

**DESAIN DAN SINTESIS BAHAN BAKU OBAT ANTIKANKER
PAYUDARA (MCF-7) DARI KOMPLEKS Mn(II), Ni(II) DAN Zn(II)
DENGAN LIGAN SISTEIN-TIROSIN DIPEPTIDA DITIOKARBAMAT**

*DESIGN AND SYNTHESIS OF RAW MATERIALS FOR BREAST
ANTICANCER DRUGS (MCF-7) FROM MN(II), Ni(II) AND Zn(II)
COMPLEXES WITH CYSTEINE-TYROSINE DIPEPTIDE
DITHIOCARBAMATE LIGANDS*

**EKA PRATIWI
H012222010**



**PROGRAM STUDI MAGISTER KIMIA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**

**DESAIN DAN SINTESIS BAHAN BAKU OBAT ANTIKANKER PAYUDARA
(MCF-7) DARI KOMPLEKS Mn(II), Ni(II) DAN Zn(II) DENGAN
LIGAN SISTEIN-TIROSIN DIPEPTIDA DITIOKARBAMAT**

Tesis

sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar magister

Program Studi Kimia

Disusun dan diajukan oleh

EKA PRATIWI

H012222010

**PROGRAM MAGISTER KIMIA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**

TESIS

**DESAIN DAN SINTESIS BAHAN BAKU OBAT ANTIKANKER
PAYUDARA (MCF-7) DARI KOMPLEKS Mn(II), Ni(II) DAN Zn(II)
DENGAN LIGAN SISTEIN-TIROSIN DIPEPTIDA DITIOKARBAMAT**

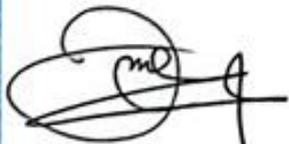
EKA PRATIWI

NIM: H012222010

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam
rangka Penyelesaian Studi Program Magister Kimia Fakultas Matematika
dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Hasanuddin
pada tanggal 30 April 2024
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama



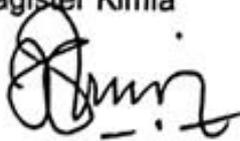
**Prof. Dr. Indah Raya, M.Si
NIP. 196411251990022001**

Pembimbing Pendamping



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

**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 PELIMPAHAN HAK CIPTA**

Yang bertanda tangan dibawah ini,

Nama : Eka Pratiwi
NIM : H012222010
Program Studi : Magister Kimia

Dengan ini menyatakan bahwa, tesis berjudul "Desain Dan Sintesis Bahan Baku Obat Antikanker Payudara (MCF-7) Dari Kompleks Mn(II), Ni(II) dan Zn(II) dengan Ligan Sistein-Tirosin Dipeptida Ditiokarbamat" adalah benar karya saya dengan arahan dari komisi pembimbing (Ibu Prof. Dr. Indah Raya, M.Si sebagai Pembimbing Utama dan Ibu Prof. Dr. Hasnah Natsir, M.Si sebagai Pembimbing Pertama). Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam apapun 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 Publish di *Asian Pasific Journal of Cancer Prevention* sebagai artikel dengan judul "*Investigations of Ni(II)Cysteine-Tyrosine dithiocarbamate Complex: Synthesis, Characterization, Molecular Docking, Molecular Dynamic, and Anticancer Activity on MCF-7 Breast Cancer Cell Line*"

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

Makassar, 8 April 2024

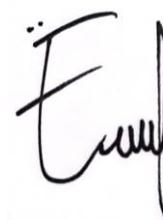


Eka Pratiwi

UCAPAN TERIMA KASIH

Alhamdulillahahirabbil 'aalamiin, Segala puji bagi ALLAH SWT. Tiada cukup kata rasanya untuk memanjatkan puji syukur kepada Allah SWT yang dengan Keagungan-Nya, Rahmat-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 "**Desain dan Sintesis Bahan Baku Obat Antikanker Payudara (MCF-7) Dari Kompleks Mn(II), Ni(II) dan Zn(II) dengan Ligan Sistein-Tirosin Dipeptida Ditiokarbamat**" Pada kesempatan ini penulis dengan penuh kerendahan hati menyampaikan ucapan terima kasih sebanyak-banyaknya dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada Ibu Prof. Dr. Indah Raya., M.Si sebagai ketua komisi penasehat dan Prof. Dr. Hasnah Natsir, M.Si sebagai anggota komisi penasehat, serta Anggota Komisi Penguji Prof. Dr. Paulina Taba, M.Phil, Dr. Rugaiyah A. Arfah, M.Si dan Dr. Herlina Rasyid, S.Si 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, analis lab, rekan-rekan tim penelitian Andi Besse, Agung dan Kak Rizal, Kak Sulistiani kak Bahrun, Salman dan Kak Filbert, teman-teman TITANIUM yang selalu mensupport, teman-teman ALIFATIK terkhusus Alfli, Yosua dan Andre. Secara khusus penghargaan dan terima kasih kepada kepada orang tua yang saya hormati dan cintai karena Allah mamaku tersayang Hasni Nur dan Bapak Idrus yang selalu mendidik, memberikan motivasi dan mendoakan penulis. Kepada Mama mertua St. Aisyah dan Bapak mertua Amir yang selalu mendoakan. Terkhusus suami tercinta Bahauddin Amir, S.Pd terimakasih atas segala bantuan, dukungan, pengertian, dan doa yang diberikan selama ini. Anakku tersayang Muhammad Afif Rasydan atas pengertiannya selama mama menempuh Pendidikan. Tiada kata terucap Semoga Allah SWT memberikan balasan pahala yang berlipat ganda dan kesehatan. 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



Eka Pratiwi

ABSTRAK

EKA PRATIWI. **Desain dan Sintesis Bahan Baku Obat Antikanker Payudara (MCF-7) Dari Kompleks Mn(II), Ni(II) dan Zn(II) dengan Ligan Sistein-Tirosin Dipeptida Ditiokarbamat** (dibimbing oleh Indah Raya dan Hasnah Natsir).

Penelitian ini bertujuan mendesain, mensintesis dan mengkarakterisasi senyawa kompleks dari ion logam Mn(II), Ni(II) dan Zn(II) dengan Ligan Sistein-Tirosin Dipeptida Ditiokarbamat, dan menguji potensi antikanker payudara MCF-7 senyawa kompleks yang berhasil disintesis. Metode yang digunakan adalah melakukan pendekatan komputasi yaitu evaluasi aturan Lipinski, keempat senyawa yang didesain semua memenuhi aturan Lipinski selanjutnya dilakukan analisis properti ADMET dan *molecular docking* senyawa rancangan, keempat senyawa yang didesain menunjukkan potensi sebagai antikanker payudara yang memiliki interaksi dengan protein Estrogen Reseptor alpha (ER- α), Interaksi dengan reseptor *estrogen* α menunjukkan sisi aktif dari keempat senyawa yang didesain yaitu Glu323, Val446, Ile514, Trp360, Lys449, Met388, Glu385, Met357, Phe445, Val392, Ile389, Ile452, Gly390, Leu387, Ile389, Ile452, Gly390, Leu387, Ile389, Phe495, Ala382 dan Trp383. Kemudian dilanjutkan sintesis menggunakan metode *in situ*, yakni mereaksikan asam amino (Sistein dan Tirosin) dengan karbondisulfida dalam pelarut etanol dan garam logam dalam suasana basa. Hasil penelitian diperoleh tiga senyawa kompleks dan ligan tanpa logam yang berhasil disintesis yaitu : Mn(II) Sis-Tir Dtc dengan rendamen yang terbentuk sebesar 89%, Ni(II) Sis-Tir Dtc sebesar 88,8%, Zn(II) Sis-Tir Dtc sebesar 88,1% dan Sis-Tir Dtc sebesar 60%. Berdasarkan hasil uji sitotoksitas kompleks terhadap sel kanker MCF-7, diperoleh kompleks : Mn(II)Sis-Tir Dtc, Ni(II) Sis-Tir Dtc, Zn(II) Sis-Tir Dtc dengan hasil sitoksitas yang tergolong sedang dan Sis-Tir Dtc tanpa logam diperoleh hasil sitoksitas yang lemah terhadap sel kanker dengan IC₅₀ lebih dari 1000 μ g/mL.

Kata Kunci: senyawa kompleks, ditiokarbamat, antikanker, MCF-7, sistein-tirosin.

ABSTRACT

EKA PRATIWI. **Design and Synthesis of Raw Materials for Breast Anticancer Drugs (MCF-7) from Mn(II), Ni(II) and Zn(II) Complexes with Cysteine-Tyrosine Dipeptide Dithiocarbamate Ligands** (supervised by Indah Raya and Hasnah Natsir).

This research aims to design, synthesize and characterize complex compounds from the metal ions Mn(II), Ni(II) and Zn(II) with Cysteine-Tyrosine Dipeptide Dithiocarbamate Ligands, and test the anti-breast cancer potential of the successfully synthesized complex compound MCF-7. The method used is to carry out a computational approach, namely evaluating Lipinski's rules, the four compounds designed all fulfill Lipinski's rules, then ADMET property analysis and molecular docking of the designed compounds are carried out, the four compounds designed show potential as breast anticancer which has interactions with the Estrogen Receptor alpha (ER- α) protein, Interaction with the estrogen receptor α shows the active site of the four designed compounds, namely Glu323, Val446, Ile514, Trp360, Lys449, Met388, Glu385, Met357, Phe445, Val392, Ile389, Ile452, Gly390, Leu387, Ile389, Ile452, Gly390, Leu387, Ile389, Phe495, Ala382 dan Trp383. Then, synthesis was continued using the in situ method, namely reacting amino acids (cysteine and tyrosine) with carbon disulfide in ethanol solvent and metal salts in an alkaline environment. The research results showed that three complex compounds and ligands without metals were successfully synthesized, namely: Mn(II) Sis-Tir Dtc with a yield formed of 89%, Ni(II) Sis-Tir Dtc of 88.8%, Zn(II) Sis -Tir Dtc is 88.1% and Sis-Tir Dtc is 60%. Based on the results of complex cytotoxicity tests on MCF-7 cancer cells, complexes were obtained: Mn(II)Sis-Tir Dtc, Ni(II) Sis-Tir Dtc, Zn(II) Sis-Tir Dtc with moderate cytotoxicity results and Sis-Tir Dtc without metal obtained weak cytotoxicity results against cancer cells with IC₅₀ more than 1000 μ g/mL.

