

**SINTESIS, STUDI DOCKING MOLEKULAR DAN  
KARAKTERISASI SENYAWA KOMPLEKS LOGAM  
ESENSIAL Fe(II) DAN Mn(II) YANG DIREAKSIKAN DENGAN  
PROLINDITIOKARBAMAT SERTA UJI AKTIVITASNYA  
SEBAGAI ANTIKANKER PAYUDARA (MCF-7)**

*SYNTHESIS, MOLECULAR DOCKING STUDY AND  
CHARACTERIZATION OF ESSENTIAL METAL COMPOUNDS  
Reacting Fe(II) AND Mn(II) WITH  
PROLINEDITHIOCARBAMATE AND TESTING THE ACTIVITY  
AS BREAST ANTICANCER (MCF-7)*

**SULISTIANI JARRE**



**PROGRAM STUDI MAGISTER KIMIA  
DEPARTEMEN KIMIA  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2022**

**SINTESIS, STUDI DOCKING MOLEKULAR DAN  
KARAKTERISASI SENYAWA KOMPLEKS LOGAM  
ESENSIAL Fe(II) DAN Mn(II) YANG DIREAKSIKAN DENGAN  
PROLINDITIOKARBAMAT SERTA UJI AKTIVITASNYA  
SEBAGAI ANTIKANKER PAYUDARA (MCF-7)**

Tesis

sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar megister

Program Studi Kimia

Disusun dan diajukan oleh

SULISTIANI JARRE

H012202010

kepada

**PROGRAM STUDI MAGISTER KIMIA  
DEPARTEMEN KIMIA  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2022**

**SINTESIS, STUDI DOCKING MOLEKULAR DAN KARAKTERISASI  
SENYAWA KOMPLEKS DARI LOGAM ESENSIAL Fe(II) DAN Mn(II)  
YANG DIREAKSIKAN DENGAN PROLINDITIOKARBAMAT SERTA UJI  
AKTIVITASNYA SEBAGAI ANTIKANKER PAYUDARA (MCF-7)**

Disusun dan diajukan oleh

**SULISTIANI JARRE**

**NOMOR POKOK: H012202010**

Telah dipertahankan dihadapan Panitia Ujian Tesis  
pada tanggal **28 November 2022**

Dan dinyatakan memenuhi syarat

Menyetujui:

Komisi penasehat

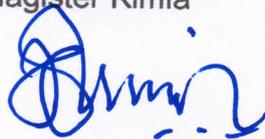


Dr. Indah Raya., M.Si



Dr. dr. Prihantono Sp.B(K) Onk M.Kes

Ketua Program Studi  
Magister Kimia



Dr. Hasnah Natsir, M.Si

Dekan Fakultas MIPA  
Universitas Hasanuddin



Dr. Eng Amiruddin, M.Si

**PERNYATAAN KEASLIAN TESIS  
DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA**

Yang bertanda tangan di bawah ini

Nama : Sulistiani Jarre

NIM : H012202010

Program Studi : Magister Kimia

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis berjudul "Sintesis, Studi Docking Molekular dan Karakterisasi Senyawa Kompleks Logam Esensial Fe(II) dan Mn(II) yang Direaksikan dengan Prolinditiokarbamat serta Uji Aktivitasnya Sebagai Antikanker Payudara (MCF-7)" adalah benar karya saya dengan arahan dari komisi pembimbing (Dr. Indah Raya., M.Si sebagai Pembimbing Utama dan Dr.dr.Prihantono Sp.B(K) Onk M.Kes sebagai Pembimbing Pendamping). Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi mana pun. 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 Jurnal Egyptian Journal Chemistry, doi:10.21608/EJCHEM.2022.149508.6466 sebagai artikel dengan judul "Synthesis, characterization, potensi anticancer activity, and molecular docking studies of Fe(II)Prolinedithiocarbamate complex on MCF-7 breast cancer cell lines".

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

Makassar, 25 November 2022



Sulistiani Jarre

## Ucapan Terima Kasih

Alhamdulillahirabbil 'aalamiin, tiada cukup kata rasanya untuk memanjatkan puji syukur kepada Allah SWT yang dengan Keagungan-Nya dan Kasih Sayang-Nya jua, akhirnya penulis dapat menyelesaikan studi pada pendidikan tingkat Magister mulai dari awal perkuliahan hingga akhir penulisan tesis ini.

Tesis ini disusun sebagai syarat akademis dalam memperoleh gelar Magister Sains pada Program Studi Kimia, Program Pascasarjana Universitas Hasanuddin. Tesis ini merupakan laporan penelitian dengan judul "***Sintesis, Studi Docking Molekular dan Karakterisasi Senyawa Kompleks Logam Esensial Fe(II) dan Mn(II) yang Direaksikan dengan Prolinditiokarbamat serta Uji Aktivitasnya Sebagai Antikanker Payudara (MCF-7)***"

Pada kesempatan ini penulis dengan penuh kerendahan hati menyampaikan ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada Ibu Dr. Indah Raya., M.Si sebagai komisi penasehat dan Dr.dr.Prihantono Sp.B(K) Onk M.Kes sebagai anggota komisi penasehat yang telah banyak meluangkan waktunya dalam membimbing dan mengarahkan dalam menyelesaikan tesis ini. Ucapan terimakasih saya ucapkan kepada pimpinan Universitas Hasanuddin dan Departemen Kimia Universitas Hasanuddin yang telah memfasilitasi saya menempuh program magister serta para dosen dan rekan-rekan tim penelitian.

Secara khusus penghargaan dan terima kasih kepada kepada orang tua yang saya hormati dan cintai karena Allah Ibuku tersayang Sumiati dan Ayahanda Jarre yang selalu mendidik, memberikan motivasi dan mendoakan penulis. Kepada Mama mertua Hj. Zaenab dan Bapak mertua Hj.Jabbar yang selalu mendoakan. Terkhusus suami tercinta Sudarman Jabbar, S.Pd termakasih atas segala bantuan, dukungan, pengertian, dan doa yang diberikan selama ini. Anak-anakku tersayang Azzahrah dan Khalid atas pengertiannya selama mama menempuh Pendidikan. Tak lupa saya ucapkan terimakasih kepada Kepala Sekolah Bosowa School Makassar Ibu Sri Khairi S.Si., M.T yang senantiasa memberikan dukungan kepada penulis. Tiada kata terucap Semoga Allah SWT memberikan balasan pahala yang berlipat ganda. Penulis menyadari bahwa tesis ini masih memiliki banyak kekurangan, namun harapan penulis sekurang apapun karya ini mudah-mudahan ada yang bermanfaat bagi dunia ilmu pengetahuan.

Penulis

Sulistiani Jarre

## ABSTRAK

SULISTIANI JARRE. ***Sintesis, Studi Docking Molekular dan Karakterisasi Senyawa Kompleks Dari Logam Esensial Fe(II) dan Mn(II) yang Direaksikan dengan Prolinditiokarbamat serta Uji Aktivitasnya Sebagai Antikanker Payudara (MCF-7) (dibimbing oleh Indah Raya dan Prihantono).***

Penelitian ini bertujuan mensintesis dan mengkarakterisasi senyawa kompleks dari ion logam Fe(II) dan Mn(II) dengan ligan Prolinditiokarbamat, dan menguji potensi antikanker payudara MCF-7 senyawa kompleks yang berhasil disintesis. Metode yang digunakan adalah metode *in-situ*, yakni mereaksikan amino (prolin) dengan karbondisulfida dalam pelarut etanol dan garam logam dalam suasana basa. Senyawa kompleks yang dihasilkan dikarakterisasi dengan menggunakan spektroskopi UV-Vis, FT-IR, konduktometer dan titik leleh.

Hasil penelitian diperoleh dua senyawa kompleks yang berhasil disintesis yaitu : Fe(II)ProDtc dan Mn(II)ProDtc. Rendamen yang terbentuk dari senyawa kompleks Fe(II)Proline ditiokarbamat sebesar 28,37% dan Mn(II) Proline ditiokarbamat sebesar 23,70%. Kedua senyawa kompleks yang telah berhasil disintesis menunjukkan potensial aktivitas antikanker terhadap sel MCF-7. Berdasarkan hasil uji sitotoksitas kompleks terhadap sel kanker MCF-7, diperoleh kompleks Fe memiliki sitotoksitas sedang dengan  $IC_{50} = 453,96 \mu\text{g/mL}$  dan kompleks Mn diperoleh hasil sitotoksitas yang lemah terhadap sel kanker dengan  $IC_{50} 5472,50 \mu\text{g/mL}$ .

Kedua senyawa kompleks memiliki interaksi dengan protein Estrogen Reseptor alpha ( $ER-\alpha$ ), Caspase-8, dan protein O(6)-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT). Pada kompleks Mn(II)Prolineditiokarbamat - Estrogen Receptor  $\alpha$  menunjukkan sisi aktif terhadap ARG394, ALA350, LEU346, LEU349, LEU384, LEU387, MET388, LEU391, dan PHE404. Kompleks Fe(II)Prolineditiokarbamat - Estrogen Receptor  $\alpha$  menunjukkan sisi aktif terhadap ARG394, LEU346, PHE404, ALA350, LEU387, MET388, LEU391, dan LEU349. Mn(II)Prolineditiokarbamat - Caspase-8 yaitu GLN388, THR393, THR390, PHE327, LEU329, dan PHE327. Kompleks Fe(II)Prolineditiokarbamat - Caspase-8 menunjukkan sisi aktif ikatan yaitu LEU328, THR393, LEU329, dan PHE327. Sisi aktif yang ditunjukkan oleh kompleks Fe(II)Prolineditiokarbamat - O(6)-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) yaitu GLU77, LEU142, ILE76, dan TRP65. Sedangkan sisi aktif yang ditunjukkan oleh kompleks Mn(II)Prolineditiokarbamat - O(6)-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) yaitu PHE108, ARG147, VAL81, LEU103, PRO144, ILE76, dan TRP65.

