

**UJI BIOAKTIVITAS ANTIDIABETES SENYAWA KOMPLEKS  
Co(II)-Aspartat dan Mn(II)-Aspartat TERHADAP MENCIT (*Mus  
musculus*) DAN UJI *IN SILICO* PADA PROTEIN 5DI1**

**(Skripsi)**

**Oleh**

**Dinara Salsabilla**



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

## ABSTRAK

### UJI BIOAKTIVITAS ANTIDIABETES SENYAWA KOMPLEKS Co(II)- ASPARTAT DAN Mn(II)-ASPARTAT TERHADAP MENCIT (*Mus musculus*) DAN UJI *IN SILICO* PADA PROTEIN 5DI1

Oleh

**DINARA SALSABILLA**

Penyakit diabetes mellitus ditandai dengan peningkatan kadar glukosa dalam darah. Pengobatan terbaru menggunakan obat-obatan berbasis logam membentuk senyawa kompleks, logam yang digunakan yaitu Co dan Mn. Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan senyawa kompleks Co(II)-aspartat dan Mn(II)-aspartat, serta menguji bioaktivitasnya terhadap kadar glukosa dalam darah mencit. Senyawa kompleks Co(II)-aspartat diperoleh padatan berwarna ungu dengan rendemen 92,21%, kompleks Mn(II)-aspartat padatan berwarna putih dengan rendemen 71,29%. Hasil karakterisasi spektrofotometer *UV-Vis* Co(II)-aspartat pada daerah panjang gelombang 212 dan 512 nm, kompleks Mn(II)-aspartat pada daerah panjang gelombang 207 dan 551 nm dan gugus fungsi yang diperoleh dari pengukuran spektrofotometer *IR* adalah -Co-N, -Mn-N, -O-H, -C=O, -C-O, -C-N, -N-H, dan -C-H. Hasil sintesis dilanjutkan dengan uji bioaktivitas antidiabetes secara *in vivo*. Data diuji menggunakan *One-Way* ANOVA dan dilanjutkan dengan BNT pada taraf nyata 5%, dan diperoleh hasil signifikan yaitu  $p < 0,05$ . Dosis senyawa kompleks Co(II)-aspartat yang efektif adalah 100  $\mu\text{g}/\text{KgBB}$  menurunkan kadar glukosa sebesar 71,30% dan Mn(II)-aspartat yang efektif adalah 200  $\mu\text{g}/\text{KgBB}$  dengan menurunkan kadar glukosa sebesar 70,80%. Hasil secara *in silico* simulasi *docking* Mn(II)-aspartat memiliki nilai energi ikatan sebesar -5,82 kkal/mol. Hasil farmakokinetik senyawa kompleks Co(II)-aspartat dan Mn(II)-aspartat memenuhi sebagai kandidat obat antidiabetes.

**Kata kunci** : Diabetes mellitus, kobalt, mangan, asam aspartat, *docking*

## ABSTRACT

### ANTIDIABETIC BIOACTIVITY ASSAY OF COMPLEX COMPOUNDS Co(II)-ASPARTATE AND Mn(II)-ASPARTATE AGAINST MICE (*Mus musculus*) AND IN SILICO ON PROTEIN 5DI1

By

**DINARA SALSABILLA**

Diabetes mellitus disease is known by an increase of glucose level in the blood. The newest treatment for this disease is using metal-based drugs such as the complex compounds Co(II)-aspartate and Mn(II)-aspartate. The purpose of this research is to synthesize Co(II)-aspartate and Mn(II)-aspartate complex compound, and test their bioactivity on glucose levels in the blood. The results of synthesized compounds are purple and white solid with yield value 92.21% and 71.29%. The results of characterization process using UV-Vis Co(II)-aspartate and Mn(II)-aspartate spectrophotometers are at wavelength 212; 512 nm and 207; 551 nm and the functional groups obtained from IR spectrophotometer measurements are -Co-N, -Mn-N, -O-H, -C=O, -C-O, -C-N, -N-H, and -C-H. The synthesized results were continued with an in vivo antidiabetic bioactivity test. The data were tested using One-Way ANOVA and continued with BNT at 5%, and obtained significant results of  $p < 0.05$ . The effective dose of Co(II)-aspartate complex compound is 100  $\mu\text{g}/\text{KgBB}$  which can reduce blood glucose levels by 71.30% and effective Mn(II)-aspartate is 200  $\mu\text{g}/\text{Kg BB}$  which can reduce blood glucose levels by 70.80%. In silico test results of Mn(II)-aspartate docking simulations had a bond energy value of -5.82 kcal/mol. Pharmacokinetic results of complex compounds Co(II)-aspartate and Mn(II)-aspartate suitable as antidiabetic drug candidates.

**Keywords** : Diabetes mellitus, cobalt, manganese, aspartic acid, docking

**UJI BIOAKTIVITAS ANTIDIABETES SENYAWA KOMPLEKS Co(II)-  
Aspartat DAN Mn(II)-Aspartat TERHADAP MENCIT (*Mus musculus*)  
DAN UJI *IN SILICO* PADA PROTEIN 5DI1**

**Oleh**

**Dinara Salsabilla**

**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 Skripsi : **UJI BIOAKTIVITAS ANTIDIABETES SENYAWA  
KOMPLEKS Co(II)-Aspartat DAN Mn(II)-Aspartat  
TERHADAP MENCIT (*Mus musculus*) DAN UJI IN  
SILICO PADA PROTEIN 5DII**

Nama Mahasiswa : **Dinara Salsabilla**

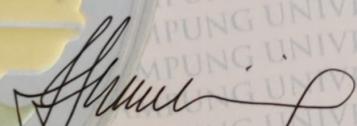
No. Pokok Mahasiswa : 1817011014

Jurusan : Kimia

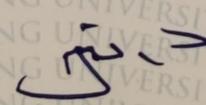
Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam



  
**Dr. Yuli Ambarwati, S.Si., M.Si.**  
NIP 19740717 200812 2 003

  
**Dr. Zipora Sembiring, S.Si., M.Si.**  
NIP 19590106 198603 2 001

2. Ketua Jurusan Kimia FMIPA



**Mulyono, Ph.D.**

NIP 19740611 200003 21 002

**MENGESAHKAN**

1. Tim Penguji

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

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

Penguji  
Bukan Pembimbing : **Dr. Ni Luh Gede Ratna Juliasih, S.Si., M.Si.**

2. Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

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

NIP. 19711001 200501 1 002

Tanggal Lulus Ujian Skripsi : **06 Juni 2023**



## SURAT PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Dinara Salsabilla

Nomor Pokok Mahasiswa : 1817011014

Jurusan : Kimia

Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

Perguruan Tinggi : Universitas Lampung

Dengan ini menyatakan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul “**Uji Bioaktivitas Antidiabetes Senyawa Kompleks Co(II)-Aspartat dan Mn(II)-Aspartat Terhadap Mencit (*Mus musculus*) 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, 6 Juni 2023

menyatakan,



Dinara Salsabilla  
NPM 1817011014

## RIWAYAT HIDUP



Penulis bernama lengkap Dinara Salsabilla lahir di Magelang pada tanggal 23 Januari 2001 yang merupakan anak tunggal dari Bapak Lilik Hidayat dan Ibu Retno Indriati. Penulis mengawali pendidikan di TK Al-Fitrah dan selesai pada tahun 2006, kemudian melanjutkan pendidikan di SD Harapan Indonesia (2006-2012), MTs Sullamul Istiqomah (2012-2015), dan MAN 8 Jakarta (2015-2018). Pada tahun 2018 penulis melanjutkan pendidikan ke jenjang S1 di Jurusan Kimia FMIPA Universitas Lampung melalui Jalur Seleksi Nasional Masuk Perguruan Tinggi Negeri (SNMPTN).

Selama menjadi mahasiswa penulis pernah mengikuti kegiatan organisasi sebagai Kader Muda Himpunan Mahasiswa Kimia (KAMI) periode 2018. Penulis juga pernah aktif sebagai anggota organisasi Himpunan Mahasiswa Kimia (HIMAKI) periode 2019. Selain organisasi, penulis juga pernah mengikuti program Studi Independen Kampus Merdeka Belajar periode 2021 oleh PT Microsoft Indonesia dan program Studi Independen Kampus Merdeka Belajar periode 2022 oleh PT Mari Belajar Indonesia. Penulis pernah mengikuti *mini course Product Management* yang dilaksanakan oleh PT Revolusi Cita Edukasi tahun 2022.

Pada awal tahun 2021, penulis melaksanakan Kuliah Kerja Nyata (KKN) di Bekasi selama 40 hari. Pada April 2022, penulis telah menyelesaikan Praktik Kerja Lapangan (PKL) yang berjudul "Ekstraksi Senyawa Bioaktif Mikroba Endofit Mangrove *Avicennia marina* Menggunakan Media Koloid Kitin Kulit Udang dan Pemisahannya Secara Kromatografi Lapis Tipis", setelah itu penulis mulai mengerjakan tugas akhir sebagai salah satu syarat kelulusan sebagai sarjana sains.

## MOTTO

*Sesungguhnya sesudah kesulitan itu ada kemudahan. Maka apabila kamu telah selesai (dari suatu urusan), kerjakanlah dengan sungguh-sungguh (urusan yang lain).*

*- QS. Al-Insyirah: 6-7 -*

*Keep your eyes on the stars and your feet on the ground.*

*- Theodore Roosevelt -*

*Kamu tidak pernah tahu apa yang mungkin terjadi dan kapan (itu akan terjadi), jadi kamu harus menemukan yang terbaik dalam setiap situasi.*

*- Seungkwan SEVENTEEN -*

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. Kupersembahkan karya ini sebagai wujud bakti dan tanggung jawab kepada:*

*Kedua orang tuaku, Ayah Lilik dan Bunda Febri, serta Abi Zain dan Mama Retno yang telah memberikan do'a, dukungan, cinta serta kasih sayang selama ini, semoga Allah SWT selalu mencintaimu.*

*Nenek, Kakek, Alm. Mbah Uti, Alm. Mbah Kakung, Alm. Uwa Ati, Uwa Nur, Uwa Denan, Uwa Iwan, Uwa Eli, Uwa Isah, Om Delin, Om Andri, Tante Dwi, Tante Nina, Tante Nia, Bude Tini, dan Bude Wati yang selalu memberikan dukungan kepada penulis untuk menyelesaikan skripsi ini.*

*Dosen-dosen Jurusan Kimia yang selalu membagi ilmu selama ini*

*Sahabat dan teman-temanku Kimia 2018*

*Almamaterku Tercinta Universitas Lampung*

## SANWACANA

*Alhamdulillah*, segala puji bagi Allah *Subhanahu wa ta'ala* atas rahmat dan Ridho-Nya, penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul **“Uji Bioaktivitas Antidiabetes Senyawa Kompleks Co(II)-Aspartat dan Mn(II)-Aspartat Terhadap Mencit (*Mus musculus*) 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. Ibu Dr. Yuli Ambarwati, S.Si., M.Si. selaku Pembimbing I yang telah membimbing, memberikan banyak ilmu pengetahuan, nasihat, arahan, dukungan, saran dan kritik yang sangat berarti bagi penulis selama penelitian hingga penyusunan skripsi ini.
2. Ibu Dr. Zipora Sembiring, S.Si., M.Si selaku Pembimbing II atas semua kritik, saran, bimbingan serta motivasi dan nasihat yang selalu diberikan dengan kesabaran dan keikhlasan kepada penulis selama penelitian.
3. Ibu Dr. Ni Luh Gede Ratna Juliasih, S.Si., M.Si. selaku Pembahas atas segala arahan, koreksi, saran, dan kritik yang bermanfaat kepada penulis.

