

## KAJIAN TENTANG POTENSI TERKINI SENYAWA KOMPLEKS SEBAGAI ANTIKANKER

Gede Agus Beni Widana

Jurusan Analis Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam  
Universitas Pendidikan Ganesha  
beniundiksha@gmail.com

**Abstrak:** Sistem fisiologis manusia dapat mengalami perubahan fungsi karena keadaan patologis tertentu. Salah satunya adalah keadaan kanker. Kanker terbentuk karena adanya mutasi pada biosintesis sel, yaitu kekeliruan urutan DNA karena terpotong, tersubstitusi atau ada pengaturan kembali, adanya adisi dan integrasi bahan genetik virus baru ke dalam gen sel dan adanya perubahan ekspresi gen. Kebutuhan agen atau obat antikanker yang selektif terhadap sel kanker sangat dibutuhkan dengan semakin meningkatnya kejadian-kejadian penyakit kanker. Selama ini, terapi kanker lebih banyak menggunakan senyawa-senyawa organik sintesis maupun bahan alam, seperti senyawa pengalkilasi, antimetabolit, antikanker produk alam serta hormon. Memang ada pemakaian senyawa anorganik, khususnya senyawa kompleks sebagai agen antikanker tapi masih terbatas pada sisplatin dan karboplatin. Pengembangan struktur dan sintesis senyawa kompleks sebagai antikanker memiliki peluang yang sangat besar sebagai bagian alternatif terapi penyakit kanker. Sampai saat ini, telah banyak dikembangkan senyawa kompleks sebagai antikanker (dengan mempengaruhi struktur DNA) dengan logam pusat adalah sebagian besar adalah logam transisi seperti Co, Fe, Cu, Ni, Zn, Ru, Pt, La, Au serta Os dengan ligan yang umum digunakan antara lain derivat piridine, biperidin, phenantrolin, derivat azol serta N-heterocyclic carbene. Potensi senyawa kompleks sebagai antikanker semakin nyata dan berpeluang besar dapat dikembangkan lebih lanjut.

**Kata-kata kunci:** senyawa kompleks, logam transisi, antikanker.

### PENDAHULUAN

Senyawa kompleks atau sering pula disebut sebagai senyawa koordinasi memiliki peranan yang sangat penting dalam kehidupan, tak terkecuali pada sistem biologi manusia. Salah satunya adalah hemoglobin dengan melibatkan logam Fe. Senyawa kompleks tersebut memegang peranan yang sangat penting untuk membawa oksigen ke seluruh bagian tubuh manusia.

Sistem fisiologis manusia dapat mengalami perubahan fungsi karena keadaan patologis tertentu. Salah satunya adalah keadaan kanker. Kanker merupakan tumor yang membahayakan atau sering disebut dengan *malignant tumor*. Tumor adalah istilah umum untuk menunjukkan adanya pertumbuhan tidak normal dari masa atau jaringan yang tidak membahayakan. Tumor terbentuk karena adanya mutasi pada biosintesis sel, yaitu kekeliruan urutan DNA karena

terpotong, tersubstitusi atau ada pengaturan kembali, adanya adisi dan integrasi bahan genetik virus baru ke dalam gen sel dan adanya perubahan ekspresi gen (1).

Pilihan terapi untuk kanker disebut sebagai obat antikanker, yaitu suatu senyawa kemoterapeutik yang digunakan untuk pengobatan kanker yang sering pula disebut sebagai obat sitotoksik, sitostatik atau senyawa antineoplasma. Tujuan utama kemoterapi kanker adalah merusak secara selektif sel kanker tanpa mengganggu sel normal. Tujuan ini sering mengalami kegagalan dan sampai sekarang belum ditemukan obat antikanker pilihan yang bekerja secara selektif untuk pengobatan jenis kanker tertentu. Kegagalan tersebut disebabkan antara lain: (a) perbedaan morfologi dan biokimia sel normal dan sel kanker sangat kecil sehingga obat antikanker tidak ada yang selektif terhadap sel

kanker tertentu, (b) banyak sel kanker bukan sesuatu yang asing bagi tuan rumah (*host*), sehingga tidak menimbulkan respons imunologis. Hal ini berbeda dengan infeksi mikroba yang pertahanan imunologisnya berperan penting dalam membantu kerja obat kemoterapi. (c) sel kanker dapat cepat menjadi kebal terhadap obat antikanker. (d) banyak obat antikanker bersifat sangat toksik, misal dapat menekan respon kekebalan. (d) banyak obat antikanker bersifat karsinogenik, teratogenik dan mutagenik.

