

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **A. Latar Belakang**

Diabetes mellitus merupakan suatu kondisi yang ditunjukkan oleh adanya glukosa dalam tubuh karena tidak dapat dimetabolisme sebagaimana mestinya. Kelainan tersebut dapat disebabkan karena keturunan atau terjadi kerusakan pada sistem metabolisme glukosa. Keadaan tersebut mengakibatkan menumpuknya glukosa dalam darah. Penumpukan glukosa dalam darah untuk waktu yang lama dapat menyebabkan komplikasi terhadap organ lain dalam tubuh hingga dapat menyebabkan kematian. Oleh karena itu, kasus diabetes mellitus perlu ditangani secara serius.

Pada tahun 2004, sekitar 3.4 juta orang meninggal karena kadar glukosa darah yang tinggi. Lebih dari 80% kematian akibat penyakit DM terjadi pada negara dengan tingkat penghasilan rendah dan menengah (Diabetes Care, 2014). Berdasarkan data statistik dari studi *Global Burden of Disease* WHO tahun 2004, Indonesia menempati peringkat pertama di Asia Tenggara, dengan prevalensi penderita sebanyak 8,426,000 jiwa di tahun 2000 dan diproyeksi meningkat 2,5 kali lipat sebanyak 21,257,000 penderita pada tahun 2030 (Perkeni, 2011). Setiap 6 detik, satu orang meninggal akibat diabetes. Sekitar 9,1 juta penduduk Indonesia hidup dengan diabetes di tahun 2014. Riset kesehatan 2007 menunjukkan bahwa terdapat 5,7% penderita diabetes mellitus dari total populasi. Dari angka tersebut ditemukan bahwa hanya 1,2% yang mengetahui menderita diabetes, sedangkan 4,5%

tidak mengetahui bahwa ternyata positif menderita diabetes. Kematian akibat diabetes pada umumnya disebabkan oleh kerusakan organ terminal spesifik seperti jantung, ginjal dan otak (Evans, 2002; Oprescu, 2007).

Diabetes mellitus (DM) digolongkan menjadi 2 kategori utama berdasarkan sekresi insulin, yaitu diabetes yang tergantung insulin dan tidak tergantung insulin. Diabetes mellitus tipe 1 tergantung pada insulin (IDDM = *Insulin Dependent Diabetes Mellitus*) disebabkan oleh ketidakmampuan pankreas menghasilkan insulin karena rusaknya pankreas. Diabetes mellitus tipe 2 tidak tergantung pada insulin (NIDDM = *Non Independent Diabetes Mellitus*). Pada keadaan DM tipe 2, pankreas mampu menghasilkan insulin namun terjadi penurunan respon jaringan dan resistensi insulin dalam mengolah glukosa dalam darah (Agung, 2006).

DM tipe 2 biasanya banyak diderita oleh individu usia lanjut sebagai akibat dari efek kronis resistensi insulin. Penderita DM tipe 2 biasanya ditandai dengan kegemukan, penderita lebih mudah terinfeksi, sukar sembuh dari luka dan muncul tanpa keluhan. Pada sebagian besar penyandang DM penanganan baru dilakukan setelah terjadi komplikasi pada organ-organ lain.

Diabetes mellitus tidak dapat disembuhkan secara total, namun hanya dapat dikelola secara intensif agar penumpukan kadar gula dalam darah dapat direduksi dan mencegah terjadinya komplikasi. Salah satu pengobatan pertama penderita diabetes adalah terapi nonfarmakologik dengan mengatur pola makan dan melakukan aktivitas fisik seperti olahraga secara rutin. Manajemen lain dapat dilakukan dengan cara mengonsumsi suplemen atau *nutraceutical*, obat hipoglikemia dan insulin endogen.

Pengaturan komposisi makan (diet) tidak mudah dilakukan bagi penyandang yang masih awam, perlu perhitungan yang cukup rumit agar kadar gula dalam makanan yang dikonsumsi tidak menyebabkan kenaikan kadar glukosa dalam darah. Suplemen (*nutraceutical*) berfungsi untuk mengontrol pengendalian penyakit secara berkelanjutan (Pandey, 2011). Suplemen tersebut tentu saja harus mengandung unsur atau senyawa yang dapat membantu kinerja insulin mengolah glukosa dalam darah.

Senyawa anorganik selama ini belum banyak diketahui manfaatnya dalam bidang farmasi. Beberapa senyawa sangat dibutuhkan walaupun dalam jumlah mikro. Kekurangan senyawa tersebut dapat menyebabkan gangguan pada fungsi tertentu. Senyawa yang dapat membantu metabolisme karbohidrat atau glukosa antara lain zink dan kromium. Zink berperan dalam penyimpanan hormon insulin, sedangkan kromium, khususnya kromium(III) bekerjasama dengan insulin mengolah glukosa.

Kromium(III) berguna sebagai mikronutrien yang mengaktifkan interaksi hormon insulin dengan reseptornya dalam bentuk kompleks yang disebut *Glucose Tolerance Factor* (GTF). GTF memperkuat ikatan insulin terhadap reseptornya, sehingga memfasilitasi GLUT (*Glucose Transporter*) untuk meningkatkan laju aliran glukosa darah masuk ke dalam sel melalui membran plasma (NRC, 1997; Groff, 2000). Karena sifat ini, kromium (III) dipakai sebagai mikronutrien dalam produk nutrisi yang dibuat khusus untuk diabetes. Saat ini belum banyak produk suplemen yang menyediakan asupan yang mengandung senyawa Cr(III). Salah satu

sumber Cr(III) yang berupa kromium pikolat telah diteliti dan dipublikasikan dalam sejumlah jurnal ilmiah, memiliki risiko kerusakan DNA.