4. Bapak Syaiful Bahri, M.Si. selaku Pembimbing Akademik atas segala bimbingan, nasihat, serta motivasi yang telah diberikan kepada penulis.
5. Bapak Dr. Eng. Heri Satria, S.Si., M.Si. selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (FMIPA) Universitas Lampung.
6. Bapak Mulyono, Ph.D. selaku Ketua Jurusan Kimia Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung.
7. Bapak dan Ibu dosen Jurusan Kimia Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung yang telah memberikan ilmu, pengalaman, dan motivasi selama penulis menjalankan pendidikan di kampus.
8. Seluruh staf administrasi dan pegawai di lingkungan Jurusan Kimia, Dekanat FMIPA, serta Universitas Lampung yang senantiasa membantu dalam sistem akademik, perkuliahan, penelitian, serta penyusunan skripsi sehingga dapat terselesaikan dengan baik.
9. Tim penelitianku Dr. Yuli Research'18 yaitu Eni Asro Dzulhijjah, Hendriko Marisep, dan Luthfia Pritania Putri yang telah memberikan dukungan, semangat, motivasi, nasihat, dan saran untuk menyelesaikan penelitian. Terima kasih untuk segala kebersamaan, tawa, canda, dan air mata selama proses penelitian yang telah kita lakukan bersama.
10. Teman-teman terdekat penulis Afifa Nabilla Mutiq, Alfi Nurul Izzah, Andini Amnah Luthfiah, Aulia Siti Pradina, Firda Tiara Rochman, Lanang Rachmadi, Larasati Gadis Ermadi, Nabila Anastasya, dan Vezhia Sheiscatamya yang selalu mendukung dan memotivasi penulis dalam perkuliahan hingga penyusunan skripsi. Terima kasih untuk segala kebersamaan, tawa, canda, dan air mata.
11. Kakak dan adik penulis Diah Ayu Septianingsih dan Denisya Aurelia Putri yang selalu menghibur dan memberikan semangat kepada penulis melalui candaannya yang lucu.
12. Kakak dan adik seperbimbingan yaitu Kak Rusydi Iskandar, S.Si., Kak Valennisa Qunifah, S.Si., Kak Naura Tadzkiana Nadifa, S.Si., Kak Devi Rahmawati, S.Si., Unggul Sulistio, Fitri Febriani, Qonita Putri, Maysya Dhiya, Cikal, Anggun, Dian, dan Aufa atas segala ilmu, semangat, motivasi, dan saran.

13. Teman-teman seperjuangan di Laboratorium Kimia Anorganik/Fisik, Kimia Dasar, Kimia Organik, Biokimia, rakyat 2018 kelas A yang telah memberikan dukungan dan semangat kepada penulis. Terima kasih atas kebersamaan selama ini.
14. Seluruh mahasiswa Jurusan Kimia angkatan 2018, terima kasih atas kebersamaan yang telah dilalui dalam kehidupan perkuliahan. Semoga kita semua diberikan kemudahan dalam segala urusan dan selamat berkarir.
15. Semua pihak yang terlibat membantu dan mendoakan penulis secara tulus dalam proses penyelesaian skripsi yang tidak dapat disebutkan satu persatu.

Penulis menyadari bahwa penulisan skripsi ini jauh dari kata sempurna, besar harapan penulis semoga skripsi ini dapat berguna bagi kita semua serta dapat memberikan saran yang membangun bagi penulis untuk lebih baik kedepannya.

Bandar Lampung, 6 Juni 2023  
Yang menyatakan,

Dinara Salsabilla  
NPM 1817011014

## DAFTAR ISI

Halaman

<b>DAFTAR TABEL .....</b>	<b>iii</b>
<b>DAFTAR GAMBAR.....</b>	<b>iv</b>
<b>I. PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
1.1. Latar Belakang .....	1
1.2. Tujuan Penelitian .....	3
1.3. Manfaat Penelitian .....	3
<b>II. TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>4</b>
2.1. Diabetes Mellitus .....	4
2.2. Kobalt (Co) .....	5
2.3. Mangan (Mn) .....	5
2.4. Asam Aspartat.....	6
2.5. Sintesis Senyawa Kompleks .....	7
2.6. Karakterisasi Senyawa Kompleks.....	8
2.6.1. Spektrofotometer <i>UV-Visible (UV-Vis)</i> .....	8
2.6.2. Spektrofotometer <i>Infra Red (IR)</i> .....	9
2.7. Aloksan .....	11
2.8. <i>Glibenclamide</i> .....	11
2.9. Mencit ( <i>Mus musculus</i> ).....	12
2.10. Molekular <i>Docking</i> .....	13
2.11. Penentuan Farmokinetik Obat .....	13
<b>III. METODE PENELITIAN .....</b>	<b>15</b>
3.1. Waktu dan Tempat.....	15

3.2. Alat dan Bahan.....	15
3.3. Prosedur Penelitian .....	16
3.3.1. Sintesis Senyawa Kompleks.....	16
3.3.2. Karakterisasi Senyawa Kompleks .....	17
3.3.3. Uji Antidiabetes.....	17
3.3.4. Simulasi <i>Docking</i> .....	21
3.3.5. Diagram Alir.....	23
<b>IV. HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>26</b>
4.1. Sintesis Senyawa Kompleks Co(II)-aspartat dan Mn(II)-aspartat.....	26
4.1.1. Senyawa Kompleks Co(II)-aspartat .....	26
4.1.2. Senyawa Kompleks Mn(II)-aspartat.....	27
4.1.3. Karakterisasi Senyawa Kompleks Co(II)-aspartat .....	29
4.1.4. Karakterisasi Senyawa Kompleks Mn(II)-aspartat .....	31
4.2. Uji Antidiabetes .....	34
4.2.1. Berat Badan Mencit.....	34
4.2.2. Kadar Gula Darah Mencit ( <i>Mus musculus L</i> ).....	37
4.3. Simulasi <i>Docking</i> .....	43
4.3.1. Validasi <i>Redocking</i> .....	43
4.3.2. <i>Docking</i> Senyawa Uji .....	46
4.4. Penentuan Farmakokinetik Obat.....	47
4.4.1. <i>Lipinski Rule of Five</i> .....	47
4.4.2. Swiss ADME.....	48
4.4.3. <i>Protox</i> .....	50
<b>V. SIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>52</b>
5.1. Simpulan .....	52
5.2. Saran .....	53
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>54</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>60</b>

## DAFTAR TABEL

<b>Tabel</b>	<b>Halaman</b>
1. Rancangan Acak Lengkap .....	18
2. Panjang gelombang maks ( $\lambda_{maks}$ ) senyawa kompleks Co(II)-aspartat .....	29
3. Daerah serapan senyawa kompleks Co(II)-aspartat pH 4.....	31
4. Panjang gelombang maks ( $\lambda_{maks}$ ) senyawa kompleks Mn(II)-aspartat .....	32
5. Daerah serapan senyawa kompleks Mn(II)-aspartat pH 4.....	33
6. Rerata persentase kadar gula darah mencit menggunakan senyawa kompleks Co(II)-aspartat.....	39
7. Hasil uji statistik ANOVA dan BNT taraf 5% kadar gula darah mencit setelah pemberian senyawa kompleks Co(II)-aspartat.....	39
8. Rerata persentase kadar gula darah mencit menggunakan senyawa kompleks Mn(II)-aspartat.....	42
9. Hasil uji statistik ANOVA dan BNT taraf 5% kadar gula darah mencit setelah pemberian senyawa kompleks Mn(II)-aspartat.....	43
10. Hasil <i>redocking</i> ligan <i>native</i> .....	45
11. Interaksi ligan <i>docking</i> senyawa uji .....	47
12. Hasil analisis <i>Lipinski Rule of Five</i> .....	48
13. Hasil <i>medicinal chemistry</i> Swiss ADME.....	48
14. Hasil prediksi absorpsi dan distribusi .....	49
15. Hasil prediksi toksisitas ligan senyawa uji .....	50

## DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Struktur Kimia Asam Aspartat.....	6
2. Struktur senyawa kompleks $\text{Cr}(\text{Asp})_2\text{Cl}_2$ .....	7
3. Spektrum senyawa kompleks $[\text{CoQ}(\text{AA})(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}$ .....	9
4. Spektrum <i>IR</i> Senyawa Kompleks Co-STG dan Mn-STG.....	10
5. Struktur Aloksan .....	11
6. Struktur <i>Glibenclamide</i> .....	12
7. Mencit .....	12
8. Diagram Alir Penelitian .....	25
9. Hasil sintesis senyawa kompleks Co(II)-aspartat pH 7 dengan variasi waktu 1, 2, 3, dan 4 jam .....	26
10. Senyawa kompleks Co(II)-aspartat (a) pH 7 dan (b) pH 4 .....	27
11. Reaksi pembentukan senyawa kompleks Co(II)-aspartat .....	27
12. Hasil sintesis senyawa kompleks Mn(II)-aspartat pH 7 dengan variasi waktu 1, 2, 3, dan 4 jam .....	28
13. Senyawa kompleks Mn(II)-aspartat (a) pH 7 dan (b) pH 4 .....	28
14. Reaksi pembentukan senyawa kompleks Mn(II)-aspartat .....	28
15. Spektrum <i>UV-Vis</i> senyawa kompleks Co(II)-aspartat pH 4, asam aspartat, dan $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ .....	30
16. Spektrum <i>IR</i> senyawa kompleks Co(II)-aspartat pH 4, asam aspartat, dan $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ .....	30

17. Spektrum <i>UV-Vis</i> senyawa kompleks Mn(II)-aspartat pH 4, asam aspartat, dan MnCl <sub>2</sub> .4H <sub>2</sub> O .....	32
18. Spektrum <i>IR</i> senyawa kompleks Mn(II)-aspartat pH 4, asam aspartat, dan MnCl <sub>2</sub> .4H <sub>2</sub> O .....	33
19. Rerata berat badan mencit menggunakan senyawa kompleks Co(II)-aspartat .....	35
20. Rerata berat badan mencit menggunakan senyawa kompleks Mn(II)-aspartat .....	36
21. Rerata kadar gula darah mencit jantan menggunakan senyawa kompleks Co(II)-aspartat .....	37
22. Rerata kadar gula darah mencit jantan menggunakan senyawa kompleks Mn(II)-aspartat .....	41
23. (a) reseptor dan (b) ligan dari protein 5DI1 .....	44
24. Validasi <i>redocking</i> .....	44
25. Hasil <i>redocking</i> .....	45
26. Interaksi ligan <i>native redocking</i> .....	45
27. Hasil <i>docking</i> senyawa kompleks Mn(II)-aspartat dengan protein 5DI1 .....	46
28. Interaksi ligan senyawa uji dengan reseptor protein 5DI1 .....	46

## I. PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Diabetes mellitus merupakan suatu kondisi saat gula darah puasa melebihi 125 mg/dl ditandai dengan gejala hiperglikemia. Penyakit ini diakibatkan oleh gangguan sekresi insulin karena ketidakmampuan organ pankreas dalam memproduksi insulin (Goyal and Jialal, 2021). Jenis diabetes mellitus ada 2 macam yaitu diabetes mellitus tipe 1 dan diabetes mellitus tipe 2, sekitar 90% dari penyakit diabetes tersebut adalah diabetes mellitus tipe 2. Penderita diabetes mellitus tipe 2 sebagian besar diakibatkan karena kelebihan berat badan dan kurangnya aktivitas fisik, umumnya penyakit ini diderita oleh orang dewasa yang mengalami resisten insulin atau tubuhnya tidak menghasilkan cukup insulin (Unjiati dkk., 2015). Pada kondisi yang serius, jika tidak ada pengobatan yang efektif dapat menyebabkan kematian (WHO, 2000).

