

**SINTESIS DAN UJI AKTIVITAS ANTIDIABETES SENYAWA
KOMPLEKS Cu(II) DENGAN LIGAN ISOLEUSIN TERHADAP MENCIT
JANTAN (*Mus musculus* L.)**

(Skripsi)

Oleh

**AMALIA TRIANANDA
NPM 2117011081**



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

ABSTRAK

SINTESIS DAN UJI AKTIVITAS ANTIDIABETES SENYAWA KOMPLEKS Cu(II) DENGAN LIGAN ISOLEUSIN TERHADAP MENCIT JANTAN (*Mus musculus* L.)

Oleh

AMALIA TRIANANDA

Diabetes mellitus adalah gangguan metabolik yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah akibat produksi insulin oleh pankreas yang tidak mencukupi. Salah satu pendekatan alternatif dalam pengobatan diabetes adalah penggunaan senyawa kompleks logam Cu(II) dengan ligan asam amino isoleusin. Isoleusin diketahui berperan dalam proses metabolisme, termasuk dalam regulasi kadar glukosa darah. Penelitian ini dilakukan untuk menguji aktivitas antidiabetes secara *in vivo* dan farmakokinetik secara *in silico*. Sintesis pada penelitian ini menggunakan metode refluks, sementara uji aktivitas antidiabetes menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan 15 kelompok perlakuan dan tiga kali pengulangan. Data dianalisis dengan metode ANOVA pada $p < 0,05$ dan uji BNT untuk membandingkan perlakuan pada taraf nyata 5%.

Senyawa kompleks Cu(II)-isoleusin dihasilkan padatan biru tua dengan rendemen 84,30%. Hasil karakterisasi spektrofotometer UV-Vis menunjukkan serapan panjang gelombang 235 nm dan 535 nm untuk Cu(II)-isoleusin. Spektrum FTIR menunjukkan serapan gugus Cu-O dan Cu-N pada bilangan gelombang $587,53\text{ cm}^{-1}$ dan $491,04\text{ cm}^{-1}$ untuk Cu(II)-isoleusin. Hasil pemberian dosis Cu(II)-isoleusin yang paling baik pada dosis $200\text{ }\mu\text{g/KgBB}$ yang dapat menurunkan kadar glukosa darah mencit jantan sebesar 65,32%. Senyawa kompleks Cu(II)-isoleusin terbukti dapat menurunkan kadar glukosa darah sehingga dapat digunakan sebagai senyawa antidiabetes. Analisis dilanjutkan dengan uji Farmakokinetik dan Toksisitas untuk menguji kandidat obat menggunakan metode *in silico*. Hasil uji Farmakokinetik dan Toksisitas menunjukkan bahwa kedua senyawa memenuhi sebagai kandidat obat antidiabetes secara Lipinski Rule of Five, PreADMET, dan Protox.

Kata kunci: Diabetes mellitus, tembaga, isoleusin, farmakokinetik

ABSTRACT

SYNTHESIS AND ANTIDIABETIC ACTIVITY TEST OF Cu(II) COMPLEX COMPOUNDS WITH ISOLEUCINE LIGANDS IN MALE MICE (*Mus musculus* L.)

By

AMALIA TRIANANDA

Diabetes mellitus is a metabolic disorder characterized by elevated blood glucose levels due to inadequate insulin production by the pancreas. One alternative approach in diabetes treatment is the use of Cu(II) metal complexes with amino acid ligands, such as isoleucine. These amino acids are known to be involved in metabolic processes, including glucose regulation. This study aims to evaluate the antidiabetic activity of Cu(II)-isoleucine complexes in vivo and assess their pharmacokinetic and toxicity profiles in silico. The complexes were synthesized using the reflux method, and the antidiabetic activity was tested using a Completely Randomized Design (CRD) with 15 treatment groups and three replications. Data were analyzed using ANOVA at a significance level of $p < 0.05$, followed by LSD test at 5% to determine significant differences between treatments. The Cu(II)-isoleucine complexes were obtained as dark blue solids with yields of 84.30%, respectively. UV-Vis characterization showed absorbance peaks at 235 nm and 535 nm for Cu(II)-isoleucine. IR spectra revealed Cu–O and Cu–N stretching vibrations at 587.53 cm^{-1} and 491.04 cm^{-1} for Cu(II)-isoleucine, indicating the formation of coordination bonds between the metal and ligands. The most effective dose was $200\text{ }\mu\text{g/kg BW}$, reducing blood glucose levels in male mice by 65.32% for Cu(II)-isoleucine. In silico pharmacokinetic and toxicity analysis using Lipinski's Rule of Five, PreADMET, and ProTox showed that both compounds meet the criteria as potential antidiabetic drug candidates.

Keywords: Diabetes mellitus, copper, isoleucine, pharmacokinetics

**SINTESIS DAN UJI AKTIVITAS ANTIDIABETES SENYAWA
KOMPLEKS Cu(II) DENGAN LIGAN ISOLEUSIN TERHADAP MENCIT
JANTAN (*Mus musculus* L.)**

Oleh

AMALIA TRIANANDA

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
Cu(II) DENGAN LIGAN ISOLEUSIN DAN
VALIN TERHADAP MENCIT JANTAN
(*Mus musculus L.*)**

Nama Mahasiswa : **Amalia Triananda**

Nomor Pokok Mahasiswa : **2117011081**

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.**


.....

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


.....

Penguji
Bukan Pembimbing : **Dr. Eng. Ni Luh Gede Ratna J., 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 : Amalia Triananda
Nomor Induk Mahasiswa : 2117011081
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 Cu(II) dengan Ligan Isoleusin dan Valin terhadap 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 mestinya.

Bandar Lampung, 23 Juni 2025

Yang Menyatakan,




Amalia Triananda
NPM. 2117011081

RIWAYAT HIDUP



Penulis bernama lengkap Amalia Triananda, lahir di Karawang pada tanggal 7 Maret 2003 yang merupakan anak ketiga dari tiga bersaudara. Penulis lahir dari pasangan suami istri yaitu Bapak Anto Sukanda dan Ibu Siti Rosita Sari, penulis saat ini bertempat tinggal di Dusun Sukadana, TelukJambe Timur, Karawang, Jawa Barat.

Penulis telah menyelesaikan Pendidikan mulai dari TK Negeri Pembina 2008, SDN Nagasari VI lulus pada tahun 2015, SMPN 1 Karawang Barat lulus pada tahun 2018, SMAN 1 Karawang lulus pada tahun 2021. Pada tahun 2021 penulis diterima sebagai mahasiswa di S1 Jurusan Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Lampung melalui jalur Seleksi Bersama Masuk Perguruan Tinggi Negeri (SBMPTN).

Selama belajar di bangku perkuliahan, penulis juga aktif dalam berorganisasi. Organisasi yang pernah diikuti yaitu Himpunan Mahasiswa Kimia sebagai anggota Biro Penerbitan pada tahun 2022 dan “Chemistry Caffé” sebagai Sekretaris pada tahun 2024. Pada bidang akademik penulis pernah diamanahkan sebagai Asisten Praktikum mata kuliah Kimia Anorganik I pada tahun 2024 dan Kimia Anorganik II pada tahun 2025. Penulis pernah mengikuti program MBKM Kewirausahaan sebagai Penerima dana Program Mahasiswa Wirausaha (PMW) pada tahun 2023. Penulis telah melaksanakan Kuliah Kerja Nyata (KKN) pada tahun 2024 di Rejomulyo, Kecamatan Jati Agung, Kabupaten Lampung Selatan. Penulis juga telah melaksanakan Praktik Kerja Lapangan (PKL) di Laboratorium Anorganik-Fisik Jurusan Kimia Universitas Lampung.

PERSEMBAHAN

Dengan mengucapkan Alhamdulillahirobbil' alamin puji syukur kepada Allah subhanahu wa ta'ala atas limpahan rahmat dan karunia-Nya yang telah menyertai setiap langkahku, sehingga saya dapat menyelesaikan karya tulis ini. Karya tulis kecil ini saya persembahkan kepada:

Kedua orang tuaku tercinta, ayah Anto Sukanda dan Ibu Siti Rosita Sari yang selalu menjadi sumber kekuatan dan semangat dalam setiap langkahku. Terima kasih atas doa, kasih sayang, pengorbanan, dan keikhlasan yang tak pernah putus. Tanpa kalian saya bukanlah apa-apa.

Kakak-kakakku tersayang, Almh. Agnia Layalia dan Wishal Azhar Lababan yang selalu memberikan dukungan, semangat, dan nasihat di saat saya lelah dan hampir menyerah. Terima kasih telah menjadi panutan dan pelindung dalam hidupku.

Pembimbing penelitian, Ibu Dr. Yuli Ambarwati, S.Si., M.Si., Bapak Syaiful Bahri S.Si., M.Si., Ibu Dr. Eng. Ni Luh Gede Ratna Juliasih, S.Si., M.Si., dan seluruh Dosen Jurusan Kimia yang telah sabar membimbing, mengarahkan, dan membagi ilmu serta pengalaman yang sangat berarti. Terima kasih atas ilmu, bimbingan, dan kesabaran yang telah kalian curahkan selama proses ini. Semoga karya kecil ini menjadi langkah awal untuk terus belajar, berkembang, dan bermanfaat bagi banyak orang.

Serta

Almamater tercinta, Universitas Lampung.

MOTTO

“Allah SWT tidak membebani seseorang melainkan sesuai dengan kemampuannya.”

(Q.S. Al-Baqarah: 286)

“Ilmu tanpa agama adalah sesuatu yang pincang. Agama tanpa ilmu adalah buta.”

(Ibnu Sina)

*“Learn from yesterday, live for today, hope for tomorrow.
The important thing is not to stop questioning.”*

(Albert Einstein)

*“One child, one teacher, one book, one pen can change
the world.”*

(Malala Youfazai)

SANWACANA

Puji syukur *Alhamdulillah* penulis haturkan atas kehadiran Allah *subhanahu wa ta'ala* atas segala rahmat, karunia, dan nikmat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini. Shalawat dan salam semoga Allah selalu curahkan kepada suri tauladan Baginda Rasulallah Muhammad SAW, yang senantiasa kita nantikan syafaatnya di yaumul qiyamah kelak, aamiin. Skripsi yang berjudul “Sintesis dan Uji Aktivitas Antidiabetes Senyawa Kompleks Cu(II) dengan Ligan Isoleusin terhadap Mencit Jantan (*Mus musculus* L.)” merupakan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Sains (S.Si) di Universitas Lampung.

