

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Pustaka

1. Diabetes Mellitus

a. Definisi

Diabetes Mellitus merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik: hiperglikemi yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau kedua-duanya (PERKENI, 2011). Hiperglikemia kronik berhubungan dengan kerusakan atau disfungsi jangka panjang beberapa organ, terutama: mata, ginjal, saraf, jantung, dan pembuluh darah (ADA, 2014).

Kaku (2010) berpendapat Diabetes Mellitus adalah gangguan metabolisme yang secara genetik dan klinis termasuk heterogen dengan manifestasi berupa hilangnya toleransi karbohidrat. Bila terus menerus berkembang dan tidak dikontrol secara klinis, maka Diabetes Mellitus ditandai dengan hiperglikemia puasa dan post prandial, aterosklerosis, penyakit vaskular mikroangiopati, dan neuropati (Price & Wilson, 2008).

b. Prevalensi

Diabetes Mellitus merupakan salah satu penyakit tidak menular yang akan diperkirakan meningkat jumlah penderitanya di masa

mendatang. Perserikatan Bangsa-Bangsa (WHO) memperkirakan jumlah pengidap Diabetes Mellitus di Indonesia akan meningkat dari 8,4 juta jiwa pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta jiwa pada tahun 2030. Senada dengan WHO, *International Diabetes Federation* (IDF) memprediksi kenaikan jumlah pengidap Diabetes Mellitus dari 7 juta jiwa pada tahun 2009 menjadi 12 juta jiwa pada tahun 2030. Meskipun terdapat perbedaan angka prevalensi, laporan keduanya menunjukkan peningkatan jumlah pengidap Diabetes Mellitus sebanyak 2-3 kali lipat pada tahun 2030 (PERKENI, 2011).

c. Klasifikasi dan Kriteria Diagnosis Diabetes Mellitus

Diagnosis Diabetes Mellitus ditegakkan berdasarkan pemeriksaan kadar glukosa darah dalam keadaan puasa di pagi hari ≥ 126 mg/dl atau gula darah 2 jam sesudah makan ≥ 200 mg/dl (Soegondo & Sukardji, 2008). Keluhan khas Diabetes Mellitus berupa *poliuri*, *polidipsi*, *polifagia*, pemeriksaan glukosa darah sewaktu ≥ 200 mg/dl atau ≤ 126 mg/dl sebagai nilai ukur hiperglikemi (Waspadji, 2006).

American Diabetes Association (ADA, 2014) membagi penyakit Diabetes Mellitus ke dalam beberapa klasifikasi dan telah disahkan oleh WHO, sebagai berikut: diabetes melitus tipe 1, diabetes melitus tipe 2, diabetes mellitus gestasional, dan diabetes melitus tipe lain seperti terlihat dalam Tabel 2.

Tabel 2. Penggolongan klasifikasi Diabetes Mellitus

Klasifikasi Diabetes Mellitus	Etiologi
Diabetes Mellitus tipe 1	Destruksi sel beta, umumnya menuju ke defisiensi insulin absolut: 1. Autoimun 2. Idiopatik
Diabetes Mellitus tipe 2	Bervariasi, mulai yang dominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai sekresi insulin disertai resistensi insulin disertai dominan defek
Diabetes Mellitus tipe lain	1. Defek genetik fungsi sel beta pancreas 2. Defek genetik kerja insulin 3. Penyakit eksokrin pancreas 4. Endokrinopati 5. Pengaruh obat atau zat kimia 6. infeksi 7. Sebab imunologi yang jarang 8. Sindrom genetik yang berkaitan dengan diabetes mellitus
Diabetes mellitus tipe gestasional	Kombinasi peningkatan adiposit maternal, desensitisasi insulin karena efek hormon plasenta

Sumber: Gustaviani (2006) Buchanan & Xiang (2005)

Konsensus memiliki kriteria diagnosis diabetes mellitus dibagi menjadi kadar gula darah sewaktu (plasma vena) ≥ 200 mg/dl, kadar gula puasa (plasma vena) ≥ 200 mg/dl, dan kadar gula darah plasma ≥ 200 mg/dl pada 2 jam pembebanan tes glukosa 75 gram pada tes toleransi glukosa oral (TTGO) (PERKENI, 2011). Seperti terlihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Konsentrasi glukosa sewaktu dan puasa sebagai diagnosis Diabetes Mellitus

Jenis darah	glukosa darah	Jenis sampel darah	Bukan DM	Belum pasti DM	DM
Konsentrasi gula sewaktu (mg/dl)	darah	Plasma vena	<100	100-199	≥ 200
		Darah kapiler	<90	90-199	≥ 200
Konsentrasi gula puasa (mg/dl)	darah	Plasma vena	<100	100-125	≥ 126
		Darah kapiler	<90	90-99	≥ 110

Sumber: Soebadri (2009)

d. Mekanisme Pengaturan Glukosa

Pengaturan konsentrasi glukosa darah pada orang normal bervariasi pada tiap keadaan dan *range* konsentrasinya sangat sempit. Orang yang berpuasa menunjukkan kadar glukosa berkisar antara 80-90 mg/dl yang diukur sebelum makan. Konsentrasi akan meningkat menjadi 120-140 mg/dl selama 60 menit atau lebih setelah makan (PERKENI, 2011). Sistem *feedback* yang mengatur kadar glukosa darah kembali ke nilai kontrol, biasanya terjadi sekitar 2 jam sesudah absorpsi karbohidrat yang terakhir. Sebaliknya, pada saat puasa, hati akan mengadakan fungsi glukoneogenesis untuk mempertahankan kadar gula puasa (Guyton & Hall, 2008).

Mekanisme pengaturan glukosa bergantung beberapa keadaan. Konsentrasi glukosa meningkat saat sesudah makan maka kecepatan sekresi insulin juga meningkat. Sebanyak dua pertiga glukosa akan disimpan dalam hati sebagai glikogen. Selama beberapa jam, konsentrasi glukosa darah akan menurun dan sekresi insulin ikut menurun. Hati akan mengurai glikogen menjadi glukosa darah.

