

**SINTESIS, KARAKTERISASI DAN UJI AKTIVITAS SENYAWA
KOMPLEKS Fe(II) DAN Mg(II) DENGAN ASAM AMINO LEUSIN
SEBAGAI ANTIDIABETES**

(Skripsi)

Oleh

DIAN SAFITRI YANI

2017011086



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

ABSTRAK

SINTESIS, KARAKTERISASI DAN UJI AKTIVITAS SENYAWA KOMPLEKS Fe(II) DAN Mg(II) DENGAN ASAM AMINO LEUSIN SEBAGAI ANTIDIABETES

Oleh

DIAN SAFITRI YANI

Penyakit diabetes melitus ditandai dengan peningkatan kadar glukosa dalam darah yang disebabkan adanya gangguan insulin. Pengobatan berupa obat-obatan berbasis logam seperti senyawa kompleks dapat digunakan sebagai antidiabetes. Penelitian ini dilakukan untuk mendapat senyawa kompleks $[\text{Fe}(\text{leu})_2]$ dan $[\text{Mg}(\text{leu})_2]$ dan menguji bioaktivitasnya terhadap kadar glukosa darah pada mencit jantan.

Sintesis senyawa kompleks $[\text{Fe}(\text{leu})_2]$ didapatkan berupa padatan berwarna *orange* dan hasil sintesis senyawa kompleks $[\text{Mg}(\text{leu})_2]$ didapatkan berupa padatan berwarna putih dengan masing-masing rendemen sebesar 73,31% dan 81,56% yang kemudian dikarakterisasi menggunakan spektrofotometer *UV-Vis* dan spektrofotometer *IR*. Hasil karakterisasi spektrofotometer *UV-Vis* senyawa kompleks $[\text{Fe}(\text{leu})_2]$ yaitu pada panjang gelombang 276 nm dan senyawa kompleks $[\text{Mg}(\text{leu})_2]$ pada panjang gelombang 283 nm dan gugus fungsi yang diperoleh dari pengukuran spektrofotometer *IR* adalah Fe-O, Mg-O, C=O, N-H, C-N dan O-H yang menandakan bahwa adanya ikatan antara logam atom pusat dengan ligan asam amino.

Hasil sintesis dilanjutkan dengan pengujian bioaktivitas antidiabetes secara *in-vivo* dengan uji *One-Way* ANOVA lalu dilanjutkan dengan BNT pada taraf nyata 5%. Pemberian dosis yang menurunkan glukosa darah paling baik adalah pada dosis 200 $\mu\text{g}/\text{KgBB}$ dari senyawa kompleks $[\text{Fe}(\text{leu})_2]$ dengan hasil sebanyak 64,70% (108.66 ± 11.590)^a sedangkan pada senyawa kompleks $[\text{Mg}(\text{leu})_2]$ dosis terbaik yaitu dosis 100 $\mu\text{g}/\text{KgBB}$ dengan hasil sebesar 65,85% (92.66 ± 6.245)^a. Hasil farmakokinetik senyawa kompleks $[\text{Fe}(\text{leu})_2]$ dan $[\text{Mg}(\text{leu})_2]$ memenuhi syarat sebagai kandidat obat antidiabetes

Kata kunci : Antidiabetes, karakterisasi, senyawa kompleks dan sintesis.

ABSTRACT

SYNTHESIS, CHARACTERISATION AND ACTIVITY TEST OF Fe(II) AND Mg(II) COMPLEXES WITH LEUSIN AMINO ACID AS ANTIDIABETES

By

DIAN SAFITRI YANI

Diabetic melitus is characterised by elevated blood glucose levels due to insulin disruption. Treatment in the form of metal-based drugs such as complex compounds can be used as antidiabetics. This study was conducted to obtain complex compounds $[\text{Fe}(\text{leu})_2]$ and $[\text{Mg}(\text{leu})_2]$ and test their bioactivity on blood glucose levels in male mice. The synthesis of $[\text{Fe}(\text{leu})_2]$ complex compound was obtained in the form of orange solids and the results of the synthesis of $[\text{Mg}(\text{leu})_2]$ complex compound were obtained in the form of white solids with respective yields of 73,31% and 81,56% which were then characterised using *UV-Vis* spectrophotometer and IR spectrophotometer. The results of *UV-Vis* spectrophotometer characterisation of the $[\text{Fe}(\text{leu})_2]$ complex compound are at a wavelength of 276 nm and the $[\text{Mg}(\text{leu})_2]$ complex compound at a wavelength of 283 nm and the functional groups obtained from IR spectrophotometer measurements are Fe-O, Mg-O, C=O, N-H, C-N and O-H which indicate that there is a bond between the central metal atom and the amino acid ligand. The results of the synthesis were followed by testing the antidiabetic bioactivity *in-vivo* with One-Way ANOVA test and then continued with BNT at a real level of 5%. The best dose that lowers blood glucose is at a dose of 200 $\mu\text{g}/\text{KgBB}$ of the $[\text{Fe}(\text{leu})_2]$ complex compound with a result of 64.70% ($108.66 \pm 11,590$)a while in the $[\text{Mg}(\text{leu})_2]$ complex compound the best dose is a dose of 100 $\mu\text{g}/\text{KgBB}$ with a result of 65.85% ($92.66 \pm 6,245$)a. Pharmacokinetic results of the complex compound $[\text{Fe}(\text{leu})_2]$. The pharmacokinetic results of $[\text{Fe}(\text{leu})_2]$ and $[\text{Mg}(\text{leu})_2]$ complex compounds qualify as antidiabetic drug candidates.

Keywords: Antidiabetic, characterisation, complex compound and synthesis.

**SINTESIS, KARAKTERISASI DAN UJI AKTIVITAS SENYAWA
KOMPLEKS Fe(II) dan Mg(II) DENGAN ASAM AMINO LEUSIN
SEBAGAI ANTIDIABETES**

Oleh

Dian Safitri Yani

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
2024**

Judul : **SINTESIS, KARAKTERISASI DAN UJI
AKTIVITAS SENYAWA KOMPLEKS Fe(II)
dan Mg(II) DENGAN ASAM AMINO LEUSIN
SEBAGAI ANTIDIABETES**

Nama Mahasiswa : **Dian Safitri Yani**

Nomor Pokok Mahasiswa : 2017011086

Program Studi : Kimia

Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

MENYETUJUI

1. Komisi Pembimbing



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



Dr. Nurhasanah, M.Si.
NIP. 1974121119980022001

2. Ketua Jurusan Kimia FMIPA



Dr. Mita Rilyanti, M.Si.
NIP. 197205302000032001

MENGESAHKAN

1. Tim Penguji
Ketua

: Dr. Yuli Ambarwati, M.Si.



Sekretaris

: Dr. Nurhasanah, M.Si.



Penguji
Bukan Pembimbing

: Prof. Dr. Noviany, S.Si., M.Si.



2. Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam




Dr. Eng. Heri Satria, S.Si., M.Si.
NIP. 197110012005011002

Tanggal Lulus Ujian Skripsi: 18 Oktober 2024

LEMBAR PERNYATAAN
KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Dian Safitri Yani
Nomor Pokok Mahasiswa : 2017011086
Jurusan : Kimia
Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Perguruan Tinggi : Universitas Lampung

Menyatakan dengan sebenar-benarnya dan sesungguhnya, bahwa skripsi saya yang berjudul **“Sintesis, Karakterisasi dan Uji Aktivitas Senyawa Kompleks Fe(II) dan Mg(II) dengan Asam Amino Leusin sebagai Antidiabetes”** adalah benar karya sendiri meliputi topik penelitian, perolehan hasil penelitian, maupun pengolahan datanya.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sadar dan sebenar-benarnya untuk digunakan sebagaimana semestinya.

Bandar Lampung, 4 November 2024

Yang menyatakan,

A 10,000 Rupiah postage stamp with a signature over it. The stamp features the Garuda Pancasila emblem and the text 'SEPULUH RIBU RUPIAH', '10000', 'METERAL TEMPEL', and 'RD45FALX122007220'.

Dian Safitri Yani

NPM. 2017011086

RIWAYAT HIDUP



Penulis bernama lengkap Dian Safitri Yani, lahir di Lampung pada tanggal 23 Januari 2002 yang merupakan anak pertama dari dua bersaudara. Penulis lahir dari pasangan suami istri yaitu Bapak Samir Kata dan Ibu Fatimah Ibrahim, penulis memiliki satu orang adik yang bernama Adwa Habibie Shafat. Penulis saat ini bertempat tinggal di Jakarta.

Penulis telah menyelesaikan pendidikan mulai dari TK Islam Al-Mu'min 2007, MIS Al-Mu'min lulus pada tahun 2014, SMPN 120 Jakarta Utara lulus pada tahun 2017, MAN 17 Jakarta Barat lulus pada tahun 2020. Pada tahun 2020 penulis diterima sebagai mahasiswa di S1 Jurusan Kimia, fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Lampung melalui jalur Seleksi Bersama Masuk Perguruan Tinggi Negeri (SBMPTN).

Selama belajar di perkuliahan, penulis juga aktif dalam berorganisasi. Organisasi yang pernah diikuti yaitu Himpunan Mahasiswa Kimia sebagai anggota Biro Penerbitan pada tahun 2021, Garuda BEM FMIPA sebagai Staff Ahli Divisi Humas Internal dan Eksternal pada tahun 2021, Himpunan Mahasiswa Kimia sebagai Sekretaris Biro Penerbitan pada tahun 2022 dan Chemistry Caffe sebagai Sekretaris pada tahun 2023. Penulis telah melaksanakan Kuliah Kerja Nyata (KKN) pada tahun 2023 di Pekon Kenali, Lampung Barat. Penulis juga telah melaksanakan Praktik Kerja Lapangan (PKL) di Laboratorium Anorganik-Fisik Jurusan Kimia Universitas Lampung.