Penulis menyadari skripsi ini dapat tersusun dan diselesaikan dengan adanya doa, bantuan, dan motivasi dari berbagai pihak. 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 Dr. Sonny Widiarto, S.Si., M.Sc., 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 Pembimbing Pertama dan utama yang telah sabar dalam memberikan bimbingan, nasihat, kritik, saran, dan motivasi pada proses penyusunan skripsi ini. Sekali lagi penulis ucapkan terima kasih.

5. Bapak Syaiful Bahri, S.Si, M.Si., selaku Dosen Pembimbing Kedua yang telah meluangkan waktu dalam memotivasi, memberikan nasihat, kritik, dan saran kepada penulis dalam penyusunan skripsi ini.
6. Ibu Dr. Eng. Ni Luh Gede Ratna Juliasih, 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 atau yang lainnya.
8. Ayah, Ibu, dan Kakak yang selalu mendoakan, menyayangi, memberikan dukungan baik moril maupun materil, serta menjadi penyemangat utama penulis selama penyusunan skripsi ini dan dalam perkuliahan,
9. Rekan penelitian saya Putu Devi Prastya Sari, Dina Elviana, Wahyuni Eka Putri, dan Putri Ilda Damayanti, terima kasih atas bantuan, pengalaman, serta kebersamaan dalam menyelesaikan penelitian. Semoga kita bisa berjumpa kembali di titik yang lebih baik dari hari ini.
10. Kakak-kakak (Dr. Yuli's Research'20) terima kasih atas bantuan, arahan, dan nasihat baik dalam penelitian maupun dalam penyusunan skripsi.
11. Kak Dian, dan kak Cikal terima kasih banyak atas bantuan, pengalaman, bimbingan, dan motivasi dalam perkuliahan, pengerjaan penelitian, dan penyusunan skripsi. Semoga Allah membalas kebaikan Kakak-kakak semua.
12. Adik-adik bimbingan Bu Yuli terima kasih atas semangat dan motivasi yang diberikan kepada penulis. Semoga kalian dimudahkan dalam menjalani penelitian dan penulisan skripsi.
13. Teman-teman saya Inggit, Retno, dan Najmi terima kasih telah banyak membantu dalam kehidupan kuliah. Thankyou Sister!
14. Teman dalam pejuang penelitian saya Az Zahra Joanda, Ramandhika Abi Karami, Dini Aulia Adha. Terima kasih telah kebersamaan sekaligus menjadi partner terbaik penulis.
15. Teman-teman tim pengelola ChemCafe, terima kasih atas dukungan dan kerja samanya selama ini.

16. Kakak-kakak senior, dan adik-adik yang telah banyak membantu dalam hal apapun kepada penulis, terima-kasih banyak
17. Serta semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu-persatu yang telah membantu hingga penelitian dan skripsi ini dapat diselesaikan.

Penulis menyadari bahwa dalam skripsi ini masih terdapat kekurangan, kesalahan, dan kekeliruan. Akhir kata, penulis berharap skripsi ini dapat bermanfaat dan berguna bagi penulis dan pembaca.

Bandar Lampung, 23 Juni 2025
Penulis,

Amalia Triananda
NPM. 2117011081

DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR ISI.....	xiv
DAFTAR TABEL	xvii
DAFTAR GAMBAR.....	xviii
I. PENDAHULUAN.....	2
1.1 Latar Belakang	2
1.2 Tujuan Penelitian.....	4
1.3 Manfaat Penelitian.....	4
II. TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Diabetes Mellitus	5
2.2 Senyawa Kompleks	6
2.3 Atom Tembaga (Cu)	6
2.4 Isoleusin	7
2.5 Sintesis Senyawa Kompleks	8
2.7 Aloksan	9
2.8 Metformin	10
2.9 Mencit Jantan	11
2.10 Analisis Senyawa Kompleks dengan Spektrofotometri UV-Vis	12
2.11 Analisis Senyawa Kompleks dengan Spektrofotometer IR	13
2.12 Uji Farmakokinetik	14
2.12.1 <i>Lipinski Rule of Five</i>	15
2.12.2 Pre ADMET	16
2.12.3 Toksisitas	16

III. METODE PENELITIAN	18
3.1 Waktu dan Tempat Penelitian	18
3.2 Alat dan Bahan	18
3.3 Sintesis Senyawa Kompleks Cu(II)-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	22
3.8 Diagram Alir Penelitian	23
IV. HASIL DAN PEMBAHASAN.....	24
4. 1 Hasil Sintesis Senyawa Kompleks Cu(II)-Isoleusin	24
4. 2 Hasil Karakterisasi Senyawa Kompleks Cu(II)-Isoleusin.....	25
4.2.2 Hasil Spektrofotometer IR Senyawa Kompleks Cu(II)-Isoleusin.....	27
4. 3 Hasil Uji Bioaktivitas Antidiabetes.....	29
4.3.1 Berat Badan Mencit Jantan	30
4.3.2 Kadar Gula Darah Mencit Jantan (<i>Mus musculus</i> L.).....	32
4. 4 Hasil Morfologi Organ Vital Mencit Jantan	37
4. 5 Hasil Uji Senyawa Kompleks Secara Farmakokinetik	42
4.5.1 Hasil Uji Senyawa Kompleks dengan <i>Lipinski Rule of Five</i>	42
4.5.2 Hasil Uji Senyawa Kompleks dengan PreADMET.....	42
4.5.3 Hasil Uji Senyawa Kompleks dengan Prottox	43
V. SIMPULAN DAN SARAN	46
5.1 Simpulan	46
5.2 Saran	47
DAFTAR PUSTAKA	48

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Rancangan Acak Lengkap (RAL).....	20
2. Panjang gelombang senyawa kompleks Cu(II)-isoleusin	26
3. Bilangan gelombang gugus fungsi Cu(II)-isoleusin	29
4. Persen glukosa darah Cu(II)-isoleusin	34
5. Hasil uji statistik ANOVA dan BNT taraf 5% kadar glukosa darah mencit jantan dengan senyawa kompleks Cu(II)-isoleusin	35
6. Hasil analisis berdasarkan Lipinski Rule of Five.....	42
7. Uji ADMET pada Senyawa Kompleks	43
8. Hasil Protox dari Cu(II)-isoleusin.....	44

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Struktur Senyawa Asam Amino Isoleusin	7
2. Reaksi pembentukan senyawa kompleks Cu(Asp) ₂	8
3. Struktur Senyawa Aloksan.....	9
4. Struktur Senyawa Metformin.....	10
5. Mencit Jantan	11
6. Spektrum UV-Vis	13
7. Spektrum IR Senyawa Cu(Asp)Cl ₂	14
8. Diagram Alir	23
9. Senyawa Kompleks Cu(II)-isoleusin pH 7	24
10. Reaksi Pembentukan Senyawa Kompleks Cu(II)-isoleusin	25
11. Spektrum UV-Vis Cu(II)-Isoleusin.....	27
12. Spektrum IR senyawa Cu(II)-isoleusin.....	28
13. Berat badan mencit jantan pada senyawa Cu(II)-isoleusin.....	31
14. Kadar glukosa darah mencit jantan pada senyawa Cu(II)-isoleusin	32
15. Organ hati mencit jantan	38
16. Organ jantung mencit jantan	39
17. Organ ginjal mencit jantan.....	40
18. Organ pankreas mencit jantan	41

I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes mellitus adalah penyakit metabolik yang ditandai dengan meningkatnya kadar glukosa darah (gula darah) yang terjadi ketika pankreas tidak memproduksi insulin dalam jumlah cukup. Penyakit diabetes mellitus termasuk dalam 10 penyebab kematian tertinggi di dunia, penyakit ini menyebabkan kematian 1,5 juta orang pada tahun 2019 (WHO, 2023). Data *International Diabetes Federation* ke-10 tahun 2021 menunjukkan 537 juta orang di dunia menderita diabetes mellitus dan diprediksi akan mencapai 783 juta pada tahun 2045 dan di Indonesia mencapai angka 19,5 juta jiwa dan diprediksi pada tahun 2045 akan terus bertambah hingga 28,6 juta jiwa (IDF, 2021).

Diabetes Mellitus (DM) terbagi menjadi 2 tipe yaitu tipe 1 dan 2, sebanyak 90% penderita diabetes di seluruh dunia merupakan diabetes tipe 2 yang disebabkan oleh gaya hidup yang kurang sehat (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2016). Diabetes mellitus tipe 2 resisten terhadap insulin, suatu kondisi dimana tubuh atau jaringan tubuh tidak ada respon terhadap aksi dari insulin (Derek dkk., 2017). Salah satu obat yang sering digunakan adalah golongan sulfonilurea, obat ini merupakan antidiabetik oral yang baik untuk terapi diabetes mellitus tipe 2. Obat yang termasuk golongan sulfonilurea contohnya metformin, glibenklamid, tolbutamid, tolazamid, gliklazid, dan glimepirid. Penggunaan obat-obat sintesis sebagai antidiabetes memiliki efek samping yang tidak dikehendaki karena digunakan dalam waktu lama (Ira dan Ikhda, 2015). Saat ini banyak dikembangkan obat berbahan logam yang disebut metalloterapi.

Metalloterapi adalah strategi terapi baru yang digunakan untuk pengobatan berbagai penyakit yaitu, diabetes, rheumatoid arthritis, penyakit inflamasi dan

kardiovaskular serta agen diagnostik. Keadaan oksidasi ion logam dapat mempengaruhi cara tubuh merespons obat yang mengandung logam, yang dapat menguntungkan atau berpotensi toksik meskipun diberikan dosis ion logam yang sama. Perubahan tersebut juga dapat mengatur jalur metabolisme di dalam tubuh (Maanvizhi *et al.*, 2014). Metalloterapi memberikan pendekatan inovatif dalam pengobatan berbagai penyakit, termasuk diabetes mellitus dengan memanfaatkan sifat terapeutik dari unsur-unsur logam.

