

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Beberapa dekade terakhir ini, peningkatan penyakit diabetes melitus (DM) sangat tinggi dan merupakan masalah kesehatan yang utama di dunia. Diperkirakan pada tahun 2000 jumlah penderita diabetes melitus sekitar 150 juta orang dan akan menjadi dua kali lipatnya pada tahun 2025.¹ Prevalensi di Indonesia berdasarkan berbagai penelitian epidemiologis berkisar antara 1,5 – 2,3 % pada penduduk usia > 15 tahun.²

Diabetes melitus adalah kelainan yang ditandai adanya hiperglikemia dan gangguan metabolisme karbohidrat, lemak dan protein yang dihubungkan dengan defisiensi dan atau sekresi insulin secara absolut atau relatif.^{2,3,4} Gangguan insulin atau resistensi insulin terjadi pada reseptor insulin yang terdapat pada membran menyebabkan kebutuhan insulin meningkat untuk mendapatkan hasil metabolisme yang normal. Apabila sel β pankreas terpacu terus dan mengalami kelelahan dan tidak mampu lagi mengeluarkan insulin yang cukup untuk mengatasi resistensi insulin maka glukosa darah akan meningkat.^{4,5} Meningkatnya kadar glukosa darah yang tidak terkontrol akan menyebabkan terjadinya komplikasi yaitu kerusakan ginjal, retina, saraf, dan pembuluh darah. Faktor risiko yang berperan untuk terjadinya komplikasi adalah hiperglikemia, dislipidemia, hipertensi, merokok, gangguan hemoreologi darah, hiperhomosistein (HHcy), dan disfungsi endotel.⁶

Penderita diabetes melitus sering sekali disertai peningkatan low density lipoprotein (LDL) dan homosistein (Hcy).⁷ Ciri dislipidemia pada DM adalah penurunan kadar kolesterol-high density lipoprotein (HDL), peningkatan jumlah partikel “*small dense*” LDL dan peningkatan trigliserid plasma.⁸

Homosistein merupakan produk perubahan dari metionin, yang dipengaruhi oleh efektifitas metabolisme tubuh dan adanya vitamin B6, B12 dan asam folat. Kekurangan vitamin tersebut dapat menyebabkan peningkatan Hcy. Pemberian asam folat dapat menurunkan kadar homosistein (Hcy) secara signifikan dan meningkatkan fungsi endotel arteri.⁹ Pemberian folat selama 30 hari juga dilakukan oleh Huang RF dkk untuk melihat hubungan antara pengurangan folat dengan peningkatan Hcy pada tikus wistar yang diberi suplementasi folat dengan berbagai dosis.¹⁰ Graham dkk melaporkan pada penelitian multisenter di Eropa yang cukup besar, dimana melibatkan 750 kasus dan 800 kontrol bahwa peningkatan Hcy pada perokok sama kuatnya dengan hiperlipidemia. Malinow dkk menyatakan hubungan peningkatan kadar Hcy dengan peningkatan faktor risiko penyakit kardiovaskuler (PKV). Kedua penelitian yang dilakukan secara *case control* juga didapatkan seluruh kematian pada PKV dihubungkan dengan kadar Hcy.¹¹ Boushey dkk dalam penelitian *meta-analysis* menyebutkan 10 % risiko penyakit vaskuler pada populasi umum disebabkan oleh homosistein (Hcy). Kenaikan 5 $\mu\text{mol/L}$ Hcy plasma setara dengan kenaikan 20 mg/dl (0.52 mmol/L) kadar kolesterol dan meningkatkan risiko penyakit arteri koroner. Peningkatan konsumsi folat kira-

kira 200 mg/hari akan menurunkan Hcy total rata-rata 4 $\mu\text{mol/L}$, yang berpotensi besar pada penurunan mortalitas akibat kardiovaskuler.⁷

