

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

A. Telaah Pustaka

1. Diabetes mellitus

a. Definisi

Diabetes Melitus (DM) dikenal oleh masyarakat Indonesia dengan nama penyakit kencing manis adalah penyakit gangguan metabolik yang terjadi secara kronis atau menahun karena tubuh tidak mempunyai hormon insulin yang cukup akibat gangguan pada sekresi insulin, hormon insulin yang tidak bekerja sebagaimana mestinya atau keduanya (Kemenkes RI,2014). Adapun DM dapat diklasifikasikan sebagai berikut :

Tabel 2.Klasifikasi etiologis DM

Tipe 1	Destruksi sel beta, umumnya menjurus ke defisiensi insulin absolut <ul style="list-style-type: none">• Autoimun• Idiopatik
Tipe 2	Bervariasi, mulai yang dominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai yang dominan defek sekresi insulin disertai resistensi insulin
Tipe lain	<ul style="list-style-type: none">• Defek genetik fungsi sel beta• Defek genetik kerja insulin• Penyakit eksokrin pankreas• Endokrinopati• Karena obat atau zat kimia• Infeksi• Sebab imunologi yang jarang• Sindrom genetik lain yang berkaitan dengan DM
Diabetes mellitus gestasional	

Sumber : Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan DM (Perkeni,2015)

DM yang paling banyak diderita merupakan DM tipe 2. DM tipe 2 adalah penyakit kronis dengan karakteristik terjadi peningkatan glukosa darah (hiperglikemia) dalam tubuh. Penyebab dari DM adalah gangguan pada sekresi insulin, aksi insulin atau keduanya. DM tipe 2 disebabkan oleh perpaduan antara gangguan aksi insulin (resistensi insulin) dan defisiensi insulin yang terjadi secara relatif sebagai kompensasi sekresi insulin yang tidak adekuat (IDAI,2015).

b. Penyebab

Secara garis besar patogenesis DM tipe-2 disebabkan oleh delapan hal atau sering dikenal dengan omnious octet (Ralph A. D.,2009). Omnious octet yang dimaksud adalah sebagai berikut :

1) Kegagalan sel beta pancreas

Pada saat diagnosis DM tipe-2 ditegakkan, fungsi sel beta sudah sangat berkurang. Obat anti diabetik yang bekerja melalui jalur ini adalah sulfonilurea, meglitinid, GLP-1 agonis dan DPP-4 inhibitor.

2) Liver

Penderita DM tipe-2 mengalami resistensi insulin yang berat dan memicu gluconeogenesis sehingga produksi glukosa dalam keadaan basal oleh liver (HGP=hepatic glucose production) meningkat. Obat yang bekerja melalui jalur ini adalah metformin, yang menekan proses gluconeogenesis.

3) Otot

Penderita DM tipe-2 mengalami gangguan kinerja insulin yang multiple di intramioselular, akibat gangguan fosforilasi tirosin sehingga timbul gangguan transport glukosa dalam sel otot, penurunan sintesis glikogen, dan penurunan oksidasi glukosa. Obat yang bekerja di jalur ini adalah metformin, dan tiazolidindion.

4) Sel lemak

Sel lemak yang resisten terhadap efek antilipolisis dari insulin, menyebabkan peningkatan proses lipolysis dan kadar asam lemak bebas atau FFA (*Free Fatty Acid*) dalam plasma. Peningkatan FFA akan merangsang proses glukoneogenesis, dan mencetuskan resistensi insulin di liver dan otot. FFA juga akan mengganggu sekresi insulin. Gangguan yang disebabkan oleh FFA ini disebut sebagai lipotoxocity. Obat yang bekerja di jalur ini adalah tiazolidindion.

5) Usus

Glukosa yang ditelan memicu respon insulin jauh lebih besar dibanding jika diberikan secara intravena. Efek yang dikenal sebagai efek incretin ini diperankan oleh 2 hormon GLP-1 (glucagon-like polypeptide-1) dan GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide atau disebut juga gastric inhibitory polypeptide). Pada penderita DM tipe-2 didapatkan defisiensi

GLP-1 dan resisten terhadap GIP. Disamping hal tersebut incretin segera dipecah oleh keberadaan enzim DPP-4, sehingga hanya bekerja dalam beberapa menit. Obat yang bekerja menghambat kinerja DPP-4 adalah kelompok DPP-4 inhibitor. Saluran pencernaan juga mempunyai peran dalam penyerapan karbohidrat melalui kinerja enzim alfa-glukosidase yang memecah polisakarida menjadi monosakarida yang kemudian diserap oleh usus dan berakibat meningkatkan glukosa darah setelah makan. Obat yang bekerja untuk menghambat kinerja enzim alfa-glukosidase adalah akarbosa.

6) Sel Alpha Pancreas

Sel- α pancreas merupakan organ ke-6 yang berperan dalam hiperglikemia dan sudah diketahui sejak 1970. Sel- α berfungsi dalam sintesis glukagon yang dalam keadaan puasa kadarnya di dalam plasma akan meningkat. Peningkatan ini menyebabkan HGP dalam keadaan basal meningkat secara signifikan dibanding individu yang normal. Obat yang menghambat sekresi glukagon atau menghambat reseptor glukagon meliputi GLP-1 agonis, DPP4 inhibitor dan amylin.

7) Ginjal

Ginjal merupakan organ yang diketahui berperan dalam pathogenesis DM tipe-2. Ginjal memfiltrasi sekitar 163 gram glukosa sehari. Sembilan puluh persen dari glukosa terfiltrasi ini

akan diserap kembali melalui peran SGLT-2 (Sodium Glucose coTransporter) pada bagian convulated tubulus proksimal. Sedangkan 10% sisanya akan diabsorpsi melalui peran SGLT-1 pada tubulus desenden dan asenden, sehingga akhirnya tidak ada glukosa dalam urine. Pada penderita DM terjadi peningkatan ekspresi gen SGLT-2. Obat yang menghambat kinerja SGLT-2 ini akan menghambat penyerapan kembali glukosa di tubulus ginjal sehingga glukosa akan dikeluarkan lewat urine. Obat yang bekerja di jalur ini adalah SGLT-2 inhibitor. Dapaglifozin adalah salah satu contoh obatnya.

8) Otak

Insulin merupakan penekan nafsu makan yang kuat. Pada individu yang obes baik yang DM maupun non-DM, didapatkan hiperinsulinemia yang merupakan mekanisme kompensasi dari resistensi insulin. Pada golongan ini asupan makanan justru meningkat akibat adanya resistensi insulin yang juga terjadi di otak. Obat yang bekerja di jalur ini adalah GLP-1 agonis, amylin dan bromokriptin.

c. Diagnosis

World Health Organization atau WHO menyebutkan bahwa Penyakit ini ditandai dengan munculnya gejala khas yaitu poliphagia atau banyak makan, polidipsia atau banyak minum dan poliuria atau banyak buang air kecil serta sebagian mengalami kehilangan berat

badan dan merupakan keluhan klasik bagi penyandang DM. Keluhan lain yang juga dirasakan penderita seperti lemah badan, kesemutan, gatal, mata kabur, dan disfungsi ereksi pada pria, serta pruritus vulva pada wanita. Adapun dasar penegakkan diagnosis DM tipe 2 adalah melalui pemeriksaan kadar glukosa darah. Pemeriksaan glukosa darah yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa secara enzimatis dengan bahan plasma darah vena (Perkeni,2015).

