

**SINTESIS DAN KARAKTERISASI SENYAWA KOMPLEKS Co(II)–
GLISIN, Mn(II)–GLISIN SERTA UJI ANTIDIABETES TERHADAP
MENCIT (*Mus musculus* L.) DAN UJI *IN SILICO* PADA PROTEIN 5DI1**

(Skripsi)

Oleh

**Luthfia Pritania Putri
1817011088**



**JURUSAN KIMIA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2023**

ABSTRAK

SINTESIS DAN KARAKTERISASI SENYAWA KOMPLEKS Co(II)-GLISIN, Mn(II)-GLISIN SERTA UJI ANTIDIABETES TERHADAP MENCIT (*Mus musculus L.*) DAN UJI *IN SILICO* PADA PROTEIN 5DI1

Oleh

LUTHFIA PRITANIA PUTRI

Diabetes adalah penyakit yang mempengaruhi banyak orang di seluruh dunia. Pengobatan penyakit diabetes dapat diobati dengan obat berbahan dasar logam. Penelitian ini dilakukan untuk memperoleh kompleks Co(II)-Glisin dan Mn(II)-Glisin dan menguji pengaruhnya terhadap gula darah. Sintesis dilakukan dengan mereaksikan $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ dan $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ dengan ligan glisin dan hasil yang diperoleh diujikan pada tikus diabetes. Reaksi dengan hasil optimal terjadi pada pH 4 dengan waktu 4 jam untuk Co(II)-Glisin dan pH 5 dengan waktu 4 jam untuk Mn(II)-Glisin. Hasil sintesis kompleks Co yaitu padatan berwarna merah jambu dengan rendemen 98%, sedangkan untuk kompleks Mn didapatkan padatan bening dengan rendemen 89%. Hasil sintesis dikarakterisasi dengan menggunakan spektrofotometer *UV-Vis* dan spektrofotometer *IR*. Hasil spektrofotometer *UV-Vis* untuk kompleks Co menunjukkan adanya serapan pada 221 nm dan 524 nm, sedangkan untuk kompleks Mn terdapat serapan pada 202 nm dan 567 nm. Hasil karakterisasi spektrofotometer *IR* Co(II)-Glisin menunjukkan bahwa gugus Co-N terdapat pada daerah $693,3 \text{ cm}^{-1}$, sedangkan Mn(II)-Glisin memiliki gugus Mn-N pada daerah $685,8 \text{ cm}^{-1}$. Hasil uji coba antidiabetes pada 27 ekor tikus menunjukkan persentase penurunan glukosa darah terbaik adalah 73,7% untuk kompleks Co dengan dosis $50 \mu\text{g/kgBB}$ dan 71,4% untuk kompleks Mn dengan dosis $150 \mu\text{g/kgBB}$. berat. Senyawa kompleks Mn(II)-Glisin juga diuji secara *in silico* terhadap protein 5DI1 dan didapatkan senyawa kompleks Mn(II)-Glisin memiliki nilai energi ikat sebesar $-4,36 \text{ kkal.mol}^{-1}$. Senyawa kompleks Co(II)-Glisin dan Mn(II)-Glisin diuji sebagai kandidat obat dan keduanya memenuhi syarat secara *Lipinski's Rule of Five*, Swiss ADME, dan *ProTox*.

Kata kunci : Senyawa kompleks, kobalt, mangan, glisin, antidiabetes, *docking*.

ABSTRACT

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF THE Co(II)-GLYCINE, Mn(II)-GLYCINE COMPLEX AND THE ANTIDIABETIC TESTS ON MOUSE (*Mus musculus* L.) AND THE IN SILICO TEST ON 5DI1 PROTEIN

By

LUTHFIA PRITANIA PUTRI

Diabetes is a disease that affects many people around the world. Treatment of diabetes can be treated with metal-based drugs. This research was conducted to obtain Co(II)-Glycine and Mn(II)-Glycine complexes and to test their effect on blood sugar. Synthesis was carried out by reacting $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ and $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ with glycine ligands and the results obtained were tested on diabetic rats. The reaction with optimal results occurred at pH 4 with a time of 4 hours for Co(II)-Glycine and pH 5 with a time of 4 hours for Mn(II)-Glycine. The result of the synthesis of the Co complex was a pink solid with a yield of 98%, while for the Mn complex a clear solid was obtained with a yield of 89%. The results of the synthesis were characterized using UV-Vis spectrophotometer and IR spectrophotometer. UV-Vis spectrophotometer results for the Co complex showed absorption at 221 nm and 524 nm, while for the Mn complex there were absorptions at 202 nm and 567 nm. The results of the Co(II)-Glycine IR spectrophotometer characterization showed that the Co-N group was in the 693.3 cm^{-1} area, while Mn(II)-Glycine had a Mn-N group in the 685.8 cm^{-1} area. The results of the antidiabetic trial on 27 rats showed that the best percentage of blood glucose reduction was 73.7% for the Co complex at a dose of $50 \mu\text{g/kgBW}$ and 71.4% for the Mn complex at a dose of $150 \mu\text{g/kgBW}$. The Mn(II)-Glycine complex compound was also tested in silico against 5DI1 protein and it was found that the Mn(II)-Glycine complex compound had a binding energy value of $-4.36 \text{ kcal.mol}^{-1}$. Complex compounds Co(II)-Glycine and Mn(II)-Glycine were tested as drug candidates and both complied with Lipinski's Rule of Five, Swiss ADME, and ProTox.

Keywords: Complex compounds, cobalt, manganese, glycine, anti-diabetes, docking.

**SINTESIS DAN KARAKTERISASI SENYAWA KOMPLEKS Co(II)–
GLISIN, Mn(II)–GLISIN SERTA UJI ANTIDIABETES TERHADAP
MENCIT (*Mus musculus* L.) DAN UJI *IN SILICO* PADA PROTEIN 5DI1**

Oleh

Luthfia Pritania Putri

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
2023**

Judul Penelitian : **SINTESIS DAN KARAKTERISASI SENYAWA KOMPLEKS Co(II)- GLISIN, Mn(II)-GLISIN SERTA UJI ANTIDIABETES TERHADAP MENCIT (*Mus musculus L.*) DAN UJI *IN SILICO* PADA PROTEIN 5DII**

Nama : **Luthfia Pritania Putri**


NPM : **1817011088**

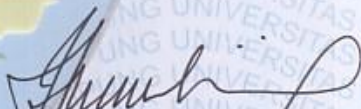
Jurusan : **Kimia**

Fakultas : **Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam**

MENYETUJUI

1. **Komisi Pembimbing**


Dr. Yuli Ambarwati, S.Si., M.Si.
NIP. 1969090119999031003


Dr. Zipora Sembiring, S.Si., M.Si.
NIP. 195901061986032001

2. **Ketua Jurusan Kimia-FMIPA**


Mulyono, Ph. D.
NIP. 197406112000031002

MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

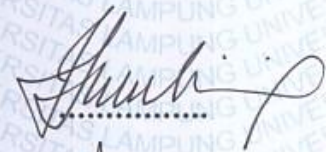
Ketua

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



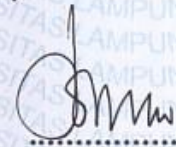
Sekretaris

: Dr. Zipora Sembiring, S.Si., M.Si.



Anggota

: Prof. Dr. Ir. Yandri A.S., M.S.



2. Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam



Dr. Eng. Meri Satria, M.Si.
NIP. 197110012005011002

Tanggal Lulus Ujian Skripsi : 31 Mei 2023

SURAT PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Luthfia Pritania Putri
Nomor Pokok Mahasiswa : 1817011088
Jurusan : Kimia
Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Perguruan Tinggi : Universitas Lampung

Dengan ini menyatakan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul “Sintesis dan Karakterisasi Senyawa Kompleks Co(II)-Glisin, Mn(II)-Glisin serta Uji Antidiabetes Terhadap Mencit (*Mus musculus L.*) dan Uji *In silico* Pada Protein 5DI1.” adalah benar karya saya sendiri dan tidak terdapat karya yang ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis dicantumkan dalam naskah ini sebagaimana disebutkan dalam daftar pustaka. Saya tidak keberatan jika sebagian atau seluruh data di dalam skripsi ini digunakan oleh dosen atau program studi untuk kepentingan publikasi, sepanjang nama saya disebutkan dan terdapat kesepakatan sebelum dilakukan publikasi.

Bandar Lampung, 31 Mei 2023
Yang menyatakan,



Luthfia Pritania Putri
NPM 1817011088

RIWAYAT HIDUP



Penulis bernama lengkap Luthfia Pritania Putri lahir di Jakarta pada tanggal 29 April 2000. Penulis merupakan anak sulung dari Bapak Supriyadi dan Ibu Rita Rulita Ruliyati serta memiliki dua saudara kandung yang bernama Alya Khalisha Sekarani dan Ghaida Aurelia Triyaristi. Penulis mengawali pendidikan di TK Darul Hikmah dan selesai pada tahun 2006, kemudian melanjutkan pendidikan di SDUT Widya Duta (2006-2012), lalu melanjutkan sekolah menengah pertama di SMPIT Al-Kahfi Bogor (2012-2015), dan melanjutkan sekolah menengah akhir di SMA Islam Al-Azhar 8 Summarecon Bekasi (2015-2018). Tahun 2018 penulis melanjutkan pendidikan ke jenjang S1 di Jurusan Kimia FMIPA Universitas Lampung. Penulis diterima sebagai mahasiswa Universitas Lampung Jurusan Kimia Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam pada tahun 2018 melalui jalur Seleksi Bersama Masuk Perguruan Tinggi (SBMPTN).

Selama menjadi mahasiswa, penulis pernah mengikuti kegiatan organisasi sebagai Kader Muda Himpunan Mahasiswa Kimia (KAMI) periode 2018 dan aktif di organisasi Himpunan Mahasiswa Kimia (HIMAKI) periode 2019 sebagai Anggota Biro Penerbitan. Penulis pernah diamanahkan sebagai Ketua Seksi Acara *Chemistry Design* (CID) yang diselenggarakan oleh Biro Penerbitan HIMAKI 2019, dan Panitia Olimpiade Sains Matematika Komputer (OSAMAKOM) 2022 FMIPA Universitas Lampung. Penulis juga pernah menerima dana hibah Program Mahasiswa Wirausaha (PMW) Universitas Lampung pada tahun 2020

Penulis melaksanakan Kuliah Kerja Nyata (KKN) di Kelurahan Harapan Jaya, Bekasi Utara, Kota Bekasi, Jawa Barat pada awal Bulan Februari 2021 selama 40 hari. Penulis juga telah menyelesaikan Praktik Kerja Lapangan (PKL) yang dilakukan dari bulan September 2021 hingga Desember 2021 dengan judul “Pengaruh *Plant Growth Promoting Rhizobacteria* (PGPR) dari Akar Bambu dan Akar Putri Malu Terhadap Pertumbuhan Tanaman Cabai (*Capsicum annum L.*)” di rumah penulis.

MOTTO

“Tidak ada kesuksesan tanpa kerja keras. Tidak ada keberhasilan tanpa kebersamaan. Tidak ada kemudahan tanpa doa” – Ridwan Kamil

“Jika kamu tidak menyerah dari harapan dan impianmu, maka akan selalu ada akhir yang baik” – Minho

“Allah tidak membebani seseorang melainkan sesuai dengan kesanggupannya”
(QS Al-Baqarah:286)

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

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

Alhamdulillah puji syukur kepada Allah SWT yang senantiasa memberikan nikmat, kesehatan, dan kesempatan, serta Shalawat beriring salam semoga selalu tercurahkan kepada Baginda Nabi Muhammad SAW. Karya ini saya dedikasikan kepada:

Kedua orang tua yang telah mendidik dan membesarkan saya, serta selalu memberikan Do'a dan dukungan terbaik dari awal hingga akhir.

Adik-adikku, Alya dan Ghaida yang selalu memberikan semangat dan dukungan yang terbaik selama penyelesaian penelitian.

Dosen Pembimbing Penelitian dan Dosen Pembahas :

Ibu Dr. Yuli Ambarwati, M.Si.

Ibu Dr. Zipora Sembiring, S.Si., M.Si.