PERSEMBAHAN

Dengan mengucapkan *alhamdulillahillobbil'alamin* puji syukur kepada Allah *subhanahu wa ta'ala* atas limpahan rahmat dan karunia-Nya yang selalu menyertai setiap langkahku, sehingga terciptalah sebuah karya yang kupersembahkan sebagai wujud bakti dan tanggung jawabku kepada:

Ayah Amir dan Ibu Fatimah yang telah mendidik, memberikan cinta dan kasih sayangnya, serta senantiasa mendukung dan menemani setiap langkahku. Semoga Allah SWT hadiahkan *Jannah-Nya* untuk kalian, *Aamiin yaa Robbal'alamin*.

Adik Adwa Habibie Shafat yang telah mendukung dan mendoakan dalam segala hal. Semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan keberkahan, keberhasilan, dan kebahagiaan untukmu.

Pembimbing penelitianku, Ibu Dr. Yuli Ambarwati, M.Si., Ibu Dr. Nurhasanah, M.Si., Prof. Noviany, M.Si., dan seluruh Dosen Jurusan Kimia yang telah membimbing, mendidik, dan memberikan banyak ilmu kepadaku selama menjalani proses pendidikan sarjana ini.

Serta,

Almamaterku tercinta, Universitas Lampung.

MOTTO

“And I leave my affairs to God.”

(Q.S. Ghafir: 44)

“I’m still far from where I want to be, but with God help I will succeed.”

(Vincent van Gogh)

“Serapi dan seindah apapun kita merancang masa depan, tolong sisakan ruang ikhlas- bahwa hari esok memang diluar kendali kita dan bukan kehendak kita”

(Anonim)

“Selalu ada yang pertama kali dalam segala sesuatu, termasuk gagal”

(NKCTHI)

SANWACANA

Pertama-tama dengan mengucap rasa syukur Alhamdulillah atas kehadiran Allah SWT yang telah memberikan limpahan rahmat serta karunia-Nya dan tidak lupa iringan shalawat senantiasa kita sanjung agungkan kepada junjungan dan baginda besar kita Rasulullah Muhammad SAW, semoga kita sebagai umatnya akan mendapatkan syafaatnya di yaumul akhir kelak. Alhamdulillah penulis dapat menyelesaikan penelitian ini yang berjudul **“Sintesis, Karakterisasi dan Uji Aktivitas Senyawa Kompleks Fe(II) dan Mg(II) dengan Asam Amino Leusin sebagai Antidiabetes”** dengan baik.

Penulis menyadari skripsi ini dapat tersusun dan diselesaikan dengan adanya doa, bantuan, dan motivasi dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada:

1. Allah SWT yang telah memberikan rahmat dan karunia-Nya.
2. Orangtuaku, Papa Amir dan Ibu Fatimah yang senantiasa selalu mendoakan, membimbing, mendukung, memberikan kasih sayang yang melimpah, serta menjadi penyemangat utama bagi penulis.
3. Adikku, Adwa Habibie Shafat yang selalu memberikan dukungan untuk penulis.
4. Ibu Dr. Yuli Ambarwati, M.Si selaku Dosen Pembimbing I, terima kasih banyak atas bimbingan, saran, motivasi, dan bentuk lainnya yang telah diberikan kepada penulis dalam menyusun skripsi ini. Semoga Allah SWT selalu memberikan keberkahan dan kesuksesan untuk Ibu.
5. Ibu Dr. Nurhasanah, S.Si., M.Si., selaku Dosen Pembimbing Akademik sekaligus Pembimbing II, terima kasih banyak atas arahan, dukungan, bimbingan, saran dan kritik selama masa perkuliahan dan penyusunan skripsi ini. Semoga Allah SWT selalu memberikan keberkahan dan kesuksesan untuk Ibu.

6. Ibu Prof. Noviany, M.Si., selaku Dosen Pembahas, terima kasih banyak atas saran dan masukkannya kepada penulis dalam menyusun skripsi ini. Semoga Allah SWT selalu memberikan keberkahan dan kesuksesan untuk Ibu.
7. Ibu Dr. Mita Rilyanti, M.Si., selaku Ketua Jurusan Kimia FMIPA Universitas Lampung yang telah membantu dalam segala hal terkait administrasi dan menyetujui laporan skripsi ini.
8. Bapak dan Ibu Dosen di Jurusan Kimia FMIPA Universitas Lampung yang tidak dapat disebutkan satu per-satu yang telah membimbing dan memberikan banyak ilmu kepada penulis selama perkuliahan. Semoga selalu diberikan kesehatan dan kemudahan dalam menjalani kehidupan.
9. Sahabat “5 Sekawan” (Mila, Ajeng, Aulia dan Egis) yang selalu memberi dukungan kepada penulis dan menjadi tempat berkeluh kesah selama perkuliahan. Terima kasih sudah selalu menyertai penulis dalam setiap langkahnya, semoga kalian diberikan kebahagiaan dan kesuksesan.
10. Teman-teman penelitian (Anisa, Anggun dan Aufa) yang selalu memberikan motivasi dan dukungannya selama menyelesaikan penelitian ini.
11. Teman-teman “Les Organik” (Rahmad, Maria, Ribka, Ratih, Anggun Nadifah, Anisa, Muti, Avi, Nurdiana, Fahrezi dan Kak Farah). Terima kasih sudah menjadi bagian yang baik bagi penulis.
12. Kakak mentor, Kak Hendriko Marisep dan kakak-kakak Yuli Research’19 yang selalu menjadi tempat berdiskusi, berkeluh kesah selama penelitian. Semoga ilmu yang kakak-kakak berikan kepada penulis menjadi ladang pahala untuk kalian.
13. Teman-teman “FTIR” (Yasmin, Najla, Buya, Muti dan Geo) yang selalu menjadi tempat bermain, belajar dan berkeluh kesah bagi penulis selama masa perkuliahan. Terima kasih untuk semua dukungan dan doa’nya untuk penulis.
14. Teman-teman “Kost Linda” (Nando, Bagus, Adan dan Oci) terima kasih sudah hadir dan menemani penulis dimasa akhir perkuliahan ini. Semoga kalian selalu diberi kebahagiaan, *See u on top, guys!*
15. Teman-teman angkatan 2020, dan seluruh pihak yang tidak dapat disebutkan satu per-satu, terima kasih atas dukungannya. Semoga kalian diberikan kebahagiaan di setiap langkah.

16. *Last but not least*, Dian Safitri Y. Apresiasi sebesar-besarnya karena kamu bisa menyelesaikan apa yang telah kamu mulai. Terima kasih atas kerja keras dan semangatnya. *Thank you for always being authentically you.*

Demikian yang dapat penulis sampaikan, penulis menyadari masih terdapat banyak kekurangan serta kesalahan dalam penyusunan skripsi ini. Penulis berharap skripsi ini mampu dijadikan sebagai referensi yang bermanfaat. Semoga Allah SWT selalu memberkahi kita semua. Amiin.

Bandar Lampung, 4 November 2024

Penulis,

Dian Safitri Yani

2017011086

DAFTAR ISI

DAFTAR GAMBAR.....	xv
DAFTAR TABEL.....	xvii
I. PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar belakang	1
1.2 Tujuan Penelitian	3
1.3 Manfaat Penelitian.....	3
II. TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 Diabetes Melitus	4
2.2 Asam Amino	4
2.3 Leusin	5
2.4 Logam Fe.....	6
2.5 Logam Mg	7
2.6 Sintesis Senyawa Kompleks	7
2.7 Pengujian Aktivitas Antidiabetes Pada Mencit	8
2.7.1 Mencit.....	8
2.7.2 Aloksan.....	9
2.7.3 Glibenklamid	10
2.7 Karakterisasi Senyawa Kompleks	10
2.8.1 Karakterisasi dengan Spektrofotometer <i>UV-Vis</i>	11
2.8.2 Karakterisasi dengan Spektrofotometer IR	11
2.9 Metode Uji Aktivitas Antidiabetes.....	12
2.9.1 Penentuan Farmakokinetik	12
2.9.1.1 <i>Lipinskie Rule of Five</i>	12
2.9.1.2 Swiss ADME dan Pre-ADMET	13
2.9.1.3 Toksikitas	13
III. METODE PENELITIAN.....	14
3.1 Waktu dan Tempat Penelitian.....	14
3.2 Alat dan Bahan	14
3.3 Sintesis Senyawa Kompleks	14
3.3.1 Sintesis Fe(II)-Leusin	14
3.3.2 Sintesis Mg(II)-Leusin	15
3.3.2 Karakterisasi Senyawa Kompleks	15
3.4 Uji Antidiabetes Secara <i>In-vivo</i>	16
3.4.1 Rancangan Penelitian	16
3.4.2 Parameter Hewan Uji	19
3.4.3 Analisis Data	19

3.4.4 Metode Uji Farmakokinetik	20
3.5 Diagram Alir Penelitian	21
IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	22
4.1 Senyawa Kompleks	22
4.1.1 Senyawa kompleks besi(II) dengan leusin	22
4.1.2 Senyawa kompleks magnesium(II) dengan leusin	23
4.2 Karakteristik senyawa kompleks	24
4.2.1 Karakteristik menggunakan Spektrofotometer <i>UV-Vis</i>	25
4.2.2 Karakteristik Senyawa Kompleks dengan Spektrofotometer IR.....	28
4.3 Aktivitas Antidiabetes	31
4.3.1 Berat Badan Mencit.....	32
4.3.2 Kadar Gula Darah Mencit	35
4.4 Bioaktivitas pada organ mencit	41
4.5 Nilai Farmakokinetik.....	44
4.5.1 Glibenklamid	44
4.5.2 Senyawa Kompleks [Fe(leu) ₂]	47
4.5.3 Senyawa Kompleks [Mg(leu) ₂]	49
V. SIMPULAN DAN SARAN.....	51
5.1 Simpulan	51
5.2 Saran	51
DAFTAR PUSTAKA	52
LAMPIRAN.....	56

