

**SINTESIS DAN UJI AKTIVITAS ANTIDIABETES SENYAWA
KOMPLEKS $Zn(II)$ -ISOLEUSIN TERHADAP MENCIT JANTAN
(*Mus musculus L.*)**

(Skripsi)

Oleh

**PUTU DEVI PRASTYA SARI
NPM 2117011012**



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

ABSTRAK

SINTESIS DAN UJI AKTIVITAS ANTIDIABETES SENYAWA KOMPLEKS Zn(II)-ISOLEUSIN TERHADAP MENCIT JANTAN (*Mus musculus* L.)

Oleh

PUTU DEVI PRASTYA SARI

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit yang ditandai oleh tingginya kadar glukosa darah. Pengobatan DM tipe 1 umumnya dilakukan melalui injeksi insulin, sedangkan DM tipe 2 biasanya diobati menggunakan obat oral. Beberapa penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa senyawa kompleks berbasis logam memiliki potensi sebagai agen antidiabetes. Penelitian ini bertujuan untuk mensintesis dan menguji aktivitas antidiabetes senyawa kompleks Zn(II)-Isoleusin terhadap mencit jantan.

Sintesis dilakukan menggunakan metode refluks dan *freeze drying*, senyawa hasil sintesis dikarakterisasi menggunakan spektrofotometer Uv-Vis dan FTIR. Senyawa kompleks Zn(II)-Isoleusin diperoleh dengan rendemen sebesar 96% berbentuk padatan putih. Karakterisasi menggunakan spektrofotometer UV-Vis menunjukkan bahwa Zn(II)-Isoleusin memiliki serapan pada panjang gelombang 240 dan 287 nm. Spektrofotometer FTIR mengidentifikasi keberadaan gugus Zn–O dan Zn–N, yang mengindikasikan terbentuknya ikatan koordinasi antara atom logam pusat dan ligan asam amino.

Uji bioaktivitas antidiabetes dilakukan secara *in vivo* dengan analisis ANOVA satu arah dan BNT pada taraf nyata 5%. Dosis paling efektif untuk menurunkan kadar glukosa darah adalah 200 µg/KgBB, dengan penurunan sebesar 65,12% pada kompleks Zn(II)-Isoleusin. Hasil uji farmakokinetik menunjukkan bahwa kedua senyawa berpotensi untuk dikembangkan sebagai kandidat obat antidiabetes.

Kata kunci: Antidiabetes, seng, isoleusin, senyawa kompleks.

ABSTRACT

SYNTHESIS AND TESTING OF ANTIDIABETIC ACTIVITY OF Zn(II)- ISOLEUCINE COMPLEXES ON MALE MICE (*Mus musculus L.*)

By

PUTU DEVI PRASTYA SARI

Diabetes mellitus (DM) is a metabolic disorder characterized by elevated blood glucose levels. Type 1 DM is commonly treated through insulin injections, while Type 2 DM is usually managed with oral medications. Recent studies have shown that metal-based coordination complexes have potential as antidiabetic agents. This study aimed to synthesize and evaluate the antidiabetic activity of Zn(II)-isoleucine complexes in male mice. The synthesis was carried out using reflux and freeze-drying methods. The resulting complexes were characterized using UV-Vis and FTIR spectroscopy. Zn(II)-isoleucine was obtained as a white solid with a yield of 96%. UV-Vis spectroscopy showed absorption peaks at 240 and 287 nm for Zn(II)-isoleucine. FTIR analysis confirmed the presence of Zn–O and Zn–N bonds, indicating the formation of coordination bonds between the metal center and amino acid ligands. The antidiabetic activity was evaluated in vivo using One-Way ANOVA and Duncan's multiple range test at a 5% significance level. The most effective dose in reducing blood glucose levels was 200 µg/kg body weight, with glucose reductions of 65.12% for the Zn(II)-isoleucine complex. Pharmacokinetic analysis indicated that both complexes have promising potential as antidiabetic drug candidates.

Keywords: Antidiabetic, zinc, isoleucine, complex compounds.

**SINTESIS DAN UJI AKTIVITAS ANTIDIABETES SENYAWA
KOMPLEKS $Zn(II)$ -ISOLEUSIN TERHADAP MENCIT JANTAN
(*Mus musculus* L.)**

Oleh

Putu Devi Prastya Sari

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 : **SINTESIS DAN UJI AKTIVITAS ANTIDIABETES
SENYAWA KOMPLEKS $Zn(II)$ -ISOLEUSIN DAN
 $Zn(II)$ -VALIN TERHADAP MENCIT JANTAN
(*Mus Musculus L.*)**

Nama Mahasiswa : **Putu Devi Prastya Sari**

Nomor Pokok Mahasiswa : **2117011012**

Program Studi : **Kimia**

Fakultas : **Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam**

MENYETUJUI

1. **Komisi Pembimbing**


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


Syaiful Bahri, S.Si., M.Si.
NIP 197308252000031001

2. **Wakil Dekan Bidang Akademik dan Kerja Sama FMIPA**


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

MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

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


.....

Sekretaris : **Syaiful Bahri, S.Si., M.Si.**


.....

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


.....

Bukan Pembimbing

2. Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam




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

Tanggal Lulus Ujian Skripsi: **18 Juni 2025**

LEMBAR PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Putu Devi Prastya Sari
Nomor Pokok Mahasiswa : 2117011012
Jurusan : Kimia
Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Perguruan Tinggi : Universitas Lampung

Menyatakan dengan sebenar-benarnya dan sesungguhnya, bahwa skripsi saya yang berjudul **“Sintesis dan Uji Aktivitas Antidiabetes Senyawa Kompleks Zn(II)-Isoleusin dan Zn(II)-Valin terhadap Mencit Jantan (*Mus musculus* L.)”** adalah benar karya saya sendiri meliputi topik penelitian, perolehan hasil penelitian, maupun pengolahan datanya.

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

Bandar Lampung, 18 Juni 2025

Yang Menyatakan,



Putu Devi Prastya Sari
NPM. 2117011012

RIWAYAT HIDUP

Penulis bernama Putu Devi Prastyasari, lahir di Raman Utara pada 2003 yang merupakan anak sulung dari dua bersaudara. Penulis menyelesaikan pendidikan Sekolah Dasar (SD) Negeri 1 Restu Rahayu pada tahun 2015, Sekolah Menengah Pertama (SMP) Negeri 2 Raman Utara pada tahun 2018, dan Sekolah Menengah Atas (SMA) Negeri 1 Kotagajah pada tahun 2021. Pada tahun 2021 penulis diterima sebagai mahasiswa di program studi S1 Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Lampung.

Selama menempuh pendidikan di perguruan tinggi, penulis juga aktif dalam kegiatan organisasi. Penulis pernah menjadi anggota Himpunan Mahasiswa Kimia (HIMAKI) FMIPA Universitas Lampung dan tergabung dalam Bidang Sains dan Penalaran Ilmu Kimia pada tahun 2022. Selain itu, penulis juga merupakan anggota Bidang Penelitian dan Pengembangan di UKM Hindu Universitas Lampung pada tahun 2022, serta pernah menjabat sebagai asisten sekretaris Dewan Perwakilan Mahasiswa (DPM) FMIPA pada tahun 2023. Dalam bidang akademik, penulis pernah dipercaya sebagai Asisten Praktikum mata kuliah Praktikum Kimia Anorganik II bagi mahasiswa Jurusan Kimia angkatan 2022. Penulis juga mengikuti Program Kompetisi Kampus Merdeka (PKKM) Kewirausahaan sebagai pengelola mikro-inkubator bisnis bernama “ChemCafe” di Jurusan Kimia FMIPA Universitas Lampung pada tahun 2023–2024.

PERSEMBAHAN

Om Avignamastu Namah Sidham

Puja angayubagia terhaturkan ke hadapan Ida Sang Hyang Widhi Wasa, yang dengan segala karunia dan jalan-Nya sehingga skripsi ini dapat diselesaikan. Dengan rasa syukur serta kerendahan hati, penulis persembahkan skripsi ini kepada:

Kedua orang tua serta keluarga yang telah memberi kasih sayang, senantiasa mendoakan yang terbaik, dan memberikan kenyamanan serta kehangatan dalam hidup.

Kalian adalah alasan penulis untuk selalu bangkit dan bersemangat dalam menyelesaikan perkuliahan.

Pembimbing penelitian saya, Ibu Dr. Yuli Ambarwati, S.Si., M.Si., dan Bapak Syaiful Bahri, S.Si., M.Si.

Teman-teman perkuliahan yang telah banyak membantu dan mendukung selama masa kehidupan kampus.

Seluruh Dosen serta Karyawan Jurusan Kimia yang telah membimbing, mendidik, dan memberikan banyak ilmu selama menjalani proses perkuliahan ini.

Serta

Almamater Tercinta, Universitas Lampung

MOTTO

“Suka dan duka muncul untuk sementara dan hilang sesudah beberapa waktu, bagaikan mulai dan berakhirnya musim dingin dan musim panas. Hal-hal ini timbul dari penglihatan indra, dan seseorang harus belajar mentolerir hal-hal itu tanpa goyah.”
(Bhagavad Gita 2.14)

“Semua orang dari golongan rendah, menengah ataupun tinggi, selama bekerja dengan baik menjadi kesenangan hatinya, niscaya tercapailah segala hasil yang ingin diperoleh.”
(Sarasamuccaya Sloka 17)

“Segala sesuatu di hidup kita ada bukan untuk ditakuti, tapi dimengerti.”
(Marie Curie)

SANWACANA

Puja angayubagia terhaturkan ke hadapan Ida Sang Hyang Widhi Wasa, Tuhan Yang Maha Esa, karena atas *asung kerta wara nugraha* Beliau, penulis diberikan nikmat kesehatan dan kesempatan sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul **“Sintesis dan Uji Aktivitas Antidiabetes Senyawa Kompleks Zn(II)-Isoleusin terhadap Mencit Jantan (*Mus musculus* L.)”** sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Sains (S.Si) di Universitas Lampung.

