

BAB I

PENDAHULUAN UMUM

1.1 Latar Belakang

Tuberkulosis (TB) masih menjadi masalah kesehatan global yang serius, ditandai dengan tingginya angka kasus, prevalensi, dan kematian. Setiap tahun, sekitar 10 juta kasus baru TB dan 1,5 juta kematian dilaporkan (Reis et al., 2022). Menurut *Global Tuberculosis Report* WHO 2023, TB merupakan penyakit menular paling mematikan kedua di dunia setelah COVID-19 pada tahun 2022 (WHO, 2023). Penyakit ini disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis* yang umumnya menyerang paru-paru, tetapi juga dapat menginfeksi organ lain seperti kelenjar getah bening, tulang, ginjal, otak, tulang belakang, hati, kulit, sistem urogenital, dan usus (Come et al., 2023; Varghese et al., 2018). *M. tuberculosis* berbentuk basil, bersifat aerob obligat, tumbuh optimal pada suhu 20–60 °C, dan tergolong bakteri tahan asam (BTA) (Irianti & Kuswandi, 2016). Bakteri tahan asam termasuk dalam genus *Mycobacteria*, salah satunya *M. tuberculosis* penyebab TB yang dapat menyebar melalui droplet di udara (Febriani et al., 2022; Buntuan, 2014).

Tingginya jumlah kasus TB disebabkan oleh mudahnya penularan bakteri melalui udara saat penderita batuk, bersin, atau berbicara (Singh et al., 2016). Setiap kali bersin atau batuk, penderita dapat melepaskan hingga 3.000 partikel bakteri ke udara yang dapat terhirup oleh orang di sekitarnya (Pralambang & Setiawan, 2021). Diperkirakan sekitar seperempat populasi dunia telah terinfeksi TB, dan 5–10% di antaranya berisiko berkembang menjadi TB aktif (WHO, 2023). Hal ini turut berkontribusi terhadap tingginya angka kematian, terutama di negara berkembang (Niu, 2015). Indonesia menempati posisi kedua dengan jumlah kasus TB tertinggi setelah India (WHO, 2023). Pada periode 2000–2020, kasus TB dan kematian sempat menurun, namun kembali meningkat pada 2020–2021. Kasus TB naik 18%, dari 819.000 (2020) menjadi 969.000 (2021), dengan peningkatan rasio dari 301 menjadi 354 per 100.000 penduduk. Angka kematian juga naik 55%, dari 93.000 menjadi 144.000 kasus (Kementerian Kesehatan RI, 2023). Tahun 2022 tercatat 724.309 kasus TB (75%), dengan 25% kasus belum terdata. Hal ini menjadi perhatian serius mengingat target RPJMN 2020–2024 adalah menurunkan insidensi TB menjadi 190 per 100.000 penduduk pada 2024 (Kementerian Kesehatan RI, 2020; Bappenas, 2020).

Berbagai upaya telah dilakukan untuk menekan penyebaran TB. Awalnya, pengobatan menggunakan antibiotik seperti rifampisin (RIF), isoniazid (INH), etambutol (EMB), streptomisin (STM), dan pirazinamid (PZA) cukup efektif. Namun, pada 2009–2014 tercatat 4.578 kasus mengalami resistensi terhadap antibiotik ini (Pusat Data dan Informasi Kemenkes RI, 2016). WHO (2017) melaporkan munculnya kasus *Multidrug Resistant Tuberculosis* (MDR-TB), yakni TB yang resisten terhadap isoniazid dan rifampisin (Dheda et al., 2017). Pada tahun 2017, diperkirakan 558.000

orang mengembangkan TB resisten rifampisin (TB-R), dan 82% di antaranya merupakan kasus MDR-TB (WHO, 2017).

Beberapa kasus menunjukkan bahwa *M. tuberculosis* telah mengalami resistensi terhadap berbagai jenis antibiotik. Hal ini disebabkan oleh struktur dinding selnya yang mengandung asam mikolat, sehingga memiliki permeabilitas rendah (Irianti & Kuswandi, 2016). Selain itu, porin pada *M. tuberculosis* tidak mudah dilalui oleh senyawa tertentu dalam konsentrasi rendah, sehingga menghambat efektivitas obat (Widodo et al., 2022). Bakteri *M. tuberculosis* yang sering terpapar Obat Anti-TB (OAT) dapat mengalami perubahan bentuk (terfragmentasi), sehingga sulit diamati secara mikroskopis dan berpotensi menyebabkan hasil negatif palsu (Koch et al., 2014). Namun, hasil negatif pada pemeriksaan mikroskopis tidak selalu berarti bahwa bakteri telah mati. Hal ini dapat dikonfirmasi dengan metode kultur menggunakan media Lowenstein Jensen (LJ) (Presialia dan Kiranasari, 2020).

Munculnya resistensi terhadap obat lini pertama dan kedua, serta kompleksitas dan lamanya terapi TB, mendorong pencarian obat anti-TB baru. Berbagai penelitian telah dilakukan, termasuk eksplorasi senyawa antimikroba dari hewan, tumbuhan, mikroorganisme, hingga senyawa non-hayati seperti senyawa kompleks logam. Senyawa kompleks dapat disintesis melalui pencampuran larutan logam dan ligan dalam rasio mol tertentu, baik dengan pemanasan maupun tanpa pemanasan yang dikenal sebagai metode pendesakan langsung (*in situ*) (Kusyanto & Sugiyarto, 2017). Senyawa ini menarik perhatian karena berpotensi besar dalam bidang kesehatan, terutama sebagai agen terapi. Senyawa kompleks dapat berfungsi sebagai sistem penghantar obat (*drug delivery*) yang mampu melindungi obat dari degradasi dan mengarahkan pelepasan obat sesuai target (Xin et al., 2019). Beberapa senyawa kompleks juga menunjukkan aktivitas biologis yang baik, termasuk sebagai antimikroba untuk menghambat pertumbuhan bakteri patogen (Sharma et al., 2022). Menariknya, ligan dan logam yang secara individual tidak memiliki aktivitas antimikroba dapat menunjukkan efek tersebut setelah membentuk senyawa kompleks (Ariani, 2020).

Kemampuan antimikroba dari senyawa kompleks telah dibuktikan melalui berbagai penelitian, salah satunya oleh Yunus et al. (2023) yang mensintesis senyawa kompleks Gd(III) dengan *heptyl methyl dithiocarbamate* dan *2,9-dimethyl phenanthroline* sebagai kandidat obat anti-TB. Senyawa kompleks yang dihasilkan berwarna putih (rendemen 7,01%), memiliki konduktivitas $20 \Omega^{-1}$ dan titik leleh 208–210°C, serta menunjukkan aktivitas penghambatan terhadap *M. tuberculosis*. Penelitian lain oleh Kartina et al. (2019) mensintesis senyawa kompleks Zn(II) fenilalanin ditiokarbamat dari $ZnCl_2$ dan ligan fenilalanin ditiokarbamat. Uji menggunakan media LJ menunjukkan bahwa senyawa tersebut mampu menghambat pertumbuhan *M. tuberculosis*.

Penggunaan logam esensial dalam sintesis senyawa kompleks memberikan banyak manfaat. Logam Mn(II), Ni(II), dan Zn(II) tidak hanya berfungsi sebagai atom pusat dalam struktur kompleks, tetapi juga merupakan mineral mikro yang penting bagi tubuh. Mn(II) berperan dalam metabolisme energi, aktivasi enzim, fungsi imun, sistem saraf, hormon reproduksi, dan sebagai komponen enzim antioksidan (Chen

et al., 2018). Ni(II) meskipun belum sepenuhnya dipahami perannya pada manusia, diduga terlibat dalam fungsi enzim dan metabolisme tertentu (Alfano dan Cavazza, 2020). Zn(II) diketahui berperan penting dalam sistem kekebalan tubuh. Kekurangan Zn dapat meningkatkan risiko infeksi seperti malaria, HIV, TB, campak, dan pneumonia (Gammoh and Rink, 2017; Maret, 2013).

Sintesis senyawa kompleks berbasis logam esensial yang dimodifikasi dengan ligan asam amino sebagai kandidat obat anti-TB relatif masih perlu terus dikembangkan, khususnya untuk menghadapi tantangan MDR-TB. Dalam penelitian ini, peneliti mengeksplorasi potensi senyawa kompleks dari logam-logam esensial dengan ligan asam amino seperti serin dan tirosin. Serin merupakan asam amino non-esensial yang berperan penting dalam metabolisme dan fungsi seluler, termasuk sebagai substrat sintesis glukosa dan protein (Holeček, 2022). Tirosin, juga tergolong asam amino non-esensial, memiliki fungsi sebagai antistres, antidepresan, serta berperan dalam detoksifikasi obat (Abdullah et al., 2014). Senyawa turunan tirosin dilaporkan memiliki aktivitas antivirus, antiradang, dan antibakteri (Parthasarathy et al., 2021). Gao et al. (2023) juga menunjukkan bahwa tirosin berpotensi sebagai agen anti-TB karena mampu meningkatkan produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) dalam makrofag, yang dapat menghambat kelangsungan hidup bakteri. Selain itu, Eugene-Osoikhia et al. (2019) juga telah menyintesis dan menguji aktivitas antimikroba dari senyawa kompleks logam transisi dan *basa Schiff* hasil kondensasi salisilaldehid dan L-tirosin. Hasilnya menunjukkan bahwa senyawa tersebut memiliki aktivitas antimikroba yang kuat. Berdasarkan temuan-temuan tersebut, pengembangan senyawa kompleks dengan ligan serin dan tirosin sebagai kandidat obat antituberkulosis relatif perlu untuk dikembangkan.

Pada penelitian ini dilakukan sintesis dan karakterisasi senyawa kompleks dengan ligan serin dan tirosin yang terbentuk melalui ikatan dipeptida serta melakukan kajian *in silico*, termasuk aturan Lipinski, ADMET, dan *molecular docking* untuk memprediksi kemampuan senyawa kompleks terhadap kemampuan aktivitas biologisnya. Selanjutnya juga dilakukan uji *in vitro* untuk mengevaluasi kemampuan penghambatan senyawa kompleks terhadap bakteri *M. tuberculosis* H37Rv. Berdasarkan uraian tersebut, maka dilakukan penelitian sintesis, karakterisasi, dan studi antituberkulosis dari kompleks Mn(II), Ni(II), dan Zn(II) dengan serin-tirosin dipeptida ditiokarbamat sebagai secara *in silico* dan *in vitro*.

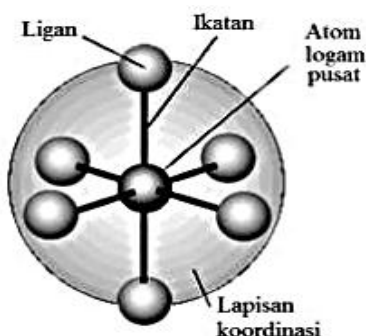
1.2 Landasan Teori

1.2.1 Tinjauan Umum Senyawa Kompleks

Senyawa kompleks atau yang biasa juga disebut senyawa koordinasi adalah molekul yang memiliki atom atau ion logam pusat yang terikat pada ligan (atom, ion, atau molekul yang menyumbangkan elektron ke logam) yang kemudian distabilkan oleh *counter ions* di sekitarnya (Lawal, 2021). Menurut Hermawati et al. (2016), senyawa kompleks terbentuk akibat adanya ikatan antara ligan dengan ion logam pusat. Donasi pasangan elektron ligan kepada ion logam pusat menghasilkan ikatan

kovalen koordinasi sehingga senyawa kompleks juga disebut sebagai senyawa koordinasi (Farida, 2018).

Banyaknya ikatan koordinasi dalam senyawa kompleks antara ion pusat dengan ligan disebut bilangan koordinasi. Bilangan koordinasi dan struktur senyawa kompleks beragam tergantung pada ikatan koordinasi yang terbentuk antara logam dan ligan yang dimulai dari bilangan koordinasi dua dengan struktur linear, tetrahedral, segi empat planar, trigonal bipirimidial, dan oktahedral. Senyawa kompleks biasanya memiliki bilangan koordinasi enam yang berbentuk oktahedral. Menurut Miessler et al. (2014), struktur senyawa kompleks merupakan akibat dari beberapa faktor yang saling berinteraksi dan untuk memprediksikan struktur yang terbentuk harus didukung dengan data eksperimen. Bilangan koordinasi dapat menyebabkan perbedaan bentuk geometri dan struktur senyawa kompleks. Struktur ion kompleks dapat dilihat pada **Gambar 1**.



Gambar 1. Struktur ion kompleks (Farida, 2018).

Senyawa kompleks terdiri dari kation dan anion, di mana kation dapat berupa ion logam bebas atau kompleks, dan anionnya berupa ion bebas atau kompleks. Ion kompleks terbentuk dari atom logam pusat (M) yang dikelilingi ligan (L) melalui ikatan koordinasi (Farida, 2018). Logam transisi, biasanya dari golongan B tetapi juga ditemukan pada golongan A, berfungsi sebagai pusat koordinasi karena memiliki orbital d yang belum penuh (Yusuf, 2018). Sifat unik logam transisi, seperti bilangan oksidasi ganda, sifat katalitik, magnetik, dan spektrum elektronik, menjadikannya penting dalam pembentukan senyawa kompleks.

1.2.2 Ligan

Ligan merupakan ion atau molekul yang menyumbangkan pasangan elektron bebasnya untuk berikatan dengan suatu atom pusat dan membentuk ikatan kovalen koordinasi. Ligan akan memberikan pasangan elektronnya kepada atom pusat yang menyediakan orbital kosong (Effendy, 2007). 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 et al., 2013).

Faktor ligan yang mempengaruhi kestabilan kompleks, misalnya besar dan muatan ligan, sifat basa, faktor pembentukan kelat, ukuran ligan, dan faktor geometri ligan. Berdasarkan banyaknya elektron yang didonorkan oleh ligan maka ligan dapat diklasifikasikan menjadi ligan monodentat, ligan bidentat, dan ligan polidentat. Ligan monodentat hanya dapat mendonorkan sepasang elektron yang dimilikinya ke logam. Ligan bidentat dapat mendonorkan dua pasang elektron yang dimilikinya ke logam, sedangkan banyak elektron yang bisa didonorkan ke logam pada ligan polidentat (Suhartana, 2007).

Kemampuan ion logam untuk terikat pada ligan sangat bergantung pada sifat dari ion logam maupun ligan yang akan berinteraksi. Pearson (1963) mengklasifikasikan ion logam maupun ligan dalam kelas asam-basa keras-lunak atau biasa disebut HSAB (*Hard and Soft Acid Base*). Asam basa keras mempunyai ukuran yang relatif kecil, muatan tinggi, serta polarisabilitas rendah. Sebaliknya asam basa lunak 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. Konsep HSAB biasa dikenal sebagai asam basa Pearson. Berikut merupakan klasifikasi HSAB yang dapat dilihat pada **Tabel 1**.

Tabel 1. Klasifikasi asam basa berdasarkan konsep HSAB (Saito, 1996)

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 hidrogen)	CO_3^{2+} , $CH_3CO_2^-$, 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 , $C_6H_5NH_3$, Br^-
Lunak	Cu^+ , Ag^+ , Au^+ , Hg^+ , CH_3Hg^+ , Ti^+ , Pd^{2+} , Pt^{2+} , Cd^{2+} , Hg^{2+} , BH_3 , $GaMe_3$, $CaCl_3$, Gal_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-}

1.2.3 Logam

1.2.3.1 Logam Mn(II)

Logam mangan umumnya ditemukan dalam bentuk senyawa dengan berbagai macam valensi (Febrina dan Ayuna, 2014). Logam mangan dalam keadaan murni berwarna putih seperti perak, sangat keras, tetapi mudah patah. Mangan dapat berada pada semua tingkat oksidasi, yaitu +2 sampai dengan +7 (Zumdahl dan Zumdahl, 2007). Mangan adalah kation logam yang memiliki karakteristik kimia serupa dengan besi, mangan berada dalam bentuk manganous (Mn^{2+}) dan manganik (Mn^{4+}) (Misno et al., 2016). Mangan merupakan unsur logam golongan VII dengan berat atom 54,93, titik lebur 1247 °C dan titik didihnya 2032 °C. Kestabilan Mangan(II)

dalam keadaan *high spin* ditunjukkan oleh variasi kestabilan senyawa yang terbentuk. Salah satu senyawa yang terbentuk dari Mn(II), yaitu $[\text{Mn}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$ yang mempunyai warna merah muda. Kation Mangan(II) berasal dari Mangan(II) oksida membentuk garam-garam yang kurang berwarna. Jika senyawa tersebut mengandung air pada pengkristalannya, maka larutannya berwarna agak merah muda. Hal ini disebabkan oleh adanya ion heksaakuomanganat(II) yaitu $[\text{Mn}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$ (Svehla, 1996).