Keywords: complex compounds, dithiocarbamates, anticancer, MCF-7, cysteine-tyrosine.

DAFTAR ISI

	Halaman
UCAPAN TERIMA KASIH.....	iv
ABSTRAK.....	vi
ABSTRACT	vii
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
DAFTAR ARTI SINGKATAN	xiv
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah	6
1.3 Tujuan Penelitian	6
1.4 Manfaat Penelitian	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 Tinjauan Umum Senyawa Kompleks.....	7
2.2 Interaksi Ion Logam Dalam Tubuh Manusia.....	10
2.3 Tinjauan Umum Logam Ni (II).....	14
2.4 Tinjauan Umum Logam Mn (II).....	14
2.5 Tinjauan Umum Logam Zn (II).....	15
2.6 Amina	16
2.7 Kompleks Ditiokarbamat.....	17
2.8 Tinjauan Umum Sistein.....	18
2.9 Tinjauan Umum Tirosin.....	19
2.10 Tinjauan Umum Kanker Payudara	20
2.11 Tinjauan Umum Molecular Docking.....	21
2.12 Kerangka Pikir dan Hipotesis	22
BAB III METODE PENELITIAN	25
3.1 Waktu dan Tempat Penelitian.....	25
3.2 Alat dan Bahan Penelitian	25
3.3 Desain dan Analisis Aturan Lipinski, ADMET dan <i>Molecular Docking</i>	26

3.4 Sintesis ligan Sistein-Tirosin Ditiokarbamat (Sis-Tir Dtc).....	26
3.5 Sintesis Senyawa Kompleks dengan ligan Sis-TirDtc	27
3.6 Analisis Instrumentasi	27
3.7 Uji Sitotoksik Terhadap Sel Kanker Payudara (MCF-7).....	29
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	32
4.1 Hasil Analisis Aturan Lipinski, ADMET dan <i>Molecular Docking</i> ...	32
4.2 Hasil Sintesis Senyawa Kompleks	44
4.3 Analisis dan Karakterisasi Senyawa Kompleks.....	44
1. Pengukuran Titik Leleh	44
2. Pengukuran Konduktivitas	45
3. Identifikasi Dan Karakterisasi Dengan Menggunakan UV-Vis.	45
4. Identifikasi Dan Karakterisasi Dengan Menggunakan FT-IR...	48
5. Identifikasi Dan Karakterisasi Dengan Menggunakan XRD	50
6. Identifikasi Dan Karakterisasi Dengan Menggunakan SEM-EDS.	56
7. Perkiraan Struktur Senyawa Kompleks.....	55
8. Uji Potensi Antikanker Payudara senyawa kompleks	61
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	62
5.1 KESIMPULAN	62
5.2 SARAN	63
DAFTAR PUSTAKA	70
LAMPIRAN	81

DAFTAR TABEL

Nomor	halaman
1. Klasifikasi asam dan basa menurut prinsip HSAB	9
2. Evaluasi aturan Lipinski Senyawa Kompleks	32
3. Analisis ADMET Senyawa Kompleks	33
4. Skor <i>Docking</i> Senyawa.....	39
5. Rendemen Hasil Sintesis Senyawa kompleks Sis-Tir Dtc	44
6. Hasil pengujian titik leleh senyawa kompleks	44
7. Hasil uji konduktivitas pelarut dan senyawa kompleks	45
8. Data analisis spektrum UV-Vis senyawa kompleks hasil sintesis	46
9. Data analisis spektrum FT-IR senyawa kompleks hasil sintesis	49
10. Data analisis difraktometer sinar-X (XRD)	51
11. Data IC ₅₀ senyawa kompleks hasil sintesis	59
12. Absorbansi Hasil Sis-Tir Dtc terhadap Sel MCF-7	94
13. Absorbansi Hasil Mn(II) Sis-Tir Dtc terhadap Sel MCF-7.....	94
14. Absorbansi Hasil Ni(II) Sis-Tir Dtc terhadap Sel MCF-7	94
15. Absorbansi Hasil Zn(II) Sis-Tir Dtc terhadap Sel MCF-7	95

DAFTAR GAMBAR

Nomor	halaman
1. Struktur Ion Kompleks.....	7
2. DNA double helix	12
3. Mekanisme penghancuran sel tumor oleh Cisplatin	13
4. Tiga Jenis amina dengan jumlah atom H	16
5. (a) Struktur karbamat dan (b) ditiokarbamat	17
6. Struktur resonansi ditiokarbamat (Khan dkk., 2014).....	18
7. Struktur kimia asam amino sistein (Ferrier, 2014).	18
8. Struktur kimia asam amino L-tirosin	20
9. Skema Kerangka Pikir Penelitian	23
10. Tumpang tindih ligan standar (ungu) dan konformasi 1 (biru)	38
11. Docking visualisasi (kontrol +) reseptor estrogen α	39
12. Docking visualisasi Mn(II) Sis-Tir Dtc.....	40
13. Docking visualisasi Ni(II) Sis-Tir Dtc.....	41
15. Docking visualisasi Sis-Tir Dtc.....	43
16. Hasil Karakterisasi Spektrum UV Vis	47
17. Hasil Karakterisasi Spektrum FT-IR	47
18. Difraktogram XRD senyawa kompleks hasil sintesis	52
19. SEM Morfologi Senyawa Kompleks	54
20. Spektrum EDS dan analisis unsur kimia	55
21. Reaksi pembentukan (a) larutan A dan B, (b) Sintesis Ligan.....	58
22. Reaksi Sintesis Senyawa Kompleks Ni(II) Sis-Tir Dtc	58
23. Reaksi Sintesis Senyawa Kompleks Mn(II) Sis-Tir Dtc.....	58
24. Reaksi Sintesis Senyawa Kompleks Zn(II) Sis-Tir Dtc	57
25. Dokumentasi Morfologi Sel MCF-7 Hasil Uji Sis-Tir Dtc.....	89
26. Dokumentasi Morfologi Sel MCF-7 Hasil Uji Mn(II) Sis-Tir Dtc	90
27. Dokumentasi Morfologi Sel MCF-7 Hasil Uji Ni(II) Sis-Tir Dtc	91
28. Dokumentasi Morfologi Sel MCF-7 Hasil Uji Zn(II) Sis-Tir Dtc	92
29. Hasil Uji Antiproliferasi	95
30. Kurva Hasil Uji Sis-Tir Dtc terhadap Sel MCF-7	96
31. Kurva Hasil Uji Mn(II) Sis-Tir Dtc terhadap Sel MCF-7.....	96
32. Kurva Hasil Uji Ni(II) Sis-Tir Dtc terhadap Sel MCF-7	96
33. Kurva Hasil Uji Zn(II) Sis-Tir Dtc terhadap Sel MCF-7.....	97

34. Dokumentasi Well Plate Sis-Tir Dtc terhadap Sel MCF-7.....	97
35. Dokumentasi Well Plate Mn(II) Sis-Tir Dtc terhadap Sel MCF-7	97
36. Dokumentasi Well Plate Ni(II) Sis-Tir Dtc, terhadap Sel MCF-7.....	97
37. Dokumentasi Well Plate Zn(II) Sis-Tir Dtc terhadap Sel MCF-7.....	97

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor	halaman
1. Bagan Kerja	78
2. Perhitungan Pembuatan Larutan.....	81
3. Perhitungan Hasil Rendemen secara Komputasi	83
4. Perhitungan Hasil Rendemen.....	87
5. Dokumentasi Penelitian	91
6. Hasil Uji Sitotoksitas Senyawa Kompleks terhadap sel kanker	93
7. Hasil analisis FTIR Zn(II) Sis-Tir Dtc	97
8. Hasil analisis FTIR Sis-Tir Dtc	99
9. Hasil analisis FTIR Ni(II) Sis-Tir Dtc	101
10. Hasil analisis FTIR Mn(II) Sis-Tir Dtc	103
11. Hasil Analisa XRD Kompleks Sis-Tir Dtc	105
12. Hasil Analisa XRD Kompleks Mn(II) Sis-Tir Dtc	107
13. Hasil Analisa XRD Kompleks Zn(II) Sis-Tir Dtc	109
14. Hasil Analisa XRD Kompleks Ni(II) Sis-Tir Dtc.....	114
15. Hasil Analisis SEM EDS Mn(II) Sis-Tir Dtc.....	117
16. Hasil Analisis SEM EDS Ni(II) Sis-Tir Dtc.....	119
17. Hasil Analisis SEM EDS Zn(II) Sis-Tir Dtc.....	120
18. Hasil Analisis SEM EDS Sis-Tir Dtc.....	121
19. Data Hasil Analisis <i>Docking</i> , ADMET, Lipinski	122
20. Data Hasil Analisis UV Vis	122

DAFTAR ARTI SINGKATAN

Lambang/Singkatan	Arti dan penjelasan
DNA	Deoxyribonucleic acid
Globokan	Global burden of cancer study
USG	Ultrasonografi
MRI	Magnetic resonance imaging
WHO	World health organization
DTC	Ditiocarbamate
SEM	Scanning electron microscopy
FTIR	Fourier transform infra red
XRD	x-ray diffraction
FBS	Fetal bovine serum
RPMI	Roswell park memorial institute medicene
mL	miliLiter
CS ₂	Karbon disulfida
EDTA	Asam Etilenadiaminatetraasetat
CT Scan	Computerized tomography scan
PBS	Phosphate-buffered saline
Cisplatin	Cis-diaminadikloroplatinum(II)
μ	Mikro
ER-α	Estrogen <i>Reseptor Alpha</i>
AMES	Ames Mutagenicity Test
Caco-2	Garis sel dari adenokarsinoma kolorektal/model penghalang epitel usus
ADMET	Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi dan Toksisitas
hERG	Human Ether-a-go-go Related Gene
a.u	arbitrary units

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit kanker merupakan salah satu penyebab utama kematian di seluruh dunia. Kanker adalah suatu penyakit yang dimulai ketika sel abnormal ditransformasikan oleh mutasi genetik DNA seluler yang akan membentuk kloning dan mulai berkembang biak secara tidak normal, mengabaikan sinyal pengatur pertumbuhan di lingkungan sekitar sel. Sel akan memperoleh karakteristik invasif dan terjadi perubahan pada jaringan disekitarnya, kemudian sel menyebar ke jaringan lain dan mendapatkan akses ke getah bening dan pembuluh darah yang membawa sel ke area lain dari tubuh. Fenomena ini disebut metastasis (kanker menyebar ke bagian lain di dalam tubuh). Sel kanker diartikan sebagai hancurnya sel-sel normal pada sistem kekebalan tubuh akibat adanya virus, bakteri, agen fisik, agen kimia, genetik dan faktor hormon (WHO, 2013; Brunner dan Suddart, 2015).