Bapak Prof. Dr. Ir. Yandri A.S., M.S.

Terimakasih atas segala ilmu, nasihat, dan kesabaran dalam membimbing saya selama ini.

Dosen-dosen Jurusan Kimia yang selalu membagi ilmu selama ini

Sahabat dan teman-temanku Kimia 2018

Almamater Tercinta Universitas Lampung

SANWACANA

Alhamdulillah, segala puji bagi Allah subhanahu wa ta'ala atas rahmat dan Ridhonya, penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul **“Sintesis dan Karakterisasi Senyawa Kompleks Co(II)-Glisin, Mn(II)-Glisin serta Uji Antidiabetes Terhadap Mencit (*Mus musculus L.*) dan Uji *In silico* Pada Protein 5DI1”** ini. Shalawat senantiasa penulis haturkan kepada Nabi Muhammad SAW semoga kita termasuk golongan yang mendapatkan syafaatnya di Yaumul Qiyamah kelak. Aamiin.

Skripsi ini disusun sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Sains pada Jurusan Kimia FMIPA Universitas Lampung. Penulis menyadari bahwa kelancaran dalam pengerjaan skripsi ini tidak luput dari bimbingan dan bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu penulis mengucapkan terimakasih kepada :

1. Kedua orang tuaku Bapak Supriyadi dan Ibu Rita atas semua do'a, dukungan, nasihat, kasih sayang, dan segala pengorbanan yang diberikan tidak hanya saat berjalannya penelitian tetapi juga dari awal hingga akhir.
2. Ibu Dr. Yuli Ambarwati, S.Si., M.Si. selaku Dosen Pembimbing I yang telah membimbing, memberikan banyak ilmu, nasihat, arahan, dukungan, serta saran dan kritik selama penelitian hingga tersusunnya skripsi ini.
3. Ibu Dr. Zipora Sembiring, S.Si., M.Si. selaku Dosen Pembimbing II atas semua ilmu selama bimbingan, motivasi, nasihat, serta kritik dan saran yang selalu diberikan kepada penulis hingga tersusunnya skripsi ini.
4. Bapak Prof. Dr. Ir. Yandri A.S., M.S.. selaku Dosen Pembahas atas segala arahan, koreksi, saran, dan kritik yang bermanfaat bagi penulis.

5. Ibu Noviany, S.Si., M.Si, Ph.D. selaku Pembimbing Akademik atas segala bimbingan, nasihat, serta motivasi yang diberikan kepada penulis selama perkuliahan.
6. Bapak Dr. Eng. Heri Satria, S.Si., M.Si. selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (FMIPA) Universitas Lampung.
7. Bapak Mulyono, Ph.D. selaku Ketua Jurusan Kimia FMIPA Universitas Lampung.
8. Ibu Dr. Mita Rilyanti, M. Si. Selaku Sekretaris Jurusan Kimia FMIPA Universitas Lampung.
9. Bapak dan Ibu Dosen Jurusan Kimia FMIPA Universitas Lampung yang telah memberikan ilmu dan motivasi selama perkuliahan dan semoga ilmu yang diberikan dapat bermanfaat untuk masa depan.
10. Kedua adikku, Alya dan Ghaida yang telah menjadi tempat keluh kesah penulis serta memberikan semangat dan dukungan selama ini.
11. Tante Deana Wahyuningrum, S.Si., M.Si. yang telah membantu kelancaran penelitian ini dan juga terima kasih atas dukungan, saran, nasihat, dan juga ilmu yang diberikan kepada penulis.
12. Tim penelitian Dr. Yuli *Research*'18, Eni Asro Dzulhijjah, Hendriko Marisep, dan juga Dinara Salsabilla yang telah memberikan dukungan, semangat, motivasi, nasihat, dan saran untuk menyelesaikan penelitian dan terima kasih juga untuk segala kebersamaan, canda, tawa, dan air mata selama proses penelitian yang telah kita lakukan bersama.
13. Teman, sahabat, dan juga partner penelitianku, Dinara Salsabilla atas semua waktu, usaha, dukungan, dan kebersamaan yang dilakukan bersama dari awal perkuliahan hingga saat ini.
14. Teman-temanku, Larasati Gadis Ermadi, Nabila Anastasya, Irma Fitria Ananda, Eka Candra Wati, Aulia Siti Pradina, Alfi Nurul Izzah, dan Firda Tiara Rochman yang telah memberikan dukungan, saran, dan motivasi selama ini.
15. Kakak-kakak dan adik-adik satu bimbingan Ibu Yuli Ambarwati yaitu Kak Rusydi Iskandar, S.Si., mba Valennisa Qunifah, S.Si, mba Devi Rahmawati, S.Si., mba Naura Tadzkiiana Nadifa, S.Si., Unggul, Fitri, Qonita, Maysya,

Cikal, Anggun, Aufa, dan Dian atas segala semangat, motivasi, dan saran yang diberikan.

16. Teman-teman Kimia 2018 kelas B “Mari Bersinar” yang telah kebersamai penulis selama perkuliahan.
17. Seluruh mahasiswa Jurusan Kimia angkatan 2018, terima kasih atas kebersamaan yang telah dilalui selama kehidupan perkuliahan.
18. Semua pihak yang terlibat membantu penulis dalam proses penyelesaian skripsi yang tidak dapat disebutkan satu persatu.

Akhir kata, penulis memohon maaf apabila skripsi ini masih jauh dari kata sempurna dan penulis menerima segala saran dan kritik agar menjadi lebih baik kedepannya. Penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi kita semua.

Bandar Lampung, 31 Mei 2023

Penulis

Luthfia Pritania Putri

DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR TABEL	iii
DAFTAR GAMBAR.....	v
I. PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Tujuan Penelitian.....	3
1.3. Manfaat Penelitian.....	3
II. TINJAUAN PUSTAKA	4
21. Diabetes Mellitus.....	4
22. Senyawa Kompleks.....	4
23. Kobalt (Co).....	6
24. Mangan (Mn).....	6
25. Glisin.....	7
26. Aloksan.....	8
27. Glibenklamid.....	9
28. Uji Antidiabetes Terhadap Mencit.....	9
29. Karakterisasi Senyawa Kompleks.....	11
2.9.1. Karakterisasi Menggunakan Spektrofotometer <i>UV-Vis</i>	11
2.9.2. Karakterisasi Menggunakan Spektrofotometri <i>IR</i>	11
2.10. Metode <i>In silico</i> dengan <i>Molecular Docking</i>	12
2.11. Farmakokinetik Obat.....	13
2.11.1. <i>Lipinski's Rule of Five</i>	13
2.11.2. Swiss ADME.....	13
2.11.3. Toksisitas.....	14
III. METODE PENELITIAN	15
31. Waktu dan Tempat Penelitian.....	15
32. Alat dan Bahan.....	15
33. Prosedur Penelitian.....	16
3.3.1. Sintesis Senyawa Kompleks.....	16
3.3.2. Karakteristik Senyawa Kompleks.....	17
3.3.3. Uji Aktivitas Antidiabetes.....	17
3.3.4. <i>Molecular Docking</i>	20
3.3.5. Diagram Alir Penelitian.....	23

IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	25
4.1. Sintesis Senyawa Kompleks.....	25
4.1.1. Sintesis Senyawa Kompleks [Co(II)-Glisin]	25
4.1.2. Sintesis Senyawa Kompleks [Mn(II)-Glisin]	26
4.2. Karakterisasi Senyawa Kompleks [Co(II)-Glisin] dan [Mn(II)-Glisin]. .	27
4.2.1. Karakterisasi secara Spektrofotometer <i>UV-Vis</i>	28
4.2.2. Karakterisasi secara Spektrofotometer <i>IR</i>	30
4.3. Uji Aktivitas Antidiabetes Pada Mencit.....	33
4.3.1. Pengukuran Berat Badan Mencit	33
4.3.2. Pengukuran Kadar Glukosa Darah Mencit	37
4.3.3. Analisis Data	44
4.4. Simulasi <i>Docking</i> dan Farmakokinetik	46
4.4.1. <i>Redocking</i> Validasi	46
4.4.2. Potensi Senyawa Kompleks Co(II)-Glisin dan Mn(II)-Glisin Sebagai Antidiabetes.....	49
V. KESIMPULAN	54
5.1. Kesimpulan.....	54
5.2. Saran	55
.....	55
DAFTAR PUSTAKA.....	56

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Rancangan Acak Lengkap.....	17
2. Panjang Gelombang Maksimum Senyawa Kompleks Co(II)-Glisin.....	28
3. Panjang Gelombang Maksimum Senyawa Kompleks Co(II)-Glisin.....	29
4. Daerah Serapan Co(II)-Glisin.....	31
5. Daerah Serapan Mn(II)-Glisin.....	32
6. Hasil %GL Kadar Glukosa Darah Mencit Menggunakan Senyawa Kompleks Co(II)-Glisin.....	40
7. Hasil %GL Kadar Glukosa Darah Mencit Menggunakan Senyawa Kompleks Mn(II)-Glisin.....	43
8. Hasil Uji <i>Oneway</i> ANOVA.....	44
9. Hasil rerata kadar glukosa darah mencit setelah pemberian senyawa kompleks Co(II)-Glisin dan Mn(II)-Glisin pada minggu ke-3.....	45
10. Hasil rerata kadar glukosa darah mencit setelah pemberian senyawa kompleks Co(II)-Glisin dan Mn(II)-Glisin pada minggu ke-4.....	46
11. Hasil <i>Redocking</i> Ligan <i>Native</i>	48
12. Hasil <i>Docking</i> Mn(II)-Glisin.	49
13. Hasil <i>Lipinski's Rule</i> untuk Senyawa Uji.....	50
14. Hasil Swiss ADME Co(II)-Glisin dan Mn(II)-Glisin.	51

15. Hasil ProTox Co(II)-Glisin.....	52
16. Hasil ProTox Mn(II)-Glisin.....	52
17. Hasil Prediksi Toksisitas Co(II)-Glisin dan Mn(II)-Glisin.	52
18. Berat Badan Mencit Pada Minggu Ke-1	72
19. Berat Badan Mencit Pada Minggu Ke-2	72
20. Berat Badan Pada Minggu Ke-3	73
21. Berat Badan Mencit Minggu Ke-4.....	73
22. Kadar Glukosa Darah Mencit Minggu Ke-1	74
23. Kadar Glukosa Darah Mencit Minggu Ke-2	74
24. Kadar Glukosa Darah Mencit Minggu Ke-3	75
25. Kadar Glukosa Darah Mencit Minggu Ke-4	75

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Kompleks M^+ dengan Glisin	5
2. Kompleks M^{2+} dengan Glisin	5
3. Struktur Glisin	7
4. Zwitter Ion Glisin.....	7
5. Struktur Aloksan	8
6. Struktur Glibenklamid.....	9
7. Mencit	10
8. Diagram Alir Penelitian	23
9. Diagram Alir Uji in silico.....	24
10. Hasil <i>Freezedry</i> Senyawa Kompleks [Co(II)-Glisin] pada Hasil Optimum. ..	25
11. Reaksi Pembentukan Senyawa Kompleks Co(II)-Glisin	26
12. Hasil <i>Freezedry</i> Senyawa Kompleks [Mn(II)-Glisin] pada Hasil Optimum. ..	27
13. Reaksi Pembentukan Senyawa Kompleks Mn(II)-Glisin	27
14. Spektrum <i>UV-Vis</i> [Co(II)-Glisin] pada Hasil Optimum.	28
15. Spektrum <i>UV-Vis</i> [Mn(II)-Glisin] pada Hasil Optimum.....	30