Mangan adalah logam berat bersifat esensial yang berfungsi membangun struktur tulang dan membantu menciptakan enzim (Warsyidah et al., 2019). Mangan memiliki peran dalam metaloenzim, yakni enzim dalam tubuh yang menggunakan zat metal seperti Mn, Cu, dan Zn. Enzim ini membantu dalam pembentukan energi dan pemecahan zat gizi makro seperti karbohidrat, protein, dan lemak (Svehla, 1990). Mangan diperlukan oleh berbagai enzim seluler dalam tubuh manusia dan hewan seperti *manganese superoxide dismutase* dan *pyruvate carboxylase*, serta mengaktifkan enzim lainnya yaitu kinase, dekarboksilase, transferase, dan hidrolase (Hartini, 2012). 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 et al., 2018).

1.2.3.2 Logam Ni(II)

Logam nikel termasuk logam transisi yang dapat ditemukan dalam berbagai bentuk mineral yang tahan terhadap korosi, udara, air, dan alkali tapi mudah larut dalam asam pengoksidasi (Cempel dan Nikel, 2006). Dalam keadaan ion logam, Ni(II) lebih stabil karena pada Ni(I) dan Ni(0) mudah teroksidasi dan Ni(III) mudah tereduksi menjadi Ni(II) sedangkan untuk Ni(IV) jarang ditemukan. Bentuk kompleks Ni(II) pada umumnya berbentuk oktahedral atau bujur sangkar (*square planar*).

Ion Ni(II) mampu membentuk senyawa kompleks dengan ligan karena memiliki orbital d yang belum terisi penuh oleh elektron. Orbital-orbital tersebut dapat berfungsi sebagai penerima pasangan elektron dari ligan sehingga terbentuk senyawa kompleks jika telah kosong karena terjadi pengaturan elektron (King, 2005). Nikel merupakan logam transisi penting yang sangat stabil dalam larutan dengan keadaan bilangan oksidasi +2. Pembentukan senyawa kompleks dari logam nikel telah banyak ditemukan terutama terlibat dalam transmisi kode genetik dan juga terdapat dalam sistem enzim tertentu. Nikel banyak digunakan sebagai katalis dan pengompleks (Islam et al., 2015).

Ni(II) merupakan zat 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 menyebabkan 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 et al., 2021).

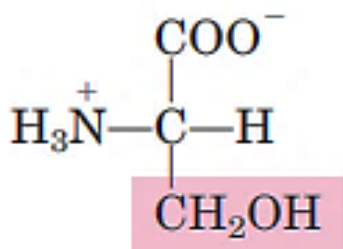
1.2.3.3 Logam Zn(II)

Seng (Zn) adalah logam transisi divalen dari blok d dengan konfigurasi elektron d¹⁰ yang terdapat di kerak bumi. Berwarna putih kebiruan, seng pudar saat terkena uap udara. Logam ini khas karena mampu membentuk kompleks dengan ligan, baik anion maupun molekul netral yang bertindak sebagai donor elektron (Hermawati et al., 2016). Seng merupakan logam berat esensial dengan sejumlah fungsi bagi sistem biologis. Ion Zn berperan penting pada aktivitas enzimatis sebagai kofaktor (aktivator enzim) (Lehninger, 1982). Seng termasuk logam esensial yang diperlukan tubuh dalam jumlah yang kecil (Suciandica et al., 2019). Keberadaan logam seng pada konsentrasi tertentu akan menimbulkan sifat racun yang dapat berbahaya bagi organisme hidup.

Ion Zn(II) memiliki peran penting dalam berbagai proses biologis. Ion Zn(II) merupakan kofaktor esensial untuk lebih dari 300 enzim yang terlibat dalam berbagai reaksi biokimia, termasuk metabolisme protein, sintesis DNA, dan fungsi sistem imun. Seng juga berperan penting dalam proses transkripsi gen dan stabilisasi struktur protein serta membran sel (Prasad, 2013). Ion Zn(II) memiliki kemampuan unik untuk berinteraksi dengan protein dan asam nukleat, yang memungkinkannya untuk berfungsi dalam katalisis, regulasi enzim, dan stabilisasi struktur biomolekul.

1.2.4 Serin

Serin merupakan asam amino esensial yang membentuk protein dalam tubuh manusia. Serin termasuk dalam kategori asam amino polar yang tidak bermuatan akibat gugus hidroksil (-OH) yang terdapat pada rantai sampingnya. Struktur kimia serin terdiri dari gugus amina (-NH₂), gugus karboksil (-COOH), dan rantai samping yang mengandung hidroksil. Serin dapat mudah berinteraksi dengan berbagai molekul biologis melalui ikatan hidrogen dan fungsi katalitik (Berg et al., 2015). Struktur kimia asam amino serin dapat dilihat pada **Gambar 2**.



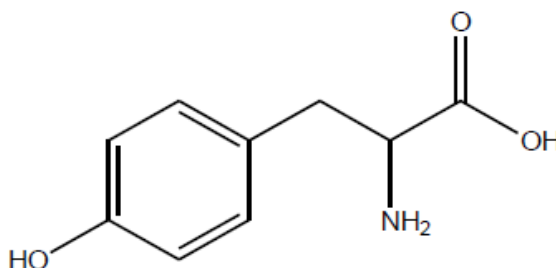
Gambar 2. Struktur kimia asam amino serin (Nelson dan Cox, 2017).

Serin berperan penting dalam berbagai fungsi biologis, termasuk sintesis protein dan fosfolipid, serta dalam siklus metilasi. Serin juga merupakan prekursor dalam proses biosintesis beberapa senyawa, termasuk sfingolipid yang membentuk komponen struktural membran sel dan asam amino lain seperti glisin dan sistein melalui jalur serin hidroksimetiltransferase (Nelson dan Cox, 2017).

1.2.5 Tirosin

Tirosin adalah salah satu jenis asam amino yang termasuk non esensial karena dapat diproduksi dalam tubuh dengan memanfaatkan asam amino fenilalanin. Tirosin 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 (Wahyudiati, 2017).

Asam amino aromatik, seperti tirosin memiliki peranan sangat penting untuk 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% (Eugene-Osoikhia et al., 2019). Tirosin merupakan asam amino aromatik turunan L-fenilalanin yang terhidroksilasi dengan struktur kimia seperti yang terlihat pada **Gambar 3**.



Gambar 3. Struktur kimia asam amino L-tirosin (Eugene-Osoikhia et al., 2019).

Adanya gugus aromatik menyebabkan asam amino tirosin dapat mengabsorpsi sinar UV pada panjang gelombang 280 nm. 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, 2012; Islam et al., 2007).

1.2.6 Ditiokarbamat

Ditiokarbamat (DTC) adalah senyawa hasil reaksi amonia dan karbon disulfida yang dapat berfungsi sebagai khelat monodentat atau bidentat, membentuk kompleks logam. Modifikasi ligan DTC dapat memengaruhi struktur ligan dan logam kompleks yang terbentuk (Hendrati et al., 2018). Senyawa DTC mudah bereaksi dengan logam unsur transisi seperti tembaga, besi, kobal, dan nikel yang akan membentuk oktahedral (Ranggina et al., 2022). Ditiokarbamat digunakan untuk penentuan ion logam transisi karena dapat membentuk kompleks stabil yang larut dalam pelarut

Kanchi et al. (2014) melaporkan bahwa DTC merupakan sekelompok molekul organik kecil yang memiliki kemampuan pengkhelat terhadap spesies anorganik yang saat ini penggunaannya sudah luas dalam bidang industri pertanian. Selain itu, ligan DTC juga berguna dalam pembentukan senyawa kompleks. Hal ini karena ligan DTC memungkinkan fungsionalisasi substituen pada atom nitrogen yang membantu membuat berbagai analog dari senyawa, sehingga dapat diperoleh variasi struktur yang akan meningkatkan sifat fisik dan kimia senyawa kompleks (Gupta et al., 2015).

1.2.7 Tinjauan Umum Tuberkulosis

1.2.7.1 Penyakit Tuberkulosis

Penemuan Robert Koch pada tahun 1882 secara meyakinkan telah memberikan bukti bahwa TB adalah suatu penyakit infeksi yang disebabkan oleh bakteri yang diberi nama *M. tuberculosis*. Orang yang pertama kali dapat membuktikan bahwa TB adalah suatu penyakit yang dapat ditularkan, yaitu Villenim yang hidup pada tahun 1827-1894. Bakteri ini terdiri dari beberapa jenis, yaitu, *M. bovis*, *M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. Leprae*, dan lainnya (Kemenkes RI, 2018). Tuberkulosis ditularkan oleh seorang penderita penyakit paru aktif yang mengeluarkan bakteri atau kuman *M. tuberculosis* ketika sedang batuk, bersin, dan berbicara.

Gejala umum dari paparan TB, yaitu batuk, demam, hemoptisis, nyeri dada, kelelahan, dan penurunan berat badan. Masa inkubasi dapat bervariasi yaitu sekitar 4 hingga 12 minggu (Wahdi dan Puspitosari, 2021). Tuberkulosis tergolong ke dalam penyakit berbahaya dan mematikan karena tidak hanya dapat menginfeksi saluran pernafasan tetapi juga organ tubuh lainnya, yang dinamakan sebagai tuberkulosis ekstrapulmoner (EPTB). Jenis TB ini dapat menyerang organ lain seperti kelenjar getah bening, tulang, sendi, ginjal, tulang belakang, dan sistem saraf pusat (Baykan et al. 2022). Selain itu, obat-obatan yang digunakan terhadap penderita TB juga sudah banyak mengalami resistensi terhadap bakteri *M. tuberculosis*.

Obat Anti TB (OAT) adalah komponen terpenting dalam upaya pengobatan TB. Pengobatan TB merupakan salah satu upaya paling efisien untuk mencegah penyebaran lebih lanjut dari bakteri TB. Penggunaan OAT dalam pengobatan TB adalah antibiotik dan anti infeksi sintesis yang dapat mematikan bakteri *M. tuberculosis* (Kemenkes RI, 2019). Pengobatan pada pasien TB memerlukan waktu yang cukup lama yaitu sekitar 6 sampai 9 bulan. Obat anti TB yang sering dikonsumsi mengandung senyawa isoniazid. Adanya isoniazid merupakan derivat dari asam isonikotinat yang berkhasiat sebagai tuberkulostatik paling ampuh terhadap bakteri *M. tuberculosis* (dalam fase istirahat) dan bersifat bakterisid terhadap basil yang sedang tumbuh pesat, akan tetapi masih bersifat resisten jika digunakan dalam waktu lama (Purwanti et al., 2013). Seiring waktu berjalan penggunaan isoniazid ini bersifat resisten oleh karena itu pengembangan obat harus terus dilakukan (Kartina, 2013). Obat-obatan yang diberikan pada pasien TB dapat terbagi menjadi beberapa lini (Fortuna et al., 2022). Obat anti TB digolongkan menjadi 5 kelompok berdasarkan bukti efikasi, potensi, kelas obat, dan pengalaman penggunaannya (WHO, 2010). Daftar kelompok obat tersebut dapat dilihat pada **Tabel 2** berikut.

Tabel 2. Kelompok obat anti tuberkulosis (Zumla et al., 2013)

Obat anti-TB lini pertama	Kelompok 1 Oral: isoniazid (INH/H), rifampisin/rifampin (RIF/R), pirazinamid (PZA/Z), etambutol (EMB/E), rifapentine (RPT/P) atau rifabutin (RFB)
	Kelompok 2 Aminoglikosida injeksi: streptomisin (STM/S), kanamisin (Km), amikasin (Amk). Polipeptida injeksi: kapreomisin (Cm), viomisin (Vim).
Obat anti-TB lini kedua	Kelompok 3 Fluoroquinolon oral dan injeksi: ciprofloksasin (Cfx), levofloksasin (Lfx), moxifloksasin (Mfx), ofloksasin (Ofx), gatifloksasin (Gfx).
	Kelompok 4 Oral: asam para-aminosalisilat (Pas), sikloserin (Dcs), terizidone (Trd), etionamid (Eto), protionamide (Pto).
Obat anti-TB lini ketiga	Kelompok 5 Clofazimin (Cfz), linezolid (Lzd), amoksisilin plus klavulanat (Amx/Clv), imipenem plus cilastatin (Ipm/Cln), klaritromisin (Clr).

1.2.7.2 Multidrug-Resistance Tuberculosis (MDR-TB)

Multidrug-Resistance Tuberculosis (MDR-TB) merupakan jenis TB yang disebabkan oleh bakteri *M. tuberculosis* yang resisten terhadap dua obat lini pertama yang paling efektif, yaitu isoniazid dan rifampisin. Secara global, diperkirakan 410.000 orang mengidap tuberkulosis yang resisten terhadap berbagai obat atau rifampisin (MDR/RR-TB) pada tahun 2022 (WHO, 2024). Angka ini menunjukkan perlunya perhatian serius dalam penanganan MDR-TB melalui deteksi dini, inovasi pengobatan yang tepat, dan pencegahan penyebaran infeksi.

Resistensi dapat terjadi karena mutasi gen dari bakteri *M. tuberculosis*. Resistensi juga dapat terjadi karena penggunaan obat yang tidak tepat dan tidak teratur, sehingga menimbulkan mutasi gen (Alfathin et al., 2021). Alasan utama MDR-TB berkembang disebabkan oleh pengobatan TB yang tidak tepat dan penularan langsung dari pengidap MDR-TB. Pengobatan TB yang tidak tepat atau tidak lengkap dapat disebabkan oleh beberapa faktor, termasuk kesalahan dalam pemberian dosis obat, ketidakpatuhan pasien terhadap regimen pengobatan, kualitas obat yang buruk, dan pengawasan yang kurang dari petugas medis (Furin et al., 2019). Pengobatan MDR-TB melibatkan penggunaan obat yang lebih kuat dan lebih toksik dibandingkan dengan obat lini pertama. Pengobatan ini biasanya berlangsung selama 18-24 bulan. Beberapa obat yang sering digunakan termasuk fluoroquinolon, aminoglikosida, dan beberapa obat baru seperti bedaquiline dan delamanid (Lange et al., 2019).

Lamanya waktu pengobatan dan efek samping yang serius sering kali menyebabkan pasien TB menghentikan pengobatan sebelum selesai. Hal ini dapat menyebabkan kegagalan pengobatan dan pengembangan resistensi obat lebih lanjut. Selain itu, biaya pengobatan yang tinggi serta terbatasnya akses obat-obatan baru juga menjadi kendala dalam mengatasi permasalahan MDR-TB (Dheda et al., 2017). Upaya yang dapat dilakukan untuk mengatasi permasalahan MDR-TB melibatkan beberapa strategi, termasuk peningkatan kepatuhan terhadap regimen pengobatan TB yang direkomendasikan, pemantauan ketat terhadap pasien TB, dan penggunaan alat diagnostik cepat untuk deteksi dini yang dapat membantu mengurangi risiko infeksi TB dan perkembangan MDR-TB (Zwerling et al., 2011).