Logam yang digunakan untuk pengobatan diabetes mellitus adalah logam tembaga (Cu), tembaga merupakan unsur dasar untuk homeostasis tubuh. Perubahan konsentrasi tembaga dalam darah menyebabkan berbagai penyakit yang dapat mengganggu fungsi organ, termasuk jantung, otak, ginjal, dan hati. Peningkatan kadar tembaga dapat menyebabkan akumulasi tembaga di organ-organ vital dan memicu kerusakan pada organ-organ tersebut. Penurunan kadar tembaga juga dapat menyebabkan gangguan fungsi organ-organ tersebut (Gembillo *et al.*, 2023). Penelitian yang dilakukan oleh Firguna (2019) logam Cu(II) yang disintesis dengan ligan aspartat memiliki aktivitas antidiabetes, di mana senyawa kompleks tersebut dapat menurunkan kadar glukosa darah sebesar 76,13%. Pemanfaatan logam Cu dengan asam amino secara bersamaan dalam bentuk senyawa baru memiliki potensial untuk aplikasi antidiabetes.

Logam Cu(II) dapat berperan dalam pembentukan kompleks dengan ligan-ligan biologis seperti asam amino. Asam amino isoleusin memiliki potensi dalam proses metabolik, termasuk regulasi kadar glukosa darah. *Branched Chain Amino Acids* (BCAAs) atau asam amino rantai cabang seperti leusin, isoleusin berperan penting dalam metabolisme tubuh, termasuk regulasi homeostasis glukosa. BCAA ini mempengaruhi proses penurunan kadar gula darah melalui beberapa mekanisme, salah satunya adalah melalui aktivasi jalur mTOR (jalur pensinyalan penting dalam sel yang berperan dalam mengatur pertumbuhan sel, metabolisme, dan berbagai proses seluler lain seperti sintesis protein) yang berperan dalam sintesis protein dan regulasi glukosa. Isoleusin merupakan dua asam amino BCAA yang memiliki potensi untuk meningkatkan sensitivitas insulin dan mengurangi resistensi insulin, sehingga membantu dalam mengontrol kadar glukosa darah, terutama pada kondisi diabetes tipe 2 (Dimou *et al.*, 2022).

Pada penelitian ini telah dilakukan sintesis senyawa kompleks logam Cu(II) dengan asam amino isoleusin. Senyawa kompleks yang dihasilkan diuji aktivitas antidiabetes pada mencit jantan yang telah diinduksi aloksan dan dikarakterisasi menggunakan instrumentasi spektrofotometer UV-Vis, spektrofotometer IR. Senyawa kompleks diuji secara farmakokinetik menggunakan *Lipinski Rule of Five*, PreADMET, dan Protox untuk mengetahui kerja obat di dalam tubuh.

1.2 Tujuan Penelitian

Berdasarkan latar belakang di atas, tujuan yang ingin dicapai dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Mendapatkan senyawa kompleks Cu(II) dengan asam amino isoleusin dengan metode refluks.
2. Karakteristiknya menggunakan spektrofotometer UV-Vis dan Spektrofotometer IR.
3. Mendapatkan dosis efektif senyawa kompleks Cu(II) dengan asam amino isoleusin pada mencit jantan.
4. Mendapatkan potensi senyawa kompleks Cu(II) dengan asam amino isoleusin sebagai kandidat obat antidiabetes secara komputasi.

1.3 Manfaat Penelitian

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

II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus (DM) adalah penyakit yang ditandai dengan terjadinya hiperglikemia dan gangguan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein yang dihubungkan dengan kekurangan secara absolut atau relatif dari kerja dan atau sekresi insulin (Fatimah, 2015). Insulin adalah hormon penting yang diproduksi di pankreas kelenjar tubuh, yang merupakan transports glukosa dari aliran darah ke dalam sel-sel tubuh di mana glukosa diubah menjadi energi. Kurangnya insulin atau ketidakmampuan sel untuk merespons insulin menyebabkan kadar glukosa darah tinggi, atau hiperglikemia, yang merupakan ciri khas DM (Pangestika *et al.*, 2022).

Diabetes mellitus tipe 2 ialah diabetes yang disebabkan kegagalan tubuh memanfaatkan insulin sehingga mengarah pada pertambahan berat badan dan penurunan aktivitas fisik. Diabetes mellitus tipe 2 ditandai dengan defisiensi insulin relatif yang disebabkan oleh disfungsi sel pankreas dan resistensi insulin (Widiasari dkk., 2021). Berbagai macam komplikasi dapat muncul akibat diabetes mellitus yang tidak ditangani dengan baik. Diabetes mellitus juga salah satu faktor penyebab Gangguan Fungsi Kognitif (GFK). Diabetes mellitus tipe 2 memiliki faktor risiko yang dibagi menjadi dua kategori, yaitu faktor risiko yang tidak dapat diubah dan faktor risiko yang dapat diubah melalui pola hidup sehat (Utomo *et al.*, 2020).

Pengembangan terapi baru yang mampu menyembuhkan diabetes mellitus yaitu metalloterapi. Metalloterapi adalah terapi yang memanfaatkan logam maupun kompleks logam sebagai mekanisme penyembuhan diabetes mellitus. Senyawa logam dilaporkan memiliki potensi untuk mendapatkan efek menguntungkan

dalam patogenesis dan penyakit komplikasi. Efek antidiabetik yang mempengaruhi insulin dapat dijelaskan melalui beberapa mekanisme, seperti aktivasi sinyal reseptor insulin (Cr, Mg), sifat antioksidan (Co, Mn, W, Zn), penghambatan fosfatase (V), serta stimulasi pengambilan glukosa, glikogen, dan sintesis lipid di otot, jaringan adiposa, dan hati, serta penghambatan glukoneogenesis (Cr, Co). Beberapa logam, termasuk V, Cr, Cu, Co, W, dan Zn, telah terbukti efektif dalam mengobati diabetes pada hewan percobaan (Pandey *et al.*, 2012). Dalam penelitian ini, disintesis senyawa kompleks Cu(II) dengan ligan Isoleusin sebagai sampel uji antidiabetes.

2.2 Senyawa Kompleks

Senyawa kompleks merupakan senyawa yang mengandung ion logam pusat yang diikat oleh suatu ligan (Chandra dkk., 2020). Ligan-ligan dalam senyawa koordinasi dapat dibedakan atas ligan monodentat, bidentat, tridentat, dan polidentat. Ligan bidentat merupakan ligan yang memiliki dua atom donor, di mana gugus amina dan karboksilat pada ligan asam amino akan berikatan dengan atom logam secara stabil (Male dkk., 2013). Senyawa kompleks yang akan disintesis pada penelitian ini adalah logam Cu(II) dengan asam amino isoleusin.

2.3 Atom Tembaga (Cu)

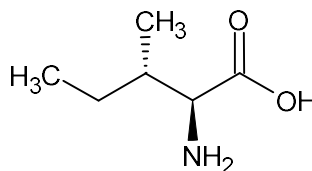
Tembaga adalah mineral esensial yang dibutuhkan oleh berbagai molekul untuk mempertahankan struktur dan fungsi normalnya dan agar sel dapat hidup, tumbuh, dan berkembang biak. Tembaga ditemukan di hati, kantong empedu, paru-paru, dan jantung. Tembaga dibutuhkan untuk sintesis hemoglobin, metabolisme zat besi yang tepat, dan pemeliharaan pembuluh darah (Siva *and* Kumar, 2013).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Tanaka *et al.* (2009), pengobatan tembaga sulfat pada penderita diabetes menunjukkan efek baik dengan meningkatnya fungsi sel β dengan mengurangi radikal bebas atau melalui penurunan kadar glukosa. Vanco *et al.* (2008) telah melakukan penelitian tentang aktivitas antidiabetes

Cu(I) dan Cu(II) direaksikan dengan ligan basa *derivate* dari salisi aldehyd dan β -alanin. Hasil sintesis kemudian diuji antidiabetes menggunakan induksi aloksan, dari penelitian tersebut senyawa kompleks Cu(I) dan Cu(II) yang sudah direaksikan dengan ligan *derivate* dan β -alanin menggunakan mencit memiliki aktivitas antidiabetes dan dapat menurunkan kadar gula darah pada mencit. Logam Cu(II) memiliki potensi sebagai agen antidiabetes dengan membentuk kompleks dengan asam amino isoleusin, yang dapat meningkatkan sensitivitas insulin dan memodulasi proses metabolik terkait glukosa. Dalam penelitian ini, digunakan asam amino isoleusin untuk membentuk senyawa kompleks dengan logam Tembaga.

2.4 Isoleusin

Branched chain amino acids (BCAA) merupakan asam amino yang dapat bertindak sebagai ligan bidentat dalam kompleks dengan logam. Sebagai ligan bidentat, asam amino mengikat ion logam melalui dua situs aktif: gugus amina ($-\text{NH}_2$) dan gugus karboksilat ($-\text{COOH}$). Gugus amina menyediakan pasangan elektron bebas dari atom nitrogen, sementara salah satu atom oksigen dari gugus karboksilat membentuk ikatan dengan logam, menciptakan struktur yang stabil. BCAA atau asam amino rantai cabang seperti isoleusin adalah asam amino esensial yang mencakup ~35% dari asam amino esensial yang menyusun protein otot pada manusia dan ~40% dari asam amino non esensial yang dibutuhkan oleh semua mamalia (Holecek, 2018). Pemberian isoleusin pada mencit memperbaiki toleransi glukosa, hal ini disebabkan oleh aksi sinergis isoleusin dengan insulin endogen untuk meningkatkan penyerapan glukosa ke dalam jaringan (Rielly *et al.*, 2020).