Berdasarkan penelitian yang telah ada, sintesis senyawa Cr(III)-asam amino dan uji aktivitas antihiperglikemia pada tikus Wistar jantan selama 8 minggu menunjukkan bahwa senyawa kompleks Cr(III)-glisin, sistein, dan glutamat memiliki aktivitas antihiperglikemia dengan % *glucose lowering* (%GL) antara 46-57% (Kun, 2013).

Penelitian tentang penggunaan kromium sebagai suplemen hipoglikemik dalam penelitian ini akan dilakukan dengan menggunakan senyawa  $\text{Cr}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ . Aktivitas antihiperglikemia diukur melalui parameter penurunan kadar glukosa darah. Bentuk kompleks dari Cr(III)-nitrat adalah  $[\text{Cr}(\text{H}_2\text{O})_6](\text{NO}_3)_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ , berwarna *dark violet* yang dalam air akan terbentuk ion-ion  $[\text{Cr}(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+}$  dan  $\text{NO}_3^-$ . Uji suplementasi  $\text{Cr}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$  sebagai suplemen hipoglikemik dilakukan secara *in vivo* menggunakan hewan uji berupa tikus Wistar sebagai subjek penelitian dan *streptozotocin-nicotinamide* (STZ-Ni) sebagai agen diabetogenik. Pemberian *streptozotocin-nicotinamide* secara intraperitoneal dengan perbandingan dosis masing-masing 60 mg/kg bb dan 120 mg/kg bb dapat membuat tikus menderita DM tipe 2 (Nugroho, 2006). Nicotinamide berfungsi sebagai penyangga agar tidak terjadi kerusakan fatal pada pankreas sehingga pengamatan dapat dilakukan dalam waktu yang lama.

## **B. Identifikasi Masalah**

Berdasarkan latar belakang di atas, maka dapat diidentifikasi masalah sebagai berikut:

1. Pemilihan tipe diabetes mellitus yang tepat untuk uji suplementasi senyawa Cr(III)
2. Unsur Cr(III) merupakan mikronutrien yang masih perlu diteliti sebagai suplemen yang membantu penurunan kadar glukosa darah
3. Uji suplementasi Cr(III) sebagai bahan suplemen diabetes mellitus dalam bentuk Cr(III)-nitrat dapat dilakukan secara *in vivo* menggunakan hewan uji berupa tikus Wistar jantan
4. Pemilihan zat diabetogenik yang tepat dan mampu membuat hewan uji dalam keadaan diabetes mellitus.

## **C. Pembatasan Masalah**

Berdasarkan identifikasi masalah di atas, uji suplementasi pada penelitian ini masalah dibatasi sebagai berikut:

1. Tipe diabetes mellitus pada hewan uji yang digunakan adalah diabetes mellitus tipe 2 karena sebagian insulin yang diproduksi masih dapat mengolah glukosa, sedangkan pada tipe 1 kerusakan pankreas terjadi secara total sehingga tidak cocok digunakan untuk pengujian suplemen
2. Unsur Cr(III) yang digunakan sebagai suplemen yang berada dalam bentuk senyawa  $\text{Cr}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ .

3. Hewan uji yang digunakan berupa tikus Wistar jantan yang berumur  $\pm 3$  minggu dengan berat badan  $\pm 200$  g.
4. *Streptozotocin* dan *nicotinamide* sebagai agen induksi diabetes diberikan secara intraperitoneal dengan dosis 120 mg/kg bb dan 60 mg/kg bb.

#### **D. Rumusan Masalah**

Uraian-uraian di atas menjadi dasar penulis untuk melakukan penelitian guna mengetahui:

1. Bagaimana kondisi kadar glukosa darah tikus Wistar jantan sebelum dan sesudah diinduksi dengan *streptozotocin-nicotinamide*?
2. Bagaimana kadar glukosa darah tikus Wistar jantan yang menderita DM tipe 2 setelah pemberian senyawa  $\text{Cr}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$  selama 8 minggu?
3. Bagaimana aktivitas antihiperglikemia dari senyawa  $\text{Cr}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$  terhadap kadar glukosa darah tikus Wistar jantan selama 8 minggu?

#### **E. Tujuan**

Sesuai dengan rumusan masalah di atas, tujuan dari penelitian ini antara lain :

1. Mengetahui kadar glukosa darah tikus Wistar sebelum dan setelah diinduksi dengan *streptozotocin-nicotinamide*
2. Mengetahui kadar glukosa darah setelah pemberian senyawa  $\text{Cr}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$  selama 8 minggu.
3. Mengetahui aktivitas antihiperglikemia dari senyawa  $\text{Cr}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$  terhadap kadar glukosa darah tikus Wistar selama 8 minggu.

#### **F. Manfaat Penelitian**

Penelitian ini memberikan informasi ilmiah tentang peranan senyawa  $\text{Cr}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$  dan diharapkan bermanfaat dalam pengembangan studi tentang pengaruh senyawa anorganik Cr(III) sebagai mikronutrien dalam suplemen antihiperglikemia.