Sementara itu, pada keadaan hipoglikemi berat, kadar glukosa darah yang rendah akan memberikan sinyal kepada hipotalamus sehingga akan merangsang sistem saraf simpatis. Kelenjar adrenal akan mensekresikan hormon epinefrin yang menyebabkan pelepasan glukosa lebih lanjut dari hati. Bila berlanjut menjadi hipoglikemi berat, hati akan mensekresi hormon kortisol dan *growth hormone* untuk mengurangi pemakaian glukosa oleh sebagian besar sel tubuh, lalu merangsang pemakaian lemak lebih besar (Guyton & Hall, 2008).

Pengidap Diabetes Mellitus akan mudah mengalami stres oksidatif akibat kondisi hiperglikemik kronis. Kadar glukosa darah tinggi menyebabkan autooksidasi glukosa, asam amino, lipid dan penurunan aktivitas antioksidan (Retno *et al.*, 2013). Stres oksidatif meningkatkan produksi radikal bebas melebihi kapasitas antioksidan dalam tubuh. Peningkatan stres oksidatif akan memberi pengaruh langsung maupun tidak langsung pada sel endotel pembuluh darah yaitu peroksidasi membran lipid sel, mengaktifkan faktor transkripsi, peningkatan oksidasi LDL dan membentuk produk glikasi lanjut (Waspadji, 2006).

Glukosa dapat teroksidasi sebelum berikatan dengan protein demikian juga glukosa setelah berikatan dengan protein (*glycated protein*) dapat teroksidasi menghasilkan *Reactive Oxygen Species* (ROS) atau radikal bebas. Kombinasi glikasi dan oksidasi glukosa menghasilkan pembentukan AGEs (*advanced glycoen end products*).

Oleh karena itu ROS disebut *fixatives of glycation*. Akumulasi AGEs pada protein lebih lanjut diikuti dengan *browning*, peningkatan *fluorescence* dan *cross-linking*. Proses pembentukan AGEs merupakan proses *irreversible* yang berlangsung lama dan dapat menimbulkan kerusakan jaringan (Dias & Griffiths, 2013).

Produk glikasi lanjut akan memfasilitasi pembentukan ROS, sebaliknya ROS akan memfasilitasi pembentukan produk glikasi lanjut. ROS akan merusak lipid dan protein melalui proses oksidasi, cross linking, dan fragmentasi yang meningkatkan AGE (Dias & Griffiths, 2013). Sebaliknya, produk AGE akan memfasilitasi pembentukan ROS, yang akan memacu perubahan transkripsi gen terkait dengan mekanisme proinflamatori dan molekul perusak jaringan (Waspadji, 2006).

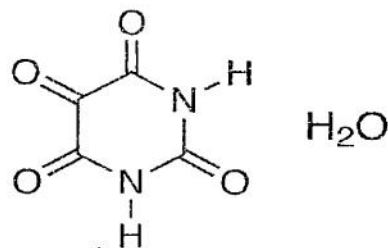
Efek hiperglikemik dapat merusak jaringan tergantung insulin (*insulin independent tissue*). Dalam keadaan normal, sebagian besar glukosa mengalami metabolisme melewati jalur glikolisis dan jalur pentosa. Apabila terjadi hiperglikemi, kemudian sebagian akan diubah menjadi sorbitol melalui jalur *polyol*. Kemudian enzim sorbitol dehydrogenase akan mengoksidasi sorbitol menjadi fruktosa. Sorbitol dan fruktosa bersifat hidrofilik sehingga lambat laun akan terjadi akumulasi poliol intraseluler yang membuat sel bengkak akibat proses osmotik. Reaksi-reaksi tersebut di atas saling terkait satu sama lain bahkan kadang saling memperkuat (Waspadji, 2006).

2. Aloksan

a. Definisi Aloksan

Aloksan adalah bahan kimia yang digunakan untuk induksi Diabetes Mellitus. Aloksan memiliki struktur kimia yaitu 2,4,5,6 - tetraoxypyrimidine, 1,3-Diazinan-2,4,5,6-tetron (IUPAC) dan asam Mesoxalylurea 5 - oxobarbitirat. Aloksan adalah derivat urea yang secara selektif merusak sel islet beta pankreas pada hewan seperti kelinci, tikus, mencit, dan anjing (Skudelzki, 2001).

Penelitian (Dunn, Sheehan, dan McLethie, 1943 dalam Skudelzki, 2001) pada hewan uji kelinci menunjukkan bahwa aloksan mampu sebagai agen diabetes karena secara spesifik menyebabkan nekrosis sel pankreas. Aloksan bisa diberikan pada hewan uji secara intravena, intraperitoneal, atau subkutan. Dosis Aloksan yang diperlukan untuk menginduksi diabetes tergantung pada spesies hewan, rute administrasi dan status gizi (Szkudelski, 2001). Keterangan gambar struktur Aloksan terlihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Struktur aloksan monohydrate
 Sumber: www.abcam.com/ps/datasheet/images/143/ab143569/Alloxan-monohydrate-ab143569-ChemicalStructure-3.jpg

Aloksan mempunyai tiga bentuk senyawa yaitu Aloksan anhidrat, Aloksan monohidrat, dan Aloksan tetrahidrat. Aloksan mudah larut dalam air; dalam air panas larutan berwarna kuning dan menjadi tidak berwarna dengan pendinginan, dalam larutan air setelah terkena kulit dalam beberapa waktu akan berwarna merah. Aloksan bersifat hidrofilik dan tidak stabil. Waktu paruh pada suhu 37°C dan pH netral adalah 1,5/menit (Szkudelski, 2001).

b. Efek Aloksan

Aloksan memiliki bentuk molekul menyerupai glukosa. Saat aloksan diinduksikan ke tubuh tikus, maka reseptor GLUT 2 yang ada di dalam sel beta pankreas akan mengenali aloksan sebagai glukosa, dan aloksan akan dibawa menuju sitosol sel beta pankreas. Sehingga menyebabkan aloksan akan mengalami reaksi redoks yang menghasilkan ROS dan superoksida (Lenzen, 2008).

