunjukkan pada Tabel 4.

Tabel 4. Hasil uji konduktivitas senyawa kompleks

No.	Senyawa Kompleks	Konduktivitas senyawa kompleks (mS/cm)
1.	$Fe(II)CysDtc$	0,05
2.	$Cu(II)CysDtc$	0,04
3.	$Zn(II)CysDtc$	0,08
4.	$Mg(II)CysDtc$	0,06
5.	Aquades	0,05

(Irfandi, Raya, 2019; Irfandi, Prihantono, 2019; D. Kartina *et al.*, 2019)

Berdasarkan hasil yang didapatkan dengan menghitung selisih nilai konduktivitas pelarut dengan senyawa kompleks, dapat disimpulkan bahwa seluruh senyawa kompleks hasil sintesis merupakan senyawa non elektrolit dengan nilai konduktansi  $< 65$  mv. Hasil ini mengindikasikan bahwa senyawa kompleks tersebut bersifat non-elektrolit, seperti yang dikemukakan oleh Su, dkk. (1997).

Perbedaan nilai konduktivitas tersebut dipengaruhi oleh keberadaan elektron yang tidak berpasangan. Semakin banyak elektron yang tidak berpasangan mengakibatkan elektron mudah bergerak bebas. Gerakan elektron bebas ini meningkatkan nilai konduktivitasnya (Carolina, 2011).

### c) Analisis dengan Menggunakan Spektrofotometer UV-VIS

Hasil pengujian spektrofotometer UV-Vis dalam pelarut air ditunjukkan pada Tabel 5.

24  
Tabel 5. Data spektrum UV-Vis senyawa kompleks dengan ligan Sisteinditiokarbamat

Senyawa Kompleks	$\lambda$ maks (nm)	Transisi Elektronik
Zn(II)CysDtc	282	$n \rightarrow n^*$
	374	$n \rightarrow n^*$
Cu(II)CysDtc	296	$n \rightarrow n^*$
	436	$n \rightarrow n^*$
Fe(II)CysDtc	245	$n \rightarrow n^*$
	354	$n \rightarrow n^*$
Mg(II)CysDtc	296	$n \rightarrow n^*$
	385	$n \rightarrow n^*$
CysDtc	271	$n \rightarrow n^*$
	430	$n \rightarrow n^*$

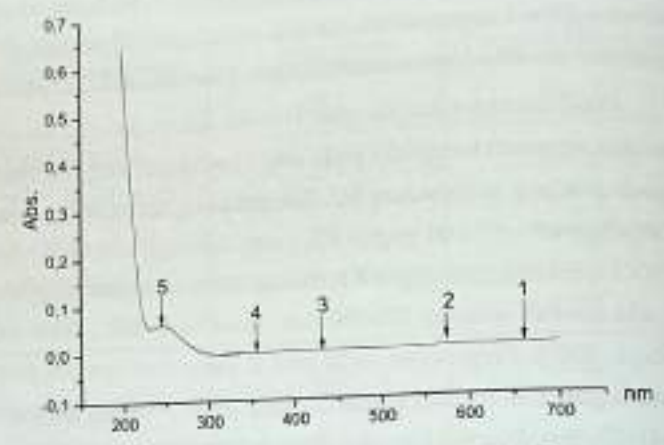
(Irfandi, Raya, 2019; Irfandi, Prihantono, 2019; D. Kartina, *et al.*, 2019)

Berdasarkan data spektrum UV-Vis senyawa kompleks secara keseluruhan bahwa terjadi perubahan panjang gelombang. Hal ini terjadi akibat adanya gugus auksokrom, merupakan suatu gugus jenuh dengan elektron tidak terikat (elektron bebas), apabila menempel pada suatu gugus kromofor, akan mengubah bilangan gelombangnya. Senyawa yang mengandung gugus C=S memperlihatkan pita kuat pada daerah 250-320 yang berasal dari transisi  $\pi \rightarrow \pi^*$  dan  $n \rightarrow n^*$  (Silverstein, 1986). Dari hasil penelitian Bookhari, dkk., 1967, terhadap kompleks ditiokarbamat, pita pada daerah 310-400 menunjukkan transisi elektronik intraligan  $n \rightarrow n^*$  dari gugus N=C=S.

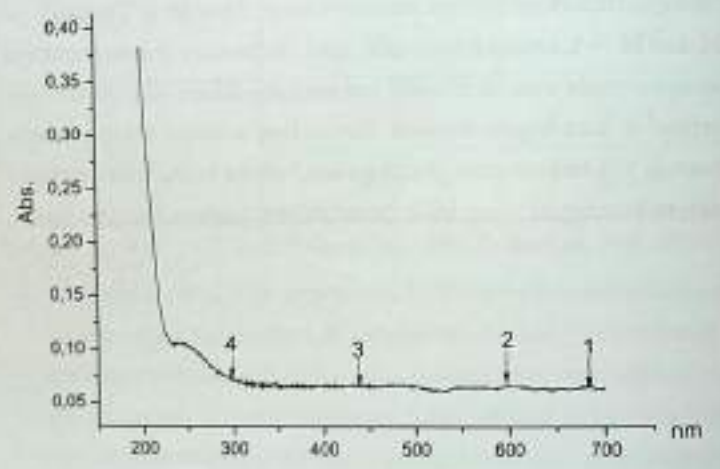
Pita yang terekam pada daerah UV umumnya sama pada semua senyawa kompleks ditiokarbamat yaitu terdapat dua pita utama. Pita I merupakan transisi  $n \rightarrow n^*$ , pita II terjadi akibat transfer muatan logam menuju ligan (Manav, dkk., 2004).

Hasil karakterisasi dengan UV-Vis dalam pelarut air untuk semua senyawa kompleks pada pita I menunjukkan pita serapan pada panjang gelombang 245-296 nm yang merupakan transisi intraligan  $\pi \rightarrow \pi^*$  dari gugus CS<sub>2</sub> yang dipengaruhi oleh adanya efek hiperkonjugasi gugus R terhadap atom nitrogen yang berada pada daerah serapan 250-300 nm (Bookhari, dkk., 1974 dalam Raya, 2007). Pergeseran pada pita II yang merupakan transisi intraligan  $n \rightarrow n^*$  dari gugus N=C=S pada panjang gelombang 341-436 nm ditunjukkan oleh semua senyawa kompleks.

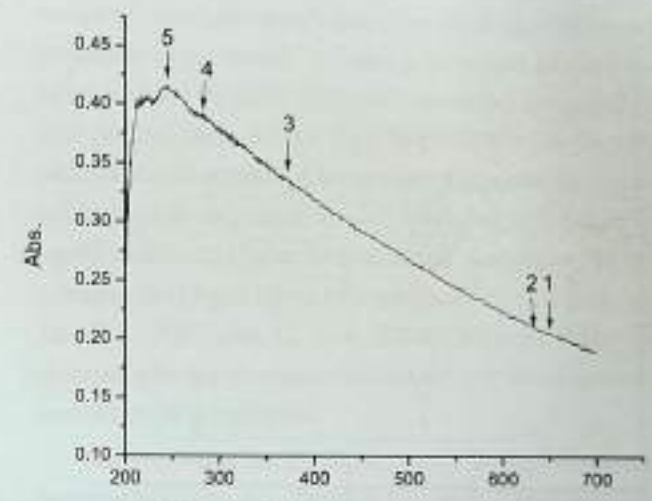
Munculnya berbagai pita lainnya pada serapan 414-442 nm mengindikasikan adanya transisi *Charge Transfer* (CT) dari L  $\rightarrow$  M dan M  $\rightarrow$  L antara logam dan ligan. Sementara itu, munculnya serapan pada daerah 576-597 nm menunjukkan adanya transisi orbital d dari logam transisi. Kemudian adanya serapan pada daerah 634-684 nm mengindikasikan bahwa kompleks memiliki sistem konjugasi yang lebih besar dibandingkan dengan ligan.



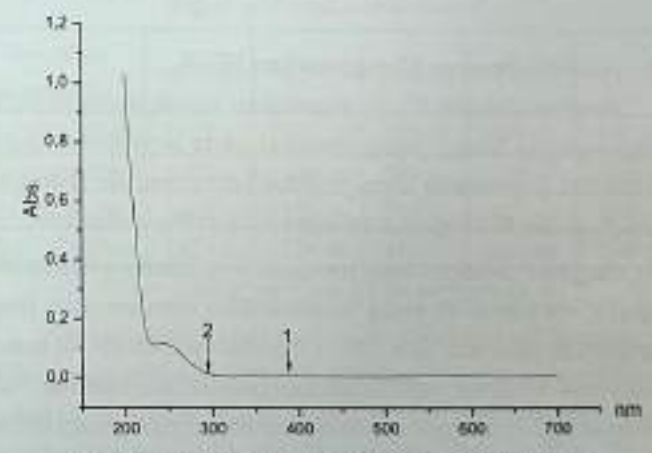
Gambar 8. Spektrum UV-Vis Fe(II)CysDtc



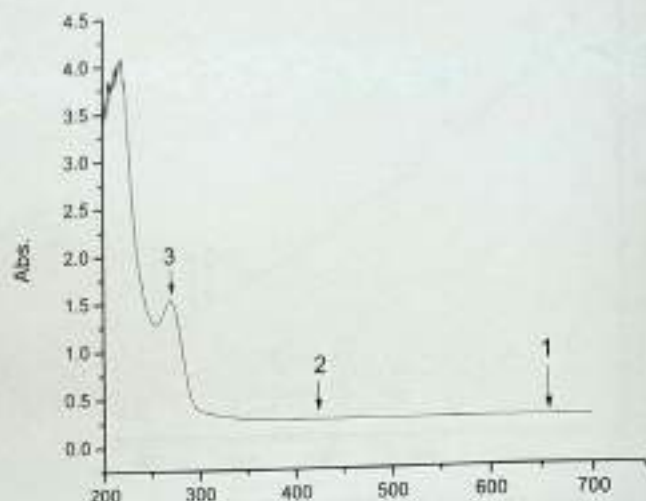
Gambar 9. Spektrum UV-Vis Cu(II)CysDtc



Gambar 10. Spektrum UV-Vis Zn(II)CysDtc



Gambar 11. Spektrum UV-Vis Mg(II)CysDtc



Gambar 12. Spektrum UV-Vis CysDtc

#### d) Analisis dengan Menggunakan FT-IR

Analisis dengan FT-IR digunakan untuk mengidentifikasi gugus-gugus fungsi yang terdapat pada senyawa kompleks. Selain itu, juga untuk memprediksi kemungkinan ikatan yang terjadi antara ion logam dan ligan sisteinditiokarbamat.

Senyawa ditiokarbamat mengandung dua jenis ikatan utama yaitu C=N dan C=S yang diidentifikasi dari serapan puncak inframerah (Morizzi, dkk., 2001). Puncak serapan  $\nu(\text{C-S})$  memiliki dua jenis koordinasi yaitu secara monodentat dan bidentat. Puncak serapan  $\nu(\text{C-S})$  tunggal menandakan koordinasi secara bidentat, sedangkan puncak serapan ganda menandakan koordinasi secara monodentat (Criado, *et al.*, 1992).

Senyawa kompleks ditiokarbamat, untuk serapan  $\nu(\text{C-N})$  terletak pada bilangan gelombang antara ikatan tunggal (1350-1250)  $\text{cm}^{-1}$  dan ikatan rangkap dua (1690-1640)  $\text{cm}^{-1}$ , sehingga ikatannya dituliskan sebagai  $\nu(\text{C}=\text{N})$ . Selanjutnya untuk

serapan C-S dituliskan sebagai  $\nu(\text{C}=\text{S})$ , dengan bilangan panjang gelombangnya berada di antara bilangan gelombang ikatan rangkap dua C=S (1050-1200)  $\text{cm}^{-1}$  dan ikatan tunggal C-S (550-800)  $\text{cm}^{-1}$  (Bemal, dkk., 2001 dalam Raya, 2007). Untuk memastikan adanya ikatan antara logam dengan ligan diamati pada serapan inframerah jauh (400-300)  $\text{cm}^{-1}$ , yaitu adanya regangan ikatan logam sulfur dari ligan ditiokarbamat dan ikatan logam dengan nitrogen dari ligan bipyridil atau fenantrolin (Wang, dkk., 2001; Xu, dkk., 2001; dan Li, dkk., 2004). Adanya kehadiran kedua jenis pengikatan ini menunjukkan keberhasilan sintesis senyawa kompleks ditiokarbamat.

Hasil pengujian FT-IR senyawa kompleks dengan ligan Sisteinditiokarbamat, ditunjukkan pada Tabel 6.

Tabel 6. Data spektrum *infrared* senyawa kompleks dengan ligan Sisteinditiokarbamat

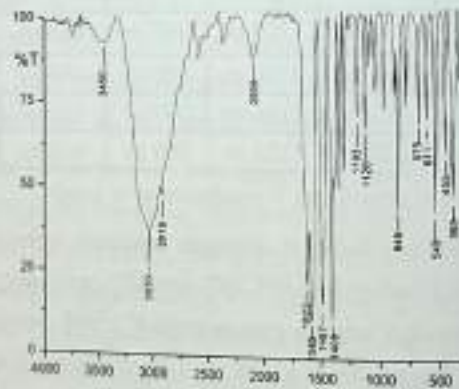
Senyawa Kompleks	$\nu(\text{C}=\text{N})$	$\nu(\text{C}=\text{S})$	$\nu(\text{M-S})$	$\nu(\text{M-O})$	$\nu(\text{M-N})$
Fe(II)CysDtc	1622 s	1109 m	393 m	455 m	540 m
Cu(II)CysDtc	1625 s	1109 m	399 m	455 w	540 w
Zn(II)CysDtc	1624 s	1126 m	397 w	420 w	534 w
Mg(II)CysDtc	1624 s	1126 m	393 m	455 m	540 m

s = strong; m = medium; w = weak

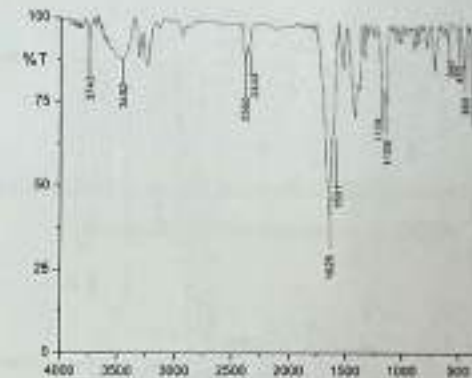
Berdasarkan Tabel 6, Puncak serapan inframerah pada bilangan gelombang (393, 399, 397, dan 393)  $\text{cm}^{-1}$  mengindikasikan adanya interaksi antara gugus tion ( $\text{C}=\text{S}$ ) dengan masing-masing ion logam Fe, Cu, Zn, dan Mg (Wang, dkk., 2001; Xu, dkk., 2001; dan Li, dkk., 2004). Puncak serapan pada bilangan gelombang (455, 455, 420, dan 455)  $\text{cm}^{-1}$  mengindikasikan adanya interaksi atom O dari senyawa kompleks dengan masing-masing ion logam Fe, Cu, Zn, dan Mg. Puncak serapan pada bilangan gelombang (540, 540, 534, dan 540)  $\text{cm}^{-1}$  mengindikasikan interaksi

atom N dari senyawa kompleks dengan masing-masing ion logam Fe, Cu, Zn, dan Mg (Nair, M.S and Joseyphus, R.S, 2007). Munculnya serapan pada bilangan gelombang (1126, 1109, 1126, dan 1126)  $\text{cm}^{-1}$  mengindikasikan adanya gugus fungsi C=S dari ligan ditiokarbamat. Kemudian adanya serapan kuat pada bilangan gelombang (1622, 1625, 1624, dan 1624)  $\text{cm}^{-1}$  yang mengindikasikan berasal dari gugus C=N (Raya, 2007). Munculnya 1 puncak serapan yang lebar pada daerah panjang gelombang antara 3448-3452  $\text{cm}^{-1}$  merupakan isyarat adanya gugus fungsi hidroksil (-OH) dari pelarut air ataupun etanol.

