

**SINTESIS, KARAKTERISASI DAN UJI AKTIVITAS ANTIDIABETES  
SENYAWA KOMPLEKS Cr(III)-ARGININ DAN Cu(II)-ARGININ**

**(Skripsi)**

**Oleh**

**Devi Rahmawati**

**1717011090**



**JURUSAN KIMIA  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS LAMPUNG  
2022**

## ABSTRAK

### SINTESIS, KARAKTERISASI DAN UJI AKTIVITAS ANTIDIABETES SENYAWA KOMPLEKS Cr(III)-ARGININ DAN Cu(II)-ARGININ

Oleh

**Devi Rahmawati**

Senyawa kromium (III) dan tembaga (II) diketahui memiliki kemampuan sebagai suplemen antidiabetes. Penelitian ini bertujuan untuk memperoleh hasil sintesis senyawa kompleks Cr(III)-arginin dan Cu(II)-arginin serta menguji aktivitasnya terhadap kadar glukosa darah mencit. Sintesis senyawa kompleks Cr(III)-arginin dan Cu(II)-arginin dilakukan dengan cara mereaksikan logam kromium (III) dan tembaga (II) dengan ligan asam amino arginin menggunakan metode refluks dan dilakukan pengeringan dengan cara *freeze dry*. Reaksi optimum terjadi pada waktu 5 jam untuk kompleks Cr dan Cu. Senyawa hasil sintesis dikarakterisasi menggunakan spektrofotometer *UV-Vis* dan *IR*. Hasil karakterisasi *UV-Vis* menunjukkan serapan panjang gelombang senyawa kompleks Cr(III)-arginin dan Cu(II)-arginin mengalami pergeseran hipsokromik pada panjang gelombang 356 nm dan 555 nm pada Cr(III)-arginin dan 615 nm pada Cu(II)-arginin. Hasil spektrum *IR* senyawa kompleks Cr(III)-arginin menunjukkan serapan gugus Cr-O dan Cr-N pada bilangan gelombang  $499.5\text{ cm}^{-1}$  dan  $557.4\text{ cm}^{-1}$  serta pada senyawa kompleks Cu(II)-arginin menunjukkan serapan gugus Cu-O dan Cu-N pada bilangan gelombang  $563.2\text{ cm}^{-1}$  dan  $497.6\text{ cm}^{-1}$ . Senyawa kompleks Cr(III)-arginin diperoleh padatan berwarna hijau ke ke hitam-hitaman dengan rendemen 90,24%, sedangkan senyawa kompleks Cu(II)-arginin berwarna biru dengan rendemen 95,36%. Senyawa hasil sintesis yang diperoleh dilanjutkan dengan pengujian aktivitas antidiabetes secara *in vivo*. Data yang diperoleh diuji menggunakan *One Way ANOVA* yang menunjukkan hasil yang signifikan dalam penurunan kadar gula darah. Dosis  $200\text{ }\mu\text{g/KgBB}$  pada senyawa kompleks Cr(III)-arginin dan Cu(II)-arginin merupakan dosis terbaik yang dapat menurunkan kadar gula darah sebesar 59,12% dan 43,15%.

Kata Kunci : Antidiabetes, Cr(III)-arginin, dan Cu(II)-arginin.

## ABSTRACT

### SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND ANTIDIABETIC ACTIVITY ASSESSMENT OF Cr(III)-ARGININE AND Cu(II)-ARGININE COMPLEX COMPOUNDS

By

**Devi Rahmawati**

Chromium (III) and copper (II) Compounds are known to have the ability to antidiabetic supplements. This study aims to obtain the results of the synthesis of complex compound Cr(III)-arginine and Cu(II)-arginine and test their activity on blood glucose levels of mice. Synthesis of the Cr(III)-arginine complex and Cu(II)-arginine was carried out by reacting chromium (III) and copper (II) with amino acid ligand arginine using reflux method and freeze dry. The optimum reaction occurred at 5 hours for the Cr and Cu complexes. The synthesized compounds were characterized using UV-Vis and IR spectrophotometers. The results of UV-Vis characterization showed that the absorption wavelength of the complex compounds Cr(III)-arginine and Cu(II)-arginine experienced a hypsochromic shift at wavelengths of 356 nm and 555 nm for Cr(III)-arginine and 615 nm for Cu(II)-arginine. The results of the IR spectrum of the Cr(III)-arginine complex showed the absorption of the Cr-O and Cr-N groups at wave numbers  $499.5\text{ cm}^{-1}$  and  $557.4\text{ cm}^{-1}$  and the Cu(II)-arginine complex showed the absorption of the Cu-O and Cu-N groups at wave numbers  $563.2\text{ cm}^{-1}$  and  $497.6\text{ cm}^{-1}$ . The complex compound Cr(III)-arginine obtained a green to black solid with a yield of 90.24%, while the complex compound Cu(II)-arginine was blue with a yield of 95.36%. The synthesized compounds obtained were continued with in vivo antidiabetic activity testing. The data obtained were tested using One Way ANOVA which showed significant results in reducing blood sugar levels. The dose of 200 g/KgBW of Cr(III)-arginine and Cu(II)-arginine complex compounds is the best dose that can reduce blood sugar levels by 59.12% and 43.15%, respectively.

Keywords: Antidiabetic, Cr(III)-arginine, and Cu(II)-arginine.

**SINTESIS, KARAKTERISASI DAN UJI AKTIVITAS ANTIDIABETES  
SENYAWA KOMPLEKS Cr(III)-ARGININ DAN Cu(II)-ARGININ**

**Oleh**

**Devi Rahmawati**

**Skripsi**

**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  
2022**

Judul Skripsi : **SINTESIS, KARAKTERISASI DAN  
UJI AKTIVITAS ANTIDIABETES  
SENYAWA KOMPLEKS Cr(III)-  
ARGININ DAN Cu(II)-ARGININ**

Nama Mahasiswa : **Devi Rahmawati**

Nomor Pokok Mahasiswa : 1717011090

Program Studi : Kimia

Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam



**MENYETUJUI**  
1. Komisi Pembimbing

Pembimbing I,

Pembimbing II,

**Dr. Yuli Ambarwati, S.Si., M.Si.**  
NIP. 197407172008122003


**Dr. Nurhasanah, S.Si., M.Si.**  
NIP. 197412111998022001


2. Ketua Jurusan Kimia FMIPA

**Mulyono, S.Si., M.Si., Ph.D.**  
NIP. 19740611200031002

**MENGESAHKAN**

1. Tim penguji

Ketua : **Dr. Yuli Ambarwati, S.Si., M.Si.** 

Sekretaris : **Dr. Nurhasanah, S.Si., M.Si.** 

Penguji  
Bukan Pembimbing : **Syaiful Bahri S.Si., M.Si.** 

2. Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

  
**Dr. Eng. Sutripto Dwi Yowono, S.Si. M.T.**  
NIP. 197407052000031001

Tanggal lulus Ujian Skripsi : 13 Agustus 2022

## SURAT PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Devi Rahmawati  
NPM : 1717011090  
Jurusan : Kimia  
Fakultas : Matematika dan ilmu Pengetahuan Alam  
Perguruan Tinggi : Universitas Lampung

Menyatakan dengan sebenar-benarnya, bahwa skripsi saya berjudul :

“Sintesis, Karakterisasi dan Uji Aktivitas Antidiabetes Senyawa Kompleks Cr(III)-Arginin dan Cu(II)-Arginin”

Adalah benar karya saya sendiri dan saya juga tidak keberatan jika sebagian atau seluruh data di dalam skripsi tersebut digunakan oleh dosen atau program studi untuk kepentingan publikasi, sepanjang nama saya disebutkan dan terdapat kesepakatan sebelum dilakukan publikasi.

Bandar Lampung, 22 Agustus 2022  
Yang menyatakan,



Devi Rahmawati  
NPM. 1717011090

## RIWAYAT HIDUP

Penulis bernama lengkap Devi Rahmawati, lahir di Desa Setia Bakti, Kecamatan Seputih Banyak, Kabupaten Lampung Tengah pada tanggal 18 Desember 1999, sebagai anak pertama dari dua bersaudara yang merupakan putri dari pasangan Bapak Wagimun dan Ibu Supinah. Penulis mengawali jenjang pendidikan di TK Musimat NU 2 pada tahun 2003-2005. Tahun 2005 penulis melanjutkan pendidikannya di SDN 5 Sido Binangun yang diselesaikan pada tahun 2011, kemudian penulis melanjutkan sekolah menengah pertama di SMPN 2 Way Seputih pada tahun 2011-2014, dan sekolah menengah atas di SMAN 1 Seputih Banyak pada tahun 2014-2017. Pada tahun 2017, penulis melanjutkan pendidikan Strata 1 di Jurusan Kimia Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung. Selama menjadi mahasiswa, penulis aktif di Lembaga Kemahasiswaan yakni Himpunan Mahasiswa Kimia (Himaki) FMIPA Universitas Lampung sebagai Anggota Bidang Sains dan Penalaran Ilmu Kimia (SPIK) periode 2018, Rohani Islam (Rois) FMIPA Universitas Lampung sebagai Bendahara Umum periode 2019, dan Badan Eksekutif Mahasiswa (BEM) FMIPA Universitas Lampung sebagai Sekretaris Eksekutif periode 2020. Penulis juga pernah menjadi Tutor Kimia Anorganik III, Bioanorganik dan Organologam, dan Sintesis Material Anorganik pada awal tahun 2022.

Pada bulan Mei 2021, penulis telah menyelesaikan Praktik Kerja lapangan (PKL) yang berjudul “Pembuatan Masker Wajah Berbahan Dasar Rumput Laut *Eucheuma Cottonii*” di Laboratorium Kimia Anorganik/Fisik FMIPA Universitas Lampung. Penulis melaksanakan program Kuliah Kerja Nyata (KKN) periode 1 selama 40 hari di Desa Kinciran, Kecamatan Abung Tengah, Kabupaten Lampung Utara pada bulan Januari-Februari 2020.



