

**UJI AKTIVITAS ANTIDIABETES SENYAWA KOMPLEKS
Cr(III)-ISOLEUSIN PADA MENCIT JANTAN (*Mus musculus* L.)**

(Skripsi)

Oleh

**DINA ELVIANA
NPM 2117011049**



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

ABSTRAK

UJI AKTIVITAS ANTIDIABETES SENYAWA KOMPLEKS Cr(III)-ISOLEUSIN PADA MENCIT JANTAN (*Mus musculus* L.)

Oleh

DINA ELVIANA

Diabetes Melitus (DM) tipe 2 merupakan jenis DM yang paling banyak ditemukan di Indonesia, dengan prevalensi mencapai 50,2%. Peningkatan kasus DM tipe 2 memerlukan solusi inovatif, salah satunya melalui metode *metallotherapy*. Logam kromium (Cr) diketahui memiliki aktivitas antidiabetes dengan meningkatkan sensitivitas insulin. Penelitian ini bertujuan untuk mensintesis senyawa kompleks Cr(III)-isoleusin serta menguji bioaktivitasnya terhadap kadar glukosa darah mencit jantan. Sintesis dilakukan menggunakan metode refluks, sementara uji bioaktivitas menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan 10 kelompok perlakuan. Data dianalisis dengan metode ANOVA pada $P < 0,05$ dan uji BNT taraf 5%.

Hasil sintesis senyawa kompleks berupa padatan ungu dengan rendemen sebesar 92,7%. Karakterisasi menggunakan spektrofotometer UV-Vis menunjukkan serapan pada panjang gelombang 235 dan 353 nm. Hasil karakterisasi spektrofotometer IR memperlihatkan serapan gugus Cr-O dan Cr-N pada bilangan gelombang 442,1 dan 535,4 cm^{-1} . Uji *one way* ANOVA menunjukkan bahwa pemberian kedua kompleks menghasilkan penurunan kadar glukosa darah yang signifikan ($P < 0,05$). Dosis efektif kompleks Cr(III)-isoleusin adalah 50 $\mu\text{g/kg}$ BB dengan penurunan glukosa sebesar 64,8%. Hasil morfologi organ membuktikan bahwa pemberian senyawa kompleks tidak merusak organ tubuh mencit. Hasil farmakokinetik mengindikasikan bahwa kedua kompleks tidak bersifat toksik berpotensi sebagai kandidat obat antidiabetes.

Kata kunci : Diabetes mellitus, kromium, isoleusin, mencit jantan, glukosa darah.

ABSTRACT

ANTIDIABETIC ACTIVITY TEST OF COMPLEX COMPOUNDS Cr(III)-ISOLEUCINE IN MALE MICE (*Mus musculus* L.)

By

DINA ELVIANA

Type 2 Diabetes Mellitus (DM) is the most commonly found type of DM in Indonesia, with a prevalence reaching 50.2%. The increasing number of type 2 DM cases requires innovative solutions, one of which is through metallothrapy methods. Chromium (Cr) is known to have antidiabetic activity by enhancing insulin sensitivity. This study aimed to synthesize Cr(III)-isoleucine complexes and evaluate their bioactivity on blood glucose levels in male mice. The synthesis was carried out using the reflux method, while the bioactivity test was conducted using a Completely Randomized Design (CRD) with 10 treatment groups. Data were analyzed using ANOVA at $P < 0.05$ followed by a 5% LSD test. The synthesized complexes were purple solids with yields of 92.7%. Characterization using UV-Vis spectrophotometry showed absorbance at wavelengths of 235 and 353 nm. IR spectrophotometry characterization revealed absorption of Cr-O and Cr-N groups at 442,1 and 535,4 cm^{-1} . One way ANOVA showed that administration of both complexes significantly reduced blood glucose levels ($P < 0.05$). The effective dose of Cr(III)-isoleucine was 50 $\mu\text{g/kg}$ BW with a glucose reduction of 64.8%. Organ morphology observations confirmed that administration of the complexes did not damage the mice's organs. Pharmacokinetic results indicated that both complexes were non-toxic and show potential as antidiabetic drug candidates.

Keywords: Diabetes mellitus, chromium, isoleucine, male mice, blood glucose.

**UJI AKTIVITAS ANTIDIABETES SENYAWA KOMPLEKS
Cr(III)-ISOLEUSIN PADA MENCIT JANTAN (*Mus musculus* L.)**

Oleh

Dina Elviana

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**

RIWAYAT HIDUP



Penulis bernama lengkap Dina Elviana, lahir pada tanggal 3 Maret 2003. Penulis menyelesaikan pendidikan mulai dari Taman Kanak-Kanak (TK) PGRI Sadar Sriwijaya pada tahun 2007-2009, Sekolah Dasar (SD) Negeri 2 Sadar Sriwijaya pada tahun 2009-2015, Sekolah Menengah Pertama (SMP) Negeri 2 Way Jepara pada tahun 2015-2018, dan Sekolah Menengah Atas (SMA) Negeri 1 Way Jepara pada tahun 2018-2021. Pada tahun 2021 penulis diterima sebagai mahasiswa di Jurusan S1 Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Lampung melalui jalur Seleksi Bersama Masuk Perguruan Tinggi Negeri (SBMPTN).

Selama menempuh pendidikan di jenjang perguruan tinggi, penulis aktif dalam kegiatan organisasi kemahasiswaan. Penulis tercatat sebagai anggota Himpunan Mahasiswa Kimia (HIMAKI) FMIPA Universitas Lampung, dan dipercaya untuk mengemban amanah sebagai anggota Biro Kesekretariatan pada tahun 2022 dan 2023. Pada bidang akademik, penulis telah diberi kepercayaan sebagai Asisten Praktikum untuk mata kuliah Praktikum Kimia Anorganik I/Kimia Fisik II dan Praktikum Kimia Anorganik II bagi mahasiswa Program Studi Kimia angkatan 2022, serta Praktikum Kimia Dasar bagi mahasiswa Program Studi Teknik Lingkungan Angkatan 2024. Penulis juga berhasil meraih pendanaan Program Kreativitas Mahasiswa (PKM) selama dua tahun berturut-turut. Pada tahun 2023, penulis memperoleh pendanaan melalui skema PKM-K dengan judul **“BoTea: Inovasi Pemanfaatan Limbah Kulit Jagung (Kelobot) sebagai Teh Kemasan Penurun Gula Darah bagi Penderita Diabetes”**. Pada tahun 2024, penulis kembali memperoleh pendanaan melalui skema PKM-RE dengan judul **“Alternatif Bahan Obat Antidiabetes dan Antikanker Berupa Senyawa Aktif yang Berasal**

dari Kulit Kayu Famili Dipterocarpaceae". Kegiatan PKM yang diikuti penulis memberikan kontribusi signifikan dalam memperkaya wawasan dan pengalaman riset, khususnya dalam kajian alternatif pengobatan antidiabetes yang menjadi fokus penelitian dalam penulisan skripsi ini. Pada bulan Januari hingga Februari 2024, penulis telah melaksanakan program Kuliah Kerja Nyata (KKN) selama 40 hari yang berlokasi di Desa Cilimus, Kecamatan Teluk Pandan, Kabupaten Pesawaran. Pada bulan Maret hingga Mei 2024, penulis telah menyelesaikan kegiatan Praktek Kerja Lapangan (PKL) dengan judul **"Pengaruh Logam Mn(II) dan Zn(II) terhadap Aktivitas Antidiabetes pada Mencit Jantan (*Mus musculus* L.)"** yang dilaksanakan di Laboratorium Kimia Anorganik-Fisik FMIPA Universitas Lampung.

Judul : **UJI AKTIVITAS ANTIDIABETES SENYAWA
KOMPLEKS Cr(III)-ISOLEUSIN DAN
Cr(III)-VALIN PADA MENCIT JANTAN
(*Mus musculus* L.)**

Nama Mahasiswa : **Dina Elviana**

Nomor Pokok Mahasiswa : **2117011049**

Program Studi : **Kimia**

Fakultas : **Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam**

MENYETUJUI

1. Komisi Pembimbing


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


Dr. Nurhasanah, S.Si., M.Si.
NIP 197412111998022001

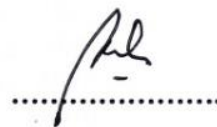
**2. Wakil Dekan Bidang Akademik dan Kerjasama
Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam**


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

MENGESAHKAN

1. Tim Penguji
Ketua

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



Sekretaris

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



Penguji
Bukan Pembimbing

: **Dr. Sonny Widiarto, S.Si., M.Sc.**



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 : Dina Elviana
Nomor Induk Mahasiswa : 2117011049
Jurusan : Kimia
Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Perguruan Tinggi : Universitas Lampung

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

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

Bandar Lampung, 23 juni 2025

Yang menyatakan,



Dina Elviana
NPM 2117011049

PERSEMBAHAN

Segala puji dan syukur atas kehadiran Allah Subhanahu wata'ala, Rab semesta alam, atas segala karunia dan nikmat dari-Nya lah sehingga saya dapat menyelesaikan karya tulis singkat ini.

Karya tulis ini saya persembahkan kepada:

Kedua orang tua saya yang menjadi sumber semangat dan alasan terbesar saya menyelesaikan perkuliahan dan karya tulis ini.

Pembimbing penelitian saya, Dr. Yuli Ambarwati, S.Si., M.Si. dan Dr. Nurhasanah, S.Si., M.Si. yang telah membimbing dan memberikan ilmu selama proses penelitian.

Rekan-rekan perkuliahan, senior, dan junior yang telah banyak membantu dan mendukung selama masa kehidupan kampus.