Penulis menyadari bahwa banyak sekali pihak yang memberi dukungan dan bantuan kepada penulis untuk dapat menyelesaikan skripsi ini. Oleh karena itu penulis mengucapkan terima kasih yang tulus kepada:

1. Dr. Eng. Heri Satria, S.Si., M.Si., selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung.
2. Dr. Mita Rilyanti, S.Si., M.Si., selaku Ketua Jurusan Kimia Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung.
3. Bapak Mulyono, Ph.D., selaku Pembimbing Akademik yang telah meluangkan waktu memberikan nasihat, motivasi, dan saran baik berkaitan dalam hal akademik maupun dalam perjalanan selama masa perkuliahan.
4. Ibu Dr. Yuli Ambarwati, S.Si., M.Si., selaku Dosen Pembimbing Utama yang sudah meluangkan waktunya untuk memberikan bimbingan dan pengarahan dalam proses penyelesaian skripsi. Terima kasih atas kebaikan hati dan kesabaran yang telah diberikan selama proses penulisan skripsi ini. Penulis berharap semua kebaikan yang telah Ibu berikan akan selalu membawa berkah bagi Ibu dan seluruh keluarga.
5. Bapak Syaiful Bahri, S.Si., M.Si., selaku Dosen Pembimbing Kedua yang telah meluangkan waktu untuk memotivasi, memberikan nasihat, kritik, dan saran kepada penulis dalam penyusunan skripsi ini.

6. Ibu Dr. Nurhasanah, S.Si., M.Si., selaku Dosen Pembahas, terima kasih banyak atas kritik, masukan, dan nasihat sebagai perbaikan dalam penyusunan skripsi ini.
7. Bapak dan Ibu Dosen, Tenaga Kependidikan, dan Karyawan Jurusan Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam atas segala ilmu, pengalaman, motivasi, dan bantuan lainnya yang telah diberikan kepada penulis selama masa perkuliahan.
8. Kedua orang tua tersayang, terima kasih penulis ucapkan atas segala pengorbanan dan ketulusan yang diberikan. Terima kasih untuk doa-doa yang selalu dilangitkan dan setiap tetes keringat yang dikeluarkan. Terima kasih senantiasa memberikan dukungan baik moral maupun finansial, serta selalu memprioritaskan pendidikan dan kebahagiaan anak-anaknya. Semoga kelak di kehidupan selanjutnya kita tetap berkumpul sebagai keluarga.
9. Putu Denta, Made Sena, dan Made Agni selaku saudara penulis. Terima kasih atas dukungan dan perhatian yang senantiasa diberikan. Terima kasih selalu menjadi penyemangat dan pelipur lara dalam perjalanan yang melelahkan ini.
10. Sahabat sekaligus rekan penelitian penulis, Amalia Triananda, Dina Elviana, Putri Ilda Damayanti, dan Wahyuni Eka Putri, terima kasih telah berjuang bersama-sama untuk menyelesaikan skripsi ini, selalu membantu, dan saling menyemangati. Semoga kebaikan kalian dibalas oleh Tuhan dengan cara-Nya yang termanis.
11. Sahabat penulis yaitu Ni Ketut Erniningsih, yang selalu menjadi pendengar dan tempat penulis berkeluh kesah. Terima kasih sudah selalu menyertai penulis dalam setiap langkahnya, semoga kamu diberikan kebahagiaan dan kesuksesan.
12. Kakak-kakak Dr. Yuli's *Research* angkatan 2020 yang telah banyak membantu selama proses penelitian dan penyusunan skripsi ini.
13. Rekan-rekan perkuliahan penulis, Az Zahra Joanda, Dini Aulia, Hasmawati, Kurniawan Sugiarto, Suci Dera, dan Nella Simanjuntak yang selalu menjadi tempat bertanya dan mengadu akan segala hal. Terima kasih atas kehadiran kalian yang membuat masa perkuliahan ini lebih berwarna.
14. Semua pihak yang tidak bisa disebutkan satu persatu, yang telah memberikan

bantuan dan doa dalam penulisan skripsi ini.

15. Terakhir, kepada diri saya sendiri. Terima kasih karena telah berhasil menyelesaikan skripsi ini beserta segala hambatan yang telah dilalui. *It's a long way down, but I am closer to the clouds up there.*

Penulis menyadari bahwa dalam skripsi ini masih terdapat kekurangan, kesalahan, dan kekeliruan. Akhir kata, penulis berharap skripsi ini mampu dijadikan sebagai referensi yang bermanfaat.

Bandar Lampung, 18 Juni 2025

Penulis,

Putu Devi Prastya Sari
NPM. 2117011012

DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR ISI.....	xiii
DAFTAR	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
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 Seng (Zn).....	5
2.3 Isoleusin	6
2.4 Senyawa Kompleks	7
2.5 Sintesis Senyawa Kompleks	8
2.6 Karakterisasi Senyawa Kompleks.....	9
2.7.1 Spektrofotometer UV-Vis	9
2.7.2 Spektrofotometer IR	11
2.7 Aloksan	12
2.8 Metformin	12
2.9 Mencit Jantan (<i>Mus musculus</i> L.)	13
2.10 Uji secara Farmakokinetik	14
2.10.1 <i>Lipinski's Rule of Five</i>	14
2.10.2 Pre-ADMET	15
2.10.3 Toksisitas	16
III. METODE PENELITIAN	17

3.1	Waktu dan Tempat.....	17
3.2	Alat dan Bahan.....	17
3.3	Sintesis Senyawa Kompleks	18
3.4	Karakterisasi Senyawa Kompleks.....	18
3.5	Uji Antidiabetes secara <i>In Vivo</i>	18
	3.5.1 Rancangan Penelitian	18
	3.5.2 Parameter Uji.....	20
	3.5.3 Analisis Data.....	21
	3.5.4 Pembedahan Mencit Jantan Setelah Perlakuan	22
3.6	Uji secara Farmakokinetik	22
3.7	Diagram Alir.....	23
IV.	HASIL DAN PEMBAHASAN	24
4.1	Senyawa Kompleks.....	24
4.2	Karakteristik Senyawa Kompleks	25
	4.2.1 Karakteristik Berdasarkan Spektrofotometri UV-Vis.....	26
	4.2.2 Karakteristik Berdasarkan Spektrofotometri IR	28
4.3	Aktivitas Antidiabetes	29
	4.3.1 Berat Badan Mencit.....	30
	4.3.2 Kadar Gula Darah Mencit.....	32
4.4	Organ Vital Mencit Jantan.....	35
4.5	Potensi Farmakokinetik Senyawa Kompleks.....	38
	4.5.1 <i>Lipinski's Rule of Five</i>	38
	4.5.2 Pre-ADMET	39
	4.5.3 Protox	40
V.	SIMPULAN DAN SARAN.....	42
5.1	Simpulan	42
5.2	Saran.....	42
	DAFTAR PUSTAKA.....	43
	LAMPIRAN.....	48

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Rancangan acak lengkap	20
2. Panjang gelombang maksimum senyawa kompleks Zn(II)-Isoleusin	26
3. Puncak serapan maksimum senyawa kompleks Zn(II)-Isoleusin	29
4. Persentase penurunan kadar gula darah mencit dengan Zn(II)-Isoleusin	33
5. Hasil uji ANOVA dan BNT taraf 5% kompleks Zn(II)-Isoleusin	34
6. Hasil analisis Lipinski Rule of Five	38
7. Hasil prediksi absorpsi dan distribusi	39
8. Hasil prediksi toksisitas senyawa uji Zn(II)-Isoleusin	40

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Struktur asam amino isoleusin	6
2. Reaksi pembentukan senyawa kompleks Zn(II)-Leusin	9
3. (a) Spektra UV-Vis ZnCl ₂ (b) Spektra UV-Vis Zn(II)-8-Hidroksikuinolin.....	10
4. Spektrum IR senyawa kompleks Zn(II)-Leusin	11
5. Struktur aloksan	12
6. Struktur metformin.....	13
7. Mencit	13
8. Diagram Alir.....	23
9. Senyawa kompleks Zn(II)-Isoleusin	24
10. Reaksi pembentukan senyawa kompleks Zn(II)-Isoleusin	25
11. Spektrum Uv-Vis senyawa kompleks Zn(II)-Isoleusin	27
12. Spektrum IR senyawa kompleks Zn(II)-Isoleusin	28
13. Rerata berat badan mencit dengan kompleks Zn(II)-Isoleusin	30
14. Rerata kadar gula darah mencit dengan kompleks Zn(II)-Isoleusin	32
15. Organ hati	35
16. Organ ginjal.....	36
17. Organ jantung	37
18. Organ pankreas.....	37

I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus (DM) adalah penyakit yang ditandai dengan kondisi hiperglikemik kronis akibat berkurangnya sekresi atau penggunaan insulin. Penyakit DM dapat menyebabkan kematian dini, serta menjadi penyebab utama kebutaan, penyakit jantung, dan gagal ginjal (Kemenkes RI, 2020). Jumlah kasus dan penderita DM terus meningkat di seluruh dunia, baik di negara maju maupun berkembang, termasuk Indonesia. Data *International Diabetes Federation* (IDF) edisi ke-10 tahun 2021 menunjukkan bahwa 537 juta orang dewasa di dunia menderita diabetes melitus, angka ini diperkirakan akan meningkat menjadi 643 juta pada tahun 2030 dan 784 juta pada tahun 2045 (IDF, 2021). Peningkatan signifikan ini sejalan dengan pertumbuhan populasi, meningkatnya prevalensi obesitas, gaya hidup yang tidak sehat, dan kurangnya aktivitas fisik.

Diabetes melitus (DM) dibagi menjadi DM tipe 1 dan DM tipe 2, sebanyak 90% dari kasus diabetes merupakan DM tipe 2, yang ditandai oleh gangguan sekresi insulin pada penderitanya (Decroli, 2019). Terapi insulin dan antidiabetik oral (ADO) dapat membantu menurunkan kadar gula darah dengan cara merangsang sel untuk memproduksi insulin, namun penggunaan keduanya dalam jangka waktu lama dapat menyebabkan efek samping yang tidak diinginkan (Latief dkk., 2021). Menurut Wijaya *et al.* (2015) pengobatan DM di puskesmas sebagian besar menggunakan campuran glibenklamid-metformin (77%) dan sebagian lainnya menggunakan obat glibenklamid (19%). Pengobatan DM tipe 2 yang terbaru telah banyak diteliti, salah satunya dengan menggunakan *metallotherapy*. *Metallotheraphy* adalah terapi untuk pengobatan penyakit DM tipe 2 dengan menggunakan logam transisi. Ion logam yang dilaporkan berpotensi digunakan

dalam pengobatan diabetes meliputi ion mangan, kobalt, kromium, molibdenum, tembaga, seng, dan vanadium (Maanzvizi *et al.*, 2014).