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Struktur Leusin	6
2. Mencit.....	8
3. Struktur Aloksan	9
4. Struktur Glibenklamid	10
5. Diagram Alir Penelitian.....	21
6. Hasil sintesis senyawa kompleks $[\text{Fe}(\text{leu})_2]$	23
7. Reaksi pembentukan senyawa kompleks $[\text{Fe}(\text{leu})_2]$	23
8. Hasil Sintesis senyawa kompleks $[\text{Mg}(\text{leu})_2]$	24
9. Reaksi pembentukan senyawa kompleks $[\text{Mg}(\text{leu})_2]$	24
10. Hasil spektrum UV-Vis $[\text{Fe}(\text{leu})_2]$	26
11. Hasil spektrum UV-Vis $[\text{Mg}(\text{leu})_2]$	27
12. Puncak serapan IR senyawa kompleks $[\text{Fe}(\text{leu})_2]$	29
13. Puncak serapan IR senyawa kompleks $[\text{Mg}(\text{leu})_2]$	30
14. Rata-rata berat badan mencit $[\text{Fe}(\text{leu})_2]$	32
15. Rata-rata berat badan mencit pada kelompok $[\text{Mg}(\text{leu})_2]$	33
16. Kadar gula darah kelompok $[\text{Fe}(\text{leu})_2]$	35
17. Kadar glukosa darah kelompok $[\text{Mg}(\text{leu})_2]$	38
18. Perbandingan organ hati (a) mencit normal, (b) mencit senyawa kompleks $[\text{Fe}(\text{leu})_2]$ dan (c) mencit senyawa kompleks $[\text{Mg}(\text{leu})_2]$	42
19. Perbandingan organ ginjal (a) mencit normal, (b) mencit senyawa kompleks $[\text{Fe}(\text{leu})_2]$ dan (c) mencit senyawa kompleks $[\text{Mg}(\text{leu})_2]$	42
20. Perbandingan jantung mencit (a) normal, (b) kelompok $[\text{Fe}(\text{leu})_2]$	43
21. Perbandingan pankreas kelompok mencit (a) normal, (b) mencit $[\text{Fe}(\text{leu})_2]$ dan (c) mencit senyawa kompleks $[\text{Mg}(\text{leu})_2]$	43
22. Reaksi pembentukan senyawa kompleks $[\text{Fe}(\text{leu})_2]$	57
23. Reaksi pembentukan senyawa kompleks $[\text{Mg}(\text{leu})_2]$	58

24. Spektrum UV-Vis Fe(II)-Leusin 1 jam.....	60
25. Spektrum UV-Vis Fe(II)-Leusin 2 jam.....	60
26. Spektrum UV-Vis Fe(II)-Leusin 3 jam.....	60
27. Spektrum UV-Vis Fe(II)-Leusin 4 jam.....	60
28. Spektrum UV-Vis Mg(II)-Leusin 1 jam	61
29. Spektrum UV-Vis Mg(II)-Leusin 2 jam	61
30. Spektrum UV-Vis Mg(II)-Leusin 3 jam	61
31. Spektrum UV-Vis Mg(II)-Leusin 4 jam	61
32. Spektrum UV-Vis Fe(II)-Leusin 4 jam pH7	62
33. Spektrum UV-Vis Mg(II)-Leusin 4 jam pH7	62
34. Spektrum IR Fe(II)-Leusin 4 jam pH7	63
35. Spektrum IR Mg(II)-Leusin 4 jam pH7	63
36. Izin kaji etik hewan uji coba.....	76
37. Pengukuran kadar gula darah	77
38. Penyuntikan aloksan.....	77
39. Pengambilan sampel darah mencit.....	77
40. Izin kaji etik hewan uji coba.....	77
42. Pemberian obat secara oral.....	78
41. Pembedahan mencit.....	78

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Rancangan Acak Lengkap.....	18
2. Panjang gelombang maksimum senyawa kompleks [Fe(leu) ₂].....	25
3. Panjang gelombang maksimum senyawa kompleks [Mg(leu) ₂].....	27
4. Puncak serapan senyawa kompleks [Fe(leu) ₂].....	29
5. Puncak serapan senyawa kompleks [Mg(leu) ₂].....	31
6. Rerata persentase kadar gula darah mencit [Fe(leu) ₂].....	37
7. Rerata persentase kadar gula darah mencit [Mg(leu) ₂].....	39
8. Hasil uji statistik ANOVA dan BNT taraf 5% kadar glukosa darah mencit setelah pemberian senyawa kompleks [Fe(leu) ₂].....	40
9. Hasil Uji statistik ANOVA dan BNT taraf 5% kadar glukosa darah mencit setelah pemberian senyawa kompleks [Mg(leu) ₂].....	41
10. Hasil Penentuan Lipinskie Rule of Five senyawa Glibenklamid.....	45
11. Hasil penentuan farmakokinetik dari SWISS ADME.....	46
12. Hasil penentuan farmakokinetik server ProTox -II.....	46
13. Hasil Penentuan Lipinski Rule of Five senyawa [Fe(leu) ₂].....	47
14. Hasil penentuan farmakokinetik dari SWISS ADME.....	47
15. Hasil penentuan Prottox dari senyawa kompleks [Fe(leu) ₂].....	48
16. Hasil Pengukuran senyawa [Mg(leu) ₂] dengan server Lipinskie Rule of Five.....	49
17. Hasil pengukuran Ptoox senyawa kompleks [Mg(leu) ₂].....	49
18. Hasil farmakokinetik Swis ADME senyawa kompleks [Mg(leu) ₂].....	50

I. PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Diabetes Melitus (DM) merupakan penyakit yang ditandai dengan adanya peningkatan kadar glukosa darah dalam tubuh akibat tidak dapat memproduksi cukup hormon insulin atau tidak dapat menggunakan insulin secara efektif. Menurut *World Health Organization* (WHO, 2023) mengungkapkan bahwa Indonesia merupakan negara dengan penderita DM terbanyak keempat didunia setelah India, China dan Amerika Serikat dengan jumlah penderita sebanyak 8.426.000 dan diperkirakan akan menjadi 21.257.000 pada tahun 2023.

Diabetes . (DM) dibagi menjadi dua yaitu diabetes Melitus tipe 1 dan diabetes Melitus tipe 2. Penyebab DM tipe 1 adalah kelainan genetika sedangkan penyebab DM tipe 2 adalah gaya hidup yang tidak sehat. Pengobatan untuk penyakit DM telah dilakukan menggunakan berbagai terapi, seperti dengan suntikan insulin yang digunakan untuk pengobatan diabetes tipe 1. Pengobatan untuk diabetes tipe 2 umumnya menggunakan obat oral contohnya yaitu glibenklamid (Sakurai *et al.*, 2010). Pengobatan yang biasa dilakukan oleh penderita Diabetes Melitus yaitu dengan cara suntikan atau pemberian obat kimia antidiabetes. Pengobatan dengan cara ini tentunya memiliki efek samping dan membutuhkan biaya yang relatif mahal (Mycek *et al.*, 2001). Pengobatan DM tipe 2 yang terbaru telah banyak diteliti, seperti dengan menggunakan *metallotherapy*. *Metallotherapy* adalah terapi baru untuk pengobatan penyakit DM tipe 2 dengan kompleks logam (Pandeya, 2013). Logam yang telah diteliti mempunyai manfaat yang efektif sebagai suplemen antidiabetes yaitu kromium(III) (Cr(III)) dan tembaga(II) (Cu(II)) (Sharma *et al.*, 2011)

Hasil penelitian (Eldarwai *et al.*, 2019) menyatakan bahwa dengan pemberian suplementasi logam magnesium (Mg) setiap hari selama tiga bulan menunjukkan peningkatan yang signifikan pada kadar insulin dalam mengobati diabetes Melitus tipe 2 dibandingkan dengan kelompok kontrol. Berdasarkan penelitian sebelumnya yang telah dilakukan oleh Mooren *et al* (2011) mengungkapkan bahwa pemberian suplementasi Mg menghasilkan peningkatan yang signifikan pada penurunan kadar gula darah dan resistensi insulin pada hewan uji dibandingkan dengan kelompok hewan uji yang tidak diberikan suplemen Mg. Menurut penelitian Gayatri dkk (2023) menunjukkan bahwa logam Mg yang digunakan sebagai bahan penambah untuk ekstrak etanol daun sirih dalam uji antidiabetes pada mencit memberikan hasil adanya kemampuan untuk menurunkan kadar glukosa darah dalam mencit. Logam lain yang telah diteliti mempunyai manfaat yang efektif sebagai suplemen antidiabetes adalah logam Fe.

Hasil penelitian Sharma *et al* (2011) menunjukkan bahwa logam Fe (II) dapat mengaktifkan hormon insulin dengan meningkatkan sensitivitas insulin sistemik dan kontrol glikemik pada penderita diabetes. Menurut penelitian Irfandi dkk (2022) menunjukkan aktivitas antikanker dan antibakteri pada kompleks senyawa Fe(II) yang disintesis dengan Isoleusin serta menunjukkan aktivitas antivirus terhadap reseptor. Berdasarkan hasil pengujian ada beberapa asam amino yang diketahui dapat berperan dalam meningkatkan stimulan sekresi insulin salah satunya adalah leusin (Newsholme *et al.*, 2007). Asam amino leusin memiliki gugus karbonil dan gugus amino yang terikat pada karbon alfa gugus-gugus tersebut memiliki pasangan elektron bebas yang nantinya akan menjadi donor pasangan elektron. Hal tersebut yang menyebabkan leusin dapat membentuk kompleks dan banyak dipergunakan dalam berbagai keperluan salah satunya yaitu sebagai antibakteri (Assemave *et al.*, 2015). Asam amino leusin memiliki peran dalam mengontrol sintesis protein dengan translasi diberbagai sel. Leusin juga diketahui dapat merangsang sekresi insulin dari pankreas beta sel (Chandran *et al.*, 2014).

Berdasarkan uraian diatas, pada penelitian ini dilakukan sintesis senyawa kompleks Fe(II)-leusin dan Mg(II)-leusin dan dilakukan uji aktivitas senyawa kompleks untuk menurunkan kadar glukosa darah pada mencit yang diinduksi aloksan secara *in-vivo* serta menentukan uji farmakokinetik.