Berdasarkan hasil pemeriksaan glukosa darah, dapat dikategorikan kriteria diagnosis DM, sebagai berikut :

Tabel 3. Kriteria Diagnosa DM

Pemeriksaan glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dl. Puasa adalah kondisi tidak ada asupan kalori minimal 8 jam.
Atau
Pemeriksaan glukosa plasma ≥ 200 mg/dl 2-jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram.
Atau
Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dl dengan keluhan klasik.
Atau
Pemeriksaan HbA1c $\geq 6,5\%$ dengan menggunakan metode yang terstandarisasi oleh National Glycohaemoglobin Standardization Program (NGSP).
Sumber : Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan DM (Perkeni,2015)

d. Penurunan berat badan pada penderita DM

Penurunan berat badan merupakan salah satu ciri kekurangan glukosa pada tubuh. Salah satu penyakit yang mampu membuktikan hal ini adalah diabetes melitus (Hartono A.,2006). Penurunan berat badan ini terjadi karena adanya resistensi terhadap kerja insulin, yang

berdampak pada perubahan metabolisme tubuh sebagai berikut (Setiadi, 2007).

- 1) pengurangan penggunaan glukosa oleh sel-sel tubuh, dengan akibat peninglatan konsentrasi glukosa darah yang mencapai 300-1200 mg/100ml.
- 2) Peningkatan nyata mobilisasi lemak dari daerah-daerah penyimpanan lemak, menyebabkan kelainan metabolisme lemak seperti lipolisis sel adiposa maupun pengendapan lipid pada dinding vaskular yang mengakibatkan aterosklerosis.
- 3) Pengaturan protein dalam jaringan tubuh, yang mana protein dalam otot akan dipecah sebagai sumber energi karena kebutuhan energi sel tidak terpenuhi dengan pemecahan glukosa.

Defisiensi insulin karena adanya retensi pada penderita dapat menyebabkan *uptake* glukosa ke sel otot rangka menurun disertai dengan peningkatan pemecahan protein pada otot dan peningkatan lipolisis yang menyebabkan lipid dalam jaringan adiposa berkurang, sehingga rata-rata penderita DM mengalami penurunan berat badan.

Mekanisme penurunan berat badan pada hewan coba, seperti Tikus DM terjadi karena sel tikus tidak dapat menerima glukosa sebagai sumber energi karena adanya retensi insulin, sehingga untuk memenuhi kebutuhan energi tubuh harus memecah lemak atau protein yang akan berdampak pada terjadi penurunan berat badan.

2. SCFA (*Short Chain Fatty Acid*)

a. Pengertian

Produk fermentasi serat pangan dan pati resisten berupa SCFA dan gas-gas yaitu CO_2 , CH_4 dan H_2 (Rosida, 2011). SCFA atau asam lemak rantai pendek sendiri merupakan asam lemak organik dengan 1 sampai 6 atom karbon. SCFA dihasilkan sebagai produk akhir hasil fermentasi polisakarida, oligosakarida, protein dan prekursor glukoprotein oleh bakteri di usus besar (Cummings dan Macfarlane, 1991).

SCFA termasuk asam asetat, propionat dan butirat merupakan produk akhir utama dari degradasi serat pangan dan pati resisten oleh bakteri anaerob pada usus besar. Terdapat bukti-bukti yang menunjukkan bahwa banyak produk samping fermentasi kolon, termasuk SCFA yang mempunyai efek fisiologis yang luas dan implikasi yang penting pada berbagai penyakit

b. Aktivitas SCFA

SCFA memiliki fungsi dalam sistem metabolisme tubuh dengan cara langsung diserap pada tempat produksinya dan dimetabolisme di bagian usus manapun, SCFA yang diserap ini digunakan untuk pemeliharaan, pertumbuhan dan aktivitas lipogenesis. Aktivitas SCFA secara enzimatik dimulai dengan adanya pembentukan acyl-CoA antar lain acetyl-CoA, Propionil-CoA dan Butyryl-CoA yang merupakan faktor penting yang mengatur

penyerapan SCFA oleh jaringan tubuh. SCFA hasil fermentasi akan diserap pada lokasi usus besar dan diangkut ke hati melalui sirkulasi enterohepatik yaitu suatu sistem yang menghubungkan antara hati dan usus yang membantu proses pencernaan, dan setelahnya SCFA digunakan sebagai bahan metabolisme oleh liver. Tempat terjadinya mekanisme penurunan glukosa oleh SCFA hingga saat ini belum diketahui, tetapi banyak pakar meyakini mekanisme ini terjadi di dalam hati. SCFA digunakan untuk membantu hati dalam proses sintesis merubah monosakarida hasil penyerapan dinding usus halus yang disalurkan melalui aliran darah menjadi glikogen dan dioksidasi menjadi CO_2 dan H_2O (Luthana,2009)

c. Jenis SCFA

SCFA hasil fermentasi serat pangan dapat memperbaiki sensitivitas insulin sehingga akan meningkatkan *uptake* glukosa dari darah ke dalam otot dan berakibat penurunan kadar glukosa darah. Diantara SCFA yang dihasilkan adalah asam asetat, propionat dan butirat yang dominan, sedangkan isobutirat, valerat dan isovalerat kontribusinya sangat sedikit.

1) Asam asetat

Menurut Alles asam asetat sendiri memiliki kemampuan untuk menurunkan glukosa darah, asetat dianggap memudahkan pengambilan glukosa ke dalam sel dengan menekan lipolisis dan

menurunkan sejumlah asam lemak bebas di dalam serum (Alles,dkk.1999).

2) Asam propionat

Propionat mempunyai peranan yang penting dalam metabolisme karbohidrat dan lipid di dalam hati. Asam asetat dan propionat bersama-sama menghambat lipolisis jaringan adiposa dan menurunkan konsentrasi asam lemak bebas dalam darah yang menyebabkan meningkatnya sensitivitas insulin (Gao *et al.*, 2009; Canfora *et al.*, 2015).

