

**SINTESIS DAN KARAKTERISASI SENYAWA KOMPLEKS Mn(II),
Fe(II) DAN Fe(III) DENGAN L-TIROSIN SERTA POTENSINYA
SEBAGAI ANTI TUBERKULOSIS**

***SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF Mn(II), Fe(II) AND
Fe(III) COMPLEXES WITH L-TYROSINE AND THEIR POTENTIAL
AS ANTI TUBERCULOSIS AGENTS***

FILBERT



**PROGRAM STUDI MAGISTER KIMIA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENEGTAHUAN ALAM
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

**SINTESIS DAN KARAKTERISASI SENYAWA KOMPLEKS Mn(II), Fe(II)
DAN Fe(III) DENGAN L-TIROSIN SERTA POTENSINYA SEBAGAI ANTI
TUBERKULOSIS**

Tesis

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar magister

Program Studi Kimia

Disusun dan diajukan oleh

FILBERT

H012202002

Kepada

**PROGRAM MAGISTER KIMIA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

TESIS

**SINTESIS DAN KARAKTERISASI SENYAWA KOMPLEKS Mn(II),
Fe(II) DAN Fe(III) DENGAN L-TIROSIN SERTA POTENSINYA
SEBAGAI ANTI TUBERKULOSIS**

FILBERT

NIM: H012202002

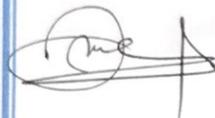
Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam
rangka Penyelesaian Studi Program Magister Program Kimia Fakultas
Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Hasanuddin

pada tanggal 31 Juli 2023

dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama



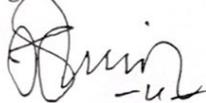
Dr. Indah Raya, M.Si
NIP. 196411251990022001

Pembimbing Pendamping



Dr. Zaraswati Dwyana, M.Si
NIP. 196512091990082001

Ketua Program Studi
Magister Kimia



Prof. Dr. Hasnah Natsir, M.Si
NIP. 196203201987112001

Dekan Fakultas MIPA
Universitas Hasanuddin



Dr. Eng. Amiruddin, M.Si
NIP. 197205151997021002

**PERNYATAAN KEASLIAN TESIS
DAN KELIMPAHAN HAK CIPTA**

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Filbert
Nim : H012202002
Program Studi : Kimia

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis berjudul "Sintesis dan Karakterisasi Senyawa Kompleks Mn(II), Fe(II), dan Fe(III) dengan L-Tirosin serta Potensinya sebagai Anti Tuberkulosis" adalah benar karya saya dengan arahan dari komisi pembimbing (Dr. Indah Raya, M.Si sebagai Pembimbing Utama dan Dr. Zaraswati Dwyana, M.Si sebagai Pembimbing Pendamping). Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apapun kepada perguruan tinggi manapun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka tesis ini. Sebagian dari isi tesis ini telah dipublikasikan di *American Institute of Physics* sebagai aritkel dengan judul "*Synthesis and Anti-tuberculosis Potential of Fe(II)Tyrosine Complex*".

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta dari karya tulis saya berupa tesis ini kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, 31 Juli 2023



Filbert
NIM: H012202002

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa karena hanya atas berkat dan tuntunan-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian serta penulisan tesis ini dengan judul “**Sintesis dan Karakterisasi Senyawa Kompleks Mn(II), Fe(II) dan Fe(III) dengan L-Tirosin serta Potensinya sebagai Anti Tuberkulosis**”. Tesis ini dibuat sebagai salah satu syarat akademik, untuk dapat menyelesaikan studi dan memperoleh gelar Magister Sains (M.Si) di Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Hasanuddin Makassar. Penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih yang tulus dan sedalamnya kepada **Dr. Indah Raya, M.Si** sebagai Ketua Komisi Pembimbing dan **Dr. Zaraswati Dwiyana, M.Si** sebagai Anggota Komisi Pembimbing, serta **Prof. Dr. Hasnah Natsir, M.Si, Dr. Maming, M.Si**, dan **Dr. Herlina Rasyid, S.Si** selaku Komisi Penguji yang telah meluangkan waktu untuk mengarahkan, memberikan masukan dan membimbing penulis dengan penuh tanggung jawab bagi penyelesaian tesis ini.

Ucapan terima kasih yang tulus dan sedalamnya penulis ucapkan kepada **Dr. Eng. Amiruddin, S.Si, M.Si** selaku dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Hasanuddin dan **Prof. Dr. Hasnah Natsir, M.Si** selaku ketua program studi S2 Kimia Universitas Hasanuddin yang telah memfasilitasi penulis dalam menempuh program magister, serta para dosen dan semua pihak yang telah memberikan bantuan pemikiran, bimbingan, tenaga, materil dan moral serta dorongan semangat sehingga terselesaikannya karya ini.

Akhirnya, kepada orang tua tercinta serta kepada semua keluarga yang selalu memberikan doa, kasih sayang, bantuan, bimbingan, serta motivasi selama ini. Penulis menyadari bahwa penulisan tesis ini masih jauh dari kesempurnaan dan memerlukan banyak kritik dan saran yang membangun demi perbaikan selanjutnya. Meskipun demikian, semoga apa yang dituangkan di dalam tesis ini dapat bermanfaat bagi kita semua.

Makassar, Juli 2023

Penulis

ABSTRAK

FILBERT. **Sintesis dan Karakterisasi Senyawa Kompleks Mn(II), Fe(II) dan Fe(III) dengan L-Tirosin serta Potensinya sebagai Anti Tuberkulosis**
(dibimbing oleh Indah Raya dan Zaraswati Dwyana).

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*). Penyakit TB dapat diatasi dengan penggunaan antibiotik, namun 4.578 penderita di Indonesia menunjukkan resistensi terhadap obat lini pertama. Dalam upaya menangani TB, diperlukan obat baru yang efektif dengan mempelajari sintesis senyawa kompleks yang dapat dikembangkan sebagai agen anti tuberkulosis. Penelitian ini bertujuan menyintesis dan mengkarakterisasi senyawa kompleks Mn(II), Fe(II) dan Fe(III) dengan L-Tirosin serta menentukan bioaktivitasnya sebagai anti tuberkulosis. Tahapan metode penelitian ini meliputi, sintesis senyawa kompleks dengan menggunakan metode pendesakan langsung dan karakterisasi menggunakan alat pengujian titik leleh, konduktometer, spektrofotometer UV-Vis, FT-IR, dan XRD. Hasil karakterisasi menunjukkan bahwa senyawa kompleks telah berhasil disintesis dengan bentuk padatan, bersifat non-elektrolit dan stabil. Hasil uji in vitro menunjukkan bahwa Senyawa kompleks Mn(II) Tirosin, Fe(II) Tirosin dan Fe(III) Tirosin berpotensi sebagai agen anti tuberkulosis yang ditunjukkan oleh permukaan medium Lowenstein Jensen yang tidak ditumbuhi koloni bakteri *Mycobacterium tuberculosis*.

Kata kunci: Senyawa Kompleks, *Mycobacterium tuberculosis*, Tuberkulosis, Anti tuberkulosis

ABSTRACT

FILBERT. **Synthesis and Characterization of Mn(II), Fe(II) and Fe(III) Complexes with L-Tyrosine and Their Potential as Anti Tuberculosis Agents** (supervised by Indah Raya and Zaraswati Dwyana).

Tuberculosis (TB) is an infectious disease caused by *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) bacteria. TB disease is commonly treated by an antibiotic. Unfortunately, 4.578 patients in Indonesia showed resistant symptoms for this first-lined medicine. In attempts to treat TB more effectively, a brand-new medicine is studied by researching about complexes synthesis that could be used as anti-tuberculosis agents. A research has been conducted to synthesize, characterize, and determine Mn(II), Fe(II) and Fe(III) complexes with L-Tyrosine along with their bioactivity as an anti-tuberculosis. This research consisted of complexes synthesis using direct pressing method and their characterization using electrothermal melting point apparatus, UV-Vis, FT-IR Spectrophotometer and X-Ray Diffractometer. Characterization results showed that complexes has successfully synthesized as a solid, non-electrolyte and stable powder. In vitro test results showed that Mn(II) Tyrosine, Fe(II) Tyrosine, and Fe(III) Tyrosine has potentials as an anti-tuberculosis agents confirmed by Lowenstein Jensen medium surfaces that showed no *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) bacteria colony growth.

Keywords: Complexes, *Mycobacterium tuberculosis*, Tuberculosis, Anti-tuberculosis

DAFTAR ISI

Halaman

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGAJUAN	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
LEMBAR PERNYATAAN KEASLIAN	iv
UCAPAN TERIMA KASIH	v
ABSTRAK	vi
ABSTRACT	vii
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xv
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	4
C. Tujuan Penelitian	5
D. Manfaat Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
A. Tinjauan Umum Senyawa Kompleks	6
B. Ligan	8
C. L-Tirosin	10
D. Tinjauan Umum Logam	11

1. Tinjauan Umum Logam Mn	11
2. Tinjauan Umum Logam Fe	12
E. Penyakit Tuberkulosis	13
F. <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	14
1. Taksonomi <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	17
2. Cara Penularan Penyakit Tuberkulosis	18
3. Obat Anti Tuberkulosis	18
4. Isoniazid	19
5. Medium Lowenstein Jensen	20
G. Antibakteri	21
H. Spektrofotometri	23
1. Spektrofotometri UV-Vis	23
2. Spektrofotometri Infra Merah	24
I. Kerangka Konseptual	25
J. Hipotesis	28
BAB III METODE PENELITIAN	29
A. Waktu dan Tempat Penelitian	29
B. Alat Penelitian	29
C. Bahan Penelitian	30
D. Prosedur Kerja	30
1. Sintesis Senyawa Kompleks Mn(II) dengan Ligan L-Tirosin	30
2. Sintesis Senyawa Kompleks Fe(II) dengan Ligan L-Tirosin	30
3. Sintesis Senyawa Kompleks Fe(III) dengan Ligan L-Tirosin	31
E. Analisis Instrumentasi	31
1. Titik Leleh	32
2. Konduktometer	32
3. Spektrofotometer FT-IR	32
4. Spektrofotometer UV-Vis	32
5. Difraktometer sinar-X (XRD)	33
F. Pengujian Daya Hambat Antibakteri	33

