



INTISARI SAINS MEDIS

Published by Intisari Sains Medis

Pengaruh kadar gula darah puasa terhadap ekspresi *Glucose transporter type-4 (GLUT4)* neuron hipokampus pada tikus model diabetes



Ngakan Putu Proudly Laksmana^{1*}, Rizka Vidya Lestari², Muhammad Ghalvan Sahidu³, Ilsa Hunaifi³, Herpan Syafii Harahap³, Novrita Padauleng², Nurhidayati⁴

ABSTRACT

Background: Diabetes mellitus causes many complications, both microvascular and macrovascular, especially cognitive function. Related studies are being carried out to determine the relationship between diabetes and cognitive decline as assessed through GLUT4 expression in the hippocampus. The aimed of this study was to determine the effect of fasting blood sugar on hippocampal neuronal GLUT4 expression in STZ and NA-induced diabetic rats.

Methods: This study was an experimental design, using 24 males *Rattus novergicus* which were divided into a control group terminated on day 14 (A0) and 28 (B0) and a diabetes group terminated on day 14 (A1) and 28 (B2). Diabetes was induced using intraperitoneal injection of streptozotocin (STZ) and Nicotinamide (NA). Spatial memory (travel time) of rats was assessed on days 14 and 28. Sampling used secondary data, fasting blood glucose (FBG) was measured using a glucometer

and brain tissue was taken to assess GLUT4 expression using immunohistochemical methods. Differences in the mean FBG and GLUT4 expression between groups on days 14 and 28 and were tested statistically using SPSS version 22

Results: The mean FBG and GLUT4 expression in the diabetic group were significantly higher than those in the control group on day 14 and day 28. However, it was not significant compared between diabetes groups on day 14 and day 28. Immunohistochemical examination confirmed these results. There is a strong correlation between mean FBG levels and mean GLUT4 expression with travel time in the diabetes group on days 14 and 28 ($r=0.88, p<0.05$).

Conclusion: Fasting blood glucose levels significantly affected hippocampal neuronal GLUT4 expression in STZ and NA-induced diabetic rats.

Keywords: *Diabetes mellitus, fasting blood glucose, GLUT4 expression, animal models.*

Cite This Article: Laksmana, N.P.P., Lestari, R.V., Sahidu, M.G., Hunaifi, I., Harahap, H.S., Padauleng, N., Nurhidayati. 2022. Pengaruh kadar gula darah puasa terhadap ekspresi *Glucose transporter type-4 (GLUT4)* neuron hipokampus pada tikus model diabetes. *Intisari Sains Medis* 13(2): 321-327. DOI: 10.15562/ism.v13i2.1386

ABSTRAK

Latar belakang: Diabetes mellitus banyak menimbulkan komplikasi serius baik mikrovaskuler dan makrovaskuler, khususnya pada fungsi kognitif. Studi terkait sedang terus dilaksanakan untuk mengetahui hubungan terkait antara kondisi diabetes dengan penurunan fungsi kognitif yang dinilai melalui ekspresi GLUT4 di hippocampus. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengevaluasi pengaruh kadar gula darah puasa terhadap ekspresi GLUT4 neuron hipokampus pada tikus model diabetes.

Metode: Penelitian dengan desain eksperimental, menggunakan 24 ekor *Rattus novergicus* jantan yang dibagi menjadi kelompok kontrol yang diterminasi pada hari ke-14 (A0) dan 28 (B0) dan kelompok diabetes yang diterminasi pada hari ke-14 (A1) dan 28 (B2). Diabetes diinduksi menggunakan suntikan streptozotocin (STZ) dan Nikotinamid (NA) secara

intraperitoneal. Memori spasial (waktu tempuh) tikus dinilai pada hari ke-14 dan 28. Pengambilan sampel menggunakan data sekunder, gula darah puasa (GDP) diukur menggunakan *glucometer* dan pengambilan jaringan otak dilakukan untuk penilaian ekspresi GLUT4 menggunakan metode imunohistokimia. Perbedaan rerata GDP dan ekspresi GLUT4 antar kelompok pada hari ke-14 dan 28 serta dilakukan uji secara statistik menggunakan SPSS versi 22.

Hasil: Rerata GDP dan ekspresi GLUT4 pada kelompok diabetes secara signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan kontrol pada hari ke-14 maupun hari ke 28. Akan tetapi tidak signifikan dibandingkan antar kelompok diabetes pada hari ke-14 dengan hari ke-28. Pemeriksaan imunohistokimia mengkonfirmasi hasil ini. Terdapat korelasi yang kuat pada hubungan yang rerata kadar GDP dengan rerata ekspresi GLUT4 dengan

¹Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram, Nusa Tenggara Barat, Indonesia;

²Departemen Histologi, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram, Nusa Tenggara Barat, Indonesia;

³Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram, Nusa Tenggara Barat, Indonesia;

⁴Departemen Farmakologi, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram, Nusa Tenggara Barat, Indonesia;

*Korespondensi:

Ngakan Putu Proudly Laksmana;
Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram;
oudylaksmana99@gmail.com

Diterima: 02-05-2022

Disetujui: 18-06-2022

Diterbitkan: 23-06-2022

waktu tempuh pada kelompok diabetes pada hari ke-14 dan 28 ($r=0,88$, $p<0,05$).