3) Asam butirrat

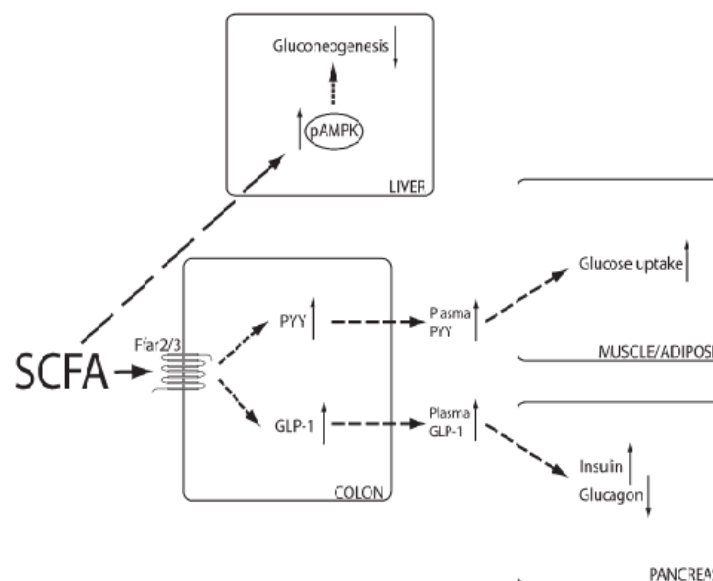
Butirat dapat menaikkan ekspresi glukosa transporter GLUT4 dalam jaringan adiposa yang mengakibatkan peningkatan sensitivitas insulin dan menurunkan kadar glukosa darah. Pada penelitian lain, asam butirrat diduga memiliki sifat anti-kanker, sehingga dapat mencegah kanker kolon (Raso *et al.*, 2013; Canfora *et al.*, 2015)

d. Mekanisme pengaruh SCFA pada metabolisme glukosa

Short chain fatty acid dapat mempengaruhi kadar glukosa darah melalui peningkatan hormon Peptide YY (PYY) di usus dan *Glucagon Like Peptide-1* (GLP-1) melalui aktivitas Free Fatty Acid Reseptor-2 (FFAR-2) dan Free Fatty Acid Reseptor-3 (FFAR-3). PYY merupakan hormon yang mengatur rasa kenyang dan juga merupakan sinyal penting dalam pengaturan keseimbangan energi serta

homeostasis glukosa melalui regulasi pelepasan insulin (Besten, 2013 ; Boey,2006).

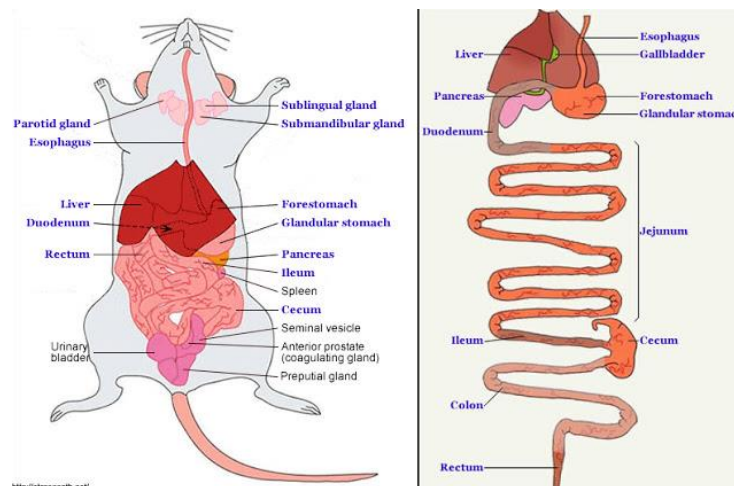
Selain itu, SCFA menurunkan glukoneogenesis hati melalui peningkatan aktivitas AMPK (Besten,2013). AMPK merupakan enzim yang terlibat dalam metabolisme energi. Aktivasi AMPK akan meningkatkan translokasi transporter glukosa (GLUT 4) ke membran sel, sehingga ambilan glukosa oleh otot akan meningkat (Boey,2006; Steinberg,2007). Skema mekanisme efek SCFA pada metabolisme glukosa. PPY meningkatkan ambilan glukosa oleh otot dan adiposa, sedangkan GLP-1 meningkatkan produksi insulin dan menurunkan glukagon di pankreas dapat dilihat pada gambar 1 berikut.



Gambar 1. Skema pengaruh SCFA pada metabolisme glukosa
Sumber : Besten,dkk.,2013

e. Digesta dan Caecum hewan coba

Digesta merupakan isi dari organ *caecum* (bagian pertemuan usus halus dengan usus besar). *Caecum* merupakan organ dalam saluran pencernaan yang memiliki kondisi sakarolitik tinggi (Azkiyah,2013). Di dalam *caecum*, proses fermentasi karbohidrat tak tercerna oleh mikroflora kolon menjadi asam organik berlangsung dan salah satu hasil fermentasi tersebut adalah SCFA. Adapun bagian anatomi sistem pencernaan tikus yang menggambarkan letak caecum, dapat dilihat pada gambar 2 berikut.

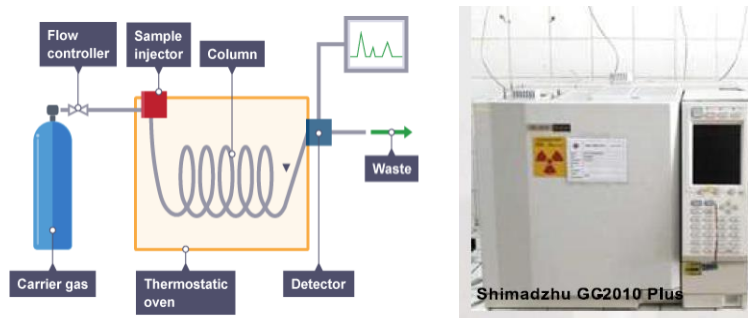


Gambar 2. Anatomi sistem pencernaan tikus
Sumber : Adil,E.I.M.,2005

f. Kromatografi gas

Kromatografi merupakan alat yang digunakan untuk memisahkan dan menganalisis senyawa yang dapat menguap tanpa mengalami dekomposisi, menguji kemurnian zat tertentu, memisahkan komponen yang berbeda dari campurannya serta mengidentifikasi suatu senyawa. Cara pemisahan campuran yang didasarkan atas perbedaan distribusi dari komponen campuran tersebut diantaranya dua fase, yaitu fase diam

(stationary) dan fase bergerak (mobile). Fase diam dapat berupa zat padat atau zat cair, sedangkan fase bergerak dapat berupa zat cair atau gas. Dalam kromatografi fase bergerak dapat berupa gas atau zat cair dan fase diam dapat berupa zat padat atau zat cair. Sedangkan kromatografi gas, berdasarkan fasa gerak dan fasa diamnya merupakan kromatografi gas-cair. Dimana fasa geraknya berupa gas yang bersifat inert, sedangkan fasa diamnya berupa cairan yang inert pula, dapat berupa polimer ataupun larutan. Adapun gambaran umum dari alat GC (*Gas Chromatography*) adalah sebagai berikut :



Gambar 3 (Kiri). Bagian kromatografi gas;
 Gambar 4 (Kanan). alat kromatografi
 Sumber : Adil, 2005; Booklet alat LPPT, 2017

Metode GC sangat baik untuk analisis senyawa organik yang mudah menguap seperti hidrokarbon dan eter. Analisis minyak mentah dan tekanan uap dalam buah telah dengan sukses dilakukan dengan tehnik ini. Efisien pemisahan ditentukan ditentukan dengan besarnya interaksi antara sampel dan cairan, dengan menggunakan fase cair standar yang diketahui efektif untuk berbagai senyawa.