Bapak dan Ibu dosen serta karyawan jurusan kimia yang telah mendidik, membantu, dan memberikan contoh yang baik selama masa perkuliahan.

Serta

Almamater Tercinta, Universitas Lampung.

MOTTO

“Dan aku menyerahkan semua urusanku hanya kepada Allah”

(Q.S. Al Ghafir : 44)

“Bila esok nanti kau sudah lebih baik, jangan lupakan masa-masa sulitmu.

Ceritakan kembali pada dunia, caramu merubah peluh jadi senyuman”

(Andmesh Kamaleng)

"Orang Tua dirumah menanti kepulanganmu dengan hasil yang membanggakan,

jangan kecewakan mereka. Simpan keluhmu, sebab letihmu tak

sebanding dengan perjuangan mereka menghidupimu”

(Anonim)

SANWACANA

Puji syukur *Alhamdulillahirabbil'alamin* penulis haturkan atas kehadiran Allah *subhanahuwata'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 Rasulullah Muhammad SAW, yang senantiasa kita nantikan syafaatnya di yaumul qiyamah kelak, aamin. Skripsi yang berjudul **“Uji Aktivitas Antidiabetes Senyawa Kompleks Cr(III)-isoleusin pada 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. Dr. Yuli Ambarwati, S.Si., M.Si., selaku dosen pembimbing akademik dan pembimbing tugas akhir atas nasihat, ilmu, saran, dan dukungan yang diberikan kepada penulis.
4. Dr. Nurhasanah, S.Si., M.Si., selaku Dosen Pembimbing Kedua yang telah memberikan nasihat, kritik, dan saran kepada penulis dalam penyusunan skripsi ini.

5. Dr. Sony Widiarto, S.Si., M.Sc. selaku Dosen Pembahas yang telah memberikan masukan, dan nasihat sebagai perbaikan dalam penyusunan skripsi ini.
6. Bapak dan Ibu Dosen, Tenaga Kependidikan, dan Karyawan Jurusan Kimia, atas segala ilmu, pengalaman, motivasi, dan bantuan yang telah diberikan kepada penulis selama masa perkuliahan.
7. Pemerintah Republik Indonesia melalui Program Kartu Indonesia Pintar Kuliah (KIP-K). Bantuan ini bukan sekadar dukungan finansial, tetapi juga menjadi jembatan bagi penulis untuk terus melangkah dan menyelesaikan pendidikan hingga akhir. Tanpa program ini, mungkin langkah penulis tidak akan sampai sejauh ini.
8. Penulis menyampaikan rasa hormat dan terima kasih yang tak terhingga kepada kedua orang tua tercinta, yang telah menjadi sumber kekuatan dan motivasi selama menempuh pendidikan. Terima kasih Bapak dan Ibu, atas segala doa dan pengorbanan yang telah diberikan demi masa depan penulis. Gelar ini tidak akan pernah penulis raih tanpa ridha dan perjuangan yang telah Bapak dan Ibu berikan. Semoga penulis dapat mewujudkan harapan serta mimpi-mimpi yang dahulu harus Bapak dan Ibu korbankan demi mendahulukan masa depan penulis.
9. Adik-adik penulis yang selalu menjadi penyemangat dan pengingat bahwa perjuangan ini bukan hanya untuk diri sendiri, tetapi juga untuk menjadi contoh dan harapan bagi keluarga. Terima kasih atas tawa dan kebersamaan yang sering kali menjadi pelipur lara dalam perjalanan yang melelahkan ini. Semoga kalian tumbuh menjadi pribadi yang kuat dan membanggakan.
10. Sahabat penulis yaitu Erliana, yang menjadi tempat bercerita dan berkeluh kesah. Dukungan dan ketulusanmu begitu berarti dalam perjalanan ini, membantu penulis melewati banyak rintangan dengan hati yang tetap kuat. Semoga persahabatan ini terus abadi, meski waktu dan arah hidup tak selalu sama.

11. Teman-teman perkuliahan penulis Pretty Marita, Alya Salma, dan Agis Andriyani. Terima kasih atas kebersamaan dan canda tawa yang telah mengiringi perjalanan ini. Kehadiran kalian membuat masa kuliah terasa lebih ringan dan penuh warna. Semoga pertemanan ini terus terjaga dan kita semua diberikan jalan terbaik dalam menggapai cita-cita.
12. Rekan penelitian penulis Amalia Triananda, Wahyuni Eka Putri, Putu Devi Prasetya Sari, dan Putri Ilda Damayanti. Terima kasih atas bantuan, pengalaman, serta kebersamaan dalam menyelesaikan penelitian. Penulis sangat beruntung mendapatkan rekan penelitian yang baik seperti kalian. Semoga kita bisa berjumpa kembali di titik yang lebih baik dari hari ini.
13. Kakak-kakak bimbingan Dr. Yuli Ambarwati, S.Si., M.S.i. atas segala bantuan, bimbingan, pengalaman, serta motivasi yang telah diberikan selama proses penelitian dan penyusunan skripsi. Semoga Allah SWT membalas setiap kebaikan dan ketulusan Kakak-kakak dengan limpahan berkah dan keberhasilan di setiap langkah.
14. Adik-adik bimbingan Dr. Yuli Ambarwati, S.Si., M.S.i. atas semangat dan motivasi yang telah diberikan. Semoga kalian dimudahkan dalam menjalani proses penelitian dan penulisan skripsi hingga tuntas dengan hasil terbaik.
15. Serta semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu-persatu yang telah membantu hingga penelitian dan skripsi ini dapat diselesaikan.

Penulis menyadari dalam penulisan skripsi ini masih terdapat banyak kekurangan dan kesalahan. Penulis mengharapkan kritik dan saran yang bersifat membangun sehingga skripsi ini dapat berguna bagi pembaca.

Bandar Lampung, 23 Juni 2025
Penulis,

Dina Elviana
NPM 2117011049

DAFTAR ISI

Halaman

DAFTAR ISI	xv
DAFTAR TABEL	xvii
DAFTAR GAMBAR	xviii
I. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Tujuan Penelitian	3
1.3 Manfaat Penelitian	3
II. TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Diabetes Melitus.....	5
2.2 Logam Kromium (Cr)	6
2.3 Isoleusin.....	7
2.4 Sintesis Senyawa Kompleks.....	8
2.5 Karakterisasi Senyawa Kompleks	9
2.5.1 karakterisasi menggunakan Spektrofotometer UV-Vis	10
2.5.2 karakterisasi menggunakan Spektrofotometer IR.....	11
2.6 Aloksan.....	12
2.7 Metformin.....	13
2.8 Mencit Jantan (<i>Mus musculus</i> L.).....	14
2.9 Uji Farmakokinetik.....	15
2.9.1 <i>Lipinski Rule of Five</i>	15
2.9.2 Pre-ADMET	15
2.9.3 <i>Protox</i>	16
III. METODE PENELITIAN	18
3.1 Waktu dan Tempat	18
3.2 Alat dan Bahan	18
3.3 Sintesis Senyawa Kompleks Cr(III)-isoleusin	19
3.4 Karakterisasi Senyawa Kompleks	19
3.5 Uji Bioaktivitas.....	20
3.5.1 Persiapan Hewan Uji.....	20

3.5.2 Induksi Aloksan pada Mencit Jantan	20
3.5.3 Induksi Senyawa Kompleks pada Mencit Jantan.....	21
3.5.4 Rancangan Penelitian.....	22
3.6 Analisis Data	23
3.7 Uji Farmakokinetik.....	23
3.8 Diagram Alir Penelitian.....	24
IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	25
4.1 Senyawa Kompleks Cr(III)-isoleusin.....	25
4.2 Karakteristik Senyawa Kompleks	26
4.2.1 Karakteristik Spektrofotometer UV-Vis Cr(III)-isoleusin.....	27
4.2.2 Karakteristik Spektrofotometer IR Cr(III)-isoleusin	29
4.3 Bioaktivitas Senyawa Kompleks.....	31
4.3.1 Pengukuran Berat Badan Mencit Jantan	31
4.3.2 Uji Aktivitas Antidiabetes.....	34
4.4 Morfologi Organ Vital Mencit Jantan.....	39
4.4.1 Hati.....	39
4.4.2 Jantung	41
4.4.3 Ginjal.....	42
4.4.4 Pankreas	43
4.5 Uji Farmakokinetik Senyawa Kompleks	45
4.5.1 Uji Senyawa Kompleks menggunakan <i>Lipinski Rule of Five</i>	45
4.5.2 Uji Senyawa Kompleks menggunakan Pre-ADMET	47
4.5.3 Uji Senyawa Kompleks menggunakan <i>Protox</i>	48
V. SIMPULAN DAN SARAN	51
5.1 Simpulan	51
5.2 Saran	52
DAFTAR PUSTAKA	53
LAMPIRAN.....	57

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
Tabel 1. Rancangan Acak Lengkap (RAL).....	22
Tabel 2. Panjang gelombang maksimum (λ_{maks}) Cr(III)-isoleusin	27
Tabel 3. Puncak serapan maksimum (λ_{maks}) Cr(III)-isoleusin.....	30
Tabel 4. Rerata persentase penurunan kadar glukosa darah mencit jantan	37
Tabel 5. Hasil uji statistik <i>one way</i> ANOVA dan BNT taraf 5%	37
Tabel 6. Hasil Uji <i>Lipinski Rule of Five</i> Senyawa Senyawa Kompleks	46
Tabel 7. Hasil Uji Pre-ADMET Senyawa Kompleks	47
Tabel 8. Hasil <i>protox</i> senyawa kompleks	49
Tabel 9. Berat badan mencit pada keadaan awal (normal)	63
Tabel 10. Berat badan setelah induksi aloksan	70
Tabel 11. Data kadar glukosa darah awal	83
Tabel 12. Data kadar glukosa darah setelah induksi aloksan.....	83
Tabel 13. Data kadar glukosa darah setelah perlakuan senyawa pertama	84
Tabel 14. Data kadar glukosa darah setelah perlakuan senyawa kedua.....	84
Tabel 15. Hasil uji <i>one way</i> ANOVA	87
Tabel 16. Hasil uji <i>Effect Size one way</i> ANOVA.....	87
Tabel 17. Hasil uji BNT 5%.....	88