1.2 Tujuan Penelitian

Tujuan dilakukannya penelitian ini yaitu :

1. Mendapatkan senyawa Fe(II) dan Mg(II) dengan asam amino leusin.
2. Mengetahui karakteristik senyawa Fe(II) dan Mg(II) dengan asam amino leusin menggunakan Spektrofotometer *UV-Vis* dan Spektrofotometer IR
3. Mengetahui aktivitas antidiabetes senyawa Fe (II) dan Mg(II) dengan asam amino leusin menggunakan mencit yang diinduksi aloksan.
4. Mengetahui potensi senyawa kompleks Fe(II) dan Mg(II) dengan asam amino leusin sebagai kandidat obat secara farmakokinetik

1.3 Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini yaitu memberikan informasi senyawa kompleks Fe(II) dan Mg(II) dengan asam amino leusin serta dapat digunakan sebagai suplemen antidiabetes.

II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Melitus

Diabetes Melitus merupakan penyakit menahun (kronis) berupa gangguan metabolik yang ditandai dengan peningkatan kadar gula darah yang melebihi batas normal dan salah satunya adalah diabetes Melitus tipe 2 (Kemenkes RI, 2020). Data terakhir penderita diabetes Melitus mencapai 13% dari 270 juta orang di Indonesia. Di Indonesia atau di Asia, resiko mengalami komplikasi dari DM tipe 2 lebih besar dibanding dengan Eropa dan Amerika. Dari data tersebut, jumlah penderita diabetes Melitus terbanyak adalah anak-anak. Pada bulan Januari 2023, Ikatan Dokter Indonesia mengeluarkan suatu data penelitian sampai tanggal 31 Januari 2023 bahwa prevalensi kasus diabetes pada anak meningkat 70 kali lipat pada Januari 2023 (WHO, 2023). Pengobatan diabetes dapat menggunakan obat-obatan secara kimia maupun obat-obatan herbal, namun beberapa penelitian telah membuktikan bahwa asam amino juga dapat menurunkan kadar gula darah salah satunya adalah asam amino leusin.

2.2 Asam Amino

Asam amino esensial merupakan asam-asam amino yang tidak dapat diproduksi dalam tubuh sehingga harus ditambahkan atau dari luar tubuh dalam bentuk makanan dan minuman. Asam amino biasanya berbentuk serbuk dan mudah larut di dalam air tapi tidak dapat larut dalam pelarut organik non polar (Sitompul, 2004).

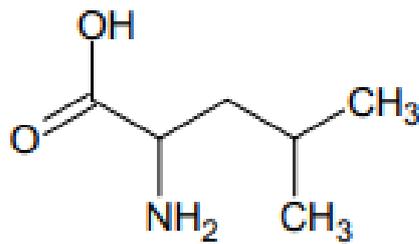
Sifat asam amino merupakan amfoterik yang lebih dominan menjadi asam pada larutan basa dan menjadi basa pada larutan asam (Nurhikma *et al.* 2017). Asam amino merupakan komponen penyusun protein. Masing-masing asam amino

berikatan melalui ikatan kovalen. Protein dapat dipecah menjadi unit yang lebih sederhana (asam amino) melalui proses hidrolisis (Nelson dan Cox 2004; Berg *et al.* 2002). Asam amino pada umumnya larut dalam air dan tidak larut dalam pelarut organik non polar, yaitu eter, aseton, dan kloroform. Asam amino biasanya diklasifikasikan berdasarkan rantai samping tersebut menjadi empat kelompok (Gianto dkk, 2017). Ada beberapa asam amino yang dapat berperan sebagai antidiabetes yaitu leusin, arginin, glisin dan aspartat.

2.3 Leusin

Leusin adalah asam amino yang termasuk kedalam golongan asam amino esensial. Asam amino ini merupakan asam amino yang diperlukan untuk menjamin pertumbuhan, oleh karena itu asam amino ini sangat dibutuhkan oleh anak-anak dan bayi dalam masa pertumbuhannya. Kebutuhan leusin untuk pertumbuhan adalah 14 mg asam amino/kg berat badan setiap hari (Jacoeb *et al.* 2012). Leusin juga berperan merangsang pembentukan insulin yang berlebihan oleh pankreas (Purwaningsih 2012).

Leusin merupakan salah satu jenis asam amino esensial yang memiliki rumus kimia $C_6H_{13}NO_2$. Sebagai asam amino esensial, leusin tidak dapat diproduksi tubuh dan harus dikonsumsi dari makanan sehat. Asam amino seperti leusin menjadi komponen penyusun protein sehingga berperan dalam pembentukan dan pemeliharaan jaringan otot. Leusin memiliki peran penting dalam regulasi sekresi insulin dan metabolisme sel pankreas β sel melalui efek akut dan kronis. Regulasi alosterik aktivitas glutamatedehidrogenase (GDH) oleh leusin dan/atau molekul lain telah terbukti menjadi strategi intervensi potensial untuk beberapa gangguan sekresi insulin. Leusin mengatur ekspresi gen metabolik kunci di pankreas β sel akan menjelaskan pencegahan dan pengobatan diabetes tipe 2. Asam amino leusin, memiliki peran penting dalam mengontrol sintesis protein dengan memodulasi inisiasi translasi di berbagai sel. Leusin diketahui secara akut merangsang sekresi insulin dari pankreas β sel (Chandran *et al.*, 2014). Berikut adalah struktur dari leusin :



Gambar 1. Struktur Leusin

Isoleusin dapat berfungsi sebagai model struktural untuk desain obat antikanker dan antibakteri dengan adanya daya hambat yang lebih baik (Devi, 2011). Dalam penelitian (Naura, 2020) telah dibuktikan bahwa asam amino leusin yang disintesis dengan logam Cu dan Cr dapat menurunkan kadar glukosa darah pada mencit dengan metode *in-vivo*. Logam lain yang telah diuji sebagai antidiabetes salah satunya adalah logam besi.

2.4 Logam Fe

Besi merupakan salah satu logam dalam deret transisi pertama dengan konfigurasi elektron $[Ar] 3d^6$ yang dapat membentuk senyawa kompleks, berada pada rentang tingkat oksidasi yang lebar, yaitu dari bilangan oksidasi -2 hingga +6, namun bilangan oksidasi +2 dan +3 paling banyak terdapat di alam. Penggunaan ion logam besi sebagai ion pusat karena kemampuannya membentuk tingkat oksidasi yang bervariasi dan mampu membentuk ikatan koordinasi. Hasil penelitian (Sharma *et al.*, 2011) menunjukkan bahwa logam Fe (II) dapat mengaktifkan hormon insulin dengan meningkatkan sensitivitas insulin sistemik dan kontrol glikemik pada penderita diabetes.

Studi mengenai senyawa kompleks Fe dengan asam amino telah dilakukan terhadap kontrol glukosa darah pada mencit diabetes tipe 2 yang menunjukkan bahwa suplementasi senyawa kompleks Fe dengan leusin mampu meningkatkan sensitivitas insulin dan mengurangi kadar glukosa darah pada tikus yang menderita diabetes Melitus tipe 2 (Nadia *et al.*, 2019). Logam lain yang dapat berperan sebagai penurunan kadar gula darah adalah logam magnesium.

2.5 Logam Mg

Magnesium termasuk kedalam golongan alkali tanah. Logam alkali tanah berwarna putih keperakan dan mempunyai densitas (rapatan) relatif rendah dan semakin besar dengan naiknya nomor atom kecuali kalsium. Magnesium adalah logam putih yang dapat ditempa dan liat. Magnesium melebur pada suhu 650°C . Logam ini mudah terbakar dalam udara atau oksigen dengan mengeluarkan cahaya putih, membentuk oksida MgO dan beberapa nitrida Mg_3N (Julita dkk.,2012). Magnesium merupakan kation keempat yang paling banyak dalam tubuh setelah natrium, kalsium dan kalium. Magnesium juga merupakan kation intraselular terbanyak dalam tubuh setelah kalium. Magnesium mempunyai peran yang penting dalam mengkatalisis lebih dari 300 reaksi enzimatik di dalam tubuh manusia (Rompas dkk.,2015).

Magnesium memiliki peran penting dalam pengaturan glukosa darah dan sensitivitas insulin. Asam amino leusin telah mampu memperbaiki kontrol glukosa darah dan mengurangi stress oksidatif pada penderita diabetes sehingga kompleks Mg-Leusin dapat dikembangkan karena menunjukkan bahwa logam magnesium memiliki peran penting dalam pencegahan komplikasi diabetes seperti retinopati diabetik, neuropati dan penyakit koroner (Barbagallo *and* Dominguez,2015)

2.6 Sintesis Senyawa Kompleks

Sintesis senyawa kompleks dapat dilakukan dengan cara merefluks dan stirrer secara bersamaan larutan logam dengan ligan selama beberapa jam. Pemanasan dan pengadukan dilakukan secara bersamaan supaya larutan homogen dan cepat bereaksi. Senyawa kompleks merupakan senyawa yang tersusun dari suatu ion logam pusat dengan satu atau lebih ligan yang menyumbangkan pasangan elektron bebasnya kepada ion logam pusat. Senyawa kompleks Fe(III) umumnya membentuk struktur oktahedral dengan bilangan koordinasi enam. Namun

struktur lain seperti tetrahedral dengan bilangan koordinasi empat dan segiempat piramida dengan bilangan koordinasi lima juga dapat terjadi (Catton *et al*, 2000). Sintesis senyawa kompleks dapat dilakukan dengan berbagai cara antara lain dengan pencampuran larutan pada berbagai perbandingan mol logam : mol ligan dalam berbagai pelarut tanpa pemanasan atau pencampuran larutan disertai pemanasan pada berbagai temperatur (Kusyanto dan Kristian, 2017). Senyawa kompleks yang telah terbentuk kemudian dilakukan pengujian bioaktivitas terhadap mencit jantan yang telah diinduksi aloksan.

