

BAB I. PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit tidak menular yang memicu terjadinya berbagai gangguan organ tubuh hingga kematian dengan resiko peningkatan jumlah penderita yang terus meningkat di dunia (Malazy *et al.*, 2011). Berdasarkan *survey* WHO (*World Health Organization*) penderita diabetes melitus diprediksi mengalami peningkatan menjadi 21,3 juta di tahun 2030. Kemudian didukung oleh data IDF (*International Diabetes Federation*) terjadinya perkiraan kenaikan prevalensi diabetes melitus pada tingkat dunia di tahun 2017 dari 425 jiwa menjadi 629 jiwa di tahun 2045 (WHO, 2019). Data RISKESDAS (Riset Kesehatan Dasar) tahun 2018 juga memprediksi kenaikan prevalensi diabetes melitus di Indonesia sebesar 8,5% pada tahun 2018. Hal ini menunjukkan adanya kenaikan angka penderita DM pada tiap tahunnya.

Diabetes melitus (DM) merupakan kondisi tubuh dengan kadar gula darah yang tinggi yang disebabkan oleh berbagai faktor seperti keturunan, riwayat penyakit kardiovaskuler seperti stroke dan PAD (*Peripheral Arterial Diseases*), jenis kelamin, konsumsi kopi dan kafein serta konsumsi makanan yang berlemak tinggi yang memicu terjadinya peningkatan kadar glukosa darah, defisiensi insulin, hiperglikemia dan resistensi insulin (Kurniawaty & Yanita, 2016). Komplikasi DM dapat menyebabkan permasalahan fisiologis serius pada organ tubuh lainnya salah satunya mempengaruhi aktivitas otak dalam fungsi kognitif dan gangguan sensoris lokomotor. Disfungsi kognitif ditandai dengan adanya penurunan kecerdasan, efisiensi psikomotorik, penurunan efektivitas kecepatan

pemrosesan informasi, dan penurunan fleksibilitas kognitif (Brands *et al.*, 2005). Sedangkan pada gangguan sensorik lokomotor ditandai dengan adanya gangguan keseimbangan motorik dan sensitivitas sensoris yang disebabkan oleh penurunan sinyal mekanoreseptor pada telapak kaki (Kaya, 2014).

Kadar gula darah yang tinggi pada penderita DM dapat memicu terjadinya penyakit Alzheimer dan dementia yang ditandai dengan adanya disfungsi kognitif di otak. Hal ini disebabkan oleh peningkatan radikal bebas dalam tubuh yang menyebabkan kerusakan pada aktivitas seluler sehingga mengakibatkan peradangan pada organ-organ tubuh (Rehman & Akash, 2017; Ahmad *et al.*, 2017; Chen *et al.*, 2018; De Bandeira *et al.*, 2013). Selain itu kadar glukosa darah yang tinggi juga dapat mendegradasi APP (*Amyloid Precursor Protein*) yang menyebabkan terjadinya peningkatan beta amiloid dan regulasi enzim pembelahan situs beta APP 1 dan APP *full-length* (Devi *et al.*, 2012; Jolivalt *et al.*, 2010). Peningkatan beta amiloid ini dapat menginduksi atrofi hipokampus, hilangnya sinaptik di otak dan gangguan kinerja otak dalam memproses memori dan aktivitas pembelajaran (Wang *et al.*, 2014).

Neuropati diabetik merupakan kondisi terjadinya penurunan fungsi saraf sensorik dan motorik yang mengatur keseimbangan dan sensitivitas. Kondisi ini disebabkan oleh kadar gula darah yang tinggi dalam tubuh yang menyebabkan terjadinya peningkatan aktivitas jalur polioliol, sintesis AGE (*Advance Glycosilation End Product*), *Poli-Adp Ribose Polymerase* (PARP), aktivasi PKC (*Protein Kinase C*) dan Heksosamin. Aktivasi jalur tersebut mengakibatkan terjadinya akumulasi ROS (*Reactive Oxygen Species*) yang menyebabkan kematian sel

purkinje sehingga terjadi gangguan penjalaran sinyal saraf dalam koordinasi gerakan dan keseimbangan tubuh (Guyton & Hall, 2012).

