

Pengaruh Pemberian Kromium Nitrat dan Kromium Klorida pada Tikus Wistar yang Diinduksi dengan *Streptozotocin-Nicotinamide* terhadap Gambaran Histologi Jantung

Effect Chromium Nitrate and Chromium Chloride on Wistar Rats which Induced with Streptozotocin-Nicotinamide to Histology of Heart

Oleh:

Utami Amardi Putri^{1,4}, Tri Harjana, M.P.^{2,4}, dr. Tutiek Rahayu, M.Kes^{3,4}

¹ Mahasiswa (12308144002) / Email: tamiputri23@gmail.com

² Dosen Pembimbing I / Email: tri_harjana@uny.ac.id

³ Dosen Pembimbing II / Email: tutikrahayu3@gmail.com

⁴ Program Studi Biologi Jurusan Pendidikan Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Karangmalang Yogyakarta 55281

Abstrak

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian senyawa kromium nitrat dan kromium klorida terhadap histologi jantung tikus jantan galur Wistar yang diinduksi *streptozotocin-nicotinamide*. Jenis penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan rancangan acak lengkap (RAL), menggunakan 2 kelompok kontrol dan 2 kelompok perlakuan, dilaksanakan selama 4 bulan. Tikus dibagi menjadi 4 kelompok perlakuan yaitu P1 (kromium nitrat), P2 (kromium klorida), K+ (kromium pikolinat) dan K- (Na-CMC). Variabel terikat berupa histologi jantung tikus berupa kerusakan pembuluh darah arteri dan nekrosis sel. Metode pengumpulan data dengan melakukan pengamatan histologi jantung menggunakan mikroskop cahaya. Data yang diperoleh dianalisis secara deskriptif, *independent t test*, uji Kruskal-Wallis dan uji One Way Anova. Hasil penelitian menunjukkan bahwa tikus yang diberi pelakuan kromium nitrat dan kromium klorida memberikan pengaruh yang tidak signifikan ($p > 0,05$) pada semua tahap nekrosis sel kecuali perbandingan kelompok P2 dan K- yang memberikan pengaruh secara signifikan ($P < 0,05$) pada tahap kariolisis dan memberikan pengaruh yang tidak signifikan ($P > 0,05$) dalam menurunkan kerusakan pembuluh darah arteri.

Kata kunci: histologi jantung, kromium klorida, kromium nitrat, tikus

Abstract

The research aims to find out the effect chromium nitrate compounds and chromium chloride compounds to heart histology of wistar male rats that induced with streptozotocin-nicotinamide. Type of this research is an experimental research with a completely randomized design, using two control groups and the 2 treatment groups. This research was conducted over four months. Rats were divided into 4 groups, that is P1 (chromium nitrate), P2 (chromium chloride), K + (chromium picolinate) and K- (Na-CMC). The dependent variable is heart histology of Wistar male rats with damage of arteries and cell necrosis. Data were collected by observing the histology of the heart using a light microscope. Data were analyzed descriptively, independent t test, Kruskal-Wallis test and One Way Anova. The results showed that the rats that were given the treatment of chromium nitrate and chromium chloride gives effect not significant ($p > 0.05$) at all stages of cell necrosis unless the comparison group P2 and K- significant effect ($P < 0.05$) in stage caryolytic and provide effect not significant ($P > 0.05$) in decreasing damage to the arteries.

Keywords: chromium chloride, chromium nitrat, histology of heart, rats

PENDAHULUAN

Pola hidup masyarakat yang berubah seiring dengan perkembangan zaman menyebabkan peningkatan prevalensi penyakit-penyakit degeneratif seperti osteoporosis, penyakit jantung dan pembuluh darah, diabetes mellitus, stroke, osteoarthritis dan lain sebagainya (Tapan, 2005: 1). Diabetes mellitus menduduki peringkat empat sebagai penyakit yang mematikan setelah kanker, jantung dan stroke (Wijayakusuma, 2004: 2). *International Diabetes Federation* (IDF) pada tahun 2014 mencatat 387 juta penduduk dunia mengalami diabetes mellitus (DM), dan memperkirakan angka tersebut akan terus meningkat mencapai 592 juta jiwa pada tahun 2035 (Anonim, 2015^a: 44).

