

**SINTESIS, KARAKTERISASI, DAN UJI ANTIPROLIFERASI
SENYAWA DIFENILTIMAH(IV) DI-(2-HIDROKSIBENZOAT) DAN
DIFENILTIMAH(IV) DI-(3-HIDROKSIBENZOAT) TERHADAP SEL
KANKER PAYUDARA *MICHIGAN CANCER FOUNDATION-7* (MCF-7)**

(Skripsi)

Oleh

**AMELIA MARETA
NPM 2017011047**



**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2024**

ABSTRAK

SINTESIS, KARAKTERISASI, DAN UJI ANTIPROLIFERASI SENYAWA DIFENILTIMAH(IV) DI-(2-HIDROKSIBENZOAT) DAN DIFENILTIMAH(IV) DI-(3-HIDROKSIBENZOAT) TERHADAP SEL KANKER PAYUDARA *MICHIGAN CANCER FOUNDATION-7* (MCF-7)

Oleh

Amelia Mareta

Penelitian ini bertujuan untuk mempelajari antiproliferasi senyawa turunan organotimah(IV) karboksilat; difeniltimah(IV) di-(2-hidroksibenzoat) dan difeniltimah(IV) di-(3-hidroksibenzoat), sebagai antikanker terhadap sel kanker payudara *Michigan Cancer Foundation-7* (MCF-7). Senyawa difeniltimah(IV) di-(2-hidroksibenzoat) dan difeniltimah(IV) di-(3-hidroksibenzoat) disintesis dengan metode refluks menggunakan pelarut metanol selama 4 jam pada suhu $\pm 60-61^{\circ}\text{C}$. Hasil sintesis kemudian dikeringkan di dalam desikator selama ± 3 bulan hingga diperoleh padatan kering, lalu dikarakterisasi menggunakan spektrofotometer UV-Vis, spektrofotometer FTIR, spektrometer $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ dan *Microelemental Analyzer*. Padatan senyawa difeniltimah(IV) di-(2-hidroksibenzoat) berwarna putih kecoklatan dengan rendemen sebesar 82,47%. Padatan senyawa difeniltimah(IV) di-(3-hidroksibenzoat) berwarna putih sedikit merah muda dengan rendemen sebesar 87,03%. Kedua senyawa hasil sintesis kemudian diuji antiproliferasinya terhadap sel MCF-7 yang kemudian dibandingkan terhadap sel vero untuk melihat ketoksikan senyawa tersebut terhadap sel normal. Hasil pengujian menunjukkan bahwa kedua senyawa memiliki antiproliferasi terhadap sel MCF-7 dengan nilai IC_{50} berturut-turut sebesar 6,3 $\mu\text{g/mL}$ dan 4,1 $\mu\text{g/mL}$ yang menunjukkan kedua senyawa bersifat aktif sebagai antikanker. Hasil pengujian kedua senyawa juga menunjukkan nilai Indeks Selektivitas terhadap sel vero berturut-turut sebesar 5,2 dan 23,3 yang menunjukkan bahwa senyawa yang digunakan tidak bersifat toksik terhadap sel normal dan dapat dikatakan kedua senyawa hasil sintesis tersebut dapat menjadi kandidat obat antikanker untuk diuji secara klinis di masa mendatang.

Kata kunci: difeniltimah(IV) di-(2-hidroksibenzoat), difeniltimah(IV) di-(3-hidroksibenzoat), antiproliferasi, kanker payudara, MCF-7.

ABSTRACT

SYNTHESIS, CHARACTERIZATION, AND ANTIPROLIFERATION ASSAY OF DIPHENYLtin(IV) DI-(2-HYDROXYBENZOATE) AND DIPHENYLtin(IV) DI-(3-HYDROXYBENZOATE) COMPOUNDS AGAINST MICHIGAN CANCER FOUNDATION-7 (MCF-7) BREAST CANCER CELLS

By

Amelia Mareta

This research was conducted to study the antiproliferation of organotin(IV) carboxylate derivatives; diphenyltin(IV) di-(2-hydroxybenzoate) and diphenyltin(IV) di-(3-hydroxybenzoate), as anticancer against Michigan Cancer Foundation-7 (MCF-7) breast cancer cells. The compounds diphenyltin(IV) di-(2-hydroxybenzoate) and diphenyltin(IV) di-(3-hydroxybenzoate) were synthesized by reflux method using methanol for 4 hours at temperature $\pm 60^{\circ}\text{C}$ then dried in desiccator for ± 3 months to obtain a dry solid, then characterized using UV-Vis spectrophotometer, FTIR spectrophotometer, $^1\text{H-NMR}$ and $^{13}\text{C-NMR}$ spectrometer, and Microelemental Analyzer. The solid compound diphenyltin(IV) di-(2-hydroxybenzoate) was brownish white with a yield of 82.47%. The solid compound diphenyltin(IV) di-(3-hydroxybenzoate) was white and slightly pink with a yield of 87.03%. The two synthesized compounds were then tested for antiproliferation against MCF-7 cells which were then compared to Vero cells to see the toxicity of these compounds to normal cells. The test results showed that both compounds had antiproliferation against MCF-7 cells with IC_{50} values of 6.3 $\mu\text{g/mL}$ and 4.1 $\mu\text{g/mL}$ respectively, indicating that both compounds were active as anticancer. The test results of the two compounds also showed the value of the Selectivity Index against Vero cells respectively of 5.2 and 23.3 which showed that the compounds used were not toxic to normal cells and it can be said that the two synthesized compounds can be candidates for anticancer drugs to be clinically tested in the future.

Keywords: diphenyltin(IV) di-(2-hydroxybenzoate), diphenyltin(IV) di-(3-hydroxybenzoate), antiproliferation, breast cancer, MCF-7.

**SINTESIS, KARAKTERISASI, DAN UJI ANTIPROLIFERASI
SENYAWA DIFENILTIMAH(IV) DI-(2-HIDROKSIBENZOAT) DAN
DIFENILTIMAH(IV) DI-(3-HIDROKSIBENZOAT) TERHADAP SEL
KANKER PAYUDARA *MICHIGAN CANCER FOUNDATION-7* (MCF-7)**

Oleh :

Amelia Mareta

**Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar
SARJANA SAINS**

Pada

**Jurusan Kimia
Fakultas Matematika dan Ilmu pengetahuan Alam**



**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2024**

Judul Penelitian : **SINTESIS, KARAKTERISASI, DAN UJI ANTIPROLIFERASI SENYAWA DIFENILTIMAH(IV) DI-(2-HIDROKSIBENZOAT) DAN DIFENILTIMAH(IV) DI-(3-HIDROKSIBENZOAT) TERHADAP SEL KANKER PAYUDARA MICHIGAN CANCER FOUNDATION-7 (MCF-7)**

Nama Mahasiswa : **Amelia Mareta**

Nomor Pokok Mahasiswa : **2017011047**

Program Studi : **Kimia**

Fakultas : **Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam**



1. Komisi Pembimbing

Prof. Sutopo Hadi, S.Si., M.Sc., Ph.D.
NIP. 197104151995121001

Dra. Ermin Katrin Harantung
NIP. 196308041988032003

**2. Ketua Jurusan Kimia FMIPA
a.n Sekretaris Jurusan Kimia FMIPA**

Dr. Mita Rilyanti, S.Si., M.Si.
NIP. 197205302000032000

MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

Ketua

: Prof. Sutopo Hadi, S.Si., M.Sc., Ph.D.



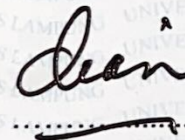
Sekretaris

: Dra. Ermin Katrin Harantung



Penguji

Bukan Pembimbing: Dr. Dian Herasari, M.Si.



2. Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam



Dr. Eng. Heri Satria, S.Si., M.Si.

NIP 197110012005011002

Tanggal Lulus Ujian Skripsi : 27 Mei 2024

SURAT PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Amelia Mareta
NPM : 2017011047
Jurusan : Kimia
Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Perguruan Tinggi : Universitas Lampung

Dengan ini menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa skripsi saya yang berjudul “Sintesis, Karakterisasi, dan Uji Antiproliferasi Senyawa Difeniltimah(IV) di-(2-hidroksibenzoat) dan Difeniltimah(IV) di-(3-hidroksibenzoat) Terhadap Sel Kanker Payudara *Michigan Cancer Foundation-7* (MCF-7)” adalah benar karya sendiri dan tidak keberatan jika sebagian atau seluruh data dalam skripsi tersebut digunakan oleh dosen atau program studi untuk kepentingan publikasi sesuai dengan kesepakatan.

Bandar Lampung, 27 Mei 2024



Amelia Mareta

NPM. 2017011047

RIWAYAT HIDUP



Amelia Mareta lahir di Kotabumi, pada tanggal 20 Maret 2002, anak kedua dari pasangan Ayah **Asli Syarif** dan Ibu **Mai Sari**. Penulis menempuh pendidikan di Taman Kanak-Kanak Dharma Wanita pada tahun 2008-2009, kemudian penulis melanjutkan pendidikan di SD Negeri 1 Ogan Lima pada tahun 2009-2015, penulis menempuh pendidikan Sekolah Menengah Pertama di SMPN 01 Abung Barat pada tahun 2015-2017, penulis kemudian melanjutkan pendidikan dengan mengambil jurusan IPA di SMA Negeri 1 Kotabumi pada tahun 2017-2020. Pada tahun 2020, penulis terdaftar sebagai mahasiswa jurusan Kimia, FMIPA, Universitas Lampung melalui jalur SBMPTN.

Penulis aktif sebagai Anggota Koperasi Mahasiswa Universitas Lampung tahun 2020-2022 dan aktif sebagai panitia pada beberapa kegiatan yang dilaksanakan, kemudian menjadi pengurus aktif Staff Dinas SPM Badan Eksekutif Mahasiswa FMIPA UNILA pada tahun 2022-2023 dan pernah menjadi ketua pelaksana Gerakan Mipa Peduli Lingkungan pada tahun 2022. Semasa kuliah juga penulis aktif mengikuti Program Kreativitas Mahasiswa (PKM), serta aktif dalam kegiatan sosialisasi perkuliahan ke beberapa sekolah yang ada di Lampung. Penulis juga aktif menjadi panitia pada kegiatan Karya Wisata Ilmiah XXXIII pada tahun 2021 yang dilaksanakan oleh BEM FMIPA UNILA. Penulis juga aktif mengikuti kegiatan kegiatan MBKM BKP Riset yang dilaksanakan pada bulan Agustus – Oktober 2023 di BRIN Pasar Jumat, Lebak Bulus, Jakarta Selatan.

MOTTO

“Bukan seberapa baik hasilnya, tapi seberapa besar kamu berusaha untuk mewujudkannya, apapun nanti hasilnya, banggalah terhadap setiap proses yang kamu lalui, hargai dirimu yang terus berusaha menjadi lebih baik dan ucapkan terima kasih pada dirimu yang tidak pernah menyerah”

Bayangkan, suatu hari, akhirnya kamu berhasil.

Setelah banyak bersabar, setelah banyak menangis, setelah banyak menerima rasa sakit, dihina, diremehkan, setelah masa-masa yang sulit itu, setelah badan yang dipaksa melebihi batasnya, setelah banyak mentalmu diserang, setelah kesepian yang panjang, setelah banyaknya perasaan yang tidak nyaman yang kamu tahan.

Karenanya tetaplah merajut mimpi-mimpimu.

Tidak apa-apa kalau harus mundur dulu, tidak apa-apa untuk sembuh dulu, tidak apa-apa untuk memulai lagi dari bawah.

Suatu hari kamu akan menangis karena telah kuat melewati semua ini.

PERSEMBAHAN

Segala Puji dan Syukur Kehadirat Allah *Subhanallahu Wa Ta'ala* yang selalu memberikan anugerah, nikmat, kesehatan, rahmat dan hidayah-Nya. Dengan penuh rasa syukur dan bangga kupersembahkan goresan tinta dalam karya kecilku ini sebagai tanda bakti dan cintaku kepada:

Ayah dan Ibu tercinta

Terima kasih untuk segala doa yang tiada henti, perjuangan yang tiada lelah, hingga pengorbanan yang tiada berujung. Terima kasih untuk segala cinta, kasih sayang, dukungan, perhatian, serta semangat yang selalu diberikan setiap waktu sehingga aku dapat tegak berdiri menjalani hari-hariku.

Untuk kakakku Cristin Malisa dan adikku Muhammad Qori yang selalu memberikan dukungan, semangat, dan keceriaan kepadaku dalam menyelesaikan karya ini.

Rasa hormat saya kepada:

Prof. Sutopo Hadi, S.Si, M.Sc., Ph.D.
Dra. Ermin Katrin Harantung

Terima kasih atas bimbingan, ilmu, nasihat, dan kesabaran dalam membimbing selama ini.

Bapak Ibu Dosen Jurusan Kimia FMIPA Universitas Lampung
Atas dedikasi dan ilmu yang telah diberikan kepada penulis selama menempih pendidikan di kampus.

Keluarga besar Chemistry 2020 dan sahabat Sejalan yang telah memberikan semangat dan bantuan, serta kebersamaan dalam suka maupun duka.

Serta

Almamaterku Tercinta
Universitas Lampung

SANWACANA

Puji dan syukur kepada Allah subhanahu wa ta'ala, karena atas rahmat, ridho, dan karunia-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul **“Sintesis, Karakterisasi, dan Uji Antiproliferasi Senyawa Difeniltimah(IV) di-(2-hidroksibenzoat) dan Difeniltimah(IV) di-(3-hidroksibenzoat) Terhadap Sel Kanker Payudara *Michigan Cancer Foundation-7 (MCF-7)*”** sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Sains pada Jurusan Kimia Universitas Lampung.

Selama proses penyusunan skripsi ini, penulis banyak mendapatkan doa, dukungan, semangat, bimbingan, serta saran dan masukan dari berbagai pihak sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan skripsi ini dengan baik. Teriring doa yang tulus dengan segala kerendahan hati, pada kesempatan ini penulis dengan hormat mengucapkan terima kasih kepada:

1. Cinta pertama dan pintu surgaku, Ayah Asli Syarif dan Ibu Mai Sari. Terima kasih atas segala doa dan segala dukungan yang tak pernah putus. Terima kasih telah mengantarkan ananda sampai di titik ini. Beliau memang tidak sempat merasakan pendidikan sampai bangku perkuliahan, namun beliau sudah berjuang untukku, membesarkanku, mendidikku sampai mendapatkan gelar sarjanaku. Semoga Allah SWT senantiasa menjaga kalian sampai melihatku berhasil dengan keputusanku sendiri. Hiduplah lebih lama.
2. Bapak Prof. Sutopo Hadi, S.Si., M.Sc., Ph.D. selaku Dosen Pembimbing I atas kebaikan, bimbingan, arahan, masukan, dan seluruh ilmu pengetahuan yang diberikan selama proses perkuliahan sampai dengan penyelesaian skripsi

3. Ibu Dra. Ermin Katrin Harantung selaku Dosen Pembimbing II, atas kebaikan, bimbingan, arahan, masukan, dan seluruh ilmu pengetahuan yang diberikan dalam proses penyelesaian skripsi.
4. Bapak Dr. Hendig Winarno, M.Sc. dan kak Susanto, M.Si. terima kasih atas segala ilmu yang diberikan kepada penulis selama menjalankan penelitian di BRIN Pasar Jumat, tak henti-hentinya saya ucapkan rasa syukur atas segala pertemuan, bimbingan, arahan dan kasih sayang yang diberikan kepada penulis yang mungkin sampai kapanpun tidak akan bisa penulis balas. Semoga kita semua dapat terus menjalin silaturahmi dan bisa bertemu di lain kesempatan.
5. Ibu Dr. Dian Herasari, M.Si. selaku Dosen Pembahas, atas masukan dan saran yang diberikan dalam proses penyelesaian skripsi.
6. Ibu Rinawati, Ph.D. selaku Pembimbing Akademik atas segala bimbingan, nasihat, serta motivasi yang telah diberikan kepada penulis.
7. Bapak Dr. Eng. Heri Satria, S.Si., M.Si. selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (FMIPA) Universitas Lampung.
8. Bapak Mulyono, Ph.D. selaku Ketua Jurusan Kimia Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung.
9. Bapak dan Ibu dosen Jurusan Kimia Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung yang telah memberikan ilmu, pengalaman, dan motivasi selama penulis menjalankan pendidikan di kampus.
10. Seluruh staf administrasi dan pegawai di lingkungan Jurusan Kimia, Dekanat FMIPA, serta Universitas Lampung yang senantiasa membantu dalam sistem akademik, perkuliahan, penelitian, serta penyusunan skripsi sehingga dapat terselesaikan dengan baik.
11. Saudariku dan adikku, Cristin Malisa dan Muhammad Qori yang selalu memberikan doa, semangat dan dukungan dalam setiap langkahnya.
12. Seluruh keluarga besar Sarkawi dan Muhammad Hasan yang selalu memberikan doa, bimbingan, semangat, dan dukungan.
13. Terima kasih untuk sahabat-sahabat sedari maba, Intan Aldara dan Siti Salwa Khotijah. Terima kasih untuk selalu bersedia direpotkan dan dilibatkan dalam

dunia perkuliahan ini, sukses selalu untuk kita semua, semoga tali pertemanan ini tetap terjalin sampai kapanpun.