Kata Kunci: senyawa kompleks, ditiokarbamat, antikanker, MCF-7, prolinditiokarbamat

## ABSTRACT

SULISTIANI JARRE. ***Synthesis, Molecular Docking Study and Characterization of Essential Metal Compounds Reacting Fe(II) and Mn(II) With Prolinedithiocarbamate and Testing the Activity As Breast Anticancer (MCF-7)*** (Supervised by Indah Raya and Prihantono)

This study aimed to synthesize and characterize complex compounds of Fe(II) and Mn(II) metal ions with prolindithiocarbamate ligands to test the anticancer potential of the complex compound MCF-7 that was successfully synthesized.

In this study was in-situ method, which is the reaction of secondary amines with carbon disulfide and metal salts in an alkaline environment. The resulting complex compounds were characterized using UV-Vis spectroscopy, FT-IR, conductometer, and melting point.

The results of the research were two complex compounds which synthesized, namely: Fe(II)ProDtc and Mn(II)ProDtc. The complex compound of Fe(II) Proline dithiocarbamate yield was 28.37%, and Mn(II) Proline dithiocarbamate was 23.70%. The two complex compounds that have been successfully synthesized and shown potential anticancer activity against MCF-7 cells. Based on the complex cytotoxicity test against MCF-7 cancer cells, the Fe complex had moderate cytotoxicity with  $IC_{50}$  = 453.96 g/mL, and the Mn complex had weak cytotoxicity results against cancer cells with  $IC_{50}$  5472.50 g/mL.

Both complex compounds have interactions with the protein Estrogen Receptor alpha ( $ER-\alpha$ ), Caspase-8, and O(6)-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT). The Mn(II)Prolinedithiocarbamate - Estrogen Receptor complex showed an active site against ARG394, ALA350, LEU346, LEU349, LEU384, LEU387, MET388, LEU391, and PHE404. The Fe(II)Prolinedithiocarbamate - Estrogen Receptor complex showed an active site against ARG394, LEU346, PHE404, ALA350, LEU387, MET388, LEU391, and LEU349. Mn(II)Prolinedithiocarbamate - Caspase-8, namely GLN388, THR393, THR390, PHE327, LEU329, and PHE327. The Fe(II)Prolinedithiocarbamate - Caspase-8 complex showed active sites namely LEU328, THR393, LEU329, and PHE327. The active sites indicated by the Fe(II)Prolinedithiocarbamate -O(6)-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) complex were GLU77, LEU142, ILE76, and TRP65. Meanwhile, the active sites indicated by the Mn(II)Prolinedithiocarbamate -O(6)-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) complex were PHE108, ARG147, VAL81, LEU103, PRO144, ILE76, and TRP65.

Keywords: complex compound, dithiocarbamate, anticancer, MCF-7, prolinedithiocarbamate

## DAFTAR ISI

	Halaman
UCAPAN TERIMAKASI .....	iv
ABSTRAK .....	v
ABSTRACT .....	vi
DAFTAR ISI .....	vii
DAFTAR TABEL .....	ix
DAFTAR GAMBAR .....	x
DAFTAR LAMPIRAN .....	xii
DAFTAR SINGKATAN .....	xiii
<b>BAB I. PENDAHULUAN</b> .....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	5
1.3 Tujuan Penelitian.....	5
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	6
2.1 Tinjauan Umum Senyawa Kompleks .....	6
2.2 Ligan .....	7
2.3 Reaksi Ion Logam Dalam Tubuh .....	10
2.4 Tinjauan Umum Logam Fe .....	11
2.5 Tinjauan Umum Logam Mn .....	12
2.6 Interaksi Ion Logam Dengan DNA .....	13
2.7 Amina.....	17
2.8 Asam Amino Prolin.....	18
2.9 Kompleks Ditiokarbamat .....	19
2.10 Tinjauan Umum Kanker MCF-7 .....	20
2.11 Studi Molekular Docking.....	21
2.12 Kerangka Pikir .....	23
2.13 Hipotesis .....	24
<b>BAB III METODE PENELITIAN</b> .....	25
3.1 Waktu dan Tempat Penelitian.....	25
3.2 Alat dan Bahan.....	25
3.2.1 Alat Penelitian.....	25

3.2.2 Bahan Penelitian .....	25
3.1 Prosedur Penelitian .....	25
3.1.1 Sintesis Senyawa Kompleks .....	25
3.1.2 Analisis Instrumentasi .....	26
3.1.3 Uji Sitotoksik Terhadap Sel Kanker Payudara (MCF-7) .....	27
3.1.4 Analalisi Molekular Docking .....	30
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>31</b>
4.1 Hasil Sintesis Senyawa Kompleks .....	31
4.2 Hasil Analisis dan Karakterisasi Senyawa Komplek .....	31
4.2.1 Titik Leleh .....	31
4.2.2 Konduktivitas .....	32
4.2.3 Analisis dengan Menggunakan Spektrofotometer UV-VIS .....	32
4.2.4 Analisis dengan Menggunakan FT-IR .....	34
4.2.5 Perkiraan Struktur Senyawa Kompleks .....	37
4.3 Nilai $IC_{50}$ dari Senyawa Kompleks Terhadap MCF-7 .....	37
4.4 Molekular Docking dari Senyawa Kompleks terhadap MCF-7 .....	39
<b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>47</b>
5.1 Kesimpulan .....	47
5.2 Saran .....	47
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>49</b>
<b>LAMPIRAN .....</b>	<b>56</b>

## DAFTAR TABEL

Nomor	Halaman
1. Klasifikasi Asam Basa Berdasarkan Konsep HSAB.....	10
2. Rendamen Senyawa Kompleks.....	31
3. Nilai titik leleh senyawa kompleks dengan ligan Prolinditiokarbamat .....	32
4. Hasil uji konduktivitas senyawa kompleks .....	32
5. Data Spektrum UV-Vis Senyawa Kompleks .....	33
6. Data serapan inframerah senyawa kompleks .....	35
7. Nilai $IC_{50}$ dari Kompleks Fe(II)ProDtc dan Mn(II)ProDtc.....	37
8. Absorbansi Hasil Uji Fe(II)Prolinditiokarbamat terhadap sel MCF-7 .....	58
9. Absorbansi Hasil Uji Mn(II)Prolinditiokarbamat terhadap sel MCF-7 .....	58
10. Kompleks senyawa dan canonical SMILES .....	60
11. Interaksi antara Kompleks Fe(II)ProDtc dan Mn(II)ProDtc terhadap protein Estrogen Receptor $\alpha$ .....	61
12. Interaksi antara Kompleks Fe(II)ProDtc dan Mn(II)ProDtc terhadap protein Caspase-8 .....	62
13. Interaksi antara Kompleks Fe(II)Prolinedithiocarbamat, dan Mn(II)Prolinedithiocarbamate terhadap protein MGMT .....	63

## DAFTAR GAMBAR

Nomor	Halaman
1. Tembaga dengan Bilangan Koordinasi Tiga.....	8
2. Bilangan Koordinasi 4-6 .....	9
3. DNA double helix.....	15
4. Sudut pengikatan teoritis dari basa nukleotida terhadap ion logam .....	16
5. Mekanisme penghancuran sel tumor oleh cisplatin .....	17
6. Struktur asam amino prolin .....	19
7. Struktur resonansi ligan ditiokarbamat .....	19
8. Penggolongan Asam Ditiokarbamat .....	20
9. Morfologi dari sel kanker MCF-7 dalam kultur 2D dan 3D .....	21
10. Diagram Kerangka Pikir .....	23
11. Spektrum UV-Vis Mn(II)ProDtc .....	33
12. Spektrum UV-Vis Fe(II)ProDtc .....	34
13. Spektrum IR Fe(II)ProDtc .....	36
14. Spektrum IR Mn(II)ProDtc .....	36
15. Reaksi sintesis Ligan prolineditiokarbamat.....	37
16. Reaksi sintesis kompleks Fe(II)Prolinditiokarbamat.....	37
17. Reaksi sintesis kompleks Mn(II)Prolinditiokarbamat.....	37
18. Dokumentasi morfologi hasil uji sitotoksisitas Fe(II)ProDtc terhadap sel MCF-7.....	38
19. Dokumentasi morfologi hasil uji sitotoksisitas Mn(II)ProDtc terhadap sel MCF-7.....	39
20. Interaksi antara Kompleks Fe(II)Prolinedithiocarbamat terhadap protein Estrogen Receptor $\alpha$ .....	40
21. Interaksi antara Kompleks Mn(II)Prolinedithiocarbamat terhadap protein Estrogen Receptor $\alpha$ .....	41
22. Interaksi antara Kompleks Fe(II)Prolinedithiocarbamat terhadap protein Caspase-8.....	42
23. Interaksi antara Kompleks Mn(II)Prolindithiocarbamat terhadap	

protein Caspase-8.....	42
24. Interaksi antara Kompleks Fe(II)Prolineditiokarbamat terhadap protein O(6)-methylguanine-DNA methyltransferase .....	43
25. Interaksi antara Kompleks Mn(II)Prolineditiokarbamat terhadap protein O(6)-methylguanine-DNA methyltransferase .....	44
26. Kurva Hasil Uji Fe(II)Prolindithiocarbamat terhadap sel MCF-7 .....	59
27. Kurva Hasil Uji Mn(II)Prolindithiocarbamat terhadap sel MCF-7 .....	59
28. Dokumentasi Well plate Hasil Uji Fe(II)ProDTC terhadap Sel MCF-7 .....	57
29. Dokumentasi Well plate Hasil Uji Mn(II)ProDTC terhadap Sel MCF-7 .....	60

