

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus (DM) merupakan gangguan metabolisme dengan fenotip hiperglikemia. Perbedaan tipe dari diabetes melitus disebabkan oleh interaksi yang kompleks dari faktor genetik dan lingkungan. Tergantung pada etiologi diabetes melitus, faktor yang berkontribusi terhadap hiperglikemia termasuk berkurangnya sekresi insulin, berkurangnya penggunaan glukosa, dan peningkatan produksi glukosa. Disregulasi metabolik yang berhubungan dengan diabetes melitus menyebabkan perubahan patofisiologi sekunder di beberapa sistem organ yang memberikan beban luar biasa pada individu dengan diabetes melitus dan pada sistem kesehatan. Di Amerika Serikat, diabetes melitus adalah penyebab utama stadium akhir penyakit ginjal (*ESRD*), amputasi ekstremitas bawah nontrauma, dan kebutaan pada dewasa. Hal ini juga merupakan predisposisi penyakit kardiovaskular (Longo *et al.*, 2012).

Diabetes melitus tipe 2 ditandai dengan gangguan sekresi insulin, resistensi insulin, produksi glukosa hepatic yang berlebihan, dan metabolisme lemak yang abnormal. Pada tahap awal dari gangguan, toleransi glukosa tetap mendekati normal, meskipun resistensi insulin, karena sel-sel beta pankreas mengimbangnya dengan meningkatkan produksi insulin, pada tahap akhir sel beta pankreas mengalami kerusakan karena kegagalannya memenuhi kebutuhan insulin (Longo *et al.*, 2012).

Jumlah penderita diabetes melitus selama tiga dekade terakhir, telah lebih dari dua kali lipat secara global, menjadikan salah satu tantangan kesehatan masyarakat yang paling penting untuk semua bangsa. Diabetes melitus tipe 2 dan prediabetes semakin banyak terjadi pada anak-anak, remaja dan dewasa muda. Penyebab diabetes melitus tipe 2 sangat kompleks mulai dari sistem genetik yang berinteraksi dengan perilaku dan pengaruh lingkungan (Chen, 2012). Menurut *American diabetes association* prevalensi diabetes melitus di Amerika Serikat pada tahun 2012 mencapai 29,1 juta jiwa atau 9,3% populasi, dimana 1,2 juta jiwa menderita diabetes tipe 1 sedangkan untuk penderita prediabetes mencapai 86 juta jiwa. Diabetes merupakan penyebab kematian ketujuh di Amerika Serikat pada tahun 2010 (*American diabetes association*, 2015). Menurut data RISKESDAS 2013 prevalensi diabetes melitus di Indonesia sebesar 2,1 persen, di Jawa Timur sendiri menempati peringkat 4 sebesar 2,1 persen (RISKESDAS, 2013).

Diabetes melitus adalah gangguan metabolisme yang menyebabkan perubahan fungsional dan struktural dalam sistem saraf pusat. Atrofi otak besar, peningkatan lesi subkortikal dan batang otak telah dilaporkan pada pasien diabetes yang tidak terkontrol. Penelitian sebelumnya telah menyatakan bahwa gangguan memori, belajar, dan gangguan kognitif lebih umum pada penderita diabetes dibandingkan pasien non diabetes (Yonguc *et al.*, 2014). Pada pasien dengan diabetes tipe 2 ditemukan terjadi gangguan memori, diabetes tipe 2 berhubungan dengan menurunnya fungsi psikomotor, fungsi eksekutif frontal, memori verbal, kecepatan proses memori, fungsi motor kompleks, *working memory*, *immediate recall*, *delayed recall*, *verbal fluency*, *visual retention*, dan atensi (Kodl, 2008). Disebutkan pula bahwa pasien diabetes tipe 2 dengan skor MMSE (*mini mental state*