1. Pembuatan Medium Pertumbuhan LJ	33
2. Penyiapan Bakteri Uji	34
3. Uji Antibakteri	34
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	35
A. Hasil Sintesis Senyawa Kompleks	35
B. Analisis dan Karakterisasi Senyawa Kompleks	36
1. Pengukuran Titik Leleh	36
2. Pengukuran Konduktivitas	37
3. Identifikasi dan Karakterisasi Struktur Senyawa Kompleks dengan Menggunakan UV-Vis	38
4. Identifikasi dan Karakterisasi Struktur Senyawa Kompleks dengan Menggunakan FT-IR	41
5. Analisis XRD Senyawa Kompleks	46
6. Perkiraan Struktur Senyawa Kompleks.....	48
C. Uji Potensi Anti Tuberkulosis	50
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	54
A. Kesimpulan	54
B. Saran	54
DAFTAR PUSTAKA	55
LAMPIRAN	63

DAFTAR TABEL

Halaman

1.	Klasifikasi asam basa berdasarkan konsep HSAB	9
2.	Komposisi medium LJ	21
3.	Rendemen hasil sintesis senyawa kompleks tirosin	36
4.	Hasil pengujian titik leleh senyawa kompleks hasil sintesis dan ligan L-tirosin	36
5.	Hasil uji konduktivitas pelarut dan senyawa kompleks hasil sintesis	37
6.	Data analisis spektrum UV-Vis senyawa kompleks hasil sintesis	38
7.	Data analisis spektrum FT-IR senyawa kompleks hasil sintesis.....	41
8.	Data analisis difraktometer sinar-X (XRD)	47
9.	Hasil uji bioaktivitas senyawa kompleks hasil sintesis.....	51
10.	Beberapa penelitian terkait uji anti tuberkulosis senyawa kompleks ..	53

DAFTAR GAMBAR

Halaman

1.	Struktur bilangan koordinasi 4-6	7
2.	Struktur umum asam amino	10
3.	Struktur kimia asam amino L-tirosin	11
4.	Bakteri <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	15
5.	Lapisan membran permukaan sel <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	16
6.	Struktur asam mikolat <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	17
7.	Struktur kimia Isoniazid	19
8.	Skema kerangka konseptual	27
9.	Spektrum UV-Vis ligan L-Tirosin	38
10.	Spektrum UV-Vis senyawa kompleks Mn(II) Tirosin	39
11.	Spektrum UV-Vis senyawa kompleks Fe(II) Tirosin	40
12.	Spektrum UV-Vis senyawa kompleks Fe(III) Tirosin	40
13.	Spektrum FT-IR ligan L-Tirosin	42
14.	Spektrum FT-IR senyawa kompleks Mn(II) Tirosin	43
15.	Spektrum FT-IR senyawa kompleks Fe(II) Tirosin	44
16.	Spektrum FT-IR senyawa kompleks Fe(III) Tirosin	45
17.	Difraktogram senyawa kompleks hasil sintesis	46
18.	Difraktogram ligan L-Tirosin Standar	47
19.	Senyawa Kompleks Mn(II) Tirosin	49
20.	Senyawa Kompleks Fe(II) Tirosin	49
21.	Senyawa Kompleks Fe(III) Tirosin	50
22.	Hasil uji potensi anti tuberkulosis senyawa kompleks	52
	(a) DMSO (Kontrol Negatif)	52
	(b) Isoniazid (Kontrol Positif)	52
	(c) Mn(II) Tirosin a	52
	(d) Mn(II) Tirosin b	52

(e)	Mn(II) Tirosin c	52
(f)	Fe(II) Tirosin a	52
(g)	Fe(II) Tirosin b	52
(h)	Fe(II) Tirosin c	52
(i)	Fe(III) Tirosin a	52
(j)	Fe(III) Tirosin b	52
(k)	Fe(III) Tirosin c	52

DAFTAR LAMPIRAN

Halaman

1.	Bagan kerja penelitian	63
2.	Skema kerja uji antibakteri	64
3.	Perhitungan hasil rendemen senyawa kompleks Mn(II) Tirosin	65
4.	Perhitungan hasil rendemen senyawa kompleks Fe(II) Tirosin	66
5.	Perhitungan hasil rendemen senyawa kompleks Fe(III) Tirosin	67
6.	Hasil spektrum UV-Vis L-Tirosin	68
7.	Hasil spektrum UV-Vis Kompleks Mn(II) Tirosin	69
8.	Hasil spektrum UV-Vis Kompleks Fe(II) Tirosin	70
9.	Hasil spektrum UV-Vis Kompleks Fe(III) Tirosin	71
10.	Hasil spektrum FT-IR L-Tirosin	72
11.	Hasil spektrum FT-IR Kompleks Mn(II) Tirosin	74
12.	Hasil spektrum FT-IR Kompleks Fe(II) Tirosin	76
13.	Hasil spektrum FT-IR Kompleks Fe(III) Tirosin	78
14.	Hasil Analisa XRD Kompleks Mn(II) Tirosin	80
15.	Hasil Analisa XRD Kompleks Fe(II) Tirosin	83
16.	Hasil Analisa XRD Kompleks Fe(III) Tirosin	88

DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Akronim
BTA	Basil Tahan Asam
DMSO	Dimetil Sulfoksida
EMB	Etambutol
FT-IR	<i>Fourier Transform Infrared</i>
HIV/AIDS	<i>Human Immunodeficiency Virus/ Acquired Immune Deficiency Syndrome</i>
HSAB	<i>Hard and Soft Acids and Bases</i>
INH	Isoniazid
IR	<i>Infrared</i>
LJ	Lowenstein Jensen
LMCT	<i>Ligand to Metal Charge-Transfers</i>
MDR	<i>Multi Drug Resistance</i>
MLCT	<i>Metal to Ligand Charge-Transfers</i>
OAT	Obat Anti Tuberkulosis
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
PZA	Pirazinamid
RIF	Rifampisin
TB	Penyakit Tuberkulosis
Tyr	L-Tirosin
UV-Vis	<i>Ultraviolet-Visible</i>

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit infeksi yang menyerang berbagai organ atau jaringan tubuh, terutama paru-paru. Penyakit ini dapat menular melalui udara ketika seseorang dengan TB aktif mengalami batuk, bersin atau sedang berbicara. TB disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) (Widoyono, 2011). Bakteri ini berbentuk batang (basil) dan bersifat khusus, yaitu tahan terhadap asam sehingga dikenal juga sebagai Basil Tahan Asam (BTA), cepat mati dengan sinar matahari langsung, tetapi dapat bertahan hidup beberapa jam di tempat yang gelap dan lembab (Nikmawati dkk., 2006).

TB merupakan penyakit mematikan kedua di dunia setelah Covid-19 tercatat pada tahun 2021. Indonesia merupakan negara dengan jumlah kasus TB terbanyak kedua setelah India (*World Health Organization*, 2022). Tingginya prevalensi penyakit TB dipengaruhi oleh beberapa faktor, seperti pengetahuan, sikap dan perilaku (Amalia dkk., 2021). Kementerian Kesehatan RI (2018) menyajikan data yang menunjukkan bahwa terdapat penambahan 360.770 kasus TB di Indonesia pada tahun 2017 dengan penambahan kasus baru TB paru tipe BTA positif sebanyak 168.412 kasus. Berdasarkan informasi dari *World Health Organization* (2022), secara global diperkirakan terdapat penambahan kasus sekitar sepuluh juta enam ratus ribu penderita TB sepanjang tahun 2021. Jumlah ini naik dari tahun sebelumnya sebanyak enam ratus ribu kasus.

Jumlah kasus TB tahun 2021 diderita oleh laki-laki lebih besar dibandingkan pada perempuan dan anak-anak. Berdasarkan kategori jenis kelamin dan usia, penderita TB dari total populasi yang positif terinfeksi, terdapat 56,60% (enam juta kasus) penderita TB laki-laki dengan usia lima belas tahun keatas, 32,08% (tiga juta empat ratus ribu kasus) penderita TB wanita dan 11,32% (satu juta dua ratus ribu kasus) penderita TB anak-anak dengan usia dibawah lima belas tahun (*World Health Organization*, 2022). Kondisi tersebut terjadi karena faktor risiko untuk

terkena TB pada laki-laki lebih tinggi 68,5%. Hal ini disebabkan karena faktor perilaku misalnya merokok (Amelia dkk., 2021).

Penyakit infeksi seperti TB dapat diatasi dengan penggunaan antibiotik. Rifampisin (RIF), isoniazid (INH), etambutol (EMB), streptomisin dan pirazinamid (PZA) telah dimanfaatkan selama bertahun-tahun sebagai anti TB. Terdapat 4.578 kasus penderita telah menunjukkan resistensi terhadap obat lini pertama ini pada tahun 2009-2014 (Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI, 2015). Upaya dalam menangani TB telah banyak dilakukan dengan penemuan antimikroba, baik antibakteri maupun antijamur yang berasal dari hewan, tumbuh-tumbuhan, dan mikroorganisme. Selain itu, upaya penemuan sumber anti

mikroba juga dilakukan dari bahan yang bukan berasal dari makhluk hidup, seperti menggunakan senyawa kompleks dengan cara menyintesisnya.

Senyawa kompleks merupakan senyawa yang tersusun dari suatu ion logam yang berkoordinasi dengan satu atau lebih ligan yang menyumbangkan pasangan elektron bebasnya kepada ion logam pusat (Saito, 1996). Pembentukan senyawa kompleks dapat dilakukan dengan berbagai metode, antara lain dengan pencampuran larutan pada berbagai perbandingan mol logam : mol ligan dalam berbagai pelarut tanpa pemanasan atau pencampuran larutan disertai pemanasan pada berbagai suhu. Metode pembentukan senyawa kompleks yang dilakukan tanpa pemanasan disebut juga dengan metode pendesakan langsung (Kusyanto & Sugiyarto, 2017).