Kromatografi gas sendiri terdiri dari 2 yaitu kromatografi gas cairan dengan mekanisme pemisahan partisi, teknik kolom dan nama

alat GLC dan kromatografi gas padat dengan mekanisme pemisahan absorpsi, teknik kolom dan nama alat GSC. Namun GSC jarang digunakan sehingga pada umumnya yang disebut dengan GC saat ini adalah GLC. Pada prinsipnya pemisahan dalam GC adalah disebabkan oleh perbedaan dalam kemampuan distribusi analit diantara fase gerak dan fase diam di dalam kolom pada kecepatan dan waktu yang berbeda (Adnan,1997).

3. Pati Resistan / *Resistant Starch* (RS)

a. Definisi

Pati resisten / *Resistant Starch* (RS) merupakan jumlah total pati dan produk degradasi pati yang tidak dapat dicerna di usus halus dan masuk ke usus besar/kolon (Sajilata *et al.*, 2006). RS merupakan suatu bentuk pati dan prebiotik yang dapat mengubah komposisi organisme di usus dan tidak dapat dihancurkan oleh enzim amilase di saluran cerna atas, namun RS dapat terfermentasi oleh mikrobial di kolon dan memproduksi *Short Chain Fatty Acids* / SCFA (Lei,2015).

RS merupakan bagian pati yang tidak dapat dicerna dalam usus halus, akan tetapi difermentasi dalam usus besar oleh mikroflora. Mekanisme penurunan gula darah karena proses pencernaan RS yang lambat sehingga membantu dalam pengontrolan pelepasan glukosa (Mustaghfiroh,dkk.,2014). Degradasi akhir dari pati resisten oleh bakteri anaerob pada usus besar adalah asam lemak rantai pendek yang sangat bermanfaat bagi tubuh.

b. Jenis pati resistan

Menurut Sajilata dkk (2006), pati resisten (RS) dibagi menjadi lima kelompok berdasarkan asal dan proses pembuatannya, adapun lima kelompok tersebut antara lain sebagai berikut :

1) Pati resisten tipe I (RS1)

Merupakan pati yang terdapat secara alamiah dan secara fisik terperangkap dalam sel-sel tanaman dan matriks dalam bahan pangan kaya pati, terutama dari biji-bijian dan sereal. Jumlah RS1 dipengaruhi oleh proses pengolahan dan dapat dikurangi atau dihilangkan dengan penggilingan.

2) Pati resisten tipe II (RS2)

Merupakan pati yang secara alami sangat resisten terhadap pencernaan oleh enzim α -amilase dan umumnya granulanya berbentuk kristalin. Sumber RS2 antara lain pisang dan kentang yang masih mentah, serta jenis pati jagung dengan kadar amilosa yang tinggi.

3) Pati resisten tipe III (RS3)

Adalah pati teretrogradasi yang diproses dengan pemanasan otoklaf (121°C), *annealing*, HMT (*heat moisture treatment*), dan dilanjutkan dengan pendinginan pada suhu rendah (4°C) maupun pada suhu ruang sehingga mengalami retrogradasi. Retrogradasi pati terjadi melalui reasosiasi (penyusunan kembali) ikatan hidrogen antara amilosa rantai pendek yang terbentuk

setelah proses pemanasan otoklaf dan dipercepat melalui proses pendinginan.

4) Pati resisten tipe IV (RS4)

Adalah pati termodifikasi secara kimia seperti pati ester maupun pati ikatan silang (Sajilata *et al.* 2006 dan Zaragoza *et al.* 2010).

5) Pati resisten tipe V (RS5)

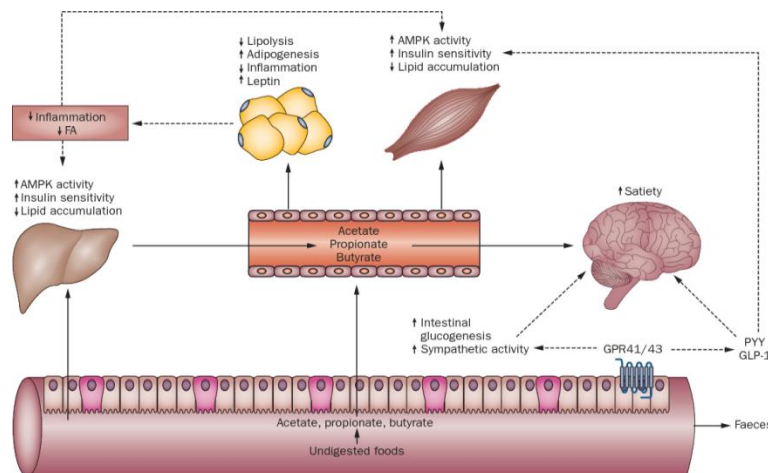
Terbentuk ketika pati berinteraksi dengan lipid, sehingga amilosa membentuk kompleks heliks tunggal dengan asam lemak dan lemak alkohol. Rantai linear pati dalam struktur heliks akan membentuk kompleks dengan asam lemak dalam rongga heliks, sehingga pati akan saling mengikat dan sulit dihidrolisis oleh enzim amilase. Karena pembentukan kompleks amilosa-lipid adalah reaksi instan dan kompleks dapat terbentuk setelah proses pemasakan, maka RS5 dianggap stabil terhadap pemanasan (Birt *et al.* 2013).

Dari semua jenis RS, RS3 adalah yang paling diunggulkan karena RS tipe ini dapat mempertahankan karakteristik organoleptik ketika ditambahkan pada makanan (Lehmann *et al.* 2002). RS3 relatif tahan panas dibandingkan RS tipe lainnya sehingga RS3 stabil selama proses pengolahan pangan (Zaragoza *et al.* 2010). RS3 merupakan jenis RS yang paling banyak digunakan sebagai bahan baku fungsional berbasis RS.