examination)/suatu skrening untuk gangguan kognitif dibawah 23 memerlukan perhatian lebih pada aktivitas sehari-hari. Selain itu pasien dengan diabetes melitus tipe 2 juga meningkatkan insiden demensia Alzheimer dan demensia vaskuler (Kodl, 2008). Convit dan coworkers pada tahun 2008 melaporkan bahwa pasien dengan diabetes tipe 2 mengalami gangguan memori yang khusus berhubungan dengan kelainan hipokampus yang didukung dengan menurunnya *morris water maze test* (sebuah tes untuk memori spasial yang tergantung hipokampus) pada hewan coba (Wrighten, 2008). Pada penelitian di Cina dengan menggunakan *Functional magnetic resonance imaging (fMRI)* menunjukkan terjadi penurunan *neural network* pada hipokampus dan girus parahipokampus bilateral pada pasien dengan diabetes tipe 2 dan ini berhubungan dengan terganggunya memori spasial (Huang, 2015). Sedangkan hipokampus adalah pusat integrasi untuk fungsi-fungsi kognitif seperti pembelajaran dan memori dalam otak mamalia, dimana fungsi memori merupakan bagian dari fungsi kognitif. Memori dibagi menjadi beberapa macam, termasuk didalamnya memori spasial yang terkait ruang dan jarak dimana fungsi memori ini diatur di hipokampus (Yonguc *et al.*, 2014).

Berhubungan dengan gangguan memori, pernah dilaporkan bahwa pada hiperglikemia terjadi gangguan struktur sinaptik dan menginduksi apoptosis neuronal yang ditunjukkan dengan meningkatnya pewarnaan TUNEL positif pada hipokampus tikus diabetes melitus. Akhirnya menyebabkan kerusakan morfologi dan fungsional hipokampus serta plastisitas sinaptik *in vivo* dan *in vitro*. Hasil penelitian ini menunjukkan diabetes melitus dapat mengurangi fungsi belajar dan memori tikus, menghancurkan struktur neuron hipokampus dan sinaps, serta induksi apoptosis neuronal (Zhang, 2013).

Hiperglikemia telah terbukti menyebabkan peradangan di otak. Bukti menunjukkan bahwa terjadi akumulasi mediator inflamasi dalam otak penderita diabetes. Dalam beberapa tahun terakhir, sitokin proinflamasi seperti TNF- α dan interleukin-1 beta telah terbukti meningkat dalam hipokampus dari tikus model diabetes yang diinduksi streptozotocin (Yonguc *et al.*, 2014). Disebutkan bahwa peradangan saraf yang disebabkan oleh diabetes melitus memainkan peran penting dalam produksi A β (*beta Amyloid*) dan hiperfosforilasi protein tau (Chai, 2013). NF κ B memainkan peran sentral dalam inisiasi dan amplifikasi inflamasi dengan memberi rangsangan sitokin proinflamasi seperti TNF- α atau interleukin-1 (IL-1) sedangkan TNF- α adalah salah satu sitokin pro inflamasi yang meningkat secara signifikan dan memainkan peran sentral dalam memulai dan mengatur sitokin dalam kaskade selama respon inflamasi (Granica, 2009).

Terapi efektif terhadap demensia akibat hiperglikemia yang sampai saat ini masih dalam perdebatan, menjadikan pendekatan pencegahan menjadi pilihan. Untuk itu diperlukan membangun modifikasi pencegahan demensia termasuk perlindungan otak seperti peningkatan faktor neurotropik terkait dengan neurotransmisi, plastisitas sinaptik, dan eliminasi dari β -amyloid dari otak. Seperti minyak zaitun yang mengandung antioksidan dan antiinflamasi yang dapat meningkatkan klirens β -amyloid otak sehingga menurunkan resiko penyakit Alzheimer, yang merupakan komplikasi dari diabetes melitus (Pedret, 2015, Umegaki, 2014).