Terbentuknya ROS akan menyebabkan depolarisasi membran sel beta dan peningkatan Ca^{2+} , sehingga sitosol akan mengaktivasi berbagai enzim yang menyebabkan peroksidasi lipid, fragmentasi DNA, dan fragmentasi protein. Akibatnya sel beta pankreas menjadi nekrosis, sehingga fungsinya untuk sintesis dan sekresi insulin menurun (Lenzen, 2008).

Proses aloksan menginduksi respon glukosa secara selektif ditunjukkan dalam beberapa fase yaitu ditunjukkan perubahan terbalik

konsentrasi insulin, perubahan sel beta secara struktural dilanjutkan dengan nekrosisnya sel beta pankreas. Tahap pertama yang muncul dalam menit-menit awal pasca injeksi Aloksan adalah hipoglikemik sementara yang berlangsung maksimal 30 menit. Hal ini terjadi karena adanya respon insulin sementara akibat penghambatan fosforilasi glukosa melalui penghambatan glukokinase (Rohilla & Ali, 2012).

Fase kedua adalah terjadinya kenaikan kadar glukosa darah setelah 1 jam setelah administrasi aloksan. Selain itu, konsentrasi insulin plasma juga menurun pada saat yang sama. Fase ini adalah fase hiperglikemi pertama setelah sel beta kontak dengan Aloksan yang berlangsung 24 jam. Proses ini terjadi akibat toksisitas Aloksan (Rohilla & Ali, 2012).

Fase ketiga adalah fase hipoglikemik yang terjadi 4-8 jam kemudian dan bisa berlangsung beberapa jam. Proses ini akibat adanya Aloksan yang menghancurkan organel sel seperti badan golgi dan mitokondria sehingga membran sel beta pankreas ruptur. Fase keempat adalah fase hiperglikemik permanen setelah 24-48 jam kemudian (Rohilla & Ali, 2012).

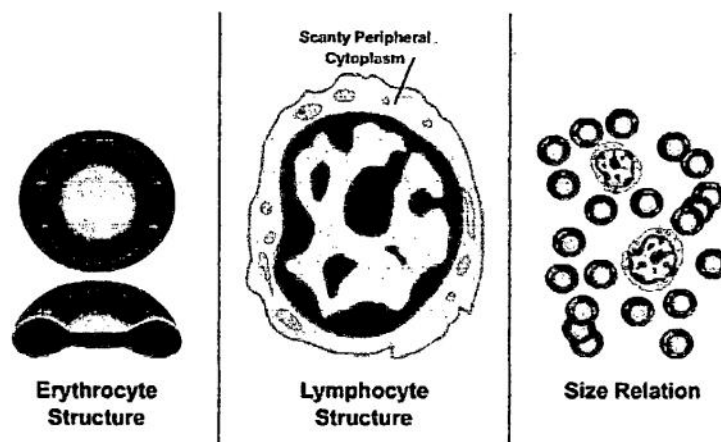
3. Eritrosit dan Haemoglobin

a. Struktur eritrosit

Eritrosit berbentuk seperti cakram-bikonkaf dan tidak berinti. Sel-sel eritrosit bersifat elastis dan mempunyai kemampuan berubah bentuk

ketika melalui kapiler-kapiler dengan diameter kecil (Walterbury, 2001). Sel-sel eritrosit mempunyai warna kuning kehijauan, tetapi dalam massa sel darah merah yang padat, warnanya akan menjadi merah. Berdiameter sekitar $7,6 \mu\text{m}$ (mikrometer) dan tebal sekitar $1,9 \mu\text{m}$ dalam apusan darah kering. Sel hidup yang tidak mengalami dehidrasi mempunyai diameter lebih besar sekitar $8,5 \mu\text{m}$ (Singh & Shin, 2009).

Eritrosit bertugas sebagai transpor oksigen ke sel dan transpor karbondioksida ke paru-paru dengan bantuan hemoglobin. Untuk memenuhi kebutuhan energi sebagai ATP dengan memakai metabolisme secara anaerobik (Eroschenko, 2010). Gambar struktur eritrosit dapat dilihat pada Gambar 2.



Gambar 2 Struktur eritrosit

Sumber: <http://hsc.uwe.ac.uk/rcp/Images/cells.jpg>

Eritrosit susunan suatu lipid dan kompleks protein koloid (hemoglobin) yang berfungsi memberi warna merah dan menentukan bentuk eritrosit. Sistem enzim yang terpenting dalam eritrosit adalah

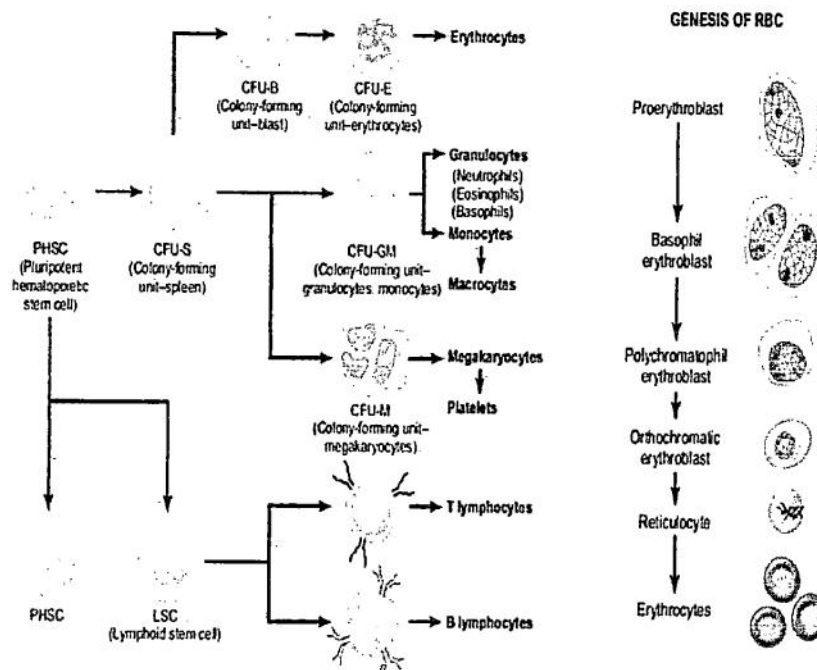
Enzim G6PD (glucose 6-phosphate dehydrogenase) dalam metabolisme glukosa. Setiap eritrosit dibatasi oleh membran plasma yang merupakan kompleks lipoprotein (Singh & Shin, 2009). Di dalamnya terdapat sitoskeletal yang terdiri dari lapisan: jala granular vertikal dan filamen horizontal, keduanya tersusun oleh protein *spektrin*, *ankyrin*, dan *aktin*. *Spektrin* hanya terdapat di eritrosit yang berfungsi memelihara bentuk bikonkaf dan mengalirkan gas-gas di dalam eritrosit (Walterbury, 2001).