Seng (Zn) adalah salah satu logam yang penting dalam metabolisme glukosa dalam tubuh. Suplementasi Zn pada pasien diabetes dapat meningkatkan kontrol glikemik dan meningkatkan parameter lipid yang sehat. Zn dapat membantu meningkatkan sensitivitas reseptor insulin di sel tubuh, sehingga tubuh dapat merespons insulin dengan lebih baik (Maret *and* Sandstead, 2006). Pada penelitian Agustin (2024) telah disintesis kompleks dari Zn(II) dengan ligan asam amino arginin menggunakan metode refluks. Uji antidiabetes secara *in vivo* pada mencit yang diinduksi aloksan menunjukkan bahwa senyawa kompleks Zn(II)-Arginin menurunkan kadar gula darah sebesar 66,46%. Selain logam, asam amino juga memiliki peran signifikan dalam metabolisme glukosa.

Beberapa asam amino telah terbukti dapat memengaruhi kadar glukosa darah dengan berbagai mekanisme, seperti merangsang sekresi insulin, meningkatkan sensitivitas insulin, dan mengurangi glukoneogenesis di hati (Ding *et al.*, 2023). Asam amino berdasarkan struktur rantai cabangnya, digolongkan menjadi asam amino rantai cabang (BCAA), asam amino rantai lurus, dan asam amino aromatik. Kelompok asam amino rantai cabang (BCAA) terdiri dari leusin, isoleusin dan valin. BCAA dimetabolisme di otot rangka, sehingga terlibat langsung dalam pengaturan metabolisme energi dan glukosa (Nie *et al.*, 2018). Asam amino isoleusin dapat merangsang sekresi insulin dari sel beta pankreas, serta meningkatkan penyerapan glukosa oleh sel otot dan jaringan lemak, dengan cara meningkatkan aktivitas *glucose transporter type 4* (GLUT4) di membran sel (Zhao *et al.*, 2016). Pemanfaatan Zn(II) dengan asam amino isoleusin dalam bentuk senyawa kompleks merupakan peluang yang potensial untuk diujikan sebagai antidiabetes.

Berdasarkan uraian di atas, pada penelitian ini dilakukan sintesis senyawa kompleks menggunakan logam Zn(II) dengan ligan asam amino isoleusin. Senyawa kompleks yang dihasilkan diuji aktivitas antidiabetesnya terhadap mencit jantan yang telah diinduksi aloksan untuk menentukan efektifitasnya

dalam menurunkan kadar gula darah secara *in vivo* dan diuji farmakokinetik menggunakan *Lipinski Rule of Five*, Pre-ADMET, dan *Protox*.

1.2 Tujuan Penelitian

Berdasarkan latar belakang di atas, maka tujuan pada penelitian ini adalah:

1. Mendapatkan senyawa kompleks Zn(II)-Isoleusin.
2. Mendapatkan karakteristik senyawa kompleks Zn(II)-Isoleusin dengan menggunakan spektrofotometer Uv-Vis dan IR.
3. Mendapatkan dosis efektif senyawa kompleks Zn(II)-Isoleusin pada mencit jantan sebagai antidiabetes.
4. Mengetahui potensi farmakokinetik senyawa kompleks Zn(II)-Isoleusin sebagai kandidat obat menggunakan metode komputasi.

1.3 Manfaat Penelitian

Memberikan informasi ilmiah mengenai sintesis dan karakterisasi senyawa kompleks Zn(II) dengan ligan asam amino isoleusin serta aktivitas antidiabetes pada mencit jantan.

II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Melitus

Diabetes Melitus (DM) merupakan gangguan metabolik yang tidak menular tetapi banyak melanda jutaan orang di seluruh dunia. Penyakit ini terkait dengan beberapa komplikasi mikro dan makrovaskuler juga merupakan penyebab utama kematian (Kumar, 2016). Diabetes melitus merupakan penyakit yang ditandai dengan kondisi hiperglikemik kronis akibat berkurangnya sekresi atau penggunaan insulin. Diabetes melitus termasuk penyebab utama penyakit jantung, stroke, gagal ginjal, kebutaan, dan amputasi tungkai bawah (Decroli, 2019).

Penderita diabetes biasanya memiliki kadar gula darah lebih dari 200 mg/dL dalam kondisi normal, dan lebih dari 160 mg/dL dalam kondisi berpuasa. Gejala umum yang sering dialami oleh penderita diabetes meliputi poliuria (sering buang air kecil), polidipsia (sering merasa haus), dan polifagia (sering merasa lapar atau banyak makan), penglihatan kabur, gangguan koordinasi gerak tubuh, kesemutan pada tangan atau kaki, gatal-gatal yang sering sangat mengganggu (pruritus), serta penurunan berat badan tanpa sebab yang jelas (Rinieta dan Triyani, 2019).

Diabetes Melitus tipe 1 (DM tipe 1) adalah kelainan sistemik yang disebabkan oleh gangguan metabolisme glukosa. Kondisi ini terjadi akibat kerusakan sel β pankreas, baik melalui proses autoimun maupun idiopatik, yang mengakibatkan produksi insulin berkurang atau terhenti sepenuhnya. Rendahnya sekresi insulin menyebabkan gangguan pada metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein. Penderita DM tipe 1 sebagian besar mengalami gejala poliuria, polidipsia, gangguan penglihatan, dan polifagia yang disertai penurunan berat badan yang cepat dalam 2-6 minggu sebelum didiagnosa oleh dokter. Jika gejala klinis ini disertai hiperglikemia, maka diagnosis DM tidak diragukan lagi (Yati, 2017).

Diabetes melitus tipe 2 (DM tipe 2) adalah sekelompok penyakit metabolik yang ditandai oleh hiperglikemia, yang terjadi akibat gangguan sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya. DM tipe 2 secara klinis muncul ketika tubuh tidak mampu lagi memproduksi cukup insulin untuk mengimbangi peningkatan resistensi insulin. Dua patofisiologi utama yang mendasari kasus DM tipe 2 secara genetik adalah resistensi insulin dan gangguan fungsi sel beta pankreas. Resistensi insulin umum terjadi pada orang dengan kelebihan berat badan atau obesitas. Pada kondisi ini, insulin tidak dapat bekerja secara optimal di sel otot, lemak, dan hati, sehingga memaksa pankreas untuk memproduksi lebih banyak insulin (Decroli, 2019). Berbagai penelitian telah dilakukan untuk mengatasi masalah ini, salah satunya dengan mengkaji peran logam transisi dalam metabolisme insulin dan fungsi sel beta pankreas, untuk mengetahui potensinya sebagai terapi bagi penderita diabetes. Salah satu logam transisi yang digunakan dalam penelitian ini adalah Zn(II).

2.2 Seng (Zn)

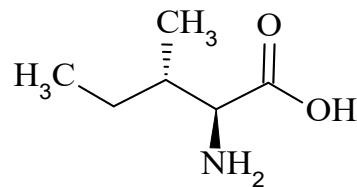
Seng (Zn) adalah logam transisi esensial yang memiliki peran penting dalam berbagai proses biologis, termasuk metabolisme insulin dan glukosa, menjadikannya kandidat potensial dalam terapi DM tipe 2. Seng sebagai logam transisi memiliki sifat stabil karena orbital d-nya penuh dengan konfigurasi elektron $[\text{Ar}] 3d^{10} 4s^2$, sehingga memberikan kestabilan ion Zn^{2+} dalam reaksi biokimia. Seng klorida (ZnCl_2) digunakan secara luas dalam bidang metalurgi, pengolahan tekstil dan sintesis kimia. Logam seng memiliki beberapa karakteristik yang mendukung proses sintesisnya dengan baik, salah satunya adalah titik lelehnya yang relatif rendah (sekitar 420°C), sehingga mudah dilelehkan dan dibentuk serta memungkinkan sintesis yang lebih efisien (Crichton, 2008).

Seng memiliki peran penting dalam menjaga keseimbangan fungsi beberapa jaringan dan memiliki peran penting dalam modulasi sistem imun (Akhuekhan *et al.*, 2013). Kemampuan tubuh untuk mensintesis dan mengeluarkan insulin

dipengaruhi oleh seng dalam tubuh, karena seng terlibat dalam mekanisme regulasi dan sintesis reseptor insulin (Wierensperger *and* Rapin, 2010). Seng merupakan komponen alami dari insulin, hormon yang berperan penting dalam pengaturan metabolisme glukosa pada semua organisme, serta terlibat dalam ratusan enzim dan ribuan domain protein. Seng berperan mirip dengan insulin dalam merangsang penyerapan glukosa oleh jaringan adiposa. Kekurangan seng dapat menyebabkan penurunan kemampuan jaringan adiposa dalam menyerap glukosa (Rafique, 2010). Logam seng (Zn) dapat dikompleks dengan asam amino sebagai ligan untuk meningkatkan fungsinya sebagai agen antihiperglikemik, salah satunya dengan asam amino isoleusin.

2.3 Isoleusin

Isoleusin adalah salah satu dari tiga asam amino rantai cabang (BCAA) yang dikenal memiliki peran penting dalam metabolisme energi dan regulasi gula darah (Nie *et al.*, 2018). Isoleusin memiliki rumus kimia $C_6H_{13}NO_2$. Struktur isoleusin dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Struktur asam amino isoleusin

Isoleusin adalah asam amino esensial yang memiliki struktur kimia terdiri dari gugus amina ($-NH_2$), gugus karboksil ($-COOH$), dan rantai samping alifatik bercabang yang terdiri dari metil ($-CH_3$) dan etil ($-CH_2CH_3$). Gugus amina dan karboksil adalah karakteristik dari semua asam amino dan penting untuk pembentukan protein, sementara rantai samping alifatik bercabang yang unik pada isoleusin berkontribusi pada sifat hidrofobiknya (Lynch *and* Adams, 2014). Isoleusin berperan dalam meningkatkan sensitivitas insulin serta mengurangi produksi glukosa di hati, sehingga dapat membantu mengontrol kadar gula darah. Studi menunjukkan bahwa isoleusin dapat merangsang sekresi insulin dari sel beta

pankreas dan mengaktifkan jalur pensinyalan seperti *mammalian target of rapamycin* (mTOR) dan *AMP-activated protein kinase* (AMPK), yang berhubungan dengan regulasi metabolisme energi dan homeostasis glukosa. Hal ini berkontribusi dalam menurunkan kadar glukosa darah dan memperbaiki kontrol glikemik, membuat isoleusin dianggap sebagai kandidat potensial untuk pengembangan obat diabetes tipe 2 (Zhao *et al.*, 2016). Dengan kemampuan tersebut, asam amino ini memungkinkan terbentuknya ikatan koordinasi yang stabil dengan ion logam.

