

## RESEARCH ARTICLE

### EFEK ASAM ALFA LIPOAT PADA KADAR MDA DAN HISTOLOGI OTAK DIABETES MELLITUS TIPE 1

#### *EFFECT OF ALPHA LIPOIC ACID ON MDA LEVELS AND HISTOLOGY OF BRAIN IN TYPE 1 DM*

*Rania Arif Mahfud\*, Diana Lyrawati\*, Imam Sarwono\*\**

\*Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang, Indonesia

\*\*Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang, Indonesia

pISSN : 2407-6724 • eISSN : 2442-5001 • <http://dx.doi.org/10.21776/ub.mnj.2017.003.01.5> • MNJ.2017;3(1):23-29

• Received 23 February 2017 • Reviewed 1 March 2017 • Accepted 9 March 2017

#### ABSTRAK

**Latar belakang.** Diabetes neuropaty dapat mempengaruhi sel pyramidal dan sel neuron di hippocampus. Asam alfa lipoat (ALA) efektif terhadap kondisi patologis yang disebabkan oleh termasuk pada otak.

**Tujuan.** Menginvestigasi efek ALA terhadap stres oksidatif otak tikus yang diinduksi diabetes mellitus.

**Metode.** *True experimental design* dan *Posttest Only Control Group*. 30 ekor tikus (*Rattus norvegicus* galur *wistar*) dibagi menjadi lima kelompok secara acak yaitu: tikus normal tanpa perlakuan ALA (NTA), DM tanpa perlakuan ALA (DTA), tikus diabetes dengan ALA dosis 80 mg, 200mg, dan 500 mg/kg/hari.. Induksi diabetes pada tikus dilakukan intraperitoneal dosis tunggal streptozotocin 60 mg/kg berat badan. Kadar malondialdehid (MDA) pada otak diukur melalui metode spektrofotometri. Struktur otak (sel pyramidal di hippocampus) diuji setelah diwarnai dengan hematoksilin dan eosin.

**Hasil.** Kadar MDA pada DTA, DA80 dan DA200 lebih besar daripada kadar MDA pada kelompok NTA, namun tidak signifikan secara statistic pada kadar MDA yakni memiliki nilai ( $p=0,260$ ). Uji korelasi *Pearson-Product Moment* menunjukkan hubungan positif yang lemah dan tidak signifikan ( $r = 0,327$ ) antara kelompok NTA, DA80, dan DA200 dengan kadar MDA. Tidak ada perbedaan struktur sel pyramidal yang berarti diantara NTA dan DTA.

**Simpulan.** Pemberian ALA selama 4 minggu belum menurunkan stres oksidatif pada otak tikus diabetes.

**Kata kunci:** Asam alfa lipoat, malondialdehid, sel pyramidal, hippocampus, diabetes neuropaty

#### ABSTRACT

**Background.** *Diabetic neuropaty is a condition that can affect pyramidal cells and neuronal cells in the hippocampus. Alpha lipoic acid is effective in pathological conditions where ROS (Reactive Oxygen Species) have been implicated, include in brain.*

**Objective.** *To investigate effects of ALA on oxidative stress in diabetic brain of male Wistar rats.*

**Methods.** *True experimental design and Posttest Only Control Group are used in this study. Thirty male rats were randomly divided into 5 groups: normal rats without ALA (NTA), diabetic rats without ALA (DTA), diabetic rats with ALA 80 mg, ALA dose 200 mg, and ALA dose 500 mg/kg/day. ALA therapy in mice conducted orally once a day. Diabetes was induced in rats by single intraperitoneal injection of streptozotocin (STZ) at 60 mg/kg body weight. The content of malondialdehyde (MDA) in the brain was measured by spectrophotometric assays. Brain structure (pyramidal cell in hippocampus) was assessed by staining with hematoxylin and eosin.*

**Results.** *MDA levels in the DTA, DA80 and DA200 is greater than the levels of MDA in the NTA group, but not statistically significant at the MDA values ( $p = 0,260$ ). Test-Product Moment Pearson correlation showed a weak positive relationship and not significant ( $r = 0,327$ ) between the groups of NTA, DA80 and DA200 with MDA. No differences pyramidal cell structure between NTA and DTA.*