b. Proses produksi eritrosit

Darah adalah bentuk unik suatu jaringan ikat yang berbagai atas: bagian yang berbentuk (*formed elements*) dan bagian tidak terbentuk. Bagian yang berbentuk adalah: sel-sel darah merah (eritrosit), sel-sel darah putih (leukosit) dan keping-keping darah (trombosit/*platelet*). Bagian yang tidak berbentuk: plasma, yang terdiri atas molekul-molekul air, protein, lemak, karbohidrat, vitamin, enzim. Sel darah dibentuk melalui proses hematopoiesis. Hematopoiesis merupakan proses pembuatan darah yang kompleks dan melibatkan komponen-komponen yang saling terkait. Pada proses ini, semua sel darah berasal dari sel induk hemopoetik pluripotensial (Corwin, 2009).

Sel-sel induk berproliferasi dan menjadi berbagai sel darah matur di dalam sumsum tulang dan organ limfoid. Hematopoiesis terjadi di berbagai bagian tubuh, tergantung perkembangan individu. Pada fase embrio, hematopoiesis terjadi di dalam *yolk sac* (kantong kuning telur)

dan pada tahap lebih lanjut terjadi di hati, limpa, dan limfonodi. Pada saat lahir, hematopoiesis terjadi hampir seluruhnya berlangsung di dalam sumsum merah berbagai tulang sedangkan, pada orang dewasa berlangsung pada tulang tengkorak, sternum, iga, vertebra, dan pelvis (Eroschenko, 2010). Gambar produksi eritrosit bias terlihat pada Gambar 3.



Gambar 3 Pengaturan produksi eritrosit
 Sumber: www.drianhuangindonesia.host22.com/wp-content/uploads/2015/01/218.png

Di dalam proses hematopoiesis berlangsung pula proses pembentukan eritrosit yang disebut proses eritropoesis. Proses ini memerlukan regulator dari hormon eritropoetin. Eritropoetin akan disintesis oleh peritubular ginjal dan dilepaskan ke aliran darah kemudian berikatan dengan reseptor progenitor sel-eritrosit di sumsum

tulang untuk memberi sinyal kepada progenitor (sel bakal) sel eritrosit yang dikenal sebagai BFU-E (*burst-forming unit-erythroid*) dan CFU-E (*colony-forming unit-erythoid*) agar sel eritrosit berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi eritrosit matur (Murray, 2009).

Eritropoetin yaitu suatu glikoprotein yang terdiri dari 165 asam amino dengan berat molekul kira-kira 34.000. Orang normal, 90% dari total eritropoetin diproduksi dalam ginjal terutama sel-sel interstitial tubulus ginjal, sisanya terutama dibentuk di hepar (Murray, 2009).

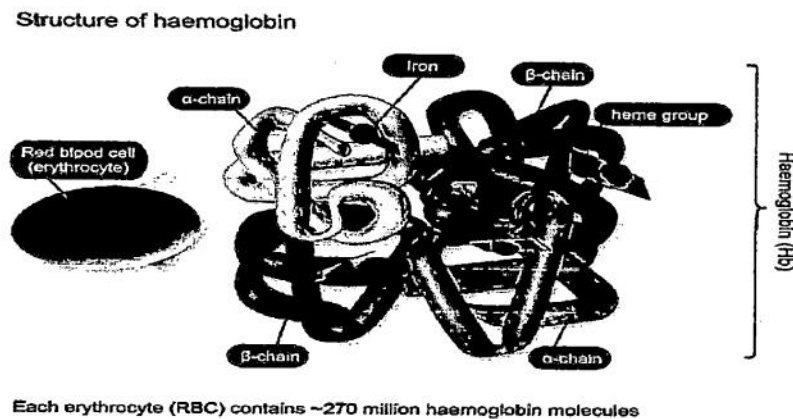
Setiap keadaan yang menyebabkan penurunan transportasi jumlah oksigen ke jaringan (hipoksia) biasanya diikuti dengan peningkatan kecepatan produksi sel darah merah. Faktor utama yang dapat merangsang produksi sel darah merah adalah hormon eritropoetin. Produksi eritropoetin dipengaruhi distimulasi oleh O_2 dalam jaringan ginjal (Buys *et al.*, 2013). Oleh karena itu, produksi eritropoetin bisa meningkat pada keadaan anemia, kelainan metabolik atau kelainan kerja hemoglobin, dan gangguan pada sirkulasi jantung, paru dan ginjal yang mempengaruhi O_2 ke ginjal (Murray, 2009).

c. Struktur dan fungsi haemoglobin

Hemoglobin merupakan suatu hemoprotein yaitu protein globin yang berikatan dengan heme pada tubuh manusia. Semua hemoprotein memiliki fungsi dalam metabolisme tubuh (Kadri, 2012). Hemoglobin mempunyai dua fungsi pengangkutan penting dalam tubuh manusia,

yakni pengangkutan O_2 , pengangkutan CO_2 , dan berbagai proton dari jaringan perifer ke organ respirasi untuk selanjutnya diekskresikan ke luar (Murray, 2009).