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
Gambar 1. Senyawa $\text{CrCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	6
Gambar 2. Struktur isoleusin	7
Gambar 3. Reaksi pembentukan senyawa kompleks Cr(III) -aspartat.....	8
Gambar 4. Reaksi pembentukan senyawa kompleks Cr(III) -glisin	9
Gambar 5. Spektrum UV-Vis Cr(III) -glisin pH 3 dan pH 4	10
Gambar 6. Spektrum IR Cr(III) -glisin pH 3 dan pH 4.....	11
Gambar 7. Struktur aloksan.....	12
Gambar 8. Struktur metformin.....	13
Gambar 9. Mencit jantan.....	14
Gambar 10. Diagram alir.....	24
Gambar 11. Senyawa kompleks Cr(III) -isoleusin.....	25
Gambar 12. Reaksi pembentukan senyawa kompleks Cr(III) -isoleusin.....	26
Gambar 13. Spektrum UV-Vis senyawa kompleks Cr(III) -isoleusin	28
Gambar 14. Spektrum IR senyawa kompleks Cr(III) -isoleusin.....	29
Gambar 15. Rerata berat badan mencit jantan	32
Gambar 16. Rerata kadar glukosa darah mencit jantan.....	34
Gambar 17. Organ hati mencit jantan	40
Gambar 18. Organ jantung mencit jantan	41
Gambar 19. Organ ginjal mencit jantan	42
Gambar 20. Organ pankreas mencit jantan	44
Gambar 21. Spektrum UV-Vis Cr(III) -isoleusin variasi waktu	59
Gambar 22. Spektrum UV-Vis Cr(III) -isoleusin variasi pH.....	59
Gambar 23. Proses sintesis senyawa kompleks	88
Gambar 24. Proses induksi aloksan	89

Gambar 25. Proses induksi senyawa kompleks	89
Gambar 26. Proses pengukuran kadar glukosa darah	89

I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

International Diabetes Federation (IDF) melaporkan jumlah penderita diabetes di Indonesia terus mengalami peningkatan, diperkirakan dapat mencapai 28,57 juta jiwa pada tahun 2045 (IDF, 2021). Diabetes melitus (DM) adalah penyakit yang ditandai oleh tingginya kadar glukosa darah akibat gangguan produksi atau resistensi insulin. Penyakit DM diklasifikasikan menjadi dua tipe, yaitu DM tipe 1 dan DM tipe 2. DM tipe 1 terjadi karena kerusakan sel beta pankreas, kerusakan ini menyebabkan sel beta pankreas tidak dapat memproduksi insulin (Rustama dkk, 2010). DM tipe 2 terjadi karena tubuh tidak mampu menggunakan insulin secara efektif (resistensi insulin), sehingga terjadi penumpukan glukosa di dalam tubuh (Krejpcio, 2001). Kasus DM yang paling banyak terjadi di Indonesia adalah DM tipe 2, yaitu 50,2% dari total penderita DM (Kemenkes, 2023). Kasus DM tipe 2 terus mengalami peningkatan, maka diperlukan solusi inovatif untuk mengobati penyakit ini.

Penderita DM tipe 2 memerlukan pengobatan untuk menghindari dampak hiperglikemia kronik terhadap kerusakan organ tubuh (Goyal and Jialal, 2021). Terdapat beberapa metode pengobatan terbaru DM tipe 2, salah satunya menggunakan metode *metallotherapy*. *Metallotherapy* adalah suatu metode pengobatan menggunakan senyawa logam, termasuk untuk pengobatan DM tipe 2. *Metallotherapy* dapat menurunkan kadar glukosa dengan mengatur metabolisme glukosa dan meningkatkan sensitivitas insulin (Sakurai *et al.*, 2010). Penelitian yang dilakukan oleh Thompson (2004), membuktikan bahwa beberapa logam memiliki aktivitas antidiabetes dalam tubuh. Logam-logam tersebut adalah

kromium, molibdenum, tembaga, mangan, kobalt, seng, dan vanadium. Logam kromium (Cr) memiliki aktivitas antidiabetes yang berperan dalam meningkatkan sensitivitas insulin (Krejpcio, 2001).

Pemanfaatan logam Cr(III) dengan asam amino telah teruji mempunyai peluang potensial sebagai kompleks antidiabetes (Budiasih *et al.*, 2013). Hasil penelitian melaporkan bahwa aktivitas antidiabetes senyawa kompleks Cr(III)-aspartat dapat menurunkan kadar glukosa darah sebesar 74,18% (Ambarwati *et al.*, 2021). Hasil ini mengindikasikan potensi Cr(III) sebagai agen antidiabetes yang efektif. Logam Cr(III) dapat meningkatkan sensitivitas insulin untuk berinteraksi dengan reseptor, sehingga membuka aliran insulin bersama glukosa memasuki permukaan sel. Hal ini membantu menurunkan kadar glukosa dalam darah dan memperbaiki fungsi metabolisme glukosa (Krejpcio, 2001). Logam Cr(III) dapat dikomplekskan dengan *Branched-Chain Amino Acids* (BCAA), asam amino ini berpotensi dalam mengatur metabolisme glukosa dalam tubuh.

BCAA berperan dalam metabolisme energi dan sensitivitas insulin, penelitian yang dilakukan oleh (Allam-Ndoul *et al.*, 2015) menunjukkan bahwa konsentrasi BCAA dalam plasma darah berfungsi sebagai indikator resistensi insulin pada keadaan pra-diabetes. Asam amino yang termasuk kedalam kelompok BCAA adalah leusin, isoleusin, dan valin. Isoleusin dapat meningkatkan penyerapan glukosa oleh otot melalui aktivasi *Glucose Transporter Type 4* (GLUT 4) (Green *et al.*, 2015).

Isoleusin dapat menurunkan kadar glukosa darah melalui beberapa mekanisme, salah satunya dengan meningkatkan penyerapan glukosa oleh otot melalui aktivasi GLUT 4. Isoleusin mampu merangsang translokasi GLUT 4 ke permukaan sel otot. GLUT 4 adalah protein yang berfungsi sebagai transporter glukosa yang bertanggung jawab untuk memasukkan glukosa dari aliran darah ke dalam sel. Meningkatnya jumlah GLUT4 di permukaan sel membuat lebih banyak glukosa yang dapat diserap oleh otot, sehingga kadar glukosa dalam darah dapat menurun (Green *et al.*, 2015).

Pada penelitian ini dilakukan sintesis senyawa kompleks menggunakan logam Cr(III) dengan asam amino isoleusin, sehingga terbentuk senyawa kompleks Cr(III)-isoleusin. Senyawa kompleks hasil sintesis diuji aktivitas antidiabetesnya terhadap penurunan kadar glukosa darah mencit jantan (*Mus musculus* L.) dan diuji farmakokinetik menggunakan *Lipinski Rule of Five*, Pre-ADMET, dan *Protox*.

1.2 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Mendapatkan senyawa kompleks Cr(III)-isoleusin.
2. Mendapatkan karakteristik senyawa kompleks Cr(III)-isoleusin menggunakan Spektrofotometer *UV-Vis* dan Spektrofotometer *IR*.
3. Mendapatkan dosis efektif senyawa kompleks Cr(III)-isoleusin terhadap penurunan kadar glukosa darah pada mencit jantan (*Mus musculus* L.).
4. Mendapatkan potensi farmakokinetik senyawa kompleks Cr(III)-isoleusin sebagai kandidat obat menggunakan metode komputasi.

1.3 Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini yaitu memperoleh senyawa kompleks Cr(III)-isoleusin, senyawa kompleks yang diperoleh dapat digunakan sebagai alternatif suplemen antidiabetes.

II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Melitus

Data dari *Institute for Health Metrics and Evaluation* menunjukkan bahwa diabetes merupakan penyakit penyebab kematian tertinggi ke-3 di Indonesia pada tahun 2019, yaitu sekitar 57 kematian per 100.000 penduduk (IHME, 2020). Diabetes melitus (DM) adalah penyakit yang ditandai dengan tingginya kadar glukosa darah. Penyakit DM terjadi karena kelainan metabolik yang menyebabkan naiknya kadar glukosa darah pada kondisi normal. Penyakit DM diklasifikasikan menjadi dua tipe, yaitu DM tipe 1 dan DM tipe 2. DM tipe 1 terjadi karena ketidakmampuan tubuh memproduksi insulin karena kerusakan sel-sel beta pankreas. Ketika tubuh tidak dapat memproduksi insulin, glukosa dari makanan tidak dapat masuk ke dalam sel, sehingga kadar glukosa dalam darah menjadi sangat tinggi (hiperglikemia) (ADA, 2012). Sedangkan DM tipe 2 terjadi karena tubuh tidak mampu menggunakan insulin secara efektif (resistensi insulin) (Roman *et al.*, 2016).