Pengobatan diabetes mellitus tipe 2 yang terbaru menggunakan *metallotherapy*. *Metallotherapy* yaitu terapi pengobatan menggunakan senyawa kompleks (Pandeya *et al.*, 2013). Logam yang dapat berperan untuk pengobatan penyakit diabetes yaitu kobalt, mangan, kromium, molibdenum, tembaga, seng, wolfram dan vanadium (Thomson *et al.*, 2004). Kobalt (Co) dengan bilangan oksidasi 2+ telah terbukti meningkatkan produksi insulin dan meningkatkan antioksidan untuk menetralkan radikal bebas yang dapat menyebabkan penyakit degeneratif (diabetes, jantung, dan hipertensi) di dalam tubuh dan dibantu dengan konsumsi suplemen asam askorbat (Otuokere *and* Amadi, 2017).

Selain logam kobalt, logam mangan (Mn) dengan bilangan oksidasi 2+ juga dapat berperan untuk pengobatan diabetes mellitus. Mn dapat meningkatkan produksi

insulin, meningkatkan toleransi glukosa di bawah kondisi stres gizi, dan mengurangi stres oksidatif (suatu kondisi yang terjadi karena adanya ketidakseimbangan antara produksi radikal bebas dengan sistem pertahanan antioksidan di dalam tubuh). Berdasarkan penelitian (El-megharbel *et al.*, 2022) kompleks Mn-sitagliptin dan Co-sitagliptin yang disintesis dari Mn dan Co dengan sitagliptin (STG) menggunakan metode refluks selama 2 jam dan diperoleh rendemen produk sebesar 70%. Hasil sintesis STG dengan Mn dan Co menghasilkan efek sinergis pada stres oksidatif dan memperbaiki struktur histologis jaringan hati.

Efek antidiabetes dari asam amino diketahui dapat menurunkan kadar glukosa pada tikus diabetes dengan cara menghambat terjadinya reaksi glikasi (reaksi yang terbentuk antara gula dengan lemak) yang dapat menyebabkan terjadinya komplikasi diabetes mellitus (retinopati diabetik dan nefropati diabetik). Beberapa asam amino dapat mempengaruhi dan mengurangi jalur patologis lainnya, seperti stres oksidatif, dan meningkatkan sensitivitas jaringan terhadap insulin. Contoh asam amino yang dapat memberikan efek antiglikasi adalah asam aspartat, arginin, alanin, dan asam glutamat (Anuradha, 2009).

Pada penelitian Ambarwati dkk. (2021) telah disintesis kompleks dari Cu(II) dan Cr(III) dengan asam amino aspartat menggunakan metode refluks diperoleh rendemen sebesar 95%. Tes antidiabetes secara *in vivo* menunjukkan bahwa senyawa kompleks  $\text{Cr}(\text{Asp})_2\text{Cl}_2$  dan  $\text{Cu}(\text{Asp})\text{Cl}_2$  memiliki efek pada pengurangan kadar glukosa darah pada mencit setelah diinduksi menggunakan aloksan. Hal ini dibuktikan dengan diperolehnya nilai %GL (*Percent Glucose Lower*) sebesar 74,1874% untuk  $\text{Cr}(\text{Asp})_2\text{Cl}_2$  dan 76,1337% untuk  $\text{Cu}(\text{Asp})\text{Cl}_2$ .

Uji senyawa kompleks dilanjutkan dengan komputasi menggunakan metode penambatan molekul (*molecular docking*). Metode ini mampu menghitung nilai afinitas ikatan, serta memprediksi geometri dan sifat elektronik molekul (Nusantoro dan Fadlan, 2020). Berdasarkan uraian di atas, pada penelitian ini dilakukan sintesis senyawa kompleks menggunakan logam Co(II) dan Mn(II) dengan ligan asam amino aspartat. Senyawa kompleks yang dihasilkan

dikarakterisasi menggunakan instrumentasi spektrofotometer *UV-Vis*, spektrofotometer *IR*, uji aktivitas antidiabetes pada mencit jantan secara *in vivo* dan *in silico* pada protein 5DI1 serta uji farmakokinetik menggunakan *Lipinski Rule of Five*, *Swiss ADME*, dan *Prottox*.

## 1.2. Tujuan Penelitian

Berdasarkan latar belakang diatas maka yang ingin dicapai pada penelitian ini adalah:

1. Mendapatkan senyawa kompleks Co(II)-aspartat dan Mn(II)-aspartat dengan menggunakan metode refluks.
2. Mendapatkan karakteristik senyawa kompleks Co(II)-aspartat dan Mn(II)-aspartat menggunakan spektrofotometer *UV-Vis* dan *IR*.
3. Mengetahui keefektifan senyawa kompleks Co(II)-aspartat dan Mn(II)-aspartat dalam menurunkan kadar gula darah secara *in vivo*.
4. Mengetahui keefektifan senyawa kompleks Co(II)-aspartat dan Mn(II)-aspartat sebagai kandidat obat secara farmakokinetik.
5. Mengetahui hasil penambatan molekul senyawa kompleks yang didapatkan menggunakan protein 5DI1 secara *in silico*.

## 1.3. Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini yaitu sebagai berikut.

1. Memberikan informasi penggunaan *docking* pada senyawa kompleks Co(II)-aspartat dan Mn(II)-aspartat.
2. Memberikan informasi farmakokinetik senyawa kompleks Co(II) dan Mn(II) dengan asam aspartat.
3. Memperoleh kompleks dari atom pusat logam Co(II) dan Mn(II) dan ligan asam aspartat yang akan digunakan sebagai alternatif suplemen antidiabetes.

## II. TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1. Diabetes Mellitus

Diabetes melitus adalah sekelompok penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia akibat kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya. Hiperglikemia kronis pada diabetes dikaitkan dengan kerusakan jangka panjang, disfungsi, dan kerusakan berbagai organ, terutama mata, ginjal, saraf, jantung, dan pembuluh darah (ADA, 2012).

Diabetes Mellitus (DM) dapat dibedakan atas DM tipe 1 dan DM tipe 2 (Wahyu, 2008). DM tipe 1 diakibatkan karena produksi insulin tidak ada atau sedikit, sehingga memerlukan insulin dari luar tubuh dan dapat timbul pada umur muda (anak-anak dan remaja). DM tipe 2, respon terhadap insulin berkurang, dan ini didefinisikan sebagai resistensi insulin. Selama keadaan ini, insulin tidak efektif dan pada awalnya dilawan oleh peningkatan produksi insulin untuk mempertahankan homeostasis glukosa, tetapi seiring waktu produksi insulin menurun dan mengakibatkan DM tipe 2. Diabetes mellitus tipe 2 banyak diderita oleh orang berumur lebih dari 45 tahun, dan tidak sedikit orang yang lebih muda terdiagnosis dikarenakan meningkatnya tingkat obesitas, aktivitas fisik, dan diet padat energi (Goyal and Jialal, 2021).

Diagnosis DM dapat dilakukan dengan tiga cara, diantaranya jika adanya keluhan klasik seperti poliuri (banyak buang air kecil), polidipsi (banyak minum, sering merasa haus), polifagia (banyak makan), dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya, maka ketika pemeriksaan glukosa plasma  $>200$  mg/dL sudah cukup untuk dinyatakan mengidap DM (Purwakanthi dkk., 2020).

Terapi farmakologis diberikan bersama dengan pengaturan makan dan latihan jasmani (gaya hidup sehat). Terapi farmakologis terdiri dari obat oral dan bentuk suntikan. Pemilihan dan penentuan obat oral atau suntikan yang digunakan harus mempertimbangkan tingkat keparahan diabetes (tingkat glikemia) serta kondisi kesehatan pasien secara umum termasuk penyakit-penyakit lain dan komplikasi yang ada (Depkes RI, 2005).

## **2.2. Kobalt (Co)**

Kobalt adalah elemen transisi yang menempati posisi pada tabel periodik antara besi dan nikel (Bell, 2011). Kobalt merupakan *trace metal esensial* yang ditemukan pada hewan dan manusia dan memiliki aplikasi terapeutik di bidang farmakologi. Kobalt dalam bentuk vitamin B12 (*Cobalamin*) memainkan banyak peran penting dalam banyak fungsi biologis contohnya dalam sistesis DNA, pembentukan sel darah merah, dan pemeliharaan sistem saraf. Kobalt membantu dalam produksi sel darah merah yang digunakan untuk mengobati anemia pada wanita hamil dan telah terbukti untuk meningkatkan sekresi insulin (Otuokere and Amadi, 2017).

Hewan yang diobati dengan kobalt menunjukkan penurunan kadar glukosa. Kobalt ditemukan untuk mengurangi jumlah glukosa yang diproduksi oleh sel hati yang diaktifkan glukagon dan mengurangi pelepasan insulin pada tikus diabetes (Kim *et al.*, 2006). Kobalt terbukti efektif dalam meningkatkan antioksidan dalam tubuh terganggu selama awal diabetes dan dibantu dengan konsumsi suplemen asam askorbat (Otuokere and Amadi, 2017).

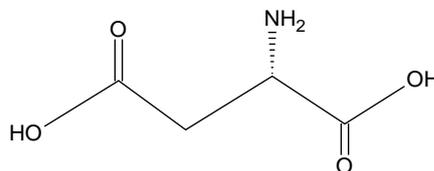
## **2.3. Mangan (Mn)**

Mangan (Mn) terlibat dalam sintesis dan aktivasi banyak enzim; metabolisme glukosa dan lipid; akselerasi dalam sintesis protein, vitamin C, dan vitamin B; katalisis hematopoiesis; regulasi endokrin; dan peningkatan fungsi kekebalan tubuh. Mn berfungsi sebagai metalloenzim salah satunya diperlukan untuk sintesis dan sekresi insulin. Mn juga diperlukan dalam tubuh untuk mengaktifkan

Mn superoksida dismutase (MnSOD) yang berkontribusi pada proses metabolisme dan menghambat reaksi oksidasi pada tubuh terhadap radikal bebas yang menjadi pemicu penyakit diabetes (Silva *et al.*, 2019). Beberapa jalur patogen yang diaktifkan pada diabetes seperti ROS (*Reactive Oxygen Species*) yang merupakan salah satu jenis radikal bebas yang dihasilkan karena kadar glukosa yang tinggi dan dapat mengakibatkan gangguan metabolisme. Kelebihan ROS dapat menyebabkan terjadinya stress oksidatif dan kerusakan oksidatif pada jaringan dan biasanya berakhir dengan timbulnya penyakit kronis seperti diabetes, aterosklerosis, dan rematik artritis. Kelebihan produksi ROS ini dapat dicegah dengan mangan superoksida dismutase (MnSOD) (Li and Yang, 2018).

#### 2.4. Asam Aspartat

Asam aspartat (Asp) adalah asam amino yang digunakan dalam biosintesis protein yang terdiri dari gugus amino ( $-NH_2$ ) dalam bentuk terprotonasi dan gugus asam karboksilat dideprotonasi ( $-COO^-$ ). Asam aspartat memiliki rantai samping asam ( $CH_2COOH$ ) bereaksi dengan asam amino lain, enzim, dan protein dalam tubuh (Voet *et al.*, 2016).



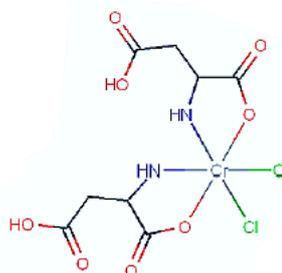
**Gambar 1.** Struktur Kimia Asam Aspartat

Asam aspartat mempunyai berat molekul sebesar 133,10 gr/mol dan mempunyai kelarutan dalam air pada suhu kamar sebesar 5 g/L. Asam amino ini diperlukan untuk stamina otak dan kesehatan saraf (Anonim, 2022). Asam aspartat terbukti menjadi agen anti-glikasi yang lebih baik. Hal ini menunjukkan potensi penghambatan tahap awal dan akhir glikasi, glikasi adalah reaksi yang terbentuk antara gula dengan lemak yang dapat menyebabkan terjadinya komplikasi diabetes mellitus ((retinopati diabetik dan nefropati diabetik) dengan membentuk senyawa *advanced glycation end products* (AGEs) (Anuradha, 2009). Asam aspartat juga dapat menghambat pembentukan AGEs dan dapat diberikan sebagai suplemen untuk mencegah glikasi (Prasanna and Saraswathi, 2016).