Molekul haemoglobin terdiri dari globin, apoprotein, dan empat gugus heme, suatu molekul organik dengan satu atom besi (Murray, 2009). Bentuk haemoglobin utama manusia adalah HbA₁, yang terdiri dari struktur $\alpha_2\beta_2$. Haemoglobin lain yaitu HbA₂ hanya 2% populasi, dan HbF pada darah janin (Kadri, 2012). Gambar haemoglobin terlihat seperti Gambar 4.



Gambar 4. Struktur hemoglobin

Sumber: www.thealevelbiologist.co.uk/_/rsrc/1337700547906/haemoglobin/haemoglobin.jpg

d. Respon eritropoetin terhadap hiperglikemia

Kondisi berkurangnya jumlah eritrosit atau penurunan kuantitas hemoglobin dalam darah mengarah pada anemia. Definisi anemia menurut WHO adalah kadar hemoglobin dibawah kadar rata-rata hemoglobin normal bergantung pada usia dan jenis kelamin. Pada laki-

laki dewasa Hb <13 gr%/dl dan wanita dewasa Hb <12 gr%/dl. Sedangkan, dikatakan kondisi anemia bisa didefinisikan sebagai berkurangnya 1 atau lebih parameter sel darah merah: konsentrasi hemoglobin, hematokrit, atau jumlah sel eritrosit (Oehadian, 2012).

Etiologi anemia adalah bergantung pada kondisi dan kelainan yang mendasarinya. Anemia bisa juga disebabkan akibat peristiwa berkurangnya produksi sel eritrosit, meningkatnya destruksi sel eritrosit, dan kehilangan darah (Oehadian, 2012).

Kondisi diabetes sebagai penyakit kronis bisa ditemukan keadaan dengan anemia yang ditandai dengan menurunnya kadar hemoglobin, jumlah eritrosit dan kadar eritropoetin namun biasanya tidak disertai gejala yang berat. Diabetes yang berkembang menjadi nefropati diabetes bisa memacu kondisi anemia (Buys *et al.*, 2012). Pada nefropati diabetik, kerusakan tidak hanya terjadi pada glomerulus tetapi juga pada fibroblast peritubuler sehingga produksi eritropoetin terganggu kemudian akan merangsang keluarnya sitokin misalnya TNF- α dan IL-6 (Purnamasari & Poerwantoro, 2011). Sitokin IL-6 bersifat mensupresi dan aktifitas eritropoetin pada stem cell, sehingga turut berperan dalam menyebabkan terjadinya anemia penyakit kronis.

Pada keadaan hiperglikemia akan berakibat pada penebalan membran basalis glomerulus sebagai hasil dari proses glikosilasi yang berakibat pada naiknya tekanan intrarenal. Selanjutnya, dapat memacu komplikasi gagal ginjal kronik, penurunan produksi eritropoetin dan

anemia. Toksisitas radikal bebas pada keadaan hiperglikemia juga berperan dalam kerusakan sel interstitial tubulus penghasil eritropoetin (Balela *et al.*, 2011).

e. Respon eritrosit dan hemoglobin terhadap hiperglikemi

Proses pembentukan dan pematangan eritrosit diperlukan berbagai asupan zat gizi. Bila kebutuhan zat gizi tersebut tidak terpenuhi atau terganggu penyerapannya maka proses tersebut akan terganggu. Zat gizi yang dibutuhkan dalam proses hematopoesis adalah vitamin B12, Asam folat, cobalt, vitamin A, vitamin E, vitamin C, riboflavin, dan piridoxine (Notopoero, 2007).

Radikal bebas bersifat merusak homeostasis dalam sel termasuk membran eritrosit matur. Membran eritrosit merupakan salah satu membran sel yang rentan terhadap serangan radikal hidroksil (OH[•]). Jika radikal (OH[•]) menyerang membran eritrosit dan dibiarkan dalam waktu lama akan membuat peroksidasi lipid membran, denaturasi *spectrin* yang permanen dan mempengaruhi fluiditas sel sehingga akan terjadi perubahan pada jumlah eritrosit dan kadar hemoglobin (Sulastri & Keswani, 2009).

Radikal bebas yang menyerang sel eritrosit berbentuk superoksida (O₂^{•-}), hidrogen peroksida (H₂O₂), dan radikal peroksil (ROO[•]). Superoksida terbentuk kira-kira 3% pada hemoglobin manusia setiap harinya (Murray, 2009). Struktur hemoglobin yang terdiri dari HbFe²⁺

sangat rentan berikatan dengan superoksida, sehingga mudah terbentuk methemoglobin (HbFe^{3+}) yang sukar mengangkut oksigen (Alioes & Sy, 2009).

Methemoglobin sedikit terbentuk dalam keadaan normal karena sel darah merah memiliki sistem yang efektif untuk mereduksi kembali Fe^{3+} menjadi Fe^{2+} dengan bantuan enzim superoksida dismutase sehingga O_2^- menjadi H_2O_2 , kemudian enzim glutathion peroksidase yang mengandung selenium (Se) akan mengkatalisasi penguraian H_2O_2 sehingga membran eritrosit akan aman dan autooksidasi Hemoglobin dapat dicegah (Alioes & Sy, 2009).

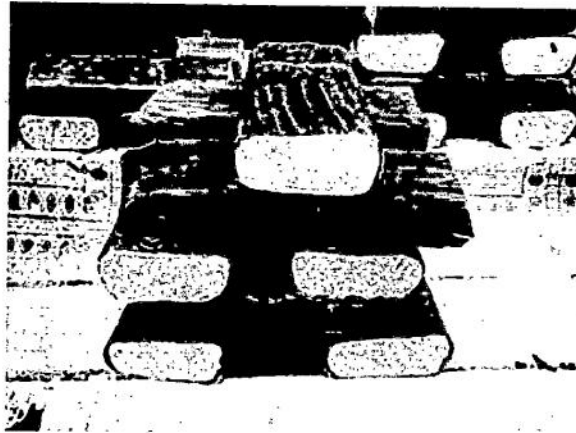
4. Tempe

a. Definisi

Tempe menurut Standar Nasional Indonesia (SNI) no. 01-3144-1992 adalah produk makanan hasil fermentasi biji kedelai oleh kapang tertentu, berbentuk padatan kompak dan berbau khas serta berwarna putih atau sedikit keabu-abuan. Pembuatan Tempe dilakukan dengan proses fermentasi, yaitu dengan menumbuhkan kapang *Rhizopus oryzae* pada kedelai matang yang telah dilepaskan kulit epidermisnya (Winarsi, 2010).