**Conclusion.** *The treatment for 4 weeks with ALA had not reduced oxidative stress in diabetic brain.*

**Keywords:** *Alpha lipoic acid, malondialdehyde, Pyramidal cell, hippocampus, diabetic neuropaty*

## PENDAHULUAN

Diabetes mellitus merupakan sebuah gangguan metabolisme dari beberapa etiologi yang ditandai dengan hiperglikemia kronik dan dengan gangguan karbohidrat, lemak dan metabolisme protein akibat sekresi insulin yang inadkuat dan/atau menurunnya respon jaringan terhadap insulin sehingga terjadi hiperglikemia. Efek diabetes mellitus jangka panjang, dapat berupa disfungsi berbagai organ seperti mata, telinga, otak, jantung, pancreas, hepar dan lambung<sup>1</sup>. Pada kondisi diabetes mellitus erat kaitan antara hiperglikemia dan stres oksidatif. Stres oksidatif didefinisikan sebagai ketidakseimbangan antara oksidan dan antioksidan dalam mendukung oksidan dan dapat berpotensi menyebabkan kerusakan. Hal ini terlihat dalam patogenesis dan komplikasi diabetes mellitus. Dalam kaitan dengan diabetes komplikasi, ada bukti kuat untuk mendukung peran stres oksidatif pada kedua jenis diabetes mellitus. Bukti menunjukkan bahwa peningkatan spesies oksigen reaktif (ROS), yang menyebabkan stres oksidatif menjadi terakumulasi dalam organ tertentu (seperti mata, otak, jantung, pancreas, hepar dan ginjal) dimana mereka menyebabkan kerusakan atau toksisitas pada organ dan dapat juga menyerang neuropaty<sup>2</sup>.

*Malondialdehid* (MDA) merupakan produk sekunder dari peroksidasi lipid setelah terpapar ROS dan radikal bebas yang dapat digunakan sebagai indikator terjadinya kerusakan membran sel<sup>3</sup>. Hiperglikemi perlu diatasi dengan pemberian terapi antioksidan untuk mencegah peningkatan stress oksidatif. Asam alfa lipoat (ALA) telah banyak digunakan dalam pencegahan dan mengatasi komplikasi pada diabetes. Dosis ALA yang digunakan pada penelitian-penelitian sebelumnya berbeda-beda pada setiap organ yang diteliti. Belum ada penetapan dosis ALA yang digunakan untuk mencegah komplikasi pada semua organ.

Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan bahwa ALA dapat mencegah peningkatan stres oksidatif pada otak tikus diabetes mellitus tipe 1 dengan menggunakan tiga macam dosis untuk menilai peningkatan bobot otak, kadar MDA, dan perubahan histologi otak pada DM tipe 1.

## METODE PENELITIAN

### Kelompok Penelitian dan Induksi Diabetes

Subjek yang dipilih pada penelitian ini adalah 30 ekor tikus jantan (*Rattus novergicus*) galur Wistar, usia 75-90 hari. Induksi diabetes menggunakan streptozotocin 60 mg/kgBB satu kali injeksi secara intraperitoneal. Subjek dimasukkan ke dalam 5 kelompok yaitu kelompok NTA (normal), DTA (diabetes tanpa ALA), DA80 (diabetes+ALA 80 mg/kgBB/hari), DA200 (diabetes+ALA 200 mg/kgBB/hari), DA500 (diabetes+ALA 500 mg/kgBB/hari). Terapi ALA dilakukan selama 28 hari rute per oral.

### Penimbangan Bobot Otak

Otak tikus diambil dan ditimbang dengan timbangan (ketelitian 0,01 gram).

### Pemeriksaan Kadar MDA (Malondialdehid)

Pemeriksaan kadar MDA berdasarkan reaksi antara MDA dengan molekul TBA (*Thiobarbituric Acid*). Sampel otak 10 mg dicampurkan dengan Na thiobarbituric 1%, TCA 100%, dan HCl 1N yang diukur dengan spektrofotometri pada  $\lambda$  532 nm.

### Pengamatan Histologi Otak

Pengamatan histologi otak diidentifikasi dengan pewarnaan Hematoksilin dan Eosin 1% dengan ketebalan  $\pm$  3-5 mikron. Jaringan diproses dengan mesin *Tissue Tex Processor*.

