

**BIOAKTIVITAS ANTIDIABETES SENYAWA KOMPLEKS Fe(III)
MENGUNAKAN LIGAN ISOLEUSIN PADA MENCIT JANTAN (*Mus
musculus* L.)**

(Skripsi)

Oleh

**WAHYUNI EKA PUTRI
NPM 2157011005**



**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2025**

ABSTRAK

BIOAKTIVITAS ANTIDIABETES SENYAWA KOMPLEKS Fe(III) MENGUNAKAN LIGAN ISOLEUSIN PADA MENCIT JANTAN (*Mus musculus* L.)

Oleh

WAHYUNI EKA PUTRI

Diabetes melitus merupakan gangguan metabolik yang ditandai dengan meningkatnya kadar glukosa dalam darah akibat terganggunya produksi maupun fungsi hormon insulin. Salah satu pendekatan pengobatan alternatif yang berkembang adalah *metallotherapy*, yaitu pemanfaatan senyawa kompleks logam Besi(III), yang memiliki potensi aktivitas sebagai antidiabetes. Penelitian ini difokuskan pada sintesis senyawa kompleks Fe(III)-isoleusin serta pengujian bioaktivitasnya dalam menurunkan kadar glukosa darah pada mencit jantan.

Sintesis senyawa kompleks dilakukan dengan melarutkan logam dan ligan asam amino menggunakan akuades, kemudian direfluks dan di *freeze-dry* selama 24 jam. Hasil sintesis senyawa kompleks Fe(III)-isoleusin diperoleh dalam bentuk padatan berwarna kecoklatan dengan persentase rendemen sebesar 82%. Spektrum UV-Vis menunjukkan bahwa Fe(III)-isoleusin memiliki serapan pada panjang gelombang 232 dan 465 nm. Karakterisasi IR menunjukkan adanya pita serapan khas untuk ikatan Fe–O dan Fe–N pada 532,1 cm⁻¹ dan 437,75 cm⁻¹ untuk Fe(III)-isoleusin.

Hasil uji statistik menggunakan ANOVA satu arah dan uji BNT pada taraf 5% mengindikasikan bahwa kedua senyawa kompleks mampu menurunkan kadar glukosa darah secara signifikan ($p < 0,05$). Dosis efektif senyawa Fe(III)-isoleusin ditetapkan sebesar 200 µg/KgBB, dengan persentase penurunan glukosa masing-masing sebesar 63,17%. Berdasarkan data farmakokinetik, kedua senyawa tersebut berpotensi untuk dikembangkan sebagai kandidat obat antidiabetes.

Kata Kunci: Diabetes Melitus, besi(III), isoleusin, farmakokinetik

ABSTRACT

Antidiabetic Bioactivity of Iron(III) Complexes with Isoleucine Ligands in Male Mice (*Mus musculus* L.)

By

WAHYUNI EKA PUTRI

Diabetes mellitus is a metabolic disorder characterized by elevated blood glucose levels due to impaired insulin production or function. One promising alternative therapeutic approach is metallothrapy, which involves the use of metal complex compounds, such as iron(III), with potential antidiabetic activity. This study aimed to synthesize and evaluate the bioactivity of Fe(III)-isoleucine complexes in reducing blood glucose levels in male mice. The complexes were synthesized by dissolving iron(III) and amino acid ligands in distilled water, followed by refluxing and freeze-drying for 24 hours. The Fe(III)-isoleucine complexes were obtained as brownish solids with yields of 82%. UV-Vis spectral analysis showed absorption peaks at 232 and 465 nm for Fe(III)-isoleucine. Infrared spectroscopy confirmed the presence of Fe–O and Fe–N bonds, with characteristic absorption bands at 532.1 cm^{-1} and 437.75 cm^{-1} for Fe(III)-isoleucine. Bioactivity assays revealed that both complexes significantly reduced blood glucose levels ($p < 0.05$), as analysed using one-way ANOVA and LSD post hoc test at the 5% significance level. The effective dose was determined to be 200 $\mu\text{g/kg}$ body weight, with glucose reduction percentages of 63.17% for Fe(III)-isoleucine. Based on pharmacokinetic data, these complexes show potential to be developed as antidiabetic drug candidates.

Keywords: Diabetes Mellitus, iron(III), isoleucine, pharmacokinetics

**BIOAKTIVITAS ANTIDIABETES SENYAWA KOMPLEKS Fe(III)
MENGUNAKAN LIGAN ISOLEUSIN PADA MENCIT JANTAN (*Mus
musculus* L.)**

Oleh

WAHYUNI EKA PUTRI

Skripsi

**Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar
SARJANA SAINS**

PADA

**Jurusan Kimia
Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam**



**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2025**

Judul : **BIOAKTIVITAS ANTIDIABETES
SENYAWA KOMPLEKS Fe(III)
MENGUNAKAN LIGAN
ISOLEUSIN DAN VALIN TERHADAP
MENCIT JANTAN (*Mus musculus* L.)**

Nama : **Wahyuni Eka Putri**

Nomor Pokok Mahasiswa : **2157011005**

Jurusan : **Kimia**

Fakultas : **Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam**

MENYETUJUI

1. Komisi Pembimbing

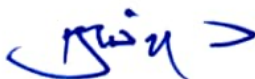


Dr. Yuli Ambarwati, S.Si., M.Si
NIP. 197407172008122003



Dr. Nurhasanah, M.Si.
NIP. 197412111998022001

2. Wakil Dekan Bidang Akademik dan Kerjasama FMIPA



Mulyono, S.Si., M.Si., Ph.D.
NIP. 197406112000031002

MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

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



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



Penguji

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



2. Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam



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

Tanggal Lulus Ujian Skripsi: **23 Juni 2025**

**LEMBAR PERNYATAAN
KEASLIAN SKRIPSI**

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Wahyuni Eka Putri
Nomor Induk Mahasiswa : 2157011005
Jurusan : Kimia
Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Perguruan Tinggi : Universitas Lampung

Menyatakan dengan sebenar-benarnya dan sesungguhnya, bahwa skripsi saya yang berjudul **“Bioaktivitas Antidiabetes Senyawa Kompleks Fe(III) menggunakan Ligan Isoleusin dan Valin pada Mencit Jantan (*Mus musculus* L.)”** adalah benar karya sendiri dan saya tidak keberatan jika sebagian atau seluruh data dalam skripsi tersebut digunakan oleh dosen atau program studi untuk kepentingan publikasi sesuai dengan kesepakatan sebelum dilakukan publikasi.

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

Bandar Lampung, 23 Juni 2025
Yang menyatakan,


68E2DAMX345811107
Wahyuni Eka Putri
NPM. 2157011005

RIWAYAT HIDUP



Penulis bernama lengkap Wahyuni Eka Putri, lahir di Palembang pada tanggal 23 Januari 2003. Penulis menyelesaikan Pendidikan mulai dari Taman Kanak-Kanak (TK) *Golden Age* pada tahun 2007-2008, Sekolah Dasar (SD) Negeri 152 pada tahun 2008-2014, dan Madrasah Tsanawiyah (MTs) Negeri 1 Palembang pada Tahun 2014-2017, dan Sekolah Menengah Atas (SMA) Negeri 6 Palembang pada Tahun 2017-2020. Pada tahun 2021 penulis diterima sebagai mahasiswa di Jurusan S1 Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Lampung melalui Jalur Mandiri.

Selama masa perkuliahan, penulis juga aktif dalam berorganisasi. Organisasi yang pernah diikuti adalah Dewan Perwakilan Mahasiswa (DPM) FMIPA Unila sebagai anggota bidang dua pada tahun 2023. Penulis juga pernah mengikuti program Merdeka Belajar Kampus Merdeka (MBKM) Magang Industri di CV. Bumi Waras pada bulan Agustus-Desember 2023. Pada Bulan Januari-Februari penulis telah melaksanakan kegiatan Kuliah Kerja Nyata (KKN) selama 40 hari di Rejomulyo, Lampung Selatan.

PERSEMBAHAN

Segala puji dan Syukur kepada Allah SWT, dengan segala karunia dan rahmat dari-Nya lah saya mampu menyelesaikan skripsi ini.

Skripsi ini saya persembahkan kepada:

Kedua orang tua, kedua adik, serta keluarga yang selalu memberi dukungan dan selama penulis menyelesaikan perkuliahan ini.

Pembimbing penelitian saya, Ibu Dr. Yuli Ambarwati, S.Si., M.Si. dan Ibu Dr. Nurhasanah, S.Si., M.Si.

Teman-teman penelitian, perkuliahan, senior dan junior yang telah banyak membantu dan mendukung selama kehidupan kampus. Semoga kita tetap dapat menjaga silaturahmi.

Bapak-Ibu Dosen serta karyawan Jurusan Kimia yang telah mendidik, membantu dan memberikan doa selama proses perkuliahan.

Serta

Alamamater Tercinta, Universitas Lampung

MOTTO

*“Sesungguhnya urusan-Nya apabila Dia menghendaki sesuatu, dia hanya berkata kepadanya,
Jadilah! Maka jadilah sesuatu itu.”*

(Q.S. Yasin: 82)

And Allah is the best of planners.

(Q.S. Al-Anfal: 30)

SANWACANA

Dengan menyebut nama Allah SWT. yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang, penulis panjatkan puja dan puji syukur atas kehadiran-Nya, yang telah melimpahkan rahmat, hidayah, dan inayah-Nya kepada Penulis, sehingga Penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul **“Bioaktivitas Antidiabetes Senyawa Kompleks Fe(III) Menggunakan Ligan Isoleusin pada Mencit Jantan (*Mus Musculus L.*)”**. Laporan ini disusun berdasarkan hasil penelitian sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Sains (S.Si) di Universitas Lampung.