Indonesia merupakan negara produsen terbesar di dunia serta menjadi pasar kedelai terbesar di Asia. Masyarakat mengkonsumsi kedelai dalam bentuk tempe (50%), tahu (40%), dan dalam bentuk

produk lain: tauco, kecap, dan lain-lain (1%). Konsumsi tempe di Indonesia saat ini diduga sekitar 6,45 kg per orang per tahun (Nurfaiziyah *et al*, 2011). Gambar tempe bisa dilihat pada Gambar 5.



Gambar 5. Tempe kedelai

Sumber: www.mjeducation.com/averroes/wp-content/uploads/2012/08/250px-Tempe_tempe.jpg

b. Kandungan gizi tempe

Tempe merupakan sumber vitamin dan mikromineral yang baik. Vitamin B adalah vitamin dominan pada tempe. Vitamin B3, sebagai kandungan vitamin B terbesar yang memiliki kadar 4,63 mg. Selain itu, tempe adalah sumber vitamin B12 dari bahan nabati yang umumnya hanya bisa didapatkan pada produk hewani. Vitamin B12 yang terkandung adalah sekitar 1,00 µg. Vitamin lain yang terkandung adalah vitamin B1, B2, B3, dan B6. Vitamin lain yang terkandung dalam jumlah sedikit adalah vitamin A (Agranoff, 2001).

Mikronutrisi yang dominan adalah potasium (367 mg), fosfor (206 mg), kalsium (93 mg), dan magnesium (70 mg). Mikronutrisi lain yang terkandung adalah asam folat, zinc, selenium, copper, mangan terkandung dalam kadar kecil. Senyawa lain yang terkandung adalah isoflavon (Agranoff, 2001). Kandungan gizi tempe kedelai bisa dilihat pada Tabel 4.

Tabel 4. Analisa kandungan gizi tempe kedelai dalam 100 gram

Kandungan nutrisi	Satuan
Air	54,90 g
Energi	199,00 kalori
Protein	19,00 g
Lemak	7,70 g
Lemak jenuh (Saturated fatty acids)	1,10 g
Lemak tidak jenuh (Poly-unsaturated fatty acids)	1,70 g
Karbohidrat	17,00 g
Serat (Fiber)	4,80 g
Ash	1,40 g
Isoflavones	53,00 mg
Kalsium (Ca)	93,00 mg
Besi (Fe)	2,30 mg
Magnesium (Mg)	70,00 mg
Phosphorus (P)	206,00 mg
Potasium (K)	367,00 mg
Sodium (Na)	6,00 mg
Zinc (Zn)	1,81 mg
Copper (Cu)	0,67 mg
Manganese (Mn)	1,43 mg
Selenium (Se)	8,80 µg
Vitamin C	0,00 mg
Vitamin B1 (Thiamine)	0,131 mg
Vitamin B2 (Riboflavin)	0,111 mg
Vitamin B3 (Niacin)	4,630 mg
Vitamin B5 (Panthotenic acid)	0,355 mg
Vitamin B6	0,299 mg
Vitamin B12	1,00 µg
Vitamin A	69,00 µg
Folic Acid	52,00 µg

Sumber: Agranoff (2001)

Tempe adalah sumber protein esensial yang baik bagi manusia. Kadar proteintempe yang telah dianalisa adalah sebesar 16,85%. Asam amino paling dominan adalah arginin dengan kadar 6,58%. Sedangkan, asam amino lainnya terkandung dalam kadar sedikit yaitu < 1%. Kandungan protein dan asam amino tempe bisa dilihat pada tabel 5.

Tabel 5. Kandungan protein dan asam amino tempe 100 gram (%)

Parameter	Hasil (%)
Protein	16,85
Arginine	6,58
Glutamic acid	1,74
Aspartic acid	1,13
Serine	0,50
Histidine	0,31
Glycin	0,42
Threonine	0,44
Alanine	0,47
Tyrosine	0,40
Methionine	0,15
Valine	0,58
Phenylalanine	0,53
I – leucine	0,51
Leucine	0,76
Lysine	0,95
Tryptophane	0,13

Sumber: Diah (2010)

c. Pengaruh air rendaman tempe terhadap hiperglikemi

Protein kedelai mampu memperbaiki kerja sel, termasuk menstimulai produksi insulin pada sel beta 2 pankreas (Winarsi, 2010). Pengidap Diabetes Mellitus disarankan memilih makanan berdasarkan Indeks Glisemik (IG) pangan yang bersangkutan. Makanan yang mempunyai IG rendah akan lebih menguntungkan dalam pengendalian gula darah dibandingkan makanan dengan kadar IG tinggi. Tempe termasuk makanan yang memiliki indeks glisemik rendah (<55) (Marsono *et al.*, 2003).

Serat pangan diketahui mampu mengikat glukosa darah. Tempe mempunyai serat pangan tidak larut air. Kandungannya adalah hemiselulosa, selulosa, ester fenolik, glikoprotein. Kadar dalam tempe sebanyak 1,4% pada setiap 100 gram tempe kering. Diet cukup serat pada tempe berpengaruh pada viskositas dan absorpsi gula sehingga daya cerna karbohidrat diserap secara perlahan (Marsono *et al.*, 2003). Keadaan tersebut mampu meredam kenaikan glukosa darah dan menjadikan glukosa darah tetap terkontrol (Santoso, 2011).