### Analisis Statistika

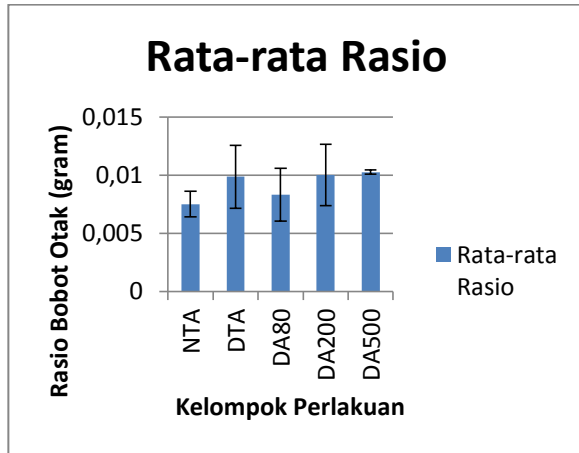
Data kadar MDA dan bobot otak yang didapatkan diekspresikan dalam mean *standard deviation* (SD). Analisa data dilakukan dengan uji *Anova One Way* untuk mengetahui perbedaan rata-rata kadar MDA dan bobot ginjal terhadap perlakuan. Hubungan perlakuan dengan kadar MDA dan bobot otak dianalisis menggunakan uji korelasi *Pearson Product Moment*. Hasil analisis dikatakan signifikan bila  $p \leq 0,05$ .

## HASIL PENELITIAN

Analisis statistik data rasio bobot otak terhadap berat badan tikus menunjukkan perbedaan rata-rata yang tidak signifikan ( $p = 0,245$ ). Uji korelasi *Pearson-Product Moment* menunjukkan korelasi positif lemah, namun tidak signifikan ( $r = 0,358$ ,  $p = 0,094$ ).

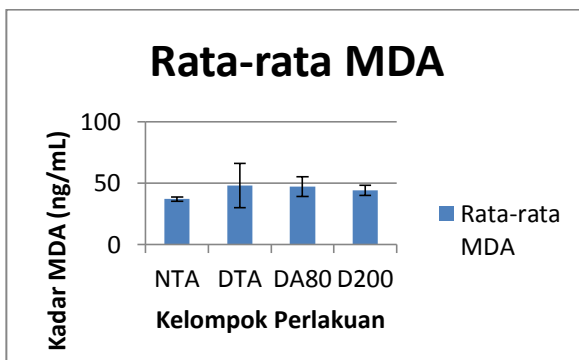
Data ditampilkan dalam rata-rata  $\pm$  standar deviasi. Kelompok perlakuan NTA menunjukkan rasio bobot otak terhadap berat badan paling rendah dibandingkan DTA, DA80, DA200, dan DA500. Rasio berat otak kelompok DTA, DA200, dan DA

500 tidak menunjukkan perbedaan sementara kelompok perlakuan NTA dengan DA80 memiliki Rasio bobot otak yang hampir sama. Data rasio bobot otak terhadap berat badan dapat dilihat pada gambar 1 berikut.



**Gambar 1.** Rasio Bobot Otak terhadap Berat Badan Tikus.

Analisis kadar MDA pada otak tikus menunjukkan perbedaan rata-rata yang tidak signifikan ( $p = 0,260$ ). Analisis korelasi *Pearson-Product Moment* menunjukkan korelasi positif yang lemah dan tidak signifikan ( $r = 0,327$ ;  $p = 0,148$ ). Data kadar MDA pada otak tikus dapat dilihat pada gambar 2 berikut.