## **Motto**

**"Waktu Bagaikan Pedang, Jika Engkau Tidak  
Memanfaatkannya Dengan Baik, Maka Ia Akan  
Menebasmu"**

**(Imam Syafii)**

**"Karena Sesungguhnya Sesudah Kesulitan Itu Ada  
Kemudahan"**

**(QS Al-Insyirah: 5-6)**

**Hasbunallah Wani'mal Wakil Ni'mal Maula Wani'man Nasir.  
"Cukuplah Allah Menjadi Penolong Kami Dan Allah Adalah  
Sebaik-Baik Pelindung"**

**(QS. Ali-Imran: 173)**

**"Kemarin Mungkin Bukan Hari Untuk Menang, Tetapi Hari  
Esok Kita Yang Menentukan Menang Atau Kalah"**

**(Lyndon Johnson)**

**"Hiduplah Seolah Engkau Mati Besok Dan Belajarliah Seolah  
Engkau Hidup Selamanya"**

**(Mahatma Gandhi)**

**"Jadilah Hebat Dan Bermanfaat"**

**(Penulis)**

## **PERSEMBAHAN**

*Dengan menyebut nama Allah Yang Maha Pengasih lagi  
Maha Penyayang”*

*Alhamdulillahirabbil'alamin, Atas rahmat Allah SWT  
Kupersembahkan karya ini sebagai wujud bakti dan tanggung  
jawabku kepada :*

*Kedua orang tuaku,  
Bapak Wagimun dan Ibu Supinah yang telah menyayangi,  
merawat, mendidik, mengajarkan kebaikan, senantiasa  
mendukung serta mendo'akan keberhasilanku dalam setiap sujud.*

*Adikku  
Nabila Aldini yang selalu menjadi penyemangat.*

*Pembimbing dan penguji penelitianku :  
Ibu Dr. Yuli Ambarwati, S.Si., M.Si.  
Ibu Dr. Nurhasanah, S.Si., M.Si.  
Bapak Syaiful Bahri, S.Si., M.Si.  
Terimakasih atas ilmu, nasihat, dan kesabaran dalam  
membimbing selama ini.*

*Dosen Jurusan Kimia yang selalu membagi ilmunya untukku*

*Sahabat dan teman-temanku*

*Almamater Tercinta Universitas Lampung*

## SANWACANA

Alhamdulillah rabbil'alamin, puji dan syukur kepada Allah SWT yang telah memberikan rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul "**Sintesis, Karakterisasi dan Uji Aktivitas Antidiabetes Senyawa Kompleks Cr(III)-Arginin dan Cu(II)-Arginin**" sebagai salah satu syarat untuk mendapatkan gelar Sarjana Sains pada Jurusan Kimia FMIPA Universitas Lampung. Pada kesempatan ini penulis mengucapkan terimakasih kepada :

1. Ibu Dr. Yuli Ambarwati, S.Si., M.Si., selaku Dosen Pembimbing I atas segala bimbingan, bantuan, nasihat, motivasi, kritik, saran, keikhlasan, kesabaran, dan ilmu sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan skripsi ini dengan baik. Semoga Allah SWT senantiasa memberikan kesehatan, kemudahan dan membalas kebajikannya.
2. Ibu Dr. Nurhasanah, S.Si., M.Si., selaku Dosen Pembimbing II dan Bapak Syaiful Bahri, M.Si., selaku Dosen Penguji atas segala bimbingan, bantuan, nasihat, dan saran sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan skripsi ini.
3. Ibu Dr. Kamisah Delilawati P, S.Si., M.Si., selaku Dosen Pembimbing Akademik atas segala bimbingan, semangat, dan saran selama perkuliahan.
4. Bapak Dr. Eng. Suropto Dwi Yuwono, S.Si., M.T., selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan alam Universitas Lampung.
5. Bapak Mulyono, S.Si., M.Si., Ph.D., selaku Ketua Jurusan Kimia FMIPA Universitas Lampung.
6. Bapak Ibu Dosen Jurusan Kimia FMIPA Universitas Lampung, terimakasih atas seluruh ilmu, pengalaman, dan motivasi yang diberikan selama perkuliahan. Semoga Allah SWT senantiasa membalasnya.

7. Mbak Liza Apliliya S, S.Si., selaku laboran Laboratorium Kimia Anorganik/Fisik yang sangat baik.
8. Terkhusus Kedua Orang tua yang selalu memberikan do'a, dukungan, pendidikan, kesabaran, dan semangat setiap waktu. Terimakasih telah membesarkanku menjadi anak yang kuat dan sabar dalam segala urusan di dunia ini, semoga Allah SWT memberikan balasan yang terbaik atas apa yang kalian usahakan untukku selama ini, baik di dunia maupun di akhirat.
9. Adik ku Nabila Aldini yang selalu menjadi penyemangat dan motivasi, semoga kamu senantiasa menjadi kebanggaan keluarga.
10. Sahabat terbaikku Luthfi Azizah, S.Si., yang selalu siap dan sabar mendengarkan segala keluh kesahku. Terimakasih telah menjadi salah satu penguatku, semoga Allah SWT senantiasa memberikan kesehatan, kekuatan, dan kemudahan untukmu dan untukku dalam mewujudkan setiap impian kita kedepannya.
11. Sahabat yang telah menjadi keluargaku dari awal SMP sampai detik ini, Eka Septiana, S.Tr.P., Terimakasih untuk kebersamaan yang tak terlupakan, semangat, bantuan, nasihat, canda dan tawanya.
12. *Partner* penelitianku (Dr. Yuli Research'17) Valennisa Qunifah, S.Si., Naura Tadzkiyana Nadifah, S.Si., dan Rusydi Iskandar, S.Si., yang telah berjuang bersama-sama untuk menyelesaikan penelitian, selalu membantu, dan saling menyemangati. Kalian hebat.
13. Nia Kurniasih, Ginda Eroh, Mia Krisentiana, Ramy Zahra, Azizah Malik, Nurbaiti, Aulia Gadis, Mery Yanti, Widya, Mba Nurul R, Rezka, Noura, Arya Sanda, Bang Jere, Kadek, Rois, Ikrom dan teman-teman kimia 2017 lainnya yang menemani berjuang dari awal perkuliahan. Terimakasih atas segala kebersamaan, keceriaan dan bantuannya selama ini, semoga kalian di permudah dalam segala urusan.
14. Adik-adik bimbingan ibu Yuli. Eni, Hendriko, Tania, Dinara, Fitri, Maysya, terkhusus Unggul dan Qonita yang telah membantu dan menyemangati penulis. semoga kalian dipermudahkan dalam menyelesaikan kuliah, penelitian, dan skripsinya

15. Teman-teman seperjuangan di Laboratorium Kimia anorganik/Fisik yang menemani penulis selama penelitian.
16. Mba Sri, mba Upik, mba Kiki, mba Reni, dan mba Dinda yang telah memberikan saran, masukan serta menyemangati penulis dalam menyelesaikan penelitian.
17. Keluarga besar Rumah Qur'an Mahasiswa yang telah menemani penulis selama menjadi santri.
18. Keluarga besar ROIS FMIPA UNILA 2019 dan BEM FMIPA UNILA 2020 yang telah memberikan banyak ilmu serta pengalaman yang berharga.
19. Almamater tercinta Universitas Lampung.

Semoga nasihat, bimbingan, bantuan, doa, dan dukungan Bapak/Ibu, rekan, dan sahabat sekalian menjadi amalan yang tak terbatas dan diberkahi oleh Allah SWT. Akhir kata, Penulis menyadari bahwa masih terdapat kekurangan dalam penyusunan skripsi ini, namun penulis berharap skripsi ini dapat bermanfaat dan berguna bagi rekan-rekan khususnya mahasiswa kimia dan pembaca pada umumnya.

Bandar Lampung, 22 Agustus 2022  
Penulis

**Devi Rahmawati**

## DAFTAR ISI

	Halaman
<b>DAFTAR ISI</b> .....	xiv
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	xvi
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	xvii
<b>I. PENDAHULUAN</b> .....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Tujuan Penelitian.....	3
1.3 Manfaat Penelitian.....	3
<b>II. TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	4
2.1 Diabetes Melitus.....	4
2.2 Senyawa Kompleks.....	5
2.3 Logam Tembaga.....	6
2.4 Logam Kromium.....	7
2.5 Arginin.....	7
2.6 Aloksan.....	8
2.7 Mencit ( <i>Mus musculus L.</i> ).....	9
2.8 Karakterisasi Senyawa Kompleks.....	10
2.8.1 Karakterisasi Secara Spektrofotometri <i>UV-Vis</i> .....	10
2.8.2 Karakterisasi Secara Spektrofotometri <i>IR</i> .....	11
2.9 Metode Uji Aktivitas Antidiabetes pada Mencit.....	12
2.10 Analisis Data.....	13
2.10.1 Uji Anova.....	13
2.10.2 Uji BNT.....	13
<b>III. METODE PENELITIAN</b> .....	14
3.1 Waktu dan Tempat.....	14
3.2 Alat dan Bahan.....	14
3.3 Metode Penelitian.....	15
3.3.1 Sintesis Kromium(III)-Arginin.....	15
3.3.2 Sintesis Tembaga(II)-Arginin.....	15
3.3.3 Karakterisasi Senyawa Kompleks.....	15
3.3.4 Uji Antidiabetes Secara <i>In Vivo</i> .....	16
3.3.5 Uji Rancangan Acak Lengkap.....	17
3.3.6 Diagram Alir Penelitian.....	19

<b>IV. HASIL DAN PEMBAHASAN</b> .....	20
4.1 Hasil Sintesis Senyawa Kompleks .....	20
4.1.1 Senyawa Kompleks Cr(III)-Arginin .....	20
4.1.2 Senyawa Kompleks Cu(II)-Arginin.....	22
4.2 Karakteristik Senyawa Kompleks .....	24
4.2.1 Karakteristik Berdasarkan Spektrofotometri <i>UV-Vis</i> .....	24
4.2.2 Karakteristik Berdasarkan Spektrofotometri <i>IR</i> .....	28
4.3 Bioaktivitas Antidiabetes.....	32
4.3.1 Berat Badan Mencit .....	32
4.3.2 Kadar Gula Darah Mencit ( <i>Mus musculus L.</i> ).....	36
<b>V. SIMPULAN DAN SARAN</b> .....	48
5.1 Simpulan.....	48
5.1 Saran.....	49
<b>DAFTAR PUSTAKA</b> .....	50
<b>LAMPIRAN</b> .....	56

## DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Pengamatan rancangan acak lengkap.....	18
2. Berat senyawa kompleks Cr(III)-arginin .....	21
3. Berat senyawa kompleks Cu(II)-arginin .....	23
4. Panjang gelombang maks ( $\lambda_{maks}$ ) senyawa kompleks Cr(III)-arginin.....	25
5. Panjang gelombang maks ( $\lambda_{maks}$ ) senyawa kompleks Cu(II)-arginin.....	27
6. Puncak serapan asam amino arginin dan senyawa kompleks Cr(III)-arginin...	29
7. Puncak serapan asam amino arginin dan senyawa kompleks Cu(II)-arginin ...	31
8. Rerata persentase penurunan kadar gula darah mencit menggunakan senyawa Cr(III)-arginin.....	39
9. Hasil uji statistik ANOVA dan BNT taraf 5% kadar gula darah mencit .....	40
10. Rerata persentase penurunan kadar gula darah mencit menggunakan senyawa Cu(II)-arginin .....	45
11. Hasil uji statistik ANOVA dan BNT taraf 5% kadar gula darah mencit .....	46
12. Berat badan mencit pada keadaan awal (normal) .....	65
13. Berat badan mencit untuk perhitungan dosis .....	71
14. Rata-rata kadar glukosa darah mencit.....	90
15. Uji ANOVA kadar gula darah.....	95



## DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Struktur Kimia Arginin .....	7
2. Struktur Kimia Aloksan .....	8
3. Mencit ( <i>Mus musculus</i> L).....	9
4. Grafik spektrum <i>Uv-Vis</i> senyawa kompleks Cr(III) asam amino (glisin, asam glutamat, dan sistein).....	11
5. Spektrum <i>IR</i> glisin, Cr(III)-glisin pH 3, dan Cr(III)-Glisin pH 4. ....	12
6. Diagram Alir Penelitian .....	19
7. Senyawa kompleks Cr(III)-arginin dengan variasi waktu .....	20
8. Reaksi pembentukan senyawa kompleks Cr(III)-arginin.....	21
9. Senyawa kompleks Cu(II)-arginin dengan variasi waktu .....	22
10. Reaksi pembentukan senyawa kompleks Cu(II)-arginin .....	23
11. Spektrum <i>UV-Vis</i> CrCl <sub>3</sub> .6H <sub>2</sub> O dan Cr(III)-arginin variasi waktu 5 jam.....	26
12. Spektrum <i>UV-Vis</i> CuCl <sub>2</sub> .2H <sub>2</sub> O dan Cu(II)-arginin variasi waktu 5 jam.....	27
13. Spektrum <i>IR</i> Cr(III)-arginin .....	28
14. Spektrum <i>IR</i> Cu(II)-arginin.....	30
15. Rerata berat badan mencit menggunakan senyawa kompleks Cr(III)-arginin.	33
16. Rerata berat badan mencit menggunakan senyawa kompleks Cu(II)-arginin	35
17. Rerata kadar gula darah mencit menggunakan senyawa Cr(III)-arginin .....	37
18. Rerata kadar gula darah mencit menggunakan senyawa Cu(II)-arginin .....	43
19. Spektrum <i>UV-Vis</i> Cr(III)-arginin waktu 1 jam .....	60
20. Spektrum <i>UV-Vis</i> Cr(III)-arginin waktu 2 jam .....	60
21. Spektrum <i>UV-Vis</i> Cr(III)-arginin waktu 3 jam .....	60
22. Spektrum <i>UV-Vis</i> Cr(III)-arginin waktu 4 jam .....	61
23. Spektrum <i>UV-Vis</i> Cr(III)-arginin waktu 5 jam .....	61

24. Spektrum <i>UV-Vis</i> Cu(II)-arginin waktu 1 jam .....	61
25. Spektrum <i>UV-Vis</i> Cu(II)-arginin waktu 2 jam .....	62
26. Spektrum <i>UV-Vis</i> Cu(II)-arginin waktu 3 jam .....	62
27. Spektrum <i>UV-Vis</i> Cu(II)-arginin waktu 4 jam .....	62
28. Spektrum <i>UV-Vis</i> Cu(II)-arginin waktu 5 jam .....	63
29. Spektrum <i>IR</i> Cr(III)-arginin waktu 5 jam .....	63
30. Spektrum <i>IR</i> Cu(II)-arginin waktu 5 jam .....	64
31. Proses sintesis senyawa kompleks .....	105
32. Pengecekan pH larutan .....	105
33. Penimbangan berat badan mencit .....	105
34. Proses injeksi aloksan .....	106

## I. PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus merupakan salah satu penyakit yang menjadi masalah kesehatan di dunia karena jumlah kasus dan penderitanya yang terus meningkat, baik di negara maju maupun negara berkembang, termasuk Indonesia. Diabetes tidak hanya menyebabkan kematian dini di seluruh dunia, namun penyakit ini juga menjadi penyebab utama kebutaan, penyakit jantung, dan gagal ginjal (Kemenkes RI, 2020). Data *Internasional Diabetes Federation (IDF)* edisi ke-10 tahun 2021 menunjukkan terdapat 537 juta orang dewasa di dunia menyandang diabetes mellitus, dan diprediksi akan mencapai 643 juta orang pada tahun 2030 dan 784 juta pada tahun 2045 (IDF, 2021). Kenaikan angka diabetes melitus yang cukup tinggi ini berbanding lurus dengan meningkatnya populasi, prevalensi obesitas, pola hidup yang tidak sehat dan juga kurangnya melakukan aktivitas fisik.

Diabetes melitus (DM) diklasifikasikan menjadi DM tipe 1 dan DM tipe 2. Diabetes melitus tipe 1 adalah tipe diabetes dimana pankreas tidak mampu menghasilkan insulin sehingga penderitanya bergantung pada pemberian insulin dari luar. DM tipe 1 terjadi karena infeksi virus atau autoimun yang merusak sel-sel penghasil insulin (Suryati, 2021). Sedangkan Diabetes melitus tipe 2 merupakan kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia, terjadi karena kelainan sekresi insulin atau gangguan kerja insulin. DM tipe 2 secara klinis muncul ketika tubuh tidak mampu lagi memproduksi cukup insulin untuk mengkompensasi peningkatan insulin resisten. 90% dari kasus diabetes adalah DM tipe 2 dengan karakteristik gangguan sekresi insulin yang menyerang penderitanya (Decroli, 2019). Penderita diabetes melitus memerlukan pengobatan yang sangat dinamis untuk menghindari dampak hiperglikemia kronik terhadap

kerusakan organ tubuh. Pengobatan DM tipe 2 yang terbaru telah banyak diteliti, seperti dengan menggunakan *metalotherapy*. *Metalotherapy* adalah terapi baru untuk pengobatan penyakit DM tipe 2 dengan menggunakan logam transisi (Pandeya *et al*, 2013). Sejumlah senyawa anorganik telah diteliti sebelumnya memiliki peran sebagai agen antidiabetes yaitu logam kromium, mangan, molibdenum, tembaga, kobalt, seng, dan vanadium (Thomson *et al.*, 2004).

Pemanfaatan senyawa kompleks logam kromium dengan asam amino telah teruji mempunyai peluang yang potensial sebagai aplikasi antidiabetes (Budiasih *et al.*, 2013). Kromium(III) berperan meningkatkan sensitifitas insulin untuk berinteraksi dengan reseptornya sehingga dapat membuka aliran insulin bersama glukosa memasuki permukaan sel (Krejpcio, 2001). Berdasarkan hasil penelitian sebelumnya, telah disintesis senyawa kompleks dari kromium(III) dengan ligan asam amino L-glutamat, glisin, dan sistein menggunakan metode refluks. Hasil penurunan kadar gula darah mencapai 57.56% pada kompleks Cr-glutamat (Budiasih *et al.*, 2013). Kromium(III) dalam tubuh ditransformasikan menjadi bentuk aktif biologis yang disebut *Glucose Tolerance Factor* (GTF). Aktivitas ini akan memberi kontribusi pada peningkatan efektivitas kerja insulin (Krejpcio, 2001).

Selain logam kromium, logam tembaga juga dapat berperan sebagai agen antidiabetes. Hasil penelitian melaporkan bahwa Cu(II) dapat mengaktifkan hormon insulin dengan meningkatkan sensitivitas insulin sistemik dan kontrol glikemik pada penderita diabetes (Sharma *et al.*, 2011). Sintesis Cu(II) dengan sistein telah dipublikasikan oleh Pinto *et al.* (2010) bahwa hasil penelitian senyawa kompleks [Cu(Asp)(Cys)] didapat padatan kompleks berwarna hijau dengan pH 7, sedangkan [Cu(Glu)(Cys)] didapat padatan kompleks berwarna hijau dengan pH 6. Logam Cu dengan basa Schiff disintesis dan diuji sebagai antidiabetes dengan nilai penghambatan glukosidase sebesar 0.40% (4 $\mu$ g/mL) pada kompleks 1 (N-salisilidena)-L-valin) dan pada kompleks 2 (N-(3,5-diklorosalisilidena)-L-valin sebesar 0.05% (0,5  $\mu$ g/mL). Berdasarkan data tersebut logam Cu dengan basa Schiff menunjukkan aktivitas penghambat antidiabetes (Lakshmi *et al*, 2016).

Berdasarkan hasil pengujian metabolisme beberapa asam amino, diketahui bahwa asam amino alanin (Ala), arginin (Arg), fenilalanin (Phe), isoleusin (Ile), leusin (Leu), dan lisin (Lys) mampu berperan meningkatkan stimulasi sekresi insulin (Newsholme *et al.*, 2007). Hasil penelitian dari Kumawat dan Kauro (2020), menyatakan bahwa kombinasi minyak atsiri dengan L-arginin menunjukkan peningkatan insulin secara signifikan serta meningkatkan kontrol glukosa dengan menghambat kerusakan jaringan terkait dengan stres oksidatif. Pemanfaatan Cr(III) dan Cu(II) dengan asam amino arginin secara bersamaan dalam bentuk senyawa kompleks merupakan peluang yang potensial untuk dicobakan sebagai antidiabetes. Pada penelitian ini dilakukan sintesis senyawa kompleks logam Cr(III) dan Cu(II) dengan asam amino arginin. Kompleks hasil sintesis dikarakterisasi menggunakan instrumentasi spektrofotometer *UV-Vis* dan spektrofotometer *IR*. Senyawa kompleks yang terbentuk diujikan pada mencit jantan (*Mus musculus L.*) untuk mengetahui aktivitas antidiabetes.

## 1.2 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah :

1. Mendapatkan senyawa kompleks dari ion logam Cr(III) dan Cu(II) dengan ligan asam amino arginin.
2. Mengetahui karakteristik senyawa kompleks Cr(III)-arginin dan Cu(II)-arginin menggunakan Spektrofotometer *UV-Vis* dan Spektrofotometer *IR*.
3. Mengetahui aktivitas antidiabetes senyawa kompleks Cr(III)-arginin dan Cu(II)-arginin pada mencit *Mus musculus L.*

## 1.3 Manfaat Penelitian

Memberikan informasi ilmiah mengenai sintesis dan karakterisasi senyawa kompleks Cr(III) dan Cu(II) dengan ligan arginin dan aktivitas antidiabetes senyawa kompleks yang dihasilkan.