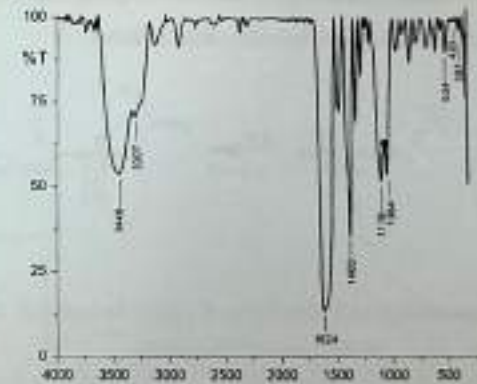
Serapan inframerah senyawa kompleks logam Fe, Cu, Zn, dan Mg, dengan ligan sisteinditiokarbamat, secara umum memperlihatkan adanya karakteristik dari senyawa kompleks yang telah disintesis. Dengan demikian semua senyawa kompleks berhasil disintesis. Hasil spektrum semua senyawa kompleks yang telah disintesis, yaitu:



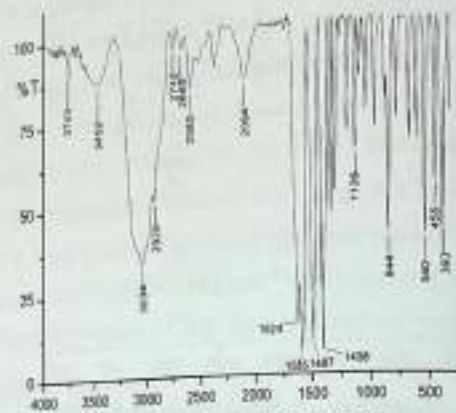
Gambar 13. Spektrum IR Fe(II)



Gambar 14. Spektrum IR Cu(II)



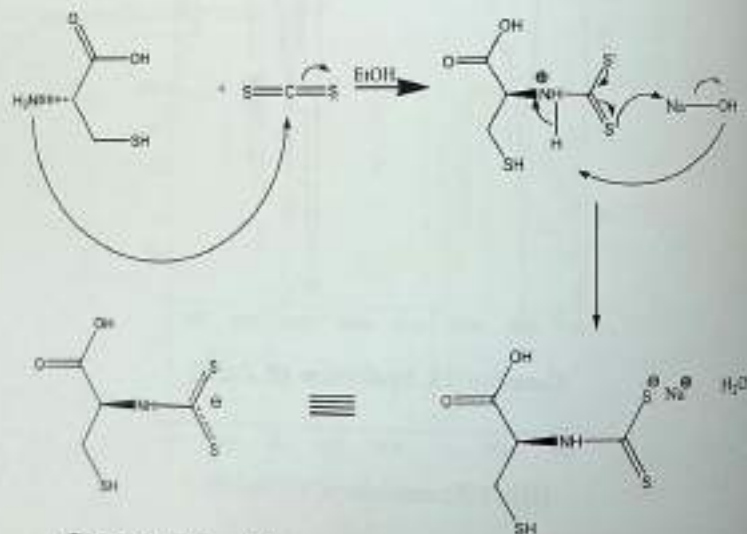
Gambar 15. Spektrum IR Zn(II)



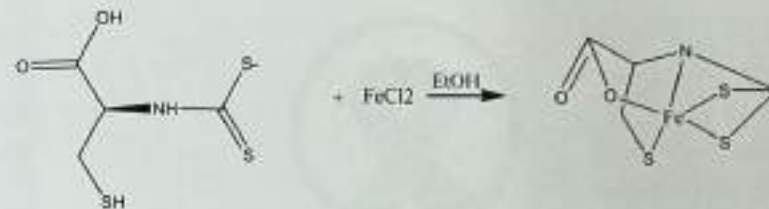
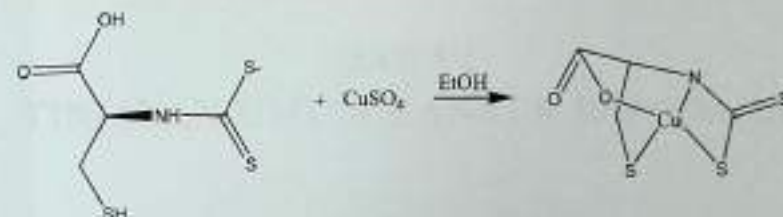
Gambar 19. Spektrum IR Mg(II)CysDtc

Gambar 16. Spektrum IR Mg(II)

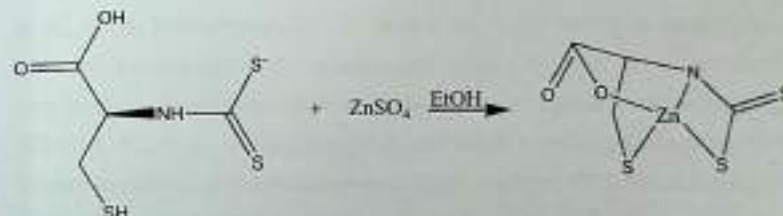
## e) Perkiraan Struktur Senyawa Kompleks



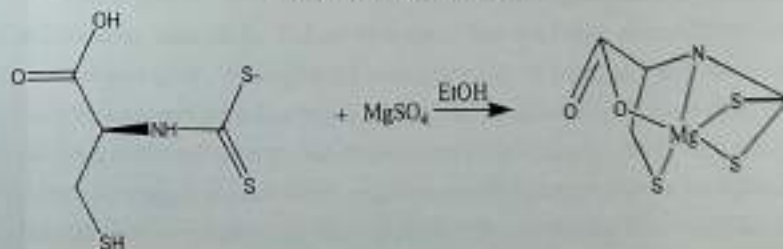
Gambar 17. Reaksi sintesis ligan sisteinditiokarbamat

Gambar 18. Reaksi sintesis kompleks Fe(II)sisteinditiokarbamat (Irfandi, Prihantono, *et al.*, 2019)

Gambar 19. Reaksi sintesis kompleks Cu(II)sisteinditiokarbamat (Desy Kartina, Irfandi, Raya., 2020)



Gambar 20. Reaksi sintesis kompleks Zn(II)sisteinditiokarbamat (Irfandi, Raya., 2019)



Gambar 21. Reaksi sintesis kompleks Mg(II) sisteinditiokarbamat



## BAB VI TINJAUAN UMUM KANKER PAYUDARA

Kanker payudara mempunyai sifat klinis yang sangat bervariasi dan merupakan penyebab utama kematian pada wanita (Ayadi, L., *et al.*, 2008; Prihantono, 2013). Selain itu, juga merupakan penyakit sistemik karena dapat melepaskan sel kanker ke dalam sirkulasi darah dan limfe pada stadium dini atau pada ukuran tumor yang relatif kecil (Chen C.C., *et al.*, 2006). Penyebaran kanker merupakan penyebab utama kematian penderita kanker, yaitu sekitar 90% kematian kanker disebabkan karena metastasis, dan hanya 10% tumor primer kanker yang menyebabkan kematian penderita (Jacob, K. *et al.*, 2007).

Pada proses metastasis, sel kanker menginvasi ke jaringan sekitarnya, masuk ke dalam sirkulasi dan melekat di *capillary beds* dari organ jauh, selanjutnya menginvasi ke jaringan sekitar dan melakukan proliferasi sebagai suatu fokus metastasis. Tumor dengan ukuran sekitar 2 mm sudah mulai mendapat suplai dari pembuluh darah sehingga sudah memungkinkan sel kanker menyebar secara hematogen ke seluruh tubuh bertahun-tahun sebelum bisa terdeteksi secara klinis (Weigelt, B., *et al.*, 2005).

Kanker payudara secara klinis merupakan suatu penyakit yang heterogen. Sekitar 10 sampai 15% merupakan tumor yang agresif dan terjadi metastasis dalam 3 tahun setelah diagnosis ditegakkan. Namun, ada juga yang metastasis setelah 10 tahun atau lebih (Weigelt, B., *et al.*, 2005)

Faktor penyebab dapat memberikan informasi mengenai kesempatan individu untuk menderita kanker payudara. Namun tidak semua pasien kanker payudara dapat diidentifikasi faktor-faktor penyebabnya. Tidak ada satu faktor tunggal yang berperan dalam proses terjadinya kanker payudara (Prihantono, 2014). Faktor penyebab kanker payudara dapat dibagi menjadi faktor yang dapat dimodifikasi dan faktor yang tidak dapat dimodifikasi. Faktor kanker payudara yang tidak dapat dimodifikasi di antaranya usia, riwayat keluarga, riwayat reproduksi, dan kepadatan payudara. Faktor yang berpotensi untuk dimodifikasi di antaranya obesitas, paparan hormon estrogen, konsumsi alkohol, merokok, dan aktivitas fisik (Cornelia Liedtke, 2014).

Pemahaman mendalam tentang biologi tumor dan subtipe tumor telah memberikan kemajuan dalam pengobatan kanker, selain pengobatan konvensional seperti operasi, radiasi dan kemoterapi, berkembang pula terapi target. Walaupun telah ada kemajuan dalam terapi kanker, kemoterapi masih tetap merupakan komponen penting dari pengobatan kanker. Kemoterapi dapat menyebabkan massa tumor mengalami penyusutan dengan cepat. Namun, kanker payudara bisa kambuh lagi dan metastasis jauh di kemudian hari. Hal ini disebabkan oleh adanya kemoresistensi. Kemoterapi dalam pengaturan neoadjuvan dan adjuvan sudah secara luas diberikan untuk pengobatan kanker payudara. Namun, disamping keberhasilannya, banyak kejadian resistansi terhadap agen kemoterapi saat ini (WEIQUN LI, 2014)

Beberapa karakteristik pasien dan tumor merupakan indikasi membutuhkan kemoterapi di antaranya adalah ukuran tumor, jenis histopatologi, grading tumor, dan subtipe intrinsik. Status kelenjar getah bening aksila dan ekspresi reseptor hormon juga penting untuk dipertimbangkan. Usia pasien, komorbiditas, dan status penampilan mereka memainkan peran penting dalam menentukan perlu tidaknya diberikan kemoterapi. Kemoterapi neoadjuvan telah ditetapkan sebagai strategi pengobatan standar untuk pasien tidak hanya pada kanker payudara lokal lanjut tetapi juga pada stadium dini. Strategi ini memungkinkan pasien untuk mendapatkan keuntungan penurunan radikalitas operasi dan menyediakan informasi mengenai respons tumor terhadap obat kemoterapi. Tujuan dari kemoterapi adalah untuk meningkatkan hasil pengobatan, yang diwakili oleh kelangsungan hidup secara keseluruhan (*overall survival/OS*) dan periode bebas penyakit (*disease free survival/DFS*). Dengan demikian, satu-satunya cara mengevaluasi pengobatan adalah dengan mengumpulkan data jangka panjang pasca operasi. Namun, hal ini akan memakan waktu yang sangat lama, mungkin setidaknya 10 tahun.



## BAB VII INTERAKSI ION LOGAM DENGAN DNA

DNA adalah suatu rantai polimer anionik yang tersusun atas satuan (monomer) nukleotida yang terdiri dari suatu gula ribosa, kerangka fosfat, dan basa aromatik heterosiklis (Saenger, 1984). Informasi genetik pada DNA terkandung dalam tatanan atau urutan empat macam basa, yaitu guanin, adenin, sitosin, dan timin. Dua dari polimer ini dapat berasosiasi membentuk suatu struktur *double helix* melalui ikatan hidrogen yang terjadi antara 2 basa tersebut. Pada DNA alami, basa adenin akan selalu berasosiasi dengan basa timin, sedangkan basa guanin akan berasosiasi dengan basa sitosin membentuk pasangan-basa (*base-pair*) yang khas. Pembentukan pasangan basa yang khas menghasilkan dua jenis alur cekungan pada struktur DNA. Alur cekungan inilah yang merupakan situs-situs aktif DNA tempat terjadinya interaksi antara "molekul kecil" seperti protein atau senyawa kompleks dengan DNA. Interaksi dapat terjadi baik melalui ikatan kovalen atau non-kovalen misalnya melalui ikatan hidrogen, interaksi van der Waals, atau interaksi *n-n stacking*. Alur cekungan-cekungan aktif ini disebut dengan *major groove* dan *minor grooves*. Kedua alur cekungan dapat dibedakan dari kedalaman

serta jumlah dan variasi ikatan hidrogen maupun interaksi van der Waals yang dapat terjadi di dalamnya (Mudasir, Wijaya, dan Tri Wahyuni, 2004).

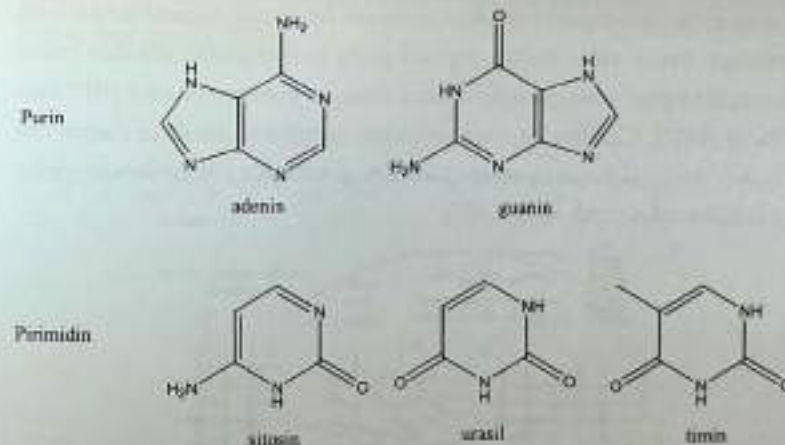
Ada beberapa jenis interaksi "senyawa kecil" dengan DNA dan dapat terjadi baik melalui ikatan kovalen maupun ikatan nonkovalen (McMillin dan McNett, 1998). Interaksi non-kovalen dapat dibedakan menjadi tiga macam. Bentuk yang paling sederhana dari interaksi nonkovalen adalah interaksi elektrostatik atau ikatan luar (*outside binding*). Interaksi ini terjadi antara "molekul kecil" kationik seperti kompleks logam bermuatan positif dengan kerangka luar (fosfat) DNA yang bermuatan parsial negatif. Interaksi dapat terjadi pada bagian luar *double helix* DNA. Contoh interaksi ini adalah interaksi antara kation natrium dan magnesium dengan sisi luar fosfat DNA dan interaksi antara kompleks  $[Fe(phen)_3]^{2+}$  dengan DNA (Mudasir, Wijaya, dan Tri Wahyuni, 2004).

Jenis interaksi yang kedua adalah ikatan groove (*groove binding*). Interaksi ini sangat dipengaruhi oleh geometri "molekul kecil" yang akan berinteraksi dengan DNA serta medan listrik di sekitar kerangka DNA, gaya van der Waals, ikatan hidrogen, dan efek hidrofobik. Contoh interaksi jenis ini adalah interaksi senyawa kompleks logam  $[Pt(en)_2]^{2+}$  (en=etilendiamin) dengan molekul DNA pada *minor groove* DNA di dekat *sequence 5'AT3'* (Franklin, Fry, and Collins, 1996).

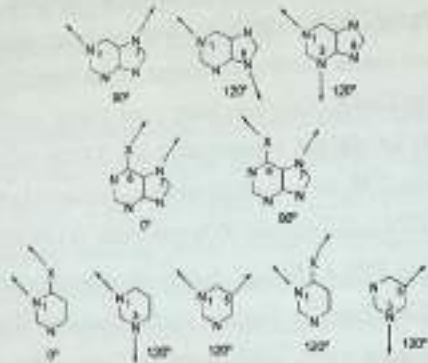
Jenis interaksi terakhir adalah interkalasi yang dapat terjadi apabila suatu molekul heteroatomik planar menembus ke celah di antara pasangan DNA dan berinteraksi secara tegak lurus terhadap sumbu DNA *double helix* (Luzzati, dkk., 1961). Berbeda dengan dua jenis interaksi sebelumnya, interaksi jenis ini menuntut adanya perubahan konformasi (distorsi) kerangka DNA untuk memberikan "space" pada molekul yang masuk. Umumnya, pasangan-basa dalam DNA yang berdekatan akan saling menjauhkan diri untuk memberikan ruang yang cukup bagi masuknya interkalator aromatis

planar. Proses semacam ini menyebabkan terjadinya perenggangan struktur *double helix* DNA yang berakibat pada terjadinya perubahan densitas elektron pada kerangka fosfat serta terjadinya perubahan konformasi gula DNA. Contoh interaksi yang melibatkan proses interkalasi ligan ke dalam pasangan basa DNA adalah interkalasi ethidium bromida (EB) dan diazapirenum dichlorida (DAP) ke dalam pasangan basa DNA (Mudasir, Wijaya, dan Tri Wahyuni, 2004).

Basa nitrogen DNA dibagi dalam dua kelompok, yaitu purin dan pirimidin (Gambar 22). Bagian purin memberikan peningkatan jumlah lokasi donor yang lebih banyak (misalnya endosiklik N1, N3, N7, N9). Pola koordinasi ion logam yang berbeda membentuk berbagai kemungkinan sudut antara ikatan logam dan ligan. Gambar 23, menunjukkan kemungkinan sudut koordinasi untuk masing-masing purin dan pirimidin (Hadjiliadis dan Sletten, 2009).

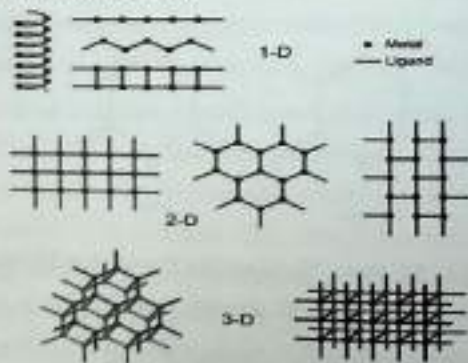


Gambar 22. Basa Nukleotida Purin dan Pirimidin (Hadjiliadis dan Sletten, 2009).