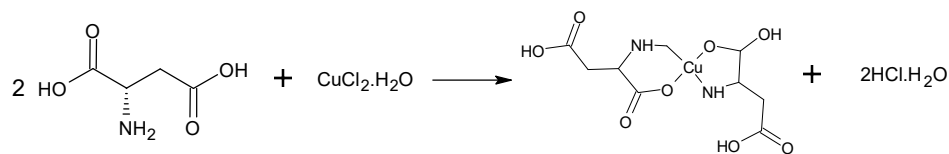
Gambar 1. Struktur Senyawa Asam Amino Isoleusin

Isoleusin merupakan salah satu asam amino rantai bercabang yang memiliki potensi dalam mengatur metabolisme glukosa yang dapat bermanfaat bagi pengelolaan diabetes. Isoleusin diketahui meningkatkan penyerapan glukosa di sel otot dan meningkatkan sensitivitas insulin dalam beberapa model hewan (Yoshizawa, 2015). Yoshizawa (2015) melaporkan bahwa isoleusin mencegah peningkatan konsentrasi glukosa plasma pada uji toleransi glukosa oral pada tikus normal berusia 7 minggu. Penyerapan glukosa meningkat secara signifikan pada otot tikus yang diberi isoleusin, otot rangka menjadi organ utama yang berkontribusi terhadap efek hipoglikemik isoleusin pada penyerapan glukosa. Isoleusin berperan penting dalam pengelolaan diabetes dengan meningkatkan sensitivitas insulin dan membantu regulasi kadar glukosa darah.

2.5 Sintesis Senyawa Kompleks

Sintesis senyawa kompleks dapat dilakukan dengan berbagai cara seperti reaksi substitusi dengan cara pemberian energi pada materi atau senyawa kimia yang disebut dengan induksi fotolisis. Senyawa kompleks juga dapat disintesis dengan menggunakan metode refluks, sonikasi, microwave dan lain sebagainya (Nikpassand dkk., 2013).

Dalam penelitian yang telah dilakukan oleh Firguna (2019) sintesis dari $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ dengan asam aspartat dilakukan pada perbandingan 1:2 mmol. $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ dan larutan sampel asam aspartat disiapkan dengan melarutkan 0,17 g (1 mmol) $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ dan 0,26 g (2 mmol) asam aspartat dalam 25 mL sulingan air masing-masing. Reaksinya dapat dilihat pada Gambar 3.



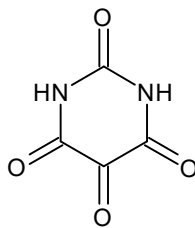
Gambar 2. Reaksi pembentukan senyawa kompleks Cu(Asp)_2 (Firguna, 2019)

Reaksi pembentukan senyawa Cu(Asp)_2 terjadi akibat gugus karboksilat (COO^-) dan gugus amina (NH_2) dari asam aspartat mendonorkan pasangan elektron bebas

pada Cu(II) menggantikan gugus Cl^- dan gugus H_2O . Hal ini dapat terjadi akibat adanya perbedaan kekuatan ligan antara gugus COO^- dan NH_2 sebagai ligan pendonor elektron yang lebih kuat dibandingkan gugus Cl^- dan H_2O sehingga reaksi pergantian gugus terjadi. Dalam penelitian ini, digunakan aloksan yang dapat mempengaruhi penurunan produksi insulin dan kontrol glukosa dalam tubuh. Sebelum induksi senyawa kompleks, perlu dilakukan induksi aloksan untuk melihat perubahan kinerja insulin di dalam tubuh.

2.7 Aloksan

Aloksan merupakan komponen kimia yang dengan bentuk molekul menyerupai glukosa yang bersifat hidrofilik. Ketika aloksan diinjeksi secara intraperitoneal, aloksan dengan cepat akan menembus membran plasma memasuki sel beta melalui perantara glukosa transporter 2 (GLUT2). Aloksan dapat membuat kondisi hiperglikemia untuk hewan percobaan model diabetes tipe 1 akibat toksisitas aloksan yang spesifik pada sel beta-pankreas menyebabkan defisiensi sekresi insulin. Defisiensi sekresi insulin terjadi akibat penghambatan aloksan terhadap glukokinase dengan mengikat gugus thiol pada glukokinase. Inhibisi glukokinase akan menurunkan oksidasi glukosa serta menurunkan pembentukan ATP dan sekresi insulin. Aloksan dapat menghasilkan *reactive oxygen species* (ROS) melalui reaksi berantai menghasilkan produk reduksi berupa asam dialurat (Hasim *et al.*, 2020).



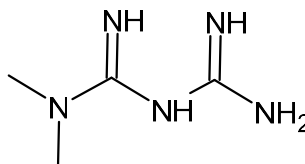
Gambar 3. Struktur Senyawa Aloksan

Keadaan diabetes dapat diinduksi dengan pemberian zat kimia. Zat kimia yang biasa digunakan adalah aloksan, di mana aloksan merupakan diabetogenik yang dengan cepat menimbulkan hiperglikemia permanen dalam waktu dua sampai tiga

hari. Aloksan secara selektif merusak sel- β pulau *langerhans* dalam pankreas yang mensekresi hormon insulin. Aloksan merupakan agen penyebab diabetes melitus. Secara invitro aloksan menyebabkan nekrosis sel- β pankreas dengan menstimulasi H_2O_2 intrasel. Aloksan menimbulkan hiperglikemia permanen dalam waktu 2-3 hari. Aloksan juga mengganggu homeostasis pada sel, hal ini merupakan awal kematian sel karena terganggunya proses oksidasi sel. Peningkatan konsentrasi ion kalsium, mempercepat kerusakan sel β pankreas. Saat sel β dirusak oleh aloksan terjadi gangguan sekresi insulin mengakibatkan jumlah insulin berkurang. Penurunan sekresi insulin mengakibatkan tubuh tidak dapat menggunakan glukosa sebagai sumber energi (Dewi *et al.*, 2014). Setelah diinduksi aloksan, digunakan metformin sebagai kontrol positif dalam penelitian ini.

2.8 Metformin

Metformin merupakan obat yang biasa digunakan untuk membantu menurunkan kadar glukosa darah pada pasien diabetes mellitus 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. Metformin biasanya diresepkan sebagai pengobatan lini pertama untuk diabetes tipe 2, bersamaan dengan perubahan gaya hidup seperti diet dan olahraga. Metformin dapat digunakan sendiri atau dikombinasikan dengan obat lain, seperti insulin atau obat oral lainnya, untuk membantu mengelola kadar glukosa darah (Luo *et al.*, 2020). Metformin telah terbukti memiliki efek menguntungkan seperti membantu menurunkan tekanan darah, mengurangi risiko penyakit kardiovaskular, dan meningkatkan metabolisme lipid (lemak) dengan mengurangi kadar trigliserida dan kolesterol (Setyani dkk., 2019).



Gambar 4. Struktur Senyawa Metformin

Metformin adalah obat kompleks yang memiliki situs aktif dan mekanisme molekuler. Secara fisiologis, metformin bekerja secara langsung atau tidak langsung pada hati untuk menurunkan produksi glukosa, dan bekerja pada usus untuk meningkatkan penggunaan glukosa, meningkatkan *glucagon-like peptide-1* (GLP-1), dan mengubah mikrobioma. Pada tingkat molekuler, metformin menghambat rantai pernapasan mitokondria di hati, yang menyebabkan *AMP-activated Protein Kinase* (AMPK), meningkatkan sensitivitas insulin (melalui efek pada metabolisme lemak) dan menurunkan Siklik Adenosin Monofosfat (cAMP), sehingga mengurangi ekspresi enzim glukoneogenik. Metformin juga memiliki efek independen AMPK pada hati yang mungkin termasuk penghambatan fruktosa-1,6-bisphosphatase oleh AMP (Rena *et al.*, 2017). Dalam penelitian ini, hewan uji yang digunakan adalah hewan mencit jantan, karena memiliki siklus hormonal yang stabil.

2.9 Mencit Jantan

Mencit merupakan hewan yang sering digunakan sebagai hewan laboratorium. Penggunaan mencit sebagai model laboratorium berkisar 40%. Mencit banyak digunakan sebagai hewan laboratorium karena memiliki kelebihan seperti siklus hidup relatif pendek, variasi sifat-sifatnya tinggi, mudah ditangani. Mencit dapat hidup mencapai umur 1-3 tahun (Nugroho, 2018).



Gambar 5. Mencit Jantan

Mencit jantan dipilih karena memiliki kondisi hormonal yang lebih stabil dibanding betina di mana mencit jantan tidak mengalami siklus estrus, masa kehamilan dan menyusui yang mempengaruhi psikologis hewan uji. Mencit jantan pada usia 2-3 bulan adalah mencit dewasa muda yang mempunyai keadaan fisiologik yang optimum. Mencit yang digunakan terlebih dahulu diadaptasi

selama 7 hari agar dapat menyesuaikan diri dengan lingkungannya selama penelitian berlangsung (Indrawati dkk., 2015).

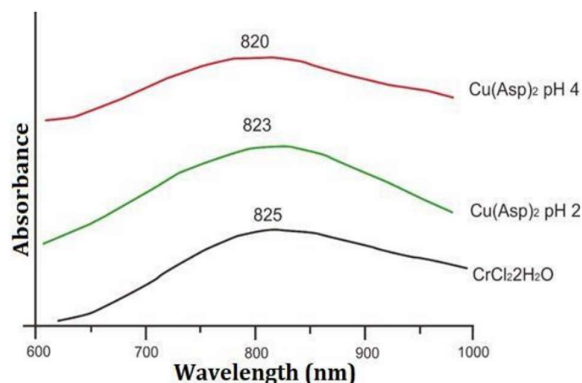
Klasifikasi mencit menurut (Berata, 2023) adalah sebagai berikut:

Kingdom : *Animalia*
Phylum : *Chordata*
Subphylum : *Vertebrata*
Class : *Mammalia*
Subclass : *Theria*
Ordo : *Rodentia*
Sub Ordo : *Myomorpha*
Family : *Murinae*
Genus : *Mus*
Spesies : *Mus Musculus*

Mencit jantan sering digunakan sebagai hewan uji dalam penelitian untuk mengevaluasi efek senyawa kompleks, dan analisis tersebut dilakukan menggunakan alat instrumentasi canggih seperti spektrofotometri UV-Vis, spektrofotometri IR yang memungkinkan penentuan struktur dan sifat senyawa secara akurat.