16. Spektrum <i>IR</i> [Co(II)-Glisin] dan Glisin pada Hasil Optimum.	31
17. Spektrum <i>IR</i> [Mn(II)-Glisin] dan Glisin pada Hasil Optimum.	32
18. Rerata Berat Badan Mencit yang Diberikan Senyawa Kompleks Co(II)-Glisin.	34
19. Rerata Berat Badan Mencit yang Diberikan Senyawa Kompleks Mn(II)-Glisin.	35
20. Rerata Kadar Glukosa Darah Mencit yang Diberikan Senyawa Kompleks Co(II)-Glisin.	38
21. Rerata Kadar Glukosa Darah Mencit yang Diberikan Senyawa Kompleks Mn(II)-Glisin.	41
22. PDB 5DI1	47
23. Preparasi 5DI1 (a) Protein dan (b) ligan.	47
24. Validasi redocking (a) himpitan ligan dan (b) interaksi ligan dengan reseptor setelah docking, dan (c) surface.	48
25. (a) Hasil Interaksi Ligan 5DI1 dengan Mn(II)-Glisin dan (b) surface.	49
26. Hasil Sintesis Variasi Waktu Co(II)-Glisin.	65
27. Hasil Sintesis Variasi Waktu Mn(II)-Glisin.	65
28. Hasil Sintesis Variasi pH 4 dan 7 Co(II)-Glisin.	65
29. Hasil Sintesis Variasi pH 5 dan 7 Mn(II)-Glisin.	65
30. Hasil <i>Freezedry</i> Variasi pH 5 dan 7 Mn(II)-Glisin.	66
31. Hasil <i>Freezedry</i> Variasi pH 4 dan 7 Co(II)-Glisin.	66
32. Spektrum <i>UV-Vis</i> Glisin.	66
33. Spektrum <i>UV-Vis</i> CoCl ₂ .6H ₂ O.	66
34. Spektrum <i>UV-Vis</i> MnCl ₂ .4H ₂ O.	67
35. Spektrum <i>UV-Vis</i> Co(II)-Glisin 1 Jam.	67

36. Spektrum <i>UV-Vis</i> Co(II)-Glisin 2 Jam.	67
37. Spektrum <i>UV-Vis</i> Co(II)-Glisin 3 Jam.	67
38. Spektrum <i>UV-Vis</i> Co(II)-Glisin 4 Jam.	68
39. Spektrum <i>UV-Vis</i> Mn(II)-Glisin 1 Jam.	68
40. Spektrum <i>UV-Vis</i> Mn(II)-Glisin 2 Jam.	68
41. Spektrum <i>UV-Vis</i> Mn(II)-Glisin 3 Jam.	68
42. Spektrum <i>UV-Vis</i> Mn(II)-Glisin 4 Jam.	69
43. Spektrum <i>UV-Vis</i> Co(II)-Glisin 4 Jam pH 4.	69
44. Spektrum <i>UV-Vis</i> Co(II)-Glisin 4 Jam pH 7.	69
45. Spektrum <i>UV-Vis</i> Mn(II)-Glisin 4 Jam pH 5.	69
46. Spektrum <i>UV-Vis</i> Mn(II)-Glisin 4 Jam pH 7.	70
47. Spektrum <i>IR</i> Glisin.	70
48. Spektrum <i>IR</i> CoCl ₂ .6H ₂ O.	70
49. Spektrum <i>IR</i> MnCl ₂ .4H ₂ O.	70
50. Spektrum <i>IR</i> Co(II)-Glisin 4 jam pH 4.	71
51. Spektrum <i>IR</i> Mn(II)-Glisin 4 jam pH 5.	71
52. Uji Antidiabetes Pada mencit. Keterangan : (a) Adaptasi, (b) Penimbangan BB mencit, (c) Pengukuran kadar gula darah, (d) Penyuntikan aloksan, (e) Pemberian dosis senyawa Kompleks.	88

I. PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Diabetes mellitus (DM) merupakan penyakit yang sangat serius dan kompleks. Penyakit ini ditandai dengan adanya peningkatan pada kadar gula darah dikarenakan tubuh tidak bisa memproduksi cukup hormon insulin. *International Diabetes Federation* (IDF) mengungkapkan bahwa tercatat pada tahun 2021 sebanyak 537 juta orang dewasa (umur 20-79 tahun) di dunia mengalami diabetes. Kasus pada penyakit ini di Indonesia pada tahun 2021 mencapai 19,5 juta dan diperkirakan akan meningkat mencapai 28,6 juta dengan prevalansi peningkatan sebesar 47% (*International Diabetes Federation, 2021*).

Pengobatan terhadap diabetes mellitus telah diteliti dengan menggunakan *metallotherapy*. *Metallotherapy* adalah terapi pengobatan terbaru untuk mengobati diabetes dengan menggunakan kompleks logam. Beberapa ion logam yang dilaporkan dapat digunakan untuk pengobatan diabetes yaitu ion mangan, kobalt, kromium, molibdenum, tembaga, seng, dan vanadium (Maanvizhi *et al.*, 2014). Vasudevan and McNeill, 2007 meneliti tentang efek antihiperqlikemik kobalt terhadap tikus diabetes yang diinduksi oleh streptozotocin (STZ). Tikus diabetes diobati menggunakan kobalt klorida (CoCl_2) dan menunjukkan kemampuan untuk menurunkan glukosa. Hal tersebut menunjukkan bahwa kobalt dapat menurunkan kadar glukosa dengan meniru hormon insulin (*insulin-mimetic*) dalam mengatur glukosa atau hanya meningkatkan efek insulin yang ada pada tikus.

Selain kobalt, mangan dengan bilangan oksidasi 2+ juga dapat berperan dalam pengobatan diabetes. Mangan memainkan peran penting dalam berbagai fungsi

fisiologis, termasuk metabolisme glukosa dan lipid serta produksi dan sekresi insulin. Kekurangan mangan menyebabkan gangguan toleransi glukosa dan peningkatan risiko sindrom metabolik melalui gangguan metabolisme glukosa dan lipid. Kekurangan mangan juga menyebabkan stres oksidatif mitokondria dengan meningkatkan produksi spesies oksigen reaktif (ROS). Mangan diketahui dapat mengurangi stres oksidatif dan melindungi sel dari kerusakan yang disebabkan oleh ROS melalui sistem enzim antioksidan dan jalur non enzimatis sehingga dapat menurunkan risiko resistensi insulin dan diabetes. Selain itu, mangan juga memainkan peran penting dalam sintesis dan sekresi insulin (Chen *et al.*, 2022).

Asam amino glisin dilaporkan sebagai *Glucose Tolerance Factor* (GTF). GTF adalah bentuk kromium yang aktif secara biologis yang memiliki satu atom Cr^{3+} , dua molekul asam nikotinat, dan tiga asam amino (L-glutamat, glisin, dan L-sistein) yang terkandung dalam glutathion. Glutathion dapat meningkatkan sensitivitas insulin untuk mencegah diabetes (Burton, 1995). GTF berfungsi mengaktifkan reseptor insulin sehingga meningkatkan aktivitas metabolisme glukosa menjadi energi dan berperan penting dalam kesehatan untuk mengatur jumlah glukosa dan kolesterol di dalam tubuh serta mengendalikan keduanya agar tetap stabil dan normal (Tripathi and Kamal, 2015). Yuniarti, 2021 telah melakukan penelitian dengan menggunakan senyawa Cr(III) dan Cu(II) yang direaksikan dengan asam amino glisin. Senyawa yang didapatkan kemudian diujikan menggunakan mencit dan terdapat penurunan pada kadar glukosa darah mencit sebesar 44,12% dan 41,33%.

Selain uji diabetes yang dilakukan pada mencit, kompleks logam-glisin juga dapat diuji secara *in silico*. Aplikasi metode kimia komputasi dalam aktivitas penemuan dan pengembangan senyawa obat baru telah tersebar luas. Hal ini dikarenakan metode yang juga disebut *in silico* ini menawarkan strategi ekonomis dan upaya efektif untuk penemuan obat baru dengan memanfaatkan keterampilan komputer dalam melakukan simulasi dan perhitungan (Kilo *et al.*, 2019). Salah satu uji *in silico* dilakukan dengan melakukan *docking* kandidat senyawa obat dengan reseptor yang dipilih (Dias and Azevedo, 2008).

Berdasarkan uraian di atas maka pada penelitian ini akan dilakukan sintesis senyawa kompleks dengan ion pusat Co(II) dan Mn(II) dan ligan asam amino glisin. Senyawa kompleks tersebut juga akan diuji aktivitas antidiabetesnya terhadap mencit untuk dilihat bagaimana keefektifannya dalam menurunkan kadar gula darah secara *in vivo* dan juga akan diuji secara *in silico* dengan menggunakan protein 5DI1.

1.2. Tujuan Penelitian

Adapun tujuan dilakukannya penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Mendapatkan senyawa kompleks [Co(II)-Glisin] dan [Mn(II)-Glisin] dengan metode refluks.
2. Mengkarakterisasi senyawa kompleks [Co(II)-Glisin] dan [Mn(II)-Glisin] yang didapatkan.
3. Mempelajari aktivitas senyawa kompleks [Co(II)-Glisin] dan [Mn(II)-Glisin] dalam menurunkan kadar gula darah pada mencit.
4. Melakukan *docking* pada senyawa kompleks [Co(II)-Glisin] dan [Mn(II)-Glisin] dengan menggunakan protein 5DI1.
5. Mengetahui potensi senyawa kompleks [Co(II)-Glisin] dan [Mn(II)-Glisin] sebagai kandidat obat secara farmakokinetik.

1.3. Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini yaitu :

1. Mengetahui keefektifan senyawa kompleks [Co(II)-Glisin] dan [Mn(II)-Glisin] dalam menurunkan kadar gula darah pada mencit.
2. Memberikan informasi penggunaan *docking* pada senyawa kompleks [Co(II)-Glisin] dan [Mn(II)-Glisin].
3. Mengetahui cara menentukan senyawa kompleks [Co(II)-Glisin] dan [Mn(II)-Glisin] dapat digunakan sebagai kandidat obat baru.

II. TINJAUAN PUSTAKA

21. Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus merupakan penyakit yang paling banyak menyebabkan terjadinya penyakit lain (komplikasi), komplikasi yang lebih sering terjadi dan mematikan adalah serangan jantung dan stroke. Hal ini berkaitan dengan kadar gula darah meninggi secara terus-menerus, sehingga berakibat rusaknya pembuluh darah, saraf dan struktur internal lainnya. Diabetes mellitus meluas ke berbagai aspek gejala seseorang yang disebabkan oleh peningkatan kadar gula darah (hiperglikemia) karena kekurangan insulin dan terkait erat dengan mekanisme regulasi glukosa normal. Peningkatan gula darah ini menyebabkan pankreas memproduksi hormon insulin. (Mardiana *et al.*, 2020).

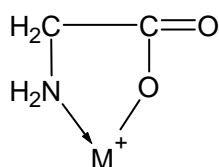
Diabetes mellitus dibagi menjadi tipe 1 dan tipe 2 berdasarkan etiologinya. Diabetes mellitus tipe 1 disebabkan oleh reaksi autoimun terhadap sel beta Langerhans pankreas, sehingga produksi insulin sangat sedikit. Diabetes mellitus tipe 2 paling sering ditemukan, terutama yang disebabkan oleh berkurangnya jumlah reseptor insulin pada permukaan sel. Hiperglikemia disebabkan oleh menurunnya sekresi insulin sehingga meningkatnya glukosa yang beredar dalam darah (Erwin dkk., 2013).

22. Senyawa Kompleks

Kimia koordinasi berkaitan dengan senyawa yang terbentuk sebagai hasil ikatan koordinat yang terbentuk antara atom/ion logam pusat dan ligan koordinasi. Logam atau ion pusat biasanya merupakan unsur transisi sedangkan ligan adalah

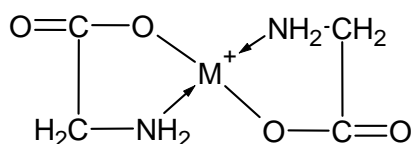
molekul netral atau ion bermuatan yang memiliki setidaknya satu pasangan elektron bebas. Unsur transisi umumnya didefinisikan sebagai unsur dengan orbital d terisi sebagian. Unsur transisi memiliki kecenderungan untuk membentuk senyawa koordinasi dengan ligan karena biasanya memiliki ukuran atom atau ion yang kecil, muatan yang tinggi atau menunjukkan bilangan oksidasi yang tinggi. Unsur ini memiliki orbital kosong berenergi rendah yang dapat menampung pasangan elektron bebas yang disumbangkan oleh ligan (Adamu *et al.*, 2014).