Wilmink dkk. (2000) membuktikan bahwa pemberian oral folat dosis tinggi dapat mencegah disfungsi endotel dan berhubungan dengan kadar lemak. Akan tetapi sebagian besar tidak mempedulikan dosis dan pengaruh pemberian asam folat dan profil lipid yang dilakukan pada manusia sehat.¹² Dilaporkan bahwa kelainan vaskuler dengan hiperkolesterolemia yang menetap, normalisasi homosistein plasma tidak cukup untuk memperbaiki fungsi vaskuler normal. Patogenesis penyakit vaskuler berawal multifaktorial dan bahwa gangguan homosistein lebih penting dari pada gangguan lipid, maka pemberian dosis tinggi intravena asam folat disarankan untuk menormalkan homosistein plasma, tetapi profil lipid plasma seharusnya dikontrol untuk mendeteksi nilai abnormal. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa asam folat dapat menurunkan faktor risiko kelainan vaskuler (LDL C) melalui kerjanya pada lipid serum.¹² Folat memiliki fungsi lain, khususnya dalam mereduksi kerusakan oksidatif lipid LDL, melalui aktivitas menghilangkan radikal bebas.¹³ Dosis 5mg dan 10mg menghasilkan pola berlawanan pada kadar trigliserid dimana pada subyek yang mendapat asam folat 5mg menunjukkan peningkatan signifikan sekitar dua setengah kali kontrol ($P < 0.05$), sementara asam folat 10 mg menunjukkan penurunan bermakna sekitar setengah dari kontrol ($P < 0.05$). Pemberian 5 mg asam folat dapat menyebabkan proses lipolisis sedangkan dengan asam folat 10 mg menghambat proses lipolisis

terbukti dengan peningkatan trigliserid (simpanan utama asam lemak) secara signifikan.¹²

Penelitian menggunakan hewan coba untuk studi diabetes pada tikus telah banyak dilakukan. Streptozotolin (STZ) sering digunakan sebagai obat untuk menginduksi hewan coba/tikus menjadi DM. STZ adalah jenis antibiotik spektrum luas dan toksik terhadap sel β pankreas yang mempunyai efek terhadap perubahan insulin dan glukosa darah.^{14,15} Pemberian Streptozotolin (STZ) digunakan untuk mengubah hewan coba menjadi diabetes tipe 2, dimana hewan ini menjadi defisiensi insulin sehubungan dengan resistensi insulin. Injeksi intravena STZ menyebabkan peningkatan glukosa plasma, menurunkan berat badan dan 17 % menyebabkan kematian pada tikus.¹⁶ Dewasa ini model hewan coba yang hiperlipidemia dan hiperglikemia disebabkan pemberian STZ membuat tikus defisiensi apolipoprotein (apo)-E.¹⁷ Rene L Jacob dkk, dalam penelitiannya menggunakan tikus yang diinduksi STZ didapatkan insulin terlibat dalam regulasi konsentrasi Hcy plasma dengan cara mempengaruhi jalur transulfurasi hepatic.¹⁸ Pemberian folat 0 ppm (defisiensi), 2 ppm (adekuat), 8 ppm (berlebih) selama 30 hari dalam penelitian pada tikus diabetes untuk mengetahui pengaruh folat terhadap metabolisme metil.¹⁹ Olatunji dalam penelitiannya menyatakan pemberian folat di hubungkan dengan metabolisme lipid dan mengganggu toleransi glukosa pada tikus.²⁰ Hiperlipidemia adalah komplikasi metabolik secara klinik dan *experimental* pada diabetes, akan terjadi peningkatan total kolesterol, trigliserid, LDL kolesterol dan VLDL dan penurunan HDL kolesterol secara

signifikan.¹⁶ Hiperlipidemia berat pada tikus yang diinduksi STZ disebabkan peningkatan abnormal aktivitas *acyl-coenzyme A:cholesterol acyltransferase* (ACAT).²¹

Pemberian asam folat 5mg dan 10mg menyebabkan penurunan kolesterol serum dan LDL-C ($p < 0.05$), dan peningkatan HDL-C secara bermakna ($p < 0.05$).¹² Berdasarkan keterangan sebelumnya, peneliti mencoba meneliti pengaruh pemberian folat terhadap kadar Hcy dan profil lipid pada hewan coba tikus yang di induksi STZ.