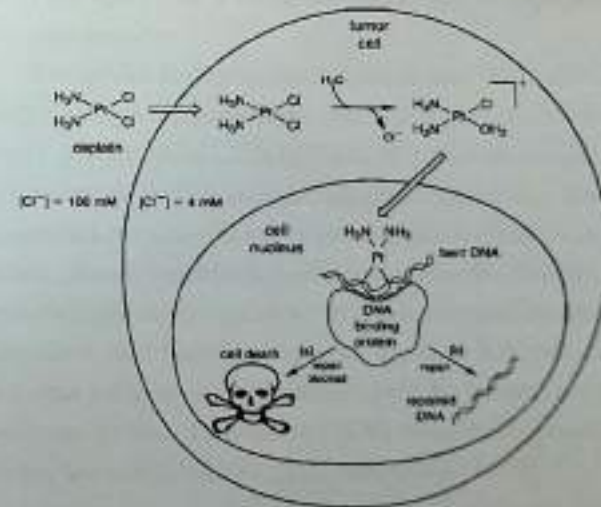
Gambar 23. Sudut pengikatan teoritis dari basa nukleotida terhadap ion logam

Koordinasi ion logam transisi ke basa nukleotida sangat memungkinkan dapat terjadi dengan beberapa bentuk geometris yang unik dari logam transisi. Geometri ini dapat digambarkan baik sebagai linier atau sudut, seperti pada penggunaan *cis* dan *trans* kompleks platinum dengan amina, dengan geometri sudut ( $90^\circ$ ) dan linear ( $180^\circ$ ). Gambar 24, menunjukkan gambaran struktur ikatan ion logam dengan ligan dengan koordinasi subunit linear dan angular (Hadjiliadis dan Sletten, 2009).



Gambar 24. Struktur ikatan ion logam dan ligan dengan koordinasi subunit linear dan angular (Wiley dan Ltd, 2009).

Target lain untuk metallodrugs adalah DNA itu sendiri, yaitu dapat mengikat adenin dan guanin dalam DNA *double helix*. Ikatan yang terjadi adalah ikatan kovalen dengan DNA. Ion logam dari senyawa kompleks dapat menghubungkan kedua untai untuk membentuk *intra-strand cross-link*, berikatan dengan dua untai DNA dalam *double helix*. Ikatan silang *intra-strand* ini mencegah terjadinya pemecahan sel melalui proses mitosis sehingga tumor berhenti tumbuh. Kemudian sel tumor menjadi kaku yang diinduksi oleh ikatan silang pada ion logam, sehingga tidak dapat dikenali dan DNA tidak dapat diperbaiki lagi. Akibatnya sel mengalami kematian (apoptosis) dan tumor akan terdegenerasi (Gambar 25). Selain itu, molekul planar dan sebagian besar hidrofobik dapat masuk ke bagian dalam heliks, dengan proses interkalasi antara pasangan basa dengan cara nonkovalen. Metallodrugs tidak hanya mengikat kovalen ke DNA, tetapi juga dengan cara nonkovalen melalui proses interkalasi (Mjos dan Orvig, 2013).



Gambar 25. Mekanisme penghancuran sel tumor oleh cisplatin

Reaksi hidrolisis adalah langkah penentu laju untuk pengikatan DNA. Di dalam sel, sekitar 40% dari ion logam yang diasumsikan sebagai bentuk aktif dari agen antitumor. Selanjutnya, spesies kationik (ion logam) akan cenderung mendekati dan berkoordinasi ke DNA yang bermuatan negatif. Ion logam selanjutnya berikatan dengan G-N7, yang mana menggantikan molekul air dalam langkah reaksi yang relatif cepat ( $t_{1/2}$  sekitar 0,1 jam), membentuk adisi monofungsional (Surrah, dan Kettunen, 2006).



## BAB VIII

### STUDI MOLEKULER *DOCKING* DARI SENYAWA KOMPLEKS DITIOKARBAMAT

#### 8.1 Molekuler *Docking* terhadap Protein Target Kanker Payudara (MCF-7)

##### a. Persiapan dan Pemodelan Struktur Kompleks Senyawa dan Protein

Kompleks Zn(II)Prolineditioikarbamat diprediksi canonical SMILE dengan aplikasi Cheminfo *online* (<http://www.cheminfo.org/>). (O=C(O)C1CCCN1C2S[Zn]S2) dan dimodelkan dengan corina *online* untuk mendapatkan struktur tiga dimensi dari senyawa kompleks ([https://www.mn-am.com/online\\_demos/corina\\_demo](https://www.mn-am.com/online_demos/corina_demo)). Struktur kompleks senyawa diinteraksikan dengan protein O(6)-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT), caspase-8, dan Estrogen reseptor alpha untuk menguji potensi aktivitas sebagai antikanker. Struktur 3D protein diunduh dari database Protein Data Bank (PDB) dengan ID masing-masing secara berurutan yaitu 1QNT, 1QDU, dan 6d0F.

##### b. Molekuler *Docking*

Kompleks senyawa dan protein diimport ke software Molegro virtual docker 5 dan dilakukan preparasi dengan menghilangkan

bagian ligan, kofaktor, dan protein yang tidak diinginkan. Selanjutnya protein target diprediksi *cavity* (sisi aktif protein) dengan parameter *expand van der Waals maximum* 10. Tiga kompleks senyawa di-docking pada *cavity* protein masing-masing O(6)-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) X 1,29 A: Y 46,8 A; Z 55,6 A; Volume 35,84 A<sup>3</sup>; dan Surface 131,84 A<sup>2</sup>, caspase-8 X-2,4 A: Y 29,5 A; Z 77,4 A; Volume 459,776 A<sup>3</sup> dan surface 1177,6 A<sup>2</sup> dan Estrogen reseptor alpha X -17,2 A; Y 6,5 A; Z 49,3 A; Volume 196,6 A<sup>3</sup>; surface 451,84 A<sup>2</sup>. Masing-masing radius yang digunakan yaitu 15. Parameter *docking* yaitu MolDock Score Grid 0,30A, MolDock Score, dan Rerank score. Ketiga skor *docking* menunjukkan energi ikatan dalam satuan kJ/mol. Hasil *docking* dilakukan superimposed dengan protein yang telah dipreparasi menggunakan software PyMol.

#### c. Analisis Data

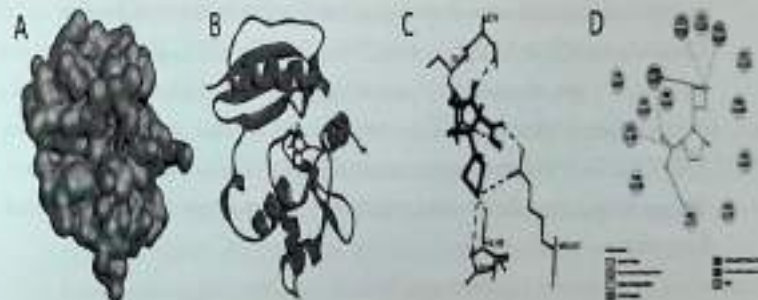
Data diamati dan dianalisis dengan Discovery Studio ver 21.1.1. untuk mendapatkan tampilan 3D, 2D, dan daerah pengikatan ligan dan protein target. Energi ikatan didapatkan dari penjumlahan MolDock Score Grid, MolDock Score, dan Rerank score dan dirata-rata dari lima ulangan dan ditampilkan dengan rata-rata ± Standar Deviasi.

#### d. Hasil Molekuler Docking

Kompleks Zn(II)Prolineditiokarbamat -O(6)-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) menunjukkan sisi aktif ARG147, LEU102, VAL106, ILE76, dan GLU77. Protein O(6)-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) terdiri dari N terminal pada residu 4 - 85 dan C-terminal pada residu 92 - 176. Pada N terminal terdiri dari struktur  $\beta$ -sheet dari tiga  $\beta$ -strand, B1 - B3 dengan satu heliks yakni H1.  $\beta$ -sheet dan heliks dihubungkan dengan loop di antara Leu33 B3 dan E57 H1. Residu E45 - G55 merupakan pocket hidrofobik dengan residu-residu polar dan memiliki densitas

elektron yang baik untuk stabilisasi  $\beta$ -sheet-like, dan side chain hydrophobic dari MGMT. residu G37-A41 tidak memiliki densitas elektron, sedangkan L34-K36 dan E42-V44 memiliki densitas elektron yang lemah. C terminal terdiri dari 4  $\alpha$ -heliks (H2-H5), H3, dan H4 merupakan daerah pengikatan dengan DNA, elemen *helix turn helix*. Antara H4 dan H5 terdapat sisi aktif dengan motif -C145HR- yang merupakan residu *turn*. Sisi aktif kompleks senyawa terhadap protein MGMT menunjukkan pengikatan pada daerah C terminal dan N terminal yang memengaruhi proses metilasi DNA.

#### Zn(II)Prolinedithiocarbamate - O(6)-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT)

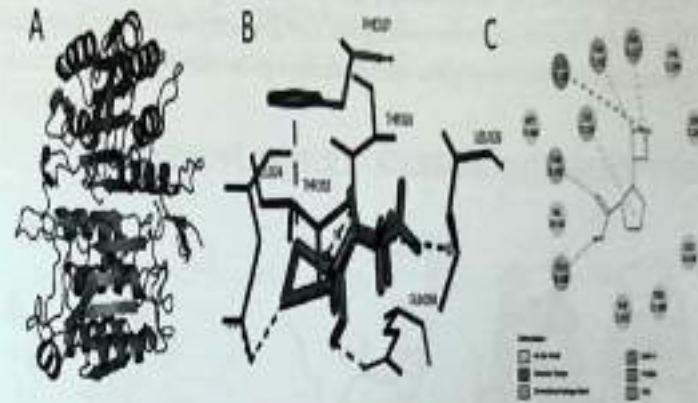


Gambar 26. Kompleks Zn(II) Prolineditiokarbamat terhadap protein O(6)-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT), hijau menunjukkan protein, merah menunjukkan kompleks senyawa.

Kompleks Zn(II)Prolineditiokarbamat - Caspase-8 menunjukkan sisi aktif yaitu GLU324, THR393, GLN388, THR262, PHE327, dan LEU329. THR393, LEU329, dan PHE327 teridentifikasi pada ketiga kompleks senyawa. Jenis ikatan yang ditunjukkan Zn(II)Prolineditiokarbamat - Caspase-8 yaitu ikatan hidrogen dan hidrofobik dengan energi ikatan - 209 kJ/

mol. Caspase merupakan sistein protease yang berperan dalam pensinyalan mekanisme inflamasi dan program kematian sel (apoptosis). Dalam proses proliferasi sel, terdapat beberapa caspase yang berperan penting, yaitu caspase-3, caspase-8, dan caspase-9. Stimulasi aktivitas ketiga caspase tersebut dapat menginduksi program kematian sel atau apoptosis. Penelitian sebelumnya melaporkan bahwa penurunan aktivitas caspase-8 dapat memicu proliferasi sel, bahkan metastasis sel kanker. Penurunan ekspresi caspase-8 ditemukan pada neuroblastoma, kanker lambung, kanker kolorektal, kanker paru-paru dan kanker hati. Sedangkan penurunan caspase-3 memicu terjadinya kanker payudara dan caspase-9 memicu terjadinya kanker kolorektal (Saqib, *et al.*, 2020). Ahmad, *et al.* (2020) melaporkan rutaecarpine menginduksi caspase-8 dengan berikatan pada residu sisi aktif Thr337, Lys353, Val354, Phe355, dan Phe356. Residu-residu tersebut juga menunjukkan daerah yang diikat oleh Zn(II) Prolineditiokarbamat. Hal ini mengindikasikan bahwa kompleks Zn(II)Prolineditiokarbamat memiliki potensi sebagai antikanker dengan menstimulasi kerja caspase-8 yang menginduksi terjadinya apoptosis.

### Zn(II)Prolinedithiocarbamate - Caspase-8

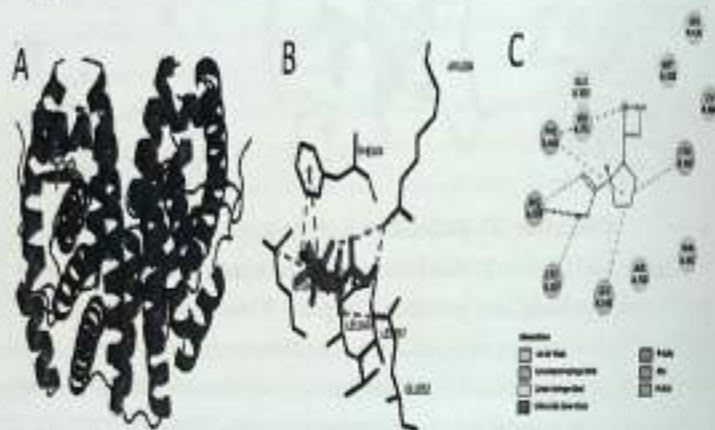


Gambar 27. Interaksi antara Kompleks Zn(II) Prolineditiokarbamat terhadap protein Caspase-8. Ungu menunjukkan protein Caspase-8, sedangkan merah menunjukkan kompleks senyawa.

Zn(II) Proline ditiokarbamat berikatan dengan Estrogen Receptor  $\alpha$  pada residu asam amino ARG394, LEU387, GLU353, LEU346, LEU349, dan PHE404. Estrogen merupakan hormon steroid yang berfungsi dalam perkembangan reproduksi, keseimbangan tulang, dan fungsi otak. Selain itu, estrogen menginduksi tumor pada *ovary*, kelenjar *mamae*, dan endometrium. Estrogen yang dihasilkan tubuh secara alami akan berikatan dengan reseptornya yang disebut sebagai ER-alpha dan ER-beta. Ekspresi kedua reseptor diatur oleh proses metilasi dan faktor transkripsi seperti CREB, AP1, cJun. Histon yang termetilasi akan berikatan dengan DNA di daerah promoter, selanjutnya akan menginduksi sintesis gen ER-alpha dan ER-beta yang selanjutnya akan ditranslasi (Hua, *et al.*, 2018). Penghambatan MGMT oleh Zn(II)Prolineditiokarbamat menyebabkan terhambatnya aktivitas metilasi oleh MGMT yang mengakibatkan tidak

terekspresinya gen ER-alpha dan ER-beta. Selain itu, kompleks Zn(II)Prolineditiokarbamat juga berinteraksi langsung dengan ER-alpha pada daerah estrogen yang menyebabkan gagalnya interaksi antara estrogen dengan reseptor estrogen.

### Zn(II)Prolinedithiocarbamate - Estrogen Receptor $\alpha$

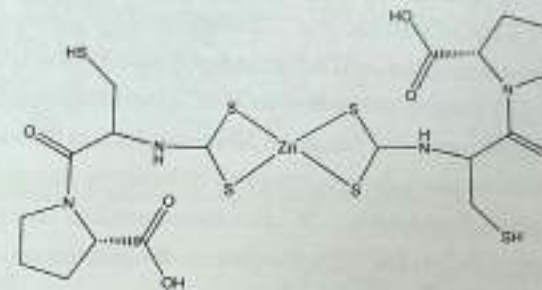


Gambar 28. Interaksi antara Kompleks Zn(II) Prolineditiokarbamat terhadap protein Estrogen Receptor  $\alpha$ . Biru menunjukkan protein Estrogen Receptor  $\alpha$ , merah menunjukkan senyawa kompleks.

### 8.2 Molekuler Docking terhadap Protein Target SARS-COV-2 (COVID-19)

Struktur senyawa kompleks Zn(II)Proline-Sistein-ditiokarbamat didapatkan Cheminfo (<http://www.cheminfo.org/>). Remdesivir (CID 121304016) digunakan sebagai kontrol obat dengan strukturnya diunduh dari Database PubChem. Protein ACE2-Spike Glycoprotein SARSCOV2 (PDB ID), MPro (PDB ID), dan 3CLPro (PDB ID) diunduh dari database Protein Data Bank dan di-docking dengan grid yaitu

Grid ACE2-Spike Glycoprotein SARSCOV2 yaitu X=27,8A, Y=-44,03A, Z=38,9A; radius 25, Grid Mpro X=20,59A, Y=-40,9A, Z=-1,14A; radius 20, dan Grid 3CLPro yaitu X=20,69A, Y35,6A, Z60,62A; radius 14. Parameter MolDock Grid 0,30A; RMSD max 2, binding pose 5, number of running 10.



Gambar 29. Struktur Kompleks Zn(II)Proline-Sistein-ditiokarbamat

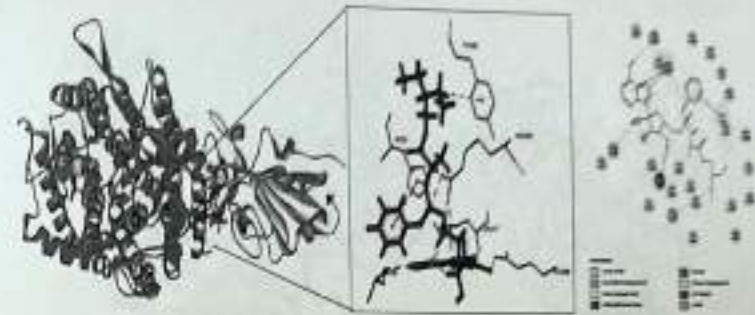
Remdesivir berikatan dengan protein kompleks ACE2-Spike Glycoprotein SARSCOV2 yaitu ARG403, GLN409, ALA386, HIS34, TYR495, LYS417 (30). Dua residu sisi aktif Remdesivir yaitu HIS34 dan ALA386 teridentifikasi merupakan residu asam amino protein reseptor ACE2, sedangkan residu asam amino lainnya merupakan residu asam amino protein Spike Glycoprotein SARSCOV2. Kompleks Zn(II)Proline-Sistein-ditiokarbamat menunjukkan sisi aktif terhadap kompleks protein ACE2-Spike Glycoprotein SARSCOV2 pada residu GLU406, ARG403, ARG408, GLN409, TYR453, ASP405, ASN33, GLU37, SER494, TYR495, THR415, GLU37, HIS34, LYS353, dan TYR505. Remdesivir dan kompleks Zn(II)Proline-Sistein-ditiokarbamat mengikat kompleks protein ACE2-Spike Glycoprotein SARSCOV2 di antara ikatan protein reseptor ACE2 dan protein Spike Glycoprotein SARSCOV2. Hal ini mengindikasikan bahwa kedua senyawa berpotensi sebagai pencegahan infeksi SARSCOV2 dengan menghambat interaksi antara ACE2 dan spike glycoprotein

SARSCOV2. Tampilan 2D menunjukkan jenis ikatan kompleks ligand - senyawa di antaranya gaya van der Waals, ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik, dan *unfavorable bond*.