14. Terima kasih untuk sahabat Sejalanku, partner asprakku Putri Ardila Buana untuk segala hal yang sudah dilalui bersama-sama, sudah bersedia menemani dan berbagi keluh-kesah selama proses perkuliahan. Terima kasih karena sudah selalu ada didalam setiap kebahagiaan dan permasalahan.
15. Terima kasih untuk teman-teman “BNN” Elsa Fitriainingsih, Ahmad Sulaiman, Mitha Nurmaya Angely, Siti Salwa Khotijah, Surya Ibrahim Samani, Muhammd Sabil dan Muhamad Dwi Fansang yang sudah membersamai sejak awal maba, dengan segala kehectican saat menugas, terima kasih sudah sangat berperan besar dari awal perjalanan kuliah sampai detik ini, semoga kalian sukses selalu dimanapun, dan jangan lupa info lokernya kakkk!
16. Terima kasih untuk M. Rafli Akbar, Fitriana Artika Sari, Dyasmin Dwi Larasati yang selalu bersedia berbagi dan mendengarkan semua keluh kesah penulis, terima kasih sudah menjadi orang baik, sehat-sehat ya kalian!
17. Kepada seseorang yang tak kalah penting kehadirannya, Muhammad Teuku Firmansyah Hatta. Terima kasih telah menjadi bagian dari perjalanan hidup penulis. Terima kasih untuk selalu bersedia membantu, direpotkan dan menjadi *support system* penulis untuk setiap hari-hari yang sulit dilalui. Terima kasih atas dukungan berupa materi, tenaga, pikiran dan semangat yang tiada henti kepada penulis.
18. Terima kasih untuk “Sutopo *Research '20*” untuk segala partisipasi kalian dalam menyelesaikan penelitian ini, sukses selalu untuk kita semua.
19. Terima kasih untuk teman-teman sejalan semasa putih abu-abu, Adel, Anti, Hanipa, Salwa dan Desi. Terima kasih sudah selalu bersedia menjadi tempat untuk menampung segala kepusingan perkuliahan yang penulis rasakan, terima kasih untuk selalu mengajak penulis untuk “*healing*” sejenak dari hiruk pikuk perkuliahan ini. Terima kasih untuk selalu menghibur dan selalu merayakan dalam setiap momen yang penulis lewati.
20. Keluarga besar kelas Kimia C 2020 dan keluarga besar angkatan *Chemistry 2020* Universitas Lampung.

21. Serta seluruh pihak yang tidak dapat dituliskan satu per satu.
22. Dan yang terakhir, penulis ucapkan terima kasih tak terhingga kepada diri sendiri “Amelia Mareta”. Terima kasih telah tumbuh baik sampai hari ini, waktu yang menemani kita memang terasa lebih cepat sebab kita tidak pernah memiliki kesempatan untuk berangan-angan. Kita memang belum sampai pada tujuan yang diharapkan, namun setidaknya perjalanan di tahun ini sudah mampu dilewati dengan baik. Barangkali dalam hidup yang rumit ini, kamu sudah lebih dewasa untuk menata hal-hal yang berantakan di kepalamu. Oleh sebab itu, aku bersyukur kamu tetap memilih untuk melanjutkan hidup mesti dunia tidak selalu berpihak padamu. “Ketika ditengah jalan, merasa semangatmu berkurang, ingatlah pertama kali kamu memulai ini demi apa dan untuk siapa. Mari kita selesaikan ini semua, berhasil atau tidak, setidaknya kita sudah bertarung dengan hebat”.

Penulis menyadari bahwa dalam penulisan skripsi ini masih terdapat beberapa ketidaksempurnaan, akan tetapi penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat untuk perkembangan ilmu pengetahuan di masa depan.

Bandar Lampung, 27 Mei 2024

Amelia Mareta

DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR TABEL	vi
DAFTAR GAMBAR.....	viii
DAFTAR LAMPIRAN	viii
I. PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Tujuan Penelitian.....	4
1.3. Manfaat Penelitian.....	4
II. TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1. Senyawa Organologam	5
2.2. Senyawa Organotimah	7
2.2.1. Senyawa Organotimah Halida	8
2.2.2. Senyawa Organotimah Hidroksida dan Oksida	8
2.2.3. Senyawa Organotimah Karboksilat	9
2.3. Sintesis Senyawa Organotimah	9
2.4. Asam 2-Hidroksibenzoat.....	10
2.5. Asam 3-Hidroksibenzoat.....	11
2.6. Aplikasi Senyawa Organotimah.....	11
2.7. Analisis Senyawa Organotimah	12
2.7.1. Analisis Menggunakan Spektrofotometer <i>UV-Vis</i>	12
2.7.2. Analisis Menggunakan Spektrofotometer FT-IR	14
2.7.3. Analisis Menggunakan Spektrometer ¹ H-NMR dan ¹³ C-NMR.....	15
2.7.4. Analisis Unsur Menggunakan <i>Microelemental analyzer</i>	18
2.8. Uji Antiproliferasi Senyawa Organotimah(IV) Terhadap Sel MCF-7 Dengan Metode Hitung Langsung (<i>Direct Counting</i>).....	19
2.9. Analisis Probit	21

2.10. Kanker Payudara	22
2.11. Sel Vero	23
2.12. Pengobatan Kanker	24
2.13. Obat Antikanker	25
III. METODE PENELITIAN	27
3.1. Waktu dan Tempat Penelitian	27
3.2. Alat dan Bahan	27
3.3. Prosedur Kerja	28
3.3.1. Sintesis dan Karakterisasi Senyawa Difeniltimah(IV) di-(2-Hidroksibenzoat dan Difeniltimah(IV) di-(3-Hidroksibenzoat).	28
3.3.2. Uji Antiproliferasi Sel MCF-7	28
3.3.3. Analisis Probit	31
IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	32
4.1. Sintesis Senyawa Difeniltimah(IV) di-(2-Hidroksibenzoat) dan Difeniltimah(IV) di-(3-Hidroksibenzoat)	32
4.2. Karakterisasi Senyawa Difeniltimah(IV) di-(2-Hidroksibenzoat) dan Difeniltimah(IV) di-(3-Hidroksibenzoat)	33
4.2.1. Karakterisasi Spektrofotometer <i>UV-Vis</i>	33
4.2.2. Karakterisasi Spektrofotometer FTIR	36
4.2.3. Karakterisasi Spektrofotometer ¹ H-NMR dan ¹³ C-NMR	38
4.2.4. <i>Microelemental Analysis</i>	42
4.3. Uji Antiproliferasi Sel MCF-7	43
V. KESIMPULAN DAN SARAN	53
5.1. Kesimpulan	53
5.2. Saran	54
DAFTAR PUSTAKA	55
LAMPIRAN	62

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Serapan λ_{maks} Senyawa Organotimah(IV) Karboksilat.	13
2. Data Jenis Ikatan Senyawa Organotimah (IV) Karboksilat.	15
3. Nilai Geseran Kimia Untuk $^1\text{H-NMR}$ dan $^{13}\text{C-NMR}$	18
4. Data Hasil Analisis Perbandingan Spektrum UV-Vis Senyawa Difeniltimah(IV) Oksida dan Senyawa Hasil Sintesis.	35
5. Data hasil analisis Spektrum FTIR senyawa Difeniltimah(IV) oksida, Difeniltimah(IV) di-(2-hidroksibenzoat), dan Difeniltimah(IV) di-(3-hidroksibenzoat)	38
6. Data Pergeseran Kimia $^1\text{H-NMR}$ dan $^{13}\text{C-NMR}$ Senyawa Difeniltimah(IV) di-(2-hidroksibenzoat) dan Difeniltimah(IV) di-(3-hidroksibenzoat).	42
7. Data Persentase Komposisi Unsur Senyawa Hasil Sintesis Secara Teoritis Berbanding Hasil Analisis.	43
8. Nilai IC_{50} Senyawa Difeniltimah(IV) di-(2-hidroksibenzoat) dan Difeniltimah(IV) di-(3-hidroksibenzoat) Terhadap Sel MCF-7.	49
9. Nilai IC_{50} Senyawa Difeniltimah(IV) di-(2-hidroksibenzoat) dan Difeniltimah(IV) di-(3-hidroksibenzoat) Terhadap Sel Vero.	49
10. Perbandingan Nilai Indeks Selektivitas Vero Terhadap Sel MCF-7.	50
11. Kategori Aktivitas Antikanker Senyawa Murni	51
12. Nilai Probit	68
13. Data Perhitungan Sel Hidup MCF-7 Sampel Difeniltimah(IV) di-(2-hidroksibenzoat).	69

14. Nilai Log Konsentrasi dan Probit Sampel Difeniltimah(IV) di-(2- hidroksibenzoat) Terhadap Sel MCF-7.....	69
15. Data Perhitungan Sel Hidup MCF-7 Sampel Difeniltimah(IV) di-(3- hidroksibenzoat).	71
16. Nilai Log Konsentrasi dan Probit Sampel Difeniltimah(IV) di-(3- hidroksibenzoat) Terhadap Sel MCF-7.....	71
17. Data Perhitungan Sel Hidup Vero Sampel Difeniltimah(IV) di-(2- hidroksibenzoat).	73
18. Nilai Log Konsentrasi dan Probit Sampel Difeniltimah(IV) di-(2- hidroksibenzoat) Terhadap Sel Vero.	73
19. Data Perhitungan Sel Hidup Vero Sampel Difeniltimah(IV) di-(3- hidroksibenzoat).	75
20. Nilai Log Konsentrasi dan Probit Sampel Difeniltimah(IV) di-(3- hidroksibenzoat) Terhadap Sel Vero.	75
21. Perbandingan Indeks Selektivitas Sel Vero Terhadap Sel Kanker	77

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Sintesis Difeniltimah(IV) Dibenzoat.....	10
2. Struktur Asam 2-hidroksibenzoat.....	10
3. Struktur Asam 3-hidroksibenzoat.....	11
4. Skema Transisi Elektronik dari Tingkat Energi Rendah ke Tingkat	12
5. Perhitungan Sel Menggunakan <i>Direct Counting</i> dengan <i>Haemocytometer</i> <i>Neubauer Improved</i>	20
6. Visualisasi Sel Normal dan Sel Kanker	22
7. Sel MCF-7.....	23
8. Bentuk Morfologi Sel Vero	24
9. Diagram Alir Penelitian.....	31
10. Kristal kering (1) Difeniltimah(IV) di-(2-Hidroksibenzoat) dan (2) Difeniltimah(IV) di-(3-Hidroksibenzoat) Hasil Sintesis.....	33
11. Spektrum UV-Vis hasil karakterisasi (1) Difeniltimah(IV) di-(2- hidroksibenzoat) dan (2) Difeniltimah di-(3-hidroksibenzoat) dengan spektrum (a) sebagai senyawa awal dan spektrum (b) senyawa hasil sintesis.....	34
12. Spektrum FTIR hasil karakterisasi (1) Difeniltimah(IV) di-(2-hidroksibenzoat) dan (2) Difeniltimah di-(3-hidroksibenzoat) dengan spektrum (a) sebagai senyawa awal dan spektrum (b) senyawa hasil sintesis.	37
13. Struktur dan Penomoran Senyawa (1) Difeniltimah(IV) di-(2- Hidroksibenzoat) dan (2) Difeniltimah(IV) di-(3-Hidroksibenzoat).....	39
14. Spektrum (a) $^1\text{H-NMR}$ dan (b) $^{13}\text{C-NMR}$ Senyawa Difeniltimah(IV) di-(2- hidroksibenzoat).	39
15. Spektrum (a) $^1\text{H-NMR}$ dan (b) $^{13}\text{C-NMR}$ Senyawa Difeniltimah(IV) di-(3- hidroksibenzoat).	40

16. Morfologi Sel (1) Sebelum dan (2) Sesudah Pemberian Sampel Senyawa. ...	48
17. Hasil Analisis Kandungan Unsur Senyawa Difeniltimah(IV) di-(2-hidroksibenzoat) dan Difeniltimah(IV) di-(3-hidroksibenzoat) Menggunakan <i>Microelemental Analyzer</i>	67
18. Kurva Regresi Linier Sampel Difeniltimah(IV) di-(2-hidroksibenzoat) Terhadap Sel MCF-7.	70
19. Kurva Regresi Linier Sampel Difeniltimah(IV) di-(3-hidroksibenzoat) Terhadap Sel MCF-7.	72
20. Kurva Regresi Linier Sampel Difeniltimah(IV) di-(2-hidroksibenzoat) Terhadap Sel Vero.....	74
21. Kurva Regresi Linier Sampel Difeniltimah(IV) di-(3-hidroksibenzoat) Terhadap Sel Vero.....	76

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Perhitungan Stoikiometri Reaksi.....	63
2. Perhitungan Rendemen Senyawa Organotimah(IV).....	65
3. Perhitungan Persentase Kandungan Unsur Teoritis	66
4. Hasil Karakterisasi <i>Microelemental Analyzer</i>	67
5. Nilai Probit Untuk Setiap %Inhibisi	68
6. Hasil Perhitungan IC ₅₀ Terhadap Sel MCF-7	69
7. Hasil Perhitungan IC ₅₀ Terhadap Sel Vero	73
8. Nilai Indeks Selektivitas Sel Vero Terhadap Sel Kanker.	77

I. PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Penyakit kanker yang disebabkan oleh pertumbuhan jaringan yang tidak normal akibat hilangnya mekanisme kontrol sel, termasuk salah satu penyebab kematian paling banyak kedua di dunia setelah serangan jantung (*American Cancer Society*, 2010), bahkan di Indonesia menjadi penyebab kematian pada urutan kelima setelah penyakit jantung, stroke, saluran pernapasan dan diare. Kanker payudara menempati urutan pertama dengan jumlah kasus terbanyak serta menjadi penyumbang kematian pertama akibat kanker. Menurut data *Global Cancer Observatory* (GCO) tahun 2020 perempuan merupakan kelompok dengan risiko tinggi terkena kanker payudara, tercatat kanker payudara menempati urutan tertinggi dengan 65.858 kasus dari total keseluruhan 396.914 kasus. Tingginya angka kanker payudara di Indonesia menjadi prioritas penanganan oleh pemerintah, namun demikian bukan berarti penanganan kanker lainnya diabaikan (Kementerian Kesehatan RI, 2022).