Diabetes mellitus (DM) dapat menyebabkan dampak negatif pada organ-organ tubuh salah satunya jantung. Peningkatan kadar gula darah yang terjadi secara berkelanjutan dan terus menerus, dapat mengakibatkan gangguan fungsi jantung pada akhirnya. Efek penyakit DM ini secara lambat laun dapat menjadi faktor resiko penyakit jantung koroner dengan adanya penyumbatan pada pembuluh darah jantung akibat DM (Yani, 2013). Keadaan diabetes mellitus (DM) ditandai dengan tingginya kadar gula dalam darah yang mampu meningkatkan kadar kolesterol akibat terjadinya lipolisis (Maulana, 2012: 12). Tingginya kadar kolesterol dalam darah mampu mempercepat terjadinya aterosklerosis (penimbunan plak di dalam pembuluh darah). Aterosklerosis

merupakan salah satu komplikasi makrovaskuler yang ditimbulkan oleh DM (Ifadiani, 2014: 3).

Penyandang diabetes mellitus (DM) sering kali mengalami defisiensi nutrisi akibat meningkatnya kadar gula dalam darah sehingga penyerapan nutrisi tidak berjalan dengan baik. Nutrisi khususnya mineral yang merupakan mikronutrien penting bagi penyandang DM. Mineral yang sangat berperan bagi penyandang DM yaitu kromium (Anonim, 2015^b: 7). Menurut King (1994), kromium memiliki fungsi mempengaruhi kemampuan reseptor insulin dalam berinteraksi dengan insulin sehingga insulin dapat aktif bekerja mengatur kadar gula darah. Kromium juga berfungsi dalam menurunkan kolesterol dan trigliserida yang dapat menyebabkan terjadinya aterosklerosis sehingga dapat menyehatkan jantung (Bramandita, 2009: 2).

Berdasarkan latar belakang yang ada maka perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui pengaruh kromium terhadap jantung, terutama kromium nitrat ($\text{Cr}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$) dan kromium klorida ($\text{CrCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$). Kromium nitrat dan kromium klorida dipilih karena kedua senyawa tersebut merupakan prekursor dalam pembuatan senyawa kompleks. penelitian tersebut mengkaji tentang pengaruh pemberian senyawa kromium nitrat ($\text{Cr}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$) dan kromium klorida ($\text{CrCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) pada tikus Wistar yang diinduksi dengan *streptozotocin-nicotinamide* terhadap gambaran histologi jantung.

METODE PENELITIAN

Jenis Penelitian

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental dengan rancangan acak lengkap (RAL).

Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan selama 4 bulan yaitu bulan Desember-Maret 2015. Tempat pembuatan sediaan senyawa dilakukan di Laboratorium Kimia Analisis FMIPA UNY. Tempat pemeliharaan dan pemberian perlakuan tikus putih galur Wistar dilakukan di Unit Pemeliharaan Hewan (*Animal House*) Laboratorium Biologi FMIPA UNY. Tempat pengujian Kadar Gula Darah (KGD) tikus putih galur Wistar dilakukan di Laboratorium Penelitian dan Pengujian Terpadu (LPPT) UGM. Tempat pembuatan preparat histologi organ jantung dilakukan di Laboratorium Riset Biologi FMIPA UNY dan Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran UGM. Tempat pengamatan preparat histologi organ jantung dilakukan di Laboratorium Riset Biologi FMIPA UNY.

Populasi dan Sampel Penelitian

Populasi penelitian ini adalah tikus putih jantan (*Rattus novergicus*) galur Wistar. Sampel penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus novergicus*) galur Wistar dengan umur \pm 3 minggu dengan berat badan \pm 200 gram sebanyak 12 ekor.

Prosedur Penelitian

Tahap-tahap yang dilakukan berupa pembuatan buffer sitrat 0,1 M pH 4,5, pembuatan sediaan yaitu Na-CMC (Sodium Carboxymethyl Cellulose) 0,2% b/v 1 L, satu liter larutan kromium Nitrat, satu liter larutan kromium Klorida, kemudian preparasi kandang dan pakan, pemberian perlakuan, perlakuan hewan uji dan pembuatan preparat histologi.