Tak lupa berkat bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, sehingga skripsi ini dapat tersusun dengan baik. Maka dari itulah penulis ingin mengucapkan Terima Kasih atas segala bantuan yang telah diberikan untuk penulis, yaitu kepada:

1. Dr. Eng. Heri Satria, S.Si., M.Si., selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Lampung.
2. Ibu Dr. Mita Rilyanti, S.Si., M.Si., selaku Ketua Jurusan Kimia Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung sekaligus Dosen Pembimbing Akademik.
3. Ibu Dr. Yuli Ambarwati, S.Si., M.Si., selaku Pembimbing Pertama dan utama yang telah sabar dalam membimbing, memberikan nasihat, kritik, saran, dan motivasi selama penulisan skripsi ini. Sekali lagi penulis ucapkan terima kasih.
4. Ibu Dr. Nurhasanah, S.Si., M.Si., selaku Pembimbing kedua yang telah meluangkan waktu dalam memotivasi, membimbing, memberikan kritik, dan saran selama penyusunan skripsi ini

5. Bapak Syaiful Bahri, S.Si., M.Si, selaku dosen pembahas, terima kasih atas segala ilmu, pengalaman, dan bantuan yang telah diberikan kepada penulis selama masa perkuliahan.
6. Kedua orang tua yang selalu memberikan dukungan baik moril maupun material, terima kasih sudah selalu mendengarkan keluh kesah dan tangisan penulis selama perkuliahan ini. Terima kasih atas doa-doa yang selalu dilangitkan sehingga penulis mampu melewati halangan dan rintangan selama proses perkuliahan dari awal semester hingga berada di titik ini. Semoga segala hal yang selalu kalian usahakan membawa keberkahan di kehidupan ini.
7. Dimas Rangga Saputra dan Maulana Yusuf Ramadhan selaku adik penulis. Terima kasih telah menjadi adik yang selalu menemani penulis dikala gagal, sedih, marah, kecewa, dan bahagia. Terima kasih telah hadir di dunia dan menjadi adik penulis sehingga penulis merasakan kebahagiaan yang tiada tara atas kehadiran kalian. Di kehidupan lain, penulis berharap kita akan selalu menjadi saudara kandung seperti di kehidupan ini.
8. Ayu, Abid, Rizki, Ibad, dan Dinda selaku sepupu penulis. Terima kasih karena selalu antusias menunggu penulis setiap libur semester dan mendoakan kelancaran proses perkuliahan sehingga memotivasi penulis untuk segera menyelesaikan perkuliahan dengan baik.
9. Mbak esi selaku kakak penulis yang selalu bersedia untuk meluangkan waktunya dan memberikan doa kepada penulis. Terima kasih telah menjadi kakak yang baik untuk penulis dengan memberikan segala dukungan, apresiasi, dan motivasi sehingga penulis merasa dihargai disetiap langkah yang penulis lakukan.
10. Siti Yustika Dea Ananda selaku sahabat SD penulis. Terima kasih atas segala doa yang diberikan kepada penulis sehingga penulis diberikan kelancaran dalam dunia perkuliahan dan selalu menjadi teman yang baik untuk penulis. *You always good enough for me.*
11. Deta Aulia selaku sahabat SMP penulis yang selalu menemani dikala suka dan duka. Terima kasih sudah menjadi sahabat yang selalu memberikan

dukungan selama penyusunan skripsi dan berbagi pengalaman dalam dunia perkuliahan.

12. Syavira Maharani Kiswanda selaku sahabat karib SMA saya. Terima kasih karena tidak pernah lelah dalam mendengarkan keluh kesah dan cerita penulis selama proses perkuliahan, penelitian, dan penulisan skripsi. Terima kasih karena telah membantu penulis dalam melewati berbagai halangan dan rintangan hingga penulis dan meyakinkan bahwa penulis akan melewati setiap fase perkuliahan yang dirasa sulit.
13. Putri Ilda Damayanti dan Putu Devi Prastya Sari sebagai sahabat yang telah mendukung dan menemani dari semester satu, sekarang, hingga nanti. Terima kasih atas segala motivasi yang diberikan sehingga penulis mampu menyelesaikan setiap proses dalam perkuliahan dengan baik. Terima kasih atas segala momen yang diberikan sehingga menambah warna dalam kehidupan penulis sehingga penulis tidak merasa sendirian dalam melewati berbagai rintangan perkuliahan.
14. Amalia Triananda dan Dina Elviana sebagai teman yang selalu membantu dalam penelitian. Terima kasih telah menjadi teman yang sangat suportif dikala penelitian dan penulisan skripsi.
15. Azizah Rosihana sebagai teman KKN yang selalu mendengarkan keluh kesah penulis sehingga penulis termotivasi untuk bangkit lagi.
16. Hasma, Iwan, Nella, dan Suci selaku teman penulis yang selalu hadir dalam setiap momen penting penulis. Terima kasih karena telah menyempatkan waktu dalam mendukung penulis dikala apapun.
17. Johnny suh dan Jung Jaehyun sebagai dua insan yang menemani penulis dikala penulis berada di titik terendah dalam kehidupan. Terima kasih telah menemani penulis dari masa pengejar PTN hingga di titik ini. Terima kasih atas segala momen penuh makna yang diberikan kepada penulis.
18. Tom Marvolo Riddle sebagai tokoh yang memberikan penulis semangat dikala penelitian. Terima kasih telah memberikan semangat kepada penulis dikala penulis berada pada masa sulit dalam menulis skripsi hingga penulis mampu menyelesaikan serangkaian proses perkuliahan

19. Wahyuni Eka Putri selaku penulis. Terima kasih atas segala usaha dan doa yang telah dilakukan. Terima kasih telah bertahan sejauh ini dan tidak menyerah dengan keadaan.
20. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu. Terima kasih atas segala doa dan apresiasi yang diberikan kepada penulis.

Penulis mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang terlibat dan telah membantu proses penyusunan skripsi. Penulis berharap laporan ini dapat memberikan manfaat bagi penulis dan pembaca.

Bandar Lampung, 23 Juni 2025
Penulis,

Wahyuni Eka Putri
NPM. 2157011005

DAFTAR ISI

Halaman

DAFTAR ISI.....	xv
DAFTAR TABEL	xvii
DAFTAR GAMBAR.....	xviii
I. PENDAHULUAN	3
1.1. Latar Belakang	3
1.2. Tujuan Penelitian	5
1.3. Manfaat Penelitian	5
II. TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1. Diabetes Mellitus	6
2.2. <i>Metallotherapy</i>	7
2.3. Besi (Fe).....	7
2.4. Isoleusin	8
2.5. Sintesis Senyawa Kompleks	8
2.6. Aloksan	9
2.7. Metformin	11
2.8. Karakterisasi Senyawa Kompleks.....	12
2.8.1. Spektrofotometer <i>Uv-Visible</i> (UV-Vis)	12
2.8.2. Spektrofotometer <i>Infra Red</i> (IR).....	13
2.9. Mencit (<i>Mus Musculus</i> L.)	14
2.10. Penentuan Farmakokinetik Obat	16
2.10.1. <i>Lipinski Rule of Five</i>	16
2.10.2. <i>Swiss ADME</i> dan <i>Pre-ADMET</i>	17
2.10.3. Uji Toksisitas	17
III. METODE PERCOBAAN	18

3.1. Waktu dan Tempat	18
3.2. Alat dan Bahan	18
3.3. Sintesis Senyawa Kompleks	19
3.3.1. Sintesis Fe(III)-Isoleusin	19
3.4. Karakterisasi Senyawa Kompleks	19
3.5. Rancangan Penelitian	19
3.6. Uji Aktivitas Antidiabetes secara <i>In Vivo</i> (Metode Oral)	20
3.7. Uji Farmakokinetik	21
3.8. Diagram Alir Penelitian	22
IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	23
4.1. Senyawa Kompleks	23
4.1.1. Senyawa Kompleks Fe(III)-Isoleusin	23
4.2. Karakteristik Senyawa Kompleks	24
4.2.1. Karakteristik Uv-Vis	24
4.2.2. Karakteristik Spektrofotometri IR	26
4.3. Bioaktivitas Antidiabetes	28
4.3.1. Berat Badan Mencit	28
4.3.2. Kadar Gula Mencit	29
4.4. Pengamatan Organ Vital Mencit	35
4.4.1. Organ Ginjal	36
4.4.2. Jantung	37
4.4.3. Organ Hati	39
4.4.4. Pankreas	40
4.5. Uji Farmakokinetik	42
4.5.1. <i>Lipinski Rule of Five</i>	42
4.5.2. Swiss ADME dan <i>Pre-ADMET</i>	44
4.5.3. Protox	46
V. SIMPULAN DAN SARAN	48
5.1. Simpulan	48
5.2. Saran	49
DAFTAR PUSTAKA	50

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Rancangan Acak Lengkap (RAL)	20
2. Panjang gelombang maksimum (λ_{maks}) senyawa kompleks Fe(III)-isoleusin	25
4. Daerah serapan senyawa kompleks Fe(III)-Isoleusin	27
6. Rata-rata persentase penurunan kadar gula darah kompleks Fe(III)-isoleusin .	33
7. Hasil uji statistika ANOVA dan BNT taraf 5% kompleks Fe(III)-isoleusin	34
10. Hasil analisis senyawa kompleks menggunakan <i>lipinski rule of five</i>	42
11. Hasil analisis senyawa kompleks menggunakan <i>Swiss ADME</i>	44
12. Hasil analisis senyawa kompleks menggunakan <i>Pre-Admet</i>	45
13. Hasil analisis senyawa kompleks Fe(III)-Isoleusin menggunakan Protox	46

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Struktur Isoleusin	8
2. Reaksi Pembentukan Senyawa Kompleks Fe(II)-leusin	9
3. Struktur Senyawa Aloksan	10
4. Struktur Senyawa Metformin	11
5. Spektrum Uv-Vis Senyawa Kompleks Fe(II)-leusin	13
6. Puncak Serapan IR senyawa kompleks Fe(II)-leusin	14
7. Mencit	15
8. Diagram Alir Penelitian	22
9. Senyawa Kompleks Fe(III)-isoleusin	23
10. Reaksi Pembentukan Senyawa Kompleks Fe(III)-isoleusin	24
11. Hasil UV-Vis Senyawa Kompleks Fe(III)-isoleusin	25
12. Spektrum IR senyawa kompleks Fe(III)-isoleusin	27
13. Rerata berat mencit kompleks Fe(III)-isoleusin	29
14. Rata-rata kadar glukosa darah senyawa kompleks Fe(III)-isoleusin	30
16. Organ Ginjal	36
17. Organ Jantung	38
18. Organ Hati	39
19. Organ Pankreas	41

I. PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Diabetes mellitus adalah penyakit yang terjadi ketika tubuh tidak memproduksi cukup insulin atau insulin tidak dapat berfungsi secara efektif, sehingga kondisi ini menyebabkan peningkatan kadar glukosa dalam darah. Diabetes mampu menyebabkan komplikasi penyakit seperti kardiovaskular, gangguan ginjal, dan peradangan, yang menjadikannya sebagai salah satu penyebab utama kematian di dunia (Kurniawan, 2016). Data dari *International Diabetes Federation* (IDF, 2021) menunjukkan peningkatan signifikan dalam populasi penderita diabetes, baik di Indonesia maupun secara global. IDF memperkirakan jumlah penderita diabetes di Indonesia akan meningkat menjadi 23,32 juta pada tahun 2030 dan seluruh dunia diperkirakan mencapai 643 juta pada tahun yang sama. Sebagian besar penderita diabetes adalah pengidap diabetes tipe 2, yang mencakup sekitar 90-95% dari total kasus diabetes, sedangkan diabetes tipe 1 hanya melibatkan sekitar 5-10%.

