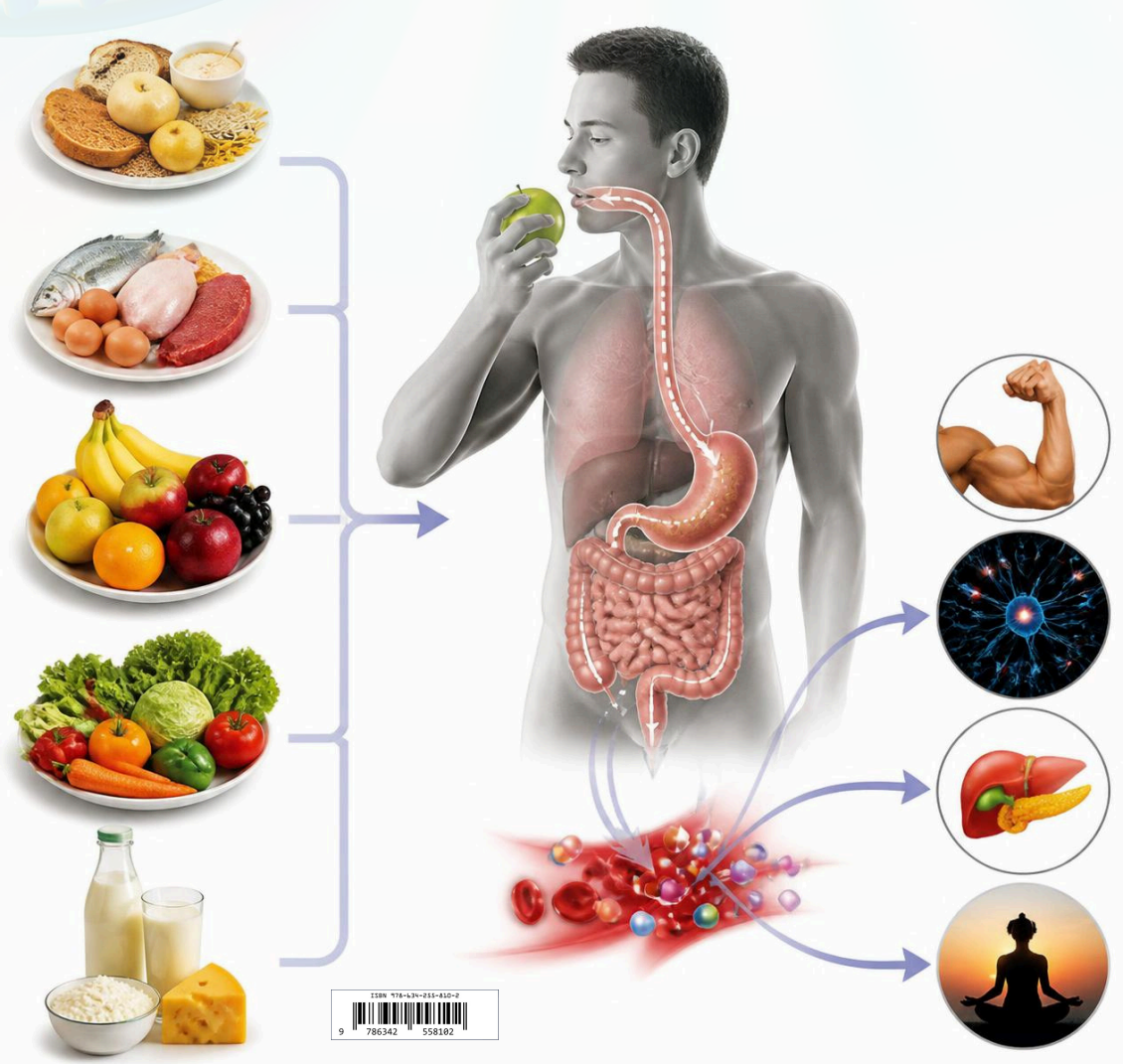
TIM PENULIS :
- Triagung Yuliyana
- Hastin Dyah Kusumawardani
- Siti Wahyuningsih
- Taufiq Hidayat
- Irma Nuraeni
- Kurniati Dwi Utami
- Farida Nailufar