1.2. Perumusan Masalah:

Dengan memperhatikan latar belakang, dapat dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut: Apakah pemberian folat dengan dosis bertingkat akan berpengaruh terhadap kadar Hcy dan profil lipid plasma pada tikus *sprague dawley* (SD) yang diinduksi STZ?

1.3. Tujuan Penelitian:

1.3.1. Tujuan Umum:

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

1.3.2. Tujuan khusus:

1. Menganalisis pengaruh pemberian folat 2 ppm, 4 ppm dan 8 ppm selama 30 hari terhadap penurunan kadar Hcy serum pada tikus SD yang diinduksi STZ dibandingkan sebelum pemberian folat.
2. Menganalisis pengaruh pemberian folat 2 ppm, 4 ppm dan 8 ppm selama 30 hari terhadap penurunan kadar kolesterol, trigliserid, LDL serum pada tikus SD yang diinduksi STZ dibandingkan sebelum pemberian folat.
3. Menganalisis pengaruh pemberian folat 2 ppm, 4 ppm dan 8 ppm selama 30 hari terhadap peningkatan kadar HDL serum pada tikus SD yang diinduksi STZ dibandingkan sebelum pemberian folat.

1.4. Manfaat Penelitian

Diharapkan hasil penelitian ini dapat memberikan manfaat sebagai berikut:

1. Memberikan bukti ilmiah mengenai pengaruh pemberian folat 2 ppm, 4ppm, dan 8 ppm terhadap Hcy, kolesterol, trigliserid, HDL, LDL pada tikus SD yang diinduksi STZ.
2. Sebagai bahan informasi untuk melakukan penelitian lanjutan tentang efek folat terhadap Hcy, kolesterol, trigliserid, HDL, LDL pada tikus SD yang diinduksi STZ.
3. Dapat digunakan sebagai dasar penelitian pemberian folat dengan dosis tertentu pada manusia yang diabetes melitus dan hiperlipidemia untuk mengurangi terjadinya komplikasi vaskuler.

1.5. Tabel 1. Orisinalitas Penelitian

No	Tahun	Peneliti	Judul	Metode	Sampel	Hasil penelitian
1.	Diabetes,1998:47:1967-70).	Jacobs RL, House JD, Brosnan ME, Brosnan JT.	Effects of streptozotocin-induced diabetes and of insulin treatment on homocystein metabolisme in the rat	Study eksperimental	-Tikus SD, Jumlah sesuai ketentuan	- insulin terlibat dalam regulasi konsentrasi homosistein plasma dengan cara mempengaruhi jalur transulfurasi hepatic.
2.	2000 Journal of the American Heart Association (20;171-8)	Kusunoki J dkk	Postprandial Hyperlipidemia in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats Is Due to Abnormal Increase in Intestinal Acyl Coenzyme A:Kolesterol Acyltransferase Activity	Study eksperimental	Tikus SD, Jumlah sesuai ketentuan WHO, 2 group	Aktivitas ACAT usus kecil dalam saluran pencernaan menyebabkan postprandial hiperlipidemia
3.	2003 Journal of the American College of Nutrition, Vol.22, No. 5, 400-07	Earnes CP, Wood KA, Church TS	Complex multivitamin supplementation improves homocysteine and resistance low LDL-C Oxidation (Double blind randomized control trial	182 orang	- Penurunan Homosistein LDL-C oksidasi menurun setelah pemberian multivitamin
4.	2003 (American Society for Nutrition) Sciences, 3122-66.	Holven KB, Schoz H, Halvorsen B at all	Hyperhomocysteinemic Subjects Have Enhanced Expression of Lectin-Like Oxidized LDL Receptor-1 in Mononuclear Cells	Double blind control trial	9 orang hiperhomosisteinemia, 9 orang kontrol	Adanya penurunan hiperhomosisteinemia dan LDL oksidase setelah pemberian suplemen asam folat.
5.	2005 African journal of biomedical research, vol.8, No.3, pp	Owoyele BV, Yakubu MT, Alonge F, Olatunji, Soladoye A	effects of asam folat intake on serum lipid profiles of apparently healthy young adult male nigerian	Double blind control trial	10 orang	- Membandingkan dengan kontrol, pada perlakuan asam folat 5mg dan 10mg menunjukkan hasil penurunan bermakna kolesterol serum dan LDL-C ($p < 0.05$), dan terdapat