DM tipe 2 merupakan penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia karena gangguan kerja insulin. Dua patofisiologi utama DM tipe 2 secara genetik adalah resistensi insulin dan efek fungsi sel beta pankreas. DM tipe 2 terjadi akibat perubahan budaya, populasi lanjut usia, obesitas, aktivitas fisik berkurang, dan gaya hidup tidak sehat (Kabel *et al.*, 2017). Penderita DM tipe 2 memerlukan penanganan untuk menghindari dampak hiperglikemia kronik (Goyal and Jialal, 2021). Penderita DM tipe 2 dapat diobati dengan pemberian terapi antidiabetes, terdapat beberapa aktivitas antidiabetes yang dapat dilakukan untuk membantu mengendalikan kadar glukosa darah.

Antidiabetes merupakan suatu aktivitas yang diberikan oleh senyawa organik maupun anorganik yang dapat mengobati penyakit diabetes. Pengujian aktivitas antidiabetes dapat dilakukan dengan tiga cara, yaitu secara *in-silico*, *in-vitro*, dan *in-vivo*. Pengujian secara *in-silico* dilakukan menggunakan metode komputasi untuk memprediksi keamanan dan efek toksisitas dari senyawa kandidat obat. Pengujian secara *in-vitro* dilakukan dengan uji *α -glucosidase inhibitory assay*, *α -amylase inhibition assay*, dan *RIN-5F cell lines method*. Pengujian secara *in-vivo* dilakukan pada hewan dengan uji streptozotocin, uji aloksan, uji toleransi glukosa, uji resistensi insulin, dan uji aktivitas hipoglikemik (Ibrahim *et al.*, 2020). Sejumlah senyawa anorganik telah diteliti sebelumnya dan terbukti memiliki peran sebagai agen antidiabetes yaitu logam kromium, mangan, molibdenum, tembaga, kobalt, seng, dan vanadium (Thomson *et al.*, 2004).

2.2 Logam Kromium (Cr)

Logam kromium (Cr) merupakan mikronutrien bagi makhluk hidup untuk metabolisme hormon insulin dan pengaturan kadar glukosa darah. Logam Cr(III) mempunyai peran penting dalam metabolisme karbohidrat, terutama pada metabolisme glukosa dan kerja hormon insulin. Logam Cr(III) dapat meningkatkan metabolisme glukosa, yaitu proses pemecahan glukosa menjadi energi. Meningkatnya metabolisme glukosa membantu tubuh membuang kelebihan glukosa dari darah, sehingga mencegah terjadinya penumpukan kadar glukosa darah (Krejpcio, 2001). Logam Cr(III) dalam bentuk sediaan senyawa $\text{CrCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ disajikan pada Gambar 1.



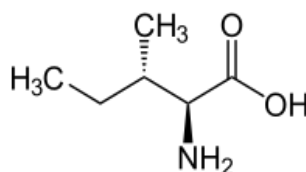
Gambar 1. Senyawa $\text{CrCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$

Senyawa $\text{CrCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ dalam tubuh ditransformasikan menjadi bentuk aktif biologis yang disebut *Glucose Tolerance Factor* (GTF). Aktivitas ini memberi kontribusi pada peningkatan efektivitas kerja insulin. $\text{CrCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ bermanfaat sebagai mikronutrien bagi penderita diabetes yang mengalami hambatan metabolisme glukosa dalam tubuh. $\text{CrCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ bekerja dengan mengaktifkan hormon insulin pada step pertama ketika gula memasuki sel dan memfasilitasi interaksi insulin dengan reseptor pada permukaan sel (Krejpcio, 2001).

Hasil penelitian melaporkan bahwa aktivitas antidiabetes senyawa kompleks Cr(III)-alanin dapat menurunkan kadar glukosa darah sebesar 59,19 % (Ambarwati *et al*, 2020). Hasil penelitian lain melaporkan aktivitas antidiabetes senyawa kompleks Cr(III)-glisin dapat menurunkan kadar glukosa darah sebesar 44,12% (Yunianti, 2021). Data hasil penelitian yang dilakukan sebelumnya telah membuktikan bahwa logam Cr(III) memiliki kemampuan untuk menurunkan kadar glukosa darah. Logam Cr(III) dapat disintesis dengan asam amino lain untuk mengembangkan senyawa kompleks antidiabetes.

2.3 Isoleusin

Isoleusin ($\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NO}_2$) adalah salah satu asam amino penyusun protein yang dikode oleh DNA. Rumus kimianya sama dengan leusin tetapi susunan atom-atomnya berbeda, hal ini mengakibatkan perbedaan sifat antara keduanya. Isoleusin memiliki sifat kepolaran yang berbeda dengan fasa diam, sehingga cepat terdeteksi dibanding asam amino leusin dan lisin karena tidak tertahan lama di dalam fasa diam (Ginting dkk, 2017). Struktur asam amino isoleusin disajikan pada Gambar 2.

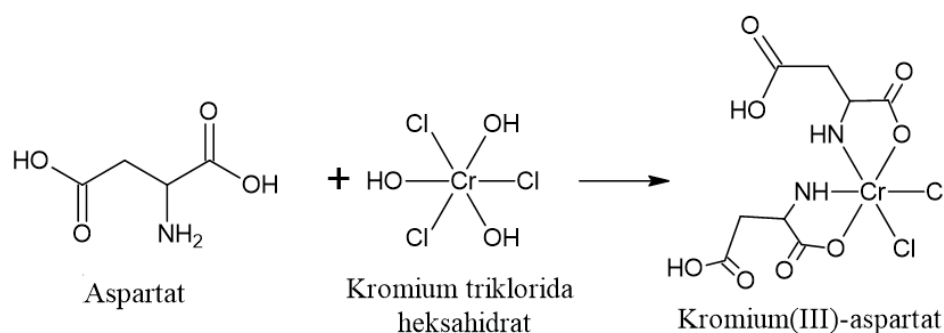


Gambar 2. Struktur isoleusin

Isoleusin memainkan peran penting dalam berbagai fungsi tubuh, termasuk membantu meningkatkan sensitivitas insulin, hormon yang membantu mengendalikan kadar glukosa darah. Isoleusin termasuk dalam kelompok BCAA, sama seperti valin dan leusin. Isoleusin mampu merangsang translokasi GLUT 4 ke permukaan sel otot. Meningkatnya jumlah GLUT 4 di permukaan sel membuat lebih banyak glukosa yang dapat diserap oleh otot, sehingga kadar glukosa dalam darah dapat menurun (Green *et al.*, 2015).

2.4 Sintesis Senyawa Kompleks

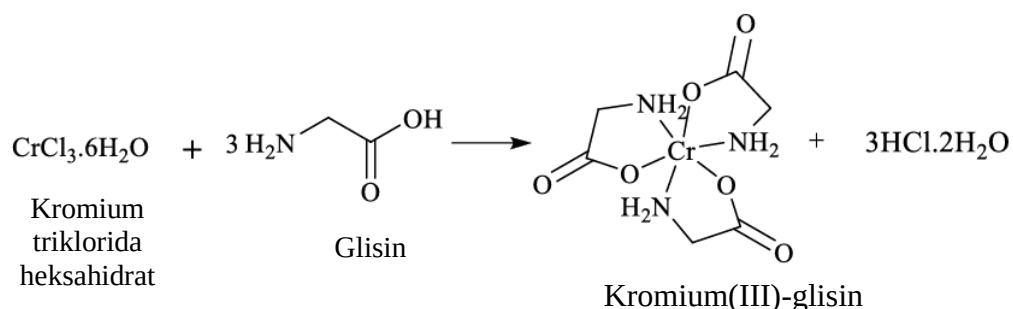
Sintesis senyawa kompleks merupakan proses dimana ion logam pusat membentuk ikatan dengan ligan melalui ikatan kovalen koordinasi. Sintesis senyawa kompleks dapat dilakukan dengan mencampurkan larutan logam dan ligan dalam perbandingan stoikiometri yang tepat. Hasil penelitian (Ambarwati *et al.*, 2021) menunjukkan bahwa logam Cr(III) dapat disintesis dengan asam amino aspartat dalam rasio 1:3 (logam : ligan). Reaksi yang terjadi antara logam Cr(III) dan asam amino aspartat disajikan pada Gambar 3.



Gambar 3. Reaksi pembentukan senyawa kompleks Cr(III)-aspartat

Pada Gambar 3. terlihat bahwa ligan aspartat membentuk ikatan kovalen koordinasi dengan logam Cr(III) melalui donor pasangan elektron dari gugus amino aspartat ke ion logam. Ikatan ini memungkinkan terbentuknya struktur koordinasi dalam senyawa kompleks Cr(III)-aspartat. Hasil penelitian lain juga membuktikan bahwa logam Cr(III) dapat disintesis menggunakan asam amino

glisin (Yunianti, 2021). Adapun reaksi antara logam Cr(III) dan asam amino glisin disajikan pada Gambar 4.



Gambar 4. Reaksi pembentukan senyawa kompleks Cr(III)-glisin

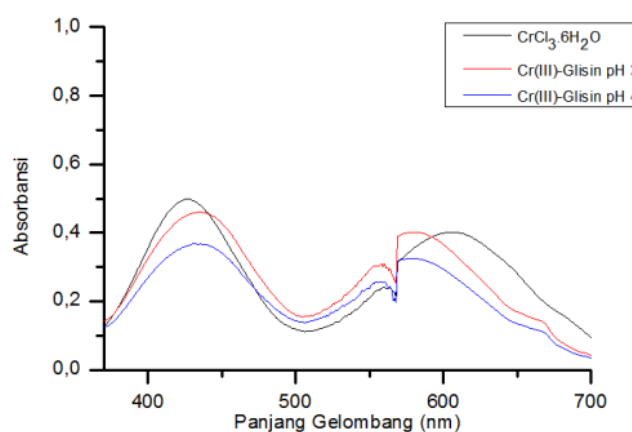
Sintesis senyawa kompleks dengan logam yang sama namun menggunakan ligan yang berbeda, maka menghasilkan senyawa kompleks dengan sifat yang berbeda (Sariyanto, 2010). Sintesis senyawa kompleks Cr(III)-glisin menggunakan rasio 1:3 (logam:ligan). Glisin adalah salah satu asam amino esensial yang memiliki gugus amino dan gugus hidroksil, kedua gugus ini dapat bertindak sebagai ligan dan membentuk ikatan kovalen koordinasi dengan atom pusat (Yunianti, 2021). Hasil sintesis senyawa kompleks yang terbentuk kemudian dikarakterisasi menggunakan spektrofotometer UV-Vis dan spektrofotometer IR.