2.4 Senyawa Kompleks

Senyawa kompleks sangat berhubungan dengan asam dan basa lewis, dimana atom pusat bersifat asam lewis artinya sebagai penerima pasangan elektron bebas dan ligan bersifat basa lewis yang artinya sebagai donor pasangan elektron (Atkins *et al.*, 2010). Logam yang dapat membentuk kompleks biasanya merupakan logam transisi, alkali, atau alkali tanah, karena memiliki orbital kosong berenergi rendah yang dapat menampung pasangan elektron bebas yang disumbangkan oleh ligan (Adamu *et al.*, 2014). Beberapa penelitian tentang senyawa kompleks yang dapat berperan sebagai obat antidiabetes sudah dilaporkan seperti senyawa kompleks yang disintesis dari logam vanadium (IV) dan besi (III) dengan ligan salen berpotensi sebagai obat antidiabetes. Kompleks oksidovanadium yang dihasilkan sangat baik menginduksi penyerapan glukosa sebesar 95,4% oleh sel-sel yang resisten terhadap insulin dan mempunyai aktivitas lebih tinggi dibandingkan obat standar metformin yang merupakan obat antidiabetes tipe 2 (Kangot *et al.*, 2019).

Selain senyawa kompleks dari logam vanadium (IV) dan besi(III), kompleks seng(Zn) juga diketahui memiliki aktivitas antidiabetes. Seperti pada penelitian yang dilakukan oleh Azam *et al.*, (2018), seng-3-hidroxy flavone disintesis lalu diujikan pada tikus. Kompleks Zn-flavonol memperlihatkan potensi antihiperglikemik pada tikus diabetes. Aktivitas kompleks ini sebesar 142,83 mg/dL hampir sebanding dengan gliklazid yang merupakan obat antidiabetes

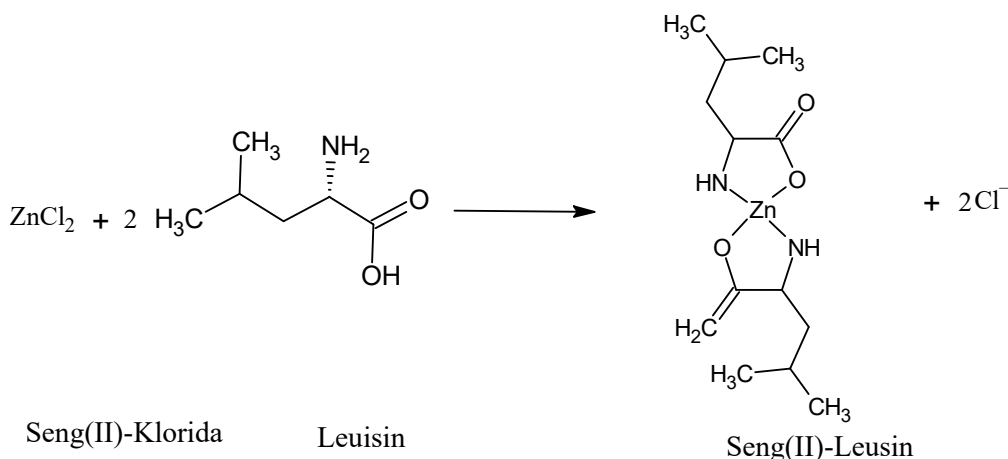
standar, yakni sebesar 127,66 mg/dL. Senyawa kompleks Zn(II)-Leusin diketahui dapat menurunkan kadar gula darah sebesar 69,82% dan Zn(II)-Arginin menurunkan sebesar 66,46% pada mencit yang diinduksi aloksan (Agustin, 2024). Pada penelitian ini dilakukan sintesis senyawa kompleks Zn(II) dengan ligan asam amino isoleusin.

2.5 Sintesis Senyawa Kompleks

Sintesis senyawa kompleks adalah proses pembentukan senyawa yang terdiri dari atom logam pusat yang berkoordinasi dengan satu atau lebih ligan. Metode sintesis senyawa kompleks bervariasi tergantung pada jenis logam dan ligan yang digunakan. Pada penelitian Hermawati dkk., (2016) sintesis senyawa kompleks dilakukan dengan mencampurkan ZnCl_2 dengan ligan 8-hidroksikuinolin dalam pelarut asetonitril, metanol, dan etanol yang kemudian menghasilkan kompleks Zn(II)-8-hidroksikuinolin dengan rendemen berturut-turut 73,07% ; 63,46% ; dan 48,67%.

Geometri yang terbentuk pada kompleks Zn(II) umumnya adalah tetrahedral. Hal ini terjadi ketika ion Zn(II) berkoordinasi dengan empat ligan monodentat, atau dengan dua ligan bidentat (Nnabuike *et al.*, 2020). Asam amino disebut sebagai ligan bidentat karena memiliki dua situs pengikatan yang dapat mendonorkan pasangan elektron untuk berkoordinasi dengan ion logam. Asam amino seperti isoleusin menggunakan gugus karboksilat ($-\text{COOH}$) dan gugus amino ($-\text{NH}_2$) sebagai dua atom donor. Gugus karboksilat berfungsi sebagai donor oksigen, sedangkan gugus amino menyumbang pasangan elektron dari atom nitrogen (Al-Jeboori *et al.*, 2013).

Sintesis senyawa kompleks Zn(II)-Leusin menggunakan rasio 1:2 (logam:ligan) telah berhasil dilakukan oleh Agustin (2024). Bentuk geometri yang dihasilkan adalah tetrahedral dengan logam Zn(II) sebagai pusat koordinasi. Reaksi pembentukan senyawa kompleks Zn(II)-Leusin dapat dilihat pada gambar berikut.



Gambar 2. Reaksi pembentukan senyawa kompleks Zn(II)-Leusin (Agustin, 2024)

Senyawa kompleks yang dihasilkan kemudian dikarakterisasi untuk memastikan sifat-sifat dan struktur senyawa tersebut sesuai dengan yang diharapkan.

2.6 Karakterisasi Senyawa Kompleks

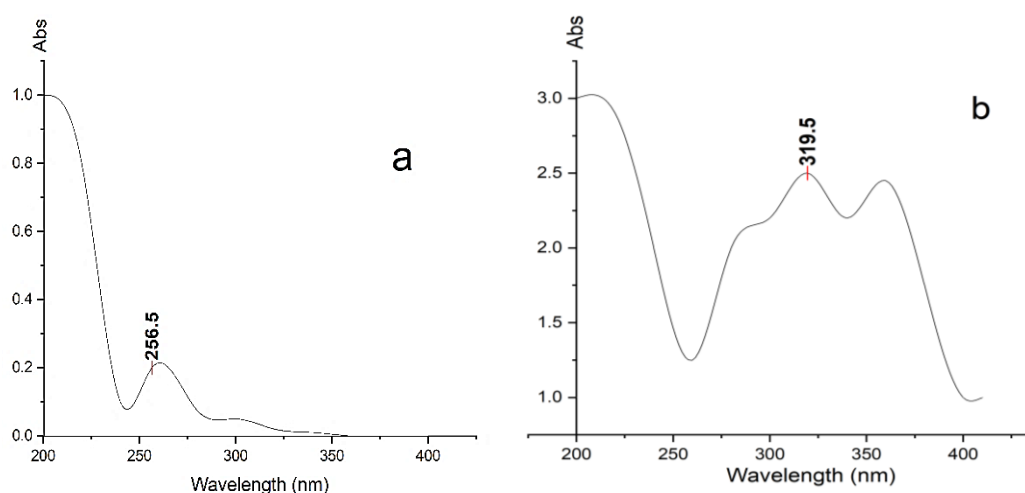
Terdapat dua jenis karakterisasi yang dilakukan pada senyawa kompleks, yaitu dengan spektrofotometer UV-Vis dan spektrofotometer IR. Penggunaan kedua teknik ini penting agar memberikan informasi yang lengkap tentang jenis logam, ligan, serta ikatan yang terbentuk dalam senyawa kompleks. Oleh karena itu, kedua metode spektroskopi ini sering digunakan sebagai alat karakterisasi yang kuat untuk mengungkap detail struktur senyawa koordinasi.

2.7.1 Spektrofotometer UV-Vis

Spektrofotometer UV-Vis merupakan metode instrument yang paling sering diterapkan dalam analisis kimia untuk mendeteksi senyawa berdasarkan absorbansi cahaya. Sampel dapat menyerap energi cahaya pada daerah UV-Vis (panjang gelombang foton 200 nm–700 nm) biasanya sampel harus melalui derivatisasi, misalnya penambahan reagen dalam pembentukan garam kompleks dan lain sebagainya. Spektrofotometer UV-Vis mengidentifikasi suatu unsur melalui senyawa kompleksnya (Irawan, 2019). Pada pengukuran spektrofotometri

digunakan spektrofotometer yang memerlukan energi elektron yang cukup besar pada molekul yang akan dianalisis. Spektrofotometer UV-Vis lebih banyak digunakan untuk analisis kuantitatif dibandingkan kualitatif. Konsentrasi analit dalam suatu larutan dapat ditentukan dengan mengukur serapan pada panjang gelombang tertentu dengan Hukum *Lambert-Beer* (Rohman, 2007).

Hermawati dkk., (2016) telah mensintesis senyawa kompleks menggunakan logam Zn(II) dengan ligan 8-Hidroksikuinolin yang dikarakterisasi menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Hasil Pengukuran panjang gelombang maksimum senyawa kompleks Zn(II)-8-Hidroksikuinolin dapat dilihat pada gambar di bawah ini.



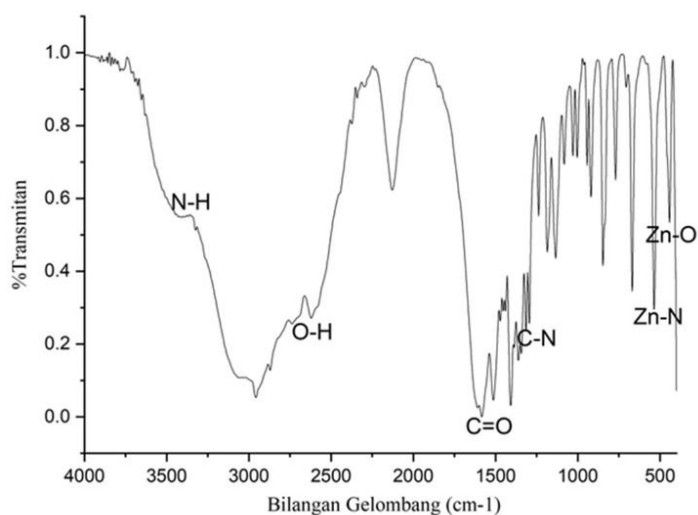
Gambar 3. (a) Spektra UV-Vis ZnCl₂ (b) Spektra UV-Vis Zn(II)-8-Hidroksikuinolin (Hermawati dkk., 2016)

Pada senyawa ZnCl₂ dalam pelarut aquades muncul puncak serapan pada panjang gelombang 256,5 nm sedangkan pada senyawa kompleks Zn(II)-8-Hidroksikuinolin dengan pelarut asetonitril muncul puncak serapan yang lebih besar pada panjang gelombang 319,5 nm. Pada kompleks Fe(II) Isoleusin Dithiocarbamate yang berhasil disintesis oleh Irfandi *et al.*, (2022) hasil karakterisasi menggunakan spektrofotometer Uv-Vis menunjukkan panjang gelombang maksimum untuk FeCl₂ sebesar 268 nm dan untuk kompleks Fe(II) Isoleusin Dithiocarbamate sebesar 575 nm.

