

II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Obesitas

2.1.1. Definisi Obesitas

Obesitas berasal dari bahasa latin yang berarti makan berlebihan. Obesitas merupakan istilah yang digunakan dalam menunjukkan adanya kelebihan berat badan (Rahmawati, 2009). Istilah obesitas sendiri menurut kamus kedokteran Dorland (2012), adalah peningkatan berat badan melampaui batas kebutuhan fisik dan skeletal, akibat penimbunan lemak tubuh yang berlebihan. Sedangkan menurut *World Health Organization* (WHO), Obesitas didefinisikan sebagai akumulasi lemak abnormal atau berlebihan yang dapat mengganggu kesehatan (WHO, 2015).

National Institutes of Health (NIH) menjelaskan bahwa obesitas terjadi akibat asupan energi lebih tinggi daripada energi yang dikeluarkan. Asupan energi tinggi disebabkan oleh konsumsi makanan sumber energi dan lemak tinggi, sedangkan pengeluaran energi yang rendah disebabkan karena kurangnya aktivitas fisik dan *sedentary life style* (NIH, 2012). Konsumsi makanan berlebih tersebut kemudian akan

disimpan oleh tubuh dalam bentuk timbunan lemak yang akan tersebar di bagian-bagian tertentu seperti pinggang, perut, lengan bagian atas, dan bagian tubuh lainnya yang dapat berdampak buruk bagi kesehatan (Putri, 2012).

2.1.2. Penyebab Obesitas

Penyebab mendasar terjadinya kegemukan dan obesitas adalah ketidakseimbangan energi antara energi yang masuk dan energi yang keluar. Energi yang masuk adalah jumlah energi berupa kalori yang di dapatkan dari makanan dan minuman. Sedangkan energi yang keluar adalah jumlah energi atau kalori yang digunakan tubuh dalam hal seperti bernapas, digesti dan juga melakukan kegiatan fisik (NIH, 2012).

Asupan energi dan pengeluaran energi di pengaruhi oleh berbagai faktor yang dapat dikelompokkan menjadi lebih spesifik seperti faktor dari individu berupa genetik dan proses metabolisme tubuh, faktor dari perilaku hidup seperti kurangnya beraktifitas fisik dan faktor dari luar termasuk faktor lingkungan seperti murahnya harga suatu makanan (Kaestner, 2009).

Secara umum obesitas terjadi akibat meningkatnya asupan makanan yang tinggi lemak dan kurangnya aktifitas fisik sehari-hari baik dalam bekerja maupun bertransportasi (WHO, 2015). Penyebab lain dari

obesitas antarlain gaya hidup tak aktif, lingkungan, genetik dan riwayat keluarga, kondisi kesehatan, obat-obatan, faktor emosional, merokok, umur, kehamilan dan kurang tidur dapat menjadi faktor resiko yang menyebabkan obesitas (NIH, 2012).

Adapun faktor resiko yang dapat menyebabkan obesitas antara lain :

1) Gaya hidup tak aktif

Saat ini kebanyakan orang menghabiskan waktu didepan televisi (TV) dan komputer saat bekerja, di sekolah dan di rumah. Selain itu banyak orang yang memiliki kendaraan pribadi untuk berpergian walau hanya dengan jarak tempuh yang pendek. Orang-orang yang tidak aktif lebih mungkin untuk menambah berat badan karena mereka tidak membakar kalori yang mereka ambil dari makanan dan minuman. Gaya hidup tidak aktif juga menimbulkan risiko untuk penyakit jantung koroner, tekanan darah tinggi, diabetes, kanker usus besar dan masalah kesehatan lainnya (NIH, 2012).

2) Faktor Genetika

Banyak gen yang berkaitan dengan terjadinya obesitas, namun sangat jarang yang berkaitan dengan gen tunggal. Sebagian besar berkaitan dengan kelainan pada banyak gen. Pada penyebab gen tunggal, diantaranya yang sudah diketahui adalah adanya mutasi pada gen leptin, reseptor leptin, reseptor melanocortin-4, proopiomelanocortin dan pada gen PPAR- γ . Adanya mutasi pada multigen penyebab obesitas saat ini terus diteliti dan diketahui

bahwa individu yang berasal dari keluarga yang obesitas, memiliki kemungkinan obesitas 2-8 kali lebih besar dibandingkan dengan keluarga yang tidak obesitas. Sangat besar kemungkinan bahwa penyebab obesitas tersebut bukan hanya pada suatu gen tunggal tapi adanya mutasi pada beberapa gen (Rankinen *et al.*, 2006).

3) Hormonal

Beberapa masalah hormon dapat menyebabkan kelebihan berat badan dan obesitas, seperti hipotiroidisme, *cushing syndrome*, dan *polycystic ovarian syndrome*.

4) Obat-obatan

Obat-obatan tertentu dapat menyebabkan resiko terjadinya kegemukan seperti kortikosteroid dan antidepresan.

5) Faktor emosional

Beberapa orang makan lebih banyak dari biasanya ketika mereka bosan, marah atau stres. Seiring waktu, makan berlebihan akan menyebabkan penambahan berat badan dan dapat menyebabkan kelebihan berat badan atau obesitas (NIH, 2012). Dan masih banyak faktor-faktor lain yang menjadi penyebab obesitas.

2.1.3. Penentuan Obesitas

Obesitas di ukur berdasarkan indeks massa tubuh (IMT) seseorang. IMT merupakan indeks sederhana dari tinggi dan berat badan yang biasa digunakan untuk mengklasifikasikan kelebihan berat badan dan obesitas pada orang dewasa. IMT dinyatakan sebagai berat badan dalam

kilogram dibagi dengan kuadrat tinggi badan dalam meter (kg/m^2). Seseorang dikategorikan kegemukan jika $\text{IMT} > 25 \text{ kg/m}^2$ dan obesitas jika $\text{IMT} > 30 \text{ kg/m}^2$ (WHO, 2015).

Rumus menentukan IMT :

$$\text{IMT} = \frac{\text{BB (kg)}}{\text{TB(m)}^2}$$

Keterangan :

1. BB : berat badan (kg)
2. TB : tinggi badan (m)

IMT dapat digunakan untuk menunjukkan status gizi pada orang dewasa yang dapat dilihat dalam dalam tabel 1 dan tabel 2.

Tabel 1. Status gizi berdasarkan IMT menurut WHO

BMI	Status Gizi
<18,5	Kurus
18,5-24,9	Normal
25,0-29,9	Pre-Obesitas
30,0-34,9	Obesitas kelas I
35,0-39,9	Obesitas kelas II
>40,0	Obesitas kelas III

Sumber : (WHO, 2015).

Tabel 2. Status gizi berdasarkan IMT menurut Kementerian Kesehatan RI

Status Gizi	Kategori	IMT
Kurus	Kekurangan berat badan tingkat berat	<17,0
	Kekurangan berat badan tingkat ringan	17,0-18,4
Normal		18,5-25,5
Gemuk	Kelebihan berat badan tingkat ringan	>25,0-27,0
	Kelebihan berat badan tingkat berat	>27,0-29,9
Obesitas	Kelebihan berat badan tingkat sangat berat	>30

Sumber : (Kementerian Kesehatan RI, 2012).

2.2. Tempe

2.2.1. Definisi Tempe

Tempe adalah salah satu makanan tradisional khas Indonesia. Tempe merupakan makanan yang terbuat biji kedelai atau beberapa bahan lain yang diproses melalui fermentasi dari apa yang secara umum dikenal sebagai “ragi tempe”. Lewat proses fermentasi ini, biji kedelai mengalami proses penguraian menjadi senyawa sederhana sehingga mudah dicerna (Badan Standardisasi Nasional, 2012).

2.2.2. Jenis Tempe

Jenis tempe bermacam-macam, tergantung pada jenis bahan baku yang digunakan.

Tabel 3. Jenis-jenis tempe

No	Bahan Baku	Jenis>Nama Tempe
1	Kedelai (<i>Glycine max</i>)	Tempe Kedelai
2	Ampas tahu/kedelai	Tempe gembus
3	Bungkil kacang tanah	Tempe bungkil (Jateng)
4	Ampas kelapa	Tempe bongkrek
5	Bungkil kacang + ampas tahu	Tempe enjes (Malang)
6	Koro Bengkuk (<i>Mucuna pruriens</i>)	Tempe bengkuk (Yogya)
7	Lamtoro (<i>Laucaena glau</i>)	Tempe Lamtoro (Yogya)

Sumber : (Priastiti, 2013).