2.7 Pengujian Aktivitas Antidiabetes Pada Mencit

2.7.1 Mencit

Mencit adalah salah satu hewan model yang sangat penting digunakan di Laboratorium sebagai obyek penelitian di bidang biologi dan kedokteran, karena memiliki keunggulan antara lain siklus hidup pendek, mudah dalam penanganan, pengadaan hewan tidak sulit dan dapat dipelihara dalam kandang yang terbuat dari bahan relatif lebih murah. Pertumbuhan yang lebih cepat pada waktu mencit masih muda, sejak terjadinya pembuahan sampai lahir dan mendekati dewasa. Jenis kelamin jantan memiliki tingkat pertumbuhan lebih tinggi dibandingkan dengan betina, karena konsumsi ransum mencit betina lebih banyak digunakan untuk mempersiapkan dewasa kelamin. Pertumbuhan merupakan proses yang kompleks tidak dapat didefinisikan secara sederhana karena tidak hanya meliputi peningkatan ukuran tubuh saja tetapi juga peningkatan berat badan, komposisi tubuh termasuk perubahan komponen-komponen tubuh seperti otot, tulang, dan organ (Mboro dkk, 2018).



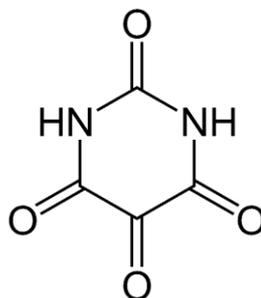
Gambar 2. Mencit

Mencit (*Mus musculus L.*) dapat diklasifikasikan sebagai berikut : (Rejeki, 2018)

Kingdom	: Animalia
Filum	: Chordata
Kelas	: Mamalia
Ordo	: Rodentia
Famili	: Murinane
Genus	: Mus
Spesies	: <i>Mus Mucullus L</i>

2.7.2 Aloksan

Aloksan merupakan bahan kimia yang digunakan untuk menginduksi diabetes pada binatang percobaan . Pemberian aloksan adalah cara yang cepat untuk menghasilkan kondisi diabetik eksperimental (hiperglikemik) pada binatang percobaan. Aloksan dapat diberikan secara intravena, intraperitoneal, atau subkutan pada binatang percobaan. Aloksan dapat menyebabkan Diabetes Melitus tergantung insulin pada binatang tersebut (aloksan diabetes) dengan karakteristik mirip dengan Diabetes Melitus tipe 1 pada manusia. Aloksan bersifat toksik selektif terhadap sel beta pankreas yang memproduksi insulin karena terakumulasinya aloksan secara khusus melalui transporter glukosa yaitu GLUT2 (Suharmiati,2009). Berikut adalah struktur aloksan pada Gambar 3.



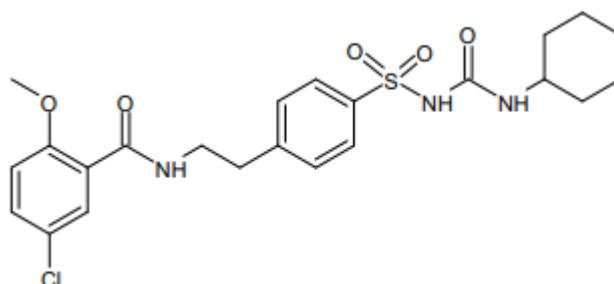
Gambar 3. Struktur Aloksan

Aloksan (2,4,5,6-tetraoksipirimidin; 5,6- dioksiurasil) adalah senyawa hidrofilik dan tidak stabil. Waktu paro pada suhu 37°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, sedangkan intraperitoneal dan subkutan adalah 2-3 kalinya (Irdalisa dkk.,2015)

2.7.3 Glibenklamid

Glibenklamid memiliki ciri serbuk putih atau hampir putih atau bubuk kristal. Kelarutan glibenklamid praktis tidak larut dalam air, mudah larut dalam metilen klorida, sedikit larut dalam alkohol dan metanol. Glibenklamid memiliki titik lebur 172- 174⁰C (Pharmacopoeia, 2008). Terapi dengan glibenklamid biasanya dimulai dengan dosis 2,5 mg diberikan sekali sehari. Dosis harian maksimal yang disarankan adalah 20 mg (Sharma *et al.*, 2016). Glibenklamid mengendalikan kadar gula dengan merangsang sekresi insulin di pankreas dan meningkatkan sensitivitas jaringan terhadap insulin.



Gambar 4. Struktur Glibenklamid

Glibenklamid digunakan sebagai obat antidiabetik oral yang merupakan pilihan pengobatan awal untuk Diabetes Melitus tipe2 pada pasien dengan hiperglikemia 12 (Sweetman, 2002). Senyawa kompleks hasil sintesis yang telah diperoleh kemudian dilakukan karakterisasi dengan menggunakan spektrofotometer *UV-Vis* dan IR.

2.7 Karakterisasi Senyawa Kompleks

Karakterisasi yang dilakukan pada penelitian ini bertujuan untuk melihat hasil yang diperoleh, hasil yang diperoleh biasanya tidak selalu mruni sehingga untuk memastikan kemurniaannya dilakukan karakterisasi. Karakterisasi yang umum dilakukan adalah dengan menggunakan spektrofotometer *UV-Vis* dan

Spektrofotometer *IR*.

2.8.1 Karakterisasi dengan Spektrofotometer *UV-Vis*

Spektrofotometri Sinar Tampak (*UV-Vis*) adalah pengukuran energi cahaya oleh suatu sistem kimia pada panjang gelombang tertentu (Day and Underwood, 2002). Sinar ultraviolet (UV) mempunyai panjang gelombang antara 180-380 nm dan sinar tampak (visible) mempunyai panjang gelombang 380-780 nm. Pengukuran menggunakan spektrofotometer melibatkan energi elektronik yang cukup besar pada molekul yang dianalisis, sehingga spektrofotometer *UV-Vis* lebih banyak dipakai untuk analisis kuantitatif dibandingkan kualitatif. Konsentrasi dari analit di dalam larutan sampel bisa ditentukan dengan mengukur absorbansi sinar oleh sampel pada panjang gelombang tertentu dengan menggunakan hukum Lambert-Beer (Rohman, 2007).

Prinsip dari spektrofotometer *UV-Vis* adalah penyerapan yang terjadi pada interaksi radiasi UV dengan molekul yang mengakibatkan molekul tersebut mengalami transisi elektronik. Transisi ini pada umumnya terjadi antara orbital ikatan atau orbital pasangan bebas dan orbital anti ikatan, selain itu juga karena adanya gugus berikatan rangkap atau terkonjugasi yang mengabsorpsi radiasi elektronik di daerah UV. Panjang gelombang serapan yang muncul merupakan ukuran perbedaan tingkat-tingkat energi dari orbital suatu molekul (Sudjadi, 2000)

2.8.2 Karakterisasi dengan Spektrofotometer *IR*

Prinsip dari Spektrofotometri Inframerah (*IR*) adalah bila radiasi inframerah dilewatkan melalui suatu cupikan, maka molekul-molekulnya dapat menyerap 14 energi sehingga terjadi transisi antara vibrasi dasar dan tingkat vibrasi tereksitasi. Pengabsorbansian energi pada berbagai frekuensi dapat dideteksi oleh spektrofotometer inframerah, yang memplot jumlah radiasi inframerah yang diteruskan melalui suatu cupikan sebagai fungsi frekuensi atau panjang gelombang radiasi. Plot disebut spektrum inframerah yang memberikan gugus

fungsional (Silverstein *et al.*, 2005). Dasar dari pengukuran spektroskopi inframerah adalah suatu ikatan kimia yang dapat bervibrasi sesuai dengan level energinya sehingga memberikan 13 level yang spesifik. Jenis- jenis vibrasi molekul biasanya terdiri dari enam macam, yaitu *symmetrical stretching*, *assymmetrical stretching*, *scissoring*, *rocking*, *wagging*, dan *twisting*. Daerah inframerah dibagi menjadi tiga sub daerah, yaitu inframerah dekat ($14000 - 4000 \text{ cm}^{-1}$), inframerah sedang ($4000 - 400 \text{ cm}^{-1}$) dan inframerah jauh ($400 - 10 \text{ cm}^{-1}$) (Stuart, 2004).

2.9 Metode Uji Aktivitas Antidiabetes

2.9.1 Penentuan Farmakokinetik

Penentuan farmakokinetik digunakan untuk memprediksi senyawa kompleks hasil sintesis sebagai kandidat obat antidiabetes dan untuk menentukan toksisitasnya.

2.9.1.1 *Lipinskie Rule of Five*

Lipinskie Rule of Five merupakan sebuah aplikasi yang digunakan untuk memprediksi keaktifan suatu obat atau senyawa kimia ketika diberikan secara oral pada manusia (Lipinski, 2004). Aplikasi ini akan membantu menentukan sebuah molekul (ligan) memiliki kemampuan bioavailabilitas yang tinggi sehingga dapat berikatan dengan reseptornya (Arwansyah dkk., 2014). Ada beberapa syarat yang harus dipenuhi sebagai kandidat obat dalam Lipinski, antara lain yaitu berat molekul kurang dari 500, memiliki tidak lebih dari 5 ikatan hydrogen donor, memiliki tidak lebih dari 10 ikatan hydrogen aseptor, nilai logP tidak lebih dari 5 dan molar refractivity berada pada rentang 40-130 (Lipinski, 2004).

2.9.1.2 Swiss ADME dan Pre-ADMET

Software ini mudah digunakan untuk mendapatkan informasi terkait kemampuan absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi (ADME). Salah satu uji yang dapat dianalisis uji Pre-ADMET adalah uji HIA (*Human Intestinal Absorption*), sel Caco-2 dan PPB (*Plasma Protein Binding*). Sel Caco-2 merupakan model *in vitro* untuk mengetahui transport obat melalui epitel intestinal yang berasal dari adenocarcinoma kolon manusia yang memiliki jalur transportasi ganda. Plasma protein binding (PPB) merupakan fraksi obat yang tersedia dalam bentuk bebas untuk didistribusikan ke berbagai jaringan. Uji ini telah digunakan dalam bidang farmakologi untuk kepentingan mendesain ataupun mengoptimasi kandidat obat (Wessel *et al.*,1998).

2.9.1.3 Toksisitas

Uji toksisitas yang akan dilakukan yaitu menggunakan software protox yang memberikan informasi mengenai bagaimana prediksi toksisitas senyawa uji yang akan menjadi kandidat obat. Parameter yang dilihat pada protox adalah prediksi kelas toksisitas serta prediksi yang melibatkan *hepatotoxicity*, *carcinogenicity*, *immunotoxicity*, *mutagenicity*, dan *cytotoxicity*.