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Bagan Kerja Sintesis, Analisis dan Uji Kanker Senyawa Kompleks Fe(II) dan Mn(II) dengan ProlinDitiokarbamat (ProDtc) .....	55
2. Perhitungan Hasil Rendamen Senyawa Komplekks .....	56
3. Hasil Uji Sitotoksisitas Senyawa Kompleks dan Logam terhadap sel kanker MCF-7.....	58
4. Hasil Studi Molekular Docking.....	61

## DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

MCF-7	: Michigan Cancer Foundation-7
DMSO	: Dimethyl sulfoxide
ER- $\alpha$	: Estrogen Receptor $\alpha$
MGMT	: O(6)-methylguanine-DNA methyltransferase
ProDtc	: Prolinditiokarbamat
UV-Vis	: Ultra Violet-Visible
g	: gram
cm <sup>3</sup>	: sentimeter kubik
FTIR	: Fourier Transform Infra Red
mV	: milivolt
cm	: centimeter
%	: persen
mL	: milliliter
M	: molaritas
p.a	: pro analysis

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Penyakit kanker merupakan salah satu penyakit tidak menular yang menjadi beban kesehatan diseluruh dunia. Kanker merupakan salah satu penyakit yang disebabkan oleh pertumbuhan sel abnormal yang tidak dapat terkendali di dalam tubuh. Sel kanker tumbuh dengan cepat, tidak terkendali, dan dapat dengan mudahnya menyebar. Pertumbuhan sel yang tidak terkendali ini dapat mengganggu fungsi kerja organ-organ tubuh. Pertumbuhan kanker terjadi pada beberapa tahapan. Pertama, induksi, yaitu adanya perubahan sel (displasia). Kedua, kanker in situ. Pertumbuhan kanker terbatas pada jaringan tempat asalnya tumbuh. Ketiga, kanker invasif, yakni sel kanker telah menembus membran basal dan masuk ke jaringan atau organ sekitar yang berdekatan. Keempat, pertumbuhan kanker bermetastasis, pada tahapan ini sel-sel abnormal dapat memutuskan tumor primer dan bermigrasi ke seluruh tubuh (Shareef dkk.,2016).

Pada tahun 2018, jumlah penderita kanker di seluruh dunia terus meningkat secara signifikan. Laporan terbaru yang dirilis oleh *International Agency for Research on Cancer (IARC)*, dikutip dari *World Health Organization (WHO)* mengestimasi terdapat 18,1 juta kasus kanker baru dan 9,6 juta kematian yang terjadi pada tahun 2018. Kematian akibat kanker diperkirakan akan terus meningkat hingga lebih dari 13,1 juta pada tahun 2030 (World Health Organization, 2018).

Berdasarkan data WHO yang diperoleh dari Global Burden of Cancer (GLOBOCAN) tahun 2018 menyebutkan bahwa di Indonesia ada 348.809 kasus terbaru mengenai kanker, sedangkan angka kematian akibat kanker mencapai 207.210 orang. Penyakit kanker payudara menduduki urutan pertama di Indonesia dari berbagai jenis kanker dengan jumlah kasus mencapai 58.256 kasus (World Health Organization, 2018). Kasus baru jumlah kanker payudara dan jumlah kematian terus meningkat. Data yang bersumber dari Rumah Sakit Kanker Dharmais pada tahun 2018 menunjukkan bahwa kasus kanker terbanyak adalah

kanker payudara sebesar 19,18% (Kementerian Kesehatan RI, 2019). Kanker payudara menjadi jenis kanker yang paling umum di dunia dan terjadi secara global (World Health Organization, 2018).

Pengobatan utama terhadap penyakit kanker meliputi empat macam yaitu pembedahan, radioterapi, hormon terapi dan kemoterapi. Sekitar 63% pasien kanker payudara datang berobat dengan stadium lanjut (Kementerian Kesehatan RI, 2019). Pasien dengan stadium lanjut dapat ditangani dengan pengobatan kemoterapi. Kemoterapi adalah salah satu pengobatan penyakit kanker payudara yang telah dikembangkan di Indonesia (Khairani dkk., 2019). 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).

Cisplatin adalah suatu obat kemoterapi yang telah lama diketahui dan digunakan secara luas dalam dunia kedokteran. Penggunaan cisplatin sekitar 70% dari semua pasien kanker (Dorcier dkk., 2006). Cisplatin bekerja sebagai anti kanker dengan cara menggunakan ikatan silang DNA dan melakukan apoptosis (sel mengalami kematian) pada sel yang sehat maupun sel kanker itu sendiri (Malonda, 2017).

Cisplatin merupakan salah satu obat kanker yang berbasis logam platinum. Cisplatin bekerja sebagai sitostatika dengan jalan penghambatan sintesis DNA. Pada rantai DNA, jembatan platina saling menyambung. Dua ligan klorida pada cisplatin yang disubsitusikan oleh dua molekul air membentuk ion kompleks Cis-diaminodiaquaplatina(II) diduga terdapat di dalam sel kanker. Ion kompleks Cis-diaminodiaquaplatina(II) menyerang DNA di dalam sel kanker. Setelah melepaskan dua molekul air yang diikatnya, membentuk ikatan dengan atom nitrogen yang memiliki pasangan elektron bebas yang terdapat dalam DNA, khususnya pada basa nukleotida guanin. Ion Cis-diaminodiaquaplatina(II) dapat membentuk tautan silang (cross link) dengan dua guanine dari untai (strand) yang sama dalam DNA. Tautan silang terbentuk dan dapat mengubah struktur DNA dan mengganggu replikasi DNA sel, sehingga dapat menghalangi pertumbuhan sel kanker atau sel kanker mengalami kematian (apoptosis) (Rebecca dkk., 2006).

Selain memiliki banyak keuntungan pada penggunaan kemoterapi, cisplatin juga telah dilaporkan terdapat sejumlah efek samping yang dapat

ditimbulkan seperti nefrotoksik, neurotoksik, resistensi dan ototoksik (Widiarta dkk., 2020). Pasien kemoterapi cisplatin tercatat 30 hingga 100 persen mengalami dampak dari efek samping khususnya gangguan pendengaran. Khusus pada ototoksik, menunjukkan adanya kerusakan pada sel rambut luar dengan organ korti, sel ganglia spiral dan sel sel dengan stria vaskularis (Paken dkk., 2016).

Ototoksisitas yang dilaporkan terjadi pada setiap waktu, mulai dari hitungan jam hingga hari setelah kemoterapi dan ototoksisitas ini terjadi secara permanen, bilateral, dan adanya gangguan pendengaran sensorineural. Ototoksisitas akibat cisplatin disebabkan oleh beberapa mekanisme berbeda, salah satunya adalah antioksidan, yang mempengaruhi pembentukan *Reactive Oxygen Species (ROS)* (Paken dkk., 2016).

Mekanisme kerja cisplatin sangat sistematis, sehingga bukan hanya sel kanker yang dapat dirusak, tetapi sel-sel sehat di seluruh tubuh juga dapat rusak oleh efek cisplatin, sehingga berdampak pada terbentuknya radikal bebas yang apabila jumlahnya berlebihan bersifat toksik (Johan dan Barton, 1996).

Saat ini, telah banyak dilaporkan hasil penelitian tentang senyawa kompleks yang berbasis logam esensial yang berpotensi sebagai antikanker dengan harapan dapat mengurangi efek samping yang ditimbulkannya (Mudasir dkk., 1996). Seperti senyawa kompleks besi(II) dengan menggunakan ligan turunan 1,10-phenantrolin (phen) seperti 4,7- dimetil-phen (DMP), 3,4,7,8-tetrametil-phen (TMP) dan 4,7-difenil-phen (DIP) (Mudasir dkk., 1997).

Senyawa kompleks adalah senyawa yang mengandung atom logam pusat (asam lewis) dan dikelilingi oleh ligan-ligan baik berupa senyawa netral atau ion yang memiliki pasangan elektron bebas (basa lewis) yang dapat berikatan secara kovalen koordinasi dengan bentuk geometri yang spesifik (Shriver dkk., 1990). Senyawa kompleks dengan ligan campuran banyak dikaji oleh para peneliti karena dapat dengan mudah diprediksi sifat interaksinya terhadap DNA. Modifikasi ligan dan atom pusat pada senyawa kompleks dapat memungkinkan menyerang situs DNA target (Mudasir dkk., 2004).

Modifikasi ligan yang tepat akan dapat meningkatkan aktivitas senyawa kompleks secara signifikan dalam menghambat sel kanker (Ritacco dkk., 2015). Informasi penggunaan logam-logam esensial dengan modifikasi ligan asam amino dan ligan ditiokarbamat saat ini masih kurang, sehingga peneliti akan melakukan kajian terhadap potensi senyawa kompleks dari beberapa logam esensial yang akan dimodifikasi dengan ligan asam amino prolin dan ligan ditiokarbamat.

Senyawa ditiokarbamat memiliki struktur yang istimewa karena terdapat gugus S yang dapat menyumbangkan elektron baik itu secara monodentat maupun bidentat. Selain itu, senyawa ditiokarbamat juga dapat dikomplekskan dengan ion logam dari unsur transisi karena struktur yang dimilikinya tersebut (Rogachev dkk., 1999).