Ada banyak pilihan pengobatan kanker yang tersedia, tergantung pada jenis dan stadium kanker. Perawatan kanker meliputi pembedahan, terapi radiasi, kemoterapi, imunoterapi, terapi target, terapi hormon, dan transplantasi sel punca (Noor *et al.*, 2021). Namun, terapi kanker secara pembedahan tidak dapat dilakukan pada sel kanker yang telah menyebar, sementara pengobatan kemoterapi dan radiasi dapat menimbulkan efek samping. Oleh karena itu,

usaha pencarian agen dengan efek samping minimum sangat diperlukan, salah satunya dengan menggunakan senyawa organotin. Senyawa organotin monomer telah dipelajari sejak tahun 1929 sebagai agen antikanker potensial dan diyakini karena kesamaan sudut ikatannya dengan yang ada pada cisplatin. Studi yang lebih baru menunjukkan bahwa aktivitas senyawa organotin beragam dan mungkin tidak sama dengan cisplatin (Ullah *et al.*, 2019).

Senyawa organotin adalah senyawa yang mengandung sedikitnya satu ikatan kovalen C-Sn (Pellerito *and* Nagy, 2002). Berdasarkan beberapa penelitian yang telah dilakukan, diketahui senyawa organotin(IV) memiliki berbagai manfaat diantaranya sebagai antijamur (Hadi *et al.*, 2008), antimikroba (Hadi *et al.*, 2018), antikanker (Hadi *and* Rilyanti, 2010), antikorosi (Kurniasih *et al.*, 2015), dan antimalaria (Hadi *et al.*, 2018). Kereaktifan biologis dari senyawa organotin(IV) ditentukan oleh jumlah dasar dari gugus organik yang terikat pada atom pusatnya. Anion yang terikat pada senyawa organotin(IV), walau hanya sebagai penentu sekunder kereaktifan senyawa organotin(IV), namun dapat meningkatkan kereaktifan dalam uji biologis (Szorcik *et al.*, 2002).

Senyawa organotin (IV) semakin mendapat perhatian selama beberapa tahun terakhir karena kemungkinan penggunaannya sebagai agen kemoterapi non-platinum yang aktif secara biologis, yang mungkin memiliki toksisitas lebih rendah (Amir *et al.*, 2014), sifat ekskresi yang lebih baik dan efek samping yang lebih sedikit dibandingkan cisplatin. Senyawa ini, bahkan pada dosis rendah, mempunyai aktivitas antiproliferasi tinggi yang dalam beberapa kasus, lebih tinggi dibandingkan cisplatin. Investigasi telah dilakukan untuk menguji aktivitas antitumornya dan telah diamati bahwa beberapa turunan organotin menunjukkan sifat antitumor *in vitro* yang sangat menjanjikan, karena kemampuan mereka untuk mengikat protein (Attanzio *et al.*, 2020). Aktivitas antikanker *metallo drugs* organotin(IV) pada awalnya, diuji galur sel leukemia.

Ada ukuran kemampuan dan efektivitas obat untuk menghentikan pertumbuhan sel yang disebut *Inhibitory Concentration 50* (IC_{50}). *Inhibitory Concentration* adalah konsentrasi senyawa yang menghambat pertumbuhan proliferasi sel sebesar 50% dan menunjukkan potensi ketoksikan suatu senyawa terhadap sel (Carraher *and* Roner, 2014). Penelitian sebelumnya (Sutopo Hadi *et al.*, 2023) aktivitas antiproliferasi senyawa difeniltimah(IV) dihidroksibenzoat terhadap sel Leukimia L-1210 diperoleh nilai IC_{50} 10,3 $\mu\text{g/mL}$. Menurut (Sriwiryajan *et al.*, 2014 ; Geran *et al.*, 1972) mengungkapkan bahwa suatu senyawa murni digolongkan sangat aktif sebagai antikanker apabila memiliki nilai $IC_{50} \leq 4 \mu\text{g/mL}$, aktif $>4 - \leq 10 \mu\text{g/mL}$, sedang $>10 - \leq 30 \mu\text{g/mL}$ dan tidak aktif $>30 \mu\text{g/mL}$. Oleh sebab itu, pada penelitian ini dengan senyawa difeniltimah(IV) di-(2-hidroksibenzoat) dan difeniltimah(IV) di-(3-hidroksibenzoat) diharapkan IC_{50} yang diperoleh dapat lebih kecil dari penelitian sebelumnya.

Penelitian ini dilakukan untuk mensintesis dan mengkarakterisasi senyawa difeniltimah(IV) di-(2-hidroksibenzoat) dan difeniltimah(IV) di-(3-hidroksibenzoat). Gugus organik berupa fenil yang terikat pada atom pusat timah (Sn) diketahui memiliki aktivitas yang lebih kuat jika dibandingkan gugus butil (Ahmed *et al.*, 2002) dan semakin banyak jumlah gugus fenil akan berbanding lurus dengan peningkatan aktivitas organotimah tersebut. Selain itu, pemilihan ligan karboksilat pada penelitian ini didasarkan pada hasil penelitian (Elianasari dan Hadi, 2018) yang menunjukkan bahwa ligan karboksilat pada senyawa organotimah(IV) dapat memberikan aktivitas biologis yang baik. Senyawa yang diperoleh dikarakterisasi menggunakan spektrofotometer *Uv-vis*, spektrofotometer FTIR, spektrofotometer NMR dan analisis kandungan unsur menggunakan *Microelemental Analyzer*. Kedua senyawa tersebut diuji antiproliferasi terhadap sel kanker payudara *Michigan Cancer Foundation-7* (MCF-7) dan dibandingkan aktivitasnya terhadap sel *vero* (sel normal).

Prosedur untuk sintesis masing-masing senyawa organotin(IV) karboksilat pada penelitian ini diadopsi dari prosedur yang dilakukan oleh (Szorcik *et al.*, 2002 ; Pellerito *et al.*, 2006 ; Hadi and Rilyanti, 2010 ; Hadi dan Afriyani, 2017), sedangkan prosedur untuk pengujian aktivitas antiproliferasi diadopsi dari prosedur yang dilakukan oleh (Hadi and Rilyanti, 2010 ; Katrin dan Winarno, 2008).

1.2. Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Mendapatkan senyawa difeniltin(IV) di-(2-hidroksibenzoat) dan difeniltin(IV) di-(3-hidroksibenzoat).
2. Mengetahui karakteristik senyawa difeniltin(IV) di-(2-hidroksibenzoat) dan difeniltin(IV) di-(3-hidroksibenzoat) hasil sintesis.
3. Menguji aktivitas antiproliferasi dari senyawa difeniltin(IV) di-(2-hidroksibenzoat) dan difeniltin(IV) di-(3-hidroksibenzoat) terhadap sel kanker payudara MCF-7 dan membandingkannya dengan sel normal.

1.3. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian diharapkan dapat menambah pengetahuan terkait antiproliferasi senyawa difeniltin(IV) di-(2-hidroksibenzoat) dan difeniltin(IV) di-(3-hidroksibenzoat), dapat memberikan sumbangan, solusi serta dapat menjadi *new metal-based drugs* khususnya terhadap pengobatan kanker yang minim efek samping.

II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Senyawa Organologam

Senyawa organologam merupakan senyawa yang memiliki setidaknya satu ikatan langsung antara logam dengan atom karbon (C) dari senyawa organik. Bentuk ikatan pada senyawa organologam menjadikannya sebagai penghubung antara kimia anorganik dan organik. Suatu senyawa dengan logam yang hanya terikat dengan oksigen, belerang, nitrogen, ataupun halogen serta atom karbon yang bukan berasal dari senyawa organik seperti karbon dioksida dan karbon tetraklorida tidak termasuk senyawa organologam. Senyawa organologam tidak hanya berasal dari logam golongan utama, melainkan juga dapat berasal dari unsur lantanida, aktinida, dan metaloid. Karbon yang terdapat pada senyawa organologam memiliki sifat yang lebih elektronegatif dari kebanyakan logamnya, hal ini merupakan sifat yang umum terdapat pada senyawa organologam (Cotton *and* Wilkinson, 1980).

Senyawa organologam telah memainkan peran penting dalam katalisis dan sintesis organik, seringkali mengarah pada penggunaan reagen yang lebih efisien, hasil produk yang lebih tinggi, dan penggunaan energi yang lebih sedikit. Karena senyawa organologam mengandung logam dan ligan, metode sintesis secara umum dikelompokkan menjadi dua jenis: (1) reaksi antara spesies logam dan ligan (2) reaksi ligan dalam senyawa organologam menghasilkan ligan baru (Abbott *et al.*, 2017).

Sifat-sifat tertentu dari kompleks logam seperti kinetika (nilai tukar ligan) dan termodinamika (kekuatan ikatan logam-ligan, potensial redoks, dll.) dapat diatur dan dioptimalkan dengan baik dengan memvariasikan ion/atom logam pusat dan bilangan oksidasinya. Ligan juga memainkan peran penting dalam menentukan aktivitas biologis kompleks dan, karenanya, aktivitas kompleks juga dapat dimodulasi oleh berbagai letak ligan (Romero-Canelón *and* Sadler, 2013). Cisplatin tidak diragukan lagi merupakan kompleks logam paling terkenal dalam pengobatan berbagai kanker. Pengembangan obat antikanker berbasis logam selanjutnya diperluas ke obat lain yang menggunakan logam non-platinum dan ion logam. Akibatnya, reservoir besar ruthenium, tembaga, emas, paladium, besi, kobalt, titanium, galium, nikel, rhodium, iridium, timah, osmium, seng, vanadium, perak, renium, molibdenum, dan beberapa lantanida kompleks dikembangkan mengklaim sifat antikanker (Wani *et al.*, 2016).

Sifat dari organologam pada umumnya yakni adanya atom karbon yang bersifat lebih elektronegatif dari kebanyakan logam yang dimilikinya. Beberapa kecenderungan jenis-jenis ikatan yang terbentuk dari senyawa organologam yaitu :

1. Senyawaan ionik dari logam elektropositif
Senyawa ini akan terbentuk jika radikal pada logam terikat pada logam dengan keelektropositifan yang sangat tinggi, contohnya logam pada alkali atau alkali tanah.
2. Senyawaan yang memiliki ikatan $-\sigma$ (sigma)
Senyawa ini terbentuk dari senyawa yang memiliki ikatan σ antara gugus organik dengan atom logam bernilai elektropositif yang rendah.
3. Senyawaan yang terikat nonklasik
Dalam senyawa organologam dengan ikatan nonklasik ini terdapat jenis ikatan antara logam dengan karbon yang tidak dapat dijelaskan secara ikatan ionik atau pasangan elektron. Senyawa ini terbagi menjadi dua golongan:
 - a. Senyawa organologam yang terbentuk antara logam-logam transisi dengan alkena, alkuna, benzena, dan senyawa organik tak jenuh lainnya.

- b. Senyawa organologam yang memiliki gugus-gugus alkil berjembatan (Cotton *and* Wilkinson, 1980).

2.2. Senyawa Organotimah

Timah memiliki nomor atom 50 dengan massa atom relatif 118,710 gram/mol. Timah memiliki konfigurasi elektron [Kr] $4d^{10} 5s^2 5p^2$ sehingga umumnya memiliki bilangan oksidasi +4 atau Sn(IV). Senyawa organotimah adalah senyawa yang setidaknya memiliki satu atom karbon yang berikatan langsung dengan atom Sn (Gielen, 2002). Timah dalam bentuk senyawanya memiliki tingkat oksidasi +2 dan +4, tingkat oksidasi +4 lebih stabil dari pada +2. Pada tingkat oksidasi +4, timah menggunakan seluruh elektron valensinya, yaitu $5s^2 5p^2$ dalam ikatan, sedangkan pada tingkat oksidasi +2, timah hanya menggunakan elektron valensi $5p^2$ saja (Cotton *and* Wilkinson, 2007). Senyawa timah yang paling dikenal adalah turunan organotimah(IV) karena kestabilannya yang tinggi. Pada senyawa organotimah(IV), hibridisasi sp^3 dari orbital valensinya menyebabkan orientasi ikatan tetrahedral (Pellerito *and* Nagy, 2002).

Timah (Sn) memainkan peran utama dalam kemajuan organologam kimia, yang dimulai pada tahun 1949 dan dianggap sebagai agen yang efektif dalam kimia dengan menunjukkan berbagai aplikasi (Qureshi *et al.*, 2014). Senyawa organotimah(IV) dicirikan oleh adanya setidaknya satu ikatan kovalen C–Sn. Senyawa tersebut mengandung pusat (Sn) tetravalen dan diklasifikasikan sebagai mono-, di-, tri- dan tetraorganotimah(IV), bergantung pada jumlah gugus alkil (R) atau aril (Ar). Sifat gugus anion memiliki kepentingan sekunder dalam aktivitas biologis (Pellerito *et al.*, 2006). Senyawa organotimah cenderung terhidrolisis lebih lemah dibandingkan Si atau Ge, hal ini disebabkan oleh ikatan Sn–O yang dapat bereaksi dengan larutan asam. Senyawa organotimah tahan terhadap hidrolisis atau oksidasi pada kondisi normal walaupun dibakar menjadi SnO_2 , CO_2 , dan H_2O . Kemudahan putusanya ikatan Sn–C oleh halogen atau reagen lainnya bervariasi berdasarkan gugus

organiknya R (R=Bu, Ph, Et, Me), yang menurun dengan urutan sebagai berikut: n -Bu > Ph dan Et > Me, sedangkan di- n-butyltin > diphenyltin > diethyltin > dinoctyltin > dicyclohexyltin > acyclovir. Organotin(IV) karboksilat menunjukkan sitotoksik tertinggi aktivitas melawan garis sel tumor manusia (Hadjikakou *and* Hadjiliadis, 2009). Diketahui bahwa senyawa organotin(IV) terlihat aktivitas biologis yang kuat (Gielen, 2002).

Berikut ini adalah turunan-turunan senyawa organotin :

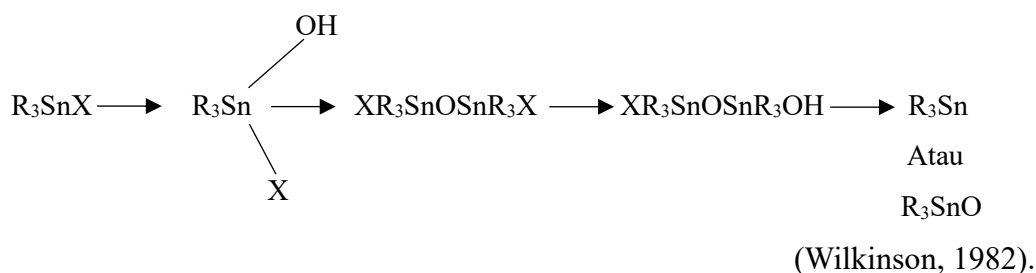
2.2.1. Senyawa Organotin Halida

Senyawa organotin halida dengan rumus umum R_nSnX_{4-n} ($n = 1-3$; $X = Cl, Br, I$) pada umumnya merupakan padatan kristalin dan sangat reaktif. Organotin halida ini dapat disintesis secara langsung melalui logam timah, Sn(II) atau Sn(IV) dengan alkil halida yang reaktif. Metode ini secara luas digunakan untuk pembuatan dialkiltin dihalida. Sintesis ini dapat ditinjau dari persamaan reaksi 1 berikut ini :



2.2.2. Senyawa Organotin Hidroksida dan Oksida

Produk kompleks yang diperoleh melalui hidrolisis dari trialkiltin halida dan senyawa yang berikatan R_3SnX , merupakan rute utama pada trialkiltin oksida dan trialkiltin hidroksida. Prinsip tahapan intermediet yang berlangsung ditunjukkan sebagai berikut :

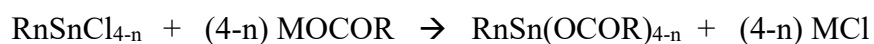


Senyawa organotimah hidroksida dan oksida yang digunakan dalam penelitian ini adalah senyawa difeniltimah(IV) oksida. Senyawa tersebut sebagai prekursor yang direaksikan dengan asam 2-hidroksi benzoat dan asam 3-hidroksibenzoat untuk menghasilkan senyawa difeniltimah(IV) di-(2-hidroksibenzoat) dan difeniltimah(IV) di-(3- hidroksibenzoat).

