

BAB V PEMBAHASAN

Kadar glukosa darah pada penelitian ini, terjadi peningkatan pada masing-masing kelompok dapat dilihat pada tabel 11. Peningkatan kadar glukosa darah ini dikarenakan pemberian STZ yang merupakan *glukosamin* dari *derivat N-nitro*, sebagai antibiotik *broad spectrum* dan sitotoksik pada sel beta pankreas tempat produksi insulin. 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 mengaktivasi *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.

Tabel 11. Besar peningkatan kadar glukosa setelah perlakuan

Kelompok	Glukosa darah puasa sebelum perlakuan (mg/dL)	Glukosa darah puasa setelah perlakuan (mg/dL)	Besar Peningkatan
C	70,50 ± 5,24	84,50 ± 9,69	14
X0	287,40 ± 42,37	443,00 ± 122,56	158,6
X1	256,00 ± 83,59	463,83 ± 116,77	207,83
X2	357,00 ± 55,07	362,80 ± 76,93	5,8
X3	264,00 ± 29,25	373,00 ± 126,74	109

Hasil penelitian ini pada kelompok X1 terjadi perbedaan bermakna sebelum dan sesudah perlakuan, berarti penyuntikan STZ 40 mg mempengaruhi peningkatan kadar glukosa dan dengan pemberian folat 2 ppm (dosis kecil) peningkatan kadar glukosa lebih besar dibandingkan X2 (folat 4 ppm) dan X3

(folat 8 ppm). Hal ini dikarenakan pada DM terjadi defisiensi folat, sedangkan pada kelompok X1 dengan pemberian folat paling kecil dan peningkatan kadar gula darah lebih besar yang mana seharusnya pada DM membutuhkan folat lebih besar untuk mengeseimbangkan kekurangan folat. Beberapa penelitian menyebutkan bahwa injeksi *STZ* intravaskuler pada tikus membuat pankreas bengkak dan berakibat terjadinya degenerasi pada sel beta *langerhans* dan terjadi diabetes melitus.^{15,26}

Pengaruh pemberian folat selama 30 hari terjadi penurunan kadar Hcy pada masing-masing kelompok meskipun tidak terdapat perbedaan bermakna pada kelompok X1 (2ppm) dan X2 (4ppm) dengan $p > 0,05$ sedangkan pada kelompok X3 (8ppm) didapatkan perbedaan bermakna dengan $p = 0,043$. Melihat hasil tersebut dikatakan bahwa pemberian folat dengan dosis yang besar (8ppm) menghasilkan penurunan kadar Hcy lebih besar. 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 ($r = -0,90$; $p = 0,0001$).¹⁰ Hal ini disebabkan pada DM dapat terjadi peningkatan aktivitas glycine *N*-methyltransferase (GNMT), phosphatidylethanolamin *N*-methyltransferase (PEMT), bethaine-homocysteine *S*-methyltransferase (BNMT) dan terjadi defisiensi folat yang menyebabkan meningkatnya aktivitas GNMT.¹⁹ Proses remetilasi yang membutuhkan folat, betain, serin, kolin diharapkan dapat menyeimbangkan

meningkatnya Hcy dalam sirkulasi menjadi menurun. Nieman *et al* melaporkan bahwa Insulin yang tidak cukup pada tikus yang diberi STZ meningkatkan BHMT dan menurunkan *methionine synthase* (MS). Peningkatan konsentrasi insulin menyebabkan menurunnya aktifitas MTHFR pada hepatosit. Hcy dipengaruhi oleh adanya vitamin B6, vit B12, asam folat dalam makanan dan total metionin dalam protein. Hcy dimetabolisme melalui dua jalur: remetilasi dan transsulfurasi.^{7,11,34,35}

Kadar Hcy pada DM tergantung dengan fungsi ginjal, sel parenkim ginjal yang normal berperan pada metabolisme Hcy. Kadar Hcy yang tinggi akan diubah menjadi sistine dan dikeluarkan lewat urin. Kerusakan fungsi ginjal menyebabkan gangguan metabolisme dan *clearence* Hcy yang akan menyebabkan peningkatan kadar Hcy dalam sirkulasi. Hasil penelitian ini pada fungsi ginjal tikus dengan melihat kadar kreatinin sebelum dan sesudah perlakuan memperlihatkan tidak didapatkan perbedaan yang bermakna pada awal penelitian antara kelompok kontrol negatif (C), berarti pada awal (kelompok kontrol negative) penelitian fungsi ginjal tikus dalam keadaan baik dengan ditandai kadar kreatinin yang normal.

Penelitian ini didapatkan pengaruh pemberian folat terhadap kadar trigliserid, kolesterol, LDL sebelum dan setelah perlakuan pada masing-masing kelompok didapatkan hasil tidak ada perbedaan bermakna antara sebelum dan sesudah perlakuan pada semua kelompok ($P > 0,05$). Trigliserid pada kelompok X1 terjadi peningkatan lebih besar dibandingkan kelompok X2 dan X3, hal ini diperkirakan karena terjadinya peningkatan glukosa darah pada X1 (207