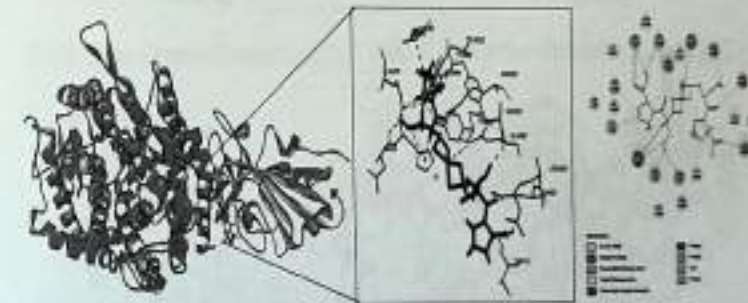
Kontrol Remdesivir menunjukkan sisi aktif terhadap residu asam amino 3C Like Protease yaitu pada ARG105, MET130, GLN110, THR111, ILE106, PHE112, dan TYR182. Zn(II)Proline-Sistein-ditiokarbamat mengikat 3C Like Protease pada THR111, SER158, THR292, PHE294, dan CYS156. Residu THR111 terdeteksi pada kedua kompleks ligand - protein. Tampilan 2D menunjukkan interaksi gaya van der Waals, ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik, dan *unfavorable bond*. Kompleks Remdesivir - 3CLPro menunjukkan energi ikatan yang lebih rendah dari Zn(II)Proline-Sistein-ditiokarbamat - 3CLPro yaitu -360,688 kJ/mol.

Remdesivir berikatan dengan protein main protease pada sisi aktif residu ASN142, THR26, GLN189, HIS41, GLU166, LEU141, MET49, dan CYS145 (Gambar 30). Sedangkan kompleks Zn(II)Proline-Sistein-ditiokarbamat berikatan dengan protein main protease pada ASN142, PHE140, GLU166, HIS164, HIS163, HIS172, CYS145, LEU27, dan HIS41. Dua residu sisi katalitik protein main protease yaitu CYS145 dan HIS41 teridentifikasi pada kedua kompleks, yang mengindikasikan bahwa keduanya mampu menurunkan aktivitas main protease sehingga menghambat replikasi mRNA virus SARSCOV2. Jenis ikatan kedua kompleks senyawa yaitu ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik, dan dan *unfavorable*. Energi ikatan kompleks Remdesivir - Mpro lebih rendah dari Zn(II)Proline-Sistein-ditiokarbamat - Mpro, yakni -350,052 kJ/mol.

Remdesivir - ACE2-Spike Glycoprotein SARSCOV2

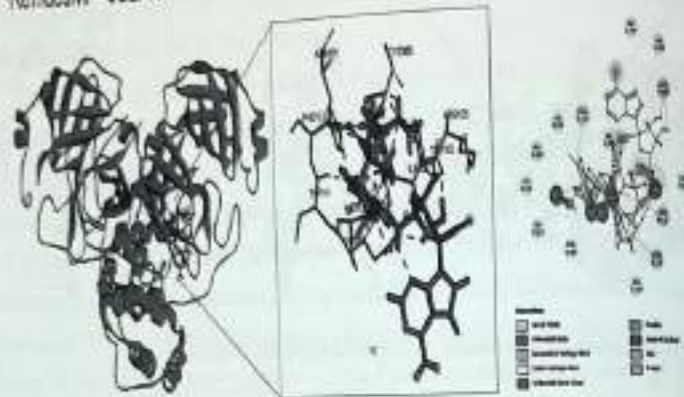


Zn(II)Proline-Cystein-dithiocarbamate - ACE2-Spike Glycoprotein SARSCOV2

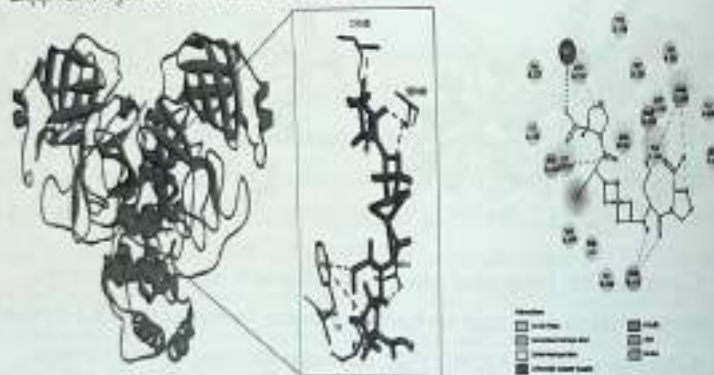


Gambar 30. Interaksi antara Remdesivir dan Zn(II)Proline-Sistein-ditiokarbamat terhadap protein kompleks ACE2-Spike Glycoprotein SARSCOV2, abu-abu menunjukkan protein reseptor ACE2, kuning menunjukkan spike glycoprotein SARSCOV2, merah muda menunjukkan kompleks senyawa.

Remdesivir - 3CLPro

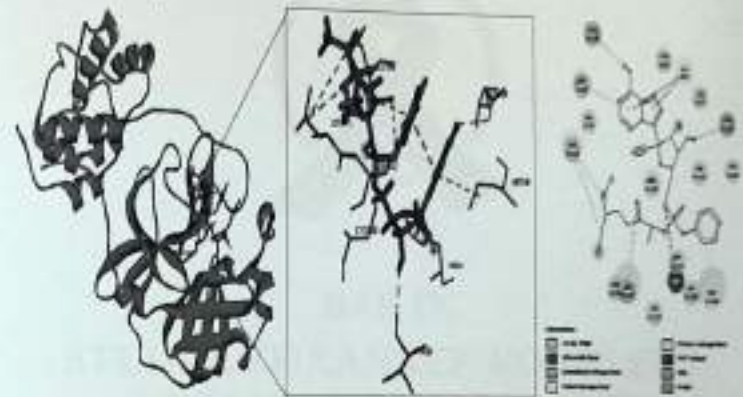


Zn(II)Proline-Cystein-dithiocarbamate - 3CLPro

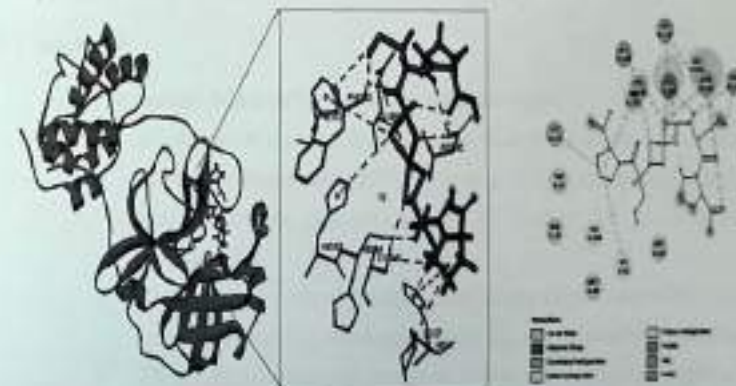


Gambar 31. Interaksi antara Remdesivir dan Zn(II)Proline-Sistein-ditiokarbamat terhadap protein 3C-like Protease, biru menunjukkan protein 3CLPro, dan merah muda menunjukkan kompleks senyawa Remdesivir dan Zn(II)Proline-Sistein-ditiokarbamat.

Remdesivir - Mpro



Zn(II)Proline-Cystein-dithiocarbamate - Mpro



Gambar 32. Interaksi antara Remdesivir dan Zn(II)Proline-Sistein-ditiokarbamat terhadap protein main Protease, hijau Tosca menunjukkan protein main protease (Mpro), dan merah muda menunjukkan kompleks senyawa Remdesivir dan Zn(II)Proline-Sistein-ditiokarbamat.



## BAB IX

### STUDI ANTIKANKER KOMPLEKS LOGAM DITIOKARBAMAT

#### 9.1 Metode

##### a. Preparasi Media/Kontrol Positif/Sampel

1. Disiapkan media kultur cair Roswell Park Memorial Institute Medium (RPMI) komplet (yang mengandung Fetal Bovine Serum (FBS) 10% dan 50  $\mu$ L/ 50mL antibiotik).
2. Disiapkan kontrol positif yang akan digunakan. Kontrol positif yang digunakan dalam uji ini adalah Cisplatin.
3. Dilarutkan sampel dengan konsentrasi akhir tertentu sebagai stok. Digunakan pelarut yang tidak bersifat toxic terhadap sel.
4. Disiapkan larutan kerja antiproliferasi assay. Larutan kerja yang akan digunakan adalah PrestoBlue™ Cell Viability Reagent.

##### b. Preparasi Sel

1. Sel yang akan digunakan telah konfluen min 70%.
2. Dibuang media pada dish, lalu bilas sel sebanyak 2x dengan 1 mL PBS.

3. Ditambahkan 1 mL larutan Trypsin-EDTA lalu diinkubasi selama 5 menit agar lapisan sel terdispersi (di bawah mikroskop inverted sel akan tampak melayang).
  4. Dipindahkan sel ke dalam tube yang telah berisi media.
  5. Disentrifuge sel dengan kecepatan 3000 rpm selama 5 menit.
  6. Dibuang supernatan, lalu pelet dilarutkan ke dalam tube berisi media.
- c. **Seeding Sel ke dalam 96-Well Plate**
1. Ditentukan jumlah dan viabilitas sel (dengan *trypan blue exclusion*), dan *resuspend sel* dengan kepadatan sel akhir 170.000 sel/ml dalam media. (17.000 sel/well)
    - a. Disiapkan 10  $\mu\text{L}$  trypan blue dalam *microtube* steril.
    - b. Ditambahkan 10  $\mu\text{L}$  suspensi sel ke dalam larutan trypan blue lalu dihomogenkan.
    - c. Dibersihkan hemacytometer dan tutup slip menggunakan etanol 70% kemudian dikeringkan.
    - d. Dengan menggunakan pipet, perlahan-lahan dimasukkan 10  $\mu\text{L}$  larutan sel-trypan blue ke salah satu sisi bilik/chamber.
    - e. Dihitung jumlah sel yang sehat dan tentukan jumlah sel (viabel) per mL.
  2. *Seeding/kultur sel* ke dalam 96-well plate, kemudian diinkubasi selama 24 jam (atau sampai sel konfluen min. 70%) pada suhu 37°C dan 5% gas  $\text{CO}_2$ .
- d. **Perlakuan Sel dengan Sampel/Kontrol Positif/Kontrol Negatif**
1. Disiapkan delapan buah *microtube* 1,5 mL, lalu masing-masing *microtube* diberi label konsentrasi pengenceran yang sesuai, kemudian *stock sampel* diencerkan menjadi delapan variasi konsentrasi menggunakan pelarut media.
  2. Dikeluarkan 96-well plate yang telah berisi sel dari

inkubator. Diberi label pada *plate* sepanjang margin kiri untuk baris mana yang akan diberi perlakuan oleh standar dan baris mana yang akan diberi sampel. Lalu dibuang media dari setiap *well*.

3. Dipindahkan 100  $\mu\text{L}$  masing-masing sampel dengan menggunakan mikropipet dan kontrol positif cisplatin dari *microtube* ke dalam masing-masing *well* yang sesuai pada 96 *well plate* yang telah berisi sel.
  4. Kemudian diinkubasi kembali selama 24 jam.
- e. **Pemberian Reagen Presto Blue dan Pengukuran Absorbansi**
1. Dibuang media pada setiap *well*.
  2. Disiapkan 9 mL media pada tube yang ditambahkan 1 mL "PrestoBlue™ Cell Viability Reagent" (10  $\mu\text{L}$  reagen untuk 90  $\mu\text{L}$  media), lalu dimasukkan 100  $\mu\text{L}$  campuran larutan tersebut kedalam tiap *well microplate* kemudian diinkubasi selama 1-2 jam sampai terlihat perubahan warna (saat memasuki sel hidup, reagen PrestoBlue® akan direduksi dari senyawa biru resazurin tanpa nilai fluorescent intrinsik, menjadi senyawa resorufin yang berwarna merah dan sangat berpendar. Konversi nilai sebanding dengan jumlah sel yang aktif secara metabolik dan oleh karena itu dapat diukur secara kuantitatif. Untuk mengukur absorbansi, digunakan spektrum absorbansi untuk resazurin dan resorufin).
  3. Selanjutnya diukur absorbansinya pada panjang gelombang 570 nm (reference: 600 nm) menggunakan multimode reader.

## f. Pengolahan Data

Persentase kematian sel kanker dari larutan uji dan perbandingan dihitung dengan menggunakan rumus:

$$\text{Persen kematian} = \frac{Ab}{A} \times 100\%$$

Keterangan:

Ab = serapan blanko DMSO

### 9.2 Nilai $IC_{50}$ dari Senyawa Kompleks dan Logam Asalnya terhadap Sel Kanker MCF-7

Berikut ini adalah data  $IC_{50}$  masing-masing kompleks dan logam asalnya terhadap sel kanker payudara (MCF-7) yang disajikan pada Tabel 7, Tabel 8, dan Tabel 9. (Irfandi, Prihantono, *et al.*, 2019; Desy Kartina, Irfandi, Raya, 2020; Irfandi, *et al.*, 2019)

Tabel 7. Nilai  $IC_{50}$  dari Kompleks Zn(II)CysDtc dan Cu(II)CysDtc

Senyawa Kompleks	Waktu Inkubasi (h)	$IC_{50}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )
		MCF-7
Zn(II)CysDtc	24	98,60
Cu(II)CysDtc	24	639,35
Cisplatin	24	470

Ket: senyawa kompleks dan cisplatin di-*treatment* pada sel selama 24 jam

Tabel 8. Nilai  $IC_{50}$  dari Kompleks Fe(II)Cys dan Mg(II)CysDtc

Senyawa Kompleks	Waktu Inkubasi (h)	$IC_{50}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )
		MCF-7
Fe(II)CysDtc	48	4648,57
Mg(II)CysDtc	48	7915,00
Cisplatin	48	53,48

Ket: senyawa kompleks dan cisplatin di-*treatment* pada sel selama 48 jam

Tabel 9. Nilai  $IC_{50}$  dari Kompleks Logam

Logam	Waktu Inkubasi (h)	$IC_{50}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )
		MCF-7
ZnSO <sub>4</sub> ·7H <sub>2</sub> O	48	210,27
CuSO <sub>4</sub> ·5H <sub>2</sub> O	48	106,63
FeCl <sub>3</sub> ·4H <sub>2</sub> O	48	9302,50
MgSO <sub>4</sub> ·7H <sub>2</sub> O	48	31250,50
Cisplatin	48	53,48

Ket: ion logam dan cisplatin di-*treatment* pada sel selama 48 jam

Kompleks yang telah disintesis dilakukan uji sitotoksitas terhadap sel kanker payudara (MCF-7) secara *in vitro* dan dilakukan perbandingan dengan aktivitas antikanker cisplatin, di mana obat yang paling umum digunakan saat ini serta dikenal aktif terhadap sel kanker payudara (MCF-7).

Hasil nilai  $IC_{50}$  dari kompleks Zn dan kompleks Cu, serta cisplatin (waktu *treatment* selama 24 jam) ditunjukkan pada Tabel 7. Dari hasil tersebut dapat dilihat bahwa nilai  $IC_{50}$  kompleks Zn lebih rendah dari pada cisplatin sehingga kompleks ini memiliki kemampuan toksisitas yang lebih baik dibanding cisplatin dalam menginduksi perubahan morfologi dalam sel kanker, sehingga menyebabkan sel kanker mengalami apoptosis. Sedangkan kompleks Cu juga memiliki korelasi kuat dengan nilai  $IC_{50}$  cisplatin yaitu  $IC_{50}$  cisplatin = 470  $\mu\text{g/mL}$  dengan kompleks Cu yaitu  $IC_{50}$  = 639,35  $\mu\text{g/mL}$ . Sehingga kompleks Cu dapat dinyatakan bersifat aktif terhadap sel kanker, sama halnya dengan cisplatin.

Hasil nilai  $IC_{50}$  dari kompleks Fe dan Mg ditunjukkan pada Tabel 8. Kompleks Fe dan Mg (waktu *treatment* selama 48 jam) diperoleh nilai  $IC_{50}$  masing-masing yaitu 4648,57  $\mu\text{g/mL}$  dan 7915,00  $\mu\text{g/mL}$ . Hasil tersebut menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan dengan nilai

$IC_{50}$  cisplatin (waktu inkubasi 48 jam) yaitu 53,48  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . Sehingga kedua kompleks tersebut yaitu kompleks Fe dan Mg dapat dinyatakan memiliki toksisitas yang rendah terhadap sel kanker MCF-7. Dari hasil penelitiannya, Prayong (2008) mengklasifikasikan standar  $IC_{50}$  untuk sitotoksik sampel, dapat dikelompokkan dalam beberapa kategori yaitu sampel dengan nilai  $IC_{50}$  1-100  $\mu\text{g}/\text{mL}$  memiliki sitotoksitas tinggi, 100-1000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  memiliki sitotoksitas sedang, dan sampel dengan nilai  $IC_{50}$  >1000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  memiliki sitotoksitas yang lemah atau bahkan non toksik terhadap sel kanker.