Pengobatan neurodegenerasi dan terapi neuropati diabetik yang berkembang masih belum sempurna. Pengobatan pada neurodegenerasi seperti obat penghambat asetilkolinesterase (AChE) dan reseptor antagonis N-metil-D-aspartat (NMDA) bersifat mahal dan memberikan efek samping berupa gangguan fungsi hati, insomnia, *nausea* dan *fatigue* (Kennedy, *et al.*, 2018). Selain itu terapi farmakologi neuropati diabetik seperti antidepresan dan *Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs* (NSAID) memiliki efek samping yaitu menekan aktivitas mental dan menurunkan respon terhadap rangsangan emosi (Freeman *et al.*, 2008). Pengobatan antidiabetes yang dikembangkan seperti penggunaan analog insulin, sulfonilurea, biguanida, inhibitor dipeptidyl peptidase-4, thiazolidinediones, dan inhibitor α -glukosidase juga memiliki efek samping dan bersifat mahal. Hal ini menyebabkan penggunaan metode pengobatan berbasis bahan alam semakin meningkat untuk dikembangkan (Usai *et al.*, 2022).

Talas Mentawai (*Colocasia esculenta* L. (Schott)) merupakan salah satu tanaman umbi-umbian yang menjadi makanan pokok pada masyarakat di Kepulauan Mentawai (Johan, 2017). Umbi talas Mentawai mengandung berbagai senyawa metabolit sekunder seperti flavonoid, alkaloid, terpenoid, terpen, fenol, saponin, glikosida, asam amino dan resin sehingga memiliki berbagai khasiat dalam menjaga kondisi kesehatan fisiologis tubuh. Rahmadanti (2022) mengujikan talas mentawai berpotensi sebagai antidiabetes dengan menurunkan kadar gula darah, meningkatkan toleransi terhadap glukosa dan insulin, serta

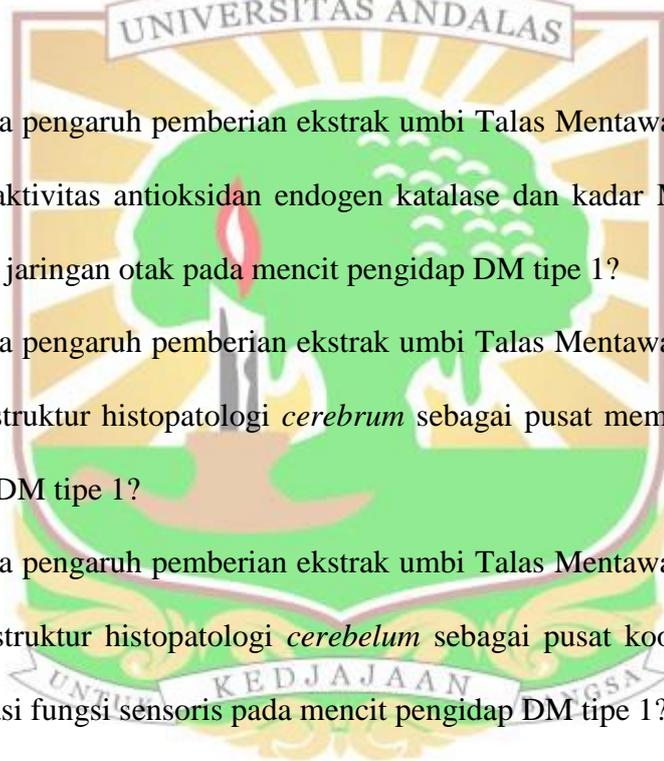
mengurangi kadar insulin pada tikus yang diberi diet tinggi lemak. Selain itu Marviano *et al.* (2024) juga mengujikan aktivitas neuroprotektif umbi talas mentawai dalam menjaga penurunan kemampuan kognitif pada mencit yang mengkonsumsi lemak tinggi.

