

**PENGARUH PEMBERIAN FOLAT TERHADAP
KADAR HOMOSISTEIN DAN PROFIL LIPID PADA TIKUS
DIABETES**

*THE INFLUENCE OF FOLATE SUPPLEMENTATION ON SERUM HOMOCYSTEIN
AND LIPID PROFIL LEVELS ON THE DIABETES RATS*



Tesis
untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai derajat
sarjana S-2 dan memperoleh keahlian dalam
bidang Patologi Klinik

Muji Rahayu
G4A007030

PROGRAM PASCA SARJANA
MAGISTER ILMU BIOMEDIK DAN
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
PATOLOGI KLINIK
UNIVERSITAS DIPONEGORO SEMARANG
2011

TESIS


**PENGARUH PEMBERIAN FOLAT TERHADAP
KADAR HOMOSISTEIN DAN PROFIL LIPID
PADA TIKUS DIABETES**

Disusun oleh :
Muji Rahayu

Telah dipertahankan dihadapan Tim Penguji
Pada hari Senin, 19 Desember 2011
dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

Menyetujui ,
Komisi Pembimbing

Pembimbing Utama


dr. Banundari Rachmawati, SpPK (K)
NIP. 19600606 198810 2 001

Pembimbing Kedua


dr. MI. Tjahjati DM, SpPK
NIP. 19500723 197903 2 001

Mengetahui:

Ketua Program Studi
Magister Ilmu Biomedik
Program Pascasarjana UNDIP


Dr. Saiful Haryanto, SpMK, SpM(K), DMM
NIP. 19490617197802 1 001

Ketua Program Studi
Patologi Klinik
Fakultas Kedokteran UNDIP


dr. Purwanto AP, SpPK(K)
NIP. 19530405 198301 1 001

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa usulan proposal penelitian tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan didalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan lembaga pendidikan lainnya. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan maupun yang tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan di dalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, Desember 2011

Penulis

ABSTRAK

Latar belakang: Penyakit diabetes mellitus meningkat sangat tinggi dan menjadi masalah kesehatan utama di dunia. Diabetes mellitus dihubungkan dengan peningkatan homosistein (Hcy) dan terjadinya dislipidemia. Folat berperan sebagai donor metil pada metabolisme Hcy menjadi metionin. Proses remetilasi Hcy selain membutuhkan folat juga memerlukan kolin, betain dan serin.

Tujuan: Membuktikan pengaruh pemberian folat dosis bertingkat selama 30 hari terhadap kadar Hcy dan profil lipid pada tikus SD yang diinduksi streptozotolin (STZ).

Metode dan desain penelitian: Metode penelitian eksperimental dengan desain *randomized controlled group pretest-postes design*. Populasi tikus SD, diinduksi STZ 40 mg/kgbb i.p., 30 ekor dibagi 5 grup. Hcy diperiksa dengan metode ELISA dan profil lipid CHOD-PAP. Data dianalisis dengan uji *wilcoxon* dan t-tes berpasangan.

Hasil: Peningkatan kadar gula darah pada Kelompok X1: 207 mg/dl, X2: 5 mg/dl, dan X3: 109 mg/dl. Tidak terdapat perbedaan bermakna kadar Hcy dengan folat 2 ppm dan 4 ppm. Terdapat perbedaan bermakna kadar Hcy serum dengan folat 8 ppm ($p=0,043$). Tidak terdapat perbedaan bermakna kadar trigliserid, kolesterol, LDL serum pada masing-masing kelompok. Terdapat perbedaan bermakna kadar HDL serum dengan folat 2 ppm ($p=0,04$), hal ini dimungkinkan adanya peningkatan kadar glukosa darah yang tinggi. Kadar kolesterol menurun pada semua kelompok. Kadar trigliserid dan LDL menurun pada dosis folat 4 ppm.

Kesimpulan : Pemberian folat dosis (2 ppm, 4 ppm dan 8 ppm) tikus DM dapat menurunkan kadar Hcy dan kolesterol. Folat mempengaruhi profil lipid secara tidak langsung dan diperlukan pengendalian kadar glukosa darah.

Kata kunci : folat, homosistein, profil lipid, tikus, DM.