1.2.8 Bakteri *Mycobacterium tuberculosis*



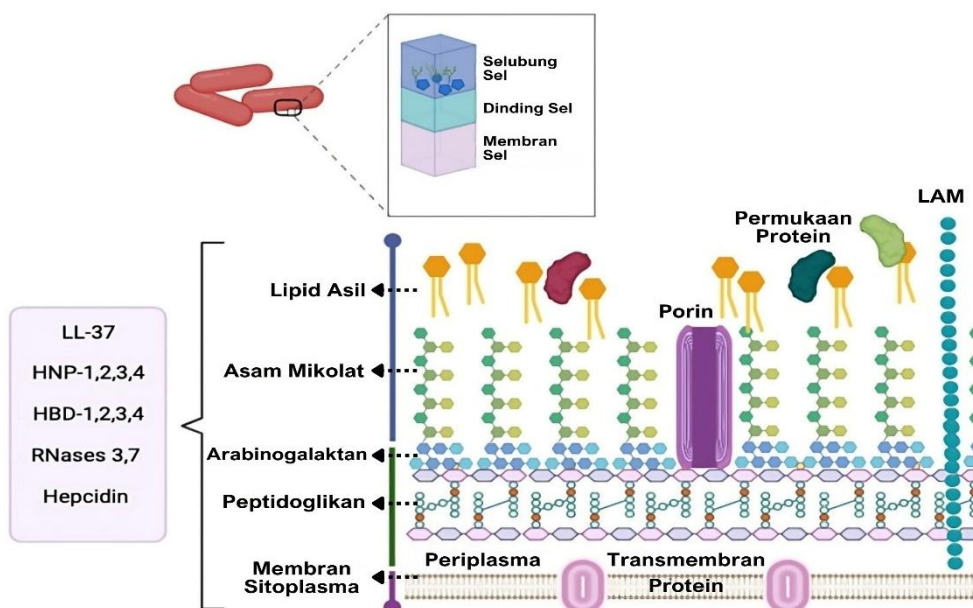
Gambar 5. *Mycobacterium tuberculosis* (Wahdi dan Puspitosari, 2021)

M. tuberculosis yang dapat dilihat pada **Gambar 5** merupakan bakteri aerob obligat yang tidak memiliki endospora dan kapsul, non-motil, tahan asam, tumbuh pada suhu 37 °C dengan pertumbuhan yang lambat, yaitu sekitar 2-60 hari (Mar'iyah dan Zulkarnain, 2021). *M. tuberculosis* cenderung bersifat lebih resisten terhadap faktor kimia dibandingkan bakteri lain yang disebabkan oleh sifat hidrofobik permukaan sel. Sifat hidrofobik permukaan sel ini mengakibatkan pertumbuhannya cenderung berkelompok. Adapun taksonomi dari bakteri *M. tuberculosis* digolongkan dalam kelompok berikut (Widodo et al., 2022) :

Domain	: Bacteria
Phylum	: Actinobacteria
Divisio	: Mycobacteria
Class	: Actinomycetes
Ordo	: Actinomycetales
Sub ordo	: Corynebacteriaceae
Famili	: Mycobacteriaceae
Genus	: <i>Mycobacterium</i>
Spesies	: <i>Mycobacterium tuberculosis</i>

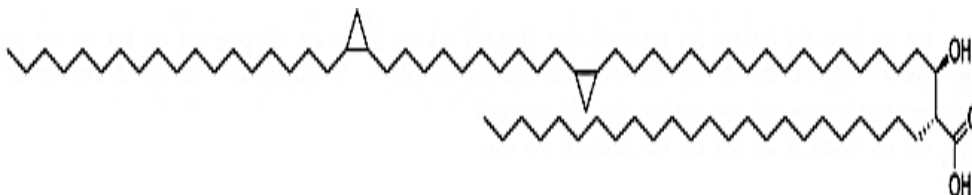
M. tuberculosis memiliki karakteristik yang unik karena dinding selnya kaya akan lipid dan lapisan tebal peptidoglikan yang mengandung asam mikolat,

arabinogalaktan, dan lipoarabinomanan. Asam mikolat hanya ditemukan pada dinding sel bakteri *M. tuberculosis* dan tidak ditemukan pada bakteri lain (Astriany et al., 2017). Struktur dinding sel *M. tuberculosis* dapat dilihat pada **Gambar 6**.



Gambar 6. Dinding sel *Mycobacterium tuberculosis* (Jacob-Delgado et al., 2023)

Dinding sel mikrobakteri terdiri dari kerangka dinding sel, molekul penyusun dinding sel, lipid, dan polipeptida. Kerangka dinding sel memiliki komponen kimia berupa peptidoglikan, arabinogalaktan, dan asam mikolat (Astriany et al., 2017). Secara struktural, asam mikolat terdiri dari rantai asam lemak panjang yang memiliki berbagai macam gugus fungsi, yaitu ikatan rangkap, keto, ester, etoksi, metoksi, dan cincin siklopropana. Asam lemak ini merupakan salah satu faktor terpenting terhadap ketahanan bakteri (Souza et al., 2008). Struktur asam mikolat dapat dilihat pada **Gambar 7**.



Gambar 7. Struktur asam mikolat (Holzheimer et al., 2021)

Sekitar 40% berat kering mikobakteri adalah asam mikolat (Mekonnen et al., 2021). Asam mikolat berperan penting dalam impermeabilitas dinding sel termasuk impermeabilitas terhadap anti TB. Asam mikolat membentuk lapisan lipid di sekeliling organisme yang mempengaruhi sifat permeabilitas permukaan sel (Irianti et al., 2016).

1.2.9 Studi *In Silico* untuk Pengobatan Tuberkulosis

Teknik *in silico* merupakan pendekatan penelitian yang menggunakan metode berbasis komputer dalam perancangan obat sebagai komplemen dari *in vitro* dan *in vivo* (Amin et al., 2024). Teknik *in silico*, khususnya *molecular docking* dapat membantu meningkatkan efisiensi dan efektivitas pengembangan obat dengan menghemat waktu dan biaya uji biologis skala besar (Ningrat, 2022). *Molecular docking* merupakan metode untuk mencari pola interaksi antara molekul reseptor dan ligan yang tepat secara komputasi (Purnama et al., 2020). Pinzi dan Rastelli (2019) menyatakan bahwa *molecular docking* dapat memprediksi interaksi antara ligan senyawa dengan protein target secara molekuler (Rachmania et al., 2016).

Sebagian besar obat bekerja dengan menginduksi efek farmakologis melalui protein target dalam proses pengobatan. Protein target atau yang biasa disebut reseptor merupakan makromolekul polipeptida atau protein integral yang menempel pada membran sel (Rollando, 2017). Salah satu protein yang berlokasi di membran sel pada *M. tuberculosis* dan menjadi target dalam pengobatan TB adalah *Enoyl-ACP reductase*. Protein *Enoyl-ACP reductase* berperan penting dalam biosintesis asam mikolat, yakni komponen utama dinding sel mikobakteri *M. tuberculosis* (Quemard et al., 1995; Khan et al., 2010). Keberhasilan klinis isoniazid sebagai inhibitor InhA menunjukkan bahwa InhA merupakan target yang telah tervalidasi dengan baik untuk *M. tuberculosis* (Jena et al., 2014). Ayu Masyita et al. (2024) telah melakukan studi *in silico* senyawa bioaktif yang berasal dari invertebrata laut Indonesia sebagai agen antituberkulosis baru. Hasil penelitiannya menunjukkan bahwa turunan psammaphysin, yaitu 19-hydroxypsammaphysin S yang diisolasi dari *A. strongylata*, menunjukkan aktivitas paling kuat terhadap enzim Mtb InhA (PDB ID: 2X23) dengan skor *molecular docking* sebesar $-131,31$ kJ/mol. Selain itu, studi ini juga menunjukkan bahwa gugus amina dan oksigen karbonil pada bagian moloka'iamine membentuk dua ikatan hidrogen masing-masing dengan residu asam amino GLY14 dan GLY99. Selain itu, terjadi interaksi pi-alkil dengan residu VAL65, PHE97, dan ILE122. Interaksi pi-pi stacking juga ditemukan antara cincin moloka'iamine dengan residu PHE41.

1.3 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka rumusan masalah pada penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. bagaimana hasil sintesis dan karakteristik senyawa kompleks logam Mn(II), Ni(II), dan Zn(II) dengan ligan serin-tirosin dipeptida ditiokarbamat?
2. bagaimana profil farmakokinetik dan studi *molecular docking* senyawa kompleks dari ion logam Mn(II), Ni(II) dan Zn(II) dengan ligan serin-tirosin dipeptida ditiokarbamat?
3. bagaimana bioaktivitas senyawa kompleks hasil sintesis antara ion logam Mn(II), Ni(II), dan Zn(II) dengan ligan serin-tirosin dipeptida ditiokarbamat terhadap bakteri *M. tuberculosis* secara *in vitro*?

1.4 Tujuan Penelitian

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

1. menyintesis dan mengarakterisasi senyawa kompleks yang terbentuk dari ion logam Mn(II), Ni(II), dan Zn(II) dengan ligan serin-tirosin dipeptida ditiokarbamat,
2. menganalisis profil farmakokinetik dan studi *molecular docking* dari senyawa kompleks dari ion logam Mn(II), Ni(II), dan Zn(II) dengan ligan serin-tirosin dipeptida ditiokarbamat,
3. menentukan bioaktivitas senyawa kompleks hasil sintesis antara ion logam Mn(II), Ni(II), dan Zn(II) dengan ligan serin-tirosin dipeptida ditiokarbamat terhadap bakteri *M. tuberculosis* secara *in vitro*.

1.5 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat, antara lain sebagai salah satu upaya untuk menemukan prekursor obat antituberkulosis (OAT) dari senyawa kompleks yang efektif dalam mengatasi penyakit TB, memberikan informasi mengenai potensi senyawa kompleks yang dihasilkan dari sintesis logam Mn(II), Ni(II), dan Zn(II) dengan ligan serin-tirosin dipeptida ditiokarbamat sebagai anti tuberkulosis, dan sebagai bahan referensi bagi penelitian selanjutnya.

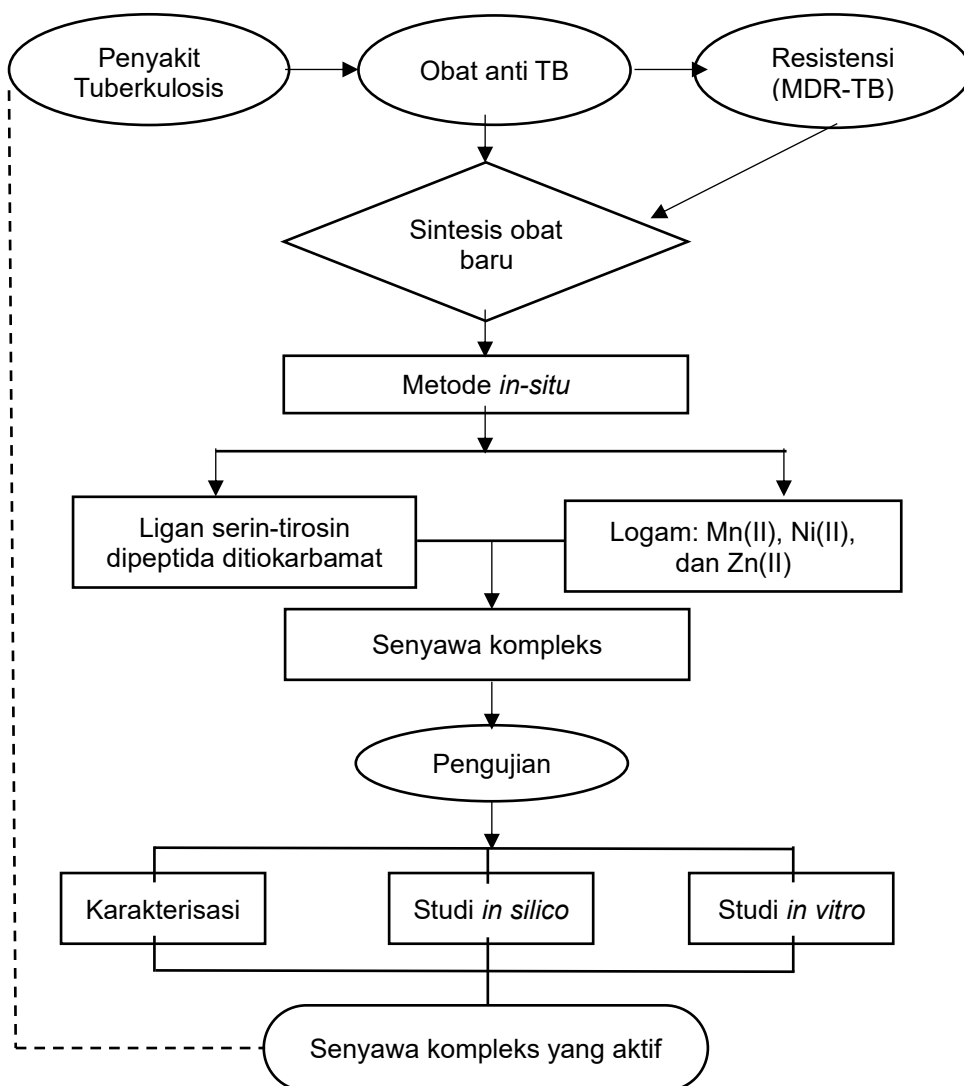
1.6 Kerangka Pikir Penelitian

Berbagai strategi telah dilakukan untuk menekan kasus TB, termasuk penggunaan antibiotik seperti rifampisin, isoniazid, etambutol, streptomisin, dan pirazinamid. Namun, pada tahun 2009-2014, sebanyak 4.578 kasus menunjukkan resistensi terhadap antibiotik tersebut (Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI, 2015). Permasalahan resistensi tersebut dikenal dengan MDR-TB (*Multidrug Resistant Tuberculosis*). Resistensi terhadap obat lini pertama dan kedua serta lamanya terapi TB yang membutuhkan waktu yang relatif panjang, yaitu sekitar 6-9 bulan menjadi tantangan dalam pengobatan TB (Fortuna et al., 2022). Upaya yang dapat dilakukan untuk menjawab tantangan tersebut, yaitu mencari antimikroba dari hewan, tumbuhan, dan mikroorganisme. Selain itu, sumber antimikroba juga dapat berasal dari bahan non-hayati, seperti senyawa kompleks.

Sintesis senyawa kompleks telah menarik perhatian peneliti, terutama di bidang kesehatan karena memiliki sifat *drug delivery* yang tidak tergantung pada laju pelepasan obat dan mampu melindungi obat dari degradasi hingga mencapai target (Xin et al., 2019). Selain itu, senyawa kompleks memiliki potensi aktivitas biologis yang baik, termasuk sebagai antimikroba untuk menghambat pertumbuhan bakteri (Sharma et al., 2022). Senyawa kompleks dapat disintesis dari logam esensial seperti Mn(II), Ni(II), dan Zn(II) yang memiliki banyak manfaat dan fungsi biologis. Sintesis senyawa kompleks dari logam esensial dapat dipadukan dengan ligan asam amino seperti serin dan tirosin. Serin merupakan asam amino non-esensial, berperan

penting dalam metabolisme, sintesis glukosa, dan protein. Sementara itu, tirosin juga termasuk asam amino non-esensial yang berfungsi mengurangi stres, sebagai antidepresan, dan membantu detoksifikasi obat serta kokain.

Selain penggunaan asam amino sebagai ligan, pengembangan senyawa kompleks seperti ditiokarbamat juga menarik karena memiliki potensi sebagai obat antibakteri, antijamur, antikanker, dan aktivitas lainnya (Kaviyarasi dan Manivannan, 2022). Penelitian ini bertujuan mengembangkan penggunaan senyawa kompleks dari logam Mn(II), Ni(II), dan Zn(II) dengan ligan asam amino serin-tirosin dipeptida ditiokarbamat, serta melakukan kajian farmakokinetik dan *docking* molekuler untuk memprediksi aktivitas biologis senyawa kompleks. Kerangka pikir pada penelitian ini digambarkan pada **Gambar 8** berikut ini.



