

## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Diabetes Melitus (DM) merupakan masalah yang banyak terjadi di negara berkembang, salah satunya adalah di Indonesia. DM adalah penyakit yang ditandai dengan tingginya kadar glukosa dalam darah yang diakibatkan oleh ketidakmampuan tubuh untuk menghasilkan dan/atau menggunakan insulin (ADA: *Diabetes Basics*, 2013). Dua bentuk DM yang paling umum adalah DM tipe 1 dan DM tipe 2 (Rehman *et al.*, 2012). DM tipe 1 terjadi karena kondisi autoimun, dimana antibodi tubuh menghancurkan sel  $\beta$  Langerhans pankreas, sedangkan DM tipe 2 ditandai dengan keadaan resistensi insulin dan kekurangan sekresi insulin (Curtis *et al.*, 2008). Perkiraan prevalensi diabetes di seluruh dunia adalah 285 juta (6,4%) pada tahun 2010 dan nilai ini diperkirakan akan meningkat menjadi sekitar 439 juta (7,7%) pada tahun 2030. DM tipe 2 adalah kasus yang dominan setidaknya pada 90% dari kasus DM. Kenaikan prevalensi DM tipe 2 diperkirakan akan jauh lebih besar pada negara berkembang dibandingkan dengan negara maju (69% vs 20%). Risiko untuk mengalami DM tipe dapat terjadi mulai usia 20 tahun (Aggarwal *et al.*, 2011).

Secara fisiologis, sel  $\beta$  Langerhans pankreas mensintesis insulin, kemudian disimpan dalam vakuola dan pelepasannya dipicu oleh peningkatan kadar glukosa darah baik setelah makan maupun dari proses pemecahan glikogen menjadi glukosa pada saat puasa (glikogenolisis). Insulin adalah hormon utama yang mengatur ambilan glukosa dari darah ke dalam sel, termasuk sel otot rangka dan adiposa. Penurunan kadar glukosa darah

mengakibatkan penurunan pelepasan insulin dari sel  $\beta$  Langerhans pankreas dan peningkatan pelepasan glukagon dari sel  $\alpha$  pankreas yang menstimulasi perubahan glikogen menjadi glukosa (Lin and Sun, 2010).

DM tipe 2 ditandai dengan keadaan resistensi insulin dan kekurangan sekresi insulin. Resistensi insulin merupakan suatu kondisi yang berhubungan dengan kegagalan organ target untuk merespon aktivitas hormon insulin. Pada penelitian ini dipilih DM tipe 2 karena hanya pada kondisi tersebut dapat diketahui resistensi insulin berdasarkan konsentrasi dan translokasi transporter glukosa (*Glucose Transporter/ GLUT*) pada jaringan otot, sedangkan pada DM tipe 1 yang terjadi adalah kekurangan insulin secara absolut (Sulistyoningrum, 2010). Selain itu, ambilan glukosa pada jaringan otot cukup besar yaitu 69% dari glukosa yang dikonsumsi setelah makan dibandingkan jaringan lain, seperti adiposa dan liver yaitu sebesar 7% (Olson, 2012).

Kerja insulin pada sel target dimediasi oleh adanya reseptor insulin (*Insulin Receptor/IR*) yang terdapat pada permukaan sel yang menyebabkan aktivasi tirosin kinase kemudian terjadi fosforilasi tirosin dan menyebabkan translokasi GLUT ke membran sel. Saat ini GLUT terdiri dari 13 anggota yang telah diklasifikasikan berdasarkan urutan homologi dan kesamaan struktural. Terdapat 3 kelas transporter gula, kelas 1 (GLUT 1-4) merupakan transporter glukosa, kelas 2 (GLUT 5, 7, 9, dan 11) merupakan transporter fruktosa, dan kelas 3 (GLUT 6, 8, 10, 12, dan HMIT1) yang secara struktural merupakan anggota atipikal dari GLUT *family* (Bryant *et al.*, 2002). GLUT-4 terdapat di beberapa jaringan, namun terutama terdapat di jaringan otot dan adiposa (Nikzamir *et al.*, 2014). Insulin bekerja agar glukosa dari darah bergerak menuju jaringan yang sensitif terhadap insulin contohnya jaringan otot dan adiposa,

