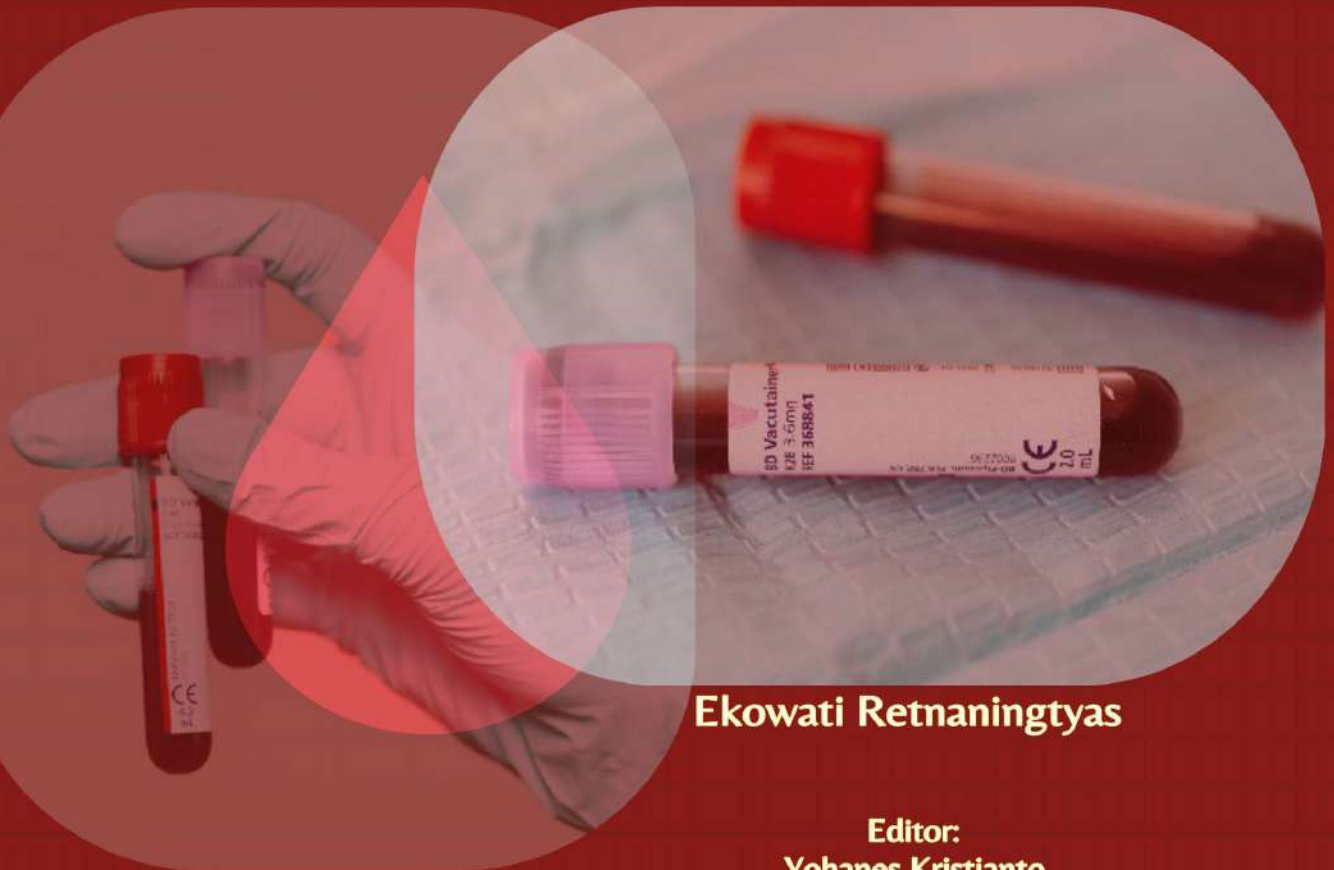


MONOGRAF

PERAN AIR DALAM VISKOSITAS DAN KONFORMASI PROTEIN DARAH DIABETES MELITUS



Ekowati Retnaningtyas

**Editor:
Yohanes Kristianto**



MONOGRAF

**PERAN AIR DALAM VISKOSITAS
DAN KONFORMASI PROTEIN DARAH
DIABETES MELITUS**

Ekowati Retnaningtyas

Editor:
Yohanes Kristianto



2026

Monograf

Peran Air dalam Viskositas dan Konformasi Protein Darah Diabetes Melitus

Nuha Medika, Yogyakarta

Ukuran: 15,5 x 23

Halaman: 86 + xii

Cetakan: 1, Januari 2026

ISBN: 978-623-8465-38-5 (EPUB)

Penulis : Ekowati Retnaningtyas

Editor : Yohanes Kristianto

Sampul : team nuta

Layout : Ari setiawan

Diterbitkan oleh:

Nuha Medika

Anggota IKAPI: No. 156/DIY/2022

Jl. P. Romo, No. 19 Kotagede Jogjakarta/

Jl. Nyi Wiji Adhisoro, Prenggan Kotagede Yogyakarta

numed789@gmail.com; 081228153789

@2025, Hak Cipta dilindungi undang-undang, dilarang keras menerjemahkan, memfotokopi atau memperbanyak sebagian atau seluruh isi buku ini tanpa izin tertulis dari penerbit

dicetak oleh: Nuha Medika

PRAKATA

Puji dan syukur kepada Tuhan Yang Maha Pemurah atas karunia yang dilimpahkan sehingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan buku monograf dengan judul “Peran Air dalam Viskositas dan Konformasi Protein Darah Diabetes Melitus” ini.

Buku ini ditulis berawal dari penelusuran pustaka yang menunjukkan masih sedikitnya informasi tentang pengaruh air terhadap viskositas darah terutama pada kelompok orang dengan diabetes. Prevalensi diabetes terus meningkat dari waktu ke waktu, dan merupakan masalah kesehatan masyarakat yang serius. Kekurangan air khususnya pada orang dengan diabetes merupakan masalah fisiologis yang sangat penting terkait dengan adanya poliuria yang terjadi sementara kecukupan air tetap perlu dipertahankan untuk menjaga reaksi-reaksi fisiologis tetap berjalan. Buku ini menguraikan peran mendasar air terhadap sifat kekentalan dan perubahan protein darah pada diabetesi berdasarkan percobaan. Kami berharap buku ini dapat meningkatkan wawasan teman sejawat, mahasiswa, dan calon tenaga kesehatan, dalam mempelajari keterkaitan air dengan viskositas darah dan konformasi protein pada orang dengan diabetes melitus khususnya, dan individu normal pada umumnya. Pemaparan dalam buku dilakukan secara bertahap dari kajian *in vitro* dan *in silico*.

Terimakasih semoga buku ini bermanfaat.

Malang, Februari 2025

Penulis

DAFTAR ISI

PRAKATA.....	III
DAFTAR ISI	IV
DAFTAR GAMBAR	VI
DAFTAR TABEL	VIII
DAFTAR SINGKATAN	IX
SINOPSIS	X
BAB I DIABETES MELITUS	1
1.1. DIABETES MELITUS	1
1.2. PERMASALAHAN TERKAIT DIABETES.....	4
BAB II DIABETES MELITUS DAN AIR.....	7
2.1. GAMBARAN DIABETES MELITUS	8
2.2. STRES OKSIDATIF PADA DM	13
2.3. STRUKTUR DAN SIFAT AIR	18
2.4. IKATAN KOVALEN DAN HIDROFOBİK	25
BAB III VISKOSITAS DARAH	31
3.1. KARAKTERISTIK VISKOSITAS DARAH.....	32
3.2. DETERMINAN VISKOSITAS DARAH.....	33
3.3. FUNGSI PEMERIKSAAN VISKOSITAS DARAH.....	34
BAB IV INDUKSI AIR PADA PLASMA	37
4.1. PENGUKURAN VISKOSITAS DARAH	37
4.2. VISKOSITAS DARAH DMT2	40
4.3. PENGARUH KOMPONEN DARAH	42
4.4. EFEK INDUKSI AIR TERHADAP PV	44
4.5. PRAN KOMPOSISI DARAH	47
BAB V KONFORMASI ALBUMIN	53
5.1. PROSEDUR <i>IN SILICO</i>	53
5.2. EFEK DEHIDRASI	58
5.3. PENGARUH GLUKOSA PADA ALBUMIN TERGLIKASI.....	65

BAB VI PENUTUP	68
DAFTAR PUSTAKA	70
GLOSARIUM.....	82
BIOGRAFI PENULIS.....	85

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Jenis-jenis Sel Pulau Langerhan	10
Gambar 2.2. Komposisi Sel Endokrin Normal dan Orang dengan DM	11
Gambar 2.3. Hubungan Stres Oksidatif dan Komplikasi DM .	15
Gambar 2.4. Peran Diet Antioksidan dalam Diabetes Melitus	17
Gambar 2.5. Ikatan Kovalen Molekul Air.....	19
Gambar 2.6. Struktur Tetrahedral Air.....	21
Gambar 2.7. Ikatan Lemah O-H Antara Molekul Air	22
Gambar 2.8. Ikatan Hidrogen dan Sudut H-O-H Molekul Air .	27
Gambar 2.9. Perubahan Konformasi Protein Albumin dalam Air.....	29
Gambar 3.1 Viskositas Darah Diastol dan Sistol.....	33
Gambar 4.1 Viskositas Darah DMT2 dan Individu Normal.....	40
Gambar 4.2 Hubungan Osmolaritas, Hematokrit, GDP terhadap Viskositas Darah.....	43
Gambar 4.3 Hubungan GD2PP, Protein Plasma, Albumin terhadap Viskositas Darah.....	43
Gambar 4.4 Pengaruh Induksi Air pada Viskositas Darah	44
Gambar 4.5 Perbandingan Viskositas Antar Perlakuan.....	46
Gambar 5.1 HSA (a) dan HSA dalam Sistem (b)	54
Gambar 5.2 Jumlah Molekul Air dalam Sistem Simulasi	55

Gambar 5.3 Albumin Terglikasi pada Arg410, Lys525, dan Cys34.	57
Gambar 5.4 Perbandingan RMSD Protein Albumin Normal dan Terdehidrasi 40%.....	59
Gambar 5.5 Perubahan Konformasi Albumin pada Dehidrasi 40%	60
Gambar 5.6 RMSD Protein Albumin Terglikasi dalam Glukosa	66
Gambar 5.7 Perubahan Konformasi Albumin pada Glukosa 20 $\mu\text{g/mL}$	67
Gambar 5.8 Perubahan Konformasi Albumin pada Glukosa 20 $\mu\text{g/mL}$	68

DAFTAR TABEL

Tabel 1.1 Jumlah Penduduk Dunia dengan DM.....	2
Tabel 2.1 Kriteria Diagnosis DM.....	12
Tabel 2.3 Properti Fisik Air dan Es.....	24
Tabel 3.4 Komponen Utama Darah	32

DAFTAR SINGKATAN

AGE	: <i>Advanced Glycation Endproducts</i>
DCCT	: <i>Diabetes Control and Complications Trial</i>
DM	: <i>Diabetes Melitus</i>
DMT1	: <i>Diabetes Melitus Tipe 1</i>
DMT2	: <i>Diabetes Melitus Tipe 2</i>
EDTA	: <i>Ethylene Diamine Tetra Acetic Acid</i>
FPG	: <i>Fasting Plasma Glucose</i>
GA	: <i>Glycated albumin</i>
GD2PP	: <i>Gula Darah 2 Jam Post Prandial</i>
GDP	: <i>Gula Darah Puasa</i>
HbA1c	: <i>Haemoglobin A1c, glycosylated haemoglobin</i>
HCT	: <i>Hematocrit</i>
HSA	: <i>Human Serum Albumin</i>
IDF	: <i>International Diabetes Federation</i>
IMT	: <i>Indeks Massa Tubuh</i>
LDL	: <i>Low Density Lipoprotein</i>
NADPH	: <i>Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate</i>
NGSP	: <i>National Glycohemoglobin Standardization Program</i>
OGTT	: <i>Oral Glucose Tolerance test</i>
PDB	: <i>Protein Data Bank</i>
PKC	: <i>Protein Kinase C</i>
PV	: <i>Plasma Viscosity</i>
RAM	: <i>Random Access Memory</i>
RMSD	: <i>Root Mean Square Deviation</i>
RNS	: <i>Reactive Nitrogen species</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
USD	: <i>United States dollar</i>
WBV	: <i>Whole Blood Viscosity</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>
XRD	: <i>X-Ray Diffraction</i>

SINOPSIS

Peningkatan prevalensi diabetes baik secara nasional maupun global sampai pada angka yang menimbulkan kekawatiran. Jumlah orang dewasa dengan diabetes di Indonesia berdasarkan data terkini adalah 19,5 juta, meningkat dari jumlah 10,3 juta di tahun 2017. Data tersebut menempatkan Indonesia pada posisi lima besar negara dengan diabetes terbanyak di dunia. Biaya kesehatan terkait diabetes sebesar USD 1.7 juta per tahun. Data-data tersebut menunjukkan perlunya penanganan yang tepat agar kesehatan orang dengan diabetes dapat dijaga dan tetap produktif. Salah satu upaya untuk itu adalah dengan memperhatikan viskositas darah.

Viskositas darah merupakan parameter kesehatan penting untuk diabetes. Peningkatan viskositas darah berhubungan dengan perubahan hematokrit, glukosa, osmolaritas, protein plasma, indeks masa tubuh, albumin, globulin, dan glikasi albumin. Buku ini menjelaskan bahwa penurunan viskositas plasma darah pada diabetes dapat diinisiasi dengan induksi air. Prosedur *in silico* menunjukkan bahwa perubahan jumlah molekul air sebesar 20% mampu menyebabkan perubahan konformasi protein albumin pada diabetes. Protein mulai mengalami perubahan konformasi dan struktur sekunder pada konsentrasi gula 11 mg/mL, yang selanjutnya dapat mempengaruhi fungsi protein. Hasil simulasi dinamika molekuler yang dipaparkan dalam buku ini menjelaskan bahwa penambahan air maupun glukosa 5mM, 11mM, dan 20mM dapat berpengaruh pada protein albumin dan plasma darah secara signifikan.

Kajian mendatang terkait dengan efek induksi air pada konformasi protein dapat dipelajari secara lebih detail dengan menggunakan waktu simulasi yang lebih panjang.

BAB I

DIABETES MELITUS

1.1. Diabetes Melitus

Diabetes melitus (DM) merupakan keadaan metabolik khusus yang ditandai dengan hiperglikemia akibat kegagalan sekresi insulin, fungsi insulin atau keduanya. Keadaan tersebut bersifat kronik dan serius. Menurut badan kesehatan dunia WHO istilah DM menggambarkan suatu gangguan metabolik dari etiologi ganda yang ditandai oleh hiperglikemia kronik disertai kekacauan metabolisme karbohidrat, lemak dan protein akibat dari kekurangan sekresi insulin, fungsi insulin, atau keduanya (WHO, 1999), (IDF, 2021). DM merupakan penyebab penting dari kematian dini dan kecacatan. Oleh karena itu penanganan DM menjadi salah satu prioritas penanggulangan penyakit tidak menular.

Peningkatan kadar glukosa darah pada DM dapat menyebabkan berbagai komplikasi, termasuk kerusakan pada organ vital seperti jantung, ginjal, dan saraf jika tidak dikelola dengan baik. Bentuk kerusakan organ yang sering terjadi pada penderita diabetes melitus adalah neuropati diabetik, nefropati, dan penyakit jantung koroner, yang dapat mengakibatkan penurunan kualitas hidup secara signifikan (Dilara Magsood Aliyeva dkk., 2023). Diabetik neuropati adalah kondisi yang ditandai dengan kerusakan saraf akibat kadar glukosa darah yang tinggi, sering kali menyebabkan rasa sakit, kesemutan, atau kehilangan sensasi di ekstremitas. Nefropati adalah kondisi yang ditandai dengan kerusakan pada ginjal, yang dapat mengganggu fungsi penyaringan dan menyebabkan

akumulasi limbah dalam tubuh. Penurunan kualitas hidup berupa gangguan fisik dan mental yang dialami oleh penderita diabetes melitus sering kali berdampak pada kemampuan mereka untuk menjalani aktivitas sehari-hari, serta meningkatkan risiko depresi dan kecemasan.

Prevalensi DM cenderung meningkat dari waktu ke waktu dan merupakan masalah kesehatan masyarakat yang serius. Secara global, pada tahun 2017 diperkirakan 1 dari 11 orang dewasa (20 – 79 tahun) di dunia mengalami DM dengan total kasus DM 425 juta. Angka tersebut naik dari 194 juta dan 285 juta masing-masing dari tahun 2003 dan 2009. Jumlah penderita DM diperkirakan meningkat menjadi 629 juta pada tahun 2045. Di Indonesia jumlah penderita DM dewasa berumur 20 – 79 tahun 2021 sebanyak 19,5 juta, naik dari 10,3 juta atau 6.2% total penduduk dari tahun 2017. Angka tersebut menempatkan Indonesia pada urutan ke-5 negara dengan penduduk mengalami DM terbanyak dunia. Pada tahun 2045 jumlah penderita DM diperkirakan meningkat menjadi 28,6 juta (IDF, 2017), (2021). Jumlah penduduk dengan diabetes berumur 20 – 79 tahun di Indonesia dan negara-negara lain yang menduduki sepuluh rangking tertinggi disajikan pada Tabel 1.1. Hampir semua kejadian diabetes, yaitu 90% kasus, secara global termasuk jenis diabetes tipe 2 (DMT2).

Tabel 1.1 Jumlah Penduduk Dunia dengan DM

Rangking	Negara/wilayah	Jumlah Orang dengan DM (juta)
1	China	140,9
2	India	74,2

3	Pakistan	33,0
4	Amerika Serikat	32,2
5	Indonesia	19,5
6	Brazil	15,7
7	Meksiko	14,1
8	Bangladesh	13,1
9	Jepang	11,0
10	Mesir	10,9

Keterangan: Angka merupakan jumlah orang dewasa umur 20-79 tahun, Sumber: (IDF, 2021)

Diabetes melitus mengakibatkan dampak ekonomi yang serius secara global. Pada tahun 2014 pengeluaran biaya kesehatan berkisar antara USD 612 – 1.099 miliar (da Rocha Fernandes dkk., 2016). Secara khusus pada tahun 2017 biaya kesehatan akibat DM per tahun sebesar USD 727 miliar atau 12% total biaya kesehatan. Biaya kesehatan akibat DM menunjukkan kecenderungan yang naik dari waktu ke waktu, yaitu dari USD 465 di tahun 2011 menjadi 548 dan 673 masing-masing di tahun 2013 dan 2015. Di Indonesia, biaya kesehatan akibat DM total sebesar USD 1.7 juta per tahun. Sedangkan besarnya biaya kesehatan per orang adalah USD 165,6, diperkirakan dua kali lebih banyak dibanding yang dikeluarkan oleh bukan penderita DM (IDF, 2017). Jika dilihat dari jangka waktu dua dekade terakhir maka, pengeluaran kesehatan global terkait dengan DM adalah dari USD 232 biliun di tahun 2007 meningkat menjadi USD 966 biliun di 2021, atau peningkatan sebesar 316% dalam kurun waktu 15 tahun (IDF, 2021).

1.2. Permasalahan Terkait Diabetes

Secara klinis reologi darah orang dengan diabetes memiliki perbedaan dengan darah orang normal, yaitu aliran darah lebih lambat. Penyebab masalah tersebut antara lain karena terjadi peningkatan kadar glukosa yang diikuti dengan kenaikan viskositas. Data observasi klinis dan eksperimen, menunjukkan bahwa sifat aliran darah merupakan faktor penentu utama perfusi jaringan. Dari sudut pandang biologis, darah merupakan jaringan yang terdiri dari berbagai jenis sel (yaitu, sel darah merah, leukosit, dan trombosit) dan bahan cair (plasma). Dari aspek reologi, darah merupakan cairan dengan yang terdiri atas dua fase: yaitu sebagai suspensi padat-cair, atau sebagai emulsi cair. Selain itu, reologi darah dapat dipakai sebagai salah satu indikator atas keadaan suatu penyakit. Perubahan sifat aliran darah sangat diperlukan dalam melakukan kajian suatu penyakit (Baskurt dkk., 2004), (Cho, Y.-I. & Cho, 2011).

Orang dengan diabetes mengalami peningkatan glikasi protein, khususnya albumin. Hal ini disebabkan karena kontrol glikemik yang kurang baik. *Glycated albumin* (GA) digunakan untuk mengevaluasi kontrol glukosa, dan mengetahui perkembangan komplikasi kronis DM. Dari semua protein terglykasi, hemoglobin terglykasi (HbA1c) digunakan sebagai *gold standard*. Dalam perkembangannya, GA berfungsi sebagai indeks glikasi untuk evaluasi jangka menengah bagi kontrol diabetes (Furusyo & Hayashi, 2013); (Saisho, 2014); (Ruszkowska-Ciastek dkk., 2015).

Glikasi albumin adalah reaksi pengikatan aldehida pada protein melalui reaksi non-enzimatik serum albumin. Molekul glukosa dapat berikatan dengan molekul protein untuk membentuk ketoamin melalui mekanisme glikasi

non-enzimatik. Sebagian besar protein dalam tubuh manusia dapat terglykasi. Albumin adalah salah satu protein yang paling banyak dalam plasma darah dengan kisaran 3,4 - 5,4 g/dL. Tingginya kandungan lisin dan arginin dalam struktur utama albumin, membuat protein ini berpotensi terjadinya glykasi. Waktu paruh serum albumin adalah sekitar 20 hari dan berat molekul 67 kDa. Sekitar 10% dari albumin dalam serum manusia normal dimodifikasi oleh glykosilasi non-enzimatik, terutama di kelompok residu lisin 525 (Xavier & Srividhya, 2014); (Ahmad & Neelofar, 2015).