Teknik Pengumpulan Data

Pengumpulan data dilakukan dengan melakukan pengamatan histologi jantung menggunakan mikroskop cahaya. Bagian yang diamati berupa kerusakan pembuluh arteri dan nekrosis sel jantung. Pengamatan kerusakan pembuluh darah arteri dilihat dari banyaknya sel busa dan infiltrasi sel lemak pada arteri, kemudian dilakukan skoring 1-4 (skor 1 = \leq 25%, 2 = 25-50%, 3 = 50-75% dan 4 = $>$ 75%). Pengamatan nekrosis sel dilakukan dengan cara menghitung banyaknya sel yang mengalami piknotis, karioreksis dan kariolisis dalam 1 bidang pandang, 1 bidang pandang terdiri dari 100 sel. Pengulangan dilakukan sebanyak 5 kali pada masing-masing preparat.

Teknik Analisis Data

Analisis data dalam penelitian ini menggunakan analisis data secara kualitatif yaitu berupa gambar dan secara kuantitatif deskriptif berupa tabel dan grafik. Pengujian data dilakukan menggunakan analisis *independent t test* untuk nekrosis sel dan kerusakan pembuluh darah arteri

serta uji Kruskal-Wallis dan One Way Anova untuk kadar gula darah menggunakan SPSS 22.0.

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

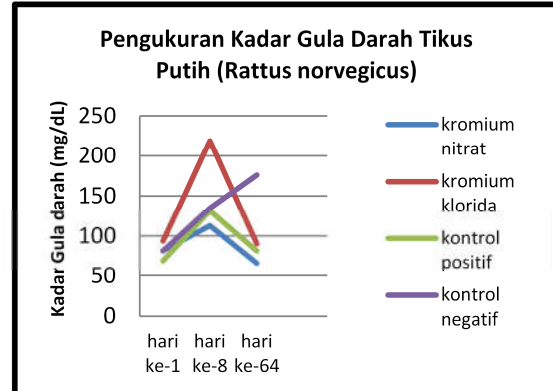
1. Pengaruh Pemberian Kromium Klorida dan Kromium Nitrat terhadap Kadar Gula Darah Tikus Putih (*Rattus norvegicus*).

Data yang diambil berupa kadar gula darah tikus putih sebelum dan setelah diinduksi *streptozotocin-nicotinamide* serta pada hari terakhir perlakuan. Data kadar gula darah dapat dilihat pada tabel 1. Data kadar gula darah tersebut menunjukkan bahwa sebelum diinduksi *streptozotocin-nicotinamide* tikus memiliki kadar gula darah yang normal, kemudian setelah diinduksi *streptozotocin-nicotinamide* kadar gula darah tikus mengalami peningkatan.

Tabel 1. Rata-rata Kadar Gula Darah Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Sebelum Diinduksi, Setelah Diinduksi STZ-Nic dan Setelah Perlakuan.

Perlakuan	Rata-rata Kadar Gula Darah (mg/dL)		
	H-1	H-8	H-64
P 1	81,63	112,83	65,6
P 2	93,63	218,80	90,20
K+	68,76	131,73	81,36
K-	81,16	134,96	176,20

Pengukuran kadar gula darah juga dapat dilihat pada grafik berikut :



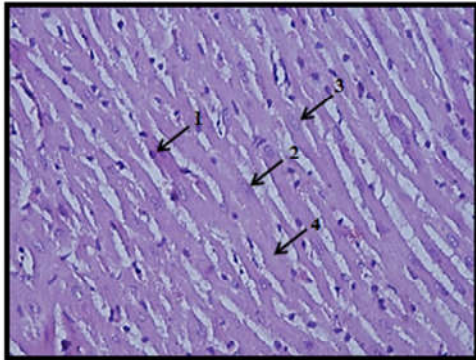
Gambar 1. Grafik Pengukuran Kadar Gula Darah Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)