Studi pembentukan senyawa kompleks menjadi hal yang menarik untuk dipelajari karena senyawa kompleks yang terbentuk dimungkinkan memberi banyak manfaat dalam kehidupan manusia, diantaranya dalam bidang kesehatan, yaitu sebagai bahan obat dalam penyembuhan penyakit. Senyawa kompleks dapat digunakan sebagai bahan obat, salah satunya karena memiliki aktivitas biologi yang baik dalam menghambat pertumbuhan bakteri yang bersifat patogen bagi tubuh. Beberapa senyawa kompleks yang telah disintesis sebelumnya menunjukkan bahwa aktivitas biologi dari senyawa kompleks tersebut dapat digunakan sebagai antimikroba.

Ruswanto dkk. (2020) melakukan sintesis, karakterisasi dan studi *in silico* senyawa kompleks Fe(III) *N'-(4-chlorobenzoyl)-isonicotino-hydrazide* yang dilarutkan dalam etanol secara refluks pada suhu $\pm 75^{\circ}\text{C}$ selama 5 jam dan diperoleh senyawa hasil sintesis sebesar 38,1 mg dengan kisaran titik leleh 196-

198°C. Panjang gelombang maksimum senyawa kompleks yang dihasilkan adalah 261,0 nm dan memberikan serapan getaran Fe-O pada bilangan gelombang 530,42 cm^{-1} . Hasil *molecular docking* menunjukkan bahwa senyawa kompleks hasil sintesis dapat berinteraksi dengan enzim *Enoil-Acyl Carrier Protein Reductase* pada *M. tuberculosis* dan diprediksi memiliki interaksi yang lebih baik dibandingkan isoniazid. Pada tahun 2018, Ruswanto dkk. juga melakukan karakterisasi dan sintesis senyawa kompleks *Fe(III) 4-fluoro-N'-[(pyridine-4-yl) carbonyl] benzohydrazide* yang dilarutkan dalam etanol dengan pemanasan pada suhu 78°C dan mengukur panjang gelombang maksimumnya, yaitu 265,6 nm, serta menguji potensinya sebagai kandidat anti tuberkulosis. Selain itu, Kartina dkk. (2019) melakukan sintesis senyawa kompleks Zn(II) fenilalanin ditiokarbamat dari ZnCl_2 dan ligan fenilalanin ditiokarbamat serta menguji potensinya sebagai anti tuberkulosis dengan metode Lowenstein Jensen dan menunjukkan bahwa penambahan senyawa kompleks ke dalam medium Lowenstein Jensen mengakibatkan tidak adanya pertumbuhan bakteri *M. tuberculosis* pada medium. Yusuf (2014) juga melakukan sintesis dan karakterisasi senyawa kompleks La(III) dengan 2,9-dimetil fenantrolin dan heptilmetilditiokarbamat menghasilkan senyawa kompleks berwarna kuning sebanyak 15,93% dengan titik leleh 247-249°C. Uji daya hambat senyawa kompleks yang dihasilkan menunjukkan hasil yang efektif sebagai antibakteri *M. tuberculosis* dikarenakan pada medium Lowenstein Jensen tidak terdapat pertumbuhan bakteri *M. tuberculosis*.

Senyawa kompleks yang terbentuk dari logam dan asam amino L-tirosin juga diketahui memiliki aktivitas biologi yang baik terhadap penghambatan pertumbuhan bakteri. Berbagai riset penelitian telah dilakukan untuk mengetahui efektivitas senyawa kompleks dari logam dan asam amino sebagai antibakteri. Kannan & Arumugham (2014) melakukan sintesis, karakterisasi, studi pengikatan DNA dan pengujian aktivitas antimikroba dari Tembaga(II) yang dikomplekskan dengan 1,10 Fenantrolin, L-Tirosin dan Tiosemikarbazida sebagai ligan. Studi antimikroba *in vitro* menunjukkan bahwa senyawa kompleks yang dihasilkan memiliki aktivitas yang baik terhadap bakteri gram positif, gram negatif dan jamur. Selain itu, Islam dkk. (2007) melakukan *screening* biologis dari senyawa kompleks Nikel(II) tirosin kemudian menguji aktivitas antimikroba, antijamur dan aktivitas sitotoksiknya. Hasil penelitian dari Islam dkk. (2007) menunjukkan bahwa senyawa kompleks Nikel(II) tirosin memiliki potensi sebagai antimikroba dan dapat

digunakan sebagai antijamur. Namun hingga saat ini, belum adanya penelitian mengenai pemanfaatan senyawa kompleks tirosin dengan menggunakan logam esensial, seperti Mn(II), Fe(II), dan Fe(III) sebagai anti tuberkulosis sehingga penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui potensi dan efektivitas dari senyawa kompleks tirosin terhadap *M. tuberculosis*.

Berdasarkan informasi yang telah diuraikan, maka pada penelitian ini dilakukan sintesis dan karakterisasi senyawa kompleks dengan menggunakan logam-logam esensial, seperti Mn(II), Fe(II) dan Fe(III), yang dikomplekskan dengan ligan L-tirosin. Senyawa kompleks hasil sintesis kemudian diuji aktivitasnya terhadap *M. tuberculosis*.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dipaparkan, dapat dirumuskan masalah pada penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Apakah senyawa kompleks dapat disintesis dari ion logam Mn(II), Fe(II), dan Fe(III) dengan ligan L-tirosin?
2. Bagaimana karakteristik dari senyawa kompleks yang terbentuk dari ion logam Mn(II), Fe(II), dan Fe(III) dengan ligan L-tirosin?
3. Bagaimana bioaktivitas senyawa kompleks hasil sintesis antara ion logam Mn(II), Fe(II), dan Fe(III) dengan ligan L-tirosin terhadap bakteri *M. tuberculosis*?

C. Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan dan identifikasi masalah, maka tujuan dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Menyintesis senyawa kompleks dari ion logam Mn(II), Fe(II) dan Fe(III) dengan ligan L-tirosin.
2. Mengkarakterisasi senyawa kompleks yang terbentuk dari ion logam Mn(II), Fe(II), dan Fe(III) dengan ligan L-tirosin.
3. Menentukan bioaktivitas senyawa kompleks hasil sintesis antara ion logam Mn(II), Fe(II), dan Fe(III) dengan ligan L-tirosin terhadap bakteri *M. tuberculosis*.

D. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat, antara lain

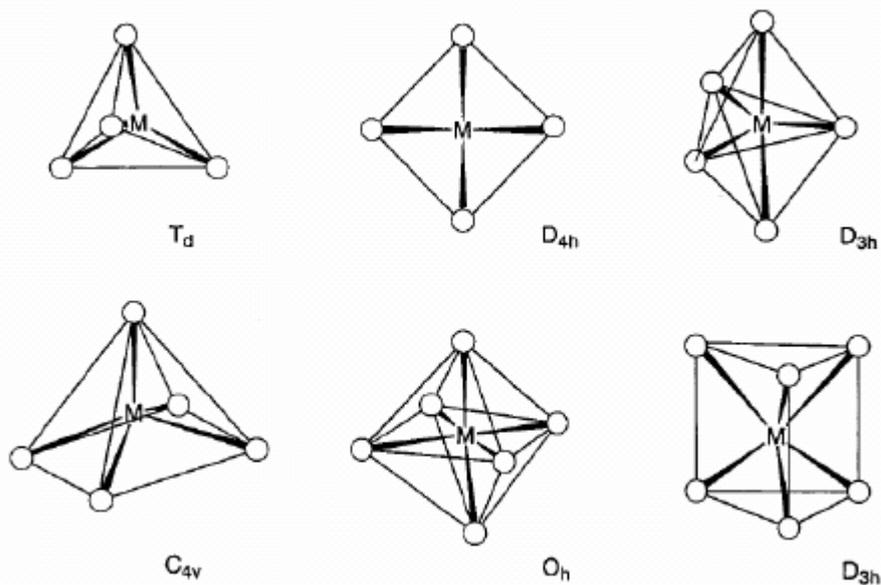
1. sebagai salah satu upaya untuk menemukan prekursor obat anti tuberkulosis dari senyawa kompleks yang efektif dalam mengatasi penyakit TB,
2. memberi informasi mengenai potensi senyawa kompleks yang dihasilkan dari sintesis logam Mn(II), Fe(II) dan Fe(III) dengan ligan L-tirosin sebagai anti tuberkulosis,
3. sebagai bahan referensi bagi penelitian selanjutnya.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Umum Senyawa Kompleks

Senyawa kompleks atau senyawa koordinasi adalah senyawa yang terbentuk karena adanya ikatan antara ligan dengan ion pusat (Hermawati dkk., 2016). Ion logam pusat merupakan ion dari unsur logam transisi yang dapat menerima pasangan elektron bebas dari ligan. Donor pasangan elektron dari ligan terhadap ion logam pusat menghasilkan suatu ikatan kovalen koordinasi, sehingga senyawa kompleks dapat disebut sebagai senyawa koordinasi. Banyaknya ikatan koordinasi dalam senyawa kompleks, antara ion pusat dengan ligan disebut bilangan koordinasi. Bilangan koordinasi dan struktur senyawa kompleks beragam tergantung pada ikatan koordinasi yang terbentuk antara logam dan ligan yang dimulai dari bilangan koordinasi dua dengan struktur linear, tetrahedral, segi empat planar, trigonal bipiramidal, dan oktahedral. Umumnya senyawa kompleks memiliki bilangan koordinasi enam dengan struktur umum oktahedral (Huheey dkk., 1993). Struktur bilangan koordinasi, terutama pada bilangan koordinasi empat hingga bilangan koordinasi enam dapat dilihat pada **Gambar 1**.



Gambar 1. Struktur bilangan koordinasi 4-6 (Saito, 1996)

Senyawa kompleks terbentuk akibat adanya ikatan antara ligan yang berperan sebagai donor pasangan elektron (basa Lewis) dengan ion pusat (logam) yang berperan sebagai akseptor pasangan elektron (asam Lewis) (Triyani dkk., 2013). Kation atau logam tersebut berfungsi sebagai ion pusat sedangkan molekul netral atau ion donor elektron berfungsi sebagai gugus pengeliling atau sering disebut ligan. Ikatan kovalen koordinasi dalam senyawa kompleks ini terjadi karena donasi pasangan elektron dari ligan ke dalam orbital kosong ion pusat. Pada umumnya, ion pusat memiliki orbital-orbital *d* yang masih belum terisi penuh elektron sehingga dapat berfungsi sebagai akseptor pasangan elektron tersebut (Hermawati dkk., 2016).