Diabetes tipe 2 disebabkan oleh resistensi insulin dan gangguan sekresi insulin akibat penurunan fungsi sel β -pankreas, yang menyebabkan menurunnya kemampuan insulin dalam menyeimbangkan kadar glukosa darah. Pengobatan untuk penderita diabetes mellitus meliputi terapi insulin, penggunaan obat diabetes, eksplorasi pengobatan alternatif, prosedur bedah, serta perbaikan gaya hidup yang sehat, seperti mengonsumsi makanan bergizi dan rutin berolahraga (Lestari dkk., 2021). Salah satu pengobatan alternatif yang sedang dikembangkan pada penyakit diabetes tipe 2 adalah *metallotherapy*.

Metallotherapy adalah salah satu metode pengobatan yang memanfaatkan kompleks logam dalam pengobatan berbagai penyakit, termasuk diabetes tipe 2.

Metallotherapy memanfaatkan senyawa kompleks logam untuk mengatasi resistensi insulin pada metabolisme glukosa (Maanvizhi *et al.*, 2014). Salah satu contoh logam yang digunakan untuk pengobatan diabetes tipe 2 adalah Besi (Fe). Logam Fe dapat membantu mengurangi stres oksidatif dengan mendukung aktivitas enzim yang bergantung pada besi, seperti katalase dan superoksida dismutase, karena stres oksidatif dapat memperburuk resistensi insulin. Senyawa kompleks logam Fe yang melibatkan asam amino sebagai agen potensial sedang dikaji kemampuannya dalam mengatur kadar glukosa darah (Smith, 2021). Beberapa asam amino memiliki sifat antioksidan yang dapat membantu penyerapan besi lebih terkontrol, sehingga dapat mengurangi efek merugikan dari kelebihan besi (Johnson *and* Lee, 2020). Studi lain menunjukkan bahwa kompleks besi dengan asam amino mampu meningkatkan kinerja sel β pankreas dan merangsang produksi insulin (Doe *et al.*, 2022). Penelitian Yani (2024) melaporkan bahwa logam Fe(II) yang disintesis dengan asam amino leusin mampu menurunkan kadar gula darah pada mencit sebesar 88%. Selain Fe(II), Fe(III) juga dapat disintesis dengan asam amino yang berperan sebagai antidiabetes. Kompleks Fe(III) dianggap memiliki stabilitas termodinamik yang lebih tinggi dan potensi toksisitas lebih rendah menjadikannya pilihan yang lebih aman dalam konteks medis, termasuk terapi diabetes. Kompleks Fe(III) memiliki stabilitas yang lebih tinggi dan risiko toksisitas jangka panjang yang rendah, sehingga menunjukkan bahwa kompleks Fe(III) mampu mempertahankan aktivitas biologisnya dalam lingkungan tubuh yang kompleks (Chen *et al.*, 2022). Fe(III) dapat disintesis menggunakan asam amino isoleusin yang berperan sebagai antidiabetes.

Isoleusin adalah dua jenis asam amino esensial kelompok BCAA (*Branched-Chain Amino Acids*) yang memiliki struktur bercabang. Kedua asam amino ini memiliki peran penting dalam pengaturan metabolisme energi dan sensitivitas insulin, yang dapat membantu menurunkan diabetes. Isoleusin dapat meningkatkan kemampuan otot dalam penyerapan glukosa, yang merupakan kunci utama dalam pengendalian kadar gula darah.

Berdasarkan uraian di atas, pada penelitian ini dilakukan sintesis senyawa kompleks menggunakan logam Fe(III) dengan ligan asam amino isoleusin. Senyawa kompleks yang dihasilkan dikarakterisasi menggunakan instrumen spektrofotometer *Uv-Vis* dan spektrofotometer IR, serta uji bioaktivitas pada mencit jantan secara *in vivo*. Senyawa kompleks diuji secara komputasi menggunakan *Swiss ADME* dan *Pre ADMET* untuk memprediksi potensi sebagai obat antidiabetes.

1.2. Tujuan Penelitian

Adapun tujuan dilakukannya penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Mendapatkan senyawa kompleks Fe(III) dengan asam amino isoleusin dengan metode refluks.
2. Mengkarakterisasi senyawa kompleks Fe(III)-Isoleusin menggunakan spektrofotometer *Uv-Vis* dan IR.
3. Memperoleh dosis senyawa Fe(III)-Isoleusin yang efektif sebagai obat antidiabetes pada mencit jantan.
4. Menguji farmakokinetik senyawa kompleks Fe(III)-Isoleusin sebagai obat antidiabetes.

1.3. Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian ini mendapatkan kompleks Fe(III) dengan asam amino isoleusin sebagai antidiabetes dan potensinya sebagai kandidat obat antidiabetes secara komputasi.

II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus merupakan kondisi metabolisme yang terganggu secara genetik dan klinis. Diabetes mellitus adalah penyakit degeneratif dan tidak menular dengan jumlah yang terus meningkat (Haryati dkk., 2023). Jumlah kasus penyakit ini terus meningkat, diiringi dengan perkembangan dalam diagnosis dan terapi. Di kalangan masyarakat luas, penyakit ini lebih dikenal sebagai penyakit gula atau kencing manis (*World Health Organization*, 2022).

Diabetes mellitus terbagi menjadi dua tipe, yaitu diabetes tipe 1 dan diabetes tipe 2. Diabetes tipe 1 merupakan penyakit autoimun yang disebabkan oleh penghancuran sel-sel β pankreas, yang bertugas menghasilkan hormon insulin oleh sistem imun tubuh (Atkinson *et al.*, 2014). Diabetes tipe 2 merupakan kondisi yang ditandai oleh gangguan sekresi insulin, resistensi insulin, dan dipengaruhi oleh faktor lingkungan seperti obesitas, pola makan tidak sehat, serta usia. Resistensi insulin dapat dicegah dan diatasi dengan meningkatkan jumlah insulin yang disekresikan oleh sel beta pankreas. Kadar glukosa dalam darah akan naik dan memicu perkembangan diabetes tipe 2 apabila jumlah sel beta tidak mampu mengimbangi peningkatan kebutuhan insulin (Lestari dkk., 2021). Kasus diabetes mellitus di seluruh dunia didominasi oleh diabetes tipe 2 yang diakibatkan oleh kurangnya aktivitas fisik dan pola makan yang tidak sehat (Cholifah dkk., 2016).

Berdasarkan *American Diabetes Association* (2020), diabetes dapat didiagnosis dengan melakukan pengukuran kadar glukosa darah menggunakan metode seperti tes glukosa darah puasa, tes toleransi glukosa oral, dan pengukuran hemoglobin terglikasi. Metode-metode ini memberikan gambaran yang jelas mengenai kontrol

gula darah dalam jangka panjang. Kadar glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dL atau HbA1c $\geq 6,5\%$ menjadi indikator utama untuk diagnosis diabetes. Penderita diabetes akan diberikan terapi meliputi memperbaiki pola makan, aktivitas fisik, konsumsi obat, dan melakukan terapi alternatif seperti *metallotherapy* (Chaudhury *et al.*, 2020).

2.2. Metallotherapy

Metallotherapy merupakan salah satu terapi yang digunakan untuk mengatasi berbagai penyakit, seperti diabetes (Maanvizhi *et al.*, 2014). *Metallotherapy* melakukan pendekatan alternatif dengan memanfaatkan kompleks logam dan ligan dalam pengobatannya. Cara kerja *metallotherapy* adalah dengan meningkatkan respon tubuh terhadap insulin (Sahu *et al.*, 2020). Logam yang berikatan pada suatu ligan dapat memberikan berbagai sifat berdasarkan keadaan oksidasi, jumlah dan serta geometri kompleksnya. Logam-logam yang digunakan pada *metallotherapy* adalah seng, magnesium, kobalt dan besi (Maanvizhi *et al.*, 2014). Kompleks logam Fe dapat dijadikan sebagai obat diabetes tipe 2 karena memiliki kemampuan dalam meningkatkan produksi insulin.

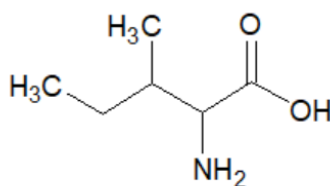
2.3. Besi (Fe)

Besi merupakan mineral esensial yang memiliki peran penting dalam tubuh manusia. Besi berperan penting pada transportasi oksigen sebagai komponen hemoglobin dan terlibat dalam metabolisme energi sistem imun (Andrews, 2010). Besi mampu menurunkan kadar gula darah pada penderita diabetes dengan cara mengurangi sekresi insulin pada sel β pankreas, yang ditunjukkan dengan peningkatan resistensi insulin (Khan *et al.*, 2018). Penelitian yang telah dilakukan oleh Khan *et al.*, (2018) menunjukkan bahwa kadar glukosa darah pada mencit yang diinduksi diabetes mengalami penurunan secara signifikan setelah diberikan suplemen besi. Suplemen besi bekerja dengan cara meningkatkan sensitivitas insulin. Penelitian ini memberikan gambaran mengenai potensi besi sebagai agen

antidiabetes, sehingga dapat dilakukan sintesis besi dengan asam amino seperti isoleusin yang memiliki kemampuan untuk menurunkan kadar glukosa darah.