2.2.3. Kandungan tempe

Tempe merupakan hasil fermentasi kedelai dengan menggunakan kapang *Rhizopus oryzae sp.* Proses fermentasi menyebabkan pemecahan ikatan peptida pada kedelai sehingga protein kedelai mudah dicerna (Setyowati *et al*, 2008). Tempe termasuk sumber protein nabati yang lazim dikonsumsi oleh masyarakat Indonesia. Tempe tergolong sumber makanan dengan kandungan asam amino esensial dan non esensial yang lengkap, kadar lemak jenuh rendah, isoflavon tinggi, serat tinggi, indeks glikemik rendah (*glycemic index* <55) dan mudah dicerna (Rahadiyanti, 2011).

Tabel 4. Kandungan tempe

Zat Gizi	Satuan	Komposisi zat gizi 100 gram BDD	
		Kedelai	Tempe
Energi	(kal)	381	201
Protein	(gram)	40,4	20,8
Lemak	(gram)	16,7	8,8
Hidrat arang	(gram)	24,9	13,5
Serat	(gram)	3,2	1,4
Abu	(gram)	5,5	1,6
Kalsium	(mg)	222	155
Fosfor	(mg)	682	326
Besi	(mg)	10	4
Karotin	(mg)	31	34
Vitamin B1	(mg)	0,52	0,19
Air	(gram)	12,7	55,3
BDD*	(%)	100	100

*BDD = Berat yang dapat dimakan

Sumber : (Badan Standardisasi Nasional, 2012).

Fermentasi yang terjadi pada proses pembuatan tempe menghasilkan perubahan pada tekstur kedelai, menjadi empuk dan nilai zat gizi tempe lebih baik dari kacang kedelai.

Nilai Gizi Tempe :

- **Protein**

Enzim -enzim yang dihasilkan kapang, menghasilkan asam amino bebas, sehingga kadarnya meningkat sampai 85 kali kadar protein kedelai.

- **Karbohidrat**

Kedelai mengandung karbohidrat berupa sakrosa dan stakhiosa dan rifinosa. Fermentasi kedelai menjadi tempe menghasilkan karbohidrat.

- **Lemak**

Enzim dalam kaping dapat menurunkan kadar lemak total dari 22,2% menjadi 14,4%.

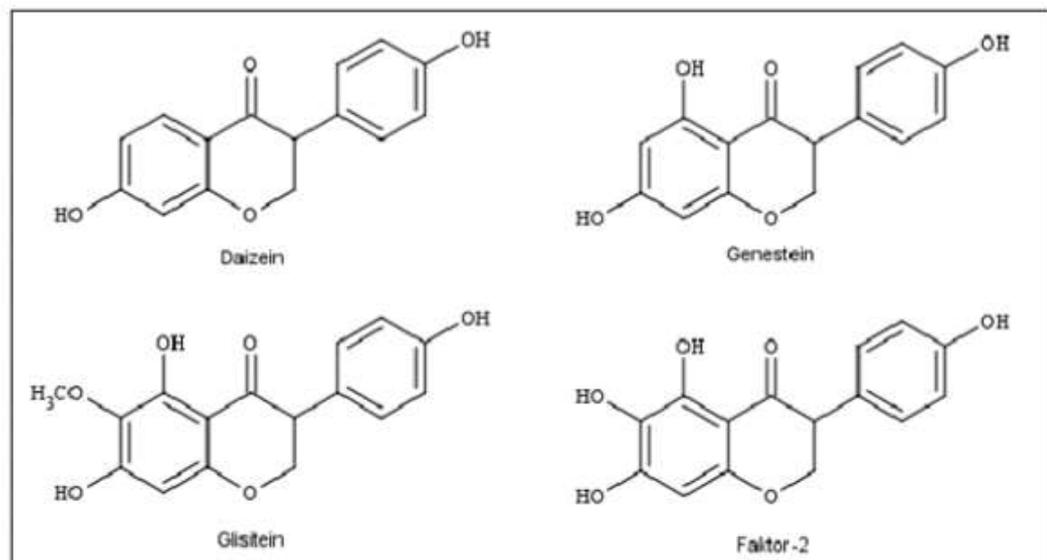
- **Mineral**

Didalam kedelai terdapat asam fitat yang merupakan senyawa forfose, yang tidak dapat dimanfaatkan oleh tubuh. Dengan fermentasi, kaping menghasilkan enzim fitase yang menguraikan asam fitat, sehingga forfosnya dapat dimanfaatkan tubuh.

- **Vitamin**

Proses fermentasi dapat meningkatkan kadar vitamin B (Riboferum), Vitamin B₆ (Piridoksin), asam folat, asam panthotenat dan asam nikotinat. Sedangkan kadar vitamin B₁ menurun karena untuk pertumbuhan kaping dan terbentuk pula vitamin B₁₂ oleh bakteri yang tidak ada dalam produk nabati lainnya (Kurniawan, 2012).

Tempe juga memiliki kandungan isoflavon yang tinggi berupa genestein (5,7,4'-trihidroksi isoflavon), glisitein (6-metoksi-7,4'-trihidroksi isoflavon), dan daidzein (7,4'-dihidroksiisoflavon). Selain itu proses fermentasi pada tempe juga menghasilkan senyawa isoflavon yang mempunyai aktivitas biologis yang lebih baik yakni faktor-II (6,7,4'-trihidroksi isoflavon) (Ariani & Hastuti, 2009). Struktur dari keempat senyawa tersebut dapat dilihat pada gambar 1 dibawah ini.



Gambar 1. Struktur senyawa isoflavon pada tempe

Sumber : (Ariani & Hastuti, 2009).

Genistein dan daidzein berperan sebagai antihiperlipemik melalui aktivasi *glukokinase* (GK), penghambatan *glukosa-6-fosfatase* (G6pase), *phosphoenol pyruvate carboxykinase* (PEPCK), *fatty acid synthase* (FAS), β -oxidation dan *carnitine palmitoyltransferase* (CPT) di hati (Ghozali *et al.*, 2010). Selain itu Genistein dapat menghambat α -*glukosidase* yakni enzim yang berfungsi untuk menghidrolisis karbohidrat menjadi gula sederhana (glukosa) pada usus sehingga berpotensi sebagai antidiabetes karena dapat menurunkan kadar gula darah dengan cara memperlambat penyerapan karbohidrat postprandial (Bintanah & Kusuma, 2010).

Faktor-II tidak terdapat pada kedelai tetapi hanya terdapat pada tempe. Proses terbentuknya faktor-II dapat dimulai dengan hidroksilasi gugus C-6 dari daidzein atau demetilasi gugus C-6 dari glisitein. Faktor-II

mempunyai aktivitas antioksidan lebih baik dari daidzein dan genistein. Aktivitas antioksidan ini dapat mengatasi radikal bebas yang ditimbulkan keadaan hiperglikemia (Ariani & Hastuti, 2009).

Selain kandungan isoflavon yang tinggi tempe juga mengandung serat yang tinggi. Serat pada tempe mengandung *pectin*, *galactomannans* dan *arabinogalactans* dengan viskositas tinggi, bentuk polisakarida ini memperlambat pengosongan lambung dan absorpsi glukosa sehingga diet serat dari tempe dapat menurunkan kadar toleransi glukosa (Bintanah & Kusuma, 2010).

2.2.4. Proses Pembuatan tempe

Berikut ini adalah langkah-langkah proses pembuatan tempe :

- 1) Agar benar-benar mendapatkan biji kedelai yang bagus, dilakukan penyortiran. Caranya, tempatkan biji kedelai pada tampah, kemudian ditampi.
- 2) Biji kedelai dicuci dengan air yang mengalir.
- 3) Biji kedelai yang sudah bersih dimasukkan ke dalam panci berisi air, kemudian direbus selama 30 menit atau sampai mendekati setengah matang.
- 4) Kedelai yang sudah direbus direndam selama semalam hingga menghasilkan kondisi asam.