B. Ligan

Ligan adalah molekul netral atau anionik yang berfungsi sebagai donor pasangan elektron (basa Lewis) terhadap ion logam dalam senyawa kompleks (Triyani dkk., 2013). Sebagian besar ligan adalah zat netral atau anionik tetapi kation. Ligan netral, seperti amonia (NH_3) atau karbon monoksida (CO) dalam keadaan bebas merupakan molekul yang stabil, sedangkan ligan anionik, seperti Cl^- atau C_5H_5^- , hanya dapat distabilkan jika membentuk ikatan koordinasi dengan atom logam pusat (Saito, 1996).

Dalam senyawa kompleks, ligan yang terikat ke ion logam dapat digolongkan kedalam ligan monodentat dan ligan polidentat (bidentat, tridentat, tetradentat, pentadentat, heksadentat, ligan tripod, dan ligan makrosiklik) (Effendy, 2007). Ligan monodentat merupakan ligan yang memiliki satu atom donor atau mengikat satu atom pengikat. Sedangkan ligan polidentat merupakan ligan yang mengikat lebih dari satu atom pengikat. Ligan polidentat juga disebut sebagai ligan khelat (Saito, 1996).

Kemampuan ion logam untuk terikat pada ligan sangat bergantung pada sifat dari atom logam maupun ligan yang akan berinteraksi. Berdasarkan teori *Hard and Soft Acids and Bases* (HSAB), dapat klasifikasikan asam basa pada **Tabel 1** (Huheey dkk., 1993).

Tabel 1. Klasifikasi asam basa berdasarkan konsep HSAB (Huheey dkk., 1993)

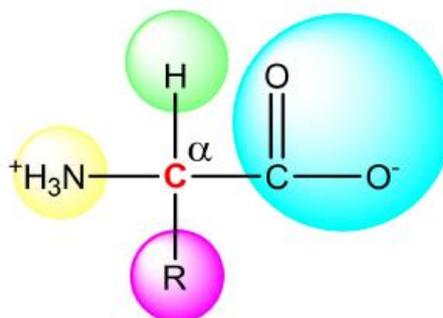
Kelas	Asam	Basa
Keras	H^+ , Li^+ , Na^+ , K^+ Be^{2+} , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Sr^{2+} Sc^{3+} , La^{3+} , Ce^{4+} , Th^{4+} , U^{4+} Ti^{4+} , Cr^{3+} , Cr^{6+} , Mn^{2+} , Mn^{7+} , Fe^{3+} , Co^{3+} BF_3 , BCl_3 , Al^{3+} , $AlCl_3$, AlH_3 , Ga^{3+} , In^{3+} CO_2 , Si^{4+} , Sn^{4+} N^{3+} , As^{3+} SO_3 Cl^{3+} , Cl^{7+} , I^{5+} , I^{7+} HX (molekul ikatan hidrogen)	NH_3 , RNH_2 , N_2H_4 H_2O , OH^- , O^{2-} , ROH , R_2O , RO^- CH_3COO^- , CO_3^{2-} , NO_3^- , PO_4^{3-} , SO_4^{2-} , ClO_4^- F^- , Cl^-
Daerah Batas	Fe^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} Rh^{3+} , Ru^{3+} , Os^{2+} Pb^{2+} , $C_6H_5^+$, Sn^{2+} NO^+ , Sb^{3+} , Bi^{3+} SO_2	$C_6H_5NH_2$, C_6H_5N , N_3^- , N_2 NO_2^- , SO_3^{2-} Br^-
Lunak	Pd^{2+} , Pt^{2+} , Pt^{4+} Cu^+ , Ag^+ , Au^+ , CH_3Hg^+ , Hg_2^{2+} , Hg^{2+} , Cd^{2+} Te^{4+} Br_2 , Br^+ , I_2 , I^+ O , Cl , Br , I , N , Atom-atom Logam	H^- R^- , C_2H_4 , C_6H_6 , CN^- , CO , SCN^- R_2S , RSH , RS^- , $S_2O_3^{2-}$ I^-

Konsep *Hard and Soft Acids and Bases* (HSAB) atau yang biasa dikenal sebagai asam basa Pearson merupakan teori yang menjelaskan tentang keras lunaknya suatu asam dan basa (Kilo, 2018). Konsep HSAB dapat digunakan untuk meramalkan terjadi tidaknya suatu reaksi melalui sistem suka tidak suka. Umumnya asam keras cenderung berpasangan dengan basa keras sedangkan asam lunak menyukai basa lunak. 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 (Huheey dkk., 1993).

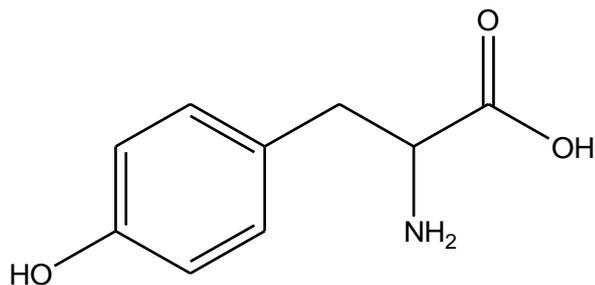
C. L-Tirosin

Asam amino adalah asam alkanoat yang mengandung gugus amino. Terdapat 20 jenis asam amino pembentuk protein memiliki kesamaan struktur (kecuali prolin) yaitu gugus karboksilat dan amino terikat pada atom C yang sama yaitu pada atom C- α . Gambaran struktur asam amino secara umum dapat dilihat pada **Gambar 2**. Perbedaan satu asam amino dengan asam amino yang lain terletak pada rantai sampingnya (gugus R) yang bervariasi dalam struktur, ukuran, dan muatan listriknya. Variasi sifat gugus R menentukan kelarutan asam amino dalam air. Salah satu jenis asam amino adalah tirosin (Simamora, 2015). Tirosin merupakan asam amino non-esensial yang bersifat netral dan polar (hidrofilik/menyukai air), serta tidak bermuatan. Berat molekul tirosin berdasarkan hasil uji HPLC yaitu 181,19 g/mol (Rahayu dkk., 2014) dan memiliki titik lebur sebesar 344°C (Sugiyono, 2004). Tirosin bermanfaat dalam mengatur suasana hati dan merangsang sistem saraf. Selain itu, tirosin juga berfungsi mempercepat metabolisme serta bermanfaat dalam mengobati kondisi yang ditandai dengan gejala kelelahan kronis. tirosin juga diperlukan oleh tubuh kita untuk produksi berbagai macam senyawa kimia otak untuk menjalankan beberapa fungsi seperti mengatur nafsu makan, sensitivitas nyeri, dan respon tubuh terhadap stress (Wahyudiati, 2017).



Gambar 2. Struktur umum asam amino (Simamora, 2015)

L-Tirosin (Tyr) merupakan asam amino aromatik turunan dari L-fenilalanin yang terhidroksilasi dengan struktur kimia seperti yang terlihat pada **Gambar 3** (Eugene-Osoikhia dkk., 2019). Adanya gugus aromatik menyebabkan asam amino tirosin dapat mengabsorpsi sinar UV pada panjang gelombang 280 nm sehingga karakterisasi protein dapat dilakukan dengan menggunakan spektrofotometri UV pada panjang gelombang 280 nm (Simamora, 2015).



Gambar 3. Struktur kimia asam amino L-tirosin

Asam amino aromatik, seperti L-tirosin memiliki peranan sangat penting untuk hewan tingkat tinggi termasuk manusia. Tubuh membutuhkan asam amino esensial L-fenilalanin dan asam amino non-esensial L-tirosin untuk membuat melanin, dopamin, noradrenalin, adrenalin dan tiroksin. Kekurangan salah satu dari dua asam amino aromatik ini dapat menyebabkan gangguan mental, termasuk kecemasan, depresi, libido rendah, dan kelelahan kronis (Eugene-Osoikhia dkk., 2019).

Asam amino, seperti L-tirosin dapat berinteraksi dengan ion logam membentuk senyawa kompleks. Kompleks tirosin diketahui memiliki aktivitas biologi yang baik terhadap penghambatan pertumbuhan bakteri dan juga dapat menghambat pertumbuhan jamur (Kannan & Arumugham, 2014; Islam dkk., 2007).

D. Tinjauan Umum Logam

1. Tinjauan Umum Logam Mn

Mangan merupakan logam yang dikelompokkan kedalam elemen mikro esensial (Darmono, 1999). Mangan merupakan logam transisi dengan kelimpahan

terbanyak ketiga setelah besi dan titanium yang terletak pada golongan VIIB dengan nomor atom 25 sehingga mempunyai konfigurasi elektron terluar $4s^23d^5$. Mangan memiliki massa atom relatif sebesar 54,94 g/mol dan melebur sekitar suhu 1250°C . Mangan cukup elektropositif dan mudah larut dalam asam encer. Kebanyakan mangan di alam ditemukan dalam bentuk mineral silikat braunit, $\text{Mn}_7\text{SiO}_{12}$ yang mengandung Mn(II) dan Mn(III) ($3\text{Mn}_2\text{O}_3 \cdot \text{MnSiO}_3$). Mangan memiliki beberapa bentuk ion, di antaranya mangan(II), mangan(III), mangan(IV), mangan(VI), dan mangan (VII). Mangan(II), mangan(III), dan mangan(IV) memiliki bentuk geometri oktahedral dalam persenyawaan kompleksnya. Sedangkan mangan(VI) dan mangan (VII) memiliki bentuk tetrahedral dalam persenyawaan kompleksnya. Garam mangan(II) sangat larut dalam air (Atkins dkk., 2010; Cotton dkk., 1994).

Logam mangan (Mn) adalah logam dengan warna abu-kemerahan. Pada keadaan dasar, mangan tidak memiliki sifat paramagnetik. Mangan tidak bersifat toksik namun jika terhirup dapat menyebabkan keracunan. Keracunan logam mangan seringkali bersifat kronis sebagai akibat inhalasi debu dan uap logam. Gejala yang timbul berupa gejala susunan syaraf, insomnia, kemudian lemah pada kaki dan otot muka sehingga ekspresi muka menjadi beku dan muka tampak seperti topeng. Bila pemaparan berlanjut, maka dapat menyebabkan korban berbicara dengan sangat melambat dan monoton yang disebut sebagai hiperrefleksi (Slamet, 2014).

