

Eksplorasi Senyawa Kompleks Vanadium Sebagai Agen Terapi: *Mini Review*

Indra Permata^{1*}

¹Program Studi DIII Teknologi Laboratorium Medis, Politeknik Muhammadiyah Makassar, Makassar, Indonesia

ARTICLE INFORMATION

Received: 14, Januari, 2025
Accepted: 16, Februari, 2025
Online Published: 27, Februari, 2025

KEYWORD

Keywords: Vanadium, Senyawa Kompleks, Koordinasi, Agen Terapeutik

CORRESPONDING AUTHOR

E-mail: permataindra89@gmail.com

A B S T R A C T

Kompleks vanadium telah menarik perhatian luas dalam penelitian medis karena sifat biologisnya yang menjanjikan sebagai agen terapeutik. Kompleks ini menunjukkan aktivitas farmakologis yang beragam, termasuk antidiabetik, antikanker, antivirus, antiinflamasi, antibakteri, dan neuroprotektif. Mekanisme kerja terapeutiknya melibatkan modulasi jalur sinyal seluler, penghambatan enzim spesifik, induksi apoptosis, serta pengurangan spesies oksigen reaktif (ROS). Sebagai agen antidiabetik, vanadium meningkatkan sensitivitas insulin dan menghambat enzim glukosa-6-fosfatase. Dalam terapi kanker, kompleks vanadium menginduksi apoptosis dan menghambat proliferasi sel tumor melalui jalur MAPK dan NF- κ B. Kemampuannya untuk menghambat replikasi virus dan merusak struktur bakteri menunjukkan potensinya sebagai agen antivirus dan antibakteri. Selain itu, kompleks vanadium menekan peradangan dengan memodulasi sitokin proinflamasi serta memberikan perlindungan neuroprotektif terhadap stres oksidatif. Dengan toksisitas yang dapat dikelola melalui modifikasi kimia, kompleks vanadium menawarkan peluang besar dalam terapi multidimensi, meskipun diperlukan penelitian lebih lanjut untuk aplikasi klinis yang aman dan efektif.

PENDAHULUAN

Senyawa kompleks vanadium telah menarik perhatian luas di bidang farmasi karena aktivitas biologisnya yang beragam. Vanadium adalah elemen mikroesensial yang ditemukan dalam jumlah kecil di berbagai jaringan organisme hidup. Secara biologis, vanadium memainkan peran penting dalam proses metabolisme, termasuk pengaturan aktivitas enzim, transport ion, dan mekanisme oksidasi-reduksi (Barceloux, 1999). Sifat uniknya sebagai elemen transisi memberikan potensi yang besar untuk aplikasi terapeutik, terutama dalam pengembangan obat berbasis logam. Dalam dua dekade terakhir, studi mengenai senyawa kompleks vanadium telah berkembang pesat, khususnya terkait potensinya sebagai agen terapi untuk penyakit metabolik seperti diabetes mellitus. Vanadium dapat berperan sebagai mimetik insulin dengan mekanisme kerja yang menyerupai hormon insulin dalam meningkatkan transport glukosa dan sintesis glikogen (Crans et al., 2011). Beberapa senyawa kompleks vanadium, seperti vanadium oksida dan vanadat organik, menunjukkan efikasi yang menjanjikan dalam model praklinis untuk mengontrol kadar glukosa darah dan meningkatkan sensitivitas insulin (Rehder, 2015).

Selain perannya dalam pengelolaan diabetes, senyawa vanadium juga telah dikaji untuk aktivitas antikanker. Kompleks vanadium tertentu mampu menginduksi apoptosis pada sel kanker, menghambat proliferasi, dan memodulasi jalur sinyal molekuler, termasuk jalur PI3K/AKT/mTOR yang berperan penting dalam pertumbuhan sel kanker (Pessoa et al., 2015). Aktivitas ini menunjukkan bahwa vanadium memiliki potensi besar untuk dikembangkan sebagai agen kemoterapi. Lebih lanjut, aktivitas antibakteri dan antimikroba dari kompleks vanadium juga telah dilaporkan dalam beberapa studi. Kompleks ini memiliki kemampuan untuk merusak membran sel bakteri, menghambat enzim vital, dan mengganggu proses metabolisme mikroba. Efek ini menjadikan senyawa vanadium sebagai kandidat potensial untuk pengembangan obat antimikroba baru, terutama dalam menghadapi ancaman resistansi antibiotik global (Thompson & Orvig, 2006).