Simpulan: Kadar gula darah puasa berpengaruh

secara signifikan terhadap ekspresi GLUT4 neuron hipokampus pada tikus model.

Kata kunci: Diabetes mellitus, glukosa darah puasa, ekspresi GLUT4, model Hewan.

Sitasi Artikel ini: Laksmana, N.P.P., Lestari, R.V., Sahidu, M.G., Hunaifi, I., Harahap, H.S., Padauleng, N., Nurhidayati. 2022. Pengaruh kadar gula darah puasa terhadap ekspresi *Glucose transporter type-4* (GLUT4) neuron hipokampus pada tikus model diabetes. *Intisari Sains Medis* 13(2): 321-327. DOI: 10.15562/ism.v13i2.1386

PENDAHULUAN

Diabetes mellitus merupakan suatu penyakit yang ditandai dengan meningkatnya kadar glukosa dalam darah hal ini terjadi akibat kerusakan sel beta pankreas sehingga tidak mampu memproduksi cukup insulin atau ketika tubuh tidak dapat menggunakan insulin yang dihasilkan secara efektif.¹ Insulin adalah hormon yang disekresikan oleh sel beta pankreas yang berperan dalam mengatur kadar glukosa darah dengan cara memfasilitasi penyerapan glukosa pada jaringan tubuh, mengatur metabolisme karbohidrat.² Kerusakan sel beta pankreas menyebabkan gangguan sekresi hormon insulin sehingga kadar glukosa dalam darah meningkat atau disebut hiperglikemia.³

Prevalensi diabetes mellitus (DM) di dunia secara global mengalami peningkatan tiap tahunnya, pada tahun 2014 diperkirakan 422 juta (8,5%) orang dewasa menderita DM.⁴ Di Indonesia, menurut data riskesdas 2018 menunjukkan peningkatan angka prevalensi DM cukup signifikan yaitu dari 6,9% (Riskesdas) yaitu dari 6,9% di tahun 2013 menjadi 8,5% di tahun 2018, sehingga estimasi jumlah penderita di Indonesia mencapai lebih dari 16 juta orang yang kemudian berisiko terkena penyakit lain.^{5,6} Peningkatan prevalensi diabetes mellitus terjadi seiring dengan perubahan pola hidup masyarakat berkaitan dengan pola pemilihan jenis makanan, kurangnya aktivitas fisik, konsumsi alkohol dan kebiasaan merokok.^{4,7}

Diabetes mellitus dapat menimbulkan beberapa komplikasi serius salah satunya gangguan fungsi kognitif. Keadaan hiperglikemia pada Diabetes mellitus dikaitkan dengan kerusakan struktur otak yang dapat menimbulkan gangguan

fungsi kognitif, hal ini dikarenakan keadaan hiperglikemia tersebut dapat menginduksi aktivasi pembentukan *Reactive Oxygen Stress* (ROS) dan mengaktifasi apoptosis neuronal yang akan mengarah pada kerusakan struktur dan jaringan pada otak.⁸ Hippocampus merupakan salah satu bagian otak berperan penting dalam pembentukan memori, perilaku emosional, adaptif, dan reproduksi, sangat sensitif terhadap gangguan metabolisme termasuk diabetes mellitus.⁸

Secara patofisiologi keadaan hiperglikemia pada kondisi diabetes timbul ketika penurunan fungsi sel beta pankreas, yang mengakibatkan penurunan sekresi insulin sehingga terdapat ketidakseimbangan produksi glukosa dan asupan glukosa sebagai sumber dari penyerapan glukosa yang distimulasi insulin dalam jaringan target, terutama otot rangka resistensi terhadap aktivitas insulin terhadap perubahan homeostasis glukosa darah.⁹ Secara fisiologi normal manusia sangat bergantung terhadap kontrol dari kadar gula darah puasa yang ketat dan peningkatan kadar gula darah yang berkepanjangan merupakan tanda dari gejala diabetes mellitus¹⁰ Kadar gula darah puasa merupakan salah satu indikator diagnosis dari diabetes mellitus.¹¹ Diabetes mellitus dapat diagnosis apabila kadar gula darah puasa lebih dari 126 mg/dl.¹² Peningkatan kadar gula darah puasa sering diasosiasikan dengan penurunan fungsi kognitif dan dapat menjadi salah satu marker dalam menilai gangguan fungsi kognitif.¹³

Pada kondisi normal masuknya glukosa ke dalam sel diatur oleh insulin dan kecepatan transpor glukosa melalui suatu protein spesifik yang berikatan pada membran plasma yaitu glukosa transporter (GLUT). GLUT sebagai

protein transporter yang sudah diketahui dan dikenal dengan baik sebagai transporter glukosa adalah bentuk GLUT 1 sampai GLUT 14.¹⁴ GLUT 4 merupakan suatu protein transporter yang berperan dalam penyerapan glukosa pada darah ke dalam sel.¹⁵ Insulin merupakan regulator utama aktivitas protein GLUT4. Peningkatan kadar insulin akibat tingginya kadar glukosa darah akan menginduksi peningkatan ekspresi GLUT4 di hippocampus.¹⁶ Ekspresi GLUT 4 pada neuron hippocampus dapat menjadi salah satu indikator penilaian dampak diabetes mellitus terhadap fungsi kognitif.¹⁵