Penyakit kanker di Indonesia terus meningkat dari tahun ke tahun, baik dari angka kasus baru yang didiagnosis mengidap penyakit kanker maupun kematian akibat kanker. Berdasarkan data Globocan 2020, menyatakan bahwa di Indonesia terdapat 396.914 kasus baru yang di diagnosis mengidap penyakit kanker, 234.511 kasus kematian akibat kanker dan sebanyak 68.858 kasus kanker tertinggi yang menyerang perempuan yaitu kanker payudara. Kanker payudara saat ini merupakan salah satu penyakit kanker yang paling sering didiagnosis pada perempuan dan menjadi penyebab utama kematian terkait kanker yang menyerang perempuan dengan perkiraan 2,3 juta kasus baru di seluruh dunia (Sung dkk., 2021). Kanker payudara (*carcinoma mammae*) merupakan suatu keganasan yang berasal dari jaringan payudara baik dari epitel duktus maupun lobulusnya yang terjadi akibat kondisi sel sudah kehilangan kendali dan mekanisme normalnya sehingga mengalami pertumbuhan yang cepat dan tidak normal (Sung dkk., 2021; Rizka dkk., 2022). Menurut Nurhayati dkk. (2019) kanker payudara cenderung terjadi pada seseorang yang memiliki keluarga dengan riwayat kanker payudara. Namun, secara statistik riwayat keluarga tidak mempengaruhi secara signifikan terhadap kanker payudara, hal tersebut dapat

terjadi jika terdapat faktor lain yang lebih dominan dalam mempengaruhi terjadinya kanker payudara.

Kanker payudara umumnya banyak terdeteksi pada stadium lanjut, akibat rendahnya kesadaran masyarakat untuk mengenali gejalanya sejak dini dan risiko awal berupa benjolan yang kecil di sekitar payudara. Semua gejala dan tanda yang dirasakan diabaikan atau tidak segera diperiksakan ke dokter. Sehingga menyebabkan tingginya angka kematian terkait masalah kanker payudara setiap tahunnya (Hayati dkk., 2023; Rahayuwati dkk., 2017).

Diagnosis dan penanganan kanker payudara dapat dilakukan dengan mamografi, USG, *CT scan*, *bone scanning* dan MRI yang dapat lebih memastikan hasil klinis untuk diagnosis kanker payudara, kemudian dilakukan tindakan medis lebih lanjut yaitu berupa operasi, radiasi ataupun kemoterapi (Ocktaviani dkk., 2023; Ketut dkk, 2022). Pengobatan dengan cara kemoterapi dilakukan dengan pemberian obat secara oral (diminum) dan intravenous (diinfuskan). Tujuan dari kemoterapi ini yaitu untuk menghambat pertumbuhan tumor dan juga menghancurkan sel kanker melalui berbagai macam mekanisme aksi. Namun, kemoterapi ini dapat menimbulkan efek samping pada penggunaannya (Efendi dan Anggun, 2019). Selain itu, pelaksanaan dalam melakukan kemoterapi sangatlah rumit. Apabila kemoterapi dilakukan secara tidak tepat maka akan menyebabkan penurunan efikasi dan meningkatkan efek samping seperti mual, muntah dan kelelahan (Sunarsih dkk., 2022; Peoples dkk., 2017)

Salah satu obat kemoterapi yang paling umum digunakan adalah Cisplatin yang telah lama diketahui dan digunakan secara luas dalam dunia kedokteran. Penggunaan Cisplatin sekitar 70% dari semua pasien penderita kanker, seperti kanker testis, kandung kemih, paru-paru dan juga pada kanker payudara (Zon dan Bednarek, 2023).

Cisplatin atau Cis-diaminadikloroplatinum(II) 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 Cisplatin yang diduga terdapat di dalam sel kanker. Ion kompleks Cisplatin 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 Cisplatin dapat membentuk tautan

silang (*cross link*) dengan dua guanin 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). Namun, Cisplatin juga memiliki kelemahan yaitu memiliki toksisitas pada beberapa organ tubuh (Nidianti dkk., 2022; Rebecca dkk., 2006).

Cisplatin sudah sejak lama sering digunakan untuk mengobati berbagai macam penyakit kanker. Namun, seiring bertambahnya ilmu pengetahuan mengenai efek samping pengobatan menggunakan Cisplatin karena mekanisme kerjanya 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 akan bersifat toksik (Johan 1996; Chargi dkk., 2022; dan Chattaraj dkk., 2023).

Hal ini memotivasi peneliti untuk mencari terapi non-platinum yang efektif dan selektif, yaitu penelitian mengenai senyawa kompleks berbasis non-platinum yang berpotensi sebagai antikanker dengan harapan dapat mengurangi efek samping yang ditimbulkannya. Beberapa penelitian sebelumnya, fokus menggunakan logam yang dimodifikasi dengan ligan asam amino, karena senyawa ini dianggap lebih ramah terhadap makhluk hidup dan tidak beracun bagi tubuh sehingga akan lebih memungkinkan untuk dijadikan senyawa obat dan meningkatkan aktivitas senyawa kompleks secara signifikan dalam menghambat sel kanker (Mudasir dkk, 1996; 1997; 1998).

Senyawa kompleks logam adalah senyawa yang mengandung atom logam pusat (asam Lewis) dan dikelilingi oleh ligan berupa senyawa netral atau ion (umumnya senyawa organik) yang memiliki pasangan elektron bebas (basa Lewis). Kedua spesies ini berikatan secara kovalen koordinasi menghasilkan molekul dengan bentuk geometri yang spesifik. Senyawa kompleks ini lebih banyak diteliti karena memiliki sifat interaksi dengan DNA yang lebih mudah diprediksi (Shriver dkk., 1990).

Menurut Erkkila dkk. (1999), untuk membidik situs DNA target akan digunakan senyawa kompleks logam sebagai interkalator DNA dengan cara mengubah jenis dan bilangan oksidasi logam dan juga memodifikasi bentuk, simetri dan gugus fungsional yang terdapat pada ligan. Logam Mn(II), Ni(II), dan Zn(II) yang berperan sebagai atom pusat dalam senyawa kompleks yang juga

merupakan logam esensial yang memiliki potensi sebagai antikanker dan mineral mikro yang ada ada dalam tubuh dan diperlukan manfaatnya.

Logam Zn(II) berfungsi untuk mempertahankan kesuburan, memperkuat daya tahan tubuh, membantu dalam proses penyembuhan luka, Zn banyak ditemukan di dalam darah merah dan sedikit didarah outih, trombosit dan serum (Rahmadani dkk., 2015). Logam Ni(II) berfungsi mengatasi anemia, hingga menangani osteoporosis. Logam Mn(II) merupakan pengkhelat dengan asam amino, kompleks asam amino, dimana asam amino merupakan bagian yang sangat penting dalam pembentukan protein. Protein yang susunan kompleks dan sudah disederhanakan dibagi menjadi dua kelompok yaitu asam amino esensial dan non esensial. Asam amino esensial yaitu asam amino yang tidak dapat diproduksi di dalam tubuh sehingga harus ditambah dalam bentuk makanan dan juga minuman. Sementara, asam amino non esensial yaitu asam amino yang dapat diproduksi di dalam tubuh sehingga tidak memerlukan asupan dari luar tubuh (Widowati dkk., 2008; Putra dkk., 2020; Mokhles dkk., 2012; dan Li dkk., 2014).

Asam amino sistein dan tirosin yang termasuk non esensial memiliki banyak manfaat yang sangat dibutuhkan oleh tubuh manusia seperti, melindungi DNA dalam sel mengalami kerusakan, merangsang apoptosis, menonaktifkan senyawa karsinogen, dan menghambat penyebaran sel tumor. Asam amino sistein dan tirosin juga memiliki sifat antivirus, antiradang, dan antibakteri yang dapat meningkatkan sistem imun. Selain itu, turunan asam amino berkontribusi pada regulasi epigenetik (proses ekspresi genetik), respons imun yang berkaitan dengan tumorigenesis (proses pembentukan kanker) dan metastasis (penyebaran sel kanker) sehingga berpotensi dapat membantu mematikan pertumbuhan sel kanker (Kamiya dkk., 2002 dan Wahyudiati, 2017).

Informasi penggunaan logam-logam esensial dengan modifikasi ligan asam aminodengan ligan ditiokarbamat saat ini masih kurang terutama yang didesain terlebih dahulu dengan pendekatan komputasi seperti aturan Lipinski, ADMET dan *molecular docking*. Sehingga peneliti melakukan kajian terhadap potensi senyawa kompleks dari beberapa logam esensial yang dimodifikasi dengan ligan asam amino sistein, tirosin dan ligan ditiokarbamat. Beberapa literatur terbaru menjelaskan mengenai antikanker dari kompleks logam esensial dengan ligan ditiokarbamat (Irfandi dkk., 2022).

Senyawa ditiokarbamat memiliki struktur yang istimewa karena terdapat

gugus sulfur (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 (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 radio kemoterapi pada tumor (Aruna dkk., 2006; Baba dan Raya, 2010). Telah dilaporkan bahwa adanya penggunaan ligan 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).