2.7.2 Spektrofotometer IR

Spektrofotometri IR (*infrared*) merupakan suatu metode yang digunakan untuk mengamati interaksi molekul dengan radiasi elektromagnetik. Spektrum IR sangat berguna untuk mengidentifikasi suatu senyawa dengan membandingkannya dengan spektrum senyawa standar terutama pada daerah sidik jari. Secara praktikal, spektrum IR hanya dapat digunakan untuk menentukan gugus fungsi (Dachriyanus, 2004). Daerah radiasi spektroskopi inframerah berkisar pada bilangan 4000-400 cm^{-1} . Daerah dengan rentang 800-4000 cm^{-1} disebut daerah inframerah dekat, sedangkan daerah yang berkisar antara 700-200 cm^{-1} merupakan daerah inframerah jauh (Stuart, 2004).

Karakterisasi menggunakan spektrofotometer IR yang telah dilakukan Agustin (2024) menunjukkan secara kualitatif serapan gugus fungsi dan serapan ikatan logam dengan ligan pada senyawa kompleks. Hasil spektrum IR senyawa kompleks Zn(II)-Leusin menunjukkan serapan gugus Zn-O dan Zn-N pada bilangan gelombang 453 cm^{-1} dan 522 cm^{-1} .

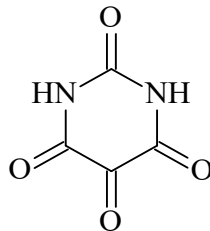


Gambar 4. Spektrum IR senyawa kompleks Zn(II)-Leusin (Agustin, 2024).

Senyawa kompleks yang diperoleh kemudian diujikan pada mencit jantan secara *in vivo*. Senyawa kompleks ini diharapkan dapat menurunkan kadar gula darah pada mencit yang telah diinduksi aloksan.

2.7 Aloksan

Aloksan merupakan suatu substrat yang secara struktural adalah derivat pirimidin sederhana. Aloksan digunakan untuk menginduksi diabetes pada hewan percobaan. Struktur aloksan dapat dilihat pada Gambar 3.



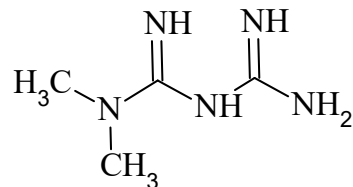
Gambar 5. Struktur aloksan

Pemberian aloksan menjadi cara yang cepat untuk menghasilkan kondisi hiperglikemia pada binatang percobaan. Mencit hiperglikemik dapat dihasilkan dengan menginjeksikan 120 - 150 mg/kgBB aloksan secara intravena, intraperitoneal, atau subkutan (Dachi dkk., 2022). Aloksan menyebabkan diabetes melalui mekanisme yang melibatkan degradasi sebagian sel beta pankreas, yang mengakibatkan penurunan kualitas dan kuantitas insulin yang diproduksi. Aloksan juga menginduksi pembentukan spesies oksigen reaktif (ROS) yang menyebabkan nekrosis selektif sel beta pankreas (Ighodaro *et al.*, 2017). Pada penelitian ini, kadar gula darah hewan percobaan yang telah dinaikkan menggunakan aloksan kemudian diturunkan dengan menggunakan obat antidiabetes, seperti metformin.

2.8 Metformin

Metformin adalah obat antidiabetes yang paling umum digunakan untuk mengobati DM tipe 2. Metformin bekerja dengan mengurangi jumlah glukosa yang diproduksi oleh hati dan meningkatkan respons tubuh terhadap insulin, yang membantu tubuh mengatur kadar glukosa darah dengan lebih baik. Mekanisme aksi utamanya adalah dengan menekan aktivitas gen-gen yang berperan dalam pembentukan glukosa di hati. Metformin juga dapat menurunkan kadar asam lemak bebas dalam darah dan meningkatkan pengambilan glukosa oleh sel di jaringan perifer, melalui mekanisme yang dipengaruhi oleh hormon insulin.

Metformin diserap di saluran cerna, khususnya di usus halus. Absorpsi metformin dapat melambat bila dikonsumsi bersamaan dengan makanan, namun tidak secara signifikan mengurangi efektivitasnya. Metformin tidak dimetabolisme oleh hati dan diekskresikan dalam bentuk utuh melalui urin (Panji dkk., 2017). Struktur metformin dapat dilihat pada Gambar 4.



Gambar 6. Struktur metformin

Metformin biasanya disuntikkan pada hewan coba, seperti mencit, sebagai kontrol positif dalam penelitian. Obat ini digunakan untuk membandingkan efektivitas terapi baru dengan obat antidiabetik yang telah ada, untuk memastikan bahwa terapi baru memberikan hasil yang setara atau lebih baik dalam mengendalikan kadar gula darah.

2.9 Mencit Jantan (*Mus musculus* L.)

Mencit jantan (*Mus musculus* L.) sering digunakan sebagai model laboratorium karena memiliki kondisi hormonal yang lebih stabil dibandingkan mencit betina, siklus hidupnya yang relatif pendek, variasi sifat yang tinggi, kemudahan penanganan, serta karakterisasi yang baik dari sifat anatomis dan fisiologisnya. Mencit jantan memiliki kemiripan struktur anatomi dan fisiologi dengan manusia. Mencit jantan bisa hidup antara 1-3 tahun, meskipun terdapat perbedaan usia di antara berbagai galur, terutama berdasarkan kepekaan terhadap lingkungan dan penyakit (Nugroho, 2018).



Gambar 7. Mencit

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

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

Mencit jantan digunakan dalam penelitian ini sebagai hewan coba untuk uji secara *in vivo*. Selain uji secara *in vivo*, dilakukan juga uji farmakokinetik untuk menilai bagaimana obat diserap, didistribusikan, dimetabolisme, dan diekskresikan dalam tubuh mencit jantan.

2.10 Uji secara Farmakokinetik

Mekanisme kerja suatu obat dipengaruhi oleh profil farmakokinetik serta tingkat toksisitasnya. Farmakokinetik adalah istilah yang menggambarkan tahap penyerapan, distribusi, metabolisme, dan ekskresi dari suatu obat (Tambayong dan Widiarti, 2014). Sebuah senyawa baru yang berpotensi menjadi obat harus melewati analisis kesamaan sifat dengan obat, atau disebut *drug-likeness*, berdasarkan kriteria secara *Lipinski's Rule of Five*, ADME (Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, dan Ekskresi), dan pemeriksaan toksisitas.

2.10.1 *Lipinski's Rule of Five*

Lipinski's Rule of Five adalah konsep yang digunakan untuk membantu memprediksi apakah suatu molekul yang aktif secara biologis memiliki sifat kimia dan fisik yang mendukung dalam penemuan obat. Prediksi sifat fisikokimia obat berdasarkan aturan *Lipinski Rule of Five* bertujuan untuk mencegah kegagalan dari senyawa ketika dikembangkan menjadi suatu obat karena rendahnya absorpsi

(Wulandari dkk., 2023). Penentuan farmakokinetik menurut *Lipinski Rule of Five* melibatkan pemeriksaan berat molekul, jumlah ikatan donor dan akseptor hidrogen, logP, serta molar *refractivity* dari senyawa yang akan diidentifikasi. Syarat-syarat dari *Lipinski Rule of Five* menurut Yuliana (2020) adalah sebagai berikut:

- Berat molekul ≤ 500 g/mol
- Ikatan donor hidrogen ≤ 5
- Ikatan akseptor hidrogen ≤ 10
- Nilai logP < 5
- Molar *refractivity* (40-130)

Lipinski's Rule of Five dapat diakses melalui tautan berikut: <http://scfbio-iiitd.res.in/software/drugdesign/lipinski.jsp>. Hasil analisis dengan aturan ini membantu dalam mengidentifikasi potensi masalah farmakokinetik sebelum pengujian lebih lanjut, yang akan dilakukan melalui analisis ADME untuk memahami bagaimana absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi senyawa di dalam tubuh.

2.10.2 Pre-ADMET

Penentuan farmakokinetik senyawa dievaluasi melalui absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi (ADME). Analisis menggunakan situs Pre-ADMET dapat dilakukan melalui <https://preadmet.webservice.bmdrc.org/>. Penentuan farmakokinetik melalui situs Pre-ADME dilakukan dengan melihat keadaan senyawa dalam mengabsorpsi dan mendistribusi di dalam tubuh, pada penentuan ini kriteria yang dilihat adalah nilai *Human Intestinal Absorption* (HIA) dan *Plasma Protein Binding* (PPB). HIA merupakan parameter yang menunjukkan kemampuan obat untuk terabsorpsi pada usus untuk memprediksi tingkat absorpsi suatu obat, sedangkan PPB merupakan parameter distribusi yang diprediksi berdasarkan seberapa besar keterikatan suatu senyawa dengan protein plasma, seperti albumin.

Adapun klasifikasi dari nilai HIA dan PPB (Nursamsiar *et al.*, 2016) adalah sebagai berikut:

- *Human Intestinal Absorption* (HIA) (%)
 - HIA (%) 0-2 : tidak terabsorpsi dengan baik
 - HIA (%) 20-70 : cukup terabsorpsi
 - HIA (%) 70-100 : terabsorpsi dengan baik
- *Plasma Protein Binding* (PPB)
 - PPB (%) > 90 : terikat kuat
 - PPB (%) < 90 : terikat lemah

Namun, mengandalkan analisis *Lipinski rule of five* dan ADME saja belum cukup memadai untuk menjamin keamanan dan efektivitas suatu senyawa sebagai obat, karena faktor toksisitas juga harus dipertimbangkan. Oleh karena itu, diperlukan analisis toksisitas menggunakan protox untuk mengevaluasi potensi risiko toksik dan memastikan bahwa senyawa kandidat obat aman untuk digunakan.