Teori yang dikemukakan oleh Alquier *et al.*¹⁶, menyatakan peningkatan kadar glukosa akan menyebabkan peningkatan sekresi hormon insulin yang memungkinkan terjadinya peningkatan ekspresi GLUT4.¹⁶ Sebaliknya, apabila kadar glukosa darah mengalami penurunan yang diikuti penurunan kadar insulin akan menurunkan ekspresi GLUT4. Penelitian dari Vanucci *et al.*¹⁷, menunjukkan kondisi hiperglikemia pada diabetes mellitus akibat kerusakan sel beta pankreas menunjukkan penurunan ekspresi GLUT4. Mengingat kontrol kadar gula darah puasa yang normal sangat penting bagi tubuh dan peningkatan kadar gula darah puasa dikaitkan dengan gangguan fungsi kognitif dan menjadi marker dalam menilai gangguan fungsi kognitif.¹³ Serta satu penelitian menunjukkan ekspresi GLUT4 menurun pada kondisi terjadinya peningkatan kadar gula darah puasa pada penyakit DM.¹⁷ Berdasarkan latar belakang yang diuraikan peneliti bertujuan untuk mengetahui pengaruh kadar gula darah puasa terhadap ekspresi GLUT4 neuron hipokampus pada tikus model diabetes yang diinduksi STZ dan NA.

METODE

Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan studi eksperimental dengan menggunakan data sekunder dari penelitian sebelumnya dengan desain penelitian *posttest only control group design*. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh kadar gula darah puasa terhadap ekspresi GLUT4 neuron hipokampus pada tikus model diabetes yang diinduksi STZ dan NA. Penelitian ini menggunakan 16 ekor tikus putih sebagai hewan coba. Tikus putih nantinya akan dibagi kedalam empat kelompok yakni dua kelompok kontrol dan dua kelompok perlakuan. Pada kelompok kontrol tikus nantinya akan terbagi menjadi 2 kelompok yakni A0 kelompok kontrol yang akan diterminasi pada hari ke-14 dan B0 yakni kelompok perlakuan yang akan diterminasi pada hari ke-28. Pada Kelompok perlakuan tikus diinduksi DM dengan injeksi STZ 70 mg/kgBB dan NA 110 mg/kgBB dengan injeksi secara intraperitoneal. Kelompok perlakuan terbagi dalam dua kelompok yakni A1 kelompok perlakuan yang diterminasi pada hari ke-14 dan B1 kelompok perlakuan yang akan diterminasi pada hari ke-28.^{18,19}

Model Hewan Coba

Penelitian ini menggunakan tikus putih (*Rattus novgicus*) strain wistar jantan, berusia 2-3 bulan, sehat tanpa cacat fisik dan memiliki berat badan 200-300 gram dan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Prosedur Induksi DM

Delapan ekor tikus yang terbagi dalam kelompok perlakuan akan diinduksi DM dengan injeksi dosis tunggal STZ 70mg/kgBB dan NA 110mg/kgBB secara intraperitoneal yang nantinya kondisi hiperglikemi akan dilakukan pengukuran gula darah tikus >72 jam pasca injeksi dengan menggunakan *glucometer* yang dilakukan di Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Mataram.

Prosedur Pemeriksaan Sampel Darah

Kondisi hiperglikemik dapat dinilai dengan pemeriksaan kadar glukosa darah puasa menggunakan glukometer 8 jam pada kondisi tikus dipuasakan atau

tidak diberi makan. Pengambilan sampel darah dilakukan dengan mengambil sampel darah dari ekor tikus dan diukur menggunakan *glucometer*.¹⁹

Prosedur Pemeriksaan jaringan Hipokampus

Proses terminasi dilakukan dengan menginjeksikan ether dosis letal pada hewan coba. Pada penelitian ini injeksi dilakukan pada hari ke-14 dan ke-28. Pengambilan sampel jaringan hipokampus dilakukan dengan membuka bagian tulang kranium. Sampel kemudian difiksasi dalam larutan PBS 10% untuk

$$\% \text{ sel imunopositif} = \frac{\text{jumlah sel imunopositif} \times 100}{\text{total jumlah sel imunopositif dan sel imunonegatif}}$$

Metode Pengumpulan Data

Penelitian ini adalah menggunakan data sekunder yang diperoleh melalui penelitian tikus mengenai ekspresi neuron GLUT 4 Universitas Mataram pada tahun 2019 – 2020 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Analisis Data

Data yang diperoleh melalui intensitas ekspresi GLUT4 neuron hippocampus. Semua data diolah menggunakan program analisis statistik SPSS versi 22. Data kemudian dilakukan uji normalitas dengan menggunakan *Shapiro-Wilk*. Jika distribusi data yang diperoleh normal, maka dapat dilanjutkan analisis hasil dengan uji parametrik. Uji statistik yang digunakan untuk membandingkan antar variabel tersebut adalah uji *t-test*. Korelasi antar variabel dapat dianalisis menggunakan uji statistik *Pearson*.