## II. TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Diabetes Melitus

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya. Klasifikasi DM secara umum terdiri atas DM tipe 1 atau *Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (IDDM) dan DM tipe 2 atau *Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (NIDDM) (ADA, 2020). Diabetes melitus tidak hanya menyebabkan kematian prematur di seluruh dunia. Penyakit ini juga menjadi penyebab utama kebutaan, penyakit jantung, dan gagal ginjal.

Diabetes melitus tipe 1 (DMT1) dapat terjadi karena gangguan terhadap produksi insulin akibat kerusakan sel beta pankreas. Patofisiologi dari DM tipe 1 yaitu adanya reaksi autoimun akibat peradangan pada sel beta. Hal ini menyebabkan timbulnya antibodi terhadap sel beta yang disebut *Islet Cell Antibody* (ICA). Reaksi antigen (sel beta) dengan antibodi ICA yang ditimbulkannya menyebabkan hancurnya sel beta. Selain karena autoimun, DM tipe 1 juga bisa disebabkan virus coxsackie, rubella, citomegalo virus (CMV), herpes dan lain-lain (Rustama dkk, 2010).

Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia, terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya. DMT2 secara klinis muncul ketika tubuh tidak mampu lagi memproduksi cukup insulin untuk mengkompensasi peningkatan insulin resisten. Dua patofisiologi utama yang mendasari terjadinya kasus DMT2 secara genetik adalah resistensi insulin dan efek fungsi sel beta pankreas. Resistensi insulin merupakan kondisi umum bagi orang-orang dengan berat badan *overweight* atau

obesitas. Insulin tidak dapat bekerja secara optimal di sel otot, lemak, dan hati sehingga memaksa pankreas mengkompensasi untuk memproduksi insulin lebih banyak. (Decroli, 2019).

## 2.2 Senyawa Kompleks

Senyawa kompleks merupakan senyawa yang tersusun dari suatu ion logam pusat dan satu atau lebih ligan. Logam yang dapat membentuk kompleks biasanya merupakan logam transisi, alkali, atau alkali tanah. Senyawa kompleks memiliki bilangan koordinasi dan struktur bermacam-macam, mulai dari bilangan koordinasi dua sampai delapan dengan struktur linear, tetrahedral, segi empat planar, trigonal bipiramidal dan oktahedral. Studi pembentukan kompleks menjadi hal yang menarik untuk dipelajari karena kompleks yang terbentuk dimungkinkan memberi banyak manfaat, misalnya untuk penanganan keracunan logam berat (jahro dkk., 2010).

Senyawa kompleks terbentuk karena adanya ikatan antara suatu kation atau logam dengan beberapa molekul netral atau ion donor elektron. Logam tersebut berfungsi sebagai ion pusat sedangkan molekul netral berfungsi sebagai ligan. Ikatan kovalen koordinasi dalam senyawa kompleks terjadi karena donasi pasangan elektron dari ligan ke dalam orbital kosong ion pusat. Pada umumnya, ion pusat memiliki orbital-orbital d yang masih belum terisi penuh elektron sehingga dapat berfungsi sebagai akseptor pasangan elektron tersebut. Ciri ini menyebabkan beberapa sifat khas, meliputi warna yang unik, pembentukan senyawa paramagnetik, aktivitas katalitik, dan memiliki kecenderungan besar untuk membentuk senyawa kompleks (Hermawati, 2016).

Beberapa penelitian tentang senyawa kompleks yang dapat berperan sebagai obat antidiabetes sudah dilaporkan seperti senyawa kompleks yang disintesis dari logam vanadium (IV) dan besi (III) dengan ligan salan berpotensi sebagai obat antidiabetes. Kompleks oksidovanadium yang dihasilkan sangat baik menginduksi penyerapan glukosa sebesar 95,4% oleh sel-sel yang resisten

terhadap insulin dan mempunyai aktivitas lebih tinggi dibandingkan obat standar metformin yang merupakan obat antidiabetik tipe II (Kangot *et al.*, 2019). Selain itu, senyawa kompleks Cr(III)-Phenilalanin juga telah disintesis pada penelitian Konapalli *et al* (2019), menggunakan senyawa  $\text{CrCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  dan asam amino phenilalanin. Senyawa kompleks tersebut telah teruji mempunyai efek antidiabetes yang mampu menurunkan kadar glukosa darah dengan meningkatkan pensinyalan insulin pada tikus percobaan. (Konapalli *et al.*, 2019).

### 2.3 Logam Tembaga

Tembaga(Cu) dalam bentuk kompleks banyak digunakan dalam aktivitas biologis, seperti untuk antioksidan, antimikroba, dan antidiabetes. Vanco *et al* (2008) telah melakukan penelitian tentang aktivitas antidiabetes Cu(I) dan Cu(II). Cu(I) dan Cu(II) direaksikan dengan ligan basa derivat dari salisilaldehid dan  $\beta$ -alanin dengan melarutkan masing-masing senyawa kemudian dicampurkan dan diaduk dengan pemanasan pada suhu  $80^\circ\text{C}$ . Hasil sintesis kemudian diuji antidiabetes menggunakan metode induksi aloksan. Kesimpulan menunjukkan bahwa senyawa kompleks Cu(I) dan Cu(II) yang direaksikan dengan derivat dari salisilaldehid dan  $\beta$ -alanin menggunakan tikus yang diinduksi aloksan untuk menguji antidiabetes efektif dalam menurunkan kadar gula darah pada tikus (Vanco *et al.*, 2008).

Yasumatsu *et al.* (2007) melaporkan bahwa dengan injeksi tunggal intraperitoneal kompleks tembaga (II)-pikolinat  $[\text{Cu}(\text{Pic})_2]$  telah menunjukkan efek hipoglikemik yang lebih tinggi pada model hewan uji. Pengobatan tembaga sulfat pada penderita diabetes menunjukkan efek menguntungkan dengan pelestarian fungsi sel  $\beta$  dengan mengurangi radikal bebas atau melalui penurunan kadar glukosa (Tanaka *et al.*, 2009).



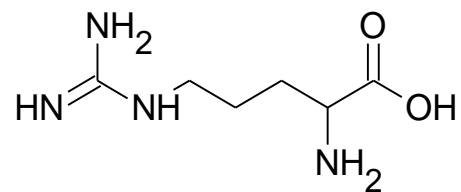
## 2.4 Logam Kromium

Kromium merupakan logam transisi dan unsur alami yang ditemukan dalam batuan (bijih kromit), hewan, tumbuhan, tanah, dan debu vulkanik. Kromium terdiri dari dua bentuk oksida yaitu oksida Cr(III) dan Cr(VI), yang bersifat karsinogenik adalah Cr(VI). Tingkat toksisitas Cr(III) hanya sekitar 1/100 kalinya Cr(VI). Kromium(III) secara alami terdapat di alam yang merupakan mikro nutrien bagi makhluk hidup untuk metabolisme hormon insulin dan pengaturan kadar glukosa darah (Selamet dkk., 2003).

Kromium(III) berguna sebagai mikronutrien yang membantu proses mengaktifkan produksi hormon insulin. Cr(III) diketahui mempunyai peranan penting dalam metabolisme karbohidrat, terutama pada metabolisme glukosa dan kerja hormon insulin. Cr(III) tersebut merupakan komponen integral *Glucose Tolerance Factor* (GTF). Komponen inilah yang memfasilitasi interaksi reseptor insulin dengan reseptornya. Aktivitas ini akan memberi kontribusi pada peningkatan efektivitas kerja insulin. Cr(III) di dalam tubuh di cerna dalam bentuk makanan. Absorpsi Cr(III) di dalam tubuh tergantung dari jumlah asupannya. Absorpsi Cr(III) ketika asupannya rendah lebih besar, dibandingkan ketika asupan Cr(III) tinggi (Anderson, 2000).

## 2.5 Arginin

Arginin merupakan salah satu asam amino esensial yang dapat menstimulasi insulin. Struktur asam amino arginin dapat dilihat pada Gambar 1 berikut.



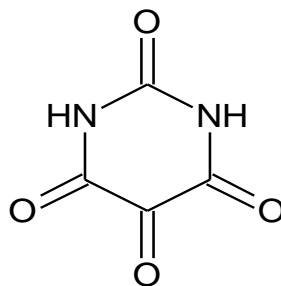
**Gambar 1.** Struktur Kimia Arginin

Arginin bekerja dengan meningkatkan fungsi sel beta, meningkatkan pengeluaran energi dan sensitivitas insulin. Arginin yang digunakan pada tikus diabetes yang diinduksi streptozotosin (zat penyebab diabetes eksperimental) selama 14 hari meningkatkan berat badan dan secara signifikan mengurangi kadar glukosa plasma. Selain itu, meningkatkan sintesis oksida nitrat yang bermanfaat untuk fungsi vaskular dan homeostasis glukosa (Kohli *et al.*, 2004).

Hasil penelitian terdahulu menunjukkan bahwa kombinasi BCP dengan L-Arginin telah menunjukkan penyerapan glukosa yang signifikan dengan teknik *everted sac*. Kombinasi BCP dengan L-Arginin menunjukkan peningkatan insulin secara signifikan pada garis sel RIN-5F dan meningkatkan kontrol glukosa dengan menghambat kerusakan jaringan terkait dengan stres oksidatif (Kumawat and Kauro, 2020).

## 2.6 Aloksan

Aloksan merupakan bahan kimia yang digunakan untuk menginduksi diabetes pada hewan percobaan. Struktur aloksan dapat dilihat pada Gambar 2 berikut.



**Gambar 2.** Struktur Kimia Aloksan

Pemberian aloksan adalah cara yang cepat untuk menghasilkan kondisi diabetik eksperimental (hiperglikemik) pada binatang percobaan. Aloksan dapat diberikan secara intravena, intraperitoneal atau subkutan. Aloksan dapat menyebabkan diabetes melitus tergantung insulin pada binatang tersebut (aloksan diabetes)

dengan karakteristik mirip dengan diabetes melitus tipe 1 pada manusia. Aloksan bersifat toksik selektif terhadap sel beta pankreas yang memproduksi insulin karena terakumulasinya aloksan secara khusus melalui transporter glukosa yaitu *Glucose Transporter Type 2* (GLUT2) (Rika, 2020).