III. METODE PENELITIAN

3.1 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini akan dilaksanakan pada bulan Oktober - Maret 2024. Pengukuran sampel dilaksanakan di Laboratorium Kimia Anorganik FMIPA Universitas Lampung dan pengujian aktivitas antidiabetes dilaksanakan di Laboratorium Zoologi Jurusan Biologi FMIPA Universitas Lampung serta analisis sampel dilakukan di Laboratorium Kimia Institut Teknologi Bandung.

3.2 Alat dan Bahan

Alat-alat yang digunakan pada penelitian ini antara lain gelas ukur, gelas kimia, thermometer, spatula, neraca analitik, aluminium foil, kertas saring, pipet tetes, hot plate stirrer, tabung reaksi. Seperangkat alat uji bioaktivitas (kendang mencit, tempat minum dan tempat makan mencit, *glucometer*, suntikan, alat oral dan lain-lain).

Instrumentasi : spektrofotometer *UV-Vis* dan Spektrofotometer IR di Laboratorium Kimia Institut Teknologi Bandung. Untuk bahan-bahan yang akan digunakan dalam penelitian ini antara lain yaitu akuades, asam amino leusin, $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, $\text{MgCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, aloksan, NaCl, pH indikator, pakan mencit, glibenklamid, alkohol swabs dan mencit.

3.3 Sintesis Senyawa Kompleks

3.3.1 Sintesis Fe(II)-Leusin

Sintesis senyawa kompleks Fe(II) dengan asam amino leusin dilakukan berdasarkan penelitian sebelumnya (Septiani, 2019). Prosedurnya yaitu $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ dan asam amino leusin disiapkan dengan rasio perbandingan 1:2,

semua senyawa dalam bentuk larutan. $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ sebanyak 1 mol (0,198 g) dilarutkan dalam 25 mL akuades dan asam amino leusin sebanyak 0,262 gram dicampurkan lalu direfluks dan diaduk menggunakan *magnetic stirrer* dengan variasi waktu 1,2,3 dan 4 jam pada suhu 60°C . Larutan hasil refluks kemudian disintesis kembali dengan variasi pH 5,6 dan 7 setelah mendapatkan waktu optimum. Hasil sintesis kemudian dibekukan dalam lemari pendingin dan *freezdyer*. Senyawa kompleks hasil sintesis kemudian dikarakterisasi dengan spektrofotometer *UV-Vis* dan spektrofotometer IR.

3.3.2 Sintesis Mg(II)-Leusin

Prosedur yang dilakukan untuk mensintesis logam $\text{MgCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ adalah $\text{MgCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ dan asam amino leusin disiapkan dengan rasio perbandingan 1:2, semua senyawa dalam bentuk larutan. $\text{MgCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ sebanyak 1 mol (0,167 g) dilarutkan dalam 25 mL akuades dan asam amino leusin sebanyak 0,262 gram dicampurkan lalu direfluks dan diaduk menggunakan *magnetic stirrer* dengan variasi waktu 1,2,3 dan 4 jam pada suhu 60°C . Larutan hasil refluks kemudian disintesis kembali dengan variasi pH 5,6 dan 7 setelah mendapatkan waktu optimum. Hasil sintesis kemudian dibekukan dalam lemari pendingin dan *freezdyer* dan kemudian dikarakterisasi dengan spektrofotometer *UV-Vis* dan IR.

3.3.2 Karakterisasi Senyawa Kompleks

1. Karakterisasi menggunakan spektrofotometer *UV-Vis*.

Sampel hasil sintesis dikarakterisasi menggunakan spektrofotometer *UV-Vis* dengan panjang gelombang 200-800 nm.

2. Karakterisasi menggunakan spektrofotometer IR

Senyawa kompleks hasil sintesis diukur puncak serapan nya pada bilangan gelombang $4000\text{-}500\text{ cm}^{-1}$ menggunakan spektrofotometer IR. Pengukuran ini dilakukan untuk mengetahui gugus fungsi yang ada dalam senyawa Fe(II)-leusin dan Mg(II)-leusin.

3.4 Uji Antidiabetes Secara *In-vivo*

3.4.1 Rancangan Penelitian

Sebanyak 45 ekor mencit jantan disiapkan, yang memiliki aktivitas normal dengan umur 2-3 bulan dan memiliki berat badan 30-40 gram. Sebanyak 45 ekor mencit putih sebelum diinduksi aloksan, dipuasakan terlebih dahulu selama 16 jam, namun tetap diberi minum. Mencit diinduksi aloksan yang dilarutkan dengan NaCl. Mencit yang telah diinduksi kemudiani diuji sebagai kontrol negatif, kontrol positif, dan penelitian uji bioaktivitas senyawa kompleks Fe(II)- leusin, Mg(II)-leusin, logam dan ligan serta uji kontrol normal pada mencit yang tidak diinduksi diabetes. Dosis senyawa kompleks yang digunakan pada penelitian ini didasarkan pada dosis yang telah dilakukan sebelumnya oleh (Ambarwati dkk, 2021).

Mencit diabetes Melitus yang dilakukan penelitian menggunakan senyawa Fe(II)-leusin dibagi menjadi 3 kelompok yaitu:

- a. Kelompok 1 mencit diabetes Melitus diberi senyawa kompleks Fe(II)- leusin sebanyak 50 µg/berat badan/hari (dosis I).
- b. Kelompok 2 mencit diabetes Melitus diberi senyawa kompleks Fe(II)- leusin sebanyak 100 µg/berat badan/hari (dosis II).
- c. Kelompok 3 mencit diabetes Melitus diberi senyawa kompleks Fe(II)- leusin sebanyak 200 µg/berat badan/hari (dosis III).

Mencit diabetes Melitus yang dilakukan penelitian menggunakan senyawa Mg(II)-leusin yang dibagi menjadi 3 kelompok yaitu

:

- a. Kelompok 1 mencit diabetes Melitus diberi senyawa kompleks Mg(II)- leusin sebanyak 50 µg/berat badan/hari (dosis I).
- b. Kelompok 2 mencit diabetes Melitus diberi senyawa kompleks Mg(II)- leusin sebanyak 100 µg/berat badan/hari (dosis II).
- c. Kelompok 3 mencit diabetes Melitus diberi senyawa kompleks Fe(II)- leusin sebanyak 200 µg/berat badan/hari (dosis III).

Mencit jantan dibagi 3 kelompok kontrol sebagai berikut :

- a. Kelompok kontrol normal (K_n) hanya diberi makan berupa pellet dan air minum secukupnya selama 7 hari
- b. Kelompok kontrol positif (K⁺) diinduksi aloksa dan diberikan obat glibenklamud sebanyak 3 kali selama 7 hari
- c. Kelompok kontrol negatif (K⁻) diinduksi aloksan sebanyak 3 kali selama 7 hari dan diberi senyawa kompleks hasil sintesis yaitu [Fe(leu)₂] dan [Mg(leu)₂].

Mencit diabetes Melitus untuk perlakuan pemberian logam dibagi menjadi 4 kelompok sebagai berikut :

- a. Kelompok logam Fe(II) dengan dosis 50 µg/berat badan/hari
- b. Kelompok logam Fe(II) dengan dosis 200 µg/berat badan/hari
- c. Kelompok logam Mg(II) dengan dosis 50 µg/berat badan/hari
- d. Kelompok logam Mg(II) dengan dosis 200 µg/berat badan/hari

Mencit diabetes Melitus untuk perlakuan pemberian ligan dibagi menjadi 2 kelompok yaitu :

- a. Kelompok ligan leusin dengan dosis 50 µg/berat badan/hari
- b. Kelompok ligan leusin dengan dosis 200 µg/berat badan/hari

Pemberian senyawa kompleks pada mencit dilakukan harian per-oral kemudian mencit-mencit tersebut diambil darahnya menggunakan metode intra vena dan diukur kadar gula darahnya menggunakan glukometer. Kadar gula darah mencit yang diukur adalah kadar gula darah sebelum perlakuan, pada hari ke -7 sesudah induksi, dan tiap minggu selama 35 hari. Data berdistribusi normal dilanjutkan dengan uji One-way ANOVA (*Analysis Of Variance*) untuk menganalisis adanya perbedaan antar kelompok mencit.

Tabel 1. Rancangan Acak Lengkap

Kelompok Perlakuan	Ulangan			Total Ulangan	
	1	2	3		
Kontrol	n	K(n)U1	K(n)U2	K(n)U3	3
	(+)	K(+) PU 1	K(+) PU 2	K(+) PU 3	3
	(-)	K(-) NU 1	K(-) NU 2	K(-) NU 3	3
Fe-Leu	Fe-Leu ₁	Fe-Leu ₁ U ₁	Fe-Leu ₁ U ₂	Fe-Leu ₁ U ₃	3
	Fe-Leu ₂	Fe-Leu ₂ U ₁	Fe-Leu ₂ U ₂	Fe-Leu ₂ U ₃	3
	Fe-Leu ₃	Fe-Leu ₃ U ₁	Fe-Leu ₃ U ₂	Fe-Leu ₃ U ₃	3
Mg-Leu	Mg-Leu ₁	Mg-Leu ₁ U ₁	Mg-Leu ₁ U ₂	Mg-Leu ₁ U ₃	3
	Mg-Leu ₂	Mg-Leu ₁ U ₁	Mg-Leu ₂ U ₂	Mg-Leu ₂ U ₃	3
	Mg-Leu ₃	Mg-Leu ₁ U ₁	Mg-Leu ₃ U ₂	Mg-Leu ₃ U ₃	3
Fe(II)	Fe(II) ₁	Fe ₁ U ₁	Fe ₁ U ₂	Fe ₁ U ₃	3
	Fe(II) ₂	Fe ₂ U ₁	Fe ₂ U ₂	Fe ₂ U ₃	3
Mg(II)	Mg(II) ₁	Mg ₁ U ₁	Mg ₁ U ₂	Mg ₁ U ₃	3
	Mg(II) ₂	Mg ₂ U ₁	Mg ₂ U ₂	Mg ₂ U ₃	3
Leu	Leu ₁	Leu ₁ U ₁	Leu ₁ U ₂	Leu ₁ U ₃	3
	Leu ₂	Leu ₂ U ₁	Leu ₂ U ₂	Leu ₂ U ₃	3
Total Kelompok Perlakuan	15	15	15	45	

Keterangan :

Fe-Leu = Dosis Besi Leusin

Mg-Leu = Dosis Magnesium Leusin

Fe = Dosis Besi

Mg = Dosis Magnesium

Leu = Dosis Leusin

K = Kelompok kontrol (+), (-) dan (normal)

3.4.2 Parameter Hewan Uji

Parameter yang diamati ada dua yaitu kadar gula darah pada mencit jantan dan berat badan. Pengukuran kadar gula darah pada mencit jantan dilakukan sebanyak 4 kali pengulangan. Tahap pertama dilakukan sebelum mencit jantan diinduksi dengan aloksan, tahap kedua dilakukan setelah mencit jantan selesai diinduksi aloksan, tahap ketiga dilakukan pengukuran pada hari ke 7 setelah mencit jantan diberi perlakuan dengan senyawa kompleks dan tahap keempat dilakukan pengukuran pada hari ke 14 setelah mencit jantan diberi perlakuan dengan senyawa kompleks.