2.2.3. Senyawa Organotimah Karboksilat

Senyawa organotimah karboksilat umumnya dapat disintesis melalui dua cara dari organotimah oksida atau hidroksidanya dengan asam karboksilat, dan dari organotimah halida dengan garam karboksilat. Metode yang biasa digunakan adalah dengan menggunakan organotimah halida sebagai material awal.

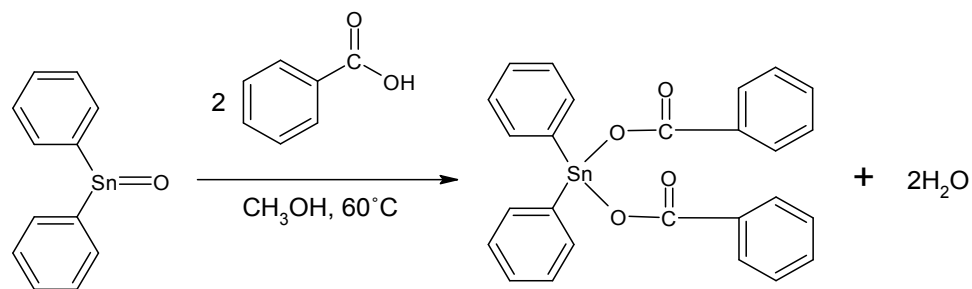
Organotimah halida direaksikan dengan garam karboksilat dalam pelarut sesuai, biasanya aseton atau karbon tetraklorida. Reaksi ditunjukkan pada persamaan reaksi 2 berikut ini :



(Wilkinson, 1982).

2.3. Sintesis Senyawa Organotimah

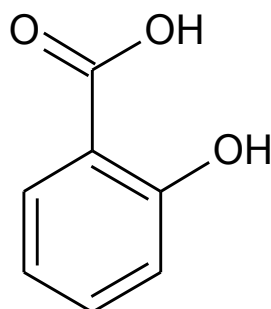
Sintesis senyawa organotimah(IV) benzoat yang umumnya menggunakan senyawa utama seperti organotimah(IV) oksida dan organotimah(IV) hidroksida yang direaksikan dengan suatu asam karboksilat tertentu. Reaksi dapat berlangsung sempurna melalui proses refluks pada suhu $\pm 60^\circ\text{C} - 61^\circ\text{C}$ selama 4 jam, dalam pelarut metanol (Hadi *and* Rilyanti, 2010). Adapun skema sintesis senyawa difeniltimah(IV) oksida ditunjukkan pada Gambar 1. Rendemen hasil sintesis senyawa organotimah(IV) benzoat dengan menggunakan metode ini rata-rata mencapai 90% (Hadi *et al.*, 2018).



Gambar 1. Sintesis Difeniltimah(IV) Dibenzoat (Hadi *et al.*, 2018).

2.4. Asam 2-Hidroksibenzoat

Asam 2-hidroksibenzoat merupakan senyawa golongan asam karboksilat yang memiliki rumus kimia C₇H₆O₃, di mana gugus OH berada pada posisi ortho terhadap gugus karboksil dan memiliki berat molekul sebesar 138 gram/mol. Asam 2-hidroksibenzoat kurang larut dalam air (2 g/L pada 20°C). Berikut adalah struktur asam 2-hidroksibenzoat ditunjukkan oleh Gambar 2.



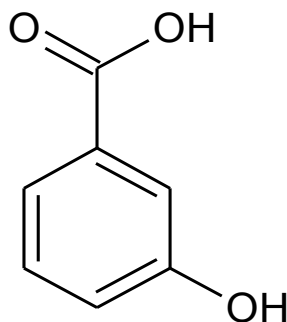
Gambar 2. Struktur Asam 2-hidroksibenzoat.

Asam 2-hidroksibenzoat atau asam ortho-hidroksibenzoat dapat dihasilkan melalui reaksi glukosilasi, metilasi atau hidroksilasi dari cincin aromatik. Asam 2-hidroksibenzoat dan derivatnya dikenal dapat mengurangi rasa sakit, demam, membantu mengobati banyak penyakit inflamasi, mencegah penyakit jantung dan serangan jantung koroner. Selain itu, asam 2-hidroksibenzoat juga diketahui memiliki efek sebagai antiinflamasi dan antirematik pada manusia. Karena sifatnya yang sangat iritatif, penggunaannya secara oral dihindari. Telah banyak dilakukan berbagai modifikasi struktur untuk memperkecil efek samping dan

meningkatkan aktivitas senyawa ini. Modifikasi struktur yang dilakukan yaitu pada gugus karboksil, gugus hidroksi fenolik, maupun pada cincin benzena. Senyawa hasil modifikasi gugus hidroksi fenolik antara lain asam asetil salisilat yang berkhasiat sebagai analgesik-antipiretik, antiinflamasi dan antiplatelet. (Rudyanto dkk., 2005).

2.5. Asam 3-Hidroksibenzoat

Asam 3-hidroksibenzoat atau asam meta-hidroksibenzoat memiliki nama IUPAC *3-hydroxybenzoic acid*. Asam 3-hidroksibenzoat sedikit larut dalam air, mudah larut dalam etanol panas (95%) p.a., dalam eter p.a., larutan alkali hidroksida dan larutan asam gliserin. Asam 3-hidroksibenzoat memiliki titik leleh sebesar 203°C dan memiliki molekul 138 gram/mol. Struktur asam 3-hidroksibenzoat ditunjukkan oleh Gambar 3.



Gambar 3. Struktur Asam 3-hidroksibenzoat.

2.6. Aplikasi Senyawa Organotimah

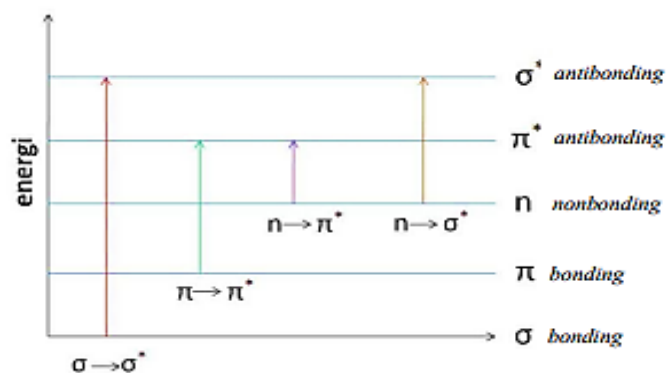
Senyawa organotimah dikenal memiliki aplikasi di berbagai bidang. Di antara berbagai kompleks organotimah dengan molekul biologi, kompleks organotimah karboksilat diketahui memiliki aktivitas biologis yang lebih kuat dibandingkan dengan kompleks lainnya, diantaranya menunjukkan aktivitas sebagai disinfektan (Susangka *et al.*, 2022), antitumor (Banti *et al.*, 2019), antifungi (Hadi *et al.*, 2021), antioksidan (Arraq *et al.*, 2023), antikanker (Hadi *et al.*, 2023), antibakteri (Ardhiyansyah *et al.*, 2020), dan antimalaria (Hadi *et al.*, 2018).

2.7. Analisis Senyawa Organotimah

2.7.1. Analisis Menggunakan Spektrofotometer *UV-Vis*

Spektrofotometri Sinar Tampak adalah pengukuran energi cahaya oleh suatu sistem kimia pada panjang gelombang tertentu. Spektrofotometri digunakan untuk mengukur besarnya energi yang diabsorpsi atau diteruskan. Sinar radiasi monokromatik akan melewati larutan yang mengandung zat yang dapat menyerap sinar radiasi tersebut (Harmita, 2006). Pada spektroskopi *UV-Vis*, senyawa yang dianalisis akan mengalami transisi elektronik sebagai akibat penyerapan radiasi sinar UV dan sinar tampak oleh senyawa yang dianalisis. Interaksi sinar ultraviolet menghasilkan transisi elektronik dari elektron-elektron ikatan, baik ikatan sigma (σ) dan pi (π) naupun elektron non ikatan (n) yang berada dalam molekul organik.

Transisi elektronik yang terjadi merupakan perpindahan elektron dari orbital ikatan atau non ikatan ke tingkat orbital antiikatan atau disebut dengan tingkat tereksitasi, skema tersebut ditunjukkan melalui Gambar 4.



Gambar 4. Skema Transisi Elektronik dari Tingkat Energi Rendah ke Tingkat Energi yang Lebih Tinggi (Suhartati, 2017).

Panjang gelombang serapan merupakan perbedaan tingkat-tingkat energi dari orbital-orbital elektron. Agar elektron pada ikatan sigma dari tingkat dasar tereksitasi menuju tingkat tereksitasi maka diperlukan energi paling tinggi dan memberikan serapan pada rentang 120-200 nm, daerah ini dikenal sebagai daerah

ultraviolet hampa, karena pengukurannya tidak boleh ada udara, sehingga sukar dilakukan dan relatif tidak banyak memberikan keterangan untuk penentuan struktur. Di atas 200 nm merupakan daerah eksitasi elektron dari orbital p, orbital d, dan orbital π terutama sistem π terkonjugasi. Kegunaan spektrofotometer *UV-Vis* ini terletak pada kemampuannya mengukur jumlah ikatan rangkap atau konjugasi aromatik di dalam suatu molekul. Spektrofotometer ini dapat secara umum membedakan diena terkonjugasi dari diena tidak terkonjugasi, diena terkonjugasi dari triena dan sebagainya. Letak serapan dapat dipengaruhi oleh substituen dan terutama yang berhubungan dengan substituen yang menimbulkan pergeseran dalam diena terkonjugasi dan senyawa karbonil (Sudjadi, 1985).

Pada spektroskopi *UV-Vis*, spektrum tampak (*vis*) terentang dari sekitar 400 nm (ungu) - 750 (merah) sedangkan spektrum *ultraviolet (UV)* terentang dari 200-400 nm. Informasi yang diperoleh adalah adanya ikatan rangkap atau ikatan terkonjugasi dan gugus kromofor yang terikat pada ausokrom. Semua molekul dapat menyerap radiasi dalam daerah *UV-Vis* karena mereka mengandung elektron yang dapat dieksitasikan ke tingkat energi yang lebih tinggi. Panjang gelombang terjadinya adsorpsi tergantung pada kekuatan elektron terikat dengan kuat dan diperlukan radiasi berenergi tinggi atau panjang gelombang yang pendek atau eksitasinya. Data Serapan λ_{maks} senyawa organotin(IV) karboksilat ditunjukkan oleh Tabel 1.

Tabel 1. Serapan λ_{maks} Senyawa Organotin(IV) Karboksilat.

Senyawa	λ_{maks} (nm)	
	$\pi \rightarrow \pi^*$	$n \rightarrow \pi^*$
$[(C_6H_5)_2SnO]$	215	262
$[(C_6H_5)_2Sn(2-C_6H_4(OH)COO)_2]$	-	302
$[(C_6H_5)_2Sn(3-C_6H_4(OH)COO)_2]$	212	297

(Hadi dan Afriyani, 2017).

2.7.2. Analisis Menggunakan Spektrofotometer FT-IR

Spektroskopi *Fourier Transform-Infra Red* (FTIR) atau spektroskopi inframerah adalah metode analisis berdasarkan prinsip interaksi suatu senyawa dengan radiasi elektromagnetik yang menghasilkan suatu getaran (vibrasi) dari suatu ikatan kimia poliatomik atau gugus fungsional senyawa kimia (Moros *et al.*, 2010). Prinsipnya ketika cahaya infra merah berinteraksi dengan sampel, molekul yang saling terikat akan mengalami regangan dan tekukan. Getaran ulur adalah suatu gerakan berirama di sepanjang sumbu ikatan sehingga jarak antar atom bertambah atau berkurang. Getaran tekuk dapat terjadi karena perubahan sudut-sudut ikatan antara ikatan-ikatan pada sebuah atom, atau karena gerakan sebuah gugusan atom terhadap sisa molekul tanpa gerakan relatif atom-atom di dalam gugusan. Contohnya liukan (*twisting*), goyangan (*rocking*).

Asam karboksilat mempunyai dua karakteristik absorpsi IR yang membuat senyawa -COOH dapat diidentifikasi dengan mudah. Gugus -O-H dari golongan karboksil diabsorpsi pada daerah 2500 sampai 3300 cm^{-1} , dan gugus -C=O yang ditunjukkan diabsorpsi di antara 1710 sampai 1750 cm^{-1} (McMurry, 2008). Hasil spektrum menunjukkan absorbansi dan transmisi molekul yang menggambarkan rekaman data molekul dari sampel. Kelebihan analisis dengan Spektrofotometer FTIR ini adalah tidak ada rekaman data yang sama untuk tiap molekul yang berbeda sehingga dapat digunakan untuk berbagai tipe analisis (Day dan Underwood, 2001).

Energi dari vibrasi molekul berhubungan dengan daerah inframerah. Vibrasi molekul dapat dideteksi dan diukur dengan spektrum inframerah. Penggunaan spektrum inframerah untuk penentuan struktur senyawa biasanya pada bilangan gelombang 650 - 4.000 cm^{-1} dan panjang gelombang 15,4 – 2,5 μm . Daerah di bawah frekuensi 650 cm^{-1} dinamakan inframerah jauh dan di atas frekuensi 4.000 cm^{-1} dinamakan inframerah dekat. Letak puncak serapan umumnya digunakan satuan bilangan gelombang (cm^{-1}) dan hanya sebagian kecil menggunakan panjang gelombang (μm) (Sudjadi, 1985).

Pada spektroskopi IR, radiasi inframerah dilewatkan terhadap sampel. Molekul-molekul senyawa pada sampel akan menyerap seluruh atau sebagian radiasi. Penyerapan berhubungan dengan adanya sejumlah vibrasi yang terkuantisasi dari atom yang berikatan secara kovalen pada molekul-molekul itu. Penyerapan juga berhubungan dengan adanya perubahan momen ikatan kovalen saat terjadi vibrasi. Bila radiasi diserap sebagian atau seluruhnya, radiasi akan diteruskan. Detektor menangkap radiasi dan mengukur intensitasnya (Supriyanto, 1999). Terdapat dua jenis informasi yang dapat dimanfaatkan dalam spektrum IR, yaitu informasi daerah gugus fungsi ($4000-1600\text{ cm}^{-1}$) dan daerah sidik jari ($1000-1500\text{ cm}^{-1}$).