Berdasarkan lokasinya, kanker dibedakan sebagai berikut: karsinoma (pada jaringan kelenjar), sarkoma (pada jaringan penghubung), limfoma (pada ganglia limpatik) dan leukemia (pada sel darah).

Obat antikanker dibagi menjadi lima kelompok yaitu senyawa pengalkilasi, antimetabolit, antikanker produk alam, hormon dan golongan lain-lain. Pada umumnya, struktur dasar obat antikanker adalah senyawa organik, sementara itu senyawa kimia anorganik masih sedikit dan bahkan yang masih digunakan sebagai obat antikanker hanya *cisplatin* dan *karboplatin* saja sebagai suatu senyawa kompleks (1).

Pengembangan senyawa anorganik sebagai salah satu senyawa yang berperan sebagai agen sitotoksik menciptakan peluang yang sangat besar, karena dapat dimodifikasi sedemikian rupa, selain ligan juga logamnya dengan berbagai variasinya. Sehingga alternatif senyawa pilihan sebagai obat kanker untuk masa yang akan datang menjadi lebih banyak.

## PEMBAHASAN

Senyawa kompleks atau senyawa koordinasi merupakan suatu senyawa anorganik yang dibentuk dari gabungan antara asam Lewis yang berupa logam atau ion logam dan basa Lewis yang berupa molekul netral atau ion negatif. Dalam senyawa kompleks basa Lewis

tersebut dikenal sebagai ligan. Ligan merupakan basa Lewis dengan atom donor yang memiliki pasangan elektron bebas misalnya ligan  $\text{NH}_3$  dan  $\text{Cl}^-$  atau memiliki atom yang terikat melalui ikatan  $\pi$ , misalnya ligan  $\text{C}_2\text{H}_2$  (asetilena). Suatu ligan dapat memiliki elektron yang tidak berpasangan disamping pasangan elektron  $\pi$ , misalnya ligan  $\text{C}_5\text{H}_5$  (siklopentadienil) serta nitrosil (NO).

Salah satu senyawa kompleks yang digunakan sebagai obat antikanker adalah cisplatin. Cisplatin merupakan senyawa turunan platinum (IV) yang digunakan untuk pengobatan kanker ovarian, testicular, kepala dan leher, karsinoma pada kandung kemih, serviks, paru, isofagus dan lambung serta sarkoma osteogenik. Biasanya dikombinasi dengan obat antikanker lainnya.

Mekanisme antikankernya serupa dengan senyawa pengalkilasi, yaitu membentuk *cross-linking* pada rangkaian DNA. Cisplatin melepaskan dua ion  $\text{Cl}^-$ , membentuk ion  $\text{N-Pt}^{++}$  dihidrat dan kemudian mengikat atom  $\text{N}_7$  dari nukleosida Guanosisin yang berdekatan pada rangkaian yang sama. *Cross linking* juga dapat terjadi pada gugus 6-amino adenine yang letaknya berlawanan pada rantai DNA. Turunan cisplatin yang digunakan pula sebagai obat antikanker adalah karboplatin.

Saat ini banyak senyawa kompleks di sintesis kemudian di ujicobakan dalam suatu penelitian medis, kemampuannya sebagai agen antikanker. Beberapa reaksi yang diajukan dalam penelitian-penelitian tentang potensi senyawa kompleks antara lain kondensasi DNA dan reaksi siklometalasi,

Suatu DNA dapat terdapat dalam fasa terkondensasi di dalam virus, bakteri dan eukariotik.