- 5) Keesokan harinya, kulit arinya dikupas. Caranya, kedelai dimasukkan ke dalam air, kemudian diremas sambil dikuliti hingga akhirnya didapatkan keping-keping kedelai.
- 6) Keping kedelai dicuci sekali lagi, dengan cara yang sama seperti mencuci beras yang hendak ditanak.
- 7) Keping kedelai dimasukkan ke dalam dandang lalu ditanak, mirip seperti menanak nasi.
- 8) Setelah matang, angkat, lalu dihamparkan tipis-tipis di atas tampah. Ditunggu sampai dingin, airnya menetes habis dan keping kedelai mengering.
- 9) Proses selanjutnya adalah menambahkan ragi. Pemberian ragi pada kedelai dicampurkan sambil diaduk hingga merata. Ukurannya, 1 kg kedelai menggunakan sekitar 1 gram ragi.
- 10) Bungkus kedelai yang sudah bercampur rata dengan ragi menggunakan daun pisang atau plastik.
- 11) Peram bungkus kedelai. Bila pembungkusnya berupa plastik, pemeraman dilakukan di atas kajang-kajang bambu yang diletakkan pada rak-rak. Bila pembungkusnya berupa daun, pemeraman dilakukan pada keranjang bambu yang ditutup goni.
- 12) Sesudah diperam semalaman, dilakukan penusukan dengan lidi. Tujuannya agar udara segar dapat masuk ke dalam bahan tempe.
- 13) Peram lagi semalaman, keesokan harinya tempe yang dibuat telah jadi dan siap dikonsumsi (Badan Standardisasi Nasional, 2012).

2.3. Glukosa Darah

2.3.1. Definisi Glukosa Darah

Glukosa darah merupakan jenis utama dari gula yang ditemukan dalam darah dan menjadi sumber energi utama bagi tubuh. Pankreas melepaskan hormon insulin ke dalam darah. Insulin tersebut kemudian akan membantu glukosa untuk masuk ke dalam semua sel tubuh. Bila produksi insulin tidak cukup atau insulin tidak bekerja dengan cara yang seharusnya maka glukosa akan tetap didalam darah dan tidak dapat mencapai sel tubuh. Hal ini menyebabkan kadar glukosa darah meningkat sehingga terjadi pradiabetes atau diabetes (*National institute of Diabetes and digestive and kidney diseases, 2013*).

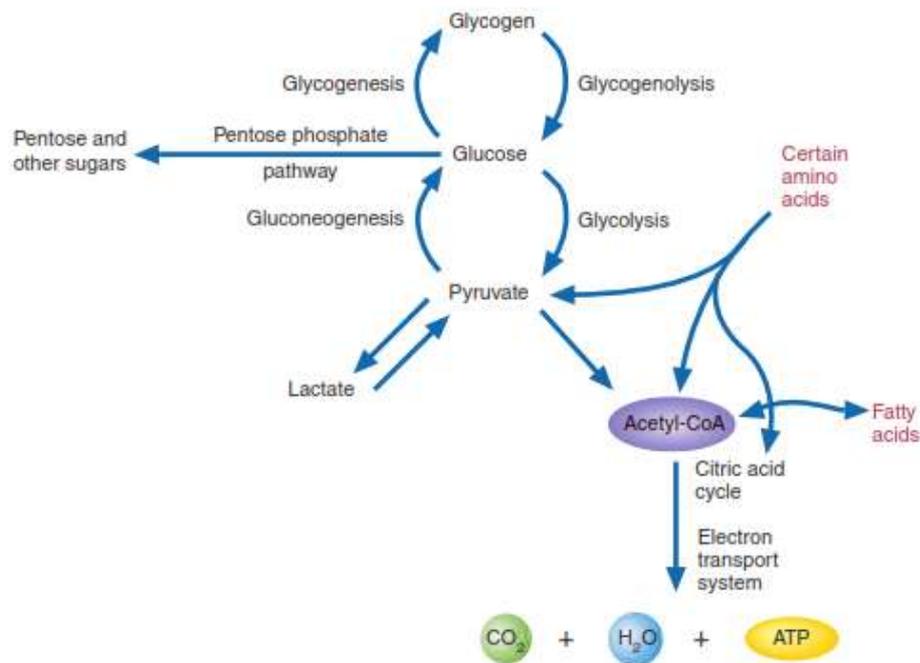
Dalam keadaan normal, konsentrasi glukosa darah manusia saat postabsorpsi berkisar antara 80-100 mg/dl. Kemudian setelah mengkonsumsi karbohidrat, kadar glukosa darah dapat meningkat sampai sekitar 120-130 mg/dl. Sedangkan selama puasa kadarnya turun sampai sekitar 60-70 mg/dl (Permana, 2011).

2.3.2. Metabolisme Glukosa Darah

Karbohidrat bertanggung jawab atas sebagian besar intake makanan sehari-hari. Fungsi dari karbohidrat dalam metabolisme adalah sebagai bahan bakar untuk oksidasi dan menyediakan energi untuk proses-proses metabolisme lainnya. Karbohidrat dalam makanan

terutama adalah polimer-polimer hexosa dan yang penting adalah glukosa, laktosa, fruktosa dan galaktosa. Kebanyakan monosakarida dalam tubuh berada dalam bentuk D-isomer. Hasil yang utama dari metabolisme karbohidrat yang terdapat dalam darah adalah glukosa (Guyton & Hall, 2012).

Glukosa adalah karbohidrat terpenting, kebanyakan karbohidrat dalam makanan diserap ke dalam aliran darah sebagai glukosa dan gula lain diubah menjadi glukosa di hati. Glukosa adalah prekursor untuk sintesis semua karbohidrat lain di tubuh, termasuk glikogen untuk penyimpanan, ribosa dan deoksiribosa dalam asam nukleat, galaktosa dalam laktosa susu dan glikolipid serta sebagai kombinasi dengan protein dalam glikoprotein dan proteoglikan (Murray *et al.*, 2012).



Gambar 2. Jalur utama metabolisme karbohidrat

Sumber : (McKee & McKee, 2011).

Setelah makanan dikonsumsi, komponen makanan akan dicerna oleh serangkaian enzim di dalam tubuh. Karbohidrat dicerna oleh *α -amilase* di dalam air liur dan *α -amilase* yang dihasilkan oleh pankreas yang bekerja di usus halus. Disakarida diuraikan menjadi monosakarida. *Sukrase* mengubah sukrosa menjadi glukosa dan fruktosa, *laktase* mengubah laktosa menjadi glukosa dan galaktosa. Sel epitel usus akan menyerap monosakarida, glukosa dan fruktosa bebas dan dilepaskan dalam vena porta hepatica (Harvey & Ferrier, 2011).

Berikut adalah metabolisme glukosa di beberapa organ tubuh :

a) Metabolisme glukosa di hati

Jaringan pertama yang dilewati melalui vena hepatica adalah hati. Di dalam hati, glukosa dioksidasi dalam jalur-jalur yang menghasilkan Adenosina trifosfat (ATP) untuk memenuhi kebutuhan energi segera sel-sel hati dan sisanya diubah menjadi glikogen dan triasilgliserol. Insulin meningkatkan penyerapan dan penggunaan glukosa sebagai bahan bakar dan penyimpanannya sebagai glikogen serta triasilgliserol. Simpanan glikogen dalam hati bisa mencapai maksimum sekitar 200-300 gram setelah makan makanan yang mengandung karbohidrat. Sewaktu simpanan glikogen mulai penuh, glukosa akan mulai diubah oleh hati menjadi triasilgliserol (Lieberman & Marks, 2013).

b) Metabolisme glukosa di otot

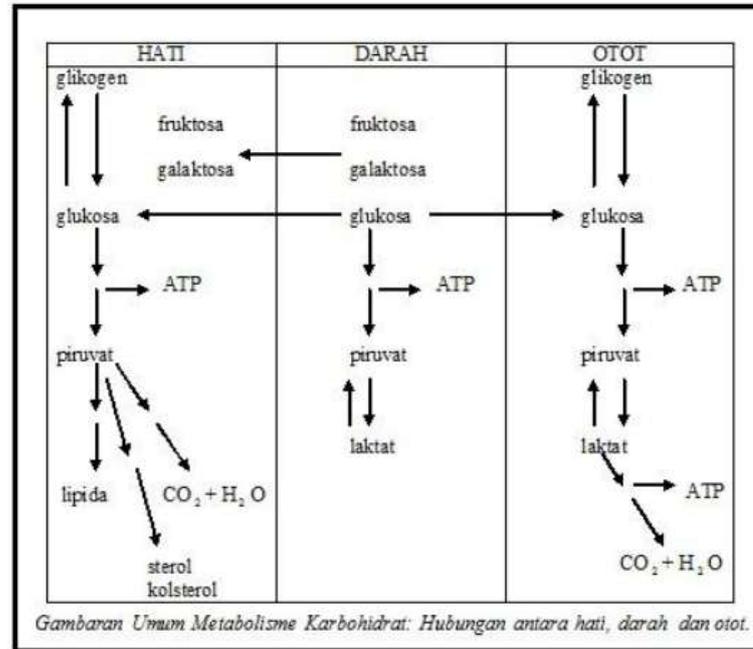
Glukosa dari usus yang tidak dimobilisasi oleh hati, akan mengalir dalam darah menuju ke jaringan perifer. Glukosa akan dioksidasi menjadi karbon dioksida dan air. Banyak jaringan misalnya otot menyimpan glukosa dalam jumlah kecil dalam bentuk glikogen. Otot rangka yang sedang bekerja menggunakan glukosa dari darah atau dari simpanan glikogennya sendiri, untuk diubah menjadi laktat melalui glikolisis. Setelah makan, glukosa digunakan oleh otot untuk memulihkan simpanan glikogen yang berkurang selama otot bekerja melalui proses yang dirangsang oleh insulin. Otot yang sedang bekerja juga menggunakan bahan bakar lain dari darah, misalnya asam-asam lemak (Wolfe, 2015).