2.4. Isoleusin

Isoleusin merupakan salah satu asam amino esensial yang tidak dapat diproduksi oleh tubuh manusia, sehingga membutuhkan asupan dari luar tubuh (Wu, 2009). Isoleusin berfungsi dalam sintesis protein, pembentukan otot, pengaturan kadar gula darah, pemulihan otot pasca latihan fisik, dan meningkatkan imunitas tubuh (Phillips, 2012). Pada penderita diabetes, isoleusin mampu mengatur proses metabolisme yang berhubungan dengan metabolisme glukosa dengan mempengaruhi homeostasis energi, sehingga mampu mengurangi risiko peningkatan diabetes tipe 2 (Zhang *et al.*, 2017). Struktur isoleusin dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Struktur Isoleusin

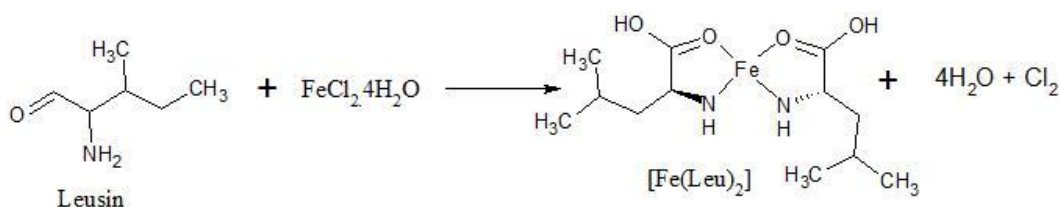
Penelitian yang dilakukan oleh Zhang *et al.*, (2017) menyebutkan bahwa pemberian isoleusin dalam bentuk suplemen mampu meningkatkan sensitivitas insulin dengan mengatur kadar glukosa darah lebih efektif. Hewan yang diberikan isoleusin mengalami penurunan kadar glukosa darah dan peningkatan toleransi glukosa, sehingga isoleusin berpotensi sebagai asam amino yang mampu mengelola diabetes

2.5. Sintesis Senyawa Kompleks

Senyawa kompleks terbentuk melalui interaksi antara ligan berupa ion bebas, yang berikatan dengan atom pusat melalui ikatan kovalen koordinasi. Ikatan terjadi ketika ligan dan atom pusat saling berbagi pasangan elektron bebas yang

berasal dari ligan (Pfennig, 2015). Sintesis senyawa kompleks dilakukan dengan mencampurkan larutan ion logam dan ligan pada suhu tertentu dengan menggunakan rasio molar antara logam dan ligan. Hasil dari sintesis ini, pola hibridisasi yang berbeda dapat diperoleh tergantung pada jenis ligan yang digunakan. Sintesis senyawa kompleks dilakukan pada suhu ruang menggunakan pelarut tertentu yang dapat melarutkan ion logam dan ligan, baik dengan pemanasan maupun tanpa pemanasan pada suhu tertentu (Salsabila, 2023).

Yani (2024) telah mensintesis senyawa kompleks Fe(II) dengan asam amino leusin menggunakan rasio perbandingan 1:2 molar (logam dan ligan) menghasilkan senyawa kompleks $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$. Reaksi yang terjadi dapat dilihat pada Gambar 2.



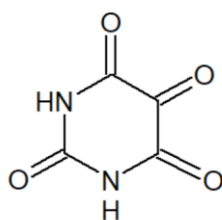
Gambar 2. Reaksi Pembentukan Senyawa Kompleks Fe(II)-leusin

Dalam sintesis kompleks Fe(II)-leusin menghasilkan padatan berwarna orange kecoklatan dengan berat 0,217 gram. Pada penelitian ini kompleks Fe(III) disintesis dengan asam amino isoleusin membentuk senyawa kompleks. Senyawa kompleks yang terbentuk diuji terhadap hewan percobaan untuk mengetahui bioaktivitas dalam menurunkan kadar gula darah yang tinggi akibat diinduksi aloksan.

2.6. Aloksan

Aloksan merupakan senyawa yang secara luas digunakan sebagai agen diabetogenik dalam studi eksperimental untuk mengevaluasi efektivitas senyawa antidiabetes, baik berupa zat murni maupun ekstrak tumbuhan. Senyawa ini pertama kali diisolasi oleh Brugnatelli pada tahun 1818, dan struktur serta karakteristiknya dideskripsikan oleh Frederick Wöhler dan Justus Liebig pada tahun 1838. Penggunaan aloksan sebagai agen penginduksi diabetes pada hewan

laboratorium pertama kali dilaporkan oleh Dunn dan McLetchie, yang berhasil menginduksi kondisi diabetes pada kelinci melalui kerusakan sel beta pankreas. Proses nekrosis sel beta akibat paparan aloksan diketahui terjadi melalui mekanisme pembentukan radikal bebas secara berlebihan. Aloksan kemudian digunakan secara luas untuk menginduksi diabetes pada hewan pengerat seperti tikus dan mencit (Wulandari dkk., 2024). Struktur aloksan dapat dilihat pada Gambar 3.



Gambar 3. Struktur Senyawa Aloksan

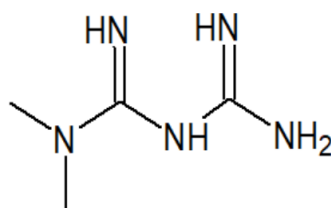
Aloksan dapat diangkut ke dalam sel beta pankreas melalui protein pengangkut glukosa jenis GLUT2 (*Glucose Transporter Type 2*). Tingginya ekspresi GLUT2 pada sel beta memungkinkan aloksan terakumulasi secara selektif di dalam sel tersebut. Kadar glukosa yang meningkat dapat diturunkan menggunakan obat yang efektif, seperti metformin. Aloksan mengalami proses redoks dengan glutathione yang menghasilkan senyawa dialurat sebagai hasil reduksinya, setelah berada di dalam sel beta pankreas. Dialurat kemudian mengalami reaksi autooksidasi yang memicu pembentukan radikal superoksida dan senyawa hidrogen peroksida. Hidrogen peroksida akan diubah menjadi radikal hidroksil yang sangat reaktif, dengan bantuan ion logam melalui reaksi Fenton. Radikal ini menyebabkan stres oksidatif yang merusak berbagai komponen penting dalam sel seperti DNA, protein, dan lipid, sehingga memicu kematian sel beta melalui mekanisme nekrosis (Lenzen, 2008). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Edebor and Fasanmade (2019), pemberian aloksan pada tikus Wistar yang sebelumnya telah diberi fruktosa menyebabkan peningkatan signifikan pada kadar glukosa darah puasa, yakni mencapai $378,3 \pm 40,0$ mg/dL, sedangkan kelompok kontrol hanya menunjukkan kadar $60,8 \pm 2,5$ mg/dL. Hasil ini mengindikasikan bahwa aloksan memiliki efektivitas tinggi sebagai agen pemicu hiperglikemia

pada hewan uji. Kadar glukosa yang meningkat dapat diturunkan menggunakan obat yang efektif, seperti metformin.

2.7. Metformin

Metformin adalah obat yang berfungsi untuk memperbaiki insulin dalam tubuh dengan cara mengurangi resistensi insulin. Obat ini menjadi pilihan pertama sebagai agen obat pada penderita diabetes mellitus tipe 2 (Tandra, 2017).

Metformin bekerja dengan menurunkan produksi gula oleh organ hati dengan cara menghambat siklus pernapasan mitokondria pada sel hati yang akan mengaktifkan enzim AMP-Kinase. Metformin juga akan menghambat enzim *mitochondrial glycerol-3-phosphate dehydrogenase* (mGPDG) yang merupakan mediator aktivitas glukagon (Herawati dkk., 2021). Struktur metformin dapat dilihat pada Gambar 4.



Gambar 4. Struktur Senyawa Metformin

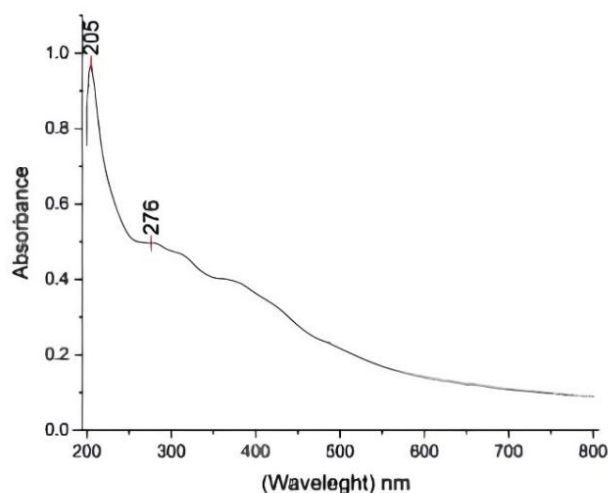
Penelitian yang dilakukan oleh Fujita *et al.*, (2010), menjelaskan bahwa pemberian metformin secara signifikan terhadap mencit diabetes dapat menurunkan kadar glukosa darah. Dosis metformin (200 atau 400mg/kg) mampu menurunkan kadar glukosa darah dalam beberapa jam, efek ini tergantung tingkat dosis yang diberikan. Pengobatan diabetes jangka panjang dengan metformin menghasilkan penurunan yang lebih besar pada kadar glukosa puasa. Metformin meningkatkan efektivitas insulin pada mencit diabetes dengan mengaktifkan jalur AMPK. Kadar insulin juga dapat ditingkatkan dengan mensintesis kompleks logam dengan asam amino dengan metode refluks, kemudian dikarakterisasi menggunakan spektrofotometer Uv-Vis dan spektrofotometer IR.