**Gambar 2.** Kadar MDA pada Otak Tikus.

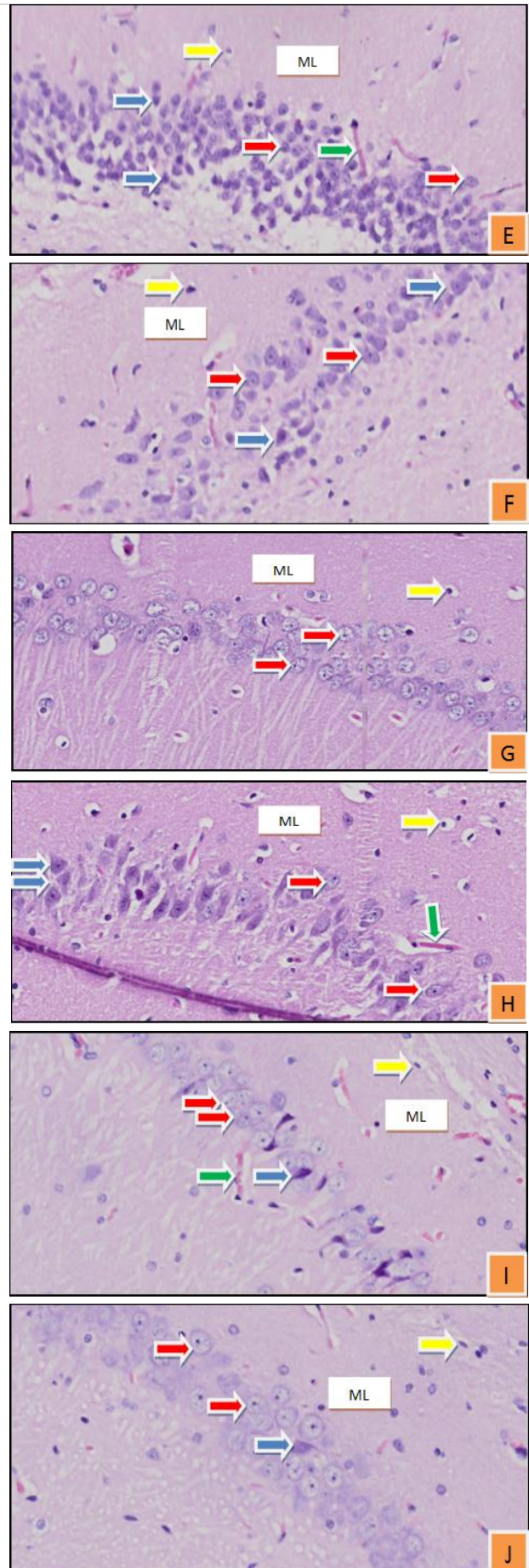
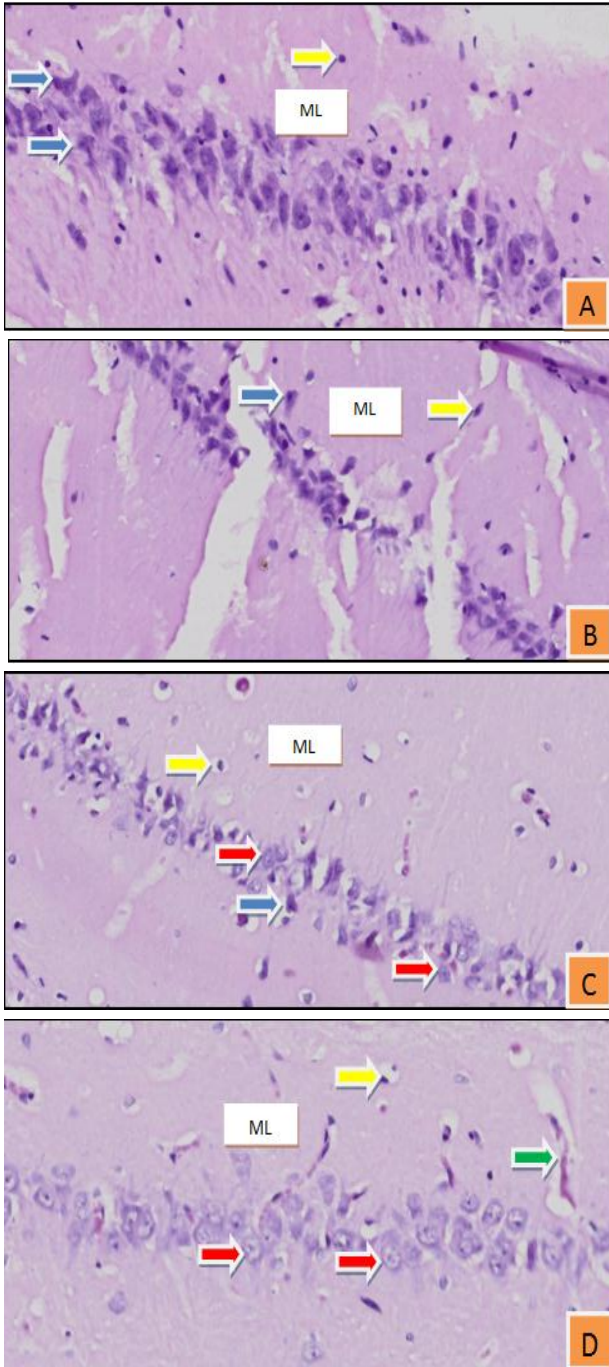
Data ditampilkan dalam rata-rata MDA  $\pm$  standar deviasi. Kadar MDA kelompok DA80 dan DA200 lebih rendah dibandingkan DTA, tetapi lebih tinggi dibandingkan NTA. Kadar MDA kelompok DA80 lebih tinggi bila dibandingkan DA200.