2.5 Karakterisasi Senyawa Kompleks

Karakterisasi senyawa kompleks merupakan tahapan yang sangat penting untuk mengetahui keberhasilan terbentuknya senyawa kompleks dari hasil sintesis. Karakterisasi senyawa kompleks antara logam Cr(III) dengan asam amino isoleusin dilakukan menggunakan spektrofotometer *Ultraviolet-Visible* (UV-Vis) dan spektrofotometer *Infrared* (IR).

2.5.1 karakterisasi menggunakan Spektrofotometer UV-Vis

Karakterisasi menggunakan spektrofotometer UV-Vis bertujuan untuk mengetahui pergeseran serapan panjang gelombang akibat pergantian kromofor yang terikat pada logam dan ligan. Metode spektroskopi UV-Vis didasarkan pada sifat penyerapan, hamburan, difraksi, refraksi, dan refleksi dari sampel yang dianalisis. Penyerapan cahaya UV dan Vis dibatasi pada gugus fungsi molekuler tertentu yang disebut kromofor (Hollas, 2004). Hasil penelitian oleh Yuniarti (2021) menunjukkan bahwa senyawa kompleks Cr(III)-glisin berhasil terbentuk, yang dibuktikan melalui karakterisasi menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Spektrum UV-Vis dari kompleks Cr(III)-glisin disajikan pada Gambar 5.



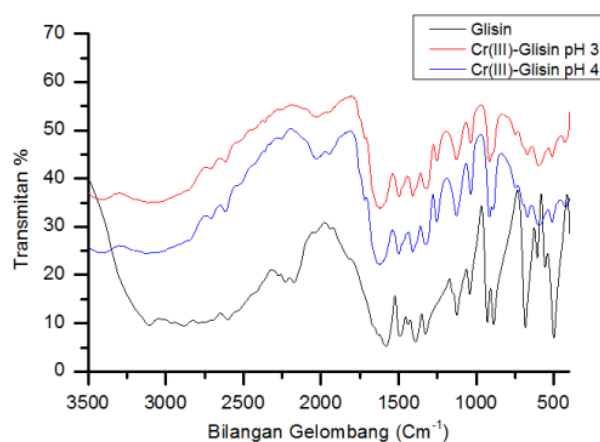
Gambar 5. Spektrum UV-Vis Cr(III)-glisin pH 3 dan pH 4 (Yuniarti, 2021)

Hasil penelitian ini menunjukkan serapan panjang gelombang senyawa kompleks Cr(III)-glisin mengalami pergeseran hipsokromik (ke arah panjang gelombang yang lebih rendah). Terjadi pergeseran serapan panjang gelombang maksimum CrCl₃.6H₂O (441 nm dan 606 nm) ke arah panjang gelombang senyawa kompleks Cr(III)-glisin pH 3 (437 nm dan 580 nm). Pergeseran ini mengindikasikan adanya reaksi antara CrCl₃.6H₂O dan glisin, dimana gugus klorida (Cl⁻) telah tergantikan oleh gugus amino (NH₂) dan gugus karboksilat (–COO⁻) dari glisin. Penggantian gugus logam oleh gugus ligan mengindikasikan telah terjadinya ikatan senyawa kompleks (Yuniarti, 2021).

Data hasil penelitian sebelumnya dapat digunakan sebagai acuan karakterisasi senyawa kompleks Cr(III)-isoleusin, mengingat kesamaan logam yang digunakan. Kesamaan jenis logam yang digunakan memungkinkan adanya pola serapan yang serupa, sehingga membantu memahami interaksi logam-ligan serta struktur kompleks yang terbentuk. Selain karakterisasi menggunakan spektrofotometer UV-Vis juga dilakukan karakterisasi senyawa kompleks Cr(III)-isoleusin menggunakan spektrofotometer-IR.

2.5.2 karakterisasi menggunakan Spektrofotometer IR

Karakterisasi menggunakan spektrofotometer IR bertujuan untuk mengidentifikasi gugus fungsi suatu senyawa. Prinsip kerja dari spektrofotometer IR yaitu molekul-molekul dalam suatu sampel dapat menyerap radiasi inframerah pada frekuensi tertentu. Ketika cahaya inframerah melewati sampel, sebagian dari cahaya tersebut diserap oleh vibrasi molekul dalam sampel, sedangkan sisanya diteruskan dan diukur. Hasil pengukuran ini memberikan spektrum IR yang menunjukkan bagaimana molekul dalam sampel berinteraksi dengan cahaya inframerah (Norman *et al.*, 1990). Penelitian Yuniarti (2021) membuktikan bahwa Cr(III)-glisin berhasil terbentuk, dibuktikan melalui karakterisasi spektrofotometer IR. Spektrum IR dari kompleks Cr(III)-glisin disajikan pada Gambar 6.

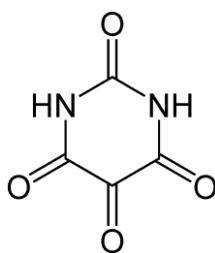


Gambar 6. Spektrum IR Cr(III)-glisin pH 3 dan pH 4 (Yuniarti, 2021)

Hasil penelitian menunjukkan bahwa Cr(III)-glisin variasi pH 3 adalah hasil optimum dari sintesis senyawa kompleks Cr(III)-glisin. Spektrum senyawa kompleks Cr(III)-glisin menunjukkan serapan Cr-O dan Cr-N yang lebih kuat pada variasi pH 3. Serapan Cr-O terdapat pada bilangan gelombang $598,99\text{ cm}^{-1}$ dan serapan Cr-N terdapat pada bilangan gelombang $428,15\text{ cm}^{-1}$, serapan ini menunjukkan terbentuknya senyawa kompleks Cr(III)-glisin (Yunianti, 2021). Data hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai acuan karakterisasi spektrofotometer IR senyawa kompleks Cr(III)-isoleusin, mengingat kesamaan logam yang digunakan. Hasil senyawa kompleks yang disintesis dan dikarakterisasi kemudian akan diuji secara *in-vivo* pada mencit jantan. Mencit jantan akan diinduksi dengan aloksan untuk menaikkan kadar glukosa darahnya, kemudian dilakukan uji aktivitas antidiabetes senyawa kompleks yang terbentuk.

2.6 Aloksan

Penelitian mengenai diabetes melitus secara *in-vivo* menggunakan hewan uji telah banyak diteliti. Agen diabetogenik eksperimental digunakan untuk membuat mencit jantan dalam kondisi diabetes, salah satu agen diabetogenik yang sering dipakai adalah aloksan. Aloksan adalah senyawa kimia yang dapat menyebabkan kerusakan sel-sel beta pankreas, kerusakan sel beta pankreas dapat menyebabkan naiknya kadar glukosa darah. Aloksan bersifat toksik selektif terhadap sel beta pankreas yang memproduksi insulin karena terakumulasinya aloksan secara khusus melalui transporter glukosa yaitu GLUT 2 (Szkudelski, 2009). Struktur aloksan disajikan pada Gambar 7.

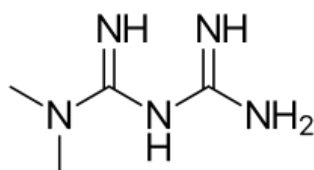


Gambar 7. Struktur aloksan

Pemberian aloksan merupakan cara yang cepat untuk menghasilkan kondisi diabetik eksperimental (hiperglikemik) pada hewan percobaan. Aloksan masuk ke dalam sel beta pankreas dan menginduksi stress oksidatif yang menyebabkan kerusakan sel beta pankreas, kerusakan ini dapat menurunkan produksi insulin. Ketika insulin tidak cukup, maka glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel, kondisi ini menyebabkan penumpukan glukosa dalam darah yang menyebabkan diabetes (Szkudelski, 2009). Meskipun aloksan dapat meningkatkan kadar glukosa darah dengan merusak sel beta pankreas, kadar glukosa ini dapat diturunkan dengan pemberian metformin.

2.7 Metformin

Metformin merupakan obat antihiperglikemik golongan biguanid yang banyak digunakan untuk terapi kontrol DM tipe 2. Metformin biasanya diresepkan sebagai pengobatan lini pertama untuk diabetes tipe 2. Metformin bekerja dengan cara menurunkan konsentrasi kadar glukosa darah tanpa menyebabkan hipoglikemia. Metformin dapat mengurangi jumlah glukosa yang diproduksi oleh hati dan meningkatkan respons tubuh terhadap insulin, sehingga tubuh dapat mengatur kadar glukosa darah dengan lebih baik (Cicili *et al.*, 2022). Struktur metformin disajikan pada Gambar 8.



Gambar 8. Struktur metformin

Metformin dapat menurunkan kadar glukosa darah dengan beberapa mekanisme, salah satunya dengan cara menstimulasi glikolisis langsung pada jaringan perifer. Stimulasi glikolisis secara langsung dapat meningkatkan pengeluaran glukosa dari dalam darah. Metformin juga dapat meningkatkan sensitivitas insulin pada reseptor insulin, sehingga tubuh lebih efisien dalam menyerap glukosa dari darah.