Pengujian lebih lanjut dilakukan untuk mengetahui pengaruh pemberian perlakuan terhadap kadar gula darah. Uji yang dilakukan yaitu uji Anova untuk data yang terdistribusi normal dan homogen serta uji non parametrik Kruskal-Wallis untuk data yang tidak terdistribusi secara normal dan homogen. Hasil analisis tersebut menunjukkan bahwa nilai signifikansi kadar gula darah pada hari ke 1, 8 dan 64 lebih besar dari taraf signifikansi. Nilai signifikansi yang lebih besar dari taraf signifikansi menunjukkan bahwa pemberian perlakuan berupa kromium nitrat, kromium klorida, kromium pikolinat dan Na-CMC tidak berpengaruh secara nyata terhadap penurunan kadar gula darah tikus putih (*Rattus norvegicus*).

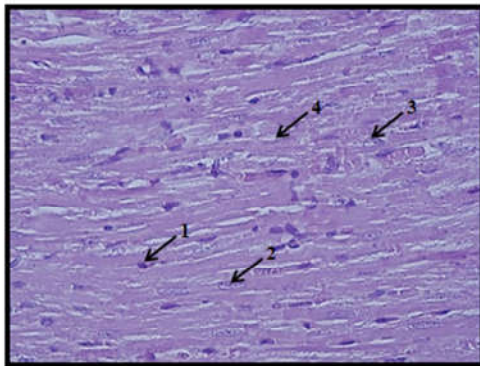
2. Pengaruh Pemberian Kromium Klorida dan Kromium Nitrat terhadap Nekrosis Sel Jantung Tikus Putih (*Rattus norvegicus*).

Pengamatan gambaran histologi jantung tikus dilakukan di Laboratorium riset FMIPA UNY. Hasil yang diperoleh adalah data nekrosis sel jantung berupa piknotis, karioreksis dan

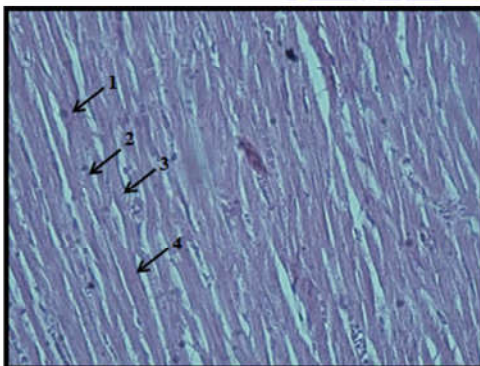
kariolisis. Hasil pengamatan dapat dilihat pada gambar berikut:



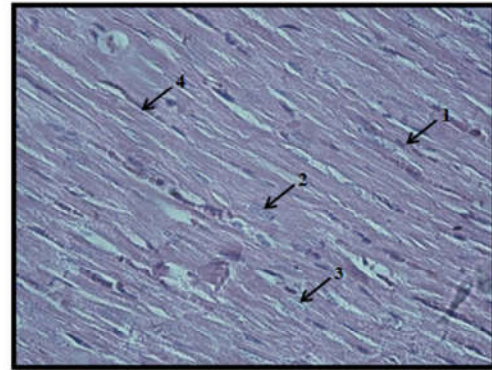
Gambar 2. Perlakuan berupa kromium nitrat



Gambar 3. Perlakuan berupa kromium klorida



Gambar 4. Perlakuan berupa kromium pikolinat



Gambar 5. Perlakuan berupa Na-CMC

(Ket: 1. Inti sel piknotis 2. Inti sel karioreksis 3. Inti sel kariolisis 4. Sel otot jantung)

Mikrofotograf tersebut menunjukkan bahwa sel-sel jantung mengalami nekrosis sel yang berupa piknotis, karioreksis dan kariolisis. Piknotis ditandai dengan inti sel yang menjadi padat dan berwarna gelap, kemudian terdapat inti sel yang hancur dan meninggalkan pecahan-pecahan zat kromatin yang tersebar di dalam sel disebut dengan karioreksis. Sel-sel jantung juga mengalami kariolisis yaitu hilangnya inti sel.

Hasil pengamatan nekrosis sel dapat dilihat pada tabel 2. Data tersebut menunjukkan bahwa tahap nekrosis sel yang paling banyak terjadi pada tiap perlakuan yaitu tahap piknotis.