Aloksan dapat diinduksikan ke hewan uji secara intravena, intraperitoneal, atau subkutan. Dosis aloksan berkisar antara 100-200 mg/kgBB. Dosis 130 mg/kgBB termasuk dosis sedang, sedangkan dosis 160 mg/kgBB termasuk dosis tinggi. Untuk penginduksian secara intravena, dosis yang biasa digunakan adalah 65 mg/kgBB, sedangkan intrapritonal dan subkutan adalah 2-3 kali dosis intravena (Tailang *et al.*, 2008). Aloksan beraksi dengan merusak substansi esensial di dalam sel  $\beta$  pankreas sehingga menyebabkan berkurangnya granula – granula pembawa insulin di dalam sel  $\beta$  pankreas (Szkudelski, 2012).

## 2.7 Mencit (*Mus musculus L*)



**Gambar 3.** Mencit (*Mus musculus L.*)

Mencit merupakan hewan nokturnal yang mempunyai penglihatan kurang baik pada siang hari. Mencit mempunyai ukuran telinga yang besar dan tidak kaku. Ukuran mencit lebih kecil dibandingkan tikus dengan panjang 12–20 cm termasuk ekor dan mencit dewasa memiliki berat 20–45 gram. Warna mencit putih, coklat, atau abu-abu. Mencit menghasilkan 40–100 kotoran per hari. Ekor mencit panjang, tipis, dan berbulu (Purwo dkk., 2018).

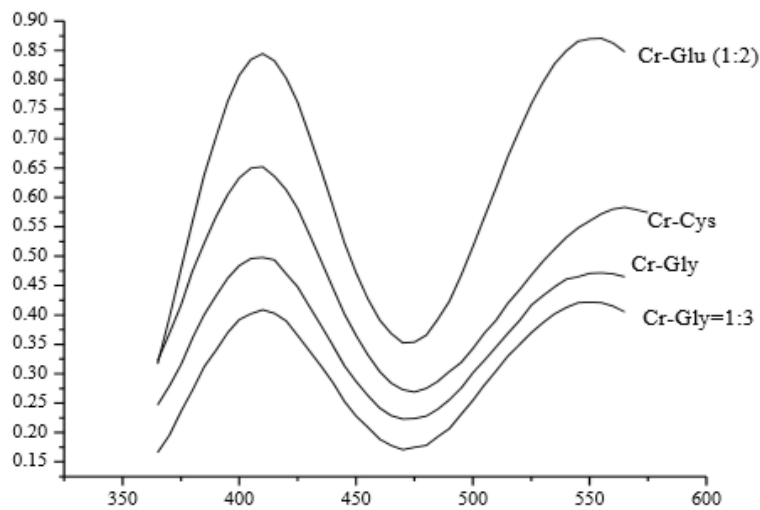
Mencit (*Mus musculus* L) merupakan hewan yang paling banyak digunakan sebagai hewan model laboratorium. Penggunaan mencit sebagai hewan model laboratorium karena siklus hidupnya yang relatif pendek, jumlah anak perkelahiran banyak, variasi sifat-sifatnya tinggi, mudah ditangani, dan sifat anatomis dan fisiologisnya terkarakterisasi dengan baik. Selain itu, mencit mempunyai kemiripan struktur anatomi dan fisiologi dengan manusia. Mencit dapat hidup sampai umur 1-3 tahun tetapi terdapat perbedaan usia dari berbagai galur terutama berdasarkan kepekaan terhadap lingkungan dan penyakit. Tingkat kesuburan mencit sangat tinggi karena dapat menghasilkan kurang lebih satu juta keturunan dalam kurun waktu kurang lebih 1 tahun. Rata-rata anak yang dilahirkan sebanyak 6-10 anak/kelahiran (Nugroho, 2018).

## **2.8 Karakterisasi Senyawa Kompleks**

### **2.8.1 Karakterisasi Secara Spektrofotometri UV-Vis**

Spektrofotometer *UV-Vis* merupakan salah satu teknik analisis spektroskopi yang bertujuan untuk mengetahui pergeseran serapan panjang gelombang akibat pergantian kromofor yang terikat pada logam dan ligan. Ion pada deret pertama dan kedua logam transisi umumnya mengabsorpsi radiasi sinar tampak yang menghasilkan pita serapan secara melebar, hal ini disebabkan adanya orbital d yang tidak terisi penuh (Skoog *et al.*, 2007). Panjang gelombang pada pita absorbansi maksimum tergantung pada jumlah elektron pada orbital d, geometri senyawa, dan atom yang berkompleks dengan logam transisi (Robinson *et al.*, 2005).

Budiasih *et al.*, (2013) telah melakukan karakterisasi menggunakan spektrofotometer *UV-Vis* dari senyawa kompleks Cr(III) dengan asam amino (glisin, asam glutamat dan sistein). Serapan *UV-Vis* muncul pada panjang gelombang 380-560 nm. Hasil pengukuran panjang gelombang maksimum ( $\lambda_{maks}$ ) senyawa kompleks dapat dilihat pada Gambar 4.

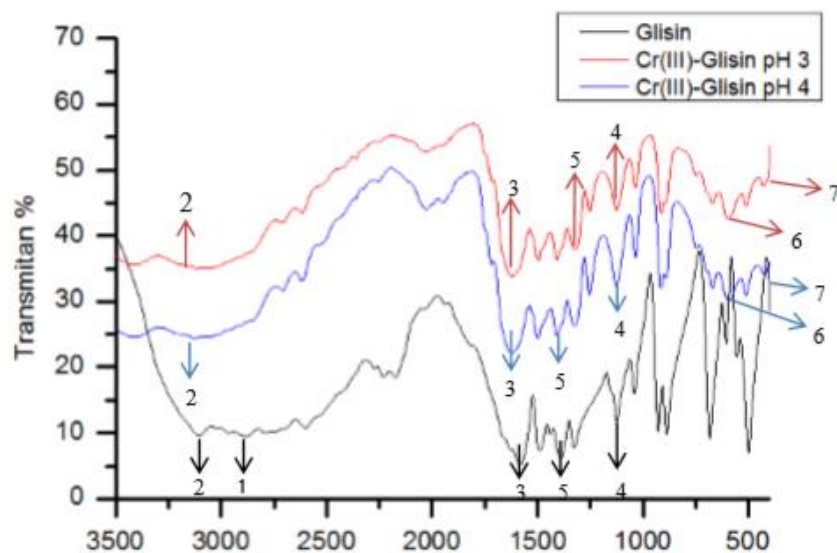


**Gambar 4.** Grafik spektrum *Uv-Vis* senyawa kompleks Cr(III) asam amino (glisin, asam glutamat, dan sistein) (Budiasih *et al.*, 2013).

### 2.8.2 Karakterisasi Secara Spektrofotometri *IR*

Spektrofotometri *IR* (*infrared*) merupakan suatu metode yang digunakan untuk mengamati interaksi molekul dengan radiasi elektromagnetik (Sudjadi, 1985). Daerah radiasi spektroskopi inframerah berkisar pada bilangan 4000-400  $\text{cm}^{-1}$ . Daerah dengan rentang 800-4000  $\text{cm}^{-1}$  disebut daerah inframerah dekat, sedangkan daerah yang berkisar antara 700-200  $\text{cm}^{-1}$  merupakan daerah inframerah jauh (Stuart, 2004).

Penggunaan Spektrofotometer *IR* pada penelitian Yuniarti (2021) digunakan untuk mengetahui secara kualitatif serapan gugus fungsi dan serapan ikatan logam dengan ligan pada senyawa kompleks Cr(III)-glisin dan Cu(II)-glisin pada bilangan gelombang 4000-400  $\text{cm}^{-1}$ . Hasil spektrofotometer *IR* Cr(III)-glisin pH 3 dan pH 4 dapat dilihat pada Gambar 5.



**Gambar 5.** Spektrum IR glisin, Cr(III)-glisin pH 3, dan Cr(III)-Glisin pH 4

Spektrum senyawa kompleks Cr(III)-Glisin pH 3 menunjukkan serapan C=O terdapat pada daerah  $1621,40\text{ cm}^{-1}$ , serapan C-N terdapat pada daerah  $1323,82\text{ cm}^{-1}$ , serapan C-O terdapat pada daerah  $1127,03\text{ cm}^{-1}$ , serapan Cr-O terdapat pada daerah  $598,99\text{ cm}^{-1}$ , serapan Cr-N terdapat pada daerah  $428,15\text{ cm}^{-1}$ . Sedangkan spektrum IR senyawa kompleks Cr(III)-glisin pH 4 menunjukkan adanya serapan gugus C=O pada daerah  $1621,32\text{ cm}^{-1}$ , serapan gugus C-N terdapat pada daerah  $1327,14\text{ cm}^{-1}$ , serapan gugus C-O terdapat pada daerah  $1127,53\text{ cm}^{-1}$ . Kemudian pada daerah  $599,36\text{ cm}^{-1}$  dan  $511,37\text{ cm}^{-1}$  menunjukkan serapan gugus Cr-O dan Cr-N (Yunianti, 2021).

## 2.9 Metode Uji Aktivitas Antidiabetes pada Mencit

Metode uji aktivitas antidiabetes pada tikus atau mencit yang dilakukan oleh *Budiasih et al.*, (2013) dan Yunianti 2021 adalah metode in vivo. Pada penelitian tersebut sebanyak 27 ekor tikus putih (jantan) yang memiliki aktivitas normal dengan umur 2-3 bulan dan memiliki berat badan 30-40 gram, dipuaskan terlebih dahulu selama 24 jam, namun tetap diberi minum (ad libitum). Kemudian tikus diinduksi aloksan yang dilarutkan dengan NaCl 0,9% sebanyak 3 kali dalam seminggu dengan menggunakan metode subcutan. Metode subcutan adalah

pemberian obat dengan cara penyuntikan ke area bawah kulit pada jaringan konektif atau lemak di bawah dermis. Tikus yang telah diinduksi aloksan diuji sebagai kontrol negatif, kontrol positif, dan penelitian uji bioaktivitas senyawa kompleks Cr(III)glisin dan Cu(II)- glisin, serta uji kontrol normal pada tikus yang tidak diinduksi diabetes (Budiasih *et al.*, 2013 dan Yuniarti, 2021).

Penilaian keseluruhan aktivitas antidiabetes dinyatakan sebagai penurunan glukosa (% GL) yaitu :

$$\%GL = \frac{(\text{glukosa})\text{sebelum perlakuan} - (\text{glukosa})\text{setelah perlakuan}}{(\text{glukosa})\text{setelah perlakuan}} \times 100\%$$

(Budiasih *et al.*, 2013).