2.10.3 Toksisitas

Toksisitas dapat dianalisis menggunakan *website* protox dan sangat diperlukan untuk memprediksi tingkat toksisitas bahan kimia yang mungkin berbahaya bagi manusia, hewan, tumbuhan, dan lingkungan. Tujuan dari model toksisitas ini adalah untuk memprediksi efek toksik suatu bahan kimia, sehingga meminimalkan waktu, kebutuhan untuk pengujian hewan, dan biaya terkait (Banerjee *et al.*, 2018). Parameter toksisitas yang dilihat pada protox adalah hepatotoksisitas, karsinogenesis, imunotoksisitas, mutagenesis, dan sitotoksisitas. Pemodelan ini mengevaluasi toksisitas prediktif secara oral dan akan menghasilkan beberapa hasil potensial, termasuk similaritas rata-rata, akurasi prediksi, letak dosis 50% (LD50), klasifikasi toksisitas, dan model toksisitas (Nursanti *et al.*, 2023). Analisis toksisitas dengan protox dapat dilakukan dengan mengakses <https://tox.charite.de/protox3/>.

III. METODE PENELITIAN

3.1 Waktu dan Tempat

Penelitian ini dilakukan pada bulan Oktober 2024 – Maret 2025. Sintesis senyawa kompleks dilakukan di Laboratorium Kimia Anorganik/Fisik FMIPA Universitas Lampung. Karakterisasi menggunakan spektrofotometer UV-Vis dilaksanakan di Laboratorium Kimia Anorganik/Fisik FMIPA Universitas Lampung dan UPT Laboratorium Terpadu ITERA, serta karakterisasi menggunakan spektrofotometer IR dilaksanakan di UPT Laboratorium Terpadu ITERA. Pengujian aktivitas antidiabetes terhadap mencit jantan 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 kimia, gelas ukur, labu ukur, pengaduk kaca, pipet tetes, labu leher tiga, seperangkat alat refluks, termometer, neraca analitik, *hot plate stirrer*, pH meter, klem dan statif, *freeze dryer*, spektrofotometer UV-Vis, spektrofotometer IR, alat ukur gula darah, strip glukosa, alat suntik (*disposable syringe*), jarum sonde, spuit 1 cc, *alcohol swabs*, dan perlengkapan kendang,

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini antara lain ZnCl_2 anhidrat, isoleusin, *aquades*, NaOH, NaCl 0,9%, aloksan, metformin, mencit jantan, dan pakan mencit berupa pellet.

3.3 Sintesis Senyawa Kompleks

Sintesis senyawa kompleks dilakukan berdasarkan penelitian yang telah dilakukan sebelumnya oleh Ambarwati dkk., (2021). Pembuatan senyawa kompleks Zn(II)-Isoleusin menggunakan rasio 1:2 (logam:ligan). Logam ZnCl_2 anhidrat (0,14 gram, 1 mmol) dilarutkan dalam 25 mL *aquadest* dan asam amino isoleusin (0,26 gram, 2 mmol) dilarutkan dalam 25 mL *aquadest*, 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), lalu dilakukan *freeze dry* selama 24 jam dan hasil sintesis ditimbang hingga didapat berat konstan.

3.4 Karakterisasi Senyawa Kompleks

Karakterisasi senyawa kompleks Zn(II)-Isoleusin dilakukan dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis dan spektrofotometer IR. Panjang gelombang yang digunakan pada spektrofotometer UV-Vis adalah 200-800 nm, sementara bilangan gelombang yang digunakan pada spektrofotometer IR adalah $4000\text{-}400\text{ cm}^{-1}$.

3.5 Uji Antidiabetes secara *In Vivo*

3.5.1 Rancangan Penelitian

Sebanyak 45 ekor mencit jantan yang memiliki aktivitas normal dengan umur 2-3 bulan dan berat badan 25-40 gram disiapkan. Mencit jantan dipuasakan terlebih dahulu selama 12-16 jam sebelum diinduksi, namun tetap diberi minum. Mencit jantan diinduksi aloksan yang dilarutkan dengan NaCl 0,9% sebanyak 3 kali dalam seminggu dengan menggunakan metode subkutan. Dosis senyawa kompleks yang digunakan dalam penelitian ini didasarkan pada penelitian yang telah dilakukan sebelumnya (Ambarwati dkk., 2021).

Mencit jantan yang sudah naik kadar gula darahnya diobati dengan menggunakan senyawa Zn(II)-Isoleusin, dibagi menjadi 3 kelompok yaitu:

- a. Kelompok 1 mencit jantan diabetes melitus diberi Zn(II)-Isoleusin sebanyak 50 µg/berat badan/hari (dosis I).
- b. Kelompok 2 mencit jantan diabetes melitus diberi Zn(II)-Isoleusin sebanyak 100 µg/berat badan/hari (dosis II).
- c. Kelompok 3 mencit jantan diabetes melitus diberi Zn(II)-Isoleusin sebanyak 200 µg/berat badan/hari (dosis III).

Mencit jantan yang sudah naik kadar gula darahnya digunakan sebagai kontrol dan dibagi menjadi 3 kelompok yaitu:

- a. Kelompok kontrol normal (N) : hanya diberi makan berupa pellet 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 diinduksi aloksan sebanyak 3 kali selama 7 hari.

Mencit jantan yang sudah naik kadar gula darahnya diobati dengan asam amino dan dibagi menjadi 2 kelompok yaitu:

- a. Kelompok 1 mencit jantan diabetes melitus diberi asam amino isoleusin sebanyak 100 µg/berat badan/hari (dosis I).
- b. Kelompok 2 mencit jantan diabetes melitus diberi asam amino isoleusin sebanyak 200 µg/berat badan/hari (dosis II).

Mencit jantan yang sudah naik kadar gula darahnya diobati dengan logam dan dibagi menjadi 2 kelompok yaitu:

- a. Kelompok 1 mencit jantan diabetes melitus diberi logam ZnCl₂ sebanyak 100 µg/berat badan/hari (dosis I).
- b. Kelompok 2 mencit jantan diabetes melitus diberi logam ZnCl₂ sebanyak 200 µg/berat badan/hari (dosis II).

Pemberian senyawa kompleks pada mencit jantan dilakukan harian per oral menggunakan jarum sonde oral. Padatan senyawa kompleks dilarutkan dalam NaCl 0,9%. Mencit-mencit jantan tersebut kemudian 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 28 hari. Bentuk uji rancangan acak lengkap (RAL) pada penelitian dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Rancangan acak lengkap

Kelompok Perlakuan		Ulangan			Total Ulangan
		1	2	3	
Kontrol	(n)	K _(n) U ₁	K _(n) U ₂	K _(n) U ₃	3
	(+)	K ₍₊₎ U ₁	K ₍₊₎ U ₂	K ₍₊₎ U ₃	3
	(-)	K ₍₋₎ U ₁	K ₍₋₎ U ₂	K ₍₋₎ U ₃	3
Zn(II)-Ile	Zn-Ile 1	Zn-Ile 1U ₁	Zn-Ile 1U ₂	Zn-Ile 1U ₃	3
	Zn-Ile 2	Zn-Ile 2U ₁	Zn-Ile 2U ₂	Zn-Ile 2U ₃	3
	Zn-Ile 3	Zn-Ile 3U ₁	Zn-Ile 3U ₂	Zn-Ile 3U ₃	3
Zn	Zn 1	Zn 1U ₁	Zn 1U ₂	Zn 1U ₃	3
	Zn 2	Zn 2U ₁	Zn 2U ₂	Zn 2U ₃	3
Ile	Ile 1	Ile 1U ₁	Ile 1U 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

K(+) = Kontrol positif

K(-) = Kontrol negatif

Zn = Dosis Seng

Zn-Ile = Dosis Seng Isoleusin

Ile = Dosis Isoleusin

3.5.2 Parameter Uji

Parameter yang diamati dalam penelitian ini adalah kadar gula darah dan berat badan pada mencit jantan. Pengukuran kadar gula darah dan berat badan pada mencit jantan dilakukan sebanyak empat kali. Tahap pertama diukur sebelum induksi aloksan, tahap kedua dilakukan pada hari ke 7 setelah induksi aloksan

selesai, tahap ketiga dilakukan pada hari ke 14 setelah mencit jantan diberi perlakuan dengan senyawa kompleks, dan tahap keempat diukur pada hari ke 28 setelah perlakuan dengan senyawa kompleks.

Pengukuran kadar gula darah dilakukan dengan menggunakan glukometer. Ekor mencit terlebih dahulu disterilkan menggunakan *alcohol swab* untuk menghindari iritasi, kemudian dilukai sedikit agar darah keluar. Darah yang keluar kemudian ditetaskan ke strip glukosa yang sudah dimasukkan ke dalam glukometer, tunggu selama 11 detik hingga hasil kadar gula darah muncul di layar glucometer.

Berat badan diukur dengan menggunakan timbangan digital. Proses pengukuran dimulai dengan memastikan timbangan dalam keadaan nol. Mencit jantan kemudian diletakkan di atas timbangan dengan hati-hati. Setelah beberapa detik, timbangan digital akan menampilkan berat badan mencit di layar. Hasil pengukuran kadar gula darah dan berat badan ini kemudian dibandingkan antara satu kelompok dengan kelompok lainnya untuk mengetahui adanya perbedaan signifikan dalam perubahan kadar gula darah dan berat badan akibat perlakuan yang diberikan.

3.5.3 Analisis Data

Analisis data dilakukan secara statistik menggunakan perangkat lunak SPSS versi 30. Data ditampilkan sebagai Mean $\pm$ Std.Deviasi. Hasil pemeriksaan kadar gula darah sebelum dan sesudah induksi aloksan dianalisis dengan metode ANOVA (*Analysis of Variance*) dengan $p \leq 0,05$ dan BNT taraf nyata 5% untuk mengetahui ada atau tidaknya perbedaan yang signifikan dari 15 kelompok perlakuan.

Pengaruh dari perlakuan dapat dilihat dari besarnya persentase penurunan kadar gula darah yang dinyatakan dalam % GL (Budiasih dan Pertiwi, 2015). Persentase penurunan kadar gula darah dapat dihitung menggunakan rumus berikut:

$$\%GL = \frac{\text{Rerata KGD (Sebelum Perlakuan)} - \text{Rerata KGD (Setelah Perlakuan)}}{\text{Rerata KGD (Sebelum Perlakuan)}} \times 100$$

Setelah analisis data selesai, dilakukan pembedahan mencit untuk pengambilan organ dalam dan analisis efek perlakuan terhadap morfologi organ dalam mencit.