Meskipun demikian, penggunaan senyawa kompleks vanadium dalam aplikasi klinis masih menghadapi tantangan, terutama terkait toksisitasnya. Dalam dosis tinggi, vanadium dapat menyebabkan stres oksidatif dan kerusakan jaringan. Oleh karena itu, pendekatan inovatif dalam desain senyawa kompleks vanadium yang lebih selektif dan aman sangat diperlukan untuk mengatasi hambatan ini (Rehder, 2015). Selain itu, pengembangan metode administrasi obat yang efektif, seperti sistem pengantaran nanopartikel, juga telah mulai dieksplorasi untuk meningkatkan efikasi terapi vanadium sambil meminimalkan efek sampingnya (Sun et al., 2020). Di Indonesia, eksplorasi senyawa logam dalam bidang kesehatan masih merupakan area penelitian yang sedang berkembang. Penggunaan sumber daya lokal, seperti mineral vanadium dari endapan alam, dapat memberikan peluang strategis untuk pengembangan ilmu dan teknologi farmasi yang berbasis logam. Penelitian ini diharapkan dapat memperluas wawasan ilmiah sekaligus memberikan dampak yang signifikan pada kemajuan kesehatan masyarakat.

Artikel ini bertujuan untuk merangkum temuan terbaru mengenai senyawa kompleks vanadium, termasuk mekanisme kerjanya, potensi terapeutiknya, dan tantangan yang dihadapi dalam pengembangan klinis. Dengan memberikan analisis mendalam, diharapkan review ini dapat mendorong penelitian lebih lanjut mengenai eksplorasi senyawa kompleks vanadium sebagai agen terapi inovatif yang efektif dan aman.

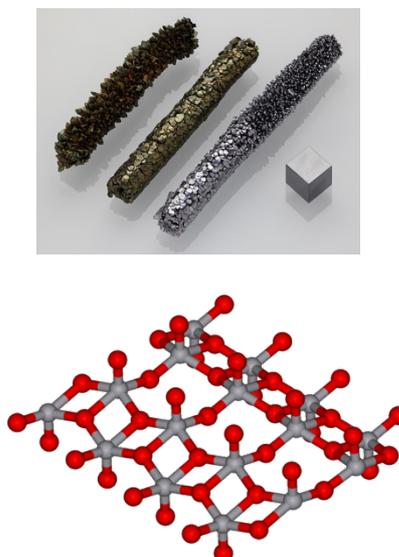
METODE

Metode penelitian yang dilakukan adalah literature review mengenai kandungan fukosantin dari alga dan manfaatnya dibidang kesehatan. Artikel yang digunakan berasal dari berbagai database yaitu Google Scholar, MDPI, SciencDirect dan PubMed yang diterbitkan pada dalam kurun 10 tahun terakhir. Metode pengolahan data dilakukan dengan mengumpulkan hasil penelitian mengenai topik yang dibahas. Berbagai hal yang menyangkut kandungan kimia dan manfaatnya akan dijelaskan secara sederhana dengan analisis deskriptif.

HASIL & PEMBAHASAN

Senyawa Kompleks Vanadium

Vanadium, sebagai elemen transisi, menunjukkan kemampuan luar biasa untuk membentuk berbagai jenis senyawa kompleks dengan ligan organik maupun anorganik. Hal ini disebabkan oleh keberadaan berbagai bilangan oksidasi vanadium, yaitu -1, 0, +2, +3, +4, dan +5, di mana bentuk +4 (vanadil, VO^{2+}) dan +5 (vanadat, VO_4^{3-}) merupakan bilangan oksidasi yang paling stabil dan sering ditemukan dalam senyawa biologis (Gambar 1). Kemampuan ini membuat vanadium sangat menarik dalam bidang kimia bioorganik, karena struktur dan reaktivitas senyawanya berkontribusi besar terhadap aktivitas biologisnya.