Pada orang dengan diabetes peningkatan viskositas darah merupakan faktor patogenetik dari mikro angiopati diabetes, karena berdampak pada gangguan mikro sirkulasi sehingga mengakibatkan kurangnya zat gizi dan pasokan oksigen ke jaringan. Selain itu peningkatan viskositas darah merupakan manifestasi dari semua perubahan mikroskopis yang terjadi dalam sirkulasi darah. Peningkatan viskositas darah menjadi sangat penting karena dapat mengakibatkan terjadinya komplikasi diabetes. Lebih khusus, pengembangan mikroangiopati diabetik berhubungan dengan hematokrit, viskositas plasma dan agregasi eritrosit, serta deformabilitas sel darah merah (Cho, Y. I. dkk., 2008).

Cho (2008), menjelaskan bahwa hiperglikemia dapat menyebabkan diuresis osmotik, yang mengakibatkan penurunan volume plasma dan meningkatkan hematokrit. Permeabilitas mikro vaskuler meningkat, menyebabkan volume plasma berkurang, sehingga hematokrit meningkat. Hematokrit dan viskositas darah akan menurun setelah kontrol diabetes yang baik. Dengan kata lain orang dengan diabetes memiliki viskositas darah lebih tinggi dari orang sehat (Cho, Y. I. dkk., 2008); (Brust dkk., 2013).

Pada orang dengan DM selain terjadi peningkatan glikasi albumin juga terjadi dehidrasi. Dehidrasi protein berhubungan dengan hilangnya fungsi fisiologinya dapat membuat protein menjadi lebih kaku. Permukaan protein sangat kompleks karena terdapat banyak komponen yang terlibat dalam proses hidrasi pada bagian permukaan tersebut. Diuresis osmotik mengakibatkan orang dengan DM buang air kecil secara berlebihan, apabila tidak mendapat minum yang cukup, akan terjadi dehidrasi. Kondisi dehidrasi dapat mempengaruhi konformasi protein dalam hal ini albumin, baik itu albumin non glikasi maupun terglykasi.

Air merupakan senyawa esensial bagi tubuh. Sebagian besar makromolekul protein, enzim dan DNA dalam melakukan aktivitasnya membutuhkan air. Pemberian air sangat penting dalam stabilitas struktur dan fungsi protein. Beberapa hasil publikasi penelitian menjelaskan bahwa peran air dalam membantu atau sebagai katalis enzim. Kondisi dehidrasi mengakibatkan kerusakan pada protein yang berhubungan dengan kehilangan fungsi protein (Zhong dkk., 2011). Kandungan air dari sel darah merah adalah sekitar 64%. Air bukan semata-mata media tapi pengatur metabolisme, produk, katalis, penyampai pesan, dan pengendali. Air sangat penting untuk proses biomolekuler dan pengatur organel yang ada di dalam sel. Kompleksitas dan organisasi dalam sitoplasma dinyatakan secara komprehensif pada intraseluler air dan mengulas fleksibilitas dan kemampuan beradaptasi intraseluler dan air terlibat dalam berbagai proses biokimia secara seluler (Chaplin, 2015).

BAB II

DIABETES MELITUS DAN AIR

Air merupakan komponen utama yang terdapat di dalam tubuh manusia dalam jumlah yang paling banyak. Sekitar 60% total berat badan orang dewasa terdiri atas air. Jumlah air dalam tubuh manusia bervariasi, tergantung antara lain pada kandungan lemak dan otot. Selain itu jenis kelamin, aktivitas fisik, dan usia juga memiliki pengaruh yang signifikan. Di dalam tubuh, sel yang mempunyai konsentrasi air paling tinggi adalah sel otot dan organ rongga badan seperti paru-paru dan jantung. Sebaliknya, sel-sel tubuh yang mempunyai konsentrasi air paling rendah adalah sel jaringan seperti tulang dan gigi (Yaswir & Ferawati, 2012). Keseimbangan air dalam tubuh perlu dipertahankan secara maksimal agar fungsi sel dan organ dapat berjalan dengan normal. Asupan air, baik dari air minum maupun dari makanan yang mengandung air, merupakan sumber utama untuk memenuhi kebutuhan air tubuh.

Bagi individu dengan diabetes tipe 2, air minum memiliki peran spesifik yang penting. Hal tersebut berhubungan dengan kehilangan cairan akibat poliuria pada diabetesi berakibat pada peningkatan potensi terjadinya dehidrasi. Poliuria merupakan salah satu masalah klinik umum pada diabetes yang ditandai dengan peningkatan volume urine. Peningkatan kadar gula darah menyebabkan peningkatan kapasitas kerja ginjal yang berdampak pada peningkatan volume urine. Oleh karena itu, tubuh memerlukan kompensasi asupan air yang cukup (Johnson dkk., 2017). Selain itu, penelitian juga menunjukkan bahwa kebiasaan asupan air harian yang

rendah berhubungan dengan peningkatan risiko hiperglikemia, diabetes tipe 2, dan batu ginjal (Carroll dkk., 2015). Hormon anti diuretik ADH (*antidiuretic hormone*) dapat mengalami peningkatan akibat asupan air yang kurang.

2.1. Gambaran Diabetes Melitus

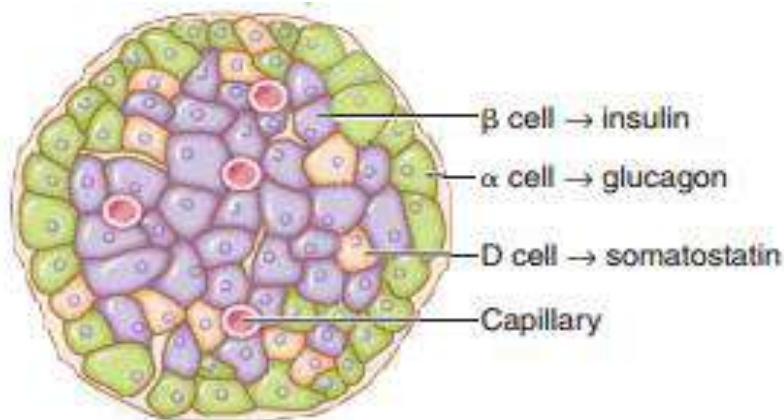
Diabetes melitus secara umum dikelompokkan menjadi tiga; yaitu DM tipe 1 (DMT1), DM tipe 2 (DMT2), DM gestasional. Selain itu ada jenis DM lain yang jumlahnya sedikit, yaitu diabetes monogenik dan diabetes sekunder. Menurut cara pengelompokan lain yang dilakukan berdasarkan etiologi penyakit, maka diabetes dibagi menjadi DM tipe 1, DM tipe 2, DM gestasional dan diabetes jenis lain. Termasuk dalam diabetes jenis lain adalah diabetes yang disebabkan oleh kelainan genetik sel- β , fungsi insulin, penyakit pankreas eksokrin, endokrinopati, infeksi, obat dan bahan kimia, serta sindrom genetik lain yang terkait dengan DM (American Diabetes Association, 2014).

DM tipe 1 ditandai dengan kerusakan sel- β dan biasanya menyebabkan kebutuhan suplai insulin dari luar untuk mencegah ketoasidosis, koma, dan kematian. DM tipe 1 terdiri atas DM yang dimediasi oleh auto imun dan DM idiopatik (Magliano dkk., 2015). Pada DM tipe 2 tidak terjadi kerusakan sel- β , tetapi pasien mengalami resistensi insulin dan defisiensi insulin yang biasanya bersifat relatif, setidaknya pada awalnya dan mungkin selama hidup pasien memerlukan insulin (American Diabetes Association, 2014). Berbeda dengan DM tipe 1 yang umumnya muncul pada usia muda, DM tipe 2 biasanya muncul pada usia dewasa. Jumlah DM tipe 2 mencakup 80 – 90% total kasus diabetes. Hampir semua orang dengan DM tipe 2 mengalami obesitas intra-

abdominal yang sangat erat kaitannya dengan resistansi insulin. Selain obesitas, hipertensi dan dislipidemia, sering ditemukan pada orang dengan DM tipe 2 (Baynest, 2015).

Tanda-tanda DM tipe 1 yang mudah diamati antara lain adalah rasa haus yang berlebihan, sering buang air kecil, kurang bertenaga atau cepat lelah, rasa lapar yang terus-menerus, penurunan berat badan tiba-tiba, penglihatan menjadi kabur, dan diabetik ketoasidosis. Sedangkan untuk DM tipe 2, tanda-tanda yang sering ditemukan adalah serupa pada DM tipe 1 namun pada umumnya terjadi dengan intensitas yang lemah dan bahkan dengan keadaan tanpa simptom sama sekali (IDF, 2021). Secara klinis DM tipe 1 juga ditandai dengan kerusakan sel- β pankreas akibat reaksi autoimun yang selanjutnya berdampak pada defisiensi insulin absolut. DM tipe 2 terjadi akibat resistansi insulin dan kurangnya sekresi oleh sel- β pankreas (WHO, 1999).

Organ tubuh yang melakukan pengontrolan metabolisme dan homeostasis zat gizi adalah pankreas. Pankreas endokrin tersusun atas pulau-pulau Langerhan yang terdiri atas sekitar 2 juta kluster sel terdispersi dalam jaringan asinar pankreas eksokrin (Brass dkk., 2010). Proporsi pulau Langerhan merupakan 2-3% volume pankreas. Pulau Langerhan berbentuk sperikal dengan diameter 100-200 μ m (Jones & Persaud, 2016). Sel-sel pulau Langerhan pankreas terdiri atas sel- β dengan proporsi mencapai 70%, sel- α 20%, sel- δ 5-10%, dan sel F atau PP (*pancreatic polypeptida*) sebanyak 1-2% (Mohan, 2015). Jenis-jenis sel pulau Langerhan disajikan pada Gambar 2.1. Perbedaan komposisi sel endokrin pada individu dengan DMT1, DMT2, dan tanpa DM ditunjukkan pada Gambar 2.2.



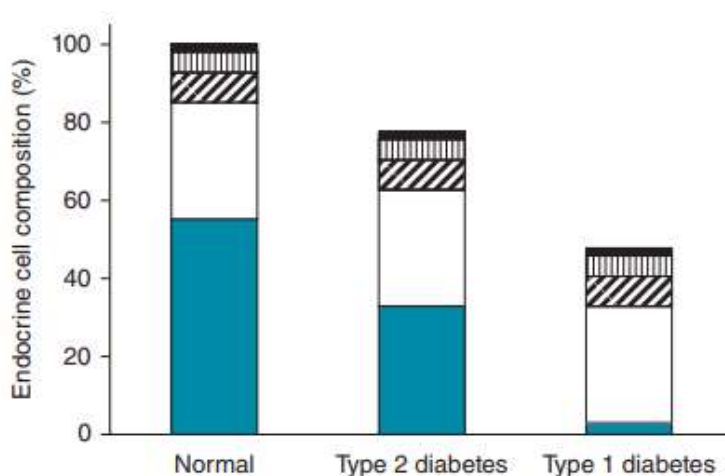
Gambar 2.1. Jenis-jenis Sel Pulau Langerhan

Sumber: (Sherwood, 2010)

Sel- β pankreas menyintesis hormon insulin. Sekresi insulin oleh sel- β dipicu oleh terutama oleh glukosa. Zat-zat gizi dalam makanan, keton, dan asam amino juga dapat menstimulasi sekresi insulin (Mohan, 2015). Insulin memegang peran kunci dalam pengaturan kadar glukosa darah dengan menekan produksi glukosa hepar dan meningkatkan *uptake* glukosa bagi jaringan sensitif seperti otot skeletal dan jaringan adiposa (Hull & Kahn, 2015). Sel- α menyekresi hormon glukagon yang berfungsi untuk menstimulasi glikogenolisis dalam hati sehingga glukosa dalam darah mengalami peningkatan. Sel- δ menyekresi somatostatin yang berperan dalam menghambat pelepasan insulin dan glukagon. Sel-sel PP menyekresi polipeptida pankreas yang mempengaruhi kerja gastrointestinal (Maitra, 2015).

Sel- β pada orang dengan DM tipe 1, tipe 2 dan penyakit DM terkait sistik fibrosis mengalami kerusakan. Kerusakan sel- β pada DM tipe 1 lebih serius dibanding pada DM tipe 2 (Hull & Kahn, 2015). Kerusakan sel- β

akibat reaksi autoimun pada DM tipe 1A bersifat selektif, dimana jenis sel lain dalam Langerhan tetap utuh. Proses kerusakan tersebut dimediasi oleh sitotoksitas atau apoptosis (Mohan, 2015). Kerusakan sel- β dalam proses munculnya DM sangat dipengaruhi oleh stres oksidatif akibat ROS (*reactive oxygen species*) dan RNS (*reactive nitrogen species*). Kehilangan fungsi sel- β akibat penurunan kapasitas sekresi dan peningkatan apoptosis merupakan proses utama dalam patogenesis DM tipe 1 dan DM tipe 2 (Drews dkk., 2010).



Keterangan: Dari bawah ke atas berturut-turut sel- β , sel- α , sel- δ , dan sel F. Sumber: (Hull dan Kahn, 2015)

Gambar 2.2. Komposisi Sel Endokrin Normal dan Orang dengan DM

Diagnosis diabetes melitus ditegakkan berdasarkan pada beberapa parameter kima darah, yaitu kandungan A1C, FPG (*Fasting Plasma Glucose*), atau OGTT (*Oral Glucose Tolerance test*). Kriteria diagnosis diabetes selengkapnya disajikan pada Tabel 2.1.

Tabel 2.1 Kriteria Diagnosis DM

A1C $\geq$ 6.5%. Tes harus dilakukan di laboratorium dengan menggunakan metode yang disertifikasi NGSP (<i>National Glycohemoglobin Standardization Program</i>) dan distandardisasi untuk tes DCCT (<i>Diabetes Control and Complications Trial</i>).*
atau
FPG $\geq$ 126mg/dL (7.0 mmol/L) . Puasa didefinisikan sebagai tidak ada asupan kalori minimal selama 8 jam.*
atau
Glukosa plasma 2 jam $\geq$ 200 mg/dL (11.1 mmol/L). Tes OGTT harus dilakukan sesuai panduan WHO, menggunakan bahan glukosa ekuivalen dengan 75 g glukosa anhidrous dilarutkan dalam air.*
atau
Pasien mempunyai simptom hiperglikemia atau krisis hiperglikemia, glukosa plasma acak $\geq$ 200 mg/dL (11.1 mmol/L)
Keterangan: *Dalam keadaan tidak dapat ditentukan hiperglikemia dengan pasti, kriteria 1-3 harus dikonfirmasi dengan tes ulang. Sumber: (American Diabetes Association, 2014)

Diabetes melitus tipe 1 merupakan hasil interaksi yang kompleks antara faktor-faktor genetika dan lingkungan. Gen terkait dengan HLA (*Human Leucoid Antigen*) atau yang lainnya, infeksi viral, mimikri molekuler respons imun terhadap sel- β atau respons imun berpengaruh pada kerusakan sel- β , sehingga menimbulkan terjadinya DM tipe 1 (Baynest, 2015). Individu dengan DM tipe 1 jarang mengalami obesitas, namun rentan terhadap penyakit autoimun seperti penyakit Grave, tiroiditis Hasimoto, Adison, hepatitis autoimun, dan anemia pernikus (American Diabetes Association, 2014). DM tipe 1 dikenal sebagai bentuk penyakit kronik pada anak-anak dan remaja. Faktor-

faktor risiko terjadinya DM tipe 2 berhubungan erat dengan riwayat keluarga, etnik, dan beragam faktor metabolik seperti kehamilan, usia, kelebihan berat badan dan obesitas, pola makan yang tidak sehat, aktivitas fisik yang rendah, dan kebiasaan merokok. Faktor risiko kejadian DM tipe 2 terkuat adalah kelebihan berat badan dan obesitas (IDF, 2021).

Individu yang memiliki gula darah lebih dari normal tetapi tidak sampai mencapai batas kriteria DM mempunyai kenaikan risiko DM. Kelompok tersebut disebut sebagai pre-diabetes. Selanjutnya, pre-diabetes dibedakan menjadi dua. Pertama, kelompok IFG (*Impaired Fasting Glucosa*) dimana glukosa plasma puasa berkisar 100 mg/dL (5.6 mmol/L) – 125 mg/dL (6.9 mmol/L). Kedua, kelompok IGT (*Impaired Glucose Tolerance*), yaitu individu dengan nilai OGTT 2 jam 140 mg/dL (7.8 mmol/L) - 199 mg/dL (11.0 mmol/L) (American Diabetes Association, 2014).

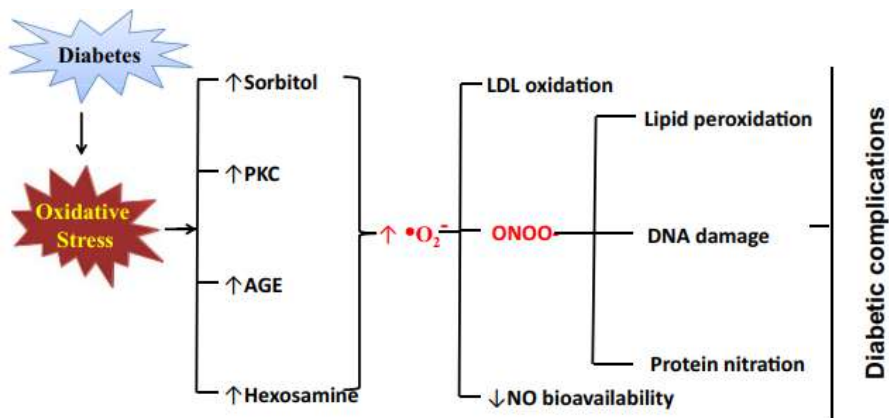
2.2. Stres Oksidatif pada DM

Stres oksidatif merupakan keadaan dimana jumlah pro-oksidan atau ROS dalam jaringan lebih banyak dibandingkan dengan senyawa yang dapat menetralkannya atau antioksidan (Opara, 2004). Penyebab stres oksidatif antara lain adalah hiperglikemia, kelebihan zat gizi, dan aktivitas fisik yang rendah. Keberadaan oksidan dapat mengganggu transduksi sinyal insulin melalui proses fosforilasi serin (Wu & Garvey, 2010).

Produksi ROS/RNS mengalami peningkatan pada individu dengan diabetes dan dapat mengganggu fungsi insulin (Bashan dkk., 2009). Respons seluler terhadap hiperglikemia dan diabetes adalah produksi spesies oksigen reaktif (ROS) seperti superoksida, radikal

hidroksil, dan hidrogen peroksida dari berbagai sumber seluler. Sistem seluler yang menghasilkan ROS antara lain fosforilasi oksidatif, auto oksidasi glukosa, NADPH oksidase, ksantin oksidase, lipoksigenase, sitokrom P450 monooksigenase, dan nitrik oksida sintase. Selain itu, ROS juga dihasilkan dari proses produksi AGE (*advanced glycation endproducts*) dan aktivasi reseptor AGE (Niedowicz & Daleke, 2005).

Pada saat potensi ROS melebihi kekuatan antioksidan sel, maka sistem seluler akan mengalami gangguan. Komponen seluler yang menjadi target oksidasi ROS antara lain termasuk lipid, protein, dan DNA, dimana proses dapat berlanjut pada perubahan struktur dan fungsi seluler (Niedowicz & Daleke, 2005). Proses intraseluler yang dipengaruhi ROS antara lain jalur poliol, protein kinase C (PKC), produksi AGE, dan jalur heksosamina (Maitra, 2015), (Wang dkk., 2016). Penelitian-penelitian *in vivo* menunjukkan bahwa stres oksidatif akibat hiperglikemia berlanjut pada terjadinya disfungsi endotel akut pada orang dengan diabetes (Ceriello, 2006). Selain berasal dari produksi radikal bebas, stres oksidatif juga dapat berasal dari penurunan daya proteksi antioksidan endogen atau mungkin keduanya (Rochette dkk., 2014). Hubungan antara keadaan stres oksidatif dan komplikasi pada diabetes melitus diilustrasikan pada Gambar 2.3.



Gambar 2.3. Hubungan Stres Oksidatif dan Komplikasi DM

Sumber: (Wang dkk., 2016)

Poliol termasuk gula alkohol dan merepresentasikan jalur alternatif metabolisme glukosa saat jalur insulin terganggu (Guthrie & Guthrie, 2009). Pada jalur polioli, glukosa diubah menjadi sorbitol dan fruktosa secara enzimatis. Akumulasi sorbitol dan fruktosa intraseluler menyebabkan air masuk ke dalam sel, pembengkakan sel, dan kerusakan sel. Jaringan tubuh yang memiliki enzim aldosa reduktase yang terlibat dalam reaksi tersebut adalah aorta, lensa mata, ginjal, dan jaringan saraf. Sehingga organ tersebut paling rentan untuk mengalami lesi (Mohan, 2015).