2. Tinjauan Umum Logam Fe

Besi adalah salah satu elemen kimiawi yang dapat ditemui pada hampir setiap tempat di bumi dan merupakan logam terpenting dalam kehidupan manusia. Logam besi ditemukan dalam inti bumi berupa hematit. Kebanyakan besi di alam berada dalam bentuk hematite (Fe_2O_3), magnetite ($\text{FeO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$), limonite ($\text{FeO}(\text{OH})$), dan siderite (FeCO_3). Besi murni cukup reaktif dan dalam udara lembab cepat teroksidasi membentuk besi(III) oksida hidrat (karat). Senyawa besi(II) umumnya berwarna hijau muda, sedangkan besi(III) berwarna kuning atau oranye (Atkins dkk., 2010; Cotton dkk., 1987).

Besi merupakan logam yang dikelompokkan kedalam elemen mikro esensial yang sangat berperan dalam pembentukan haemoglobin (Hb) (Darmono, 1999). Besi merupakan logam yang berwarna putih-perak dalam bentuk murninya dan memiliki karakteristik kukuh dan liat. Dalam tabel periodik, besi mempunyai simbol Fe dan nomor atom 26 dan terletak pada golongan VIIIB. Logam ini memiliki massa atom relatif sebesar 55,85 g/mol dan melebur pada suhu 1535°C. Logam Besi jarang terdapat dalam bentuk murninya; biasanya terdapat sejumlah kecil zat pencemar seperti karbida, silisida, fosfida, dan sulfida dari besi, serta sedikit grafit. Zat-zat pencemar dalam besi memiliki peranan penting dalam kekuatan struktur besi (Svehla, 1990).

Besi memiliki sifat paramagnetik sehingga dapat dimagnetkan. Besi dapat larut dalam asam klorida encer atau pekat dan asam sulfat encer menghasilkan garam besi(II) dan gas hidrogen. Besi yang dilarutkan dalam asam sulfat pekat yang panas menghasilkan ion-ion besi(III) dan belerang dioksida (Svehla, 1990).

E. Penyakit Tuberkulosis

Penyakit tuberkulosis (TB) merupakan penyakit infeksi menular yang dapat menyerang paru dan berbagai organ atau jaringan tubuh lainnya. Sekitar 80% bakteri TB menyerang organ paru-paru. TB disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis* (Andayani, 2020; Pratiwi, 2020; Nikmawati dkk., 2006). TB dapat menyerang semua usia dengan kondisi klinis yang berbeda-beda atau tanpa dengan gejala sama sekali hingga manifestasi berat (Kenedyanti & Sulistyorini, 2017).

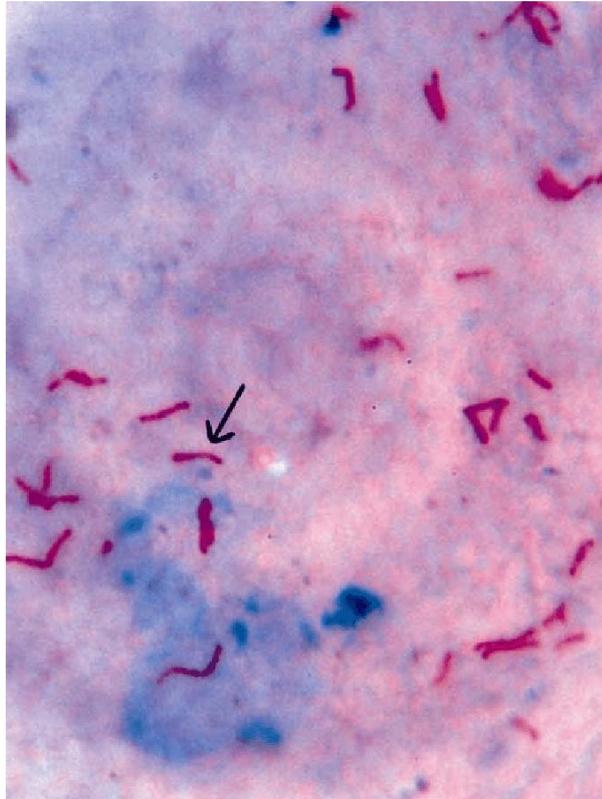
Masuknya *M. tuberculosis* ke dalam organ paru menyebabkan infeksi pada paru-paru dan akan terjadi pertumbuhan bakteri yang berbentuk globular dengan reaksi imunologis. Sel-sel pada dinding paru-paru akan berusaha menghambat bakteri ini melalui mekanisme alamiahnya dengan membentuk jaringan parut. Perkembangan *M. tuberculosis* dalam tubuh manusia bergantung kepada sistem kekebalan tubuh manusia. Seseorang dengan daya tahan tubuh yang baik akan mempertahankan *tuberkel* tetap dorman sepanjang hidupnya (Endahyani dkk., 2010).

TB adalah penyakit menular yang masih menjadi perhatian dunia hingga sekarang karena belum ada satu negara pun di dunia yang bebas dari TB (Kenedyanti & Sulistyorini, 2017). TB dapat berkembang cepat di dalam tubuh karena memiliki kemampuan untuk memperbanyak diri di dalam sel-sel fagosit (Pratiwi, 2020).

Gejala utama dari TB adalah batuk selama dua minggu atau lebih yang disertai dengan gejala tambahan seperti dahak bercampur darah, sesak napas, badan lemas, nafsu makan menurun, berat badan menurun, berkeringat malam hari tanpa kegiatan fisik, serta demam lebih dari satu bulan. TB ditularkan melalui udara (*droplet nucle*) ketika seorang pasien dengan TB mengalami batuk, bersin atau berbicara dan terdapat percikan ludah yang mengandung bakteri tersebut terhirup oleh orang lain saat bernapas dan terhisap ke dalam paru orang sehat (Veryanti dkk., 2019).

F. *Mycobacterium tuberculosis*

Mycobacterium tuberculosis termasuk bakteri gram positif, berbentuk batang, struktur dinding selnya tersusun atas kompleks lipida glikolipida yang memiliki zat lilin (*wax*) sehingga sulit ditembus zat kimia. *M. tuberculosis* teridentifikasi tahan terhadap asam pada pewarnaan saat pemeriksaan dahak dengan cara mikroskopik sehingga dikenal dengan basil tahan asam (BTA). *M. tuberculosis* mampu bertahan hidup pada kondisi lembab dan gelap sehingga rentan terhadap sinar matahari langsung. Tidak hanya itu bakteri ini bersifat dorman (tidak aktif atau tertidur) di dalam jaringan tubuh dalam waktu yang sangat lama. (Pratiwi, 2020). Pengamatan dengan bantuan mikroskop diperlihatkan bentuk dari *M. tuberculosis* dapat dilihat pada **Gambar 4**.

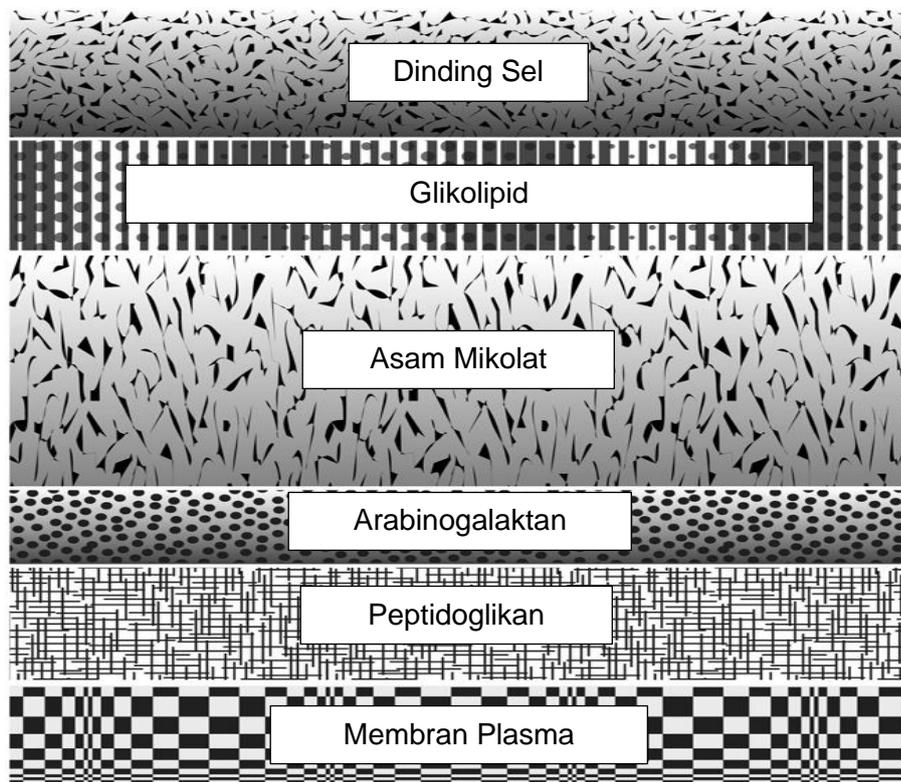


Gambar 4. Bakteri *Mycobacterium tuberculosis* (Dubey dkk., 2012)

M. tuberculosis adalah kuman obligat aerob dengan pertumbuhan optimal pada suhu 35-37°C sehingga bakteri ini lebih suka hidup pada paru-paru sebelah kanan yang mengandung saturasi oksigen lebih tinggi dibanding paru-paru sebelah kiri (Darlina, 2015). *M. tuberculosis* dapat dideteksi dengan teknik *Polymerase Chain Reaction* (PCR), pemeriksaan mikroskopik, dan kultur bakteri (Ramadhan dkk., 2017). Metode kultur adalah metode untuk membiakkan *M. tuberculosis* yang paling murah setelah mikroskopis namun memerlukan waktu lama. Kultur dapat dibiakkan dengan menggunakan Medium Lowenstein Jensen. Membiakkan *M. tuberculosis* dinilai sebagai sebuah standar pemeriksaan untuk kasus tuberkulosis (Ariami dkk., 2014).