Tabel 2. Rerata Hasil Pengamatan Nekrosis Sel Jantung Tikus Setelah Diberi Perlakuan Kromium Nitrat dan Kromium Klorida.

Perlakuan	Rerata Nekrosis sel		
	Pik	KR	KL
P1	38,0	32,6	0,8
P2	39,3	33,4	0,3
K+	38,6	27,0	0,7
K-	50,9	36,3	1,1

Data nekrosis sel yang telah diperoleh kemudian dianalisis menggunakan *independent t test*. Hasil analisis tersebut menunjukkan bahwa nilai signifikansi tiap perlakuan yang dibandingkan yaitu P1 dan P2, K+ dan K-, P1 dan K+, P1 dan K- serta P2 dan K+ lebih besar dari taraf signifikansi 0,05. Perlakuan antara P2 dan K- memiliki nilai signifikansi yang lebih kecil dari taraf signifikansi pada kariolisis. Nilai signifikansi yang lebih besar dibandingkan taraf signifikansi menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan rata-rata piknotis, karioreksis dan kariolisis antara kelompok perlakuan yang dibandingkan, sedangkan pada perlakuan P2 dan K- tidak terdapat perbedaan rata-rata piknotis dan karioreksis akan tetapi terdapat perbedaan rata-rata pada kariolisis.

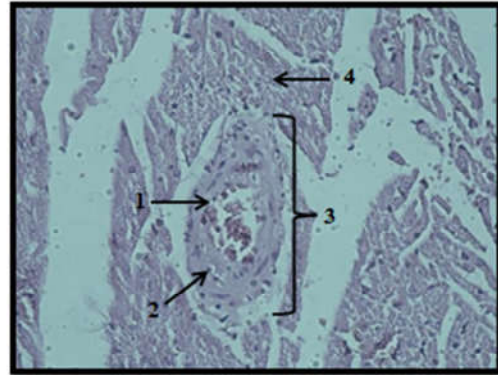
3. Pengaruh Pemberian Kromium Nitrat dan Kromium Klorida terhadap Kerusakan Pembuluh Darah Arteri Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)

Hasil yang diperoleh dari pengamatan kerusakan pembuluh darah arteri tikus putih (*Rattus norvegicus*) berupa data adanya sel busa dan infiltrasi lemak yang ada pada arteri. Hasil pengamatan dapat dilihat pada tabel 3 sebagai berikut.

Tabel 3. Rerata Kerusakan Pembuluh Darah Arteri Tikus Setelah Diberi Perlakuan.

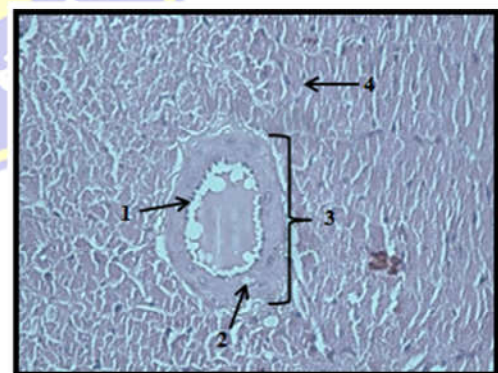
Ula- ngan	P 1		P 2		K +		K -	
	IL	SB	IL	SB	IL	SB	IL	SB
Re- rata	2	2	2	3	2	2	2	2

Salah satu contoh arteri yang teramati dari tiap-tiap perlakuan dapat dilihat pada gambar 6, 7, 8 dan 9.



Gambar 6. Perlakuan berupa kromium nitrat
Keterangan: 1. Infiltrasi lemak, 2. Sel busa (sel lemak yang ada pada tunika), 3. Arteri, 4. Sel-sel otot jantung

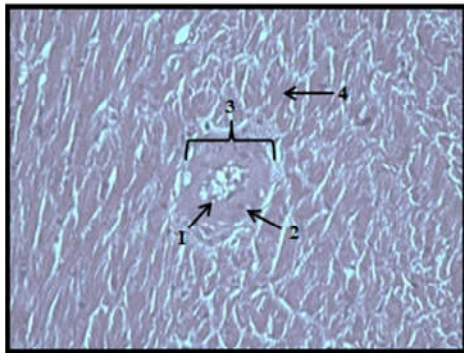
Arteri pada P1 (Kromium nitrat) mengalami kerusakan berupa infiltrasi lemak dan sel busa dengan skor 3 yang berarti bahwa infiltrasi lemak dan sel busa yang ada pada arteri tersebut sebesar 50-75%.