Penelitian mengenai senyawa kompleks sebagai antikanker sebelumnya pernah dilakukan oleh beberapa peneliti. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Irfandi dkk. (2019) menunjukkan bahwa studi *in vitro* terhadap sel kanker payudara MCF-7, senyawa kompleks Zn (II) dan Cu (II) dengan ligan sistein ditiokarbamat didapatkan nilai IC_{50} yaitu 210,27 $\mu\text{g/mL}$, 106,63 $\mu\text{g/mL}$ yang tergolong nilai IC_{50} sedang dalam menghambat pertumbuhan sel kanker, dan Fe (II) dan Mg (II) dengan ligan sistein ditiokarbamat didapatkan nilai IC_{50} yaitu 9302,50 $\mu\text{g/mL}$ dan 31250,50 $\mu\text{g/mL}$ yang tergolong nilai IC_{50} lemah dalam menghambat pertumbuhan sel kanker. Selain itu, Jarre dkk. (2023) telah melakukan sintesis, karakterisasi dan studi *in vitro* senyawa kompleks Fe(II) Proline ditiokarbamat didapatkan nilai IC_{50} yaitu 75 $\mu\text{g/mL}$ yang tergolong kuat dalam menghambat sel kanker payudara MCF-7.

Sintesis senyawa kompleks menggunakan logam-logam esensial yang dimodifikasi satu asam amino dengan ditiokarbamat sebagai antikanker payudara sudah ada beberapa yang meneliti. Namun, penelitian yang didesain dengan pendekatan komputasi dan sintesis senyawa kompleks yang menggunakan dua asam amino dengan ditiokarbamat saat ini masih sangat terbatas. Penggunaan dua asam amino diharapkan dapat meningkatkan aktivitas antikanker payudara. Oleh karena itu, dilakukan penelitian desain dan sintesis bahan baku obat antikanker payudara (MCF-7) dari kompleks Mn(II), Ni(II) dan Zn(II) dengan ligan Sistein-Tirosin dipeptida Ditiokarbamat.

1.2 Rumusan Masalah

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

1. bagaimana desain dan prediksi Aturan Lipinski, profil farmakokinetik, studi *molecular docking* senyawa kompleks dari ion logam Mn(II), Ni(II) dan Zn(II) dengan ligan Sistein-Tirosin dipeptida Ditiokarbamat?
2. berapa rendamen dan bagaimana karakterisasi senyawa kompleks yang terbentuk dari ion logam Mn(II), Ni(II) dan Zn(II) dengan ligan Sistein-Tirosin dipeptida Ditiokarbamat yang disintesis secara *in situ*?
3. bagaimana potensi hasil sintesis senyawa kompleks ion logam Mn(II), Ni(II) dan Zn(II) dengan ligan Sistein-Tirosin dipeptida Ditiokarbamat secara *in vitro* sebagai antikanker payudara (MCF-7)?

1.3 Tujuan Penelitian

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

1. mendesain senyawa kompleks dari ion logam Mn(II), Ni(II) dan Zn(II) dengan ligan Sistein-Tirosin dipeptida Ditiokarbamat,
2. mensintesis, menentukan rendamen dan mengkarakterisasi senyawa kompleks yang terbentuk dari ion logam Mn(II), Ni(II) dan Zn(II) dengan ligan Sistein-Tirosin dipeptida Ditiokarbamat,
3. 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 Mn(II), Ni(II) dan Zn(II) dengan ligan Sistein-Tirosin dipeptida Ditiokarbamat sebagai antikanker payudara (MCF-7) melalui uji secara *in silico*, *in vitro* dan juga diharapkan dapat menjadi bahan rujukan atau bahan referensi untuk peneliti selanjutnya.

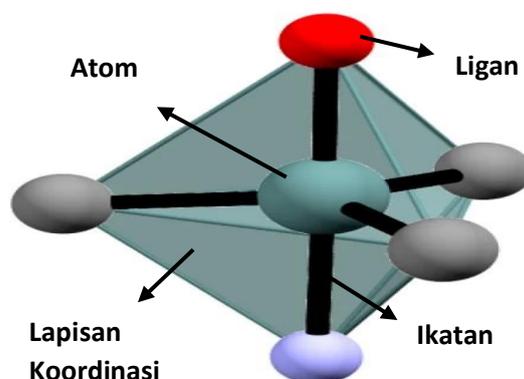
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Umum Senyawa Kompleks

Senyawa kompleks merupakan senyawa yang mengandung atom logam pusat (asam Lewis) yang dikelilingi beberapa ligan berupa senyawa netral atau ion (umumnya senyawa organik) dan memiliki pasangan elektron bebas (basa Lewis) yang berikatan secara kovalen koordinasi menghasilkan molekul-molekul dengan bentuk geometri yang spesifik (Shriver dkk., 1990). Menurut Huhey (1993) menyatakan senyawa kompleks merupakan senyawa yang tersusun dari suatu ion logam pusat dengan satu atau lebih ligan yang menyumbangkan pasangan elektron bebasnya kepada ion logam pusat. Ion logam pusat adalah ion unsur transisi yang dapat menerima pasangan elektron bebas dari ligan. Donor pasangan elektron ligan kepada ion logam pusat menghasilkan ikatan kovalen koordinasi sehingga senyawa kompleks juga disebut senyawa koordinasi. Umumnya senyawa kompleks memiliki bilangan koordinasi enam dengan struktur umum oktahedral.

Suatu senyawa kompleks mengandung kation dan anion. Kation dapat berupa ion logam bebas atau kation kompleks dan anionnya dapat berupa anion kompleks atau suatu ion bebas. Ion kompleks terdiri atas atom logam pusat dikelilingi anion-anion atau molekul-molekul membentuk ikatan koordinasi. Ion logam pusat biasa disebut atom pusat (M) sedangkan molekul atau ion yang mengelilinginya disebut ligan (L) (Farida, 2018). Struktur ion kompleks dapat dilihat pada **Gambar 1**.



Gambar 1. Struktur Ion Kompleks (Farida, 2018).

Logam pusat merupakan nama dari atom, ion logam yang terdapat dalam molekul atom ion kompleks. Istilah ini digunakan untuk memperlihatkan keberadaan logam dalam ion kompleks yang berperan sebagai pusat yang melakukan pengikatan atau pengoordinasian terhadap molekul atau ion penyumbang pasangan elektron. Umumnya logam transisi hanya terdapat pada golongan B pada sistem periodik unsur namun saat ini logam transisi juga terdapat pada golongan A (Yusuf, 2018).

Ion logam transisi memiliki sifat-sifat unik yang berbeda dari ion logam-logam lainnya seperti bilangan oksidasi lebih dari satu, sifat katalitik, sifat magnet dan spektrum elektronik. Ion ini berperan besar dalam pembentukan senyawa kompleks karena memiliki orbitas *d* yang belum seluruhnya terisi penuh dengan elektron sehingga mampu menerima pasangan elektron dari ligan yang berikatan (Fathiana dan Onggo, 2005).

Senyawa kompleks sangat menarik untuk diteliti karena mampu diaplikasikan dalam berbagai bidang seperti bidang industri, bidang pertanian, dan juga bidang kesehatan. Ikatan antara ligan berperan sebagai donor pasangan elektron dengan atom pusat atau logam yang berperan sebagai adaptor pasangan elektron untuk membentuk suatu senyawa kompleks (Sembiring dkk., 2021). Dalam bidang kesehatan dan farmasi senyawa kompleks sangat penting dalam berupa obat-obatan seperti vitamin B12 yang merupakan suatu senyawa kompleks antara kobalt dengan porfirin, hemoglobin yang dapat berfungsi untuk mengangkut oksigen (Farida, 2018). Saat ini, banyak senyawa kompleks yang telah disintesis akan dicobakan dalam riset kedokteran. Beberapa reaksi ditunjukkan dalam penelitian tentang kemampuan senyawa kompleks untuk kondensasi DNA. Prinsip *Hard Soft Acid Base*, juga dikenal sebagai HSAB, tidak dapat dilepaskan dari pengkompleksan logam dengan ligan ditiokarbamat (Duwila dkk., 2023).

Konsep HSAB biasa dikenal sebagai asam basa Pearson. Konsep HSAB merupakan teori yang menjelaskan tentang keras lunaknya suatu asam dan basa. Teori ini digunakan dalam konteks kuantitatif untuk mengetahui faktor utama terjadinya reaksi kimia, terutama pada logam transisi. Pearson mengusulkan bahwa asam basa Lewis dapat diklasifikasikan sebagai asam basa lunak (*soft*) atau keras (*hard*). Asam basa lunak adalah asam basa yang elektron-elektron valensinya mudah terpolarisasi atau terlepas karena mempunyai sifat terpolarisasi tinggi, sedangkan asam basa keras adalah asam basa yang elektron

valensinya sukar terpolarisasi karena mempunyai sifat terpolarisasi rendah, seperti pada **Tabel 1**. Klasifikasi berdasarkan prinsip HSAB (Kilo, 2018).