## 2.5. Sintesis Senyawa Kompleks

Senyawa kompleks dibentuk karena adanya interaksi antara molekul atau ion bebas (diketahui sebagai ligan) yang berikatan dengan atom pusat menggunakan ikatan kovalen koordinasi. Ikatan ini terjadi karena atom pusat dan ligan menggunakan sepasang elektron bersama yang berasal dari ligan (Pfennig, 2015). Sintesis melibatkan dua atau lebih reaktan menjadi produk baru dengan sifat yang berbeda. Sintesis senyawa kompleks dilakukan dengan cara mencampurkan larutan ion logam dengan ligan pada suhu tertentu menggunakan rasio molar logam terhadap ligan. Sebagai hasil dari sintesis kompleks, pola hibridisasi yang berbeda diperoleh tergantung pada jenis ligan yang digunakan untuk menghasilkan kompleks baru. Kompleks dapat disintesis pada temperatur ruang dengan pelarut tertentu yang dapat melarutkan ion logam dan ligan, baik disertai pemanasan maupun tanpa pemanasan pada suhu tertentu.

(Ambarwati dkk., 2021) telah mensintesis senyawa kompleks Cr(III) dengan asam amino aspartat menggunakan ratio 1:3 molar (logam dan ligan) menghasilkan senyawa kompleks  $\text{Cr}(\text{Asp})_2\text{Cl}_2$  dengan endapan berwarna ungu muda dan ungu kehitaman. Dalam sintesis tersebut terjadi perubahan sifat fisik seperti perubahan warna saat adanya penambahan larutan NaOH dengan variasi pH. Bentuk geometri yang dihasilkan berbentuk oktahedral dengan atom logam sebagai pusat koordinasi diperlihatkan pada Gambar 2.



**Gambar 2.** Struktur senyawa kompleks  $\text{Cr}(\text{Asp})_2\text{Cl}_2$  (Ambarwati dkk., 2021)

Sintesis senyawa kompleks menggunakan atom logam Kobalt klorida ( $\text{CoCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ), Nikel klorida ( $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ) dan Mangan klorida ( $\text{MnCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ) dengan ligan basa Schiff dengan ratio 1:1 mol (logam-ligan). Basa Schiff

*Salicylaldehyde-4-Chlorobenzoylhydrazone* (HL) dan kompleks Mn(II), Ni(II) dan Co(II) yang disintesis pada suhu kamar menggunakan pelarut umum seperti metanol, dimetil sulfoksida (DMSO), dll. Perubahan fisik yang jelas terlihat pada warna senyawa kompleks yang dihasilkan, kompleks Co(II) dengan basa Schiff menghasilkan padatan berwarna coklat, kompleks Mn(II) dengan basa Schiff menghasilkan padatan berwarna kuning, dan kompleks Ni(II) dengan basa Schiff menghasilkan padatan berwarna hijau (Manikshete *et al.*, 2015).

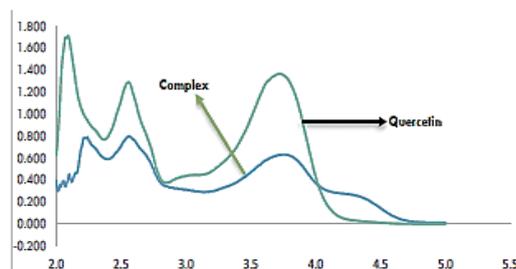
## 2.6. Karakterisasi Senyawa Kompleks

### 2.6.1. Spektrofotometer *UV-Visible* (*UV-Vis*)

Spektrum *UV-Vis* disebut juga spektrum elektron karena terjadi sebagai hasil interaksi antara sinar *UV-Vis* dengan molekul dan menyebabkan molekul mengalami transisi elektronik. Transisi ini biasanya terjadi antara orbital ikatan atau pasangan elektron bebas dan orbital anti ikatan, tetapi dapat juga terjadi karena adanya ikatan rangkap atau gugus konjugasi yang menyerap radiasi elektron dalam kisaran *UV*. Sinar *ultraviolet* jauh memiliki rentang panjang gelombang  $\pm 10-200$  nm, sedangkan *ultraviolet* dekat memiliki rentang panjang gelombang  $\pm 200-400$  nm (Suhartati, 2017).

Warna senyawa kompleks dapat dideteksi dengan mengukur panjang gelombang yang diserap oleh senyawa kompleks menggunakan spektrofotometer *UV-Vis*. Puncak-puncak serapan pada spektrum tersebut disebabkan oleh adanya berbagai transisi elektronik yang terjadi, yaitu transisi *d-d* atau transisi medan ligan yang panjang gelombang absorpsinya bergantung sekali pada pembelahan medan ligan dan transfer muatan, hal ini terjadi apabila satu dari dua orbital memiliki karakter utama logam dan orbital lain memiliki karakter ligan (Saito, 2008). Pada umumnya berbagai warna khas senyawa kompleks disebabkan oleh adanya transisi *d-d* yang mempunyai pita serapan di daerah tampak. Pada transisi *d-d* elektron tereksitasi dari suatu orbital *d* ke orbital yang lain, misalnya dari orbital  $t_{2g}$  ke orbital  $e_g$  karena pemisahan energi *d-d* yang relative kecil maka intensitas transisi ini relatif rendah (Yenita, 2012).

Mahar *et al.*, (2018) telah mensintesis senyawa kompleks menggunakan logam Co dengan ligan asam aspartat dan quercetin yang dikarakterisasi menggunakan spektrofotometer *UV-Vis*. Hasil Pengukuran panjang gelombang maksimum senyawa kompleks Co-aspartat-quercetin dapat dilihat pada Gambar 3.



**Gambar 3.** Spektrum senyawa kompleks  $[\text{CoQ}(\text{AA})(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}$  (Mahar *et al.*, 2018)

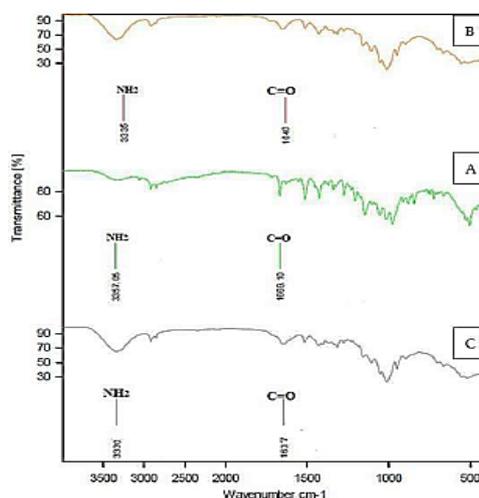
Spektrum elektronik untuk kompleks ini murni spektrum medan ligan. Ligan quercetin menunjukkan puncak dominan dan mengalami pergeseran batokromik di puncaknya setelah pembentukan kompleks logam. Spektrum *UV/Vis* Q (*quercetin*), AA (asam aspartat) dan kompleks digambarkan pada Gambar 3, Q menampilkan dua pita serapan utama pita-I pada 256 nm dan pita-II 375 nm, pita-I sesuai dengan sistem *cinnamoyl* (cincin B) sedangkan pita-II sesuai dengan sistem benzoil (cincin-A), setelah pembentukan kompleks pita-II menunjukkan pergeseran batokromik yang dapat diabaikan karena adanya asam amino sementara pita-I jelas terlihat bergeser ke panjang gelombang yang lebih panjang dengan munculnya pita-III baru pada 384 nm.

### 2.6.2. Spektrofotometer *Infra Red (IR)*

Spektrofotometer *IR* mengukur transisi antara tingkat energi getaran molekul sebagai akibat dari penyerapan radiasi inframerah-tengah. Interaksi antara cahaya dan materi ini adalah keadaan resonansi yang melibatkan transisi terpolarisasi secara elektrik antara tingkat energi vibrasi (Larkin, 2011). Penyerapan inframerah, seperti proses penyerapan lainnya, proses kuantisasi / molekuler hanya menyerap frekuensi (energi) inframerah yang dipilih dan sesuai dengan rentang yang mencakup frekuensi getaran dari ekspansi dan kontraksi ikatan dan pembengkokan sebagian besar molekul ikatan kovalen. Proses penyerapan,

frekuensi inframerah yang sesuai dengan frekuensi getaran alami molekul yang bersangkutan diserap, dan energi yang diserap membantu meningkatkan amplitudo gerakan getaran ikatan di dalam molekul, namun perlu diingat bahwa tidak semua ikatan dalam molekul dapat menyerap energi inframerah, meskipun frekuensi radiasi sama persis dengan pergerakan ikatan. Molekul dengan momen dipol yang berubah dari waktu ke waktu dapat menyerap cahaya inframerah (Pavia *et al.*, 2009).

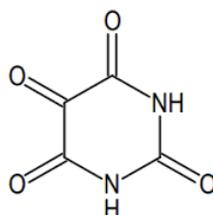
Senyawa kompleks Co-STG dengan Mn-STG telah diteliti oleh El-megharbel *et al.*, (2022) dan dikarakterisasi menggunakan spektrofotometer *IR*, menunjukkan hasil spektrum *FTIR* menunjukkan pita *IR* wilayah N-H tidak dapat dikaitkan dengan jelas oleh adanya perubahan koordinasi, tetapi lebih mudah untuk ikatan-H serta getaran peregangan karakteristik formasi karena ikatan N-H dan C=O. Pita yang muncul di wilayah  $666\text{--}655\text{ cm}^{-1}$  dan pada  $548\text{--}558\text{ cm}^{-1}$  dapat dikaitkan dengan getaran peregangan M–O dan M–N. Spektrum *IR* untuk senyawa Co-STG dan Mn-STG dapat dilihat pada Gambar 4.



**Gambar 4.** Spektrum *IR* Senyawa Kompleks Co-STG dan Mn-STG (El-megharbel *et al.*, 2022)

## 2.7. Aloksan

Aloksan adalah senyawa kimia yang memiliki struktur mirip dengan glukosa yang menyebabkan akumulasi glukosa oleh sel  $\beta$  pankreas (Ramatillah dan Sari, 2018). Waktu paro pada suhu  $37^{\circ}\text{C}$  dan pH netral adalah 1,5 menit dan bisa lebih lama pada suhu yang lebih rendah. Sebagai diabetogenik, aloksan dapat digunakan secara intravena, intraperitoneal dan subkutan. Dosis intravena yang digunakan biasanya 65 mg/kg BB (Irdalisa dkk., 2015). Struktur aloksan dapat dilihat pada Gambar 5.



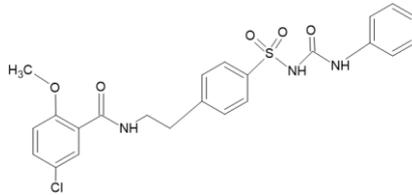
**Gambar 5.** Struktur Aloksan

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 (aloxan diabetes) dengan karakteristik mirip dengan diabetes mellitus tipe 1 pada manusia. Aloksan bersifat toksik selektif terhadap sel beta pankreas yang memproduksi insulin karena terakumulasinya aloksan secara khusus melalui transporter glukosa yaitu GLUT2 (Irdalisa dkk., 2015).