Kandungan RS3 dalam bahan pangan alami umumnya rendah, oleh karena itu perlu ditingkatkan kadarnya melalui teknik modifikasi. Berdasarkan tingkat kandungan pati resisten dalam suatu bahan, klasifikasi RS dibagi menjadi 5 jenis yaitu : sangat rendah (<1%), rendah (1-2,5%), medium (2,5-5%), tinggi (5-15%) dan sangat tinggi (>15%) (Goni,dkk.,1996).

c. Aktivitas pati resistan

RS tidak dapat dicerna dan diserap oleh usus halus, sehingga setelah masuk ke kolon RS akan difermentasi oleh mikrobiota di kolon dan menghasilkan SCFA. SCFA sendiri terdiri atas asetat, butirrat dan propionat dengan rasio perbandingan 3 : 1: 1 secara berturut-turut. SCFA memiliki reseptor yaitu *Free Fatty Acid Receptor* (FFAR) 2 dan 3 di berbagai jaringan (Canfora,dkk.2015). Kecepatan dan jumlah produksi SCFA bergantung pada spesies dan jumlah mikrobiota yang terdapat dalam kolon, sumber substrat dan waktu transit usus. Adapun interaksi RS dengan beberapa organ tubuh terkait pemanfaatan asam lemak asetat, propianat dan butirrat dapat dilihat pada gambar 5 berikut ini :



Gambar 5. Interaksi SCFA dengan beberapa organ tubuh
Sumber : Canfora,dkk.,2015

SCFA berikatan dengan reseptornya di kolon yang menyebabkan peningkatan aktivitas simpatik dan sekresi hormon Peptida YY (PYY) serta *Glucagon Like Peptide-1* (GLP-1) untuk mengatur energi, homeostasis glukosa dan rasa kenyang. Butirat digunakan sebagai sumber energi utama untuk kolonosit, memberi nutrisi pada mukosa kolon dan mencegah kanker kolon dengan mempromosikan 3diferensiasi sel, menghentikan siklus sel dan apoptosis kolonosit. Butirat juga menghambat enzim deasetilase histon serta menurunkan transformasi asam empedu primer ke sekunder sebagai akibat dari pengasaman kolon. Propianat dan butirat dapat menyebabkan glukoneogenesis usus dan aktivitas simpatik sehingga meningkatkan homeostasis glukosa dan energi. Asetat sendiri diambil oleh otak untuk mengatur rasa kenyang melalui mekanisme homeostatik sentral (Canfora,dkk.,2015).

- d. Mekanisme pati resisten dalam mencegah glukoneogenesis dan mempertahankan berat badan penerima DM

Pati resisten dapat memperbaiki kadar glukosa darah pada penderita diabetes dengan cara mencegah resistensi insulin dan meningkatkan sensitivitas insulin. Salah satunya karena fermentasi pati resisten dalam usus besar menghasilkan asam lemak rantai pendek yang berperan dalam peningkatan produksi serta sekresi GLP-1 (Firdaus,dkk.,2018).

Peningkatan GLP-1 dapat menghambat sekresi dari glukagon dan memediasi sekresi dari *glucose dependent insulin* pada reseptor sel β pankreas sehingga terjadi proliferasi serta penghambatan apoptosis sel β yang dapat memperbaiki keadaan resistensi insulin pada penderita diabetes (Miao et al. 2018, Ramracheya et al. 2018). Asam lemak rantai pendek (asetat dan butirat) juga dapat menekan lipolisis dari adiposit dengan cara menghambat aktivasi dari *hormone sensitive lipase* (HSL) sehingga mengurangi asam lemak bebas pada (Morrison dan Preston 2016).

Penurunan asam lemak bebas pada tubuh dapat meningkatkan sensitivitas insulin yang berdampak pada pencegahan proses glukoneogenesis dan *maintaining* berat badan penerima DM (Zhou et al. 2012, Hajiaghaalipour et al. 2015, Ekafitri 2017). Proses tersebut terjadi dengan cara:

- 1) Meningkatkan fungsi *Adenosine Monophosphat-activated Protein Kinase* (AMPK) yang dapat menghambat proses glukoneogenesis dan mengaktifkan GLUT-4 sebagai jalur transport glukosa untuk penyerapan glukosa pada sel otot dan adiposit.
 - 2) Meningkatkan kemampuan insulin dependen untuk penyerapan glukosa pada sel otot dan adiposit.
 - 3) Meningkatkan kerja insulin pada glikogenesis di dalam hati
- e. Mekanisme pati resistan terhadap peningkatan SCFA pada penderita DM

Pati resisten (RS) merupakan pati yang tahan terhadap hidrolisis enzim pencernaan amilase di usus halus, kemudian masuk ke dalam kolon, fraksi RS kemudian akan difermentasi oleh mikroflora usus sehingga menghasilkan SCFA. Menurut Robertson dkk. (2003), konsumsi RS dalam dosis tinggi meningkatkan penanganan karbohidrat pada periode postprandial karena meningkatnya kecepatan fermentasi di kolon yang menghasilkan SCFA, sehingga berpotensi untuk meningkatkan sensitivitas insulin, pada penelitian Robertson ini menunjukkan konsumsi RS 30 g/hari pada manusia dapat memperbaiki insulin (Robertson, dkk., 2003). Penelitian Shimotoyodome menunjukkan bahwa konsumsi RS dapat menurunkan postprandial glucosse-dependet insulinotropic polypeptide / GIP-incetrin pada tikus diabetes (Shimotoyodome, 2010).

Menurut Keenan,dkk. (2012) konsumsi RS meningkatkan ekspresi gen *Glucagon Like Peptide 1 (GLP-1)* pada usus dan plasma. GLP-1 adalah hormon peptida yang diproduksi di usus halus dan disekresi sebagai respon terhadap pencernaan makanan dan berperan dalam pengaturan kadar gula darah postprandial serta memungkinkan terjadinya sekresi insulin dan biosintesis insulin. Sekresi GLP-1 lebih rendah pada pasien DM. GLP-1 bertindak sebagai *incretin* dengan menghambat sekresi glukagon, memediati sekresi *glucose-dependent insulina* melalui reseptor yang terdapat pada sel beta (β cells), mendorong peningkatan massa sel beta melalui proliferasi dan menghambat apoptosis. GLP-1 bekerja pada sel beta melalui reseptor khusus yang berpasangan dengan jalur *adenylate cyclase-cAMP protein kinase A (PKA)* da mediator intraseluler lainnya (Keenan et al., 2012).

Pati tahan cerna menghambat peningkatan gula darah dengan megurangi kecepatan dan jumlah karbohidrat yang dicerna, sehingga diharapkan dapat menurunkan respon insulin (Sari,2013). Mekanisme ini dibantu dengan peran dari SCFA yang mempengaruhi penngkatan GLP-1 dan PYY. GLP-1 meningkatkan insulin dan menurunkan produksi glukagon di pankreas sedangkan PYY meningkatkan penyerapan glukosa pada jaringan otot dan adiposa (Besten,2013). Selain mampu menurunkan kadar glukosa, Cummings dan Bingham (1987) dalam Rosida (2011), menyatakan bahwa SCFA khususnya

asam propionat, dapat menurunkan kolesterol karena kemampuannya menghambat aktivitas HGM CoA reduktase.