Glisin mempunyai pasangan elektron bebas dalam atom N sebagai atom donor dan pasangan elektron dalam atom O sebagai kelebihan elektron sehingga membentuk satu ikatan kovalen koordinat dan satu ikatan kovalen. Glisin dapat bertindak sebagai ligan bidentat membentuk cincin lima heterosiklik dengan kation logam yang sesuai. Gambar 1 menunjukkan bahwa senyawa kompleks antara logam transisi yang memiliki bilangan oksidasi satu dengan glisin (Sudjana dkk., 2002).



Gambar 1. Kompleks M^+ dengan Glisin (Sudjana dkk., 2002)

Glisin dapat juga membentuk kompleks biglisin dengan logam transisi yang memiliki bilangan oksidasi dua seperti pada Gambar 2.



Gambar 2. Kompleks M^{2+} dengan Glisin (Sudjana dkk., 2002).

23. Kobalt (Co)

Kobalt adalah logam yang dapat ditemukan pada hewan maupun manusia dengan penggunaan terapeutik di bidang farmakologis. Vitamin B12 (*Cyanocobalamin*) dalam bentuk ini berperan penting dalam banyak fungsi biologis contohnya diperlukan untuk sintesis DNA, pembentukan sel darah merah, pemeliharaan sistem saraf, pertumbuhan dan perkembangan anak. Kobalt digunakan dalam pengelolaan anemia dengan wanita hamil, karena merangsang produksi sel darah merah. Kobalt ditemukan untuk meningkatkan efek insulin dan aksinya (Otuokere and Amadi, 2017).

Pengobatan dengan kobalt klorida menunjukkan penurunan kadar glukosa darah yang signifikan pada tikus diabetes yang diinduksi streptozotocin (STZ), tetapi tidak ada perubahan kadar insulin yang diamati pada tikus normal. Efek penurunan glikemik dari *glucosamine cobalt acid chelate* telah dilaporkan sebagai antidiabetes. Kobalt efektif dalam meningkatkan status antioksidan yang terganggu selama awal diabetes, dan suplementasi asam askorbat pada dosis ini meningkatkan efektivitas efek kobalt (Shui *et al.*, 2011).

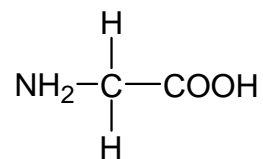
24. Mangan (Mn)

Trace element (mikro mineral) yaitu unsur kimia yang dibutuhkan dalam tubuh dengan jumlah yang sedikit, seperti tembaga, seng, besi, selenium, dan mangan (Mn), terlibat dalam berbagai fungsi metabolisme dan biologis (Fraga, 2005). Kekurangan atau kelebihan mikro mineral ini biasanya terkait dengan penyakit manusia. Defisiensi Mn menyebabkan sejumlah efek yang merugikan, seperti gangguan pertumbuhan, pembentukan tulang yang buruk dan cacat tulang, penurunan kesuburan dan cacat lahir, toleransi glukosa abnormal, dan metabolisme lipid dan karbohidrat yang berubah pada hewan dan manusia (Li and Yang, 2018). Mn adalah unsur penting yang terlibat dalam perlindungan terhadap radikal bebas (Aschner and Aschner, 2005). Mn juga merupakan kofaktor untuk beberapa sistem enzimatis dan diperlukan untuk sintesis dan sekresi insulin normal (Korc, 1983).

Kadar Mn yang tepat diperlukan untuk sintesis dan sekresi insulin, sedangkan kekurangan Mn dapat menyebabkan metabolisme glukosa yang buruk (Nicoloff *et al.*, 2003). Kadar Mn yang tinggi juga terlibat dalam perlindungan tubuh terhadap kadar radikal bebas berlebih dan meningkatkan sekresi insulin. Lee *et al.*, 2013 melakukan sebuah penelitian pada hewan bahwa kadar Mn pada tikus normal dapat ditingkatkan dengan menggunakan pengobatan Mn sehingga pengobatan ini dapat meningkatkan sekresi insulin pada saat tubuh kekurangan Mn.

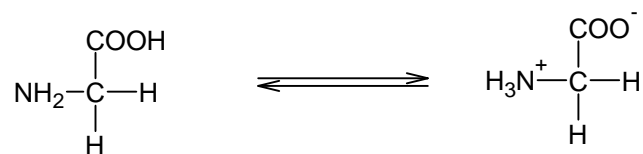
25. Glisin

Glisin adalah asam amino paling sederhana dengan rantai samping atom H terikat pada atom C asimetris, $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{COOH}$. Hal ini disebabkan atom karbon α glisin tidak mengikat empat substituen yang berbeda, tetapi mengikat gugus karboksil, gugus amino, dan dua atom H. Gambar 3 adalah struktur dari glisin.



Gambar 3. Struktur Glisin.

Asam amino glisin dapat bersifat amfoter karena mengandung gugus $-\text{COOH}$ sebagai donor proton dan gugus $-\text{NH}_2$ sebagai akseptor proton dalam molekul yang sama dan dapat bereaksi dengan asam atau basa dalam keadaan zwitter ion (Gambar 4).



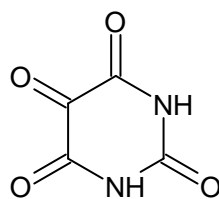
Gambar 4. Zwitter Ion Glisin.

Salah satu asam amino yang dilaporkan sebagai *Glucose Tolerance Factor* (GTF) adalah glisin (Ochiai, 2008). GTF ini merupakan bentuk aktif secara biologi dari Cr^{3+} yang berikatan dengan dua molekul asam nikotinat dan 3 asam amino yang

terkandung dalam glutathion. Glutathion bersifat sebagai antioksidan sehingga mampu mengontrol kadar glukosa darah pada penderita diabetes mellitus tipe 2 (Burton, 1995). GTF berfungsi mengaktifkan reseptor insulin sehingga meningkatkan aktivitas metabolisme glukosa menjadi energi. Pada penderita diabetes biasanya jumlah kolesterol lebih tinggi dari glukosa sehingga bisa menyebabkan penyakit lainnya yang nantinya akan terjadi komplikasi dan GTF memiliki peran penting dalam kesehatan untuk mengatur jumlah glukosa dan kolesterol di dalam tubuh serta mengendalikan keduanya agar tetap stabil dan normal. (Tripathi and Kamal, 2015).

26. Aloksan

Aloksan (2,4,5,6-tetraoxypyrimidine; 5,6-dioxyuracil) adalah senyawa hidrofilik dan tidak stabil yang ditunjukkan pada Gambar 5. Waktu paruh pada 37°C dan pH netral adalah 1,5 menit dan dapat lebih lama pada suhu yang lebih rendah. Senyawa ini merupakan senyawa yang biasa digunakan untuk menginduksi diabetes mellitus atau bahan kimia diabetogenik. Aloksan dapat digunakan secara intravena, intraperitoneal, dan subkutan. Dosis intravena yang digunakan biasanya 65 mg/kg berat badan, sedangkan dosis intraperitoneal dan subkutan adalah 2-3 kali (Irdalisa dkk., 2015). Mekanisme kerja aloksan yaitu bekerja secara selektif merusak sel beta pankreas yang memproduksi insulin karena terakumulasinya aloksan secara khusus melalui transporter glukosa yaitu GLUT2.



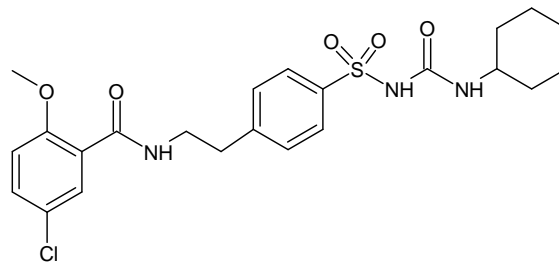
Gambar 5. Struktur Aloksan.

Aloksan dapat meniru sifat glukosa (glukomimetik) sehingga glukosa transporter (GLUT 2) yang ada di dalam sel beta pankreas akan mengenali aloksan sebagai glukosa dan akan dibawa menuju sitosol. Aloksan akan mengalami reaksi redoks dan membentuk radikal superoksida hasil reduksinya berupa *dialuric acid*.

Radikal ini akan mengalami dismutasi menjadi hidrogen peroksida dan pada tahap akhir mengalami reaksi katalisasi besi membentuk radikal hidroksil. Radikal hidroksil inilah yang menyebabkan kerusakan pada sel beta pankreas sehingga rasio insulin dalam sirkulasi darah berkurang (Irdalisa dkk., 2015).

27. Glibenklamid

Glibenklamid adalah obat antidiabetik oral (ADO) yang digunakan pada penderita Diabetes Mellitus tipe 2 dari golongan sulfonilurea. Glibenklamid memiliki efek terapeutik yaitu menurunkan kadar glukosa darah (Tanu, 2007). Hal ini disebabkan karena glibenklamid bekerja terutama dalam meningkatkan sekresi insulin (Bhowmik *et.al.*, 2009). Mekanisme kerja dari glibenklamid yaitu dengan menstimulasi sel-sel β pankreas sehingga pelepasan insulin meningkat dan juga meningkatkan sensitivitas sel-sel β terhadap rangsangan glukosa dan non glukosa (Tjokprawiro, 2003). Gambar 6 adalah struktur dari glibenklamid.



Gambar 6. Struktur Glibenklamid.

28. Uji Antidiabetes Terhadap Mencit

Mencit seringkali digunakan dalam penelitian di laboratorium yang berkaitan dengan bidang fisiologi, farmakologi, toksikologi, patologi, histopatologi hingga psikiatri. Mencit banyak digunakan sebagai hewan laboratorium karena memiliki kelebihan seperti siklus hidup relatif pendek, banyaknya jumlah anak per kelahiran, mudah ditangani, memiliki karakteristik reproduksinya mirip dengan hewan mamalia lain, struktur anatomi, fisiologi serta genetik yang mirip dengan manusia (Mutiarahmi *et al.*, 2021).

Mencit (*Mus musculus* L.) yang ditunjukkan dengan Gambar 7 dan dapat diklasifikasikan sebagai berikut (Akbar, 2010) :



Gambar 7. Mencit

Kingdom : Animalia
Pilum : Chordata
Sub Pilum : Vertebrata
Kelas : Mammalia
Ordo : Rodentia
Family : Muridae
Genus : Mus
Spesies : *Mus musculus* L.

Hormon insulin dari selada GM dapat menyembuhkan diabetes pada tikus. Peneliti dari *University of Central Florida* telah mengembangkan tanaman selada hasil rekayasa genetika yang mengandung gen insulin. Kapsul-kapsul insulin yang dihasilkan oleh selada GM dapat memegang peranan untuk memperbaiki kembali kemampuan tubuh guna memproduksi insulin dan membantu jutaan orang yang menderita diabetes. Sel-sel tanaman dari selada GM yang dikering bekukan dimasukkan ke tubuh tikus penderita diabetes yang berumur lima minggu sebagai butiran selama delapan minggu. Tikus penderita diabetes tersebut memiliki darah dan kadar gula urin yang normal, dan sel-sel mereka menghasilkan tingkat insulin yang normal. Hasil tersebut dan penelitian sebelumnya mengindikasikan bahwa kapsul-kapsul insulin suatu waktu dapat dimanfaatkan untuk mencegah penyakit diabetes sebelum gejalanya muncul, dan untuk mengobati penyakit tersebut di tahap yang lebih lanjut (Hasanah, 2013).

29. Karakterisasi Senyawa Kompleks

2.9.1. Karakterisasi Menggunakan Spektrofotometer *UV-Vis*

Spektrofotometer *UV-Vis* adalah salah satu metode instrument yang paling sering diterapkan dalam analisis kimia untuk mendeteksi senyawa (padat/cair) berdasarkan absorbansi foton. Sampel dapat menyerap foton pada daerah *UV-VIS* (panjang gelombang foton 200 nm–700 nm) biasanya sampel harus diperlakukan atau derivatisasi, misalnya penambahan reagen dalam pembentukan garam kompleks dan lain sebagainya. Unsur diidentifikasi melalui senyawa kompleksnya (Irawan, 2019).

