

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1.1. Latar Belakang Masalah

Diabetes melitus merupakan penyakit kronis yang terjadi ketika pankreas tidak memproduksi insulin yang cukup, atau ketika tubuh tidak dapat secara efektif menggunakan insulin yang diproduksi sehingga terjadi peningkatan konsentrasi glukosa dalam darah (hiperglikemia) (WHO, 2013). Diabetes melitus dihubungkan dengan abnormalitas metabolisme karbohidrat, protein dan lemak yang dapat menyebabkan gangguan mikrovaskular, makrovaskular dan neuropati (Triplitt *et al.*, 2008). Pada diabetes melitus juga terjadi penurunan neurogenesis *hippocampus* dan perubahan *neuroplasticity* (plastisitas neuron) yang dikaitkan dengan gangguan depresi (Ho *et al.*, 2014).

Pembentukan plastisitas neuron pada diabetes melitus merupakan akibat dari hiperglikemia yang dapat menstimulasi pembentukan *AGEs product* sehingga terbentuk plak dan kerusakan pada sel neuron (Lu *et al.*, 2009). Selain akibat dari pembentukan *AGEs product*, disfungsi vaskular juga dapat memicu plastisitas neuron akibat penurunan aliran darah dan nutrisi pada neuron yang dapat mengganggu sistem saraf pusat (SSP) (Gispén dan Biessels, 2000; Lu *et al.*, 2009).

Plastisitas neuron merupakan kemampuan SSP untuk merespon dan beradaptasi terhadap perubahan lingkungan (Cocombe *et al.*, 2004). Plastisitas neuron terjadi akibat *remodeling* struktur pada otak yang dikenai stres atau penyakit. *Remodeling* yang terus-menerus akan menyebabkan penurunan neurogenesis dan menyebabkan perubahan pada *hippocampus*, *prefrontal cortex* (PFC) dan *amygdala* sehingga

terjadi penurunan rilis serotonin dan terjadi peningkatan perilaku cemas (*anxiety-like behavior*) (Barker *et al.*, 1999; Reagan, 2012; Ho *et al.*, 2014).

Perubahan neurogenesis pada otak bagian *hippocampus* dan perubahan plastisitas neuron dapat menyebabkan gangguan kognitif dan pengurangan terhadap *behavioral tasks* yang merupakan salah satu gejala gangguan depresi seperti penurunan tingkat kemampuan memori dan *spasial* (Teter *et al.*, 2008; Ho *et al.*, 2014). Kejadian penurunan tingkat kemampuan kognitif pada pasien diabetes melitus sebesar 40% dan pada penelitian lain juga dilaporkan sebesar 39% pasien diabetes melitus merasa mengalami penurunan kemampuan tingkat kognitifnya (Dejgaard *et al.*, 1991; Brismar *et al.*, 2007).

Pada pasien diabetes melitus yang mengalami gangguan depresi, terjadi peningkatan aktivitas *hypothalamic pituitary adrenal* (HPA) *axis* yang juga merupakan salah satu faktor yang berkontribusi terhadap plastisitas neuron (Ho *et al.*, 2014). Peningkatan aktivitas HPA *axis* dikaitkan dengan gangguan stres yang dapat menyebabkan terjadinya peningkatan sekresi kortisol. Kortisol yang merupakan glukokortikoid akan bekerja menjaga kadar glukosa darah dengan memaksimalkan keluaran glukosa hati sehingga dapat menyebabkan konsentrasi glukosa dalam darah meningkat (Guyton, 1990). Oleh karena itu, pasien diabetes melitus dengan gangguan stres akan lebih sulit mengendalikan kadar glukosa darahnya. Kontrol kadar glukosa darah yang buruk menyebabkan pasien diabetes melitus dengan gangguan stres memiliki resiko lebih tinggi mengalami gangguan depresi akibat hiperglikemia yang dapat menyebabkan terjadinya plastisitas neuron (Lu *et al.*, 2009).

Depresi merupakan suatu gangguan heterogen yang penyebabnya diperkirakan akibat dari perubahan dalam *neurotransmitter* monoamin

pada otak khususnya norepinefrin (NE) dan serotonin (5-HT) (Potter dan Hollister, 2007; Teter *et al.*, 2008). Depresi dihubungkan dengan hiperglikemia pada pasien diabetes melitus (Lustman *et al.*, 2000). Prevalensi gejala depresi dan kecemasan pada 491 pasien diabetes melitus di Guinea-Afrika masing-masing sebesar 58,7% dan 34,4% dengan rata-rata perempuan sebesar 62,7% (Camara *et al.*, 2014). Sedangkan studi lain yang dilakukan pada 20.218 subyek, ditemukan prevalensi depresi pada pasien diabetes melitus sebesar 14,7% dan dilaporkan pasien diabetes melitus dua kali memiliki resiko mengalami depresi dan kecemasan dibandingkan sebagai individu non diabetes melitus (Anderson *et al.*, 2001).