2.8. Karakterisasi Senyawa Kompleks

Karakterisasi senyawa kompleks bertujuan untuk mengetahui pergeseran panjang gelombang senyawa kompleks dan mengetahui adanya serapan gugus fungsi pada masing-masing senyawa. Senyawa kompleks yang telah disintesis dari logam dan ligan pada penelitian ini akan dikarakterisasi spektrofotometer Uv-Vis dan spektrofotometer IR.

2.8.1. 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 p0. Sinar *ultraviolet* jauh memiliki rentang panjang gelombang $\pm 10\text{-}200$ nm, sedangkan *ultraviolet* dekat memiliki rentang panjang gelombang $\pm 200\text{-}400$ nm (Suhartati, 2017). Pada penelitian yang telah dilakukan oleh Yani (2024), senyawa kompleks Fe(II)-leusin dikarakterisasi menggunakan spektrofotometer Uv-Vis. Karakterisasi senyawa kompleks Fe(II)-leusin dengan spektrofotometer Uv-Vis dilakukan untuk melihat pergeseran panjang gelombang senyawa Fe(II) setelah direaksikan dengan leusin dapat dilihat pada Gambar 5.



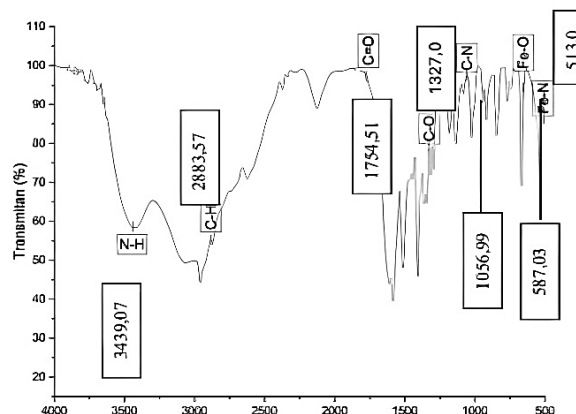
Gambar 5. Spektrum Uv-Vis Senyawa Kompleks Fe(II)-leusin

Berdasarkan Gambar 5. terdapat serapan senyawa Fe(II)-leusin pada panjang gelombang 276 nm yang lebih rendah dibandingkan dengan senyawa $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$. Perbedaan ini disebabkan oleh adanya elektron-elektron tereksitasi sehingga mempengaruhi nilai absorbansi senyawa yang diujikan, selain karakterisasi spektrofotometer d digunakan juga spektrofotometer IR untuk melihat serapan gugus fungsi pada senyawa kompleks.

2.8.2. 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 radiasi IR menyebabkan berbagai gerakan molekul dalam molekul, yang menciptakan momen dipol bersih. Wilayah IR terletak di antara ujung elektromagnetik yang terlihat dan gelombang mikro spektrum radiasi. Analisis IR bertujuan untuk memperkirakan gugus fungsi yang terdapat pada senyawa kompleks dan mengetahui pergeseran gugus fungsi dari ligan awal dengan senyawa kompleks yang terbentuk (Aziz dkk., 2021). Pada penelitian yang telah dilakukan oleh Yani

(2024), menunjukkan adanya serapan gugus fungsi seperti NH, CH, dan lain sebagainya, dapat dilihat pada Gambar 6.



Gambar 6. Puncak Serapan IR senyawa kompleks Fe(II)-leusin

Berdasarkan Gambar 6. senyawa kompleks Fe(II)-leusin terdapat puncak O-H pada daerah 2880 cm^{-1} , serapan C=O terdapat pada puncak 1754 cm^{-1} .

Serapan C-N terdapat pada daerah serapan $1280\text{--}1050\text{ cm}^{-1}$ dan serapan C-O pada daerah 1327 cm^{-1} . Senyawa kompleks yang telah dikarakterisasi selanjutnya dapat diinduksi kepada hewan mencit jantan untuk dilakukan uji bioaktivitasnya.

2.9. Mencit (*Mus Musculus L.*)

Mencit (*Mus musculus L.*) adalah hewan kecil dari kelas mamalia yang umum digunakan pada saat melakukan penelitian. Penggunaan mencit sering digunakan dalam penelitian ilmiah terutama dalam penelitian biologi, genetika, toksikologi, patologi, histopatologi dan bidang lainnya. Mencit dapat ditemukan di seluruh dunia dan dapat hidup diberbagai habitat. Mereka memiliki siklus hidup yang cepat dengan masa hidup relatif singkat, dan bereproduksi dengan cepat sehingga memiliki jumlah keturunan yang banyak. Mencit sebagai hewan omnivora, dapat mengkonsumsi segala jenis makanan termasuk biji-bijian, buah-buahan, serangga dan makanan lainnya. Faktor-faktor tersebut menjadikan mencit digunakan sebagai hewan laboratorium (Khairani dkk., 2024). Menurut Rejeki dkk., (2018), mencit ditunjukkan pada Gambar 7.



Gambar 7. Mencit

Adapun mencit dapat diklasifikasikan sebagai berikut.

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

Senyawa kompleks organologam dengan ligan asam amino mampu meningkatkan kadar hormon insulin pada mencit. Penelitian yang dilakukan oleh Rahman *et al.*, (2021), menunjukkan bahwa pemberian senyawa kompleks ini dapat menaikkan sekresi insulin yang berkontribusi dalam mengatur kadar gula darah. Efek ini berhubungan dalam konteks pengobatan diabetes, karena peningkatan insulin mampu menurunkan hiperglikemia dan memperbaiki metabolisme glukosa di dalam tubuh. Sebelum dilakukan uji bioaktivitas senyawa kompleks pada mencit, obat tersebut harus terlebih dahulu diuji menggunakan metode komputasi untuk menentukan farmakokinetiknya.

2.10. Penentuan Farmakokinetik Obat

Penentuan farmakokinetik obat merupakan analisis yang dilakukan untuk memahami proses obat dalam tubuh. Proses tersebut mencakup penyerapan obat pada aliran darah, pendistribusian obat ke berbagai jaringan, metabolisme obat agar lebih mudah dikeluarkan, dan ekskresi obat oleh tubuh. Pemahaman farmakokinetik membantu peneliti dan dokter dalam menentukan dosis yang tepat, memprediksi interaksi obat, dan memastikan efektivitas obat dalam pengobatan. Metode ini mampu memprediksi farmakokinetik obat tanpa harus dilakukan uji *in vivo*. Penelitian ini menggunakan *Lipinski Rule of Five*, *Swiss ADME*, dan *Pre ADMET*, serta uji toksisitas senyawa secara *in silico*.

2.10.1. *Lipinski Rule of Five*

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

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

Menurut *Lipinski Rule of Five*, obat yang aktif secara oral dapat memiliki tidak lebih dari satu pelanggaran terhadap kondisi ini. Nama "aturan lima" berasal dari fakta bahwa semua kondisi memiliki kelipatan lima sebagai kondisi determinan (*Lipinski et al.*, 2004). Adapun website yang digunakan untuk mengakses *Lipinski Rule of Five* adalah sebagai berikut: [Lipinski Rule of Five \(scfbio-iitd.res.in\)](http://scfbio-iitd.res.in)

2.10.2. *Swiss ADME* dan *Pre-ADMET*

Analisis ADME adalah website yang digunakan untuk menentukan sifat fisikokimia dan farmakokinetik dari senyawa kimia, termasuk senyawa kompleks dengan ligan asam amino. Analisis ADME akan menunjukkan potensi bioavailabilitas yang tinggi berdasarkan parameter ADME, meliputi toksisitas yang rendah dan interaksi yang menguntungkan target biologis.

Pre-ADMET adalah metode prediksi yang digunakan untuk mengidentifikasi sifat farmakokinetik dan toksikologi dari senyawa kompleks sebelum melakukan uji biologis. Proses identifikasi ini sangat penting karena membantu peneliti dalam pengembangan obat antidiabetes dengan menurunkan risiko kegagalan uji klinis sebelum diuji pada hewan atau manusia (Ferreira *and* Andricopulo, 2019).

Adapun website untuk mengakses *Swiss ADME* dan *Pre-ADMET* adalah sebagai berikut: *SwissADME* dan <https://preadmet.webservice.bmdrc.org>

2.10.3. Uji Toksisitas

Toksisitas bahan kimia dapat dianalisis menggunakan perangkat lunak protox yang sangat diperlukan untuk memprediksi tingkat toksisitas bahan kimia yang mungkin berbahaya bagi manusia, hewan, tumbuhan, dan lingkungan.

Penggunaan model toksisitas *in silico*, seperti protox bertujuan untuk memprediksi efek toksik suatu bahan kimia, sehingga meminimalkan waktu, kebutuhan untuk pengujian hewan, dan biaya terkait. Uji protox penting dilakukan pada senyawa kompleks dengan ligan asam amino guna memastikan senyawa tersebut tidak menimbulkan efek samping yang berbahaya (Banerjee *et al.*, 2018).

Parameter toksisitas analisis pada protox meliputi hepatotoksisitas, karsinogenesis, imunotoksisitas, mutagenesis, dan sitotoksisitas. Adapun website yang digunakan untuk mengakses protox adalah sebagai berikut:

ProTox-3.0 - Prediction of TOXicity of chemicals (charite.de)

III. METODE PERCOBAAN

3.1. Waktu dan Tempat

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Oktober 2024-April 2025. Sintesis senyawa kompleks dan karakterisasi spektrofotometer Uv-Vis dilakukan di Laboratorium Kimia Anorganik/Fisik FMIPA Universitas Lampung. Karakterisasi menggunakan spektrofotometer IR dilakukan di Laboratorium Terpadu Institut Teknologi Sumatera. Pengujian aktivitas antidiabetes terhadap mencit dilakukan di Unit Pengelolaan Hewan Percobaan Jurusan Biologi FMIPA Universitas Lampung.

3.2. Alat dan Bahan

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah gelas ukur, gelas beaker 50 mL, Erlenmeyer, labu leher tiga, neraca analitik, klem dan statif, *hot plate stirrer*, pengaduk *magnetic stirrer*, pipet tetes, seperangkat alat refluks, *thermometer*, *cutter*, pH meter, spuit 1 cc, perlengkapan kandang, *force feeding needle* (sonde lambung), *disposable syringe*, alat ukur gula darah, strip glukosa, *freezdryer*, *alcohol swabs*, spektrofotometer UV-Vis, dan spektrofotometer IR.