HASIL

Kadar Gula Darah Puasa pada Setiap Kelompok Perlakuan

Total 16 Tikus Wistar yang termasuk dalam penelitian ini, Adapun data karakteristik yang terkumpul adalah sebagai berikut.

Berdasarkan pada tabel 1 diperoleh perbedaan rata-rata GDP antar kelompok A diperoleh 157 mg/dl, sedangkan pada kelompok B diperoleh sebesar 333,75 g/dl. Sehingga diperoleh pada kelompok perlakuan selama 28 hari memiliki nilai GDP tertinggi dan juga perbedaannya dengan kelompok kontrol.

dilakukan pemeriksaan imunohistokimia yang dilakukan di Laboratorium Biologi dan Sel Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada. Setelah dilakukan metode imunohistokimia masing-masing irisan sampel jaringan otak bagian hipokampus, dilakukan kuantifikasi tingkat ekspresi GLUT4 dengan pemeriksaan pada tiga lapang padang perbesaran total 400x. Penghitungan jumlah rerata persentase sel imunopositif pada tiap kelompok didapatkan dari jumlah persentase sel imunopositif pada tiap kelompok dari 2 orang pengamat dibagi 2.

Berdasarkan hasil uji normalitas diperoleh data terdistribusi normal ($p > 0,05$) maka untuk uji hipotesis yang digunakan adalah uji T *independent*.

Adapun dari hasil pemeriksaan diperoleh dari rerata kadar glukosa darah puasa (Tabel 2) pada kelompok A0-A1 diperoleh perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$). Sedangkan perbedaan rerata kelompok B0-B1 diperoleh hasil yang signifikan. Pada kelompok perlakuan A1-B1 pada GDP ditemukan tidak ada perbedaan yang signifikan.

Ekspresi GLUT4 Neuron Hipokampus pada Setiap Kelompok Perlakuan

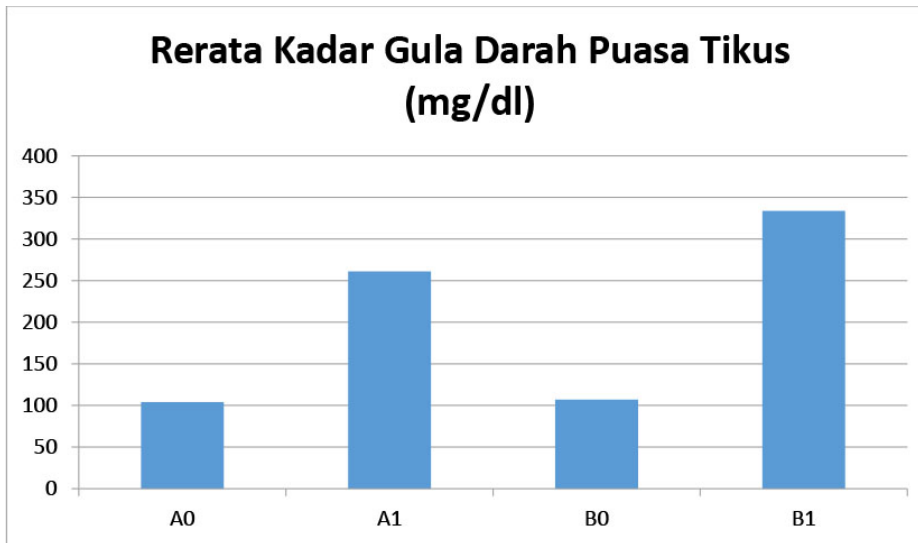
Berdasarkan pada Tabel 3 diperoleh perbedaan rata-rata ekspresi GLUT-4 antar kelompok A diperoleh 28,69%, sedangkan pada kelompok B diperoleh sebesar 33,96%. Sehingga diperoleh pada kelompok perlakuan selama 14 hari memiliki ekspresi GLUT-4 tertinggi namun kelompok perlakuan selama 28 hari memiliki perbedaan ekspresi tertinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol.

Berdasarkan hasil uji normalitas diperoleh data terdistribusi normal ($p > 0,05$) maka untuk uji hipotesis yang digunakan adalah uji T *independent*.

Adapun dari hasil pemeriksaan diperoleh dari rerata ekspresi GLUT4 neuron hipokampus (Tabel 4) pada kelompok A0-A1 diperoleh perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$). Sedangkan perbedaan rerata kelompok B0-B1 diperoleh hasil yang signifikan. Pada

Tabel 1. Karakteristik Rerata Kadar Gula Darah Puasa Tikus pada Setiap kelompok.

Kelompok	n (16)	Rerata±S.D. (mg/dl)	Min-Maks. (mg/dl)
A0	4	104,25±19,26	81-126
A1	4	261,00±70,63	187-357
B0	4	107,50±27,64	75-139
B1	4	333,75±95,71	242-441

**Gambar 1.** Gambaran rerata kadar gula darah puasa tikus pada setiap kelompok.**Tabel 2.** Uji Perbedaan Rerata antar Kelompok Perlakuan pada Gula Darah Puasa.