Pembentukan AGE terjadi melalui proses *glycation* atau *glycosylation*, yaitu pembentukan ikatan kompleks dari reaksi antara glukosa dan molekul protein secara non enzimatis (Stanaway & Gill, 2000). Salah satu produk reaksi tersebut adalah hemoglobin terglykasi (HbA1C) dan berfungsi sebagai biomarker hiperglikemia dalam jangka waktu 2 sampai 3 bulan terakhir (Mohan, 2015). Ikatan glukosa dan asam amino AGE bersifat permanen dan mengubah sifat-sifat protein. Salah satu perubahan

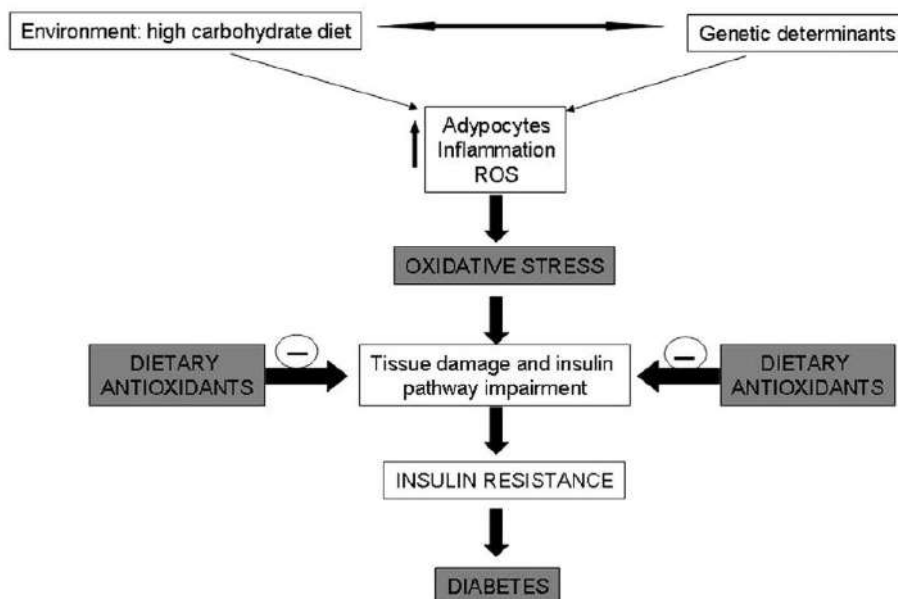
penting adalah kemampuan membentuk ikatan silang poli pada jaringan kolagen dan jaringan elastis lainnya. Sehingga jaringan elastis kehilangan sifat elastisitasnya dan menjadi kaku. Pembentukan ikatan silang pada LDL menyebabkan terjadinya plak (Guthrie & Guthrie, 2009).

Stres oksidatif memegang peran kunci dalam terjadinya komplikasi diabetes (Victor, 2014). Komplikasi metabolik akut pada DM tipe 1 berupa ketoasidosis dan hipoglikemia, sedangkan pada tipe 2 adalah koma nonketotik hiperosmolar (Mohan, 2015). Dalam keadaan kronis, organ-organ tubuh yang terkena dampak diabetes bersifat menyeluruh. Diantaranya adalah jantung dan pembuluh darah (gagal jantung, pengerasan pembuluh darah), mata (retinopati, glaukoma, katarak), ginjal (nefrosklerosis, glomerulosklerosis), pankreas, otak (mikroangiopati, perdarahan), kaki (gangren, infeksi) dan tangan (neuropati) (Maitra, 2015). Retinopati diabetik merupakan penyebab utama kebutaan yang terjadi karena kerusakan pembuluh darah di retina dalam.

Tata laksana makanan bagi penderita diabetes melitus bertujuan untuk menurunkan risiko komplikasi jangka panjang melalui perbaikan kontrol glukosa dan pengelolaan faktor-faktor risiko kardiovaskular (Holt & Goldstein, 2010). Pada umumnya pengelolaan DM tipe 1 dilakukan dengan pemberian insulin. Sedangkan pada DM tipe 2 insulin atau obat-obatan pendukung digunakan sesuai kebutuhan. Fokus penanganan DM tipe 2 ditujukan agar glukosa darah dapat dipertahankan pada tingkat normal dengan menerapkan pola makan yang sehat, menjaga berat badan normal dan melakukan olahraga yang dengan frekuensi dan intensitas yang memadai (American Diabetes Association, 2018).

Peningkatan radikal bebas tidak berdampak negatif jika segera dinetralkan (Niedowicz & Daleke, 2005).

Antioksidan merupakan senyawa yang prospektif untuk penanganan DM baik tipe 1 maupun tipe 2 (Ullah dkk., 2016). Antioksidan dari makanan seperti vitamin E, asam askorbat, polifenol, dan flavonoid dapat memodulasi oksidatif stres pada DM. Penelitian baik *in vitro* maupun *in vivo* menggunakan hewan coba menunjukkan bahwa diet antioksidan memiliki efek positif pada metabolisme glukosa dan dapat mencegah diabetes (Victor, 2014). Manfaat positif tanaman obat bagi orang dengan DM diduga melalui mekanisme aktivitas antioksidan ini. Meskipun antioksidan sintetis juga dapat bermanfaat bagi individu dengan diabetes, namun antioksidan alamiah memiliki keunggulan karena tidak atau sedikit menimbulkan efek samping (Nasri dkk., 2015). Gambar 2.4. menunjukkan peran antioksidan dari diet dalam prognosa diabetes melitus.



Gambar 2.4. Peran Diet Antioksidan dalam Diabetes Melitus

Sumber: (Victor, 2014)

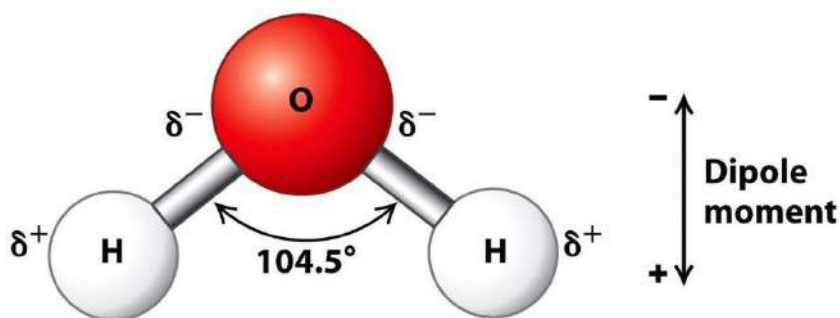
Senyawa fitokemikal dapat memberikan efek perlindungan terhadap kerusakan sel- β , peningkatan ukuran pulau Langerhan dan jumlah sel- β . Efek perlindungan senyawa tersebut diduga melalui mekanisme penurunan apoptosis, peningkatan kapasitas antioksidan sel, dan imuno modulasi (Hosseini dkk., 2015). Pemberian antioksidan dari ekstrak minyak daun *Juglans regia L* pada tikus DM yang diinduksi alloxan dapat memicu regenerasi dan restorasi pulau Langerhan (Asgary dkk., 2008). Suplemen makanan semakin diminati terlebih bagi orang dengan diabetes. Survei nasional di Amerika menunjukkan jumlah orang diabetes pengguna suplemen makanan mencapai 31%. Penderita DM yang menggunakan pengobatan alternatif seperti mengonsumsi suplemen cenderung memiliki kebiasaan hidup lebih sehat (Shane-McWhorter, 2009).

2.3. Struktur dan Sifat Air

Dalam keadaan normal air minum memiliki sifat tidak berwarna, tidak berasa dan tidak berbau. Perubahan warna, rasa, dan bau yang muncul pada air dari sifat normalnya berhubungan dengan keberadaan senyawa lain. Senyawa tersebut berasal dari lingkungan sekitar, migrasi komponen terlarut dari kemasan, aktivitas mikrobiologi atau sengaja ditambahkan. Air memiliki karakteristik yang unik dalam hal struktur, fase atau wujud, polaritas, dan sifat lain terkait dengan hal tersebut.

Air merupakan senyawa kimia dengan rumus molekul H_2O , satu molekul air tersusun atas dua atom hidrogen yang terikat secara kovalen pada satu atom oksigen. Dua atom H yang bermuatan positif terletak di sisi berbeda pada atom O yang bermuatan negatif. Muatan parsial positif dan negatif dari satu molekul air secara

elektrostatik berikatan dengan molekul air yang lain untuk membentuk ikatan hidrogen. Ikatan kovalen merupakan ikatan kimia yang terbentuk karena dua atom menggunakan pasangan elektron secara bersama. Atom oksigen pada molekul air berbagi satu elektron dengan dua atom hidrogen sehingga menghasilkan dua buah ikatan kovalen. Atom hidrogen dalam air berikatan dengan atom oksigen dengan bentuk yang khas, yaitu panjang ikatan sebesar $0,9584\text{\AA}$ dan sudut antara ketiga atom sebesar $104,45^\circ$ (Zeece, 2020). Komponen dan struktur molekul air disajikan pada Gambar 2.5. Komposisi atom dan struktur air yang unik mempengaruhi sifat fisik dan kimia air.



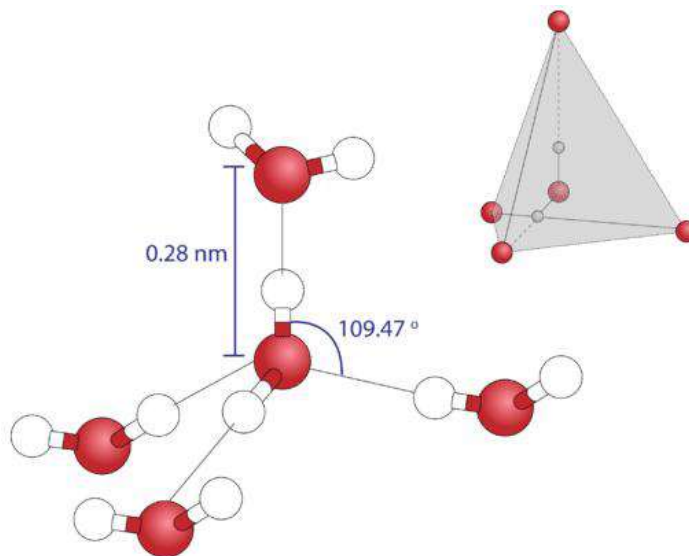
Gambar 2.5. Struktur Molekul Air

Sumber: (<https://alevelbiology.co.uk/notes/water/>)

Air memiliki bentuk atau fase yang berbeda menurut suhu dan tekanan, yaitu padat (es), cair (air) dan gas (uap air). Istilah air secara umum merujuk pada H_2O dalam wujud cair. Pada suhu 0°C atau lebih rendah air berada dalam bentuk es. Perubahan menjadi bentuk es menjadi air terjadi mulai suhu 0°C – 100°C pada tekanan atmosfer normal. Sedangkan bentuk gas terjadi pada suhu di atas 100°C . Pergerakan molekul air semakin bebas seiring dengan perubahan dari padat menjadi gas akibat

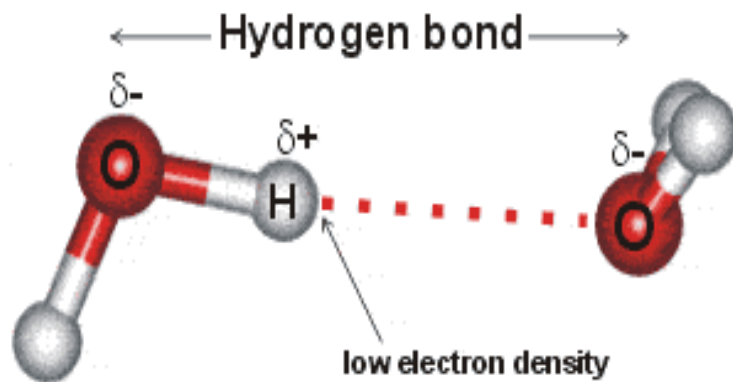
penurunan kekuatan ikatan hidrogen akibat kenaikan temperatur (Zeece, 2020). Perubahan suhu air menyebabkan terjadinya perubahan nilai momen dipol yang selanjutnya juga berdampak pada kekuatan ikatan hidrogen. Penurunan ikatan hidrogen menyebabkan berkurangnya densitas, koefisien difusi, konduktivitas termal, dan daya adhesi. Sebagai contoh, viskositas absolut air pada suhu 0°C sebesar $1793,63 \times 10^{-6}$ Pas menjadi 993.414×10^{-6} Pas pada suhu 20°C (Chen & Rogers, 2019).

Air merupakan cairan tunggal, oleh karena kapasitasnya untuk membentuk jaringan molekul tiga dimensi dengan ikatan hidrogen yang bersifat mutual. Hal ini disebabkan karena setiap molekul air mempunyai empat muatan fraksional dengan arah tetrahedron, dua muatan positif dari kedua atom hidrogen dan dua muatan negatif dari atom oksigen (Gambar 2.6). Akibatnya, setiap molekul air dapat membentuk empat ikatan hidrogen dengan molekul di sekitarnya. Sebagai contoh, sebuah atom hidrogen yang terletak di antara dua atom oksigen, akan membentuk satu ikatan kovalen dengan satu atom oksigen dan satu ikatan hidrogen dengan atom oksigen lainnya. Perubahan densitas molekul air akan berpengaruh pada kemampuannya untuk melarutkan partikel. Oleh karena sifat muatan fraksional molekul, pada umumnya, air merupakan zat pelarut yang baik untuk partikel bermuatan atau ion, namun tidak bagi senyawa hidrokarbon.



Gambar 2.6. Struktur Tetrahedral Air
Sumber: (Anon, 2016)

Sebuah atom hidrogen ketika berada dalam ikatan kovalen dengan oksigen dalam molekul yang sama, dapat membentuk ikatan lemah dengan oksigen dari molekul lainnya. Hal yang sama, ujung oksigen pada molekul dapat membentuk hubungan lemah dengan ujung hidrogen molekul lain. Ikatan lemah ini memiliki sifat yang mudah terputus dan tersambung kembali sepanjang reaksi fisiologis normal (Gambar 2.7). Air merupakan pelarut alami yang dapat memutuskan ikatan dari molekul yang lebih besar dan kompleks. Sifat ini merupakan dasar bagi berbagai proses fisiologis.



Gambar 2.7. Ikatan Lemah O-H Antara Molekul Air

Sumber: (Chaplin, 2022)

Air mempunyai gaya tarik antar molekul yang kuat, hal ini disebabkan setiap dua atom hidrogen air memakai bersama sepasang elektron dengan atom oksigen. Hidrogen memiliki kecenderungan untuk terionisasi yaitu kehilangan elektronnya dan membentuk ion H^+ tunggal yang merupakan sebuah proton terisolasi. Atom hidrogen tidak mengandung neutron. Ikatan hidrogen terjadi ketika elektron atom hidrogen tunggal digunakan bersama dengan atom dengan elektron negatif lain seperti oksigen yang kekurangan elektron. Pada molekul air, dua atom hidrogen terikat secara kovalen pada atom oksigen (Blanco & Blanco, 2017). Atom oksigen lebih besar dibandingkan hidrogen dan memiliki daya tariknya terhadap elektron hidrogen yang lebih besar. Hal tersebut mengakibatkan elektron cenderung tertarik lebih dekat ke dalam kulit atom oksigen dan menjauhi kulit hidrogen (Pollack, 2010).

Meskipun molekul air memiliki kestabilan yang baik, massa oksigen yang besar cenderung menarik semua elektron pada molekul, termasuk elektron hidrogen yang dipakai bersama, sehingga oksigen pada molekul memiliki muatan lebih negatif. Kulit atom hidrogen yang memiliki

elektron lebih dekat pada atom oksigen mendapatkan muatan sedikit lebih elektropositif. Berdasarkan hal tersebut, molekul air memiliki kecenderungan untuk membentuk ikatan lemah dengan molekul lainnya, karena bagian ujung molekul oksigen bermuatan negatif sedangkan ujung hidrogen positif. Dengan adanya ikatan hidrogen, air memiliki titik lebur, titik didih, dan penguapan yang tinggi, serta daya larut yang baik (Pollack, 2010). Dalam fase cair, air menjadi kurang terorganisir dan memiliki pergerakan molekul yang lebih cepat ketika menerima gaya kompresi. Molekul air bergerak terpisah jika ada tekanan yang lebih kuat. Cairan berperilaku sebagai campuran dua fase air. Kedua fase larutan air tampaknya ada pada suhu rendah, memiliki konduktivitas tertentu. Pada suhu rendah mengalami kerapatan volume yang lebih besar. Air memiliki kelarutan yang berbeda-beda, misalnya kelarutan gas yang lebih tinggi, difusi yang rendah, viskositas tinggi, kompresibilitas tinggi (Nakao dkk., 2010).

Bila suhu air turun, maka terjadi pelepasan panas dan menyebabkan pergerakan molekul-molekul air melambat diikuti penurunan volume. Bila air didinginkan sampai suhu 4°C , suatu pola baru ikatan hidrogen terbentuk. Volume air sebaliknya mengembang ketika air diturunkan suhunya dari 4°C menjadi 0°C . Ketika panas dilepas lagi setelah air mencapai 0°C , terjadilah kristal, dan ketika air es berubah menjadi kristal es, volume meningkat dengan cepat. Es memerlukan ruang $1/11$ kali lebih banyak dibandingkan dengan volume air pembentuknya, tetapi es bersifat kurang padat bila dibandingkan dengan air, karenanya es terapung ke permukaan air.

Bila suhu air meningkat, jumlah rata-rata molekul air dalam kerumunan molekul air menurun dan ikatan

hidrogen putus dan terbentuk lagi secara cepat. Bila air dipanaskan lebih tinggi lagi menyebabkan molekul-molekul air bergerak sangat cepat dan tekanan uap air melebihi tekanan atmosfer, beberapa molekul dapat melarutkan diri dari permukaan menjadi gas. Hal ini terjadi ketika air mendidih pada suhu 100°C di atas permukaan laut dengan tekanan 760 mmHg. Dalam bentuk uap, molekul-molekul air kurang lebih menjadi bebas satu sama lainnya.

Sifat fisik air dan es terpenting disajikan dalam Tabel 2.2. Informasi sifat air sebagaimana disajikan pada tabel tersebut bermanfaat dalam menetapkan parameter proses pengolahan makanan seperti pembekuan, dan pengeringan. Perbedaan kerapatan air dan es yang besar dapat mengakibatkan kerusakan pada struktur makanan yang dibekukan. Kerapatan es berubah dengan berubahnya suhu, dan karena itu menimbulkan tekanan dalam makanan beku. Karena elastisitas padatan lebih rendah dibanding dalam bentuk semi pada, maka fluktuasi suhu dapat mengakibatkan kerusakan struktur meskipun fluktuasi itu berada di bawah titik beku.

Daya tarik menarik antara kutub positif dan negatif sebuah molekul air dengan kutub negatif molekul air lainnya menyebabkan terjadinya penggabungan molekul-molekul air melalui ikatan hidrogen. Ikatan hidrogen jauh lebih lemah daripada ikatan kovalen. Ikatan-ikatan hidrogen mengikat molekul-molekul air lain di sebelahnya dan sifat inilah yang bertanggung jawab terhadap sifat mengalirnya air. Molekul air yang satu dengan molekul air yang lain bergabung dengan suatu ikatan hidrogen antara atom H dengan atom O dari molekul air yang lain.

Tabel 2.3 Properti Fisik Air dan Es

Es	Air
----	-----

	-20°C	0°C	0°C	20°C
– Densitas (g/cm ³)	0.9182	0.9168	0.9998	0.9982
– Tekanan uap (mbar)	1.03	6.11	6.11	23.37
– Kapasitas panas (kJ/kg/°C)	1944	2.039	4.215	4.179
– Panas sublimasi (kJ/kg)	2789	2638	-	-
– Koefisien ekspansi termal ^{*)}	3.9	9.2	9.2	7.1

*) Koefisien ekspansi es x 10⁻⁵, untuk es x 10⁻⁴

Sumber: (deMan dkk., 2018)

2.4. Ikatan Kovalen dan Hidrofobik

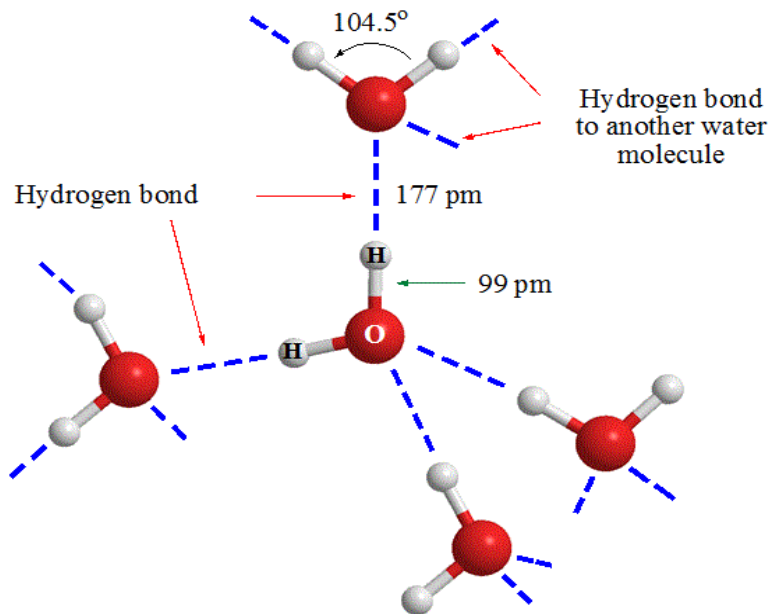
Dalam sebuah molekul air, dua buah atom hidrogen berikatan dengan satu atom oksigen melalui dua ikatan kovalen, yang masing-masing mempunyai energi sebesar 110,2 kkal per mol. Ikatan kovalen tersebut merupakan dasar bagi sifat air yang penting, misalnya kemampuan air sebagai pelarut.

Bila dua atom hidrogen bersenyawa dengan sebuah atom hidrogen, maka molekul tersebut menghasilkan molekul yang berat sebelah dengan kedua atom hidrogen melekat di satu atom oksigen dengan sudut 104,5° antara keduanya. Posisi tersebut mirip dengan dua telinga pada kepala kelinci. Akibat perbedaan elektronegativitas antara hidrogen dan oksigen, sisi hidrogen molekul air bermuatan positif sedang pada sisi oksigen bermuatan negatif. Sudut ikatan H-O-H (104,5°) menyebabkan air sangat polar.