Pemeriksaan histologi dilakukan pada bagian hippocampus setelah dilakukan pewarnaan dengan hematoksilin dan eosin. Gambaran struktur otak kelompok NTA, DTA, DA80, DA200, dan DA500 dapat dilihat pada Gambar 3. Hasil pemeriksaan histologi hippocampus kelompok DTA menunjukkan adanya penurunan jumlah sel

piramidal pada bagian CA1 yang nantinya akan berpengaruh pada fungsi kognitif seperti penurunan memori dan juga pada DTA terlihat bahwa sel neuron berwarna lebih gelap dari kelompok NTA.

Hippocampus kelompok NTA bagian CA1 (A) dan CA3 (B). Bagian CA1 menunjukkan adanya sel piramidal  $\pm 28$  sel dan sel neuron berwarna agak gelap dengan jumlah yang terlihat sedikit dan struktur yang normal serta terdapat beberapa sel glia pada molecular layer. Bagian CA3 menunjukkan sel piramidal yang lebih sedikit dari pada di bagian CA1 dan sel glia yang terdapat di molecular layer pun hanya sedikit saja. Hippocampus kelompok DTA bagian CA1 (C) dan CA3 (D). Bagian CA1 menunjukkan adanya perubahan warna pada sel neuron yang terlihat lebih pucat serta terjadi penurunan jumlah sel piramidal menjadi  $\pm 15$  sel dan terlihat sel glia pada molecular layer yang lebih sedikit dari pada kelompok NTA. Bagian CA3 terlihat hanya ada sel neuron dengan warna pucat dan terdapat anak inti ditengah-tengah, tidak terlihat sel piramidal pada bagian ini dan hanya ada  $\pm 3-4$  sel glia di bagian molecular layer. Hippocampus kelompok DA80 bagian CA1(E) dan bagian CA3(F). Bagian CA1 ini tampak tidak terlihat jelas perbedaan antara sel neuron dengan sel piramidal, sel piramidal yang terlihat jelas hanya beberapa saja selebihnya terlihat sama antara sel neuron dengan piramidal sel dan tampak semuanya berwarna agak gelap. Pada CA1 terlihat beberapa blood vessel. Bagian CA3 ini dapat kita lihat bahwa sel neuron berwarna agak lebih pucat dan terlihat hanya ada 2 sel piramidal yang jelas dan terlihat 8 sel glia pada molecular layer dan juga terlihat adanya blood vessel. Hippocampus kelompok DA 200 bagian CA1(G) dan CA3(H). Bagian CA1 hanya terlihat neuronal sel saja, tidak tampak adanya sel piramidal pada bagian CA1 ini dan terlihat ada beberapa sel glia di pada molecular layer. Bagian CA3 terlihat ada  $\pm 6$  sel piramidal dan sel neuron dengan warna yang agak gelap serta beberapa sel glia pada molecular layer. Hippocampus kelompok DA500 bagian CA1(I) dan CA3(J). Pada bagian CA1 terlihat sekali sel neuron menjadi membesar dan warna terlihat sangat pucat, hal ini bisa dikarenakan terjadi karnaproses fiksasi yang mengakibatkan sel neuron menjadi pucat ataupun karena memang terjadi kerusakan pada sel neuron sehingga sel menjadi besar dan warna sangat pucat. Terlihat juga pada CA1 kelompok DA500

bahwa sel piramidal berwarna gelap dan dengan bentuk yang tidak normal sehingga dapat dikatakan sel piramidal mengalami disorganisasi. Blood vessel Nampak lebih banyak pada kelompok ini dan terdapat beberapa sel glia pada bagian molecular layer. Bagian CA3 juga hampir sama dengan bagian CA1 bahwa sel neuron tampak pucat dan membesar serta terlihat hanya ada 1 sel piramidal serta mengalami disorganisasi juga. Tampak pula sel glia di molecular layer.



Gambar 3. Hipocampus bagian CA1 dan CA3.