## 2.8. Glibenclamide

*Glibenclamide* merupakan Obat Hipoglikemik Oral (OHO) golongan sulfonilurea yang hanya digunakan untuk mengobati individu dengan DM tipe II. Obat golongan ini menstimulasi sel beta pankreas untuk melepaskan insulin yang tersimpan. *Glibenclamide* merupakan obat diabetes generasi kedua *sulfunylurea* yang dapat menurunkan kadar glukosa darah sehingga kondisi hiperglikemia dapat dikendalikan. Mekanisme penurunan kadar glukosa darah dilakukan dengan cara merangsang sekresi hormon insulin, meningkatkan pengambilan glukosa dari darah ke jaringan, oksidasi glukosa, dan aktivasi sintesis glikogen di hati dan

jaringan adiposa (Rahmawati dkk., 2014). Struktur *glibenclamide* dapat dilihat pada Gambar 6.



**Gambar 6.** Struktur *Glibenclamide*

### 2.9. Mencit (*Mus musculus*)

Mencit merupakan hewan vertebrata sosial yang paling banyak digunakan untuk penelitian di laboratorium, termasuk perilakunya. Mereka lebih aktif pada malam hari ketika ditempatkan bersama-sama (Oktiansyah, 2015).



**Gambar 7.** Mencit

Klasifikasi mencit menurut (Badrut, 2016) adalah sebagai berikut:

Kingdom	: Animalia
Pilum	: Chordata
Sub Pilum	: Vertebrata
Kelas	: Mammalia
Ordo	: Rodentia
Family	: Muridae
Genus	: Mus
Spesies	: <i>Mus musculus L.</i>

Mencit merupakan hewan yang paling banyak digunakan sebagai hewan model laboratorium dengan kisaran penggunaan antara 40-80%. Berat total mencit sekitar 10-21 gram. Memiliki hidung yang runcing, badang yang kecil, panjang tubuh 6-10 cm. Mencit mencapai umur dewasa sangat cepat (42 hari). Mencit

banyak digunakan sebagai hewan laboratorium karena memiliki keunggulan seperti siklus hidup relatif pendek, jumlah anak per kelahiran banyak, mudah ditangani, serta sifat produksi dan karakteristik produksinya mirip hewan lain. Mencit dapat hidup mencapai umur 1-3 tahun berdasarkan kepekaan terhadap lingkungan dan penyakit (Smith dan Mangkoewidjojo, 1998).

## **2.10. Molekular *Docking***

Uji *in silico* adalah suatu istilah untuk percobaan atau uji yang dilakukan dengan metode simulasi komputer. Kegunaan uji *in silico* adalah untuk memprediksi, memberi hipotesis, memberi penemuan baru atau kemajuan baru dalam pengobatan dan terapi. Uji *in silico* dilakukan dengan melakukan *docking* molekul kandidat senyawa obat dengan reseptor yang dipilih (Achyar dkk., 2021). *Docking* adalah suatu upaya untuk menselaraskan antara ligan yang merupakan molekul kecil ke dalam reseptor yang merupakan molekul protein yang besar, dengan memperhatikan sifat keduanya satu sama lain (Widiandani dkk., 2013).

Validasi metode *docking* dilakukan dengan cara *redocking* antara ligan *native* dengan reseptor protein. Validasi tersebut dilihat berdasarkan dua parameter, yaitu nilai energi ikatan dan RMSD (*Root Mean Square Deviation*). RMSD merupakan parameter yang menggambarkan seberapa besar perubahan interaksi permukaan ligan pada struktur kristal sebelum dan sesudah di *docking*. Metode *docking* dikatakan valid apabila nilai RMSD  $< 2\text{\AA}$ , yang artinya parameter *docking* yang digunakan telah valid sehingga bisa digunakan untuk *docking* senyawa uji (Nursanti dkk., 2022).

## **2.11. Penentuan Farmokinetik Obat**

### **2.11.1. *Lipinski Rule of Five***

*Lipinski Rule of Five* dikembangkan untuk menetapkan pedoman kemampuan obat untuk NMEs (*New Molecular Entities*). *Lipinski* secara khusus menyatakan bahwa lima aturan tersebut hanya berlaku untuk senyawa yang bukan substrat .

untuk transporter aktif (Leslie *et al.*, 2016). Senyawa uji harus memenuhi aturan *Lipinski* dan maksimal satu parameter yang tidak terpenuhi. Adapun syarat yang harus dipenuhi sebagai kandidat obat adalah sebagai berikut:

- a. Berat molekul kurang dari 500 dalton
- b. Memiliki tidak lebih dari 5 ikatan hidrogen donor
- c. Memiliki tidak lebih dari 10 ikatan hidrogen akseptor
- d. Nilai logP tidak lebih dari 5
- e. Molar *refractivity* berada pada rentang 40-130

### **2.11.2. Swiss ADME dan Pre-ADMET**

Perangkat lunak ini mudah digunakan untuk mendapatkan data Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, dan Eksresi (ADME). Parameter yang dapat dianalisa adalah uji HIA (*Human Intestinal Absorption*), sel Caco-2 dan PBB (*Plasma Protein Binding*). HIA merupakan salah satu uji yang digunakan untuk memprediksi potensi terabsorpsi suatu senyawa obat di dinding usus. Sel Caco-2 merupakan model *in vitro* untuk mengetahui transport obat melalui *epitel intestinal* yang berasal dari *adenocarcinoma colon* manusia yang memiliki jalur transpotasi ganda. PBB merupakan fraksi obat yang tersedia dalam bentuk bebas untuk didistribusikan ke berbagai jaringan (Wessel *et al.*, 1998).

### **2.11.3. Uji Toksisitas**

Uji toksisitas dilakukan menggunakan perangkat lunak *Protox-II* yang memberikan informasi mencakup pengetahuan target kimia dan molekuler. Parameter yang dapat diprediksi diklasifikasikan ke dalam berbagai tingkat toksisitas seperti *hepatotoxicity*, *carcinogenicity*, *immunotoxicity*, *mutagenicity*, *cytotoxicity*, jalur toksikologi dan target toksisitas sehingga memberikan wawasan tentang kemungkinan mekanisme molekuler di balik respons toksik tersebut (Banerjee *et al.*, 2018).

### III. METODE PENELITIAN

#### 3.1. Waktu dan Tempat

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan (Juli – November) 2022. Sintesis senyawa kompleks dilaksanakan di Laboratorium Kimia Anorganik/Fisik FMIPA Universitas Lampung. Karakterisasi menggunakan spektrofotometer *UV-Vis* dilaksanakan di Laboratorium Kimia Anorganik/Fisik Jurusan Kimia FMIPA Universitas Lampung, karakterisasi menggunakan spektrofotometer *IR* dilaksanakan di Unit Pelaksana Teknis Laboratorium Terpadu dan Sentra Inovasi Teknologi (UPT LTSIT) Universitas Lampung, dan pengujian aktivitas antidiabetes dilaksanakan di Unit Pengelolaan Hewan Percobaan Jurusan Biologi FMIPA Universitas Lampung.

#### 3.2. Alat dan Bahan

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain gelas ukur, gelas kimia, termometer, spatula, neraca analitik, aluminium foil, pipet tetes, satu *set* alat refluks, *magnetic stirrer*, *hot plate*, tabung reaksi, seperangkat alat uji bioaktivitas (bak untuk tempat tidur mencit, tempat minum dan makan mencit, glukometer, suntikan, alat oral (sonde), spektrofotometer *UV-Vis Agilent Cary 100* dan spektrofotometer *IR Agilent Technologies Cary 630*. Adapun alat-alat yang digunakan pada saat simulasi *docking* yaitu perangkat keras dan perangkat lunak. Perangkat keras yang digunakan yaitu laptop sedangkan perangkat lunak yang digunakan berupa aplikasi *software* yaitu *Discovery Studio Visualization 2021*, *YASARA*, *AutodockTools 1.5.7*, dan *Avogadro*.

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini antara lain  $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ , asam aspartat, larutan NaOH 0,1 M, aloksan, *glibenclamide*, NaCl 0,9%, *aquades*, aluminium foil, strip gula, pakan mencit berupa pelet, alkohol swab dan kapas. Adapun bahan-bahan yang digunakan pada saat simulasi *docking* yaitu protein 5DI1 yang didapatkan dari website RCSB PDB, ligan senyawa uji, serta situs farmakokinetik meliputi *Lipinski Rule of Five*, Swiss ADME, dan *Protox*.

### **3.3. Prosedur Penelitian**

#### **3.3.1. Sintesis Senyawa Kompleks**

##### **3.3.1.1. Sintesis Senyawa Kompleks Co(II)-Aspartat**

Sintesis dilakukan berdasarkan penelitian yang telah dilakukan sebelumnya (Al-Jeboori and Al-Shimiesawi, 2013) dan (Ambarwati dkk., 2021). Pembuatan senyawa kompleks kobalt (II) dengan aspartat disintesis dengan perbandingan 1:2 mmol. Logam  $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (0,23 gram, 1 mmol) dilarutkan dalam 25 ml *aquades* dan aspartat (0,26 gram, 2 mmol) dilarutkan dalam 25 ml *aquades*. Kedua larutan dicampurkan dan ditambahkan larutan NaOH 0,1 M hingga mencapai pH 7 dan direfluks pada suhu  $60^\circ\text{C}$  dengan variasi waktu (1, 2, 3, 4) jam, kemudian kemudian dikeringkan dengan cara *freeze dry* selama 48 jam. Senyawa kompleks yang sudah didapatkan waktu optimumnya, kemudian disintesis kembali dengan penambahan NaOH untuk mendapatkan variasi pH (4 dan 7), dan hasil sintesis ditimbang hingga didapat berat konstan.

##### **3.3.1.2. Sintesis Senyawa Kompleks Mn(II)-Aspartat**

Sintesis senyawa kompleks mangan (II) dengan aspartat menggunakan rasio 1:2 (logam : ligan) seperti prosedur yang telah dilakukan sebelumnya (Al-Jeboori and Al-Shimiesawi, 2013) dan (Ambarwati dkk., 2021). Logam  $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  (0,19 gram, 1 mmol) dilarutkan dalam 25 ml *aquades* dan aspartat (0,26 gram, 2 mmol) dilarutkan dalam 25 ml *aquades*. Kedua larutan dicampurkan dan ditambahkan

larutan NaOH 0,1 M hingga mencapai pH 7 dan direfluks pada suhu 60°C dengan variasi waktu (1, 2, 3, 4) jam, kemudian dikeringkan dengan cara *freeze dry* selama 48 jam. Senyawa yang dihasilkan kemudian ditimbang sampai didapatkan berat konstan untuk mendapatkan waktu optimum. Senyawa kompleks yang sudah didapatkan waktu optimumnya, kemudian disintesis kembali dengan penambahan NaOH untuk mendapatkan variasi pH (4 dan 7), dan hasil sintesis ditimbang hingga didapat berat konstan.

### 3.3.2. Karakterisasi Senyawa Kompleks

Karakterisasi senyawa kompleks Co(II)-aspartat dan Mn(II)-aspartat dilakukan dengan menggunakan spektrofotometer *UV-Vis* pada panjang gelombang 200-700 nm. Pengukuran dengan Spektrofotometer *IR* dilakukan untuk mengidentifikasi gugus fungsi yang ada dalam senyawa kompleks Co(II)-aspartat dan Mn(II)-aspartat pada bilangan gelombang 4000–400  $\text{cm}^{-1}$ .

