

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Diabetes Mellitus Tipe 2 (DM Tipe 2) merupakan suatu penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia, resistensi insulin, dan defisiensi insulin relatif (Damanik & Yunir, 2021). Diabetes Mellitus Tipe 2 menyebabkan krisis global yang mengancam kesehatan dan perekonomian dunia, dimana hingga saat ini jumlah kasusnya mengalami peningkatan setiap tahunnya baik di Indonesia maupun di dunia (Widiasari *et al.*, 2021). DM Tipe 2 dikaitkan dengan banyak komplikasi kronis yang melibatkan banyak organ termasuk otak dan sistem saraf (Moheet *et al.*, 2015). Bukti menunjukkan bahwa DM Tipe 2 sangat berkaitan dengan penurunan kinerja pada beberapa domain fungsi kognitif (Damanik & Yunir, 2021; Mayeda *et al.*, 2013).

Fungsi kognitif merupakan suatu aktivitas serebral dalam memperoleh pengetahuan yang memungkinkan seseorang melakukan aktivitas sehari-hari. Fungsi kognitif mencakup proses belajar, memori, mengambil keputusan, atensi, persepsi, bahasa, kecerdasan, dan penalaran (Ahmed Shaikh *et al.*, 2019; Bushnell & Driscoll, 2015). Gangguan fungsi kognitif dapat berupa gangguan yang berat (demensia atau berdasarkan *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5<sup>th</sup> edition* [DSM-5], berupa penyakit neurokognitif mayor hingga gangguan yang lebih ringan *Mild Cognitive Impairment* (MCI) atau penyakit neurokognitif ringan, atau bentuk yang lebih ringan lagi yang disebut dengan *Cognitive Decrements*

(Srikanth *et al.*, 2020). Studi terbaru menunjukkan bahwa terjadi peningkatan resiko kejadian gangguan fungsi kognitif pada pasien DM Tipe 2 (Hobday & Parmar, 2021). Gangguan fungsi kognitif merupakan faktor kunci dalam penurunan kualitas hidup terkait kesehatan pada pasien DM Tipe 2. Gangguan fungsi kognitif yang berat akan berdampak pada kemandirian individu dalam kehidupan sehari-hari dan dapat meningkatkan angka rawat inap, biaya perawatan kesehatan, morbiditas dan mortalitas pada pasien DM Tipe 2 (Biessels *et al.*, 2022). Namun gangguan kognitif pada pasien DM Tipe 2 sering tidak terdiagnosis dan tidak mendapatkan penanganan yang optimal (Khullar *et al.*, 2017), sehingga diperlukan deteksi dini dan upaya preventif pada gangguan fungsi kognitif pasien DM Tipe 2 melalui pemeriksaan neurokognitif dan biomarker (Ehtewish *et al.*, 2022; Yerrapragada *et al.*, 2019). Beberapa biomarker telah diteliti terkait kejadian gangguan fungsi kognitif pada penderita DM Tipe 2, seperti marker neurodegeneratif, marker inflamasi, marker stress oksidatif, BDNF, adipokins dan *MicroRNAs*. Salah satu biomarker neurodegeneratif yang spesifik yang menggambarkan gangguan fungsi kognitif penderita DM Tipe 2 adalah *phosphorylated Tau* (p-Tau) serum (Ehtewish *et al.*, 2022).

*Phosphorylated Tau* (P-Tau) merupakan protein mikrotubulus yang banyak ditemukan di neuron Sistem Saraf Pusat (SSP). P-Tau berperan dalam polimerisasi tubulin serta menjaga stabilitas mikrotubulus pada akson (Michalicova *et al.*, 2020). Selain itu, p-Tau penting untuk pensinyalan sel, plastisitas sinaptik, dan regulasi stabilitas genom (Guo *et al.*, 2017). Malfungsi protein yang bernama *Microtubule Associated Protein Tau* (MAPT) menyebabkan terjadinya hiperfosforilasi protein Tau yang dikenal dengan istilah *Tauopati*. *Tauopati*

mengakibatkan hancurnya mikrotubulus yang pada akhirnya menyebabkan terbentuknya *Neurofibrillary Tangles*. Lepasnya p-Tau pada struktur mikrotubulus menyebabkan lepasnya tubulin-tubulin yang dipolimerisasi oleh p-Tau. Hal ini menyebabkan mikrotubulus yang diibaratkan sebagai rel penghantar sinyal mengalami kerusakan, sehingga mengakibatkan transfer sinyal mengalami gangguan yang menyebabkan disfungsi hubungan interseluler yang akhirnya diikuti kematian sel. Hal ini menjadi salah satu teori patogenesis terjadinya gangguan fungsi kognitif akibat hiperfosforilasi protein Tau (el Khoury *et al.*, 2014; Hamano *et al.*, 2021; Michalicova *et al.*, 2020).