	139-142						peningkatan cukup besar HDL-C ($p < 0.05$) - asupan asam folat 5mg menghasilkan peningkatan bermakna triasilgliserol sementara asam folat 10mg menghasilkan penurunan bermakna konsentrasi triasilgliserol serum ($p < 0.05$).
6.	2005 (Int J Med Sci. 2005; 2(2): 58–63.	Pinto X, Vilaseca MA, Balcells S at all	A folate-rich diet is as effective as asam folat from supplements in decreasing plasma homocysteine concentrations	Randomized control trial	22 Orang		Pengobatan asam folat pada pasien tersebut, menurunkan kadar homosistein
7.	2006 DIABETES, VOL. 54, NOVEMBER 2005	Wijekoon EP	Homocysteine Metabolism in ZDF (Type 2) Diabetic Rats	Study eksperimental	Tikus Jumlah ketentuan WHO	ZDF, sesuai	Konsentrasi betain hepar signifikan rendah pada tikus ZDF <i>falfa</i> pada minggu ke 5 dan 11. Menekankan pentingnya metabolisme betain menentukan hcy pada DM tipe 2
8.	2006 Am J Physiol Endocrinology Metab 2006;291: E1235–E42.	Nieman KM, Hartz CS, Szegegi SS, Garrow TA, Sparks JD, Schalinke KL.	Folate status modulates the induction of hepatic glycine N-methyltransferase and homocysteine metabolism in diabetic rat.	Study eksperimen mental	Tikus SD Jantan, ketentuan WHO	sesuai	Diabetes menunjukkan gangguan metabolisme gugus metil, kolin dan Hcy dan folat berperan. Pengaturan BHMT & PEMT menunjukkan meningkatnya cholin pada tikus DM
9.	Department of Physiology, College of Health Sciences 008	Olatunji LA, Soladoye AO	Low dietary folate impairs glucose tolerance and plasma lipid profile in oral contraceptive-treated rats	Study eksperimental	Tikus SD Sesuai ketentuan WHO		pemberian folat di hubungkan dengan metabolisme lipid dan mengganggu glukosa toleransi pada tikus. ¹²
10.	Journal of Cardiovascular Research. 2009 Volume 7 Number 1	Komolafe O, Adeyemi D, Adewole S, Obuotor E	Streptozotocin-Induced Diabetes Alters The Serum Lipid Profiles Of Adult Wistar Rats	Study eksperimental	20 tikus		Peningkatan secara signifikan serum kolesterol, triglyceride, low-density lipoprotein kolesterol dan very low-density lipoprotein kolesterol pada tikus diabetes di bandingkan dengan tikus control

Orisinalitas pada penelitian ini adalah melihat pengaruh pemberian dosis folat bertingkat (2 ppm, 4 ppm, 8 ppm) terhadap penurunan kadar Hcy, trigliserid, kolesterol, LDL dan peningkatan HDL pada tikus diabetes yang diinduksi STZ dengan metode *randomized controlled group pretest postest design*.