Semua kompleks yang diuji menunjukkan bahwa sebagian besar hasil nilai  $IC_{50}$  dari senyawa kompleks terlihat lebih rendah dari  $IC_{50}$  logam yang digunakan (Tabel 9). Hal ini menunjukkan bahwa adanya pengaruh dari ligan aminaditiokarbamat yang digunakan dalam meningkatkan aktivitas antikanker.

Perbedaan kemampuan sitotoksitas antarsenyawa kompleks dengan sel kanker MCF-7 dapat ditinjau dari segi sifat bioaktivitas logam itu sendiri dalam tubuh dan sifat struktur dari suatu kompleks. Aktivitas tertinggi dari kompleks Zn(II) dikaitkan dengan fungsi kompleks Zn sebagai inhibitor kompetitif Heme Oxygenase (HMOX1), yaitu diproduksi dalam jumlah besar pada tumor padat (Huang, Wallqvist, and Covell, 2005). Jika ditinjau dari sifat HSAB logam Zn(II) termasuk dalam kategori asam borderline dan gugus Nitrogen dari guanine yang merupakan kerangka dasar dalam struktur DNA termasuk dalam kategori basa lunak sehingga memungkinkan adanya ikatan yang kuat antara kompleks Zn(II) dengan dua untai DNA dalam *double helix*. Pada kompleks Cu, juga menunjukkan sitotoksitas yang baik terhadap sel kanker. Hal ini juga dapat ditinjau dari sifat HSAB logam Cu(II) yang termasuk dalam kategori asam borderline dan gugus Nitrogen dari guanine yang merupakan kerangka dasar dalam struktur DNA termasuk dalam kategori basa borderline sehingga memungkinkan adanya ikatan yang kuat antara kompleks

Cu(II) dengan basa Nitrogen dari kerangka dasar struktur DNA. Serta didukung oleh sifat Cu yang merupakan elemen esensial dan memiliki kemampuan bioaktivitas dalam tubuh manusia (Jinxu Qi, 2006)

Lemahnya sitotoksitas dari kompleks Fe terhadap sel kanker dapat disebabkan karena tingginya kestabilan dari kompleks besi sehingga menyulitkan kompleks besi untuk dapat terikat dengan basa nitrogen komponen penyusun DNA. Di samping itu, Fe jika ditinjau dari sifat HSAB termasuk dalam kategori asam keras sehingga menyebabkan lemahnya koordinasi logam dengan basa nitrogen (*borderline*) dari kerangka dasar penyusun DNA. Pada kompleks Mg juga menunjukkan toksisitas yang rendah terhadap sel kanker MCF-7. Hal ini dapat disebabkan kompleks Mg lebih cenderung terikat pada gugus fosfat komponen penyusun DNA. Hal ini dapat ditinjau dari sifat HSAB dari logam Mg yang tergolong asam keras dan fosfat termasuk golongan basa keras yang menyebabkan Mg cenderung terikat pada fosfat dibandingkan dengan basa nitrogen dari komponen DNA. Hadjiladis dan Sletten (2009), menyatakan ion Mg meningkatkan *Melting Temperature* ( $T_m$ ) dengan mengikat fosfat dan menstabilkan *double helix*, sedangkan ion zink dan ion tembaga mengurangi  $T_m$  dengan mengikat pada basa nitrogen sehingga menyebabkan terjadinya destabilisasi *double helix*.

Secara umum kompleks logam dengan DNA berikatan secara kovalen koordinasi dengan berbagai bentuk geometri yang spesifik (Shriver, dkk., 1990). Di samping itu, kompleks logam juga dapat terinterkalasi (masuk) ke celah di antara pasangan-basa *double helix* DNA. Namun, kebanyakan reaksi ini terjadi pada kompleks yang mengandung ligan heterosiklik aromatik planar (Lerman, 1961).

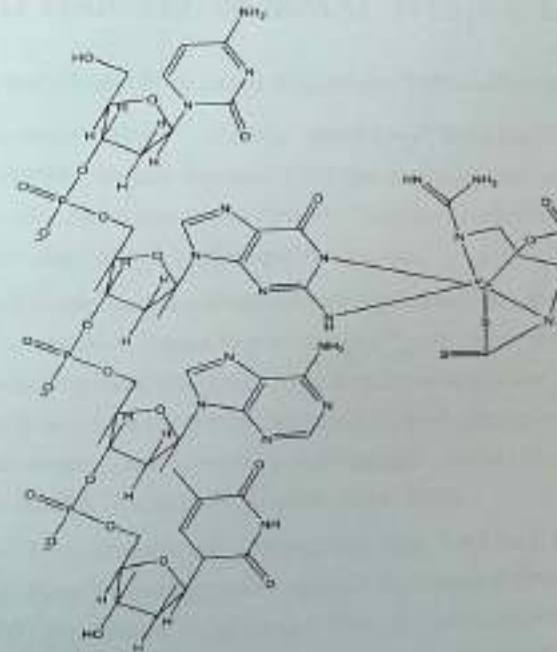
Menurut Mudasir (2004), interaksi kompleks logam dengan DNA dapat terjadi melalui ikatan kovalen koordinasi ataupun secara non kovalen. Bentuk yang paling sederhana dari interaksi nonkovalen

yang pertama adalah interaksi elektrostatik atau ikatan luar (*outside binding*). Interaksi ini terjadi antara kompleks logam seperti kompleks logam bermuatan positif dengan kerangka luar (fosfat) DNA yang bermuatan parsial negatif. Interaksi dapat terjadi pada bagian luar *double helix* DNA. Contoh interaksi ini adalah interaksi antara kation natrium dan magnesium dengan sisi luar fosfat DNA.

Jenis interaksi yang kedua adalah ikatan *groove* (*groove binding*). Interaksi ini sangat dipengaruhi oleh geometri senyawa kompleks yang akan berinteraksi dengan DNA serta medan listrik di sekitar kerangka DNA, gaya van der Waals, ikatan hidrogen, dan efek hidrofobik. Contoh interaksi jenis ini adalah interaksi senyawa kompleks logam  $[Pt(en)]_2^{4+}$  dengan molekul DNA pada minor groove DNA di dekat sequence 5'AT3' (Franklin, dkk., 1996).

Jenis interaksi terakhir adalah interkalasi yang dapat terjadi apabila suatu senyawa heteroatomik planar menembus ke celah di antara pasangan DNA dan berinteraksi secara tegak lurus terhadap sumbu DNA *double helix* (Luzzati, dkk., 1961). Berbeda dengan dua jenis interaksi sebelumnya, interaksi jenis ini menuntut adanya perubahan konformasi (distorsi) kerangka DNA untuk memberikan ruang pada molekul yang masuk. Umumnya, pasangan-basa dalam DNA yang berdekatan akan saling menjauhkan diri untuk memberikan ruang yang cukup bagi masuknya interkalator aromatis planar. Proses semacam ini menyebabkan terjadinya perenggangan struktur *double helix* DNA yang berakibat pada terjadinya perubahan densitas elektron pada kerangka fosfat serta terjadinya perubahan konformasi gula DNA. Contoh interaksi yang melibatkan proses interkalasi ligan ke dalam pasangan basa DNA adalah interkalasi ethidium bromida (EB) dan diazapirenium dichlorida (DAP) ke dalam pasangan basa DNA. Ligan akan bereaksi dengan gugus fungsi yang terdapat pada *groove* DNA (Mudasir, Wijaya, dan Tri Wahyuni, 2004).

Berdasarkan hasil yang diperoleh pada penelitian ini, sangat jelas adanya pengaruh dari ligan dalam meningkatkan sitotoksitas senyawa kompleks terhadap sel kanker MCF-7. Hal ini dibuktikan dengan perbedaan signifikan hasil nilai  $IC_{50}$  yang diperoleh antara kompleks logam dengan logam tanpa ligan. Semua kompleks logam menunjukkan bahwa nilai  $IC_{50}$  yang diperoleh jauh lebih rendah dibandingkan dengan logam tanpa ligan. Pada proses ini memungkinkan adanya proses interkalasi ligan ke dalam pasangan basa DNA. Sehingga dapat dinyatakan bahwa kompleks logam tidak hanya berikatan secara kovalen koordinasi, tetapi juga dapat berikatan secara non kovalen. Interaksi kompleks logam dengan DNA dapat dilihat pada Gambar 33.



Gambar 33. Interaksi antara kompleks Zn(II) Arginin ditiokarbamat dengan DNA (Prihantono, Irfandi, Raya, 2021).



## BAB X

### EFEK SITOTOKSIK KOMPLEKS Zn(II) PADA SEL LINE KANKER PAYUDARA T47D DAN SEL NORMAL (FIBROBLAST)

#### 10.1 Sintesis Kompleks Zn(II) Arginine Ditiokarbamat

Senyawa hasil sintesis senyawa kompleks Zn(II) argininditiokarbamat diperoleh berupa padatan berwarna putih dengan sifat fisika dan kimia tertentu. Senyawa tersebut kemudian dikarakterisasi dengan beberapa instrumen.

Hasil rendemen yang dihasilkan merupakan refleksi dari kekuatan ikatan koordinasi antara logam dengan ligan dalam membentuk kompleks dan hasil rendemen juga dapat menunjukkan kestabilan dari suatu senyawa kompleks. Berdasarkan hasil penelitian diperoleh rendemen senyawa kompleks Zn(II)argininditiokarbamat yaitu sebesar 41,68% (Prihantono, Irfandi, Raya, 2021).

Hasil rendemen yang diperoleh dari senyawa kompleks menunjukkan bahwa senyawa kompleks Zn(II)argininditiokarbamat memiliki rendemen yang tinggi. Hal ini menunjukkan adanya ikatan koordinasi yang kuat antara logam dengan ligan dan juga menunjukkan kestabilan yang tinggi dari senyawa kompleks.

## 10.2 Karakterisasi Kompleks Zn(II)

### a. Pengukuran Titik Leleh

Pengukuran titik leleh merupakan metode analisis awal yang dapat digunakan untuk memperkirakan kemurnian suatu senyawa. Bila perbedaan range titik leleh setelah minimal tiga kali pengukuran  $< 2,0$  maka diperkirakan senyawa yang diperoleh kemurniannya tinggi (Sanuddin, 2005). Hasil pengukuran titik leleh senyawa kompleks Zn(II)argininditiokarbamat berdasarkan pengamatan diperoleh sebesar  $298^{\circ}\text{C}$ - $300^{\circ}\text{C}$ .

Besarnya nilai titik leleh ditentukan oleh jenis ion logam dan ligan. Semakin besar ukuran dan muatan ion logam, semakin lemah ikatan yang terjadi dengan ligan dan titik lelehnya semakin rendah. Sebaliknya pengikatan yang kuat antara ion pusat dengan ligan akan menunjukkan titik leleh yang tinggi.

### b. Karakterisasi dengan UV-VIS

Hasil pengujian spektrofotometer UV-Vis dalam pelarut air, ditunjukkan pada Tabel 10.

Tabel 10. Data Spektrum UV-Vis Senyawa Kompleks Zn(II)argininditiokarbamat

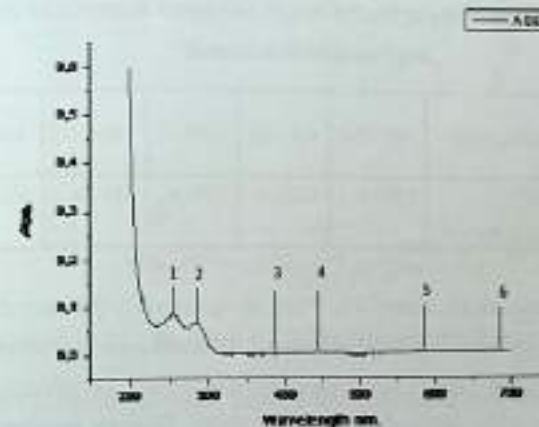
Senyawa Kompleks	$\lambda$ maks (nm)	Transisi Elektronik
Zn(II)argininditiokarbamat	251	$n \rightarrow \pi^*$
	387	$n \rightarrow \pi^*$

(Prihantono, Irfandi, Raya, 2021)

Hasil karakterisasi dengan UV-Vis dalam pelarut air untuk semua senyawa kompleks pada pita 1 menunjukkan pita serapan pada panjang gelombang 245-296 nm yang merupakan transisi intraligan  $n \rightarrow \pi^*$  dari gugus  $\text{CS}_2$  yang dipengaruhi oleh adanya efek hiperkonjugasi gugus R terhadap atom nitrogen yang berada

pada daerah serapan 250-300 nm (Bookhari, dkk., 1974 dalam Raya, 2007). Pergeseran pada pita II yang merupakan transisi intraligan  $n \rightarrow \pi^*$  dari gugus  $\text{N}=\text{C}=\text{S}$  pada panjang gelombang 341-436 nm ditunjukkan oleh semua senyawa kompleks.

### c. Karakterisasi dengan FT-IR



Gambar 34. Spektrum UV-Vis Zn(II)argininditiokarbamat

Senyawa kompleks ditiokarbamat, untuk serapan  $\nu(\text{C}-\text{N})$  terletak pada bilangan gelombang antara ikatan tunggal ( $1350$ - $1250$ )  $\text{cm}^{-1}$  dan ikatan rangkap dua ( $1690$ - $1640$ )  $\text{cm}^{-1}$ , sehingga ikatannya dituliskan sebagai  $\nu(\text{C}=\text{N})$ . Selanjutnya untuk serapan  $\text{C}-\text{S}$  dituliskan sebagai  $\nu(\text{C}=\text{S})$ , dengan bilangan panjang gelombangnya berada di antara bilangan gelombang ikatan rangkap dua  $\text{C}=\text{S}$  ( $1050$ - $1200$ )  $\text{cm}^{-1}$  dan ikatan tunggal  $\text{C}-\text{S}$  ( $550$ - $800$ )  $\text{cm}^{-1}$  (Bemal, dkk., 2001 dalam Raya, 2007). Untuk memastikan adanya ikatan antara logam dengan ligan diamati pada serapan inframerah jauh ( $400$ - $300$ )  $\text{cm}^{-1}$ , yaitu adanya regangan ikatan logam sulfur dari ligan ditiokarbamat dan ikatan logam dengan nitrogen dari ligan bipyridil atau fenantrolin (Wang, dkk., 2001,

Xu, dkk., 2001 dan Li, dkk., 2004). Adanya kehadiran dua jenis pengikatan ini menunjukkan keberhasilan sintesis senyawa kompleks ditiokarbamat.

Hasil pengujian FT-IR senyawa kompleks Zn(II) argininditiokarbamat, ditunjukkan pada Tabel 11.

**Tabel 11. Data serapan inframerah senyawa kompleks Zn(II) argininditiokarbamat**

Senyawa Kompleks	$\nu(\text{C}=\text{N})$	$\nu(\text{C}=\text{S})$	$\nu(\text{M}-\text{S})$	$\nu(\text{M}-\text{O})$	$\nu(\text{M}-\text{N})$
Zn(II) argininditiokarbamat	1653 s	1112m	393 m	451 m	584 m

s = strong; m = medium; w = weak

Berdasarkan Tabel 11, Puncak serapan inframerah pada bilangan gelombang  $393 \text{ cm}^{-1}$  mengindikasikan adanya interaksi antara gugus tion ( $\text{C}=\text{S}$ ) dengan ion logam Zn (Wang, dkk., 2001; Xu, dkk., 2001; dan Li, dkk., 2004). Puncak serapan pada bilangan gelombang  $451 \text{ cm}^{-1}$  mengindikasikan adanya interaksi atom O dari senyawa kompleks dengan ion logam Zn. Puncak serapan pada bilangan gelombang  $584 \text{ cm}^{-1}$  mengindikasikan interaksi atom N dari senyawa kompleks dengan ion logam Zn (Nair, M.S and Joseyphus, R.S, 2007). Munculnya serapan pada bilangan gelombang  $1112 \text{ cm}^{-1}$  mengindikasikan adanya gugus fungsi  $\text{C}=\text{S}$  dari ligan ditiokarbamat. Kemudian adanya serapan kuat pada bilangan gelombang  $1653 \text{ cm}^{-1}$  yang mengindikasikan berasal dari gugus  $\text{C}=\text{N}$  (Raya, 2007). Munculnya 1 puncak serapan yang lebar pada daerah panjang gelombang antara  $3342 \text{ cm}^{-1}$  merupakan isyarat adanya gugus fungsi hidroksil ( $-\text{OH}$ ) dari pelarut air ataupun etanol.