Pada studi yang dilakukan secara *in vivo*, tingkat stres dapat ditentukan salah satunya dengan mengukur tingkat kecemasan hewan coba. *Immobility time* merupakan salah satu parameter tingkat kecemasan hewan coba yang menunjukkan semakin lama *immobility time* hewan coba semakin tinggi tingkat kecemasan yang dialami. Hewan coba diabetes melitus yang diinduksi *streptozotocin* dibandingkan dengan hewan coba non diabetes melitus pada parameter *immobility time* menunjukkan hewan coba diabetes melitus memiliki *immobility time* yang lebih tinggi dibandingkan hewan coba non diabetes melitus. Hal ini menunjukkan hewan coba diabetes melitus mengalami tingkat stres yang lebih tinggi dibandingkan hewan coba non diabetes melitus (Kamei *et al.*, 2003).

Berbagai terapi untuk mengatasi depresi dapat dilakukan antara lain dengan terapi non farmakologis dan farmakologis. Terapi non farmakologis meliputi terapi perilaku (*behavioral*), interpersonal psikoterapi dan terapi kognitif seperti *electroconvulsive therapy* (ECT) dan *bright light therapy* (Teter *et al.*, 2008). Terapi farmakologis

digolongkan berdasarkan struktur kimia dan mekanisme aktivitasnya di dalam tubuh yaitu antidepresan golongan *monoamine oxidase inhibitors* (MAOIs), golongan trisiklik (TCAs), golongan *selective serotonin reuptake inhibitors* (SSRIs), golongan *serotonin norepinephrine reuptake inhibitors* (SNRIs) (Potter dan Hollister, 2007).

Pada uji preklinik hewan coba mencit, fluoxetine, fluvoxamine dan citalopram dapat menurunkan perilaku ketakutan pada hewan yang merupakan marker untuk mengetahui tingkat kecemasan dan stress pada hewan coba (Miyata *et al.*, 2007). Penurunan efek perilaku cemas juga dapat diamati pada penggunaan SNRIs (milnacipran dan venlafaxine) yang diamati dengan *elevated plus maze* (EPM). Penggunaan SNRIs dapat signifikan meningkatkan lama waktu mencit berada di lengan terbuka dan frekuensi mencit masuk kedalam lengan terbuka (Takeuchi *et al.*, 2010). Pada penelitian hewan coba mencit yang diinduksi stres, milnacipran dapat signifikan menurunkan *immobility time* pada pengukuran *forced swim test* (FST) (Mochizuki *et al.*, 2002).

Pada penelitian menggunakan hewan coba model diabetes melitus, pemberian obat antidepresan dapat menurunkan tingkat kecemasan hewan coba namun tidak signifikan dan memiliki efek penurunan tingkat cemas yang lebih kecil dibandingkan hewan coba non diabetes melitus (Kamei *et al.*, 2003). Sedangkan penggunaan obat-obat antidepresan seperti SSRIs pada pasien diabetes melitus yang disertai depresi sangat menguntungkan karena dapat membantu untuk pencapaian kontrol kadar glukosa darah (Gehlawat *et al.*, 2013). Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui efek antidepresan terhadap hewan coba model diabetes melitus agar dapat ditentukan terapi jangka panjang penggunaan antidepresan pada pasien diabetes melitus.

## **1.2. Rumusan Masalah**

Bagaimana pengaruh antidepresan milnacipran terhadap perilaku cemas (*anxiety-like behavior*) pada hewan coba mencit model diabetes melitus?

## **1.3. Tujuan Penelitian**

### **1.3.1. Tujuan umum**

Penelitian ini dilakukan untuk menganalisis pengaruh antidepresan milnacipran terhadap perilaku cemas (*anxiety-like behavior*) pada hewan coba mencit model diabetes melitus.

### **1.3.2. Tujuan khusus**

1. Menentukan pengaruh induksi diabetes melitus terhadap perilaku cemas (*anxiety-like behavior*) pada hewan coba mencit.
2. Menentukan pengaruh antidepresan milnacipran terhadap perilaku cemas (*anxiety-like behavior*) pada hewan coba mencit model diabetes melitus yang mengalami stres.

## **1.4. Manfaat Penelitian**

Hasil penelitian digunakan sebagai acuan untuk mengetahui pengaruh diabetes melitus terhadap tingkat stres atau depresi serta pengaruh penggunaan antidepresan sebagai terapi untuk mengurangi tingkat stres pada studi perilaku cemas (*anxiety-like behavior*).