Gambaran histologi CA1 dan CA3 DTA hampir sama dengan NTA hanya saja pada DTA terlihat adanya penurunan sel piramidal pada bagian CA1 dan CA3 dan juga sel neuronal agak sedikit lebih pucat dibandingkan dengan NTA. Pada histologi DA 80 di bagian CA1 tidak terlihat begitu jelas perbedaan struktur antara sel neuron dengan sel piramidal sehingga tidak dapat mengamati secara jelas. Tetapi pada bagian CA3 terlihat 2 sel piramidal yang ini berarti sel piramidal pada kelompok DA 80 masih lebih banyak daripada sel piramidal CA3 pada kelompok DTA. Pada histology DA200 tidak terlihat sel piramidal di bagian CA1 tetapi dapat terlihat bahwa pada bagian CA3 terdapat 6 sel piramidal yang artinya sel piramidal pada kelompok DA200 ini masih lebih banyak daripada sel piramidal kelompok DA80. Pada histology DA 500 terlihat sel piramidal di CA1 dan CA3 yang mengalami disorganisasi dan juga sel neuron tampak sangat pucat sekali dan tampak membesar. Hal ini kemungkinan memang karena terjadinya toksisitas pada dosis 500 sehingga menyebabkan kerusakan pada sel neuron di otak dan kemungkinan yang kedua bisa karena proses fiksasi yang berlebihan sehingga dapat menyebabkan terjadinya pemudaran warna pada sel neuron.

Jumlah sel piramidal, sel neuron, dan sel glia pada masing-masing perlakuan dapat dilihat pada tabel berikut.

**Tabel 1.** Jumlah Sel

Kelompok Perlakuan	Σ sel piramidal di CA1	Σ sel piramidal di CA3	Σ sel neuron di CA1	Σ sel neuron di CA3	Σ sel glia di CA1	Σ sel glia di CA3
Nta	97	65	48	27	93	76
Dta	40	24	95	74	54	32
DA80	75	41	187	56	85	63
DA200	4	23	87	48	52	35
DA500	14 (rusak semua)	2 (rusak semua)	49	37	34	23

**DISKUSI**

Pada otak, radikal bebas dapat menyebabkan kerusakan pada sel CA1 dan CA3 lamina piramidalis *hippocampus*. Kerusakan yang terjadi dapat berupa pengurangan lengan dendrit neuron, atrofi dendrit neuron piramidalis, dan kematian neuron di *hippocampus* dan dapat juga terjadi penurunan jumlah lamina piramidal pada CA1 dan CA3<sup>4</sup>. Akibat kerusakan yang terjadi dan penurunan jumlah lamina piramidal inilah yang menyebabkan kemungkinan adanya penurunan bobot otak pada kondisi diabetes mellitus. Pada penelitian ini, bobot otak tidak significant antara satu kelompok dengan kelompok lain, sehingga masih belum jelas mengapa ada bobot otak yang mengalami penurunan dari normalnya dan karena juga tidak ada literature yang menyebutkan terjadinya penurunan bobot otak pada penyakit diabetes. Rasio bobot otak kelompok perlakuan DTA, DA80, DA200 dan DA500 semuanya lebih besar daripada rasio bobot otak kelompok perlakuan NTA.. Pada penelitian ini bobot yang paling besar ditunjukkan pada kelompok DA500 dan yang paling kecil ditunjukkan pada kelompok NTA. Seharusnya bila stress oksidative dapat mengurangi jumlah sel pyramidal maka pada kelompok DTA memiliki bobot yang paling kecil. Hal ini menunjukkan bahwa ALA tidak dapat mencegah penurunan bobot otak yang disebabkan oleh diabetes mellitus.

Malondialdehid (MDA) ialah produk akhir yang diterjadi melalui proses peroksidasi lipid. Pada keadaan diabetes, jumlah radikal bebas yang berlebihan dapat mengakibatkan peningkatan proses peroksidasi lipid sehingga produksi MDA juga meningkat. Pada penelitian ini, kadar MDA pada kelompok DTA menunjukkan hasil yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok NTA, DA80, dan DA200. Hal ini menunjukkan bahwa stres oksidatif pada kelompok DTA lebih besar dibandingkan dengan kelompok perlakuan yang lain pada kondisi diabetes mellitus. Pada kelompok perlakuan ALA mengalami penurunan kadar MDA. Penurunan kadar paling tinggi terjadi pada kelompok DA200. Hal ini mungkin disebabkan karena dosis 200mg menyebabkan kadar ALA yang mencapai otak lebih banyak daripada dosis 80 mg/kg sehingga mampu mengatasi ROS lebih baik dibandingkan dengan ALA dosis 80mg/kg. pada literature disebutkan bahwa prosentase ALA menembus otak melalui peroral hanya 0,01%-1%. ALA baik untuk mengatasi diabetic neuropaty pada