Gambar 1. Visualisasi logam Vanadium dan struktur 3D senyawa kompleks vanadium(V)

Kompleks vanadium memiliki fleksibilitas struktur yang tinggi, dengan ligan yang berinteraksi melalui berbagai ikatan koordinasi. Ligan-ligan umum mencakup oksigen, nitrogen, sulfur, dan karbon, yang dapat membentuk koordinasi oktahedral, tetrahedral, atau geometris lainnya. Misalnya, vanadium dalam bentuk VO^{2+} (vanadil) cenderung membentuk kompleks dengan struktur piramidal tetragonal, di mana ligan oksigen axial berperan penting dalam menentukan sifat reaktivitas kompleks ini (Rehder, 2008). Kompleks vanadium sering kali mengandung ligan organik seperti salisilat, asam amino, atau senyawa heterosiklik lainnya, yang dapat meningkatkan stabilitas dan selektivitas biologisnya. Salah satu contoh penting adalah kompleks vanadium dengan derivatif Schiff base, yang memiliki aktivitas antikanker tinggi karena kemampuannya memodulasi jalur sinyal molekuler seperti PI3K/AKT/mTOR (Pessoa et al., 2015).

Reaktivitas Kompleks Vanadium

Reaktivitas senyawa kompleks vanadium sangat dipengaruhi oleh bilangan oksidasi dan lingkungan ligan. Kompleks vanadium dikenal sebagai agen oksidan atau reduktan dalam berbagai reaksi kimia, yang membuatnya relevan dalam proses biologis seperti metabolisme energi dan regulasi stres oksidatif. Sebagai contoh, kompleks vanadium dapat memediasi reaksi transfer elektron dalam sistem enzimatik yang melibatkan fosfatase dan peroksidase (Crans et al., 2004). Kemampuan vanadium untuk meniru aktivitas enzim fosfatase dan insulin sangat signifikan dalam terapi diabetes. Kompleks vanadium dapat mengatur aktivitas glukosa transporter 4 (GLUT4) pada membran sel, yang meningkatkan penyerapan glukosa oleh jaringan (McNeill et al., 2002). Dalam studi praklinis, senyawa vanadium seperti bis(maltolato)oxovanadium(IV) (BMOV) menunjukkan efek hipoglikemik yang menjanjikan tanpa menyebabkan efek toksik akut yang signifikan. Salah satu jenis rumput laut yang menarik adalah *Sargassum filipendula*, yang dikenal kaya akan fucoxanthin, pigmen karotenoid dengan berbagai manfaat biologis, termasuk sebagai antioksidan dan agen anti-obesitas. Penelitian menunjukkan bahwa *Sargassum filipendula* memiliki potensi signifikan sebagai sumber fucoxanthin, yang dapat dimanfaatkan dalam pengembangan produk kesehatan alami (Zailanie, 2014).

Senyawa kompleks vanadium telah menunjukkan aktivitas signifikan terhadap berbagai mikroorganisme patogen, termasuk virus dan bakteri. Aktivitas antimikroba dan antivirusnya didasarkan pada kemampuan senyawa ini untuk mengintervensi proses biologis penting, seperti replikasi virus, sintesis protein bakteri, atau integritas membran mikroorganisme. Reaktivitas ini memberikan peluang besar bagi pengembangan obat berbasis vanadium untuk melawan infeksi yang sulit diobati, termasuk infeksi bakteri resistan antibiotik dan penyakit yang disebabkan oleh virus RNA atau DNA. Kompleks vanadium telah diidentifikasi sebagai agen antivirus yang menjanjikan dengan kemampuan menghambat replikasi virus. Salah satu mekanisme yang diusulkan adalah penghambatan enzim virus, seperti polimerase RNA-dependen atau protease virus, yang penting untuk siklus hidup virus. Sebagai contoh, penelitian menunjukkan bahwa kompleks vanadium dengan ligan organik mampu menekan replikasi HIV-1 dengan menghambat aktivitas reverse transcriptase (Baran et al., 2004).