Molekul air dapat digambarkan sebagai pusat dari sebuah tetrahedron, suatu benda ruang dengan 4 sisi yang masing-masing sisinya merupakan segitiga sama sisi, dengan arah muatan seperti terlihat pada Gambar 2.8. Sebuah molekul air dengan kutub-kutub positif dan

negatif secara permanen menjadi dwikutub (dipolar), seperti halnya sebatang magnet yang mempunyai kutub berbeda pada kedua ujungnya. Karena itu molekul air dapat ditarik oleh senyawa lain yang bermuatan positif atau yang bermuatan negatif.

Kemampuan molekul air membentuk ikatan hidrogen menyebabkan air mempunyai sifat yang unik. Ikatan hidrogen yang terjadi antara molekul-molekul yang berdampingan mengakibatkan air pada tekanan atmosfer bersifat mengalir pada suhu 0-100°C. Kelompok-kelompok kecil molekul air bergabung dengan suatu pola tertentu, tapi kelompok-kelompok tersebut bergerak bebas dan menyebabkan terjadinya pertukaran ikatan hidrogen. Ikatan hidrogen ini tidak hanya mengikat molekul-molekul air satu sama lain, tetapi dapat juga menyebabkan pembentukan hidrat antara air dengan senyawa lainnya yang mempunyai kutub O atau N, seperti senyawa metanol, atau karbohidrat yang mempunyai gugus OH (hidroksil).



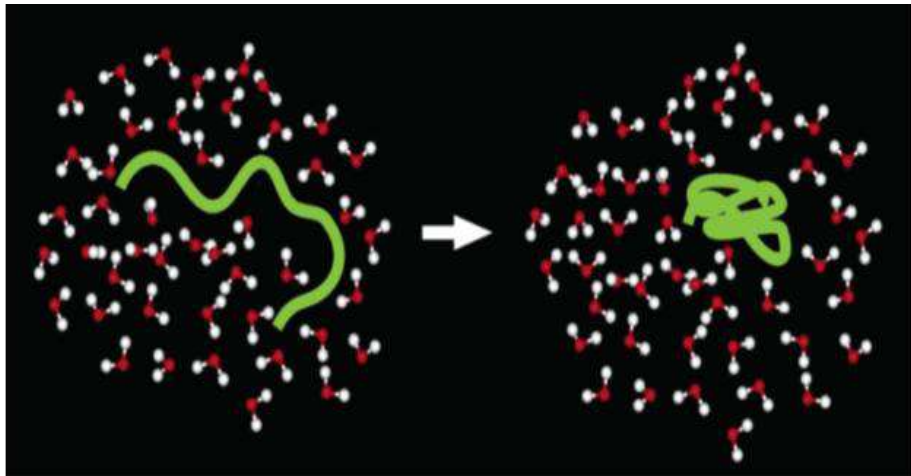
Gambar 2.8. Ikatan Hidrogen dan Sudut H-O-H Molekul Air

Sumber: (Herawati, 2005)

Es merupakan suatu senyawa yang terdiri dari molekul-molekul H_2O (HOH) yang tersusun sedemikian rupa sehingga 1 atom H terletak di satu sisi antara sepasang atom oksigen molekul-molekul air lainnya, membentuk suatu heksagonal simetris. Satu molekul HOH dapat mengikat 4 molekul HOH yang berdekatan dan jarak atom O-O yang berdampingan sebesar $2,76\text{\AA}$. Ruangan-ruangan dalam Kristal es berbentuk sedemikian rupa sehingga membentuk saluran-saluran dalam jumlah yang sangat besar. Karena itulah es mempunyai volume 1/11 kali lebih besar dari bentuk cairnya dan kerapatannya lebih kecil sehingga es mengapung dalam air.

Molekul air memiliki level energi yang tinggi jika gagal berikatan dengan hidrogen atau berikatan dengan molekul air, permukaan atau pelarut lain. Molekul air yang berdekatan dengan permukaan hidrokarbon memiliki level energi lebih tinggi daripada molekul yang jauh dari permukaan, karena tidak mampu membentuk ikatan hidrogen. Hal yang paling menarik dari efek hidrofobik adalah molekul non-polar pada larutan berkumpul menjadi satu dan melepaskan air. Hal ini menjadi dasar teori pada lipid bilayer yang mampu membentuk dirinya sendiri (*self-assembly*). Proses ini dinamakan sebagai mekanisme molekul apolar untuk mencapai energi bebas terendah (Zhong dkk., 2011).

Permukaan protein sangat kompleks karena terdapat banyak komponen yang terlibat dalam proses hidrasi pada bagian permukaan tersebut. Selain itu, hidrasi memiliki perbedaan karakteristik spasial dan temporal yang dibedakan berdasarkan ciri luar dari suatu makromolekul (yakni topologi permukaan, sisi hidrofobik, dan lain lain) serta berdasarkan proses kinetiknya (yakni ikatan hidrogen, keadaan transisi, dan lain lain). Untuk memahami dinamika dari permukaan air, penggunaan skala waktu dalam program simulasi harus diperpanjang mulai dari femto detik (fs) hingga nano detik (ns) atau lebih (Pal & Zewail, 2004). Interaksi air dan protein dalam sistem biologis merupakan reaksi yang sangat penting. Air terlibat dalam proses *folding* protein membran. Dalam keadaan mengalami dehidrasi konformasi protein dapat terpengaruh (Gambar 2.9).



Gambar 2.9. Skema Efek Hidrofobik Air dalam Konformasi Molekul

Sumber: (Pal & Zewail, 2004)

Studi tentang lintasan air yang dimiliki oleh setiap molekul air secara jelas menunjukkan bahwa terdapat dua keadaan molekul air yakni pada molekul air terikat dan molekul air bebas. Pertukaran yang cepat antara kedua keadaan tersebut juga dibuktikan dalam hasil molekuler dinamik (MD), yang mengindikasikan tentang adanya keseimbangan dinamis antara kedua keadaan tersebut. Keseimbangan antara dua keadaan tersebut dimodelkan secara kinetik untuk menghasilkan adanya waktu pengikatan molekul air pada lapisan protein, yang dikenal dengan sifat biologis air (Pal & Zewail, 2004).

Air merupakan satu-satunya molekul yang bebas berpindah antara sel dan cairan ekstra seluler. Pada lingkungan hipertonik, sel cenderung mengerut, karena mengalami kehilangan air dari dalam sel. Dengan kondisi konsentrasi zat terlarut yang sama antara kompartemen ekstra dan intra sel, maka aliran air dari intrasel darah merah akan berhenti. Glukosa yang ada pada plasma, mampu masuk ke dalam sel, namun tidak bisa dikeluarkan karena telah mengalami fosforilasi menjadi

glukosa-6 fosfat. Air yang keluar dari dalam sel akan diganti perlahan karena glukosa akan di metabolisme menjadi air dan CO_2 . Sedangkan ion yang ada pada plasma akan berfungsi sebagai penyeimbang senyawa terlarut antara kompartemen ekstra dan intrasel (Shirahata dkk., 2012).

BAB III

VISKOSITAS DARAH

Konsep viskositas secara umum digunakan sebagai ukuran kekentalan fluida. Viskositas menunjukkan besar kecilnya gesekan antar senyawa yang terkandung di dalam fluida tersebut. Berkaitan dengan darah sebagai salah bentuk fluida, selain berhubungan dengan kekentalan, viskositas juga mencerminkan resistensi terhadap daya alir dalam saluran darah. Darah yang memiliki nilai viskositas tinggi cenderung menunjukkan resistensi terhadap aliran yang lebih besar dibanding darah dengan viskositas rendah. Seseorang yang mengalami dehidrasi karena sebab tertentu menyebabkan kenaikan viskositas darah. Tingkat dehidrasi yang berlebih dapat menyebabkan infark dan masalah terkait sistem kardiovaskuler lain. Sebaliknya, jika seseorang yang dalam keadaan terhidrasi dengan baik, maka viskositas darah mengalami penurunan (Biga dkk., 2019).

Nilai viskositas darah dipengaruhi oleh komponen yang terkandung dalam darah, seperti plasma protein dan elemen penyusun lainnya. Darah tersusun atas berbagai komponen, yaitu sekitar 55% plasma dan 45% bahan lain termasuk sel darah merah, sel darah putih, dan platelet (Han dkk., 2023). Plasma merupakan larutan heterogen yang mengandung senyawa protein, lipoprotein dan metabolit lainnya. Komponen penyusun tersebut hanya merupakan bagian kecil saja, yaitu sekitar 9% berat plasma. Sedangkan komposisi terbesar plasma adalah air (Hamlin & Benedik, 2014). Komponen utama darah disajikan pada Tabel 3.1.

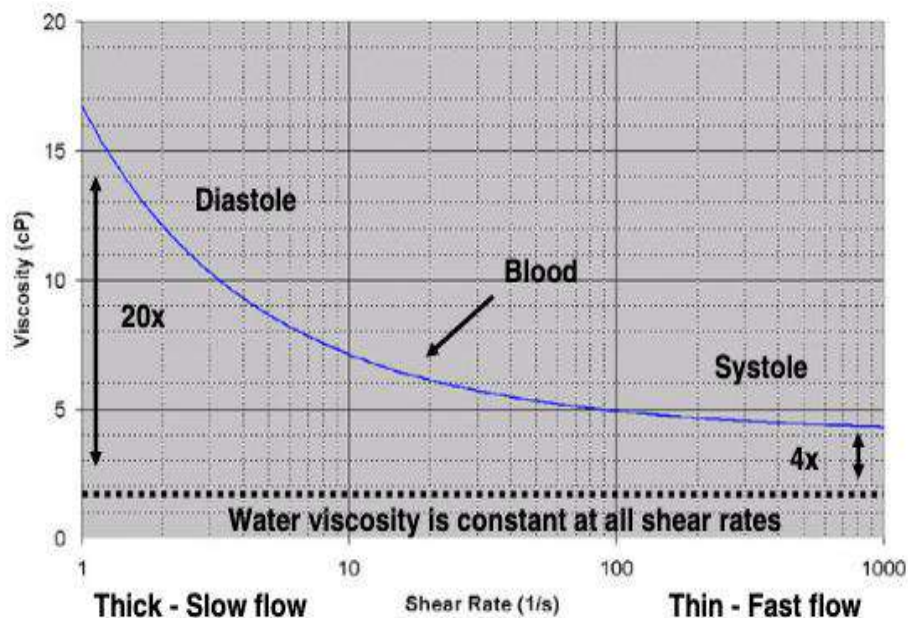
Tabel 3.1 Komponen Utama Darah

Komponen, Persentase	Sub komponen, Persentase	Jenis, Persentase
Plasma 46-63%	Air 92%	Fluida
	Protein plasma 7%	Albumin 54-60% Globulin, 35-38% Fibrinogen, 4-7%
	Protein regulator <1%	Hormon dan enzim
	Solute lainnya 1%	Zat gizi, gas, sisa
Elemen lain 37-54%	Eritrosit 99%	Eritrosit
	Leukosit <1%	Leukosit granular
	Platelet <1%	Leukosit agranular
	Platelet <1%	

Sumber: (Biga dkk., 2019) dengan penyesuaian

3.1. Karakteristik Viskositas Darah

Viskositas darah dalam tubuh berubah sesuai kondisi aliran. Dalam posisi sistole, yaitu pada saat aliran darah lebih cepat, viskositas darah turun. Sebaliknya saat diastole dimana aliran darah berlangsung lebih lambat maka viskositas meningkat. Kondisi tersebut berbeda dengan sifat viskositas air yang memiliki nilai konstan tidak dipengaruhi oleh daya gesek komponen penyusunnya. Perubahan viskositas darah sebagaimana dipaparkan tersebut mengikuti kaidah aliran fluida non-Newtonian (Cowan dkk., 2012). Perbandingan sifat viskositas darah dan air disajikan pada Gambar 3.1.



Gambar 3.1 Viskositas Darah Diastol dan Sistol

Sumber: (Cowan dkk., 2012)

3.2. Determinan Viskositas Darah

Nilai WBV tergantung terutama kepada hematokrit, deformabilitas sel darah merah, dan viskositas plasma. Diantara faktor-faktor tersebut, pengaruh hematokrit merupakan yang paling dominan dibandingkan dengan yang lain (Cho, Y. I. & Jung, 2014), (Cowan dkk., 2012). Hematokrit merupakan ukuran fraksi volume sel darah merah relatif terhadap volume utuh darah. Penentuan nilai hematokrit pada umumnya dilakukan untuk mengetahui kondisi dehidrasi, anemia, leukemia, dan kondisi kesehatan lain seperti malnutrisi. Nilai hematokrit yang tinggi menyebabkan semakin banyak gesekan yang terjadi antara berbagai lapisan darah, pada gilirannya mengakibatkan viskositas darah meningkat. Sehingga peningkatan hematokrit menyebabkan peningkatan WBV.

Nilai normal hematokrit adalah 40 - 45%, apabila meningkat sampai 60%, viskositas akan meningkat 10 kali dari viskositas air. Hal ini merupakan salah satu faktor terjadinya trombosis yang dapat mengakibatkan terjadinya gangguan aliran darah.

Peningkatan kadar glukosa yang berkepanjangan dapat menimbulkan *hooking* antara glukosa dengan gugus amin primer pada protein. Reaksi tersebut menyebabkan pencokelatan, fluoresensi, dan pembentukan ikatan silang. Glikasi albumin (GA) merupakan parameter glukosa darah dalam jangka menengah. Kondisi glikasi albumin menggambarkan kondisi glukosa dalam waktu 2 minggu yang lalu. Pada orang dengan DM mengalami peningkatan, dibanding orang sehat. GA dapat menimbulkan komplikasi apabila kontrol glikemik kurang baik, dan menyebabkan komplikasi mikro vaskuler (Brust dkk., 2013)

Di samping hematokrit, komponen darah lain yang mempengaruhi viskositas adalah plasma protein seperti fibrinogen dan imunoglobulin (Cho, Y. I. & Jung, 2014). Viskositas plasma tergantung pada kandungan air dan senyawa-senyawa makro molekul di dalamnya. Karena penyusun atas senyawa-senyawa protein yang terkonsentrasi maka adanya interaksi antar protein dapat membawa perubahan yang besar. Pengaruh senyawa protein terhadap viskositas plasma tergantung pada berat molekul dan struktur protein. Viskositas plasma tidak tergantung pada karakteristik alirannya karena plasma termasuk dalam cairan Newtonian (Késmárky dkk., 2008).

3.3. Fungsi Pemeriksaan Viskositas Darah

Perubahan viskositas darah baik *whole blood viscosity* (WBV) maupun *plasma viscosity* (PV), berhubungan

dengan keadaan berbagai penyakit. Dalam kasus stroke dan angina pektoris yang tidak stabil, viskositas plasma dan konsentrasi fibrinogen plasma mengalami peningkatan. Hal tersebut berhubungan dengan prognosis masalah-masalah perifer dan koroner. Pasien penyakit jantung iskemik mengalami kenaikan viskositas. Peningkatan plasma juga ditemukan pada berbagai kondisi akut dari sindrom koroner dan pasca intervensi perkutaneus. Dengan demikian, pemeriksaan viskositas darah sangat direkomendasikan karena dapat membantu dalam proses diagnosa dan pengobatan penyakit (Késmárky dkk., 2008).

Viskositas darah ditetapkan untuk mengetahui adanya perubahan dari konsentrasi darah dan kelainan komponen darah seperti rigiditas darah atau deformabilitas eritrosit. Sedangkan viskositas plasma digunakan untuk mengetahui perubahan kadar albumin, globulin dan fibrinogen. Dalam pemeriksaan klinis pemeriksaan viskositas darah antara lain: untuk mengetahui faktor risiko penyakit kardiovaskuler, diabetes melitus dan keganasan hematologi (Cho, Y. I. dkk., 2008). Menurut (Richards & Nwose, 2010), hasil pemeriksaan WBV orang dengan DM baik disertai maupun tanpa komplikasi sangat bervariasi. Dengan demikian WBV diharapkan dapat dipakai sebagai dasar untuk mendeteksi secara dini kemungkinan terjadinya komplikasi mikro vaskular pada DM.

Beberapa faktor yang mempengaruhi WBV adalah hematokrit, suhu dan hemoglobin. Oleh karena itu, viskositas memiliki korelasi kuat dengan konsentrasi fibrinogen plasma dan globulin individu. Secara umum, viskositas darah tergantung pada parameter reologi makro, yaitu, hematokrit dan serum protein (fibrinogen dan globulin) (Brust dkk., 2013).

Perubahan sifat aliran darah mempunyai peran penting dalam mengkaji kondisi suatu penyakit (Baskurt dkk., 2004); (Cho, Y. Il & Cho, 2011). Secara umum, reologi darah dapat dipakai sebagai salah satu indikator kondisi penyakit. Oleh karena itu dalam pemeriksaan klinik uji viskositas darah utuh (WBV) dan viskositas plasma (PV) perlu dilakukan. Viskositas darah ditetapkan untuk mengetahui perubahan konsentrasi darah dan kelainan komponen darah seperti rigiditas atau deformabilitas eritrosit. Viskositas plasma digunakan untuk mengetahui perubahan kadar albumin, globulin dan fibrinogen. Dalam pemeriksaan klinis uji viskositas berfungsi untuk memberikan informasi terkait beberapa hal, yaitu: faktor risiko penyakit kardiovaskuler, diabetes melitus dan keganasan hematologi (Cho, Y. I. dkk., 2008).

BAB IV

INDUKSI AIR PADA PLASMA

Pengaruh induksi air terhadap viskositas darah orang dengan DMT2 dapat dipelajari dengan menggunakan model *in vitro*. Pada kajian ini, intervensi air dilakukan di luar sistem tubuh dimana sampel plasma subjek direaksikan dengan air. Pendekatan ini berfungsi untuk mendapatkan gambaran dasar efek air. Hasil eksperimen yang diperoleh dapat memberikan indikasi ada atau tidaknya pengaruh yang kemudian menjadi dasar kajian-kajian lanjutan. Untuk mendapatkan perbandingan efek dengan individu tanpa DM, maka kajian dilakukan dengan menggunakan desain *post-test control group*.

Sampel darah untuk mendapatkan data yang diperlukan diperoleh dari kelompok orang dengan DMT2 dan individu normal masing-masing berjumlah 10 orang. Kriteria inklusi untuk mendapatkan subjek adalah: orang dengan DMT2 tanpa komplikasi, kadar gula darah puasa (GDP) >126 mg/dL, gula darah setelah makan (GD2PP) >200 mg/dL. Sedangkan kriteria untuk kelompok individu normal adalah kandungan gula darah GDP dan GD2PP di bawah nilai untuk subjek DMT2. Data yang dikumpulkan meliputi viskositas darah, glukosa darah puasa dan 2 jam setelah makan, glikasi albumin, ureum kreatinin, dan elektroforesis.

4.1. Pengukuran Viskositas Darah

Pengukuran viskositas darah dilakukan melalui langkah-langkah berikut:

1. Pengambilan sampel darah.
 - a. Melakukan pendekatan kepada pasien dengan tenang dan ramah, memberi salam dan senyum, mengusahakan agar pasien dalam keadaan nyaman mungkin. Petugas memberikan mulai dengan menyapa, menanyakan kabar, dan memberikan pertanyaan ringan terkait dengan keterangan diri. Jika telah tercapai suasana yang mendukung, selanjutnya menjelaskan maksud dan tujuan tindakan yang akan dilakukan.
 - b. Meminta lengan pasien untuk diluruskan, memilih tangan yang banyak melakukan aktivitas, selanjutnya meminta pasien untuk mengepalkan tangan.
 - c. Memasang *tourniquet* kira-kira 10 cm di atas lipatan siku. Pilih bagian *vena mediana cubiti* atau *cephalica*. Lakukan perabaan atau palpasi dengan lembut untuk memastikan posisi vena. Vena teraba seperti sebuah pipa kecil, elastis dan memiliki dinding tebal. Jika vena tidak teraba, lakukan pengurutan dari arah pergelangan ke siku, atau kompres hangat selama lima menit pada daerah lengan.
 - d. Membersihkan kulit pada bagian yang akan diambil darahnya dengan kapas alkohol 70% dan biarkan kering, dengan catatan kulit yang sudah dibersihkan jangan dipegang lagi.
 - e. Menusuk bagian vena dengan posisi lubang jarum menghadap ke atas. Jika jarum telah masuk ke dalam vena, akan terlihat darah masuk ke dalam semprit (*flash*). Usahakan sekali tusuk vena, kemudian lepas *torniquet* dengan perlahan.
 - f. Setelah volume darah mencapai 10 mL, meminta pasien membuka kepala tangannya. Letakan

kapas di tempat suntikan lalu segera lepaskan atau tarik jarum suntik.

- g. Menekan kapas beberapa saat lalu memasang plester selama $\pm$ 15 menit. Sampel darah dimasukkan ke dalam tabung anti koagulan EDTA (*ethylene diamine tetra acetic acid*).