Gambar 7. Perlakuan berupa kromium klorida
Keterangan: 1. Infiltrasi lemak, 2. Sel busa (sel lemak yang ada pada tunika), 3. Arteri, 4. Sel-sel otot jantung

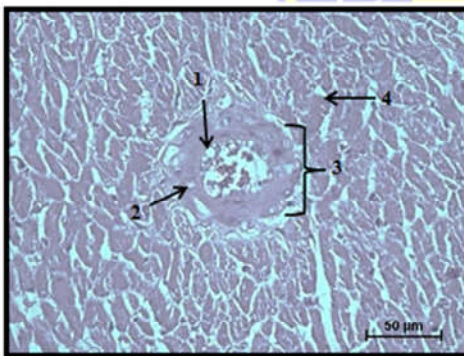
Infiltrasi lemak pada arteri P2 (kromium klorida) memiliki skor 2 yang berarti infiltrasi lemak yang ada pada arteri sebesar 25-50% dan

sel busa memiliki skor 3 yang berarti bahwa sel busa yang terdapat pada arteri sebesar 50-75%.



Gambar 8. Perlakuan berupa kromium pikolinat
Keterangan: 1. Infiltrasi lemak, 2. Sel busa (sel lemak yang ada pada tunika), 3. Arteri, 4. Sel-sel otot jantung

arteri K⁺ (kromium pikolinat) memiliki skor infiltrasi lemak sebesar 3 yaitu infiltrasi lemak yang ada pada arteri sebesar 50-75% dan memiliki skor sel busa sebesar 2 yaitu sel busa yang ada pada arteri sebesar 25-50%.



Gambar 9. Perlakuan berupa Na-CMC
Keterangan: 1. Infiltrasi lemak, 2. Sel busa (sel lemak yang ada pada tunika), 3. Arteri, 4. Sel-sel otot jantung

arteri K⁻ (Na-CMC) telah mengalami kerusakan berupa infiltrasi lemak dengan skor sebesar 4 yaitu infiltrasi lemak yang ada pada arteri sebesar 75-100% dan sel busa memiliki

skor 2 yang berarti bahwa sel busa yang ada pada arteri sebesar 25-50%.

Data kerusakan pembuluh darah yang diperoleh kemudian dianalisis menggunakan *independent t test*. Hasil analisis menunjukkan bahwa nilai signifikansi tiap perlakuan yang dibandingkan lebih besar dari taraf signifikansi 0,05. Hal tersebut menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan rata-rata infiltrasi lemak dan sel busa antara kelompok perlakuan yang dibandingkan.

Penurunan kadar gula darah disebabkan karena pemberian kromium pada hewan coba. Kromium memiliki fungsi mempengaruhi kemampuan reseptor insulin dalam berinteraksi dengan insulin sehingga insulin dapat aktif bekerja mengatur kadar gula darah. Insulin yang aktif akan meningkatkan pengambilan glukosa yang kemudian mungkin terolah menjadi lemak (King, 1994 dalam Bramandita, 2009: 2).

Kromium trivalen dianggap merupakan suatu konstituen yang disebut juga faktor toleransi glukosa (*Glucose Tolerance Factor/GTF*). *Glucose Tolerance Factor* (GTF) telah dihipotesis merupakan suatu kompleks metalloprotein yang terbentuk ketika oligopeptida chromodulin, yang terdiri dari empat residu asam amino, yaitu aspartat, sistein, glutamat, dan glisin, terikat dengan empat pusat (Cr^{3+}). Beberapa studi telah menunjukkan bahwa chromodulin dapat berikatan dengan reseptor insulin dan merangsang saluran insulin (Ansarikimia, 2014).