Selain itu, metformin dapat meningkatkan penggunaan glukosa insulin yang diperantarai oleh jaringan perifer (seperti otot dan hati). Peningkatan glukosa insulin memiliki efek antilipolitik yang menurunkan konsentrasi serum asam lemak bebas, sehingga mengurangi ketersediaan substrat untuk glukoneogenesis (Cicich *et al.*, 2022). Uji aktivitas antidiabetes metformin dalam menurunkan kadar glukosa dalam darah dapat dilakukan secara *in-vivo* menggunakan hewan mencit jantan (*Mus musculus* L.).

2.8 Mencit Jantan (*Mus musculus* L.)

Mencit jantan merupakan hewan yang paling banyak digunakan sebagai hewan uji laboratorium dengan kisaran 40–80%, khususnya dalam penelitian biologi. Mencit jantan banyak digunakan sebagai hewan uji karena hasil penelitian yang didapatkan lebih konsisten, terutama dalam penelitian yang sensitif terhadap perubahan hormon, seperti studi terkait metabolisme, pertumbuhan tumor, atau respons imun (Suckow *et al.*, 2001). Gambar 9. memperlihatkan bentuk tubuh mencit jantan yang sering digunakan sebagai hewan uji.



Gambar 9. Mencit jantan

Mencit jantan umumnya memiliki lebih sedikit lemak tubuh dibandingkan mencit betina, yang dapat mempengaruhi respons terhadap insulin dan pengembangan resistensi insulin. Mencit betina memiliki siklus estrus yang dapat mempengaruhi kadar hormon dan metabolisme glukosa, sehingga dapat menambah variabilitas dalam penelitian DM. Kehamilan dan menyusui pada mencit betina dapat mengganggu penelitian DM, sehingga mencit jantan lebih efektif karena mudah distandarisasi (Jin, 2018). Selain pengujian secara *in-vivo*, uji *in-silico* juga

diperlukan untuk memprediksi interaksi antara senyawa dan target molekul yang dapat memberikan gambaran mekanisme kerja senyawa antidiabetes.

2.9 Uji Farmakokinetik

Uji farmakokinetik membantu memahami bagaimana kandidat obat dapat diserap, didistribusikan, dan diekskresikan dalam tubuh. Uji ini dapat membantu dalam menentukan dosis yang optimal, efek samping potensial, dan interaksi obat.

Lipinski Rule of Five, Pre-ADMET, dan *protox* merupakan tiga metode komputasi yang umum digunakan untuk memprediksi sifat farmakokinetik suatu obat.

2.9.1 *Lipinski Rule of Five*

Evaluasi sifat mirip obat secara umum dilakukan berdasarkan aturan *Lipinski rule of five*. Lipinski mengidentifikasi sifat fisikokimia yang umum dalam senyawa yang dipilih. Analisis Lipinski dapat dilakukan menggunakan *website* (<https://www.scfbio-iitd.res.in/software/drugdesign/lipinski.jsp>). Lipinski dikembangkan untuk menetapkan pedoman kemampuan obat *New Molecular Entities* (NME). Lipinski secara khusus menyatakan lima aturan berlaku untuk senyawa transporter aktif (Leslie *et al.*, 2016). Senyawa uji harus memenuhi aturan Lipinski dan maksimal hanya satu parameter yang tidak terpenuhi.

2.9.2 Pre-ADMET

Analisis Pre-ADMET digunakan untuk mendapatkan informasi terkait kemampuan absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas (ADMET). Analisis ini dapat dilakukan menggunakan *website* (<https://preadmet.webservice.bmdrc.org/>).

Hasil uji yang dapat dianalisis Pre-ADMET adalah uji *Human Intestinal Absorption* (HIA), sel Caco-2, dan *Plasma Protein Binding* (PPB). HIA merupakan uji untuk memprediksi potensi terabsorpsinya senyawa obat di dinding usus. Sel Caco-2 merupakan model *in-vitro* untuk mengetahui transport obat melalui epitel intestinal yang berasal dari adenocarcinoma kolon manusia yang memiliki jalur transportasi ganda. *Plasma protein binding* (PPB) proses dimana obat di dalam aliran darah berikatan dengan protein plasma, seperti albumin, globulin, dan lipoprotein (Wessel *et al.*, 1998).

2.9.3 *Protox*

Software protox memberikan informasi mengenai bagaimana prediksi toksisitas senyawa kandidat obat. Analisis *protox* dapat dilakukan menggunakan *website* (<https://tox.charite.de/protox3/>). Parameter yang dapat dilihat dari hasil analisis menggunakan *protox* adalah prediksi kelas toksisitas serta prediksi yang melibatkan *hepatotoxicity*, *carcinogenicity*, *immunotoxicity*, *mutagenicity*, dan *cytotoxicity*. Hal baru dari *website ProTox-II* adalah prediksinya dapat diklasifikasikan ke dalam tingkat toksisitas yang berbeda seperti oral toksisitas, toksisitas organ (hepatotoksitas), titik akhir toksikologi (seperti mutagenisitas, karsinotoksitas, sitotoksitas dan imunotoksitas), jalur toksikologi (AOPs) dan target toksisitas, sehingga memberikan wawasan tentang kemungkinan mekanisme molekuler (Drwal *et al.*, 2014).

III. METODE PENELITIAN

3.1 Waktu dan Tempat

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Oktober 2024 – Maret 2025. Sintesis senyawa kompleks dilaksanakan di Laboratorium Kimia Anorganik/Fisik FMIPA Universitas Lampung. Karakterisasi menggunakan spektrofotometer UV-Vis dan IR dilaksanakan di Laboratorium Terpadu Institut Teknologi Sumatera. Pengujian bioaktivitas dilaksanakan di Unit Pengelolaan Hewan Percobaan Jurusan Biologi FMIPA Universitas Lampung.

3.2 Alat dan Bahan

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain gelas ukur, gelas beaker, pengaduk kaca, spatula, kaca arloji, Erlenmeyer, pipet tetes, pipet volume, labu leher tiga, satu set alat refluks, neraca analitik, termometer, *hot plate stirrer*, pH meter, klem dan statif, *freeze dryer*, spektrofotometer UV-Vis dan IR, *alcohol swabs*, strip glukosa, alat ukur glukosa, jarum sonde, spuit 1 cc, perlengkapan kandang.

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah $\text{CrCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, Isoleusin, NaOH, NaCl 0,9%, aloksan, metformin, aquades, strip glukosa, mencit jantan, air minum, dan pakan mencit.

3.3 Sintesis Senyawa Kompleks Cr(III)-isoleusin

Prosedur sintesis senyawa kompleks yang digunakan dalam penelitian ini didasarkan pada prosedur yang telah dilakukan pada penelitian (Ambarwati *et al.*, 2021). Pembuatan senyawa kompleks Cr(III)-isoleusin menggunakan rasio 1:3 (logam:ligan) berdasarkan hasil reaksi. Sintesis ini dilakukan dengan melarutkan $\text{CrCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0,26 gram, 1 mmol) dalam 25 mL aquades dan ligan isoleusin (0,39 gram, 3 mmol) dilarutkan dalam 25 mL aquades, kemudian kedua larutan dicampurkan. Campuran tersebut direfluks pada suhu 60°C dengan variasi waktu (1, 2, 3, dan 4) jam. Senyawa kompleks yang telah disintesis kemudian dicari waktu optimumnya menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Senyawa kompleks dengan waktu optimum kemudian disintesis kembali dengan penambahan NaOH untuk mendapatkan variasi pH (4, 5, 6, dan 7). Senyawa kompleks kemudian dicari pH optimumnya menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Hasil sintesis senyawa kompleks kemudian diambil 25 mL untuk di *freeze-dry* selama 24 jam.

3.4 Karakterisasi Senyawa Kompleks

Karakterisasi dilakukan menggunakan spektrofotometer UV-Vis dan IR. Panjang gelombang yang digunakan pada spektrofotometer UV-Vis adalah 200-800 nm (Yunianti, 2021). Proses analisis dimulai dengan menyiapkan larutan sampel dan blanko. Spektrofotometer UV-Vis dikalibrasi menggunakan blanko, kemudian sampel dimasukkan ke dalam kuvet dan diletakkan dalam jalur cahaya. Alat akan memancarkan sinar UV atau cahaya tampak yang melewati sampel dan mendeteksi jumlah cahaya yang diserap oleh sampel pada panjang gelombang tertentu (Hollas, 2004).

Panjang gelombang yang digunakan pada spektrofotometer IR adalah $4000\text{--}400\text{ cm}^{-1}$ (Yunianti, 2021). Analisis dilakukan dengan mencampurkan sampel padat dengan kalium bromida (KBr) dan dipres menjadi pellet.

Spektrofotometer IR dinyalakan dan dikalibrasi, kemudian sampel dimasukkan ke dalam jalur cahaya inframerah. Sinar IR dipancarkan melalui sampel kemudian diserap oleh ikatan tertentu, menghasilkan spektrum serapan. Puncak-puncak pada spektrum menunjukkan jenis gugus fungsi yang ada, berdasarkan frekuensi getaran masing-masing ikatan (Norman *et al.*, 1990).

3.5 Uji Bioaktivitas

Pengujian bioaktivitas bertujuan untuk mengevaluasi potensi senyawa kompleks Cr(III)-isoleusin dalam menurunkan kadar glukosa darah. Aktivitas antidiabetes diuji secara *in-vivo* dengan menginduksi kondisi diabetes pada mencit jantan melalui pemberian aloksan.