Dalam memperoleh senyawa bioaktif yang terkandung pada umbi talas mentawai dapat menggunakan pelarut etanol. Etanol merupakan pelarut yang bersifat polar yang dapat menembus dinding sel sehingga menarik senyawa bioaktif lebih cepat. Selain itu pelarut etanol juga merupakan jenis pelarut yang menghasilkan persen rendemen yang lebih besar dari pelarut lainnya (Prayitno & Rahim, 2020). Penggunaan etanol sebagai pelarut dalam ekstraksi umbi talas sebagai antidiabetes telah dilakukan sebelumnya pada penelitian Imanda *et al.* (2023) dan Tandi *et al.* (2021) yang menunjukkan etanol memiliki kemampuan menarik senyawa bioaktif paling tinggi karena bersifat universal. Etanol memiliki keunggulan dapat menarik senyawa polar, semipolar dan non polar serta tidak membahayakan pada hewan uji (Sudarwati & Fernanda, 2019).

Penelitian ilmiah mengenai pemanfaatan umbi talas mentawai sebagai neuroprotektor dalam pengobatan neurodegenerasi dan neuropati diabetik belum ditemukan. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk pengembangan pemanfaatan umbi talas mentawai sebagai bahan alam dalam pengobatan gangguan neurofisiologis akibat komplikasi diabetes melitus.

B. Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh pemberian ekstrak umbi Talas Mentawai (*C. esculenta*) terhadap fungsi kognitif berdasarkan uji pembuatan sarang, uji keingintahuan dan pengenalan objek baru pada hewan uji mencit pengidap DM tipe 1?
2. Bagaimana pengaruh pemberian ekstrak umbi Talas Mentawai (*C. esculenta*) terhadap kondisi respon sensoris dan kontrol motorik berdasarkan uji *Hot Plate*, *Balance Beam*, dan *Wire Hanging Test* pada mencit pengidap DM tipe 1?
3. Bagaimana pengaruh pemberian ekstrak umbi Talas Mentawai (*C. esculenta*) terhadap aktivitas antioksidan endogen katalase dan kadar Malondialdehida (MDA) di jaringan otak pada mencit pengidap DM tipe 1?
4. Bagaimana pengaruh pemberian ekstrak umbi Talas Mentawai (*C. esculenta*) terhadap struktur histopatologi *cerebrum* sebagai pusat memori pada mencit pengidap DM tipe 1?
5. Bagaimana pengaruh pemberian ekstrak umbi Talas Mentawai (*C. esculenta*) terhadap struktur histopatologi *cerebelum* sebagai pusat koordinasi motorik dan mediasi fungsi sensoris pada mencit pengidap DM tipe 1?
6. Apa saja senyawa bioaktif yang terkandung dalam ekstrak umbi Talas Mentawai (*C. esculenta*) terkait perannya sebagai neuroprotektor berdasarkan analisis *molecular docking*?



C. Tujuan Penelitian

1. Menganalisis pengaruh pemberian ekstrak umbi Talas Mentawai (*C. esculenta*) terhadap fungsi kognitif berdasarkan uji pembuatan sarang, uji keingintahuan dan pengenalan objek baru pada hewan uji mencit pengidap DM tipe 1.
2. Menganalisis pengaruh pemberian ekstrak umbi Talas Mentawai (*C. esculenta*) terhadap kondisi respon sensoris dan kontrol motorik berdasarkan uji *Hot Plate*, *Balance Beam*, dan *Wire Hanging Test* pada mencit pengidap DM tipe 1.
3. Menganalisis pengaruh pemberian ekstrak umbi Talas Mentawai (*C. esculenta*) terhadap aktivitas antioksidan endogen katalase dan kadar malondialdehida (MDA) di jaringan otak pada mencit pengidap DM tipe 1.
4. Menganalisis pengaruh pemberian ekstrak umbi Talas Mentawai (*C. esculenta*) terhadap struktur histopatologi cerebrum sebagai pusat memori pada mencit pengidap DM tipe 1.
5. Menganalisis pengaruh pemberian ekstrak umbi Talas Mentawai (*C. esculenta*) terhadap struktur histopatologi cerebelum sebagai pusat koordinasi motorik dan mediasi fungsi sensoris pada mencit pengidap DM tipe 1.
7. Menganalisis senyawa bioaktif yang terkandung dalam ekstrak umbi Talas Mentawai (*C. esculenta*) terkait perannya sebagai neuroprotektor berdasarkan analisis *molecular docking*.