mg/dl) lebih besar dibandingkan kelompok X2 (5 mg/dl) dan X3 (109 mg/dl) setelah perlakuan. Peningkatan glukosa darah yang tinggi mempengaruhi peningkatan trigliserid karena kurangnya insulin, dimana insulin berperan dalam pengaturan metabolisme lipid. Insulin menghambat lipolisis dengan mengaktifkan lipoprotein lipase yaitu mengkatabolisme lipoprotein kaya trigliserid dalam menghambat produksi VLDL oleh hepar. Sehingga trigliserid akan terjadi peningkatan. Sedangkan untuk HDL pada kelompok X1 dengan nilai $p= 0,04$ berarti terdapat perbedaan rerata kadar HDL yang bermakna sebelum dan sesudah satu bulan pemberian folat 2 ppm, yang seharusnya pada DM dengan dislipidemi (peningkatan trigliserid, LDL dan penurunan HDL). Kelompok X1 dengan kenaikan glukosa darah yang tinggi, dengan pemberian folat 2 ppm tidak mampu meningkatkan HDL dikarenakan dengan kurangnya insulin akan mengganggu metabolisme HDL dengan cara menghambat LCAT dan lipase hepar. Hasil HDL setelah pemberian folat 2 ppm, 4 ppm, 8 ppm tergantung pada kenaikan kadar glukosa darah. Dimana pada X1 terjadi kenaikan kadar gula darah yang besar (+207,83 mg/dl) dengan pemberian folat dosis kecil (2 ppm) sehingga terjadi penurunan HDL, pada X2 dengan kenaikan kadar gula darah kecil (+5,8mg/dl) dengan pemberian folat 4 ppm dapat menaikkan HDL sedangkan pada X3 dengan kenaikan kadar gula darah (+109 mg/dl) dengan pemberian folat 8 ppm menurunkan HDL. Memperhatikan hasil tersebut dapat dikatakan bahwa

kadar HDL dengan pemberian folat selain terpengaruh dengan dosis juga perlu diperhatikan atau dikendalikan kadar glukosa darah.

Tabel12. Besar peningkatan kadar HDL setelah perlakuan

Kelompok	Peningkatan Glukosa darah Setelah perlakuan	HDL sebelum perlakuan (mg/dL)	HDL setelah perlakuan (mg/dL)	Kenaikan HDL
C	14	18,26± 2,87	38,11± 7,64	+19,85
X0	158,6	31,50±10,31	35,10±12,85	+3,6
X1	207,83	39,70±15,57	23,56± 8,76	-16,14
X2	5,8	32,46±21,29	43,74±18,25	+11,28
X3	109	35,34±17,16	30,66± 5,50	-4,68

Penelitian pada tikus yang diinduksi STZ menunjukkan semua hiperlipidemia, diakibatkan oleh peningkatan absorpsi lemak lewat usus, perubahan peningkatan abnormal aktivasi A-cholesterol acyltransferase (ACAT) dalam usus kecil.²¹ Hiperglikemi kronik menyebabkan disfungsi endotel melalui berbagai mekanisme antara lain glikosilasi non enzimatis, meningkatkan sintesis diacylglycerol (DAG) melalui jalur glikolitik, peningkatan terjadinya stres oksidatif dan peningkatan *oxidized* lipoprotein,²⁵ penurunan produksi *nitric oxide* (NO), penurunan aktivitas fibrinolitik dan aktivasi koagulasi yang berulang.^{28,29} Olatunji dalam penelitiannya menyatakan pemberian folat di hubungkan dengan metabolisme lipid dan mengganggu toleransi glukosa pada tikus.²⁰ Efek menguntungkan pemberian asam folat dapat di hubungkan dengan kemampuan mereduksi modifikasi oksidatif LDL kolesterol-hiperhomosisteinemia dan kemampuan meningkatkan HDL

kolesterol. Penelitian pada tikus SD kadar plasma LDL kolesterol meningkat sementara HDL kolesterol menurun yang di beri kontrasepsi oral dibandingkan dengan tikus kontrol yang diberi asam folat cukup. Wilmink et al (2000) menyebutkan pemberian folat oral dosis tinggi akan mencegah disfungsi endotel dihubungkan dengan *fat load*.¹³

Kasus DM sering disertai adanya perubahan profil lipid yang abnormal, dimana terjadi peningkatan trigliserid, kolesterol, LDL dan penurunan HDL. Perubahan abnormal profil lipid tersebut sebagai risiko terjadinya kelainan vaskuler pada penderita DM. Pemberian folat dapat mempengaruhi profil lipid secara tidak langsung pada DM. Penderita DM dimana insulin dapat mengaktifkan lipoprotein lipase, yang meningkatkan katabolisme lipoprotein kaya trigliserid dalam menghambat produksi VLDL oleh hepar. Insulin meningkatkan *clearance* LDL, dengan cara merangsang aktivitas reseptor Apo B/E (reseptor LDL) dan mempertinggi degradasi LDL lewat jalur reseptor LDL. Insulin juga bekerja pada metabolisme HDL dengan cara mengaktifkan LCAT dan aktivitas lipase hepar.⁴⁹ Hiperlipidemia (lipotoksisitas) dapat mengakibatkan akumulasi lipid yang abnormal dalam sel beta sehingga menginduksi apoptosis sel beta. Asam lemak melalui produksi *long chain acyl-CoA* (LC Acyl-CoA) intraseluler, dapat mengaktifasi protein kinase C (PKC) yang mengakibatkan fosforilasi serine/threonine pada molekul IRS dalam sel beta dan memicu degradasi IRS-2 serta mengakibatkan apoptosis sel beta.²⁵