Pada sintesis senyawa organotin(IV), reaksi dapat dilihat pada perubahan spektrum FTIR dari ligan, senyawa awal, serta senyawa akhir. Hal yang harus diperhatikan yakni adanya vibrasi ulur Sn-O pada bilangan gelombang $500-400\text{ cm}^{-1}$ dan Sn-C pada bilangan gelombang $500-600\text{ cm}^{-1}$ (Sudjadi, 1985). Munculnya puncak karbonil senyawa akhir menunjukkan telah terjadinya reaksi senyawa awal dengan ligan asam karboksilat. Data jenis ikatan serta nilai bilangan gelombang dari senyawa organotin(IV) karboksilat ditunjukkan pada Tabel 2.

Tabel 2. Data Jenis Ikatan Senyawa Organotin (IV) Karboksilat.

Jenis Ikatan	Bilangan Gelombang (cm^{-1})
-Sn-O-	800-400
-Sn-O-C-	1250-1000
-O-H	3500-3100
Fenil	1479; 1428; 729
-C=O	1740-1650
-C=C-	1650-1450
-C-O-	1320-1210

(Hadi *et al.*, 2023).

2.7.3. Analisis Menggunakan Spektrometer ^1H -NMR dan ^{13}C -NMR

Spektroskopi *Nuclear Magnetic Resonance* (NMR) merupakan cara analisis yang berhubungan dengan sifat magnet dari inti atom. Konsep dasar spektroskopi NMR

disebabkan adanya fenomena dari inti atom yang memiliki medan magnet. Dalam medan magnet yang kuat, maka inti atom dapat berorientasi dengan tenaga potensial yang sesuai (Sudjadi, 1985).

Pada umumnya, karakterisasi yang sering digunakan dalam spektroskopi NMR adalah NMR jenis $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$. Karakterisasi menggunakan $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{CNMR}$ telah menjadi alat yang paling efektif untuk menentukan struktur semua jenis senyawa. Pergeseran kimia dapat dianggap sebagai ciri bagian tertentu struktur. Misalnya, pergeseran kimia proton dalam gugus metil sekitar 1 ppm apapun struktur bagian lainnya. Pada intensitas sinyal terintegrasi sebanding dengan jumlah inti yang relevan dengan sinyalnya. Hal ini akan sangat membantu dalam penentuan struktur, bahkan bila $^1\text{H-NMR}$ pergeseran kimia adalah satu satunya informasi yang dihasilkan oleh spektroskopi NMR, nilai informasi dalam penentuan struktural senyawa organik sangat besar maknanya. (Takeuchi, 2006).

NMR didasarkan pada serapan inti. Semua inti bermuatan dapat mengalami putaran (spin) pada sumbunya, sehingga menghasilkan dipol magnet di sepanjang sumbu dengan momentum magnetik (μ). Ketika inti tersebut diletakkan dalam medan magnet yang kuat, maka unsur akan mengalami rotasi pada sumbu intinya, hal ini mengakibatkan energi inti unsur pecah menjadi dua tingkat energi terkuantisasi. Prinsip resonansi magnet ini karena tidak setiap inti atom dalam molekul akan mengalami resonansi dengan frekuensi yang sama. Inti atom yang dikelilingi elektron menyebabkan perbedaan lingkungan antara satu inti dengan lainnya, sehingga frekuensi yang dihasilkan akan berbeda. Perputaran elektron valensi dari inti di dalam medan magnet akan menghasilkan medan magnet yang berlawanan dengan medan magnet yang digunakan. Semakin besar kerapatan elektron yang mengelilingi inti, semakin besar pula medan yang dihasilkan untuk melawan medan yang digunakan, sehingga inti merasakan medan magnet yang mengenainya menjadi lebih kecil dan inti akan mengalami presisi pada frekuensi yang lebih rendah (Kealey and Haines, 2002).

Hasil yang diperoleh dari spektrum ^{13}C -NMR yakni informasi mengenai keadaan lingkungan atom karbon tetangga, apakah dalam bentuk atom primer, sekunder, tersier, ataupun kuarternner. Sedangkan dari spektrum ^1H -NMR, hasilnya dapat diketahui jumlah atom hidrogen yang ada pada atom karbon tetangga, serta dapat diketahui beberapa jenis lingkungan hidrogen dalam molekul (Sudjadi, 1985). Instrumen NMR sangat akurat dalam menentukan struktur molekul senyawa organik maupun anorganik. Frekuensi dari instrumen NMR terdapat pada rentang 60×10^6 - 800×10^6 Hz. Pergeseran kimia (δ) suatu inti merupakan perbedaan frekuensi resonansi inti dan standar relatif terhadap standar, dengan satuan ppm (Hz/MHz atau 1 : 10⁶). Adanya perbedaan frekuensi ini diukur berdasarkan resonansi senyawa standar tetrametilsilan (TMS) pada ^1H -NMR dan ^{13}C -NMR. Senyawa TMS dipilih sebagai standar karena beberapa sifatnya, yaitu larut dalam semua jenis pelarut organik, inert, sangat mudah menguap, serta memiliki 12H dan 4C yang ekuivalen.

Nilai pergeseran kimia yang dihasilkan, diakibatkan adanya elektron dalam molekul menghasilkan *shielding effect* pada spin inti, karena memiliki arah medan magnet yang berlawanan dengan B_0 (medan magnet statis) sehingga memiliki nilai δ rendah dan serapannya terletak di atas medan (*upfield*). Atom dengan nilai δ rendah (dekat dengan TMS) disebut *shielded* atau terperisai. Sebaliknya, jika nilai δ tinggi disebut *deshielded* atau tidak terperisai. Keadaan *deshielded* dapat terjadi akibat adanya efek induksi medan magnet oleh atom yang bersifat elektronegatif (misalnya N atau O) atau anisotrop (misalnya alkena, alkuna, karbonil, dan aromatik). Efek induksi pada keadaan *deshielded* disebabkan oleh sirkulasi awan elektron yang searah dengan medan magnet luar B_0 , sehingga serapannya terletak di bawah medan (*downfield*) (Jenie dkk., 2014).

Berbagai pola pemisahan (*splitting pattern*) pada spektrum ^1H -NMR:

- a. Singlet, merupakan sinyal tunggal. Sinyal singlet dihasilkan bila sebuah proton tidak memiliki proton tetangga yang tidak ekuivalen.
- b. Doublet, merupakan sinyal yang terbelah menjadi sinyal rangkap. Dihasilkan bila sebuah proton memiliki satu proton tetangga yang tidak ekuivalen

- dengannya. Perbandingan luas kedua sinyalnya 1 : 1, tetapi bisa berbeda pada aril. Jarak antara kedua sinyal dinamakan tetapan kopling (J).
- c. Triplet, merupakan sinyal yang terdiri dari tiga sinyal atau triplet. Dihasilkan bila sebuah proton memiliki dua proton tetangga yang ekuivalen satu sama lain, tapi tidak ekuivalen dengan dirinya. Maka sinyal NMR (n+1), n merupakan banyaknya proton tetangga, sehingga $2 + 1 = 3$. Perbandingan luas kedua sinyalnya 1 : 2 : 1.
- d. Quartet, merupakan sinyal yang terdiri dari empat sinyal. Dihasilkan bila sebuah proton memiliki tiga proton tetangga ekuivalen satu sama lain, tetapi tidak ekuivalen dengan dirinya. Maka sinyal NMR (n + 1), sehingga $3 + 1 = 4$. Perbandingan luas kedua sinyalnya 1 : 3 : 3 : 1.

Berikut dapat dilihat nilai geseran kimia dari beberapa jenis senyawa dengan tetrametil silan (TMS) sebagai titik nol-nya pada Tabel 3.

Tabel 3. Nilai Geseran Kimia Untuk ^1H -NMR dan ^{13}C -NMR.

No.	Jenis Senyawa	^1H (ppm)	^{13}C (ppm)
1.	Alkana	0,5-0,3	5-35
2.	R-CH ₂ -NR ₂	2-3	42-70
3.	R-CH ₂ -SR	2-3	20-40
4.	R-CH ₂ -PR ₃	2,2-3,2	50-75
5.	R-CH ₂ -OH	3,5-4,5	50-75
6.	R-CH ₂ -NO ₂	4-4,6	70-85
7.	Alkena	4,5-7,5	100-150
8.	Aromatik	6-9	110-145
9.	Benzilik	2,2-2,8	18-30
10.	Ester		160-175

(Settle, 1997).

2.7.4. Analisis Unsur Menggunakan *Microelemental analyzer*

Mikroanalisis adalah penentuan kandungan unsur penyusun suatu senyawa yang dilakukan dengan menggunakan *microelemental analyzer*. Unsur yang umum ditentukan adalah karbon (C), hidrogen (H), nitrogen (N) dan sulfur (S). Sehingga alat ini biasanya dikenal sebagai CHNS *microelemental analyzer*.

Prinsip dasar dari *microelemental analyzer* yaitu sampel dibakar pada suhu tinggi. Produk yang dihasilkan dari pembakaran tersebut merupakan gas yang telah dimurnikan kemudian dipisahkan berdasarkan masing-masing komponen dan dianalisis dengan detektor yang sesuai. Pada dasarnya, sampel yang diketahui jenisnya, dapat diperkirakan beratnya dengan menghitung setiap berat unsur yang diperlukan untuk mencapai nilai kalibrasi terendah atau tertinggi. (Caprette, 2007). Senyawa yang disintesis dikatakan murni jika perbedaan hasil mikroanalisis dibandingkan perhitungan secara teori <1% (Annissa *et al.*, 2017).

2.8. Uji Antiproliferasi Senyawa Organotin(IV) Terhadap Sel MCF-7 Dengan Metode Hitung Langsung (*Direct Counting*)

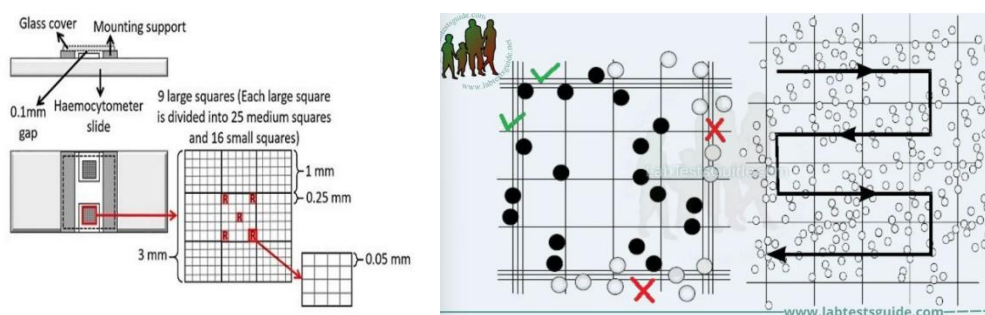
Proliferasi sel adalah perluasan populasi sel yang cepat karena pertumbuhan dan pembelahan sel. Antiproliferasi sel merupakan senyawa yang dapat menghambat proliferasi sel secara *in vitro*. Aktivitas antiproliferasi dapat dilihat dari jumlah sel yang masih hidup setelah diberi senyawa tersebut. Sementara itu, istilah antikanker digunakan untuk senyawa yang memiliki sifat toksik terhadap sel kanker yang diuji secara klinis terhadap manusia (Itharat *and* Oraikul, 2007).

Sel kanker terjadi akibat pertumbuhan dan pembelahan sel yang abnormal. Salah satu cara uji pendahuluan dalam penentuan senyawa sebagai antikanker adalah dengan uji daya hambat pertumbuhan sel kanker (Hoshino *et al.*, 1966). Metode umum yang digunakan untuk uji sitotoksik adalah metode perhitungan langsung (*direct counting*) dengan menggunakan larutan biru tripan (*trypan blue*). Ekstrak kasar isolat (kristal) dapat diuji secara langsung dalam biakan sel kanker payudara MCF-7. Sel dilarutkan dalam suatu larutan dan dialirkan dalam *haemocytometer neubauer improved*. Jumlah sel hidup dihitung di bawah mikroskop. Sel hidup terlihat sebagai bulatan bening dengan bintik biru inti sel di tengah bulatan, sedangkan sel mati terlihat sebagai bercak biru pekat yang bentuknya tidak teratur. Pengukuran aktivitas sitotoksik ditentukan nilai IC₅₀ dari ekstrak kasar tersebut, dimana menurut (Sriwiryajan *et al.*, 2014 ; Geran *et al.*, 1972) mengungkapkan bahwa suatu senyawa murni digolongkan sangat aktif sebagai antikanker apabila

memiliki nilai $IC_{50} \leq 4 \mu\text{g/mL}$, aktif $>4 - \leq 10 \mu\text{g/mL}$, sedang $>10 - \leq 30 \mu\text{g/mL}$ dan tidak aktif $>30 \mu\text{g/mL}$.

Penyelidikan biologis senyawa organotin(IV) didasarkan pada evaluasi viabilitas sel. Kematian sel dapat dievaluasi dengan *Trypan Blue* untuk membedakan sel yang hidup dari sel mati. Singkatnya, sel dibiakkan ke dalam media pertumbuhan, biakan diinkubasi dalam konsentrasi zat uji pada waktu 72 jam. Setelah menambahkan noda, sel dihitung di bawah mikroskop cahaya normal. Efek sitotoksik dihitung sebagai persentase sel mati positif pewarna *Trypan Blue* karena hilangnya permeabilitas membran, menggunakan sel normal sebagai kontrol (Pellerito *et al.*, 2006).

Prinsip metode perhitungan secara langsung menggunakan *haemocytometer neubauer improved* melibatkan pengenceran sampel sel untuk mencapai konsentrasi yang sesuai untuk perhitungan, memasukkan sampel encer dengan volume yang diketahui ke dalam ruang hitung dan menghitung sel dibawah mikroskop. Ruang hitung memiliki pola kisi yang terukir dipermukaannya, yang memungkinkan perhitungan jumlah sel diarea tertentu secara akurat. Bilik hitung terdiri dari 9 kotak besar yang masing-masing dibagi lagi jadi 16 kotak kecil, dengan kedalaman 0,1 mm yang memungkinkan lapisan sampel dapat didistribusikan keseluruh kisi. Berikut gambar bilik *haemocytometer* dan pola cara perhitungannya disajikan pada Gambar 5.



Gambar 5. Perhitungan Sel Menggunakan *Direct Counting* dengan *Haemocytometer Neubaer Improved* (Lab Tests Guide, 2023).

Kotak yang akan dihitung harus ditentukan yaitu 5 kotak kecil pada bagian kotak besar yang berada ditengah, hindari 3 kotak teratas karna mungkin tidak mewakili jika cairan tidak didistribusikan secara merata ke seluruh permukaan kaca objek saat dikeluarkan dari pipet. Metode yang digunakan :

1. Hitungan logis : menghitung di 4 kotak sudut dan kotak tengah kisi hemositometer
2. Hitungan mutlak : menghitung sel di 9 kotak hemositometer dengan pola zig zag, bagus digunakan untuk konsentrasi sel yang tinggi dalam sampel karna polanya mudah diikuti sehingga kecil kemungkinan untuk dilewatkan dan mengulang
3. Hitung cepat : menghitung sel dalam kotak yang letaknya bersebrangan

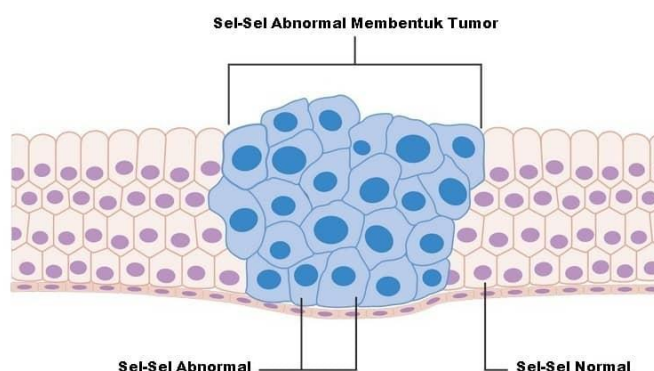
Aturan hitung tentang sel mana yang dihitung dalam kotak membantu memastikan bahwa sel yang sama tidak dihitung dua kali. Beberapa laboratirium menyertakan sel yang menyentuh batas atas dan kiri grid merupakan sel yang dihitung, sedangkan untuk sel yang menyentuh batas bawah dan kanan grid tidak boleh dihitung (*Lab Tests Guide*, 2023).