c) Metabolisme glukosa di jaringan adiposa

Insulin merangsang penyaluran glukosa ke dalam sel-sel adiposa. Glukosa dioksidasi menjadi energi oleh adiposit. Selain itu, glukosa digunakan sebagai sumber untuk membentuk gugus gliserol pada triasilgliserol yang disimpan di jaringan adiposa (Bell, 2001).

d) Metabolisme glukosa di otak dan jaringan saraf

Otak dan jaringan saraf sangat bergantung pada glukosa untuk memenuhi kebutuhan energi. Jaringan saraf mengoksidasi glukosa menjadi karbon dioksida dan air sehingga dihasilkan ATP. Apabila glukosa turun di bawah batas normal, kepala akan merasa pusing. Pada keadaan normal, otak dan susunan saraf memerlukan sekitar 150g glukosa setiap hari (Aswani, 2010).



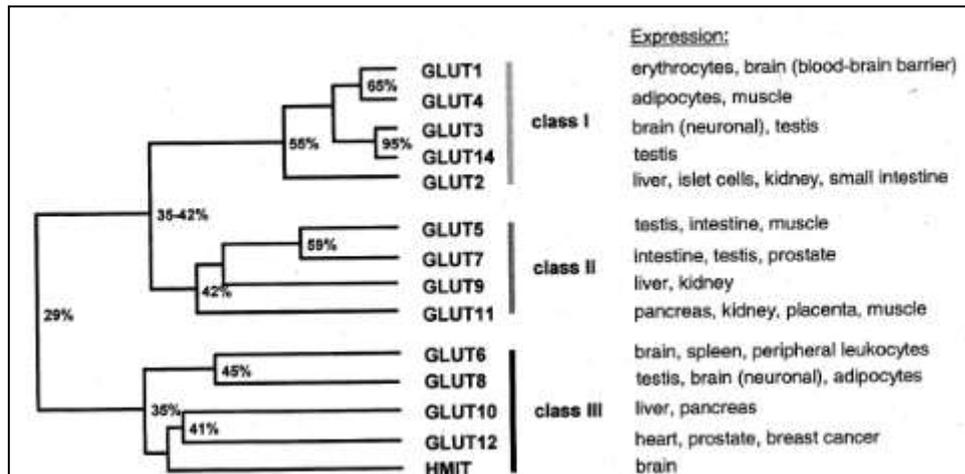
Gambar 3. Metabolisme Glukosa

Sumber : (Rahadiyanti, 2011)

2.3.3. Pengangkut Glukosa

Membran plasma pada sel berstruktur *lipid bilayer* (lapis ganda lemak) sehingga menyebabkan glukosa yang bersifat hidrofilik dan ukuran molekul yang besar tidak dapat melewati membran sel. (Sherwood, 2012). Oleh karena itu, dibutuhkan suatu sistem transport untuk mengangkut glukosa. Glukosa dapat masuk ke dalam sel melalui *facilitated diffusion* (difusi terfasilitasi) yakni menggunakan pengangkut glukosa atau *glucose transporter* (GLUT) (Wilcox, 2005).

Terdapat 14 isoform GLUT pada manusia yang sudah diketahui dan dapat dibagi ke dalam 3 kelas berdasarkan spesifisitas terhadap substrat, profil kinetik dan distribusinya pada jaringan (Scheepers *et al.*, 2004).



Gambar 4. Glukosa transporter pada manusia

Sumber : (Scheepers *et al.*, 2004)

Namun pengangkut glukosa yang utama dan sudah diketahui dengan jelas mekanisme serta fungsinya adalah GLUT 1, GLUT 2, GLUT 3, GLUT 4 dan GLUT 5 (Bender & Mayes, 2012).

Tabel 5. Pengangkut glukosa yang utama

	Lokasi Jaringan	Fungsi
Pengangkut dua-arah fasilitatif		
GLUT 1	Otak, ginjal, kolon, plasenta, eritrosit	Penyerapan Glukosa
GLUT 2	Hati, sel β pankreas, usus halus, ginjal	Penyerapan atau pembebasan glukosa secara cepat
GLUT 3	Otak, ginjal, plasenta	Penyerapan glukosa
GLUT 4	Otot jantung dan rangka, jaringan adiposa	Penyerapan glukosa yang dirangsang oleh insulin
GLUT 5	Usus halus	Penyerapan glukosa
Pengangkut satu-arah dependen-natrium		
SGLT 1	Usus halus dan ginjal	Penyerapan aktif glukosa dengan melawan gradien konsentrasi

Sumber : (Bender & Mayes, 2012)

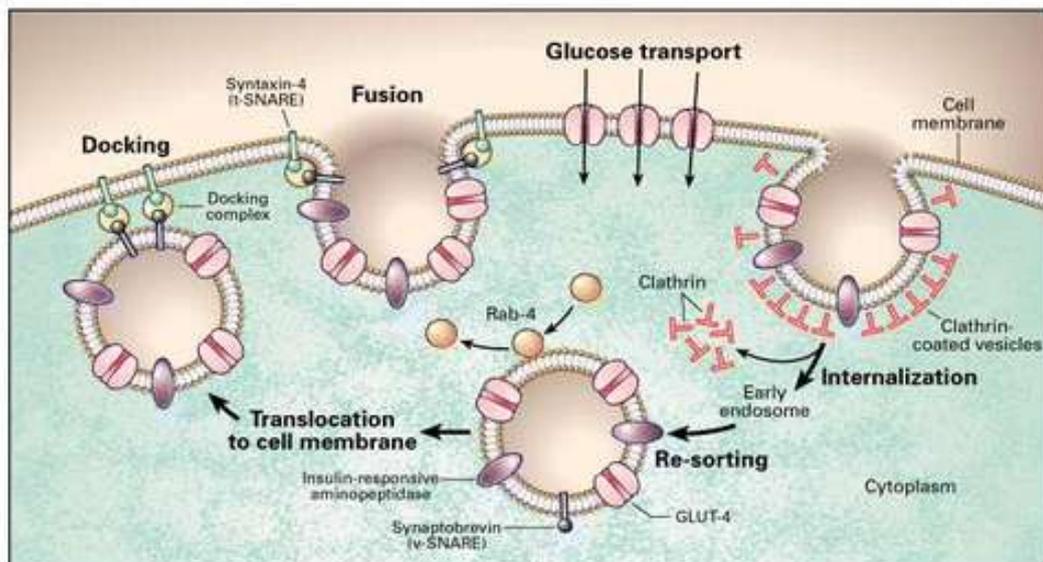
Kadar glukosa darah diatur agar tetap stabil melalui suatu mekanisme homeostatik yang diatur secara ketat yang melibatkan hati, jaringan ekstrahepatik dan beberapa hormon. Sel hati bersifat permeabel bebas untuk glukosa dikarenakan pada hati terdapat GLUT 2 yang memungkinkan penyerapan dan pelepasan glukosa secara cepat. Sedangkan sel jaringan ekstrahepatik selain sel β pulau Langerhans pankreas bersifat relatif impermeabel dan pengangkut glukosa jaringannya diatur oleh insulin (Bender & Mayes, 2012).