Cara mengukur kadar gula darah adalah dengan menggunakan glukometer, ujung ekor mencit jantan disterilkan terlebih dahulu agar tidak terjadi iritasi menggunakan *alcohol swabs* dan diberi luka sedikit. Darah yang keluar diteteskan ke strip glukosa yang telah dimasukkan ke dalam glukometer kemudian tunggu sekitar 10 detik sampai hasil kadar gula darah tertera pada layar glukometer. Pengukuran berat badan mencit jantan dilakukan sebanyak 4 kali. Penimbangan mencit jantan dilakukan pada seluruh kelompok kontrol dan perlakuan, selanjutnya hasil pengukuran tersebut dibandingkan antara satu kelompok dengan kelompok lainnya. Untuk melihat penurunan kadar gula darah mencit jantan.

3.4.3 Analisis Data

Analisis data dilakukan menggunakan metode ANOVA (Analysis of Variance) dengan $p \leq 0,05$ dan BNT taraf nyata 5% untuk mengetahui ada atau tidaknya perbedaan yang signifikan 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)

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

3.4.4 Metode Uji Farmakokinetik

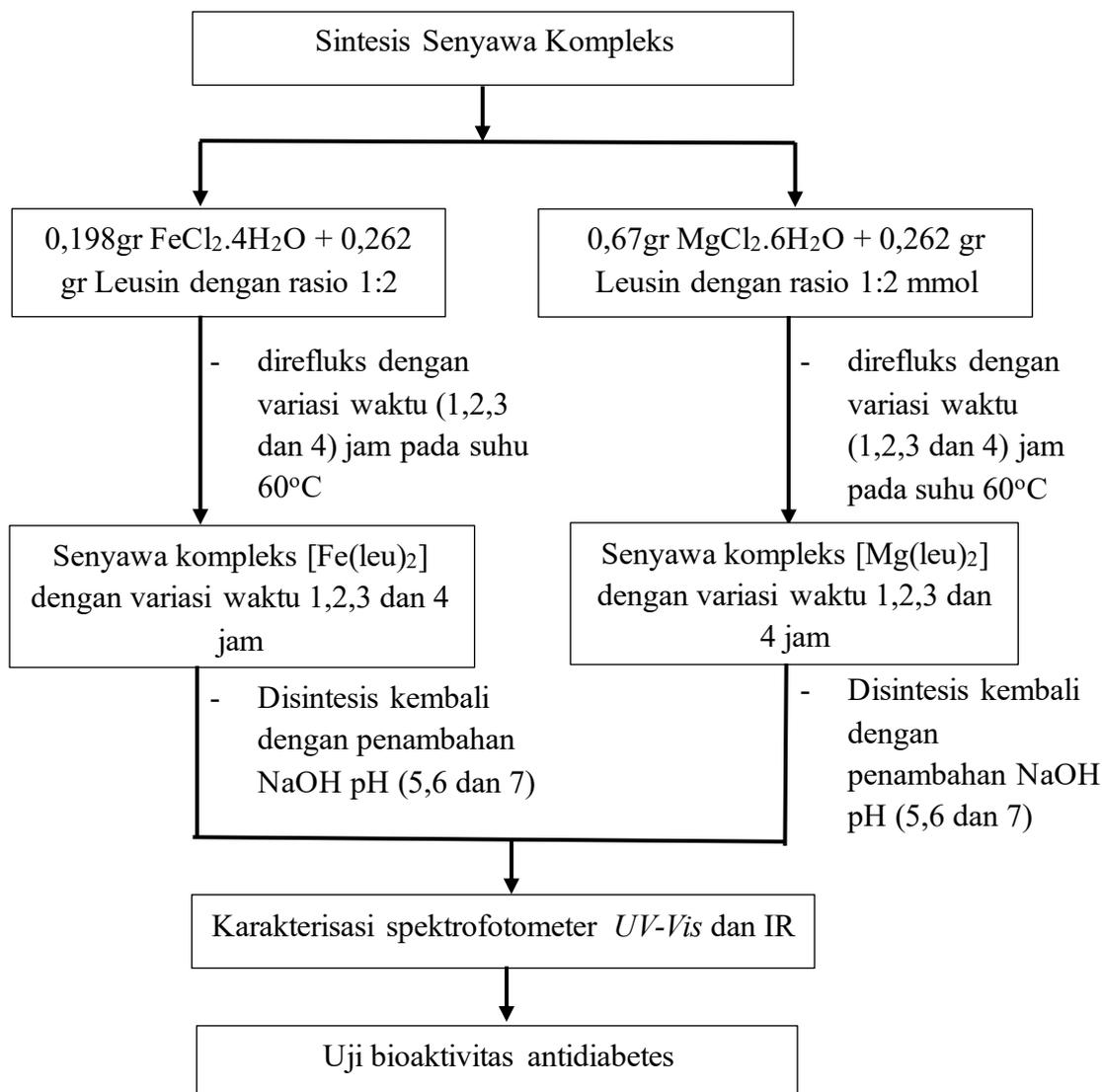
Suatu senyawa baru yang menjadi kandidat obat harus melalui suatu analisis kemiripan dengan obat atau *drug-likeness* berdasarkan *Lipinskie Rule of Five* pada *Website Lipinskie Rule of Five*, pengecekan profil ADME pada website Swiss ADME dan pemeriksaan toksisitas pada website ProTox-I.

Pengujian farmakokinetik pertama dilakukan dengan menggunakan *software Lipinskie Rule of Five* dengan membuat struktur senyawa kompleks [Fe(leu)₂] dan [Mg(leu)₂] pada *software* Marvin Sketch. Setelah struktur senyawa terbentuk, gambar struktur senyawa kompleks disimpan dalam folder dengan format kode SMILE. Pada Lipinski Rule of Five, kode SMILE yang didapat dari struktur senyawa pada Marvin Sketch, digunakan untuk menguji sampel dengan lipinski rule of five.

Untuk pengujian farmakokinetik dengan menggunakan *software* Pre-ADMET, dilakukan dengan cara membuat struktur secara manual melalui *website* Pre-ADME yang kemudian gambar struktur tersebut disubmit kedalam *software*. Untuk tahap terakhir pengujian toksisitas dilakukan dengan *software* Protox-II dengan cara mengupload kode SMILE pada masing-masing struktur lalu submit kode SMILE dan catat hasilnya.

3.5 Diagram Alir Penelitian

Berdasarkan seluruh proses prosedur diatas, maka berikut adalah diagram alir dalam penelitian ini yaitu pada Gambar 5.



Gambar 5. Diagram Alir Penelitian

V. SIMPULAN DAN SARAN

5.1 Simpulan

Kesimpulan dari hasil penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Hasil sintesis yang diperoleh dari kondisi optimum pada pH4 dan waktu 4 jam pada senyawa $[\text{Fe}(\text{leu})_2]$ berupa padatan berwarna orange kecoklatan dengan rendemen sebesar 73,31% sedangkan senyawa kompleks $[\text{Mg}(\text{leu})_2]$ berupa padatan berwarna putih dengan rendemen sebesar 81,56%.
2. Hasil karakterisasi menggunakan spektrofotometer *UV-Vis* senyawa kompleks $[\text{Fe}(\text{leu})_2]$ terdapat serapan pada panjang gelombang 276 nm. Senyawa kompleks $[\text{Mg}(\text{leu})_2]$ terdapat serapan pada panjang gelombang 283 nm. Hasil karakterisasi menggunakan spektrofotometer *IR* senyawa kompleks $[\text{Fe}(\text{leu})_2]$ dan $[\text{Mg}(\text{leu})_2]$ menunjukkan daerah serapan pada gugus fungsi -Fe-O, -Mg-O, -O-H, -C=O, -C-O, -N-H, -C-N, dan -C-H.
3. Dosis paling efektif senyawa kompleks $[\text{Fe}(\text{leu})_2]$ adalah 200 $\mu\text{g}/\text{KgBB}$ dengan menurunkan kadar glukosa darah mencit sebesar 68,29%, sedangkan dosis efektif senyawa kompleks $[\text{Mg}(\text{leu})_2]$ adalah 100 $\mu\text{g}/\text{KgBB}$ dengan menurunkan kadar glukosa darah mencit sebesar 65,85%.
4. Senyawa kompleks $[\text{Fe}(\text{leu})_2]$ dan $[\text{Mg}(\text{leu})_2]$ 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

