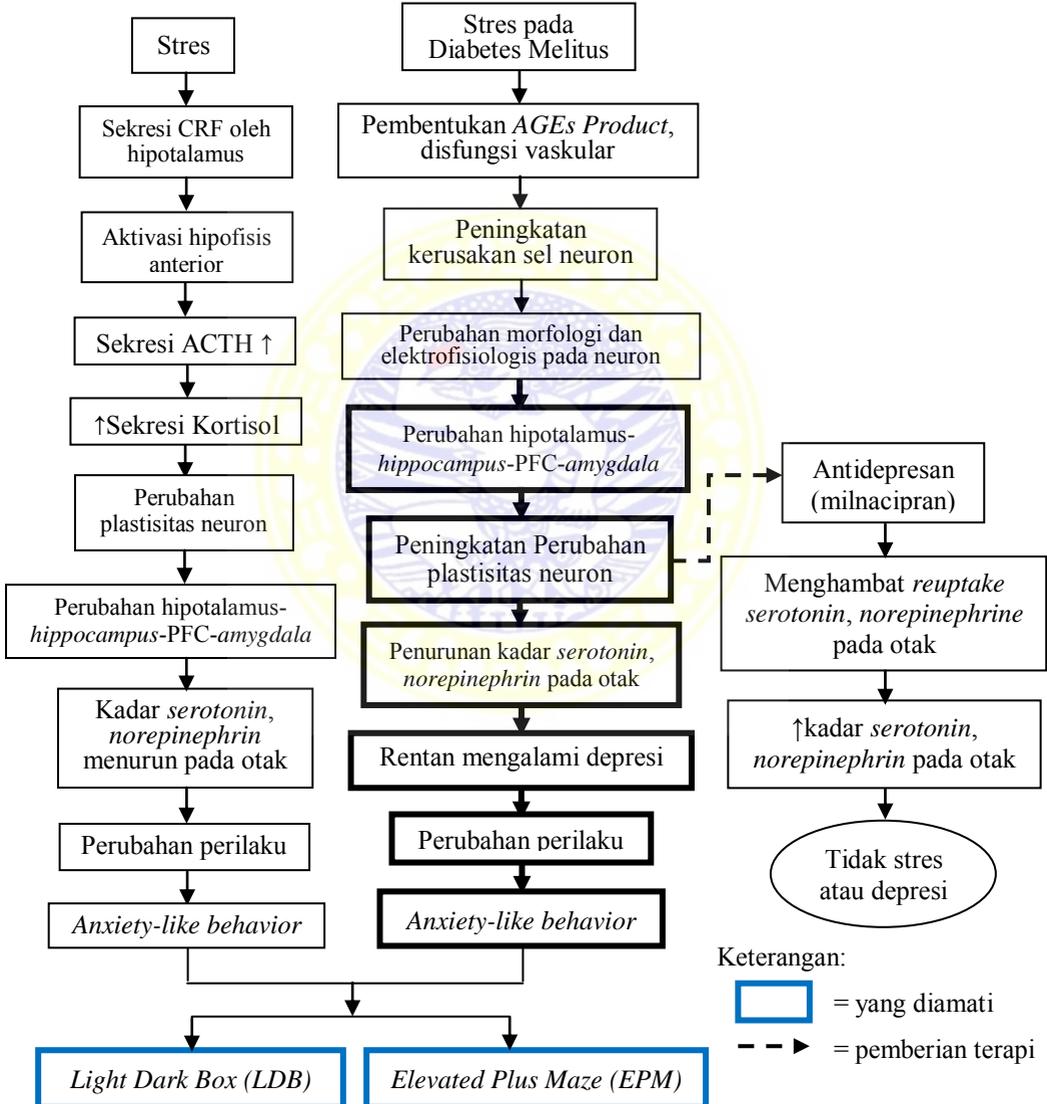


BAB III

KERANGKA KONSEPTUAL

3.1. Kerangka Konseptual



3.2. Uraian Kerangka Konsep

Diabetes melitus merupakan penyakit kronis yang dapat menyebabkan gangguan mikrovaskular, makrovaskular dan neuropati (Triplitt *et al.*, 2008; WHO, 2013). Pada diabetes melitus terjadi perubahan *neuroplasticity* (plastisitas neuron) yang dikaitkan dengan gangguan depresi akibat dari hiperglikemia. Hiperglikemia dapat menstimulasi pembentukan *AGEs product* sehingga terbentuk plak dan kerusakan pada sel neuron (Lu *et al.*, 2009; Ho *et al.*, 2014). Selain akibat dari pembentukan *AGEs product*, disfungsi vaskular juga dapat memicu plastisitas neuron akibat penurunan aliran darah pada neuron yang pada akhirnya dapat mengganggu sistem saraf pusat (Gispén dan Biessels, 2000; Lu *et al.*, 2009).