Keistimewaan senyawa ditiokarbamat dengan gugus sulfur (S-) yang dimilikinya tersebut bersifat basa lunak sehingga dapat disintesis dengan menggunakan ion logam dari golongan yang bersifat asam lunak. Senyawa ini juga dapat digunakan sebagai agen sasaran radiokemoterapi pada tumor (Aruna, 2006; Baba dan Raya, 2010). Penggunaan ditiokarbamat dengan penambahan gugus donor tambahan seperti oksigen dan nitrogen yang terdapat pada asam amino seperti sistein pada sintesis senyawa kompleks dapat meningkatkan aktivitas antikanker (Irfandi, 2019).

Irfandi dkk. (2022), melaporkan bahwa penggunaan ditiokarbamat dengan salah satu logam esensial yaitu Zn memiliki aktivitas antikanker terhadap sel kanker payudara (*MCF-7*). Senyawa kompleks yang dihasilkan berupa Zn(II)Prolinditiokarbamat yang disintesis dari CS<sub>2</sub> dalam suasana basa dengan asam amino prolin menjadi prolin ditiokarbamat yang kemudian direaksikan dengan logam Zn.

Selain logam Zn, logam Fe(II) dan Mn(II) juga merupakan logam esensial. Logam Fe(II) dan Mn(II) merupakan mineral mikro yang paling banyak terdapat di dalam tubuh manusia dan hewan. Fe(II) mempunyai beberapa fungsi esensial di dalam tubuh yaitu sebagai alat angkut oksigen dari paru-paru ke jaringan tubuh, sebagai alat angkut elektron di dalam sel, dan sebagai bagian terpadu berbagai reaksi enzim di dalam jaringan tubuh (Almatsier, 2003). Sedangkan pada logam Mn merupakan chelator dengan asam amino, kompleks asam amino, dan piridoksal fosfat. Mn ditransportasikan ke dalam tubuh lebih cepat daripada asam amino tanpa Mn (Widowati dkk., 2008).

Berdasarkan informasi tersebut, maka akan dilakukan penelitian sintesis dan karakterisasi senyawa kompleks logam esensial yaitu Fe(II) dan Mn(II) yang direaksikan dengan asam amino prolin dan CS<sub>2</sub> dalam suasana basa dan diuji aktivitasnya sebagai antikanker payudara (*MCF-7*).

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan informasi dari latar belakang, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. bagaimana hasil sintesis dan hasil karakterisasi senyawa kompleks ion logam Fe(II) dan Mn(II) dengan ligan prolinditiokarbamat secara in-situ?
2. bagaimana aktivitas senyawa kompleks hasil sintesis memiliki potensi sebagai antikanker payudara (*MCF-7*)?

## 1.3 Tujuan Penelitian

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

1. mensintesis dan mengkarakterisasi senyawa kompleks ion logam Fe(II) dan Mn(II) dengan ligan prolinditiokarbamat.
2. menguji secara in vitro aktivitas senyawa kompleks yang telah disintesis terhadap sel kanker payudara (*MCF-7*).

## 1.4 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan informasi mengenai potensi senyawa kompleks dari sintesis logam Fe(II) dan Mn(II) dengan ligan prolinditiokarbamat sebagai antikanker payudara (*MCF-7*) dan juga diharapkan dapat menjadi bahan rujukan atau bahan referensi untuk peneliti selanjutnya.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Tinjauan Umum Senyawa Kompleks

Senyawa kompleks adalah senyawa yang mengandung atom logam pusat (asam Lewis) dan dikelilingi oleh ligan-ligan baik berupa senyawa netral atau ion (umumnya senyawa organik) yang memiliki pasangan elektron bebas (basa Lewis) yang berikatan secara kovalen koordinasi menghasilkan molekul dengan bentuk geometri yang spesifik (Shriver, dkk., 1990). Atom pusat merupakan atom bagian dari senyawa koordinasi yang berada di pusat (bagian tengah) sebagai penerima pasangan elektron. Atom pusat merupakan unsur transisi yang dapat menerima pasangan elektron bebas dari ligan karena ion-ion dari unsur logam transisi memiliki orbital-orbital kosong yang dapat menerima pasangan elektron pada pembentukan ikatan dengan molekul atau anion tertentu yang dapat membentuk ion kompleks. Atom pusat ditandai dengan bilangan koordinasi, yaitu angka bulat yang menunjukkan jumlah ligan 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).

Menurut Rivai (1995), Werner mengemukakan bahwa ada beberapa ion logam yang cenderung berikatan koordinasi dengan zat-zat tertentu yang dapat membentuk senyawa kompleks yang mantap. Dalam menjelaskan proses pembentukan dan susunan kordinasi 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 tambahannya.
3. Valensi koordinasi mengarah dalam ruangan mengelilingi ion logam pusat.

Teori koordinasi Werner merupakan teori yang paling berhasil dalam menjelaskan struktur dan isomerisme senyawa-senyawa koordinasi. Namun, teori tersebut tidak menjelaskan bagaimana pembentukan ikatan antara atom pusat dengan ligan-ligan yang ada (Lee, 1991).

## 2.2 Ligan

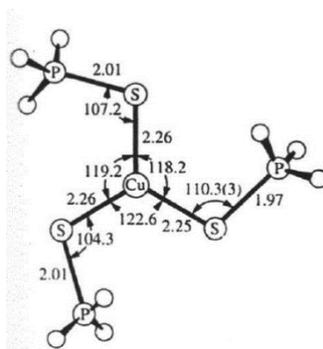
Ligan adalah spesies yang memiliki atom yang dapat menyumbangkan sepasang elektron pada ion logam pusat pada tempat tertentu dalam lingkup koordinasi, sehingga ligan merupakan basa lewis. Beberapa ligan dapat menyumbangkan lebih dari sepasang elektron dari atom yang berbeda tempat dalam struktur geometrik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

Ligan adalah zat yang membentuk kompleks dengan biomolekul (protein) untuk menjalankan aktivitas biologis. Dalam pengikatan protein-ligan, ligan merupakan molekul yang menghasilkan sinyal dengan mengikat ke sisi aktif pada protein target. Pengikatan biasanya menghasilkan perubahan isomerisme konformasi (konformasi) dari protein target. Dalam studi pengikatan DNA-ligan, ligan dapat berupa molekul kecil, ion, atau protein yang berikatan dengan heliks ganda DNA (Teif, 2005; Teif & Rippe, 2010).

Ligan yang unsurnya satu bermuatan negatif, sedangkan ligan yang unsurnya beratom banyak dapat pula tak bermuatan tetapi merupakan molekul yang berkutub. Misalnya halide (F<sup>-</sup>, Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>, dan I<sup>-</sup>) merupakan ligan yang beratom satu dan bermuatan negatif, yang membentuk senyawa kompleks dengan beberapa ion logam. Contoh ligan berunsur banyak yang bermuatan adalah CN<sup>-</sup>, SCN<sup>-</sup>, dan OH<sup>-</sup>. Sedangkan ligan yang tak bermuatan selalu berupa ligan berunsur banyak sehingga merupakan molekul, misalnya NH<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O dan amina alifatik. Sifat umum semua ligan ditentukan dengan adanya pasangan elektron bebas. Ligan-ligan tersebut hanya dapat memberikan satu pasangan elektron disebut ligan bergigi satu atau ligan monodentat, yang membentuk satu ikatan koordinasi dengan ion logam pusat. Sedangkan 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).

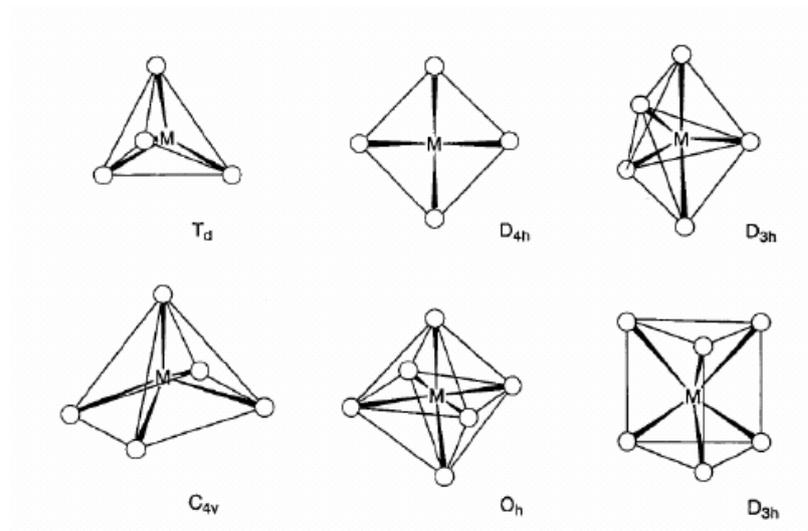
Berdasarkan jumlah atom donor atau pasangan elektron yang disumbangkannya, ligan diklasifikasi menjadi ligan monodentat dan ligan polidentat. Ligan yang hanya memiliki satu atom donor yang diikat oleh ion logam dalam kompleks, disebut ligan monodentat atau unidentat seperti amina ( $\text{NH}_3$ ). Ligan yang memiliki dua atau lebih atom donor yang diikat oleh ion logam yang sama dalam ion kompleks dinamakan ligan polidentat atau multidentat. Jumlah atom yang diikat pada atom pusat disebut dengan bilangan koordinasi (Saito, 1996).