## 2.10 Analisis Data

### 2.10.1 Uji Anova

Anova merupakan uji yang digunakan untuk menganalisis perbedaan rata-rata populasi untuk mengetahui perbedaan signifikan dari dua atau lebih kelompok data. Prinsip uji Anova adalah melakukan analisis variabilitas data menjadi dua sumber variasi yaitu variasi di dalam kelompok (within) dan variasi antar kelompok (between). Variasi antar kelompok yang dimaksud adalah hubungan antar variabel dalam penelitian (Lestari dan Abdullah, 2020). Tahapan dalam uji Anova harus menghitung statistik uji (F- rasio) untuk menguji pernyataan apakah kelompok yang dibandingkan memiliki kesamaan atau tidak. Uji statistik Anova biasa dilakukan menggunakan software SPSS (*Statistical Product and Service Solution*) (Septiadi dan Ramadhani, 2020).

### 2.10.2 Uji BNT

Uji Nyata Terkecil (BNT) adalah uji lanjutan untuk melihat adanya perbedaan antar perlakuan. Metode ini menjadikan nilai BNT sebagai acuan dalam menentukan apakah rata-rata dua perlakuan berbeda secara statistik atau tidak (Tuntun, 2016).

### III. METODE PENELITIAN

#### 3.1 Waktu dan Tempat

Penelitian ini dilakukan pada bulan Januari 2022 – Juni 2022 di Laboratorium Kimia Anorganik/Fisik FMIPA Universitas Lampung. Karakterisasi Spektrofotometer *UV-Vis* dilaksanakan di Laboratorium Terpadu dan Sentra Inovasi Teknologi Universitas Lampung, karakterisasi Spektrofotometer *IR* dilaksanakan di Laboratorium Kimia Institut Teknologi Bandung, dan pengujian aktivitas antidiabetes dilaksanakan di *Animals House* Jurusan Biologi FMIPA Universitas Lampung.

#### 3.2 Alat dan Bahan

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain alat-alat gelas kimia, gelas ukur, labu ukur, pengaduk kaca, pipet tetes, spatula, kaca arloji, rak, tabung reaksi, Erlenmeyer, botol semprot, termometer, klem dan statif, pengaduk *magnetic stirrer*, *hot plate stirrer*, neraca analitik ABT-220-4M *Kern*, satu set alat refluks, pH meter Metrohm 827, *freeze-dry*, alat suntik (*disposable syringe*) untuk induksi aloksan, jarum sonde (*force feeding needle*) untuk pencekokan, alat ukur gula darah *Easy Touch Multi Check*, perlengkapan kandang, cutter, spektrofotometer *UV-Vis* Hitachi U-2010, dan spektrofotometer *IR Bruker VERTEX 70*.

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah  $\text{CrCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , arginin, NaCl 0,9%, Na-CMC, aloksan, glibenklamide, *alcohol*



*swab*, *betadine*, strip gula, pakan mencit berbentuk pelet, aluminium foil, kapas, dan akuades.

### 3.3 Metode Penelitian

Prosedur untuk sintesis, karakterisasi, dan uji aktivitas antidiabetes senyawa kompleks yang digunakan dalam penelitian ini, didasarkan pada prosedur yang telah dilakukan pada penelitian Yunianti (2021).

#### 3.3.1 Sintesis Kromium(III)-Arginin

Pembuatan senyawa kompleks Cr(III) dengan arginin disintesis dengan rasio 1 : 3 (logam : Ligan). Larutan  $\text{CrCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (0,26 gram, 1 mmol) dilarutkan dalam 25 mL akuades dan arginin (0,525 gram, 3 mmol) dilarutkan dalam 25 mL akuades. Kemudian kedua larutan tersebut dicampur, dicek pH, dan direfluks pada suhu  $60^\circ\text{C}$  dengan variasi waktu (1, 2, 3,4 dan 5) jam, kemudian di *freeze dry* selama 48 jam. Senyawa kompleks hasil sintesis ditimbang hingga didapat berat konstan untuk mendapatkan waktu optimum.

#### 3.3.2 Sintesis Tembaga(II)-Arginin

Pembuatan senyawa kompleks Cu(II) dengan arginin disintesis dengan rasio 1 : 2 (logam : Ligan). Larutan  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (0,17 gram, 1 mmol) dilarutkan dalam 25 mL akuades dan arginin (0,35 gram, 2 mmol) dilarutkan dalam 25 mL akuades. Kemudian kedua larutan tersebut dicampur, dicek pH, dan direfluks dengan variasi waktu (1, 2, 3, 4 dan 5) jam pada suhu  $60^\circ\text{C}$ , kemudian di *freeze dry* selama 48 jam. Senyawa kompleks hasil sintesis ditimbang hingga didapat berat konstan untuk mendapatkan waktu optimum.

#### 3.3.3 Karakterisasi Senyawa Kompleks

1. Karakterisasi menggunakan spektrofotometer *UV-Vis*

Sampel berupa bubuk hasil sintesis variasi pH diambil 0.01 gram dan dilarutkan dalam 10 mL akuades sebagai larutan persediaan untuk beberapa kali

pengenceran. larutan persediaan tersebut diencerkan bertahap menjadi 0.1 mol dan 0.01 mol. Kemudian masing- masing larutan tersebut diukur serapan maksimumnya menggunakan spektrofotometer *UV-Vis* pada panjang gelombang antara 350 –800 nm dengan membandingkan panjang gelombang  $\text{CrCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  dan  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ . Serapan *UV-Vis* tersebut akan menunjukkan hasil sintesis variasi pH yang optimum.

## 2. Karakterisasi menggunakan spektrofotometer *IR*

Senyawa kompleks Cr(III)-arginin dan Cu(II)-arginin bubuk hasil sintesis diukur puncak serapannya pada bilangan gelombang  $4000 - 400 \text{ cm}^{-1}$  menggunakan spektrofotometer *IR*. Pengukuran ini dilakukan untuk mengetahui gugus fungsi yang ada dalam senyawa kompleks Cr(III)-arginin dan Cu(II)-arginin.

### 3.3.4 Uji Antidiabetes Secara In Vivo

Mencit jantan yang memiliki aktivitas normal disiapkan sebanyak 48 ekor dengan umur 2-3 bulan dan memiliki berat badan 28-40 gram. Sebanyak 48 ekor mencit putih sebelum diinduksi dipuaskan terlebih dahulu selama 12-16 jam, namun tetap diberi minum (*adlibitum*). Mencit diinduksi aloksan yang dilarutkan dengan NaCl 0,9% sebanyak 3 kali dalam seminggu dengan menggunakan metode subcutan. Mencit yang telah diinduksi diabetes mellitus diuji sebagai kontrol negatif, kontrol positif, dan penelitian uji bioaktivitas senyawa kompleks Cr(III)-arginin dan Cu(II)-arginin, serta uji kontrol normal pada mencit yang tidak diinduksi diabetes.

Mencit diabetes melitus yang akan dilakukan penelitian menggunakan senyawa Cr(III)-arginin dibagi menjadi 3 kelompok yaitu:

1. Kelompok 1 mencit diabetes melitus diberi senyawa kompleks Cr(III)-arginin sebanyak  $50 \mu\text{g}$ /berat badan/hari (dosis I).
2. Kelompok 2 mencit diabetes melitus diberi senyawa kompleks Cr(III)-arginin sebanyak  $100 \mu\text{g}$ /berat badan/hari (dosis II).
3. Kelompok 3 mencit diabetes melitus diberi senyawa kompleks Cr(III)-arginin sebanyak  $200 \mu\text{g}$ /berat badan/hari (dosis III).

Mencit diabetes mellitus yang akan dilakukan penelitian menggunakan senyawa Cu(II)-arginin dibagi menjadi 3 kelompok yaitu:

1. Kelompok 1 mencit diabetes melitus diberi senyawa kompleks Cu(II)-arginin sebanyak 50 µg/berat badan/hari (dosis I).
2. Kelompok 2 mencit diabetes melitus diberi senyawa kompleks Cu(II)-arginin sebanyak 100 µg/berat badan/hari (dosis II).
3. Kelompok 3 mencit diabetes melitus diberi senyawa kompleks Cu(II)-arginin sebanyak 200 µg/berat badan/hari (dosis III).

Pemberian senyawa kompleks pada mencit dilakukan harian per oral menggunakan jarum suntik oral. Padatan senyawa kompleks dilarutkan dalam akuades dengan tambahan suspensi natrium karboksil metil selulosa (NaCMC). Kemudian mencit-mencit tersebut diambil darahnya menggunakan metode intra vena dan diukur kadar gula darahnya menggunakan glukometer. Kadar gula darah mencit yang diukur adalah kadar gula darah sebelum perlakuan, pada hari ke -7 sesudah induksi, dan tiap minggu sampai hari ke-21.

### **3.3.5 Uji Rancangan Acak Lengkap**

Penelitian ini menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan 3 kelompok perlakuan. Bentuk uji RAL pada penelitian yang akan dilakukan diperlihatkan pada Tabel 1.