Mekanisme transport kromium di dalam tubuh adalah sebagai berikut: kromium disimpan di dalam darah yang diikat pada transferin kemudian kompleks kromium-transferin terhubungkan dengan transferin reseptor dan masuk ke dalam sel, yang menjadi tempat terikatnya kromium (III) ke apo-kromodulin, kemudian apabila terjadi peningkatan kadar glukosa kromodulin akan membentuk holokromodulin yang akan melekat pada reseptor insulin, melekatnya holokromodulin pada reseptor menyebabkan peningkatan sinyal insulin yang akan menurunkan kadar glukosa (Pechova, 2007: 5).

Hiperglikemia yang terjadi pada hewan coba juga berpengaruh terhadap jantung. Kekurangan insulin yang terjadi pada saat hiperglikemia akan menyebabkan aterosklerosis hebat pada waktu jangka panjang yang sering kali menimbulkan serangan jantung, stroke dan penyakit vaskuler lainnya (Guyton, 2011: 1014). Timbulnya aterosklerosis diakibatkan dari peningkatan kadar lemak dalam darah. Konsentrasi lipid yang tinggi terutama konsentrasi kolesterol yang tinggi akan memacu perkembangan aterosklerosis. Keadaan ini akan mengakibatkan terjadinya penebalan pada dinding pembuluh darah dan hilangnya elastisitas arteri, disertai perubahan degenerasi lapisan media dan intima. Penumpukan lemak yang terjadi pada dinding arteri dapat mempersempit lumen arteri sehingga aliran darah dapat terganggu. Konsekuensi

aterosklerosis meliputi iskemia (reduksi aliran darah ke organ) dan infark (kematian lokal atau nekrosis, suatu area jaringan atau organ yang disebabkan oleh penurunan aliran darah) (Moore, 2013: 41-42).

Berdasarkan hasil tersebut dapat diketahui bahwa pemberian kromium nitrat dan kromium klorida dapat berpengaruh terhadap kerusakan pembuluh darah arteri dibandingkan dengan tikus yang tidak diberi perlakuan. Pemberian kromium nitrat dan kromium klorida dapat mengurangi kerusakan pembuluh darah arteri yang dapat mempersempit lumen akibat penumpukan lemak terutama kolesterol yang disebabkan oleh hiperglikemia.

Menurut Dillasamola (2013: 22), kromium pikolinat yang sering digunakan memiliki daya absorpsi yang lebih baik dibandingkan dengan kromium klorida. Absorpsi kromium klorida dapat ditingkatkan dengan cara mengombinasikan kromium klorida dengan vitamin C. Vitamin ini dapat meningkatkan tingkat absorpsi kromium klorida dalam pencernaan (Dharma, 2010: 52). Meningkatnya absorpsi kromium yang dikombinasikan dengan vitamin C disebabkan karena sifat vitamin C yang mudah larut dalam air sehingga kromium yang bersifat tidak mudah larut dapat terserap oleh tubuh (Pechova, 2007: 3).

Pemberian kromium dapat meningkatkan kerja reseptor insulin sehingga kebutuhan insulin dapat tercukupi. Menurut Guyton (2011: 1015) insulin menghambat kerja lipase peka-hormon

yang dapat menghambat pelepasan asam lemak dari jaringan adiposa ke dalam sirkulasi darah. Insulin juga meningkatkan pengangkutan glukosa melalui membran sel ke dalam sel-sel lemak.

Keterbatasan masalah pada penelitian ini yaitu besarnya nilai standar deviasi yang ditunjukkan pada hasil analisis menggunakan SPSS di lampiran 2 halaman 74. Nilai standar deviasi yang dimiliki lebih dari batas maksimal (20%). Besarnya nilai ini dikarenakan oleh beberapa faktor seperti sedikitnya jumlah tikus yang digunakan tiap perlakuan. Faktor lain yaitu pemberian pakan yang tidak sama antar tikus percobaan dan jumlah pakan yang diberikan tidak diukur sehingga menyebabkan data yang dihasilkan menjadi heterogen.