2.9. Analisis Probit

Analisis probit adalah model regresi khusus yang digunakan untuk menganalisis variabel respon binomial untuk mengetahui efektivitas suatu sampel dengan memplotkan kurva hubungan antara dosis dan respon pada berbagai konsentersasi, dan diperoleh kurva berbentuk sigmoid. Bliss mengembangkan ide untuk mengubah kurva tersebut ke dalam persamaan garis lurus. Pada tahun 1952 seorang profesor statistik bernama David Finney menggunakan ide Bliss dan menulis buku yang berjudul Analisis Probit. Sampai saat ini analisis probit masih digunakan untuk mengetahui hubungan antara dosis dan respon (*Chochran and David*, 1979).

2.10. Kanker Payudara

Kanker didefinisikan sebagai pertumbuhan sel abnormal di bagian tubuh mana pun yang dapat berkembang ketika mekanisme normal tubuh berhenti bekerja. Sel ekstra ini dapat membentuk massa jaringan, yang disebut tumor. Menurut *World Health Organization* (WHO), kanker dapat muncul karena interaksi antara faktor genetik dan 3 kategori agen eksternal, termasuk karsinogen fisik (*ultraviolet* dan radiasi pengion), karsinogen kimia (asbes, komponen asap tembakau, aflatoxin, dan arsenik) dan karsinogen biologis (infeksi dari virus, bakteri, atau parasit tertentu) (Blackadar, 2016). Berikut visualisasi perbandingan antara sel normal dengan sel-sel yang tumbuh secara abnormal membentuk sel kanker ditunjukkan pada Gambar 6.

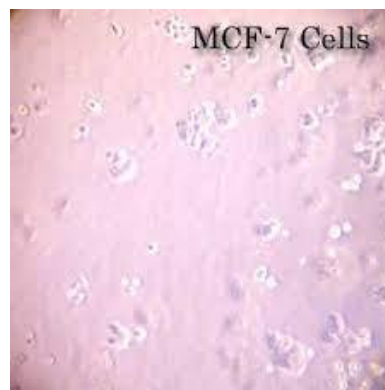


Gambar 6. Visualisasi Sel Normal dan Sel Kanker

Kanker payudara merupakan penyakit heterogen dengan berbagai subtype dan biologis yang beragam karakteristik yang menyebabkan respon yang berbeda terhadap perawatan klinis. Sebagian besar kanker payudara dimulai dari jaringan payudara yang terdiri dari kelenjar untuk produksi susu yang disebut lobulus, saluran yang menghubungkan lobulus ke puting, dan bisa dari jaringan lainnya di payudara yaitu jaringan lemak dan jaringan limfatik (*World Health Organization*, 2023). Terdapat beberapa jenis kultur sel kanker diantaranya adalah kanker payudara sel *Michigan Cancer Foundation-7* (MCF-7) yang dikembangkan oleh peneliti Herbert D. Soule di *Michigan Cancer Foundation* dari garis sel eksisi nodul dinding dada dan pleura efusi. Proses pengembangan garis sel yang

digunakan Soule relatif standar, dan kultur sel bintil yang berasal dari dinding dada segera ditumbuhi fibroblas dan dibuang. Namun, sel-sel dari efusi pleura awalnya tumbuh dalam suspensi dan akhirnya tumbuh membentuk lapisan tunggal pada plastik yang tumbuh berkelanjutan. Garis sel yang dihasilkan disebut MCF-7, dinamai menurut nama *Michigan Cancer Foundation*, dan mewakili ketujuh Soule upaya menghasilkan garis sel kanker.

MCF-7 telah berfungsi sebagai garis sel referensi mendasar untuk banyak penelitian genom, sebagian karena kemampuannya menghasilkan RNA/DNA dalam jumlah tak terbatas untuk memungkinkan validasi dan studi fungsional (Lee *et al.*, 2015). Sel MCF-7 memiliki karakteristik antara lain resisten terhadap doxorubicin, tidak mengekspresikan caspase-3, sel MCF-7 dapat mengalami apoptosis melalui aktivitas berurutan caspases-9, -7, dan -6, mengekspresikan reseptor estrogen (ER +), over ekspresi Bcl-2, serta ekspresi rendah terhadap P55 (TNFRI). Karakteristik tersebut membedakannya dengan sel kanker payudara lain, seperti sel T47D. Bentuk morfologi dari sel MCF-7 yang dilihat dari bawa mikroskop ditunjukkan pada Gambar 7.

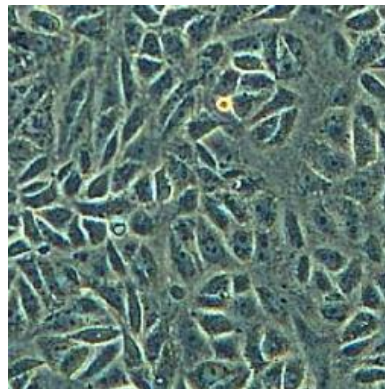


Gambar 7. Sel MCF-7 (MCF-7, 2023)

2.11. Sel Vero

Sel vero merupakan sel epitel non kanker. Sel vero diperoleh dari ginjal kera Afrika hijau (*Cercopithecus*) oleh Yasumura dan Kawakita di *Chiba University* Jepang. Sel vero termasuk sel monolayer berbentuk poligonal dan pipih, sel ini

immortal, *non tumorigenic* 19 fibroblastic cell. Sel vero biasa digunakan untuk mempelajari pertumbuhan sel, diferensiasi sel, sitotoksitas, dan transformasi sel yang diinduksi oleh berbagai senyawa kimia. Sel ini juga direkomendasikan untuk dijadikan sebagai sel model dalam mempelajari karsinogenesis secara *in vitro*. Kultur sel vero umumnya menggunakan media RPMI/DMEM dan diinkubasi pada suhu 37°C dalam inkubator dengan kandungan 5% CO₂ (Ammerman *et al.*, 2008). Bentuk morfologi sel Vero disajikan pada Gambar 8.



Gambar 8. Bentuk Morfologi Sel Vero (Ugiyadi *et al.*, 2014)

Pada penelitian ini sel vero digunakan sebagai pembanding terhadap sel MCF-7. Sel ini digunakan untuk melihat apakah senyawa yang diuji bersifat toksik atau tidak terhadap sel normal, hal ini dilihat dari nilai *Selectivity Index* (SI) dimana suatu senyawa dikatakan selektif membunuh sel kanker dibandingkan dengan sel vero apabila nilai hasil hambat sel vero dibagi dengan nilai hasil hambat sel kanker diperoleh nilai indeks selektivitasnya >3 (Weerapreeyakul *et al.*, 2012).

2.12. Pengobatan Kanker

Tergantung pada subtipe kankernya, ada berbagai strategi pengobatan yang dapat diakses: (1) operasi, (2) terapi hormon, (3) radioterapi, (4) terapi berbasis antibodi, dan (5) kemoterapi (Noor *et al.*, 2021). Dalam kemoterapi, keganasan disembuhkan dengan obat kimia, yang memiliki kemampuan untuk memblokir proliferasi sel dan menginduksi apoptosis sel. Semua karsinoma payudara tidak

memerlukan penerapan kemoterapi namun penting dalam keadaan tertentu, seperti sebelum (kemoterapi neoadjuvant) atau setelah pembedahan (kemoterapi adjuvan), atau pada tumor stadium lanjut di mana kemoterapi dapat menjadi strategi pengobatan kanker utama. Penerapan kemoterapi sitotoksik pada kanker payudara stadium lanjut dan awal membuat kemajuan dalam 20 tahun terakhir. Obat kemoterapi seperti 5-fluorouracil (5-FU), paclitaxel (PTX), mitoxantrone (MTX), cisplatin, dan doxorubicin (DOX) telah terbukti dapat menghambat laju pertumbuhan sel kanker dan membatasi fungsi metabolismenya. Namun, terdapat komplikasi terkait obat ini, karena sitotoksitasnya terhadap sel sehat/normal, telah mengurangi penerapan kemoterapi dalam terapi kanker. Sifat khas nanomaterial menjanjikan untuk mengalahkan beberapa keterbatasan pengobatan dalam terapi kanker payudara konvensional (Hekmat *et al.*, 2022).

2.13. Obat Antikanker

Obat antikanker adalah senyawa kemoterapik yang digunakan untuk pengobatan tumor/kanker. Obat antikanker sering dinamakan sebagai obat sitotoksik, sitotastik atau antineoplasma. Obat antikanker pertama yang digunakan adalah kortison kemudia prednison. Tahun 1940, senyawa glukokortikoid menunjukkan dapat menginduksi regresi tumor model kanker laboratorium (*murine lymphosarcoma*) dan leukimia akut (Beale and Block, 2011).

Diketahui bahwa cisplatin, senyawa kompleks organologam platinum pertama yang tersedia secara komersial, efektif terhadap limfosarkoma dan tumor pada pada kepala, leher dan organ reproduksi. Berbagai senyawa organotimah(IV) disurvei untuk aktivitas antitumor *in vivo* beberapa sel kanker pada tikus. Namun, banyak dari mereka ditemukan tidak aktif terhadap sel tumor padat lainnya (Yusof *et al.*, 2021). Antara 2016 dan 2021, beberapa artikel diterbitkan tentang efek organotimah pada sel kanker payudara. Misalnya, (Guo *et al.*, 2021) menunjukkan bahwa organotimah(IV) oksida dapat mencegah proliferasi sel MCF-7 dengan mitigasi potensi membran mitokondria, penonaktifan aktivitas katalase dan superoksida dismutase, penurunan regulasi p-PI3K/p-AKT/p-mTOR, dan ekspresi

berlebihan dari jalur pensinyalan Bax/Bcl-2. Selanjutnya (Ahamed *et al.*, 2018) melaporkan organotin(IV) oksida dapat menginduksi toksisitas pada sel MCF-7 melalui stress oksidatif yang dapat digambarkan sebagai terganggunya keseimbangan pro-oksidan/antioksidan dalam sel, mengakibatkan kerusakan oksidatif yang besar dan berkurangnya kelangsungan hidup sel.

Obat antikanker bekerja melalui berbagai macam mekanisme yang berbeda dengan tujuan memengaruhi pertumbuhan sel tumor, motilitas sel atau ketahanan hidup sel. Kelompok terbesar dan kelompok obat yang paling bervariasi mekanisme kerjanya adalah yang berinteraksi dengan DNA (Hardjono dkk., 2016). DNA adalah target antar sel utama untuk desain obat antikanker. Interaksi kompleks timah dengan DNA menyebabkan kerusakan DNA pada sel kanker, menghambat pembelahan sel yang berujung pada kematian sel (Amir *et al.*, 2014). Mekanisme yang tepat dari aksi organotin dalam mengendalikan pertumbuhan tumor tidak dipahami dengan baik (Wang *et al.*, 2017). Tapi mereka menginduksi kematian sel dengan tergantung dosis. Pada konsentrasi lebih tinggi mendorong perubahan degeneratif yang mengindikasikan nekrosis disertai kerusakan DNA secara acak (Xiao *et al.*, 2017).

III. METODE PENELITIAN

3.1. Waktu dan Tempat Penelitian

Sintesis dan karakterisasi Spektrofotometer *UV-Vis* telah dilakukan pada saat Praktik Kerja Lapangan (Mei – Oktober 2023) di Laboratorium Anorganik-Fisik, Jurusan Kimia, FMIPA, Universitas Lampung. Karakterisasi dengan Spektrofotometer IR juga telah dilakukan pada saat Praktik Kerja Lapangan dilakukan di UPT Laboratorium Terpadu Universitas Islam Indonesia. Penelitian ini dilanjutkan pada bulan Desember 2023 - Maret 2024 untuk mengkarakterisasi senyawa menggunakan Spektrofotometer $^1\text{H-NMR}$ dan $^{13}\text{C-NMR}$ serta analisis unsur *Microelemental Analyzer* di *School of Chemical Science and Food Technology*, Universitas Kebangsaan Malaysia. Kemudian dilanjutkan dengan uji aktivitas antiproliferasi yang dilakukan di Laboratorium Kimia, Badan Riset dan Inovasi Nasional (BRIN) Pasar Jumat, Lebak Bulus, Jakarta Selatan.

3.2. Alat dan Bahan

Peralatan yang digunakan dalam melakukan sintesis senyawa, yaitu neraca analitik, spatula, gelas ukur 100 mL, alat refluks, termometer $0^\circ\text{-}100^\circ\text{C}$, aluminium foil, penangas air, *hotplate stirrer*, botol vial 30 mL, desikator, dan oven. Instrumen Spektrofotometer *UV-Vis*, *Fourier Transform-Infra Red* (FTIR), $^1\text{H-NMR}$ dan $^{13}\text{C-NMR}$, serta *Microelemental Anayzer*. Peralatan yang digunakan dalam melakukan uji antiproliferasi, yaitu Erlenmeyer 1000 mL, neraca analitik, *magnetic stirrer*, pipet volume 10 mL, *syringe*, *filter*, mikropipet 10 μL , 100 μL dan 1000 μL , *laminar air flow*, botol kultur, inkubator CO_2 5%, *centrifuge*, *vortex*,

multi well plate tissue's culture 24 sumuran, *Haemocytometer Neubauer Improve* dan *inverted microscop*.

Bahan-bahan yang digunakan dalam sintesis senyawa, yaitu difenilimah(IV) oksida, asam 2-hidroksibenzoat, asam 3-hidroksibenzoat merek *Sigma-Aldrich*, dan metanol p.a. Bahan-bahan yang digunakan dalam melakukan uji antiproliferasi, yaitu akuades, akuabides, sampel senyawa, etanol, DMSO, media *Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM)*, *sodium bicarbonate*, *Fetal Bovine Serum (FBS)* 10%, *Phospat Buffer Saline (PBS)* 10%, indikator pH, kertas HVS, penisilin, enzim tripsin, *trypan blue*, cairan disinfektan (wipol), cairan sabun, sel vero, dan sel kanker payudara MCF-7 *Elabscience*[®].

3.3. Prosedur Kerja

3.3.1. Sintesis dan Karakterisasi Senyawa Difeniltimah(IV) di-(2-Hidroksibenzoat dan Difeniltimah(IV) di-(3-Hidroksibenzoat).

Prosedur sintesis senyawa didasarkan pada penelitian sebelumnya (Hadi *and* Rilyanti, 2010). Senyawa difeniltimah(IV) di-(2-hidroksibenzoat) dan difeniltimah(IV) di-(3-hidroksibenzoat) disintesis dari senyawa difeniltimah(IV) oksida masing-masing 1,0693 gram direaksikan dengan asam 2-hidroksibenzoat dan asam 3-hidroksibenzoat masing-masing sebanyak 1,0221 gram dalam 10 mL pelarut metanol p.a dan direfluks selama 4 jam dengan *hotplate stirrer* pada suhu 60°C - 61°C. Setelah refluks selesai, metanol diuapkan dan dikeringkan dalam desikator vakum ±3 bulan hingga diperoleh kristal kering konstan. Kristal kering dikarakterisasi dengan spektrofotometer *UV-Vis*, FTIR, ¹H-NMR dan ¹³C-NMR, analisis kandungan unsur dengan *microelemental analyzer*.