Adapun bahan-bahan yang digunakan adalah hewan uji mencit jantan, logam $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, Isoleusin, aquades, NaOH, NaCl 0,9%, Aloksan, Metformin, air minum, dan pakan mencit.

3.3. Sintesis Senyawa Kompleks

Metode yang digunakan dalam penelitian ini menggunakan prosedur yang sudah dilakukan sebelumnya oleh (Ambarwati dkk., 2021).

3.3.1. Sintesis Fe(III)-Isoleusin

Pembuatan senyawa kompleks [Fe(III)-Isoleusin] menggunakan rasio 1:3 (logam:ligan) berdasarkan hasil reaksi. Sintesis ini dilakukan dengan cara dilarutkan $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0,27 g, 1 mmol) dalam 25 mL aquades dan asam amino Isoleusin (0,39 g, 3 mmol) dilarutkan dalam 25 mL aquades, kedua larutan tersebut dicampurkan. Campuran tersebut direfluks pada suhu 60°C dengan variasi waktu (1, 2, 3, dan 4) jam. Senyawa kompleks yang sudah didapatkan waktu optimumnya, kemudian disintesis kembali dengan penambahan NaOH untuk mendapatkan variasi pH (4, 5, 6, dan 7), kompleks dengan pH optimum kemudian di *freeze-dry* selama 24 jam. Senyawa kompleks hasil sintesis ditimbang hingga didapat berat konstan.

3.4. Karakterisasi Senyawa Kompleks

Karakterisasi senyawa $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, isoleusin, senyawa kompleks [Fe(III)-Isoleusin] menggunakan spektrofotometer Uv-Vis dan spektrofotometer IR. Panjang gelombang yang digunakan pada spektrofotometer UV-Vis adalah 200-700 nm, sedangkan bilangan gelombang yang digunakan pada spektrofotometer IR adalah $4000\text{-}400\text{ cm}^{-1}$.

3.5. Rancangan Penelitian

Rancangan penelitian yang digunakan adalah Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan 15 kelompok perlakuan hewan uji. Berikut bentuk Rancangan Acak Lengkap (RAL) yang akan dilakukan pada penelitian ini.

Tabel 1. Rancangan Acak Lengkap (RAL)

Kelompok Perlakuan		Ulangan		Total Ulangan	
		1	2	3	
Kontrol	N	K(n)U ₁	K(n)U ₂	K(n)U ₃	3
	(+)	K(+)PU ₁	K(+)PU ₂	K(+)PU ₃	3
	(-)	K(-)NU ₁	K(-)NU ₂	K(-)NU ₃	3
Fe(III)-Ile	Fe-Ile 1	Fe-Ile 1U ₁	Fe-Ile 1U ₂	Fe-Ile 1U ₃	3
	Fe-Ile 2	Fe-Ile 2U ₁	Fe-Ile 2U ₂	Fe-Ile 2U ₃	3
	Fe-Ile 3	Fe-Ile 3U ₁	Fe-Ile 3U ₂	Fe-Ile 3U ₃	3
Fe	Fe 1	Fe 1U ₁	Fe 1U ₂	Fe 1U ₃	3
	Fe 2	Fe 2U ₁	Fe 2U ₂	Fe 2U ₃	3
Ile	Ile 1	Ile 1U ₁	Ile 1 U ₂	Ile 1U ₃	3
	Ile 2	Ile 2U ₁	Ile 2U ₂	Ile 2U ₃	3
Total Kelompok Perlakuan		10	10	10	30

Keterangan :

K(n) = Kontrol Normal Fe-Ile = Dosis Besi Isoleusin

K(+) = Kontrol Positif Fe = Dosis Besi

K(-) = Kontrol Negatif Ile = Dosis Isoleusin

3.6. Uji Aktivitas Antidiabetes secara *In Vivo* (Metode Oral)

Disiapkan mencit putih jantan (*Mus musculus* L.) sebanyak 45 ekor yang memiliki aktivitas normal dengan umur sekitar 2-3 bulan dan berat badan 27-33 gram.

Sebanyak 45 ekor mencit jantan sebelum diinduksi dipuasakan terlebih dahulu selama 24 jam, namun tetap diberi minum. Mencit jantan diinduksi aloksan (agen hiperglikemik) yang dilarutkan dengan NaCl 0,9% sebanyak 3 kali dalam seminggu dengan menggunakan metode subkutan. Mencit jantan yang telah diinduksi aloksan diuji sebagai kontrol negatif, kontrol positif, dan penelitian uji bioaktivitas logam Fe(III)-isoleusin, serta uji kontrol normal pada mencit jantan yang tidak diinduksi aloksan.

Mencit jantan diabetes mellitus yang dilakukan penelitian menggunakan senyawa Fe(III)-isoleusin dibagi menjadi kelompok yaitu:

- Kelompok 1 mencit jantan diabetes mellitus diberi senyawa Fe(III)-isoleusin sebanyak 50µg/berat badan/hari (dosis I).

- b. Kelompok 2 mencit jantan diabetes mellitus diberi senyawa Fe(III)-isoleusin sebanyak 100µg/berat badan/hari (dosis II).
- c. Kelompok 3 mencit jantan diabetes mellitus diberi senyawa Fe(III)-isoleusin sebanyak 200µg/berat badan/hari (dosis III).

Mencit jantan diabetes mellitus yang dilakukan penelitian menggunakan kelompok kontrol dibagi menjadi 3 kelompok yaitu:

- a. Kelompok kontrol normal (N): hanya diberi pakan berupa pelet dan air minum secukupnya.
- b. Kelompok kontrol positif (K+): diinduksi aloksan sebanyak 3 kali selama 7 hari dan diberi metformin.
- c. Kelompok kontrol negatif (K-): hanya aloksan sebanyak 3 kali selama 7 hari.

Pemberian senyawa kompleks pada mencit jantan dilakukan harian per oral menggunakan jarum suntik oral. Padatan senyawa senyawa Fe(III)-isoleusin d dilarutkan dalam akuades. Mencit-mencit jantan tersebut diambil darahnya menggunakan metode intra vena dan diukur kadar gula darahnya menggunakan glukometer. Kadar gula darah mencit jantan yang diukur adalah kadar gula darah sebelum perlakuan, pada hari ke-7 sesudah diinduksi, dan tiap minggu selama 28 hari. Data berdistribusi normal dilanjutkan dengan uji *one-way* ANOVA pada taraf $\alpha = 5\%$ untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan rata-rata kadar glukosa darah diantara 18 kelompok perlakuan. Jika terdapat perbedaan yang signifikan dilanjutkan dengan uji BNT (Beda Nyata Terkecil) pada taraf $\alpha = 5\%$ untuk melihat lebih jelas perbedaan antar kelompok perlakuan. Penelitian keseluruhan aktivitas diabetes *in vivo* dinyatakan sebagai penurunan glukosa (% GL) yaitu (Budiasih dan Pertiwi, 2015):

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

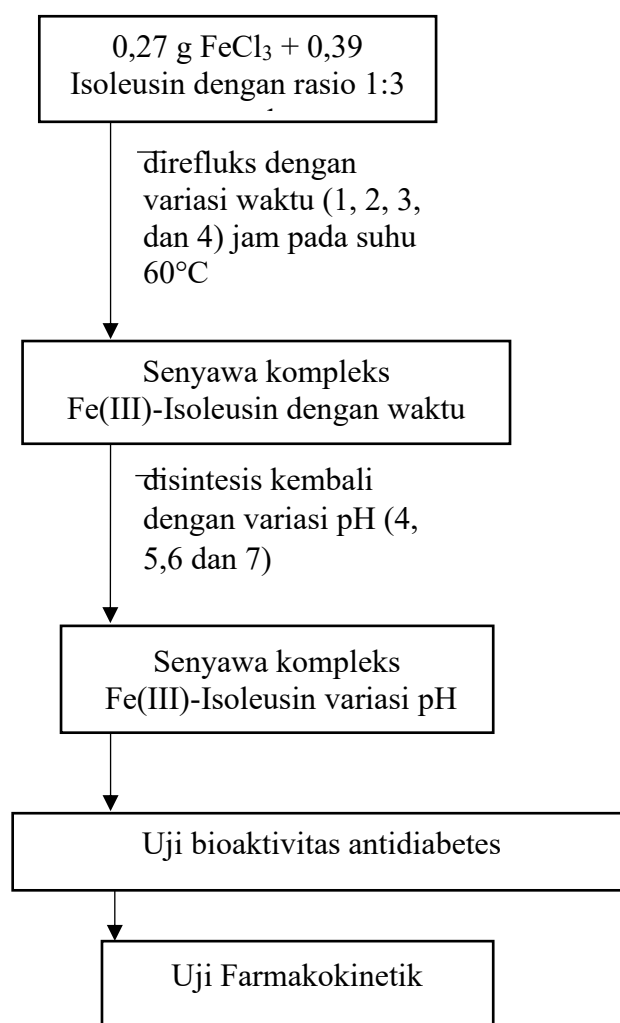
3.7. Uji Farmakokinetik

Farmakokinetik adalah salah satu uji yang dikerjakan secara komputasi yang dapat mengkarakterisasi kinerja obat di dalam tubuh. Evaluasi kandidat obat

umumnya dilakukan melalui analisis sifat kemiripan dengan obat (*drug-likeness*) dan profil penyerapan, distribusi, metabolisme, sekresi, dan toksisitasnya (ADMET). Evaluasi sifat mirip obat secara umum dilakukan berdasarkan aturan *Lipinski (rule of five)* sedangkan prediksi ADMET dapat memberikan informasi mengenai bioavailabilitas oral, permease sel, metabolisme, eliminasi, dan toksisitas yang menjadi karakteristik farmakokinetik dan farmakodinamik dari sebuah molekul obat (Kalita *et al.*, 2019).

3.8. Diagram Alir Penelitian

Berdasarkan seluruh proses prosedur di atas, maka dapat dirangkum ke dalam bentuk diagram alir sebagai pada Gambar 8.