Tabel 1. Klasifikasi asam dan basa menurut prinsip HSAB (Kilo, 2018)

Kelas	Asam	Basa
Keras	H ⁺ , Li ⁺ , Na ⁺ , K ⁺ Be ²⁺ , Mg ²⁺ , Ca ²⁺ , Sr ²⁺ Ti ⁴⁺ , Cr ³⁺ , Cr ⁶⁺ , Mn ²⁺ , Mn ⁷⁺ , Fe ³⁺ , Co ³⁺ BF ₃ , BCl ₃ , Al ³⁺ , AlCl ₃ , AlH ₃ CO ₂ , Si ⁴⁺ HX (molekul ikatan hydrogen)	H ₂ O, NH ₃ , N ₂ H ₄ F ⁻ , Cl ⁻ , OH ⁻ , ROH, R ₂ O NO ₃ ⁻ , ClO ₄ ⁻ , CH ₃ COO ⁻ , O ²⁻ , CO ₃ ²⁻ , SO ₄ ²⁻ , PO ₄ ³⁻
Daerah batas	Fe ²⁺ , Co ²⁺ , Ni ²⁺ , Cu ²⁺ , Zn ²⁺ , Sn ²⁺ , Pb ²⁺ C ₆ H ₅ ⁺ , NO ⁺ , Sb ³⁺ , Bi ³⁺ , SO ₂	C ₆ H ₅ NH ₂ , N ₃ ⁻ , N ₂ , NO ₂ ⁻ , Br ⁻ , SO ₃ ²⁻
Lunak	Cu ⁺ , Ag ⁺ , Au ⁺ , CH ₃ Hg ⁺ , Hg ₂ ²⁺ , Hg ²⁺ , Cd ²⁺ , Pd ²⁺ , Pt ²⁺ , Pt ⁴⁺ , Br ₂ , Br ⁺ , I ₂ , I ⁺ , O, Cl, Br, I, N-atom Logam	H ⁻ , C ₂ H ₄ , C ₆ H ₆ , CO, SCN ⁻ , CN ⁻ , I ⁻ , S ²⁻ , S ₂ O ₃ ²⁻

Ligan (L) adalah suatu spesi yang dapat menyumbangkan pasangan elektron pada atom pusat untuk digunakan bersama. Ligan bertindak sebagai basa Lewis (donor pasangan elektron) (Farida, 2018). Ligan dalam senyawa koordinasi dapat dibedakan atas ligan monodentat, bidentat, tridentat dan polidentat. Logam yang dapat membentuk kompleks merupakan logam transisi, alkali atau alkali tanah. Logam transisi adalah logam yang dapat membentuk satu atau lebih ion yang stabil dengan konfigurasi elektron yang ada di orbital dan yang belum terisi dengan penuh (Male dkk., 2013).

Ligan basa Schiff mudah berikatan koordinasi dengan ion pusat melalui gugus donor yang kuat dan dapat menunjukkan banyak variasi dalam struktur kompleks logamnya. Senyawa kompleks dari ligan basa Schiff telah menjadi subjek penelitian intensif karena sifat biologis dan dan kepentingan industri, termasuk memiliki sejumlah aplikasi farmakologis. Khususnya yang mengandung nitrogen dan oksigen atau atom donor sulfur, ligan basa Schiff juga memainkan peran penting dalam sistem biologis (Handayani dkk., 2021).

2.2 Interaksi Ion Logam Dalam Tubuh Manusia

Logam adalah komponen seluler penting yang berfungsi dalam beberapa proses biokimia bagi organisme hidup. Logam memiliki karakteristik yang unik yaitu memiliki aktivitas redoks mode koordinasi variabel dan reaktivitas terhadap substrat organik (Frezza dkk., 2010). Ion logam adalah ion yang terbentuk dari atom logam yang melepaskan elektron terluarnya dan membentuk kation atau ion positif. Pembentukan ikatan ion terjadi karena adanya perbedaan energi ionisasi dan afinitas elektron suatu atom. Logam dibagi menjadi dua jenis yaitu logam esensial dan non esensial (Triadayani dkk., 2010). Logam esensial merupakan logam yang dalam jumlah tertentu sangat dibutuhkan oleh setiap organisme namun dapat menimbulkan racun jika jumlahnya berlebihan. Logam esensial memiliki peran yang sangat penting di dalam tubuh. Logam yang banyak terdapat dalam tubuh manusia yaitu Calcium, Na dan Mg sedangkan logam seperti Cu, Fe, Zn, Cr, Mo, Mn, dan Co hanya ditemukan beberapa. Ion logam mampu menstabilkan protein dan asam nukleat agar metaloenzim yang terletak pada enzim dapat tetap berfungsi (Irhamni dkk., 2017; Leko dkk., 2023). Sedangkan, logam non esensial yaitu logam yang peranannya di dalam tubuh belum diketahui. Jika kandungan logam non esensial dalam tubuh organisme lebih tinggi maka akan merusak organ-organ tubuh makhluk hidup. Contoh logam non esensial yaitu Hg, Cd, Pb dan Cr (Darmono, 1995; Said, 2010).

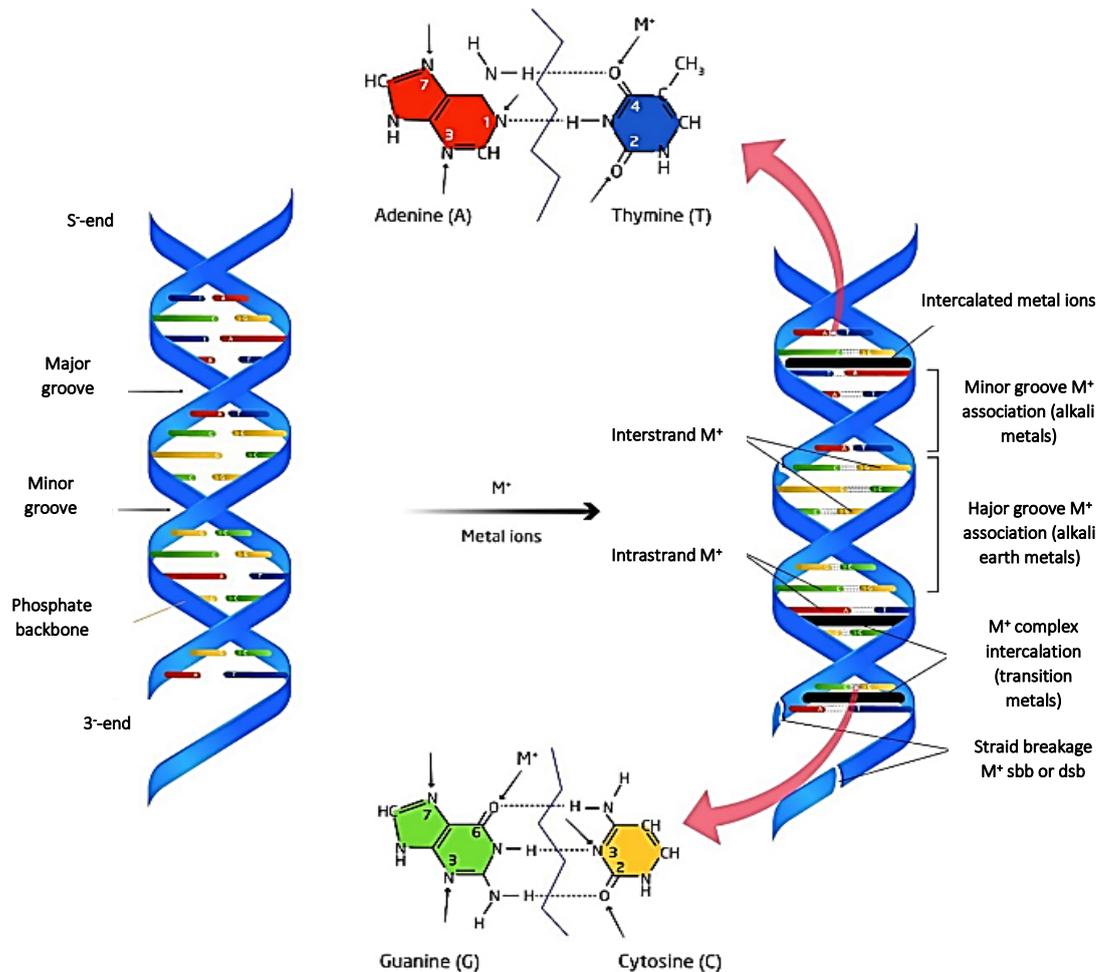
Banyak unsur logam dan mineral yang ditemukan di dalam tubuh. Ada sekitar 26 unsur yang telah dianggap esensial bagi kehidupan, diantaranya yaitu H, C, N, O, Na, Mg, S, Cl, K, Ca dan P yang termasuk unsur major artinya konsentrasi atau jumlah yang diperlukan cukup besar. Sementara 15 diantaranya yaitu B, F, Si, V, Cr, Mn, Fe, Ni, Cu, Zn, Se, Mo, Sn, dan I adalah unsur runtu yang artinya unsur-unsur dalam jumlah kecil namun sangat dibutuhkan untuk menjalankan proses fisiologi kehidupan makhluk hidup (Noor, 1997).

Pembentukan metaloenzim yaitu dengan transportasi ion logam yang diangkut melalui aliran darah menuju ke hati, setelah itu ion logam didistribusikan menuju jaringan yang memerlukannya. Protein juga sangat berperan dalam proses transportasi ini. Albumin biasanya dijumpai dalam jumlah besar di aliran darah yang dapat mengikat berbagai macam ion logam. Bagian terpenting dalam ikatan ion logam albumin adalah mudahnya melepaskan ion logam ke dalam jaringan yang membutuhkannya. 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).

DNA adalah suatu rantai polimer anionik yang tersusun atas satuan (monomer) nukleotida yang terdiri dari suatu gula ribosa, kerangka fosfat dan basa aromatik heterosiklis. 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 hidrogen, interaksi van der Waals atau interaksi π - π *stacking*. Alur lengkungan aktif ini disebut dengan *major groove* dan *minor grooves*. Kedua alur lengkungan 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 "molekul kecil" dengan DNA yang dapat terjadi, baik melalui ikatan kovalen maupun ikatan non-kovalen (McMillin dan McNett, 1998). Interaksi non-kovalen dapat dibedakan menjadi tiga macam. Bentuk yang paling sederhana dari interaksi non-kovalen 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). Interaksi DNA dengan ion logam dapat dilihat pada **Gambar 2**.

