

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Dalam 30 tahun terakhir, prevalensi penderita diabetes melitus mengalami peningkatan sebanyak empat kali lipat dan menjadikannya sebagai penyebab utama kematian yang menduduki peringkat kesembilan secara global dengan sekitar satu dari sebelas orang dewasa di seluruh dunia kini menderita diabetes melitus¹. Diabetes melitus salah satu gangguan metabolisme kronis yang ditandai dengan hiperglikemia dan mempengaruhi lebih dari 400 juta orang di seluruh dunia dengan prediksi peningkatan >50% pada tahun 2030². Diabetes melitus ditandai dengan hiperglikemia persisten yang termasuk pada gangguan metabolik kronis yang mungkin disebabkan oleh gangguan sekresi insulin, resistensi terhadap aksi insulin perifer, atau keduanya¹.

Dalam terapi obat secara oral, metformin tetap menjadi pilihan lini pertama terapi oral untuk dalam pengobatan diabetes dan paling banyak digunakan. Selain penggunaan yang umum pada diabetes tipe 2, pada semua kelompok usia karena efikasi penurunan glukosa yang terbukti, kemudahan kombinasi dengan agen hiperglikemik lainnya, serta biaya yang relatif rendah³. Namun, terapi obat tunggal sering kali tidak cukup mengendalikan gula darah dalam jangka panjang dan memiliki efek samping tertentu, sehingga kombinasi obat atau adjuvan tambahan sering dipertimbangkan dalam penggunaannya. Saat ini, pilihan farmakoterapi penggunaan kombinasi metformin dengan adjuvan tambahan pada saat ini banyak dilakukan penelitian untuk mengatasi masalah tersebut yang masih terbatas data ilmiahnya⁴.

Salah satu pendekatannya yaitu proses eksplorasi penggunaan herbal sebagai agen antidiabetik atau sebagai terapi adjuvan. Nanas (*Ananas comosus* L. Merr.) merupakan buah tropis yang diketahui memiliki berbagai aktivitas biologis, antara lain sebagai antioksidan⁵. Kandungan senyawa bioaktif seperti flavonoid, tanin, bromelain, dan triterpenoid dalam nanas berkontribusi terhadap aktivitas biologis tersebut⁶. Melalui proses fermentasi, nanas dapat diolah menjadi

cuka nanas yang mengandung asam asetat dan senyawa fenolik dalam bentuk yang lebih mudah diserap oleh tubuh.

Cuka tidak hanya mengandung asam asetat, tetapi juga mengandung polifenol. Produksi cuka melibatkan fermentasi alkohol dan asetat. Ragi mengubah gula menjadi alkohol selama fermentasi alkohol, yang kemudian diubah menjadi asam asetat oleh bakteri *Acetobacter* selama fermentasi asetat. Banyak penelitian telah mengevaluasi fungsi dan efek farmakologis cuka dalam mengobati dan mencegah penyakit tertentu salah satunya seperti hiperglikemia⁵. Cuka kulit nanas memiliki aktivitas antidiabetes yang mampu menurunkan kadar glukosa darah tikus diabetes hingga 41,64%, sebanding dengan efek cuka apel⁷. Pemberian cuka nanas pada mencit mampu menurunkan berat badan dan memperbaiki parameter metabolik melalui peningkatan sensitivitas insulin dan penurunan stres oksidatif⁸. Kandungan polifenol dalam cuka nanas telah diteliti sebagai agen yang mampu menurunkan kadar glukosa darah sekaligus memperbaiki kerusakan organ akibat stres oksidatif kronis yang dipicu oleh hiperglikemia. Mekanisme kerja utama berkaitan dengan aktivitas antioksidan dari senyawa fenoliknya yang membantu mengurangi ROS, memperbaiki fungsi sel β pankreas, dan meningkatkan sensitivitas insulin. Efektivitas ini membuat cuka nanas menjadi alternatif terapi komplementer yang potensial pada diabetes melitus⁹. Aktivitas ini memperkuat bahwa cuka nanas tidak hanya bersifat antihiperglikemik, tetapi juga memberikan perlindungan terhadap komplikasi diabetes yang berhubungan dengan kerusakan jaringan akibat stres oksidatif⁷.

Meskipun berbagai penelitian telah membuktikan efektivitas metformin dan cuka nanas secara terpisah dalam menurunkan kadar glukosa darah, tetapi hingga saat ini masih sangat terbatas penelitian yang mengkaji pengaruh pemberian cuka nanas secara bersamaan dengan metformin. Padahal, pemberian kombinasi antara obat farmasi dan bahan herbal berpotensi menimbulkan interaksi farmakodinamik yang dapat bersifat sinergis, aditif, atau justru antagonis. Penelitian sebelumnya mengenai pemberian bersama (*co-administration*) obat konvensional dan bahan alam, seperti kombinasi glibenklamid dan ekstrak jahe pada tikus diabetes yang menunjukkan penurunan kadar glukosa darah yang lebih baik dibandingkan terapi tunggal¹⁰. Namun demikian, data ilmiah mengenai *co-administration* antara metformin dan cuka nanas sebagai terapi pendamping diabetes masih belum tersedia.