### 3.3.3. Uji Antidiabetes

#### 3.3.3.1. Rancangan Penelitian

Penelitian ini menggunakan metode Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan 9 kelompok hewan uji. Jumlah ulangan ditentukan berdasarkan rumus *Ferderer*, yaitu  $(n - 1)(t - 1) \geq 15$ . Maka, jumlah ulangan untuk penelitian ini yaitu sebagai berikut.

$$(n - 1)(9 -) \geq 15$$

$$8n - 8 \geq 15$$

$$8n \geq 23$$

$$n \geq 2,8$$

Berdasarkan perhitungan diatas maka jumlah hewan uji pada setiap kelompok harus lebih besar atau sama dengan 3 ekor, sehingga penelitian ini menggunakan 3 ekor mencit jantan pada setiap kelompok perlakuan yang ditunjukkan pada Tabel 1.

**Tabel 1.** Rancangan Acak Lengkap

Kelompok Perlakuan	Ulangan			Total Ulangan
	1	2	3	
K(+)	K(+U1	K(+U2	K(+U3	3
K(-)	K(-)U1	K(-)U2	K(-)U3	3
K(n)	K(n)U1	K(n)U2	K(n)U3	3
Co1	Co1U1	Co1U2	Co1U3	3
Co2	Co2U1	Co2U2	Co2U3	3
Co3	Co3U1	Co3U2	Co3U3	3
Mn1	Mn1U1	Mn1U2	Mn1U3	3
Mn2	Mn2U1	Mn2U2	Mn2U3	3
Mn3	Mn3U1	Mn3U2	Mn3U3	3
<b>Total Kelompok Perlakuan</b>	9	9	9	27

Keterangan:

K(+)	= Kontrol Positif	Co1	= Kobalt Dosis I	Mn1	= Mangan Dosis I
K(-)	= Kontrol Negatif	Co2	= Kobalt Dosis II	Mn2	= Mangan Dosis II
K(n)	= Kontrol Normal	Co3	= Kobalt Dosis III	Mn3	= Mangan Dosis III
U1	= Ulangan Ke-1	U2	= Ulangan Ke-2	U3	= Ulangan Ke-3

### 3.3.3.2. Persiapan Hewan Uji

Penelitian ini menggunakan 27 ekor tikus putih jantan (*Mus musculus L*) dengan berat rata-rata 30-40 gram dan berumur 3 bulan. Mencit diaklimatisasi dalam kandang percobaan selama 7 hari sebelum diinduksi dengan aloksan, hal ini bertujuan supaya mencit mampu beradaptasi dengan lingkungan baru (Irdalisa dkk., 2015).

### 3.3.3.3.Induksi Aloksan

Hewan uji ditimbang berat badannya untuk penentuan dosis aloksan. Serbuk aloksan 110 mg ditimbang dan dimasukkan dalam labu takar 10 ml kemudian

ditambahkan NaCl 0,9 % dikocok hingga homogen (Khaerati dkk., 2020). Pemberian aloksan dilakukan 1 (satu) kali pada hari pertama perlakuan dengan dosis 150 mg/kg BB (Irdalisa dkk., 2015).

Pengkondisian mencit ke keadaan anti-diabetes dicapai dengan cara memuaskan mencit selama 8-12 jam sambil memberi mereka air minum yang cukup. Kadar glukosa darah pada hewan uji diukur sebelum diinduksi aloksan. Berdasarkan American Diabetes Association (2021), kriteria diagnostik peningkatan glukosa darah (hiperglikemia) pada penderita diabetes (DM) adalah 126 mg/dL.

#### **3.3.3.4. Pemberian Dosis Senyawa Kompleks pada Hewan Uji**

Mencit diberi senyawa kompleks Co(II)-aspartat dan Mn(II)-aspartat secara oral. Mencit yang digunakan berjumlah 27 ekor dan dibagi menjadi 9 kelompok perlakuan (K(+), K(-), K(n), K1, K2, K3, M1, M2, dan M3), masing-masing kelompok dilakukan pengulangan sebanyak 3 kali. Dosis senyawa kompleks yang digunakan dalam penelitian ini didasarkan pada dosis yang telah dilakukan sebelumnya (Ambarwati dkk., 2021). Setiap kelompok diberi perlakuan berbeda, yaitu sebagai berikut:

- a. Kelompok kontrol positif (K+): diinduksi aloksan dan diberi obat diabetes umum (*glibenclamide*).
- b. Kelompok kontrol negatif (K-): diinduksi aloksan tanpa pemberian pakan dan minum.
- c. Kelompok kontrol normal (Kn): diberikan pakan berupa pelet dan minum dari awal penelitian dalam jumlah yang tidak dibatasi tetapi tetap terukur.
- d. Kelompok perlakuan 1 (Co1): diinduksi aloksan sebanyak 3 kali selama 7 hari dan diberikan Co(II)-aspartat dengan dosis 50 $\mu$ g/kg BB/hari.
- e. Kelompok perlakuan 2 (Co2): diinduksi aloksan sebanyak 3 kali selama 7 hari dan diberikan Co(II)-aspartat dengan dosis 100 $\mu$ g/kg BB/hari.
- f. Kelompok perlakuan 3 (Co3): diinduksi aloksan sebanyak 3 kali selama 7 hari dan diberikan Co(II)-aspartat dengan dosis 200 $\mu$ g/kg BB/hari.
- g. Kelompok perlakuan 4 (Mn1): diinduksi aloksan sebanyak 3 kali selama 7 hari dan diberikan Mn(II)-aspartat dengan dosis 50 $\mu$ g/kg BB/hari.

- h. Kelompok perlakuan 5 (Mn<sup>2</sup>): diinduksi aloksan sebanyak 3 kali selama 7 hari dan diberikan Mn(II)-aspartat dengan dosis 100 $\mu$ g/kg BB/hari.
- i. Kelompok perlakuan 6 (Mn<sup>3</sup>): diinduksi aloksan sebanyak 3 kali selama 7 hari dan diberikan Mn(II)-aspartat dengan dosis 200 $\mu$ g/kg BB/hari.

### 3.3.3.5. Parameter Uji

Parameter yang diamati dalam penelitian ini adalah berat badan dan kadar glukosa darah pada mencit. Parameter uji yang digunakan adalah sebagai berikut.

- a. Pemeriksaan kadar glukosa darah

Pengujian kadar glukosa darah pada tikus 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. Pemeriksaan gula darah dilakukan dengan alat pengukur glukosa darah. Ujung ekor mencit dibersihkan dengan kapas alkohol untuk menghindari iritasi, kemudian ekor dilukai sedikit agar darah yang keluar dapat diteteskan pada strip glukometer yang telah dimasukkan dalam alat glukometer, selanjutnya ditunggu selama 10 detik hingga hasil pengukuran glukosa darah muncul pada layar glukometer.

- b. Pengukuran berat badan mencit

Pengukuran berat badan mencit dilakukan sebanyak 4 kali. Penimbangan mencit dilakukan pada seluruh kelompok kontrol dan perlakuan, kemudian hasil pengukuran tersebut dibandingkan antara satu kelompok dengan kelompok lainnya.

### 3.3.3.6. Analisis Data

Data yang diperoleh dari hasil uji antidiabetes akan dianalisis menggunakan metode statistik *One-way ANOVA (Analysis of Variance)* dan BNT taraf nyata 5% untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan rata-rata kadar glukosa darah diantara 9 kelompok perlakuan. Hasil dinyatakan sebagai *mean  $\pm$ SM, mean*

dianalisis untuk perbedaan dan analisis varian (Otuokere and Amadi, 2017). Penilaian keseluruhan aktivitas antidiabetes *in vivo* dinyatakan sebagai penurunan glukosa darah (%GL), yaitu (Budiasih dan Pertiwi, 2015):

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

### 3.3.4. Simulasi *Docking*

#### 3.3.4.1. Validasi *Redocking*

Protein kode 5DI1 disiapkan dari website RCSB PDB. Ligan *native* dan reseptor dipisahkan dari protein tersebut dengan menggunakan *software Discovery Studio Visualization* dan disimpan dengan format *File pdb*.

Ligan dan reseptor yang telah dipisahkan dipreparasi menggunakan *software AutodockTools 1.5.7*. Preparasi reseptor dilakukan dengan menambahkan muatan *Kollman* dan hidrogen polar sedangkan preparasi ligan dilakukan dengan menambahkan muatan *Compute Gasteiger* dan hilangkan hidrogen serta sudut torsi. *File* disimpan dengan format *pdbqt*.

Preparasi ligan dan reseptor telah dilakukan untuk menentukan *grid box*. *File* hasil preparasi dimasukkan lalu pilih *select* dan kemudian *center on ligand*. Hal ini dilakukan untuk membuat ligan dapat mencari konformasi terbaiknya pada reseptor. *File* tersebut disimpan dengan format *grid.gpf*.

*Grid box* yang telah didapatkan digunakan oleh reseptor dan ligan untuk dilakukan *rigid File*. Parameter yang dipilih adalah *Genetic Algorithm* untuk menentukan banyaknya konformasi yang akan terbentuk. *File* disimpan dalam bentuk *Lamarckian* dengan format *dock.dpf*.

*File grid* dan *docking* yang telah dibuat kemudian disiapkan untuk dilakukan validasi *redocking* dengan menjalankan *Run Autogrid* dan *Run Autodock*. *Run Autogrid* membutuhkan *File Autogrid.exe* dan *grid.gpf* sedangkan *Run Autodock* membutuhkan *File Autodock.exe* dan *dock.dpf*. *Docking* akan dimulai setelah klik

*Launch* dan dibiarkan selama beberapa saat tergantung pada banyaknya konformasi ligan. *File running redocking* akan tersimpan secara otomatis dengan format *dlg*.

#### **3.3.4.2. Analisis Hasil *Redocking* dan Visualisasi 2D dan 3D**

Hasil *redocking* dapat dilihat pada *File (dlg)* yang memuat informasi mengenai energi ikatan dan RMSD protein yang telah *didocking*. Pilih nilai energi ikatan dan RMSD yang paling rendah karena semakin kecil nilai RMSD maka semakin bagus konformasi yang telah terbentuk. Protein yang telah *diredocking* disimpan dalam bentuk format *File pdb*.

*File pdb* hasil *redocking* dibuka menggunakan *software Discovery Studio Visualization*, lalu klik ligan *interaction* dan pilih *show 2D diagram*. Hal ini bertujuan untuk melihat interaksi ikatan yang terjadi antara ligan konformasi dengan reseptor protein. Simpan *File* dengan format *png*.

#### **3.3.4.3. *Docking* Menggunakan Ligan Senyawa Uji**

Pada prosedur ini dibutuhkan ligan uji dan reseptor dari protein 5DI1. Ligan senyawa uji yang digunakan dalam penelitian ini adalah senyawa kompleks Co(II)-aspartat dan Mn(II)-aspartat yang telah dibuat strukturnya dan dioptimasi menggunakan *software Avogadro* dan disimpan dengan format *pdb*. Masing-masing ligan dipreparasi dengan langkah yang sama seperti preparasi ligan *native* dan disimpan dalam bentuk format *pdbqt*.

Ligan dan reseptor yang telah dipreparasi kemudian dilanjutkan dengan penentuan *grid box*. *Grid box* diisi dengan menyesuaikan angka-angka yang ada pada *grid box* sebelumnya (*grid.gpf* pada prosedur *redocking*) dan *File* disimpan dengan nama *griduji.gpf*. Langkah selanjutnya sama dengan prosedur *redocking* yaitu menentukan banyaknya konformasi (*running*) dan disimpan dengan nama *dockuji.dpf* serta menjalankan *running Autogrid* dan *Autodock* yang nantinya *File* hasil *running* akan tersimpan secara otomatis dalam bentuk format *dlg*.

#### **3.3.4.4. Analisis Hasil *Docking* dan Visualisasi 2D dan 3D**

Hasil *docking* dapat dilihat pada *File* (dlg) yang memuat informasi mengenai energi ikatan dan RMSD protein yang telah *didocking*. Pilih nilai energi ikatan dan RMSD yang paling rendah karena semakin kecil nilai RMSD maka semakin bagus konformasi yang telah terbentuk. Protein yang telah *iredocking* disimpan dalam bentuk format *File pdb*.