Insulin cepat menurunkan kadar glukosa darah dengan meningkatkan pemindahan glukosa kedalam jaringan adiposa dan otot dengan merekrut pengangkut glukosa (GLUT 4) dari bagian dalam sel ke membran plasma (Bender & Mayes, 2012).

GLUT 4 adalah pengangkut glukosa yang utama dan terutama terletak pada sel otot dan sel adiposa. Pada sel otot dan sel lemak normal, GLUT-4 didaur ulang antara membran plasma dan vesikel penyimpanan intraseluler. GLUT-4 berbeda dari transporter glukosa lain, yaitu sekitar 90 persen terletak di intrasel saat kondisi tidak ada rangsang insulin atau rangsangan lain seperti olahraga. Dengan adanya insulin atau stimulus lain, keseimbangan dari proses daur ulang ini diubah untuk mendukung translokasi GLUT-4 dari vesikel penyimpanan intraseluler ke arah membran plasma dan juga ke tubulus transversa pada sel otot. Sehingga

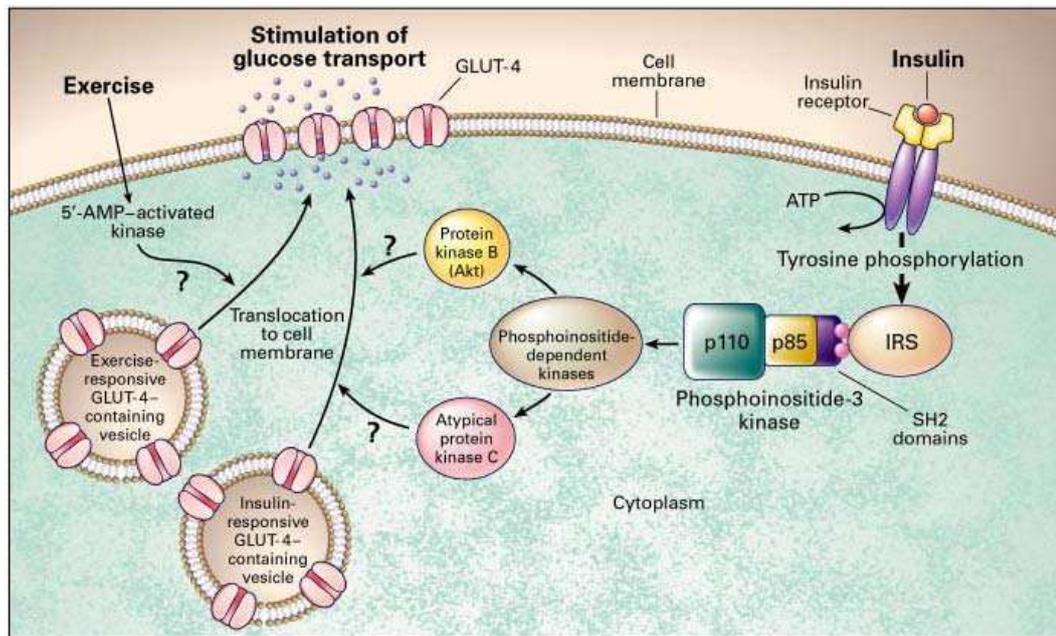
memaksimalkan kecepatan pengangkutan glukosa ke dalam sel (Shepherd & Kahn, 1999).

Berbeda dengan GLUT 4 yang terutama terdapat pada sel otot dan sel adiposa, pada sel otak terdapat GLUT 1 yang memungkinkan perbindahan glukosa dari darah ke dalam sel tanpa membutuhkan insulin sehingga mampu mempertahankan asupan glukosa untuk otak (Shepherd & Kahn, 1999).



Gambar 5. Mekanisme Translokasi GLUT-4 di sel otot dan adipose

Sumber : (Shepherd & Kahn, 1999)



Gambar 6. Jalur sinyal insulin dalam metabolisme glukosa di sel otot dan adiposa

Sumber : (Shepherd & Kahn, 1999)

2.3.4. Kadar Glukosa Darah

Semua sel dengan tiada hentinya mendapat glukosa. Tubuh mempertahankan kadar glukosa dalam darah yang konstan, yaitu sekitar 80-100 mg/dl bagi dewasa dan 80-90 mg/dl bagi anak, walaupun pasokan makanan dan kebutuhan jaringan berubah-ubah sewaktu kita tidur, makan dan bekerja (Cranmer, 2014).

Proses ini disebut homeostasis glukosa. Kadar glukosa yang rendah, yaitu hipoglikemia dicegah dengan pelepasan glukosa dari simpanan glikogen hati yang besar melalui jalur glikogenolisis dan sintesis glukosa dari laktat, gliserol dan asam amino di hati melalui jalur

glukoneogenesis dan melalui pelepasan asam lemak dari simpanan jaringan adiposa apabila pasokan glukosa tidak mencukupi. Kadar glukosa darah yang tinggi yaitu hiperglikemia dicegah oleh perubahan glukosa menjadi glikogen dan perubahan glukosa menjadi triasilgliserol di jaringan adiposa. Keseimbangan antarjaringan dalam menggunakan dan menyimpan glukosa selama puasa dan makan terutama dilakukan melalui kerja hormon homeostasis metabolik yaitu insulin dan glukagon (Sinha, 2013).

Glukosa yang dihasilkan begitu masuk dalam sel akan mengalami fosforilasi membentuk glukosa-6-fosfat, yang dibantu oleh enzim *hexokinase* sebagai katalisator. Hati memiliki enzim yang disebut *glukokinase*, yang lebih spesifik terhadap glukosa. Seperti halnya *hexokinase*, glukosa akan meningkat kadarnya oleh insulin dan berkurang pada saat kelaparan dan diabetes. Glukosa-6-fosfat dapat berpolimerisasi membentuk glikogen, sebagai bentuk glukosa yang dapat disimpan, terdapat dalam hampir semua jaringan tubuh, tetapi terutama dalam hati dan otot rangka (Guyton & Hall, 2012).

Berdasarkan NIH, 2013. Kadar glukosa darah normal pada orang yang bukan diabetes adalah :

- Antara 70-130 mg/dl sebelum makan
- Kurang dari 180 mg/dl pada 2 jam setelah makan (NIH, 2013).

Tabel 6. Kadar glukosa darah

Kadar Glukosa Darah mg/dl (mmol/L)		
Sangat Tinggi	400-800 (22.2-44.4)	Sakit perut Sulit bernafas
Tinggi	200-400 (11.1-22.2)	Rendah Energi
Normal		
< 5 tahun	80-200 (4.5-11.1)	
5-11 tahun	70-180 (3.9-10.0)	Baik
≥ 12 tahun	70-150 (3.9-8.3)	
Rendah	<60 (< 3.3)	Berkeringat, lapar, gemetar

Sumber : (Chase & Maahs, 2011).

2.3.5. Pemeriksaan Kadar Glukosa Darah

Setelah pencernaan makanan yang mengandung banyak glukosa, secara normal kadar glukosa darah akan meningkat, namun tidak melebihi 170 mg/dl. Banyak hormon ikut serta dalam mempertahankan kadar glukosa darah yang adekuat baik dalam keadaan normal maupun sebagai respon terhadap stres. Pengukuran glukosa darah sering dilakukan untuk memantau keberhasilan mekanisme regulatorik ini. Penyimpangan yang berlebihan dari normal, baik terlalu tinggi atau terlalu rendah, menandakan terjadinya gangguan homeostatis dan sudah semestinya mendorong tenaga analis kesehatan melakukan pemeriksaan untuk mencari etiologinya (Sacher & McPherson, 2004).

Pemeriksaan glukosa darah dapat dilakukan dengan dua cara yakni tes glukosa darah dan tes HbA1C (*National institute of Diabetes and digestive and kidney diseases*, 2013).