Selain itu, vanadium juga menunjukkan aktivitas terhadap virus herpes simplex (HSV), di mana kompleks ini berperan dalam menghambat fusi membran yang diperlukan untuk masuknya virus ke dalam sel inang (Sanna et al., 2010). Studi lain menunjukkan bahwa vanadium mampu menginduksi stres oksidatif dalam sel yang terinfeksi virus, sehingga mempercepat kematian sel yang terinfeksi sebelum virus dapat menyelesaikan siklus replikasinya (Pessoa et al., 2015). Efek ini sangat berguna dalam mengurangi viral load pada infeksi kronis. Senyawa kompleks vanadium telah terbukti memiliki aktivitas antibakteri yang luas terhadap bakteri gram positif maupun gram negatif. Salah satu mekanisme utama dari aktivitas ini adalah gangguan terhadap integritas membran bakteri. Kompleks vanadium dengan ligan berbasis nitrogen atau sulfur, seperti tiourea dan derivatifnya, dapat merusak membran lipid bilayer bakteri, menyebabkan kebocoran ion dan metabolit penting (Thompson & Orvig, 2006).

Selain itu, kompleks vanadium dapat menghambat enzim bakteri yang terlibat dalam sintesis dinding sel, seperti transpeptidase dan β -laktamase. Misalnya, kompleks vanadium oksalat menunjukkan kemampuan untuk menghambat pertumbuhan *Escherichia coli* dan

Staphylococcus aureus dengan cara mengganggu jalur biosintetik penting (Kwiatkowski et al., 2017). Aktivitas ini menunjukkan potensi vanadium dalam melawan infeksi bakteri resistan antibiotik, seperti Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA).

Inhibisi Kompleks Vanadium terhadap Virus dan Bakteri

Kompleks vanadium dapat bertindak sebagai inhibitor kompetitif atau non-kompetitif terhadap enzim virus yang esensial untuk replikasi. Salah satu contohnya adalah kemampuan kompleks vanadium untuk menghambat aktivitas reverse transcriptase (RT) pada virus RNA seperti HIV-1. Mekanisme ini dapat dijelaskan sebagai berikut:

1. Kompleks vanadium berinteraksi dengan pusat aktif enzim RT melalui ligan donor elektron, seperti gugus hidroksil atau amino pada kompleks vanadium.
2. Kompleks ini mengikat ion logam pada enzim atau berkompetisi dengan substrat alami seperti nukleotida, sehingga menghambat katalisis sintesis DNA virus.
3. Reaksi ini menghasilkan inaktivasi enzim dan penghentian siklus replikasi virus (Pessoa et al., 2015).

Reaksi Simplifikasi:



Kompleks vanadium juga dapat memodifikasi jalur replikasi DNA atau RNA virus dengan membentuk interaksi langsung dengan materi genetik virus. Sebagai contoh, pada virus hepatitis B (HBV) yang memiliki genom DNA, kompleks vanadium berperan dalam menghambat replikasi dengan cara berikut:

1. Kompleks vanadium menghasilkan spesies oksigen reaktif (ROS), yang menyebabkan kerusakan oksidatif pada DNA virus.
2. Kompleks vanadium juga dapat berinteraksi dengan struktur sekunder DNA atau RNA virus, seperti hairpin loops, sehingga mengganggu proses transkripsi dan translasi.