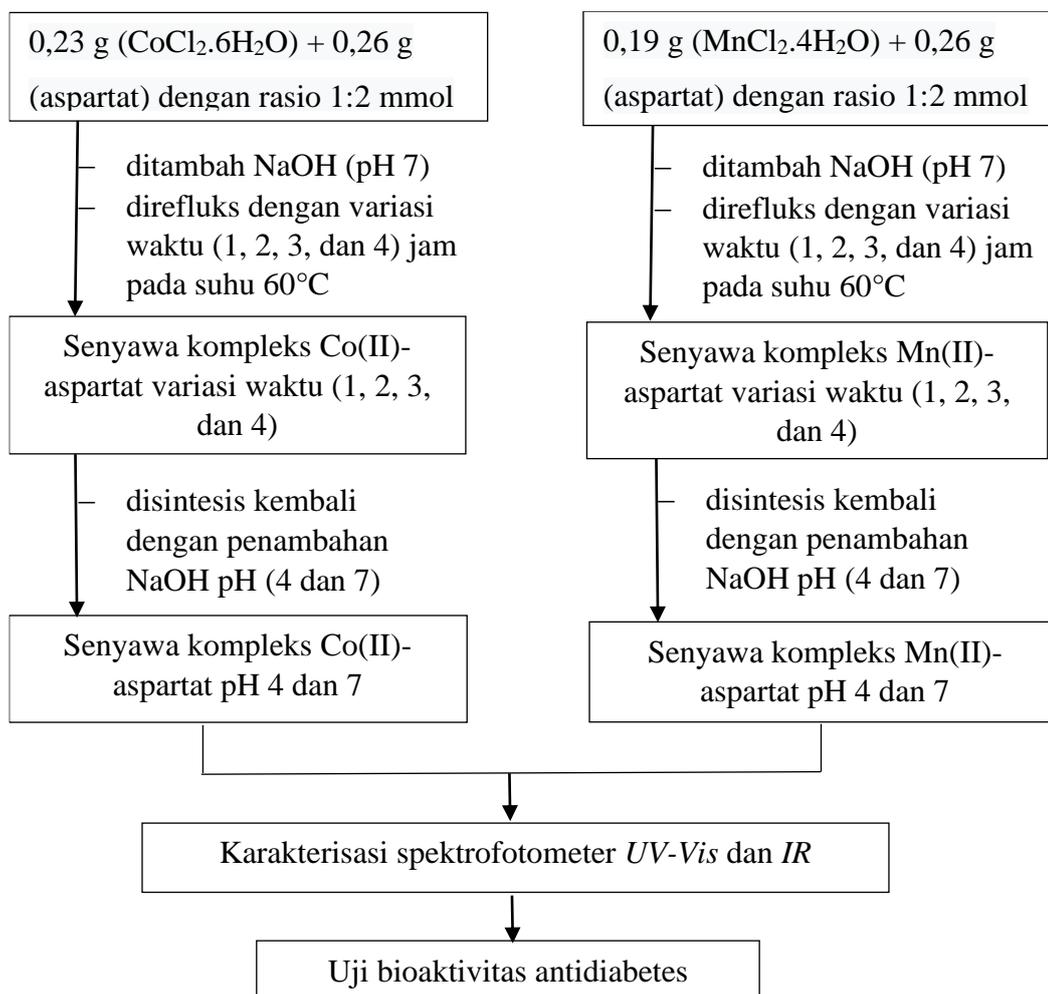
*File pdb* hasil *redocking* dibuka menggunakan *software Discovery Studio Visualization*, lalu klik ligan *interaction* dan pilih *show 2D diagram*. Hal ini bertujuan untuk melihat interaksi ikatan yang terjadi antara ligan konformasi dengan reseptor protein. Simpan *File* dengan format *png*.

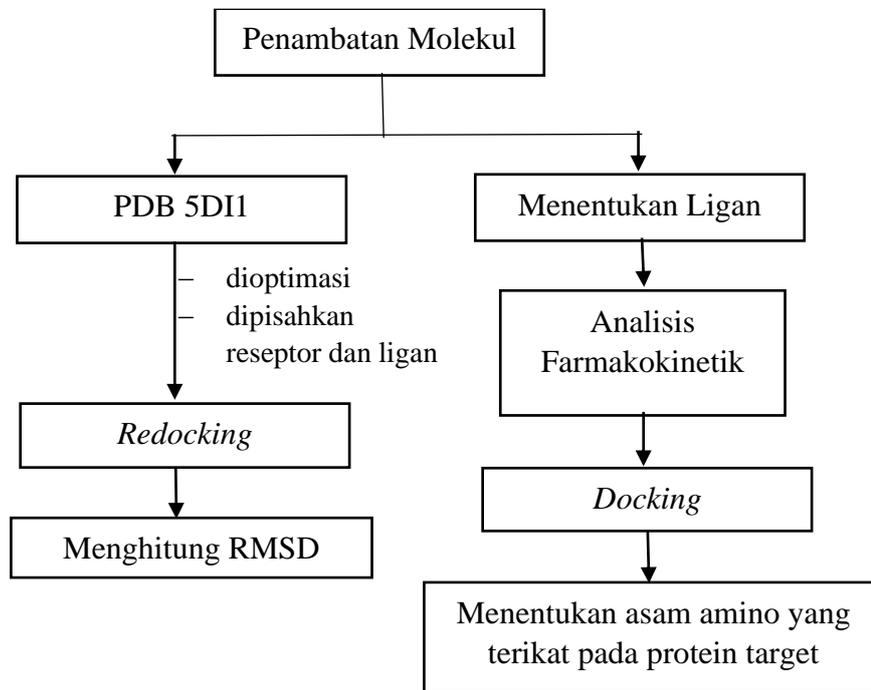
#### **3.3.4.5. Penentuan Farmokinetik**

Penentuan farmakokinetik menggunakan website *Lipinski Rule of Five*, *Swiss ADME*, dan *Protox*. Prediksi kandidat obat dilakukan menggunakan ligan senyawa uji pada simulasi *docking*.

#### **3.3.5. Diagram Alir**

Seluruh proses yang dilakukan digambarkan dalam diagram alir seperti pada Gambar 8 (a) dan (b).

a. Diagram alir uji *in vivo*

b. Diagram alir uji *in silico***Gambar 8.** Diagram Alir Penelitian

## V. SIMPULAN DAN SARAN

### 5.1. Simpulan

Kesimpulan dari hasil penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Hasil sintesis diperoleh dengan kondisi optimum pada pH 4 dan waktu 4 jam. Senyawa Co(II)-aspartat berupa padatan berwarna ungu dengan rendemen sebesar 92,21%, sedangkan senyawa Mn(II)-aspartat berupa padatan berwarna ungu dengan rendemen sebesar 71,29%.
2. Hasil karakterisasi menggunakan spektrofotometer *UV-Vis* senyawa kompleks Co(II)-aspartat terdapat serapan pada panjang gelombang 212 dan 512 nm. Senyawa kompleks Mn(II)-aspartat terdapat serapan pada panjang gelombang 207 dan 551 nm. Hasil karakterisasi menggunakan spektrofotometer *IR* senyawa kompleks Co(II)-aspartat dan Mn(II)-aspartat menunjukkan daerah serapan pada gugus fungsi -Co-N, -Mn-N, -O-H, -C=O, -C-O, -N-H, -C-N, dan -C-H.
3. Dosis paling efektif senyawa kompleks Co(II)-aspartat adalah 100  $\mu\text{g}/\text{KgBB}$  dengan menurunkan kadar glukosa darah mencit sebesar 71,30%, sedangkan dosis efektif senyawa kompleks Mn(II)-aspartat adalah 200  $\mu\text{g}/\text{KgBB}$  dengan menurunkan kadar glukosa darah mencit sebesar 70,80%.
4. Hasil simulasi komputasi *docking* senyawa kompleks Mn(II)-aspartat terhadap protein 5DI1 menunjukkan nilai *binding energy* -5,82 kkal/mol.
5. Senyawa kompleks Co(II)-aspartat dan Mn(II)-aspartat memenuhi kriteria farmakokinetik dan berpotensi menjadi kandidat obat antidiabetes

## **5.2. Saran**

Adapun saran untuk pengembangan penelitian selanjutnya yaitu perlu dilakukan karakterisasi lainnya dan uji antidiabetes secara *in vitro* untuk mengetahui efek senyawa kompleks.

## DAFTAR PUSTAKA

- Achyar, A., Hindayageni, A., Humaira, F., Wijaya, N. N., Aqsha, N., & Zultsatunni'mah, Z. (2021). Analysis of Genetic Variations in Poly Gene Sequences in Dengue Virus 2 Using In-Silico RFLP. *Bioscience*, 5(1), 80–86.
- ADA. (2012). Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 35(SUPPL. 1).
- Al-Jeboori, F. H. A., & Al-Shimiesawi, T. A. M. (2013). Synthesis and Investigation of Complex Formation Between Amino Acid (Glycine) and Various Metal Ion by using Spectroscopic Methods. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 5(11), 318–321.
- Alkış, M. E., Keleştemür, Ü., Alan, Y., Turan, N., & Buldurun, K. (2021). Cobalt and Ruthenium Complexes with Pyrimidine Based Schiff Base: Synthesis, Characterization, Anticancer Activities and Electrochemotherapy Efficiency. *Journal of Molecular Structure*, 1226.
- Ambarwati, Y., Firguna, D. S., Bahri, S., Laila, A., & Hadi, S. (2021). Synthesis of Cr(III)-Aspartate and Cu(II)-Aspartate Complexes as Antidiabetic Compound. *Indonesian Journal of Pharmacy*, 32(4), 539–547.
- Anonim. (2022). *Fungsi dan Manfaat Asam Aspartat juga Sumber Makanannya*. 30 Maret 2022. <https://www.sridianti.com/biologi/fungsi-dan-manfaat-asam-aspartat.html>
- Anuradha, C. (2009). Aminoacid Support in the Prevention of Diabetes and Diabetic Complications. *Current Protein & Peptide Science*, 10(1), 8–17.
- Apriali, K. D., Triana, E., Farhani, M. I., Khoirunnisa, A., & Nur'aini, Y. A. (2022). Studi Penambatan Molekul dan Prediksi ADMET Senyawa Metabolit Sekunder Tanaman Kelor (*Moringa oleifera* L.) Sebagai Inhibitor BACE1 Pada Penyakit Alzheimer. *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 12(1), 58–67.
- Badrut, M. T. (2016). *Anatomi, Morfologi dan Klasifikasi Mencit (Mus musculus)*. Generasi Biologi. <https://generasibiologi.com/2016/12/anatomi-morfologi-fisiologi-klasifikasi-nama-ilmiah-latin-mencit-mus-musculus.html>