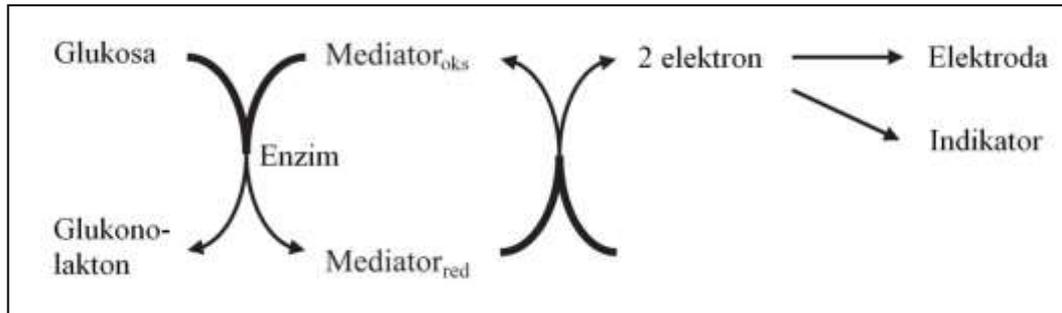
1) Tes glukosa darah

Tes glukosa darah dapat dilakukan dengan *self testing* atau *autonomic monitoring*.

a) *Self testing*

Menggunakan meteran glukosa darah (Glukometer) untuk menguji tingkat gula darah dengan cara menempatkan setetes darah dari jari ke strip pengujian. Meteran membaca strip, dan hasilnya muncul sebagai angka di layar monitor (*National institute of Diabetes and digestive and kidney diseases*, 2013).

Glukometer adalah alat untuk melakukan pengukuran kadar glukosa darah kapiler. Alat ini menggunakan metode enzimatis diantaranya metode heksokinase, glukosa oksidase dan glukosa dehidrogenase. Enzim-enzim yang digunakan bekerja secara spesifik pada glukosa sehingga memberikan hasil yang relatif lebih cepat dibandingkan dengan metode lainnya. Darah yang digunakanpun hanya sejumlah kecil sampel darah (1-2 μ L) yang diaplikasikan pada strip sekali pakai. Prinsip kerja dari alat ini adalah enzim yang terdapat pada strip secara spesifik bereaksi dengan glukosa kemudian enzim tersebut menyampaikan elektron ke elektroda untuk pengukuran secara elektrokimia atau ke molekul indikator yang mengalami perubahan warna. Pengukuran dapat dilakukan secara elektrokimia dan fotometri (Hönes J *et al.*, 2008).



Gambar 7. Skema reaksi umum yang terjadi pada strip Accu-check

Sumber : (Hönes J *et al*, 2008).

Selain metode enzimatis yang terdapat pada glukometer, terdapat pula metode lainnya untuk mengukur kadar glukosa darah yakni:

- Metode oksidasi-reduksi

Pengukuran kadar glukosa darah berdasarkan pada sifatnya sebagai zat pereduksi dalam larutan alkali panas. Metode ini tidak spesifik karna adanya zat-zat non glukosa lain yang bersifat mereduksi.

- Metode Kondensasi

Senyawa amin aromatik yang banyak digunakan untuk penentuan kadar glukosa adalah o-toluidin, yang akan membentuk glikosilamin yang selanjutnya membentuk produk berwarna hijau biru yang dapat diukur dengan spektrofotometer pada panjang gelombang ± 630 nm. Reaksi ini berlangsung cepat dan memiliki sensitifitas yang tinggi. Reaksi dengan o-toluidin lebih cepat dan spesifik dibandingkan dengan senyawa amin aromatik lainnya (Dubowsky, 2008).

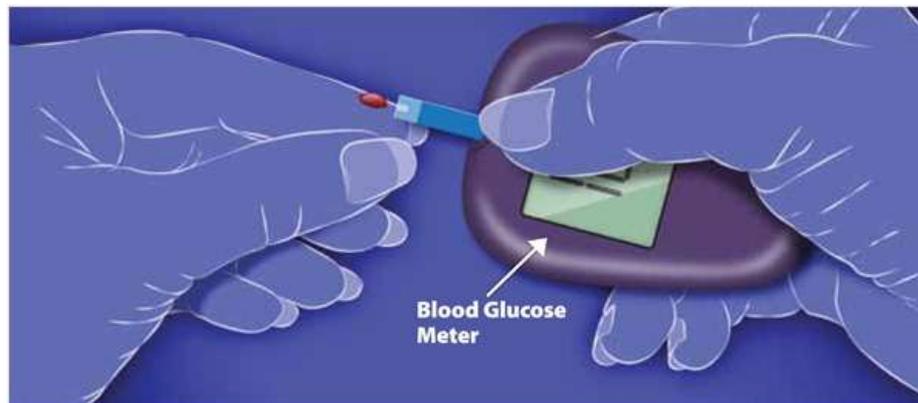
Keuntungan menggunakan glukometer :

- Cukup akurat untuk memantau glukosa darah sehari-hari
- Dapat menyimpan setidaknya 100 hasil pembacaan
- Mudah di gunakan di klinis ataupun dirumah
- Ukurannya kecil
- Waktu pembacaan nilai cepat
- Cukup dengan setetes darah (darah kapiler)
- Darah hanya di tempelkan pada ujung strip tidak perlu dimasukkan dalam glukometer
- Pembersihan mudah bahkan mungkn tidak perlu
(Chase & Maahs, 2011).

Kekurangan menggunakan glukometer:

- Dapat terjadi *false low* bila strip tidak dipasang dengan tepat, tetesan darah yang terlalu sedikit atau meremas jari pasien terlalu kuat
- Dapat terjadi *false high* bila jari pasien yang diperiksa terkontaminasi dengan gula atau produk lain yang mengandung glukosa
- Strip yang rusak menghasilkan *false low/false high*
- Pasien shock dan penderita *Polycythemia* tidak dianjurkan karna dapat menghasilkan *false low*
- Pasien dehidrasi dan anemia tidak dianjurkan karna dapat menghasilkan *false high*

- Power baterai dalam keadaan rendah menghasilkan kode error pada monitor (Food and Drug Administration, 2015).



Gambar 8. Tes glukosa darah menggunakan Glukometer.

Sumber : (Eisenberg, 2012).

Penggunaan glukometer dengan sampel darah kapiler telah banyak dilakukan karena mudah melakukan, tidak menyakitkan bagi penderita dan biayanya lebih murah dibandingkan plasma vena serta memiliki keakuratan yang cukup baik. pemeriksaan glukosa darah kapiler yang diukur dengan alat glukometer ternyata memiliki sensitivitas 70% dan spesifisitas 90% (Rolka *et al.*, 2001).

Waktu pemeriksaan glukosa tergantung pada tujuan pemeriksaan yang pada umumnya terkait dengan terapi yang diberikan. Waktu yang dianjurkan adalah pada saat sebelum makan, 2 jam setelah makan (menilai ekskursi maksimal glukosa), menjelang waktu tidur (untuk menilai risiko hipoglikemia) dan di antara siklus tidur

(untuk menilai adanya hipoglikemia nokturnal yang kadang tanpa gejala) (Permana, 2011).

Macam-macam waktu pemeriksaan glukosa darah antaralain :

- Glukosa darah sewaktu

Pemeriksaan gula darah yang dilakukan setiap waktu sepanjang hari tanpa memperhatikan makanan terakhir yang dimakan dan kondisi tubuh orang tersebut (Permana, 2011).

- Glukosa darah puasa dan 2 jam setelah makan

Pemeriksaan glukosa darah puasa adalah pemeriksaan glukosa yang dilakukan setelah pasien berpuasa selama 8-10 jam, sedangkan pemeriksaan glukosa 2 jam setelah makan adalah pemeriksaan yang dilakukan 2 jam dihitung setelah pasien menyelesaikan makan (Permana, 2011).

b) Autonomic monitoring

Autonomic monitoring merupakan sistem pemantauan kadar glukosa darah secara real time sepanjang hari. Berupa perangkat kecil yang dipakai pada ikat pinggang. Perangkat tersebut memiliki sensor yang menempel pada perut berupa jarum kecil yang dilekatkan dengan pita. Sistem memeriksa kadar glukosa darah setiap 1 sampai 5 menit. Perangkat tersebut juga memiliki monitor yang menampilkan kadar glukosa (*National institute of Diabetes and digestive and kidney diseases*, 2013).



Gambar 9. Pemeriksaan glukosa darah dengan *autonomic monitoring*
 Sumber : (Eisenberg, 2012).

2) Tes HbA1C

Tes HbA1C atau tes hemoglobin terglukosilasi, disebut juga sebagai glikohemoglobin atau hemoglobin glikosilasi merupakan cara yang digunakan untuk menilai efek perubahan terapi 8-12 minggu sebelumnya. Pemeriksaan HbA1C dianjurkan dilakukan setiap 3 bulan, minimal 2 kali dalam setahun. Memiliki kadar HbA1C 7 persen atau di bawah itu berarti gula darah telah dikendalikan dengan baik selama 3 bulan terakhir (*National institute of Diabetes and digestive and kidney diseases*, 2013).