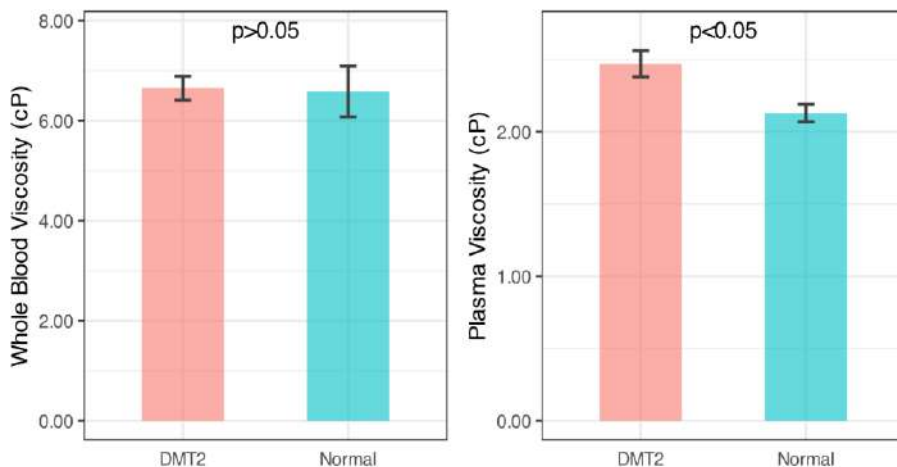
- 2. Pengambilan plasma darah. Masukkan darah ke dalam tabung reaksi, kemudian dilakukan sentrifugasi pada kecepatan putaran 1500 rpm selama 10 menit. Plasma diambil dengan menggunakan pipet. Plasma dimasukkan pada tabung reaksi yang sudah diberi label.
- 3. Pengukuran viskositas darah. Persiapan alat: memasang spindel pada poros pemutar, menghidupkan viskometer dengan menekan tombol daya listrik, tunggu lima menit untuk menstabilkan alat. Viskositas diukur dalam dua tahap: Pengukuran viskositas individu normal Tujuan: Untuk mengetahui profil penambahan volume air terhadap perubahan viskositas secara *in vitro*, sehingga bisa diketahui volume air dan waktu optimum dapat menurunkan viskositas. Plasma darah dimasukkan dalam tabung ditambahkan 10 μ L, kemudian diukur viskositasnya setiap lima menit selama 60 menit. Tahapan pengukuran viskositas darah orang dengan diabetes sama dengan tahapan pengukuran pada individu normal.

Pengambilan sampel darah dilakukan setelah mendapatkan persetujuan subjek. Sebelum menyetujui keterlibatan dalam kegiatan, subjek mendapatkan penjelasan tentang tujuan pengambilan sampel darah,

manfaat dan risiko yang mungkin dialami subjek. Keterlibatan subjek bersifat sukarela, tidak ada tekanan dari pihak-pihak tertentu, dan dibuktikan dengan menandatangani lembar *informed consent*. Data yang diperoleh diolah dan disajikan secara deskriptif. Analisis hubungan komponen darah dan viskositas dilakukan dengan menggunakan perangkat lunak R (R Core Team, 2023).

4.2. Viskositas Darah DMT2

Viskositas darah yang dilakukan pada suhu ruangan, baik WBV maupun PV. Viskositas darah pada kelompok individu dengan DMT2 lebih tinggi dibanding individu tanpa DM. Perbedaan PV orang dengan DMT2 dan tanpa DM darah tersebut secara statistik signifikan ($p < 0.05$). Perbedaan ini merupakan parameter terjadinya gangguan hemoreologi pada orang dengan DM. Hasil pengukuran viskositas darah kedua kelompok disajikan pada Gambar 4.1.



Gambar 4.1 Viskositas Darah Individu dengan DMT2 dan Normal

Peningkatan viskositas darah berhubungan dengan berbagai faktor, antar lain peningkatan kadar glukosa darah. Hasil pengukuran menunjukkan kadar glukosa darah orang dengan DM2 (baik gula darah puasa maupun dua jam setelah makan) lebih tinggi dibanding kelompok individu normal (Gambar 4.2). Peningkatan WBV dapat mengakibatkan gangguan reologi darah (*hemorheological*). Sifat darah secara keseluruhan sebagai cairan non-Newtonian, yang berarti darah lebih kental. Dengan meningkatnya viskositas darah, maka gaya gesernya lebih tinggi dan kecepatan aliran menjadi lebih lambat. Ada beberapa faktor yang mengakibatkan peningkatan viskositas darah pada DM, antara lain: hematokrit, glukosa darah, protein plasma, dan osmolaritas dan indeks massa tubuh (IMT). Menurut Cho (2008), faktor lain yang dapat meningkat viskositas darah adalah agregasi, deformabilitas eritrosit. Perubahan yang berhubungan dengan hematokrit, glukosa darah, protein plasma, dan osmolaritas serta indeks massa tubuh, telah terbukti meningkatkan baik PV dan WBV.

DM merupakan kondisi fisiologis khusus yang berhubungan dengan terjadinya gangguan metabolisme karbohidrat akibat defisiensi dan resistensi hormon insulin. Insulin memegang peran sentral dalam menjaga keseimbangan glukosa darah. Peningkatan glukosa darah dalam plasma dapat mempengaruhi fungsi sel endotel vaskular, termasuk dinding-dinding kapiler. Terjadinya gangguan toleransi glukosa atau glukosa darah yang tidak terkontrol sering menyebabkan komplikasi mikro vaskular pada diabetes. Lebih lanjut, menurut Cho (2011), peningkatan kadar glukosa serta kontrol glukosa darah yang kurang baik dapat menimbulkan komplikasi retinopati, nefropati, dan neuropati. Peningkatan glukosa mungkin berhubungan dengan adanya sindrom resistensi

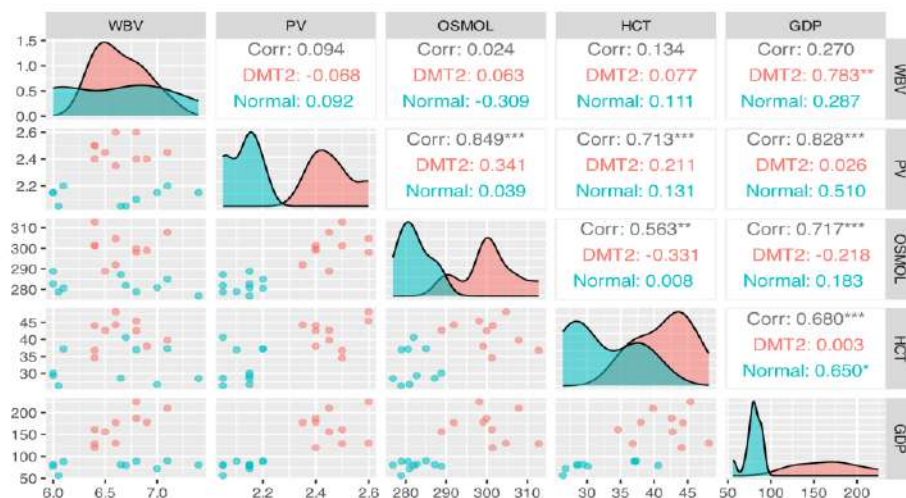
insulin atau kehilangan sensitivitas insulin. Brust (2013) menjelaskan bahwa sensitivitas insulin berkorelasi negatif dengan WBV. Dengan kata lain, WBV dapat berfungsi sebagai indikator berbagai parameter gangguan metabolik yang dikendalikan oleh sensitivitas insulin (misalnya; lipid, glikemia, air dan status ion, tekanan darah, dan obesitas).

4.3. Pengaruh Komponen Darah

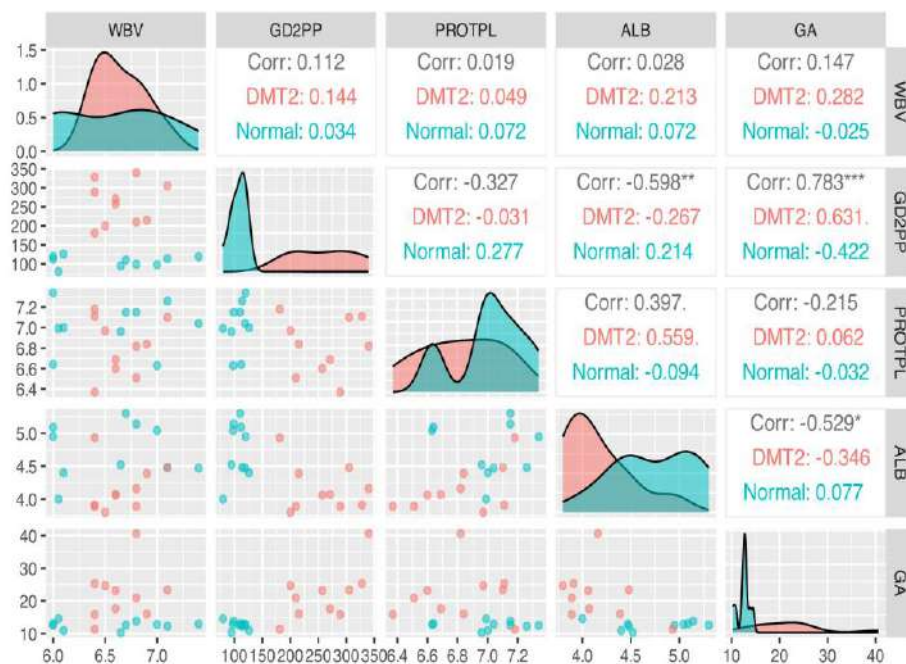
Osmolaritas, hematokrit, dan berbagai komponen darah lain memiliki pengaruh pada viskositas darah. Gambar 4.2 menunjukkan bahwa osmolaritas (OSMOL) pada orang dengan DM lebih tinggi dibanding pada individu normal. Hal serupa juga terjadi pada parameter hematokrit (HCT) dan gula darah puasa (GDP).

Gambar 4.2 juga menunjukkan hubungan osmolaritas, hematokrit, dan gula darah terhadap viskositas darah kelompok orang dengan DMT2 dan individu normal. Hubungan osmolaritas, HCT, dan GDP terhadap WBV secara umum lebih kuat dibanding dengan PV. Pada kelompok DMT2 hubungan gula darah puasa dan WBV lebih kuat (0.85) dan secara statistik signifikan ($p < 0.05$) dibandingkan pada kelompok normal.

Protein plasma dan kadar albumin darah orang dengan DM lebih rendah dibanding individu normal (Gambar 4.3). Protein plasma mengandung protein yang sangat tinggi yaitu berkisar antara 60 - 80 mg/mL. Protein plasma pada orang dengan DM mengalami penurunan karena adanya proses inflamasi, sehingga mengakibatkan jumlah protein albumin menurun mengingat dua pertiga total protein adalah albumin. Penyebab lain adalah karena kebocoran dari permeabilitas membran, sehingga banyak albumin yang keluar di ekstra vaskuler.



Gambar 4.2 Hubungan Osmolaritas, Hematokrit, GDP terhadap Viskositas Darah

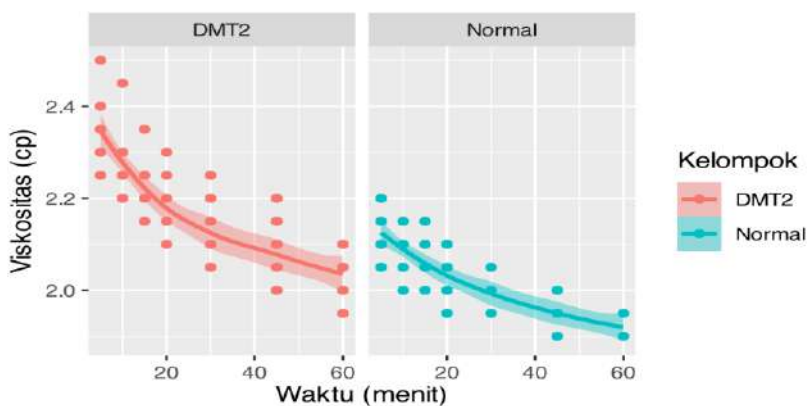


Gambar 4.3 Hubungan GD2PP, Protein Plasma, Albumin terhadap Viskositas Darah

Hubungan komponen yang meliputi gula darah setelah makan (GD2PP), protein plasma (PROTPL), albumin (ALB) dan albumin terglikasi (GA), disajikan pada Gambar 4.3. Berdasarkan gambar tersebut dapat diamati adanya hubungan, meskipun secara statistik tidak signifikan ($p < 0.05$) antara gula darah dua jam posprandial, protein plasma, albumin dan albumin terglikasi terhadap WBV.

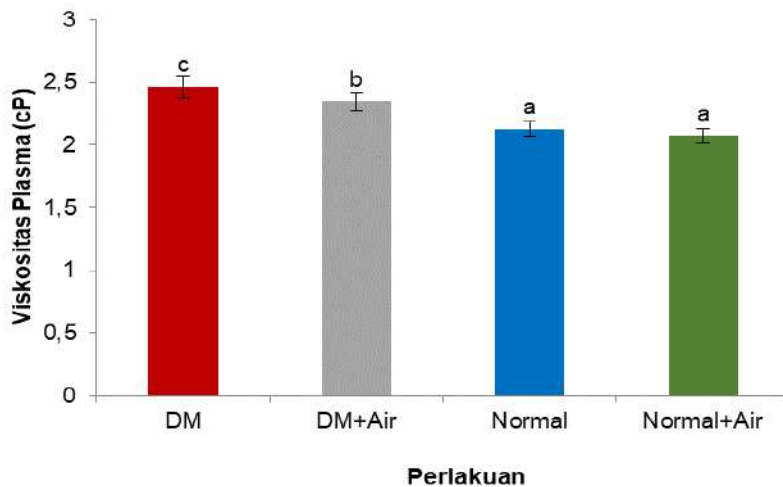
4.4. Efek Induksi Air terhadap PV

Untuk mengetahui pengaruh air terhadap viskositas, maka pada sampel plasma ditambahkan 10 μL air dan perubahan viskositas diamati sampai 60 menit. Hasil yang diperoleh disajikan pada Gambar 4.4 Berdasarkan gambar tersebut dapat dilihat bahwa induksi air menyebabkan penurunan PV. Penurunan viskositas kelompok DMT2 cenderung lebih banyak dibandingkan kelompok individu tanpa DM terutama di 15 menit akhir pengamatan. Viskositas darah orang dengan DMT2 di awal sampai akhir lebih tinggi dari viskositas individu normal.



Gambar 4.4 Pengaruh Induksi Air pada Viskositas Darah

Air mempunyai pengaruh terhadap viskositas plasma baik pada orang dengan DM maupun individu normal. Dengan adanya perbedaan muatan elektron yang dapat mengakibatkan air melakukan aliran atau pergerakan atau reologi. Pada 10 μL air, dapat mempengaruhi reologi, karena adanya perbedaan muatan elektron. Sebanyak 90% komponen plasma adalah air, dan air mempunyai kontribusi dalam stabilitas protein. Viskositas merupakan ukuran kekentalan fluida yang menyatakan besar kecilnya gesekan di dalam fluida. Di dalam zat cair, viskositas dihasilkan oleh gaya kohesi antara molekul zat cair. Penambahan 10 μL dapat mempengaruhi viskositas plasma darah, hal ini tidak dapat dijelaskan dengan ilmu kedokteran. Untuk menjelaskan digunakan pendekatan fisika kuantum, karena terkait dengan kompleksitas materi reologi yang berkaitan dengan viskositas darah. Penambahan air relatif sedikit dapat mempengaruhi reologi darah. Dalam hal ini air bukan sebagai pelarut, tetapi air memberi pengaruh terhadap reologi darah. Selain itu reologi dapat dipengaruhi oleh gaya tarik menarik antar molekul, sehingga terjadi aliran atau gerakan. Perubahan viskositas plasma darah akibat induksi air pada individu normal dan orang dengan DM tanpa komplikasi ditunjukkan pada Gambar 4.5. Air dapat mempengaruhi viskositas plasma darah pada orang dengan DM dan individu normal.



Gambar 4.5 Perbandingan Viskositas Plasma Antar Perlakuan

Meskipun air merupakan senyawa esensial bagi kehidupan, namun keterlibatan air pada tingkat molekuler belum sepenuhnya dapat diungkap. Hal ini disebabkan antara lain karena tingkat kompleksitas molekul dan sel-sel jaringan dan organisme. Keterlibatan molekul air sebagai matriks aktif, tidak sekedar sebagai pelarut. Khusus interaksi dengan protein, dinamika interaksi air-protein mengatur berbagai peristiwa, termasuk fasilitasi *folding protein*, pemeliharaan integritas struktural, mediasi rigiditas protein, dan percepatan katalisis enzimatis. Dengan demikian, pengetahuan tentang sifat dinamis dari biomolekul terkait sifat biologis air pada tingkat molekuler adalah sangat penting. Keterkaitan air dengan proses *folding* pada protein membran, memunculkan konsep tentang hidrofobik. Kondisi dehidrasi akan mempengaruhi konformasi albumin. Untuk itu diperlukan air untuk membantu

memperbaiki struktur albumin, dengan demikian diharapkan fungsi sebagai trasporter dapat berjalan dengan baik (Pal and Zewail 2004; Morón., 2012; Orsi., 2014; Elena, 2015).

Kasus stroke trombosis sering terjadi pada orang dengan DM saat menjalankan puasa. Penyebab terjadinya hal tersebut salah satunya karena dehidrasi. Penambahan 10 μ L air (akuades) pada 6 mL plasma darah terbukti dapat menurunkan viskositas plasma. Hal tersebut menunjukkan sifat air bukan sebagai pelarut, karena perbandingan antara volume air dan plasma tidak sesuai dengan prinsip rehidrasi. Untuk itu diduga air dapat mempengaruhi konformasi protein (albumin), hal ini dapat dijelaskan melalui kajian *in silico* pada bab selanjutnya dengan metode dinamika molekuler.

4.5. Pran Komposisi Darah

Peningkatan viskositas pada orang dengan diabetes berhubungan dengan keadaan hiperglikemia. Kontrol glukosa yang kurang baik dapat menjadi penyebab hiperglikemia. Perubahan viskositas darah pada orang dengan DM menunjukkan perubahan hemoreologi darah. Gangguan hemoreologi menyebabkan stagnasi aliran darah di kapiler dan venula pos kaliper pada orang dengan diabetes. Stagnasi sirkulasi memiliki peran dalam penyebab gangguan perfusi pada kapiler, yang selanjutnya merupakan penyebab utama kebutaan pada diabetes. Peningkatan viskositas mengurangi aliran darah retina, dan stagnasi aliran darah pada mikro sirkulasi mungkin mengakibatkan hipoksia lokal, asidosis laktat, dan karenanya dapat merusak mikrovaskuler (Cho, Y. I. dkk., 2008); (Cho, Y. Il & Cho, 2011); (Brust dkk., 2013)

Vijayaratnam (2015) menjelaskan bahwa hiperglikemia dalam waktu yang lama dapat mengakibatkan gangguan hemoreologi, suatu kondisi yang mengarah ke gangguan dalam mikro sirkulasi. Gangguan ini dapat menyebabkan iskemia pada jaringan yang merupakan penyebab utama retinopati.

Dalam infark miokard akut pada orang dengan diabetes, agregat eritrosit tidak dapat melewati kapiler, sehingga menyebabkan pengurangan perfusi atau bahkan tidak ada perfusi. Oleh karena itu, upaya menurunkan viskositas darah dapat meningkatkan aliran darah dalam kapiler pada miokardium dan kapiler lain seperti pembuluh retina. Tegangan geser pada dinding pembuluh darah memberikan gaya gesek yang tinggi. Secara teoritis, tegangan geser dinding berhubungan langsung dengan viskositas darah dan laju geser. Dengan demikian, kekentalan darah yang meningkat secara langsung akan mempengaruhi besarnya tegangan geser pada dinding pembuluh darah. Menurut Tamariz (2008), peningkatan viskositas darah dapat mengganggu aliran mikro sirkuler. Faktor hemoreologi ditingkatkan melalui kontrol metabolik, dan dapat mengurangi komplikasi mikro vaskular DM. (Marik, 2011); (Vijayaratnam dkk., 2015)

Peningkatan PV merupakan hal yang perlu mendapat perhatian dalam etiologi diabetes retinopati. Kondisi retinopati diabetik ditandai oleh pembuluh darah yang melebar, mikroaneurisma, perdarahan, dan proliferasi pembuluh darah. Etiologi mikroangiopati diabetes berkaitan dengan penurunan mikro sirkulasi yang menyebabkan penurunan pasokan oksigen dan zat gizi ke pembuluh darah kapiler. Kejadian angiopati diabetik dalam hal ini mengindikasikan adanya hubungan dengan kekentalan plasma (Tamariz dkk., 2008); (Stoner dkk., 2012).

Hasil penelitian menunjukkan adanya korelasi antara WBV dengan peningkatan hematokrit, glukosa darah, dan protein plasma. Selain itu data hasil penelitian pada peningkatan viskositas plasma juga berkorelasi positif dengan peningkatan albumin, globulin dan glikasi albumin. Dengan demikian bahwa pada orang dengan DM mengalami peningkatan baik WBV dan PV. Keduanya dapat mengakibatkan gangguan aliran darah, yang dapat mengakibatkan terjadinya komplikasi mikro vaskuler.

Pengaruh hematokrit

Viskositas darah ditentukan oleh hematokrit, viskositas plasma, agregasi sel darah merah, deformabilitas eritrosit dan agregasi trombosit (Reinhart, 2001). Pada orang dengan DM terjadi peningkatan WBV dibanding pada individu normal. Menurut Cho (2011), viskositas darah berhubungan langsung dengan parameter makro reologi, yaitu hematokrit dan plasma protein, semakin besar hematokrit dalam darah, semakin banyak gesekan yang terjadi antara molekul darah, hal ini akan mengakibatkan viskositas darah meningkat, jadi peningkatan hematokrit menyebabkan peningkatan WBV. Persentase normal hematokrit adalah 40 - 45%, apabila meningkat sampai 60%, viskositas akan meningkat 10 kali dari viskositas air.

DM berhubungan dengan gangguan metabolisme karbohidrat akibat defisiensi insulin dan resistensi insulin. Hormon insulin memegang peran kunci dalam keseimbangan glukosa darah. Dampak dari peningkatan glukosa darah dalam plasma terutama sel darah merah adalah pengaruhnya pada sel endotel vaskular, termasuk dinding kapiler. Gangguan toleransi glukosa atau kadar glukosa darah yang tidak terkontrol sering menyebabkan

komplikasi mikro vaskular diabetes. Kejadian komplikasi berhubungan dengan peningkatan kadar glukosa darah atau kontrol glukosa yang kurang baik. Peningkatan glukosa darah menyebabkan kenaikan WBV, sehingga menimbulkan gangguan hemoreologi pada orang dengan DM. Aliran darah menjadi lambat, menyebabkan gaya geser tinggi, dan kecepatannya turun. Untuk itu perbaikan kontrol glikemik mengarah ke perubahan reologi, meningkatkan mikro sirkulasi.