4. Kacang Merah

a. Klasifikasi kacang merah

Kacang merah merupakan salah satu jenis kacang-kacangan yang banyak ditemukan di masyarakat. Kacang merah memiliki nama ilmiah *Phaseolus vulgaris L.* Biji kacang merah berbentuk bulat agak panjang, berwarna merah atau merah berbintik putih. Kacang merah dapat dibedakan menjadi tiga jenis antara lain: kacang *adzuki* (kacang merah kecil), *red bean* dan *kidney bean* (kacang merah ukuran besar). *Kidney bean* dapat dilihat dalam Gambar 6 berikut ini :



Gambar 6.Kacang merah
Sumber : Dokumentasi Pribadi

Kacang merah tergolong dalam famili Leguminosa yang banyak varietasnya. Kedudukan tanaman kacang merah dalam taksonomio tumbuhan diklarifikasikan sebagai berikut (*ITIS,2015*) :

Kingdom : *Tracheophyta*
Sub divisi : *Spermatophyta*
Kelas : *Magnoliopsida*
Superorder : *Rosanae*

Ordo	: <i>Fabales</i>
Famili	: <i>Leguminosae</i> (tumbuhan/kacang polong)
Genus	: <i>Phaseolus L.</i>
Spesies	: <i>Phaseolus vulgaris L.</i>

b. Tepung kacang merah

Kacang merah merupakan salah satu jenis kacang-kacangan dengan kandungan zat gizi berupa karbohidrat, protein nabati, serat, mineral seperti zat besi, dan senyawa fungsional yaitu antioksidan (Astawan,2009). Kacang merah dapat diolah menjadi tepung dengan rendemen tepung kacang merah kering sebesar 76,2% sehingga jika kacang merah 1 kg menghasilkan 762 gram tepung (Noviani,2020). Pengolahan kacang merah menjadi tepung kacang merah terbukti dapat meningkatkan beberapa jenis zat gizi. Nilai gizi yang terdapat dalam 100 gram kacang merah dan tepung kacang merah tercantum pada Tabel 4 berikut ini.

Tabel 4. Kandungan Gizi Kacang Merah kering dan tepung kacang merah dalam 100 gram

Jenis Zat Gizi	Kandungan Zat Gizi / 100g Kacang merah kering	Kandungan Zat Gizi / 100g Tepung kacang merah
Energi (kkal)	314	369,35*
Protein (gram)	22,1	22,85*
Lemak (gram)	1,1	2,4*
Karbohidrat (gram)	56,2	64,15*
Serat (gram)	4	2,49**

Sumber : PERSAGI, 2017; (*)Nuraidah,2013; (**)Hari L.,2009

Kandungan tertinggi dalam 100 gram tepung kacang merah adalah kandungan karbohidratnya yang mencapai 64,15 gram. Kacang merah diketahui termasuk ke dalam jenis kacang-kacangan yang memiliki indeks glikemik rendah, dimana nilai indeks glikemik kacang merah adalah sebesar 26 dan tergolong dalam indeks glikemik rendah, sehingga cocok apabila digunakan dalam pembuatan formula pangan fungsional bagi penderita DM (Rimbawan,2004).

Kacang merah diketahui memiliki kandungan serat larut air yang tinggi dimana dalam setiap 100 gram-nya kacang merah kering mengandung 4 gram serat, yang berdasarkan penelitian Nurfi pada tahun 2009, serat larut pada kacang merah secara signifikan mampu menurunkan gula darah. Hal ini dikarena serat larut dapat menurunkan respon glikemik pangan secara bermakna sehingga penyerapan glukosa sebagai sumber energi oleh sel dapat termaksimalkan (Nurfi,2009). Penyerapan energi dari glukosa ini akan mencegah terjadinya glukoneogenesis, yang mana secara tidak langsung dapat mencegah penurunan berat badan.

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Nani R., diketahui kandungan pati amilosa dari kacang merah tergolong tinggi yakni mencapai $44,83 \pm 1,56\%$, dimana semakin tinggi kadar amilosa pada suatu bahan dapat menurunkan pencernaan pati dan semakin meningkatkan kadar RS yang bermanfaat pada pembentukan SCFA (Nani R,2013). Pernyataan tersebut dikuatkan dengan hasil penelitian

Iqbal pada tahun 2015, yang mana dalam 100 gram kacang merah mengandung pati resisten yang tergolong tinggi yaitu 9,76 (Iqbal,2015).

5. Buah Sukun

a. Klasifikasi buah sukun

Buah sukun merupakan buah yang berasal dari tanaman sukun, penyebaran buah ini hampir merata di seluruh Indonesia, terutama di Jawa Tengah dan Jawa Timur. Musim panen buah sukun terjadi dua kali dalam kurun waktu setahun. Panen raya buah ini terjadi pada bulan Januari – Februari dan panen susulan pada bulan Juli – Agustus (Koswara,2008), tetapi untuk saat ini ketersediaan buah sukun relatif melimpah, terutama varietas bangkok.

Secara umum buah sukun berbentuk bulat atau lonjong, dengan kulit berwarna hijau muda hingga kuning kecoklatan. Permukaan kulit buah muda kasar dan menjadi halus setelah buah tua. Tebal kulit buah antara 1-2 mm. Diameter buah sukun yang berukuran besar dapat mencapai 26 cm, dengan berat maksimal 4 kg. Daging buah berserat halus, tekstur buah saat mentah keras dan menjadi lunak masir setelah matang. Daging buah berwarna putih, putih ke kuningan, kuning dan kuning gading (krem) tergantung jenisnya. Rasa buah saat mentah hambar atau rasa pati dan agak manis setelah matang dengan aroma/flavour spesifik (Subutar,2016).

Buah sukun sendiri, dapat dilihat pada gambar 7 sebagai berikut :



Gambar 7. Buah sukun
Sumber : Dokumentasi Pribadi

Buah sukun sendiri tergolong dalam famili moraceae dengan banyak varietas. Adapun kedudukan buah sukun dalam taksonomi adlaah sebagai berikut (FAO,1982) :

Kingdom	: <i>Plantae</i>
Divisio	: <i>Magnoliophyta</i>
Class	: <i>Magnoliopsida</i>
Ordo	: <i>Urticales</i>
Familia	: <i>Moraceae</i>
Genus	: <i>Artocarpus</i>
Spesies	: <i>Artocarpus communis</i>

b. Tepung sukun

Buah sukun dapat diolah lebih lanjut menjadi tepung yang dapat dimanfaatkan untuk pembuatan berbagai jenis pangan. Bobot kotor buah sukun berkisar 1.200-2.500 g/buah (Widowati,2009). Buah sukun yang baik untuk diolah menjadi tepung adalah buah mengkal yang dipanen 10 hari sebelum tingkat ketuaan optimum. Nilai rata-rata

kadar air tepung sukun sebesar 9,90%. Kadar air tepung sukun tersebut telah memenuhi SNI untuk kadar air tepung yaitu maksimal 14,5% (Widowati,2009).