Gambar 8. Skema kerangka pikir penelitian

1.7 Hipotesis

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

1. senyawa kompleks dapat disintesis dari ion logam Mn(II), Ni(II), dan Zn(II) dengan ligan serin-tirosin dipeptida ditiokarbamat yang memiliki rendemen yang baik serta karakteristik fisik dan kimia tertentu,
2. senyawa kompleks dari ion logam Mn(II), Ni(II), dan Zn(II) dengan ligan serin-tirosin dipeptida ditiokarbamat dapat ditentukan profil farmakokinetiknya dan dapat diprediksi dengan *molecular docking*,
3. senyawa kompleks hasil sintesis dari ion logam Mn(II), Ni(II), dan Zn(II) dengan ligan serin-tirosin dipeptida ditiokarbamat memiliki aktivitas sebagai antituberkulosis terhadap *M. tuberculosis* secara *in vitro*.

BAB II

SINTESIS DAN KARAKTERISASI KOMPLEKS Mn(II), Ni(II), DAN Zn(II) DENGAN SERIN-TIROSIN DIPEPTIDA DITIOKARBAMAT

2.1 Abstrak

Upaya pengembangan kompleks logam yang lebih efektif secara biologis terus dilakukan, seperti penggunaan senyawa ditiokarbamat. Pada penelitian ini dilakukan modifikasi ligan dengan penambahan asam amino dipeptida serin dan tirosin. Penelitian ini bertujuan untuk menyintesis dan mengarakterisasi kompleks logam Mn(II)Ser-Tyr Dtc, Ni(II)Ser-Tyr Dtc, dan Zn(II)Ser-Tyr Dtc. Tahapan metode penelitian ini meliputi, sintesis senyawa kompleks menggunakan metode *in situ*, yakni mereaksikan asam amino dengan karbon disulfida dan garam logam dalam suasana basa. Senyawa kompleks yang dihasilkan dikarakterisasi menggunakan alat pengujian titik leleh, konduktometer, spektrofotometer UV-Vis, FT-IR, SEM-EDX, dan XRD. Hasil sintesis dan karakterisasi menunjukkan bahwa senyawa kompleks telah berhasil disintesis dengan bentuk padatan, bersifat non elektrolit, dan stabil. Secara umum semua senyawa kompleks yang dihasilkan memperlihatkan adanya karakteristik kompleks ditiokarbamat.

2.2 Pendahuluan

Penelitian mengenai senyawa kompleks dengan ligan spesifik telah menjadi fokus perhatian yang signifikan dalam kimia koordinasi karena potensi dan manfaat yang banyak bagi kehidupan, khususnya dalam bidang kesehatan. Kompleks logam memiliki kemampuan untuk berinteraksi dengan berbagai ligan dan membentuk senyawa dengan struktur, stabilitas, dan aktivitas biologis yang beragam (Xin X et al., 2024; Venkatesh et al, 2024; Maciel-Flores et al., 2024; Filbert, 2022). Di antara logam transisi, logam Mn, Ni, dan Zn memiliki peranan penting dalam sistem biologis. Logam Mn berperan penting dalam metabolisme makhluk hidup, termasuk aktivasi metalloenzim, metabolisme energi, fungsi imun, saraf, hormon reproduksi, dan enzim antioksidan pelindung sel dari radikal bebas (Chen et al., 2018). Adapun logam Ni dalam jumlah tertentu dapat berkontribusi pada fungsi enzim tertentu dan proses metabolisme, meskipun perannya pada manusia belum sepenuhnya dipahami (Alfano dan Cavazza, 2020), sementara Zn berfungsi memperkuat daya tahan tubuh (Gammoh dan Rink, 2017). Kekurangan Zn memperbesar kemungkinan penyakit menular, seperti malaria, HIV, tuberkulosis, campak, dan pneumonia (Maret, 2013).

Upaya pengembangan kompleks logam yang lebih efektif secara biologis terus dilakukan, seperti penggunaan senyawa ditiokarbamat karena kemampuannya membentuk ikatan kuat melalui donor atom belerang (Hogarth, 2012). Sintesis ditiokarbamat umumnya sederhana dan sering kali melibatkan reaksi antara amina dan karbon disulfida dengan bantuan basa (Yeo et al., 2021). Ligan ditiokarbamat tidak hanya memberikan kestabilan termodinamika dan kinetika pada kompleks logam, tetapi juga dikenal memiliki aktivitas biologis tersendiri, sehingga berpotensi meningkatkan bioaktivitas kompleks yang dibentuknya (Andrew dan Ajibade, 2018;

Ajiboye et al., 2022). Selain itu, penggabungan ditiokarbamat dengan biomolekul seperti asam amino atau peptida dapat meningkatkan kelarutan, selektivitas, dan biokompatibilitas kompleks (Arfah et al., 2024).

Serin dan tirosin merupakan dua asam amino yang memiliki gugus hidroksil aktif pada rantai sampingnya yang dapat berperan dalam meningkatkan interaksi hidrogen dan memberikan situs koordinasi tambahan yang memperkuat kompleksasi dengan ion logam (Berg et al., 2015; Eugene-Osoikhia et al., 2019). Kombinasi serin-tirosin dalam bentuk dipeptida menawarkan potensi sebagai ligan multifungsional, menggabungkan sifat polar dan aromatik yang mendukung interaksi kompleks dalam lingkungan biologis. Oleh karena itu, penggunaan dipeptida serin-tirosin sebagai dasar ligan ditiokarbamat merupakan pendekatan inovatif yang diharapkan menghasilkan kompleks logam dengan profil aktivitas yang lebih unggul. Meskipun masing-masing komponen telah diteliti secara luas, namun studi tentang kompleks logam berbasis kombinasi ditiokarbamat dan asam amino masih terbatas dan relatif masih perlu dikembangkan. Penelitian dalam bidang ini sangat penting untuk memperkaya literatur mengenai desain kompleks logam berbasis biomolekul, sekaligus membuka peluang eksplorasi aplikasinya dalam bidang kesehatan, seperti pengembangan obat antituberkulosis dan agen antimikroba baru. Berdasarkan hal tersebut, penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk mensintesis dan mengkarakterisasi senyawa kompleks Mn(II), Ni(II), dan Zn(II) dengan ligan serin-tirosin dipeptida ditiokarbamat, serta mengevaluasi potensi karakteristik struktural dan stabilitasnya sebagai landasan untuk aplikasi lebih lanjut di bidang biomedis.

2.3 Metode

2.3.1 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Februari hingga Mei 2025 di Laboratorium Kimia Anorganik Departemen Kimia Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Hasanuddin Makassar untuk sintesis senyawa kompleks. Pengukuran spektrofotometer UV-Vis dan FT-IR di Laboratorium Kimia Terpadu Departemen Kimia Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Hasanuddin Makassar, pengukuran titik leleh di Laboratorium Kimia Organik Departemen Kimia Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Hasanuddin Makassar. Selanjutnya pengukuran konduktometer dan XRD di Laboratorium Penelitian dan Pengembangan Sains Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Hasanuddin Makassar, serta SEM-EDX dilakukan di Universitas Muslim Indonesia, Makassar.

2.3.2 Alat dan Bahan Penelitian

Peralatan yang digunakan pada penelitian ini adalah alat-alat gelas berkualitas pyrex, botol vial, pipa kapiler, batang pengaduk, desikator, termometer, neraca analitik SIGMA, oven, cawan petri, pengaduk magnetik *Multistirrer 6 Velp Scientifica*, pemanas listrik, konduktometer Lutron CD-4303, pengukur titik leleh model

Electrothermal 9100, spektrofotometer UV-Vis model UV-2600 SHIMADZU, dan spektrofotometer FT-IR SHIMADZU, Difraktometer Sinar-X (XRD) SHIMADZU, SEM-EDX Jeol tipe Jcm 6000plus.

Bahan yang digunakan pada penelitian adalah $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (Merck), $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (Merck), ZnCl_2 (Merck), tirosin (Merck), serin (Merck), karbon disulfida (CS_2) (Merck), KOH, etanol p.a (Merck), akuades, akuabides, es batu, dan kertas saring Whatman nomor 42.

2.3.3 Sintesis Ligan Serin-Tirosin Ditiokarbamat (Ser-Tyr Dtc) (Irfandi, 2019)

Sebanyak 0,2805 g KOH (5 mmol) dimasukkan ke dalam gelas erlenmeyer 100 mL dan ditambahkan akuabides hingga larut. Selanjutnya larutan ditambahkan larutan CS_2 sebanyak 0,302 mL (5 mmol) tetes demi tetes pada suhu dingin. Setelah itu larutan ditambahkan tirosin sebanyak 0,906 g (5 mmol) yang telah dilarutkan dengan etanol 10 mL di dalam erlenmeyer, lalu diaduk. Kemudian dimasukkan serin sebanyak 0,5254 g (5 mmol) yang telah dilarutkan dengan etanol 10 mL di dalam erlenmeyer 100 mL yang berbeda, lalu diaduk. Setelah itu, larutan diaduk menggunakan *magnetic stirrer* selama 30 menit. Setelah diaduk 30 menit, larutan disaring untuk memisahkan larutan dengan endapan yang terbentuk, lalu dimasukkan ke dalam desikator hingga kering kemudian dikristalisasi hingga diperoleh kristal murni.

2.3.4 Sintesis Senyawa Kompleks Mn(II), Ni(II), dan Zn(II) dengan Ligan Serin-Tirosin Ditiokarbamat (Ser-Tyr Dtc) (Irfandi, 2019)

Ligan Ser-Tyr Dtc (5 mmol) dibuat dengan 10 mL etanol dalam erlenmeyer 100 mL. Selanjutnya larutan ditambahkan $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ sebanyak 0,5937 g (3 mmol) yang telah dilarutkan dalam etanol 10 mL. Setelah itu larutan diaduk menggunakan *magnetic stirrer* selama 30 menit. Setelah diaduk 30 menit, selanjutnya larutan disaring untuk memisahkan larutan dengan endapan yang terbentuk, lalu dimasukkan ke dalam desikator hingga kering kemudian dikristalisasi hingga diperoleh kristal murni. Sintesis kompleks logam Ni(II) dan Zn(II) dilakukan dengan prosedur yang sama dengan logam Mn(II). Penambahan logam $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ sebanyak 0,7130 g (3 mmol) dan logam ZnCl_2 sebanyak 0,4088 g (3 mmol).

2.3.5 Analisis Instrumentasi

1. Pengukuran Titik Leleh

Pipa kapiler yang berisi senyawa Mn(II)Ser-Tyr Dtc, Ni(II)Ser-Tyr Dtc, Zn(II)Ser-Tyr Dtc dan ligan Ser-Tyr Dtc dimasukkan ke dalam slot pada alat *melting point*. Pada alat *melting point* tekan tombol ON lalu atur tingkat pemanasan dengan memutar *heating control knob*. Kemudian amati titik leleh sampel melalui *eyepiece* dan catat suhu titik leleh.

2. Konduktometer

Senyawa Mn(II)Ser-Tyr Dtc, Ni(II)Ser-Tyr Dtc, Zn(II)Ser-Tyr Dtc dan ligan Ser-Tyr Dtc dilarutkan dalam etanol, kemudian masing-masing larutan diukur daya hantar listriknya/konduktivitasnya menggunakan alat konduktometer (setiap pengukuran dikoreksi terhadap nilai daya hantar spesifik pelarutnya).

3. Spektrometer UV-Vis

Senyawa Mn(II)Ser-Tyr Dtc, Ni(II)Ser-Tyr Dtc, Zn(II)Ser-Tyr Dtc, dan ligan Ser-Tyr Dtc dilarutkan dalam etanol hingga diperoleh konsentrasi 100 ppm kemudian diukur spektrum elektroniknya dengan spektrofotometer UV-Vis pada daerah 200-800 nm.

4. Spektrometer FT-IR

Senyawa Mn(II)Ser-Tyr Dtc, Ni(II)Ser-Tyr Dtc, dan Zn(II)Ser-Tyr Dtc, dan ligan Ser-Tyr Dtc dihaluskan menggunakan mortir kemudian dicampurkan bahan nujol mull, diaduk hingga berbentuk pasta. Kemudian ligan yang telah dihaluskan dicampurkan dengan KBr murni, diaduk hingga rata dan dimasukkan kedalam pelet NaCl, kemudian diukur menggunakan instrumen FT-IR pada daerah bilangan gelombang 340-4000 cm^{-1} .

5. Difraktometer Sinar-X (XRD)

Senyawa hasil sintesis diukur menggunakan alat difraktometer sinar-X untuk mengetahui struktur kristal yang terbentuk. Senyawa kompleks hasil sintesis kemudian disinari dengan sinar-X yang dihasilkan dari logam Cu-Ka ($\lambda = 1.54 \text{ \AA}$) pada sudut difraksi (2θ) berkisar antara $5-90^\circ$ dengan interval $0,02^\circ/\text{step}$. Selanjutnya, diperoleh difraktogram antara sudut difraksi (2θ) dan intensitas puncak (*counts*).

6. Scanning Electron Microscope - Energy Dispersive X-ray Spectroscopy (SEM-EDX)

Senyawa Mn(II)Ser-Tyr Dtc, Ni(II)Ser-Tyr Dtc, Zn(II)Ser-Tyr Dtc, dan ligan Ser-Tyr Dtc diletakkan diatas permukaan *stage blok* yang telah ditempel dengan karbon tip, kemudian di semprot dengan udara menggunakan alat *Electric Blower*. Selanjutnya dimasukkan sampel ke dalam kotak preparasi untuk *coating* ke dalam *stage holder* lalu mengunci baut *stage holder* pada masing-masing ujung sisinya menggunakan kunci 'L' dan dianalisis dengan alat SEM (*Scanning Electron Microscopy*) untuk mengetahui morfologinya. Kemudian dilanjutkan SEM-EDX dengan memilih titik spot pada sampel. Sinar-X dipancarkan dari permukaan sampel, Sinar-X ini dideteksi dengan detektor EDX untuk memberikan informasi komposisi unsur pada sampel.

2.4 Hasil dan Pembahasan

2.4.1 Hasil Sintesis Senyawa Kompleks

Sintesis senyawa kompleks pada penelitian ini menggunakan metode pendesakan langsung (*in situ*). Penelitian ini menghasilkan 4 senyawa baru, yaitu Ser-Tyr Dtc, Mn(II)Ser-Tyr Dtc, Ni(II)Ser-Tyr Dtc, dan Zn(II)Ser-Tyr Dtc. Perolehan rendemen terkecil ditunjukkan oleh ligan Ser-Tyr Dtc, yaitu 60,32% dan senyawa kompleks Mn(II)Ser-Tyr Dtc memiliki rendemen terbesar, yaitu 86,94% yang mengindikasikan ikatan koordinasi yang kuat antara logam dengan ligan. Selain itu, hasil rendemen juga dapat menunjukkan tingkat kestabilan dari suatu senyawa kompleks. Perolehan data rendemen senyawa kompleks hasil sintesis dapat dilihat pada **Tabel 3**.

Tabel 3. Rendemen senyawa kompleks hasil sintesis

No.	Senyawa	Rendemen	Warna
1.	Mn(II)Ser-Tyr Dtc	86,94%	Putih Kecoklatan
2.	Ni(II)Ser-Tyr Dtc	86,81%	Putih Kehijauan
3.	Zn(II)Ser-Tyr Dtc	84,33%	Putih
4.	Ser-Tyr Dtc	60,32%	Putih Kekuningan

2.4.2 Analisis dan Karakterisasi Senyawa Kompleks

Penentuan Titik Leleh

Penentuan titik leleh senyawa kompleks hasil sintesis dilakukan dengan menggunakan alat *Electrothermal Melting Point*. Pengamatan titik leleh dilakukan secara langsung pada saat senyawa mulai meleleh hingga meleleh seluruhnya. Penentuan titik leleh bertujuan untuk menentukan tingkat kemurnian suatu senyawa kompleks yang telah berhasil disintesis dengan rentang titik lebur ≤ 2 °C (Ruswanto et al., 2018). Hasil pengukuran titik leleh senyawa kompleks yang dihasilkan dapat dilihat pada **Tabel 4**.