3.5.4 Pembedahan Mencit Jantan Setelah Perlakuan

Mencit yang telah dibius menggunakan kloroform diletakan dalam posisi terlentang di atas meja pembedahan yang dilapisi dengan parafin steril. Kulit pada area abdomen didesinfeksi terlebih dahulu menggunakan antiseptic seperti alkohol 70% untuk mengurangi resiko infeksi. Selanjutnya, dilakukan sayatan dengan menggunakan gunting bedah dari bagian abdomen (dekat genital/ekor) menuju arah kepala. Sayatan dilakukan dengan memperhatikan struktur jaringan agar tidak terjadi kerusakan yang tidak diinginkan. Setelah insisi selesai, kulit dan otot dibuka secara perlahan dengan menggunakan pinset dan jarum pentul untuk membuka jaringan atau akses menuju organ dalam. Organ-organ seperti hati, jantung, ginjal, dan pankreas kemudian diambil untuk dilakukan pengamatan. Selanjutnya, dilakukan penentuan farmakokinetik untuk mengevaluasi bagaimana senyawa kompleks Zn(II)-Isoleusin diproses dalam tubuh.

3.6 Uji secara Farmakokinetik

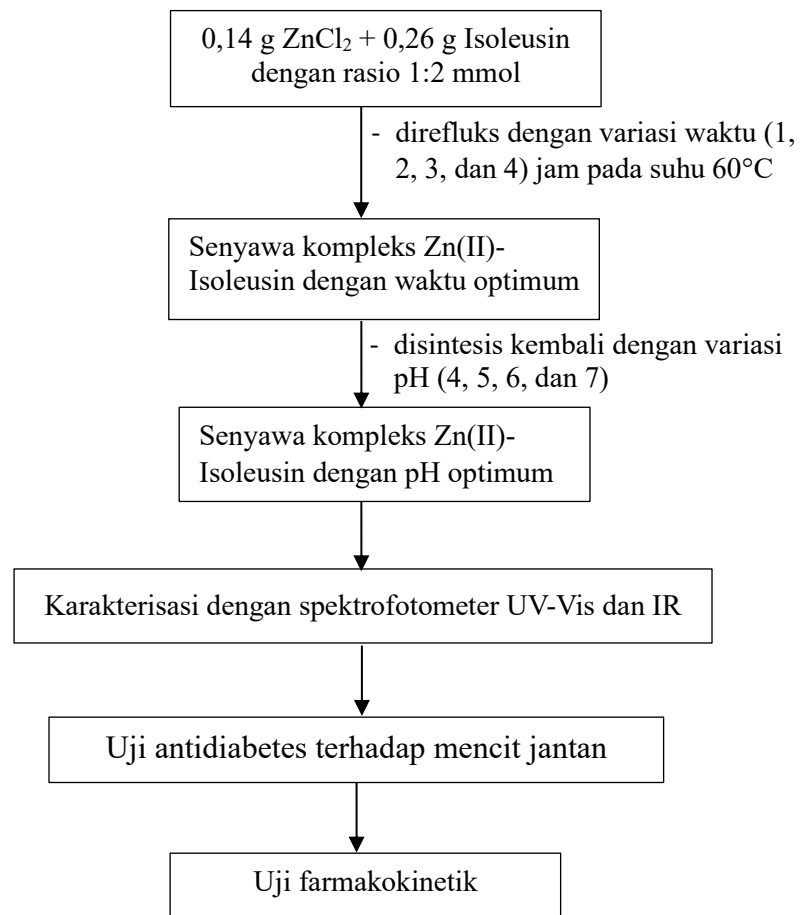
Penentuan farmakokinetik dilakukan untuk menguji bagaimana sampel senyawa kompleks diserap, didistribusikan, dimetabolisme, dan diekskresikan dalam tubuh. Uji farmakokinetik membantu dalam menentukan profil keamanan dan efektivitas obat, serta memahami interaksi senyawa dengan sistem biologis. Evaluasi farmakokinetik yang tepat sangat penting untuk memastikan bahwa obat mencapai konsentrasi terapeutik yang diinginkan di dalam tubuh tanpa menyebabkan efek samping yang berlebihan.

Situs web seperti *Lipinski's Rule of Five*, Pre-ADMET, dan Protox digunakan dalam analisis farmakokinetik untuk memprediksi sifat farmakokinetik dan toksisitas senyawa kimia sebelum melanjutkan ke tahap uji klinis lebih lanjut. *Lipinski's Rule of Five* membantu menilai kesesuaian senyawa sebagai obat oral, Pre-ADMET digunakan untuk mengevaluasi berbagai properti farmakokinetik secara lebih rinci, sementara Protox digunakan untuk memprediksi potensi

toksisitas senyawa, sehingga membantu mengidentifikasi risiko keamanan yang mungkin timbul.

3.7 Diagram Alir

Berdasarkan seluruh proses prosedur di atas, maka dapat dirangkum dalam bentuk diagram alir sebagai berikut



Gambar 8. Diagram Alir

V. SIMPULAN DAN SARAN

5.1 Simpulan

Berdasarkan hasil dari penelitian yang telah dilakukan, diperoleh kesimpulan sebagai berikut:

1. Senyawa kompleks Zn(II)-Isoleusin diperoleh pada kondisi optimum pH 7 dan waktu 4 jam, berupa padatan berwarna putih dengan rendemen sebesar 96%.
2. Karakterisasi menggunakan spektrofotometer UV-Vis senyawa kompleks Zn(II)-Isoleusin terdapat serapan pada panjang gelombang 240 dan 287 nm. Hasil karakterisasi menggunakan spektrofotometer IR senyawa kompleks Zn(II)-Isoleusin menunjukkan daerah serapan khusus pada gugus fungsi Zn-O dan Zn-N.
3. Dosis paling efektif senyawa kompleks Zn(II)-Isoleusin adalah 200 µg/KgBB dengan menurunkan kadar glukosa darah mencit sebesar 65,13%. Hasil uji terhadap organ vital mencit menunjukkan bahwa pemberian senyawa kompleks tidak menyebabkan kerusakan pada organ vital mencit.
4. Senyawa kompleks Zn(II)-Isoleusin memenuhi kriteria farmakokinetik dan berpotensi menjadi kandidat obat antidiabetes.

5.2 Saran

Adapun saran untuk pengembangan penelitian selanjutnya yaitu perlu dilakukan karakterisasi lain seperti SEM dan EDX untuk memperkuat hasil sintesis dan uji antidiabetes secara *in vitro* untuk mengetahui efek senyawa kompleks.

DAFTAR PUSTAKA

- Adamu, H., Imam, M. M., and Lawal, A. O. 2014. Synthesis and Characterization of Copper (II) Complex of Glycine. *Nigerian Journal of Chemical Research*. 19(2): 8-11.
- Agustin, A. P. 2024. *Uji Aktivitas Antidiabetes Senyawa Kompleks Zn (II) dengan Asam Amino Leusin dan Arginin*. Skripsi. Universitas Lampung. Bandar Lampung.
- Akhuemokhan, I. K., Eregie, A., and Fasanmade, O. A. 2013. Diabetes prevention and management: the role of trace minerals. *African J. of Diabetes Med.*, 21: 37-41.
- Al-Jeboori, F. H. A., Al-Shimiesawi, T. A. M., and Jassim, O. M. N. 2013. Synthesis and Characterization of Some Essential Amino Acid Metal Complexes Having Biological Activity. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. 5(10): 172-176.
- Ambarwati, Y., Firguna, D. S., Bahri, S., Laila, A., 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.
- Atkins, M. S., Hoagwood, K. E., Kutash, K., and Seidman, E. 2010. Toward the Integration of Education and Mental Health in Schools. *Administration and Policy in Mental Health and Mental Health Services Research*. 37: 40-47.
- Az Zahra, U. F., Hindryawati, N., dan Panggabean, A. S. 2024. Sintesis dan Karakterisasi Nanopartikel Perak Termodifikasi Kitosan Menggunakan Reduktor NaBH₄. *Jurnal Atomik*. 9(2): 120-127.
- Azam, A., Raza, M., and Sumrra, S. 2018. Therapeutic Application of Zinc and Vanadium Complexes against Diabetes Mellitus a Coronary Disease: A Review. *Open Chemistry*. 16(1): 1153-1165.
- Badrut, M. T. 2016. *Anatomi, Morfologi dan Klasifikasi Mencit (Mus musculus). Generasi Biologi*. <https://generasibiologi.com/2016/12/anatomi-morfologi-fisiologi-klasifikasi-nama-ilmiah-latin-mencit-mus-musculus.html>.
- Banerjee, P., Eckert, A. O., Schrey, A. K., and Preissner, R. 2018. ProTox-II: A Webserver for The Prediction of Toxicity of Chemicals. *Nucleic Acids Research*. 46(1): 257-263.

- Budiasih, K. dan Pertiwi, K. R. 2015. Pengembangan Suplemen Hipoglikemik Berbasis Cr (III) melalui Uji Pre Klinik sebagai Sumber Nutraceutical Product Bagi Penyandang Diabetes Mellitus Tipe. *Laporan Tahunan Penelitian*. Yogyakarta.
- Crichton, R. R. 2008. Zinc: Lewis Acid and Gene Regulator. *Biological Inorganic Chemistry*. 197-210.
- Dachi, V. N., Rayyan, T. A., Utami, S. P., Mutia, R., Akbar, K., Lumbantobing, C. J. E., Kunardi, S., Jansen, J., dan Djuang, M. H. 2022. Pengaruh Variasi Pemberian Dosis Aloksan terhadap Angka Kadar Gula Darah Hewan Coba. *Jurnal Prima Medika Sains*. 4(1): 32-36.
- Dachriyanus. 2004. *Analisis Senyawa Organik Secara Spektroskopi*. Lembaga Pengembangan Teknologi Informasi dan Komunikasi (LPTIK) Universitas Andalas. Padang.
- Decroli, E. 2019. *Buku Diabetes Melitus (Lengkap)*. Pusat Penerbitan Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Andalas. Padang.
- Ding, Y., Wang, S., and Lu, J. 2023. Unlocking the Potential: Amino Acids' Role in Predicting and Exploring Therapeutic Avenues for Type 2 Diabetes Mellitus. *Metabolites*. 13: 1-21.
- Effendy. 2006. *Prespektif Baru Kimia Koordinasi, Jilid 1*. Bayu Media Publishsing. Malang.
- Eroschenko, V. P. 2008. *Sistem pencernaan: Hati, Kantung Empedu, dan Pankreas. Atlas Histologi diFiore (11th)*. EGG. Jakarta.
- Fessenden, R.J. dan Fessenden, J.S. 2003. *Kimia Organik Dasar Edisi Ketiga Jilid 1. Terjemahan oleh A.H. Pudjaatmaka*. Erlangga. Jakarta.
- Gyebi, G. A., Ogunro, O. B., Adegunloye, A. P., Ogunyemi, O. M., and Afolabi, S. O. 2021. Potential Inhibitors of Corona Virus 3-Chymotrypsin-Like Protease (3CLpro): An in Silico Screening of Alkaloids and Terpenoids from African Medicinal Plants. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*. 39(9): 1-13.
- Hermawati, E. S., Suhartana., dan Taslimaha. 2016. Sintesis dan Karakterisasi Senyawa Kompleks Zn(II)-8-Hidroksikuinolin. *Jurnal Kimia Sains dan Aplikasi*. 19(3): 94-98.
- Ighodaro, O. M., Adeosun, A. M., and Akinloye, O. A. 2017 Alloxan-Induced Diabetes, A Common Model for Evaluating the Glycemic-Control Potential of Therapeutic Compounds and Plants Extracts in Experimental Studies. *Medicina*. 53: 365-374.
- International Diabetes Federation. 2021. *IDF Clinical Practice Recommendations for managing Type 2 Diabetes in Primary Care*. Brussels: International Diabetes Federation.