3.5.1 Persiapan Hewan Uji

Hewan yang digunakan pada penelitian ini adalah mencit jantan (*Mus musculus L.*) sebanyak 45 ekor, memiliki aktivitas normal dengan umur 2-3 bulan dan berat badan 29-38 gram. Mencit jantan ditempatkan di kandang yang telah dilengkapi dengan pakan dan air minum, satu kandang berisi satu ekor mencit jantan. Sebelum dilakukan uji aktivitas antidiabetes, mencit jantan diadaptasi selama 1 minggu agar mencit jantan tidak mengalami stres dengan lingkungan baru. Selama proses adaptasi mencit jantan diberi makan dan minum secukupnya.

3.5.2 Induksi Aloksan pada Mencit Jantan

Mencit jantan dipuasakan terlebih dahulu selama 16 jam sebelum diperiksa kadar glukosa darahnya. Mencit jantan diinduksi aloksan pada bagian tengkuk leher

dengan dosis 150 mg/kg BB sebanyak 2 kali selama 7 hari (Yunianti, 2021). Semua kelompok mencit diinduksi aloksan, kecuali kelompok normal. Pengecekan kadar glukosa darah puasa (GDPI) dilakukan selama 24 jam pemberian aloksan terakhir di minggu kedua.

3.5.3 Induksi Senyawa Kompleks pada Mencit Jantan

Pemberian senyawa kompleks pada mencit jantan dilakukan harian per oral menggunakan jarum suntik oral. Mencit jantan kemudian diukur kadar glukosa darahnya menggunakan metode intra vena. Setiap kelompok diberi perlakuan berbeda, yaitu sebagai berikut:

1. Kelompok kontrol
 - a. Kelompok kontrol normal (N), mencit jantan hanya diberi makan berupa pellet dan air minum secukupnya.
 - b. Kelompok kontrol positif (K+), mencit jantan diinduksi aloksan dan diinduksi metformin.
 - c. Kelompok kontrol negatif (K-), mencit jantan hanya diinduksi aloksan.
2. Kelompok pemberian senyawa $\text{CrCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$
 - a. Kelompok $\text{CrCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ dosis 1, mencit jantan diinduksi aloksan dan diinduksi senyawa $\text{CrCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ dengan dosis 100 $\mu\text{g/kg}$ BB.
 - b. Kelompok $\text{CrCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ dosis 2, mencit jantan diinduksi aloksan dan diinduksi senyawa $\text{CrCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ dengan dosis 200 $\mu\text{g/kg}$ BB.
3. Kelompok pemberian asam amino isoleusin
 - a. Kelompok isoleusin dosis 1, mencit jantan diinduksi aloksan dan diinduksi asam amino isoleusin dengan dosis 100 $\mu\text{g/kg}$ BB.
 - b. Kelompok isoleusin dosis 2, mencit jantan diinduksi aloksan dan diinduksi asam amino isoleusin dengan dosis 200 $\mu\text{g/kg}$ BB.

4. Kelompok pemberian senyawa kompleks Cr(III)-Isoleusin
 - c. Kelompok Cr(III)-Isoleusin dosis 1, mencit jantan diinduksi aloksan dan diinduksi senyawa kompleks Cr(III)-Isoleusin dengan dosis 50 µg/kg BB.
 - d. Kelompok Cr(III)-Isoleusin dosis 2, mencit jantan diinduksi aloksan dan diinduksi senyawa kompleks Cr(III)-Isoleusin dengan dosis 100 µg/kg BB.
 - e. Kelompok Cr(III)-Isoleusin dosis 3, mencit jantan diinduksi aloksan dan diinduksi senyawa kompleks Cr(III)-Isoleusin dengan dosis 200 µg/kg BB.

3.5.4 Rancangan Penelitian

Penelitian ini menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan 10 kelompok perlakuan, yaitu kelompok kontrol, kelompok pemberian senyawa CrCl₃.6H₂O, kelompok pemberian isoleusin, dan kelompok pemberian senyawa kompleks Cr(III)-isoleusin yang terbagi dalam 2-3 variasi dosis. Bentuk RAL yang digunakan pada penelitian ini disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1. Rancangan Acak Lengkap (RAL)

Kelompok	Perlakuan	Ulangan			Total Ulangan
		1	2	3	
Kontrol	K(n)	K(n) 1	K(n) 2	K(n) 3	3
	K(-)	K(+) 1	K(+) 2	K(+) 3	3
	K(+)	K(-) 1	K(-) 2	K(-) 3	3
Cr	Cr 1	Cr 1.1	Cr 1.2	Cr 1.3	3
	Cr 2	Cr 2.1	Cr 2.2	Cr 2.3	3
Ile	Ile 1	Ile 1.1	Ile 1.2	Ile 1.3	3
	Ile 2	Ile 2.1	Ile 2.2	Ile 2.3	3
Cr-ile	Cr-ile 1	Cr-Ile 1.1	Cr-Ile 1.2	Cr-Ile 1.3	3
	Cr-ile 2	Cr-Ile 2.1	Cr-Ile 2.2	Cr-Ile 2.3	3
	Cr-ile 3	Cr-Ile 3.1	Cr-Ile 3.2	Cr-Ile 3.3	3
Total		10	10	10	30

Keterangan:

K(n) : Kontrol Normal
 K(-) : Kontrol Negatif
 K(+) : Kontrol Positif

Ile : Isoleusin
 Cr(III)-ile : Kromium(III)-isoleusin

3.6 Analisis Data

Data uji aktivitas antidiabetes yang diperoleh dianalisis dengan uji *one way* ANOVA pada ($P < 0,05$) dan BNT pada taraf $\alpha = 5\%$ untuk mengetahui perbedaan rata-rata kadar glukosa darah diantara semua kelompok perlakuan. Aktivitas antidiabetes dinyatakan sebagai penurunan glukosa (%GL) yang dihitung menggunakan persamaan:

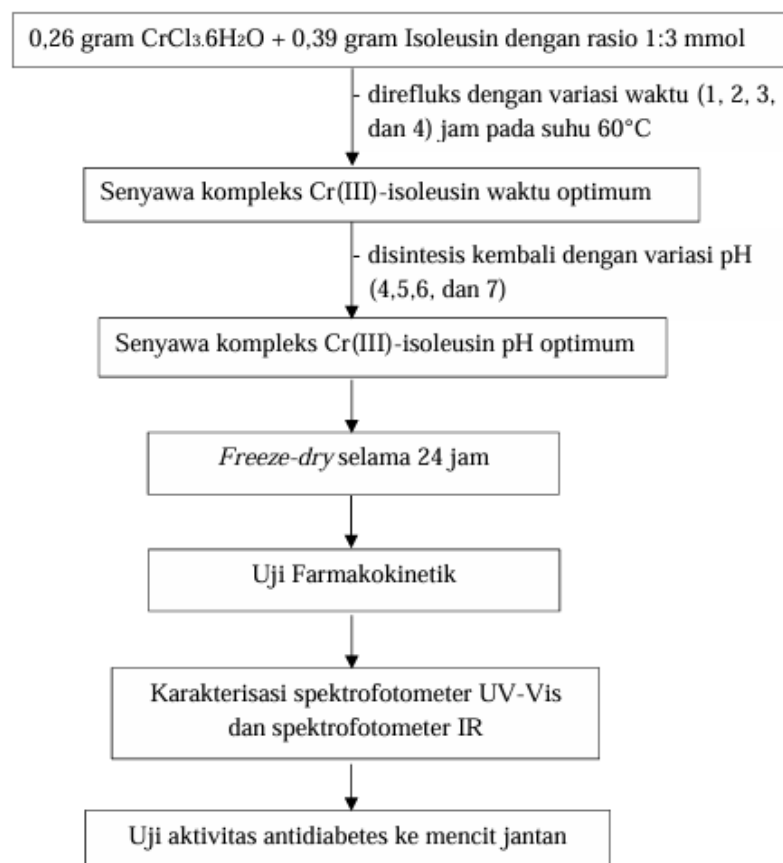
$$\% \text{ GL} = \frac{\text{Rerata (glukosa) sebelum perlakuan} - \text{Rerata (glukosa) sesudah perlakuan}}{\text{Rerata (glukosa) sebelum perlakuan}} \times 100\%$$

3.7 Uji Farmakokinetik

Penentuan farmakokinetik menggunakan situs website *Lipinski Rule of Five*, Pre-ADMET, dan *Protox*. *Lipinski Rule of Five* digunakan untuk memprediksi keaktifan suatu obat atau senyawa kimia ketika diberikan secara oral pada mencit jantan. Pre-ADMET digunakan untuk mendapatkan informasi terkait kemampuan absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas suatu kandidat obat. Uji toksisitas dilakukan menggunakan *software protox* yang memberikan informasi mengenai bagaimana prediksi toksisitas senyawa uji yang akan menjadi kandidat obat.

3.8 Diagram Alir Penelitian

Seluruh proses yang dilakukan dalam prosedur diatas dirangkum dalam diagram alir sebagai berikut.



Gambar 10. Diagram alir

V. SIMPULAN DAN SARAN

5.1 Simpulan

Kesimpulan dari hasil penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Senyawa kompleks Cr(III)-isoleusin yang terbentuk berupa padatan berwarna ungu dengan rendemen sebesar 92,7%.
2. Karakterisasi spektrofotometer UV-Vis menunjukkan terbentuknya kompleks Cr(III)-isoleusin ditandai oleh serapan maksimum pada panjang gelombang 235 dan 353 nm. Karakterisasi spektrofotometer IR menunjukkan terbentuknya kedua kompleks ditandai dengan munculnya serapan khas ikatan Cr-O dan Cr-N, serta gugus fungsi C-O, C=O, CH, C-C, dan N-H.
3. Uji aktivitas antidiabetes menunjukkan dosis efektif senyawa kompleks Cr(III)-isoleusin adalah dosis 50 $\mu\text{g/kg}$ BB dengan penurunan kadar glukosa darah sebesar 64,8%.
4. Senyawa kompleks Cr(III)-isoleusin memenuhi 5 aturan *Lipinski*, Uji ADMET, dan Uji *Protox*. Kedua senyawa kompleks terbukti tidak memiliki potensial toksik dan berpotensi sebagai kandidat obat yang baik.