Beberapa studi menunjukkan bahwa p-Tau memiliki peran pada gangguan fungsi kognitif pasien DM Tipe 2. Disfungsi insulin yang terjadi pada DM Tipe 2 dan perubahan pensinyalan *Glycogen Synthase Kinase-3 $\beta$*  (GSK-3 $\beta$ ) diotak berkontribusi menyebabkan hiperfosforilasi tau, sehingga berpotensi meningkatkan risiko terjadinya *Alzheimer Disease* (Hobday & Parmar, 2021). Studi oleh Goncalves 2019, menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara p-Tau dan sinyal insulin dengan kejadian *Alzheimer Disease*, dimana patalogi Tau dikatakan sebagai pemicu terjadinya resistensi insulin dan defisiensi insulin di otak dan jaringan perifer, sehingga dikatakan sebagai peristiwa awal pada patogenesis terjadinya *Alzheimer Disease*. Sebaliknya dikatakan juga bahwa gangguan sinyal insulin dapat memicu terjadinya Tau patologi yang akan menjadi suatu siklus dimana akhirnya menyebabkan terjadinya penurunan fungsi kognitif (Gonçalves *et al.*, 2019). Sebuah penelitian yang dilakukan oleh Matveeva tahun 2020 juga menunjukkan terdapatnya hubungan yang signifikan antara gangguan fungsi kognitif pada pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 dengan *Tauopati* dan hiperglikemia kronis (Matveeva *et*



*al.*, 2020). Selain itu pada penelitian oleh Mishra 2019, menunjukkan hubungan yang signifikan antara DM Tipe 2 dengan *Mild Conitive Impairment* (Rama Mishra & Rajesh, 2019). Namun berbeda dengan penelitian - penelitian diatas, penelitian yang dilakukan oleh Khullar 2017 menunjukkan tidak terdapat hubungan yang signifikan antara gangguan fungsi kognitif pada pasien DM Tipe 2, dimana pada penelitian tersebut hanya sekitar 33,7 % yang mengalami gangguan fungsi kognitif , dan 66,3 % menunjukkan fungsi kognitif normal (Khullar *et al.*, 2017). Heitner dan rekan menunjukkan bahwa tidak terdapatnya bukti yang menunjukkan adanya perbedaan akumulasi hiperfosforilasi Tau pada pasien DM Tipe 2 dengan atau tanpa gangguan fungsi kognitif (Ehtewish *et al.*, 2022).

Penelitian mengenai hubungan kadar *phosphorylated Tau* (p-Tau) serum dengan gangguan fungsi kognitif pada pasien DM Tipe 2 masih terbatas. Selain itu masih terdapatnya kontroversi pada beberapa penelitian yang telah dilakukan sebelumnya mengenai hubungan kadar *phosphorylated Tau* (p-Tau) serum dengan gangguan fungsi kognitif pasien DM Tipe 2. Hal ini menjadi latar belakang peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai apakah terdapat hubungan antara kadar *phosphorylated Tau* (p-Tau) serum dengan gangguan fungsi kognitif pada pasien DM Tipe 2.

## 1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan antara kadar *phosphorylated Tau* (p-Tau) serum dengan gangguan fungsi kognitif pada pasien DM Tipe 2?

### 1.3 Tujuan Penelitian

#### 1.3.1 Tujuan umum

Mengetahui hubungan antara p-Tau serum dengan gangguan fungsi kognitif pada pasien DM Tipe 2.

#### 1.3.2 Tujuan khusus

1.3.2.1. Mengukur kadar p-Tau serum pada pasien DM Tipe 2.

1.3.2.2. Mengukur kadar p-Tau serum pada kelompok pasien DM Tipe 2 dengan dan tanpa gangguan fungsi kognitif.

1.3.2.3. Mengukur *Cut Off Point* kadar p-Tau serum pasien DM Tipe 2 yang berhubungan dengan gangguan fungsi kognitif.

1.3.2.4. Mengetahui hubungan antara kadar p-Tau serum dengan gangguan fungsi kognitif pada pasien DM Tipe 2.

1.3.2.5 Mengetahui urutan kekuatan hubungan antara faktor – faktor yang berhubungan dengan gangguan fungsi kognitif pasien DM Tipe 2

### 1.4 Manfaat Penelitian

#### 1.4.1 Manfaat untuk ilmu pengetahuan

Menambah khasanah ilmu pengetahuan mengenai gangguan fungsi kognitif pada DM Tipe 2 terutama mengenai hubungan kadar p-Tau serum dengan gangguan fungsi kognitif pada pasien DM Tipe 2.

#### **1.4.2 Manfaat untuk pelayanan kesehatan**

Pemeriksaan kadar p-Tau serum dapat dijadikan sebagai salah satu pemeriksaan penunjang diagnostik pada gangguan kognitif pasien DM Tipe 2 sehingga dapat dilakukan deteksi dan tatalaksana dini dalam upaya menurunkan angka morbiditas dan mortalitas pasien.

#### **1.4.3 Manfaat untuk masyarakat**

Menambah wawasan dan kewaspadaan pasien serta keluarga pasien DM Tipe 2 mengenai kejadian gangguan fungsi kognitif pada DM Tipe 2 sehingga dapat menurunkan angka morbiditas dan mortalitas pasien.