Gambar 8. Diagram Alir Penelitian

V. SIMPULAN DAN SARAN

5.1. Simpulan

Simpulan dari hasil penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Hasil sintesis senyawa kompleks Fe(III)-isoleusin kondisi optimum pada waktu 4 jam dan pH 5, berupa padatan berwarna kecoklatan dengan rendemen sebesar 82%.
2. Karakterisasi menggunakan spektrofotometer Uv-Vis terdapat dua serapan maksimum pada 232 dan 465nm untuk senyawa kompleks Fe(III)-isoleusin. Hasil karakterisasi senyawa kompleks menggunakan spektrofotometer IR menunjukkan terbentuknya senyawa kompleks Fe(III)-isoleusin yang ditandai dengan serapan pada Fe-O dan Fe-N, serta gugus fungsi C=O, C-O, C-H, C-C, dan N-H.
3. Dosis efektif senyawa kompleks Fe(III)-isoleusin dalam menurunkan kadar glukosa darah mencit jantan adalah dosis 200 $\mu\text{g/KgBB}$ yang memberikan efek hipoglikemik sebesar 63,17% untuk kompleks Fe(III)-isoleusin. Tidak ditemukan kerusakan morfologis pada organ vital mencit jantan yang diberi senyawa kompleks tanpa induksi aloksan.
4. Senyawa kompleks Fe(III)-isoleusin memenuhi kriteria pengujian secara farmakokinetik sehingga berpotensi menjadi kandidat obat antidiabetes.

5.2. Saran

Adapun saran untuk penelitian selanjutnya adalah sebagai berikut:

1. Penggunaan agen penginduksi hiperglikemia pada mencit jantan sebaiknya mempertimbangkan alternatif lain selain aloksan untuk memperoleh data yang lebih representatif dan menghindari efek samping spesifik dari aloksan.
2. Penelitian selanjutnya direkomendasikan untuk menggunakan jenis logam lain serta ligan asam amino yang berbeda guna mengeksplorasi kemungkinan terbentuknya kompleks-kompleks baru dengan potensi aktivitas biologis yang bervariasi.

DAFTAR PUSTAKA

- Ambarwati, Y., Firguna, D.S., Bahri, S., Laila, A., and Hadi, S. 2021. Synthesis of Cr(II)-Aspartate and Cu(II)-Aspartate Complexes as Antidiabetic Compound. *Indonesian Journal of Pharmacy*. 32(4) : 539-547.
- American Diabetes Association (ADA). 2020. *Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes*. 43:14-31.
- Andrews, N. C. 2010. Anemia of inflammation: a new look at an old disease. *Nature Reviews Immunology*. 10(11) : 761-769.
- Atkinson, M. A., Eisenbarth, G. S., and Michels, A. W. 2014. Type 1 diabetes. *The Lancet*. 383(9911) : 69-82.
- Aziz, D., Suhartana., dan Sriyanti. 2021. Aplikasi Ligan NH₃ dan Fenantrolin pada Pembentukan Kompleks Kobalt sebagai Atom Pusat: Alternatif Dekonsentrasi Kobalt dalam Air Limbah. *Journal of EnvIRonmental Chemistry*. 1(2) : 57-61.
- Badan Penyelenggara Jaminan Sosial Kesehatan. (2018). *Panduan Praktik Klinis bagi Fasilitas Kesehatan Tingkat Pertama: Tata Laksana Diabetes Mellitus*. Jakarta.
- Banerjee, P., Eckert, A. O., Schrey, A. K., and Preissner, R. 2018. ProTox-II: A webserver for the prediction of toxicity of chemicals. *Nucleic Acids Research*. 46(1) : 257-263.
- Baumler, Stephen M., Hartt, W., and Allen H. 2019. Hydration of Ferric Chloride and Nitrate in Aqueous Solutions: Water-mediated Ion Pairing Revealed by Raman Spectroscopy. *Journal of Physical Chemistry*. 35(21):19172-19180.
- Bitew, M., Desalegn, T., Demissie, T., Belayneh, A., Endale, M., and Eswaramoorthy, R. 2021. Pharmacokinetics and Drug-Likeness of antidiabetic flavonoids: Molecular docking and DFT study. *PLOS ONE*. 16(12) : 1-22
- Budiasih, M., & Pertiwi, A. 2015. Pengaruh Penggunaan Ekstrak Herbal terhadap Regulasi Gula Darah pada Penderita Diabetes Tipe 2. *Jurnal Kesehatan Indonesia*. 10(2) : 45-52.
- Chaudhury, A., Duvoor, C., Dendi, R., Sena, V., Kraleti, S., Chada, A., and Mirza, W. 2020. Clinical review of antidiabetic medications: A comprehensive update. *Diabetes Therapy*. 11(4) : 739-755.

- Chen, S., An, L., and Yang S. 2022. Low-Molecular-Weight Fe(III) Complexes for MRI Contrast Agents. *Journal Molecules*. 27(14) : 1-17.
- Cheng, F., Zhou, W., Shen, J., Wu, Z., Liu, G., Lee, P. and Tang, Y. 2012. AdmetSAR: a Comprehensive Source and Free Too for Assessment of Chemical ADMET Properties. *Journal Chemical Information Model*. 52(11): 3099-3105.
- Chidinma, I., Ugochukwu, N., Dennis, N., Onouha, C., Nelly, E., and Ozoemena, O. 2024. Comparative Evaluation of Diabetes Complication Using Lier Function Parameters as Indices between Male and Female Alloxan Induced Diabetic Rats. *International Journal of Tropical Disease and Health*. 45(7):166-177.
- Cholifah, N., Azizah, N., dan Indanah. 2016. Hubungan Antara Pola Makan dan Aktivitas Fisik dengan Kadar GDS pada Pasien Diabetes Mellitus (DM) Tipe (II) di Puskesmas Mayong II Jepara Tahun 2015. *Jurnal Ilmu Keluarga dan Konsumen*. 7(2) : 1-79.
- Daina, A., Michielin, O., and Zoete, V. 2017. SwissADME: A Free WebTool to Evaluate Pharmacokinetics, Drug-Likeness and Medicinal Chemistry Friendliness of Small Molecules. *Scientific Reports*. 7(42):1-13.
- Denisov, I., Makris, T., Sligar, S., Iand Schlichting I. 2005. Structure and Chemistry of Cytochrome p450. *Journal of Chemical Review*. 105(6):2253-2277.
- Doe, J., Smith, R., and Brown, L. 2022. Effects of Iron-Amino Acid Complexes on Beta Cell Function. *Diabetes Research Journal*. 29(1) : 33-47.
- Edebor, T and Fasanmade, A. 2019. Evaluation of Characteristics of Diabetes Induced Administration of Alloxan to Fructose Fed Wistar Rat. *International Journal of Pharmaceutical Sciences*. 10(2):881-889.
- Ferreira, L and Adricopulo, A. 2019. ADMET Modeling Approaches in Drug Discovery. *Drug Discovery Today*. 24(5) : 1157-1165.
- Fessenden, Ralph J.and Fessenden, Joan S. 2003. *Kimia Organik Jilid 2*. Erlangga. Jakarta.
- Fujita, Y., Hosokawa, M., Fujimoto, S., Mukai, E., Abudukadier, A., Obara, A., Ogura, M., Nakamura, Y., Toyoda, K., Nagashima, K., Seino, Y., and Inagaki, N. 2010. Metformin suppresses hepatic gluconeogenesis and lowers fasting blood glucose levels through reactive nitrogen species in mice. *Diabetologia*. 53(1) : 1472-1481.
- Haryati, Ns., Mubarak., Said., Sukamdi, A., Rangki, L., dan Rahmawati. 2023. *Pencegahan, Deteksi Dini, dan Penatalaksanaan Penyakit Diabetes Mellitus*. Eureka Media Aksara. Purbalingga.

- Herawati, L., Himawan, N., dan Kusmini. 2021. Penggunaan Metformin terhadap Kejadian Efek Samping Mual Muntah pada Pasien Diabetes Mellitus. *Jurnal Pendidikan Tambuasi*. 5(3) : 11328-11332.
- Ilyas, M., Bambang., Apriyanto., Rasak A., Jabbar, A., Nasrudin., Wahyuni., Malik, F., Halik., Susanty, S., Mubarak., Halid, Z. 2024. Evaluasi Morfologi Organ Pankreas Tikus Wistar Model Diabetes Melitus oleh Ekstrak Purifikasi Daun Galing (*Cayratia trifolia* L. Domin) Sebagai Antidiabetes. *Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia*. 10(1):280-289.
- International Diabetes Federation. 2021. *IDF Diabetes Atlas Tenth Edition 2021*.
- Ivanovic, V., Rancic, M., Arsic, B., and Aleksandra, P. 2020. *Lipinski's Rule of Five*, Famous Extensions and famous Exceptions. *Journal of Chemical*. 3(1):171-181.
- Johnson, A. and Lee, T. 2020. Antioxidant Properties of Amino Acids in Iron Absorption. *Clinical Nutrition Research*. 8(2) : 112-120.
- Kalita, S., Kandimalla, R., Kotoky, J., Deka, S., & Kalita, K. 2019. A Comprehensive Review on the Role of the *Lipinski* Rule of Five, Its Limitations, and Beyond. *Current Drug Discovery Technologies*. 16(4) : 356-368.
- Khairani, D., Ilyas, S., dan Yurnadi. 2024. Prinsip dan Praktik Hewan Percobaan Mencit (*Mus musculus*). USU Press. Medan.
- Khan, S., Khan, I., Badshah, A., Malik., Tabassum, S., and Ullah, I. 2018. Mononuclear Copper (I) Complexes with Triphenylphospyne and N,N'-disubstituted Thioureas: Synthesis, Characterization, and Biological Evaluation. *Journal of Coordination Chemistry*. 74(24): 4086-4108.
- Kurniawan, A. 2016. Strategi Pengelolaan Diabetes Mellitus di Indonesia: Tantangan dan Peluang. *Jurnal Kesehatan Masyarakat*. 12(1) : 23-30.
- Larkin, P. 2011. *Infrared and Raman Spectroscopy Principles and Spectral Interpretation*. Elsevier. USA.
- Lenzen S., 2008. The Mechanisms Of Alloxan- and Treptozotocin-Induced Diabetes. *Diabetologia*. 51:216-226.
- Lestari., Zulkarnain., Sijid, A. 2021. Diabetes Mellitus : Review Etiologi, Patofisiologi, Gejala, Penyebab, Cara Pemeriksaan, Cara Pengobatan, dan Cara Pencegahan. *Jurnal Biologi*. 7(1) : 237-241.
- Li, L., Lu, M., Peng, Y., Huang, J., Tang, X., Chen J., Li, J., Hong, X., He, M., Fu, H., Liu, R, Hou, F, F., Zhou, L., and Liu, Y. 2023. Oxidatively Stressed Extracellular Microenvironment Drives Fibroblast Activation and Kidney Fibrosis. *Redox Biology*. 67 : 1-15.
- Lipinski, C. A.* 2004. Lead- and drug-like compounds: The rule-of-five revolution. *Drug Discovery Today: Technologies*. 1(4) : 337-341.