Pada pasien diabetes melitus dengan gangguan depresi juga terjadi peningkatan aktivitas *hypothalamic pituitary adrenal* (HPA) *axis* yang dikaitkan dengan gangguan stres (Ho *et al.*, 2014). Stres merupakan kondisi yang dianggap mengancam secara nyata fisik dan psikologi individu terhadap respon dari stimulus stres yang diterima (Levine, 2005). Pada keadaan normal, stres akan merangsang hipotalamus untuk membentuk *corticotrophin releasing hormone* (CRH) dan akan diangkut ke kelenjar hipofisis. CRH merupakan *releasing factor* dalam pengaturan sekresi *adrenocorticotropic hormone* (ACTH). ACTH tersebut selanjutnya akan meningkatkan sekresi kortisol dalam tubuh (Guyton, 1990). Pada saat tubuh mengalami stres berat, glukosa akan dibawa ke otak. Kortisol yang merupakan glukokortikoid akan bekerja menjaga kadar glukosa darah dengan memaksimalkan keluaran glukosa hati dan mengurangi proses pembentukan cadangan makanan di hati sehingga dapat menyebabkan konsentrasi glukosa dalam darah meningkat. Oleh karena itu, pasien diabetes melitus dengan gangguan

stres akan lebih sulit mengendalikan kadar glukosa darah sehingga memiliki resiko lebih tinggi mengalami gangguan depresi akibat hiperglikemia yang dapat menyebabkan terjadinya plastisitas neuron (Lu *et al.*, 2009).

Plastisitas neuron merupakan kemampuan sistem saraf pusat (SSP) untuk merespon dan beradaptasi terhadap perubahan lingkungan sekitar (Colcombe *et al.*, 2004). Plastisitas neuron terjadi akibat *remodelling* struktur pada otak yang dikenai stres atau penyakit. *Remodeling* yang terus-menerus akan menyebabkan penurunan neurogenesis dan merubah *hippocampus* otak (Ho *et al.*, 2014). Selain terjadi penurunan neurogenesis pada *hippocampus*, perubahan plastisitas neuron juga mengakibatkan perubahan pada area otak bagian *prefrontal cortex* (PFC) dan *amygdala* (sistem limbik) sehingga menyebabkan rilis serotonin, norepinefrin menurun (Barker *et al.*, 1999; Reagan, 2012).

Penurunan kadar neurotransmitter dalam otak dan perubahan sistem limbik otak dikaitkan dengan gejala depresi seperti peningkatan perilaku cemas (Teter *et al.*, 2008). Pada hewan coba, pengujian derajat kecemasan (*Anxiety-like behavior*) dapat dilakukan dengan metode *Elevated Plus Maze* (EPM) dan *Light Dark Box* dan (LDB). EPM *test* merupakan salah satu uji yang digunakan pada hewan pengerat model cemas yang didasarkan pada perilaku spontan hewan coba yang memiliki validitas ekologi tinggi. Uji ini sangat berkaitan dengan pengamatan ketakutan dan reaksi terhadap perubahan lingkungan (Rodgers dan Dalvi, 1997). Pengamatan perilaku cemas mencit dilakukan dengan mengamati frekuensi mencit masuk ke dalam lengan bagian terbuka dan lengan bagian tertutup serta pengamatan lama waktu mencit menghabiskan waktu di dalam lengan terbuka dan lengan bagian tertutup. Tingkat kecemasan ditunjukkan dengan peningkatan waktu

yang dihabiskan pada lengan tertutup dan peningkatan frekuensi mencit masuk kedalam lengan tertutup dibandingkan dengan frekuensi mencit masuk dalam lengan terbuka (Rodgers dan Shepherd, 1993). Pengamatan LDB didasarkan pada perilaku hewan coba (mencit) yang dianggap lebih cenderung menyukai berada dalam ruangan gelap dan keengganan pada ruang yang terang (Misslin *et al.*, 1989). Pengamatan dilakukan dengan mengukur waktu yang dihabiskan mencit berada dalam masing-masing bagian ruangan. Kecemasan dianggap tinggi bila persentase waktu yang dibutuhkan di bagian terang lebih rendah (Hascoet dan Bourin, 1998).

Berbagai terapi untuk mengatasi depresi dapat dilakukan salah satunya terapi farmakologis antidepresan golongan *serotonin norepinephrine reuptake inhibitors* (SNRI) yang selektif bekerja menghambat ambilan kembali norepinefrin dan serotonin sehingga kadar serotonin dan norepinefrin akan meningkat dan lebih lama berada di ruang intrasinaptik (Potter dan Hollister, 2007).

3.3. Hipotesis Penelitian

1. Hewan coba mencit model diabetes melitus lebih rentan mengalami stres dibandingkan hewan coba mencit normal pada studi perilaku cemas (*anxiety-like behavior*).
2. Antidepresan dapat mengurangi tingkat stres hewan coba mencit model diabetes melitus pada studi perilaku cemas (*anxiety-like behavior*).