Kompleks Mn-glisinato memberikan serapan pada daerah sinar tampak karena senyawanya berwarna. Spektrum kompleks yang diberikan oleh glisin adalah pada panjang gelombang 290 nm, sedangkan serapan kompleks akibat adanya logam Mn terjadi pada panjang gelombang 400 nm dan 570 nm (Sudjana dkk., 2002).

2.9.2. Karakterisasi Menggunakan Spektrofotometri *IR*

Spektrofotometer *IR* memberikan absorpsi yang bersifat aditif atau bisa juga sebaliknya. Sifat aditif disebabkan karena overtone dari vibrasi-vibrasinya. Penurunan absorpsi disebabkan karena kesimetrisan molekul, sensitivitas alat, dan aturan seleksi. Suatu ikatan dalam molekul dapat mengalami berbagai jenis getaran maka suatu ikatan tertentu dapat menyerap energi lebih dari satu panjang gelombang. Puncak-puncak yang muncul pada daerah $4000\text{-}1450\text{ cm}^{-1}$ biasanya berhubungan dengan energy untuk vibrasi uluran diatomic daerahnya dikenal dengan group frequency region (Sudjadi, 1985).

Pola *FTIR* kompleks Cr-glisin dengan ligan bebas memiliki perbedaan yang signifikan. Koordinasi ion logam (dalam hal ini, Cu, Cd, Ni, Co, Mn) dengan ligan melalui atom nitrogen. Sebuah studi tentang pembentukan kompleks $\text{Cr}(\text{Gly})_3$ melaporkan pergeseran ini sebesar $1400\text{-}1370\text{ cm}^{-1}$ (Budiasih dkk., 2013). Senyawa Mn-glisinato menunjukkan adanya serapan pada daerah bilangan gelombang $3161,1\text{ cm}^{-1}$ (Sudjana dkk., 2002).

2.10. Metode *In silico* dengan *Molecular Docking*

Metode *in silico* adalah suatu metode yang dilakukan dengan menggunakan aplikasi komputer untuk mendesain dan mengembangkan obat baru. Metode ini dapat mengidentifikasi senyawa baru karena lebih cepat dan dengan biaya yang lebih murah. Aplikasi yang digunakan berasal dari berbagai sumber yang berbeda, salah satunya adalah lembaga pendidikan (Geldenhuis *et.al.*, 2006).

Salah satu uji *in silico* dilakukan dengan melakukan *docking* kandidat senyawa obat dengan reseptor yang dipilih. *Molecular docking* adalah prosedur simulasi komputer untuk memprediksi struktur kompleks ligan-reseptor, di mana reseptor biasanya berupa protein atau molekul asam nukleat (DNA atau RNA) dan ligan adalah molekul kecil atau protein lain. *Docking* adalah salah satu alat utama untuk prosedur skrining virtual, di mana kumpulan dari beberapa senyawa terikat ke satu target obat dan memberikan hasil terbaik (Dias and Azevedo, 2008).

Hasil yang didapatkan dari validasi *docking* berupa nilai energi ikatan (*Binding Energy*) dan juga nilai RMSD (*Root Mean Square Deviation*). *Binding energy* adalah kekuatan interaksi antara dua molekul atau lebih. Hasil energi ikatan menunjukkan jumlah energi yang dibutuhkan untuk membentuk ikatan antara ligan dengan reseptor. Semakin besar nilai *binding energy*, maka afinitas antara reseptor dengan ligan akan semakin rendah. Namun sebaliknya, semakin rendah nilai *binding energy* maka afinitas antara reseptor dengan ligan akan semakin tinggi (Aziz dkk., 2016). Nilai RMSD adalah parameter yang digunakan untuk melihat kemiripan antara ligan hasil *docking* dengan hasil kristalografi. Metode *docking* dikatakan valid apabila nilai RMSD kurang dari 2 Angstrom, yang artinya parameter *docking* yang digunakan telah valid, sehingga bisa digunakan untuk *docking* senyawa uji (Nursanti dkk., 2016).

2.11. Farmakokinetik Obat

Suatu senyawa baru yang menjadi kandidat obat harus melalui suatu analisis kemiripan sifat dengan obat atau *drug-likeness* berdasarkan *Lipinski's Rule of Five*, profil ADME, dan pemeriksaan toksisitas.

2.11.1. *Lipinski's Rule of Five*

Lipinski's Rule of Five adalah konsep yang sering digunakan dalam penemuan obat. Aturan ini membantu memprediksi apakah molekul yang aktif secara biologis cenderung memiliki sifat kimia dan fisik yang tersedia secara hayati secara oral. Aturan Lipinski mendasarkan sifat obat farmakokinetik seperti penyerapan, distribusi, metabolisme dan ekskresi pada sifat fisikokimia tertentu seperti :

1. Massa molekul kurang dari 500 Dalton.
2. Lipofilisitas tinggi (dinyatakan sebagai LogP kurang dari 5).
3. Kurang dari 5 donor ikatan hidrogen.
4. Kurang dari 10 akseptor ikatan hidrogen.

Menurut *Lipinski's Rule of Five*, obat yang aktif secara oral dapat memiliki tidak lebih dari satu pelanggaran terhadap kondisi ini. Nama "aturan lima" berasal dari fakta bahwa semua kondisi memiliki kelipatan lima sebagai kondisi determinan (Lipinski *et.al.*, 2001).

2.11.2. Swiss ADME

Prediksi farmakologi senyawa dievaluasi melalui absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi (ADME). Analisis ADME dilakukan dengan memasukkan daftar SMILES atau *the Simplified Molecular Input Line Entry Specification*. Analisis sifat mirip obat menghasilkan skor sifat senyawa terhadap aturan Lipinski yang meliputi berat molekul senyawa, nilai koefisien partisi log P, jumlah donor ikatan hidrogen, dan jumlah akseptor ikatan hidrogen. Prediksi profil ADME memperlihatkan berbagai profil absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas yang meliputi absorpsi pada usus manusia (*human intestinal absorption*, HIA), bioavailabilitas oral manusia (*human oral bioavailability*, HOB), distribusi

sawar darah otak (*blood brain barrier*, BBB), ikatan protein plasma (*plasma protein binding*, PPB), parameter inhibisi dan substrat P-glikoprotein (Pgp), profil karsinogenisitas dan toksisitas oral akut (Nusantoro dan Fadlan, 2020).

2.11.3. Toksisitas

Toksisitas dapat dianalisis menggunakan *software* protox dan sangat diperlukan untuk memprediksi tingkat toksisitas bahan kimia yang mungkin berbahaya bagi manusia, hewan, tumbuhan, dan lingkungan. Tujuan dari model toksisitas *in silico* adalah untuk memprediksi efek toksik suatu bahan kimia, sehingga meminimalkan waktu, kebutuhan untuk pengujian hewan, dan biaya terkait (Banerjee *et.al.*, 2018). Parameter toksisitas yang dilihat pada protox adalah hepatotoksisitas, karsinogenesis, imunotoksisitas, mutagenesis, dan sitotoksisitas.

III. METODE PENELITIAN

3.1. Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan pada bulan Juli - November 2022. Pembuatan senyawa kompleks dilakukan di laboratorium Kimia Anorganik/Fisik FMIPA Universitas Lampung. Karakterisasi menggunakan spektrofotometer *UV-Vis* dilaksanakan di Laboratorium Kimia Anorganik/Fisik FMIPA Universitas Lampung dan karakterisasi menggunakan spektrofotometer *IR* dilaksanakan di laboratorium di UPT LTSIT Universitas Lampung. Pengujian aktivitas antidiabetes terhadap mencit dilakukan di Unit Pengelolaan Hewan Percobaan Jurusan Biologi FMIPA Universitas Lampung. Simulasi *Docking* dilakukan di Universitas Lampung.

3.2. Alat dan Bahan

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah gelas Beaker 50 mL, gelas ukur, Erlenmeyer, pengaduk kaca, labu leher tiga, pipet tetes, seperangkat alat refluks, alat ukur gula darah, neraca analitik, strip glukosa, jarum sonde, perlengkapan kandang, spuit 1 cc, termometer, pengaduk, *hot plate stirrer*, pH meter, klem dan statif, *freeze dryer*, *alcohol swabs*, Spektrofotometer *UV-Vis Agilent Cary 100*, dan Spektrofotometer *IR Agilent Technologies Cary 630*.

Adapun alat-alat yang digunakan untuk simulasi *docking* untuk perangkat keras yaitu laptop dan perangkat lunak yang dibutuhkan yaitu *software Avogadro*, *Autodock Tools 1.5.7*, *Discovery Studio Visualization (DSV)*, dan *YASARA View*.

Bahan-bahan yang digunakan adalah garam logam $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, glisin, *aquades*, NaOH, NaCl 0,9%, glibenklamid 5 mg, aloksan, strip gula, NaCMC, air minum, dan pakan mencit. Bahan-bahan yang dibutuhkan untuk

simulasi *docking* yaitu protein dengan kode PDB 5DI1 dari web RCSB PDB, ligan Co(II)-Glisin, Mn(II)-Glisin, *website* untuk farmakokinetik yaitu *Lipinski's Rule*, Swiss ADME, dan ProTox.

3.3. Prosedur Penelitian

Metode yang digunakan dalam penelitian ini menggunakan prosedur yang sudah dilakukan sebelumnya oleh Yuniarti, 2021, Rusu *et al.*, 2009, dan El-megharbel *et al.*, 2022.

3.3.1. Sintesis Senyawa Kompleks

a. Sintesis [Co(II)-Glisin]

Pembuatan senyawa kompleks [Co(II)-Glisin] menggunakan rasio 1:2 (logam:ligan). Sintesis ini dilakukan dengan melarutkan logam $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0,24 gram, 1 mmol) dalam 25 mL *aquades* dan asam amino glisin (0,15 gram, 2 mmol) dilarutkan dalam 25 mL *aquades*. Kedua larutan tersebut dicampurkan dan ditambahkan dengan NaOH hingga didapat pH 7. Campuran tersebut direfluks pada suhu 60°C dengan variasi waktu (1, 2, 3, dan 4) jam lalu di *freeze-dry* selama 48 jam. Hasil *freeze-dry* ditimbang hingga didapat berat konstan agar didapatkan waktu optimum, kemudian sintesis dilanjutkan dengan menggunakan 2 kondisi yaitu tanpa penambahan NaOH dan dengan penambahan NaOH hingga pH 7. Hasil sintesis lanjutan ditimbang hingga berat konstan.

b. Sintesis [Mn(II)-Glisin]

Pembuatan senyawa kompleks [Mn(II)-Glisin] menggunakan rasio 1:2 (logam:ligan). Sintesis ini dilakukan dengan melarutkan logam $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (0,20 gram, 1 mmol) dalam 25 mL *aquades*. Asam amino glisin (0,15 gram, 2 mmol) dilarutkan dalam 25 mL *aquades*. Kedua larutan tersebut dicampurkan dan ditambahkan dengan NaOH hingga didapat pH 7. Campuran tersebut direfluks pada suhu 60°C dengan variasi waktu (1, 2, 3, dan 4) jam lalu di *freeze-dry* selama 48 jam. Hasil refluks

ditimbang hingga didapat berat konstan agar didapatkan waktu optimum, kemudian sintesis dilanjutkan dengan menggunakan 2 kondisi yaitu tanpa penambahan NaOH dan dengan penambahan NaOH hingga pH 7. Hasil sintesis lanjutan ditimbang hingga berat konstan.

3.3.2. Karakteristik Senyawa Kompleks

Karakterisasi senyawa $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, glisin, senyawa kompleks Co(II)-Glisin dan Mn(II)-Glisin menggunakan spektrofotometer *UV-Vis* dan juga spektrofotometer *IR*. Panjang gelombang yang digunakan pada spektrofotometer *UV-Vis* adalah 200-700 nm, sedangkan bilangan gelombang yang digunakan pada spektrofotometer *IR* adalah $4000\text{-}400\text{ cm}^{-1}$.