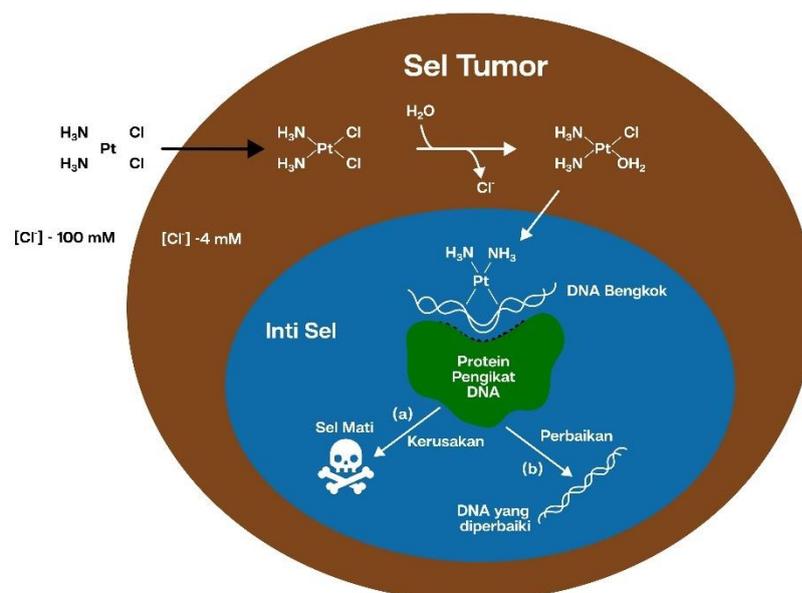


Gambar 2. DNA *double helix*. Basa A–T dan G–C komplementer dihubungkan melalui ikatan hidrogen, ion logam dapat mengikat satu atau dua situs dari untai yang sama (intrastrand) atau dari untai yang berlawanan (interstrand), atau dengan interkalasi dalam kompleks (Mudasir dkk, 2004)

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 $[Pt(en)_2]^{2+}$ (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 helix* seperti pada **Gambar 2** (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).

Ion logam dari senyawa kompleks dapat menghubungkan kedua untai untuk membentuk *intrastrand cross link*, berikatan dengan dua untai DNA dalam *double helix*. Ikatan silang *intrastrand* 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. Selain itu, molekul planar dan sebagian besar hidrofobik dapat masuk ke bagian dalam helix, dengan proses interkalasi antara pasangan basa dengan cara non-kovalen. Metallodrugs tidak hanya mengikat kovalen ke DNA tetapi juga dengan cara non-kovalen melalui proses interkalasi (Mjos dan Orvig, 2013). Proses penghancuran sel tumor dapat terlihat pada **Gambar 3**.



Gambar 3. Mekanisme penghancuran sel tumor oleh Cisplatin (Morihito dkk., 2017)

Kerusakan pada DNA menjadi salah satu penyebab pertumbuhan sel kanker. Hal ini dikarenakan DNA yang rusak dapat menyebabkan mutasi di gen vital yang mengontrol pembelahan sel. Akibatnya, pembelahan sel menjadi tidak terkendali dan memicu pertumbuhan sel kanker (Morihito dkk., 2017)

2.3 Tinjauan Umum Logam Ni (II)

Nikel adalah unsur kimia metalik dalam tabel periodik yang memiliki simbol Ni dan nomor atom 28 (Effendi, 2013). Nikel adalah logam yang tersebar luas di lingkungan, ada hampir 100 mineral yang memiliki kegunaan di industri dan komersial. Nikel adalah unsur yang paling melimpah ke-24 dibagian kerak bumi yang terdiri dari sekitar 3% dari komposisi bumi. Nikel merupakan elemen paling melimpah ke-5 menurut beratnya setelah besi, oksigen, magnesium dan silikon. Ni(II) termasuk logam transisi yang dapat eksis dalam berbagai bentuk mineral yang tahan terhadap korosi, udara, air dan alkali tapi mudah larut dalam asam pengoksidasi (Cempel dan Nikel, 2006).

Ion logam Ni(II) digunakan sebagai ion logam dalam kompleks polimer yang memiliki interaksi kuat yang dapat meningkatkan adsorpsi hidrogen (Martak dkk., 2016). Pada tahun 1975, telah ditemukan peran spesifik dan esensial pada nikel. Nikel telah menjadi temuan utama dalam bidang kimia bioanorganik khususnya mikroorganisme yang berpengaruh pada lingkungan dan juga manusia. Saat ini ada sembilan jumlah klasifikasi enzim yang membutuhkan nikel (Maroney dan Ciurli, 2009).

Nikel merupakan nutrisi paling penting bagi makhluk hidup. Jumlah nikel yang dibutuhkan pada tanaman dalam proses pertumbuhannya sangat rendah. Ni(II) merupakan zat gizi esensial untuk beberapa jenis hewan dan manusia. Ni(II) terdapat pada DNA dan RNA yang berfungsi untuk menstabilisasi struktur asam nukleat serta protein dan sebagai kofaktor berbagai enzim (Ridhowati, 2013). Nikel dalam jumlah yang terlalu tinggi dapat membahayakan kesehatan manusia seperti penyebab kanker paru-paru, kanker hidung, kanker pangkal tenggorokan, kanker prostat, merusak fungsi, hilangnya keseimbangan tubuh, kegagalan respirasi, kelahiran cacat, penyakit asma dan bronkitis kronis serta dapat merusak fungsi hati (Sari dkk., 2021).

2.4 Tinjauan Umum Logam Mn (II)

Mangan merupakan unsur logam golongan VII dengan berat atom 54,93, titik lebur 1247 °C dan titik didihnya 2032 °C. Mn (II) adalah metal berwarna kelabu

kemerahan. Di alam umumnya diketemukan dalam bentuk senyawa dengan berbagai macam valensi (Febrina dan Ayuna, 2014). Mangan menjadi salah satu logam yang sering dijumpai di kulit bumi dan sering terdapat bersamaan dengan besi. Mangan terlarut dalam air tanah dan air permukaan yang sedikit oksigen sehingga kadar mangan dalam air harus mencapai nilai baku mutu lingkungan agar tidak menimbulkan dampak negatif (Awliahasanah dkk., 2021).

Logam mangan merupakan salah satu zat yang memiliki peran dalam metaloenzim, yakni enzim dalam tubuh yang menggunakan zat metal seperti logam mangan, tembaga, dan zink. Enzim ini membantu dalam pembentukan energi dan pemecahan zat gizi makro seperti karbohidrat, protein, dan lemak (Svehla, 1990). Ion Mn (II) merupakan ion dari logam yang sangat dibutuhkan dalam tubuh manusia dengan jumlah yang sedikit. Mangan yang masuk ke dalam tubuh dengan jumlah yang berlebih akan menimbulkan efek bahaya (Fuad dkk., 2018). Untuk itulah ditetapkan standar nilai baku mutu lingkungan. Nilai batas yang berlebih di dalam air akan menimbulkan dampak negatif seperti rasa dan bau logam pada air minum.

2.5 Tinjauan Umum Logam Zn (II)

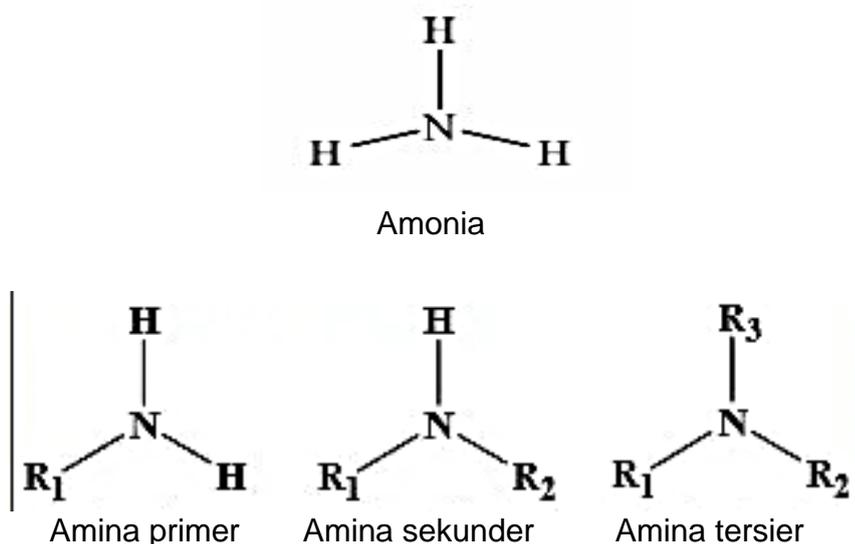
Seng (Zn) merupakan salah satu logam transisi logam blok d divalen deret pertama yang mempunyai konfigurasi elektro d^{10} . Adapun yang menjadi sifat khas dari logam-logam transisi d adalah kemampuannya membentuk kompleks dengan ligan baik anion maupun molekul yang netral yang dapat bertindak sebagai donor elektron bebas (Hermawati dkk., 2016). Seng (Zn) adalah komponen alam yang terdapat di kerak bumi. Memiliki karakteristik yang cukup reaktif, berwarna putih kebiruan, pudar bila terkena uap udara dan akan terbakar jika terkena udara dengan api yang berwarna hijau terang. Logam Zn sebenarnya tidak bersifat toksik namun jika keadaannya sebagai ion Zn akan memiliki sifat toksisitas yang tinggi (Zulfiah dkk., 2017).

Seng (Zn) merupakan logam berat esensial dengan sejumlah fungsi bagi sistem biologis. Ion seng (Zn) berperan penting pada aktivitas enzimatik sebagai kofaktor maupun terdapat pada gugus aktif (aktivator) sebagai enzim (Lehninger, 1982). Zn (II) adalah logam esensial yang diperlukan tubuh dalam jumlah yang kecil (Suciandica dkk., 2019). Keberadaan logam seng pada konsentrasi tertentu akan menimbulkan sifat racun yang dapat merugikan semua organisme hidup bahkan mengancam manusia. Logam Zn dengan kadar yang lebih dari 15 ppm

akan menimbulkan gangguan pada pencernaan, mengakibatkan lesu dan juga rasa pusing (Fatma dkk., 2007).

2.6 Amina

Amina ($R-NH_2$) adalah senyawa organik yang mengandung nitrogen basa dengan pasangan elektron bebas. Amina merupakan turunan dari amonia, di mana satu atau lebih atom hidrogen digantikan oleh rantai karbon seperti alkil atau aril. Terdapat tiga jenis amina sesuai dengan jumlah atom H yang dapat digantikan oleh gugus alkil yaitu amina primer ($R-NH_2$), amina sekunder (R_2-NH), dan amina tersier (R_3-N) (Legiso, 2021) dapat dilihat pada **Gambar 4**.