pemberian secara intravena, namun akan tidak akan memberikan efek yang berarti bila diberikan secara peroral<sup>5</sup> dan dapat dilihat juga pada hasil analisis statistika, tidak ada perbedaan rata-rata kadar MDA yang signifikan pada semua kelompok perlakuan. Uji korelasi juga menunjukkan hubungan positif yang lemah dan tidak signifikan antara kelompok perlakuan dengan kadar MDA. Hasil yang tidak signifikan disebabkan karena ALA yang diberikan secara oral tidak berpengaruh terhadap MDA di otak yang hanya mampu mencapai otak sebesar 0,01% saja. Pada banyak literature disebutkan ALA efektif mengurangi marker stress oksidatif pada tikus bila diberikan secara intra peritoneal ataupun secara intramuscular.

Pada penelitian Nickkander,dkk (2002) ALA efektif mengatasi stress oksidatif pada otak akibat diabetes mellitus pada dosis 20 mg/kg,50 mg/kg dan 100mg/kg yang diberikan secara intraperitoneal. Dalam waktu 1 bulan telah terlihat terdapat 50% penurunan dari kerusakan syaraf akibat diabetes mellitus dan ketiga dosis tersebut sama efektifnya dalam mengurangi kerusakan syaraf di otak<sup>6</sup>.

Menurut jurnal yang diterbitkan oleh *Oryza Oil* (2004) LD<sub>50</sub> dari ALA ialah pada dosis 405mg/kg berat badan pada tikus jantan,sehingga dapat dikatakan bahwa dosis ALA 500mg/kg berat badan merupakan dosis toksik<sup>7</sup> dan pada penelitian ini kelompok DA 500 tidak diukur kadar MDA nya karena jarak kematian tikus dengan terapi ALA sangat singkat maka tidak dapat memungkinkan untuk diukur dan dianalisis kadar dari MDA. Pengukuran kadar MDA pada sampel organ harus dilakukan segera setelah pembedahaan agar sampel organ dalam kondisi segar untuk menghindari *false positive* (positif palsu).

Hasil pengamatan histology otak di bagian hippocampus pada kelompok DTA mengalami penurunan jumlah sel pyramidal pada CA1 dan CA3 serta sel piramidal tampak berwarna lebih muda daripada kelompok NTA. Dan jumlah sel glia pada lapisan molekular pun mengalami penurunan serta terlihat sel neuron berwarna lebih pucat dari kelompok NTA.

*Hippocampus* merupakan bagian dari otak yang terletak di bagian medial lobus temporal<sup>8</sup>. *Hippocampus* termasuk kelompok arkitektur yang tersusun oleh tiga lapisan kelompok sel. Lapisan terluar disebut lamina polimorfik dan

lapisan terdalam disebut lamina molekularis, sedangkan di antara keduanya terdapat lamina piramidalis. Pada lamina piramidalis terdapat neuron piramidal yang berperan sebagai neuron utama di *hippocampus*<sup>9</sup>. Terdapat dua lapisan tipis neuron yang melipat satu sama lain, yaitu *gyrus dentatus* dan *cornu ammonis hippocampus*. *Cornu ammonis* terbagi menjadi empat bagian yaitu, CA1, CA2, CA3, dan CA4. Bagian terpenting dari bagian-bagian tersebut adalah CA1 dan CA3<sup>9</sup>. Pada sel pyramidal di CA1 terdapat plastic sinapsis yakni LTP dan LTD yang berperan dalam proses belajar dan memori,apabila ada kerusakan dibagian ini maka proses belajar dan mengingat akan terganggu juga.