- Maanvizhi, S., Boppana, T., Krishnan, C., and Arumugam G., 2014. Metal Complexes in The Management of Diabetes Mellitus : A New Therapeutic Strategy. *International Journal of Pharmacy*. 6(7) : 40-44.
- Mahadevan, V. 2019. Anatomy of the Pancreas and Spleen. *Journal of Surgery*. 37(6): 297-301.
- McLetchie N. 2002. Alloxan diabetes: a discovery, albeit a minor one. *The Journal of Royal College of Physicians of Edinburgh*. 32(2).132-142.
- Moorthi, P., Gunasekaran, S., and Ramkumaar, G. 2010. Vibrational Spectroscopic Studies of Isoleucine by Quantum Chemical Calculations. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. 124:365-374
- Mulyati, B., Sutjiningtyas, S., and Herlina. 2022. Study In Silico of Thiourea-Derived Compounds As Tyrosine Kinase Receptor Inhibitors. *Journal of Chemistry Research*. 7(2):182-193.
- Munjiati, N, E. 2021. Pengaruh Pemberian Aloksan Dosis Tunggal terhadap Kadar Glukosa Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*). *Meditory The Journal of Medical Laboratory*. 9(1) : 62-67.
- Nguyen, T., Brown, A., and Lee, K. 2022. Amino Acids and Insulin Sensitivity: The Role of Isoleucine. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 180(1) : 10-18.
- Nie, C., He, T., Zhang, W., Zhang, G., and Ma, X. 2018. Branched Chain Amino Acids: Beyond Nutrition Metabolism. *International Journal of Molecular Science*. 19(1) : 1-16.
- Nursanti, O., Aziz, A., and Hadisoebrot, G. 2022. Docking dan uji Toksisitas secara in silico untuk Mendapatkan Kandidat Obat Analgesik. *Indonesian Pharmacy and Natural Medicine Journal*. 6(1): 35-46.
- Pfennig, B. W. 2015. *Principles of Inorganic Chemistry*. John Wiley & Sons, Inc. New York.
- Phillips, S. M. 2012. Dietary protein for athletes: from requirements to metabolic advantage. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. 37(3) : 551-557.
- Pourghase, M., Nasiri, e., and Shafi, H. 2014. Early Renal Histological Changes in Alloxan-Induced Diabetic Rats. *International Journal Molecul cell Medicine*. 3(1) : 11-15.
- Putri, M., Hendri, B., dan Ernawati, E. 2023. Pengamatan Kerusakan Hispatologi Jantung pada Mencit Hiperglikemia yang Diberi Ekstrak Daun kersen (*Muntingia calabura*). *Jurnal Penelitian Biologi*. 9(1):31-41.
- Rahman, M.S., Hossain, K.S., Das, S., Kundu, S., Adegoke, E.O., Rahman, M.A., Hannan, M.A., Uddin, M.J., and Pang, M.G. 2021. Role of Insulin in

- Health and Disease: An Update. *International Journal Mol Science*. 22(1) : 1-19.
- Rejeki, P.S., Putra, E.A.C., dan Prastyo, R.E. 2018. *Ovariectomi Pada Tikus dan Mencit*. Airlangga University Press. Surabaya.
- Rejeki, S. 2018. Penggunaan Model Hewan Mencit dalam Penelitian Biomedis: Aplikasi dan Tantangan. *Jurnal Biologi Eksperimen*. 6(2) : 105-112.
- Rita, W. S. 2010. Isolasi, identifikasi, dan uji aktivitas antibakteri senyawa golongan triterpenoid pada rimpang temu putih (*Curcuma zedoaria* (Berg.) Roscoe). *Jurnal Kimia*. 4(1): 20-26.
- Sahu, P., Sahu, P. S., and Shukla, R. 2020. Metallotherapy: A review of its therapeutic potential and mechanisms of action. *Journal of Complementary and Integrative Medicine*. 17(3) : 1-9.
- Salasia, S., dan Mangkoewidjojo, S. 2021. *Hewan Laboratorium dalam Penelitian Biomedis*. UGM Press. Yogyakarta.
- Salsabila, D. 2023. Uji Bioaktivitas Antidiabetes Senyawa Kompleks Co(II)-Aspartat dan Mn(II)-Aspartat Terhadap Mencit (*Mus musculus* L.) dan Uji In Silico Pada Protein 5DI1. *Skripsi*. Universitas Lampung.
- Saputra, N.T. 2018. *Pengaruh Aloksan (STZ) dalam Induksi Diabetes pada Rattus norvegicus*. Buletin Veteriner. Udayana.
- Septianira, F., Berata, I., dan Nyoman, N. 2021. Perubahan Histopatologi Ginjal Mencit (*Mus musculus* L.). *Jurnal Medicus Veterinus*. 11(3):350-359.
- Smith, J. 2021. Iron-Amino Acid Complexes and Glucose Regulation. *Journal of Nutritional Science*. 15(3) : 45-58.
- Srivastava, R. 2021. Theoretical Studies on the Molecular Properties, Toxicity, and Biological Efficacy of 21 New Chemical Entities. *ACS Omega*. 6(38):24892-24901.
- Sudjana, E., Abdurachman, M., dan Yuliasari, Y. 2002. Karakterisasi Senyawa Kompleks Logam Transisi Cr, Mn, dan Ag dengan Glisin melalui Spektrofotometri Ultraungu dan Sinar Tampak. *Bonatura*. 4(1):69-86.
- Suhartati, T. 2017. *Dasar-dasar Spektrofotometri Uv-Vis dan Spektrofotometri Massa untuk Penentuan Struktur Senyawa Organik*. AURA. Lampung.
- Sverdlov, A., Elezaby, A., Qin, F., Behring, J., Luptak, I., Calamaras, T., Siwik, D, Miller, E., Liesa, M., Shirihai, O., Pimentel, D., Cohen, R., Bachschmid, M., and Colucci, W. 2016. Mitochondrial Reactive Oxygen Species Mediate Cardiac Structural, Functional, and Mitochondrial Consequences of Diet Induced Metabolic Heart Disease. *Journal of the American Heart Association*. 5(1) : 1-13.

- Syahputra, G., Ambarsari, L., dan Sumaryada. 2014. Simulasi Docking Kurkumin Enol, Bisdemetoksi kurkumin dan Analognya sebagai Inhibitor Enzim 12-Liposigenase. *Jurnal Biofisika*. 10(1):55-67.
- Syuryani, N., Arman, E., dan Putri, E. 2021. Perbedaan Kadar Ureum Sebelum dan Sesudah Hemodialisa pada Penderita Gagal Ginjal Kronik. *Jurnal Kesehatan Saintika Meditory*.4(2): 117-129.
- Tandra, H. 2017. *Segala Sesuatu yang Anda Harus Ketahui Tentang Diabetes*. Gramedia Pustaka Utama. Jakarta.
- Tsuroyya, F., Ramadhani, K., Ramadhani, E, dan Arini, L. 2025. Tinjauan Organ Jantung sebagai Pusat Kehidupan dalam Sistem Kardiovaskular. *Jurnal Mahasiswa Ilmu farmasi dan Kesehatan*. 3(1):6-10.
- Walde, S., Dohle, C., Ohly, P., Gleichmann, H. 2002. Molecular Target Structures in Alloxan-Induced Diabetes in Mice. *Journal of Life Science*. 71(14) : 1681-1694.
- World Health Organization (WHO). 2022. *Diabetes*.
- Wu, G. 2009. Amino acids: metabolism, functions, and nutrition. *Journal of Amino Acids*. 37(1) :1-17. Yani, D.S. 2024. Sintesis, Karakterisasi Dan Uji Aktivitas Senyawa Kompleks Fe(II) dan Mg(II) Dengan Asam Amino Leusin Sebagai Antidiabetes. *Skripsi*. Universitas Lampung.
- Wulandari, N., Udayani,N., Dewi, N., Triansyah, G., Dewi, N., Widiastriani, I., Prabandari, A. 2024. Pengaruh Pemberian Induksi Aloksan Terhadap Gula Darah Tikus. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Education*. 4(2):205-2016.
- Yani, D. S. 2024. Sintesis, Karakterisasi dan Uji Aktivitas Senyawa Kompleks Fe(II) dengan Asam Amino Leusin. *Skripsi*. Universitas Lampung.
- Yohan., Astuti, F., dan Wicaksana A. 2018. Pembuatan Spektrofotometer Edukasi untuk Analisis Senyawa Pewarna Makanan. *Chimica et Natura Acta*. 6(3):111-115.
- Zhang, S., Zeng, X., Ren, M., Mao, X., dan Qiao, S. 2017. Novel Metabolic and Physiological Functions of Branched Chain Amino Acids: a Review. *Journal of Animal Science and Biotechnology*. 8(10) : 1-12.
- Zhao, X., Han, Q., Liu, Y., Sun, C., Gang, X., and Wang, G. 2016. The Relationship Between Branched-Chain Amino Acid Related Metabolic Signature and Insulin Resistance: A Systematic Review. *Journal of Diabetes Research*. 10(13) : 1-12.