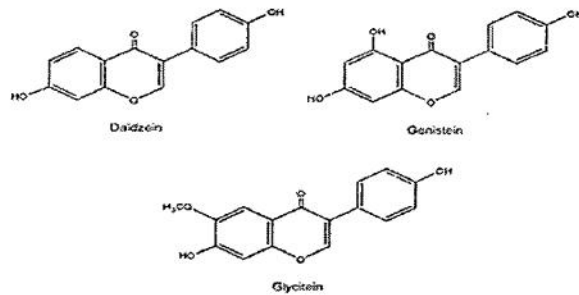
Serat pangan berperan sebagai prebiotik yang cenderung dimetabolisme secara lambat dan difermentasi oleh usus besar, sehingga waktu transit menjadi lebih pendek dan membuat rasa kenyang dirasakan menjadi lebih lama. Kondisi itu akan merangsang stimulasi hormon inkretin *glukagon like peptide* (GLP 1) dalam tubuh manusia. Hormon GLP 1 berperan penting dalam stimulasi sel beta pankreas untuk menghasilkan insulin dan secara langsung menghambat sekresi glukagon (Santoso, 2011).

Mekanisme lain pada proses penurunan gula darah oleh kedelai adalah enzim Tripsin Inhibitor dalam kedelai yang bekerja menurunkan kondisi hiperglikemia dengan cara mensekresi plasma Cholecystokinin (CCK) dalam duodenal sehingga menstimulasi sel beta (Bayu *et al.*, 2008). Tripsin Inhibitor diketahui memperbaiki fungsi pankreas dan meningkatkan sekresi insulin Suzuki & Tobe (1984) dalam Bayu *et al.* (2008).

d. Pengaruh air rendaman tempe terhadap eritrosit dan hemoglobin

Tempe memiliki isoflavonoid yang berperan mencegah kerusakan endotel dengan menghambat rantai oksidasi. Isoflavonoid pada tempe terdiri dari genistein, dan daidzein, turunan beta glikosida. Secara alami, isoflavon banyak terdapat dalam kedelai sebagai bentuk beta glikosida (glikon) inaktif. Namun, pada proses fermentasi, isoflavon akan berubah menjadi lebih bebas (aglikon) (Astuti, 2008). Gambar struktur Isoflavon bisa terlihat pada Gambar 6.

Figure 1. Chemical Structures of Soy Isoflavone Aglycones



Gambar 6 Struktur isoflavon kedelai

Sumber: www.lpi.oregonstate.edu/sites/lpi.oregonstate.edu/files/soyisoflavones_figure1_v2.png

Senyawa isoflavon yang mengandung gugus fenolik bekerja melalui dua mekanisme yaitu: sebagai donor ion hidrogen dan bertindak sebagai pengurai secara langsung. Struktur meta 5,7 dihidroksil cincin A bekerja sebagai donor ion hidrogen sehingga terbentuk senyawa yang lebih stabil dan kurang reaktif. Sedangkan gugus 4'-hidroksil pada cincin B berperan sebagai pengurai senyawa ROS langsung dan

mendonorkan sebuah elektron ke radikal hidroksi dan menstabilkan kedua radikal tersebut (Gilbert & Liu, 2014).

Secara alami, Ada tiga enzim yang berperan dalam menghambat reaksi oksidasi di dalam tubuh, yaitu enzim superoksida dismutase, katalase, dan glutathion peroksidase. Ketiga enzim tersebut berperan menekan terjadinya reaksi oksidasi di dalam tubuh dengan adanya ROS menjadi O_2 dan H_2O_2 . Enzim SOD mengubah radikal superoksida menjadi molekul hidrogen peroksida dan oksigen. Enzim katalase dan glutathion peroksidase mengkonversi hidrogen peroksida (H_2O_2) menjadi H_2O (Nurahman *et al.*, 2012).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa tikus yang mendapatkan diet tempe dan ekstraknya membuat aktivitas SOD meningkat. Peningkatan aktivitas SOD ini mungkin disebabkan tempe mengandung SOD dengan aktivitas tinggi. Di samping itu, di dalam tempe kaya dengan logam Cu, yang mana logam Cu berfungsi sebagai kofaktor dan regulator dari aktivitas enzim SOD Yuan *et al.* (2009) dalam Nurahman *et al.* (2012).

Logam Cu dapat mempengaruhi penyerapan Fe dalam tubuh. Unsur Cu memegang peranan dalam memungkinkan aliran Fe dari tempat penyimpanannya menuju ke transferin untuk diangkut ke sumsum tulang dan tempat lainnya. Ion Ferri (Fe^{2+}) yang meninggalkan feritin sebagai tempat penyimpanan. Kemudian akan teroksidasi menjadi ion ferro (Fe^{3+}) supaya dapat dengan mudah

melekat pada transferin. Sebagian transferin darah membawa Fe ke sumsum tulang dan bagian tubuh lain (Patria *et al.*, 2013).

Mineral Fe di dalam sumsum tulang digunakan untuk membentuk hemoglobin yang merupakan bagian dari sel darah merah dan sisanya dibawa ke jaringan tubuh yang membutuhkan. Kelebihan mineral Fe kemudian disimpan sebagai protein feritin dan hemosiderin di dalam hati (30%), sumsum tulang belakang (30%), dan selebihnya di dalam limpa dan otot (Patria *et al.*, 2013).

Vitamin E adalah salah satu antioksidan yang kuat yang terdapat dalam tumbuhan maupun mamalia, termasuk manusia. Fungsi vitamin E adalah mencegah reaksi radikal bebas dan disfungsi mitokondria akibat stres oksidatif. Vitamin E diserap melalui usus halus dan diserap bersama lipid dalam bentuk kilomikron (Martha *et al.*, 2013). Vitamin E banyak terdapat di membran sel termasuk sel eritrosit, maka vitamin E bekerja melindungi membran sel yang banyak mengandung asam lemak tidak jenuh akibat kerusakan radikal bebas (Martha *et al.*, 2011).