3.3.2. Uji Antiproliferasi Sel MCF-7

Prosedur pengujian antiproliferasi pada penelitian ini diadopsi dari prosedur yang dilakukan oleh (Hadi *and* Rilyanti, 2010 ; Katrin dan Winarno, 2008).

3.3.2.1. Persiapan Media

Pembuatan media untuk konsentrasi 1000 mL dilakukan dengan menggunakan sebanyak 10,4 gram (1 *pack*) media *Dulbecco's Modified Eagle's Medium* (DMEM) dilarutkan dalam 1000 mL aquabides steril dalam Erlenmeyer dan distirrer sampai homogen. Sebanyak 2,3 gram natrium bikarbonat ditambahkan, kemudian diuji pH dengan indikator pH hingga didapatkan pH 7-7,5 lalu media di saring dengan *syringe* dan *filter*. Untuk keperluan kultur sel, 15 mL FBS 10% ditambahkan ke dalam media yang dibuat.

3.3.2.2. Kultur Sel

Sebelum dilakukan uji antiproliferasi, sel yang akan diuji terlebih dahulu dikulturkan/dibiakkan dengan tujuan untuk memperbanyak jumlah sel tersebut. Kultur sel dilakukan dengan mengambil 10 mL media DMEM yang sudah diberi FBS 10% dimasukkan ke dalam botol kultur, kemudian ditambahkan 300 μ L antibiotik penisilin lalu ditambahkan 1000 μ L sel, selanjutnya botol kultur ditutup, diberi label serta tanggal pembiakan sel dan diinkubasi selama 72 jam pada suhu 37°C dalam inkubator 5% CO₂.

Setelah 72 jam, sel dipanen dengan membuang semua media yang terdapat dalam botol kultur, kemudia dicuci menggunakan 5 mL PBS 10% dan hasil bilasan tersebut dibuang kembali. Selanjutnya ditambahkan 3 mL tripsin dan diinkubasi selama 10 menit, lalu dipindahkan ke dalam tabung sentrifuse dan ditambahkan 3 mL media, lalu di sentrifugasi selama 2x10 menit. Selanjutnya media dibuang, ditambahkan 5 mL media baru, kemudian di *vortex* lalu dipindahkan ke dalam *cryotub vials* ukuran 1,8 mL dan disimpan didalam *freezer* dengan suhu -80°C.

3.3.2.3. Uji Antiproliferasi

Sel kanker MCF-7 dan sel Vero yang digunakan diperoleh dari *Elabscience*[®]

Amerika Serikat sebuah perusahaan yang mengembangkan serangkaian antibodi terkait penelitian antikanker. Pengujian aktivitas terhadap masing-masing sampel uji yang dilarutkan dalam DMSO. Pengujian aktivitas antiproliferasi sampel isolat terhadap sel MCF-7 dilakukan dengan 5 variasi konsentrasi yaitu 0 ; 0,5 ; 1 ; 4 dan 8 µg/mL, yang selanjutnya dibandingkan aktivitas sitotoksiknya terhadap sel normal dengan variasi konsentrasi 0 ; 0,5 ; 1 ; 4 ; 8 ; 32 ; dan 128 µg/mL.

Pada kontrol positif sebanyak 1 mL media dimasukkan ke dalam *multi well plate tissue's culture* setiap sumuran, lalu dipipet dan dimasukkan 100 µL sel yang sebelumnya sudah dibiakkan dan ditambahkan 10 µL sampel isolat, kemudian ditambahkan 30 µL antibiotik penisilin. Sebagai kontrol negatif (konsentrasi 0), dilakukan perlakuan yang sama dengan mengubah sampel isolat menggunakan 10 µL DMSO. Percobaan dilakukan triplo, selanjutnya suspensi sel yang telah diisi zat uji plat ditutup dan dibungkus kertas HVS, kemudian diinkubasi selama 72 jam pada suhu 37°C dalam inkubator 5% CO₂. Semua perlakuan dilakukan dengan keadaan steril dalam *laminar air flow*.

Setelah 72 jam dipipet isi tiap plat dan dibuang untuk mempermudah proses pengujian selanjutnya, lalu dipipet dan dibilas menggunakan 400 µL PBS 10%, dihomogenkan dan dibuang kembali, dipipet 100 µL tripsin dimasukkan dalam tiap plat dan diinkubasi selama 10 menit. Setelah 10 menit, perhitungan sel dilakukan dengan *Haemocytometer Neubauer improved*. Untuk membedakan antara sel hidup dengan sel mati maka ditambah 20 µL larutan *tryphan blue* 1% dan dihomogenkan. Selanjutnya sebanyak 100 µL larutan dialirkan ke dalam *Haemocytometer Neubauer Improved*.

Kemudian, jumlah sel yang masih hidup dihitung di bawah mikroskop 4000x. Persentase hambatan zat uji terhadap pertumbuhan sel kanker dihitung sebagai berikut:

$$\% \text{ inhibisi} = 1 - A/B \times 100\%$$

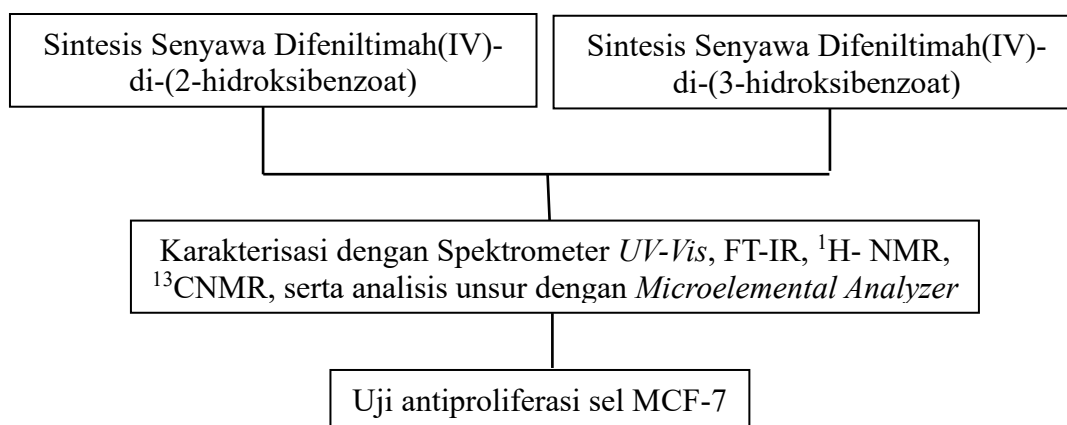
A: jumlah sel hidup dalam media yang mengandung zat uji

B: jumlah sel hidup dalam media yang tidak mengandung zat uji (kontrol).

3.3.3. Analisis Probit

Data persentase inhibisi yang diperoleh diplotkan ke tabel probit. Kemudian dibuat grafik antara log konsentrasi (x) dan probit (y) sehingga diperoleh persamaan regresi linier $y = a + bx$. Dengan memasukkan nilai $y = 5$ (probit dari 50%), maka diperoleh nilai x (log konsentrasi), nilai IC_{50} dengan mengkonversikan nilai log ke bentuk anti log. *Inhibitory Concentration* (IC_{50}) yaitu adalah konsentrasi senyawa yang menghambat proliferasi sel sebesar 50% dan menunjukkan potensi ketoksikan suatu senyawa terhadap sel setelah masa inkubasi 72 jam. Menurut (Sriwiryajan *et al.*, 2014 ; Geran *et al.*, 1972) aktivitas senyawa murni dikatakan sangat aktif sebagai antikanker apabila memiliki nilai $IC_{50} \leq 4 \mu\text{g/mL}$, aktif $>4 - \leq 10 \mu\text{g/mL}$, sedang $>10 - \leq 30 \mu\text{g/mL}$ dan tidak aktif $>30 \mu\text{g/mL}$.

Berikut diagram alir dari penelitian ini disajikan pada Gambar 9.



Gambar 9. Diagram Alir Penelitian.

V. KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

Berdasarkan hasil pembahasan data penelitian yang diperoleh, maka dapat dibuat kesimpulan sebagai berikut:

1. Senyawa difeniltimah(IV) di-(2-hidroksibenzoat) dan difeniltimah(IV) di-(3-hidroksibenzoat) telah berhasil disintesis dan diperoleh hasil masing-masing berupa padatan berwarna putih kecoklatan dengan rendemen sebesar 82,47% dan padatan berwarna putih sedikit merah muda dengan rendemen sebesar 87,03%.
2. Hasil karakterisasi spektrofotometer UV-*Vis*, FTIR, NMR dan *Microelemental Analyzer* menunjukkan bahwa senyawa difeniltimah(IV) di-(2-hidroksibenzoat) dan difeniltimah(IV) di-(3-hidroksibenzoat) telah berhasil disintesis dengan baik dan dalam keadaan murni.
3. Hasil uji aktivitas antiproliferasi senyawa difeniltimah(IV) di-(2-hidroksibenzoat) dan difeniltimah(IV) di-(3-hidroksibenzoat) terhadap sel MCF-7 diperoleh nilai IC₅₀ berturut-turut sebesar 6,3 µg/mL dan 4,1 µg/mL menunjukkan bahwa kedua senyawa tersebut berifat aktif sebagai antikanker.
4. Hasil uji aktivitas antiproliferasi senyawa difeniltimah(IV) di-(2-hidroksibenzoat) dan difeniltimah(IV) di-(3-hidroksibenzoat) terhadap sel Vero diperoleh nilai IC₅₀ berturut-turut sebesar 33 µg/mL dan 95,5 µg/mL dengan

nilai indeks selektivitas (SI) berturut-turut sebesar 5,2 dan 23,3 yang menunjukkan bahwa senyawa yang digunakan tidak bersifat toksik terhadap sel normal.

5.2. Saran

Setelah dilakukan penelitian, didapat beberapa saran yang dapat dijadikan catatan untuk penelitian selanjutnya yaitu:

1. Menjaga kondisi tangan dan sarung tangan, tempat penyimpanan alat dan bahan, freezer, serta tempat pelaksanaan uji antiproliferasi untuk selalu dalam keadaan steril sebab saat melakukan kultur sel dan uji *in vitro* rentan terjadi kontaminasi.
2. Sebelum melakukan kultur sel dan uji *in vitro*, sebaiknya media yang sebelumnya telah disimpan dalam freezer, pH media tersebut dicek terlebih dahulu agar meyakinkan bahwa pH media belum berubah dari pH yang seharusnya, untuk mencegah terjadinya penurunan pH dan warna media saat dilakukan inkubasi.
3. Mengembangkan penelitian senyawa organotin(IV) dengan variasi konsentrasi dan variasi senyawa awal lainnya seperti trifeniltin dengan berbagai ligan untuk mengetahui perbandingan aktivitas antiproliferasinya sebagai senyawa antikanker.

DAFTAR PUSTAKA

- Abbott, J. K.C., Smith, B.A., Cook, T.M., and Xue, Z.L. 2017. *Synthesis of Organometallic Compounds*. Elsevier B.V. United States.
- Ahamed, M., Akhtar, M.J., Khan, M.A.M., and Alhadlaq, H.A. 2018. Oxidative Stress Mediated Cytotoxicity of Tin (IV) Oxide (SnO₂) Nanoparticles in Human Breast Cancer (MCF-7) Cells. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 1(4): 1–24.
- Ahmed, S., Ali, A., Ahmed, F., Bhatti, M.H., Badshah, A., Mazhar, A., and Khan, K.M. 2002. Synthesis, Spectroscopic Characterization, and Biological Applications of Organotin(IV) Derivatives of 2-(N-Maleoyl)-3-Phenylpropanoic Acid. *Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal-Organic Chemistry*. 32(8): 1521–1536.
- Alali, F.Q., Liu, X.X., and McLaughlin, J.L. 1999. Annonaceous Acetogenins: Recent Progress. *Journal of Natural Products*. 62(3): 504–540.
- American Cancer Society. 2010. Cancer Facts & Figures 2010.”
<https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2010.html>. Diakses pada tanggal 12 September 2023 pukul 13:00.
- Amir, M.K., Khan, S., Rehman, Z., Shah, A., and Butler, I.S. 2014. Inorganica Chimica Acta Anticancer Activity of Organotin (IV) Carboxylates. *Inorganica Chimica Acta*. 423: 14–25.
- Ammerman, N.C., Beier-Sexton, M., and Azad, A.F. 2008. Growth and Maintenance of Vero Cell Lines. *Current Protocols in Microbiology*. 11: 1–7.
- Annissa, Suhartati, T., Yandri, and Hadi, S. 2017. Antibacterial Activity of Diphenyltin(IV) and Triphenyltin(IV) 3-Chlorobenzoate Against Pseudomonas Aeruginosa and Bacillus Subtilis. *Oriental Journal of Chemistry*. 33(3): 1133–1139.
- Ardhiyansyah, F., Hadi, S., and Suhartati, T. 2020. Syntheses, Characterization and Antibacterial Activity Test of Some Organotin(IV) 2-Hydroxybenzoate. *International Journal of Science and Engineering Applications*. 9(1): 4–7.

- Arraq, R.R., Hadi, A. G., Ahmed, D.S., El-Hiti, G.A., Kariuki, B.M., Husain, A.A., Bufaroosha, M., and Yousif, E. 2023. Enhancement of Photostabilization of Poly(Vinyl Chloride) in the Presence of Tin–Cephalexin Complexes. *Polymers*. 15(3): 1–14.
- Attanzio, A., D'Agostino, S., Busa, R., Frazzitta, A., Rubino, S., Girasolo, M.A., Sabatino, P., and Tesoriere, L. 2020. Cytotoxic Activity of Organotin(IV) Derivatives with Triazolopyrimidine Containing Exocyclic Oxygen Atoms. *Molecule*. 25(859): 1–16.
- Banti, C.N., Hadjikakou, S.K., Sismanoglu, T., and Hadjiliadis, N. 2019. Anti-Proliferative and Antitumor Activity of Organotin (IV) Compounds . An Overview of the Last Decade and Future Perspectives. *Journal of Inorganic Biochemistry*. 194: 114–152.
- Beale, J.M., and Block, J.H. 2011. *Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry*. Willian and Wilkins. Philadelphia.
- Blackadar, C.B. 2016. Historical Review of the Causes of Cancer. *World Journal of Clinical Oncology*. 7(1): 54–86.
- Caprette, D. R. 2007. *Using a Counting Chamber*. Lab Guides. Rise University.
- Carraher, C.E, and Roner, M.R. 2014. Organotin Polymers as Anticancer and Antiviral Agents. *Journal of Organometallic Chemistry*. 751: 67–82.
- Chaudhry, M.A., Bowen, B.D., and Piret, J.M. 2009. Culture PH and Osmolality Influence Proliferation and Embryoid Body Yields of Murine Embryonic Stem Cells. *Biochemical Engineering Journal*. 45(2): 126–135.
- Chochran, W.G, and David, J.F. 1979. Chester Ittner Bliss. *Biometrics*. 35(4): 715–717.
- Cotton, F. A., and Wilkinson, G. 1980. *Advanced Inorganic Chemistry*. John Willey and Sons. United States.
- Cotton, F. A., and Wilkinson, G. 2007. *Advanced Inorganic Chemistry: A Comprehensive Text*. Interscience Publications. New York.
- Day, R.A, dan Underwood, L.A. 2001. *Analisis Kimia Kuantitatif*. Erlangga. Jakarta.
- Doyle, A., and Griffiths, J.B. 2000. *Cell and Tissue Culture : Laboratory Procedures in Biotechnology*. John Wiley and Sons. New York.
- Elianasari, dan Hadi, S. 2018. Aktivitas in vitro dan Studi Perbandingan Beberapa Senyawa Organotin(IV) 4-Hidroksibenzoat Terhadap Sel Kanker Leukemia, L-1210. *J. Sains MIPA*. 18(1): 23–28.
- Freshney, R. I. 2010. *Culture of Animal Cells : A Manual of Basic Technique and Specialized Applications Sixth Ed*. John Wiley and Sons Inc. New Jersey.