Pada kelompok kelompok perlakuan DA500 dibagian CA1 dan CA3 terlihat sel neuron menjadi lebih besar dengan anak inti ditengah-tengah yang terlihat kecil dan warna yang terlihat lebih pucat. Hal ini bisa jadi menunjukkan adanya disorganisasi dari sel akibat toksisitas dari terapi ALA dengan dosis 500mg/kg berat badan,namun juga dapat disebabkan dari adanya proses fiksasi, proses fiksasi yang tidak baik akan membuat sel-sel terlihat sangat pucat. Pada kelompok perlakuan DA500 juga terlihat adanya kerusakan pada sel piramidal yakni sel piramidal bentuknya menjadi tidak beraturan dan warna sangat gelap serta tidak ada inti yang terlihat. Hal ini menunjukkan bahwa ALA pada dosis 500 memperburuk keadaan dari kondisi diabetes. Pada kelompok perlakuan DTA, DA80, DA200 dan DA500 juga terlihat terjadi penurunan sel glia pada molecular layer. Pada DA80 terlihat sel piramidal yang jauh lebih banyak daripada DA200 hal ini mungkin dapat disebabkan karena DA80 lebih bersifat neuroprotectif daripada DA200, karena menurut penelitian (Hale,2010) dengan pemberian ALA pada dosis 20mg/kgBB pada tikus secara intraperitoneal mampu memberikan efek neuroprotectif pada otak dan tidak menyebabkan tikus tersebut mati pada saat terapi. Pada penelitian ini dapat terlihat bahwa DA80 mampu memberikan efek proteksi terhadap sel piramidal sehingga mampu mempertahankan sel piramidal agar tidak mati. Pada DA200 dapat terlihat hanya sedikit saja sel piramidal yang mampu dipertahankan hal ini kemungkinan besar karena pada dosis 200 mg/kgbb tidak mampu membrikan efek neuroprotectif yang baik. Selain itu pada dosis DA80 terlihat sel glia yang lebih banyak, sel glia ini berperan baik secara fisiologis maupun patologis untuk mengatur pertumbuhan

dari susunan saraf pusat dalam hal mendukung proses metabolik dan trofik dari neuron serta aktivitas modulasi dari sinapsis di otak (Kimelberg and Nornberg,1989). Oleh sebab itu gangguan pada fungsi sel glia bisa berpengaruh pada ketahanan neuron itu sendiri. Pada penelitian ini ALA pada dosis 80mg/kgBB dapat disimpulkan lebih bersifat neuroprotectif karena sel glia yang mampu berfungsi dalam mempertahankan sel piramidal dan sel neuron lebih banyak. Kesimpulan dari penelitian ini ialah terapi ALA secara per oral pada kondisi diabetes mellitus tipe 1 dalam jangka waktu empat minggu tidak dapat menurunkan stres oksidatif pada otak walaupun pada dosis 80 mg/kgBB menunjukkan penurunan kadar MDA namun hasilnya tidak signifikan sehingga tidak dapat dijadikan sebagai acuan terapi tambahan untuk mengatasi stres oksidatif pada otak.

#### **SIMPULAN**

Pada penelitian ini disimpulkan bahwa pemberian ALA selama 4 minggu belum menurunkan stres oksidatif pada otak tikus diabetes.

#### **DAFTAR PUSTAKA**

1. WHO. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Department of Noncommunicable Disease Surveillance: Geneva. 1999.
2. Giacco, F. and Michael B. Oxidative Stress and Diabetic Complications. Journal of the American Heart Association: Dallas. 2012.
3. Kara, H., Karatas F., dan Canatan H. Effect of Single Dose Cadmium Chloride Administration on Oxidative Stress in Male and Female Rats. Research Article. 2005. Vol 29: 37-42.
4. Krzak, J. S., Lupina, I. Z., Czerny, K., Stepniewska, M., & Wrobel, A. Neuroprotective Effect of ACTH (4-9) in Degeneration of Hippocampal Nerve Cells Caused by Dexamethasone: Morphological, Immunocytochemical and Ultrastructural Studies, Acta Neurobiol. 2003, Exp., 63, 1-8.
5. Mijnhout GS, Alkhalaf A, Kleefstra N, Bilo HJG. Alpha lipoic acid: a new treatment for neuropathic pain in patients with diabetes? Netherlands Journal of Medicine. 2010;68(4):158–162
6. Nickander KK, Schmelzer JD, et al. Lipoic acid improves nerve blood flow, reduces oxidative stress, and improves distal nerve conduction in experimental diabetic neuropathy. Diabetes Care. 1995;18:1160-1167.
7. Oryza Oil & Fat Chemical. Alpha Lipoic Acid. Japan: Oryza oil & Fat Chemical CO.LTD
8. Saladin, K. S., 2006, Anatomy and Physiology: The Unity of Form and Function, 4th, 2004. 443-558, McGraw-Hill, New York.
9. Siegel, A. & Sapru, H. N. Essential Neuroscience, 1st edition, 2005. 445-508.