$\text{Co}(\text{NH}_3)_6^{3+}$  diketahui merupakan suatu kation anorganik yang dapat merangsang terjadinya kondensasi DNA dan termasuk pula kompleks yang dengan logam pusat  $\text{Co(III)}$ ,  $\text{Co(II)}$ ,  $\text{Fe(II)}$ ,  $\text{Ca(II)}$ ,  $\text{Cu(II)}$ ,  $\text{Ni(II)}$ ,  $\text{Zn(II)}$ ,

Ru(II), Pt(II) and La(III). Penggunaan kompleks ini dapat dibagi menjadi empat kelas berdasarkan mekanisme kondensasinya yaitu: (1). Kompleks dengan muatan positif yang besar dapat mengkondensasi DNA melalui interaksi elektrostatis; (2). Kompleks dengan ligan planar intercalative dapat mengkondensasi DNA melalui interaksi  $\pi$ - $\pi$ ; (3). Kompleks yang berikatan dengan DNA melalui ikatan hidrogen dan (4). Kompleks yang dapat berikatan kovalen dengan DNA. Dengan berbagai mekanisme tersebut, kompleks dengan logam pusat Co(III), Co(II), Fe(II), Ca(II), Cu(II), Ni(II), Zn(II), Ru(II), Pt(II) and La(III) dapat berperan sebagai agen pengkondensasi DNA dalam agen dalam gen vektor maupun sebagai agen antitumor (2).

Reaksi siklometalasi diterapkan dalam beberapa logam dengan ligan tertentu sebagai agen antikanker dengan nilai sitotoksik yang tinggi. Beberapa senyawa kompleks yang digunakan antara lain. (a) logam Pt dengan ligan 2,6-phenylpyridylpyridine CNN pincer *N*-heterocyclic carbenes, (b) logam Au dengan ligan ,6-diphenylpyridine CNC pincer alkylphosphine dan 2,6-diphenylpyridine CNC pincer *N*-heterocyclic carbenes serta (c) logam Os dengan ligan 2-phenylpyridine, phenyloxazole, *m*-bispyridylbenzenes cyclometalated 1,10-phenanthrolines dan *m*-bispyridylbenzenes cyclometalated 2,6-bispyridylpyridines. Koordinasi antara atom logam dengan ligan pada umumnya melalui atom donor N. Pada beberapa kasus, koordinasi melalui atom P, S, dan O. Substrat yang digunakan untuk reaksi siklometalasi yang utama adalah senyawa dengan cincin piridin, seperti 2-phenylpyridines, benzo[*h*]quinolines, 2,6-diphenylpyridines dan sebagainya. Beberapa ligan lain yang digunakan diantaranya bipyridines, 1,10-phenanthrolines, 2,6-bispyridylpyridine, *N*-heterocyclic

carbenes. Aktivitas sitotoksik senyawa kompleks tersebut sangat tinggi dibandingkan dengan senyawa kompleks yang sudah digunakan sebagai terapi antikanker yaitu cisplatin (3).

Selain potensi fungsi senyawa kompleks sebagai antikanker, dapat pula dikembangkan senyawa kompleks dengan fungsi sebagai pembawa obat di dalam sel. Struktur supramolekul telah digunakan dalam dunia medis dan juga sebagai pembawa obat di dalam sel. Salah satu yang digunakan adalah kompleks Ru(II) arene. Kompleks Ru(II) dengan ligan arene sudah banyak digunakan sebagai supramolekul di dalam dunia kimia dan biologi. Diketahui pula bahwa kompleks ruthenium arene memiliki potensi dikembangkan menjadi senyawa berbasis logam yang berkhasiat obat. Sintesis kompleks ruthenium arene sudah dimulai sejak tahun 1967, dengan berbagai variasi gugus yang secara sistematis telah diinvestigasi sebagai keluarga kompleks ini karena telah menunjukkan perbedaan struktur yang berhubungan dengan jalur ligan kompleks ini berfungsi sebagaimana mestinya. Kemudian peranannya sebagai suatu stereokimia yang beraneka ragam yang dapat mengontrol unsur-unsurnya seperti sebagai katalis, sensor kimia dan fotokimia, kimia dan biologi supramolekul serta potensinya sebagai *metalloligands* (4).