3.3.3. Uji Aktivitas Antidiabetes

a. Rancangan Penelitian

Rancangan penelitian yang digunakan adalah Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan 9 kelompok perlakuan hewan uji. Berikut bentuk

Rancangan Acak Lengkap (RAL) yang akan dilakukan pada penelitian ini

Tabel 1. Rancangan Acak Lengkap

Kelompok Perlakuan	Ulangan			Total Ulangan	
	1	2	3		
Kontrol	n	$\text{K}_{(n)}\text{U}_1$	$\text{K}_{(n)}\text{U}_2$	$\text{K}_{(n)}\text{U}_3$	3
	(+)	$\text{K}_{(+)}\text{PU}_1$	$\text{K}_{(+)}\text{PU}_2$	$\text{K}_{(+)}\text{PU}_3$	3
	(-)	$\text{K}_{(-)}\text{NU}_1$	$\text{K}_{(-)}\text{NU}_2$	$\text{K}_{(-)}\text{NU}_3$	3
Co(II)-Glisin	Co_1	Co_1U_1	Co_1U_2	Co_1U_3	3
	Co_2	Co_2U_1	Co_2U_2	Co_2U_3	3
	Co_3	Co_3U_1	Co_3U_2	Co_3U_3	3
Mn(II)-Glisin	Mn_1	Mn_1U_1	Mn_1U_2	Mn_1U_3	3
	Mn_2	Mn_2U_1	Mn_2U_2	Mn_2U_3	3
	Mn_3	Mn_3U_1	Mn_3U_2	Mn_3U_3	3
Total Kelompok Perlakuan	9	9	9	27	

Keterangan :

K(n) = Kontrol Normal Co₁ = Kobalt Dosis 1 Mn₁ = Mangan Dosis 1

K(+) = Kontrol Positif Co₂ = Kobalt Dosis 2 Mn₂ = Mangan Dosis 2

K(-) = Kontrol Negatif Co₃ = Kobalt Dosis 3 Mn₃ = Mangan Dosis 3

b. Persiapan Hewan Uji

Hewan uji yang digunakan adalah mencit putih (*Mus musculus L.*) sebanyak 27 ekor yang memiliki umur sekitar 2-3 bulan dengan berat 30-35 gram. Masing-masing mencit ditempatkan di kandang yang telah dilengkapi dengan tempat untuk pakan dan juga tempat untuk air minum. Satu kandang berisi satu ekor mencit. Sebelum dilakukan percobaan mencit diadaptasi selama 1 minggu yang bertujuan agar mencit tidak stress dengan lingkungan baru. Selama proses tersebut mencit diberi makan dan juga minum secukupnya.

c. Induksi aloksan

Sebelum kadar glukosa darah mencit diperiksa, mencit dipuasakan selama 16 jam (Kusumawati,2004). Mencit disuntikkan aloksan di bagian tengkuk leher dengan dosis 150 mg/kg BB yang dilarutkan dalam NaCl 0,9% sebanyak 3 kali selama 7 hari. Aloksan diberikan ke semua kelompok mencit kecuali kelompok normal. Pengecekan kadar glukosa darah puasa (GDP1) dilakukan setelah 24 jam pemberian aloksan.

d. Pemberian Senyawa Kompleks pada mencit

Pemberian senyawa kompleks [Co(II)-Glisin] dan [Mn(II)-Glisin] pada mencit diberikan secara oral. Mencit yang digunakan sebanyak 27 ekor dan dibagi menjadi 9 kelompok (K(n), K(+), K(-), Co₁, Co₂, Co₃, Mn₁, Mn₂, Mn₃). Dosis senyawa kompleks yang diberikan yaitu :

1. Kontrol normal (K(n)) hanya diberi makan berupa pellet dan air minum secukupnya sebanyak 3 kali selama 7 hari.

2. Kelompok kontrol positif (K(+)) diinduksi aloksan dan diberikan obat antidiabetes glibenklamid sebanyak 3 kali selama 7 hari.
3. Kelompok kontrol negatif (K(-)) diinduksi aloksan sebanyak 3 kali selama 7 hari.
4. Kelompok perlakuan 1 (Co₁) diinduksi aloksan sebanyak 3 kali selama 7 hari dan diberi senyawa kompleks [Co(II)-Glisin] dengan dosis 50 µg/kg.
5. Kelompok perlakuan 2 (Co₂) diinduksi aloksan sebanyak 3 kali selama 7 hari dan diberi senyawa kompleks [Co(II)-Glisin] dengan dosis 100 µg/kg.
6. Kelompok perlakuan 3 (Co₃) diinduksi aloksan sebanyak 3 kali selama 7 hari dan diberi senyawa kompleks [Co(II)-Glisin] dengan dosis 200 µg/kg.
7. Kelompok perlakuan 1 (Mn₁) diinduksi aloksan sebanyak 3 kali selama 7 hari dan diberi senyawa kompleks [Mn(II)-Glisin] dengan dosis µg/kg.
8. Kelompok perlakuan 2 (Mn₂) diinduksi aloksan sebanyak 3 kali selama 7 hari dan diberi senyawa kompleks [Mn(II)-Glisin] dengan dosis 100 µg/kg.
9. Kelompok perlakuan 3 (Mn₃) diinduksi aloksan sebanyak 3 kali selama 7 hari dan diberi senyawa kompleks [Mn(II)-Glisin] dengan dosis 200 µg/kg.

e. Parameter Uji

Parameter yang diamati adalah kadar gula darah pada mencit. Pengukuran kadar gula darah pada mencit dilakukan sebanyak 4 kali. Tahap pertama dilakukan sebelum mencit diinduksi dengan aloksan, tahap kedua dilakukan setelah mencit selesai diinduksi aloksan, tahap ketiga dilakukan pengukuran pada hari ke 7 setelah mencit diberi perlakuan dengan senyawa kompleks dan tahap keempat dilakukan pengukuran pada hari ke 14 setelah mencit diberi perlakuan dengan senyawa kompleks. Cara mengukur kadar gula darah adalah dengan menggunakan glukometer.

Ujung ekor mencit disterilkan menggunakan *alcohol swab* agar tidak terkena iritasi dan dilukai sedikit. Darah yang keluar diteteskan ke strip glukosa yang sebelumnya telah dimasukkan ke glukometer dan tunggu selama 10 detik sampai hasil kadar gula darah keluar di layar glukometer.

f. Analisis Data

Data yang diperoleh akan dianalisis dengan metode ANOVA (*Analysis of Variance*) dengan $p \leq 0,05$ dan BNT taraf nyata 5% untuk menganalisis ada atau tidaknya perbedaan yang nyata dari 9 kelompok uji. Efek dari perlakuan dapat dilihat dari besarnya persen *glucose lowering* yang dinyatakan dalam %GL yang merupakan persentase penurunan kadar gula darah (Budiasih dan Pertiwi, 2015) :

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

3.3.4. *Molecular Docking*

3.3.4.1. *Redocking Ligan Native.*

Langkah pertama dalam *docking* ini adalah menyiapkan protein yang digunakan yaitu protein dengan kode PDB 5DI1. Protein ini diambil dari *website* RCSB dan protein ini terdiri dari reseptor dan juga ligan. Pemisahan reseptor dan ligan menggunakan *software Discovery Studio Visualization (DSV)* dan disimpan dengan format reseptor.pdb dan ligan.pdb.

Reseptor dan ligan yang sudah dipisahkan kemudian dipreparasi menggunakan *software Autodock Tools 1.5.7*. Reseptor dipreparasi dengan penambahan hidrogen polar dan muatan *Kollman Charges*, sedangkan ligan dipreparasi dengan penambahan muatan *Compute Gasteiger*, penghilangan hidrogen, dan penentuan sudut torsi. Reseptor dan ligan masing-masing disimpan dengan nama reseptor.pdbqt dan ligan.pdbqt.

Reseptor dan ligan yang sudah dipreparasi kemudian di grid untuk menentukan lokasi *docking*. Grid box digunakan untuk mengetahui konformasi terbaik terhadap reseptor dengan cara klik file dan *select center on ligand* dan disimpan dengan nama grid.gpf dan dilanjutkan dengan *docking* molekul. Grid di rigid filename dengan reseptor.pdbqt dan parameter yang dipilih adalah *genetic algorithm* untuk membuat banyaknya konformasi yang dilakukan terhadap reseptor dan disimpan dengan jenis Lamarckian dengan nama dock.dpf.

Validasi *docking* dilakukan dengan melakukan running autogrid dan autodock. Running autogrid dilakukan dengan membutuhkan file autogrid4.exe dan grid.gpf, sedangkan running autodock dilakukan dengan membutuhkan file autodock4.exe dan dock.dpf. Running akan berjalan setelah mengklik launch. Hasil running selanjutnya akan disimpan dalam bentuk .dlg.

3.3.4.2. Analisis Hasil *Redocking* dan Visualisasi 2D.

Hasil running dengan file berbentuk (.dlg) terdapat nilai RMSD dan juga nilai *binding energy*. Pilih nilai RMSD yang terkecil karena menunjukkan bahwa ligan hasil konformasi hampir mirip dengan ligan *native* lalu pilih *write complex* agar reseptor dan ligan hasil konformasi yang dipilih membentuk kompleks dan selanjutnya disimpan dalam bentuk .pdb.

Senyawa kompleks yang sebelumnya sudah berbentuk (.pdb) selanjutnya divisualisasi 2D dengan menggunakan DSV. Pilih *ligand interaction* untuk mengetahui interaksi yang terjadi. Buka file yang berisi ligan *native* lalu tarik file ligan ke lembar kerja di DSV dan himpitan ligan antara ligan *native* dan ligan hasil *redocking* lalu simpan file dengan tipe foto (.png).

3.3.4.3. *Redocking* Ligan Senyawa Uji

Langkah ini membutuhkan protein 5DI1 yang sudah dipreparasi sebelumnya dalam format nama reseptor.pdbqt dan ligan yang digunakan adalah senyawa uji yaitu Mn(II)-Glisin. Struktur ligan dibuat terlebih dahulu di Avogadro lalu dioptimasi dan disimpan dalam bentuk .pdb. Ligan selanjutnya dipreparasi dengan menggunakan *Autodock Tools* dan langkah-langkah yang dilakukan sama

seperti saat mempreparasi ligan *native* dan disimpan dengan format Mn(II)-Glisin.pdbqt.

Reseptor dan ligan yang sudah dipreparasi kemudian di grid untuk menentukan lokasi *docking*. Penentuan *grid box* pada langkah ini berbeda karena angka *grid box* mengikuti *grid.gpf* pada ligan *native* dan disimpan dengan nama *gridMn(II)-Glisin.gpf*. Langkah selanjutnya sama seperti sebelumnya yaitu *grid* di *rigid filename* dan parameter yang dipilih adalah *genetic algorithm* disimpan dengan jenis Lamarckian dengan nama *dockMn(II)-Glisin.dpf*.

Langkah untuk *Running docking* senyawa uji sama seperti sebelumnya. *Running autogrid* membutuhkan file *autogrid4.exe* dan *gridMn(II)-Glisin.gpf*, sedangkan *running autodock* dilakukan dengan membutuhkan file *autodock4.exe* dan *dockMn(II)-Glisin.dpf*. *Running* akan berjalan setelah mengklik *launch*. Hasil *running* selanjutnya akan disimpan dalam bentuk *.dlg*.

3.3.4.4. Analisis Hasil *Redocking* dan Visualisasi.

Langkah untuk menganalisis hasil *redocking* senyawa uji dan visualisasi 2D sama dengan sebelumnya. Hasil *running* dengan format (*.dlg*) terdapat nilai RMSD dan pilih nilai yang terkecil lalu pilih *write complex* agar reseptor dan ligan hasil konformasi yang dipilih membentuk kompleks dan selanjutnya disimpan dalam bentuk *.pdb*. Senyawa kompleks yang sebelumnya sudah berbentuk (*.pdb*) selanjutnya divisualisasi 2D dengan menggunakan DSV. Pilih *ligand interaction* untuk mengetahui interaksi yang terjadi. Buka file yang berisi ligan *native* lalu tarik file ligan ke lembar kerja di DSV dan himpitan ligan antara ligan *native* dan ligan hasil *redocking* lalu simpan file dengan tipe foto (*.png*).