2.10 Analisis Senyawa Kompleks dengan Spektrofotometri UV-Vis

Spektrofotometer UV-Vis adalah pengukuran panjang gelombang dan intensitas sinar ultraviolet dan cahaya tampak yang diabsorpsi oleh sampel (Dachriyanus, 2004). Pada spektroskopi UV-Vis, spektrum tampak (Vis) terentang antara 400 nm (ungu) sampai 800 (merah) sedangkan spektrum ultraviolet (UV) dalam rentang 200-400 nm. Informasi yang diperoleh dari spektroskopi ini yaitu adanya ikatan rangkap atau ikatan terkonjugasi dan gugus kromofor yang terikat pada auksokrom (Nurissalam, 2015).

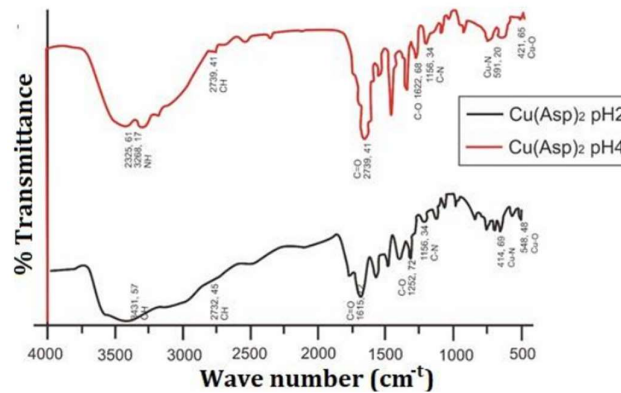


Gambar 6. Spektrum UV-Vis (a) Logam $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (b) Senyawa Cu(Asp)_2 pH 2.30 (c) Senyawa Cu(Asp)_2 pH 4 (Ambarwati *et al.*, 2021)

Dalam hasil penelitian yang dilakukan oleh Ambarwati *et al.*, (2021) spektrum $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ memiliki panjang gelombang maksimum (λ_{maks}) yaitu 825 nm, sedangkan pada senyawa kompleks yang terbentuk Cu(Asp)_2 pH 2,3 (823 nm) dan Cu(Asp)_2 pH 4 (820). Spektrum UV-Vis senyawa kompleks Cu(Asp)_2 pH 2,3 dan Cu(Asp)_2 pH 4 mengalami pergeseran panjang gelombang yang lebih rendah dari serapan logam $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Hal ini menunjukkan adanya reaksi antara $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ dengan aspartat, sehingga mengindikasikan terbentuk senyawa kompleks. Serapan gugus fungsi pada masing-masing senyawa, kemudian dilakukan karakterisasi menggunakan spektrofotometer IR.

2.11 Analisis Senyawa Kompleks dengan Spektrofotometer IR

Spektroskopi inframerah (IR) merupakan suatu metode yang mengamati interaksi molekul kimia dengan radiasi elektromagnetik yang berada pada daerah panjang gelombang 0.75 - 1.000 μm atau pada bilangan gelombang 13.000 s.d 10/cm. Pengukuran pada spektrum inframerah dilakukan pada daerah cahaya inframerah tengah (*mid-infrared*) yaitu pada panjang gelombang 2.5-50 μm atau bilangan gelombang 4000- 200 cm^{-1} . Metode ini sangat berguna untuk mengidentifikasi senyawa organik dan organometalik (Dachriyanus, 2004).



Gambar 7. Spektrum IR Senyawa Cu(Asp)Cl₂ (Ambarwati *et al.*, 2021)

Pada hasil penelitian yang dilakukan oleh Ambarwati, *et al.*, (2021) senyawa Cu(Asp)Cl₂ pada pH 2 terjadi serapan OH pada 3431,57 cm⁻¹, CH vibrasi ulur pada 2732,45 cm⁻¹, serapan C=O pada 1615,72 cm⁻¹, CO dan CN meregang pada 1252,72 dan 1156,34 cm⁻¹, serta serapan Cu–N dan Cu–O sebesar 414,69 cm⁻¹ dan 548,48 cm⁻¹. Pada pH 4, tidak ada serapan OH, dan muncul serapan NH pada 3325,61–3268,17 cm⁻¹, CH regangan vibrasi sebesar 2739,41 cm⁻¹, serapan C=O pada 1622,68 cm⁻¹, puncak CO dan CN teramati pada 1234,45 dan 1156,34 cm⁻¹. Juga, serapan Cu–N dan Cu–O sebesar 591,20 dan 421,65 cm⁻¹.

Pendekatan uji farmakokinetik dilakukan untuk memahami bagaimana obat didistribusikan ke berbagai jaringan dan organ dalam tubuh, yang mempengaruhi efektivitas dan potensi toksisitasnya.

2.12 Uji Farmakokinetik

Farmakokinetik merupakan uji yang dilakukan secara komputasi yang dapat menjelaskan mengenai distribusi obat saat berada di dalam tubuh. Di antaranya termasuk absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi (Amin, 2014).

2.12.1 *Lipinski Rule of Five*

Lipinski's Rule of Five digunakan sebagai parameter penapisan untuk mengevaluasi *drug-likeness* dan menentukan apakah suatu senyawa memiliki sifat kimia dan fisik yang mirip dengan obat yang dapat dikonsumsi secara oral oleh manusia. Parameter tersebut penting untuk diperhatikan dalam pengembangan obat karena penapisan awal senyawa dengan parameter tersebut dapat meningkatkan keefektifan proses penemuan obat karena menghilangkan masalah terkait struktur yang berkaitan dengan profil farmakokinetik dan toksisitas senyawa sejak tahap awal penemuan obat. Aturan tersebut menetapkan bahwa molekul obat harus mempunyai massa molekul relatif <500 g/mol, nilai $\text{Log } P < 5$, donor ikatan hidrogen <5 , akseptor hidrogen <10 (Vitasari dkk., 2022).

Pengujian *drug-likeness* ini dilakukan dengan melihat sifat fisikokimia dari ligan uji sehingga dapat ditentukan sifat hidrofobik atau hidrofilik senyawa yang bertujuan agar senyawa dapat melalui membran sel secara difusi pasif.

Drug-likeness adalah konsep kualitatif yang digunakan dalam desain obat untuk menilai seberapa “mirip dengan obat” suatu zat berdasarkan faktor-faktor seperti ketersediaan biologis. Konsep ini diperkirakan dari struktur molekul sebelum zat tersebut bahkan disintesis dan diuji. Aturan Lipinski ini menyatakan bahwa suatu ligan minimal memenuhi syarat, yaitu nilai $\log P \leq 5$, berat molekul ≤ 500 , ikatan hidrogen akseptor ≤ 10 , dan ikatan hidrogen donor ≤ 5 . Nilai $\log P$ berkaitan dengan polaritas dari senyawa, yaitu besarnya nilai $\log P$ berbanding lurus dengan sifat hidrofobik molekul tersebut. Jika molekul bersifat terlalu hidrofobik, maka toksisitasnya cenderung lebih tinggi karena mudah terdistribusi lebih luas di dalam tubuh sehingga menyebabkan berkurangnya selektivitas ikatan terhadap protein target. Jumlah ikatan hidrogen donor dan akseptor menunjukkan bahwa semakin tinggi kapasitas ikatan hidrogen, maka semakin tinggi juga energi yang dibutuhkan untuk terjadinya suatu proses absorpsi (Lestari *et al.*, 2023). *Lipinski's Rule of Five* dapat diakses pada laman berikut: <http://www.scfbio-iitd.res.in/software/drugdesign/lipinski.jsp>.

2.12.2 Pre ADMET

Dalam pengembangan suatu obat baru harus mempelajari aspek absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitasnya (ADMET) sebelum dilakukan uji klinik. Parameter yang dapat diprediksikan melalui *in silico* meliputi sifat farmakokinetik dan prediksi toksisitas. Parameter sifat farmakokinetik terdiri dari absorpsi [human intestinal absorption (HIA)], Caco-2 dan distribusi (pengikatan protein plasma/PPB), sedangkan untuk toksisitas melalui prediksi sifat mutagenik dan karsinogenik (Kelutur, 2022).

Klasifikasi pengujian secara Pre-ADMET menurut (Suherman, dkk., 2020) sebagai berikut:

- a. *In Vitro Caco-2 cell permeability* (nm sec^{-1}):
 - 70 permeabilitas tinggi,
 - 4-70 permeability sedang,
 - <4 permeability rendah.
- b. *% Human Intestinal Absorption* (% HIA):
 - 70-100% terserap dengan baik,
 - 20-70% diserap secara moderat,
 - 0-20% diserap dengan buruk.
- c. *% Plasma Protein Binding* (PPB):
 - 90% terikat kuat,
 - <90% terikat lemah

Uji secara Pre-ADMET dapat diakses pada laman sebagai berikut:

<https://preadmet.webservice.bmdrc.org/>

2.12.3 Toksisitas

Prediksi toksisitas dilakukan dengan menggunakan program Protox II *online tool* dan pkCSM *online tool* yang mengacu pada LD50 dan klasifikasi kelas toksisitas digolongkan menurut GHS, *ames toxicity* dan *hepatotoxicity* (Dewi *et al.*, 2023). Protox adalah program untuk toksisitas prediktif molekul kecil yang dirancang untuk berbagai format input untuk bahan kimia baik dengan nama generik,

struktur, atau formula kimia dan mengklasifikasikan bahan kimia berdasarkan *database* referensi program. Model khusus ini menilai toksisitas "oral" prediktif dan akan menghasilkan beberapa hasil potensial seperti *Average Similarity*, *Prediction Accuracy*, *Prediction Accurasy*, LD 50, Kelas Toksisitas dan Model Toksisitas (Nursanti dkk., 2023)

Parameter toksisitas ditunjukkan dengan nilai LD 50, yaitu prediksi dosis tunggal yang dapat membunuh 50% hewan coba dalam satu kali pemberian senyawa uji. Tingkat toksisitas didasarkan pada GHS dikelompokkan menjadi 6 kelas, yaitu kelas 1 ($LD50 \leq 5$ mg/kg) dan kelas 2 ($5 \leq LD50 \leq 50$ mg/kg) fatal jika tertelan, kelas 3 ($50 \leq LD50 \leq 300$ mg/kg) beracun jika tertelan, kelas 4 ($300 \leq LD50 \leq 2000$ mg/kg) berbahaya jika tertelan, kelas 5 ($2000 \leq LD50 \leq 5000$ mg/kg) bisa berbahaya jika tertelan dan kelas 6 ($LD50 > 5000$ mg/kg) tidak toksik. Semakin besar nilai LD50 menandakan bahwa senyawa tersebut semakin tidak bersifat toksik atau semakin aman dikonsumsi tubuh (Ma'arif *et al.*, 2022). Prediksi toksisitas dapat diakses dalam laman Protox sebagai berikut: <https://tox.charite.de/protox>.