Buah sukun merupakan buah yang mengandung berbagai macam gizi. Selain karbohidrat, protein, dan lemak, buah sukun juga mengandung vitamin B1, B2, dan vitamin C, serta mineral (kalsium, fosfor, dan zat besi). Kandungan air dalam buah sukun cukup tinggi, yaitu sekitar 69,3%. Komposisi zat gizi buah sukun dan tepung sukun dapat dilihat pada tabel 5 dibawah ini :

Tabel 5.Kandungan gizi buah sukun muda dan tepung sukun per 100g bahan

Jenis Zat Gizi	Kandungan Gizi per 100g sukun muda	Kandungan Gizi per 100g tepung sukun
Energi (kkal)	119	353
Karbohidrat (g)	28,1	84,4
Lemak (g)	0,2	0,5
Protein (g)	1,4	2,9
Serat	1,4	3,7

Sumber : PERSAGI, 2017¹¹

Selain kandungan gizi di atas, pengolahan buah sukun menjadi tepung sukun, mampu meningkatkan kandungan serat mencapai 3,7 gram / 100 gram buahnya (PERSAGI,2017). Tepung sukun sendiri awet hingga setahun. Tepung sukun dapat menggantikan tepung beras atau terigu dalam pembuatan mi, roti, dan aneka kue. Kelebihan tepung sukun antara lain mudah dibentuk dan cepat diolah sesuai tuntutan kehidupan modern yang serba cepat (Muhariyani,2016). Serat pada sukun dapat menjadi pati resisten yang bermanfaat untuk

penderita DM, karena berguna untuk meningkatkan sensitivitas insulin dalam penyerapan glukosa dan mencegah glukoneogenesis yang secara tidak langsung membantu dalam mencegah penurunan BB.

Menurut Oboh (2015), buah sukun memiliki kandungan indeks glikemik yang tergolong sedang dengan kandungan pati resisten yang tergolong tinggi, dimana dalam 100 gram berat bahan, pati resisten dalam sukun mencapai nilai 4,14 (Oboh,2015). Kandungan pati resisten diketahui tahan terhadap hidrolisis enzim pencernaan usus halus, dan akan menjadi substrat yang terfermentasi di kolon untuk membentuk SCFA (Besten,2013).

6. Formula tepung kacang merah dan tepung sukun

Tepung adalah partikel padat yang berbentuk butiran halus atau sangat halus bergantung pemakaiannya. Pada umumnya, selain digunakan untuk industri dan pembuatan pangan rumah tangga, tepung juga dapat dipakai untuk keperluan penelitian. Pada penelitian ini, dibuat sebuah formula tepung campuran atau biasa dikenal dengan tepung komposit, berbahan dasar buah sukun dan kacang merah. Kemudian tepung tersebut dijadikan dalam bentuk pelet untuk diberikan sebagai pakan samel hewan percobaan.

Formula kombinasi tepung kacang merah dan tepung sukun merupakan campuran antara tepung kacang merah dan tepung sukun yang disusun dengan komposisi sebagai berikut:

Formula A = 75% tp kacang merah : 25% tp sukun

Formula B = 50% tp kacang merah : 50% tp sukun

Formula C = 25% tp kacang merah : 75% tp sukun

Dasar penetapan komposisi formula 75%, 50% dan 25% pada penelitian ini adalah penelitian Danuyanti (2019) dengan judul “Kandungan Tinggi Antioksidan Tempe Gede (*Cajanus sajan*) Menurunkan Kadar Glukosa Darah dan Memperbaiki Profil Lipid Darah Tikus Model DM”.

7. Sampel hewan coba

a. Tikus *Sprague-Dawley*

Pengujian secara biologis yang biasanya menggunakan hewan coba untuk membantu menjalankan penelitian-penelitian yang tidak bisa secara langsung dilakukan dalam tubuh manusia dengan asumsi semua jaringan, sel-sel penyusun tubuh, serta enzim-enzim ada dalam tubuh hewan coba tersebut memiliki kesamaan dengan manusia (Arington dalam Husamah, 2019).

Tikus merupakan hewan laboratorium yang banyak digunakan dalam penelitian dan percobaan antara lain untuk mempelajari pengaruh suatu formula, obat-obatan, toksisitas, metabolisme, embriologi maupun dalam mempelajari tingkah laku (Smith, 1988).

Keunggulan tikus putih dibandingkan tikus liar antara lain lebih cepat dewasa, tidak memperlihatkan perkawinan musiman, dan umumnya lebih cepat berkembang biak. Kelebihan lainnya sebagai

hewan laboratorium adalah sangat mudah ditangani, dapat ditinggal sendirian dalam kandang asal dapat mendengar suara tikus lain dan berukuran cukup besar sehingga memudahkan pengamatan (Smith,1988). Adapun gambar hewan coba tikus putih spesies *Rattus* sp. adalah sebagai berikut :



Gambar 8 : Tikus putih *Rattus* sp
Sumber : Fauziyah,2016

Penelitian ini menggunakan hewan coba tikus dengan galur *Sprague-Dawley*, beberapa ciri-ciri tikus *Sprague-Dawley* yang khas adalah berwarna putih, berkepala kecil dan ekornya lebih panjang daripada badannya (Malole,1989). Tikus *Sprague-Dawley* termasuk dalam *strain inbreed* yang digunakan untuk model DM tipe 2 non obesitas. Tikus *Sprague-Dawley* jantan mengalami peningkatan kadar gula darah pada usia 20 minggu. Insiden terjadi DM pada tikus jantan adalah 100% pada usia 40 minggu, sedangkan pada tikus betina hanya 33% (Sasase,2013).

b. STZ-NA pada tikus

Streptozotocin merupakan bahan kimia yang digunakan untuk menginduksi diabetes pada binatang percobaan. Pemberian senyawa STZ memiliki waktu paruh yang cukup lama dan tidak mudah

teroksidasi. Streptozotocin bekerja dengan cara membentuk radikal bebas sangat reaktif yang dapat menimbulkan kerusakan pada membran sel, protein, dan *deoxyribonucleic acid* (DNA), sehingga menyebabkan gangguan produksi insulin oleh sel beta langerhans pankreas (Wilson,1988). Kerusakan DNA yang disebabkan oleh STZ ini akan memicu mekanisme perbaikan DNA yang membutuhkan nikotinamid adenin dinukleotida (NAD) dalam jumlah besar. Pemberian nikotinamid ini akan memproteksi sel pankreas sehingga tidak terjadi kerusakan masif (Szkudelski,2012).

c. Pakan standar : AD II

Pakan standar AD II merupakan pakan untuk hewan coba tikus yang biasa digunakan dalam sebuah penelitian. Pakan standar AD II yang diberikan pada hewan coba berbentuk pelet dengan komposisi bahan, diantaranya adalah sebagai berikut :