Hubungan osmolaritas dengan viskositas terjadi melalui mekanisme dehidrasi yang terjadi karena reaksi Maillard. Reaksi antara glukosa atau gula tereduksi lainnya dengan residu N-terminal *amino acid* dan atau gugus amino protein menghasilkan produk Amadori seperti fruktosa lisin. Reaksi tersebut diikuti dengan dehidrasi yang menyebabkan peningkatan osmolaritas darah, sehingga meningkatkan hematokrit dan viskositas darah. Reaksi Maillard menghasilkan produk akhir AGE seperti FFI, AFPG, *N-carboxymethyl lysine*, *pyrralin* dan *pentosidin*.

Protein plasma pada orang dengan DM mengalami penurunan. Penurunan tersebut dapat berhubungan dengan terjadinya inflamasi yang menyebabkan jumlah protein albumin menurun. Kemungkinan lain adalah terjadinya kebocoran permeabilitas membran, sehingga banyak albumin yang keluar di ekstra vaskuler. Hasil penelitian juga menunjukkan adanya oksidasi protein pada diabetesi. Stres oksidatif yang terjadi pada orang dengan DM menyebabkan peningkatan oksidasi protein. Data-data menunjukkan bahwa karbonil protein plasma dan produk-produk hasil oksidasi meningkat secara signifikan. Sementara kapasitas menetralkan radikal bebas mengalami penurunan. Oksidasi protein yang

terjadi dapat berdampak pada fungsi-fungsi fisiologis (Pandey dkk., 2010).

Pada orang dengan DM kandungan albumin darah lebih rendah dibanding individu tanpa DM. Konsentrasi albumin serum memiliki hubungan secara linear positif dengan risiko DMT2 (Kunutsor dkk., 2015). Penyebab turunnya albumin tersebut adalah terjadinya inflamasi yang dapat menurunkan jumlah albumin. Konsentrasi albumin serum merupakan faktor risiko neuropati perifer pada orang dengan DMT2 khususnya yang disertai dengan indeks masa tubuh ≥ 24 kg/m² (Hu dkk., 2022)

Glikasi albumin pada orang dengan DM meningkat. Peningkatan tersebut berhubungan dengan kadar glukosa darah yang tinggi, sehingga mengakibatkan viskositas plasma pasien juga meningkat. Serupa dengan hal tersebut, pada orang dengan DM juga terjadi peningkatan glikosilasi. Reaksi glikosilasi merupakan reaksi yang terjadi antara protein dan glukosa pada konsentrasi tinggi, atau reaksi pengikatan aldehida pada protein (albumin). Selain pada protein, glikasi juga dapat terjadi pada albumin. Glikasi albumin merupakan biomarker alternatif selain protein terlikasi HbA1c yang sudah lama digunakan (Shin dkk., 2023).

Globulin merupakan bagian dari protein plasma. Globulin mempunyai berat molekul yang besar dibandingkan albumin, sehingga globulin khususnya gama globulin mempunyai pengaruh terhadap viskositas plasma. Peningkatan viskositas plasma pada orang dengan DM merupakan faktor patogenetik microangiopathy diabetes. Peningkatan viskositas plasma dapat menjadi faktor penting dalam etiologi diabetes retinopathy. Pada retinopati diabetik terjadi vasodilatasi pembuluh darah, mikroaneurisma, perdarahan, dan

proliferasi pembuluh darah. Etiologi microangiopathy diabetes antara lain karena adanya gangguan mikrosirkulasi, yang mengarah kepada penurunan pasokan oksigen dan nutrisi ke pembuluh darah kapiler yang berkepanjangan.

Hiperglikemia dapat menyebabkan peningkatan permeabilitas mikro vaskuler. Sebagai akibatnya adalah penurunan volume plasma berkurang sehingga viskositas meningkat. Sebagaimana dipaparkan pada Gambar 5.1, terlihat bahwa protein plasma orang dengan DM lebih rendah dibanding individu normal. Hal ini dapat terjadi karena pada orang dengan DM terjadi proses inflamasi yang berkepanjangan yang mengakibatkan penurunan protein plasma. Berkurangnya protein plasma inilah yang merupakan salah satu penyebab peningkatan viskositas plasma.

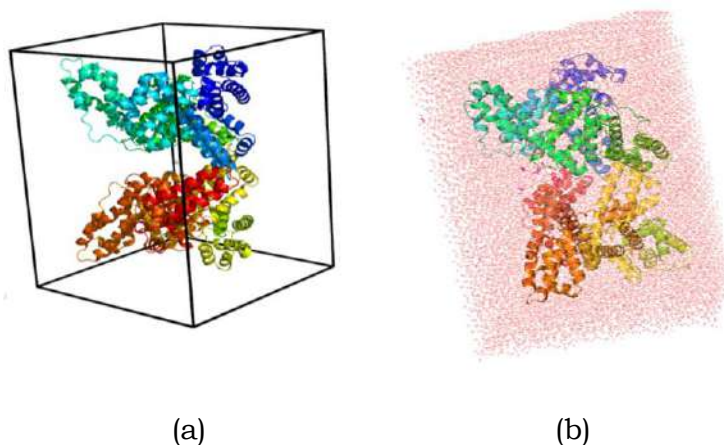
BAB V

KONFORMASI ALBUMIN

Pengaruh air terhadap konformasi protein darah pada orang dengan DMT2 dapat dipelajari secara *in silico*, yaitu pendekatan melalui pemodelan dan simulasi menggunakan program komputer. Perubahan konformasi dari albumin terglikasi ditentukan berdasarkan perubahan RMSD (*Root Mean Square Deviation*) selama waktu tertentu. Perubahan RMSD yang signifikan digunakan sebagai dasar untuk menentukan terjadinya perubahan konformasi albumin dan mencerminkan perubahan fungsi. Plot RMSD dalam rentang waktu pengamatan dapat dibuat dengan fitur "*md analyze*" pada perangkat lunak. Hasil yang diperoleh selanjutnya divisualisasikan dalam bentuk grafik menggunakan piranti lunak pembuat grafik atau lembar kerja seperti LibreOffice dan Excel yang dilengkapi fitur tersebut.

5.1. Prosedur *in silico*

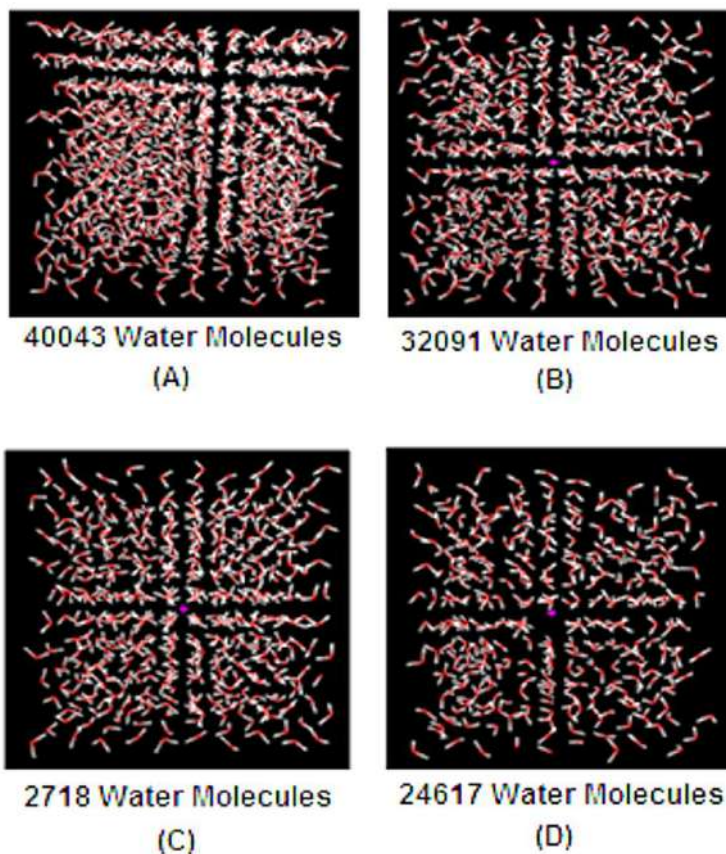
Model protein yang digunakan untuk mempelajari efek pengurangan air terhadap konformasi adalah HSA (*Human Serum Albumin*) dengan pertimbangan kedekatan dengan kondisi fisiologis manusia. Model tiga dimensi protein HSA 2.5 Å yang merupakan hasil *X-Ray Diffraction* (XRD) dengan PDBID: 1AO6 yang didapatkan dari *Protein Data Bank* (sPDB). Model sampel protein yang digunakan dalam simulasi disajikan pada Gambar 5.1.



Gambar 5.1 HSA (a) dan HSA dalam Sistem (b)

1. Simulasi Gromacs

Program dinamika molekuler untuk simulasi protein albumin dalam berbagai konsentrasi air dapat dilakukan dengan menggunakan program tidak berbayar berbasis sumber terbuka yang memiliki performa tinggi *Groningen Machine for Chemical Simulations* (GROMACS) versi 4.5.5. Piranti lunak tersebut dapat dipasang pada berbagai jenis komputer dan sistem operasi, termasuk Linux, Mac, dan Windows. Untuk memberikan gambaran penggunaan program tersebut, dalam kasus ini piranti lunak GROMACS dijalankan pada sistem komputer Intel® Core™ 2 Quad Processor, RAM 2 GB, dan sistem operasi sumber terbuka Linux. Moda *force field* yang digunakan adalah GROMOS96 dengan model molekul air SPC/E. Proses simulasi dilakukan melalui tiga tahapan yaitu; melakukan minimalisasi, ekuilibrasi dan produksi simulasi. Pada tahapan minimalisasi dilakukan persiapan sistem dengan menambahkan molekul air ke dalam sistem *cube* yang telah dibuat. Molekul air dalam simulasi selanjutnya disajikan pada Gambar 5.2.



Keterangan: Jumlah molekul air yang digunakan sebanyak 40043 (normal), 32091 (20% dehidrasi), 27818 (30% dehidrasi), dan 24617 (40 % dehidrasi). Sumber: (Ekowati, 2016)

Gambar 5.2 Jumlah Molekul Air dalam Sistem Simulasi

Tujuan tahapan minimalisasi adalah untuk mendapatkan konformasi albumin yang paling tepat sebelum proses simulasi. Di samping itu juga memperbaiki *bad-contact* antar atom yang terjadi pada struktur. Tahapan ekuilibrasi bertujuan untuk menentukan keseimbangan sistem, pada penelitian ini diinginkan suhu 310 K maka sebelum proses simulasi dimulai harus dipastikan suhu telah stabil. Tahapan terakhir yaitu produksi simulasi, tahapan ini akan

direkam semua pergerakan atom selama waktu yang ditentukan dengan variabel yang berbeda-beda adalah jumlah air. Proses simulasi dilakukan selama 1000 ps.

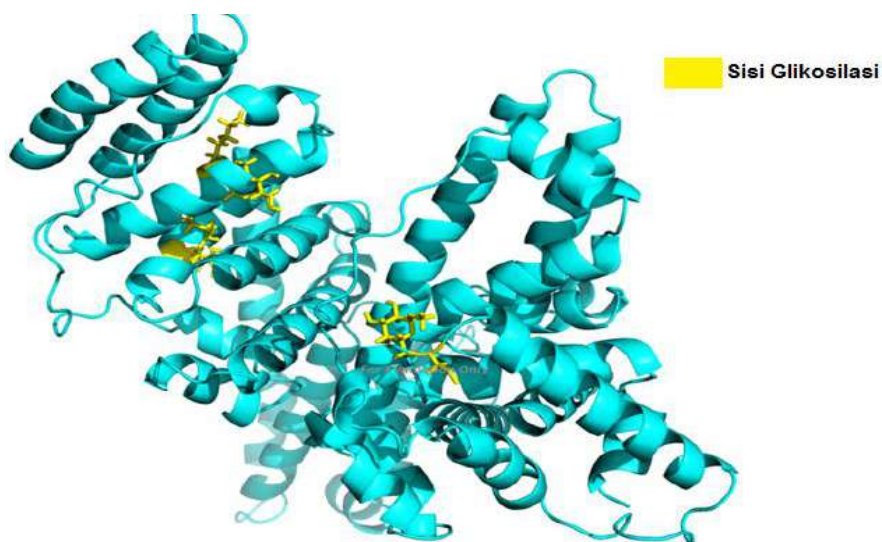
2. Simulasi Menggunakan YASARA

Simulasi dinamika molekuler dilakukan menggunakan program YASARA *structure software package* versi 13.4.21. Program tersebut dipasang pada komputer Intel® Core™ 2 Quad Processor, RAM 2 GB dengan menggunakan sistem operasi Windows 7. Algoritma yang digunakan pada proses simulasi adalah *automatic parametrization*. Algoritma ini memiliki kemampuan menentukan *force field* pada struktur molekul baru, terutama untuk glukosa. *Force field* sistem simulasi dilakukan dengan menggunakan AMBER03, *cut off* 7.86, *cell boundary: periodic, use long range coulomb forces*: (particle-mesh Ewald) Longrange Coulomb. Model air yang digunakan adalah tipe TIP3P. AMBER03 dalam hal ini memiliki kemampuan melakukan simulasi dinamika molekuler dengan sampel protein. AMBER03 telah banyak digunakan sebagai *force field* untuk simulasi protein. Penambahan konsentrasi glukosa (CID 5793) pada sistem simulasi dilakukan secara otomatis dengan cara "*Fill Cell With Object*", dengan menggunakan variasi konsentrasi 5, 11, dan 20 µg/mL. Berdasarkan parameter tersebut, selanjutnya program dijalankan dengan parameter suhu 310 K selama 1250 ps.

3. Tahapan Glikosilasi

Sebelum proses simulasi dimulai, pertama-tama dilakukan persiapan protein albumin (1AO6). Program yang digunakan dalam simulasi ini adalah VEGA ZZ. Pada

tahap awal dilakukan penambahan molekul hidrogen pada struktur protein. Hal ini dilakukan mengingat banyak atom hidrogen yang hilang pada struktur hasil *X-ray diffraction*. Selanjutnya dilakukan normalisasi koordinat, sehingga semua atom albumin dapat divisualisasikan dengan baik. Proses penambahan gugus glukosa dilakukan secara otomatis, yaitu dengan cara menambahkan fragmen *monosaccharide* α -D *glucopyranose* pada ujung sisi yang diinginkan untuk dilakukan glikosilasi. Sisi glikosilasi ditentukan pada 34, 410, 525 karena menurut Arasteh et al., (2014) sisi glikosilasi yang paling sering terjadi adalah pada sisi Arg410, Lys525, dan Cys34. Sisi glikosilasi protein albumin disajikan pada Gambar 5.3.

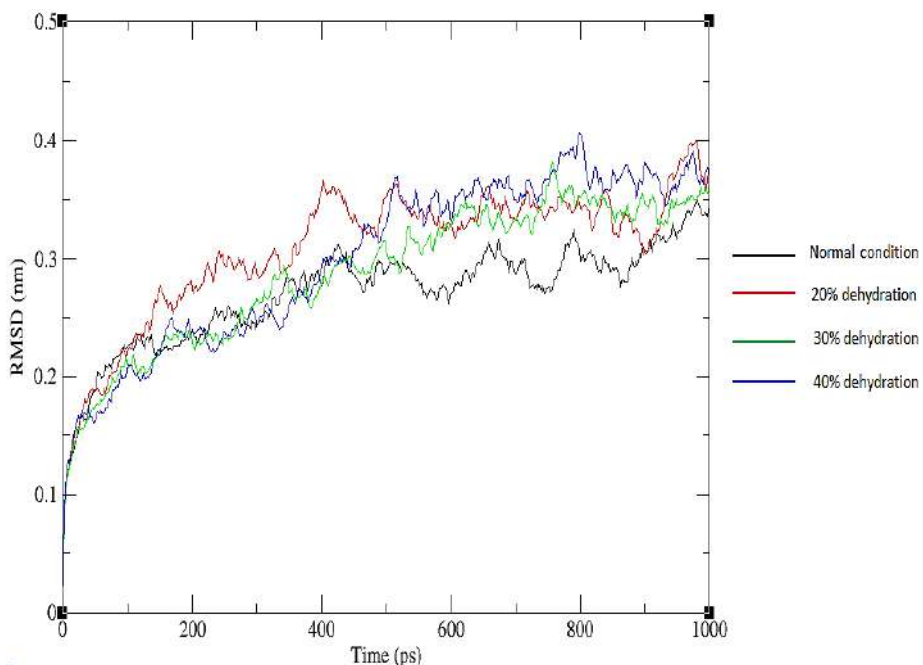


Gambar 5.3 Albumin Terglikasi pada Arg410, Lys525, dan Cys34.

5.2. Efek Dehidrasi

Dinamika albumin normal terjadi pada level air 100%. Pengurangan molekul air menyebabkan perubahan konformasi albumin. Perubahan yang terjadi dapat dilihat dari nilai RMSD yang semakin tinggi seiring dengan peningkatan level dehidrasi. Selain itu pola dinamika perubahan konformasi juga berbeda dengan kondisi normal. Gambar 5.4 menunjukkan bahwa pada level dehidrasi 40% RMSD mengalami perubahan konformasi yang dapat diamati dari pola dinamika molekuler. Akan tetapi perubahan tersebut tidak melebihi 2Å sehingga modifikasi struktur sekunder protein albumin tidak dapat diasumsikan.

RMSD protein albumin dalam keadaan normal berkisar antara 0.2 – 0.25 nm. Peningkatan RMSD terjadi mulai pada 400 ps, selanjutnya sangat fluktuatif. Berbeda dengan kondisi dehidrasi, dalam kondisi pengurangan air 20%, RMSD mengalami perubahan, yaitu mulai dari 0,2 – 0.35 nm. Pada 100ps awal sudah terjadi peningkatan RMS yang fluktuatif. Hal ini menunjukkan bahwa pengurangan air berpengaruh terhadap dinamika albumin. Meskipun demikian pola dinamika masih hampir sama dengan kondisi normal. Hasil simulasi pada kondisi dehidrasi 30% dan 40% terjadi perubahan RMSD mulai dari 0.2 – 0.4 nm. Perubahan RMSD yang sangat signifikan menunjukkan protein mengalami banyak perubahan. Perubahan yang melebihi 2 Å atau 0.2 nm, mengindikasikan banyak ikatan hidrogen yang terputus akibat pergerakan atom yang semakin menjauh. Pada kondisi dehidrasi 30% dan 40% juga menunjukkan pola yang jauh berbeda dengan kondisi normal.



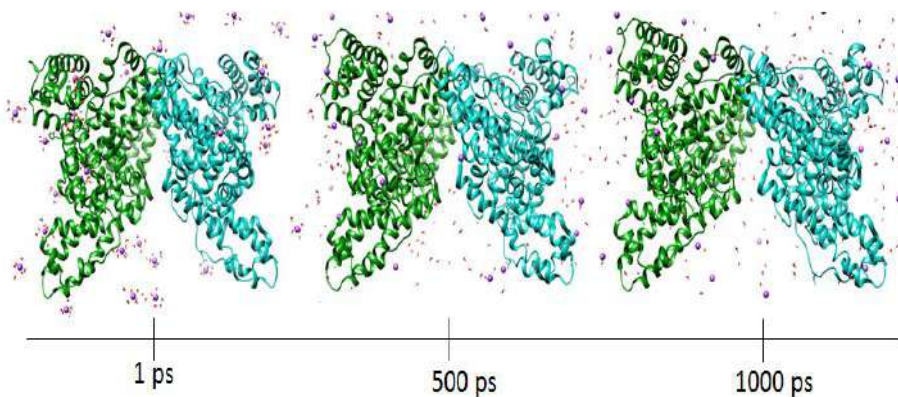
Gambar 5.4 Konformasi HSA Normal dan Terdehidrasi

Sumber: (Ekowati, 2016)

RMSD meningkat drastis pada waktu 450 ps dan 800 ps, yaitu hampir mencapai 0.4 nm. RMSD merupakan nilai statistik dari jarak rata-rata antar atom pada suatu protein. RMSD menggambarkan kestabilan dinamika suatu protein, jika terjadi perubahan RMSD yang signifikan ($> 2 \text{ \AA}$) maka dapat diambil kesimpulan bahwa protein mengalami perubahan konformasi yang menyebabkan ketidakstabilan. Perubahan RMSD yang tinggi juga dapat mempengaruhi struktur sekunder suatu protein.

Jika terjadi perubahan struktur sekunder, maka hal tersebut dapat berpengaruh pada aktivitas protein atau protein mengalami kerusakan yang mengakibatkan kehilangan fungsi sebagaimana mestinya. Perubahan konformasi protein tidak selalu diikuti oleh kerusakan

struktur sekunder. Proses perubahan konformasi pada kondisi dehidrasi 40% diilustrasikan pada Gambar 5.5. Pada dasarnya protein albumin adalah dinamis, dengan pengurangan air 40% mengalami perubahan konformasi seiring bertambahnya waktu dari 1 ps ke 1000 ps, dan tampak pada perubahan pola dinamika molekuler.