**Tabel 1.** Pengamatan rancangan acak lengkap

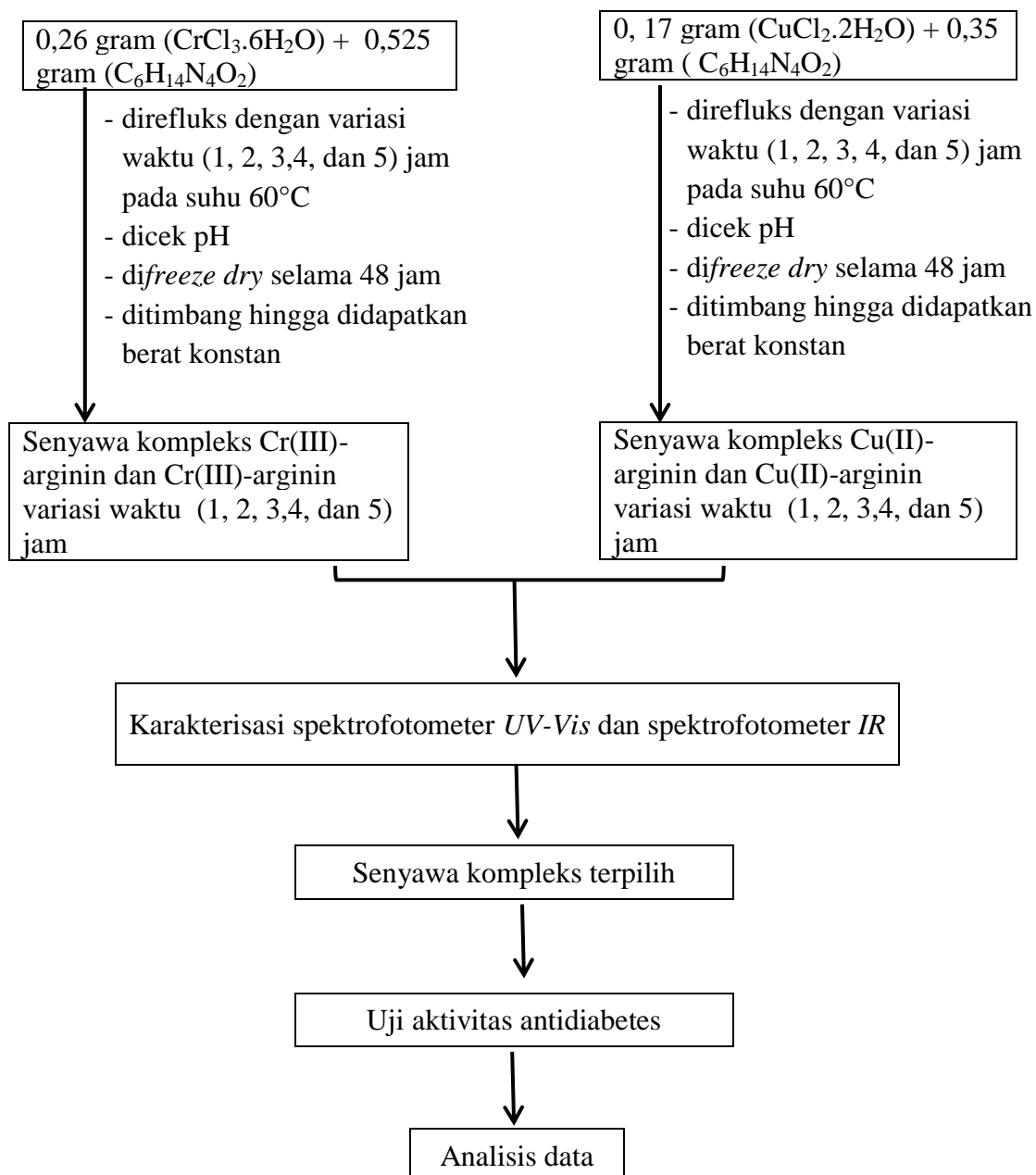
Kelompok	Perlakuan	Pengulangan Mencit			Total Kelompok
		P1	P2	P3	
DKA	DKA1	DKA <sub>1,1</sub>	DKA <sub>1,2</sub>	DKA <sub>1,3</sub>	3
	DKA2	DKA <sub>2,1</sub>	DKA <sub>2,2</sub>	DKA <sub>2,3</sub>	3
	DKA3	DKA <sub>3,1</sub>	DKA <sub>3,2</sub>	DKA <sub>3,3</sub>	3
DTA	DTA1	DTA <sub>1,1</sub>	DTA <sub>1,2</sub>	DTA <sub>1,3</sub>	3
	DTA2	DTA <sub>2,1</sub>	DTA <sub>2,2</sub>	DTA <sub>2,3</sub>	3
	DTA3	DTA <sub>3,1</sub>	DTA <sub>3,2</sub>	DTA <sub>3,3</sub>	3
DK	DK1	DK <sub>1,1</sub>	DK <sub>1,2</sub>	DK <sub>1,3</sub>	3
	DK2	DK <sub>2,1</sub>	DK <sub>2,2</sub>	DK <sub>2,3</sub>	3
	DK3	DK <sub>3,1</sub>	DK <sub>3,2</sub>	DK <sub>3,3</sub>	3
DT	DT1	DT <sub>1,1</sub>	DT <sub>1,2</sub>	DT <sub>1,3</sub>	3
	DT2	DT <sub>2,1</sub>	DT <sub>2,2</sub>	DT <sub>2,3</sub>	3
	DT3	DT <sub>3,1</sub>	DT <sub>3,2</sub>	DT <sub>3,3</sub>	3
Arg	Arg	Arg <sub>1</sub>	Arg <sub>2</sub>	Arg <sub>3</sub>	3
Kontrol	K(+)	K(+) <sub>1</sub>	K(+) <sub>2</sub>	K(+) <sub>3</sub>	3
	K(-)	K(-) <sub>1</sub>	K(-) <sub>2</sub>	K(-) <sub>3</sub>	3
	K(n)	K(n) <sub>1</sub>	K(n) <sub>3</sub>	K(n) <sub>3</sub>	3
Total Perlakuan Mencit		16	16	16	48

Keterangan :

DKA = Dosis Kromium Arginin  
DTA = Dosis Tembaga Arginin  
DK = Dosis Kromium  
DT = Dosis Tembaga  
Arg = Arginin  
K = Kontrol (+), (-), (n)

### 3.3.6 Diagram Alir Penelitian

Adapun seluruh proses yang dilakukan dalam prosedur diatas dirangkum dalam diagram alir sebagai berikut :



**Gambar 6.** Diagram Alir Penelitian

## V. SIMPULAN DAN SARAN

### 5.1 Simpulan

Kesimpulan dari hasil penelitian ini antara lain :

1. Senyawa kompleks Cr(III)-arginin dapat disintesis dengan kondisi optimum pada waktu 5 jam dengan suhu 60°C dan pH 7, dengan rendemen hasil sebesar 90,24 %.
2. Senyawa kompleks Cu(II)-arginin dapat disintesis dengan kondisi optimum pada waktu 5 jam dengan suhu 60°C dan pH 8, dengan rendemen hasil sebesar 95,36 %.
3. Karakterisasi menggunakan spektrofotometer *UV-Vis* menunjukkan terbentuknya senyawa kompleks Cr(III)-arginin dan Cu(II)-arginin, yang ditandai adanya penurunan panjang gelombang maksimum dari 427 nm menjadi 356 nm dan 594 nm menjadi 555 nm pada senyawa kompleks Cr(III)-arginin, dan 788 nm menjadi 615 nm pada Cu(II)-arginin.
4. Karakterisasi menggunakan spektrofotometer *IR* menunjukkan terbentuknya senyawa kompleks Cr(III)-arginin dan Cu(II)-arginin, ditandai adanya serapan Cr-O dan Cr-N pada senyawa kompleks Cr(III)-arginin, dan pada Cu(II)-arginin ditandai dengan adanya serapan Cu-O dan Cu-N.
5. Uji bioaktivitas antidiabetes menunjukkan senyawa kompleks Cr(III)-arginin lebih efektif menurunkan kadar gula darah dibandingkan senyawa kompleks Cu(II)-arginin, dengan penurunan kadar gula darah (%GL) masing-masing sebesar 59,12% dan 43,15%.

## 5.1 Saran

Saran pada penelitian selanjutnya sebagai berikut:

1. Sintesis senyawa kompleks Cr(III)-arginin dan Cu(II)-arginin perlu dilakukan dengan tambahan variasi waktu yang lebih lama untuk menghasilkan produk yang lebih maksimal.
2. Penelitian terbaru perlu dilakukan menggunakan logam dan asam amino yang berbeda.

## DAFTAR PUSTAKA

- Al-Jeboori, F.H.A and Al-Shimiesawi, A.M. 2013. Synthesis and Investigation of Complex Formation between amino acid (Glycine) and Varios Metal Ion by Using Spectroscopic Methods. *Chemical and Pharmaceutical Research*. 5:318-321.
- American Diabetes Association. 2020. Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes care*. 43: 14-31.
- Anderson, R. A. 2000. Chromium and the Prevention and Control of Diabetes. *Diabetes and Metabolism*. 26: 22-27.
- Bougherra Hadda, O. Berradj., A, Adkhis., and Amrouch. 20 18. Synthesis, characterization, electrochemical, and biological activites of mixed ligand copper (II) complexes with dimethylglyoxime and amino acids. *Journal of molecular structure*.
- Budiasih, K. S., Anwar, C., Santosa, S. J., and Ismail, H. 2013. Synthesis and Characterization of Chromium (III) Complexes with L-Glutamic Acid, Glycine and L- Cysteine. *World Academy of Science Journal*. 3: 1905–1909.
- Budiasih, K. S., Anwar, C., Santosa, S. J., Ismail, H., and Sari, I. P. 2013. Antihyperglycemic activity of some chromium(III)-amino acid complexes in nicotinamide-streptozotocin induced diabetic wistar rats. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 5(9), 34–39.
- Budiasih, K.S. dan Pertiwi, K.R. 2015. Pengembangan Suplemen Hipoglikemik Berbasis Cr(III) Melalui Uji Pre Klinik Sebagai Sumber Nutraceutical Product Bagi Penyandang Diabetes Mellitus Tipe 2. *Laporan Penelitian Hibah Bersaing*. Universitas Negeri Yogyakarta.
- Decroli, Eva. 2019. *Diabetes Melitus Tipe 2*. FK UNAND. Padang.



- Diehl, K.H., Hull, R., Morton, D., Pfister, R., Rabemampianina, Y., Smith, D., Vidal, J.M. and Vorstenbosch, C.V. 2001. A Good Practice Guide to the Administration of Substances and Removal of Blood, Including, Routes, and Volume. *Journal of Applied Toxicology*. 21:15-23.
- Dor, Y. 2004. Adult Pancreatic  $\beta$ -cell are Formed by Self-duplication Rather than Stem-cell Differentiation. *Nature*. 429:41-46.
- Ebrahiminezhad, Alireza., Rasoul, Sara., Barar, Jaleh., and Davaran, Soodabeh. 2012. Impact of Amino Acid Coating on the Synthesis and Characteristics of Iron-Oxid Nanoparticles (IONs). *Journal of Korean chemical society*. 33:12.
- Effendy. 2007. *Prespektif Baru Kimia Koordinasi, Jilid 1*. Bayu Media Publishsing. Malang.
- Fauzia, Retna Putri., M, Abdul., Sodjanaatmadja, Ukun., Anggraeni, Anni., dan Bahti, Husein. 2016. Modifikasi metode sintesis gadolinium dietilentriaminpentaasetat sebagai senyawa pengontras magnetic resonance imaging. *Jurnal Chemica et Natura Acta*. 4(1): 7 -15.
- Fessenden, R.J. dan Fessenden, J.S. 2003. *Kimia Organik Dasar Edisi Ketiga Jilid 1*. Terjemahan oleh A.H. Pudjaatmaka. Erlangga. Jakarta.
- Hartomo, A. J. dan Purba, A.V. 1986. *Penyidikan Spektrometrik Senyawa Organik Edisi Keempat*. Erlangga. Jakarta.
- Hermawati, E. S., Suhartana, Taslimah. 2016. Sintesis dan Karakterisasi Senyawa Kompleks Zn(II)-8Hidroksikuinolin. *Jurnal Kimia Sains dan Aplikasi*. 19(3): 94-98.
- Internasional Diabetes Federation. 2021. *IDF Diabetes Atlas 10<sup>th</sup> Edition*. [http://diabetesatlas.org/en/resources/2021/idf\\_atlas\\_10th\\_edition\\_2021](http://diabetesatlas.org/en/resources/2021/idf_atlas_10th_edition_2021). Diakses pada 26 November 2021.
- Jahro., Iis, S., Djulia, O., Ismunandar., dan Susanto, R. I. 2010. *Kajian Mekanisme Raksi Kompleks Multi Inti Fll-Mnll-CrIII dengan Ligan ion oksalat dan 2,(2'-phyidly) uinolin dalam Pelarut Metanol dan air*. *Jurnal Kimia Sains dan Aplikasi*. 7: 74-79.
- Kangot, M., Dinesh, S. Reddy., Vishal, S., Rajan, P. 2019. Oxidovanadium (IV) and iron (III) complexes with O<sub>2</sub>N<sub>2</sub> donor linkage as plausible antidiabetic

candidates: Synthesis, structural characterizations, glucose uptake and model biological media studies. *Applied Organometallic Chemistry*. 5327.