Tabel 7. Kadar glukosa berdasarkan persentase nilai tes HbA1C

HbA1C (%)	Rerata glukosa darah (mg/dl)
6%	135 mg/dl
7%	170 mg/dl
8%	205 mg/dl
9%	240 mg/dl
10%	275 mg/dl
11%	310 mg/dl
12%	345 mg/dl

Sumber : (American Diabetes Association, 2004).

2.4. Mencit (*Mus musculus L.*)

Menurut Kimbal (1996), mencit diklasifikasikan sebagai berikut :

Kingdom	: Animalia
Phylum	: Chordata
Classis	: Mamalia
Ordo	: Rodentia
Familia	: Muridae
Genus	: Mus
Spesies	: <i>Mus Musculus L.</i>



Gambar 10. Mencit (*Mus musculus L.*)
Sumber : (Departemen Kesehatan RI, 2001).

Mencit (*Mus musculus L.*) mempunyai berat 10-40 gram, panjang 6-10 cm dengan hidung runcing, ekor sama atau lebih panjang dari kepala dan badan dengan ukuran 7-11 cm. Pada ekor tidak ada rambut, memiliki telinga tegak, memiliki bulu berwarna putih keabu-abuan pada bagian perut dan keabuan pada bagian punggung (Departemen Kesehatan RI, 2001).

Mencit merupakan hewan yang paling banyak digunakan sebagai hewan model laboratorium dengan kisaran penggunaan antara 40-80%. Kadar glukosa darah mencit normal berkisar 62-175 mg/dl. (Nicholas 2003). Mencit banyak digunakan sebagai hewan coba dikarenakan siklus hidup relatif pendek, jumlah anak perkelahiran banyak, variasi sifat-sifatnya tinggi, mudah ditangani, serta sifat produksi dan karakteristik reproduksi mirip hewan lain, seperti sapi, kambing, domba dan babi (Molole & Pramono, 1989).

Berbagai keunggulan mencit seperti cepat berkembangbiak, mudah dipelihara dalam jumlah banyak, variasi genetiknya tinggi, dan sifat anatomis dan fisiologisnya terkarakterisasi dengan baik. Mencit rumah dapat bertahan hidup selama 1-2 tahun, dengan lama produksi ekonomi 9 bulan dan masa kehamilan 19-21 hari. Mencit merupakan hewan mamalia yang mempunyai peranan penting bagi manusia untuk tujuan ilmiah karena memiliki daya adaptasi baik. Mencit yang banyak digunakan sebagai hewan model laboratorium dan peliharaan adalah mencit putih. Mencit memiliki beberapa keunggulan antara lain penanganan dan pemeliharaan yang mudah karena tubuhnya kecil, sehat, bersih, kemampuan reproduksi tinggi dengan masa kebuntingan singkat, serta memiliki karakteristik produksi dan reproduksi yang mirip dengan mamalia lainnya (Molole & Pramono, 1989).

2.4.1. Jenis-jenis mencit

Saat ini mencit model obesitas menjadi hal penting dalam penelitian untuk memahami interaksi diet tinggi lemak dan perkembangan obesitas. Makanan yang kaya lemak telah terbukti menghasilkan peningkatan berat badan dan diabetes dalam berbagai strain tikus dan mencit. Dalam 20-30 tahun terakhir, telah banyak penelitian yang mempelajari karakteristik respon dari hewan uji yang diberikan diet tinggi lemak (Wang & Liao, 2013).

Beberapa hewan uji menunjukkan peningkatan lemak tubuh sementara yang lain tidak terdapat kenaikan berat badan saat di induksi diet tinggi lemak. Sebagai contoh, tikus galur Sprague-Dawley ketika diberi makanan dengan diet tinggi lemak memiliki perkembangan yang berbeda-beda terhadap kondisi obesitas. Pada mencit A/J dan mencit C57BL/KSJ mereka relatif tahan terhadap diet tinggi lemak bila dibandingkan dengan mencit C57BL/6J. Mencit C57BL/6J adalah model yang sangat baik dalam meniru gangguan metabolisme manusia karena ketika diberi makan *ad libitum* dengan diet tinggi lemak, mencit ini menjadi obesitas, hiperinsulinemia, hiperglikemia, dan hipertensi, tetapi ketika diberi makan biasa, mereka tetap ramping tanpa kelainan metabolik (Wang & Liao, 2013).

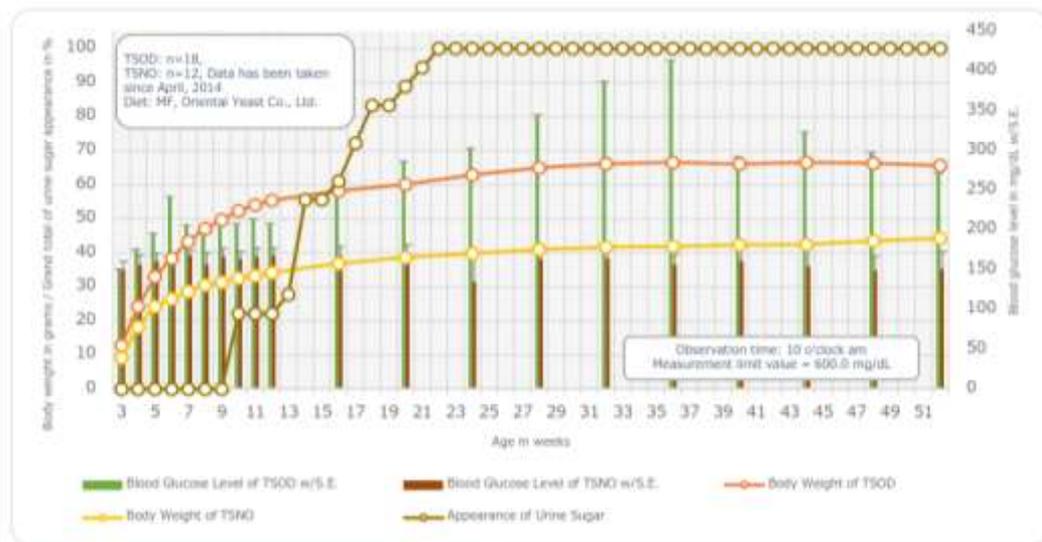
Banyak model mencit yang telah dilaporkan bisa mengalami diabetes secara spontan. Masing-masing galur memiliki perbedaan proses dalam mencapai kondisi diabetes dan tidak memuaskan saat digunakan untuk mempelajari komplikasi dari diabetes itu sendiri, sehingga diperlukan galur baru dalam mempelajari diabetes. Tsumura dkk telah menemukan mencit model baru dari galur ddY, yakni mencit jantan TSOD (Tsumura, Suzuki, Obese Diabetes). Nama ddY sendiri diambil dari nama Deutschland, Denken dan Yoken yang menunjukkan daerah asal mencit tersebut sedangkan nama TSOD diambil dari nama peneliti yang menemukan mencit model obesitas tersebut. Selain mencit ddY TSOD terdapat juga turunan dari mencit galur ddY yakni TSNO (Tsumura, Suzuki, Non Obesity) yang merupakan mencit galur ddY yang tidak menunjukkan tanda obesitas dan *urinary glucose* (Suzuki *et al.*, 1999).



Kanan : TSNO, Jantan, usia 10 minggu
Kiri : TSOD, Jantan, usia 10 minggu

Gambar 11. Mencit galur ddY model TSNO dan TSOD
Sumber : (Institute for Animal Reproduction, 2005).

TSOD adalah mencit yang secara alami dapat menjadi obesitas dan dapat menunjukkan gejala poliuria, polidipsia, polifagia. Glukosa dapat ditemukan di dalam urin mencit (*urinary glucose*) serta terjadi peningkatan asupan makan dan minum, juga terlihat terjadi penambahan berat badan dan lemak tubuh. pada pemeriksaan darah terlihat adanya peningkatan kadar dari parameter diabetes di dalam darah seperti glukosa, insulin dan lipid. Pada studi histologi ditemukan kondisi hypertropi pada pulau pankreas tanpa ada tanda dari insulinitis atau pembentukan jaringan fibrosa. Kondisi hyperglukemia, hyperinsulinemia dan hyperthropy terlihat sangat menonjol pada usia produktif mencit. Melihat dari hal tersebut mencit model TSOD jantan galur ddY sangat berguna pada penelitian mengenai obesitas, diabetes serta komplikasinya (Suzuki *et al*, 1999).