Serapan inframerah senyawa kompleks Zn(II)arginin ditiokarbamat, secara umum memperlihatkan adanya karakteristik dari senyawa kompleks yang telah disintesis. Dengan demikian

senyawa kompleks Zn(II)argininditiokarbamat berhasil disintesis. Hasil spektrum senyawa kompleks Zn(II)arginin ditiokarbamat yang telah disintesis, yaitu sebagai berikut:

#### d. Karakterisasi dengan XRF



**Gambar 35. Spektrum IR Zn(II)argininditiokarbamat**

**Tabel 12. Data XRF dari kompleks Zn(II) arginin ditiokarbamat**

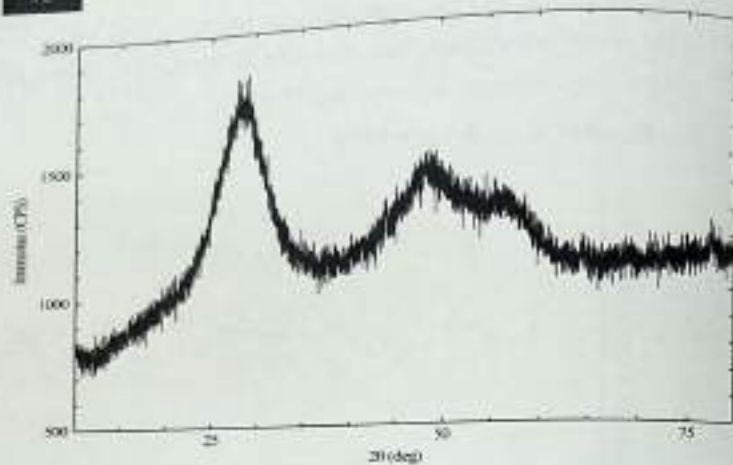
Element	m/m%
S	36,11
Zn	62,79

(Prihantono, Irfandi, Raya, 2021)

Hasil analisis element dari senyawa kompleks menggunakan XRF diperoleh Zink sebesar 62,79% dan sulfur sebesar 36,11%.

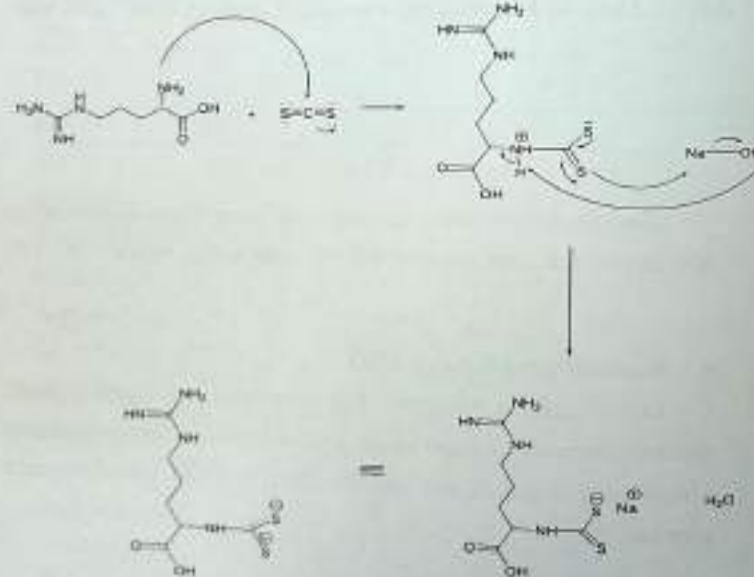
#### e. Karakterisasi dengan XRD

Hasil analisis dengan XRD menunjukkan karakteristik tertentu. Senyawa kompleks yang telah disintesis berupa padatan amorf yang dapat dilihat dari difraktogram XRD tersebut pada gambar 35.

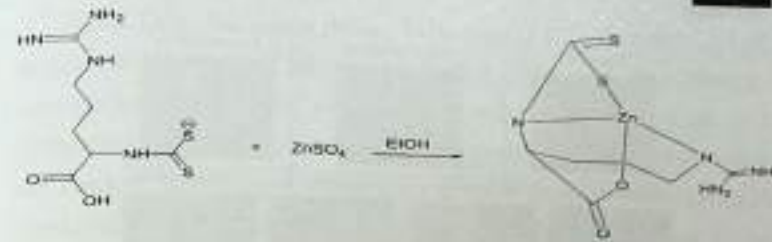


Gambar 36. Difraktogram Kompleks Zn(II)argininditiokarbamat

f. Perkiraan Struktur Kompleks Zn(II) argininditiokarbamat



Gambar 37. Reaksi sintesis ligan argininditiokarbamat



Gambar 38. Reaksi Sintesis Kompleks Zn(II) argininditiokarbamat

(Prihantono, Irfandi, Raya, 2021)

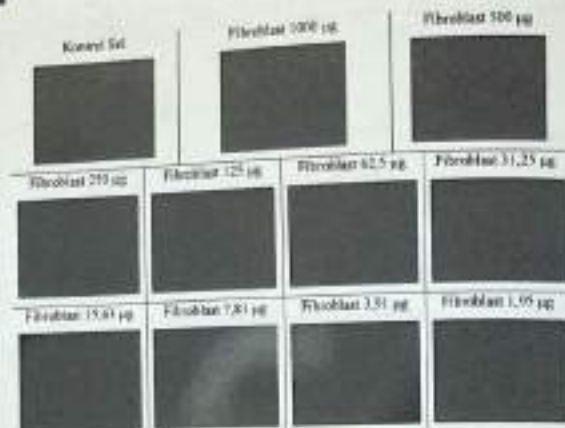
10.3 Sitotoksik Kompleks Zn terhadap T47D dan Sel Fibroblast

Tabel 13. Nilai  $IC_{50}$  Senyawa Kompleks Zn(II) arginin ditiokarbamat terhadap Sel Line Kanker Payudara T47D dan Sel Line Fibroblast

Senyawa Kompleks	$IC_{50}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	
	Sel Kanker T47D	Sel Fibroblast
Zn(II) arginin ditiokarbamat	3,16	870963589956080,00

(Prihantono, Irfandi, Raya, 2021)

Pada Tabel 13, berdasarkan uji sitotoksisitas senyawa kompleks Zn(II)argininditiokarbamat diperoleh nilai  $IC_{50}$  terhadap sel-sel kanker T47D sebesar 3,16  $\mu\text{g/mL}$ , sedangkan terhadap sel fibroblast sebesar 870963589956080,00  $\mu\text{g/mL}$ . Hal ini menunjukkan bahwa senyawa kompleks Zn(II)argininditiokarbamat memiliki tingkat sitotoksisitas yang tinggi terhadap sel kanker dan tidak bersifat toksik terhadap sel fibroblast (sel normal).



**Gambar 39.** Apoptosis Sel Fibroblast yang diinduksi oleh Zn(II)ArgDTC

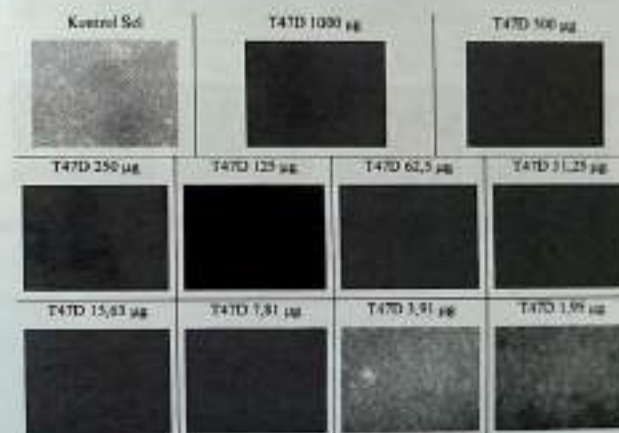
Berdasarkan klasifikasi Prayong (2008), dari hasil penelitiannya mengklasifikasikan standar  $IC_{50}$  untuk sitotoksik sampel, dapat dikelompokkan dalam beberapa kategori, yaitu sampel dengan nilai  $IC_{50}$  1-100  $\mu\text{g}/\text{mL}$  memiliki sitotoksitas tinggi, 100-1000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  memiliki sitotoksitas sedang, dan sampel dengan nilai  $IC_{50} > 1000$   $\mu\text{g}/\text{mL}$  memiliki sitotoksitas yang lemah atau bahkan non toksik terhadap sel kanker.

**Tabel 14.** Nilai  $IC_{50}$  Senyawa Kompleks Zn(II) argininditiokarbamat dan Cisplatin terhadap Sel Line Kanker Payudara T47D

No.	Senyawa Kompleks	$IC_{50}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )
		Sel Kanker T47D
1.	Zn(II)argininditiokarbamat	3,16
2.	Cisplatin	28,18

(Prihantono, et al., 2021)

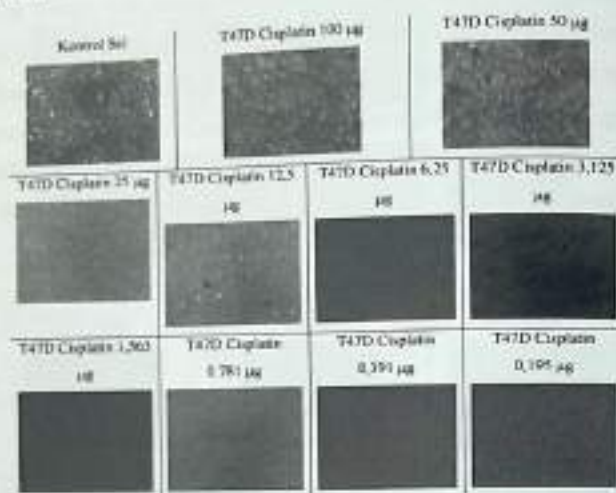
Pada Tabel 14, dapat dilihat bahwa nilai  $IC_{50}$  kompleks Zn(II) argininditiokarbamat lebih rendah dari pada cisplatin, sehingga kompleks ini memiliki kemampuan toksisitas yang lebih baik dibanding cisplatin dalam menginduksi perubahan morfologi dalam sel kanker. Sehingga Zn(II)argininditiokarbamat dapat menjadi terobosan obat baru untuk digunakan dalam dunia medis sebagai obat kanker karena memiliki tingkat toksisitas yang tinggi terhadap sel kanker, bahkan melebihi nilai toksisitas dari cisplatin dan kompleks Zn(II)argininditiokarbamat tidak bersifat toksik terhadap sel fibroblast yang merupakan sel normal yang digunakan pada penelitian ini.



**Gambar 40.** Apoptosis Sel kanker T47D yang diinduksi oleh Zn(II)ArgDTC

Hasil sitotoksitas yang tinggi dari kompleks Zn(II) argininditiokarbamat dikaitkan dengan fungsi kompleks Zn sebagai inhibitor kompetitif Heme Oxygenase (HMOX1), yaitu diproduksi dalam jumlah besar pada tumor padat (Huang, Wallqvist, and Covell, 2005). Jika ditinjau dari sifat HSAB logam Zn(II) termasuk dalam kategori asam borderline dan gugus Nitrogen dari guanine yang

merupakan kerangka dasar dalam struktur DNA termasuk dalam kategori basa lunak sehingga memungkinkan adanya ikatan yang kuat antara kompleks Zn(II) dengan dua untai DNA dalam *double helix* (Prihantono, *et al.*, 2021).



Gambar 41. Apoptosis Sel Kanker T47D yang diinduksi oleh Cisplatin

## DAFTAR PUSTAKA

- Alderden, Rebecca A., Hall, Matthew D., and Hambley, Trevor W. 2006. "The Discovery and Development of Cisplatin". *Journal of Chemical Education*, 83(5): 728-734.
- Arredondo, M., Nunez, M T. 2005. "Iron and Copper Metabolism". *Molecular Aspects of Medicine*, 1(4): B224-B235.
- Aruna, K., Drishty, S., Anupam, M., Madhaya M., Shrmila, B., Kannchan, K., Sarma, HH., D Pradeep, C., dan Meera, V. 2006. "[<sup>99m</sup>Tc]-labeling of colchine using [<sup>99m</sup>Tc(CO)<sub>3</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>3</sub>]<sup>+</sup>". *Bioorganic and Medicinal Chem.*, 14: 793-799.
- Ayadi, Lobna., *et al.* 2008. "Correlation of HER-2 over-expression with clinico-pathological parameters in Tunisian breast carcinoma". *World Journal of Surgical Oncology*, 6-112.
- Awang, N., dan Baba, I. 2012 "Diorganotin(IV) Alkylcyclohexylditiocarbamate Compounds; Synthesis, Characterization and Biological Activities". *Sains Malaysiana*.
- Awang, N., Baba, I., dan Yamin, BM. 2006. "Sintesis dan Pencirian Sebatian sek-butylpropil-ditiokarbamat daripada logam Zink (II), Cadmium(II) dan Stibium (II)". Pusat Pengajian Sains Kimia dan Teknologi Makanan, Fakulti Sains dan Teknologi, *Universiti Kebangsaan Malaysia*, Bangi, Selangor.
- Baba, I., dan Raya, I. 2010. "Kompleks Praseodimium Ditiokarbamat 1,10-Fenantrolin". *Sains Malaysiana*, 39(1): 45-50.
- Bettelheim, *et al.* 2010. *Introduction to Organic and Biochemistry*. USA.
- Bertinato, J., L'Abbe, Mary R. 2004. "Maintaining Copper Homeostasis: Regulation of Copper-Trafficking Proteins in Response to Copper Deficiency or Overload". *Journal of Nutritional Biochemistry*, 15(6): 316-322.

- Bookhari, A., Hill J. O., dan Magee R. J. 1974. "Nickel(II) and copper(II) complexes of monoethanol- and diethanoldithiocarbamic acid". *Journal of nuclear Inorganic Chemistry* 36: 1253-1257.
- Brady, James., Humiston, Gerard E., Heikkinen, dan Henry. 1983. "General Chemistry". *Principles and Structure*, 671.
- Breviglieri, S. T., Cavalheiro, E. T. G., and Chierice, G. o. 2000. "Correlation Between ionic radius and thermal decomposition of Fe(II), Co(II), Ni(II), Cu(II) and Zn(II) diethanolditiokarbamat". *Thermochimica Acta* 356: 79-84.
- Brilliana R. Arafah, Alvita., dan Basuki Notobroto, Hari. 2017. Faktor yang Berhubungan dengan Perilaku Ibu Rumah Tangga Melakukan Pemeriksaan Payudara Sendiri (SADARI). *The Indonesian Journal of Public Health*. 12 (2): 143-153.
- Cahyono, H. N. 2013. "Penetapan Kadar Kalsium dan Magnesium pada Kangkung Darat (*Ipomoea reptans*) dan Kangkung Air (*Ipomoea aquatica* Forsk)". Skripsi tidak diterbitkan. Laboratium Kimia, Fakultas Ilmu Keperawatan dan Kesehatan, *Universitas Muhammadiyah Semarang*.
- Cardoso, F., Bedard, P. L., Winer, E. P., Pagani, O., Senkus-Konefka, E., Fallowfield, L. J., Kyriakides, S., Costa, A., Cufer, T. & Albain, K. S. 2009. International guidelines for management of metastatic breast cancer: combination vs sequential single-agent chemotherapy. *Journal of the National Cancer Institute*, 101: 1174-1181.
- Clark C. C., et al. 2006. "Genetic analysis of ionizing radiation-induced mutagenesis in *Saccharomyces cerevisiae* reveals TransLesion Synthesis (TLS) independent of PCNA K164 SUMOylation and ubiquitination". *DNA Repair*, 1475-1488.
- CORESTA. 2017. "Ditiokarbamat". *Agrochemicals Analysis Technical Note*.
- Coucouvanis, D. 1979. "The Chemistry of Thioacid and 1,1-Dithiolate Complexes". *Progress Inorganic Chemistry*, 26: 301-469.

- Darmono. 1995. *Logam Dalam Sistem Mahluk Hidup*. UI-Press, Jakarta.
- Dorcier, Antoine., et al. 2006. "In Vitro Evaluation of Rhodium and Osmium RAPT Analogs: The Case for Organometallic Anticancer Drugs Not Based on Ruthenium". *Organometallic*, 25: 4090-4096.
- Ferreira, Isabella P., Geraldo M. de Lima., Eucler B., Paniago, Carlos B. Pinheiro., James L. Wardell., and Solange M. S. V. Wardelle. 2015. "Study of metal ditiokarbamat complexes, Part V. Metal complexes of  $[S_2CN(CH_2CH(OMe))_2]$ : a standard dimeric zinc ditiokarbamat structural motive, a rare cadmium ditiokarbamat coordination polymer, and a hydrated sodium dithiocarbamate complex, with a  $[Na_2O_2]$  core and chain". *JCA*, 11(011): 1-31.
- Franklin, C.A., Fry, J.V., and Collins, J.G. 1996. *Inorganic Chemistry*, 35: 7541.
- Gasser, Gilles., Ott, Ingo., dan Metzler-Nolte, Nils. 2011. "Organometallic Anticancer Compounds". *J. Med. Chem*, 54, 3-25.
- Giovagnini, L., Marzono, C., Betto, F., Fregeno, D. 2005. "Mixed Complexes of Pt(II) and Pd(II) With EthylSarcosineDithiocarbamate and 2/3 Picoline as Antitumor Agent". *Inorganic Biochemistry*, 99: 2139-3150.
- Gong, C., Yao, H., Liu, Q., Chen, J., Shi, J., Su, F. & Song, E. 2010. "Markers of tumor-initiating cells predict chemoresistance in breast cancer". *PloS one*, 5, e15630.
- Hadjiiladis, N & Sletten, E. 2009. *Metal Complexes-DNA Interactions*. The Atrium, Southern Gate, Chichester, West Sussex, PO19 8SQ, United Kingdom, John Wiley and Sons, Ltd.
- Han, Y.J., Wang, L., Li, Q.B., dan Xue, L.W. 2017. "Synthesis Structure, and Antimicrobial Activities Two Cobalt(II) Complexes  $[Co(L1)_2(OH)_2]$  and  $[Co(L2)_2]$ ". *Acta Chim. Slov.*, 179-185.
- Heinrich, D.D., Wang, J.C., Fackler, J.J.P. 1990. "Structure of  $Au_2[S_2CN(C_2H_5)_2]$ , Bis (diethyldithiocarbamate)digold(I)". *Acta Crystallography C*: 461444-1447.