Bilangan koordinasi juga menentukan struktur bangun senyawa koordinasi. Bilangan koordinasi satu, memiliki struktur yang bebas seperti dalam senyawa:  $\text{NaCl}$ . Bilangan koordinasi dua relatif sangat jarang ditemui, terutama ditemui dengan ion +1 dari  $\text{Cu}$ ,  $\text{Ag}$  dan  $\text{Au}$  serta dengan  $\text{Hg}^{2+}$ . Bentuk geometrinya adalah linear dan contohnya adalah ion-ion seperti  $[\text{NH}_3\text{-Ag-NH}_3]^+$ . Ciri dari bilangan koordinasi tiga memiliki ligan yang besar dan mengisi orbital  $d^{10}$  serta strukturnya adalah segitiga planar. Contoh struktur tersebut ditunjukkan pada Gambar 1, yaitu  $[\text{Cu}(\text{SP}(\text{CH}_3)_3)_3]^+$



**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/segiempat datar. Bilangan koordinasi 6 menghasilkan bentuk octahedral. Pada Gambar 2 menunjukkan senyawa kompleks dengan berbagai bilangan koordinasi dideskripsikan dibawah :



**Gambar 2. Struktur Bilangan Koordinasi 4-6 (Saito, 1996)**

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.

Hubungan antara energi orbital dengan kekerasan ataupun kelunakan asam-basa. Asam keras menjadi 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). Secara umum dapat dikatakan bahwa interaksi yang kuat antara asam keras dan basa keras akan memberikan kontribusi interaksi elektrostatik yang besar bagi energi ikatan ionik, sedangkan interaksi asam lunak dan basa lunak lebih memberikan kontribusi bagi ikatan kovalen (Bower, 2003).

**Tabel 1. Klasifikasi Asam Basa Berdasarkan Konsep HSAB (Saito, 1996)**

Kelas	Asam	Basa
Keras	$H^+$ , $Li^+$ , $Na^+$ , $K^+$ , $Be^{2+}$ , $Mg^{2+}$ , $Mn^{2+}$ , $Ca^{2+}$ , $Sr^{2+}$ , $BF_3$ , $B(OH)_3$ , $AlH_3$ , $CO_2$ , $Si^{3+}$ , $Al^{3+}$ , $Sc^{3+}$ , $Ga^{3+}$ , $In^{3+}$ , $La^{3+}$ , $Cr^{3+}$ , $Fe^{3+}$ , $Co^{3+}$ , $Ti^{2+}$ , $AlMe_3$ , $RCO^+$	$CO_3^{2+}$ , $CH_2CO^{2-}$ , $NH_3$ , $RNH_2$ , $N_2H_4$ , $H_2O$ , $OH^-$ , $ROH$ , $RO^-$ , $R_3O$ , $F^-$ , $Cl^-$ , $NO^{3+}$ , $PO_4^{3-}$ , $SO_4^{2-}$ , $ClO^{2-}$
Daerah batas ( <i>Borderline</i> )	$Fe^{2+}$ , $Ru^{2+}$ , $Os^{2+}$ , $Co^{2+}$ , $Rh^{3+}$ , $Ir^{3+}$ , $Ni^{2+}$ , $Cu^{2+}$ , $Zn^{2+}$ , $GaH_3$ , $R_3C$ , $C_6H^{3+}$ , $Sn^{2+}$ , $Pb^{2+}$ , $NO^+$ , $Sb^{3+}$ , $Bi^{3+}$ , $SO_2$	$N_2$ , $N_3$ , $NO^{3-}$ , $C_5H_5N$ , $C_6H_3NH_3$ , $Br^-$
Lunak	$Cu^{2+}$ , $Ag^+$ , $Au^+$ , $Hg^+$ , $CH_3Hg^+$ , $Ti^+$ , $Pd^{2+}$ , $Pt^{2+}$ , $Cd^{2+}$ , $Hg^{2+}$ , $BH_3$ , $GaMe_3$ , $CaCl_3$ , $GaI_3$ , $InCl_3$ , $CH_3Br_2$ , $I_2$ , $Br^+$ , $I^+$ , atom- atom logam	$CO$ , $CN^-$ , $RNC$ , $C_2H_4$ , $C_6H_6$ , $R_3P$ , $(RO)_3P$ , $R_3As$ , $R_2S$ , $RSH$ , $H^+$ , $R$ , $I^-$ , $SCN^-$ , $S_2O^{3-}$

### 2.3 Reaksi Ion Logam Dalam Tubuh Manusia

Logam esensial merupakan logam yang keberadaannya dalam jumlah tertentu masih dibutuhkan dan bermanfaat bagi tubuh. Dalam tubuh 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. 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 yang dalam tersebut adalah metalotionein. Protein tersebut adalah protein yang berat molekulnya rendah yang terdiri dari mata rantai polipeptida tunggal dari beberapa asam amino. 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 ion logam dapat mengikat protein, sehingga memungkinkan terjadinya perubahan struktur serta kehilangan atau terjadi perubahan fungsi pada protein (Mjos dan Orvig, 2013).

## **2.4 Tinjauan Umum Logam Fe**

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

Besi (Fe) merupakan mineral makro dalam kerak bumi, tetapi dalam sistem biologi tubuh merupakan mineral mikro. Pada makhluk hidup, Fe tergolong dalam logam esensial (Arifin, 2008). Zat besi dalam tubuh berperan penting dalam berbagai reaksi biokimia, antara lain dalam memproduksi sel darah merah. Zat besi berperan sebagai pembawa oksigen, bukan saja oksigen pernapasan menuju jaringan, tetapi juga dalam jaringan atau dalam sel (King, 2006).

Fungsi utama besi adalah bersama-sama dengan protein dan tembaga membentuk sel darah merah (hemoglobin). Besi juga meningkatkan kualitas darah dan meningkatkan ketahanan terhadap stress dan penyakit. Besi penting bagi pembentukan formasi mioglobin yang terdapat pada otot. Defisiensi zat besi dapat menyebabkan anemia ( dengan gejala cepat lelah dan pucat) serta konstipasi (Andarwulan dkk., 2011). Besi memegang peranan dalam system kekebalan tubuh, besi berfungsi sebagai pelarut obat-obatan, Obat-obatan tidak larut air, dapat larut oleh enzim yang mengandung besi dapat dilarutkan hingga dapat keluar dari tubuh (Almatsier, 2003). Besi dalam tubuh berasal dari tiga sumber,

yaitu hasil perusakan sel-sel darah merah (hemolisis), dari penyimpanan di dalam tubuh, dan hasil penyerapan pada saluran pencernaan (King, 2006). Dari ketiga sumber tersebut, Fe hasil hemolisis merupakan sumber utama. Bentuk-bentuk senyawa yang ada ialah senyawa heme (hemoglobin, mioglobin, enzim heme) dan poliporfirin (tranfirin, ferritin, dan hemosiderin) (Suryaningsih dkk., 2018).

Besi merupakan salah satu mineral yang memiliki fungsi penting dalam pembentukan hemoglobin yang ada pada sel darah merah. 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 (Darmono, 1995). Fe bekerja sama dengan rantai protein pengangkut elektron. Protein pengangkut electron bertugas memindahkan hydrogen dan electron dari zat gizi penghasil energi ke oksigen sehingga dihasilkan air dan Adenosin Tri Pospat (ATP) (Arifin, 2008).

## 2.5 Tinjauan Umum Logam Mn

Mangan adalah unsur kimia dalam tabel periodik yang memiliki lambang Mn dan nomor atom 25. Mangan berupa logam transisi yang berwarna perak metalik, melebur pada 1264°C. Mangan merupakan salah satu zat yang berperan dalam metaloenzim, yakni enzim dalam tubuh yang menggunakan zat metal seperti mangan, tembaga, dan zink. Enzim ini membantu dalam pembentukan energi dan pemecahan zat gizi makro seperti karbohidrat, protein, dan lemak (Svehla, 1990).

Mangan berperan sebagai kofaktor berbagai enzim yang membantu bermacam proses metabolisme. Beberapa bentuk enzim tersebut adalah glutamine sintetase, superoksida dismutase di dalam mitokondria dan piruvat karboksilase yang berperan dalam metabolisme karbohidrat dan lipida. Enzim-enzim lain yang berkaitan dengan mangan juga berperan dalam sistem ureum, pembentukan jaringan ikat dan tulang serta pencegahan peroksidasi lipida oleh radikal bebas (Almatsier, 2003).

Mangan (Mn) merupakan mikronutrien esensial bagi semua makhluk hidup. Mn bersifat esensial bagi komponen lebih dari 36 jenis enzim untuk metabolisme karbohidrat, protein dan lipid, sebagai kofaktor beberapa kelompok enzim oksidoreduktase, transferase, hidrolase, liase, isomerase, ligase, lektin, dan

integrin. Kofaktor reaksi enzimatik meliputi reaksi fosforilasi, sintesa kolesterol, dan sintesa asam lemak. Piruvat karboksilase berperan dalam metabolisme karbohidrat, lipid dan dalam proses produksi energi. Enzim lain yang berkaitan dengan Mn adalah enzim yang berperan dalam sintesa ureum, pembentukan jaringan ikat dan tulang, serta enzim yang mencegah produksi lipid oleh radikal bebas. Mn juga merupakan chelator dengan asam amino, kompleks asam amino, dan piridoksal fosfat. Mn ditransportasikan ke dalam tubuh lebih cepat daripada asam amino tanpa Mn. Mn memiliki implikasi dalam produksi melanin dan dopamin dalam sintesis asam lemak dan dalam pembentukan inositol fosfatidil membran. Mn diperlukan dalam pembentukan dan pertumbuhan tulang serta produksi insulin di dalam pankreas (Widowati dkk., 2008).