Tabel 4. Hasil uji titik leleh senyawa hasil sintesis

No.	Senyawa	Titik leleh (°C)
1.	Mn(II)Ser-Tyr Dtc	225-227
2.	Ni(II)Ser-Tyr Dtc	237-239
3.	Zn(II)Ser-Tyr Dtc	210-212
4.	Ser-Tyr Dtc	204-206

Titik leleh senyawa kompleks dipengaruhi oleh jenis ion logam dan ligan. Secara umum, semakin besar ukuran ion logam dan semakin kecil muatan, maka semakin lemah interaksi yang terjadi sehingga titik lelehnya cenderung lebih rendah. Sebaliknya, jika interaksi antara ion logam dan ligan lebih kuat, maka energi yang dibutuhkan untuk memutuskan ikatan dalam senyawa kompleks lebih besar sehingga meningkatkan titik leleh. Senyawa kompleks dalam penelitian ini

merupakan senyawa baru, sehingga belum terdapat nilai standar titik leleh dalam literatur sebagai referensi.

Pengukuran Konduktivitas

Pengukuran konduktivitas dilakukan untuk menentukan kemampuan suatu larutan dalam menghantarkan listrik. Larutan yang dapat menghantarkan listrik dengan baik merupakan larutan yang mengandung banyak elektrolit sehingga mudah terionisasi. Semakin banyak ion yang terbentuk dalam larutan, semakin tinggi konduktivitasnya. Hal ini menunjukkan bahwa larutan tersebut memiliki kestabilan yang rendah akibat banyaknya ion bebas. Hasil pengukuran konduktivitas dari senyawa kompleks yang disintesis dapat dilihat pada **Tabel 5**.

Tabel 5. Hasil pengukuran konduktivitas senyawa kompleks hasil sintesis

No.	Senyawa	Konduktivitas (mS/cm)	Konduktivitas (S/m)	Δ (senyawa-etanol) (S/m)
1.	Mn(II)Ser-Tyr Dtc	0,05	0,005	0,004
2.	Ni(II)Ser-Tyr Dtc	0,04	0,004	0,003
3.	Zn(II)Ser-Tyr Dtc	0,04	0,004	0,003
4.	Ser-Tyr Dtc	0,03	0,003	0,002
5.	Etanol	0,01	0,001	-

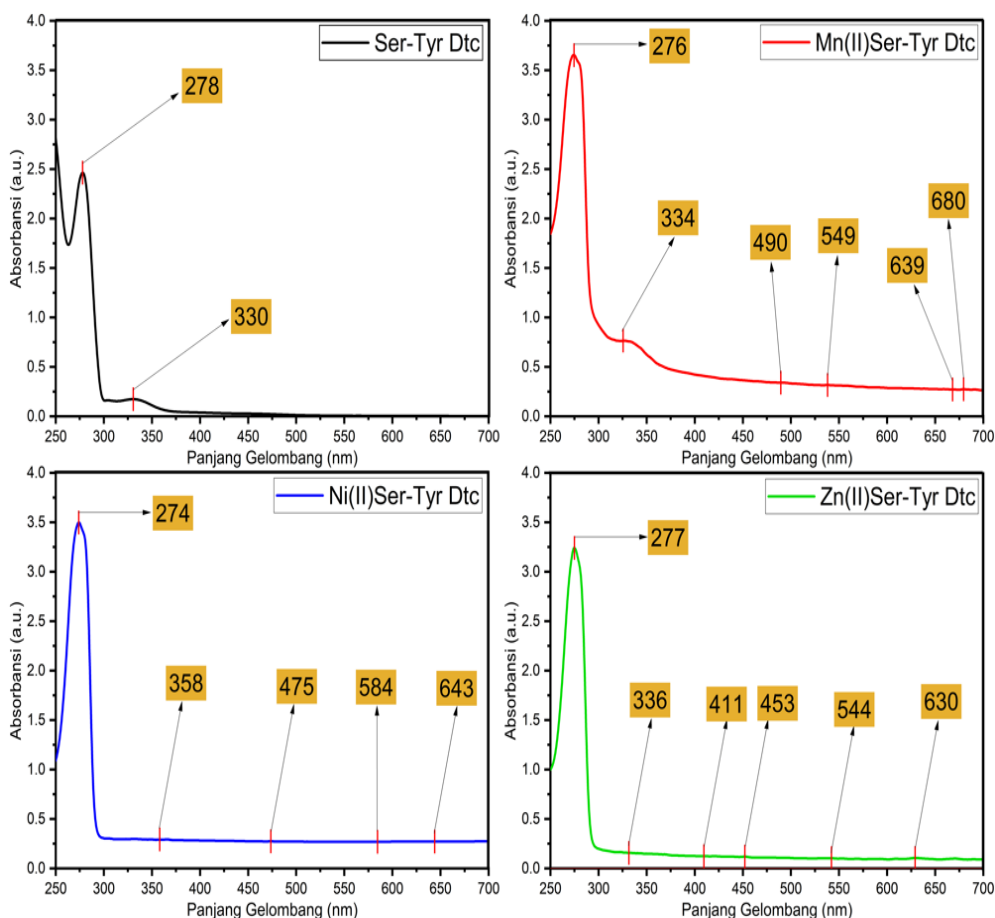
Berdasarkan hasil yang didapatkan dengan menghitung selisih nilai konduktivitas pelarut dengan senyawa kompleks maka dapat disimpulkan bahwa seluruh senyawa kompleks hasil sintesis merupakan senyawa non elektrolit. Hasil pengukuran konduktivitas menunjukkan bahwa nilai konduktivitas senyawa kompleks hasil sintesis lebih kecil dari 65 S/m, sehingga senyawa kompleks tersebut bersifat non elektrolit. Sifat non elektrolit menunjukkan bahwa senyawa tersebut bersifat stabil. Perbedaan nilai konduktivitas tersebut dipengaruhi oleh keberadaan elektron yang tidak berpasangan. Elektron yang tidak berpasangan mengakibatkan elektron mudah bergerak bebas. Gerakan elektron bebas tersebut dapat meningkatkan nilai konduktivitas suatu senyawa (Kartina et al., 2013).

Identifikasi dan Karakterisasi Struktur Senyawa Kompleks dengan UV-Vis

Analisis dengan spektroskopi UV-Vis memanfaatkan sinar UV dan cahaya tampak untuk mengetahui adanya gugus kromofor yang memungkinkan terjadinya eksitasi atau perpindahan elektron dari tingkat energi rendah ke tingkat energi yang lebih tinggi dalam suatu senyawa. Senyawa kompleks yang memiliki orbital d yang terisi sebagian sehingga memungkinkan terjadinya interaksi antara ligan dengan orbital d dari logam dan menyebabkan terjadinya absorpsi pada panjang gelombang UV-Vis. Interaksi logam-ligan ini menyebabkan terjadinya pembelahan (*splitting*) orbital d (Skoog et al., 2007). Hasil analisis senyawa kompleks menggunakan spektroskopi UV-Vis disajikan pada **Tabel 6** dan **Gambar 9**.

Tabel 6. Data analisis spektrum UV-Vis senyawa kompleks hasil sintesis

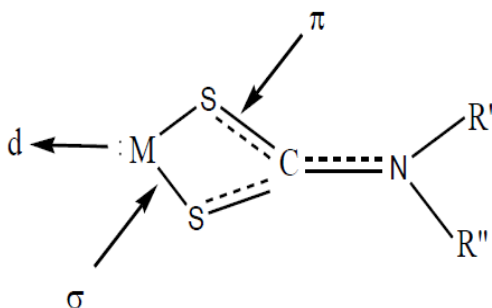
Senyawa	Panjang gelombang (nm)	Transisi elektronik
Ser-Tyr Dtc	278	$\pi \rightarrow \pi^*$
	330	$n \rightarrow \pi^*$
Mn(II)Ser-Tyr Dtc	276	$\pi \rightarrow \pi^*$
	334	$n \rightarrow \pi^*$
Ni(II)Ser-Tyr Dtc	274	$\pi \rightarrow \pi^*$
	358	$n \rightarrow \pi^*$
Zn(II)Ser-Tyr Dtc	277	$\pi \rightarrow \pi^*$
	336	$n \rightarrow \pi^*$

**Gambar 9.** Spektrum UV-Vis senyawa kompleks hasil sintesis

Tabel 6 dan **Gambar 9** menunjukkan spektrum UV-Vis dari keempat senyawa secara keseluruhan mengalami perubahan panjang gelombang. Hal ini disebabkan oleh keberadaan gugus auksokrom, yaitu gugus jenuh yang memiliki elektron bebas. Ketika gugus auksokrom berikatan dengan gugus kromofor, gugus ini dapat

mengubah serapan panjang gelombang dari kromofor tersebut. Serapan pada rentang panjang gelombang tersebut menunjukkan keberadaan gugus kromofor yang berasal dari ikatan rangkap dalam struktur ligan ditiokarbamat. Senyawa yang mengandung gugus $C=S$ menunjukkan transisi elektronik $\pi \rightarrow \pi^*$ pada panjang gelombang sekitar 200-300 nm, sedangkan transisi $n \rightarrow \pi^*$ terjadi pada panjang gelombang yang lebih besar, biasanya di atas 300 nm (Pratiwi dan Nandiyanto, 2022). Dari hasil penelitian Eka Pratiwi (2022) terhadap kompleks ditiokarbamat, pita pada daerah 310-400 menunjukkan transisi elektronik intraligan $n \rightarrow \pi^*$ dari gugus $N=C=S$, $C=O$, $O-H$, NH_2 dan 600-750 menunjukkan transisi elektronik $n \rightarrow \sigma^*$.

Gambar 9 menunjukkan spektrum UV-Vis dari keempat senyawa yang memperlihatkan pita serapan dan transisi $\pi \rightarrow \pi^*$ dari gugus CS_2 yang berinteraksi dengan logam transisi. Gugus aromatik pada ligan Ser-Tyr Dtc mengandung elektron π yang bergerak sesuai dengan transisi $\pi \rightarrow \pi^*$. Transisi elektron $\pi \rightarrow \pi^*$ memiliki karakteristik rentang panjang gelombang 200-300 nm, dimana panjang gelombang 280 nm khusus untuk tirosin (Filbert, 2023). Panjang gelombang yang terekam pada rentang 300 nm - 400 nm mewakili transisi elektronik $n \rightarrow \pi^*$ dan beberapa pita lainnya di area sinar tampak (600 nm - 700 nm) mewakili transisi elektronik $n \rightarrow \sigma^*$. Pergeseran panjang gelombang yang terjadi pada kompleks dibandingkan dengan ligan bebas mengindikasikan bahwa ligan Ser-Tyr Dtc berhasil berkoordinasi dengan ion logam melalui atom donor (N dan S) membentuk senyawa kompleks. Pergeseran ini terjadi akibat perubahan distribusi densitas elektron setelah terbentuknya ikatan koordinasi antara logam dan ligan. Fenomena ini juga dijelaskan oleh Manav et al. (2004) yang menyatakan bahwa spektrum UV-Vis kompleks ditiokarbamat umumnya menunjukkan dua pita utama, yaitu pita I yang berhubungan dengan transisi intraligan $\pi \rightarrow \pi^*$, dan pita II yang melibatkan transfer muatan dari logam ke ligan (*metal-to-ligand charge transfer*/MLCT). Secara umum terdapat 4 transisi elektronik dalam senyawa kompleks ditiokarbamat seperti pada **Gambar 10** (Raya, 2007).



Gambar 10. Transisi elektronik pada senyawa kompleks ditiokarbamat

Pada penelitian ini, pita I dominan teramati pada daerah 274-278 nm yang menunjukkan dominasi transisi $\pi \rightarrow \pi^*$. Perbedaan panjang gelombang antar senyawa kompleks menunjukkan adanya interaksi antara logam pusat dengan ligan yang menyebabkan perubahan lingkungan elektronik di sekitar logam, sesuai dengan konsep pembelahan orbital d pada kompleks logam (Skoog et al., 2007).

Interaksi ini berkontribusi pada pergeseran panjang gelombang (*bathochromic shift* atau *hypsochromic shift*) yang juga dipengaruhi oleh efek hiperkonjugasi dari gugus pendonor elektron pada ligan. Selain itu, perbedaan panjang gelombang maksimum antar senyawa kompleks juga dipengaruhi oleh faktor lingkungan seperti jenis pelarut, suhu, dan interaksi antarmolekul dalam larutan. Penggunaan pelarut polar seperti etanol dapat menyebabkan pergeseran batokromik (pergeseran ke panjang gelombang lebih panjang), sedangkan pelarut non polar cenderung menyebabkan pergeseran hipsokromik (pergeseran ke panjang gelombang lebih pendek) (Sancho et al., 2011; Sahri et al., 2019). Dengan demikian, hasil spektrum UV-Vis mendukung terbentuknya senyawa kompleks yang ditandai dengan pergeseran panjang gelombang dan pola serapan yang khas untuk senyawa kompleks logam ditiokarbamat. Hal ini menunjukkan bahwa ligan berhasil berkoordinasi dengan ion logam membentuk kompleks ditiokarbamat.

Identifikasi dan Karakterisasi Struktur Senyawa Kompleks dengan FT-IR

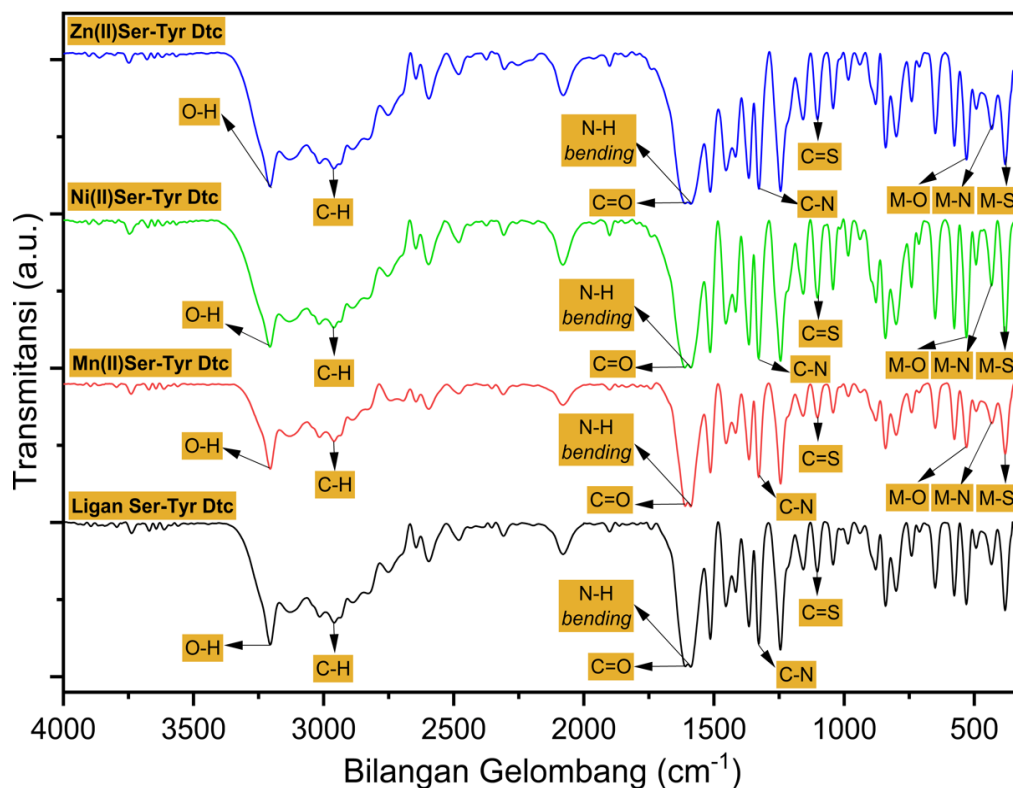
Analisis menggunakan *Fourier Transform Infrared* (FT-IR) bertujuan untuk mengidentifikasi gugus fungsi yang terdapat dalam senyawa kompleks hasil sintesis serta interaksi antara logam dan ligan melalui spektrum serapan inframerah pada rentang bilangan gelombang $4000\text{--}300\text{ cm}^{-1}$. Selain itu, spektroskopi IR juga dapat memberikan informasi mengenai vibrasi ikatan dalam senyawa kompleks. Dalam analisis ini, untuk mengamati vibrasi ion pusat logam dengan ligan, digunakan FT-IR pada rentang gelombang $500\text{--}300\text{ cm}^{-1}$, sedangkan untuk mengidentifikasi gugus fungsi ligan, analisis dilakukan pada rentang $500\text{--}4000\text{ cm}^{-1}$.