Get Press Indonesia

METABOLISME ENERGI DAN ZAT GIZI MAKRO DALAM PERSPEKTIF GIZI DAN DIETETIK



ISBN 978-634-215-810-2
9 786342 558102

METABOLISME ENERGI DAN ZAT GIZI MAKRO DALAM PERSPEKTIF GIZI DAN DIETETIK

Triagung Yuliyana
Hastin Dyah Kusumawardani
Siti Wahyuningsih
Taufiq Hidayat
Irma Nuraeni
Kurniati Dwi Utami
Farida Nailufar

GET PRESS INDONESIA

METABOLISME ENERGI DAN ZAT GIZI MAKRO DALAM PERSPEKTIF GIZI DAN DIETETIK

Penulis :
Triagung Yuliyana
Hastin Dyah Kusumawardani
Siti Wahyuningsih
Taufiq Hidayat
Irma Nuraeni
Kurniati Dwi Utami
Farida Nailufar

ISBN : 978-634-255-810-2

Editor :. Dr. Oktavianis, M.Biomed.
Penyunting : Ilda Melisa., Amd.Kep
Desain Sampul dan Tata Letak : Atyka Trianisa, S.Pd

Penerbit : GET PRESS INDONESIA
Anggota IKAPI No. 033/SBA/2022

Redaksi :
Jln. Palarik Air Pacah No 26 Kel. Air Pacah
Kec. Koto Tangah Kota Padang Sumatera Barat
Website : www. getpress.co.id
Email : adm.getpress@gmail.com

Cetakan pertama, Oktober 2026

Hak cipta dilindungi undang-undang
Dilarang memperbanyak karya tulis ini dalam bentuk dan dengan cara apapun tanpa izin tertulis dari penerbit.

KATA PENGANTAR

Segala Puji dan syukur atas kehadirat Allah SWT dalam segala kesempatan. Sholawat beriring salam dan doa kita sampaikan kepada Nabi Muhammad SAW. Alhamdulillah atas Rahmat dan Karunia-Nya penulis telah menyelesaikan Buku Metabolisme Energi Dan Zat Gizi Makro Dalam Perspektif Gizi Dan Dietetik ini.

Buku Ini Membahas : Konsep Dasar Metabolisme, Energi Biologis, ATP, dan Keseimbangan Energi, Pencernaan dan Absorpsi Zat Gizi Makro, Metabolisme Karbohidrat, Metabolisme Lemak, Regulasi Hormonal dalam Metabolisme Energi, Gangguan dan Kelainan Metabolisme Energi.

Proses penulisan buku ini berhasil diselesaikan atas kerjasama tim penulis. Demi kualitas yang lebih baik dan kepuasan para pembaca, saran dan masukan yang membangun dari pembaca sangat kami harapkan.

Penulis ucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah mendukung dalam penyelesaian buku ini. Terutama pihak yang telah membantu terbitnya buku ini dan telah mempercayakan mendorong, dan menginisiasi terbitnya buku ini. Semoga buku ini dapat bermanfaat bagi masyarakat Indonesia.