Kelompok Perlakuan	Beda Rerata±S.D. (mg/dl)	P
A0 A1	156,75±36,60	0,005*
B0 B1	226,25±49,81	0,004*
A1 B1	72,75±59,47	0,267

*Nilai signifikan $p < 0,05$.

Tabel 3. Karakteristik ekspresi GLUT-4 pada setiap kelompok perlakuan.

Kelompok	n (16)	Rerata (%)
A0	4	23,25±14,48
A1	4	51,94±8,99
B0	4	9,17±5,08
B1	4	43,13±13,24

Tabel 4. Uji Perbedaan Rerata antar Kelompok Perlakuan pada Ekspresi GLUT4.

Kelompok Perlakuan	Rerata (%)	P
A0 A1	28,40±8,51	0,016*
B0 B1	33,96±7,09	0,003*
A1 B1	8,81±8,00	0,313

*Nilai signifikan $p < 0,05$.

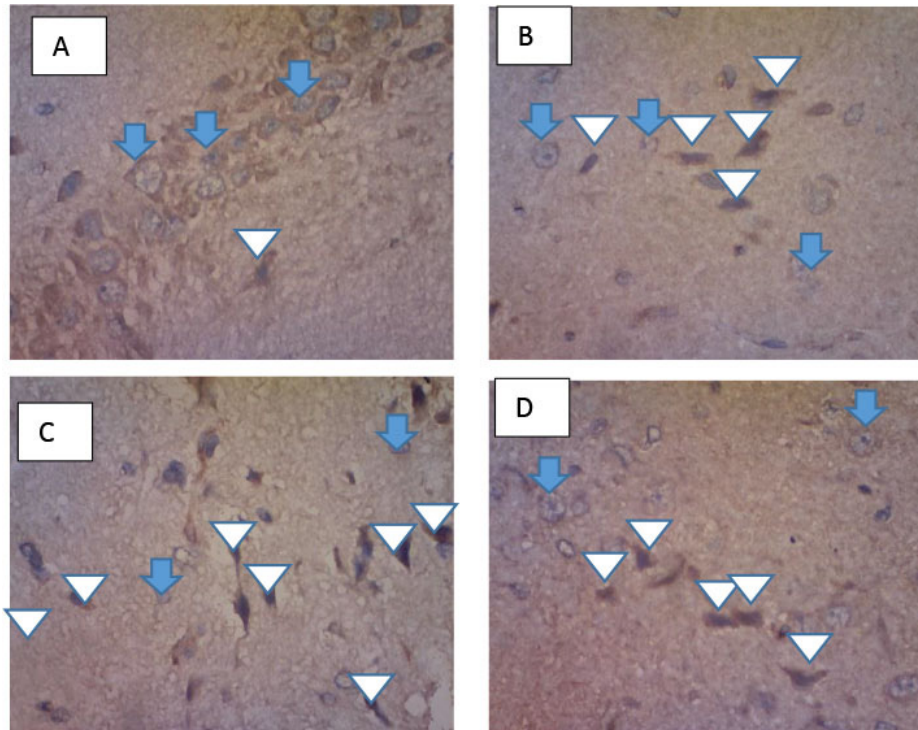
kelompok perlakuan A1-B1 ekspresi GLUT4 neuron hipokampus ditemukan tidak ada perbedaan yang signifikan.

Korelasi antara Kadar Gula Darah Puasa dan Ekspresi GLUT4 Neuron Hipokampus

Uji Korelasi Pearson antara hasil rerata kadar gula darah puasa dan rerata ekspresi GLUT4 Neuron hipokampus dilakukan yang digunakan untuk mengetahui korelasi antar dua variable. Hasil korelasi Pearson tersedia pada Tabel 5. Diperoleh dari hasil tersebut adalah bahwa setiap kelompok memiliki hasil yang signifikan, dengan nilai korelasi yang kuat antara GDP dan ekspresi GLUT-4 ($r=0,88$, $p < 0,05$).

PEMBAHASAN

Menurut studi gangguan fungsi kognitif merupakan salah satu faktor resiko yang timbul akibat diabetes melitus. Untuk mempelajari patogenesis terjadinya gangguan fungsi kognitif yang terjadi akibat diabetes melitus penelitian-penelitian mengenai hewan coba model diabetik masih dilakukan sampai saat ini, ini mencakup studi untuk membuat model hewan diabetes yang sesuai dan menentukan biomarker yang diekspresikan oleh struktur otak yang berperan dalam membentuk fungsi kognitif yang dipengaruhi oleh diabetes. termasuk diantaranya adalah penelitian dalam hal pembuatan hewan model diabetik yang sesuai dan penentuan biomarker yang diekspresikan oleh struktur otak yang berperan membentuk fungsi kognitif yang perubahannya dipengaruhi oleh penyakit diabetes melitus.^{17,20} Teknik induksi diabetes mellitus pada hewan coba dengan injeksi STZ dosis tunggal pada hewan coba merupakan teknik yang paling sering digunakan dari berbagai teknik untuk menginduksi diabetes pada model hewan coba. Induksi diabetes melitus pada hewan coba dengan menggunakan injeksi STZ dosis tunggal lebih sederhana, kondisi hiperglikemia yang ditimbulkan dengan teknik ini cepat yakni kadar gula darah sudah meningkat dua hari pasca injeksi serta kerusakan yang timbulkan selektif pada sel pankreas. Hasil dari penelitian terdapat peningkatan kadar gula darah puasa pada hari ke-14



Gambar 2. Ekspresi GLUT4 pada setiap kelompok perlakuan; A: A0, B: B0, C: A1, dan D: B1.