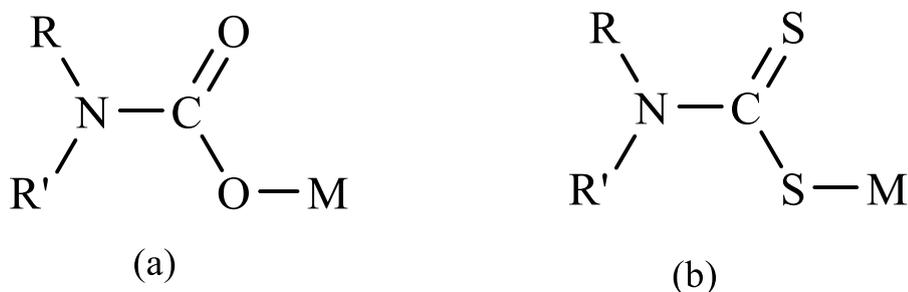
Gambar 4. Tiga Jenis amina dengan jumlah atom H digantikan oleh gugus alkil (Legiso, 2021)

Amina adalah senyawa organik turunan dari amonia. Amina mengandung atom-atom nitrogen trivalen yang terikat ada satu atom karbon atau lebih. Dalam bidang farmasi, amina banyak dikenal sebagai senyawa yang mempunyai aksi farmakologi (Fadhilla, 2019). Amina yang sering kita ketahui adalah asam amino yang sering kita dengar sebagai suatu protein yang terkandung dalam ikan dan bahan-bahan yang memiliki karakteristik berbau. Amino sendiri merupakan senyawa derivative dari amoniak (Riswiyanto, 2009). Senyawa amina merupakan salah satu bahan baku kimia untuk industri yang masih diimpor. Senyawa amina digunakan pada bidang industri yang luas sebagai bahan aktif permukaan kationik (Hilyati dkk., 1997).

2.7 Kompleks Ditiokarbamat

Ditiokarbamat merupakan suatu senyawa yang dihasilkan dari reaksi antara karbon disulfida dengan amonia. Ditiokarbamat mampu berperan sebagai khelat monodentat dan bidentat. Ikatan yang dihasilkan akan menunjukkan adanya pembentukan kompleks logam dan terbentuk perubahan yang signifikan pada struktur ligan dan logam jika terjadi sedikit modifikasi pada ligan ditiokarbamat (Pratiwi dkk.,2022).

Ditiokarbamat (DTC) dikenal sebagai senyawa yang dapat mengikat secara kuat dan selektif terhadap banyak ion logam sehingga beberapa tahun terakhir para peneliti menganggap logam ditiokarbamat muncul sebagai sesuatu yang berguna dalam metodologi supramolekul untuk persiapan *macrocycles*, sangkar, *catenanes* dan nanopartikel. Ada banyak aplikasi yang didasarkan pada sifat kompleksasi ligan DTC dengan ion logam terutama dengan ion logam transisi. Ligan DTC mampu membentuk khelat dengan semua ion logam transisi melalui donor dua atom belerang (Nabipour dkk., 2010). Ditiokarbamat dibagi menjadi dua yaitu sebagai monodentat dan pengkhelat bidentat, ditiokarbamat adalah hemi amida dari asam ditikarbonik kedua atom oksigennya telah diganti dengan atom belerang (Marzano dkk., 2011). Struktur senyawa karbamat dan ditiokarbamat dapat dilihat pada **Gambar 5**.



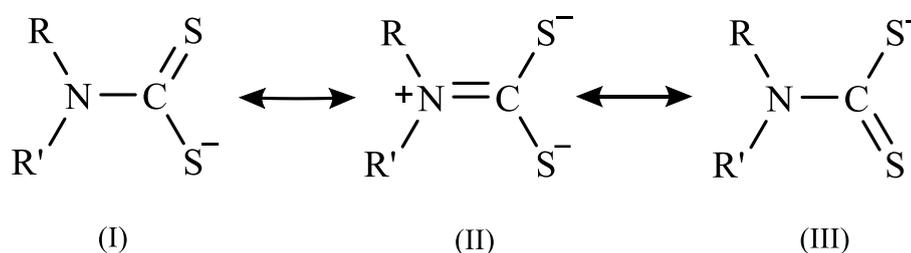
Gambar 5. (a) Struktur karbamat dan (b) ditiokarbamat (Marzano dkk., 2011)

Kanchi dkk (2014) telah melaporkan bahwa ditiokarbamat (DTC) merupakan sekelompok molekul organik kecil yang memiliki kemampuan pengkhelat terhadap species anorganik yang saat ini penggunaannya sudah luas dalam bidang industri pertanian. Senyawa ditiokarbamat juga mendapat perhatian oleh beberapa peneliti sebagai agen antikanker karena sifat sitotoksiknya yang kuat pada sel kanker (Rasli dkk., 2023).

Ligan ditiokarbamat (DTC) berguna dalam pembentukan senyawa kompleks (Cookson dan Beer, 2007). Hal ini karena memungkinkan fungsionalisasi

substituen pada atom nitrogen yang membantu membuat berbagai analog dari senyawa ini. Hal ini dapat memperoleh variasi struktur yang akan meningkatkan sifat fisik dan kimia (Gupta dkk., 2015).

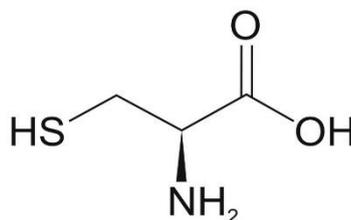
Ditiokarbamat bersifat lipofilik dan memiliki kemampuan untuk mengikat ion logam sebagai monodentat (menggunakan satu tempat pengikatan S), sebagai bidentat (menggunakan dua atom S untuk mengikat atom atau ion logam pusat) atau penghubung bidentat ligan (yang mengikat ion logam dengan satu belerang lainnya) (Sainorudin dkk., 2013). Hal ini dikarenakan ditiokarbamat mampu beresonansi dalam tiga bentuk yang berbeda, dapat dilihat pada **Gambar 6** (Khan dkk., 2014).



Gambar 6. Struktur resonansi ditiokarbamat (Khan dkk., 2014)

2.8 Tinjauan Umum Sistein

Sistein merupakan asam amino yang mempunyai muatan netto bernilai nol pada pH fisiologis yang rantai sampingnya dapat kehilangan satu proton pada pH alkali. Rantai samping pada sistein mengandung satu gugus sulfhidril (tiol) (-SH) yang merupakan komponen penting tempat aktif sebagian besar enzim. Pada protein, gugus -SH dua sistein dapat mengalami oksidasi untuk membentuk satu dimer, sistin yang mengandung ikatan silang kovalen yang disebut ikatan disulfida (-S-S-), dua ikatan disulfida sistein disebut dengan sistin. Struktur sistein dapat dilihat pada **Gambar 7** (Ferrier, 2014).



Gambar 7. Struktur kimia asam amino sistein (Ferrier, 2014).

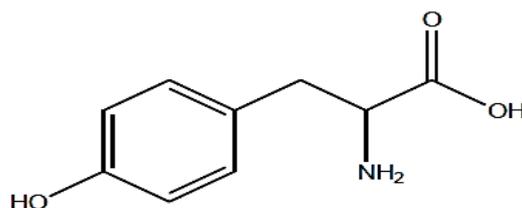
Sistein merupakan molekul asam amino mengandung gugus sulfhidril (-SH) yang cukup reaktif terutama pada proses dehidrogenasi (Hawab, 2003). Jenis asam amino sistein dapat dihasilkan oleh tubuh meski demikian terkadang

seseorang juga perlu menambah sistein dari luar tubuh. Oleh karenanya, ada kalanya seseorang juga perlu mengonsumsi beberapa makanan yang mengandung sistein. Beberapa makanan yang mengandung sistein yang cukup tinggi diantaranya kedelai, daging sapi, daging domba, biji bunga matahari, daging ayam, gandum, ikan, keju, telur, dan kacang-kacangan yang direkomendasikan untuk sistein adalah 1,4 mg per kilogram per hari (Abdullah dkk, 2013 dan Wahyudiati, 2017).

2.9 Tinjauan Umum Tirosin

Tirosin adalah salah satu jenis asam amino yang termasuk non esensial karena dapat diproduksi dalam tubuh dengan memanfaatkan asam amino fenilalanin. Tirosin merupakan asam amino yang memiliki gugus fenol dan memiliki sifat asam lemah. Tirosin juga dapat diperoleh dari kasein yaitu protein utama yang terdapat dalam keju (Poedjiadi dan Supriyanti, 2009). Tirosin adalah asam amino non esensial yang bermanfaat dalam mengatur suasana hati dan merangsang sistem saraf. Selain itu, tirosin juga memiliki fungsi yang dapat mempercepat metabolisme serta bermanfaat dalam mengobati kondisi yang ditandai dengan gejala kelelahan kronis. Tirosin juga diperlukan oleh tubuh untuk memproduksi berbagai macam senyawa kimia otak yang menjalankan beberapa fungsi seperti mengatur nafsu makan, sensitivitas nyeri, dan respon tubuh terhadap stres (Wahyudiati, 2017). Asam amino aromatik, seperti 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 dengan kebutuhan tubuh akan tirosin sebanyak 0,72% (FAO/WHO, 2002 dan Eugene-Osoikhia dkk., 2019)

Tirosin (Tyr) merupakan asam amino aromatik turunan dari L-fenilalanin yang terhidroksilasi dengan struktur kimia seperti yang terlihat pada **Gambar 8** (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 8. Struktur kimia asam amino L-tirosin (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).

2.10 Tinjauan Umum Kanker Payudara

Kanker payudara merupakan kanker yang paling sering ditemukan pada wanita. Kanker ini juga menjadi penyebab kematian terkait kanker paling sering setelah kanker paru-paru. Kanker payudara (*Carcinoma Mammae*) merupakan tumor yang sangat ganas yang tumbuh dalam jaringan payudara yang dapat melebar ke organ tubuh lain. Kanker payudara adalah penyakit dengan prognosis yang buruk karena sering ditemukan pada stadium yang sudah lanjut. Diagnosis dini dengan tepat dapat mengurangi angka kesakitan dan kematian akibat penyakit ini (Ketut dan Kartika, 2022).