Teknik mikroskopis dalam identifikasi *M. tuberculosis* dapat dilakukan berdasarkan reaksi pewarnaan *Zhiel-Neelsen acid-fast*. Reaksi pewarnaan ini melibatkan asam lemak α -alkil dan β -hidroksi yang terletak di bagian membran permukaan sel. Membran permukaan sel *M. tuberculosis* dapat dikatakan sangat unik karena terdiri dari lapisan asam lemak yang memiliki permeabilitas yang

sangat rendah, sehingga menyebabkan pertumbuhan sel menjadi lambat (Quadri, 2014). Membran ini terdiri dari lapisan polipeptida, lapisan peptidoglikan, asil glikolipid, dan sulfolipid seperti terlihat pada **Gambar 5**. Di bawah lapisan dinding sel terdapat lapisan arabinogalaktan dan peptidoglikan. Lapisan ini tepat berada di atas membran plasma (Brooks dkk., 2013). Di dalam membran plasma, terdapat protein porin yang berfungsi sebagai pori-pori bagi molekul yang berdifusi keluar atau masuk ke dalam *M. tuberculosis* (Quadri, 2014).

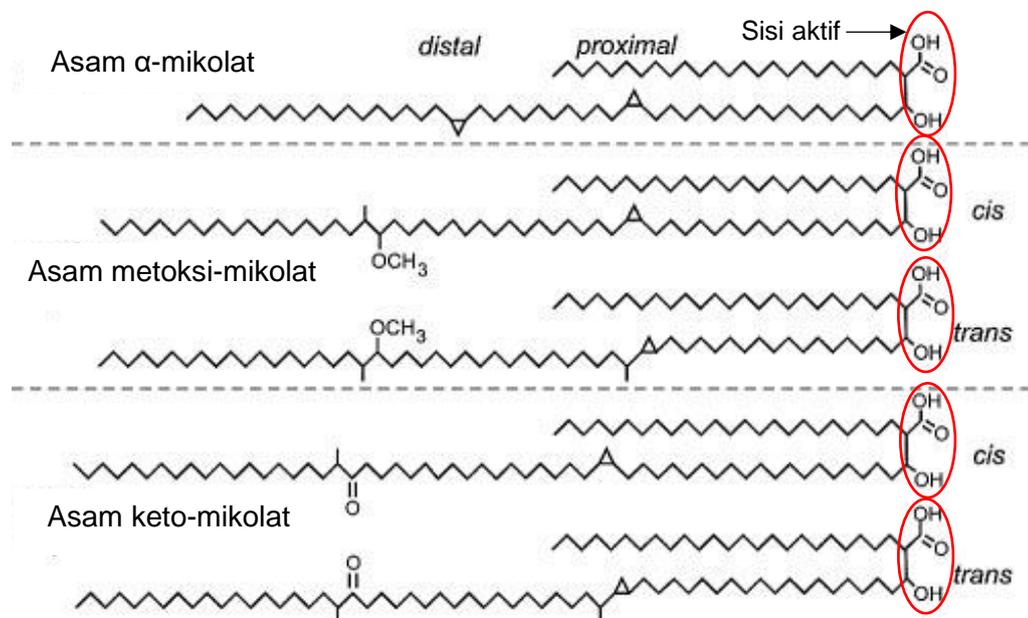


Gambar 5. Lapisan membran permukaan sel *Mycobacterium tuberculosis* (Quadri, 2014)

Di antara lapisan glikolipid dan arabinogalaktan, terdapat asam mikolat. Asam mikolat adalah asam lemak rantai panjang α -alkil β -hidroksi yang memiliki jumlah atom karbon antara 60 hingga 90 karbon dengan atau tanpa lapisan lilin. Asam mikolat merupakan komponen utama dinding sel *M. tuberculosis* yang jumlahnya sekitar 50% dari berat kering sel. Asam mikolat membentuk 'cangkang' lipid di sekeliling sel dan memengaruhi permeabilitas sel. Asam ini diduga merupakan penentu virulensi *M. tuberculosis* (Brooks dkk., 2013).

Asam mikolat merupakan asam lemak yang memiliki rantai samping gugus α -alkil. Jumlah atom karbon pada asam mikolat *M. tuberculosis* berkisar antara C54 hingga C63 dan memiliki jumlah atom karbon pada rantai samping C22 hingga

C24. Pada dinding sel *M. tuberculosis* terdapat tiga jenis asam mikolat, yaitu alfa, keto- dan metoksi mikolat seperti terlihat pada **Gambar 6** (Quadri, 2014). Pada dinding sel *M. tuberculosis*, kandungan asam α -mikolat lebih dari 70%, sedangkan asam metoksi-mikolat sebanyak 10% dan asam keto-mikolat sebanyak 15% dari total kandungan asam mikolat yang terdapat pada dinding sel *M. tuberculosis*. Pada struktur asam mikolat, terdapat cincin siklopropana yang berfungsi sebagai pemberi karakter pada dinding sel dan melindungi bakteri dari hidrogen peroksida. Struktur cincin siklopropana pada asam mikolat terdapat pada posisi cis- untuk asam α -mikolat, sedangkan posisi cis- dan trans- untuk asam keto- dan metoksi-mikolat (Takayama dkk., 2005).



Gambar 6. Struktur asam mikolat *Mycobacterium tuberculosis* (Takayama dkk., 2005)

1. Taksonomi *Mycobacterium tuberculosis*

M. tuberculosis telah menginfeksi lebih dari sepertiga populasi di dunia (Forrellad dkk., 2013). Pada tahun 2021, secara global diperkirakan terdapat penambahan kasus sekitar sepuluh juta enam ratus ribu penderita TB dan Indonesia menjadi negara kedua terbesar setelah India dengan persentase kasus sebesar 9,2% kasus dari total kasus TB ditemukan di Indonesia (*World Health Organization*, 2022).

Taksonomi *M. tuberculosis* menurut Buntuan (2014) adalah sebagai berikut:

Kerajaan	: Bacteria
Filum	: Actinobacteria
Ordo	: Actinomycetales
Famili	: Mycobacteriaceae
Genus	: Mycobacterium
Spesies	: <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (<i>M. tuberculosis</i>)

2. Cara Penularan Penyakit Tuberkulosis

Bakteri *M. tuberculosis* masuk ke dalam tubuh manusia melalui udara yang terhirup oleh sistem pernapasan ke organ paru-paru. Penularan penyakit TB dari orang ke orang terjadi melalui kontak yang erat yang bersumber dari penderita TB dengan BTA positif. Penulaaran terjadi ketika seorang penderita TB bersin atau batuk tanpa menutup hidung dan mulutnya, ia akan menyebarkan bakteri tersebut ke udara dalam bentuk percikan dahak (*droplet nuclei*). Seseorang dapat terinfeksi jika terhirup *droplet* tersebut (Djojodibroto, 2007).

M. tuberculosis dapat bertahan beberapa jam di udara pada suhu kamar dengan pencahayaan sinar matahari langsung yang minim, serta ruangan dengan keadaan gelap dan lembab (Djojodibroto, 2007).

3. Obat Anti Tuberkulosis

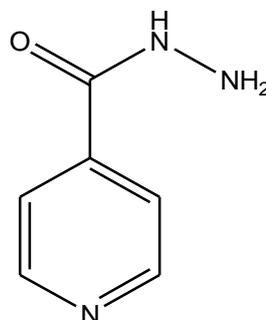
Obat anti tuberkulosis (OAT) adalah antibiotik sintetik yang digunakan dengan maksud untuk membunuh bakteri *M. tuberculosis*. Bakteri *M. tuberculosis* dapat diatasi dengan pemberian isoniazid, rifampisin, pirazinamid, etambutol, dan streptomisin sebagai obat lini pertama dan kanamisin, kapreomisin, etionamida, sikloserin, ofloksasin, dan siprofloksasin sebagai obat lini kedua. Obat lini kedua lebih toksik dan hanya digunakan pada terapi dengan kasus gagal pengobatan (Brooks dkk., 2013). Pemberian obat dalam jangka waktu panjang dapat menyebabkan terjadinya resistensi terhadap *M. tuberculosis*. Resistensi *M. tuberculosis* terhadap obat disebabkan karena adanya mutasi gen. Selain itu, resistensi juga terjadi karena pengaruh seleksi strain selama proses terapi. *M.*

tuberculosis resisten secara alami terhadap antibiotik terjadi karena struktur dari dinding sel yang mengandung mikolat, sehingga permeabilitas rendah terhadap beragam antibiotik. Hal ini terjadi karena porin pada *M. tuberculosis* tidak mudah dilalui zat terlarut dalam konsentrasi rendah dan inaktivasi enzim terhadap obat (Widodo dkk., 2016).

Pertumbuhan *M. tuberculosis* dapat dihambat dengan pemberian senyawa kompleks terhadap penderita TB. Senyawa kompleks dapat menghambat pertumbuhan *M. tuberculosis* karena adanya ion logam pusat yang dapat bereaksi dengan sisi aktif dari asam mikolat pada bakteri sehingga logam dapat masuk ke dalam dinding sel *M. tuberculosis* dengan bantuan ligan sebagai mobilisator. Menurut konsep HSAB, logam yang tergolong asam keras dapat bereaksi dengan gugus OH dan O yang tergolong ke dalam basa keras pada struktur asam mikolat. Selain itu, adanya elektron bebas dari atom O dapat menyebabkan terjadinya ikatan koordinasi dan akan membentuk khelat. Pada saat terjadi reaksi seperti ini maka sisi aktif dari asam mikolat menjadi rusak sehingga senyawa kompleks mampu menghambat pertumbuhan *M. tuberculosis* (Yusuf, 2014).

4. Isoniazid

Isoniazid (INH) merupakan derivat asam isonikotinat yang berkhasiat sebagai obat TB yang paling kuat terhadap *M. tuberculosis* (dalam fase istirahat) dan bersifat bakterisida terhadap basil yang tumbuh pesat. Obat ini masih tetap merupakan obat kemoterapi terpenting terhadap berbagai tipe TB dan selalu dalam bentuk kombinasi dengan rifampisin dan pirazinamid (Tjay & Rahardja, 2007). Struktur kimia INH dapat dilihat pada **Gambar 7**.