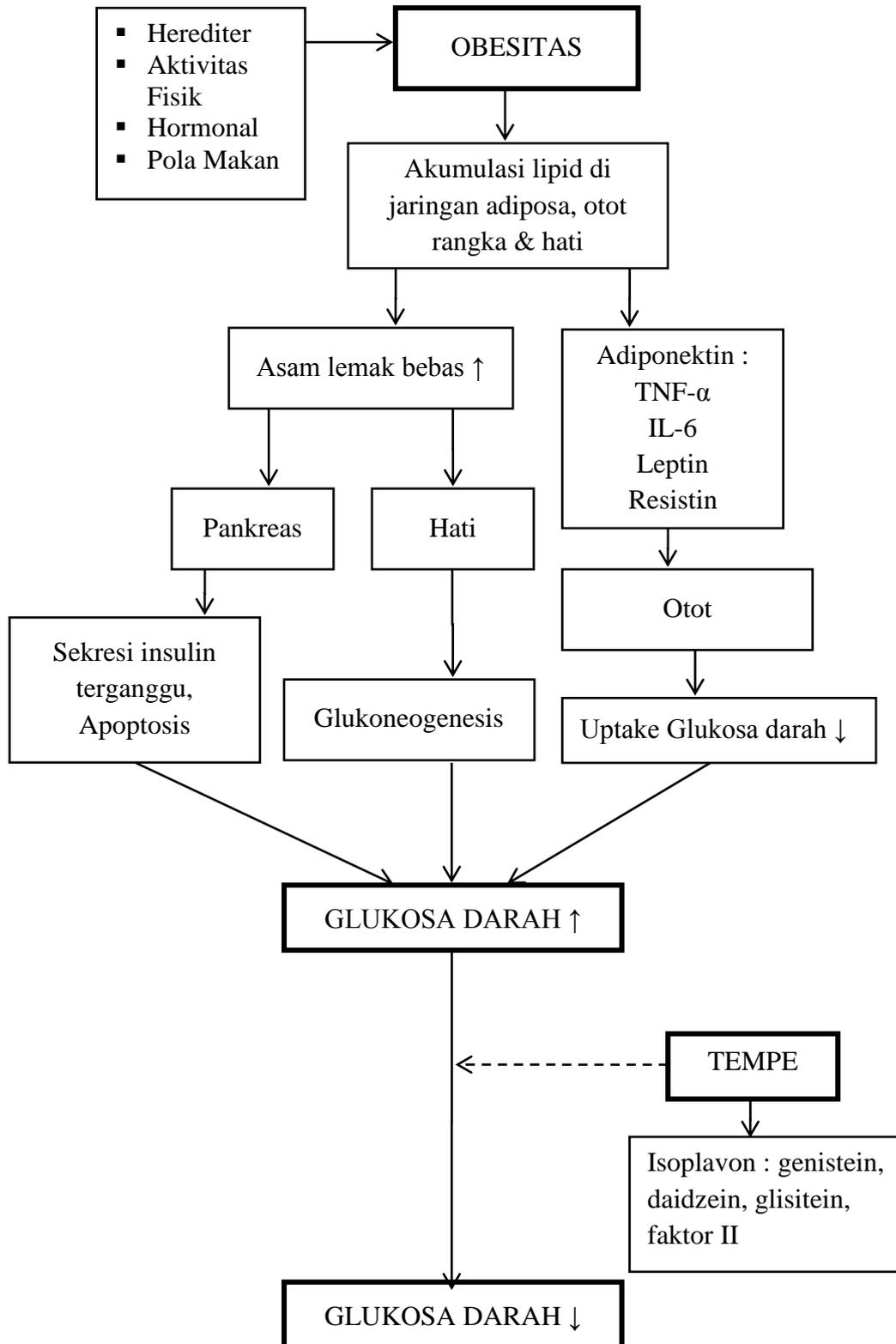
Gambar 12. Grafik berat badan, glukosa darah dan glukosa dalam urin
 Sumber : (Institute for Animal Reproduction, 2005).

Tabel 8. Klasifikasi hewan dengan diabetes tipe 2

Kategori Model	Model diabetes type 2	
	Obesitas	Non Obesitas
I Hewan diabetes spontan atau karena genetik	Mencit ob/ob Mencit db/db Mencit KK Mencit KK/A ^y Mencit NZO Mencit NONcNZO10 Mencit TSOD Mencit M16 Tikus Zucker fatty Tikus ZDF Tikus SHR/N-CP Tikus JCR/LA-cp Tikus OLETF Monyet rhesus obes	Tikus Cohen diabetic Tikus GK Tikus Torri Non obese C57BL/6 Mencit mutant Akita Mencit ALS/Lt
II Induksi Diet/nutrisi hewan diabetes	Tikus Sand Mencit C57/BL 6J Mencit Spiny	---
III Induksi kimiawi hewan diabetes	Mencit obesitas diberi GTG	Tikus dewasa, mencit dengan dosis rendah ALX atau STZ Tikus Neonatal STZ
IV Hewan bedah diabetes	Tikus diet obes diabetes lesi VMH	Hewan dengan pancreatectomized partial seperti anjing, primata, babi dan tikus.
V Hewan diabetes transgenic/knock-out	Mencit β_3 reseptor knockout Mencit Uncoupling protein (UCPI) Knock-out	Mencit transgenic atau knockout melibatkan genetik dari reseptor insulin serta komponennya dalam menurunkan sinyal insulin seperti IRS-1, IRS-2, GLUT-4, PTP-1B dan lainnya Mencit PPAR- γ tissue spesific knockout Mencit glucokinase atau GLUT 2 gene knockout Tikus Human islet amyloid polypeptide overexpressed (HIP rat)

Keterangan : KK, Kuo Kundo; KK/A^y, KK obese kuning; VMH, Ventromedial hypothalamus; ZDF, Zucker diabetic fatty; NZO New Zealand Obese; TSOD, Tsumura Suzuki obese diabetic; SHR/N-cp, spontaneously hypertensive rat/NIH-courpulent; JCR, James C Russel; OLETF, Otuska Long Evans Tokushima fatty; GTG, gold thioglucose; ALX, alloxan; STZ, streptozotocin; GLUT-, glucose transporter; IRS, insulin receptor substrate; GK, Goto-Kakizaki; PPAR, Peroxisome proliferator activated receptor, PTP, phosphotyrosine phosphotase; ALS, alloxan sensitive. (Srinivasan & Ramarao, 2007).

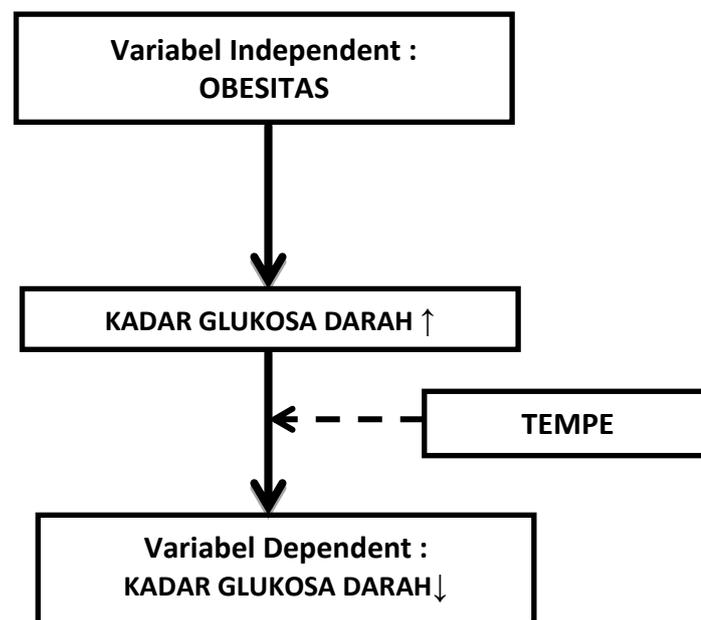
2.5. Kerangka Teori



Gambar 13. Kerangka Teori

Sumber : (Lebowitz *et al.*, 2012; Wulan *et al.*, 2011)

2.6. Kerangka Konsep



Gambar 11. Kerangka Konsep

2.7. Hipotesis

H0: Tidak terdapat pengaruh pemberian tempe kedelai terhadap glukosa darah puasa mencit jantan galur ddY obesitas.

H1: Terdapat pengaruh pemberian tempe terhadap glukosa darah puasa mencit jantan galur ddY obesitas.