- Huang, R., Wallqvist, A., and Covell, D.G. 2005. "Anticancer metal compounds in NCI's tumor-screening database: putative mode of action". *Biochem. Pharmacol.*, 69(7): 1009-39.
- Irfandi, R., P., & Raya, I. 2019. "Synthesis, Characterization and Cytotoxic Activity of Zn(II) Sisteine Ditiokarbamat in Breast Cancer (Mcf-7)". *International Research Journal of Pharmacy*, 10(4), 69-72. <https://doi.org/10.7897/2230-8407.1004126>
- Johann, T.W. & Barton, J.K. 1996. "Recognition of DNA by Octahedral Coordination Complexes". *Phil. Trans. R. Soc. Lond. A*, 354, 229.
- Kartina, D., Wahab, A. W., Ahmad, A., Irfandi, R., & Raya, I. 2019. "In vitro antibacterial and anticancer activity of Zn(II)Valineditiokarbamat complexes". *Journal of Physics: Conference Series*, 1341(3). <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1341/3/032042>
- Kartina, Desy, Wahab, A. W., Ahmad, A., Irfandi, R., Prihantono, & Raya, I. 2020. "In-vitro evaluation of the anticancer activity of Cu(II)Amina(sisteine)ditiokarbamat". *Systematic Reviews in Pharmacy*, 11(9), 43-51. <https://doi.org/10.31838/srp.2020.9.09>
- Kementerian kesehatan RI. 2015. "Pusat Data dan Informasi (Stop Kanker)". *Jakarta Selatan*.
- Kumar, A., Naaz, Afsana., Prakasham, A.P., Gangwar, M.K., Butcher, R.J., Panda, D., and Ghosh, P. 2017. "Potent Anticancer Activity with High Selectivity of a Chiral Palladium N-Heterocyclic Carbene Complex". *ACS Omega*: 4632-4646.
- Korablev, M.V. 1971. "Derivative of Ditiokarbamat Acids, Chemistry, Toxicologi, Pharmacologi and Clinical Application". Belarus, minsk: 152-158.
- Lerman, L.S. 1961. "Structural considerations in the interaction of DNA and acridines". *Journal of Molecular Biology*, 3(18):
- Li, Yang., Jun, Tan., Bo-Chu, Wang., dan Lian-Cai, Zhu. 2014. "Synthesis, Characterization, and Anti-Cancer Aactivity of Emodin-Mn(II) Metal Complex". *Chinese Journal of Natural*

- Medicine*, 12(12): 0937-0942.
- Lieder, M. 2004. "Molecular Structure and Electrochemical Properties of Alkylditiokarbamats". *Electrochimica Acta*, 49: 1813-1822.
- Liu, Zhe., Romero-Canelon, Isolda., Habtemariam, Abraha., J. Clarkson, Guy dan J. Sadler, Peter. 2014. "Potent Half-Sandwich Iridium(III) Anticancer Containing C<sup>N</sup>-Chelated and Pyridine Ligands". *Organometallic*, 33: 5324-5333.
- Luzzati, V., Masson, F., and Lerman, L.S. 1961. "Interaction of DNA and proflavine: A small-angle X-ray scattering study". *Journal of Molecular Biology*, 3(5): 634-639.
- Marguerite M. Vantangoli, Samantha J. Madnick, Susan M. Huse, Paula Weston, and Kim Boekelheide. 2015. MCF-7 Human Breast Cancer Cells Form Differentiated Microtissues in Scaffold-Free Hydrogels, *PLoS One*, 10(8): e0135426.
- McMillin DR, and McNett KM. 1998. "Photoprocesses of Copper Complexes That Bind to DNA". *Chem.Rev.*, 98(3): 1201-1220.
- Mjos, Katja Dralle., dan Orvig, Chris. 2013. "Metalloodrugs in Medicinal Inorganic Chemistry". *Bioinorganic Enzymology*, American Chemical Society.
- Mokhles, M. Abd-Elzaher., Samin, A. Moustafa., Ammar, A. Labib., Hanan, A. Mousa., Mamdoudh, M. Ali., dan Abeer, E.Mahmoud. 2012. "Synthesis, Characterization and Anticancer Studies of Ferrocenyl Complexes Containing Thiazole Moiety". *Appl. Organometal. Chem.*, 26: 230-236.
- Mudasir., Wijaya, Karna., Tri Wahyuni, Endang. 2004. "Interaction of Iron(II) Mixed-Ligand Complexes With DNA: Base-Pair Specificity And Thermal Denaturation Studies". *Indonesian Journal of Chemistry*, (3): 174-179.
- Nardon, Chiara., Brustolin, Leonardo., dan Fregona, Dolores. 2016. "Is matching ruthenium with dithiocarbamate ligands a potent chemotherapeutic weapon in oncology?". *Future Med. Chem.*, ISSN: 1756-8919.

- Okamoto, K., Kirchoff, J.R., Ho, D.M., Deutsch, E. 1993. Preparation, characterization, and electrochemical properties of technetium (III) complexes with 1,2-Bis(diethylphosphino)ethane (DEPE) and ditiokarbamat ligand-single crystal analysis of  $[\text{Tec}(\text{CH}_3)_2\text{NCS}_2(\text{DEPE})_2(\text{PF}_6)]$ , *Polyhedron*, 12(12): 1559-1568.
- P. Hertz, Robin., McDonald, Margaret., dan W. Phitman, Susan. 2008. *The Burden of Cancer in Asia*.
- Permata, I. 2015. "Sintesis dan Karakterisasi Kompleks Pr(III), Zn(II), dan Cu(II)Amina dan Potensinya sebagai Anti Tuberkulosis". Tesis tidak Diterbitkan. Program Pascasarjana, Universitas Hasanuddin, Makassar.
- Prayong, P., Barusrux, S., dan Weerapreeyakul. 2008. "Cytotoxic activity screening of some indigenous Thai plants". *Fitoterapia* 79: 598-601.
- Prihantono, P., Irfandi, R., & Raya, I. 2021. "The comparison of Zn(II) arginine ditiokarbamat cytotoxicity in T47D breast cancer and fibroblast cells". *Breast Disease*, 40(S1), S55-S61. <https://doi.org/10.3233/BD-219008>
- Prihantono. 2014. *Analisis Hubungan Ekspresi Dual Specific Phosphatase 4 (DUSP4), KI67 dan Respon Kemoterapi Neoadjuvan Regimen Cyclophosphamide-Adriamycin-5fu (CAF) Pada Kanker Payudara Stadium Lanjut Lokal*. Program Pendidikan Spesialis II Bedah Onkologi Bagian Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
- Prihantono. 2013. *Peran Gen Dual Specific Phosphatase 4 (DUSP4) Sebagai Faktor Prediktif Keberhasilan Kemoterapi Regimen Cyclophosphamide-Adriamycin-5fu (CAF) Pada Kanker Payudara Stadium Lanjut Lokal dan Lanjut*. Program Studi S3 Ilmu Kedokteran Program Pasca Sarjana Universitas Hasanuddin.
- Qi, Jinxu., Zhang Yao., Gou, Yi., Zhang, Zhenlei., Zhou, Zuping., Wu, Xiaoyang., Yang, Feng dan Liang, Hong. 2016. "Developing an Anti-Cancer Copper(II) Pro-Drug Based on the His242 Residue

- of the Human Serum Albumin Carrier IIA Sub-Domain". *ACS*: 1-34
- Raya, I. 2014. *Kimia Anorganik Fisik dan Material*. Jurusan Kimia Fakultas Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Hasanuddin.
- Regulacio, M.D., Tomson, N., Stoll, S.L. 2005. "Ditiokarbamat precursors for Rare-earth Sulphides". *Chem. Mater.* 17:3114-3121.
- Ritacco, Ida., Russo, Nino dan Sicilia, Emilia. 2015. "DFT Investigation of the Mechanism of Action of Organoiridium(III) Complexes As Anticancer Agents". *Inorg. Chem. ACS*.
- Rivai, H. 1995. *Asas Pemeriksaan Kimia*. Universitas Indonesia Press, Jakarta.
- Rogachev, I., Gusion, V., Gusion, A., Cortina, J. L., Gressel, J., dan Warshawsky, A. 1999. "Spectrofotometric Determination of Copper Complexation Properties of New Amphiphilic Ditiokarbamats". *React.Funct. Polym.*, 42 (3): 243-254.
- Saito T. 1996. *Kimia Anorganik*. Diterjemahkan oleh Isturandar, Portal Pendidikan Gratis Indonesia, Jakarta
- Shareef, M., Ashraf, M.A., & Sarfraz, M. 2016. Natural Cures for Breast Cancer Treatment. *Saudi Pharmaceutical*. 24: 233-240.
- Sharma, A.K. 1986. "Thermal behavior of metal ditiokarbamats". *Thermochimica Acta*, 104: 339-372.
- Sharpe, A. G. 1992. *Inorganic Chemistry*. 3<sup>rd</sup> edition, John Wiley and Sons, Inc., New York.
- Shriver, D.F., Atkins, P.W., Langford, C.H. 1990. *Inorganic Chemistry*. Oxford University Press, Tokyo, 434.
- Su, C., Tan, M., Gan, X. & Liu, W. 1997. "Synthesis, structure and spectroscopic properties of dimethylammonium lanthanide tetrakis (N, N-dimethylditiokarbamat)". *Polyhedron* 16: 1643-1650.
- Surrah A, A.S., and Kettunen, M. 2006. "Platinum Group Antitumor Chemistry: Design and Development of New Anticancer Drugs

Complementary to Cisplatin". *Current Medicinal Chemistry*, 13 (11).

Svehla G. 1990. "Vogel I Buku Teks Analisa Anorganik Kualitatif Makro dan Semimikro." Edisi Kelima, PT kalman Media Pustaka, Jakarta.

Thorn, G. D & Ludwig, R. A. 1962. *The Ditiokarbamat and related compounds*. New York: Elsevier Pub. Co.

Weigelt, Britta., Peterse, Johannes L., and Veer, Laura J. van't. 2005. *Breast Cancer Metastasis: Markers And Models. The Netherlands Cancer Institute*, 5.

World Health Organization. 2017. *Cancer: Fact Sheet*.

## GLOSARIUM

### **Apoptosis:**

Mekanisme biologi yang merupakan salah satu jenis kematian sel terprogram.

### **Ditiokarbamat:**

Ligan donor lunak yang memiliki kapasitas untuk membentuk kelat dengan sebagian besar ion logam dalam tabel periodik, termasuk aktinida dan lantanida.

### **HOMO (Highest Occupied Molecular):**

Energi tertinggi orbital molekul yang mempunyai elektron.

### **LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital):**

Energi terendah untuk mengeksitasi electron.

### **In-vitro:**

Prosedur medis, tes, dan eksperimen yang dilakukan para peneliti di luar organisme hidup.

### **Inhibitor:**

Zat yang menghambat atau menurunkan laju reaksi kimia.

### **Ligan:**

Spesies yang memiliki unsur yang dapat menyumbangkan sepasang elektron pada ion logam pusat pada tempat tertentu dalam lingkup koordinasi, sehingga ligan merupakan basa lewis.

### **Molekuler docking:**

Simulasi secara komputasi yang digunakan untuk memprediksi ikatan antara obat / ligan dan reseptor / protein dengan memasangkan suatu molekul kecil (ligan) pada sisi aktif dari reseptor.

### **Sitotoksisitas:**

Tingkat merusaknya suatu zat pada sel.

## TENTANG PENULIS



**Rizal Irfandi, S.Si., M.Si.** lahir di Teppobatu, 19 Desember 1994. Penulis menyelesaikan studi S-1 pada program studi Kimia Universitas Islam Negeri (UIN) Alauddin Makassar pada tahun 2016 dan meraih gelar Magister pada tahun 2019 pada program studi S-2 Kimia Universitas Hasanuddin (UNHAS), Makassar. Saat ini,

penulis adalah mahasiswa S-3 program studi kimia Universitas Hasanuddin, sekaligus dosen tetap Universitas Puangrimanggalatung. Beberapa karya ilmiah telah dipublikasikan oleh penulis, di antaranya telah terbit di jurnal internasional bereputasi terkait studi antikanker dari senyawa kompleks logam ditiokarbamat. Daftar karya ilmiah dapat ditelusuri pada *SINTA ID: 6727116* dan *SCOPUS ID: 57209908604*.



**Indah Raya, M.Si., PhD.** lahir di Makassar, 25 November 1965. Penulis menyelesaikan studi S-1 pada program studi Kimia Unhas tahun 1988, Studi S-2 pada program studi Magister Ilmu-Ilmu Kimia UGM tahun 1998. Pada tahun 2008 meraih gelar Doktor/PhD bidang Kimia di UKM Malaysia. Penulis aktif

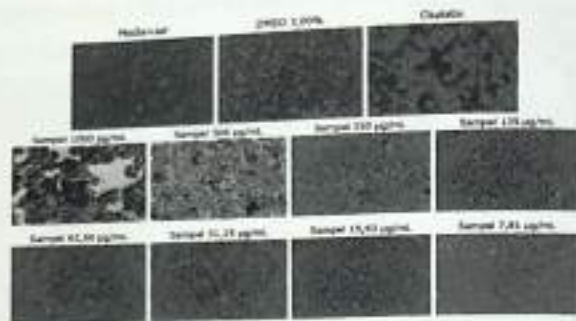
menulis artikel ilmiah yang telah diterbitkan pada jurnal nasional maupun internasional, demikian pula beberapa paten dan buku. Karya ilmiah dapat ditelusuri pada *SINTA ID: 6000989*, *SCOPUS ID: 12545837700*, *PUBLON ID: AAY-9747-2021*.



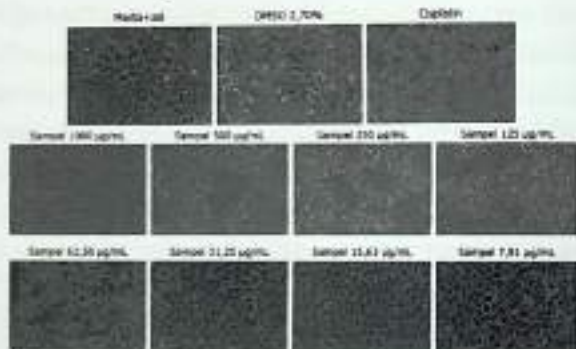
**Dr. dr. Prihantono, Sp.B(K)Onk, M.Kes.** lahir di Sragen, 29 Juni 1974. Penulis menyelesaikan studi S-1 pada program studi Kedokteran Umum Universitas Diponegoro pada tahun 1999 dan tahun 2011 penulis menyelesaikan PPDS I Ilmu Bedah di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan meraih gelar Megister pada tahun 2012 pada

program studi S-2 Ilmu Biomedik Universitas Hasanuddin (UNHAS), Makassar. Tahun 2016 penulis menyelesaikan PPDS II pada jurusan Bedah Onkologi. Tahun 2017 penulis berhasil meraih gelar doktor pada jurusan Ilmu kedokteran Universitas Hasanuddin. Penulis pernah menjadi dokter umum di RSI Amal sehat Sragen pada tahun 1999-2000, dokter perusahaan di Global Industries Pte. Ltd. Singapore pada tahun 2000-2003, dokter PTT di PKM Berbah Sleman Yogyakarta pada tahun 2003-2005. Saat ini, penulis merupakan Dosen di Fakultas Kedokteran UNHAS. Penulis juga aktif dalam menulis artikel ilmiah dan di antaranya telah terbit pada jurnal penerbit besar seperti Hindawi dan Elsevier. Karya ilmiahnya dapat ditelusuri pada *SINTA ID: 5975889*, *SCOPUS ID: 57194563605*, *ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8247-0457>*

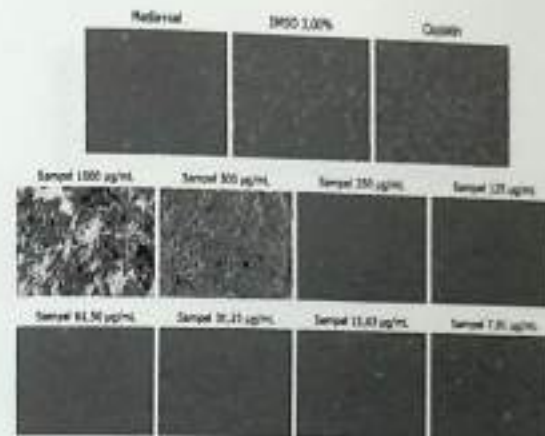
## LAMPIRAN



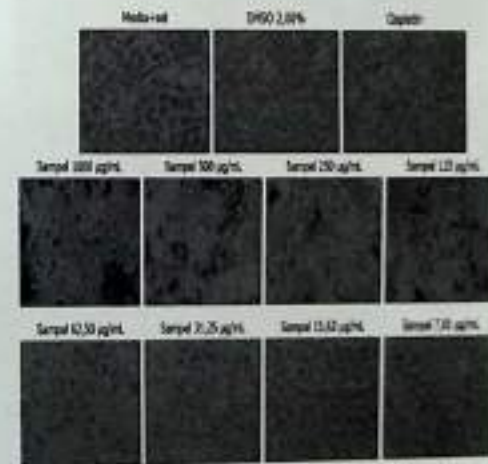
Gambar 42. Dokumentasi Sel Hasil Uji Mg(II) Cysteinithiocarbomate