Gambar 7. Struktur kimia Isoniazid

INH merupakan salah satu obat anti tuberkulosis lini pertama yang penting karena sangat peka terhadap *M. tuberculosis*. INH masuk ke dalam sel *M. tuberculosis* sebagai *prodrug* dengan berdifusi secara pasif, kemudian diaktifkan oleh enzim katalase-peroksidase yang diekspresikan oleh gen KatG *M. tuberculosis* untuk menjadi bentuk aktifnya. INH aktif kemudian akan menghambat biosintesis asam mikolat (*long chain α -branched β -hydroxylated fatty acids*) yang merupakan unsur penting dalam pembentukan dinding sel *M. tuberculosis* (Siregar, 2015).

Penggunaan INH dalam jangka waktu tertentu memiliki efek samping yang fatal bagi penggunaannya. Efek samping INH dapat menimbulkan reaksi hipersensitivitas, neuritis perifer, dan mencetuskan kejang. Selain itu, INH dapat menimbulkan ikterus dan kerusakan hati yang fatal akibat terjadinya nekrosis multilobular. Hepatitis karena pemberian isoniazid terjadi sekitar minggu ke 4-8 setelah pengobatan dimulai (Gunawan dkk., 2007).

5. Medium Lowenstein Jensen

Kultur *M. tuberculosis* dari dahak penderita merupakan *gold standard* untuk penegakan diagnosa TB saat ini. Medium yang umum digunakan adalah medium Lowenstein Jensen (LJ). LJ merupakan medium berbasis telur yang digabungkan dengan penggunaan elektrolit dan *malachite green*. Medium ini direkomendasikan untuk digunakan sebagai media isolasi, kultur dan studi kerentanan terhadap antibiotik. Media LJ juga dapat digunakan dalam diagnosis infeksi *Mycobacterium* (Munawaroh dkk., 2015).

Diagnosis infeksi *Mycobacterium* dapat dilakukan dengan melihat daya hambat obat terhadap bakteri *M. tuberculosis*. Uji daya hambat bakteri *M. tuberculosis* dengan metode Lowenstein-Jensen lebih efektif jika dibandingkan dengan uji lain yang serupa misalnya Ogawa. Hal ini didasarkan pada hasil pengamatan uji kecepatan kultur sputum *M. tuberculosis* pada medium Ogawa dan medium LJ yang menunjukkan bahwa medium LJ memiliki sensitivitas baik dari sisi kecepatan tumbuh maupun jumlah koloni yang tumbuh pada bakteri *M. tuberculosis*. Sensitivitas medium LJ dipengaruhi oleh komposisi dari medium LJ itu sendiri, seperti yang terlihat pada **Tabel 2** (Ariami dkk., 2014).

Formula dasar medium Lowenstein-Jensen adalah gliserat-telur. Kandungan senyawa pada medium ini berfungsi untuk menyediakan asam lemak dan protein utama untuk metabolisme *M. tuberculosis*. Gliserol adalah sumber karbon dan energi yang cocok untuk pertumbuhan tuberkel basilus pada manusia. Asparagin dan asam ribonukleat (RNA) merupakan sumber nitrogen dan perangsang pertumbuhan bakteri. Kandungan *malachite green* dalam medium LJ diketahui berfungsi untuk menghambat pertumbuhan bakteri yang tidak diinginkan. Koagulasi albumin telur selama proses inspisasi menghasilkan medium padat untuk proses inokulasi (Kartina, 2013).

Tabel 2. Komposisi medium LJ (Acumedia, 2017)

Komposisi	Jumlah kebutuhan
L-Asparagin	3.6 g
Monopotasium fosfat	2.5 g
Magnesium sulfat	0.24 g
Sodium sitrat	0.6 g
<i>Malachite green</i>	0.4 g
Tepung kentang	30 g
Gliserol	12 mL
Telur	1000 mL

G. Antibakteri

Antibakteri adalah senyawa yang digunakan untuk mengendalikan pertumbuhan bakteri yang bersifat merugikan. Senyawa antibakteri dapat mengganggu pertumbuhan atau metabolisme bakteri. Pengendalian pertumbuhan mikroorganisme bertujuan untuk mencegah penyebaran penyakit dan infeksi, membasmi mikroorganisme pada inang yang terinfeksi, dan mencegah pembusukan serta kerusakan bahan oleh mikroorganisme (Marfiah dkk., 2018). Antibakteri dapat diproduksi oleh mikroorganisme dan dalam konsentrasi kecil mampu menghambat dan bahkan membunuh proses kehidupan mikroorganisme (Menon & Satria, 2017).

Senyawa antibakteri dapat memiliki efek antibakteri, bakterisida dan bakteriolitik (Pelczar & Chan, 1988). Mekanisme antibakteri dapat dibagi menjadi lima jenis, yaitu penghambatan sintesis dinding sel mikroba, penghancuran keutuhan dinding sel mikroba, penghambatan sintesis protein sel mikroba, penghambatan sintesis asam nukleat, dan penghancuran asam nukleat sel mikroba (Sulistyo, 1971). Beberapa senyawa metabolit sekunder, seperti persenyawaan fenolik (fenolat, tanin dan flavonoid), alkaloid, saponin dan terpenoid dapat dimanfaatkan sebagai antibakteri (Tristiyanto, 2009).

Tannin sebagai antibakteri berkerja dengan menginaktivasi *adhesin* sehingga bakteri tidak dapat menempel pada sel epitel hospes. Mekanisme polifenol sebagai agen antibakteri berperan sebagai toksin dalam protoplasma, merusak dan menembus dinding sel, mengendapkan protein sel bakteri, menginaktifkan enzim, dan menyebabkan kebocoran sel. Senyawa fenolik bermolekul besar mampu menginaktifkan enzim essensial di dalam sel bakteri meskipun dalam konsentrasi yang sangat rendah. Flavonoid akan mengakibatkan terjadinya lisis dan menghambat proses pembentukan dinding sel. Alkaloid mempunyai mekanisme penghambatan dengan cara berikatan dengan DNA. Alkaloid memiliki gugus basa yang mengandung nitrogen yang akan bereaksi dengan senyawa asam pada bakteri seperti DNA. DNA merupakan penyusun utama inti sel. Dengan terganggunya DNA maka sintesis protein dan asam nukleat dalam sel akan terganggu. Hal ini mengakibatkan metabolisme sel terganggu sehingga pertumbuhan bakteri terhambat atau mengalami kematian. Saponin merupakan zat alkaloid yang dapat merusak asam (DNA dan RNA) bakteri. Saponin bekerja dengan meningkatkan permeabilitas membran sel sehingga membran menjadi tidak stabil dan mengakibatkan hemolisis sel. Mekanisme terpenoid sebagai antibakteri adalah bereaksi dengan porin (protein transmembran) pada membran luar dinding sel bakteri kemudian membentuk ikatan polimer yang kuat sehingga mengakibatkan rusaknya porin. Rusaknya porin yang merupakan pintu keluar masuknya senyawa yang akan mengurangi permeabilitas dinding sel bakteri yang akan mengakibatkan sel bakteri akan kekurangan nutrisi, sehingga pertumbuhan bakteri terhambat atau mati (Rosidah dkk., 2014; Suryati dkk., 2017).

Bakteri gram positif dan bakteri gram negatif bereaksi berbeda terhadap senyawa antibakteri. Bakteri gram positif lebih sensitif terhadap senyawa

antibakteri non-polar. Di sisi lain, bakteri gram negatif lebih sensitif terhadap senyawa antibakteri polar. Perbedaan respon bakteri gram positif dan bakteri gram negatif terhadap senyawa antibakteri disebabkan oleh perbedaan komposisi dasar dinding sel bakteri gram positif dengan komposisi dasar dinding sel bakteri gram negatif (Branen & Davidson, 1993). Dinding sel bakteri gram positif mengandung 90% peptidoglikan, serta lapisan tipis asam teikoat dan asam teikuronat yang bermuatan negatif. Sedangkan dinding sel bakteri gram negatif mengandung 5-10% peptidoglikan, selebihnya terdiri dari protein, lipopolisakarida dan lipoprotein. Lapisan tersebut merupakan lapisan lipid kedua yang disebut lipopolisakarida. Lapisan tersebut tidak hanya tersusun oleh fosfolipid, tetapi juga mengandung polisakarida dan protein (Madigan dkk., 2003).

Uji aktivitas antibakteri dapat dilakukan dengan metode difusi dan metode pengenceran. *Disc diffusion test* atau uji difusi disk dilakukan dengan mengukur diameter zona bening (*clear zone*) yang merupakan petunjuk adanya respon penghambatan pertumbuhan bakteri oleh suatu senyawa antibakteri dalam ekstrak (Hermawan dkk., 2007).

H. Spektrofotometri

1. Spektrofotometri UV-Vis

Senyawa kompleks yang berasal dari logam transisi kebanyakan memiliki warna yang khas. Hal ini menunjukkan adanya absorpsi di daerah sinar tampak dari elektron yang dieksitasi oleh cahaya tampak dari tingkat energi orbital molekul senyawa kompleks yang diisi elektron ke tingkat energi yang kosong. Bila perbedaan energi antar orbital yang dapat mengalami transisi disebut ΔE , frekuensi absorpsi ν diberikan oleh persamaan $\Delta E = h\nu$ (Saito, 1996).

Pengukuran absorbansi dan transmitansi dalam spektroskopi ultraviolet dan sinar tampak digunakan untuk analisis kualitatif dan kuantitatif. Absorbansi spesies berlangsung dalam dua tahap, yaitu eksitasi akibat absorpsi foton pada tahap pertama dan relaksasi pada tahap kedua (Khopkar, 2008).

Menurut Khopkar (2008), spektroskopi absorpsi berguna untuk mengkarakterisasikan gugus fungsi dalam suatu molekul dan untuk analisis kuantitatif. Spesies yang mengabsorpsi dapat melakukan transisi, meliputi:

- a) Elektron, π , σ , n yang terjadi pada molekul-molekul organik dan sebagian kecil anion anorganik karena molekul mengabsorpsi radiasi elektromagnetik yang diakibatkan oleh elektron valensi. Molekul akan tereksitasi ke tingkat energi yang lebih tinggi. Absorpsi terjadi dalam daerah UV vakum (<185 nm), sedangkan kromofor dengan energi eksitasi yang rendah memiliki daerah absorpsi di atas 180 nm.
- b) Absorpsi yang melibatkan elektron pada sub kulit d dan f . Unsur- unsur blok d mengabsorpsi pada daerah UV dan daerah tampak. Transisi logam golongan f terjadi akibat elektron pada orbital f .
- c) Spektrum absorpsi transfer muatan yang merupakan cara yang peka untuk menemukan spesies absorpsi.