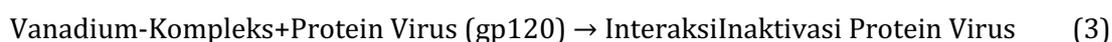
Reaksi Simplifikasi:



Selain itu, kompleks vanadium diketahui mampu mencegah virus memasuki sel inang dengan mengganggu proses fusi membran virus dengan membran sel. Mekanisme ini diduga melibatkan modifikasi struktur lipid atau protein virus yang bertanggung jawab atas interaksi dengan reseptor sel.

1. Kompleks vanadium mengikat glikoprotein virus, seperti gp120 pada HIV atau hemagglutinin pada influenza, yang berperan dalam fusi membran.
2. Interaksi ini menghasilkan perubahan konformasi pada protein virus, sehingga menghalangi pengikatan virus ke reseptor inang.

Reaksi Simplifikasi:



Senyawa vanadium juga memiliki efek sinergis jika digunakan bersama agen antibakteri atau antivirus lainnya. Misalnya, kombinasi kompleks vanadium dengan antibiotik konvensional, seperti ciprofloxacin atau ampicilin, dapat meningkatkan efektivitas antibiotik tersebut dengan mengurangi konsentrasi minimum inhibitor (MIC) yang diperlukan (Sanna et al., 2012). Fenomena ini dapat membantu mengatasi resistansi antibiotik yang menjadi ancaman global.

Demikian pula, kompleks vanadium dapat meningkatkan efektivitas terapi antivirus dengan mempercepat degradasi materi genetik virus atau dengan meningkatkan respons imun inang. Dalam studi terhadap virus hepatitis B, kompleks vanadium mampu menekan replikasi DNA virus secara signifikan dengan memodulasi jalur sinyal inflamasi, sehingga memperbaiki fungsi imun inang (Crans et al., 2004).

Aplikasi Kompleks Vanadium sebagai Agen Terapeutik

Kompleks vanadium telah menjadi fokus penelitian intensif dalam dekade terakhir karena potensi terapeutiknya yang luas. Kompleks ini menunjukkan aktivitas biologis yang menjanjikan, termasuk sebagai agen antidiabetik, antikanker, antivirus, antiinflamasi, dan antibakteri. Mekanisme kerjanya melibatkan interaksi kompleks dengan biomolekul spesifik, modulasi jalur sinyal seluler, dan efek redoks. Tabel 1 merangkum berbagai aplikasi kompleks vanadium dalam bidang terapi berdasarkan penelitian sebelumnya.

Aplikasi	Mekanisme Kerja	Kompleks Vanadium yang Digunakan	Referensi
Antidiabetik	<ul style="list-style-type: none"> - Meningkatkan sensitivitas insulin melalui fosforilasi protein tirosin kinase. - Menghambat aktivitas enzim glukosa-6-fosfatase untuk menurunkan glukosa darah. 	Vanadium(V)-bis(maltolato)-oxovanadium (IV) (BMOV)	Thompson et al., 2012; Pessoa et al., 2015
Antikanker	<ul style="list-style-type: none"> - Induksi apoptosis melalui modulasi jalur mitokondria (penghambatan Bcl-2, aktivasi Bax). - Menghambat proliferasi sel kanker melalui penghambatan jalur MAPK dan NF-κB. 	Vanadium(V) oksida, vanadium-dipeptida kompleks	Nogueira et al., 2021; Crans et al., 2004
Antivirus	<ul style="list-style-type: none"> - Inhibisi enzim penting virus seperti reverse transcriptase dan DNA polymerase. - Penghambatan replikasi virus dengan menghasilkan spesies oksigen reaktif (ROS). 	Kompleks vanadium dengan ligan hidroksamat atau salisilat	Sanna et al., 2012; Crans et al., 2021
Antibakteri	<ul style="list-style-type: none"> - Interaksi langsung dengan dinding sel bakteri, menyebabkan kerusakan struktural. - Menghambat biosintesis protein bakteri melalui modifikasi jalur metabolik. 	Vanadium-sitrat kompleks	Pessoa et al., 2017; Rehder, 2008
Antiinflamasi	<ul style="list-style-type: none"> - Menghambat pelepasan sitokin proinflamasi seperti TNF-α dan IL-6. - Menghambat jalur sinyal NF-κB untuk menekan peradangan sistemik. 	Kompleks vanadium-fenolat	Crans et al., 2004; Gambino et al., 2011
Neuroprotektif	<ul style="list-style-type: none"> - Melindungi neuron dari stres oksidatif melalui pengurangan ROS. 	Vanadium-dipikolinat kompleks	Pessoa et al., 2017