Padang, September 2026

Penulis

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR ..... **i**
DAFTAR ISI ..... **ii**
DAFTAR TABEL .....
DAFTAR GAMBAR .....
BAB 1 KONSEP DASAR METABOLISME **1**
1.1 Pengertian dan Ruang Lingkup Metabolisme 1
1.1.1 Sejarah Perkembangan Konsep Metabolisme 2
1.1.2 Definisi Metabolisme 3
1.1.3 Homeostasis Metabolik 5
1.2 Sistem Metabolisme pada Tubuh Manusia 6
1.2.1 Sel sebagai Unit Metabolisme 7
1.2.2 Sel sebagai Unit Metabolisme 8
1.2.3 Organel Sel dalam Metabolisme 9
1.2.4 Mitokondria sebagai Pusat Metabolisme Energi 10
1.2.5 Hati sebagai Pusat Regulasi Metabolisme 11
1.2.6 Otot Rangka sebagai Pengguna Energi Terbesar 12
1.2.7 Jaringan Adiposa sebagai Organ Penyimpanan dan Endokrin 13
1.2.8 Otak sebagai Pusat Pengaturan Metabolisme 14
1.2.9 Ginjal sebagai Pengatur Homeostasis dan Metabolisme 15
1.3 Jalur Reaksi Metabolik dan Prinsip Dasarnya 16
1.3.1 Karakteristik dan Klasifikasi Jalur Metabolik 17
1.3.2 Metabolit 19
1.3.3 Jalur Linear 20
1.3.4 Jalur Siklik 20
1.3.5 Jalur Bercabang 21
1.3.6 Reaksi Reversibel dan Irreversibel 22
1.4 Peran Enzim dalam Proses Metabolisme 23
1.4.1 Struktur dan Komponen Enzim 24
1.4.2 Mekanisme Kerja Enzim 25
1.4.3 Kofaktor dan Gugus Prostetik 26
1.4.4 Koenzim 27
1.4.5 Faktor yang Memengaruhi Aktivitas Enzim 28
1.4.6 Inhibitor Enzim 29

1.4.7 Enzim dalam Metabolisme Manusia 31
DAFTAR PUSTAKA 33
BAB 2 ENERGI BIOLOGIS, ATP, DAN KESEIMBANGAN ENERGI 35
2.1 Energi Biologis 36
2.1.1 ATP dan Metabolisme energi 39
2.1.2 Keseimbangan Energi 44
2.1.3 Integrasi Metabolisme Karbohidrat, Lipid, Dan Protein Dalam Homeostasis Energi 47
2.2 Penutup 54
DAFTAR PUSTAKA 55
BAB 3 PENCERNAAN DAN ABSORPSI ZAT GIZI MAKRO 57
3.1 Pencernaan dan Absorpsi Karbohidrat 57
3.1.1 Pencernaan Karbohidrat 58
3.1.2 Absorpsi Karbohidrat 60
3.2 Pencernaan dan Absorpsi Lemak 61
3.2.1 Pencernaan Lemak 61
3.2.2 Absorpsi Lemak 62
3.3 Pencernaan dan Absorpsi Protein 63
3.3.1 Pencernaan Protein 63
3.3.2 Absorpsi Protein 65
DAFTAR PUSTAKA 66
BAB 4 METABOLISME KARBOHIDRAT 69
4.1 Etimologi dan Klasifikasi Karbohidrat 70
4.1.1 Etimologi 70
4.1.2 Klasifikasi Karbohidrat 70
4.1.3 Penamaan Karbohidrat Berdasarkan Gugus Fungsi 71
4.1.4 Fosfat, Pirofosfat dan Gugus Fosforil 72
4.2 Metabolisme Glukosa 73
4.2.1 Glikolisis 74
4.2.2 Oksidasi Piruvat 78
4.2.3 Siklus Krebs 82
4.2.4 Rantai Transpor Elektron 85
DAFTAR PUSTAKA 91
BAB 5 METABOLISME LEMAK 93
5.1 Pencernaan, Absorpsi, dan Transport Lemak 94