## 2.6 Interaksi Ion Logam dengan DNA

Asam deoksiribonukleat (DNA) merupakan suatu cetak biru dari diversitas sel yang ada di setiap tubuh. Informasi yang diperlukan untuk terciptanya makhluk hidup terkandung secara tepat dalam 46 molekul DNA, dan ke 46 molekul DNA tersebut terdapat dalam setiap sel manusia. Oleh karena itu dalam setiap sel manusia tersimpan informasi-informasi yang keragamannya sama. Perbedaan antara sel-sel penyusun otak dan sel-sel penyusun otot tidak diakibatkan oleh perbedaan informasi yang terkandung dalam DNA sel-sel tersebut, tetapi lebih diakibatkan oleh perbedaan bagaimana informasi-informasi itu dibaca atau diakses, misalnya oleh RNA. Sebagai contoh, dalam sel kanker, perubahan yang kurang signifikan yang terjadi dalam DNA mengakibatkan perbedaan yang cukup besar dalam hal bagaimana informasi DNA ini dibaca dan diakses. Sehingga mengakibatkan terjadinya pertumbuhan sel yang tak terkontrol (Johann dan Barton, 1996). Pembacaan dan akses terhadap informasi DNA ini dalam banyak kasus dipengaruhi oleh adanya interaksi nonkovalen antara DNA dan "molekul kecil", sehingga dari sudut pandang praktis, pembuatan senyawa kompleks logam sintetik yang mampu berinteraksi dengan DNA dan secara selektif dapat mengidentifikasi situs-situs tertentu DNA akan menjadi pondasi kokoh dalam mendesain *chemotherapeutics* baru yang diharapkan dapat berinteraksi secara efisien dengan pasangan-basa DNA (Watson dkk., 1987).

DNA adalah suatu rantai polimer anionik yang tersusun atas satuan (monomer) nukleotida yang terdiri dari suatu gula ribosa, kerangka fosfat dan basa

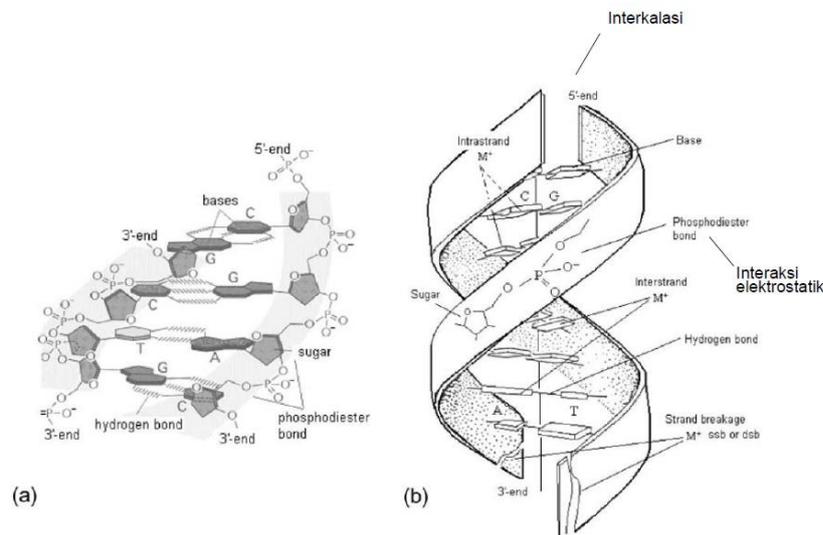
aromatik heterosiklis (Saenger, 1984). Informasi genetik pada DNA terkandung dalam tatanan atau urutan 4 macam basa, yaitu guanin, adenin, sitosin dan timin. Dua dari polimer ini dapat berasosiasi membentuk suatu struktur double helix melalui ikatan hidrogen yang terjadi antara 2 basa tersebut. Pada DNA alami, basa adenin akan selalu berasosiasi dengan basa thimin 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 hydrogen, interaksi van der Waals atau interaksi  $\pi$ - $\pi$  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 dkk., 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  $[\text{Fe}(\text{phen})_3]^{2+}$  dengan DNA (Mudasir dkk., 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  $[\text{Pt}(\text{en})_2]^{2+}$  (en=etilendiamin) 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 molekul heteroatomik planar menembus ke celah di antara pasangan DNA dan berinteraksi secara tegak lurus terhadap sumbu DNA double heliks (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 diazapirenium dichlorida (DAP) ke dalam pasangan basa DNA (Mudasir dkk.,2004). Mode-mode interaksi antara kompleks logam dengan DNA yang disajikan pada Gambar 3.

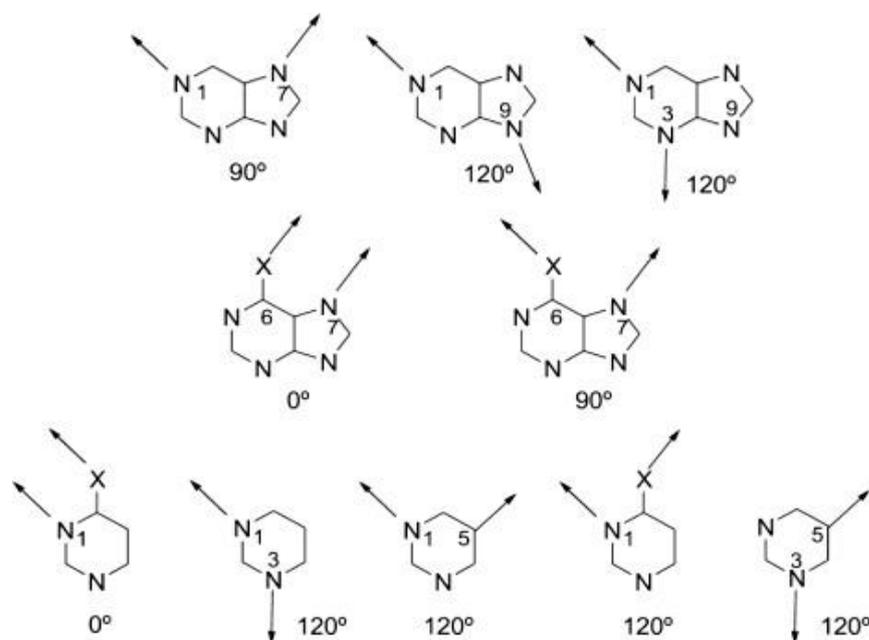


**Gambar 3. DNA double helix. (a) Basa A–T dan G–C komplementer dihubungkan melalui ikatan hidrogen, (B) Ion logam dapat mengikat satu atau dua situs dari untai yang sama (intrastrand) atau dari untai yang berlawanan (interstrand), atau dengan interkalasi dalam kompleks.**

Pada tahun 1953, Frances Crick dan James Watson menemukan model molekul DNA sebagai suatu struktur heliks beruntai ganda, atau yang lebih dikenal dengan heliks ganda Watson-Crick. DNA merupakan makromolekul polinukleotida yang tersusun atas polimer nukleotida yang berulang-ulang, tersusun rangkap, membentuk DNA heliks ganda dan berpilin ke kanan. Setiap nukleotida terdiri dari tiga gugus molekul, yaitu; (1) gula 5 karbon (2-deoksiribosa), (2) basa nitrogen yang terdiri golongan purin yaitu adenin (Adenin = A) dan guanin (guanini = G), serta golongan pirimidin, yaitu sitosin (cytosine = C) dan timin (thymine = T), dan (3) gugus fosfat. Sebuah nukleosida terdiri dari basa dan purin atau pirimidin yang

berikatan dengan gula. Keempat unit nukletida dalam DNA disebut deoksiadenosin, deoksiguanosin, deoksitimidin, dan deoksitidin. Dalam sebuah deoksiribonukleosida, N-9 dalam purin atau N-1 dalam pirimidin terikat pada C-1 deoksiribosa. Konfigurasi ikatan N-glikosida ini adalah ikatan  $\beta$  (Freeman, 2004).

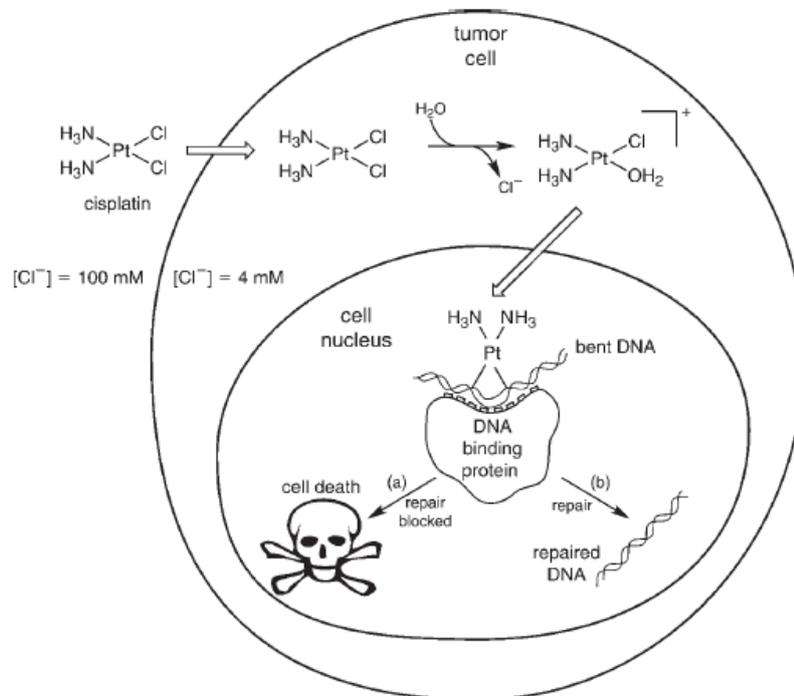
Basa nitrogen DNA dibagi dalam dua kelompok, yaitu purin dan pirimidin. Bagian purin memberikan peningkatan jumlah lokasi donor yang lebih banyak (misalnya endosiklik N1, N3, N7, N9). Pola koordinasi ion logam yang berbeda membentuk berbagai kemungkinan sudut antara ikatan logam dan ligan. Gambar 4, menunjukkan kemungkinan sudut koordinasi untuk masing-masing purin dan pirimidin (Hadjiliadis dan Sletten, 2009).