insulin juga berperan untuk meningkatkan penyimpanan glukosa. Pada jaringan otot, glukosa disimpan dalam bentuk glikogen (Niewoehner, 2004). Pada jaringan adiposa glukosa disimpan dalam bentuk lemak (Thévenod, 2008). Obesitas adalah penyebab utama terjadinya resistensi insulin (Badawi *et al.*, 2010). Obesitas berhubungan dengan peningkatan jumlah dan/atau ukuran sel jaringan adiposa, sel ini memproduksi sitokin proinflamasi secara berlebihan seperti TNF- $\alpha$  (Thévenod, 2008).

TNF- $\alpha$  menghambat aktivitas AMPK (*AMP-activated protein kinase*) yang mengakibatkan resistensi insulin di jaringan otot (Steinberg *et al.*, 2006). Penghambatan aktivitas AMPK mengakibatkan penurunan sintesis dan translokasi GLUT-4 di jaringan otot yang berkontribusi terhadap kondisi hiperglikemia (Kola *et al.*, 2008; Andaloussi, 2011).

Jintan hitam (*Nigella sativa*) telah digunakan untuk mengobati penyakit di Timur Tengah dan Asia Tenggara. Di Timur Tengah, ekstrak biji jintan hitam digunakan untuk mengobati DM karena memiliki efek menurunkan kadar glukosa darah, menstimulasi sel  $\beta$  pankreas untuk mensekresi insulin, dan menghambat glukoneogenesis (Gilani and Khan, 2004). *Essential oil* merupakan salah satu komponen dari biji jintan hitam dengan kandungan utamanya adalah *thymoquinone* yang diketahui dapat berperan sebagai antiinflamasi, dimana inflamasi merupakan salah satu penyebab terjadinya resistensi insulin (Harzallah *et al.*, 2012). Oleh karena itu, dilakukan penelitian mengenai efek pemberian ekstrak biji jintan hitam dengan metode pemberian peroral pada tikus putih strain Wistar yang diinduksi DM tipe 2 untuk mengetahui adanya peningkatan konsentrasi GLUT-4 pada jaringan otot sehingga dapat menurunkan kadar glukosa darah.

## 1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat perbedaan konsentrasi GLUT-4 pada jaringan otot tikus putih strain Wistar model DM tipe 2 yang mendapatkan terapi ekstrak biji jintan hitam, metformin, dan tanpa terapi?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui perbedaan konsentrasi GLUT-4 pada jaringan otot tikus putih strain Wistar dengan DM tipe 2 yang mendapatkan terapi ekstrak biji jintan hitam, metformin, dan tanpa terapi.

### 1.3.2 Tujuan Khusus

1. Membandingkan konsentrasi GLUT-4 di jaringan otot pada tikus putih strain Wistar model DM tipe 2 yang diinduksi dengan pakan tinggi kalori selama 2 bulan dan STZ pada berbagai kelompok perlakuan, antara lain mendapatkan terapi ekstrak biji jintan hitam, metformin, dan tanpa terapi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.
2. Mengetahui dosis optimum ekstrak biji jintan hitam terhadap konsentrasi GLUT-4 pada jaringan otot tikus putih strain Wistar model DM tipe 2 yang diinduksi dengan pakan tinggi kalori selama 2 bulan dan STZ pada kelompok perlakuan yang mendapatkan terapi ekstrak biji jintan hitam yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

## 1.4 Manfaat Penelitian

### 1.4.1 Pendidikan

Menambah data tentang efek pemberian ekstrak biji jintan hitam sebagai antiinflamasi dalam memperbaiki kondisi resistensi insulin melalui peningkatan konsentrasi GLUT-4 untuk menurunkan kadar glukosa darah.

### 1.4.2 Masyarakat

Hasil penelitian ini akan dijadikan dasar bagi peneliti untuk memberikan informasi mengenai efek ekstrak biji jintan hitam sesuai dengan hasil penelitian kepada masyarakat atau pasien dengan DM tipe 2 yang telah menggunakan ekstrak biji jintan hitam sebagai terapi tambahan pada pasien DM tipe 2.