Tabel 6. Daftar Komposisi Pakan AD II

Bahan	Kadar
Air	Maks. 12%
Protein kasar	Min. 15%
Lemak kasar	3-7%
Serat kasar	Maks. 6%
Abu	Maks. 7%
Kalsium	0,9 – 1,1%
Phosphor	0,6 – 0,9%

Sumber : Vanessa,2014

B. Landasan Teori

Penyakit DM merupakan penyakit kronik yang tidak bisa sembuh sempurna dan memerlukan perawatan seumur hidup. Dalam perawatannya, penatalaksanaan pasien DM mengenal 4 pilar penting untuk mengontrol

perjalanan penyakit dan komplikasi. Empat pilar tersebut adalah edukasi, terapi gizi, aktifitas fisik dan farmakologi (Perkeni,2015). Penelitian terkait terapi gizi untuk penderita DM saat ini sudah berkembang pesat, banyak peneliti mengembangkan formula dari bahan pangan lokal untuk dijadikan alternatif pemenuhan penatalaksanaan pilar terapi gizi tersebut.

Salah satu pangan lokal yang potensial untuk dimanfaatkan adalah kacang merah (*Phaseolus vulgaris L*) Kandungan tertinggi dalam kacang merah adalah karbohidrat dengan kandungan per 100 gramnya mencapai 56,2 gram (PERSAGI,2017). Sementara kandungan indeks glikemik kacang merah tergolong rendah yaitu sebesar 26 (Rimbawan,2004). Kandungan fungsional lain dalam kacang merah adalah seratnya yang tahan terhadap hidrolisis enzim pencernaan. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Nani R., diketahui kandungan pati amilosa dari kacang merah tergolong tinggi yakni mencapai $44,83 \pm 1,56\%$, dimana semakin tinggi kadar amilosa pada suatu bahan dapat menurunkan pencernaan pati dan semakin meningkatkan kadar RS yang bermanfaat pada pembentukan SCFA (Nani R,2013). Pernyataan tersebut didukung dengan hasil penelitian Iqbal pada tahun 2015, yang mana dalam 100 gram kacang merah mengandung pati resisten yang tergolong tinggi yaitu 9,76 (Iqbal,2015).

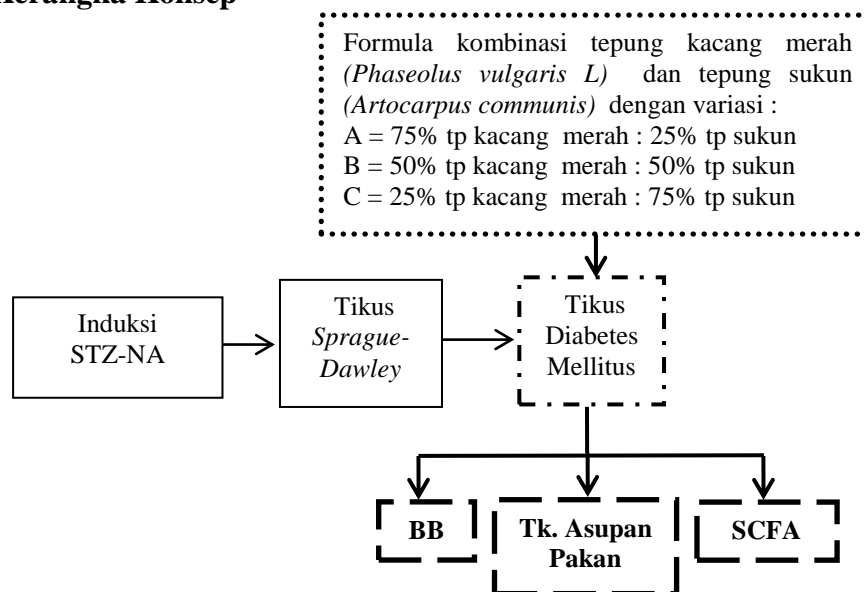
Pangan fungsional yang masih gencar dalam pengembangannya untuk diterapkan menjadi pangan fungsional bagi penderita DM adalah buah sukun (*Artocarpus communis*). Buah sukun memiliki kandungan serat yang baik untuk penderita DM karena pati resistennya. Dimana dalam 100 gram buah

sukun pati resisten yang terkandung tergolong tinggi yakni mencapai nilai 4,14 (Oboh,2015). Kandungan pati resisten diketahui tahan terhadap hidrolisis enzim pencernaan usus halus dan akan menjadi substrat yang terfermentasi mikroflora di kolon membentuk SCFA (Besten,2013).

SCFA merupakan asam lemak rantai pendek yang memiliki 3 bentuk, yaitu butirat, asetat dan propionat. Butirat dapat menaikkan ekspresi glukosa transporter GLUT4 dalam jaringan adiposa yang mengakibatkan peningkatan sensitivitas insulin dan menurunkan kadar glukosa darah (Raso *et al.*, 2013; Canfora *et al.*, 2015). Sementara Asetat dan propionat menghambat lipolisis jaringan adiposa dan menurunkan konsentrasi asam lemak bebas dalam darah yang menyebabkan meningkatnya sensitivitas insulin (Gao *et al.*, 2009; Canfora *et al.*, 2015).

Formula tepung kacang merah dan tepung sukun merupakan campuran antara tepung kacang merah dan tepung sukun dengan susunan komposisi tertentu, formula ini memiliki kandungan pati resisten yang tinggi. Untuk membuktikan kualitas pati resisten dan kegunaannya dalam pembentukan SCFA yang bermanfaat untuk penurunan gula darah, peneliti tertarik melakukan pengamatan terhadap pengaruh pemberian formula kombinasi tepung kacang Merah (*phaseolus vulgaris*) dan tepung sukun (*artocarpus communis*) terhadap perubahan berat badan, tingkat asupan pakan dan kadar *Short chain fatty acid* pada sampel hewan coba tikus DM yang diinduksi STZ-NA.

C. Kerangka Konsep



Keterangan :

- : Variabel Bebas
 - . - . - . - : Variabel Kontrol
 - - - - - : Variabel Terikat

D. Hipotesis Penelitian

1. Terdapat pengaruh dari pemberian pakan formula kombinasi tepung kacang merah (*Phaseolus vulgaris L*) dan tepung sukun (*Artocarpus communis*) terhadap Perubahan Berat Badan kolompok tikus yang diintervensi.
2. Terdapat pengaruh dari pemberian pakan formula kombinasi tepung kacang merah (*Phaseolus vulgaris L*) dan tepung sukun (*Artocarpus communis*) terhadap tingkat asupan kolompok tikus yang diintervensi
3. Terdapat pengaruh dari pemberian pakan formula kombinasi tepung kacang merah (*Phaseolus vulgaris L*) dan tepung sukun (*Artocarpus communis*) terhadap kadar *Short chain fatty acid* pada kolompok tikus yang diintervensi.