- Irawan, A. 2019. Kalibrasi Spektrofotometer Sebagai Penjaminan Mutu Hasil Pengukuran dalam Kegiatan Penelitian dan Pengujian. *Indonesian Journal of Laboratory*. 1(2): 1-9.
- Irfandi, R., Riswandi, R., Raya, I., Ahmad, A., Fudholi, A., Jarre, S., Sari, D. R. T., Santi, S., Wijaya, R. I., and Prihantono. 2022. A New Complex Design of Fe (II) Isoleucine Dithiocarbamate as a Novel Anticancer and Antivirus against SARSCOV-2 (COVID-19). *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 23: 3113-3123.
- Ismiyarto., Novari, S., Ngadiwiyana., Sarjono, P.R., and Prasetya, N.B.A. 2020. Modification of antibacterial fabric from Mn(II) Schiff base chitosan salicylaldehyde complex. *Jurnal Penelitian Saintek*. 25(1): 11-23.
- Kangot, M., Dinesh, S. Reddy., Vishal, S., and Rajan, P. 2019. Oxidovanadium (IV) and Iron (III) Complexes with O₂N₂ Donor Linkage as Plausible Antidiabetic Candidates: Synthesis, Structural Characterizations, Glucose Uptake and Model Biological Media Studies. *Applied Organometallic Chemistry*. 5327.
- Kemenkes RI. 2020. *Tetap Produktif, Cegah, dan Atasi Diabetes Mellitus*. <https://pusdatin.kemkes.go.id/article/print/infodatin-2020-diabetes-mellitus.html>. Diakses pada 1 Juni 2024.
- Kumar, V., Cotran, R.S., dan Robbins S.L. 2016. *Buku Ajar Patologi*. Edisi 7. EGC. Jakarta.
- Latief, M., Tarigan, I. L., Sari, P. M., dan Aurora, F. E. 2021. Aktivitas Antihiperurisemia Ekstrak Etanol Daun Sungkai (*Peronema canescens Jack*) pada Mencit Putih Jantan. *Pharmacon: Jurnal Farmasi Indonesia*. 18(1): 23-37.
- Lucchesi, A. N., Cassettari, L. L., and Spadella, C. T. 2015. Alloxan-Induced Diabetes Causes Morphological and Ultrastructural Changes in Rat Liver that Resemble the Natural History of Chronic Fatty Liver Disease in Humans. *Journal of Diabetes Research*. 1-11.
- Lynch, C. J., and Adams, S. H. 2014. Branched-Chain Amino Acids in Metabolic Signalling and Insulin Resistance. *Nature reviews. Endocrinology*. 10(12): 723–736.
- Maanvizhi, S., Boppana, T., Krishnan, C., and Gnanamani, A. 2014. Metal Complexes in The Management of Diabetes Mellitus: A New Therapeutic Strategy. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 6: 40-44.
- Maftucha, N., Manalu, T.R., Amelia, R., Cordia, P, and Bupu, R. 2022. Potensi senyawa turunan xanton dari kulit buah Manggis (*Garcinia mangostana L.*) sebagai inhibitor protein Mycobacterium Tuberculosis: Studi in silico. *Pharmaceutical Journal of Indonesia*. 7(2):123–128.

- Maret, W., and Sandstead, H. H. 2006. Zinc Requirements and The Risks and Benefits of Zinc Supplementation. *J Trace Elem Med Biol.* 20(1): 3-18.
- Naik, A., Adeyemi, S. B., Vyas, B., and Krishnamurthy, R. 2022. Effect of Co-Administration of Metformin and Extracts of *Costus pictus* D.Don Leaves on Alloxan-Induced Diabetes in Rats. *Journal of Traditional and Complementary Medicine.* 12: 269-280.
- Nie, C., He, T., Zhang, W., Zhang, G., and Ma, X. 2018. Branched Chain Amino Acids: Beyond Nutrition Metabolism. *International journal of molecular sciences.* 19(4).
- Nnabuikea, G. G., Gawalia, S. S., Patil, A. S., Butcherd, R. J., and Obaleye, J. A. 2020. Synthesis and Structures of Tetrahedral Zinc(II) Complexes Bearing Indomethacin and Nitrogen Donor Ligands. *Inorganica Chimica Acta.* 1-9.
- Nugroho, R. A. 2018. *Mengenal Mencit Sebagai Hewan Laboratorium.* Mulawarman University PRESS. Kalimantan timur.
- Nursamsiar, N., Toding, A. T., dan Awaluddin, A. 2016. Studi in Silico Senyawa Turunan Analog Kalkon dan Pirimidin sebagai Antiinflamasi: Prediksi Absorpsi, Distribusi, dan Toksisitas. *Pharmacy: Jurnal Farmasi Indonesia.* 13(1): 92-100.
- Nursanti, O., Aziz, A., dan Hadisoebroto, G. 2023. Prediksi Toksisitas dan Farmakokinetika untuk mendapatkan Kandidat Obat Analgesik. *Journal of Noncommunicable Disease.* 3(1): 1-12.
- Panji, M., Gumantara, B., dan Zakiah Ok, R. 2017. Perbandingan Monoterapi dan Kombinasi Terapi Sulfonilurea-Metformin terhadap Pasien Diabetes Melitus Tipe 2. *Jurnal Majority.* 6(1): 55-59.
- Pourghasem, M., Nasiri, E., and Shafi, H. 2014. Early Renal Histological Changes in Alloxan-Induced Diabetic Rats. *Int J Mol Cell Med Winter.* 3(1): 11-15.
- Purwanti, E., Hermanto, F. E., Prihanta, W., and Permana, T., I. 2022. Unfolding Biomechanism of Dolichos lablab Bean as a Dietary Supplement in Type 2 Diabetes Mellitus Management through Computational Simulasi. *J Pharm dan Teknologi.* 15(7): 3233-3240.
- Rafique, S., Idrees, M., Nasim, A., Akbar, H., and Athar, A. 2010. Transition Metal Complexes as Potential Therapeutic Agents. *Biotechnol.* 5(2): 38-45.
- Rayner-Canham, G., and Overton, T. 2010. *Descriptive inorganic chemistry.* 5th ed. W. H. Freeman and Company. New York.
- Rinieta, S. M., dan Triyani, S. 2019. Potensi Tanaman Indonesia sebagai Antidiabetes melalui Mekanisme Penghambatan Enzim α -glukosidase. *Jurnal Farmamedika.* 4(2): 35-40.

- Rohling, M., Martin, K., Ellinger, S., Schreiber, M., Martin, S., and Kempf, K. 2020. Weight Reduction by the Low Insulin Method : A Randomized Controlled Trial. *Nutrients*. 12(1):1-17.
- Rohman, A. 2007. *Kimia Farmasi Analisis*. Pustaka Pelajar. Yogyakarta.
- Sudoyo, A. W., Setiyohadi, B., Alwi, I., Simadibrata, M., dan Setiati, S. 2015. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid II edisi V*. InternaPublishing. Jakarta
- Suhartati, T. 2017. *Dasar-Dasar Spektrofotometri Uv-Vis dan Spektrofotometer Massa untuk penentuan Struktur Senyawa Organik*. AURA. Bandar Lampung.
- Stuart, B. 2004. *Infrared Spectroscopy: Fundamentals and Applications*. John Wiley and Sons. New York.
- Tambayong, J., dan Widiarti, D. 2014. *Farmakologi Keperawatan Edisi 2*. EGC. Jakarta.
- Tamura, K., Minami, K., Kudo, M., Iemoto, K., Takahashi, H., Seino, S. 2015 Liraglutide Improves Pancreatic Beta Cell Mass and Function in Alloxan Induced Diabetic Mice. *PLoS ONE*. 10(5): 1-15.
- Walpole, C. M., Herington, A. C., Chopin, L.K., and Seim, I. 2012. The ghrelin axis-does it have an appetite for cancer progression. *Endocrine Reviews*. 33(6): 849-891.
- Wierensperger, N., and Rapin, J. R. 2010. Trace Elements in Glucometabolic Disorders: an update. *DMS J*. 2: 70-82.
- Wijaya, I. N., Faturrohman, A., Agustin, W. W., Soesanto, T. G., Kartika, D., dan Prasasti, H. 2015. Profil Kepatuhan Pasien Diabetes Melitus Puskesmas Wilayah Surabaya Timur dalam Menggunakan Obat dengan Metode Pill Count. *Jurnal Farmasi Komunitas*. 2(1): 23-28.
- Wulandari, R. P., Gabriel, K., Nurdin, H. A., Harits, S. S., Prameswar, N., and Aulifa, D. L. 2023. In Silico Study of Secondary Metabolite Compounds in Parsley (*Petroselinum crispum*) as a Drug Therapy for Blood Cancer (Myeloproliferative Neoplasm (MPN)) targeting JAK-2. *Indonesian Journal of Chemical Science*. 12 (2): 216-288.
- Yati, N. P. 2017. *Diagnosis dan Tata Laksana Diabetes Melitus Tipe-I pada Anak dan Remaja*. Ikatan Dokter Anak Indonesia. Jakarta.
- Yuliana, A., Wulandari, W. T., dan Ratnasari, I. 2022. Uji Aktivitas Antivirus dari Senyawa Turunan Katekin terhadap M-Protease SARS-COV 2 secara In Silico. *Al Kimiya*. 2: 407–420.
- Zhao, X., Han, Q., Liu, Y., Sun, C., Gang, X., and Wang, G. 2016. The Relationship between Branched-Chain Amino Acid Related Metabolomic Signature and Insulin Resistance: A Systematic Review. *Journal of Diabetes research*.