Tabel 5. Uji Korelasi Pearson.

Gula Darah puasa (GDP) Rerata±S.D. (g/dl)	Ekspresi GLUT-4 (%)	R	P
201,63±116,38	31,95±19,89	0,808	0,001*

*Nilai signifikan $p < 0,05$.

dengan rerata 261 g/dl, tikus kelompok diabetik pada pengamatan hari ke-28 mengalami kondisi hiperglikemia yang meningkat secara bermakna dengan rerata 333,75 g/dl. Kondisi hiperglikemia pada hewan coba diakibatkan pemberian STZ yang merusak sel beta pankreas dengan mekanisme kerusakan DNA yang distimulasi oleh aktivasi PARP-1 [(poly(ADPribose) polymerase-1)] yang berlebihan, aktivasi ROS dan NO.²¹ Maka dari itu, injeksi STZ dosis tunggal pada hewan model diabetes pada studi ini sudah sesuai dan dapat dilanjutkan untuk menilai fungsi hipokampus yang berperan penting dalam fungsi kognitif pada kondisi hiperglikemia. Untuk melindungi sebagian sel beta pankreas dari kerusakan total pasca injeksi STZ maka dalam penelitian ini dilakukan pemberian nicotinamid yang memberikan efek proteksi melalui

mekanisme antioksidan.^{22,23}

Studi oleh Harahap *et al.*²⁴ melaporkan bahwa pemberian nicotinamid dan injeksi STZ memiliki pengaruh dalam menginduksi DM pada tikus, hasil yang dilaporkan menunjukkan signifikansi peningkatan dari kadar GDP dibandingkan kelompok kontrol setelah 14 hari pemberian. Penelitian kami menunjukkan hasil serupa dan diperoleh peningkatan GDP yang signifikan terjadi pada hari ke 28. Penelitian serupa oleh Reno *et al.*¹⁸ menunjukkan bahwa tikus yang diinduksi oleh *streptozotocin* menunjukkan hasil yang signifikan terhadap peningkatan dari GDP. Sehubungan dari peningkatan GDP ini berpengaruh terhadap kontrol insulin dari otak. Berdasarkan dari Leary *et al.*,¹⁸ menunjukkan bahwa adanya hubungan kejadian resistensi insulin dengan regulasi transporter di otak khususnya pada

hipotalamus (GLUT-4).²⁵

Studi Vannucci *et al.*¹⁷ menunjukkan bahwa tingginya ekspresi GLUT-4 pada hewan coba tikus yang diinduksi DM dengan STZ.¹⁷ Berbagai studi menunjukkan GLUT4 merupakan protein yang berperan dalam menjaga fungsi kognitif pada kondisi hiperglikemia yang diekspresikan hipokampus dan berperan penting dalam pembentukan memori, dimana fungsi dan ekspresi dari GLUT4 dipengaruhi insulin.²⁵ Penelitian ini merupakan studi eksperimental yang bertujuan menilai ekspresi GLUT4 pada neuron hipokampus pada tikus model diabetes melitus dalam kondisi hiperglikemia. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa ekspresi GLUT-4 neuron hipokampus pada kelompok diabetik meningkat secara signifikan pada pengamatan minggu ke-14, dan terlihat juga pada minggu ke-28 dibandingkan dengan kelompok kontrol. Hasil tersebut serupa dengan penelitian Harahap *et al.*²⁴ menunjukkan hubungan yang bermakna akan ekspresi GLUT-4 pada tikus pada hari ke 14. Reno *et al.*¹⁸, menunjukkan bahwa ekspresi GLUT-4 neuron sangat tinggi pada tikus dengan DM. Namun, penelitian ini menunjukkan bahwa tidak ditemukan adanya perbedaan yang bermakna pada kelompok DM pada tikus hari ke 14 dan hari ke 28. Pada waktu pengamatan yang sama, seperti yang telah dijelaskan sebelumnya, baik pada hari ke-14 maupun 28, tikus kelompok diabetik masih menunjukkan kondisi hiperglikemia. GLUT-4 merupakan protein transporter dimana hanya insulin sebagai regulator utama yang dihasilkan oleh sel beta pankreas, hasil penelitian ini kemungkinan terjadi adanya efek proteksi terhadap sebagian sel beta pankreas akibat pemberian nicotinamid sehingga tidak rusak setelah injeksi STZ atau melalui proses regenerasi secara parsial dari sel beta pankreas, baik karena sel beta pankreas yang tidak rusak setelah injeksi STZ yang masih bertahan dan berfungsi dengan normal atau dari pertumbuhan precursor menjadi sel beta pankreas yang baru dan berfungsi dengan normal kembali, namun tidak cukup secara signifikan untuk menurunkan kadar gula darah puasa.²⁵⁻²⁸ Nicotinamid sendiri menunjukkan adanya efek proteksi terhadap STZ melalui dua mekanisme yakni