Gambar 5.5 Perubahan Konformasi Albumin pada Dehidrasi 40%

Sumber: (Ekowati, 2016)

Albumin mengalami dinamika dalam proses simulasi sampai 1000 ps. Hasil visualisasi albumin menunjukkan tidak adanya kerusakan struktur sekunder akibat pengurangan jumlah air, meskipun dinamikanya cukup berbeda jika dibandingkan dengan kondisi normal. Hal ini menunjukkan bahwa dengan pengurangan air dalam jumlah yang sedikit dapat memberikan pengaruh pada dinamika protein. Oleh karena itu penambahan air dalam darah orang dengan diabetes akan mengembalikan dinamika albumin ke kondisi normal. Dengan demikian, diharapkan albumin dapat berfungsi optimal di dalam plasma darah. Jumlah air yang bertambah akan

berinteraksi dengan molekul albumin atau dengan molekul air yang lain. Semakin banyak interaksi yang terjadi menyebabkan albumin dapat memiliki dinamika yang normal. Keadaan dinamika yang normal berdampak pada penurunan viskositas, sehingga pada gilirannya dapat berfungsi sebagai mediator yang baik.

Konsep dehidrasi menunjukkan keadaan atau proses kehilangan air. Banyak penelitian tentang hubungan antara air dan fungsi fisik tubuh dan mental yang dilakukan dengan membandingkan keadaan normal atau euhidrasi. Euhidrasi merupakan kondisi dimana jumlah cairan tubuh dalam keadaan optimal, sehingga fungsi-fungsi fisiologis berjalan dengan efisien (McDermott dkk., 2017). Rehidrasi biasanya dicapai dengan penyediaan air yang cukup untuk mengatasi kehilangan air. Secara umum, penyediaan air bermanfaat bagi individu yang kekurangan air.

Dalam kondisi fisiologis tertentu air memiliki dinamika yang spesifik. Penambahan sejumlah molekul air tertentu menyebabkan terjadinya interaksi dengan molekul air lainnya atau pembentukan ikatan dengan molekul protein. Interaksi antara molekul air dengan molekul lainnya terjadi karena adanya perbedaan muatan elektron. Hal tersebut akan mengakibatkan pertukaran muatan elektron, baik menerima atau melepas, sehingga dapat berdampak pada perubahan energi untuk membentuk suatu dinamika. Hal tersebut sesuai dengan temuan sebelumnya, dimana perubahan konformasi berhubungan dengan pelepasan dan penerimaan elektron yang ditunjukkan perbedaan nilai RMSD (Parikesit, 2010); (Lehtinen, 2013); (Orsi, 2014).

Selain terkait dengan pelepasan dan penerimaan elektron, perubahan konformasi juga dapat disebabkan

karena perubahan sebaran elektron. Perubahan sebaran elektron dapat menimbulkan gaya tarik menarik dari setiap molekul sehingga terbentuk dinamika. Perubahan konformasi dapat disebabkan oleh ikatan hidrofobik dan hidrofilik albumin. Penambahan air pada daerah yang hidrofobik, akan menjauhi air dan hal ini akan menimbulkan gerakan yang berdampak pada perubahan konformasi albumin. Hal sebaliknya juga akan terjadi pada daerah yang hidrofilik, dengan penambahan air akan mengikat air maka akan timbul gerakan yang berdampak pada perubahan konformasi albumin. Sebaliknya bila albumin kekurangan air, juga mengakibatkan perubahan konformasi, dan perubahan ini bersifat reversibel (Pal & Zewail, 2004); (Ross dkk., 2012); (Morón, 2012).

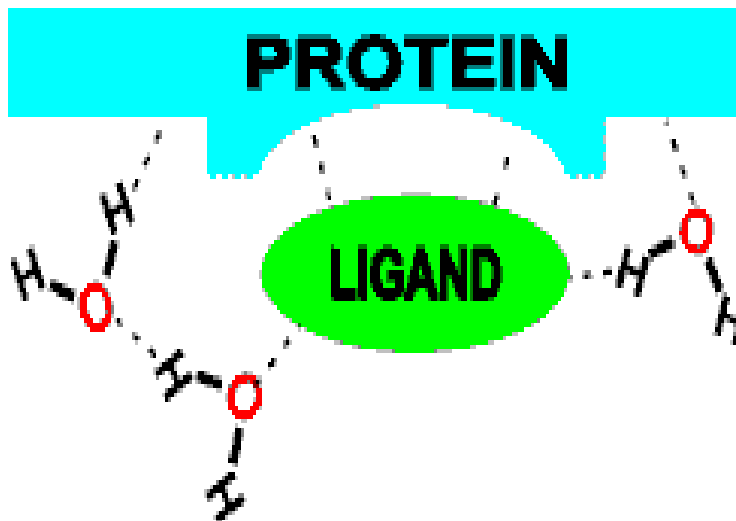
Hasil pengamatan pada 6 mL plasma darah yang ditambah dengan 10 μ L air menunjukkan bahwa penambahan air dalam jumlah sedikit dapat mempengaruhi konformasi protein dalam hal ini adalah albumin. Kondisi ini berhubungan kajian *in silico*, dimana dibuktikan bahwa dengan pengurangan air 20% menunjukkan perubahan konformasi. Dengan kata lain bahwa perubahan jumlah air meski sedikit dapat mempengaruhi dinamika air maupun protein (albumin). Dinamika air maupun albumin berkorelasi dengan viskositas, artinya semakin bertambah dinamika air maka viskositas plasma darah akan menurun.

Hasil simulasi menggunakan skenario peningkatan konsentrasi glukosa menunjukkan bahwa konformasi terjadi dengan semakin tingginya konsentrasi glukosa yang digunakan. Selain itu perubahan sekunder pada struktur protein albumin juga dapat terjadi. Perubahan yang signifikan tersebut akan berdampak terhadap fungsi protein albumin yaitu sebagai mediator obat.

Fungsi utama air dalam tubuh adalah sebagai pembawa zat-zat gizi (karbohidrat, vitamin, mineral), dan sebagai media transportasi pembawa oksigen (O_2) ke dalam sel-sel tubuh. Selain itu, air juga berperan dalam pembuangan produk samping hasil metabolisme seperti karbon dioksida (CO_2) dan senyawa nitrat. Air juga bermanfaat sebagai pelembab jaringan-jaringan tubuh (mata, mulut, dan hidung), pelumas dalam cairan sendi tubuh, katalisator reaksi biologis sel, pelindung organ dan jaringan, serta membantu dalam menjaga tekanan darah dan konsentrasi zat terlarut. Regulasi termal tubuh untuk mendapatkan suhu tubuh tetap berada pada kondisi ideal yaitu $\pm 37^\circ C$ juga memerlukan peran air. Hampir semua metabolisme dalam tubuh membutuhkan air, sehingga kekurangan air memiliki dampak yang sangat. Dehidrasi sekitar 10% dapat menyebabkan gangguan metabolisme yang serius. Pada tingkat yang lebih tinggi, yaitu 20% dapat menyebabkan kematian. Sekalipun ringan, dehidrasi memiliki dampak negatif terhadap kesehatan. Dehidrasi 1.36% pada wanita dewasa berakibat pada memburuknya suasana hati, peningkatan persepsi tentang kesulitan dalam melakukan tugas, munculnya simptom sakit kepala (Armstrong dkk., 2012).

Penelitian lain menunjukkan bahwa dehidrasi ringan antara 1 – 2% mengurangi fungsi kognitif (Riebl & Davy, 2013). Fungsi kognitif digunakan untuk menggambarkan beragam aktivitas individu yang melibatkan kerja otak. Beberapa aktivitas yang melibatkan fungsi kognitif meliputi kemampuan melakukan persepsi, evaluasi, menyimpan, memanipulasi dan mengolah serta menggunakan informasi baik dari unsur internal maupun dari lingkungan sekitar. Informasi internal didapatkan dari pengalaman, ingatan, konsep dan pemikiran (Schmitt dkk., 2005).

Hidrasi air memiliki pengaruh yang besar pada struktur, stabilitas dan aktivitas protein. Aktivitas protein akan terganggu apabila terjadi kekurangan air. Konformasi protein membutuhkan hidrasi lebih besar. Air dengan densitas tinggi mengandung banyak ikatan hidrogen yang lemah. Sedangkan air dengan densitas rendah mengandung banyak ikatan hidrogen yang kuat. Sebagian besar permukaan air bermuatan positif. Pertukaran air dikendalikan oleh paparan dari kelompok pelarut. Semakin besar paparan berhubungan dengan fleksibilitas gerakan rantai protein. (Bellissent-Funel dkk., 2016)



Gambar 5.6 Ikatan Hidrogen dan Protein Sebagai Ligan

Protein memiliki molekul berbentuk globular relatif padat, dimana sela-selanya diisi oleh molekul air. Bukti adanya molekul air dalam kristal protein disimpulkan dari pengamatan yang menunjukkan bahwa protein dalam keadaan kristal memiliki massa jenis lebih rendah dibanding dalam keadaan anhidrous. Jumlah air yang terikat pada permukaan protein ditentukan oleh jumlah

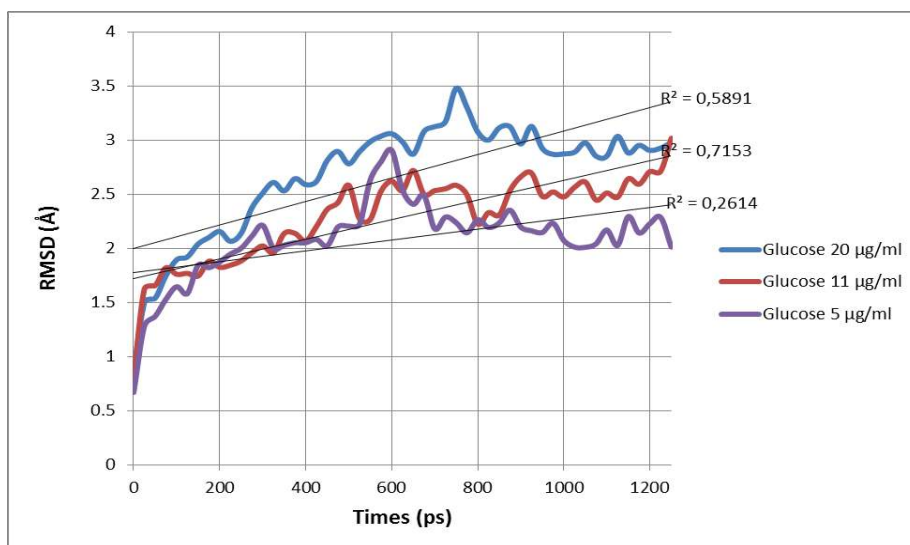
ikatan air pada protein dalam suatu larutan yang mana menjadi tidak dapat digunakan sebagai pelarut elektrolit. Peranan “permukaan air” terhadap stabilitas dan struktur protein dan dikaitkan dengan efek hidrofobik disajikan pada Gambar 5.6. Hampir seluruh makromolekul biologi seperti protein dan DNA berada dalam keadaan tidak aktif saat tidak ada air. Proses hidrasi pada protein atau enzim diperlukan untuk stabilisasi struktur dan fungsinya, khususnya untuk pengenalan sisi spesifik protein. Dehidrasi protein berhubungan dengan hilangnya fungsi fisiologinya.

5.3. Pengaruh Glukosa pada Albumin Terglikasi

Pada individu dengan diabetes melitus, albumin banyak mengalami glikosilasi. Pada umumnya glikosilasi yang terjadi adalah pada tiga jenis asam amino utama yaitu Arg410, Lys525, dan Cys34. Jika proses glikosilasi berlanjut, maka dapat terjadi pada asam amino yang lain. Albumin yang terglykosilasi telah disimulasikan dalam konsentrasi glukosa yang berbeda. Hal tersebut untuk melihat pengaruh penambahan konsentrasi glukosa pada dinamika protein albumin. Hasil simulasi menunjukkan bahwa penambahan konsentrasi glukosa pada albumin terglykasi dapat mempengaruhi perubahan konformasi dan perubahan struktur sekunder dari protein albumin.

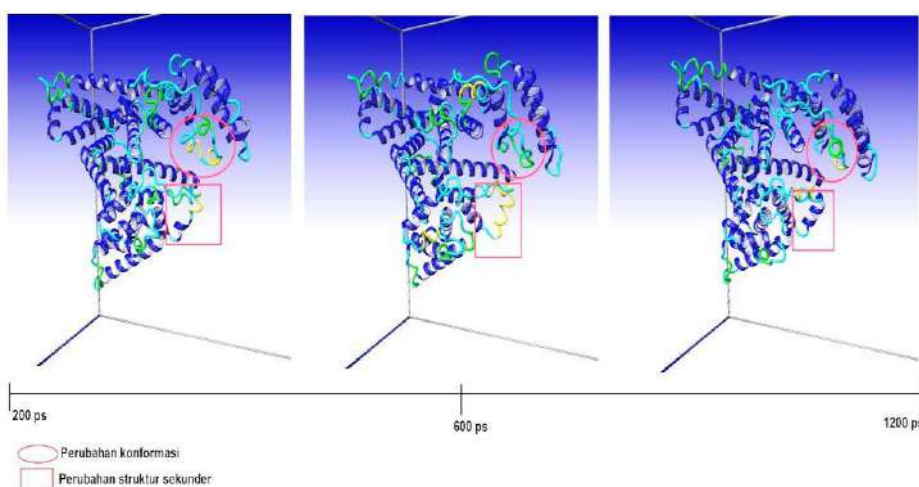
Hasil simulasi menunjukkan bahwa pada penambahan glukosa 5 ug/mL albumin memiliki dinamika yang tinggi dari awal hingga akhir waktu simulasi yang ditunjukkan dengan nilai $R^2 = 0.26$. Perubahan RMSD juga tidak terlalu signifikan mulai dari 2-2.8 Å. Perubahan dinamika protein albumin terjadi pada penambahan konsentrasi glukosa sebesar 11 ug/mL dalam sistem simulasi. Berdasarkan nilai RMSD dapat diketahui bahwa

pada konsentrasi 11 ug/mL terjadi perubahan konformasi yang signifikan, yaitu ditandai dengan $R^2 = 0.71$, yang berarti terjadi peningkatan RMSD seiring dengan bertambahnya waktu. Selain itu pola dinamika protein albumin juga sangat berbeda pada dengan keadaan normal. Pada waktu 800ps terjadi peningkatan RMSD sedangkan pada kondisi normal (5 ug/mL) RMSD mengalami penurunan. Hasil berbeda pada penambahan glukosa sebesar 20 ug/mL, konformasi albumin mengalami peningkatan di awal simulasi mulai pada 200 ps, dan terjadi peningkatan RMSD secara drastis mencapai 3.5 Å pada waktu 780 ps, tetapi selanjutnya albumin relatif statis, salah satu kemungkinan adalah terjadi kerusakan struktur pada albumin yang menyebabkan dinamikanya menjadi cenderung statis Gambar 5.8.



Gambar 5.7. RMSD Protein Albumin Terглиkasi dalam Glukosa

Gambar 5.8 menunjukkan bahwa selama simulasi terjadi perubahan konformasi, selain itu juga ditemukan perubahan struktur sekunder dari bentuk koil menjadi *alpha-helix*. Proses transisi perubahan struktur sekunder ditandai dengan warna kuning pada gambar tersebut. Perubahan struktur sekunder dapat mempengaruhi fungsi dari suatu protein. Nilai RMSD pada albumin terglikasi dengan penambahan konsentrasi glukosa yang berbeda, memberi gambaran bahwa terjadi perubahan konformasi mulai penambahan 11 $\mu\text{g/mL}$.



Gambar 5.8 Perubahan Konformasi Albumin pada

Glukosa 20 $\mu\text{g/mL}$

Hasil analisis energi potensial protein albumin selama simulasi menunjukkan bahwa albumin pada glukosa dengan konsentrasi 11 $\mu\text{g/mL}$ memiliki energi yang lebih rendah, kemudian diikuti oleh konsentrasi yang lebih tinggi, yaitu 20 $\mu\text{g/mL}$ dan pada albumin dengan konsentrasi glukosa 5 $\mu\text{g/mL}$ energi potensial yang paling positif.

BAB VI

PENUTUP

Bagi manusia air merupakan senyawa esensial. Dalam tubuh air berperan sebagai media dalam berbagai reaksi fisiologis. Air juga berperan sebagai media transpor dalam darah, pembuangan sisa metabolisme, regulasi suhu tubuh, serta fungsi-fungsi penting lain. Air memiliki sifat fisik-kimia unik yang berhubungan dengan komponen penyusunnya, yaitu atom H dan O dengan struktur dan bentuk ikatan yang khas. Kebutuhan air yang tidak terpenuhi berakibat pada gangguan homeostasis.

Viskositas darah merupakan salah satu parameter penting dalam menentukan kondisi klinik, terutama pada penyakit metabolik dan pembuluh darah seperti diabetes. Perubahan viskositas darah berhubungan dengan berbagai rangkaian proses fisiologis. Orang dengan DMT2 cenderung memiliki profil darah dengan viskositas yang lebih tinggi dibanding individu tanpa diabetes. Peningkatan WBV dan PV pada DMT2 antara lain berhubungan nyata dengan perubahan pada hematokrit, glukosa darah, osmolaritas, protein plasma, indeks masa tubuh, albumin, globulin, dan glikasi albumin. Induksi air secara *in vitro* dalam kajian ini menunjukkan penurunan viskositas plasma darah baik pada orang dengan DMT2 maupun individu tanpa diabetes.

Studi *in silico* menunjukkan bahwa jumlah molekul air sangat mempengaruhi dinamika protein albumin. Perubahan jumlah molekul air sebesar 20% mampu menyebabkan perubahan konformasi protein albumin. Selain air, dinamika protein albumin yang terglikasi juga dipengaruhi konsentrasi glukosa. Konsentrasi glukosa

sebesar 11 mg/mL menunjukkan bahwa protein mulai mengalami perubahan konformasi dan struktur sekunder yang selanjutnya berakibat pada fungsi protein. Hasil simulasi dinamika molekuler dapat digunakan untuk menjelaskan bahwa penambahan air maupun glukosa pada konsentrasi 5mM, 11mM, dan 20 mM mampu mempengaruhi protein albumin dan plasma darah secara signifikan.

Berdasarkan data-data yang diperoleh dalam kajian ini, penelitian mendatang untuk mempelajari perubahan dinamika protein albumin *in silico* pada kasus diabetes secara lebih detail masih sangat terbuka. Penelitian hendaknya dilakukan dengan menerapkan waktu simulasi yang lebih panjang sehingga mampu menunjukkan dinamika protein secara menyeluruh. Hasil yang didapat selanjutnya dapat menjadi dasar untuk melakukan penelitian *in vivo*.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahmad, J., & Neelofar, Km. (2015). Amadori albumin in diabetic nephropathy. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 19(1), 39. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.146863>
- American Diabetes Association. (2014). Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 37(Supplement_1), S81–S90. <https://doi.org/10.2337/dc14-S081>
- American Diabetes Association. (2018). Medication. Diambil 15 Juli 2018, dari <http://www.diabetes.org/living-with-diabetes/treatment-and-care/medication/>
- Anon. (2016, Juni 27). 15.1: Structure of Water. Diambil 12 Februari 2025, dari [https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Introductory_Chemistry/Introductory_Chemistry_\(CK-12\)/15%3A_Water/15.01%3A_Structure_of_Water](https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Introductory_Chemistry/Introductory_Chemistry_(CK-12)/15%3A_Water/15.01%3A_Structure_of_Water)
- Arasteh, A., Farahi, S., Habibi-Rezaei, M., & Moosavi-Movahedi, A. A. (2014). Glycated albumin: an overview of the in vitro models of an in vivo potential disease marker. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, 13, 1–9.
- Armstrong, L. E., Ganio, M. S., Casa, D. J., Lee, E. C., McDermott, B. P., Klau, J. F., ... Lieberman, H. R. (2012). Mild Dehydration Affects Mood in Healthy Young Women,. *The Journal of Nutrition*, 142(2), 382–388. <https://doi.org/10.3945/jn.111.142000>
- Asgary, S., Parkhideh, S., Solhpour, A., Madani, H., Mahzouni, P., & Rahimi, P. (2008). Effect of

- Ethanollic Extract of *Juglans regia* L. on Blood Sugar in Diabetes-Induced Rats. *Journal of Medicinal Food*, 11(3), 533–538.
<https://doi.org/10.1089/jmf.2007.0611>
- Bashan, N., Kovsan, J., Kachko, I., Ovadia, H., & Rudich, A. (2009). Positive and Negative Regulation of Insulin Signaling by Reactive Oxygen and Nitrogen Species. *Physiological Reviews*, 89(1), 27–71.
<https://doi.org/10.1152/physrev.00014.2008>
- Baskurt, O. K., Yalcin, O., & Meiselman, H. J. (2004). Hemorheology and vascular control mechanisms. *Clinical hemorheology and microcirculation*, 30, 169–178.
- Baynest, H. W. (2015). Classification, Pathophysiology, Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. *Journal of Diabetes & Metabolism*, 06(05).
<https://doi.org/10.4172/2155-6156.1000541>
- Bellissent-Funel, M.-C., Hassanali, A., Havenith, M., Henchman, R., Pohl, P., Sterpone, F., ... Garcia, A. E. (2016). Water Determines the Structure and Dynamics of Proteins. *Chemical Reviews*, 116(13), 7673–7697.
<https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00664>
- Biga, L. M., Bronson, S., Dawson, S., Harwell, A., Hopkins, R., Kaufmann, J., ... others. (2019). CHAPTER 18. THE CARDIOVASCULAR SYSTEM: BLOOD. Dalam *Anatomy & Physiology*. OpenStax/Oregon State University.
- Blanco, A., & Blanco, G. (2017). Water. Dalam *Medical Biochemistry* (hlm. 5–19). Elsevier.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803550-4.00002-1>