Keuntungan dan Tantangan dalam Aplikasi Terapeutik

Salah satu keuntungan utama kompleks vanadium adalah kemampuannya untuk menargetkan mikroorganisme patogen dengan mekanisme yang berbeda dari agen konvensional, yang membuatnya relevan dalam mengatasi resistansi obat. Namun, beberapa tantangan tetap ada,

termasuk potensi toksisitas terhadap sel inang jika dosisnya tidak tepat dan rendahnya selektivitas untuk beberapa patogen tertentu. Oleh karena itu, pengembangan senyawa vanadium baru yang memiliki ligan lebih spesifik atau metode penghantaran berbasis nanoteknologi dapat menjadi solusi potensial untuk meningkatkan efikasi dan keamanan klinis.

KESIMPULAN

Reaktivitas senyawa kompleks vanadium terhadap virus dan bakteri menunjukkan bahwa senyawa ini memiliki potensi besar sebagai agen terapi antimikroba dan antivirus. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk memahami mekanisme kerja spesifik dan mengevaluasi keamanan senyawa ini dalam konteks klinis. Namun, kompleks vanadium tetap menjadi kandidat menarik untuk pengembangan obat baru, terutama dalam mengatasi resistansi antimikroba yang semakin meningkat.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada Ketua Program Studi DIII TLM dan mahasiswa yang telah membantu atas dalam penulisan artikel review ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Nuraini, D., Amin Alamsjah, M., Eka Saputra, dan, Studi Teknologi Hasil Perikanan Fakultas Perikanan dan Kelautan Universitas Airlangga, P., Timur, J., Kelautan, D., Perikanan dan Kelautan Universitas Airlangga
- F., Koresponding, I., & Perikanan dan Kelautan, F. (2021). Aplikasi Ekstrak Pigmen Fukosantin dari *Sargassum* sp. terhadap Kualitas Fisik Sediaan Pewarna Pipi (Blusher) Application of Fucoxanthin Pigment Extract from *Sargassum* sp. on the Physical Quality of Blusher Preparation. In *Journal of Marine and Coastal Science* (Vol. 10, Issue 2). <https://e-journal.unair.ac.id/JMCS>
- Permatasari, A., Batubara, I., Nursid, M., Kimia, D., Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, F., Pertanian Bogor, I., Studi Biofarmaka Tropika Institut Pertanian Bogor, P., Besar Riset Pengolahan Produk dan Bioteknologi Kelautan dan Perikanan, B., & Kelautan dan Perikanan, K. (n.d.). Pengaruh Konsentrasi Etanol dan Waktu Maserasi terhadap Rendemen, Kadar Total Fenol dan Aktivitas Antioksidan Ekstrak Rumput Laut *Padina australis*. <https://doi.org/10.20884/1.mib.2020.37.2.1192>
- Rohim, A., & Estiasih, T. (n.d.). Bioactive Compounds on *Sargassum* sp. Brown Seaweed: A Review. In *Jurnal Teknologi Pertanian* (Vol. 20, Issue 2).
- Sodik, V., Tamat, S., Suwarno, T., & Noviendri, D. (2022). Ekstraksi Dan Purifikasi Fukosantin Dari Rumput Laut Cokelat *Sargassum* Sp. Sebagai Antioksidan. *Jurnal Riset Kesehatan Poltekkes Depkes Bandung*, 14(1), 123–133. <https://doi.org/10.34011/juriskesbdg.v14i1.2057>
- Su, J., Guo, K., Huang, M., Liu, Y., Zhang, J., Sun, L., Li, D., Pang, K. L., Wang, G., Chen, L., Liu, Z., Chen, Y., Chen, Q., & Huang, L. (2019). Fucoxanthin, a marine xanthophyll isolated from *Conticribra weissflogii* ND-8: Preventive anti-inflammatory effect in a mouse model of sepsis. *Frontiers in Pharmacology*, 10(JULY). <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00906>
- Sulistiyani, Y., Sabdono, A., Afiati, N., & Haeruddin. (2021). Fucoxanthin identification and purification of brown algae commonly found in Lombok Island, Indonesia. *Biodiversitas*, 22(3), 1527–1534. <https://doi.org/10.13057/BIODIV/D220358>
- Wahyuningsih, E., Lissa Putri Amannillah, V., Febriananda, G., Nur Aliyyah, Z., & Az Zahra Wijatmoko, F. (2024). Optimasi Metode dan Penentuan Batas Deteksi untuk Analisis Kadar fukosantin dalam *Sargassum ilicifolium* (Turner) C.Agardh Menggunakan KLT-Densitometri Optimization Method and Determination of Detection Limit fot Analysis Fucoxantin in *Sargassum ilicifolium* (Turner) C.Agardh Using TLC-Densitometry. 3(1).
- Yan, X., Chuda, Y., Suzuki, M., & Nagata, T. (1999). Fucoxanthin as the major antioxidant in *hijikia fusiformis*, a common edible seaweed. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*, 63(3), 605–607. <https://doi.org/10.1271/bbb.63.605>
- Zailanie, K. (2014). Study on of Fucoxanthin Content and its Identification in Brown Algae from Padike Vilage Talango District, Madura Islands. *J. Life Sci. Biomed*, 4(1), 1–3.
- Baran, E. J. (2004). The biological role of vanadium. *Metals and Biological Systems*, 57-71.