**Gambar 4. Sudut pengikatan teoritis dari basa nukleotida terhadap ion logam**

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 5). 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 5. Mekanisme penghancuran sel tumor oleh cisplatin**

## 2.7 Amina

Amina adalah senyawa organik yang mengandung atom nitrogen dengan pasangan elektron bebas. Amina menyerupai amonia secara struktural di mana nitrogen dapat mengikat hingga 3 atom hidrogen. Amina memiliki sepasang pasangan elektron bebas yang menentukan sifat kimianya. Sintesis senyawa yang mengandung nitrogen mendapatkan perhatian khusus dari para ahli kimia organik yang berkecimpung dalam farmakologi dan ilmu pengetahuan biologis lainnya, karena banyak biomolekul yang mengandung nitrogen. Salah satunya adalah sifat kebiasaannya yang dapat digunakan untuk dijadikan ligan dalam koordinasi, beberapa diantaranya digunakan sebagai antitumor seperti cisplatin (Permata, 2015).

Amina digolongkan sebagai amina primer, sekunder dan tersier (Bettelheim dkk., 2010; Permata, 2015). Turunan amina primer memiliki aktivitas biologis yang menarik (Han dkk., 2017). Ditinjau dari rumus strukturnya, amina merupakan turunan dari  $\text{NH}_3$  dengan satu, dua, atau tiga atom hidrogennya

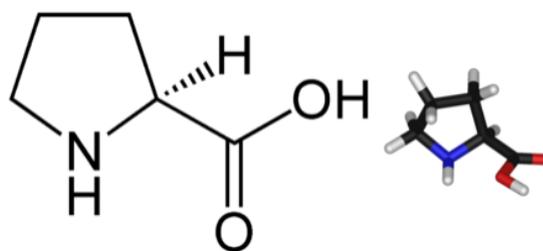
digantikan oleh gugus alkil (-R) atau aril (-Ar). Klasifikasi amina didasarkan atas jumlah atom H dalam  $\text{NH}_3$  yang digantikan oleh gugus alkil (aril). Bila yang diganti hanya satu atom H disebut amina primer, bila yang diganti dua buah atom H disebut amina sekunder, dan bila yang diganti tiga buah atom H dinamakan amina tersier (Fessenden, 1997).

Struktur dan bahan penyusun (ion logam pusat dan jenis ligananya) dari senyawa kompleks amina dapat diketahui dengan melihat titik lelehnya. 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 mempengaruhi titik leleh senyawa, dimana 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).

## 2.8 Asam Amino Prolin

Asam amino merupakan unit penyusun protein yang mempunyai fungsi sebagai protein transpor, protein struktural, protein sebagai enzim, protein sebagai anti-body, neurotransmitter, dan reseptor sel. Pada struktur asam amino terdapat satu atom C sentral yang mengikat secara kovalen gugus amino, gugus karboksil, satu atom H dan rantai samping atau gugus R. Gugus R menunjukkan sifat kimiawi setiap asam amino sebagaimana ikatan protein dan fungsi biologis. Gugus R yang berbeda-beda pada tiap jenis asam amino menentukan struktur, ukuran, muatan elektrik, dan sifat kelarutan didalam air. Dua asam amino berikatan melalui suatu ikatan peptida dan membentuk rantai polipeptida yang tidak bercabang dan akhirnya membentuk suatu protein (Purba dkk., 2021).

Asam amino dapat diklasifikasikan berdasarkan rantai samping. Salah satunya asam amino dasar yang memiliki dua gugus samping yang terikat satu sama lain adalah prolin. Akibat strukturnya ini, prolin hanya memiliki gugus amina sekunder (-NH-). Adanya rantai siklik yang terbentuk antara gugus amina dan residu menyebabkan prolina memiliki karakter yang khas (relatif sangat kaku) dan menentukan konformasi protein secara kuat. Prolin dapat berperan sebagai pengubah struktur  $\alpha$ -heliks dan juga sebagai titik belok bagi  $\beta$ -sheets (Purba dkk., 2021). Struktur asam amino prolin ditunjukkan pada Gambar 6.

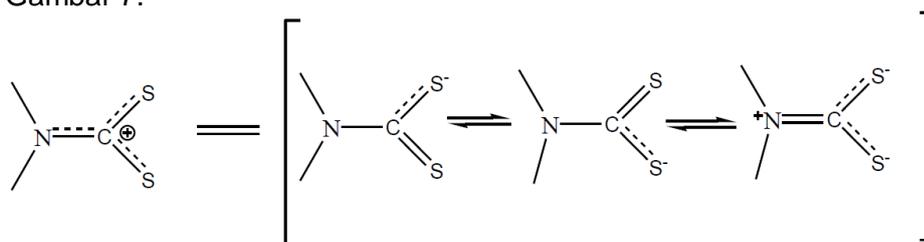


Gambar 6. Struktur asam amino prolin

## 2.9 Kompleks Ditiokarbamat

Ditiokarbamat adalah senyawa yang dihasilkan melalui reaksi antara amina primer atau sekunder dengan kehadiran karbon disulfida dalam medium basa (Breviglieri dkk., 2000). Ditiokarbamat merupakan senyawa yang terkenal dapat mengikat secara kuat dan selektif terhadap ion logam dengan membentuk senyawa kompleks organologam (Ajiboye, 2022).

Pada pembentukan kompleks dengan logam, ditiokarbamat berperan sebagai ligan dengan atom donor sulfur. Ligan ini dapat membentuk kompleks monodentat atau bidentat dengan logam melalui ikatan koordinasi serta mampu mengikat logam dengan berbagai bilangan oksidasi secara kuat dan stabil (Khotib, 2010). Pada bentuk anion ditemukan dalam beberapa bentuk resonansi (Bookhari dkk., 1979; Giovagnini dkk., 2005). Struktur resonansi ditiokarbamat disajikan pada Gambar 7.

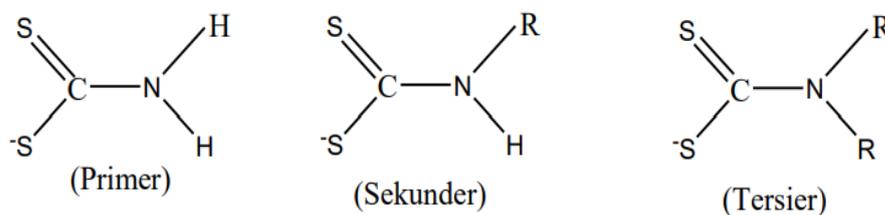


Gambar 7. Struktur resonansi ligan ditiokarbamat

Gugus R yang terikat pada atom nitrogen akan mempengaruhi struktur resonansi dan selanjutnya menentukan pemilihan struktur utama. Struktur awal yaitu dua ikatan C-S dan satu ikatan C-N yang mempunyai ikatan rangkap dua. Pada 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).

Senyawa ditiokarbamat dapat digolongkan dalam tiga golongan utama yaitu golongan primer, sekunder dan tersier (Gambar 8) (Yong, 2005 dalam Raya, 2007). Ketiga golongan senyawa tersebut dapat dihasilkan dari reaksi antara karbon disulfida dalam alkohol dengan amina primer, sekunder ataupun tersier, jenis amina bergantung pada jenis asam ditiokarbamat yang akan dihasilkan. Reaksi yang terlibat dalam sintesis ditiokarbamat ialah serangan nukleofilik terhadap CS<sub>2</sub> oleh amina.



**Gambar 8. Penggolongan Asam Ditiokarbamat**

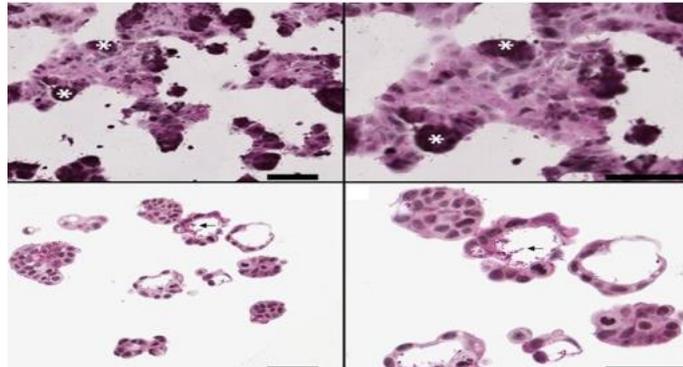
Senyawa kompleks ditiokarbamat memiliki potensi sebagai kemoterapi, pestisida, dan fungisida (Heard, 2005). Berbagai aplikasi yang menarik dari senyawa kompleks ditiokarbamat dan telah dilaporkan sifat detoksifikasi dan sifat farmakologisnya, seperti antibakteri, dan antijamur (Kane, 2016). Ditiokarbamat menunjukkan toksisitas yang rendah pada manusia (CORESTA, 2017).

Ratusan senyawa ditiokarbamat baru telah berhasil disintesis dan sekitar lima puluh kristal dari senyawa kompleks tersebut berhasil diketahui strukturnya selain itu, sebagian besar terhadap senyawa kompleks ditiokarbamat telah dilakukan uji bioaktivitas seperti anti mikroba, antikanker dan antioksidan (Raya, 2007).