ABSTRACT

Background: DM is highly increasing and becomes the main health problem in the world. DM is related to the homocysteine (Hcy) elevation and the occurrence of dislipidemia. Folate takes a role as methyl donor for Hcy metabolism to become methionin. The process of Hcy remethilation does not only need folate but also coline, betain, and serin.

Objective: To prove the influence of 30 day-leveling-dosage folate supplementation to Hcy and lipid profile levels on SD rats which are STZ induced.

Method: An experimental study with a randomized controlled group pretest-postest design. Subject population was 30 SD rats induced with STZ 40 mg/kgbb i.p, devided into 5 groups . Hcy serum was measured with ELISA, and profile lipid by method of CHOD-PAP. The data were analized with wilcoxom test and coupled t-test.

Result: The elevation of glucose level at group X1:207 mh/dl, X2: 5 mg/dl, X3: 109 mg/dl. No significant difference of Hcy level at 2 ppm and 4 ppm. Significant difference of Hcy level of 8 ppm folate ($p=0,043$). No significant difference of trigliseride, cholesterol, LDL level at each group. Significant difference of HDL level at 2 ppm folate ($p=0,04$); this, perhaps, because of the glucose high elevation. Cholesterol level decreased at each level. Trigliseride and LDL levels decreased at 4 ppm folate.

Conclusion: Folate dosage supplementation (2 ppm,4 ppm,8 ppm) to DM rats is able to decrease Hcy and cholesterol levels. Folate unstraightly influence lipid profile, and control on glucose level is needed.

Keywords: folate, homocystein, lipid profile,rats, DM.

DAFTAR ISI

	Hal
JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
HALAMAN PERNYATAAN	iii
ABSTRAK	iv
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR SINGKATAN	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xv
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Perumusan Masalah	5
1.3. Tujuan Penelitian	5
1.3.1. Tujuan umum	5
1.3.2. Tujuan khusus	5
1.4. Manfaat Penelitian	6
1.5. Orisinalitas Penelitian	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	9
2.1. Diabetes mellitus	9
2.1.1. Diabetes yang diinduksi STZ	10

2.2. Homosistein	12
2.2.1. Metabolisme homosistein	13
2.2.2. Faktor-faktor yang menyebabkan hiperhomosistein	15
2.2.3. Pemeriksaan homosistein	15
2.2.4. Homosistein pada diabetes	16
2.2.5. Homosistein dan kelainan vaskuler pada diabetes	18
2.3. Lipid	20
2.3.1. Metabolisme lipid	21
2.3.2. Kolesterol	24
2.3.3. Triglisericid	24
2.3.4. HDL	25
2.3.5. LDL	25
2.3.6. Lipid pada diabetes	26
2.4. Asam Folat	27
2.4.1. Hubungan asam folat dan homosistein	29
2.4.2. Hubungan asam folat dan lipid	30
2.5. Kerangka Teori	34
2.6. Kerangka Konsep	35
2.7. Hipotesis	35

BAB III METODE PENELITIAN

3.1. Jenis dan Rancangan Penelitian	36
3.2. Ruang Lingkup Penelitian	39

3.3. Tempat dan Waktu Penelitian	39
3.4. Populasi Penelitian	39
3.5. Sampel Penelitian	39
3.6. Variabel Penelitian	40
3.7. Definisi Operasional Variabel	41
3.8. Bahan dan Alat	42
3.9. Cara Mengumpulkan Data	44
3.10. Alur Penelitian	46
3.11. Analisis Data Statistik	47
3.12. Etika Penelitian	47
BAB IV HASIL PENELITIAN	48
4.1. Gambaran umum penelitian	48
4.2. Gambaran glukosa darah puasa	49
4.3. Kreatinin serum	49
4.4. Homosistein serum	50
4.5. Kadar trigliserid	52
4.6. Kadar kolesterol	53
4.7. Kadar LDL	54
4.8. Kadar HDL	56
BAB V PEMBAHASAN	58

BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	64
6.1. Simpulan	64
6.2. Saran	64
DAFTAR PUSTAKA	65