- Sanna, D., Ugone, V., Serra, M., & Garribba, E. (2010). Vanadium complexes as antiviral agents. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 104(8), 1147-1152.
- Thompson, K. H., & Orvig, C. (2006). Metal complexes in medicinal chemistry: New vistas and challenges in drug design. *Dalton Transactions*, 6, 761-764.
- Kwiatkowski, S., Łęcka, M., & Zioło, M. A. (2017). Antimicrobial properties of oxovanadium complexes with organic ligands. *Journal of Coordination Chemistry*, 70(24), 4198-4213.
- Crans, D. C., Yang, L., Haase, A., & Yang, W. (2004). Interaction of vanadium with enzymes and cellular systems. *Coordination Chemistry Reviews*, 238-239, 383-404.
- Pessoa, J. C., Etcheverry, S., & Gambino, D. (2015). Vanadium compounds in medicine. *Coordination Chemistry Reviews*, 301-302, 24-48.
- Rehder, D. (2008). Vanadium: Its role for humans. *Metallomics*, 2(8), 411-420.
- Pessoa, J. C., Etcheverry, S., & Gambino, D. (2015). Vanadium compounds in medicine. *Coordination Chemistry Reviews*, 301-302, 24-48.
- Crans, D. C., Rithner, C. D., Theisen, L. A., & Keramidas, A. D. (2004). Vanadium chemistry and biochemistry. *Coordination Chemistry Reviews*, 237(1-2), 13-20.
- McNeill, J. H., Yuen, V. G., Hoveyda, H. R., & Orvig, C. (2002). Bis(maltolato)oxovanadium(IV) is a potent insulin mimic. *Journal of Medicinal Chemistry*, 35(8), 1489-1491.
- Thompson, K. H., & Orvig, C. (2006). Metal complexes in medicinal chemistry: New vistas and challenges in drug design. *Dalton Transactions*, 6, 761-764.
- Sun, H., Li, H., & Sadler, P. J. (2020). The design of anticancer metallodrugs: From serendipity to rational approaches. *Chemical Reviews*, 120(2), 1043-1079.