Gambar 43. Dokumentasi Sel Hasil Uji Zn(II)Cysteinithiocarbom

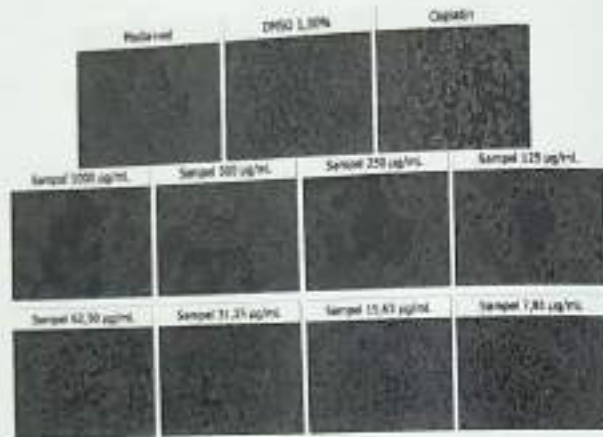
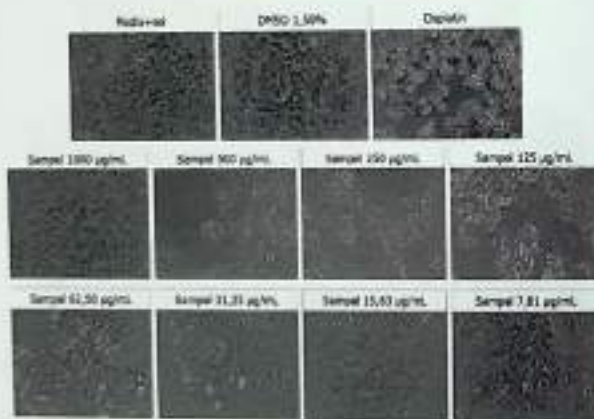
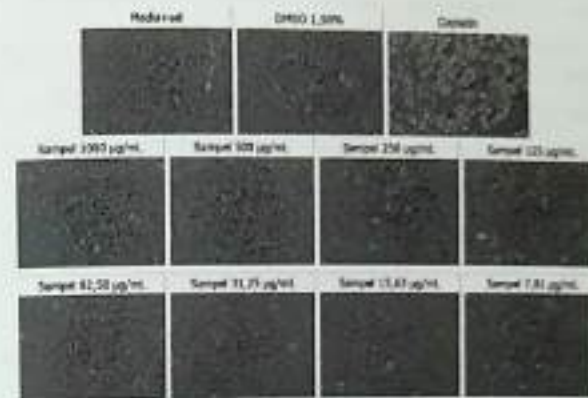
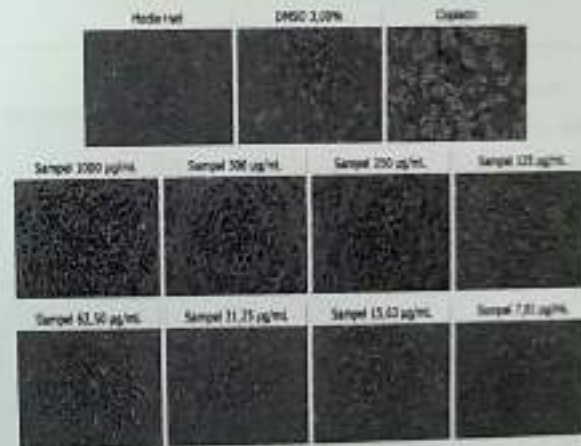


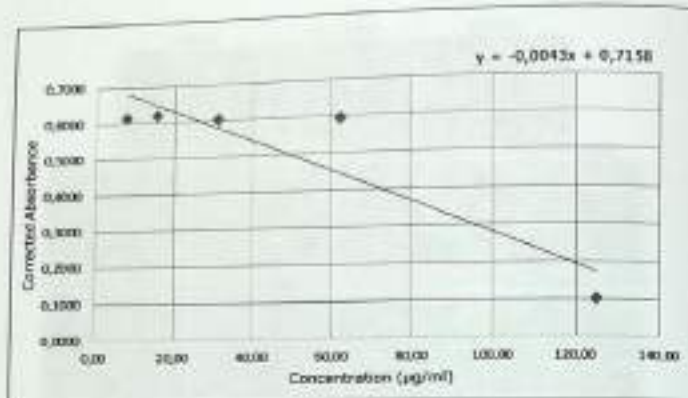
Gambar 44. Dokumentasi Sel Hasil Uji Fe(II) Cysteinithiocarbomate



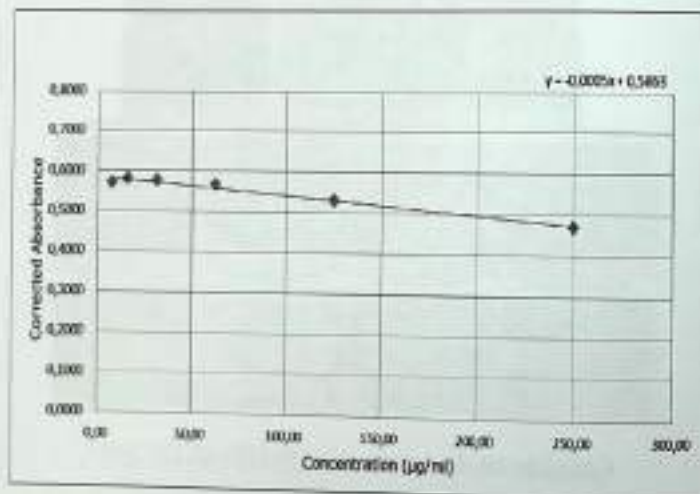
Gambar 45. Dokumentasi Sel Hasil Uji Cu(II)Cysteinithiocarbomate

Gambar 45. Dokumentasi Sel Hasil Uji Cu(II) Cysteinithiocarbomate

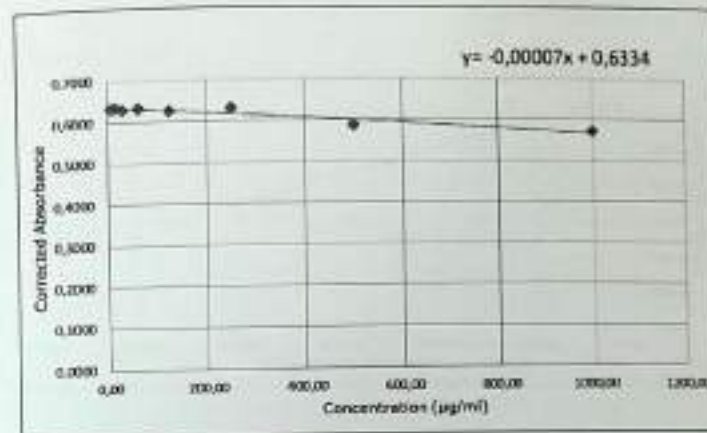
Gambar 46. Dokumentasi Sel Hasil ZnSO<sub>4</sub>Gambar 47. Dokumentasi Sel Hasil CuSO<sub>4</sub>Gambar 48. Dokumentasi Sel Hasil MgSO<sub>4</sub>Gambar 49. Dokumentasi Sel Hasil Uji FeCl<sub>3</sub>



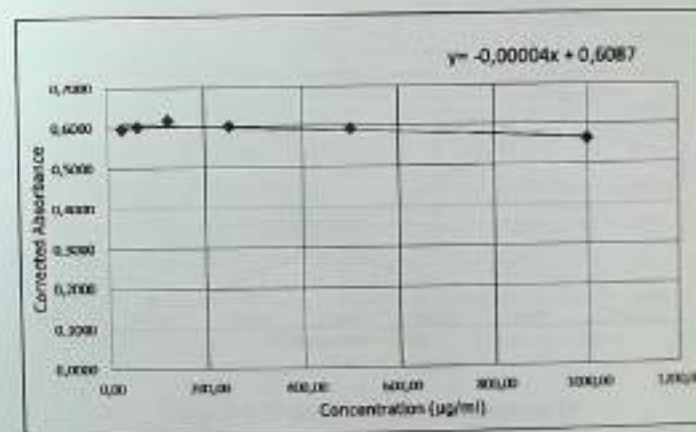
Gambar 50. Kurva Hasil Uji Zn(II)Cysteindithiocarbomate



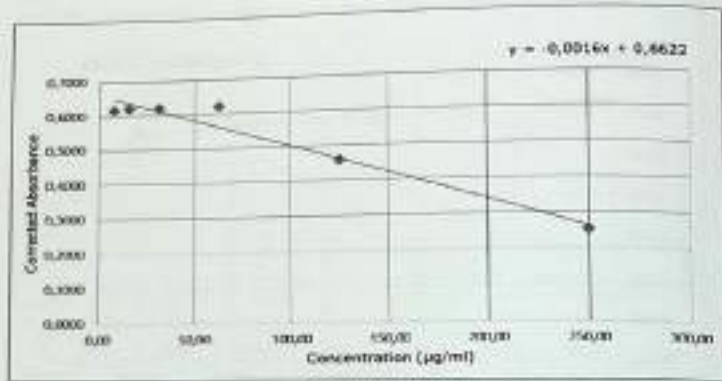
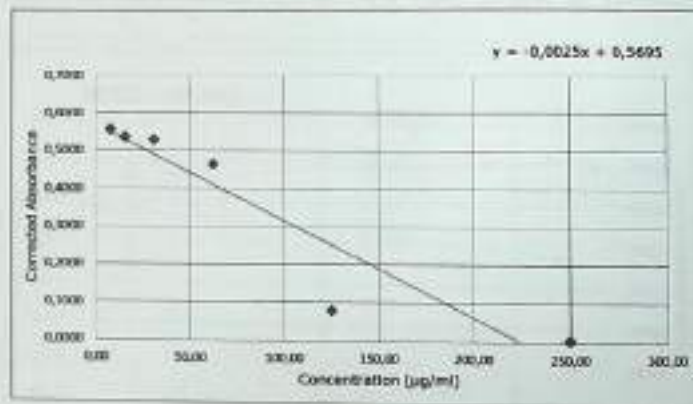
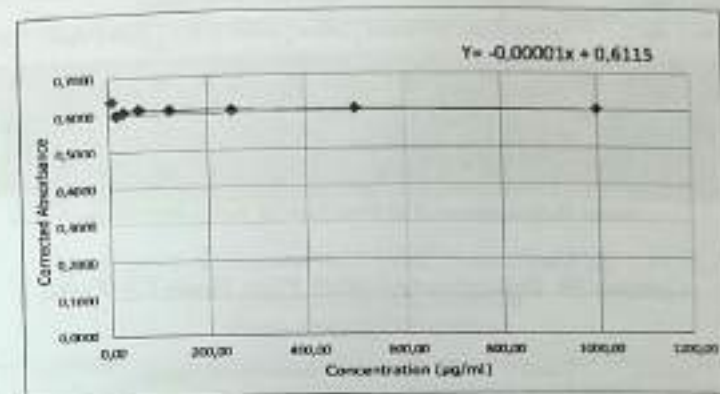
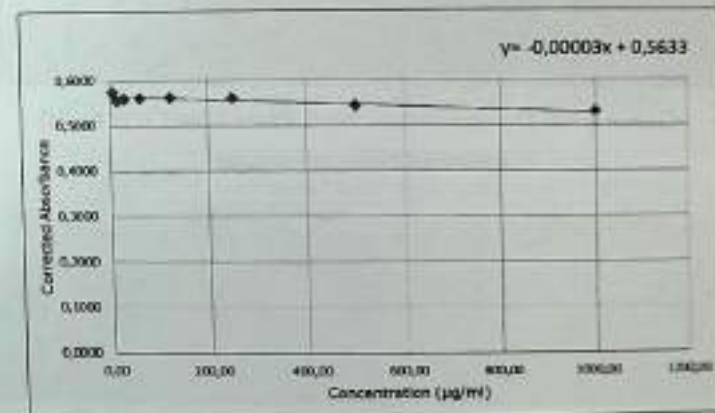
Gambar 51. Kurva Hasil Uji Cu(II)Cysteindithiocarbomate



Gambar 52. Kurva Hasil Uji Fe(II)Cysteindithiocarbomate



Gambar 53. Kurva Hasil Uji Mg(II)Cysteindithiocarbomate

Gambar 54. Kurva Hasil Uji  $\text{ZnSO}_4$ Gambar 55. Kurva Hasil Uji  $\text{CuSO}_4$ Gambar 56. Kurva Hasil Uji  $\text{MgSO}_4$ Gambar 57. Kurva Hasil Uji  $\text{FeC}_4$

Media -Sel	Media +Sel	Dipilih	DMSO 2,70%	Konsentrasi Sampel (µg/mL)							
				1000,00	505,00	250,00	125,00	62,50	31,25	15,63	7,81

Gambar 58. Dokumentasi Well Plate Hasil Uji Zn(II)cysteindithiocarbamate.

Gambar 58. Dokumentasi Well Plate Hasil Uji Zn(II)  
cysteindithiocarbamate

Media -Sel	Media +Sel	Dipilih	DMSO 3,00%	Konsentrasi Sampel (µg/mL)							
				1000,00	500,00	250,00	125,00	62,50	31,25	15,63	7,81

Gambar 59. Dokumentasi Well Plate Hasil Uji Fe(II)  
cysteindithiocarbamate

Media -Sel	Media +Sel	Dipilih	DMSO 3,00%	Konsentrasi Sampel (µg/mL)							
				1000,00	500,00	250,00	125,00	62,50	31,25	15,63	7,81

Gambar 60. Dokumentasi Well Plate Hasil Uji Mg(II)  
cysteindithiocarbamate

Media -Sel	Media +Sel	Dipilih	DMSO 3,00%	Konsentrasi Sampel (µg/mL)							
				1000,00	500,00	250,00	125,00	62,50	31,25	15,63	7,81

Gambar 61. Dokumentasi Well Plate Hasil Uji Cu(II)  
cysteindithiocarbamate

Media -Sel	Media +Sel	Dipilih	DMSO 1,50%	Konsentrasi Sampel (µg/mL)							
				1000,00	500,00	250,00	125,00	62,50	31,25	15,63	7,81

Gambar 62. Dokumentasi Well Plate Hasil ZnSO<sub>4</sub>

Media -Sel	Media +Sel	Dipilih	DMSO 1,50%	Konsentrasi Sampel (µg/mL)							
				1000,00	500,00	250,00	125,00	62,50	31,25	15,63	7,81

Gambar 63. Dokumentasi Well Plate Hasil CuSO<sub>4</sub>

Pondok	Makna + Sal	Konsentrasi	MPPSO 1,50%	Konsentrasi Sampel (µg/mL)									
				3000,00	500,00	250,00	125,00	62,50	31,25	15,63	7,81		

Gambar 64. Dokumentasi Well Plate Hasil  $MgSO_4$

Pondok	Makna + Sal	Konsentrasi	MPPSO 3,00%	Konsentrasi Sampel (µg/mL)									
				3000,00	500,00	250,00	125,00	62,50	31,25	15,63	7,81		

Gambar 65. Dokumentasi Well Plate Hasil  $FeCl_2$

Gambar 65. Dokumentasi Well Plate Hasil  $FeCl_2$

# STUDI IN-VITRO KOMPLEKS

Mg(II), Fe(II), Cu (II), dan Zn(II)

## DITIOKARBAMAT SEBAGAI ANTI-KANKER PAYUDARA

Penanganan kanker payudara dilakukan secara multidisiplin meliputi operasi atau pembedahan, kemoterapi, dan radiasi. Saat ini kemoterapi merupakan komponen yang sangat penting dalam paradigma penanganan kanker payudara. Desain agen terapeutik baru sangat penting untuk obat kimia. Salah satu metodologi penemuan obat terbaru untuk menciptakan senyawa terapeutik adalah sintesis kompleks logam. Buku pegangan ini memberikan penjelasan menarik tentang aktivitas biologis logam esensial dalam tubuh manusia, tinjauan umum senyawa kompleks, sintesis dan karakterisasi senyawa kompleks Mg(II), Fe(II), Cu(II), dan Zn(II), uji in vitro terhadap sel kanker payudara (MCF-7) dan menyajikan studi molekuler docking dari senyawa kompleks ditiokarbamat terhadap protein target MCF-7 dan SARS-COV-2 (COVID-19).

 **BINTANG  
SEMESTA MEDIA**

Jl. Karangasat, Cg. Babulu, Sleman, Yogyakarta 55777  
Telepon: (0274) 488888 WA: 0856 084 2 01  
Email: [rajabintangsemestamedia@gmail.com](mailto:rajabintangsemestamedia@gmail.com)  
Website: [bintangsemesta.com](http://bintangsemesta.com)



ISBN 978-623-5925-45-5



9 786235 925455