- Ambarwati, Yuli., Firguna., Bahri, Syaifu., Laila, Aspatia, and Hadi, S. (2021). Synthesis of Cr(III)-Aspartate and Cu(II)-Aspartate Complexes as Antidiabetic Compound. *Indonesian Journal of Pharmacy*, 32(4), 539–547.
- Almatsier S. 2004. *Karbohidrat. Dalam: Prinsip dasar ilmu gizi*. Gramedia Pustaka Utama : Jakarta.
- Arwansyah, Ambarsari, L dan Sumaryada, T. 2014. Simulasi Docking Senyawa Kurkumin dan Analognya Sebagai Inhibitor Reseptor Androgen pada KankerProstat. *Current Biochem*. 1(1):11-19.
- Dachriyanus. 2004. *Analisis Struktur Senyawa Organik dengan Spektroskopi*. Universitas Andalas Press. Sumatera Barat.
- Dai, J., Zheng, Z. W., Shen, W., Hong, J. R., and Chen, K. X. 2019. Effects of Total Saponins from *Anemarrhena Asphodeloides* on Oxidative Stress and Memory Impairment In Alloxan-Induced Diabetic Mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 231: 88–97.
- Day, R A, dan Underwood, A L. (2002). *Analisis Kimia Kuantitatif. Edisi Keenam*. Erlangga, Jakarta.
- Dewei Ratih T., Santi dan Ronald Ivan W. 2022. *Artikel Penelitian*. Vol.9.No.3
- Ebrahiminezhad, Alireza., Rasoul, Sara., Barar, jaleh., and Davaran, soodabeh. 2012. Impact of Amino Acid Coating on the Synthesis and Characteristics of Iron-Oxid Nanoparticles (IONS). *Journal of Korean chemical society*, 33:12
- ELDerawi, Naser IA, Taleb MH, Abutair AS. *The Effects of Oral Magnesium Supplementation on Glycemic Response among Type 2 Diabetes Patients. Nutrients*. 2018 Dec 26;11(1):44.
- Erdem, E., Yildirim, E. S., Kilincarslan, R., and Kabay, N. 2009. *Synthesis and Characterization of azo-linked Schiff Base and their Iron(II), Nickel(II), Copper(II), and Zinc(II) Complexes. Transition Met. Chem*. 34, 167-174
- Faturahmi. 2012. *Analysis of Mineral Contents Ca, Mg, Fe and Na in Natural Bentonite Clay*. FMIPA. Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh.

- Gayatri., Bangkit Riska P dan Kusumaningtyas S. 2023. Uji Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Etanol Daun Sirih Cina (*Peperomia Pellucida* , *Kunth*) terhadap Mencit Putih Jantan (*Mus Muslucus*) Yang Diinduksi Aloksan. *Jurnal Mitta Penelitian*. Vol.1. No.3 (25-33).
- Gianto, Made Suhandana dan Marwita Sari P. 2017. Komposisi Kandungan Asam Amnio pada Teripang Emas (*Stichopus Horens*) diperaian Pulan Bintang, Kepulauan Riau. *Jurnal FIShtech*. Vol 6. No 2.
- Hofmeister and Keppel A. 2013. *Absorption and reflection Infrared of MgO and other diatomic compounds*. *Journal Monthly Notices of the Royal Astronomical Society*. Vol. 345. No.1. 16-38.
- International *International Diabetes Federation*. 2021. *IDF Diabetes Atlas Tenth Edition 2021*.
- Jacob, A.M., Nurjanah., Lingga, L.A. 2012. *Karakteristik Protein Dan Asam Amino Daging Rajungan (Portunus pelagicus) Akibat Pengukusan. Masyarakat Pengolahan Hasil Perikanan Indonesia*. 15(2): 156
- Kalayou, S., Cherra, S.J., Abdalla, A.Y., Selem, S.M., Helal, S.I., Ahmed, M.M. 2012. *Antidiabetic Effect of A Leucine: Mechanism of Action*. *Diabetology and Metabolic Syndrome*, 17(4): 10-15.
- Kamalakkannan, N. and Prince, P.S.M. 2006. Antihyperglycaemic Effect of Rutin, A Polyphenolic Flavonoid, in Streptozotocin-Induced Diabetic Wistar Rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 98(1).
- Kasaoka, N., Shozawa, C., Sano, K., Hosokawa, Y., and Ezaki, O. 2006. Leucine and A-Ketoisocaproate Suppress Hepatic Gluconeogenesis in Streptozotocin-Induced Diabetic Mice. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 22(1): 11-19.
- Kemkes RI. (2020). *Infodatin 2020 Diabetes Melitus Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI*.
- Kusyanto A dan Kristian H. 2017. Sintesis dan Karakterisasi Senyawa Kompleks Besi(III) dengan Ligan 1,10-Fenantrolin dan Anion Trifluorometanasulfonat. *Jurnal Kimia Dasar*. Vol 6. No1.
- Kulsum, Imas N., Shendi Suryana dan Dang Soni. 2022. Molecularly Imprinted Polymer Solid Phase Extraction (MIP-SPE) for Testing Glibenclamid in Biological Fluids. *Journal Sains dan Kesehatan*. 4(2): 205-209.
- Mali, S.R., Wasekar, K.V., Bodhankar, S.L. 2011. Antidiabetic Effect of Zinc Complex in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Journal of Metals, Materials and Minerals*, 21(1).
- Mboro, Y.M., Dima, A.O.M. and Ati, V.M. 2018. Profile of Growth and

- Percentage of Organ Weight Internal Mice (*Mus musculus* L.) Male Giving Moringa Leaf Extract (*Moringa oleifera* Lank.). *Jurnal Biotropikal Sains*. 15(1).
- Mcletchie, N. G. B. 2002. History Alloxan Diabetes A Discovery. *Journal CollPhysicians*, 32: 134–142.
- Mukesh, B., dan K. Rakesh. 2011. Molecular Docking: A Review. *International Journal Res Ayurv Pharm*. Vol. 2. No.2
- Mooren F., Kruger., Volker K., M.Wadepuhl and A.Kraus. 2011. Oran Magnesium Supplementation reduce insulin resistance in non-diabetic subject-a double-blind, placebo-controlled and randomized trial. *Journal National Library of Medicine*. Vol.13. No.3:281.
- Mycek., Mary, J., Richard, A., Harvey dan Pamela, C. 2001. *Farmakologi Ulasan Bergambar Edisi 2*. Jakarta: Widya Medika
- Nesti, Dela Ria dan Ahmad Baidlowi.2017. *Jurnal Nasional Teknologi Pangan*.Vol.1. No.1.24-32.
- Newsholme, P., Brennan, L. dan Bende, K. (2007). *Amino acid metabolism, insulin secretion, and diabetes*. *Biochemical Society Transaction* 35: 1180-1186
- Nusantoro 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. *Jurnal Akta Kimindo*. 5(2): 114-118.
- Osowole, A. A. 2008. *Syntheses and Characterization of Some Tetradentate Schiff-Base Complexes and Their Heteroleptic Analogues*. *E-Journal of Chemistry*. Vol. 5. No. 1, 130-135.
- Sari, Novita dan Djarot Sugiarto. 2015. Studi Gangguan Mg(II) dalam analisa Besi (II) dengan Pengompleks asam amino menggunakan Spektrofotometer UV-Vis. *Jurnal Sains dan Seni ITS*,
- Pandeya K.B., Tripathi, I., Mishra, M., Dwivedi, N.,Pardhi, Y., Kamal, A.,Gupta, Pand Mishra, C. 2013. A Critical Review on Traditional Herbal Drugs: An Emerging Alternative Drug for Diabetes. *International Journal of Organic Chemistry*. 3 : 1-22.
- Purnawingsih, S., Salamah, E., Apriyana, G.P. 2013. Profil Protein Dan Asam Amino Keong Ipong-Ipong (*Fasciolaria salmo*) Pada Pengolahan Yang Berbeda. *Jurnal Gizi Dan Pangan*. 8(1): 78-81.
- Rejeki , Eka Arum dan Rizka Eka. 2018. *Ovariectomi Pada Mencit dan Mencit*. Airlangga University Press. Surabaya

- Rohman, A. 2007. *Kimia Farmasi Analisis. Cetakan I*. Yogyakarta. Penerbit Pustaka Pelajar Rompas G, Stefana H dan Murniati Tiho. 2015. Perbandingan Kadar Magnesium Serum Sebelum dan Sesudah Aktivitas Fisik Intensitas Berat. *Jurnal e- Biomedik*. Vol 3. No 2
- Sakurai, H., Katoh, A., Kiss, T., Jakusch, T and Hattori, M. 2010. *Metallo Allixinate Complexes with Antidiabetic and Antimetabolic Syndrome activities. Metallomics*. 2 : 670-682
- Septiani, Lia. 2019. Skripsi. Uji Antidiabetes senyawa Kompleks Cr(III)-alanin dan Cu(III)-alanin terhadap Mencit (*Mus musculus L*).
- Sharma, S., Agrawal, S., Choudhary, M., Goyal, S and Agarwal, V. 2011. Beneficial Effect of Chromium Supplementation on Glucose, HbA1C and Lipid Variables in Individuals with newly Onset type-2 Diabetes. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 3 : 149–153.
- Sherwood, L. 2004. Fisiologi Manusia dari Sel ke Sistem. EGC. Jakarta.
- Silverstein, R.M., Webster, F.X., Kiemle, D.J. and Bryce, D.L. 2005. *Spectrometric Identification of Organic Compounds*. John Wiley and Sons. New York.
- Sitompul, S. 2004. Analisis Asam Amino dalam Tepung Ikan dan Bungkil Kedelai. *Buletin Teknik Pertanian*. Vol. 9. No. 1: 33-37.
- Stuart. 2004. *Infrared Spectroscopy: Fundamentals and Applications*. John Wiley and Sons. Chichester.
- Supratman, U., 2010, *Elusidasi Struktur Senyawa Organik*. Penerbit Widya Padjadjaran
- Trott, O., dan Olson, A.J. (2010). AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *Journal of computational chemistry*, 31(2), 455-461.
- Wildayati dan Rahardian Zainul. 2018. Karakteristik dan Dinamika Molekuler Pada $MgCl_2$. FMIPA, Universitas Negeri Padang.
- Yhermodynamic Modeling of Poorly Complexing Metals in Concentrated Electrolyte Solutions” An x-ray absorption and UV-Vis Spectroscopic Study of Ni(II) in the NiCl
- Yenita. 2012. Aplikasi Kompleks Besi(II)-1,2,4-Triazol untuk Senyawa Sensor Suhu pada Display Fenomena Spin Crossover. Tesis. Jakarta: Universitas Indonesia