Transisi elektronik yang dihasilkan oleh pemompaan optis (cahaya) diklasifikasikan menjadi dua golongan. Bila kedua orbital molekul yang memungkinkan transisi memiliki karakter utama d , transisinya disebut transisi $d-d$ atau transisi medan ligan dan panjang gelombang absorpsinya bergantung sekali pada pembelahan medan ligan. Bila satu dari dua orbital memiliki karakter utama logam dan orbital yang lain memiliki karakter ligan, transisinya disebut transfer muatan. Transisi transfer muatan diklasifikasikan atas transfer muatan logam ke ligan (*metal (M) to ligand (L) charge-transfers* (MLCT)) dan transfer muatan ligan ke logam (*ligand (L) to metal (M) charge-transfers* (LMCT)). MLCT akan muncul bila ligan memiliki orbital π^* berenergi rendah, sedangkan LMCT akan muncul bila ligan memiliki pasangan elektron non-ikatan yang energinya cukup tinggi atau logamnya memiliki orbital berenergi rendah yang kosong (Saito, 1996).

2. Spektrofotometri Infra Merah

Spektrofotometri infra merah (IR) sangat penting dalam kimia modern, terutama dalam daerah organik karena alat spektrofotometri infra merah (spektrofotometer IR) digunakan untuk mendeteksi gugus fungsi, mengidentifikasi senyawa dan menganalisis campuran (Day & Underwood, 2002). Spektrofotometri

IR juga digunakan untuk penentuan struktur, khususnya senyawa organik dan untuk analisis kuantitatif, seperti analisis kuantitatif untuk pencemar udara (Khopkar, 2008).

Spektrofotometri IR memiliki daerah radiasi yang berkisar pada bilangan gelombang 12800-10 cm^{-1} atau panjang gelombang 0,78-1000 μm . Daerah radiasi IR terbagi menjadi daerah IR dekat (12800-4000 cm^{-1} ; $3,8-1,2 \times 10^{14}$ Hz; 0,78-2,5 μm), daerah IR tengah (4000-200 cm^{-1} ; $0,012-6 \times 10^{14}$ Hz; 2,5-5 μm), dan daerah IR jauh (200-10 cm^{-1} ; $60-3 \times 10^{11}$ Hz; 50-1000 μm). Daerah IR yang paling banyak digunakan untuk berbagai keperluan praktis adalah daerah IR tengah dengan bilangan gelombang 4000-690 cm^{-1} ($12-2 \times 10^{13}$ Hz; 2,5-1,5 μm) (Khopkar, 2008).

Pengerjaan sampel dengan menggunakan spektroskopi IR dapat dilakukan dengan Teknik pellet KBr, yaitu dengan mencampur sampel dengan KBr sampai homogen, kemudian campuran tersebut ditekan sampai menjadi pellet yang transparan dengan alat penekan hidrolik (Khopkar, 2008).

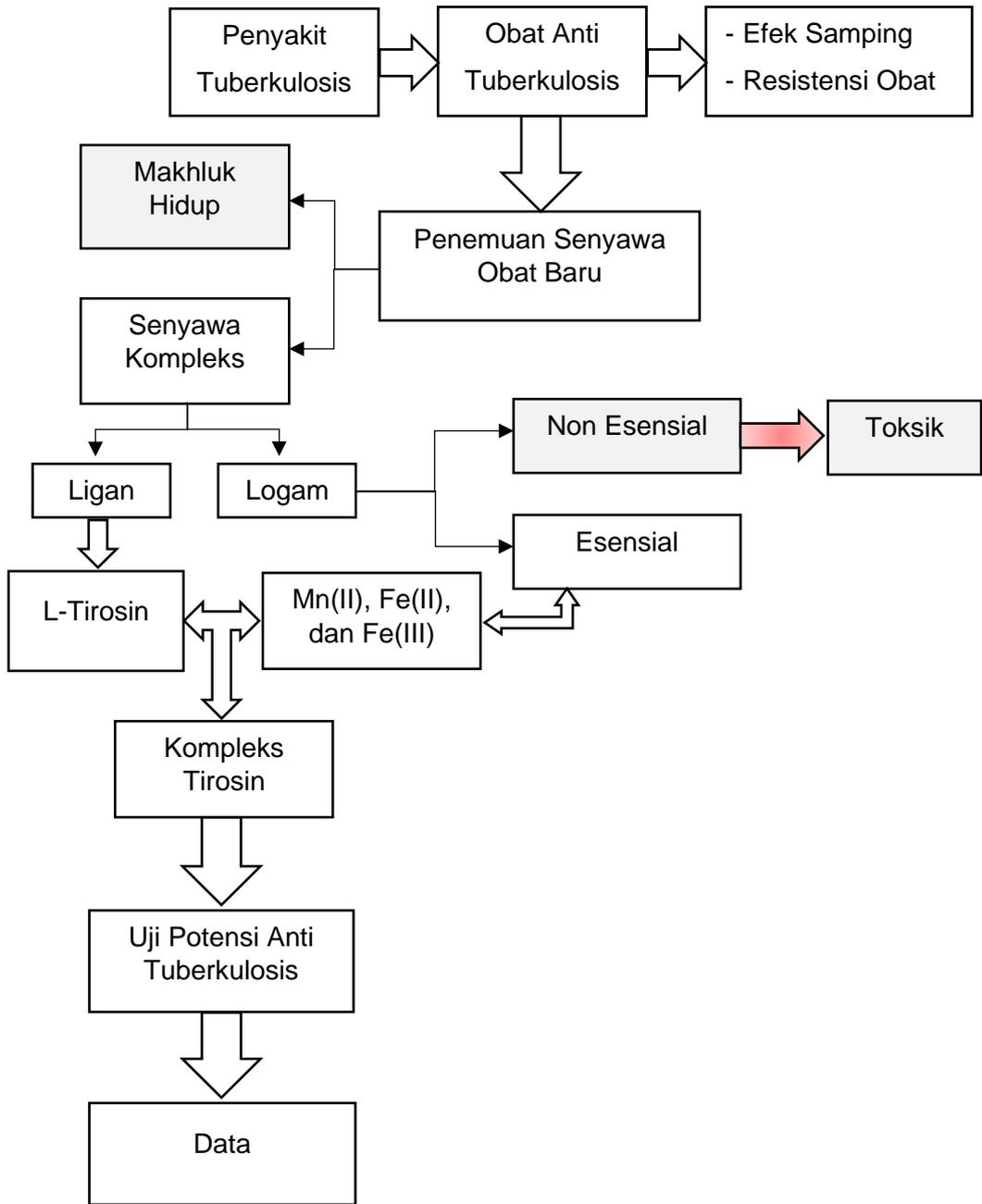
I. Kerangka Konseptual

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit yang disebabkan oleh infeksi bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Penyakit ini merupakan penyakit mematikan kedua di dunia setelah Covid-19 yang tercatat pada tahun 2021. Terdapat 9,2% kasus penyakit TB di dunia ditemukan di Indonesia sehingga menempatkan Indonesia diposisi kedua setelah India (*World Health Organization, 2022*). Tingginya angka penderita penyakit tuberkulosis dan dengan adanya *resistensi multi drug* (MDR) serta efek samping obat sehingga diperlukan penemuan senyawa obat baru untuk menanggulangi masalah ini.

Penemuan senyawa obat baru sebagai upaya dalam menangani TB telah banyak dilakukan dengan penemuan antimikroba, baik antibakteri maupun antijamur yang berasal dari makhluk hidup, seperti hewan, tumbuh-tumbuhan, dan mikroorganisme. Selain itu, salah satu upaya untuk menemukan senyawa obat baru dilakukan melalui sintesis senyawa kompleks. Beberapa hasil penelitian telah diketahui bahwa senyawa kompleks memiliki aplikasi yang sangat luas diberbagai bidang, salah satunya adalah sebagai anti tuberkulosis.

Belum banyak yang mengetahui bahwa ion logam, seperti Mn(II), Fe(II), dan Fe(III) dapat disintesis membentuk senyawa kompleks dengan ligan L-tirosin. Selain itu, senyawa kompleks tirosin juga dapat berpotensi sebagai antibakteri. Senyawa kompleks tirosin dibuat dengan menggunakan metode pendesakan langsung, dimana pada metode ini pencampuran larutan antara logam dan ligan dilakukan tanpa bantuan pemanasan.

Kebanyakan kompleks tirosin dibuat dengan menggunakan ion logam non-esensial yang dalam kadar tertentu dapat berbahaya bagi tubuh, namun hingga saat ini penelitian mengenai pembentukan senyawa kompleks tirosin dengan menggunakan logam esensial, seperti Mn(II), Fe(II), dan Fe(III) belum ada yang teliti. Oleh karena itu dilakukan penelitian mengenai senyawa kompleks yang berasal dari ion logam Mn(II), Fe(II) dan Fe(III) yang relatif tidak toksik sehingga dapat dimodifikasi dengan mengkomplekskannya dengan ligan yang tepat seperti L-tirosin. Senyawa kompleks yang berhasil disintesis kemudian diuji potensi bioaktivitasnya terhadap *M. tuberculosis*. Skema kerangka konseptual pada penelitian ini dapat dilihat pada **Gambar 8**.



Gambar 8. Skema kerangka konseptual

J. Hipotesis

Berdasarkan penguraian diatas, maka dapat disusun hipotesis dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Senyawa kompleks dapat disintesis dari ion logam Mn(II), Fe(II) dan Fe(III) dengan ligan L-tirosin.
2. Senyawa kompleks yang disintesis dari ion logam Mn(II), Fe(II) dan Fe(III) dengan ligan L-tirosin memiliki karakteristik fisik dan kimia tertentu.
3. Senyawa kompleks hasil sintesis antara ion logam Mn(II), Fe(II), dan Fe(III) dengan ligan L-tirosin memiliki aktivitas sebagai anti tuberkulosis yang dapat menghambat pertumbuhan bakteri *M. tuberculosis*.