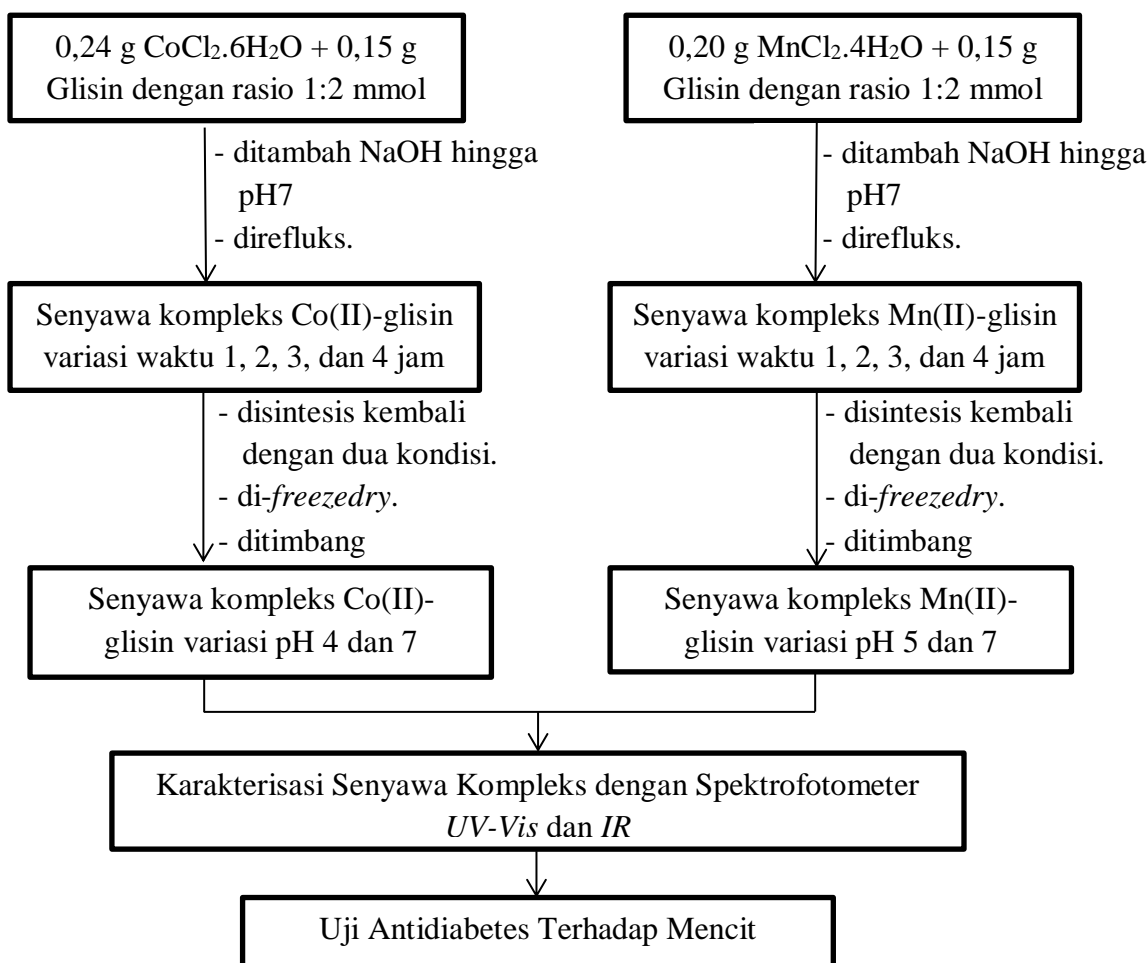
3.3.4.5. Farmakokinetik obat

Suatu senyawa baru yang menjadi kandidat obat harus melalui suatu analisis kemiripan sifat dengan obat atau *drug-likeness* berdasarkan *Lipinski's Rule of Five* pada website *Lipinski's Rule of Five - SCFBio*, pengecekan profil ADME pada website Swiss ADME, dan pemeriksaan toksisitas pada website ProTox-II.

3.3.5. Diagram Alir Penelitian

Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan uji *in vivo* dan juga *in silico* yang dirangkum dalam diagram alir di bawah ini (Gambar 8 dan Gambar 9) :

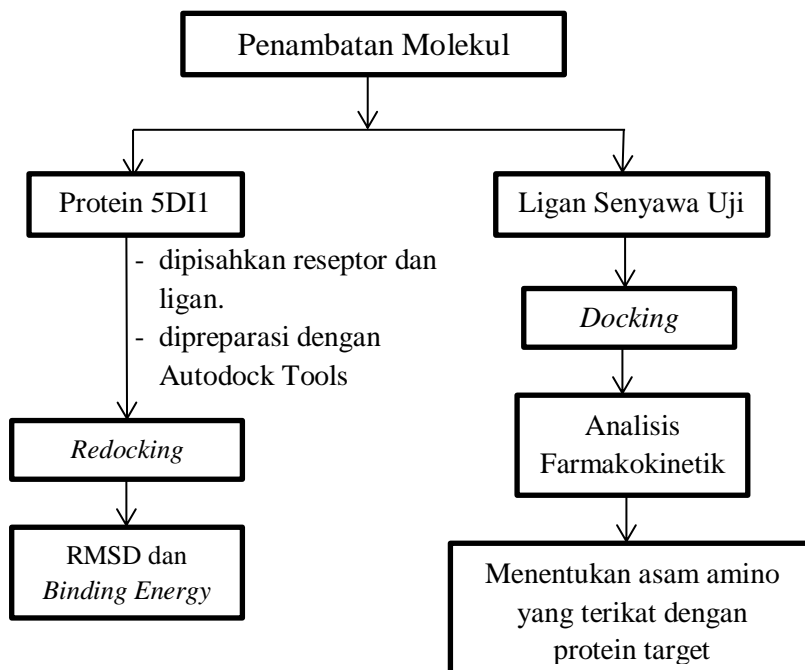
a. Uji *in vivo*



Gambar 8. Diagram Alir Penelitian

b. Uji *in silico*.

Diagram alir untuk uji *in silico* dapat dilihat pada Gambar 9 di bawah ini.



Gambar 9. Diagram Alir Uji *in silico*

V. KESIMPULAN

5.1. Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang sudah dilakukan, kesimpulan yang diperoleh sebagai berikut :

1. Rendemen Co(II)-Glisin yang diperoleh adalah 98% dan hasil *freezedry* adalah padatan merah jambu dengan berat 0,2 gram. Rendemen Mn(II)-Glisin yang diperoleh adalah 89% dan hasil *freezedry* adalah padatan bening dengan berat 0,178 gram.
2. Hasil karakterisasi spektrofotometer *UV-Vis* Co(II)-Glisin terdapat panjang gelombang sebesar 221 nm dan 524 nm, sedangkan Mn(II)-Glisin pada panjang gelombang 202 nm dan 567 nm. Hasil karakterisasi spektrofotometer IR Co(II)-Glisin menunjukkan adanya ikatan Co-N , sedangkan Mn(II)-Glisin terdapat adanya ikatan Mn-N.
3. Penurunan kadar glukosa darah mencit yang paling efektif untuk senyawa kompleks Co(II)-Glisin yaitu pada 50 µg/kgBB dengan %GL sebesar 73,7% , sedangkan untuk senyawa kompleks Mn(II)-Glisin yaitu pada 150 µg/kgBB dengan %GL sebesar 71,4%.
4. Hasil *docking* senyawa kompleks Mn(II)-Glisin terhadap protein 5DII didapatkan nilai energi ikat sebesar -4,36 kkal/mol, sedangkan senyawa kompleks Co(II)-Glisin tidak dapat dilakukan *docking*.
5. Hasil farmakokinetik dari *Lipinski's Rule of Five*, Swiss ADME, ProTox menyatakan bahwa senyawa kompleks Co(II)-Glisin dan Mn(II)-Glisin memenuhi kriteria untuk menjadi kandidat obat antidiabetes.

5.2.Saran

Saran yang diberikan untuk pengembangan penelitian selanjutnya adalah dilakukan uji karakterisasi lainnya dan uji antidiabetes secara in vitro.

DAFTAR PUSTAKA

- Adamu, H., Imam, M. M., and Lawal, A. O. 2014. Synthesis and Characterization of Copper (II) Complex of Glycine. *Nigerian Journal of Chemical Research*. **19**. (II): 8-11.
- Akbar, B., 2010, *Tumbuhan dengan Kandungan Senyawa Aktif yang Berpotensi sebagai Bahan Antifertilitas*. Adabia Press. Jakarta,
- Alam, M. M., Islam, S. M. S., Rahman, S. M. M., and Rahman, M. M. 2009. Simultaneous Preparation of Facial and Meridional Isomer of Cobalt-Amino Acid Complexes and their Characterization. *Journal of Scientific Research*. **2**(1), 91–98.
- Ammirati, M., Bagley, S. W., Bhattacharya, S. K., Buckbinder, L., Carlo, A. A., Conrad, R., Cortes, C., Dow, R. L., Dowling, M. S., El-Kattan, A., Ford, K., Guimarães, C. R. W., Hepworth, D., Jiao, W., Laperle, J., Liu, S., Londregan, A., Loria, P. M., Mathiowetz, A. M., Wang, J. 2015. Discovery of an *in vivo* Tool to Establish Proof-of-Concept for MAP4K4-Based Antidiabetic Treatment. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, **6**(11), 1128–1133.
- Aschner, J. L., and Aschner, M. 2005. Nutritional aspects of manganese homeostasis. *Molecular Aspects of Medicine*, **26**(4-5 SPEC. ISS.), 353–362.
- Aziz, F. K., Nukitasari, C., Oktavianingrum, F. A., Aryati, L. W., dan Santoso, B. (2016). Hasil In Silico Senyawa Z12501572, Z00321025, SCB5631028 dan SCB13970547 dibandingkan Turunan Zerumbon terhadap Human Liver Glycogen Phosphorylase (115Q) sebagai Antidiabetes. *Jurnal Kimia VALENSI*. **2**(2): 120–124.
- Banerjee, P., Eckert, A. O., Schrey, A. K., and Preissner, R. 2018. ProTox-II: A webserver for the prediction of toxicity of chemicals. *Nucleic Acids Research*. **46**(1): 257–263.

- Betancourt-Conde, I., Avitia-Domínguez, C., Hernández-Campos, A., Castillo, R., Yépez-Mulia, L., Oria-Hernández, J., Méndez, S. T., Sierra-Campos, E., Valdez-Solana, M., Martínez-Caballero, S., Hermoso, J. A., Romo-Mancillas, A., and Téllez-Valencia, A. 2021. Benzimidazole Derivatives as New and Selective Inhibitors of Arginase from *Leishmania mexicana* with Biological Activity against Promastigotes and Amastigotes. *International Journal of Molecular Sciences*. **22**(24): 1-17.
- Bhowmik, A., Liakot, A.K. Masfida, Begum, R. 2009. Studies on the Antidiabetic Effects of *Mangifera Indica* stem – barks and Leaves on nonDiabetic, Type 1 and Type 2 Diabetic Modal Rats. *Bangkok Sh J Pharmacol*. **4**:110 – 114.
- Bintang Bella Pertiwi, M., Erma Indahyani, D., dan Praharani, D. 2021. Level Glukosa Darah pada Mencit Diabetes Setelah Pemberian Ekstrak Rumput Laut Coklat (*Phaeophyta*) (Blood Glucose Levels in Diabetic Mice After Giving Brown Seaweed (*Phaeophyta*) Extract). *E-Journal Pustaka Kesehatan*. **9**(2): 84-89.
- Budiasih, K., 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 Tahunan Penelitian*. Universitas Negeri Yogyakarta. Yogyakarta.
- 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-Cyxsteine. *World Academy of Science, Engineering and Technology*. **3**(78): 1905–1909.
- Burlet, E., and Jain, S. K. 2013. Manganese supplementation reduces high glucose-induced monocyte adhesion to endothelial cells and endothelial dysfunction in zucker diabetic fatty rats. *Journal of Biological Chemistry*. **288**(9), 6409–6416.
- Burton, J. L. 1995. Supplemental Chromium: Its Benefits To The Bovine Immune System. *Animal Feed Science and Technology*. **53**(2): 117–133.
- Chen, H., Cui, Z., Lu, W., Wang, P., Wang, J., Zhou, Z., Zhang, N., Wang, Z., Lin, T., Song, Y., Liu, L., Huang, X., Chen, P., Tang, G., Duan, Y., Wang, B., Zhang, H., Xu, X., Yang, Y., Song, F. 2022. Association between serum manganese levels and diabetes in Chinese adults with hypertension. *Journal of Clinical Hypertension*. **24**(7): 918–927.
- Cheng, J., Palva, A.M., de Vos, W.M., and Satokari, R. 2013. Contribution of the intestinal microbiota to human health: from birth to 100 years of age. *Curr Top Microbiol Immunol*. **358**: 323-46
- Cotton, F.A. and Wilkinson, G. 1989. *Basic Inorganic Chemistry*. Penerbit Universitas Indonesia (UI-Press).
- Dias, R., and Azevedo Jr, W. 2008. Molecular Docking Algorithms. *Current Drug Targets*. **9**(12): 1040–1047.