## 2.10 Tinjauan Umum Kanker *MCF-7*

Sifat klinis dari kanker payudara adalah sangat bervariasi dan dapat menjadi penyebab utama kematian pada Wanita (Prihantono, 2013). Kanker payudara merupakan penyakit yang sistematis karena dapat melepaskan sel kanker ke dalam sirkulasi darah dan limfe pada stadium dini atau pada ukuran tumor yang relatif kecil (Chen dkk., 2006; Prihantono, 2013). Penyebab utama kematian penderita kanker adalah penyebaran kanker itu sendiri. Sekitar 90%

kematian kanker disebabkan oleh karena metastasis dan hanya 10% tumor primer kanker yang menyebabkan kematian penderita (Jacob dkk., 2007; Prihantono, 2013).



**Gambar 9. Morfologi dari sel kanker MCF-7 (Marguerite dkk., 2015)**

Pada tahapan metastasis, sel kanker menginvasi ke jaringan sekitarnya, kemudian 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 dkk., 2005). Ada beberapa faktor penyebab kanker payudara, namun tidak semua pasien dapat diidentifikasi. Tidak ada satu faktor tunggal yang berperan dalam proses terjadinya kanker payudara (Prihantono, 2014). Beberapa faktor penyebab kanker payudara diantaranya adalah usia, riwayat keluarga, riwayat reproduksi, kepadatan payudara, obesitas, paparan 32 hormon estrogen, konsumsi alkohol, merokok, dan aktivitas fisik (Cornelia, 2014).

## 2.11 Studi Molekular Docking

Studi molekular docking adalah metode komputasi yang bertujuan meniru peristiwa interaksi suatu molekul ligan dengan protein yang menjadi targetnya pada uji *in-vitro* (Motiejunas dan Wade, 2006). Umumnya, ligan berinteraksi dengan reseptor dan menyesuaikan geometrinya. Oleh karena itu, menganalisis struktur reseptor berguna untuk mengidentifikasi interaksi antara ligan reseptor. Hasil yang diharapkan adalah dapat memprediksi interaksi yang stabil dapat dilihat

melalui *binding energy* yang semakin negatif. Semakin rendah *binding energy* yang dihasilkan, maka senyawa kompleks semakin berpotensi sebagai antikanker (Sastry dkk., 2010). Beberapa protein target yang terdapat dalam sel kanker MCF-7 yaitu Estrogen Reseptor Alpha (ER- $\alpha$ ), Caspase-8 dan protein O(6)-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT), (Tan dkk., 2009; Fristiohady dan Agustina, 2020).

Di negara-negara Asia, lebih dari 60% kasus kanker payudara didiagnosis sebagai kanker estrogen reseptor alfa positif (ER- $\alpha$ ). Dalam perkembangan kelenjar susu normal, ER- $\alpha$  memainkan peran penting dalam perkembangan kanker payudara, ER- $\alpha$  memainkan peran penting dalam perkembangan kanker payudara. ER- $\alpha$  secara khusus memediasi proliferasi sel-sel yang diinduksi estrogen dalam mode aksi autokrin dalam garis sel kanker payudara ER- $\alpha$  in vitro (Tan dkk., 2009; Moverare dkk., 2013).

Produksi estrogen yang berlebihan adalah salah satu penyebab utama untuk perkembangan kanker payudara (Bai dkk., 2009). ER- $\alpha$  menjadi salah satu target terapi pada penanganan kanker payudara (Yamamoto dkk., 2015).

Pada jaringan payudara, mekanisme seluler untuk apoptosis diatur oleh jalur apoptosis intrinsik, yang terdiri dari keluarga protein Bcl-2 (Williams dan Cook, 2015). Apoptosis dapat dipicu oleh dua mekanisme utama, yaitu pengikatan ligan kematian pada reseptor kematian di jalur ekstrinsik atau sitotoksitas yang memulai jalur intrinsik (mitokondria). Secara keseluruhan, jalur ini bertemu untuk mengaktifkan serangkaian protease spesifik sistein aspartil (caspase), yang membelah protein seluler kunci dan memecah sel (Koff dkk., 2015).

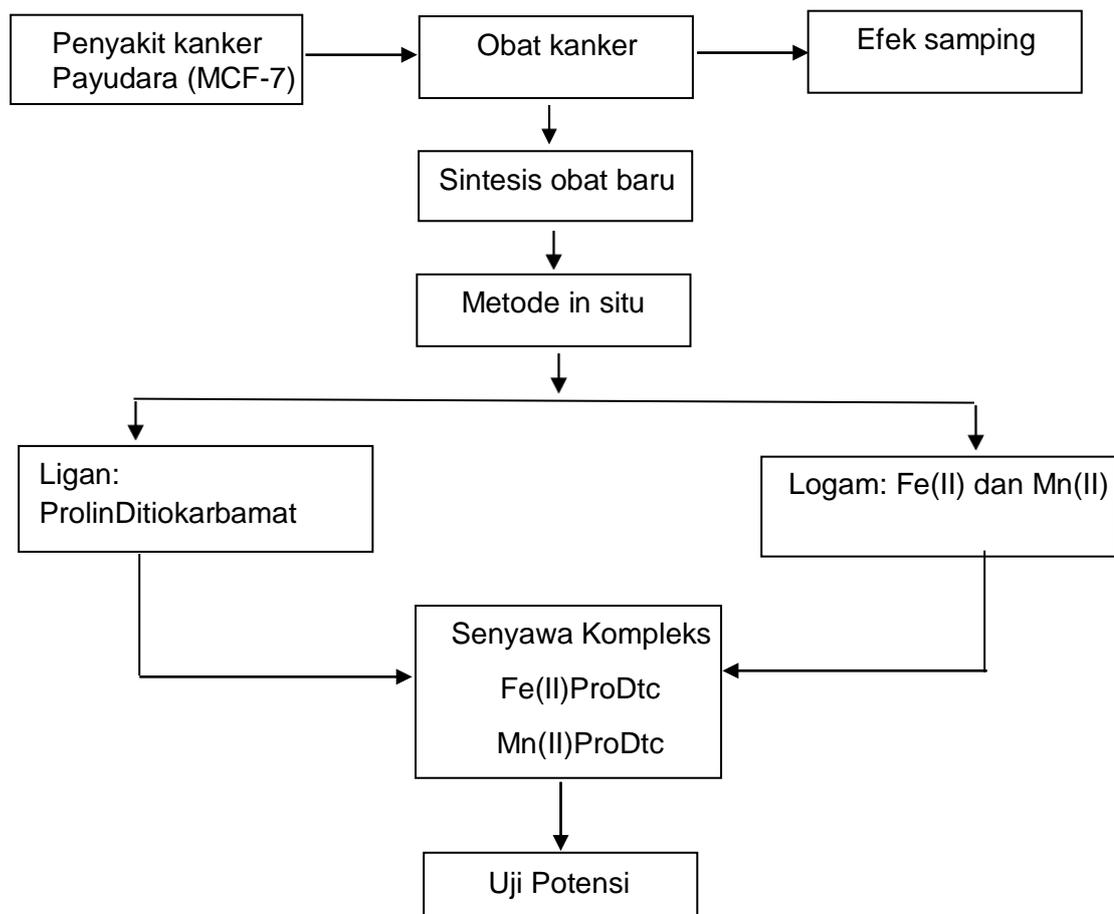
Caspase adalah protease sistein yang terlibat dalam sinyal inflamasi serta program kematian sel (apoptosis). Beberapa caspase, termasuk caspase-3, caspase-8, dan caspase-9, terlibat dalam proliferasi sel. Aktivitas ketiga caspase ini dapat dirangsang, mengakibatkan kematian sel atau apoptosis. Pengurangan aktivitas caspase-8 telah dikaitkan dengan proliferasi sel dan metastasis sel kanker dalam penyelidikan sebelumnya. Kanker payudara disebabkan oleh penurunan caspase-3, dan kanker kolorektal disebabkan oleh penurunan caspase-9 (Saqib dkk., 2020).

Protein target yang terdapat pada sel kanker yang sering digunakan dalam studi molecular docking selain ER- $\alpha$  dan Caspase-8 yaitu protein O(6)-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT). O(6)-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) adalah enzim perbaikan DNA yang penting dalam

memprediksi efek agen kemoterapi alkilasi. Enzim tersebut berpengaruh pada proses metilasi DNA. Metilasi DNA adalah proses biologis yang dimana gugus metil merupakan gugus fungsional organik yang menggunakan rumus  $\text{CH}_3$  dan ditambahkan ke nukleotida DNA. Protein O(6)-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) terdiri dari N terminal pada residu 4 – 85 dan C-terminal pada residu 92 – 176 (Reinhard dkk., 2001).

## 2.12 Kerangka Pikir

Kompleks ditiokarbamat memiliki aplikasi yang sangat luas, salah satunya bidang kemoterapi atau sebagai antikanker. Sintesis senyawa kompleks ditiokarbamat dilakukan dengan metode *in situ* yang dengan menggunakan logam yang relatif tidak toksik, yaitu Fe(II) dan Mn(II) dengan ligan prolinditiokarbamat. Senyawa kompleks yang berhasil disintesis kemudian di uji potensi bioaktivitasnya sebagai antikanker payudara (MCF-7).



Gambar 10. Diagram Kerangka Pikir

### 2.13 Hipotesis

Berdasarkan kajian pustaka dirumuskan hipotesis sebagai berikut:

1. senyawa kompleks dapat disintesis dan dikarakterisasi dari ion logam Fe(II) dan Mn(II) dengan ligan ProDtc.
2. senyawa kompleks hasil sintesis dari ion logam Fe(II) dan Mn(II) dengan ligan ProDtc memiliki aktivitas sebagai anti kanker payudara (*MCF-7*).