Senyawa ditiokarbamat memiliki dua jenis ikatan utama, yaitu C-N dan C=S yang diidentifikasi melalui spektrum serapan inframerah (Irfandi, 2024). Vibrasi ikatan (C-S) dapat menunjukkan dua jenis koordinasi, yaitu monodentat dan bidentat. Serapan tunggal untuk vibrasi (C-S) mengindikasikan koordinasi secara bidentat, sedangkan serapan ganda (terbelah membentuk *doublet*) menunjukkan koordinasi secara monodentat (Pratiwi, 2024). Pada kompleks ditiokarbamat, vibrasi (C-N) muncul pada bilangan gelombang yang berada di antara kisaran ikatan tunggal ($1350\text{--}1250\text{ cm}^{-1}$) dan ikatan rangkap dua ($1690\text{--}1640\text{ cm}^{-1}$) sehingga ikatannya dituliskan sebagai $\nu(\text{C}\equiv\text{N})$. Sementara itu, serapan CS_2 terletak dalam kisaran bilangan gelombang ikatan rangkap dua C=S ($1050\text{--}1200\text{ cm}^{-1}$) dan ikatan tunggal C-S ($550\text{--}800\text{ cm}^{-1}$) dan dapat dituliskan sebagai ikatan $\nu(\text{C}\equiv\text{S})$ (Raya, 2007). Keberadaan ikatan antara logam dan ligan dikonfirmasi pada spektrum inframerah jauh dengan fokus pada regangan ikatan logam-sulfur dari ligan ditiokarbamat serta ikatan logam-nitrogen dari ligan bipyridil atau fenantrolin (Wang et al., 2005). Adanya kehadiran kedua jenis pengikatan ini mengindikasikan keberhasilan sintesis senyawa kompleks ditiokarbamat. Analisis FT-IR untuk senyawa kompleks hasil sintesis ditunjukkan pada **Tabel 7** dan spektrum IR ditunjukkan pada **Gambar 11**.

Tabel 7. Data analisis spektrum FT-IR senyawa kompleks hasil sintesis

Senyawa	Ser-Tyr Dtc	Mn(II)Ser-Tyr Dtc	Ni(II)Ser-Tyr Dtc	Zn(II)Ser-Tyr Dtc
$\nu(\text{M-S}) \text{ cm}^{-1}$	-	379,98 m	379,98 s	379,98 m
$\nu(\text{M-N}) \text{ cm}^{-1}$	-	432,05 w	433,98 w	432,05 w
$\nu(\text{M-O}) \text{ cm}^{-1}$	-	530,42 m	530,42 s	530,42 m
$\nu(\text{C=S}) \text{ cm}^{-1}$	1103,28 m	1103,28 m	1103,28 m	1103,28 m
$\nu(\text{C-N}) \text{ cm}^{-1}$	1328,95 s	1328,95 s	1328,95 s	1327,03 s
$\nu(\text{NH})$ <i>bending</i>	1589,34 s	1589,34 s	1589,34 s	1589,34 s
$\nu(\text{C=O}) \text{ cm}^{-1}$	1614,41 s	1606,92 s	1606,92 s	1606,92 s
$\nu(\text{C-H}) \text{ cm}^{-1}$	2958,80 m	2960,73 m	2960,73 m	2960,73 m
$\nu(\text{O-H}) \text{ cm}^{-1}$	3205,69 s	3205,69 m	3205,69 s	3205,69 s

Keterangan : s = *strong*; m = *medium*; w = *weak*.

**Gambar 11.** Spektrum FT-IR senyawa kompleks hasil sintesis

Berdasarkan data karakterisasi spektrum FT-IR pada **Tabel 7** dan **Gambar 11**, menunjukkan keberhasilan pembentukan kompleks logam yang dikonfirmasi dengan munculnya pita serapan $\nu(\text{M-S})$ di sekitar $379,98 \text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{M-N})$ pada rentang ($432,05\text{--}433,98 \text{ cm}^{-1}$), dan $\nu(\text{M-O})$ pada $530,42 \text{ cm}^{-1}$. Kemunculan pita $\nu(\text{M-S})$ memberikan bukti kuat bahwa atom sulfur dari gugus ditiokarbamat terlibat langsung

dalam koordinasi dengan masing-masing ion logam Mn, Ni, dan Zn. Sementara itu, kemunculan pita $\nu(\text{M}-\text{N})$ mengindikasikan bahwa atom N dari gugus amina ligan juga turut berkoordinasi, sedangkan pita $\nu(\text{M}-\text{O})$ menunjukkan interaksi atom O dari senyawa kompleks dengan masing-masing ion logam Mn, Ni, dan Zn.

Pada spektrum yang terlihat pada **Gambar 11**, memperlihatkan kemunculan serapan tunggal yang mengindikasikan pengkoordinasian ligan secara bidentat dengan logamnya (Jufri, 2014). Pita serapan karakteristik untuk gugus ditiokarbamat tampak jelas yang ditunjukkan oleh pita $\nu(\text{C}=\text{S})$ pada bilangan gelombang $1103,28\text{ cm}^{-1}$. Hal ini mengindikasikan bahwa gugus ditiokarbamat terlibat dalam koordinasi antara ligan dengan logam dalam senyawa kompleks. Selanjutnya, pita $\nu(\text{C}-\text{N})$ muncul pada rentang $1327,03\text{ cm}^{-1} - 1328,95\text{ cm}^{-1}$. Pada pita $\nu(\text{N}-\text{H})$ *bending* yang muncul pada bilangan gelombang $1589,34\text{ cm}^{-1}$ menunjukkan adanya ikatan koordinasi antara atom N dari NH_2 (Pavia et al., 2001; Irfandi, 2024). Pita yang diamati pada $1606,92\text{ cm}^{-1} - 1614,41\text{ cm}^{-1}$ diprediksi berasal dari gugus karbonil peptida ($\text{C}=\text{O}$) (Deacon, 1980; Nakamoto 2001). Munculnya pita serapan yang tajam pada bilangan gelombang $3205,69\text{ cm}^{-1} - 3207,62\text{ cm}^{-1}$ menunjukkan keterlibatan atom O dari gugus hidroksil yang terikat pada senyawa kompleks yang terbentuk (Dharmaraja et al., 2017; Şakıyan et al., 2014). Berdasarkan data secara keseluruhan, serapan inframerah senyawa kompleks logam Mn, Ni, dan Zn dengan ligan serin-tirosin dipeptida ditiokarbamat secara umum memperlihatkan adanya karakteristik dari senyawa kompleks yang telah disintesis. Dengan demikian, semua senyawa kompleks berhasil disintesis.

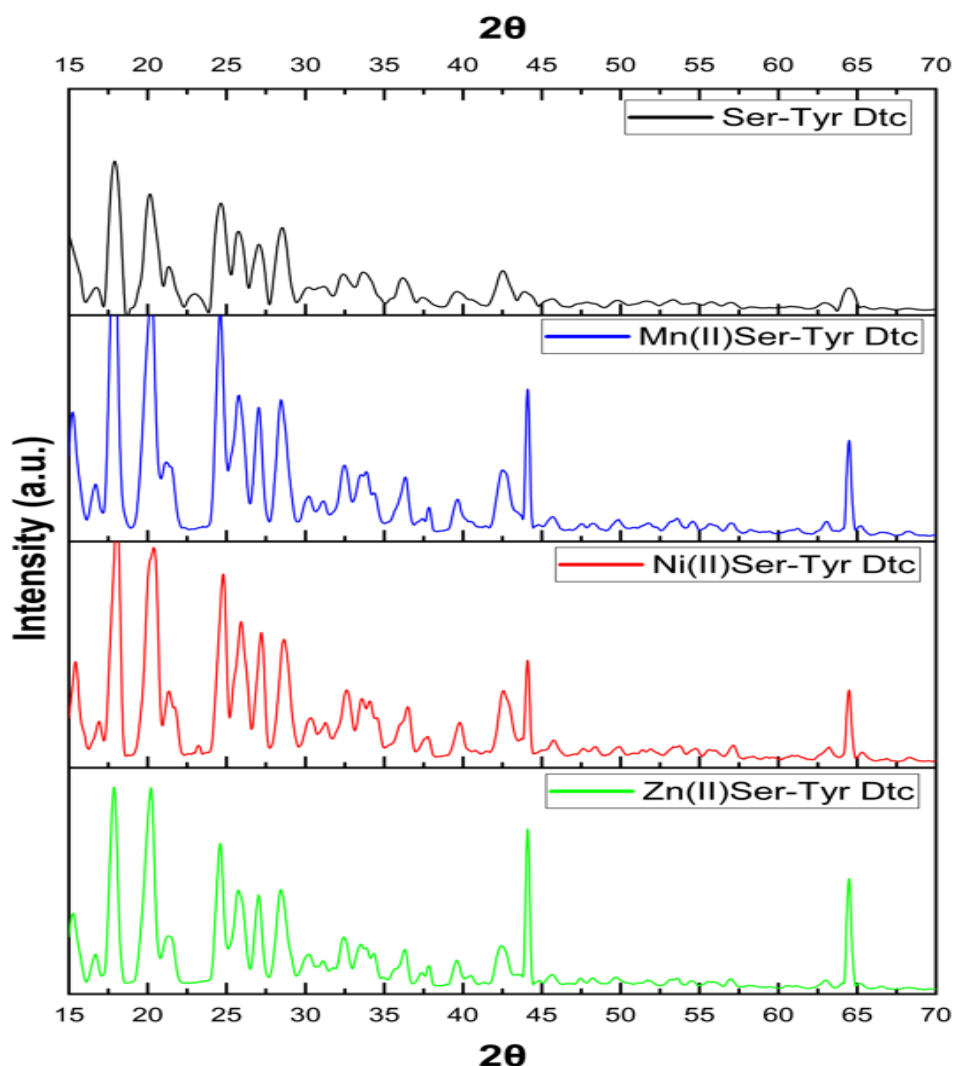
Identifikasi dan Karakterisasi Struktur Senyawa Kompleks dengan dengan XRD

Analisis difraksi sinar-X (XRD) memberikan informasi penting mengenai keteraturan struktur atomik suatu senyawa, termasuk senyawa kompleks logam. Dalam kompleks logam, keberadaan ion logam pusat dan koordinasi dengan ligan dapat mempengaruhi bentuk, ukuran, serta simetri unit sel kristal. Pola difraksi yang dihasilkan merupakan hasil dari interaksi sinar-X dengan bidang-bidang kristal yang tersusun secara periodik dalam kisi kristal senyawa tersebut. Setiap puncak difraksi muncul karena adanya interferensi konstruktif sinar-X yang dipantulkan oleh bidang-bidang kristal tertentu, sesuai dengan hukum Bragg ($n\lambda = 2d \sin \theta$), dimana d adalah jarak antar bidang kristal. Perubahan pada struktur molekul kompleks, seperti jenis logam pusat, jumlah dan jenis ligan, serta ikatan koordinasi yang terbentuk akan memengaruhi parameter kisi dan menghasilkan pola difraksi yang khas. Oleh karena itu, analisis XRD tidak hanya digunakan untuk mengidentifikasi adanya fasa kristalin, tetapi juga untuk menginterpretasi bagaimana pengaruh struktur kimia kompleks terhadap sifat kristalinitasnya. Data hasil analisis XRD senyawa kompleks hasil sintesis dapat dilihat pada **Tabel 8**.

Tabel 8. Data analisis difraktometer sinar-X (XRD) senyawa kompleks

Senyawa	Sudut 2θ (degree)	Intensitas relatif (count)
Ser-Tyr Dtc	17,9066	812
	24,5955	606
	20,2629	518
	42,7200	108
	64,4055	166
Mn(II)Ser-Tyr Dtc	17,9548	701
	20,2339	607
	24,6921	515
	44,0509	245
	64,4250	209
Ni(II)Ser-Tyr Dtc	17,8310	943
	20,1096	696
	24,5628	620
	44,0574	382
	64,4316	292
Zn(II)Ser-Tyr Dtc	20,0959	567
	17,8272	544
	24,5582	387
	44,0561	374
	64,4277	298

Pola difraktogram hasil analisis Difraksi Sinar-X (XRD) menunjukkan tingkat kristalinitas ligan dan kompleks logam yang ditandai dengan pola difraksi yang tajam. Senyawa kompleks Mn(II)Ser-Tyr Dtc, Ni(II)Ser-Tyr Dtc, dan Zn(II)Ser-Tyr Dtc menunjukkan pola difraksi yang serupa, ditandai dengan puncak intensitas tertinggi pada sudut 2θ yang relatif hampir sama, jika dibandingkan dengan pola ligan standar Ser-Tyr Dtc. Pada **Gambar 12** memperlihatkan adanya peningkatan dan pertumbuhan kisi kristal pada sudut 2θ sekitar 44° dan 65° , dibandingkan dengan ligan bebas Ser-Tyr Dtc. Hal serupa dilaporkan oleh Eka Pratiwi (2023) yang mengkarakterisasi menggunakan XRD senyawa kompleks Mn(II), Ni(II), dan Zn(II) dengan ligan sistein-tirosin dipeptida ditiokarbamat yang menunjukkan pertumbuhan sudut 2θ yang signifikan pada daerah 44° dan 65° . Peningkatan ini diakibatkan oleh terbentuknya ikatan koordinasi antara logam dan ligan dalam kompleks tersebut. Kesamaan pola difraksi ini mengindikasikan bahwa senyawa kompleks Mn(II)Ser-Tyr Dtc, Ni(II)Ser-Tyr Dtc, dan Zn(II)Ser-Tyr Dtc memiliki struktur kristal yang serupa akibat interaksi antara ion logam dan ligan Ser-Tyr Dtc. Sifat kristalinitas kompleks ini juga didukung oleh penampakan fisik hasil sintesis yang berbentuk padatan berwarna putih kecoklatan untuk Mn(II)Ser-Tyr Dtc, putih kehijauan untuk Ni(II)Ser-Tyr Dtc, dan putih untuk Zn(II)Ser-Tyr Dtc, serta putih kekuningan untuk ligan Ser-Tyr Dtc. Hasil analisis XRD dalam bentuk difraktogram dapat dilihat pada **Gambar 12**.