- El-megharbel, S. M., Al-baqami, N. M., Al-thubaiti, E. H., Qahl, S. H., and Albogami, B. 2022. Antidiabetic Drug Sitagliptin with Divalent Transition Metals Manganese and Cobalt : Synthesis , Structure , Characterization Antibacterial and Antioxidative Effects in Liver Tissues. *Curr. Issues Mol. Biol.* **44**: 1810–1827.
- Erwin, Etriwati, M., Pangestiningih, T. W., dan Widyarini, S. 2013. Ekspresi Insulin Pada Pankreas Mencit (*Mus musculus*) Yang Diinduksi Dengan Streptozotocin Berulang. *Jurnal Kedokteran Hewan - Indonesian Journal of Veterinary Sciences.* **7**(2): 97–100.
- Fahmi, N. F., Firdaus, N., dan Putri, N. 2020. Pengaruh Waktu Penundaan Terhadap Kadar Glukosa Darah Sewaktu Dengan Metode Poct Pada Mahasiswa. *Jurnal Nursing Update.* **11**(2): 1–11.
- Fraga, C. G. 2005. Relevance, essentiality and toxicity of trace elements in human health. *Molecular Aspects of Medicine*, **26**: 235–244.
- Geldenhuis, W. J., Gaasch, K. E., Watson, M., Allen, D. D., and Schyf, C. J. V. der. 2006. Optimizing The Use of Open-source Software Applications in Drug Discovery. *DDT.* **11**: 127–132.
- Gilreath, E.S. 1958. *Fundamental Concepts of Inorganic Chemistry*. McGraw-Hill Kogakusha. Tokyo.
- Gorgannezhad, L., Dehghan, G., Ebrahimipour, S. Y., Naseri, A., and Nazhad Dolatabadi, J. E. (2016). Complex of manganese (II) with curcumin: Spectroscopic characterization, DFT study, model-based analysis and antiradical activity. *Journal of Molecular Structure.* **1109**(Ii), 139–145.
- Hartanti, I. R., Putri, A. A., Auliya AS, N. N., Triadenda, A. L., Laelasari, E., Suhandi, C., dan Muchtaridi, M. (2022). Molecular Docking Senyawa Xanton, Benzofenon, Dan Triterpenoid Sebagai Antidiabetes Dari Ekstrak Tumbuhan *Garcinia Cowa*. *Jurnal Kimia.* **16**(1): 72-83.
- Hasanah, U. 2013. Insulin Sebagai Pengatur kadar Gula Darah. *Jurnal Keluarga Sehat Sejahtera.* **11**(22): 42–49.
- Hikmah, N., Yuliet, Y., dan Khaerati, K. 2016. Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Salam (*Syzygium polyanthum* Wight.) Terhadap Glibenklamid Dalam Menurunkan Kadar Glukosa Darah Mencit (*Mus musculus*) Yang Diinduksi Aloksan. *Jurnal Farmasi Galenika.* **2**(1): 24–30.
- International Diabetes Federation. 2021. *IDF Diabetes Atlas Tenth Edition 2021*.
- Irawan, A. 2019. Kalibrasi Spektrofotometer Sebagai Penjaminan Mutu Hasil Pengukuran dalam Kegiatan Penelitian dan Pengujian. *Indonesian Journal of Laboratory.* **1**(2): 1-9.

- Irdalisa, Safrida, Khairil, Abdullah, dan Sabri, M. 2015. Profil Kadar Glukosa Darah Pada Tikus Setelah Penyuntikan Aloksan Sebagai Hewan Model Hiperglikemik. *Jurnal Edubio Tropika*. **3**(1): 25–28.
- Kilo, A. L., Aman, L., Sabihi, I., dan Kilo, J. 2019. Studi potensi prazolin tersubstitusi 1-N dari tiosemikarbazon sebagai agen antiamuba melalui uji in-silico. *Indonesian Journal of Chemistry*. **7**(1): 9–16.
- Korc, M. 1983. Manganese action on pancreatic protein synthesis in normal and diabetic rats. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*. **8**(5): 628-634.
- Kusumawati, D. 2004. *Bersahabat dengan Hewan Coba*. Gadjah Mada University Press. Yogyakarta
- Lee, S. H., Jouihan, H. A., Cooksey, R. C., Jones, D., Kim, H. J., Winge, D. R., and McClain, D. A. 2013. Manganese supplementation protects against diet-induced diabetes in wild type mice by enhancing insulin secretion. *Endocrinology*. **154**(3): 1029–1038.
- Li, L., and Yang, X. 2018. The essential element manganese, oxidative stress, and metabolic diseases: Links and interactions. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. **2018**: 1-11.
- Li, W., Zhang, Y., and Shao, N. 2019. Protective effect of glycine in streptozotocin-induced diabetic cataract through aldose reductase inhibitory activity. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. **114**(2019), 108794.
- Lipinski, C. A. 2004. Lead- and drug-like compounds: The rule-of-five revolution. *Drug Discovery Today: Technologies*. **1**(4): 337–341.
- Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, and Feeney PJ. 2001. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv Drug Deliv Rev*. **46**(1-3):3-26.
- Maanvizhi, S., Boppana, T., Krishnan, C., and Arumugam, G. 2014. Metal complexes in the management of diabetes mellitus: A new therapeutic strategy. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. **6**(7): 40–44.
- Mardiana, T., Ditama, E. M., and Tuslaela, T. 2020. An Expert System for Detection of Diabetes Mellitus With Forward Chaining Method. *Jurnal Riset Informatika*. **2**(2): 69–76.
- Martak, F., Wahyudi, A., Limanto, D., Tajudin, M., dan Ali, M. 2018. Sintesis dan Karakterisasi Senyawa Kompleks Mangan (II) dengan Ligan 2-(4-Klorofenil)4,5-Difenil-1H-Imidazol. *Akta Kimia Indonesia*. **3**(2): 159–174.
- Mcletchie, N.G.B. 2002. History of Alloxan Diabetes: A Discovery, Albeit a Minor One. *Journal of the Coll Physicians Edinb*. **32**:134-142.

- Mutiarahmi, C. N., Hartady, T., and Lesmana, R. 2021. Use of Mice As Experimental Animals in Laboratories That Refer To the Principles of Animal Welfare: a Literature Review. *Indonesia Medicus Veterinus*. **10**(1), 134–145.
- Nakamoto, K. 1986. *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compound*. 4th edition. John Wiley and Sons Inc. New York.
- Nathaniel, O., Suleiman, Y. I., Emmanuel, U., Samuel, H., Danlami, D., Elijah, A. I., and Habila, A. J. 2021. Synthesis and Characterization of Co(II) Complex with L-Leucine. *FUW Trends in Science & Technology Journal*. **6**(1): 191–195.
- Nicoloff G, Mutaftchiev K, Strashimirov D, and Petrova C. 2003. Serum manganese in children with diabetes mellitus type 1. *Diabetologia Croatica*. **33** (2): 47-51.
- Nomura, Y., Okamoto, S. I., Sakamoto, M., Feng, Z., and Nakamura, T. 2005. Effect of cobalt on the liver glycogen content in the streptozotocin-induced diabetic rats. *Molecular and Cellular Biochemistry*. **277**(1–2), 127–130.
- Nursamsiar, N., Toding, A. T., dan Awaluddin, A. 2016. Studi In Silico Senyawa Turunan Analog Kalkon dan Pirimidin Sebagai Antiinflamasi: Prediksi Absorpsi, Distribusi, dan Toksisitas. *PHARMACY*. **13**(1): 92-100.
- Nursanti, O., Aziz, A., Hadisoebroto, G. 2022. Docking Dan Uji Toksisitas Secara Insilico Untuk Mendapatkan Kandidat Obat Analgesik. *INPHARMED Journal (Indonesian Pharmacy and Natural Medicine Journal)*. **6**(1): 35-46.
- Nursanti, O. 2016. Validasi Penambatan Molekul Untuk Mendapatkan Ligan Aktif Pada Reseptor Cyclooxygenase 2. *Prosiding Seminar Nasional dan Internasional*. 411-430
- Nusantoro, Y. R., dan Fadlan, A. 2020. Analisis Sifat Mirip Obat, Prediksi ADMET, dan Penambatan Molekular Isatinil-2-Aminobenzoilhidrazon dan kompleks logam transisi Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II) Terhadap BCL2-XL. *Akta Kimia Indonesia*. **5**(2): 114-126.
- Ochiai. 2008. *Bioinorganic Chemistry*. John Willey & Sons. New York.
- Otuokere, I. E., and Amadi, K. C. 2017. Synthesis , Characterization and Antidiabetic Studies of Co (ii) Glimepiride Complex. *International Journal of Research in Engineering and Innovation (IJREI)*. **3**(3): 75–80.
- Rusu, D., Stanila, A., Marian, I. O., Marian, C. O., Rusu, M., and Lucaciu, R. (2009). Synthesis and characterization of some cobalt (II) complexes with amino acids having biological activities. *Revista de Chimie*. **60**(9): 939–943.
- Sherwood, L. 2004. *Fisiologi Manusia : dari Sel ke Sistem*. EGC. Jakarta.

- Shui, X. W., Tahirou, T., Cheng, Q., and Xin Tian. 2011. Antidiabetic Effect of Glucosaminic Acid-cobalt (II) Chelate in Streptozotocin-induced Diabetes in Mice. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. **4**: 137-140.
- Socrates, G. 2001. *Infrared and Raman Characteristic Group Frequencies, Table and Charts, Third Edition*. John Wiley & Sons, Ltd. Singapore
- 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 Spektroskopi Ultraungu Dan Sinar Tampak. *Jurnal Bonatura*. **4**(2): 69–86.
- Supandi, Yeni, and Merdekawati, F. 2018. In silico study of pyrazolylaminoquinazoline toxicity by lazarus, protox, and admet predictor. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. **8**(9): 119–129.
- Szkudelski, T. 2001. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas. *Physiological Research*. **50**(6): 537–546.
- Tanu, I., 2007. *Farmakologi dan Terapi*. Fakultas Kedokteran UI. Jakarta.
- Tawkir, M. 2013. Synthesis, characterization and hypoglycemic activity of Cr (III) complexes of sulphonyl-ureas, as oral antidiabetics. *Biomedical and Pharmacology Journal*. **6**(1): 51–62.
- Tjokroprawiro, A. 2003. *Diabetes Melitus: Klasifikasi, Diagnosis, dan Terapi*. Penerbit PT Gramedia Pustaka Utama. Jakarta.
- Tripathi, I. P., and Kamal, A. 2015. Synthesis, Characterization of Some Complexes of Copper (II) with L-Asparagine, L-Histidine, L-Lysine. *American Journal of Advanced Drug Deliver*. **3**(1): 95–103.
- Vasudevan, H., and McNeill, J. H. 2007. Chronic cobalt treatment decreases hyperglycemia in streptozotocin-diabetic rats. *BioMetals*. **20**(2), 129–134.
- Yunianti, R. (2021). Sintesis dan Uji Aktivitas Antidiabetes Senyawa Kompleks Cr(III)-Glisin dan Cu(II)-Glisin. *Skripsi*. Fakultas MIPA. Universitas Lampung. Bandar Lampung.