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Kesimpulan yang diperoleh berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan yang telah dilakukan yaitu kromium nitrat dan kromium klorida berpengaruh terhadap histologi tikus jantan galur Wistar yang diinduksi *streptozotocin-nicotinamide*. Pemberian kromium nitrat berpengaruh dalam menurunkan kerusakan pembuluh darah arteri dan nekrosis sel tikus terinduksi *streptozotocin-nicotinamide* dibandingkan tikus terinduksi *streptozotocin-nicotinamide* yang tidak diberi perlakuan.

Saran

Jumlah tikus yang digunakan sebagai hewan coba perlu ditambah agar mendapatkan

hasil yang akurat, penelitian ulang atau lanjutan dengan variasi dosis sehingga mendapatkan dosis yang optimal, penelitian selanjutnya sebaiknya ditambahkan penggunaan tikus tanpa perlakuan apapun sebagai kontrol dan sebaiknya menambahkan parameter yang diamati seperti penebalan dinding jantung, kerusakan endotel arteri dan kerusakan pada pembuluh darah aorta.

DAFTAR PUSTAKA

- Anonim. 2015^a. Ethenical Digest No. 135 Thn. XII: Menuju Penata Laksanaan DM yang Lebih Baik. *Artikel*. Jakarta
- _____. 2015^b. Ethenical Digest No. 135 Thn. XII: Nutrisi Bagi Diabetes. *Artikel*. Jakarta
- Ansarikimia. 2014. Defisiensi Kromium dan Fenomena Kromium Pikolinat. *Artikel*. <https://wawasanilmukimia.wordpress.com/2014/01/10/defisien-kromium-dan-fenomena-kromium-pikolinat/comment-page-1/>. Diunduh pada tanggal 27 Maret 2016 pukul 23.04 WIB.
- Bramandita, A. 2009. Pengendapan Kromium Heksavalen dengan Serbuk Besi. *Skripsi*. Bogor: Institut Pertanian Bogor
- Dharma, Zesfin, Ryanto, I. dan Zubir, N. 2010. Pengaruh Pemberian Kromium (III) Klorida Terhadap Kadar SGPT Darah Mencit Putih. *Jurnal Sains dan Teknologi Farmasi, Vol. 15, No.1, 2010, halaman 52-57*. Padang: Universitas Andalas Padang
- Dillasamola, D., Dharma, S. dan Arifin, H. 2013. Pengaruh Pemberian Vanadyl Sulfat dengan Kromium (III) Klorida dalam Bentuk Tunggal dan Kombinasi terhadap Kadar Glukosa Serum Darah Mencit

- Putih yang Diinduksi Deksamethason.
Jurnal. Padang: Universitas Andalas
- Guyton, A. C. dan Hall, J. E. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran (Textbook of Medical Physiologi) Edisi 11*. Jakarta: EGC
- Ifadiani, Y. 2014. Pengaruh Pemberian Herba Ciplukan (*Physalis angulata* L.) Pada Tikus Galur *Sprague dawley* Diinduksi Nicotinamide dan Streptozotocin Terhadap Histologi Jantung. *Skripsi*. Yogyakarta: Universitas Respati Yogyakarta.
- King, R. B. 1994. *Encyclopedia of Inorganic Chemistry*. Chicester: John Willey and Sons.
- Maulana, I. 2012. Analisis Komplikasi yang Berhubungan Dengan Kejadian *Silent Coronary Artery Disease* pada Pasien Riwayat Diabetes Mellitus Tipe 2. *Tesis*. Depok: Fakultas Ilmu Keperawatan.
- Moore, K. L. 2013. *Anatomi Berorientasi Klinis Edisi 5 Jilid 1*. Jakarta: Erlangga
- Pechova, A. dan Pavlata, L. 2007. Chromium as an essential nutrient: a review. *Artikel Veterinarni Medicina*, 52, 2007 (1): 1–18. Czech Republic: Faculty of Veterinary Medicine, University of Veterinary and Pharmaceutical Sciences, Brno.
- Tapan, E. 2005. *Penyakit Degeneratif*. Jakarta: Alex Media Computindo
- Wijayakusuma, H. 2004. *Bebas Diabetes Mellitus Ala Hembing*. Jakarta: Puspa Swara