Peranan besar vitamin E pada tempe sebagai antioksidan karena Vitamin E berbentuk alfa tokoferol dan mempunyai cincin fenol sehingga mampu memberikan ion hidrogennya kepada radikal bebas. Di antara beberapa bentuk vitamin E, bentuk α -tokoferol lebih efektif dibandingkan dengan beta, gamma, dan delta tokoferol (Utari *et al.*, 2011). Vitamin E bekerja dengan menyumbangkan hidrogen ke dalam reaksi sehingga akan mampu mengubah radikal peroksil hasil

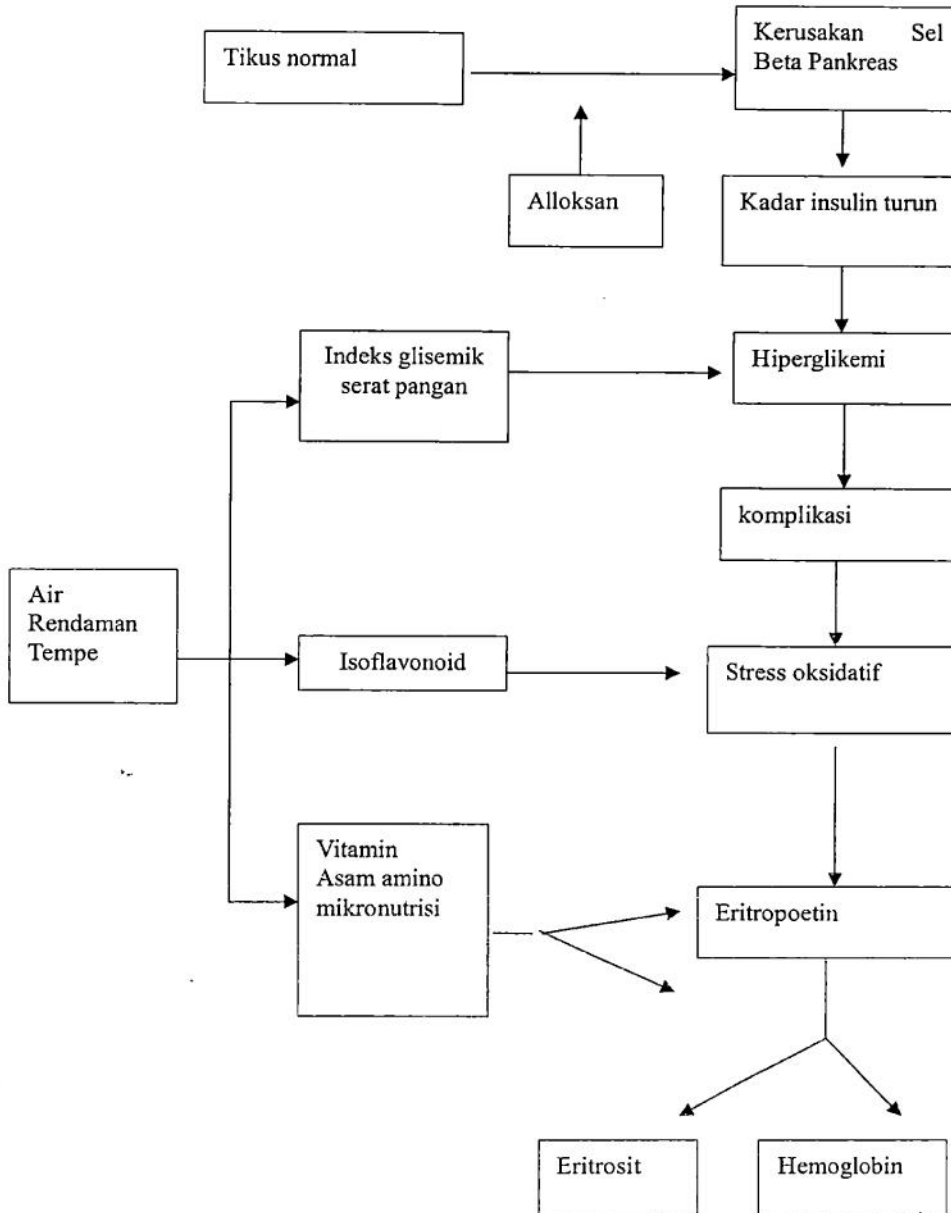
peroksidasi lipid menjadi radikal tokoferol kurang reaktif, selanjutnya sel akan terlindungi dari kerusakan (Priyanto *et al.*, 2014).

Proses vitamin E sebagai antioksidan dalam menghentikan reaksi berantai melalui beberapa proses, seperti proses inisiasi dan pengembangan. Proses inisiasi yaitu reaksi antara senyawa lemak seperti MUFA (*Mono unsaturated fatty acid*) dengan radikal hidroksil kemudian menghasilkan radikal lipid. Jika radikal lipid sudah terbentuk maka bereaksi lagi dengan molekul oksigen dan terbentuk radikal peroksid Lipid (LOO[•]) (Utari *et al.*, 2011).

Penelitian dari Via (2012) menyebutkan bahwa pengidap Diabetes Mellitus sering disertai defisiensi mikronutrisi terutama dengan kondisi obesitas dengan asupan nutrisi tidak terkontrol. Defisiensi vitamin dan mikronutrisi yang sering dialami adalah vitamin E, vitamin D, kromium, tiamin, biotin, asam folat, vitamin B12.

Pembentukan eritrosit dan hemoglobin membutuhkan komponen zat gizi mikro lain seperti: zat besi, asam folat, vitamin B2, B6, Zn, dan Cu. Asam folat dan vitamin B12 diperlukan dalam pematangan sel eritrosit. Disamping itu, folat mendukung metabolisme asam amino histidin, setin, glisin, dan metionin (Muwakhidah *et al.*, 2010).

B. Kerangka Konsep



C. Hipotesis

Air rendaman tempe dapat meningkatkan angka eritrosit dan kadar hemoglobin tikus (*Rattus novergicus*) diinduksi alloksan.