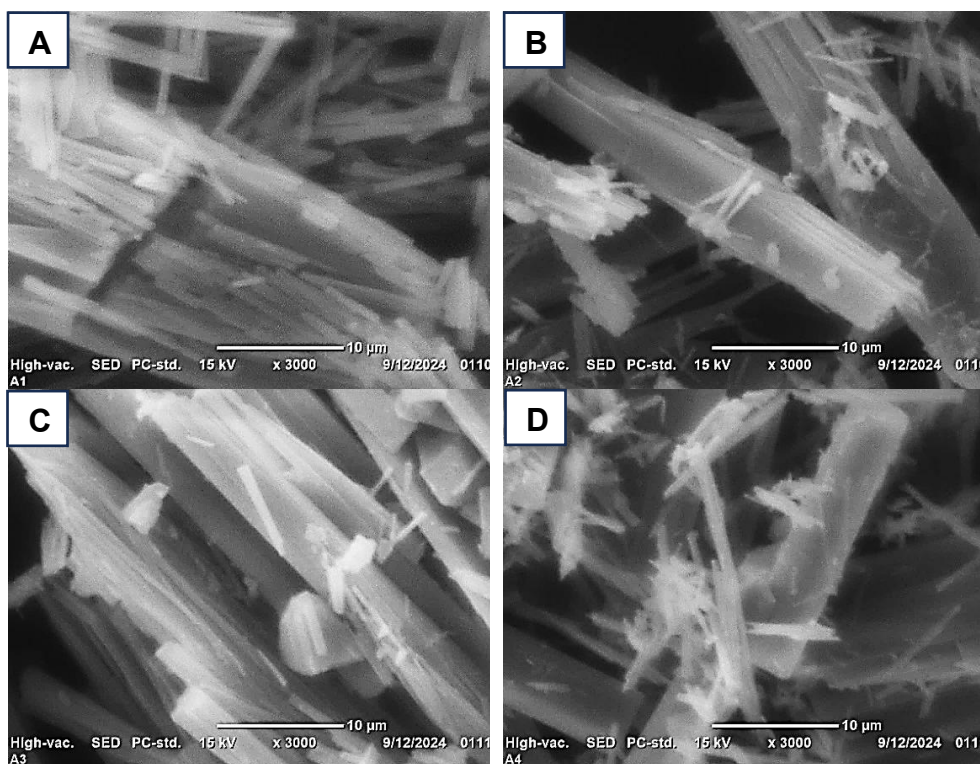


Gambar 12. Difraktogram XRD senyawa kompleks hasil sintesis

Identifikasi dan Karakterisasi Struktur Senyawa Kompleks dengan SEM-EDX

Scanning Elektron Microscope (SEM) adalah alat yang digunakan untuk menghasilkan citra permukaan sampel dengan resolusi tinggi. Alat SEM bekerja dengan cara memindai permukaan sampel menggunakan sinar elektron bertenaga tinggi, kemudian mendeteksi sinyal hamburan elektron dari permukaan sampel. Proses ini memberikan informasi tentang topografi, morfologi, komposisi, dan kristalografi objek tersebut, dengan kemampuan perbesaran mencapai hingga 3.000.000 kali (Egerton, 2005). Adapun *Energy Dispersive X-ray Spectroscopy* (EDX) merupakan analisis lanjutan untuk identifikasi unsur kimia yang terdapat pada permukaan sampel, sehingga memungkinkan prediksi formula senyawa kompleks yang terbentuk. Oleh karena itu, SEM-EDX menjadi metode yang penting dalam

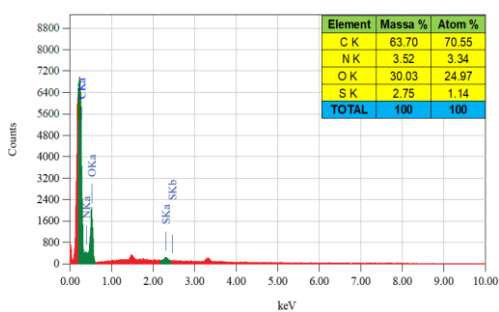
bidang penelitian ilmu material, kimia, nanoteknologi, dan khususnya untuk karakterisasi produk sintesis. Pada penelitian ini terdapat 3 sampel senyawa kompleks dan ligan Ser-Tyr Dtc sebagai perbandingan tanpa logam. Hasil karakterisasi SEM pada sampel senyawa kompleks dapat dilihat pada **Gambar 13**.



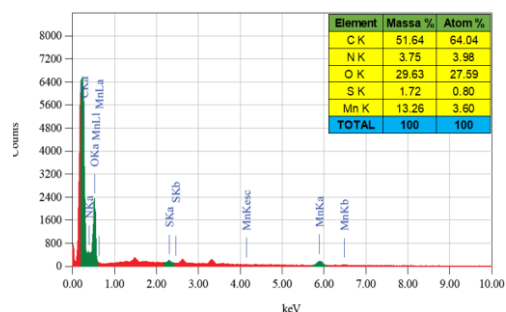
Gambar 13. Hasil uji SEM (A) Ser-Tyr Dtc, (B) Mn(II)Ser-Tyr Dtc, (C) Ni(II)Ser-Tyr Dtc, (D)Zn(II)Ser-Tyr Dtc

Morfologi permukaan ligan dan kompleks logam ditunjukkan oleh **Gambar 13** yang diambil pada pembesaran 3000X dengan tegangan percepatan 15 kV. Permukaan ligan Ser-Tyr Dtc menunjukkan morfologi berbentuk batang memanjang yang tersusun sejajar dengan arah kristalografi tertentu. Bentuk tersebut mengindikasikan struktur kristal monoklinik, yang ditandai dengan bentuk prismatik memanjang dan permukaan halus. Tidak terdapat banyak pecahan yang menandakan struktur kristal ligan cukup stabil. Kompleks Mn(II)Ser-Tyr Dtc dan Zn(II)Ser-Tyr Dtc menunjukkan morfologi berupa pecahan kecil dan retakan yang menandakan adanya penyusunan ulang struktur internal setelah kompleksasi. Pada kompleks Zn(II)Ser-Tyr Dtc juga terlihat distribusi partikel kecil yang mengarah pada kemungkinan terbentuknya agregat halus, serta bentuk kristal ortorombik dengan permukaan lebih kasar dibanding ligan. Kompleks Ni(II)Ser-Tyr Dtc masih menunjukkan bentuk batang, tetapi dengan ujung lebih tajam dan permukaan tidak rata. Ketidakteraturan ini menunjukkan karakter kristal triklinik, yaitu sistem kristal

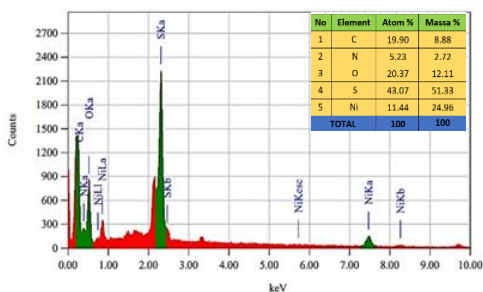
tidak simetris dan tidak sejajar. Selanjutnya, terlihat adanya beberapa pecahan lapisan dengan distribusi ukuran partikel yang lebih kecil. Hal ini kemungkinan terjadi akibat proses preparasi sampel dan eksposur vakum tinggi dalam SEM yang dapat mempengaruhi ikatan antar partikel dan melemahkan gaya van der Waals, sehingga sampel senyawa kompleks terlihat dalam bentuk bongkahan dan pecahan lapisan. Berdasarkan citra SEM-EDX yang digunakan untuk memprediksi rumus empiris senyawa kompleks yang terlihat pada **Gambar 14**, menunjukkan persentase unsur-unsur yang ada dalam senyawa kompleks, yaitu C, N, O, S, Mn, Ni, dan Zn dengan persentase yang berbeda untuk masing-masing unsur.



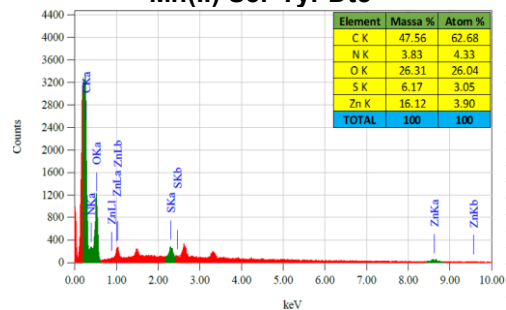
Ligan Ser-Tyr Dtc



Mn(II) Ser-Tyr Dtc



Ni(II) Ser-Tyr Dtc



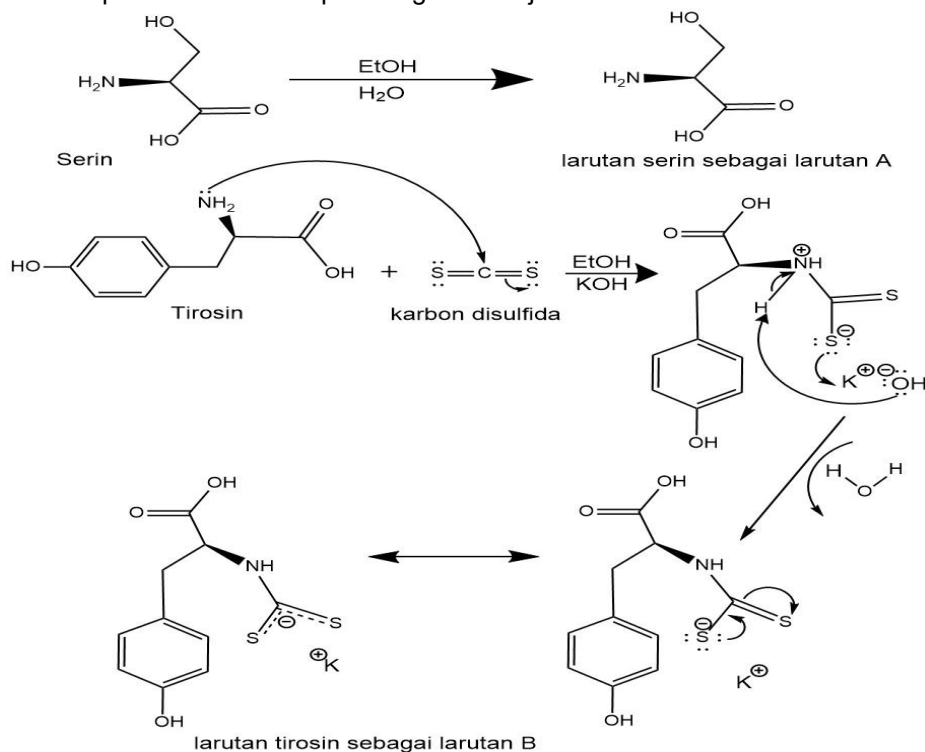
Zn(II) Ser-Tyr Dtc

Gambar 14. Spektrum EDX dan analisis unsur kimia senyawa kompleks

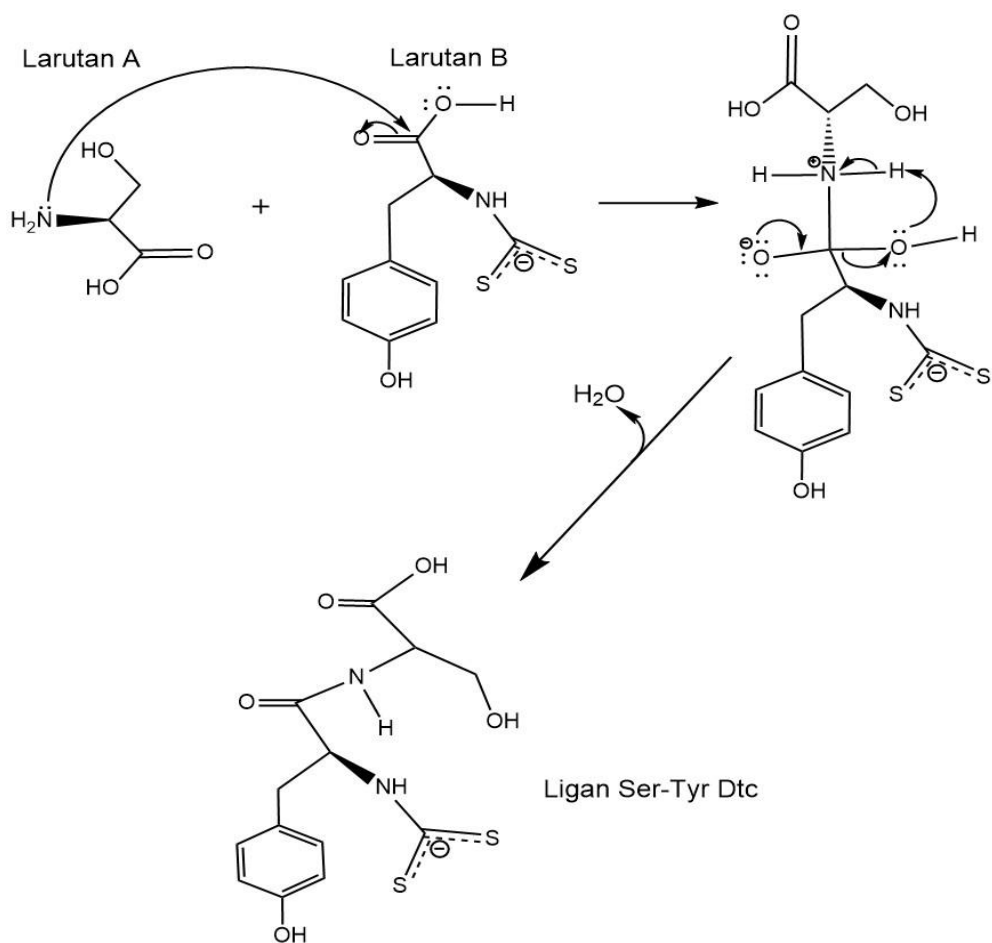
Spektrum EDX menunjukkan bahwa ligan bebas mengandung unsur C, N, O, dan S tanpa adanya logam yang menandakan bahwa senyawa belum berkoordinasi. Setelah kompleksasi, masing-masing spektrum menunjukkan munculnya puncak khas logam: MnKa dan MnKb pada kompleks Mn(II), NiKa dan NiKb pada kompleks Ni(II), serta ZnKa dan ZnKb pada kompleks Zn(II) yang mengonfirmasi keberadaan ion logam pusat. Notasi seperti Ka, Kb, dan La menunjukkan jenis transisi elektron yang menghasilkan sinyal sinar-X. Misalnya, SKa dan SKb adalah puncak sulfur akibat transisi ke kulit K, sedangkan NiLa adalah transisi ke kulit L dari Ni. Setiap unsur memiliki energi sinar-X spesifik yang ditampilkan dalam bentuk puncak pada spektrum EDX. Secara keseluruhan, hasil EDX menunjukkan keberhasilan pembentukan kompleks logam-ligan serta mendukung struktur senyawa hasil sintesis.