Dalam mendukung pemeriksaan klinis dilakukan juga pemeriksaan penunjang berupa radiologi untuk mendapatkan gambaran yang lebih jelas terkait kondisi pada payudara. Adapun pemeriksaan radiologi yang dianjurkan pada diagnosis kanker payudara yaitu mamografi, Ultrasonografi (USG), CT Scan, bone tumour dan magnetik resonance imaging (MRI). Kanker payudara merupakan penyakit multifaktorial. Faktor resiko kanker payudara meliputi usia, genetik dan riwayat keluarga, riwayat reproduksi dan gaya hidup (Ketut dan Kartika, 2022).

Kanker payudara memberi pengaruh pada status emosional perempuan, terutama pada usia reproduksi. WHO (2013) menyatakan secara spesifik bahwa ada sekitar 508.000 perempuan yang meninggal karena kanker payudara pada tahun 2011. Kondisi ini diperparah karena sebanyak 60-70% pasien yang datang ke RS sudah berada pada kondisi stadium lanjut. Kanker payudara umumnya terjadi pada kelompok perempuan pasca menopause tetapi saat ini banyak ditemukan pada usia yang masih muda (Rahayuwati dkk., 2017). 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 (Prihantono, 2013).

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).

2.11 Tinjauan Umum Molecular Docking

Molecular docking merupakan simulasi secara komputasi yang digunakan untuk memprediksi ikatan antara obat/ligan dan reseptor/protein dengan memasang suatu molekul kecil (ligan) pada sisi aktif dari reseptor, yang sampai saat ini banyak digunakan dalam proses penemuan dan pengembangan obat baru dengan aktivitas yang lebih baik (Pratama dkk. 2017).

Pemodelan *molecular docking* adalah metode untuk memprediksi orientasi yang lebih diutamakan dari suatu molekul ketika terikat satu sama lain untuk membentuk kompleks yang stabil. Informasi tentang orientasi ini dapat digunakan untuk memprediksi kekuatan hubungan atau afinitas ikatan antara dua molekul yang digunakan misalnya fungsi penilaian. Hubungan antara molekul biologis yang relevan seperti protein, asam nukleat, karbohidrat, dan lipid memainkan peran sentral dalam transduksi sinyal. Selanjutnya, orientasi relatif dari dua pasangan yang berinteraksi dapat mempengaruhi jenis sinyal yang dihasilkan. Oleh karena itu *molecular docking* berguna untuk memprediksi baik kekuatan dan jenis sinyal yang dihasilkan. *Molecular docking* sering digunakan untuk memprediksi orientasi ikatan kandidat obat bermolekul kecil terhadap target proteinnya untuk memprediksi afinitas dan aktivitas molekul kecil. Maka *molecular docking* memainkan peran penting dalam desain obat secara rasional (Mukesh & Rakesh, 2011).

Fokus Penambatan molekul untuk mensimulasikan secara komputasi proses pengenalan molekul. Tujuan dari Penambatan molekul adalah untuk mencapai konformasi yang optimal untuk kedua protein dan ligan serta orientasi relatif antara protein dan ligan sehingga energi bebas dari sistem secara

keseluruhan diminimalkan. Proses komputasi mencari ligan yang cocok baik secara geometris dan energi ke situs pengikatan protein ini disebut penambatan molekul. Penambatan molekul membantu dalam mempelajari obat/ligan atau interaksi reseptor/protein dengan mengidentifikasi situs aktif yang cocok pada protein, mendapatkan geometri terbaik dari ligan kompleks reseptor dan menghitung energi interaksi dari ligan yang berbeda untuk merancang ligan yang lebih efektif (Mukesh & Rakesh, 2011).

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- α), Caspase-8 dan protein O(6)-*methylguanine*-DNA *methyltransferase* (MGMT) (Tan dkk., 2009; Fristiody dan Agustina, 2020).

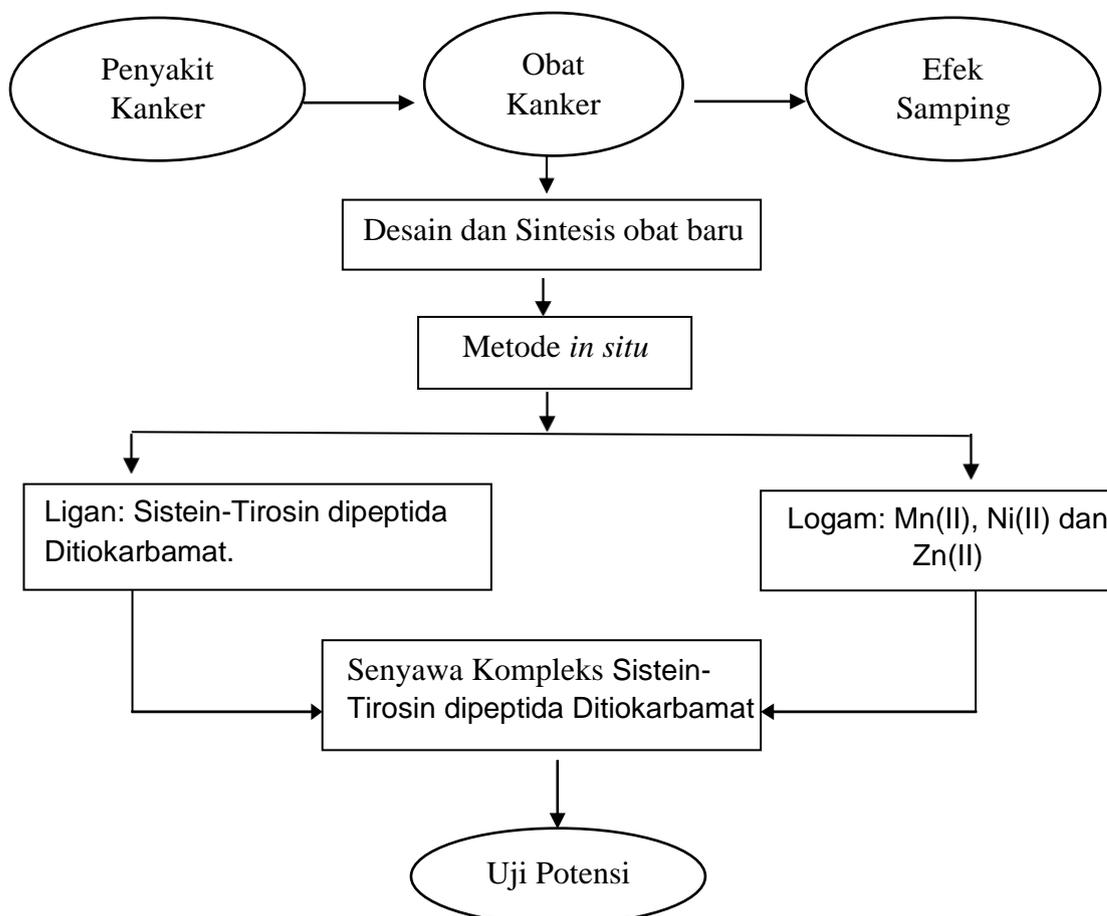
2.12 Kerangka Pikir dan Hipotesis

1. Kerangka Pikir

Penyakit kanker menjadi sorotan karena menjadi penyebab kematian terbanyak dari tahun ke tahun di seluruh dunia, salah satu penyakit kanker yang paling banyak menyerang perempuan dari kalangan remaja sampai orangtua yaitu kanker payudara. Kanker payudara adalah jenis penyakit kanker yang terjadi ketika sel abnormal tumbuh pada jaringan kelenjar payudara dan mulai berkembang biak secara tidak normal. Pada tahun 2018, kanker payudara menjadi penyakit dengan tingkat mortalitas dan prevalensi tertinggi di seluruh dunia sebanyak 7.8 juta wanita hidup yang terdiagnosis kanker payudara dan 685.000 kematian karena kanker payudara dalam 5 tahun terakhir. Obat yang paling umum digunakan untuk mengobati penyakit kanker diseluruh dunia kedokteran yaitu Cisplatin dengan nilai IC₅₀ yang tergolong kuat, namun dengan mekanisme kerja Cisplatin yang sangat sistematis sehingga bukan hanya sel kanker yang dirusak melainkan sel-sel sehat dalam tubuh dapat membentuk radikal bebas yang akan bersifat toksik dan akan menimbulkan efek samping seperti mual, muntah, kelelahan dan lain-lain. Tingginya angka penderita kanker payudara dan efek samping obat sehingga diperlukan penemuan senyawa obat baru untuk menanggulangi masalah ini. Salah satu upaya untuk menemukan senyawa obat

baru dilakukan melalui desain dan sintesis senyawa kompleks dengan metode *in situ*.

Beberapa hasil penelitian telah diketahui bahwa senyawa kompleks memiliki aplikasi yang sangat luas diberbagai bidang, salah satunya adalah sebagai antikanker payudara, belum banyak yang mengetahui bahwa ion logam yang relatif tidak toksik, seperti Mn(II), Ni(II) dan Zn(II) dan dapat disintesis membentuk senyawa kompleks dengan ligan Sistein-Tirosin dipeptida Ditiokarbamat. Senyawa kompleks ini dibuat dengan pendekatan komputasi kemudian dilanjutkan menggunakan metode pencampuran larutan antara logam dan ligan yang dilakukan tanpa bantuan pemanasan. Senyawa kompleks yang berhasil disintesis kemudian di uji potensi bioaktivitasnya sebagai antikanker payudara (MCF-7) secara *in vitro*.



Gambar 9. Skema Kerangka Pikir Penelitian

2. Hipotesis

Berdasarkan beberapa hal yang telah diuraikan, maka hipotesis penelitian ini adalah sebagai berikut:

- a. senyawa kompleks dapat didesain dari ion logam Mn(II), Ni(II) dan Zn(II) dengan ligan Sistein-Tirosin dipeptida Ditiokarbamat.
- b. senyawa kompleks dapat disintesis dari ion logam Mn(II), Ni(II) dan Zn(II) dengan ligan Sistein-Tirosin dipeptida Ditiokarbamat memiliki karakteristik fisik dan kimia tertentu.
- c. senyawa kompleks hasil sintesis dari ion logam Mn(II), Ni(II) dan Zn(II) dengan ligan Sistein-Tirosin dipeptida Ditiokarbamat memiliki aktivitas sebagai antikanker payudara (MCF-7) secara *in vitro*.