III. METODE PENELITIAN

3.1 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini telah dilakukan pada bulan Oktober 2024 – Maret 2025. Sintesis dan karakterisasi UV-Vis senyawa kompleks dilakukan di Laboratorium Kimia Anorganik/Fisik FMIPA Universitas Lampung dan Laboratorium Terpadu Institut Teknologi Sumatera. Karakterisasi menggunakan Spektrofotometer IR dilakukan di Laboratorium Terpadu Institut Teknologi Sumatera. Pengujian aktivitas antidiabetes 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, *freez dryer*, *alcohol swabs*, spektrofotometer UV-Vis, dan spektrofotometer IR.

Adapun bahan-bahan yang digunakan adalah logam $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, Isoleusin, aquades, NaOH, NaCl 0,9%, Aloksan, Metformin, strip gula, perlengkapan kandang mencit, dan seperangkat pakan mencit berupa pellet.

3.3 Sintesis Senyawa Kompleks Cu(II)-Isoleusin

Pembuatan senyawa kompleks Cu(II)-Isoleusin menggunakan rasio 1:2 (logam:ligan) sesuai dengan prosedur yang telah dilakukan sebelumnya (Firguna, 2019). Sintesis ini dilakukan dengan melarutkan logam $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0,17 gram, 1 mmol) dalam 25 mL aquades dan asam amino isoleusin (0,26 gram, 2 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, lalu dilakukan karakterisasi dengan spektrofotometer UV-Vis untuk mengetahui waktu optimumnya, kemudian disintesis kembali dengan penambahan NaOH untuk mendapatkan variasi pH (4, 5, 6, dan 7), lalu di *freeze-dry* selama 24 jam, hasil sintesis ditimbang hingga didapat berat konstan.

3.4 Karakterisasi Senyawa Kompleks

Karakterisasi senyawa $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, Isoleusin, senyawa kompleks Cu(II)-isoleusin menggunakan spektrofotometer UV-Vis untuk melihat waktu optimum, dan pH optimum, kemudian dilakukan karakterisasi spektrofotometer IR untuk melihat gugus fungsi dari senyawa kompleks yang terbentuk. 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. Rancangan Acak Lengkap (RAL) yang akan dilakukan pada penelitian ini dapat dilihat di Tabel 1.

Tabel 1. Rancangan Acak Lengkap (RAL)

Kelompok Perlakuan		Ulangan			Total Pengulangan
		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
Cu(II)	Cu ₁	Cu _{1,1}	Cu _{1,2}	Cu _{1,3}	3
	Cu ₂	Cu _{2,1}	Cu _{2,2}	Cu _{2,3}	3
Isoleusin	Ile ₁	Ile _{1,1}	Ile _{1,2}	Ile _{1,3}	3
	Ile ₂	Ile _{2,1}	Ile _{2,2}	Ile _{2,3}	3
Cu(II)- isoleusin	Cu- Ile ₁	Cu- Ile ₁ U ₁	Cu- Ile ₁ U ₂	Cu- Ile ₁ U ₃	3
	Cu-Ile ₂	Cu-Ile ₂ U ₁	Cu-Ile ₂ U ₂	Cu-Ile ₂ U ₃	3
	Cu-Ile ₃	Cu-Ile ₃ U ₁	Cu-Ile ₃ U ₂	Cu-Ile ₃ U ₃	3
Total Kelompok Perlakuan					30

Keterangan:

K(n) = Kontrol Normal Cu-Ile₁ = Cu Dosis 1 isoleusin
 K(+) = Kontrol Positif Cu-Ile₂ = Cu Dosis 2 isoleusin
 K(-) = Kontrol Negatif Cu-Ile₃ = Cu Dosis 3 isoleusin
 Cu(II) = Dosis CuCl₂.2H₂O
 Ile = Dosis isoleusin

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

Mencit putih jantan (*Mus musculus* L.) disiapkan sebanyak 45 ekor yang memiliki aktivitas normal dengan umur sekitar 2-3 bulan dan berat badan 19-24 gram. Sebanyak 45 ekor mencit jantan sebelum diinduksi dipuasakan terlebih dahulu selama 24 jam, namun tetap diberi minum. Mencit jantan diinduksi aloksan (diabetes mellitus) yang dilarutkan dengan NaCl 0,9% sebanyak 3 kali dalam seminggu dengan menggunakan metode *subcutan* (Penyuntikan di bawah kulit daerah tengkuk). Mencit jantan yang telah diinduksi aloksan diuji sebagai kontrol negatif, kontrol positif, dan penelitian uji bioaktivitas logam Cu(II)-isoleusin, serta uji kontrol normal pada mencit jantan yang tidak diinduksi aloksan.

Mencit jantan diabetes mellitus pada penelitian ini menggunakan senyawa Cu(II)-isoleusin dibagi menjadi 3 kelompok yang masing-masing kelompok terdapat mencit jantan sebanyak 3 ekor, yaitu:

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

Mencit jantan diabetes mellitus pada penelitian ini menggunakan kelompok kontrol dibagi menjadi 3 kelompok yang masing-masing kelompok terdapat mencit jantan sebanyak 3 ekor, 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 aloksan sebanyak 3 kali selama 7 hari.

Mencit jantan diabetes mellitus pada penelitian ini menggunakan senyawa CuCl₂.2H₂O yang dibagi menjadi 2 kelompok yang masing-masing kelompok terdapat mencit jantan sebanyak 3 ekor, yaitu:

- a. Kelompok 1 mencit jantan diabetes mellitus diberi senyawa CuCl₂.2H₂O sebanyak 100µg/berat badan/hari (dosis I).
- b. Kelompok 1 mencit jantan diabetes mellitus diberi senyawa CuCl₂.2H₂O isoleusin sebanyak 200µg/berat badan/hari (dosis II).

Mencit jantan diabetes mellitus pada penelitian ini menggunakan asam amino isoleusin yang dibagi menjadi 2 kelompok yang masing-masing kelompok terdapat mencit jantan sebanyak 3 ekor, yaitu:

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

Pemberian senyawa kompleks pada mencit jantan dilakukan harian per oral menggunakan jarum suntik oral. Padatan senyawa senyawa Cu(II)-isoleusin 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 15 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):

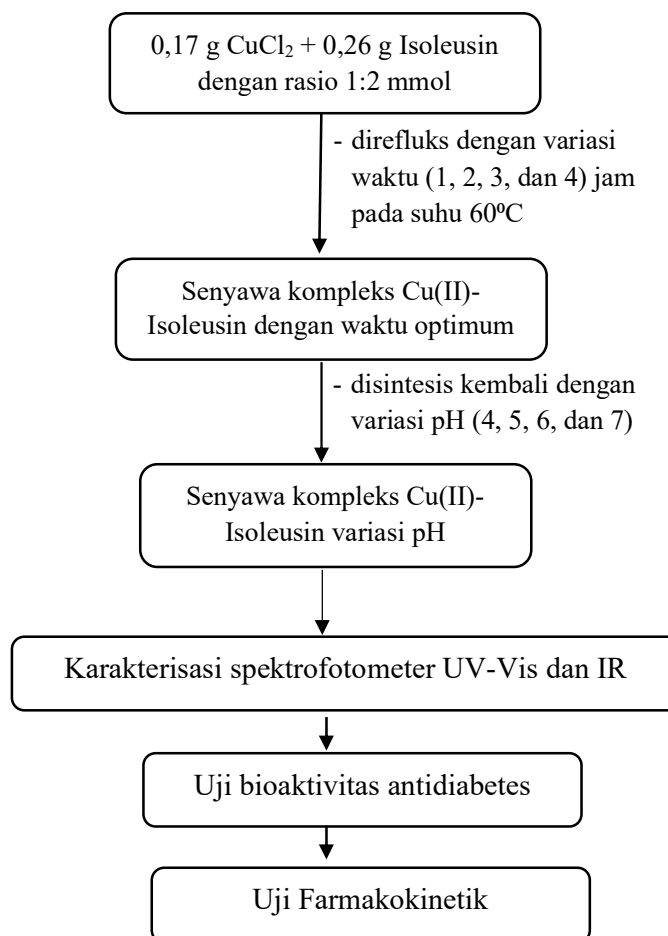
$$\% \text{ GL} = \frac{\text{rerata (glukosa)}_{\text{sebelum perlakuan}} - \text{rerata (glukosa)}_{\text{setelah perlakuan}}}{\text{rerata (glukosa)}_{\text{sebelum perlakuan}}} \times 100\%$$

3.7 Uji Farmakokinetik

Farmakokinetik adalah salah satu uji yang dikerjakan secara komputasi yang dapat mengkarakterisasi kinerja obat di dalam tubuh. Berbagai perangkat lunak telah dikembangkan untuk penggambaran struktur secara 3D, penambatan molekular, dan visualisasi hasil penambatan. Sejalan dengan penambatan molekular, 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 bioavabilitas 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 berikut:



Gambar 8. Diagram Alir

V. SIMPULAN DAN SARAN

5.1 Simpulan

Kesimpulan dari hasil penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Senyawa kompleks Cu(II)-isoleusin berhasil disintesis dalam bentuk padatan berwarna biru tua dengan rendemen sebesar 84,30% pada kondisi optimum selama 4 jam dan pH 7.
2. Karakterisasi menggunakan spektrofotometer UV-Vis dan IR menunjukkan terbentuknya senyawa kompleks Cu(II)-isoleusin, yang ditandai dengan adanya serapan maksimum masing-masing pada panjang gelombang 235 nm dan 535 nm untuk Cu(II)-isoleusin, serta munculnya pita serapan vibrasi Cu-O dan Cu-N, dan keberadaan gugus fungsi C=O, C-O, C-N, dan N-H.
3. Uji bioaktivitas antidiabetes menunjukkan bahwa dosis paling efektif dari senyawa kompleks Cu(II)-isoleusin adalah 200 µg/KgBB, dengan penurunan kadar glukosa darah mencit jantan masing-masing sebesar 65,32%, serta tidak ditemukan kerusakan morfologis pada organ vital mencit jantan yang diinduksi aloksan dan diberi perlakuan dengan senyawa kompleks tersebut.
4. Berdasarkan hasil uji farmakokinetik, senyawa kompleks Cu(II)-isoleusin dan memenuhi kriteria kelayakan dan berpotensi untuk dikembangkan sebagai kandidat obat antidiabetes.