Konapalli, N.R., Sakamuri, A., Rao, K. R., Reddy, R., Kumar, P., Satyanarayana, S. and Manchala, R. 2015. Effect of Chromium (III) -Amino Acid (1:3) Complexes on High Sucrose Induced Insulin Resistance, Lipid Abnormalities and Oxidative Stress in Male Sprague Dawley Rats. *Diabetes and Obesity*. 2:1-8.

Kemendes RI. 2020. *Tetap Produktif, Cegah, dan Atasi Diabetes Mellitus*.  
<https://pusdatin.kemendes.go.id/article/print/infodatin-2020-diabetes-mellitus.html>.  
 Diakses pada 1 Oktober 2021.

Kohli, R., Meininger, C. J., Haynes, T. E., Yan, W., Self, J. T., & Wu, G. 2004. Dietary L-arginine supplementation enhances endothelial nitric oxide synthesis in streptozotocin-induced diabetic rats. *The Journal of Nutrition*. 134(3): 600–608.

Krejpcio, Z. 2001. Essentiality of Chromium for Human Nutrition and Health. *Polish Journal of Environmental Studies*. 10(6): 399-404.

Kumawat, V.S, and Kauro G. 2020. Insulinotropic and antidiabetic effects of  $\beta$  caryophyllene with L-arginine in type 2 diabetic rats. *Jurnal Food Biochem*. 1-11.

Lakshmi, S. S., Geetha, K., Gayathri, M., and Shanmugam, G. 2016. Synthesis, crystal structures, spectroscopic characterization and in vitro antidiabetic studies of new Schiff base Copper(II) complexes. *Journal of Chemical Sciences*. 128(7): 1095-1102.

Lestari, D. A., dan Abdullah, S. 2020. Analisis Tingkat Kesehatan Dan Efisiensi Perbankan Terhadap Profitabilitas Bank Menggunakan Regresi Berganda Dan Anova. *Jurnal Statistika dan Aplikasi*. 401–418.

Mcletchie, N.G.B. 2002. History Alloxan Diabetes A Discovery, Albeit A Minor One. *Journal Coll Physicians Edinb*. 32:134-142.

Newsholmes, P., Brennan, L., dan Bender, K., 2007, Amino Acid Metabolism, Insulin Secretion, and Diabetes. *Biochemical Society Transactions*. 35: 1180-1186.

- Nugroho, R. A. 2018. *Mengenal Mencit Sebagai Hewan Laboratorium*. Mulawarman University Press. Samarinda.
- Pandeya K.B., Tripathi, I., Mishra, M., Dwivedi, N., Pardhi, Y., Kamal, A., Gupta, P and Mishra, C. 2013. A Critical Review on Traditional Herbal Drugs: An Emerging Alternative Drug for Diabetes. *International Journal of Organic Chemistry*. 3 : 1-22.
- Pinto, L.D., Pupin, P.A.L., Behring, V.M., Flinker, D.H., Merce, A.L.R., Mangrich, A.S., Rey, N.A. and Felcman, J. 2010. Solution and Solid State Study of Copper(II) Ternary Complexes Containing Amino Acid of Interest for Brain Biochemistry-1 : Aspartic or Glutamic Acids With Metionine or Cysteine. *Inorganica Chimica Acta*. 363: 2624-2630.
- Purwo, S. R., Eka, A. C. P. dan Rizka, E. P. 2018. *Ovariectomi Pada Tikus dan Mencit*. Airlangga University Press. Surabaya.
- Rika, S. H. 2020. *Studi Literatur Perbandingan Efektivitas Streptozotocin dan Aloksan Sebagai Agen Diabetagonik Pada Uji In Vivo*. Skripsi. Farmasi Poltekkes. Medan.
- Robinson, J.W., Frame, E.M.S. and Frame II, G.M. 2005. Undergraduate Instrumental Analysis (6th ed.). Marcel Dekker. New York.
- Rohilla, Ankur. and Ali, Shahjad. 2012. Alloxan Induced Diabetes: Mechanisms and Effects. *Pharmaceutical and Biomedical Sciences*. 3(2): 819-823.
- Rustama, D., Subardja, D., Oentario, M., Yati, N., Satriono., Harjantien, N., 2010. *Diabetes Melitus, Buku Ajar Endokrinologi Anak*. BP IDAI. Jakarta.
- Selamet., Syakur, R. dan Danumulyo, W. 2003. Pengolahan Limbah Logam Berat Kromium dengan Fotokatalis TiO<sub>2</sub>. *Jurnal Makara Teknologi*. 7: 27-32.
- Septiadi, A., dan Ramadhani, W. K. 2020. Penerapan Metode Anova untuk Analisis Rata-rata Produksi Donat, Burger, dan Croissant pada Toko Roti Animo Bakery. *Bulletin of Applied Industrial Engineering Theory*. 1(2): 60–64.
- Sharma, M., Siddique, M. W., Shamim, A. M., Gyanesh, S. and K. K. Pillai. 2011. Evaluation of Antidiabetic and Antioxidant effects of Seabuckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) in Streptozotocin-Nicotinamide Induced Diabetic Rats. *The Open Conferenc Proceedings Journal*. 2:53-58.

- Sherwood, L. 2004. *Fisiologi Manusia : dari Sel ke Sistem*. EGC. Jakarta.
- Slowinska, K.Z and Grajeta, H. 2017. Selenium and Copper in Type 2 Diabetes Mellitus More Doubt Than Certainty. *Elementology*. 22:365-376.
- Skoog, D.A., Holler, F.J. and Crouch, S.R. 2007. *Principles of Instrumental Analysis (6th ed)*. Thomson Brooks. Canada.
- Stuart, B. 2004. *Infrared Spectroscopy: Fundamentals and Applications*. John Wiley and Sons. New York. Hlm. 2.
- Sudjadi. 1985. *Penentuan Struktur Senyawa Organik*. Ghalia Indonesia. Jakarta.
- Sudjana, E., Abdurachman, M., dan Yuliasari, Y. 2002. Karakterisasi Senyawa Kompleks Logam Transisi Cr, Mn, dan Ag dengan Glisin Melalui Spektrofotometri Ultraungu dan Sinar Tampak. *Bonatura*. 4:69-86.
- Suryati, I. 2021. *Buku Keperawatan Latihan Efektif untuk Pasien Diabetes Mellitus Berbasis Hasil Penelitian*. CV Budi Utama. Yogyakarta
- Szkudelski, T. 2012. Streptozotocin-nicotinamide-induced Diabetes in the Rat. Characteristics of the Experimental Model. *Experimental Biology and Medicine*. 237(5): 481-490.
- Tailang, M., Gupta, B. K. and Sharma, A. 2008. Antidiabetic Activity of Alcoholic Extract of Cinnamomum Zeylanikum Leaves in Alloxan Induced Diabetic Rats. *Journal of Scientific Reaserch*. 1: 9-11.
- Tanaka, A., Kaneto, H., Miyatsuka, T., Yamamoto, K., Yoshiuchi, K., Yamasaki, Y., Shimomura, I., Matsuoka, T. A. and Matsuhisa, M. 2009. Role of Copper Ion in the Pathogenesis of Type II Diabetes. *Endocrine Journal*. 56(5): 699-706.
- Thomson, K. H., Chiles, J., Yuen V. G., Tse, J., McNeil, J. H. and Orvig, C. 2004. Comparison of Anti-Hyperglycemic Effect among Vanadium, Molybdenum and Other Metal Maltol Complexes. *Journal Inorganic. Biochemistry*. 98:683-690.
- Tuntun, M. 2016. Uji Efektivitas Ekstrak Daun Pepaya (*Carica papaya L.*) terhadap Pertumbuhan Bakteri *Escherichia coli* dan *Staphylococcus aureus*. *Jurnal Kesehatan*. 7(3): 497.

- Vanco, J., Mark, J., Travnicek, Z., eva, R., Muselik, J and Svajlnova, O. 2008. Synthesis, Structural, Characterization, Antiradical and Antidiabetic Activities of Copper(II) and Zinc(II) Schiff Base Kompleks Derived from Salicylaldehyde and  $\beta$ -Alanin. *Journal of Inorganic Biochemistry*. 02:595-605.
- Wu, G., Bazer, F.W., Davis, T.A. 2009 *Arginine metabolism and nutrition in growth, health and disease*. *Amino acids*. 37(1):153-168.
- Yang, X., Palanichamy, K., Ontko, A.C., Rao, M.N.A., Fang, C.X., Ren, J., Sreejayan, N. 2005. A Newly Synthetic Chromium Complex-Chromium (Phenylalanine)<sub>3</sub> Improves Insulin Responsiveness and Reduces Whole Body Glucose Tolerance. *FEBS Lett*. 579:1458–1464
- Yasumatsu, N., Yoshikawa, Y., Adachi, Y. and Sakurai, H. 2007. Antidiabetic Copper (II)picolinate:Impact of the First Transition Metal in the Metallopicolinate Complexes. *Bioorganic & Medical Chemistry*. 15: 4917-4922.
- Yunianti, R. 2021. *Sintesis dan Uji Aktivitas Antidiabetes Senyawa Kompleks Cr(III)-Glisin dan Cu(II)-Glisin*. Skripsi. FMIPA Unila. Lampung.