Fungsi lain dari senyawa kompleks yang dilaporkan adalah aktivitasnya dalam metalloprotease yang terlibat pada penyakit neurodegeneratif. Beberapa tahun terakhir telah dikembangkan senyawa kompleks yang melibatkan logam transisi Zn dengan membentuk Zn-metaloprotease yang terlibat dalam penyakit neurodegeneratif. Beberapa enzim seperti matriks metalloprotease, neprilysin, enzim pendegradasi insulin memainkan peranan yang sangat penting dalam proses homeostatis dari peptida dan protein yang terakumulasi dan

menunjukkan faktor utama yang menyebabkan penyakit tersebut. Diketahui pula bahwa faktor kimia seperti stress oksidatif, molekul yang kecil dan ion logam juga dapat memberikan dampak secara signifikan dari metalloprotease dan oleh karena itu, banyak grup riset fokus mempelajari interaksi antara faktor-faktor kimia tersebut dan beberapa enzim yang terlibat dalam penyakit neurodegeneratif. Disamping itu, ion logam dapat berperan sebagai katalitik, struktural, alosterik dalam enzim dan beberapa lingkungan koordinasi dengan melibatkan beberapa logam tertentu diamati fungsinya dalam metalloprotease. Faktor-faktor kimia yang dapat memodulasi aktivitas Zn-metalloprotease yang terlibat dalam penyakit neurodegeneratif dapat diusulkan sebagai salah satu rute terapeutik yang terpilih (5).

## SIMPULAN

### Simpulan

Berdasarkan kajian tersebut dapat disimpulkan bahwa senyawa kompleks dengan melibatkan atom atau ion logam transisi (3d maupun 4f) dengan beberapa ligan seperti  $\text{NH}_3$ , derivat piridine, bipyridin, phenantrolin, derivat azol serta N-heterocyclic carbene memiliki potensi sebagai agen antikanker dan dapat dikembangkan menjadi suatu obat kemoterapi untuk penyakit kanker

### Saran-rekomendasi

Berdasarkan struktur dan aktivitas senyawa kompleks sebagai agen yang potensial untuk antikanker, dapat dikembangkan lagi senyawa kompleks

baru dengan menggunakan logam transisi (3d dan 4f) dengan berbagai pilihan ligan, khususnya variasi model gugus organik yang telah umum digunakan sebagai antikanker, misalnya dengan fokus pada cincin piridin atau bipyridin dengan berbagai kombinasi gugus fungsi terminal.

## DAFTAR RUJUKAN

1. Siswandono., Sukardjo, Bambang.,1995. *Kimia Medisinal*. Surabaya: Universitas Airlangga Press.
2. Ying Li, Guan., Lin Guan, Rui., Nian Ji, Liang., Chao, Hui. 2014. DNA condensation induced by metal complexes. *Coordination Chemistry Reviews*. Volume 281, Halaman 100–113.
3. Omae ., Iwao . 2014. Applications of five-membered ring products of cyclometalation reactions as anticancer agents. *Coordination Chemistry Reviews*. Volume 280, 15 November 2014, Halaman 84–95.
4. Singh, Ashish Kumar., Pandey, Daya Shankar., Xu, Qiang., Braunstein, Pierre. 2014. Recent advances in supramolecular and biological aspects of arene ruthenium(II) complexes. *Coordination Chemistry Reviews* Volume 270–271, Halaman 31–56
5. Grasso, Giuseppe., Malgieri, Gaetano. 2014. The clearance of misfolded proteins in neurodegenerative diseases by zinc metalloproteases: An inorganic perspective. *Coordination Chemistry Reviews*, Volume 260, Halaman 139–155.