5.2 Saran

Saran pada penelitian ini adalah hasil sintesis senyawa kompleks Cu(II)-isoleusin pada penelitian selanjutnya perlu dilakukan karakterisasi tambahan seperti karakterisasi SEM dan EDX agar memperkuat data analisis dan memastikan bahwa pembentukan senyawa kompleks telah terjadi secara sempurna.

DAFTAR PUSTAKA

- Adnyane, I. K. M., Novelina, S., Sari, D. K., Wresdiyati, T., dan Agung P. S. (2020). Perbandingan antara Mikroanatomi Bagian Endokrin Pankreas pada Kambing dan Domba Lokal dengan Tin Jauan Khusus Distribusi dan Frekuensi Sel-Sel Glukagon pada Pankreas. *Jurnal Veteriner Nusantara*, 5(4): 32-39.
- 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.
- Amin, L. Z. 2014. Pemilihan Antibiotik yang Rasional. *Medicinus*. 27(3): 40-45.
- Berata, I. K. 2023. *Budidaya dan Manfaat Hewan Coba Mencit dan Tikus*. CV Bintang Semesta Media. Yogyakarta.
- Budiasih, K. S. and Pertiwi, K. R. 2015. Pre Crinical Study of Cr(III)-Based Hypoglycemic Supplementin Type 2 Diabetic Rats. *Pharmacology and Microbiology*. 39-42.
- Ceriana, R., Putri, N. Z., dan Yuliana, C. (2022). Hiperemi dan Hemoragi pada Hati Mencit Diabetes yang Diberi Ekstrak Etanol Kulit Buah Rambai. *Jurnal Riset Rumpun Ilmu Kesehatan*. 1(2): 88-98.
- Chandra, Asmuruf, F., dan Siallagan, J. 2020. Kajian Reaktivitas Stabilitas Struktur Senyawa Miristin dan Turunannya dengan Menggunakan Metode Fungsional Kerapatan. *AVOGRADO Jurnal Kimia*, 4(1): 24-30.
- Crown, S. B., Marze, N., and Antoniewicz, M. R. 2015. Catabolism of Branched Chain Amino Acids Contributes Significantly to Synthesis of Odd- Chain and Even-Chain Fatty Acids in 3T3-L1 Adipocytes. *PLoS ONE* 10(12): 1-22.
- Dachriyanus. 2004. *Analisis Struktur Senyawa Organik secara Spektroskopi*. Lembaga Pengembangan Teknologi Informasi dan Komunikasi (LPTIK). Padang.
- Derek, M. I., Rottie, J. V., dan Vandri. 2017. Hubungan Tingkat Stres dengan Kadar Gula Darah pada Pasien Diabetes Mellitus Kasih Gmim Manado. *E-Journal Keperawatan*. 5(1): 1-6.

- Dewi, T. J. D., Ariqoh, S. S., dan Wafi, A. 2023. Studi *In Silico* Senyawa Alkaloid dari Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) sebagai Inhibitor Angiotensin Converting Enzyme (ACE). *Journal of Islamic Pharmacy*. 8(2): 108-113.
- Dewi, Y. F., Anthara, M. S., dan Dharmayudha, A. A. G. O. 2014. Efektifitas Ekstrak Daun Sirih Merah (*Piper crocatum*) terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Tikus Putih Jantan (*Rattus novergicus*) yang di Induksi Aloksan. *Veteriner Udayana*. 1(6): 73-79.
- Dilworth, L., Facey, L., and Omoruyi, F. 2021. Diabetes Mellitus and Its Metabolic Complications: The Role of Adipose Tissues. *International Journal of Molecular Science*. 22(14): 1-18.
- Dimou, A., Tsimihodimos, V., and Bairaktari, E. (2022). The Critical Role of the Branched Chain Amino Acids (BCAAs) Catabolism-Regulating Enzymes, Branched-Chain Aminotransferase (BCAT) and Branched-Chain α -Keto Acid Dehydrogenase (BCKD), in Human Pathophysiology. *International Journal of Molecular Sciences*. 23(7): 1-18.
- Dor, Y. 2004. Adult Pancreatic β -cell are Formed by Self-duplication Rather than Stem-cell Differentiation. *Nature*. 429: 41-46.
- Fatimah, R. N. 2015. Diabetes Mellitus Tipe 2. *Jurnal Majority*. 5(4): 93-101.
- Firguna, D. S. 2019. *Sintesis, Karakterisasi dan Uji Aktivitas Antidiabetes Senyawa Kompleks Cr(III)-Aspartat dan Cu(II)-Aspartat*. (Skripsi). Universitas Lampung. Bandar Lampung.
- Gembillo, G., Labbozzetta, V., Giuffrida, A. E., Peritore, L., Calabrese, V., Spinella, C., Stancanelli, M. R., Spallino, E., Visconti, L., and Santoro, D. (2023). Potential Role of Copper in Diabetes and Diabetic Kidney Disease. *Metabolites*. 13(1): 1-14.
- Hasim, Faridah, D. N., Safithri, M., Husnawati, Setiyono, A., dan Manshur, H. A. 2020. Aktivitas Penurunan Kadar Glukosa pada Tikus yang Diinduksi Aloksan dari Ekstrak Air Angkak, Bekatul dan Kombinasinya. *Journal of Agro-based Industry*. 2(37): 171-179.
- Holecek, M. 2018. Branched-Chain Amino Acids in Health and Disease: Metabolism, Alterations in Blood Plasma, and as Supplements. *Nutr. Metab.* (15)33: 1-12.
- Indrawati, S., Yuliet, dan Ihwan. 2015. Efek Antidiabetes Ekstrak Air Kulit Buah Pisang Ambon (*Musa Paradisiacal*) terhadap Mencit (*Mus Musculus*) Model Hiperglikemia. *Journal of Pharmacy*. 2(1): 133-140.

- International Diabetes Federation. 2021. *IDF Diabetes Atlas 10th Edition*. <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>. Diakses pada 14 September 2024.
- Ira, C. D. F. W, dan Ikhda, C. N. H. S. 2015. Efek Farmakologi Infusa Biji Melinjo (*Gnetum gnemon* L.) sebagai Antihiperglikemia pada Mencit (*Mus musculus*) yang Diinduksi Dextrosa Monohidrat 40%. *Journal Pharmaceutical Science And Pharmacy Practice*. 2(1): 27-32.
- Kadri, H., Jarit, E. J., dan Rustam, E. 2010. Pengaruh Pemberian Minyak Buah Merah (*Pandanus conoideus* Lam) terhadap Kadar Glukosa Darah dan Malonialdehid Serum Mencit yang Diinduksi Aloksan. *Majalah Kedokteran Andalas*. 34 (1): 81-87.
- Kalita, J., Chetia, D., and Rudrapal, M. 2019. Molecular Docking, Drug-likeness Studies and ADMET Prediction of Quinoline Imines for Antimalarial Activity. *Journal of Medicinal Chemistry and Drug Design*. 2(1): 1-7.
- Kelutur, F. J. 2022. Sterol Constituents of Sea Fan (*Gorgonia mariae*) as Potential Candidates of MPro Protein SARS-CoV-2 Inhibitor: in silico Study. *Indonesian Journal of Chemical Research*. 9(3): 185-196.
- Kementrian Kesehatan Republik Inndonesia. 2016. Menkes: *Mari Kita Cegah Diabetes dengan Cerdik*. <https://www.kemkes.go.id/id/menkes-mari-kita-cegah-diabetes-dengan-cerdik>. Diakses pada 14 September 2024.
- Kendran, A. A. S., Gelgel, K. T. P., Anthara, D., dan Anggreni, L. D. (2013). Toksisitas Ekstrak Daun Sirih Merah pada Tikus Putih Penderita Diabetes Melitus. *Jurnal Veteriner*, 14(4), 527-533.
- Khaldun, I. 2018. *Kimia Analisa Instrumen*. Syiah Kuala University Press. Aceh.
- Konapalli, N.R., Sakamuri, A., Rao, K. R., Reddy, R., Kumar, P., Satyanarayana, S. and Manchala, R. 2015. Effect of Chromium(III)-Amino Acid (1:3) Complexes on High Sucrose Induced Insulin Resistance, Lipid Abnormalities and Oxidative Stress in Male Sprague Dawley Rats. *Diabetes and Obesity*. 2(1): 1-8.
- Lelono, R. A. A., and Tachibana, S. 2013. Preliminary Studies of Indonesian Eugenia Polyantha Leaf Extracts as Inhibitors of Key Enzymes for Type 2 Diabetes. *Journal of Medica Sciences*. 13(2): 103-110.
- Lestari, I. N., Renada, E., Juliana, D., Iswara, K., dan Sukmara, S. 2023. Molecular Docking Study of Antidiabetic Compounds on PPAR- γ Receptors from Ciplukan (*Physalis angulata* Linn.) Plants. *Indonesian Journal of Biological Pharmacy*. 3(1): 1-9.