Desain Struktur Senyawa Kompleks

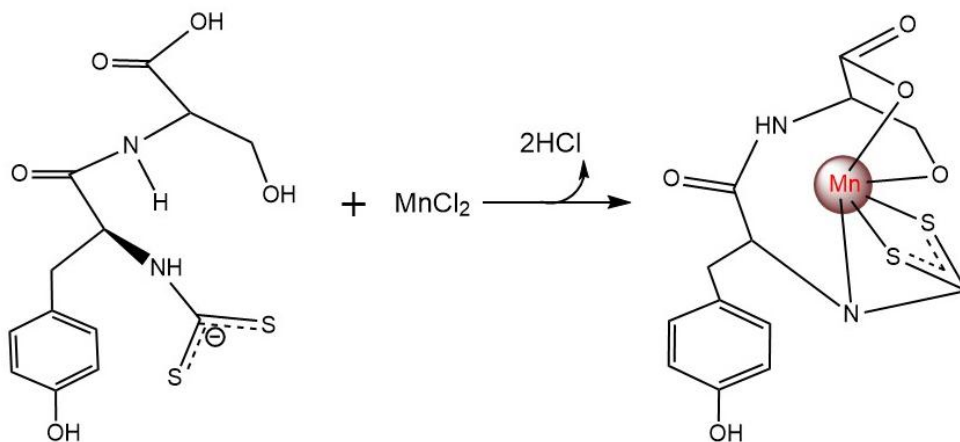
Desain struktur kompleks Mn(II) , Ni(II) , dan Zn(II) dengan ligan serin-tirosin ditiokarbamat dilakukan berdasarkan spektroskopi UV-Vis, FT-IR, XRD, dan SEM-EDX. Interpretasi struktur mengacu pada teori HSAB, yakni Mn(II) sebagai asam keras cenderung berikatan dengan gugus donor basa keras seperti $[\text{RCOO}]^-$, ROH , dan RNH_2 . Sementara itu, Ni(II) dan Zn(II) yang tergolong *intermediate acids* yang mampu berinteraksi dengan basa keras maupun basa menengah. Gugus DTC yang mengandung atom S bermuatan negatif sebagai basa lunak dan dapat berkoordinasi secara monodentat atau bidentat. Keberadaan atom donor tambahan dari gugus OH dan NH_2 pada serin dan tirosin turut memperbesar kemungkinan koordinasi. Ketika tirosin dan CS_2 direaksikan, PEB pada atom N dari tirosin digunakan untuk membentuk ikatan dengan CS_2 . Setelah terjadi ikatan, terbentuk ion iminium yang tidak stabil, sehingga ditambahkan basa KOH untuk menstabilkan reaksi. Basa OH^- menarik H^+ yang terikat pada ion iminium, keluar sebagai molekul air, sedangkan K^+ berinteraksi dengan sulfida. Interaksi semu antara K^+ dan ion sulfida mudah lepas dengan terjadinya resonansi elektron pada gugus disulfida. Selanjutnya tirosin ditiokarbamat (larutan B) direaksikan dengan serin dalam larutan etanol (larutan A) sehingga terbentuk ligan Ser-Tyr Dtc. Kemudian dilakukan penambahan logam dalam etanol, maka terbentuk senyawa kompleks logam(II)Ser-Tyr Dtc sebagai produk akhir. Mekanisme pembentukan ligan Ser-Tyr Dtc ditunjukkan oleh **Gambar 15-16** dan pembentukan kompleks logam ditunjukkan oleh **Gambar 17-19**.



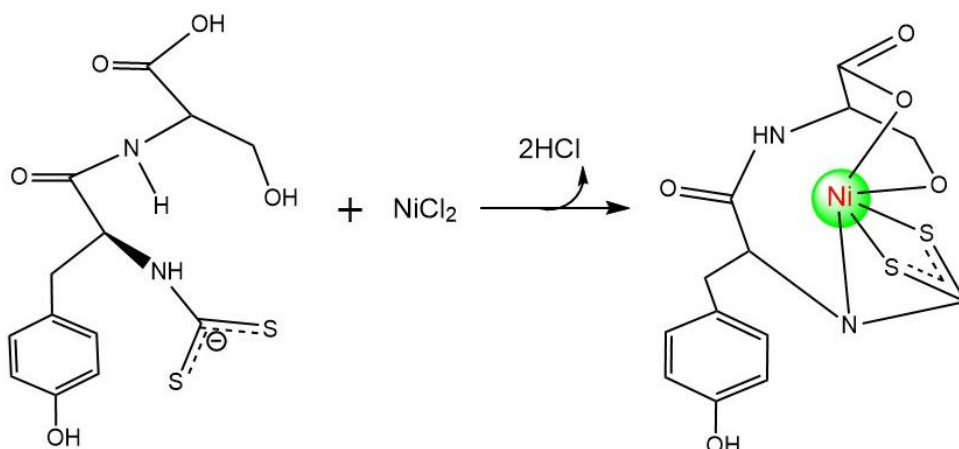
Gambar 15. Reaksi pembentukan larutan A dan B



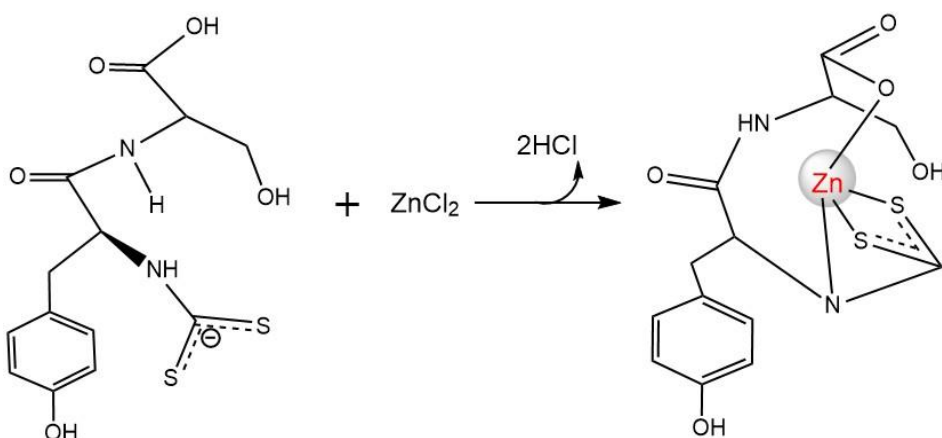
Gambar 16. Reaksi sintesis ligan Ser-Tyr Dtc



Gambar 17. Reaksi sintesis senyawa kompleks Mn(II)Ser-Tyr Dtc



Gambar 18. Reaksi sintesis senyawa kompleks Ni(II)Ser-Tyr Dtc



Gambar 19. Reaksi sintesis senyawa kompleks Zn(II)Ser-Tyr Dtc

2.5 Kesimpulan

Telah dilakukan sintesis dan karakterisasi senyawa kompleks Mn(II)Ser-Tyr Dtc, Ni(II)Ser-Tyr Dtc, dan Zn(II)Ser-Tyr dengan menggunakan metode *in situ* dengan hasil sintesis berbentuk padatan dan diperoleh rendemen masing-masing Ser-Tyr Dtc (60,32%), Mn(II)Ser-Tyr Dtc (86,94%), Ni(II)Ser-Tyr Dtc (86,81%), dan Zn(II)Ser-Tyr Dtc (84,33%). Senyawa kompleks yang telah dikarakterisasi dengan alat *melting point*, konduktometer, FT-IR, UV-Vis, XRD, dan SEM-EDX secara umum memperlihatkan adanya karakteristik tertentu sebagai kompleks ditiokarbamat. Dengan demikian, semua senyawa kompleks berhasil disintesis.

2.6 Daftar Pustaka

- Ajiboye, T.O., Ajiboye, T.T., Marzouki, R., and Onwudiwe, D.C., 2022. The Versatility in the Applications of Dithiocarbamates. *International journal of molecular sciences*. 23(3), 1-36. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23031317>.
- Alfano, M., and Cavazza, C., 2020. Structure, function, and biosynthesis of nickel-dependent enzymes. *Protein science : a publication of the Protein Society*. 29(5), 1071–1089. doi: <https://doi.org/10.1002/pro.3836>.
- Andrew, F.P., and Ajibade, P.A., 2018. Metal complexes of alkyl-aryl dithiocarbamates: Structural studies, anticancer potentials and applications as precursors for semiconductor nanocrystals. *Journal of Molecular Structure*. 1155, 843-855. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.10.106>.
- Arfah, R.A., Pratiwi, E., Raya, I., Natsir, H., Taba, P., Rasyid, H., et al., 2024. Design, Synthesis and Characterization of Mn (II) Cysteine-Tyrosine Dithiocarbamate Complex for against the Cancer on MCF-7 Breast Cancer Cell Line. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 25(9), 3251–3261. doi: <https://doi.org/10.31557/APJCP.2024.25.9.3251>.
- Berg, J.M., Tymoczko, J.L., Gatto, G.J., and Stryer, L., 2015. *Biochemistry* (7th ed.). Freeman and Company, New York.
- Chen, P., Bornhorst, J., and Aschner, M., 2018. Manganese metabolism in humans. *Frontiers in bioscience (Landmark edition)*. 23(9), 1655–1679. doi: <https://doi.org/10.2741/4665>.
- Deacon, G., 1980. Relationships between the carbon-oxygen stretching frequencies of carboxylato complexes and the type of carboxylate coordination. *Coordination Chemistry Reviews*, 33(3), 227–250. doi: [https://doi.org/10.1016/S0010-8545\(00\)80455-5](https://doi.org/10.1016/S0010-8545(00)80455-5).
- Dharmaraja, J., Balamurugan, J., and Shobana, S., 2017. Synthesis, Structural Elucidation, Microbial, Antioxidant and Nuclease Activities of Some Novel Divalent M(II) Complexes Derived From 5-Fluorouracil and L-Tyrosine. *Journal of Saudi Chemical Society*, 21, 67-76. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jscs.2013.10.007>.
- Egerton, R.F., 2005. *Physical Principles of Electron Microscopy*. Springer, Switzerland.
- Eugene-Osoikhia, T.T., Akinpelu, I., and Odiaka, T.I., 2019. Synthesis, characterization and antimicrobial studies of transition metal complexes of Schiff base derived from salicylaldehyde and L-tyrosine amino acid. *Nigerian Journal of Chemical Research*. 24, 46-56.
- Filbert, 2022. Sintesis dan Karakterisasi Senyawa Kompleks Mn(II), Fe(II), dan Fe(III) dengan L-Tirosin Serta Potensinya sebagai Anti Tuberkulosis. Tesis. Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia.

- Gammoh, N.Z., and Rink, L., 2017. Zinc in Infection and Inflammation. *Nutrients*. 9(6), 1-25. doi: <https://doi.org/10.3390/nu9060624>.
- Hogarth, G., 2012. Metal-dithiocarbamate complexes: chemistry and biological activity. *Mini reviews in medicinal chemistry*. 12(12), 1202–1215. doi: <https://doi.org/10.2174/138955712802762095>.
- Irfandi, R., 2024. Sintesis dan Eksplorasi Aktivitas Antikanker Payudara (MCF-7) dari Senyawa Kompleks Mn(II), Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II) dengan Ligan Peptida-Ditiokarbamat Melalui Kajian In-Vitro, Molecular Docking Dan Molecular Dynamic. Disertasi. Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia.
- Jufri, H., Raya, I., and Usman, H., 2014. Sintesis dan Karakterisasi Senyawa Kompleks Pb(II) dengan Heptilmetilditiokarbamat serta Potensinya sebagai Anti Tuberkulosis. *Indonesia Chimica Acta*, 7(2), 1-7.
- Kartina, D., 2013. Sintesis dan Karakterisasi Zn(II) dan Te(IV) Ditiokarbamat dan Potensinya sebagai Anti Tuberkulosis. Tesis. Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia.
- Maciel-Flores, C.E., Lozano-Alvarez, J.A., and Bivián-Castro, E.Y., 2024. Recently Reported Biological Activities and Action Targets of Pt(II)- and Cu(II)-Based Complexes. *Molecules*. 29(5), 1-14. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules29051066>.
- Manav, N., Mishra, A.K., and Kaushik, N.K., 2005. In Vitro Antitumor and Antibacterial Studies of Some Pt(IV) Dithiocarbamate Complexes. *Spectrochimica Acta Part A* 65: 32-35. doi: <https://doi.org/10.1016/j.saa.2005.09.023>.
- Maret, W., 2013. Zinc and Human Disease. In: Sigel, A., Sigel, H., Sigel, R. (EDX) *Interrelations between Essential Metal Ions and Human Diseases. Metal Ions in Life Sciences*. Springer. 13, 389-414. doi: https://doi.org/10.1007/978-94-007-7500-8_12.
- Nair, M.S., Arish, D., and Joseyphus, R.S., 2012. Synthesis, characterization, antifungal, antibacterial and DNA cleavage studies of some heterocyclic Schiff base metal complexes. *Journal of Saudi Chemical Society*, 16(1), 83–88. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jscs.2010.11.002>.
- Nakamoto, K., 2001. Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds. In P. R. Griffiths (Ed.), *Handbook of Vibrational Spectroscopy*. Wiley.
- Nath, M., Pokharia, S., Eng, G., Song, X., and Kumar, A., 2003. Comparative study of structure–activity relationship of di- and tri-organotin(IV) derivatives of amino acid and peptides. *Journal of Organometallic Chemistry*, 669(1–2), 109–123. doi: [https://doi.org/10.1016/S0022-328X\(02\)02225-8](https://doi.org/10.1016/S0022-328X(02)02225-8).
- Pavia, D.L., Lampman, G.M. dan Kriz, G.S., 2001. *Introduction to Spectroscopy*. Third Edition. Thomson Learning Inc., USA.

- Pratiwi, E., 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. Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia.
- Pratiwi, R.A., and Nandiyanto, A.B.D., 2022. How to Read and Interpret UV-VIS Spectrophotometric Results in Determining the Structure of Chemical Compounds. *Indonesian Journal of Educational Research and Technology*. 2(1), 1-20.
- Raya, I., 2007. Sintesis dan Pencirian Senyawa Kompleks Lantanida Ditiokarbamat dan KoLigan Heterosiklik. Disertasi. Universitas Kebangsaan Malaysia, Bangi, Malaysia.
- Ruswanto, R., Mardianingrum, R., Apriliani, A.Y., Ramdaniah, F.K., Sarwatiningsih, Y., Pratita, A.T.K., et al., 2018. Karakterisasi dan Sintesis Senyawa Kompleks Fe(III) 4-Fluoro-N'-[(Pyridine-4-yl) Carbonyl] Benzohydrazide Sebagai Kandidat Anti Tuberkulosis. *Journal of Pharmacopolium*, 1(2): 100-106. doi: <https://doi.org/10.15408/jkv.v6i1.11788>.
- Sahri, Jayuska, A., and Rahmalia, W., 2019. Efek Pelarut Terhadap Spektra Absorpsi UV-Vis Kurkuminoid. *Jurnal Kimia Khatulistiwa* 8(1): 1-9.
- Şakiyan, İ., Özdemir, R., and Öğütçü, H., 2014. Synthesis, Characterization, and Antimicrobial Activities of New N-(2-hydroxy-1-naphthalidene)-amino Acid (L-Tyrosine, L-Arginine, and L-Lysine) Schiff Bases and Their Manganese(III) Complexes. *Synthesis and Reactivity in Inorganic, Metal-Organic, and Nano-Metal Chemistry*, 44, 417-423. doi: <https://doi.org/10.1080/15533174.2013.776604>.
- Sancho, M.I., Almandoz, M.C., Blanco, S.E., and Castro, E.A., 2011. Spectroscopic Study of Solvent Effects on the Electronic Absorption Spectra of Flavone and 7-Hydroxyflavone in Neat and Binary Solvent Mixtures. *International Journal of Molecular Sciences*, 12, 8895-8912. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms12128895>.
- Skoog, D.A., Holler, F.J., and Crouch, S.R., 2007. Principles of Instrumental Analysis. Sixth Edition. Thomson Brooks/Cole, Canada.
- Venkatesh, G., Vennila, P., Kaya, S., Ahmed, S.B., Sumathi, P., Siva, V., et al., 2024. Synthesis and Spectroscopic Characterization of Schiff Base Metal Complexes, Biological Activity, and Molecular Docking Studies. *ACS omega*. 9(7), 8123–8138. doi: <https://doi.org/10.1021/acsomega.3c08526>.
- Wang, X., Wei, Y., Yuan, S., Liu, G., Lu, Y., Zhang, J., and Wang, W., 2005. Potential anticancer activity of tanshinone IIA against human breast cancer. *International Journal of Cancer*, 116(5), 799–807. doi: <https://doi.org/10.1002/ijc.20880>.
- Xin, X., Sheng, W., Zhang, Q., Qi, R., Zhu, Q., and Zhu, C., 2024. Synthesis and characterization of homometallic cobalt complexes with metal-metal interactions. *Dalton transactions (Cambridge, England : 2003)*. 53(37), 15696–15702. doi: <https://doi.org/10.1039/d4dt01301h>.

Yeo, C.I., Tiekink, E.R.T., and Chew, J., 2021. Insights into the Antimicrobial Potential of Dithiocarbamate Anions and Metal-Based Species. *Inorganics*, 9(6), 1-25. doi: <https://doi.org/10.3390/inorganics9060048>.