Antosianin adalah pigmen air laut yang secara alami terdapat pada beberapa jenis tumbuhan (Kevin *et al.*, 2008). Pigmen ini memberikan warna pada bunga, buah, dan daun tumbuhan hijau yang biasa dipakai pewarna alami pada berbagai

produk pangan (He *et al.*, 2010). Warna yang terpancarkan oleh antosianin memiliki struktur ikatan rangkap yang terkonjugasi panjang sehingga mampu menyerap cahaya dalam rentang cahaya tampak (Micallef dan Lewandowski, 2007). Antosianin termasuk dalam kelompok flavonoid, dimana terdapat kelompok fenolik pada struktur kimiawinya dan memberikan warna pada beberapa bunga dan buah (Yoshida *et al.*, 2009). Pernah disampaikan bahwa antosianin merupakan antioksidan yang poten. (Kahkonen *et al.*, 2001). Sehingga dapat dikatakan bahwa antosianin memiliki peran sebagai neuroprotektan (Min *et al.*, 2011). Penelitian untuk meneliti efek antioksidan dan antiinflamasi antosianin pada tikus model Alzheimer menunjukkan bahwa antosianin memberikan efek pada fungsi kognitif tikus model tersebut (Jessie, 2013). Terdapat penelitian yang dapat membuktikan efek antosianin pada perbaikan memori dan kognisi pada tikus dan manusia (Shukitt-Hale *et al.*, 2009; Andres-Lacueva *et al.*, 2005; Krikorian *et al.*, 2010).

Penelitian untuk mengamati efek antosianin terhadap fungsi memori spasial tikus model diabetes belum banyak dilakukan. Berdasarkan hal tersebut maka dilakukan penelitian untuk mengetahui pengaruh pemberian antosianin terhadap ekspresi TNF- α , apoptosis dan fungsi memori spasial tikus model diabetes melitus.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah pemberian antosianin dapat menurunkan ekspresi TNF- α sel hipokampus otak tikus model diabetes melitus?
2. Apakah pemberian antosianin dapat menurunkan apoptosis sel hipokampus otak tikus model diabetes melitus?
3. Apakah pemberian antosianin dapat mencegah gangguan fungsi memori spasial tikus model diabetes melitus?

1.3 Tujuan

1.3.1 Tujuan umum

Mengetahui pengaruh pemberian antosianin terhadap ekspresi TNF- α dan apoptosis sel hipokampus otak serta fungsi memori spasial tikus model diabetes melitus.

1.3.2 Tujuan Khusus

- 1 Menganalisa perbedaan ekspresi TNF- α sel hipokampus otak tikus model diabetes melitus diantara kelompok kontrol dan kelompok yang diterapi dengan antosianin.
- 2 Menganalisa perbedaan apoptosis sel hipokampus otak tikus model diabetes melitus diantara kelompok kontrol dan kelompok yang diterapi dengan antosianin.
- 3 Menganalisa perbedaan waktu tempuh morris water maze diantara kelompok kontrol dan kelompok yang diterapi dengan antosianin.
- 4 Menganalisa pengaruh kenaikan dosis antosianin dengan penurunan ekspresi TNF- α sel hipokampus otak tikus model diabetes melitus.
- 5 Menganalisa pengaruh kenaikan dosis antosianin dengan penurunan apoptosis sel hipokampus otak tikus model diabetes melitus.
- 6 Menganalisa pengaruh antara kenaikan dosis antosianin dengan menurunnya waktu tempuh morris water maze pada tikus model diabetes melitus.

1.4 Manfaat

Manfaat dari penelitian ini adalah:

1.4.1 Manfaat akademis

- a. Penelitian ini bermanfaat dalam pengembangan khasanah ilmu pengetahuan dan memperkaya teori serta kerangka konsep penggunaan antosianin sebagai pencegahan gangguan memori akibat diabetes melitus.
- b. Penelitian ini dapat menjadi sumber referensi bagi penelitian lanjutan mengenai pemanfaatan antosianin sebagai pencegahan gangguan memori akibat diabetes melitus.

1.4.2 Manfaat Praktis

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar teori penggunaan antosianin dalam pencegahan gangguan memori akibat diabetes melitus di masyarakat sehingga meningkatkan prognosis dan memperbaiki kualitas hidup penderita diabetes melitus.