- Brass, B. J., Abelev, Z., Liao, E. P., & Poretsky, L. (2010). Endocrine Pancreas. Dalam L. Poretsky (Ed.), *Principles of Diabetes Mellitus* (hlm. 37–55). Boston, MA: Springer US. https://doi.org/10.1007/978-0-387-09841-8_3
- Brust, M., Schaefer, C., Doerr, R., Pan, L., Garcia, M., Arratia, P., & Wagner, C. (2013). Rheology of human blood plasma: Viscoelastic versus Newtonian behavior. *Physical review letters*, 110(7), 078305.
- Carroll, H. A., Davis, M. G., & Papadaki, A. (2015). Higher plain water intake is associated with lower type 2 diabetes risk: a cross-sectional study in humans. *Nutrition Research*, 35(10), 865–872. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2015.06.015>
- Ceriello, A. (2006). Oxidative stress and diabetes-associated complications. *Endocrine Practice*, 12, 60–62. <https://doi.org/10.4158/ep.12.s1.60>
- Chaplin. (2022). Hydrogen Bonding in Water. Diambil 16 Desember 2024, dari https://water.lsbu.ac.uk/water/water_hydrogen_bonding.html
- Chaplin, M. (2015). Water and Science. Dalam *Water and Science* (hlm. 546–560).
- Chen, P., & Rogers, M. A. (2019). Encyclopedia of Food Chemistry: Water. Dalam *Encyclopedia of Food Chemistry* (hlm. 297–304). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100596-5.21578-3>
- Cho, Y. Il, & Cho, D. J. (2011). Hemorheology and microvascular disorders. *Korean Circulation Journal*, 41, 287–295. <https://doi.org/10.4070/kcj.2011.41.6.287>

- Cho, Y. I., & Jung, J. M. (2014). New method of hematocrit correction of whole blood viscosity. *International Communications in Heat and Mass Transfer*, 57, 221–227.
<https://doi.org/10.1016/j.icheatmasstransfer.2014.07.024>
- Cho, Y. I., Mooney, M. P., & Cho, D. J. (2008). Hemorheological disorders in diabetes mellitus. *Journal of diabetes science and technology*, 2(6), 1130–1138.
- Cho, Y.-I., & Cho, D. J. (2011). Hemorheology and microvascular disorders. *Korean circulation journal*, 41(6), 287–295.
- Cowan, A. Q., Cho, D. J., & Rosenson, R. S. (2012). Importance of blood rheology in the pathophysiology of atherothrombosis. *Cardiovascular drugs and therapy*, 26, 339–348.
- da Rocha Fernandes, J., Ogurtsova, K., Linnenkamp, U., Guariguata, L., Seuring, T., Zhang, P., ... Makaroff, L. E. (2016). IDF Diabetes Atlas estimates of 2014 global health expenditures on diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 117, 48–54.
<https://doi.org/10.1016/j.diabres.2016.04.016>
- deMan, J. M., Finley, J. W., Hurst, W. J., & Lee, C. Y. (2018). *Principles of Food Chemistry*. Cham: Springer International Publishing.
<https://doi.org/10.1007/978-3-319-63607-8>
- Dilara Magsood Aliyeva, Sabina Anvar Mashadiyeva-Bayramova, Adil Allahyar Bayramov, & Elshad Abuzar Novruzov. (2023). The physiological and biochemical effects of diabetes on the body. *World Journal of Advanced Research and Reviews*, 18(2),

- 1314–1316.
<https://doi.org/10.30574/wjarr.2023.18.2.0904>
- Drews, G., Krippeit-Drews, P., & Düfer, M. (2010). Oxidative stress and beta-cell dysfunction. *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*, 460(4), 703–718. <https://doi.org/10.1007/s00424-010-0862-9>
- Ekowati, R. (2016). Molecular Dynamics Simulation for Revealing the Role of Water Molecules on Conformational Change of Human Serum Albumin, 8(3).
- Furusyo, N., & Hayashi, J. (2013). Glycated albumin and diabetes mellitus. *Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects*, 1830(12), 5509–5514. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2013.05.010>
- Guthrie, D. W., & Guthrie, R. A. (2009). *Management of diabetes mellitus: a guide to the pattern approach* (6th ed). New York: Springer Pub. Co.
- Hamlin, S. K., & Benedik, P. S. (2014). Basic Concepts of Hemorheology in Microvascular Hemodynamics. *Critical Care Nursing Clinics of North America*, 26(3), 337–344.
<https://doi.org/10.1016/j.ccell.2014.04.005>
- Han, K., Ma, S., Sun, J., Xu, M., Qi, X., Wang, S., ... Li, X. (2023). In silico modeling of patient-specific blood rheology in type 2 diabetes mellitus. *Biophysical Journal*, 122(8), 1445–1458. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2023.03.010>
- Holt, R., & Goldstein, B. (2010). The Aims of Diabetes Care. Dalam R. Holt, C. Cockram, A. Flyvbjerg, & B. Goldstein (Ed.), *Textbook of Diabetes* (4th ed., hlm. 323–333). Wiley Blackwell.

- Hosseini, A., Shafiee-Nick, R., & Ghorbani, A. (2015). Pancreatic beta cell protection/regeneration with phytotherapy. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 51(1), 1–16. <https://doi.org/10.1590/S1984-82502015000100001>
- Hu, Y., Wang, J., Zeng, S., Chen, M., Zou, G., Li, Y., ... Xu, J. (2022). Association Between Serum Albumin Levels and Diabetic Peripheral Neuropathy Among Patients with Type 2 Diabetes: Effect Modification of Body Mass Index. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy, Volume 15*, 527–534. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S347349>
- Hull, R. L., & Kahn, S. E. (2015). Pancreatic morphology in normal and diabetic states. Dalam *International Textbook of Diabetes Mellitus* (hlm. 69–81). Wiley Blackwell.
- IDF. (2017). *IDF Diabetes Atlas* (8th ed.). Brussels. Diambil dari <http://www.diabetesatlas.org>
- IDF. (2021). *IDF Diabetes Atlas* (10th ed.). Belgium: International Diabetes Federation. Diambil dari <https://www.diabetesatlas.org>
- Johnson, E. C., Bardis, C. N., Jansen, L. T., Adams, J. D., Kirkland, T. W., & Kavouras, S. A. (2017). Reduced water intake deteriorates glucose regulation in patients with type 2 diabetes. *Nutrition Research*, 43, 25–32. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2017.05.004>
- Jones, P. M., & Persaud, S. J. (2016). Islet Function and Insulin Secretion. Dalam *Textbook of Diabetes* (hlm. 87–102). John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/9781118924853.ch6>

- Késmárky, G., Kenyeres, P., Rábai, M., & Tóth, K. (2008). Plasma viscosity: A forgotten variable. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, 39(1–4), 243–246. <https://doi.org/10.3233/CH-2008-1088>
- Kunutsor, S. K., Khan, H., & Laukkanen, J. A. (2015). Serum albumin concentration and incident type 2 diabetes risk: new findings from a population-based cohort study. *Diabetologia*, 58(5), 961–967. <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3520-0>
- Lehtinen, J. (2013). *In vitro , in vivo , and in silico investigations of polymer and lipid based nanocarriers for drug and gene delivery.*
- Magliano, D. J., Zimmet, P., & Shaw, J. E. (2015). Classification of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. Dalam R. A. DeFronzo, E. Ferrannini, P. Zimmet, & K. G. M. M. Alberti (Ed.), *International Textbook of Diabetes Mellitus* (hlm. 1–16). Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/9781118387658.ch1>
- Maitra, A. (2015). The Endocrine System. Dalam V. Kumar, A. Abbas, & J. Aster (Ed.), *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease* (9th ed., hlm. 1073–1139). Philadelphia: Esevier.
- Marik, P. E. (2011). Hemodynamic parameters to guide fluid therapy. *Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine*, 11(1), 102–112. <https://doi.org/10.1111/j.1778-428X.2010.01133.x>
- McDermott, B. P., Anderson, S. A., Armstrong, L. E., Casa, D. J., Chevront, S. N., Cooper, L., ... Roberts, W. O. (2017). National Athletic Trainers' Association Position Statement: Fluid Replacement for the

- Physically Active. *Journal of Athletic Training*, 52(9), 877–895. <https://doi.org/10.4085/1062-6050-52.9.02>
- Mohan, H. (2015). *Textbook of pathology*.
- Morón, M. C. (2012). Water dynamics on the surface of the protein barstar. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 14, 15393. <https://doi.org/10.1039/c2cp41702b>
- Nakao, A., Toyoda, Y., Sharma, P., Evans, M., & Guthrie, N. (2010). Effectiveness of hydrogen rich water on antioxidant status of subjects with potential metabolic syndrome—an open label pilot study. *Journal of clinical biochemistry and nutrition*, 46(2), 140–149.
- Nasri, H., Shirzad, H., Baradaran, A., & Rafieian-kopaei, M. (2015). Antioxidant plants and diabetes mellitus. *Journal of Research in Medical Sciences*, 20(5), 491–502. <https://doi.org/10.4103/1735-1995.163977>
- Niedowicz, D. M., & Daleke, D. L. (2005). The role of oxidative stress in diabetic complications. *Cell Biochemistry and Biophysics*, 43, 42.
- Opapa, E. (2004). Role of Oxidative Stress in the Etiology of Type 2 Diabetes and the Effect of Antioxidant Supplementation on Glycemic Control, 52(1), 19–23.
- Orsi, M. (2014). Molecular dynamics simulation of humic substances. *Chemical and Biological Technologies in Agriculture*, 1, 10. <https://doi.org/10.1186/s40538-014-0010-4>
- Pal, S. K., & Zewail, A. H. (2004). Dynamics of water in biological recognition. *Chemical Reviews*, 104(4), 2099–2124.

- Pandey, K. B., Mishra, N., & Rizvi, S. I. (2010). Protein oxidation biomarkers in plasma of type 2 diabetic patients. *Clinical Biochemistry*, 43(4–5), 508–511. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2009.11.011>
- Parikesit, a. (2010). The Role of Bioinformatics in Protein-Protein Interaction Study. *Sigma Journal of Science and Technology*, 13, 1–7.
- Pollack, G. H. (2010). Fourth Annual Conference on the Physics, Chemistry and Biology of Water. *WATER: A Multidisciplinary Research Journal*, 2(Suppl 1), 1–45.
- R Core Team. (2023). *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing. Diambil dari <https://www.R-project.org/>
- Reinhart, W. H. (2001). Molecular biology and self-regulatory mechanisms of blood viscosity: a review. *Biorheology*, 38(2–3), 203–212.
- Richards, R. S., & Nwose, E. U. (2010). Blood viscosity at different stages of diabetes pathogenesis. *British Journal of Biomedical Science*, 67(2), 67–70. <https://doi.org/10.1080/09674845.2010.11730293>
- Riebl, S. K., & Davy, B. M. (2013). The Hydration Equation: Update on Water Balance and Cognitive Performance. *ACSM'S Health & Fitness Journal*, 17(6), 21–28. <https://doi.org/10.1249/FIT.0b013e3182a9570f>
- Rochette, L., Zeller, M., Cottin, Y., & Vergely, C. (2014). Diabetes, oxidative stress and therapeutic strategies. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, 1840(9), 2709–2729. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2014.05.017>
- Ross, G. a., Morris, G. M., & Biggin, P. C. (2012). Rapid and accurate prediction and scoring of water

- molecules in protein binding sites. *PLoS ONE*, 7(3), 1–13.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0032036>
- Ruszkowska-Ciastek, B., Sokup, A., Wernik, T., Ruprecht, Z., Góralczyk, B., Góralczyk, K., ... Rość, D. (2015). Effect of uncontrolled hyperglycemia on levels of adhesion molecules in patients with diabetes mellitus type 2. *Journal of Zhejiang University SCIENCE B*, 16(5), 355–361.
<https://doi.org/10.1631/jzus.B1400218>
- Saisho, Y. (2014). Glycemic Variability and Oxidative Stress: A Link between Diabetes and Cardiovascular Disease? *International Journal of Molecular Sciences*, 15(Cvd), 18381–18406.
<https://doi.org/10.3390/ijms151018381>
- Schmitt, J. A. J., Benton, D., & Kallus, K. W. (2005). General methodological considerations for the assessment of nutritional influences on human cognitive functions. *European Journal of Nutrition*, 44(8), 459–464. <https://doi.org/10.1007/s00394-005-0585-4>
- Shane-McWhorter, L. (2009). *The American Diabetes Association guide to herbs and nutritional supplements: what you need to know from aloe to zinc*. Alexandria: American Diabetes Association.
- Sherwood, L. (2010). *Human physiology: from cells to systems* (7th ed). Australia; United States: Brooks/Cole, Cengage Learning.
- Shin, A., Connolly, S., & Kabytaev, K. (2023). Protein glycation in diabetes mellitus. Dalam *Advances in Clinical Chemistry* (Vol. 113, hlm. 101–156). Elsevier.
<https://doi.org/10.1016/bs.acc.2022.11.003>

- Shirahata, S., Hamasaki, T., & Teruya, K. (2012). Advanced research on the health benefit of reduced water. *Trends in Food Science & Technology*, 23(2), 124–131.
<https://doi.org/10.1016/j.tifs.2011.10.009>
- Stanaway, S. E. R. S., & Gill, G. V. (2000). Protein glycosylation in diabetes mellitus: biochemical and clinical considerations. *Practical Diabetes International*, 17(1), 21–25.
[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1528-252X\(200001\)17:1<21::AID-PDI4>3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/(SICI)1528-252X(200001)17:1<21::AID-PDI4>3.0.CO;2-5)
- Stoner, L., Young, J. M., Fryer, S., & Sabatier, M. J. (2012). The importance of velocity acceleration to flow-mediated dilation. *International Journal of Vascular Medicine*, 2012.
<https://doi.org/10.1155/2012/589213>
- Tamariz, L. J., Young, J. H., Pankow, J. S., Yeh, H.-C., Schmidt, M. I., Astor, B., & Brancati, F. L. (2008). Blood Viscosity and Hematocrit as Risk Factors for Type 2 Diabetes Mellitus: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *American Journal of Epidemiology*, 168, 1153–1160.
<https://doi.org/10.1093/aje/kwn243>
- Ullah, A., Khan, A., & Khan, I. (2016). Diabetes mellitus and oxidative stress—A concise review. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 24(5), 547–553.
<https://doi.org/10.1016/j.jsps.2015.03.013>
- Victor, V. M. (2014). Mitochondrial Oxidative Stress in Diabetes. Dalam *Diabetes: Oxidative Stress and Dietary Antioxidants* (hlm. 41–49). Elsevier.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-405885-9.00005-X>

- Vijayaratnam, P. R., O'Brien, C. C., Reizes, J. A., Barber, T. J., & Edelman, E. R. (2015). The impact of blood rheology on drug transport in stented arteries: steady simulations. *PloS one*, 10(6), e0128178.
- Wang, Y., Miao, X., Sun, J., & Cai, L. (2016). Oxidative Stress in Diabetes: Molecular Basis for Diet Supplementation. Dalam *Molecular Nutrition and Diabetes* (hlm. 65–72). Elsevier.
- WHO. (1999). *Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications* (Report of a WHO Consultation). Geneva.
- Wu, X., & Garvey, W. T. (2010). Insulin Action. Dalam *Textbook of Diabetes* (hlm. 104–125). John Wiley & Sons, Ltd.
<https://doi.org/10.1002/9781444324808.ch7>
- Xavier, A., & Srividhya, N. (2014). “ Synthesis and Study of Schiff base Ligands ,” 7(11), 6–15.
- Yaswir, R., & Ferawati, I. (2012). Fisiologi dan Gangguan Keseimbangan Natrium , Kalium dan Klorida serta Pemeriksaan Laboratorium. *Fk.Unand*, 1(2), 80–85.
- Zeece, M. (2020). Chemical properties of water and pH. Dalam *Introduction to the Chemistry of Food* (hlm. 1–36). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809434-1.00001-3>
- Zhong, D., Pal, S. K., & Zewail, A. H. (2011). Biological water: A critique. *Chemical Physics Letters*, 503(1–3), 1–11.

GLOSARIUM

Albumin terglifikasi	: Albumin yang berikatan dengan glukosa yang dihasilkan dari reaksi glikasi antara gugus amin dari protein albumin dengan gugus karboksil glukosa.
Deformabilitas	: Perubahan bentuk sel darah karena stimulasi dari luar sel
Dehidrasi	: Penurunan kandungan air dalam sistem sel tubuh. Penyebab dehidrasi dalam tubuh: pengeluaran keringat, pernafasan, muntah, diare, dan urine berlebihan akibat penggunaan senyawa diuretik.
Glikolisis	: Pembentukan ikatan molekul karbohidrat sederhana dengan makromolekul seperti protein dan lemak
Globulin	: Jenis protein selain albumin, termasuk di dalamnya adalah imunoglobulin, lipo-protein, dan protein pembeku.
Hematokrit	: Perbandingan total volume sel darah merah dan total volume darah. Hematokrit dapat digunakan sebagai ukuran volume darah yang bersirkulasi, jika nilainya tinggi mengindikasikan dehidrasi.
Hemoreologi	: Ilmu yang mempelajari tentang reologi darah

Hidrofilik	: Sifat yang berhubungan dengan kemampuan mendekati molekul air
Hidrofobik	: Sifat yang berhubungan dengan kecenderungan menjauhi molekul air atau tidak larut dalam air
Homeostasis	: Mekanisme pengaturan yang dilakukan secara mandiri untuk mempertahankan keseimbangan sebagai respons terhadap kondisi lingkungan.
Ikatan kovalen	: Jenis ikatan kimia antara dua atom yang ditandai dengan penggunaan pasangan elektron secara bersama.
<i>In silico</i>	: Metode komputasi untuk menjelaskan suatu fenomena biologis berdasarkan data-data biologi, pengetahuan, dan integrasi model matematika serta visualisasi komputer
<i>In vitro</i>	: Dari bahasa Latin “in glass”, prosedur eksperimen yang dilakukan di luar organisme hidup
Konformasi	: Gerakan atom pada suatu molekul albumin dalam simulasi <i>in silico</i> yang diukur dengan nilai RMSD
Neuropati diabetik	: Kerusakan syaraf pada individu dengan diabetes dengan gejala seperti nyeri, penurunan sensitivitas rasa pada kaki, gangguan sistem pencernaan, pembuluh darah, jantung, dan saluran kencing.
Osmolaritas	: Unit konsentrasi untuk menyatakan

	keadaan osmotik bentuk campuran
Perfusi	: Proses dimana darah mengalami oksigenasi ke paru dan mengalami re-oksigenasi
Pre-diabetes	: Keadaan dimana glukosa darah berada di atas normal, namun masih dibawah batas nilai diagnosa diabetes. Istilah ini semakna dengan hiperglikemia non-diabetik dan hiperglikemia intermediate.
Reologi	: Ilmu yang mempelajari tentang sifat aliran darah
Sel- β	: Jenis sel dalam pankreas yang memproduksi, menyimpan, dan mengeluarkan insulin
Viskositas	: Viskositas cairan merupakan ketahanan terhadap deformasi pada tingkat tertentu. Viskositas merupakan ukuran gaya gesek internal antara lapisan fluida yang berdekatan yang bergerak. Viskositas suatu fluida yang rendah menunjukkan pergerakan dari fluida yang lebih cepat.

BIOGRAFI PENULIS



Dr. Ekowati Retnaningtyas, S.Kp., M.Kes, Lahir di Malang pada tanggal 6 Januari 1964, menyelesaikan pendidikan program DIII Keperawatan di Politeknik Kesehatan Kemenkes Malang, S1 Program Studi Ilmu Keperawatan Fakultas Kedokteran Universitas Padjajaran, S2 bidang Ilmu Biomedik di Universitas Brawijaya. Program Doktor Ilmu Kedokteran di universitas yang sama ia selesaikan pada tahun 2016. Saat ini aktif sebagai Dosen di program studi Teknologi Bank Darah Politeknik Kesehatan Kemenkes Malang. Ia aktif melakukan penelitian dan publikasi ilmiah dan juga merupakan pemegang beberapa paten.

MONOGRAF PERAN AIR DALAM VISKOSITAS DAN KONFORMASI PROTEIN DARAH DIABETES MELITUS

Peningkatan prevalensi diabetes baik secara nasional maupun global sampai pada angka yang menimbulkan kekawatiran. Jumlah orang dewasa dengan diabetes di Indonesia berdasarkan data terkini adalah 19,5 juta, meningkat dari jumlah 10,3 juta di tahun 2017. Data tersebut menempatkan Indonesia pada posisi lima besar negara dengan diabetes terbanyak di dunia. Biaya kesehatan terkait diabetes sebesar USD 1.7 juta per tahun. Data-data tersebut menunjukkan perlunya penanganan yang tepat agar kesehatan orang dengan diabetes dapat dijaga dan tetap produktif. Salah satu upaya untuk itu adalah dengan memperhatikan viskositas darah.

Viskositas darah merupakan parameter kesehatan penting untuk diabetes. Peningkatan viskositas darah berhubungan dengan perubahan hematokrit, glukosa, osmolaritas, protein plasma, indeks masa tubuh, albumin, globulin, dan glikasi albumin. Buku ini menjelaskan bahwa penurunan viskositas plasma darah pada diabetes dapat diinisiasi dengan induksi air. Prosedur *in silico* menunjukkan bahwa perubahan jumlah molekul air sebesar 20% mampu menyebabkan perubahan konformasi protein albumin pada diabetes.

Protein mulai mengalami perubahan konformasi dan struktur sekunder pada konsentrasi gula 11 mg/mL, yang selanjutnya dapat mempengaruhi fungsi protein. Hasil simulasi dinamika molekuler yang dipaparkan dalam buku ini menjelaskan bahwa penambahan air maupun glukosa 5mM, 11mM, dan 20mM dapat berpengaruh pada protein albumin dan plasma darah secara signifikan. Kajian mendatang terkait dengan efek induksi air pada konformasi protein dapat dipelajari secara lebih detail dengan menggunakan waktu simulasi yang lebih panjang.



NUHA MEDIKA
Anggota IKAPI
numed.id

