

PENGARUH EKSPRESI RESEPTOR INSULIN PANKREAS TERHADAP EKSPRESI GLUT4 NEURON HIPOKAMPUS PADA TIKUS MODEL DIABETES

Aliza Raudatin Sahly¹, Ilsa Hunaifi², Rizka Vidya Lestari³, Indah Sapta Wardani⁴

Abstrak

Latar Belakang: Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit degeneratif yang ditandai dengan kondisi hiperglikemia. Data Riset Kesehatan Dasar tahun 2018 menunjukkan peningkatan prevalensi DM di Indonesia selama 5 tahun terakhir dengan 6,9% pada tahun 2013 menjadi 8,5% di tahun 2018. Ekspresi reseptor insulin pankreas dapat menjadi marker untuk menilai keberadaan sel β , produksi dan sekresi dari insulin. Insulin berperan dalam menyebabkan GLUT4 ditranslokasikan ke membran sel neuron hipokampus. Pada kondisi DM dapat terjadi perubahan ekspresi reseptor insulin pankreas yang disertai dengan perubahan ekspresi GLUT4 neuron hipokampus.

Metode: Penelitian eksperimental ini menggunakan 16 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang dibagi secara acak menjadi 4 kelompok, yaitu 2 kelompok kontrol (A0 dan A1) dan 2 kelompok perlakuan (B0 dan B1). Kelompok perlakuan diinduksi diabetes dengan nikotinamid 110 mg/kgBB dan streptozotocin 70 mg/kgBB dosis tunggal secara intraperitoneal. Data penelitian diperoleh dari pemeriksaan imunohistokimia jaringan pankreas dan hipokampus.

Hasil Penelitian: Rerata ekspresi reseptor insulin pankreas kelompok tikus diabetik lebih tinggi tetapi tidak signifikan pada pengamatan hari ke-14 dibandingkan hari ke-0 ($p>0,05$), sedangkan rerata ekspresi GLUT4 neuron hipokampus signifikan lebih tinggi pada pengamatan hari ke-14 dibandingkan hari ke-0 ($p<0,05$). Hasil uji korelasi tidak menunjukkan hasil yang signifikan pada pengamatan hari ke-0 maupun hari ke-14 untuk masing-masing kelompok ($p>0,05$).

Kesimpulan: Tidak terdapat pengaruh yang signifikan dari ekspresi reseptor insulin pankreas terhadap ekspresi GLUT4 neuron hipokampus pada tikus model diabetes.

Kata kunci: GLUT4, reseptor insulin, diabetes

¹Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

²Bagian Neurologi, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

³Bagian Histologi, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

⁴Bagian Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

*email: sahyar30547@gmail.com

PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) merupakan salah satu penyakit degeneratif dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi akibat dari kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya.¹ Berdasarkan etiologinya, DM diklasifikasikan menjadi DM tipe I, II, gestasional, dan tipe

lain. Pada DM tipe I terjadi destruksi sel β pankreas oleh mekanisme autoimun yang menyebabkan defisiensi insulin absolut. DM tipe II merupakan kondisi yang multifaktorial, mulai dari yang dominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif hingga

dominan defek sekresi insulin disertai resistensi insulin.²

Data *International Diabetes Federation* (IDF) tahun 2019, menunjukkan 463 juta dari total populasi dari seluruh dunia dengan rentang usia 20 hingga 79 tahun menderita DM. Data Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2018, menunjukkan peningkatan angka prevalensi DM selama 5 tahun terakhir di Indonesia dengan prevalensi 6,9% pada tahun 2013 dan meningkat menjadi 8,5% pada tahun 2018. Data tersebut menunjukkan bahwa penderita DM di Indonesia meningkat seiring dengan berjalannya waktu.^{3,4}

Gangguan regulasi insulin pada DM tipe I maupun tipe II menyebabkan gangguan homeostasis glukosa di dalam tubuh.⁵ Insulin memiliki hubungan timbal balik dengan reseptornya yang terdapat pada sel β pankreas.⁶ Reseptor insulin berperan dalam pengindraan glukosa, mempromosikan pertumbuhan dari sel β pankreas dan regulasi sekresi insulin.^{7,8} Pada DM, kerusakan sel β pankreas yang diikuti dengan penurunan ekspresi reseptor insulin pankreas menyebabkan gangguan kaskade pensinyalan insulin pada sel β sehingga fungsi dari sel β pankreas terganggu, keadaan ini berkontribusi terhadap terjadinya penurunan sekresi insulin yang menyebabkan kondisi hiperglikemia.^{9,10} Analisis reseptor insulin pankreas menggunakan metode *Transcriptase Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR) menunjukkan penurunan reseptor insulin pada pankreas sebesar 35% dan disertai penurunan sekresi insulin sel β pankreas sebesar 74% pada keadaan hiperglikemia.^{6,11}

Penurunan sekresi insulin yang ditandai dengan penurunan ekspresi reseptor insulin pankreas pada DM mengakibatkan gangguan translokasi GLUT4 ke membran sel neuron

hipokampus.^{1,8,12} Hasil penelitian Reno *et al.* (2017), menunjukkan penurunan kadar insulin diikuti dengan penurunan ekspresi GLUT4 sebanyak 68% pada otak tikus model hewan coba.¹³ Berdasarkan uraian diatas, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh ekspresi reseptor insulin pankreas terhadap ekspresi GLUT4 neuron hipokampus pada tikus model diabetes.

METODE

Penelitian ini merupakan jenis penelitian eksperimental dengan kelompok kontrol. Desain penelitian adalah *post test only design*. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh ekspresi reseptor insulin pankreas terhadap ekspresi GLUT4 neuron hipokampus pada tikus model diabetes dengan melakukan pemeriksaan imunohistokimia pada jaringan pankreas dan hipokampus. Penelitian ini dilakukan pada bulan Agustus 2019 hingga Oktober 2020 di Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Mataram dan Laboratorium Histologi dan Biologi Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada. Populasi yang digunakan adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) strain wistar jantan, berusia 2-3 bulan, berat badan 100-200 gram, dan sehat tanpa cacat fisik. Sebanyak 16 ekor tikus putih dibagi menjadi 4 kelompok, yaitu 2 kelompok kontrol (A0 dan A1) dan 2 kelompok perlakuan (B0 dan B1). Kelompok perlakuan diinduksi diabetes dengan injeksi *streptozotocin* 70 mg/kgBB dan nikotinamid 110 mg/kgBB secara intraperitoneal. Konfirmasi diabetes (menggunakan glukometer) dengan melakukan pengambilan sampel darah pada ekor tikus dilakukan > 72 jam pasca induksi diabetes. Pemeriksaan imunohistokimia dilakukan pada sampel

jaringan pankreas dan hipokampus yang telah diambil setelah proses terminasi.

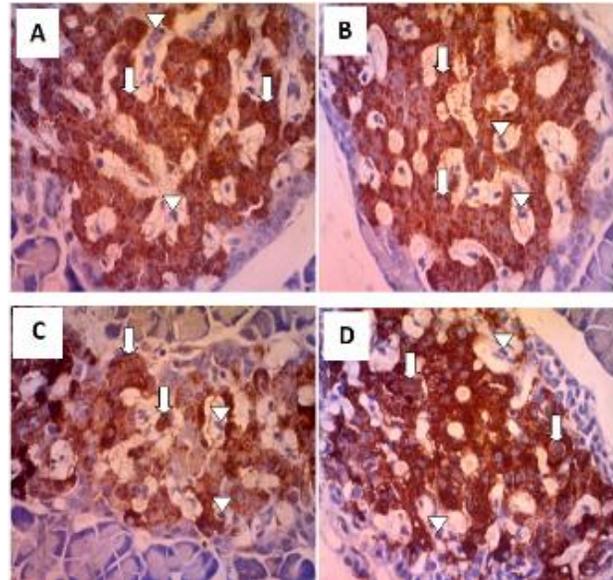
Ekspresi reseptor insulin pankreas dan ekspresi GLUT4 neuron hipokampus merupakan variabel yang diteliti. Data yang diperoleh dari hasil pemeriksaan imunohistokimia berupa persentase ekspresi reseptor insulin pankreas dan ekspresi GLUT4 neuron hipokampus dengan skala data rasio. Analisis statistik dilakukan dengan menggunakan program analisis statistik SPSS. Data kemudian dilakukan uji normalitas dengan menggunakan *Shapiro-Wilk* (jumlah sampel <50). Data rerata ekspresi reseptor insulin pankreas dan rerata ekspresi GLUT4 neuron hipokampus yang terdistribusi normal dan homogen dapat dilanjutkan analisis hasil dengan uji parametrik berupa uji beda (uji t berpasangan dan t tidak berpasangan). Korelasi antara kedua variabel pada data yang terdistribusi normal dan homogen dapat dianalisis menggunakan uji statistik *Pearson*.

HASIL

Ekspresi Reseptor Insulin Pankreas pada Pemeriksaan Imunohistokimia

Hasil pemeriksaan imunohistokimia jaringan pankreas dapat dilihat seperti pada gambar 1. Setelah diperoleh hasil pemeriksaan imunohistokimia, dilanjutkan dengan perhitungan jumlah sel imunopositif (sel yang mengekspresikan reseptor insulin) yang sitoplasmanya terpulask coklat dan sel imunonegatif (sel yang tidak mengekspresikan reseptor insulin) yang sitoplasmanya terpulask biru menggunakan aplikasi *ImageJ*. Penghitungan sel imunopositif dan sel imunonegatif dari hasil pemeriksaan imunohistokimia dilakukan dengan metode hitung pada 3 area berbeda dengan pembesaran

mikroskop 400x.¹⁴ Data rerata ekspresi reseptor insulin pankreas pada masing-masing kelompok dapat dilihat pada gambar 2.

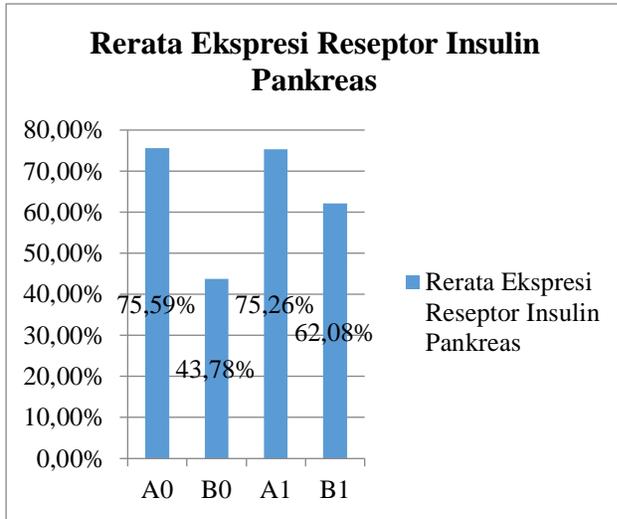


Gambar 1. Hasil Pemeriksaan Imunohistokimia Reseptor Insulin Pankreas Antar Kelompok

Keterangan:

- A. Pemeriksaan imunohistokimia ekspresi reseptor insulin pada kelompok A0
- B. Pemeriksaan imunohistokimia ekspresi reseptor insulin pada kelompok A1
- C. Pemeriksaan imunohistokimia ekspresi reseptor insulin pada kelompok B0
- D. Pemeriksaan imunohistokimia ekspresi reseptor insulin pada kelompok B1

Tanda panah menunjukkan sel imunopositif yang mengekspresikan reseptor insulin pada pemeriksaan imunohistokimia yang ditandai dengan sitoplasma yang terpulask warna coklat, anak panah menunjukkan sel imunonegatif reseptor insulin dengan sitoplasma sel yang berwarna biru.



Gambar 2. Rerata Ekspresi Reseptor Insulin Pankreas pada Masing-Masing Kelompok

Hasil uji normalitas dengan uji *Shapiro-Wilk* data rerata reseptor insulin seperti pada tabel 1. Tabel 1 menunjukkan bahwa rerata ekspresi reseptor insulin tertinggi terdapat pada kelompok A0, sedangkan nilai rerata terendah adalah kelompok B0. Tabel 1 juga menunjukkan nilai $p > 0,05$ dengan demikian data terdistribusi normal pada setiap kelompok. Pada uji homogenitas terhadap data rerata ekspresi reseptor insulin pankreas diperoleh nilai $p = 0,508$ ($p > 0,05$) yang berarti bahwa data tersebut bersifat homogen. Data yang terdistribusi normal dan homogen tersebut memenuhi syarat untuk dilakukan uji beda berupa uji t (berpasangan dan tidak berpasangan) untuk mengetahui signifikansi perbedaan persentase ekspresi reseptor insulin pankreas, uji t (berpasangan dan tidak berpasangan) dikatakan signifikan apabila nilai $p < 0,05$.

Hasil uji hipotesis yang diperoleh seperti pada tabel 2. Pada tabel 2, hasil uji t tidak berpasangan untuk rerata ekspresi reseptor insulin pankreas antara kelompok A0 dan B0 menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan

($p = 0,002$), sama halnya antara kelompok A1 dan B1 juga menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan ($p = 0,033$). Uji t berpasangan untuk rerata ekspresi reseptor insulin pankreas antara kelompok A0 dan A1 menunjukkan tidak terdapat perbedaan signifikan ($p = 0,954$), sama halnya untuk kelompok B0 dan B1 menunjukkan tidak terdapat perbedaan signifikan ($p = 0,116$).

Tabel 1. Hasil Uji Normalitas Data Ekspresi Reseptor Insulin Pankreas

Kelompok	Jumlah Unit Replikasi	Rerata Ekspresi Reseptor Insulin (%) ± Standar Deviasi	P
A0	4	75,59 ± 6,41	0,685
B0	4	43,78 ± 10,19	0,485
A1	4	75,26 ± 5,21	0,511
B1	4	62,08 ± 8,04	0,519

Tabel 2. Uji Beda dengan Uji t Tidak Berpasangan dan Uji t Berpasangan terhadap Ekspresi Reseptor Insulin Pankreas

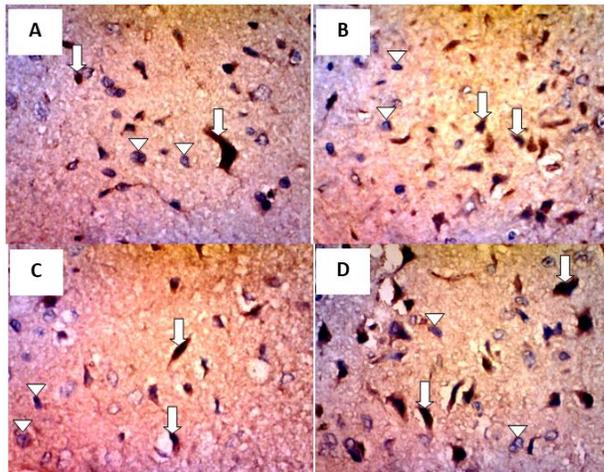
Kelompok	P
A0-B0	0,002*
A1-B1	0,033*
A0-A1	0,954**
B0-B1	0,116**

*Uji t tidak berpasangan

** Uji t berpasangan

Ekspresi GLUT4 Neuron Hipokampus pada Pemeriksaan Imunohistokimia

Hasil pemeriksaan imunohistokimia jaringan hipokampus dapat dilihat seperti pada gambar 3. Selanjutnya dilakukan penghitungan sel imunopositif yang mengekspresikan GLUT4 (sitoplasma terwarnai coklat) dan sel imunonegatif GLUT4 (sitoplasma terwarnai biru) dengan menggunakan aplikasi *ImageJ*. Penghitungan sel dilakukan dengan metode hitung pada 3 area berbeda dengan perbesaran mikroskop 400x.¹⁴ Data rerata ekspresi GLUT4 neuron hipokampus pada masing-masing kelompok dapat dilihat pada gambar 4.



Gambar 3. Hasil Pemeriksaan Imunohistokimia GLUT4 Antar Kelompok

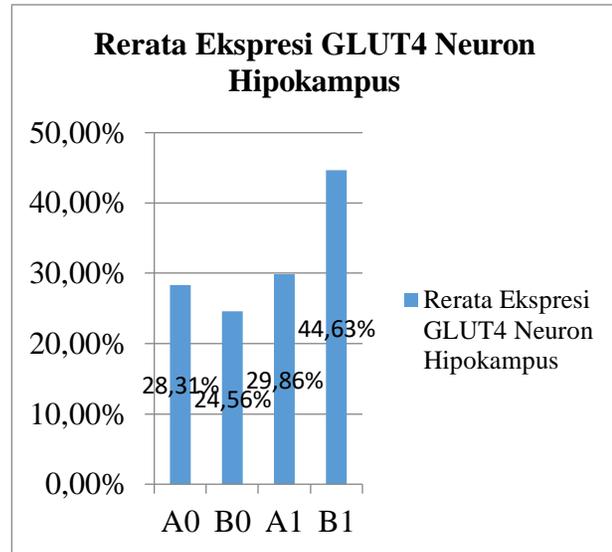
Keterangan:

- A. Pemeriksaan imunohistokimia ekspresi GLUT4 pada kelompok A0
- B. Pemeriksaan imunohistokimia ekspresi GLUT4 pada kelompok A1
- C. Pemeriksaan imunohistokimia ekspresi GLUT4 pada kelompok B0
- D. Pemeriksaan imunohistokimia ekspresi GLUT4 pada kelompok B1

Tanda panah menunjukkan sel imunopositif yang mengekspresikan GLUT4 pada pemeriksaan imunohistokimia yang ditandai dengan sitoplasma yang terpulask warna coklat, anak panah menunjukkan sel imunonegatif GLUT4 dengan sitoplasma sel yang berwarna biru.

Tabel 3. Hasil Uji Normalitas Data Rerata GLUT4 Neuron Hipokampus

Kelompok	Jumlah Unit Replikasi	Rerata Ekspresi GLUT4 (%) ± Standar Deviasi	p
A0	4	28,31 ± 11,14	0,465
B0	4	24,56 ± 8,74	0,414
A1	4	29,86 ± 6,93	0,442
B1	4	44,63 ± 6,83	0,889



Gambar 4. Rerata Ekspresi GLUT4 Neuron Hipokampus pada Masing-Masing Kelompok

Setelah memasukan data ke *software* statistik, maka data tersebut dianalisis secara analitik. Hasil uji normalitas dengan uji *Shapiro-Wilk* data rerata GLUT4 neuron hipokampus adalah seperti pada tabel 3. Tabel 3 menunjukkan bahwa rerata ekspresi GLUT4 neuron hipokampus tertinggi terdapat pada kelompok B1, sedangkan rerata terendah terdapat pada kelompok B0. Pada tabel 3 di didapatkan nilai $p > 0,05$ dengan demikian dapat disimpulkan bahwa data terdistribusi normal pada masing-masing kelompok.

Pada uji homogenitas terhadap data rerata ekspresi GLUT4 Neuron Hipokampus diperoleh nilai $p = 0,475$ ($p > 0,05$), sehingga dapat disimpulkan bahwa data tersebut bersifat homogen. Data yang terdistribusi normal dan homogen tersebut memenuhi syarat untuk dilakukan uji t (berpasangan dan tidak berpasangan) untuk mengetahui signifikansi perbedaan persentase ekspresi GLUT4 neuron hipokampus, uji tersebut dikatakan signifikan apabila nilai $p < 0,05$.

Tabel 4. Hasil Uji Beda dengan Uji t Tidak Berpasangan dan Uji t Berpasangan terhadap Ekspresi GLUT4 Neuron Hipokampus

Kelompok	P
A0-B0	0,615*
A1-B1	0,023*
A0-A1	0,862**
B0-B1	0,002**

*Uji t tidak berpasangan

** Uji t berpasangan

Hasil uji hipotesis yang diperoleh seperti pada tabel 4. Hasil dari uji hipotesis pada tabel 4 dengan menggunakan uji t tidak berpasangan untuk rerata ekspresi GLUT4 neuron hipokampus antara kelompok A0 dan B0 menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang signifikan ($p=0,615$), sedangkan antara kelompok A1 dan B1 menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan ($p=0,023$). Uji t berpasangan untuk ekspresi GLUT4 antara kelompok B0 dan B1 menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan ($p=0,002$). Uji t berpasangan untuk ekspresi GLUT4 antara kelompok A0 dan A1 menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang signifikan ($p=0,862$).

Korelasi Antara Ekspresi Reseptor Insulin Pankreas dan Ekspresi GLUT4 Neuron Hipokampus

Uji korelasi *Pearson* antara hasil rerata ekspresi reseptor insulin pankreas dan hasil rerata ekspresi GLUT4 neuron hipokampus pada tiap kelompok dilakukan dengan tujuan untuk mencari korelasi antara masing-masing variabel tersebut. Hasil uji korelasi yang signifikan menunjukkan bahwa terdapat pengaruh dari ekspresi reseptor insulin pankreas terhadap ekspresi GLUT4 neuron hipokampus pada tikus model diabetes. Hasil uji hipotesis yang diperoleh seperti pada tabel 5.

Tabel 5 Hasil Uji Korelasi antara Rerata Ekspresi Reseptor Insulin Pankreas dan Rerata Ekspresi GLUT4 Neuron Hipokampus pada Tiap Kelompok

Kelompok	p
A0	0,280
B0	0,443
A1	0,695
B1	0,849

Tabel 5 di atas menunjukkan bahwa nilai $p>0,05$ pada semua kelompok. Nilai $p>0,05$ yang didapatkan dari uji korelasi *Pearson* yang dilakukan menunjukkan bahwa tidak terdapat korelasi yang signifikan antara kedua variabel tersebut. Hasil uji korelasi yang tidak signifikan antara kedua variabel tersebut menandakan tidak terdapat pengaruh yang signifikan dari ekspresi reseptor insulin pankreas terhadap ekspresi GLUT4 neuron hipokampus.

PEMBAHASAN

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh dari ekspresi reseptor insulin pankreas terhadap ekspresi GLUT4 neuron hipokampus dengan mengkorelasikan kedua variabel tersebut. Sel β pankreas mengekspresikan reseptor insulin pankreas. Reseptor insulin yang diekspresikan sel β pankreas berperan dalam hal regulasi sekresi insulin, memodulasi pertumbuhan, proliferasi dan mitosis dari sel β pankreas. Berdasarkan hal tersebut, ekspresi reseptor insulin dapat memberikan gambaran yang berkaitan dengan sekresi dari insulin, pertumbuhan, proliferasi dan eksistensi atau keberadaan dari sel β pankreas.^{8,15}

Hasil penelitian ini menunjukkan rerata ekspresi reseptor insulin pankreas kelompok kontrol lebih tinggi dibandingkan kelompok perlakuan pada pengamatan hari ke-0 dengan

nilai $p < 0,05$ (uji t tidak berpasangan). Pada pengamatan hari ke-14 juga didapatkan rerata ekspresi reseptor insulin pankreas lebih tinggi pada kelompok kontrol dibandingkan kelompok perlakuan dengan nilai $p < 0,05$ (uji t tidak berpasangan). Perbedaan rerata ekspresi reseptor insulin pankreas yang secara signifikan lebih tinggi pada kelompok kontrol dibandingkan kelompok perlakuan disebabkan oleh induksi diabetes dengan *streptozotocin* dan nikotinamid yang menyebabkan kerusakan pada sel β pankreas sehingga dapat menurunkan ekspresi reseptor insulin pankreas pada kelompok perlakuan.¹⁶

Streptozotocin merupakan agen yang bersifat toksik terhadap sel β pankreas. Reseptor insulin pankreas diekspresikan pada membran sel β pankreas, maka kerusakan pada sel β pankreas juga akan mengakibatkan penurunan dari ekspresi reseptor insulin pankreas yang juga diikuti dengan terjadinya penurunan sekresi dan kadar insulin yang beredar.¹⁶

Hal ini sesuai dengan penelitian oleh Nurdiana *et al.* (2017) yang melakukan pemeriksaan histologi pada jaringan pankreas tikus yang telah diinduksi diabetes dengan *streptozotocin*, didapatkan penurunan dari jumlah sel β pada pulau langerhans di pankreas.¹⁷

Dalam penelitian ini juga diperoleh hasil rerata ekspresi reseptor insulin pankreas kelompok perlakuan pada pengamatan hari ke-0 lebih rendah dibandingkan dengan pengamatan hari ke-14 dengan nilai $p > 0,05$ (uji t berpasangan). Rerata ekspresi reseptor insulin pankreas yang lebih tinggi pada kelompok perlakuan pengamatan hari ke-14 tersebut kemungkinan akibat dari terjadinya regenerasi dan proliferasi parsial sel β pankreas

yang merupakan suatu mekanisme kompensasi oleh sel β pankreas akibat dari kondisi diabetes dan hiperglikemia.¹⁵

Defisiensi sel β pankreas yang diakibatkan kerusakan jaringan pankreas pada hewan pengerat merupakan kondisi yang dapat memicu terjadinya proliferasi sel β pankreas. Agen mitogenik seperti *Extendin-4* dan *Glp-1* memberikan efek mitogenik bagi proliferasi sel β dengan menstimulasi sel β masuk kembali ke dalam siklus sel dengan mengaktifkan activator siklus sel (*cyclin* dan *cyclin-dependent kinase 1*) dan faktor transkripsi (Tfs) melalui jalur *Camp-dependent calciurenin/Nfat*. Kondisi resistensi insulin pada model hewan coba dapat menyebabkan sel hepar mensekresikan *SerpinB1* yang dapat meningkatkan proliferasi sel β pankreas dengan menghambat aktivitas elastase dan mengaktifasi pensinyalan *growth factor* (GFs) seperti *Hgf*, *Igfl*, dan *Igf2*.¹⁸ Mekanisme kompensasi akibat kondisi hiperglikemia juga terjadi yang dimediasi oleh *IRS-2* dengan memodulasi pertumbuhan, proliferasi dan mitosis dari sel β pankreas melalui pensinyalan mitogenik.¹⁵

Eksresi *GLUT4* pada neuron hipokampus dipengaruhi oleh transduksi pensinyalan dari ikatan antara insulin dengan reseptornya yang terdapat pada membran sel neuron yang akan menyebabkan translokasi *GLUT4* ke membran sel neuron hipokampus. Hasil penelitian pada pengamatan hari ke-0 menunjukkan rerata ekspresi *GLUT4* neuron hipokampus kelompok kontrol lebih tinggi dibandingkan kelompok perlakuan dengan nilai $p > 0,05$ (uji t tidak berpasangan). Rerata ekspresi *GLUT4* yang lebih rendah pada kelompok perlakuan dapat disebabkan oleh induksi diabetes dengan *streptozotocin* dan

nikotinamid yang mengakibatkan kerusakan sel β pankreas dan penurunan kadar insulin. Kerusakan sel β pankreas dan penurunan kadar insulin yang terjadi dapat menurunkan ikatan antara insulin dengan reseptornya pada membran sel neuron hipokampus yang lebih lanjut menyebabkan penurunan translokasi GLUT4 neuron hipokampus ke membran sel.¹⁹

Pada penelitian ini juga diperoleh hasil rerata ekspresi GLUT4 neuron hipokampus pada kelompok kontrol lebih rendah dibandingkan kelompok perlakuan pada pengamatan hari ke 14 dengan nilai $p < 0,05$ (uji t tidak berpasangan). Pada penelitian ini juga diperoleh hasil rerata ekspresi GLUT4 neuron hipokampus pada kelompok perlakuan pengamatan hari ke-14 lebih tinggi dibandingkan kelompok perlakuan pengamatan hari ke-0 dengan nilai $p < 0,05$ (uji t berpasangan). Hasil tersebut menunjukkan terdapat peningkatan ekspresi GLUT4 neuron hipokampus pada pengamatan hari ke-14.

Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian sebelumnya oleh Harahap *et al.* (2019), penelitian tersebut menunjukkan peningkatan signifikan dari ekspresi GLUT4 neuron hipokampus kelompok perlakuan (diinduksi diabetes dengan *streptozotocin* dan nikotinamid) pengamatan hari ke-14 dibandingkan kelompok kontrol yang dapat disebabkan oleh terjadinya regenerasi dan proliferasi parsial sel β pankreas yang lebih lanjut menyebabkan terjadinya peningkatan ekspresi GLUT4 neuron hipokampus. Regenerasi dan proliferasi parsial sel β pankreas yang terjadi merupakan mekanisme kompensasi sel β dari kondisi hiperglikemia dan kerusakan sel β pankreas. Regenerasi dan proliferasi sel β pankreas menyebabkan peningkatan sekresi dan kadar insulin yang

beredar, dimana peningkatan sekresi dan kadar insulin ini dapat meningkatkan translokasi GLUT4 pada membran sel neuron hipokampus yang ditandai dengan peningkatan ekspresi GLUT4 neuron hipokampus.²⁰

Reseptor tirosin kinase (*insulin-like growth factor* dan *TrkB receptor*) dan reseptor lainnya juga memiliki peran dalam meregulasi translokasi GLUT4 sel neuron hipokampus. Pensinyalan *post-receptor* (*insulin-like growth factor 2*, faktor neurotropik otak, *calmodulin dependent protein kinase II*, *phosphoinositide 3-kinase* (PI3K), protein kinase A, MAPK, protein kinase- λ) juga mempengaruhi translokasi GLUT4 neuron hipokampus.^{15,19} Penelitian lain menunjukkan aktivitas aerobik juga dapat menyebabkan peningkatan kadar glukosa dan insulin yang beredar sehingga menyebabkan peningkatan ekspresi GLUT4 pada membran sel neuron hipokampus.²¹

Berdasarkan hasil analisis statistik pada penelitian ini menunjukkan tidak terdapat korelasi yang signifikan antara rerata ekspresi reseptor insulin pankreas dengan rerata ekspresi GLUT4 neuron hipokampus pada setiap kelompok yang ditunjukkan dengan hasil nilai $p > 0,05$ untuk uji korelasi *Pearson* antara kedua variabel tersebut untuk kelompok A0, B0, A1, dan B1. Korelasi yang tidak signifikan antara kedua variabel tersebut menunjukkan tidak terdapat pengaruh yang signifikan dari ekspresi reseptor insulin pankreas terhadap ekspresi GLUT4 neuron hipokampus pada tikus model diabetes. Hal tersebut menunjukkan peningkatan ekspresi reseptor insulin pankreas kelompok perlakuan pada pengamatan hari ke-14 akibat regenerasi dan proliferasi parsial sel β sebagai bentuk kompensasi dari keadaan diabetes (kondisi

hiperglikemi dan kerusakan sel β) tidak begitu signifikan mempengaruhi peningkatan ekspresi GLUT4 neuron hipokampus kelompok perlakuan pengamatan hari ke-14.

Peningkatan ekspresi GLUT4 neuron hipokampus kelompok perlakuan pada pengamatan hari ke-14 tidak hanya disebabkan oleh terjadinya regenerasi parsial dari sel β yang ditandai dengan peningkatan ekspresi reseptor insulin pankreas, tetapi juga dipengaruhi oleh faktor lain seperti pensinyalan *post receptor* dan aktivitas aerobik tikus seperti yang telah dijelaskan sebelumnya yang juga dapat mempengaruhi ekspresi GLUT4 neuron hipokampus.^{15,19,21}

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian, analisis data serta pembahasan yang dilakukan dapat disimpulkan bahwa ekspresi reseptor insulin pankreas tidak memiliki pengaruh yang signifikan terhadap ekspresi GLUT4 neuron hipokampus pada tikus model diabetes.

DAFTAR PUSTAKA

1. Triplitt, C. L. Examining the mechanisms of glucose regulation. *The American Journal of Managed Care*, 18(1 Suppl). 2012;S4-10.
2. PERKENI. Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia, PERKENI, Jakarta. 2019.
3. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas Ninth Edition 2019. Dunia : IDF. 2019.
4. Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas). Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian RI tahun 2018. 2018.
5. Liu, C., Hu, J., Tsai, C. W., Yue, M., Melrose, H. L., Kanekiyo, T., & Bu, G. Neuronal LRP1 Regulates Glucose Metabolism and Insulin Signaling in the Brain. *Journal of Neuroscience*. 2015;35(14), 5851–5859.
6. Fu, Z., R. Gilbert, E., & Liu, D. Regulation of Insulin Synthesis and Secretion and Pancreatic Beta-Cell Dysfunction in Diabetes. *Current Diabetes Reviews*. 2012;9(1), 25–53.
7. Anita, M., Deborah, J., Umut, O., Rohit, N., Jing,

- Y., Sunmin, P., Morris, F. Upregulation of insulin receptor substrate-2 in pancreatic β cells prevents diabetes. *Journal of Clinical Investigation*. 2003;112(10).
8. Rhodes, CJ, Moris, W, Leahy, J & Khan S. Direct Autocrine Action of Insulin on Beta Cells : Does It Make Physiological Sense?. *Departement of Endocrinology*. 2018;Vol 62.
9. Folli, F., Okada, T., Perego, C., Gunton, J., Liew, C. W., Akiyama, MKulkarni, R. N. Altered insulin receptor signalling and β -cell cycle dynamics in type 2 diabetes mellitus. *PLoS ONE*. 2011;6(11).
10. Kulkarni, R., Kulkarni, R., Brüning, J., Brüning, J., Winnay, J., Winnay, J., Ma. in *Pancreatic Cells Creates an Insulin Secretory Defect Similar to that in Type 2 Diabetes*. *Cell-Cambridge Ma*. 1999;96, 329–339.
11. Haribal, M. L., Perego, L., Lovari, S., Andreozzi, F. Chronic hyperglycemia impairs insulin secretion by affecting insulin receptor expression, splicing, and signaling in RIN beta cell line and human islets of Langerhans. *The FASEB Journal : Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology l*. 2003; 17(10), 1340–1342.
12. Ashrafi, G., Wu, Z., Farrell, R. J., & Ryan, T. A. GLUT4 Mobilization Supports Energetic Demands of Active Synapses. *Neuron*. 2017.
13. Reno, C. M., Puente, E. C., Sheng, Z., Daphna-Iken, D., Bree, A. J., Routh, V. H., Fisher, S. J. Brain GLUT4 knockout mice have impaired glucose tolerance, decreased insulin sensitivity, and impaired hypoglycemic counterregulation. *Diabetes*. 2017;66(3), 587–597.
14. Sompuram, S.R., Vani, K., Schaedle, A.K., Balasubramanian, A., Bogen, S.A. Quantitative Assessment of Immunohistochemistry Laboratory Performance by Measuring Analytic Response Curves and Limits of Detection. *Arch Pathol Lab Med*. 2018;Vol.142, pp.851-862.
15. Jiang, W. J., Peng, Y. C., & Yang, K. M. Cellular signaling pathways regulating β -cell proliferation as a promising therapeutic target in the treatment of diabetes (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2018;16(4), 3275–3285.
16. Ghasemi, A., Khalifi, S., & Jedi, S. Streptozotocin-nicotinamide-induced rat model of type 2 diabetes (review). *Acta Physiologica Hungarica*. 2014; 101(4), 408–420.
17. Nurdiana, S., Goh, Y.M., and Mahdi, E. Changes in Pancreatic Histology, Insulin Secretion and Oxidative Status in Diabetic Rats Following Treatment with Ficus Deltoidea and Ventin. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2017.
18. Zhong, F., Jiang, Y. Endogenous Pancreatic B cell Regeneration: Potential Strategy for the Recovery

- of B Cell Deficiency in Diabetes. 2019.
19. Leary, J.P., and McNay, E.C. GLUT4 : A central player in hippocampal memory and brain insulin resistance. *Experimental Neurology*. 2019.
 20. Harahap, H.S., Padauleng, N., Nurhidayati, dan Ekawanti, A. Ekspresi GLUT4 pada Neuron Hipokampus *Rattus norvegicus* Diabetik yang Diinjeksi *Streptozotocin* dan *Nicotinamide*. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*. 2019;Vol. 30 (3).
 21. Dastbarhagh, H., Kargarfard, M., Abedi, H., Bambaechi, E., and Nazarali P. Effects of Food Restriction and /or Aerobic Exercise On The GLUT4 In Type 2 Diabetic Model Rats. Departement Of Exercise Physiology University od Isfahan. 2019.