5.2 Saran

Saran pada penelitian ini adalah hasil sintesis senyawa kompleks Cr(III)-isoleusin selanjutnya dapat diuji aktivitas antidiabetesnya pada hewan uji yang ukuran tubuhnya lebih besar, seperti kelinci atau monyet, untuk memperoleh data yang lebih representatif terhadap kondisi fisiologis manusia.

DAFTAR PUSTAKA

- Aadil, M., Hetvi, P., Dalwadi, M., Shah, C., and Upadhyay, M. 2021. Uv Spectroscopy and Its Applications: A Review. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 10(11): 54–69.
- Allam-Ndoul, B., Guénard, F., Garneau, V., Barbier, O., Pérusse, L., and Vohl, M.C. 2015. Associations between branched chain amino acid levels, obesity and cardiometabolic complications. *Integr Obes Diabetes*. 2(1): 23-29.
- 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.
- Ambarwati, Y., Septiani, L., Bahri, S., Yandri., Hadi, S., and Kesumaningrum, N.D. 2020. Antidiabetic Bioactivity Test Of Chromium(III) And Copper(II) Complex Compounds On Mice (*Mus musculus* L.). *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*. 5(3): 15-21.
- American Diabetes Association (ADA). 2012. Diagnosis and Classification of diabetes Mellitus. *Diabetes care*. 35(1): 15-17.
- Budiasih, K.S., dan Pertiwi, K.R. 2015. Pengembangan Suplemen Hipoglikemik Berbasis Cr(III) Melalui Uji Pre Klinik Sebagai Sumber Nutraceutical Product Bagi Penyandang Diabetes Melitus Tipe 2. Laporan Penelitian Hibah Bersaing. Universitas Negeri Yogyakarta. Yogyakarta.
- Chang, R. 2005. *Kimia Dasar: Konsep-konsep Inti Edisi Ke-3*. Erlangga. Jakarta.
- Chang-Chen, K.J., Mullur R., and Bernal, M.E. 2008. β cell failure as a complication of diabetes. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 9(4): 329-343.
- Cicih, A., Aligita, W., and Susilawati, E. 2022. A Review: The pharmacokinetics and pharmacodynamics of metformin-herb interactions. *Journal Ilmiah Farm*. 18(1): 13–25.

- 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): 402-420.
- Drwal, M.N., Banerjee, P., Dunkel, M., Wettig, M.R., and Preissner, R. 2014. ProTox: A Webserver for the in-silico Prediction of Rodent Oral Toxicity *Nucleic Acids Research. Journal of Chemical Information and Computer Sciences*. 42(1): 53–58.
- Ellingwood, S. S., and Cheng, A. 2018. Biochemical and clinical aspects of glycogen storage diseases. *Journal of Endocrinology*. 38(3): 131–141.
- Fessenden, R.J. dan Fessenden, J.S. 2003. *Kimia Organik Dasar Edisi Ketiga Jilid 1*. Erlangga. Jakarta.
- Gargouri, M., Magne, C., and Abdelfattah, A.F. 2016. Hyperglycemia, oxidative stress, liver damage and dysfunction in alloxan-induced diabetic rat are prevented by Spirulina supplementation. *Nutr Res*. 36(11): 1255-1268.
- Gary, L. M., Paul, J. F., and Donald, A. 2013. *Inorganic Chemistry*. Tarr Pearson Education. England.
- Ginting, A. R., Sitorus, S., dan Astuti, W. 2017. Penentuan Kadar Asam Amino Esensial (Metionin, Leusin, Isoleusin Dan Lisin) Pada Telur Penyu Dan Telur Bebek. *Jurnal Kimia Mulawarman*. 14(2): 91–99.
- Goyal, R., and Jialal, I. 2021. *Diabetes Mellitus Type 2*. Stat Pearls Publishing. Treasure Island (FL).
- Green, S. L. J., and Davis, T. R. 2015. Isoleucine Modulates Glucose Homeostasis via Activation of the Insulin Signaling Pathway. *Journal of Nutritional Biochemistry*. 26(6): 613-620.
- Hollas, J.M. 2004. *Modern Spectroscopy (4th ed.)*. John Wiley & Sons, Inc. New Jersey.
- Ibrahim, Z. Y., Uzairu, A., Shallangwa, G., and Abechi, S. 2020. Molecular docking studies, druglikeness and in-silico ADMET prediction of some α -Amino alcohol grafted 1,4,5 trisubstituted 1,2,3-triazoles derivatives as elevators of p53 protein levels. *Scientific African*. 10(3): 57-68.

- Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME)*. 2020. Beban Penyakit 2019. <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>. Diakses pada 21 Mei 2024.
- Internasional Diabetes Federation (IDF)*. 2021. *IDF Diabetes Atlas 10th Edition*. http://diabetesatlas.org/en/resources/2021/idf_atlas_10th_edition_2021. Diakses pada 21 Mei 2024.
- Jin, Z. 2018. Male Mice Exhibit Higher Susceptibility to Streptozotocin-Induced Diabetes: Role of Sex Hormones and Oxidative Stress. *Molecular Medicine Report*. 2(1): 16-22.
- Kabel, A. M., Altowirqi, R., Al Thobiti, H., Althumali, A., and Alharthi, E. 2017. Pharmacological therapy of type 2 diabetes mellitus: New perspectives. *EC Pharmacol Toxicol*. 4(2):12-19.
- Kementerian Kesehatan RI. 2023. Laporan Nasional: Prevalensi Penyakit Tidak Menular - Diabetes Tipe 2 di Indonesia Tahun 2023. Kementerian Kesehatan RI, Pusat Data dan Informasi. Jakarta.
- Krejpcio, Z. 2001. Essentiality of Chromium for Human Nutrition and Health. *Polish Journal of Environmental Studies*. 10(2) :399-404.
- Lenzen, S. 2008. The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia*. 51(2): 216–226.
- Leslie, Z.B., Chelsea, M.H.U.O., and Oprea, T.I. 2016. BDDCS, the Rule of 5 and Drugability. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 1(101): 89-98.
- Ningsih, M.S., Darwin, E., dan Rustam, E. 2015. Pengaruh Hiperglikemia terhadap gambaran Histopatologis Glomerulus Mencit (*Mus musculus* Linn) yang Diinduksi Aloksan. *Jurnal Kesehatan Andalas*. 4(1): 11-20.
- Norman, B.C., Lawrence, D.D., and Stephen, E. 1990. *Introduction to Infrared and Raman Spectroscopy*. Academic Press. New York.
- Roman, P.L.M., Villegas, G., Carrizalez, A.D., Diaz, A.G., and Munoz, E.G. 2016. Diabetic polyneuropathy in type 2 diabetes mellitus: Inflammation, oxidative stress, and mitochondrial function. *Journal of Diabetes Research*. 19(7): 1-16.
- Rustama, D., Subardja, D., Oentario, M., Yati, N., Satriyono, and Harjantien, N. 2010. *Diabetes Mellitus*. BP IDAI. Jakarta.
- Sakurai, H., Katoh, A., Kiss T., Jakusch T., and Hattori, M. 2010. Metallotherapy Complexes with Anti-diabetic and Anti-metabolic Syndrome Activities. *Journal of Metallomics*. 2(10): 670–682.

- Sariyanto, L. 2010. Sintesis dan Karakterisasi Kompleks Kromium(III) dengan Benzokain. *Skripsi*. Universitas Sebelas Maret. Surakarta.
- Suckow, M.A., Danneman, P., and Brayton, C. 2001. *The Laboratory Mouse*. CRC Press. Florida.
- Sudoyo, A. W., Setiyohadi, B., Alwi, I., Simadibrata, M., dan Setiati, S. 2015. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid II edisi V*. Interna Publishing. Jakarta.
- Suhartati, T. 2017. *Dasar-Dasar Spektrofotometri Uv-Vis dan Spektrometri Massa untuk Penentuan Struktur Senyawa Organik*. AURA. Bandar Lampung.
- Szkudelski, T. 2009. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in cells of the rat pancreas. *Physiol Res*. 50(3): 536-546.
- Thompson, K.H., Chiles, J., Yuen V.G., Tse, J., McNeil, J.H., and Orvig, C. 2004. Comparison of Anti-Hyperglycemic Effect among Vanadium, Molybdenum and Other Metal Maltol Complexes. *Journal of Inorganic Biochemistry*. 98(2): 683-690.
- Vogel, A.I., Tatchell, A.R., Furnis, B.S., Hannaford, A.J., and Smith, P.W.G. 1996. *Vogel's Textbook of Practical Inorganic Chemistry*. John Wiley & Sons. New York.
- Wessel, M. D., Jurs, P.C., Tolan, J.W., and Muskal, S.M. 1998. Prediction of Human Intestinal Absorption of Drug Compounds from Molecular Structure. *Journal of Chemical Information and Computer Sciences*. 38(4): 726–735.
- Yaturu, S. 2011. Obesity and type 2 diabetes. *Journal of Diabetes Mellitus*. 1(4): 10-16.
- Yunianti, R. 2021. Sintesis dan Uji Aktivitas Antidiabetes Senyawa Kompleks Cr(III)-Glisin dan Cu(II)-Glisin. *Skripsi*. Universitas Lampung. Lampung.