dengan menghibisi stimulasi berlebihan dari PARP-1 atau dengan meningkatkan konsentrasi dari NAD⁺ sehingga mampu mencegah kerusakan dari sel beta pankreas.²¹ Penelitian dari Zhang Y *et al.*²³ menunjukkan bahwa terdapat sel beta pankreas yang masih bertahan hidup setelah injeksi STZ serta menunjukkan adanya proses regenerasi sel-sel pada pankreas setelah injeksi. Penelitian dari Cheng Y *et al.*²² juga menunjukkan adanya aktivitas dari sel-sel progenitor dari sel beta pankreas yang meningkat 14% dari normalnya.

Meningkatnya kadar insulin akibat tingginya kadar glukosa darah akan menyebabkan terjadinya peningkatan ekspresi GLUT4 di jaringan otak. Sebaliknya, penurunan kadar insulin akan menurunkan ekspresi GLUT4. Hal ini menunjukkan adanya korelasi yang jelas antara kadar insulin dalam sirkulasi darah dan ekspresi protein GLUT4.¹⁶ Dengan demikian pada kondisi diabetes tipe 1 dimana kadar glukosa darah tinggi dan produksi insulin rendah, maka seharusnya ekspresi GLUT4 pada neuron hipokampus rendah akibat ketidakmampuan sel beta pankreas dalam memproduksi insulin namun dalam penelitian ini ekspresinya tetap tinggi akibat adanya efek proteksi dari nicotinamid dan regenerasi parsial dari sel beta pankreas yang memungkinkan produksi insulin tetap terjadi sehingga ekspresi GLUT4 tetap ada.^{27,28} Sehingga perlu penelitian lanjutan yang disertai pemeriksaan kadar insulin plasma dan pemeriksaan histopatologi jaringan pankreas pada pengamatan hari ke-14 dan 28, untuk mengevaluasi proses regenerasi pankreas dan telah terjadi produksi insulin yang memiliki korelasi yang bermakna dengan peningkatan ekspresi GLUT4 tersebut.

SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan bahwa dapat kadar gula darah puasa (GDP) berpengaruh secara signifikan terhadap ekspresi GLUT4 neuron hipokampus pada tikus model diabetes yang diinduksi STZ dan NA. Ekspresi GLUT4 neuron hipokampus pada tikus kelompok perlakuan lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol baik pada hari ke-14 dan hari ke-28.

PERSETUJUAN ETIKA PENELITIAN

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik dari Komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Universitas Mataram dengan Nomer: No: 065UN18.F7/ETIK/2022

PENDANAAN

Penelitian ini tidak memperoleh pendanaan dari pihak manapun.

KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan.

KONTRIBUSI PENULIS

Seluruh penulis memiliki kontribusi dalam penyusunan dan penulisan artikel penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kharroubi AT, Darwish HM. Diabetes mellitus: The epidemic of the century. *World J Diabetes* 6 (6): 850–867.
2. Wilcox G. Insulin and insulin resistance. *Clinical biochemist reviews*. 2005;26(2):19.
3. Kahanovitz L, Sluss PM, Russell SJ. Type 1 diabetes—a clinical perspective. *Point of care*. 2017 Mar;16(1):37.
4. WHO. Global report on diabetes. 2016; 978:92–4. Available at: http://www.who.int/about/licensing/copyright_form/index.html%0Ahttp://www.who.int/about/licensing/.
5. RISKESDAS. Riset Kesehatan Dasar 2013. 2013. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI.
6. RISKESDAS. Riset Kesehatan Dasar. 2018. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI.
7. Brunetti L, Kalabalik J. Management of type-2 diabetes mellitus in adults: focus on individualizing non-insulin therapies. *Pharmacy and therapeutics*. 2012;37(12):687.
8. Sadeghi A, Hami J, Razavi S, Esfandiary E, Hejazi Z. The effect of diabetes mellitus on apoptosis in hippocampus: cellular and molecular aspects. *International journal of preventive medicine*. 2016;7.
9. Baynes HW. Classification, pathophysiology, diagnosis and management of diabetes mellitus. *J diabetes metab*. 2015 May 1;6(5):1-9.
10. Zhang H, Ni J, Yu C, Wu Y, Li J, Liu J, Tu J, Ning X, He Q, Wang J. Sex-based differences in diabetes prevalence and risk factors: a population-based cross-sectional study among low-income adults in China. *Frontiers in Endocrinology*. 2019;658.
11. Sudoyo, Aru W, *et al*. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. 2014; Jilid I Edisi VI. Jakarta: Interna Publishing 2014.
12. American Diabetes Association. Updates to the Standards of Medical Care in Diabetes-2018.