- Banerjee, P., Eckert, A. O., Schrey, A. K., & Preissner, R. (2018). ProTox-II: A Webserver for the Prediction of Toxicity of Chemicals. *Nucleic Acids Research*, *46*(1), 257–263.
- Bell, D. T. (2011). *Flotation of Cobalt Bearing Minerals from a Mixed Copper-Cobalt Oxidised Ore*. University of Johannesburg. South Africa.
- Brooijmans, N. (2009). Structural Bioinformatics; Chapter: Docking Methods, Ligand Design, and Validating Data Sets in The Structural Genomics Era. *John Wiley & Sons, Inc, February*, 635–663.
- Budiasih, K. S., & Pertiwi, K. R. (2015). *Pengembangan Suplemen Hipoglikemik Berbasis Cr(III) Melalui Uji Pre Klinik Sebagai Sumber Nutraceutical Product Bagi Penyandang Diabetes Mellitus Tipe-2* (Issue November).
- Buldurun, K., Turan, N., Aras, A., Mantarcı, A., Turkan, F., & Bursal, E. (2019). Spectroscopic and Structural Characterization, Enzyme Inhibitions, and Antioxidant Effects of New Ru(II) and Ni(II) Complexes of Schiff Base. *Chemistry and Biodiversity*, *16*(8).
- Djurdjevic, P., Jelic, R., Joksovic, L., & Cvijovic, M. (2006). Potentiometric and Multinuclear Magnetic Resonance Study of the Solution Potentiometric and Multinuclear Magnetic Resonance Study of the Solution Equilibria Between Aluminium (III) Ion and L -Aspartic Acid. *Monatshefte Fur Chemie*, *137*, 717–735.
- El-megharbel, S., Al-baqami, N., Al-thubaiti, E. H., Qahl, S. H., & Albogami, B. (2022). *Antidiabetic Drug Sitagliptin with Divalent Transition Metals Manganese and Cobalt : Synthesis , Structure , Characterization Antibacterial and Antioxidative Effects in Liver Tissues*. 1810–1827.
- Goyal, R., & Jialal, I. (2021). *Diabetes Mellitus Type 2*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL). <http://europepmc.org/abstract/MED/30020625>
- Guha Thakurata, D., Kalyan, A., Sen, R., & Bhattacharjee, R. (2014). Vibrational IR Active Spectra of Copper(II)-chloride and Cobalt(II)-chloride: A Combined Experimental and Theoretical Lie Algebraic Study. *Journal of Computational and Theoretical Nanoscience*, *11*(3), 776–780.
- Harvey, D. (2000). *Modern Analytical Chemistry*. McGraw-Hill. Singapura.
- Irdalisa, Safrida, Khairil, Abdullah, & Sabri, M. (2015). Profil Kadar Glukosa Darah Pada Tikus Setelah Penyuntikan Aloksan Sebagai Hewan Model Hiperglikemik. *Jurnal Edubio Tropika*, *3*(1), 25–28.
- Khaerati, K., Amini, D., & Ihwan. (2020). Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Air-Etanol, n-Heksan, dan Etil Asetat Uwi Banggai (*Dioscorea alata* L.) Dengan Metode Induksi Aloksan Pada Mencit Jantan (*Mus musculus*). *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy) (e-Journal)*, *6*(2), 243–252.

- Kim, H. J., Gibbs, J. H., Howe, D. P., & Wood, M. (2006). Concise International Chemical Assessment Document 69: Cobalt and Inorganic Cobalt Compounds. *World Health Organization*, 1–93.
- Larkin, P. (2011). Infrared and Raman Spectroscopy Principles and Spectral Interpretation. In *Religions* (Vol. 9, Issue 10). Elsevier.
- Leslie, Z. B., Chelsea, M. H., U, O., & Oprea, T. I. (2016). BDDCS, the Rule of 5 and Drugability. *Adv Drug*, *1*(101), 89098.
- Li, L., & Yang, X. (2018). The Essential Element Manganese, Oxidative Stress, and Metabolic Diseases: Links and Interactions. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, *1*(2), 11.
- Mahar, N., Memon, A. A. H., Panhwar, Q. K., Imran Afridil, H., Mahar, I., & Mallah, S. A. (2018). Synthesis and Antioxidant Activity of Mixed Ligand Complex of Quercetin and Aspartic Acid with Cobalt(II). *Medicinal Chemistry*, *08*(09), 253–258. 1
- Manikshete, A. H., Awatade, M. M., Sarsamkar, S. K., & Asabe, M. R. (2015). Synthesis, Characterization, Antimicrobial, Anticancer and Antidiabetic Activity of New Manganese (II), Nickel (II) and Cobalt (II) Complexes with Salicylaldehyde-4-chlorobenzoylhydrazone. *International Journal of Engineering Science Invention*, *4*(1), 22–29.
- Maurya, R. C., Patel, P., & Rajput, S. (2003). Synthesis and Characterization of N-(o-vanillinidene)-p-anisidine and N,N'-bis(o-vanillinidene)ethylenediamine and Their Metal Complexes. *Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal-Organic Chemistry*, *33*(5), 817–836.
- Mcletchie, N. G. B. (2002). History Alloxan Diabetes A Discoverey. *Journal CollPhysicians*, *32*, 134–142.
- Mishra, A. P., & Jain, R. K. (2014). Conventional and Microwave Synthesis, Spectral, Thermal and Antimicrobial Studies of Some Transition Metal Complexes Containing 2-amino-5-methylthiazole Moiety. *Journal of Saudi Chemical Society*, *18*(6), 814–824.
- Nathaniel, O., Suleiman, Y. I., Emmanuel, U., Samuel, H., Danlami, D., Elijah, A. I., & Habila, A. J. (2021). *Synthesis and Characterization of Co (II) Complex with L-Leucine*. *6*(1), 191–195.
- Nerkar, A. G., Kudale, S. A., Joshi, P. P., & Chikhale, H. U. (2012). In Silico Screening, Synthesis and Pharmacological Evaluation of Novel Quinazolinones as NMDA Receptor Inhibitors for Anticonvulsant Activity. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, *4*(3), 449–453.

- Nursanti, O. (2016). Validasi Penambatan Molekul Untuk Mendapatkan Ligan Aktif pada Reseptor Cyclooxygenase 2. *Prosiding Seminar Informasi Kesehatan Nasional*.
- Nursanti, O., Aziz, A., & Hadisoebrot, G. (2022). Docking dan Uji Toksisitas Secara Insilico untuk Mendapatkan Kandidat Obat Analgesik. *Indonesian Pharmacy and Natural Medicine Journal*, 6(1), 35–46.
- Nusantoro, Y. R., & 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.
- Oktiansyah, R. (2015). Aktivitas Harian Mencit Jantan (*Mus musculus*) di Laboratorium. *Jurnal Penelitian*, 3(October), 0–13.
- Organization, W. H. (2000). *World Report 2000*.
- Otuokere, I. E., & Amadi, K. C. (2017). Synthesis, Characterization and Antidiabetic Studies of Co(II)-glimepiride Complex. *International Journal of Research in Engineering and Innovation*, 3(3), 75–80.
- Pandeya, K. ., Tripathi, I., Mishra, M., Dwivedi, N., Pardhi, Y., Kamal, A., Gupta, P., & Mishra, C. (2013). A Critical Review on Traditional Herbal Drugs: An Emerging Alternative Drug for Diabetes. *International Journal of Organic Chemistry*, 3, 1–22.
- Pavia, D. L., Lampman, G. M., Kriz, G. S., & Vyvyan, J. R. (2009). *Introduction to Spectroscopy* (Fourth edi). Brooks. Canada.
- Pfennig, B. W. (2015). *Principles of Inorganic Chemistry*. John Wiley & Sons, Inc. New York.
- Prasanna, G., & Saraswathi, N. T. (2016). Aspartic Acid Functions as Carbonyl Trapper to Inhibit The Formation of Advanced Glycation end Products by Chemical Chaperone Activity. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 34(5), 943–951.
- Pratama, A. B., Herowati, R., & Ansory, H. M. (2021). Studi Docking Molekuler Senyawa Dalam Minyak Atsiri Pala (*Myristica fragrans* H.) Dan Senyawa Turunan Miristisin Terhadap Target Terapi Kanker Kulit. *Majalah Farmaseutik*, 17(2), 233.
- Pratiwi, R. A., & Nandiyanto, A. B. (2022). How to Read and Interpret UV-VIS Spectrophotometric Results in Determining the Structure of Chemical Compounds. *Indonesian Journal of Educational Research and Technology*, 2(1), 1–20.

- Purwakanthi, A., Shafira, N. N. A., Harahap, H., & Kusdiyah, E. (2020). Gambaran Penggunaan Obat Diabetes Mellitus Pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2. *Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan*, 8(1), 40–46.
- Rahmawati, G., Rachmawati, F. N., & Winarsi, H. (2014). Aktivitas Superoksida Dismutase Tikus Diabetes Yang Diberi Ekstrak Batang Kapulaga Dan *Glibenclamide*. *Scripta Biologica*, 1(3), 197.
- Ramatillah, D. L., & Sari, R. (2018). Uji Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Etanol 70% Akar Karamunting (*Rhodomyrtus Tomentosa*) Terhadap Mencit Putih Jantan (*Mus Musculus L.*) Dengan Induksi Aloksan. *Indonesia Natural Research Pharmaceutical Journal*, Vol 3, No 2 (2018), 162–169.
- RI, D. (2005). Pharmaceutical Care untuk Penyakit Diabetes Mellitus. *Bina Kefarmasian Dan Alat Kesehatan Departemen Kesehatan RI, Jakarta*, 20.
- Saito, T. (2008). *Kimia Anorganik*. I. P. Company. Tokyo.
- Sherwood, L. (2004). *Fisiologi Manusia dari Sel ke Sistem*. EGC. Jakarta.
- Silva, C. S. e, Moutinho, C., Ferreira da Vinha, A., & Matos, C. (2019). Trace Minerals in Human Health: Iron, Zinc, Copper, Manganese and Fluorine. *International Journal of Science and Research Methodology*, 13(3), 57–80.
- Smith, J. B., & Mangkoewidjojo, S. (1998). *Pemeliharaan, Pembiakan dan Penggunaan Hewan Percobaan di Daerah Tropis*. Universitas Indonesia Press. Jakarta.
- Sudjana, E. (2002). Karakterisasi Senyawa Kompleks Logam Transisi Cr, Mn, dan Ag dengan Glisin Melalui Spektroskopi Ultraungu dan Sinar Tampak. *Bonatura*, 4(2), 69–86.
- Suhartati, T. (2017). *Dasar-dasar Spektrofotometri UV-Vis dan Spektrofotometri Massa untuk Penentuan Struktur Senyawa Organik*. AURA. Lampung.
- Thomson, K. H., Chiles, J., G, Y. V., Tse, J., McNeill, J. H., & Orvig, C. (2004). Comparison of Anti-Hyperglycemic Effect among Vanadium, Molybdenum and Other Metal Maltol Complexes. *Journal Inorganic Biochemistry*, 98, 683–690.
- Unjiati, Wirjatmadi, B., & Adriani, M. (2015). Chromium and Zinc Level of Patients with Type 2 Diabetes and Non-Diabetes. *Biochemistry and Physiology*, 1, 34–40.
- Vasudevan, H., & McNeill, J. H. (2007). Chronic Cobalt Treatment Decreases Hyperglycemia in Streptozotocin-diabetic Rats. *BioMetals*, 20(2), 129–134.
- Voet, G., Judith, W., & Pratt, C. (2016). *Fundamentals of biochemistry: life at the molecular level*. John Wiley & Sons, Inc. New York.

- Wahyu, W. (2008). Potensi Antioksidan Sebagai Antidiabetes. *Jurnal Kesehatan Masyarakat*, 7(2), 1–11.
- Wessel, M. D., Jurs, P. C., Tolan, J. W., & Muskal, S. M. (1998). Prediction of Human Intestinal Absorption of Drug Compounds from Molecular Structure. *Journal of Chemical Information and Computer Sciences*, 38(4), 726–735.
- Widiandani, T., Siswandono, Hardjono, S., Sondakh, R., Istifada, & Zahra, R. (2013). Docking Dan Modifikasi Struktur Senyawa Baru Turunan Paracetamol. *Berkala Ilmiah Kimia Farmasi*, 2(1), 41–45.
- Yenita. (2012). *Aplikasi Kompleks Besi(II)-1,2,4-Triazol untuk Senyawa Sensor Suhu pada Display Fenomena Spin Crossover*. Universitas Indonesia. Jakarta.