Berdasarkan uraian tersebut, perlu dilakukan penelitian untuk mengevaluasi pengaruh *co-administration* metformin dan cuka nanas terhadap kadar glukosa darah. Penelitian ini menggunakan mencit jantan galur *Swiss Webster* yang diinduksi streptozotocin (STZ), karena STZ diketahui mampu merusak sel β pankreas secara selektif sehingga menimbulkan kondisi hiperglikemia yang menyerupai diabetes melitus¹¹. Pengukuran kadar glukosa darah dilakukan menggunakan *glucometer* karena mudah dan dapat dijumpai¹² pengujian dilakukan dengan metode penelitian *pre test* dan *post test control group design*, sehingga diharapkan dapat memberikan gambaran yang jelas mengenai efek pemberian kombinasi metformin dan cuka nanas sebagai terapi pendukung pada diabetes melitus.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan potensi *co-administration* metformin dan cuka nanas dalam menurunkan gula darah puasa masih terbatasnya data, perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui pengaruh *co-administration* metformin dan cuka nanas terhadap penurunan kadar gula darah puasa pada mencit *Swiss Webster* yang diinduksi STZ).

- a. Apakah *co-administration* metformin dan cuka nanas berpengaruh terhadap gula darah puasa pada mencit *Swiss Webster* yang diinduksi STZ?
- b. Berapakah dosis kombinasi cuka nanas yang paling optimal dalam memberikan aktivitas dan efektivitas antidiabetes tertinggi ketika diberikan bersama metformin?

1.3 Tujuan

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh *co-administration* metformin dan cuka nanas terhadap penurunan gula darah puasa pada mencit *Swiss Webster* yang diinduksi STZ.

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Mengetahui pengaruh pemberian metormin tunggal, cuka nanas tunggal, dan *co-administration* metformin dengan cuka nanas terhadap penurunan gula darah puasa pada mencit *Swiss Webster* yang diinduksi STZ.

- b. Menentukan dosis kombinasi cuka nanas yang paling optimal dalam memberikan penurunan gula darah puasa, aktivitas antidiabetes, dan efektivitas antidiabetes terbaik.

1.4 Manfaat

1.4.1 Bagi Penulis

Memberikan pengetahuan baru kepada peneliti, terutama mengenai hasil dari perlakuan secara *co-administration* metformin dan cuka nanas terhadap gula darah puasa pada mencit model diabetes.

1.4.2 Bagi Institusi

Kontribusi hasil penelitian ini adalah memberikan pemahaman baru mengenai pengaruh *co-administration* metformin dan cuka nanas terhadap gula darah puasa mencit diabetes.

1.4.3 Bagi Masyarakat

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan opsi pengobatan tambahan yang bisa digunakan untuk menekan tingginya angka penderita diabetes melitus di tengah-tengah populasi.

1.5 Ruang Lingkup

Pada penelitian eksperimental farmakologi secara *in vivo* yang bertujuan untuk melihat pengaruh dan perbedaan gula darah puasa secara *co-administration* metformin dan cuka nanas terhadap gula darah puasa pada mencit *Swiss Webster* yang diinduksi streptozotosin (STZ). Hewan uji yang digunakan adalah mencit jantan dengan galur *Swiss Webster*. Induksi diabetes dilakukan menggunakan STZ untuk menghasilkan kondisi hiperglikemia yang menyerupai diabetes melitus pada manusia.

Metode yang digunakan dalam penelitian ini terbatas pada pengukuran gula darah puasa menggunakan alat *glucometer*. Pengambilan data dilakukan pada tiga titik pengamatan, yaitu pada gula darah puasa sebelum di induksi (Pra-I), setelah Induksi (Pasca-I) dan setelah perlakuan dengan pemberian metformin, cuka nanas, dan kombinasi keduanya (Pasca-P). Penelitian ini tidak mencakup pemeriksaan parameter biokimia dan metode pengujian lainnya.

Secara teoritis, penelitian ini dibatasi pada kajian aktivitas antidiabetes metformin dan cuka nanas berdasarkan perubahan gula darah puasa pada hewan

uji. Pembahasan mengenai mekanisme kerja hanya didasarkan pada teori dan hasil penelitian terdahulu yang menjelaskan bahwa metformin berperan dalam meningkatkan sensitivitas insulin dan menurunkan produksi glukosa di hati, sedangkan cuka nanas yang mengandung bromelain berpotensi membantu mengurangi inflamasi dan stres oksidatif. Penelitian ini tidak melakukan analisis molekuler maupun pemeriksaan histopatologi untuk membuktikan mekanisme tersebut secara langsung.

Dengan adanya batasan tersebut, hasil penelitian ini diharapkan tetap dapat memberikan informasi ilmiah mengenai potensi *co-administration* metformin dan cuka nanas sebagai terapi antidiabetes pada model hewan diabetes yang diinduksi STZ.