- Geran, R.I, Greenberg, N.H., MacDonald, M.M., Schumacher, A.M., and Abbott, B.J. 1972. Protocol for Screening Chemical Agents and Natural Product Against Animal Tumors and Other Biological System. *Cancer Chemother. Rep.* 3: 59–61.
- Gielen, M. 2002. Organotin Compounds and Their Therapeutic Potential: A Report from the Organometallic Chemistry Department of the Free University of Brussels. *Applied Organometallic Chemistry.* 16(9): 481–494.
- Guo, Y., Zhao, Y., Zhao, X., Song, S., and Qian, B. 2021. Exploring the Anticancer Effects of Tin Oxide Nanoparticles Synthesized by Pulsed Laser Ablation Technique against Breast Cancer Cell Line through Downregulation of PI3K/AKT/MTOR Signaling Pathway. *Arabian Journal of Chemistry.* 14(7): 1-9.
- Hadi, S., Irawan, B., Yandri, and Suhartati, T. 2021. Synthesis, Characterization and the Antifungal Activity Test of Some Organotin(IV) Benzoates. *Journal of Physics: Conference Series.* 1751(1): 1–5.
- Hadi, S, Hermawati, E., Suhartati, T., and Yandri, Y. 2018. Antibacterial Activity Test of Diphenyltin (IV) Dibenzoate and Triphenyltin (IV) Benzoate Compounds Against *Bacillus subtilis* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Asian Journal of Microbial Biotech. Env. Sc.* 20(1): 113–119.
- Hadi, S., Winarno, E.K., Winarno, H., Berawi, K.N., Suhartati, T., Yandri, Y., and Simanjuntak, W. 2023. Synthesis, Characterization and in Vitro Activity Study of Some Organotin(IV) Carboxylates against Leukemia Cancer Cell, L-1210. *Physical Sciences Reviews,* 1(4): 1–8.
- Hadi, S., dan Afriyani, H. 2017. Studi Perbandingan Sintesis Dan Karakterisasi Dua Senyawa Organotin(IV) 3-Hidroksibenzoat. *ALKIMIA : Jurnal Ilmu Kimia dan Terapan.* 1(1): 26–31.
- Hadi, S., Noviany, N., and Rilyanti, M. 2018. In Vitro Antimalarial Activity of Some Organotin(IV)2-Nitrobenzoate Compounds against Plasmodium Falciparum.” *Macedonian Journal of Chemistry and Chemical Engineering.* 37(2): 185–191.
- Hadi, S., and Rilyanti, M. 2010. Synthesis and in Vitro Anticancer Activity of Some Organotin (IV) Benzoate Compounds. *Oriental Journal of Chemistry.* 26(3): 775–779.
- Hadi, S., Rilyanti, M., and Nurhasanah, N. 2008. Comparative Study on the Antifungal Activity of Some Di- and Tributyltin(IV) Carboxylate Compounds. *Modern Applied Science.* 3(1): 12–17.
- Hadjikakou, S.K., and Hadjiliadis, N. 2009. Antiproliferative and Anti-Tumor Activity of Organotin Compounds. *Coordination Chemistry Reviews.* 253(1–2): 235–249.
- Hardjono, S., Siswandono, dan Wahyuning, N.D. 2016. *Obat Antikanker.* Airlangga University Press. Surabaya.

- Harmita. 2006. *Buku Ajar Fisikokimia*. Universitas Indonesia. Jakarta.
- Hekmat, A., Saso, L., Lather, V., Pandita, D., Kostova, I., and Saboury, A.A. 2022. Recent Advances in Nanomaterials of Group XIV Elements of Periodic Table in Breast Cancer Treatment. *Pharmaceutics*. 14(12): 1–27.
- Hoshino, S., Sarumaru, K., and Morimoto, K. 1966. Ammonia Anabolism in Ruminants. *Journal of Dairy Science*. 49(12): 1523–1528.
- Itharat, A, and Ooraikul, B. 2007. Research on Thai Medical Plants for Cancer Treatment. *Advanced in Medical Plant Research*. 13: 287–317.
- Jamalidoust, M., Ravanshad, M., Namayandeh, M., Zare, M., Asaei, S., and Ziyaeyan, M. 2016. Construction of AAV-Rat-IL4 and Evaluation of Its Modulating Effect on A β (1-42)-Induced Proinflammatory Cytokines in Primary Microglia and the B92 Cell Line by Quantitative PCR Assay. *Jundishapur Journal of Microbiology*. 9(3): 1–7.
- Jamalzadeh, L., Ghafoori, H., Sariri, R., Rabuti, H., Nasirzade, J., Hasani, H., and Aghamaali, M.R. 2016. Cytotoxic Effects of Some Common Organic Solvents on MCF-7, RAW-264.7 and Human Umbilical Vein Endothelial Cells. *Avicenna Journal of Medical Biochemistry*. 4(1): 1–9.
- Jenie, U.A., Kardono, L.B.S., Hanafi, M., Rumampuk, R.J., dan Darmawan, A. 2014. *Teknik Modern Spektroskopi NMR Teori Dan Aplikasi Dalam Elusidasi Struktur Molekul Organik*. LIPI Press. Jakarta.
- Katrin, E., dan Winarno, H. 2008. Pengaruh Radiopasteurisasi Pada Simplisia Daging Buah Mahkota Dewa (*Phaleria Macrocarpa* (Scheff) Boerl.) Terhadap Aktivitas Antikanker. *Prosiding Seminar Ilmiah Hasil Penelitian Aplikasi Isotop dan Radiasi Tahun 2008*. 181–194.
- Kealey, D, and Haines, J.P. 2002. *Analytical Chemistry*. BIOS Scientific Publishers Ltd Oxford. England UK.
- Kementerian Kesehatan RI. 2022. *Kanker Payudara Paling Banyak Di Indonesia, Kemenker Targetkan Pemerataan Layanan Kesehatan*. kemesnkes.com. Diakses pada tanggal 25 September 2023 pukul 10:43.
- Kurniasih, H, Nurissalam, M., Iswantoro, B., Afriyandi, H., Qudus, H.I., and Hadi, S. 2015. The Synthesis, Characterization and Comparative Anticorrosion Study of Some Organotin(IV) 4-Chlorobenzoates. *Oriental Journal of Chemistry*. 31(4): 2377–2383.
- Lab Tests Guide. 2023. Hemocytometer. labtestguide.com. Diakses pada tanggal September 10, 2023 pukul 12:56.
- Lee, A.V., Oesterreich, S., and Davidson, N.E. 2015. MCF-7 Cells - Changing the Course of Breast Cancer Research and Care for 45 Years. *Journal of the National Cancer Institute*. 107(7): 1–4.

- Lee, W.Y., Park, H.J., Lee, R., Lee, K.H., Kim, Y.H., Ryu, B.Y., Kim, N.H., Kim, J.H., Kim, J.H., Moon, S.H., Park, J.K., Chung, H.J., Kim, D.H., and Song, H. 2013. Establishment and in Vitro Culture of Porcine Spermatogonial Germ Cells in Low Temperature Culture Conditions. *Stem Cell Research*. 11(3): 1234–1249.
- MCF-7. 2023. *MCF-7 Cells*. mcf-7.com. Diakses pada tanggal December 23, 2023 pukul 13:24.
- McMurry, J. 2008. *Organic Chemistry, 7th Ed.* Brooks/Cole Publishing Company: Pasific Grove. California.
- Mojica-Henshaw, M.P., Jacobson, P., Morris, J., Kelley, L., Pierce, J., Boyer, M., and Reems, J. 2013. Serum-Converted Platelet Lysate Can Substitute for Fetal Bovine Serum in Human Mesenchymal Stromal Cell Cultures. *Cytotherapy*. 15(12): 1458–1468.
- Moros, J., Garrigues, S., and Guardia, M.D.L. 2010. Vibrational Spectroscopy Provides a Green Tool for Multi-Component Analysis. *TrAC - Trends in Analytical Chemistry*. 29(7): 578–591.
- Noor, F., Noor, A., Ishaq, A.R., Farzeen, I., Saleem, M.H., Ghaffar, K., Aslam, M.F., Aslam, S., Chen, J.T. 2021. Recent Advances in Diagnostic and Therapeutic Approaches for Breast Cancer: A Comprehensive Review. *Current Pharmaceutical Design*. 27(20): 2344–65.
- Pellerito, C., Nagy, L., Pellerito, L., and Szorcik, A. 2006. Biological Activity Studies on Organotin(IV)ⁿ⁺ Complexes and Parent Compounds. *Journal of Organometallic Chemistry*. 691(8): 1733–1747.
- Pellerito, L., and Nagy, L. 2002. Organotin(IV)ⁿ⁺ Complexes Formed with Biologically Active Ligands: Equilibrium and Structural Studies, and Some Biological Aspects. *Coordination Chemistry Reviews*. 224(1–2): 111–150.
- Qureshi, Q.H., Nadhman, A., Sirajuddin, M., Shahnaz, G., Ali, S., Shah, A., and Yasinzal, M.M. 2014. Inorganica Chimica Acta Organotin (IV) Complexes of Carboxylate Derivative as Potential Chemotherapeutic Agents against Leishmania. *Inorganica Chimica Acta*. 1: 1–19.
- Rohanová, D., Boccaccini, A.R., Horkavcová, D., Bozděchová, P., Bezdička, P., Častorálová, M. 2014. Is Non-Buffered DMEM Solution a Suitable Medium for in Vitro Bioactivity Tests?. *Journal of Materials Chemistry B*. 2(31): 5068–5076.
- Romero-Canelón, I., and Sadler, P.J. 2013. Next-Generation Metal Anticancer Complexes: Multitargeting via Redox Modulation. *Inorganic Chemistry*. 52(21): 12276–12291.
- Rudyanto, M., Suzana, and Astika, G. N. 2005. Sintesis N-Metilsalisilamida, N,N-Dimetilsalisilamida Dan Salisilpiperidida. *Akta Kimindo*. 1(1): 27–34.
- Settle. 1997. *Handbook of Instrumental Techniques for Analytical Chemistry*. Prentice-Hall, Inc. New Jersey.

- Siu, W.Y., Yam, C.H, and Poon, R.Y.C. 1999. G1 versus G2 Cell Cycle Arrest after Adriamycin-Induced Damage in Mouse Swiss3T3 Cells. *FEBS Letters*. 461(3): 299–305.
- Sriwiriyan, S., Ninpesh, T., Sukpondma, Y., Nasomyon, T., and Graidst, P. 2014. Cytotoxicity Screening of Plants of Genus Piper in Breast Cancer Cell Lines. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 13(6): 921–928.
- Sudjadi. 1985. *Penentuan Struktur Senyawa Organik*. Ghalia Indonesia. Jakarta:
- Sugiyono. 2008. *Metode Penelitian Kuantitatif Kualitatif Dan R&D*. Alfabeta. Bandung.
- Suhartati, T. 2017. *Dasar-Dasar Spektrofotometri UV-Vis Dan Spektrofotometri Massa Untuk Penentuan Struktur Senyawa Organik*. Aura. Lampung.
- Supriyanto, R. 1999. *Buku Ajar Kimia Analitik III*. Bandar Lampung: Universitas Lampung.
- Susangka, A.L., Hadi, S., Noviany, N., Kiswandono, A.A., Nurhasanah, and Pandiangan, K.D. 2022. Synthesis, Characterization, and Comparison of Disinfectant Bioactivity Test of Two Triphenyltin(IV) Compounds. *Journal of the Turkish Chemical Society, Section A: Chemistry*. 9(4): 1047–1054.
- Szorcsik, A., Nagy, L., Gajda-Schranz, K., Pellerito, L., Nagy, E., and Edelmann, F. T.. 2002. Structural Studies on Organotin(IV) Complexes Formed with Ligands Containing {S,N,O} Donor Atoms. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*. 252(3): 523–30.
- Takeuchi, Yashito. 2006. *Pengantar Kimia*. Iwanami Shoten. Tokyo.
- Tayebikhorami, M., Chegeni, N., Birgani, M.T., Danyaei, A., Fardid, R., and Zafari, J. 2022. Construction a CO₂ Incubator for Cell Culture with Capability of Transmitting Microwave Radiation. *Journal of Medical Signals and Sensors*. 12(2) : 127-132.
- Ugiyadi, M., Tan., M.I., Giri-Rachman, E.A., Zuhairi, F.R., Sumarsono, S.H. 2014. The Expression of Essential Components for Human Influenza Virus Internalisation in Vero and MDCK Cells. *Cytotechnology*. 66(3): 515–523.
- Ullah, H., Previtali, V., Mihigo, H.B., Twamley, B., Rauf, M.K., Javed, F., Waseem, A., Baker, R.J., and Rozas, I. 2019. European Journal of Medicinal Chemistry Structure-Activity Relationships of New Organotin (IV) Anticancer Agents and Their Cytotoxicity pro Fi Le on HL-60 , MCF-7 and HeLa Human Cancer Cell Lines. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 181:1-12.
- Wang, H., Hu, L., Du, W., Tian, X., Zhang, Q., Hu, Z., Luo, L., Zhou, H., Wu, J., and Tian, Y. 2017. Two-Photon Active Organotin(IV) Carboxylate Complexes for Visualization of Anticancer Action. *ACS Biomaterials Science and Engineering*. 3(5): 836–842.

- Wani, W.A., Prashar, S., Shreaz, S., and Gómez-ruiz, S. 2016. Nanostructured Materials Functionalized with Metal Complexes : In Search of Alternatives for Administering Anticancer Metallodrugs. *Coordination Chemistry Reviews*. 312: 67–98.
- Weerapreeyakul, N., Nonpunya, A., Borusrux, S., Thitimetharoch, T., and Sripanidkulchai, B. 2012. Evaluation of the Anticancer Potential of Six Herbs against a Hepatoma Cell Line. *Chinese Medicine (United Kingdom)*. 7(15): 1–7.
- Wilkinson, J. B. 1982. *Harry's Cosmeticology 7th Edition*. George Godwin. London.
- Willey, J.M., Sherwood, L.M., and Woolverton, C.J. 2009. *Prescott's Principles of Microbiology*. McGraw-Hill Higher Education. New York USA.
- World Health Organization. 2023. Breast Cancer. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>. Diakses pada tanggal 20 Desember 2023 pukul 21:54.
- Xiao, X., Lian, J., Xie, J., Liu, X., Zhu, D., and Dong, Y. 2017. Organotin(IV) Carboxylates Based on 2-(1,3-Dioxo-1H-Benzo[de]Isoquinolin-2(3H)-Yl)Acetic Acid: Syntheses, Crystal Structures, Luminescent Properties and Antitumor Activities. *Journal of Molecular Structure*. 1146(4): 233–241.
- Yusof, E.N.M., Ravooof, T.B.S.A., and Page, A.J. 2021. Cytotoxicity of Tin (IV) - Based Compounds : A Review. *Polyhedron* 198:1-25.