- Luo, P., Qiu, L., Liu, Y., Liu, X., and Zheng, J., H. 2020. Metformin Treatment Was Associated with Decreased Mortality in COVID-19 Patients with Diabetes in a Retrospective Analysis. *Am J Trop Med Hyg.* 103(1): 69-72.
- Ma'arif, B., Fihuda, D. A. P., Muslikh, F. A., Syarifuddin, S., Fauziyah, B., Sari, D. P., dan Agil, M. 2022. Studi In Silico Penghambatan Aktivasi TLR2 Ekstrak Etanol Daun Semanggi (*Marsilea crenata presl.*). *Jurnal Tumbuhan Obat Indonesia.* 15(1): 31-40.
- Maanvizhi, S., Boppana, T., Krishnan, C. dan Arumugam, G. 2014. Metal Complexes in The Management of Diabetes Mellitus: A New Therapeutic Strategy. *Innovare Academic Sciences* 7(6): 1-5.
- Male, Y. T., Tehubijuluw, H., and Pelata, P. M. (2013). Sintesis Senyawa Kompleks Berinti Ganda $\{[Fe(L)(NCS) 2] 2 oks\}$ (l = 1,10-fenantrolin dan 2,2'-bipiridin). *J. Chem. Res.* 1: 15-22.
- Martalena, D., Nasution, S. A., dan Purnamasari, D. (2013). Pengaruh Hiperglikemia Admisi terhadap Major Adverse Cardiac Events Selama Perawatan pada Pasien Sindrom Koroner Akut di ICCU RSCM Jakarta. *TEJKI.* 1(2): 106-112.
- Matsui, H., Tsuchida, T., and Nakamori, S. 1983. Methode for Producing L-Valin by Fermentation. *United States Patent.* (19):1-6.
- Nesti, D. R., dan Baidlowi, A. 2017. Profil Glukosa darah, Lipid, dan Visualisasi Pulau *Langerhans* sebagai Imunoreaktor Insulin dan Glukagon pada Pankreas Tikus (*Rattus norvegicus*) Obesitas Menggunakan Teknik Imunohistokomia. *Jurnal Nasional Teknologi Terapan (JNTT).* 1(1): 24-32.
- Nikpassand, Mohammad, Fekri, L. Z., and Sharafi, S. 2013. An Efficient and Green Synthesis of Novel Azo Schiff Base and Its Complex Under Ultrasound Irradiation. *Oriental Journal of Chemistry.* 29(03): 1041-1046.
- Nugroho, R. A. 2018. *Mengenal Mencit sebagai Hewan Laboratorium.* Mulawarman University Press. Samarinda.
- Nurissalam, M. 2015. *Sintesis dan Karakterisasi Senyawa Trifeniltilmah(IV) Klorobenzoat sebagai Antikorosi pada Baja Lunak.* (Tesis). Universitas Lampung. Bandar Lampung.
- Nursamsiar, M., Toding, A. T., dan Awaludin, A. 2016. Studi *In Silico* Senyawa Turunan Analog Kalkon dan Pirimidin sebagai Antiinflamasi: Prediksi Absorpsi, Distribusi, dan Toksisitas. *Pharmacy.* 13(1): 92-100.
- Nursanti, O., Liandra, D., Hadisoebroto, G., dan Deswati, D. A. 2023. Molekuler Docking terhadap Reseptor Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Gamma (Ppar-Y) sebagai Antidiabetes. *Jurnal Ilmiah Kefarmasian.* 8(1): 315-324.

- Pandey, G., Jain, G. C., and Mathur, N. (2012). Therapeutic Potential of Metals in Managing Diabetes Mellitus. *Journal of Molecular Pathophysiology* *Therapeutic potential of metals in managing diabetes mellitus : a review*. 1(1): 63-76.
- Pangestika, H., Ekawati, D., dan Murni, N. S. 2022. Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Kejadian Diabetes Mellitus Tipe 2. *Jurnal 'Aisyiyah Medika*. 7(1): 132-150.
- Rena, G., Hardie, D. G., and Pearson, E. R. (2017). The Mechanisms of Action of Metformin. *Diabetologia*. 60(9): 1577-1585.
- Rielly, R. O., Li, H., Lim, S. M., Yazbeck, R., Kritas, S., Ullrich, S. S., Feinle-bisset, C., Heilbronn, L., and Page, A. J. 2020. The Effect of Isoleucine Supplementation on Body Weight Gain and Blood Glucose Response in Lean and Obese Mice. *nutrients*. 1-12.
- Rinawati, R., Muhsin, S. W., dan Siregar, S. M.F. (2020). Pengaruh Ekstrak Air Selada Laut (*Ulva Lactuca*) terhadap Berat Badan pada Tikus Diabetes. *STIGMA. Jurnal Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Unipa*. 13(01): 39-46.
- Roshilla, A., and Ali, S. 2012. Alloxan Induced Diabetic: Mechanism and Effect. *Shri Gopi Chanced Group Institution*. India.
- Rosida, A. 2016. Pemeriksaan Laboratorium Penyakit Hati. *Berkala Kedokteran*. 12(1): 123-131.
- Rusdiana, T., Putriana, N. A., Sopyan, I., Gozali, D., dan Husni, P. (2019). Pemberian Pemahaman Mengenai Sediaan Herbal yang Berfungsi untuk Pemeliharaan Kesehatan Jantung dan Ginjal di Desa Cibeusi, Sumedang, Jawa Barat. *Jurnal Pengabdian Kepada Masyarakat*. 4(6): 139-141.
- Saputra, S. I., Berawi, K. N., dan Susianti, Hadibrata, E. (2023). Literature Review: Hubungan Diabetes Melitus dengan Kejadian Gagal Ginjal Kronik. *Jurnal Ilmiah Keperawatan (Scientific Journal of Nursing)*. 9(5): 639-644.
- Sari, R. F. 2014. Peran Kayu Manis (*Cinnamomum cassia*) dalam Mencegah Kematian Sel Jantung (APOPTOSIS) Tikus dengan Diabetes Mellitus. *Laporan Penelitian Berbasis Publikasi Internasional*. Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri. Jakarta.
- Setyani, N., Ketut Sri Sulendri, N., dan Luthfiyah, F.. (2019). Pengaruh Pemberian Puding Susu Buah Naga Merah (*Hylocereus Polyrhizus*) terhadap Kadar Glukosa Darah Puasa Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2. *Jurnal Gizi Prima (Prime Nutrition Journal)*. 4(2): 142-155.
- Sharma, M., Siddique, M. W., Shamim, A. M., Gyanesh, S., and Pillai, K. K. 2011. Evaluation of Antidiabetic and Antioxidant Effects of Seabuckthorn

- (*Hippophaerhamnoides* L.) in Streptozotocin-Nicotinamide Induced Diabetic Rats. *The Open Conference Proceedings Journal*. 2: 53-58.
- Sholihah, D., dan Qomariyah, N. (2021). Pengaruh Ekstrak Daun Jambu Mete terhadap Kadar Asam Urat dan Histopatologi Ginjal Mencit Diabetes. *LenteraBio: Berkala Ilmiah Biologi*. 10(3): 356-365.
- Siva, L., dan Senthil Kumar, V. 2013. Role of Iron and Copper in Diabetics. *Bulleting of Pharmaceutical and Medical Sciences*. 1(3): 210-221.
- Suhartati, T. 2017. *Dasar-Dasar Spektrofotometri UV-Vis dan Spektrofotometri Massa untuk Penentuan Struktur Senyawa Organik*. AURA. Lampung.
- Suherman, M., Prasetiawati, R., and Ramdani, D. 2020. Virtual Screening of Tamarind Active Compounds (*Tamarindus indica* L.) on Selective Inhibitor Siklooksigenase-2. *Ilmiah Farmako Bahari*. 11(2): 125-136.
- Supratman, U. 2010. *Elusidasi Struktur Senyawa Organik*. Widya Padjadjaran. Bandung.
- Tanaka, A., Kaneto, H., Miyatsuka, T., Yamamoto, K., Yoshiuchi, K., Yamasak, Y., Shimomura, I., Matsuoka, T. A. and Matsuhisa, M. 2009. Role of Copper Ion in the Pathogenesis of Type II Diabetes. *Endocrine Journal*. 56(5): 699-706.
- Utomo, A. A., Aulia, A. R., Rahmah, S., dan Amalia, R. 2020. Faktor Risiko Diabetes Mellitus Tipe 2: A Systematic Review. *Jurnal Kajian dan Pengembangan Kesehatan Masyarakat*. 1(1): 44-52.
- Vanco, J., Marek, J., Tranvincek, Z., Eva, R., Muselik, J and Svajlenova, O. 2008. Synthesis, Structural, Characterization, Antiradical and Antidiabetic Activities of Copper (II) and Zinc(II) Schiff Base Derived from Salicylaldehyde and B-Alanin. *Jourrnal of Inorganic Biochemistry*. 102(4): 595-605.
- Vitasari, S. Isrul, M., dan Ramadhan, D. S. F. 2022. Kajian Aktivitas Metabolit Andrographolide dan Turunannya Dalam Herba Sambiloto (*Andrographis paniculata*) terhadap Mutasi D614G SARS-CoV-2 Protein Spike secara *In Silico*. *Jurnal Pharmacia Mandala Wahya*. 1(6): 290-304.
- WHO. 2023. *Diabetes*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>. Diakses pada 13 September 2024.
- Widiasari K. R, Wijaya I. M. K., dan Suputra P. A. 2021. Diabetes Mellitus Tipe 2: Faktor Risiko, Diagnosis, dan Tatalaksana. *Ganesha Med*. 1(2): 114.
- Yang, Hongbin, Sun, L., Li W., Liu, G., and Tang, Y. 2018. In Silico Prediction of Chemical Toxicity for Drug Design Using Machine Learning Methods and Structural Alerts. *Front. Chem*. 6(30): 1-12.

- Yoshizawa, F. 2015. Branched Chain Amino Acids in Clinical Nutrition. *Nutrition and Health*. 1: 63-73.
- Yu, Y. Y. H. D. Xian., J. F. Liu., and G.L. Zhao. 2009. Synthesis, Characterization, Crystal Structure and Antibacterial Activities of Transition Metal (II) Complexes of the Schiff Base 2-[(4-methylphenylimino)methyl]-6-methoxyphenol. *Molecules*. 14(15): 1747-1754.
- Yunianti, R. 2021. Sintesis dan Uji Aktivitas Antidiabetes Senyawa Kompleks Cr(III)-Glisin dan Cu(II)-Glisin. *Skripsi*. Jurusan Kimia FMIPA Universitas Lampung. Lampung.
- Yuriska, F.A. 2009. Efek Alokasan Terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Wistar. *Skripsi*. Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. Semarang