- Diabetes Care*. 2018; 41(9):2045–2047. <https://doi.org/10.2337/dc18-su09>
13. Liu Z, Zaid M, Hisamatsu T, Tanaka S, Fujiyoshi A, Miyagawa N, Ito T, Kadota A, Tooyama I, Miura K, Ueshima H. Elevated fasting blood glucose levels are associated with lower cognitive function, with a threshold in non-diabetic individuals: a population-based study. *Journal of epidemiology*. 2020;30(3):121-7.
 14. Long W, Cheeseman CI. Structure of, and functional insight into the GLUT family of membrane transporters. *Cell Health Cytoskeleton* 7: 167–183.
 15. Shah K, DeSilva S, Abbruscato T. The role of glucose transporters in brain disease: diabetes and Alzheimer's disease. *International journal of molecular sciences*. 2012;13(10):12629-55.
 16. Alquier, Thierry & Leloup, Corinne & Anne, Lorsignol & Pénicaud, Luc. Translocable Glucose Transporters in the Brain: Where Are We in 2006?. *Diabetes*. 2006; 55. 10.2337/db06-S021.
 17. Vannucci, S. J., Koehler-Stec, E. M., Li, K., Reynolds, T. H., Clark, R., & Simpson, I. A. GLUT4 glucose transporter expression in rodent brain: effect of diabetes. *Brain research*. 1998; 797(1):1–11. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(98\)00103-6](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(98)00103-6)
 18. Reno, C. M., Puente, E. C., Sheng, Z., Daphna-Iken, D., Bree, A. J., Routh, V. H., Kahn, B. B., & Fisher, S. J. Brain GLUT4 Knockout Mice Have Impaired Glucose Tolerance, Decreased Insulin Sensitivity, and Impaired Hypoglycemic Counterregulation. *Diabetes*. 2017; 66(3): 587–597. <https://doi.org/10.2337/db16-0917>
 19. Harahap HS, Novrita Padauleng, Rizka Vidya Lestari, Nurhidayati Nurhidayati, Anak Agung Ayu Niti Wedayani, Putu Suwita Sari, Hifdzil Haq Muliyan, Ngakan Putu Proudly Laksmiana, Aliza Raudatin Sahly. The Effect Of Glut4 Expression In Hippocampal Neurons To Spatial Memory Of Diabetes- Induced Rattus Novergicus. *Malang Neurology Journal*.2021; 114-119.
 20. Hird, T. R., Pirie, F. J., Esterhuizen, T. M., O'Leary, B., McCarthy, M. I., Young, E. H., Sandhu, M. S., & Motala, A. A. Burden of Diabetes and First Evidence for the Utility of HbA1c for Diagnosis and Detection of Diabetes in Urban Black South Africans: The Durban Diabetes Study. *PLoS one*. 2016; 11(8): e0161966. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161966>
 21. Kishore L, Kajal A, Kaur N. Role of Nicotinamide in Streptozotocin Induced Diabetes in Animal Models. *J Endocrinol Thyroid Res*; 2017. 2(1):555577. DOI: 10.19080/jetr.2017.02.555577
 22. Cheng Y, Kang H, Shen J, Hao H, Liu J, Guo Y, Mu Y, Han W. Beta-cell regeneration from vimentin+/MafB+ cells after STZ-induced extreme beta-cell ablation. *Scientific reports*. 2015;5(1):1-2.
 23. Zhang Y, Zhang Y, Bone RN, Cui W, Peng JB, *et al*. (2012) Regeneration of Pancreatic Non-β Endocrine Cells in Adult Mice following a Single Diabetes-Inducing Dose of Streptozotocin. *PLOS ONE* 7(5): e36675. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036675>

24. Harahap HS, Padauleng N, Nurhidayati N, Ekawanti A. Ekspresi GLUT4 pada Neuron Hipokampus Rattus novergicus Diabetik yang Diinjeksi Streptozotocin dan Nicotinamide. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*. 2019;30(3):197-201.
25. Pearson-Leary, J., & McNay, E. C. Novel Roles for the Insulin-Regulated Glucose Transporter-4 in Hippocampally Dependent Memory. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2016;36(47):11851-11864. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1700-16.2016>
26. Satyarsa ABS. Potential effects of alkaloid vindolicine substances in tapak dara leafs (*Catharanthus roseus* (L.) G. Don) in reducing blood glucose levels. *Journal of Medicine and Health*. 2019;2(4):1009-19. <https://doi.org/10.28932/jmh.v2i4.1057>
27. Jasmin, Shahana & Ali, Mohammad & Ferdous, Mokerroma & Arslan, M. & Biswas, Subrata. Glucose transporter 4 gene expression in peripheral blood leukocytes in type 2 diabetes mellitus. *Bangabandhu Sheikh Mujib Medical University Journal*. 2019;12:19-24. 10.3329/bsmmuj.v12i1.40467
28. Wedayani AA, Harahap HS. Korelasi Antara Ekspresi Glut4 Neuron Hipokampus Dan Travel Time Tikus Model Diabetes Tipe 2 Pada Pemeriksaan Morris Water Maze Dengan Waktu Pengamatan Yang Berbeda. *Jurnal Kedokteran*. 2020;9(1):13-22.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution