

BAB V

PEMBAHASAN

STZ merupakan bahan toksik yang dapat merusak sel β pankreas secara langsung. Mekanisme diabetogenik STZ adalah alkilasi DNA oleh STZ melalui gugus nitroourea yang mengakibatkan kerusakan pada sel β pankreas. Pemindahan gugus metil dari STZ ke molekul DNA menyebabkan kerusakan DNA sel β pankreas. Glikosilasi protein juga dapat menjadi faktor penyebab kerusakan DNA. Kerusakan DNA akibat STZ dapat mengaktifasi *poly (ADP-ribose) polymerase* (PARP) yang kemudian mengakibatkan penekanan *nicotinamide adenine dinucleotide* (NAD⁺) seluler, selanjutnya menimbulkan penurunan jumlah *adenosine triphosphate* (ATP), dan akhirnya terjadi nekrosis sel β pankreas.²⁸ Selain itu STZ menginduksi terbentuknya radikal-radikal bebas, misalnya superoksida (O_2^-), hydrogen peroksidase (H_2O_2), hidroksil (OH).⁶ Pemberian dosis STZ yang tepat dapat memulai proses kerusakan sel β pankreas dan efek toksik DM. Pemberian STZ 40 mg/kgbb dalam 0,05 M larutan bufer sitras secara i.p mampu menginduksi binatang coba menjadi DM

Hiperhomosisteinemia (HHcy) pada penderita DM dihubungkan dengan risiko komplikasi kardiovaskuler. Penelitian *in vitro* menunjukkan bahwa Hcy toksis pada sel endotel melalui peningkatan produksi H_2O_2 , mempengaruhi sistem pertahanan antioksidan dan merangsang peroksidasi lipid.³⁴

Kadar Hcy pada DM tergantung pada fungsi ginjal, sel parenkim ginjal yang normal berperan pada metabolisme Hcy. Kerusakan pada fungsi ginjal akan menyebabkan gangguan metabolisme dan *clearance* Hcy yang akan menyebabkan peningkatan kadar Hcy dalam sirkulasi. Pada penelitian ini tidak didapatkan perbedaan yang bermakna kadar Hcy pada awal penelitian antara kelompok kontrol negatif (C) dengan kelompok yang diinduksi STZ, hal ini kemungkinan disebabkan karena fungsi ginjal yang normal ditandai dengan kadar kreatinin serum dalam batas normal.

Folat merupakan mikronutrien utama pada status Hcy, suplementasi folat digunakan sebagai pengobatan untuk menurunkan konsentrasi Hcy. Metabolisme folat dan Hcy saling berhubungan, pemberian folat meningkatkan remetilasi Hcy sehingga menurunkan Hcy dalam sirkulasi.¹⁹

Hasil penelitian ini pemberian folat selama 30 hari dapat menurunkan kadar Hcy serum, namun perbedaan yang bermakna kadar Hcy sebelum dan setelah perlakuan hanya terdapat pada kelompok X3 yaitu kelompok dengan pemberian folat 8 ppm ($p=0,043$). Pengaruh pemberian folat dosis bertingkat terhadap penurunan kadar Hcy antar kelompok tidak didapatkan perbedaan yang bermakna. Penelitian ini sama dengan penelitian oleh Huang RF dkk yang mengatakan bahwa setelah 4 minggu pemberian folat, peningkatan kadar Hcy berhubungan dengan penurunan pemberian dosis folat. Kadar Hcy paling tinggi dijumpai pada kelompok yang tidak mendapatkan folat dan kadar Hcy terendah pada kelompok folat 8 ppm ($r = -0,90; p = 0,0001$).²³

Pengukuran konsentrasi MDA telah digunakan sebagai indikator kerusakan oksidatif pada lemak tak jenuh sekaligus sebagai indikator keberadaan radikal bebas. Hiperglikemia pada DM merangsang pelepasan superoksida ($\bullet\text{O}_2^-$) di tingkat mitokondria yang merupakan pemicu awal timbulnya stres oksidatif pada penderita DM dengan mengaktifkan *nuclear factor kappa B cells* (NF- κ B), *p38 mitogen-activated protein kinase* (MAPK), jalur poliol (sorbitol), heksosamine, protein kinase C (PKC) dan *advanced glycosilation product* (AGEs).⁴⁴ Peningkatan PKC, AGEs dan sitokin proinflamasi menyebabkan umpan balik positif sintesis ROS yang akan menimbulkan kelainan vaskuler pada DM.⁴⁴ Radikal bebas yang timbul dapat merusak membran sel menjadi peroksidase lipid atau MDA. Gangguan keseimbangan produksi ROS dan mekanisme pertahanan seluler mengakibatkan disfungsi dan kerusakan sel atau stres oksidatif.⁴³

Penelitian oleh Pasaoglu H dkk menyebutkan bahwa terdapat peningkatan kadar MDA serum dan eritrosit pada penderita DM yang baru terdiagnosis maupun yang telah mendapatkan pengobatan antidiabetik, hal ini disebabkan karena hiperglikemia pada DM menyebabkan autooksidasi glukosa sehingga menimbulkan peningkatan radikal bebas.⁵⁴ Penelitian lain oleh Maharjan BR dkk menyatakan terdapat peningkatan stres oksidatif pada pasien DM tipe 2.⁵⁵ Peningkatan oksidasi nonenzimatik dan autooksidasi merupakan mekanisme yang menjelaskan radikal bebas merangsang peroksidasi lipid pada DM.⁵¹

Kadar MDA plasma penelitian ini pada kelompok DM lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol negatif (C), hal ini seperti yang dilaporkan pada penelitian-

penelitian sebelumnya.^{54,55} Peningkatan MDA pada kelompok kontrol (C) pada akhir penelitian disebabkan karena bertambahnya umur tikus atau penuaan yang merupakan penyebab meningkatnya MDA.⁵⁶

Pemberian folat berperan sebagai donor metil pada metabolisme Hcy menjadi metionin sehingga autooksidasi Hcy yang menghasilkan disulfida teroksidasi, dua proton (H⁺) dan dua elektron (e⁻) yang merangsang pembentukan ROS tidak terjadi, sehingga tidak terbentuk radikal bebas yang bisa menimbulkan stres oksidatif akibat Hcy.²⁹ Pemberian folat pada penelitian ini selama 30 hari pada berbagai kelompok perlakuan tidak berhasil menurunkan kadar MDA plasma. Peningkatan MDA pada penelitian ini kemungkinan disebabkan karena adanya peroksidasi lipid lain selain karena peroksidasi lipid yang ditimbulkan akibat HHcy. Hiperglikemia yang terjadi pada DM ikut terlibat dalam pembentukan radikal bebas. Hiperglikemia menyebabkan autooksidasi glukosa, glikasi protein dan aktifitas jalur metabolisme poliol yang selanjutnya mempercepat pembentukan ROS. Hasil penelitian ini sama dengan penelitian oleh Moat SJ dkk yang menyatakan bahwa penurunan Hcy akibat pemberian folat pada individu sehat tidak memiliki pengaruh terhadap kerusakan oksidatif, hal ini kemungkinan disebabkan karena kadar Hcy yang diteliti tidak menyebabkan kerusakan oksidatif akibat Hcy yang berhubungan dengan peroksidasi lipid.²⁴ Penelitian oleh Caruso R dkk pada subjek penelitian dengan HHcy mendapatkan bahwa penurunan kadar Hcy akibat pemberian 5-MTHF selama 3 bulan tidak memberikan penurunan yang bermakna pada kadar MDA sebagai marker

peroksidasi lipid, hal ini disebabkan karena adanya penyakit lain yang dapat menimbulkan stres oksidatif.⁵⁷

Keterbatasan penelitian ini adalah tidak memeriksa kadar AGEs *product* dan PKC yang dapat mempengaruhi produk peroksidasi lipid termasuk MDA. Keterbatasan lainnya adalah pengukuran MDA menggunakan metode TBA-MDA yang dapat mempengaruhi kadar MDA akibat terukurnya produk non-volatil yang terbentuk akibat pemanasan yang ditimbulkan selama proses pemeriksaan.³⁹