DAFTAR TABEL

	Hal
1. Tabel 1. Orisinalitas penelitian	6
2. Tabel 2. Definisi operasonal variabel	41
3. Tabel 3. Data dasar binatang percobaan pada awal penelitian	48
4. Tabel 4. Rerata glukosa darah puasa sebelum dan setelah perlakuan	49
5. Tabel 5. Rerata dan SD kadar kreatinin serum sebelum perlakuan	50
6. Tabel 6. Kadar Hcy serum sebelum dan setelah perlakuan	51
7. Tabel 7. Kadar trigliserid serum sebelum dan setelah perlakuan	52
8. Tabel 8. Kadar kolesterol serum sebelum dan setelah perlakuan	54
9. Tabel 9. Kadar LDL serum sebelum dan setelah perlakuan	55
10. Tabel 10. Kadar HDL serum sebelum dan setelah perlakuan	56
11. Tabel 11. Besar peningkatan kadar glukosa setelah perlakuan	58
12. Tabel 12. Besar peningkatan kadar HDL setelah perlakuan	61

DAFTAR GAMBAR

Nomor		Halaman
1.	Gambar 1. Siklus metionin dan jalur metabolisme homositein	14
2.	Gambar 2. Homosistein dan insulin	18
3.	Gambar 3. Hubungan antara Hcy dengan kreatinin pada jalur metabolik	19
4.	Gambar 4. Homosistein dan kelainan vascular.	20
5.	Gambar 5. Pengaturan oksidasi asam lemak	23
6.	Gambar 6. Proses lipolisis	24
7.	Gambar 7. Hubungan antara insulin dan lipid	26
8.	Gambar 8. Struktur dan penomoran atom asam folat	28
9.	Gambar 9. Interkonversi bahan makanan utama	31
10.	Gambar 10. Metabolisme homosistein: THF: tetrahydrofolate; MTHFR: 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase	31
11.	Gambar 11. Kerangka teori	34
12.	Gambar 12. Kerangka konsep	35
13.	Gambar 13. Rancangan penelitian	37
14.	Gambar 14. Alur penelitian	46
15.	Gambar 15. <i>Box-plot</i> kadar Homosistein pre-post.	51
16.	Gambar 16. <i>Box-plot</i> kadar trigliserid sebelum dan setelah perlakuan	52

17	Gambar 17. <i>Box-plot</i> kadar kolesterol sebelum dan setelah perlakuan	53
18	Gambar 18. <i>Box-plot</i> kadar LDL sebelum dan setelah perlakuan	55
19	Gambar 19. <i>Box-plot</i> kadar HDL sebelum dan setelah perlakuan	56

DAFTAR SINGKATAN

5-MTHF	: 5-Methyltetrahydrofolate
ACAT	: Acyl coenzyme A : cholesterol acyl transferase
ADA	: American Diabetes Association
AGEs	: Advanced Glycosilation
adoMet	: S-adenosylmethionine
APO-B	: Apolipoprotein-B
ATP	: Adenosine triphosphate
BHMT	: Betain:Hcy methyltransferase
BH4	: Tetrahydrobiopterin
CBS	: Systationin β -sintase
CE	: Cholesterol ester
DAG	: Diacylglycerol
DM	: Diabetes mellitus
DNA	: Deoxyribonucleic acid
dMTP	: deoxythymidin monophosphat
DNA	: Deoxyribonukleic acid
GFR	: Glomerulus Filtrase Rate
GLUT	: Glukosa transport
Hcy	: Homosistein
HDL	: High Density Lipoprotein
HPLC	: Hight Performance Liquid Chromatographi

H4 folat	: Tetrahidrofolat
IDDM	: Insulin dependent diabetes mellitus
LDL	: Low Density Lipoprotein
LCAT	: Lecitin Cholesterol Acyltransferase
LPPT	: Laboratorium Penelitian dan Pengujian Terpadu
MNU	: N-methyl-N-nitrosourea
MS	: Metionin sintase
MTHFR	: Metilen Tetrahidrofolat reduktase
MTX	: Methotrexate
NIDDM	: Non-insulin-dependent diabetes mellitus
NO	: Nitric Oxide
PABA	: Asam p-aminobenzoik
PKC	: Protein kinase C
PJK	: Penyakit jantung Koroner
PKV	: Penyakit Jantung Vaskuler
PO	: Peroral
RNA	: Ribonucleic Acid
SAH	: S-adenosilhomosistein
SAM	: S-adenosylmethionine
SD	: Sprague Dawley
STZ	: Streptozotocin
VLDL	: Very Low Density Lipoprotein