D. Hipotesis Penelitian

1. (H0) : Pemberian ekstrak umbi Talas Mentawai (*C. esculenta*) tidak berpengaruh terhadap fungsi kognitif berdasarkan uji pembuatan sarang, uji keingintahuan dan pengenalan objek baru pada hewan uji mencit pengidap DM tipe 1.

(H1) : Pemberian ekstrak umbi Talas Mentawai (*C. esculenta*) berpengaruh terhadap fungsi kognitif berdasarkan uji pembuatan sarang, uji keingintahuan dan pengenalan objek baru pada hewan uji mencit pengidap DM tipe 1.

2. (H0) : Pemberian ekstrak umbi Talas Mentawai (*C. esculenta*) tidak berpengaruh terhadap kondisi respon sensoris dan kontrol motorik berdasarkan uji *Hot Plate*, *Balance Beam*, dan *Wire Hanging Test* pada mencit pengidap DM tipe 1.

(H1) : Pemberian ekstrak umbi Talas Mentawai (*C. esculenta*) berpengaruh terhadap kondisi respon sensoris dan kontrol motorik berdasarkan uji *Hot Plate*, *Balance Beam*, dan *Wire Hanging Test* pada mencit pengidap DM tipe 1.

3. (H0) : Pemberian ekstrak umbi Talas Mentawai (*C. esculenta*) tidak berpengaruh terhadap aktivitas antioksidan endogen katalase dan kadar malondialdehida (MDA) di jaringan otak pada mencit pengidap DM tipe 1.

(H1) : Pemberian ekstrak umbi Talas Mentawai (*C. esculenta*) berpengaruh terhadap aktivitas antioksidan endogen katalase dan kadar malondialdehida (MDA) di jaringan otak pada mencit pengidap DM tipe 1.

4. (H0) : Pemberian ekstrak umbi Talas Mentawai (*C. esculenta*) tidak berpengaruh terhadap struktur histopatologi *cerebrum* sebagai pusat memori pada mencit pengidap DM tipe 1.

(H1) : Pemberian ekstrak umbi Talas Mentawai (*C. esculenta*) berpengaruh terhadap struktur histopatologi *cerebrum* sebagai pusat memori pada mencit pengidap DM tipe 1.

5. (H0) : Pemberian ekstrak umbi Talas Mentawai (*C. esculenta*) tidak berpengaruh terhadap struktur histopatologi *cerebelum* sebagai pusat koordinasi motorik dan mediasi fungsi sensoris pada mencit pengidap DM tipe 1.

(H1) : Pemberian ekstrak umbi Talas Mentawai (*C. esculenta*) berpengaruh terhadap struktur histopatologi *cerebelum* sebagai pusat koordinasi motorik dan mediasi fungsi sensoris pada mencit pengidap DM tipe 1.

6. (H0) : Senyawa bioaktif yang terkandung dalam ekstrak umbi Talas Mentawai (*C. esculenta*) tidak memiliki peran sebagai neuroprotektor berdasarkan analisis *molecular docking*.

(H1) : Senyawa bioaktif yang terkandung dalam ekstrak umbi Talas Mentawai (*C. esculenta*) memiliki peran sebagai neuroprotektor berdasarkan analisis *molecular docking*.

E. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan mampu memberikan informasi pengembangan ilmu pengetahuan mengenai efek neuroprotektif ekstrak umbi talas Mentawai (*C.*

esculenta) dalam menjaga penurunan kemampuan kognitif dan memori serta menjaga keseimbangan koordinasi motorik dan sensitivitas sensoris pada otak mencit pengidap DM tipe 1. Selain itu juga diharapkan mampu memberikan informasi aktivitas senyawa kimia talas sebagai neuroprotektor dalam analisis *moleculer docking*.