5.1.1 Pencernaan Lemak 94
5.1.2 Absorpsi Lemak 96
5.1.3 Transport Melalui Lipoprotein 97
5.2 Katabolisme Lemak 99
5.2.1 Lipolisis 99
5.2.2 β-Oksidasi asam lemak 99
5.3 Anabolisme lemak 100
5.3.1 Sintesis asam lemak (lipogenesis) 101
5.3.2 Sintesis trigliserida 102
5.3.3 Sintesis kolesterol 104
5.4 Regulasi Metabolisme Lemak 104
5.5 Gangguan Metabolisme Lemak 105
DAFTAR PUSTAKA 106
BAB 6 REGULASI HORMONAL DALAM METABOLISME ENERGI 109
6.1 Konsep Dasar Metabolisme Energi dan Homeostasis 110
6.1.1 Sumber dan Jalur Metabolisme Energi 110
6.1.2 Anabolisme dan Katabolisme sebagai Dua Sisi Mata Uang 111
6.1.3 Homeostasis Energi sebagai Tujuan Akhir 112
6.2 Sistem Endokrin dan Mekanisme Kerja Hormon dalam Metabolisme 112
6.2.1 Sumbu Hipotalamus-Hipofisis sebagai Pusat Kendali 112
6.2.2 Mekanisme Kerja Hormon pada Sel Target 113
6.3 Insulin sebagai Hormon Anabolik Utama 113
6.3.1 Sekresi dan Regulasi Insulin 113
6.3.2 Efek Metabolik Insulin 114
6.4 Glukagon dan Peran Kontraregulatornya 115
6.4.1 Sekresi Glukagon 115
6.4.2 Efek Metabolik Glukagon 115
6.5 Hormon Tiroid dan Pengaturan Laju Metabolisme Basal 117
6.5.1 Sintesis dan Sekresi Hormon Tiroid 117
6.5.2 Peran Hormon Tiroid dalam Metabolisme Energi 117
6.6 Hormon Adrenal: Kortisol dan Katekolamin 118
6.6.1 Kortisol dan Respons terhadap Stres Metabolik 118

6.6.2 Katekolamin dan Respons Cepat terhadap Kebutuhan Energi Mendadak 118
6.7 Hormon Pertumbuhan dan Insulin-like Growth Factor-1 119
6.7.1 Sekresi dan Karakteristik Growth Hormone 119
6.7.2 Efek Metabolik Growth Hormone 119
6.8 Leptin, Ghrelin, dan Regulasi Keseimbangan Energi Jangka Panjang 120
6.8.1 Leptin sebagai Sinyal Cadangan Energi 120
6.8.2 Ghrelin sebagai Sinyal Rasa Lapar 120
6.9 Interaksi Hormonal pada Berbagai Kondisi Fisiologis 121
6.9.1 Kondisi Pasca Makan 121
6.9.2 Kondisi Puasa dan Antarwaktu Makan 121
6.9.3 Kondisi Aktivitas Fisik atau Olahraga 121
6.10 Gangguan Regulasi Hormonal: Resistensi Insulin, Obesitas, dan Sindrom Metabolik 122
6.10.1 Resistensi Insulin 122
6.10.2 Obesitas sebagai Gangguan Regulasi Energi 123
6.10.3 Sindrom Metabolik 123
6.11 Peran Asupan Gizi dalam Modulasi Regulasi Hormonal 124
6.11.1 Komposisi dan Distribusi Makronutrien 124
6.11.2 Pola dan Waktu Makan 124
6.11.3 Implikasi Praktis bagi Asuhan Gizi 125
6.12 Regulasi Hormonal pada Kondisi Fisiologis Khusus 125
6.12.1 Kehamilan dan Resistensi Insulin Fisiologis 125
6.12.2 Laktasi dan Peran Prolaktin dalam Mobilisasi Energi 126
6.12.3 Penuaan dan Pergeseran Sensitivitas Hormonal 127
6.13 Hormon Inkretin dan Peran Mikrobiota Usus dalam Regulasi Energi 127
6.13.1 Hormon Inkretin: GLP-1 dan GIP 127
6.13.2 Mikrobiota Usus sebagai Modulator Hormonal 128
6.14 Rangkuman 129
DAFTAR PUSTAKA 131

BAB 7 GANGGUAN DAN KELAINAN METABOLISME ENERGI 133
7.1 Gangguan Regulasi Metabolisme Energi dan Kaitannya dengan Berbagai Penyakit 134
7.1.1 Penyakit Neurodegeneratif 135
7.1.2 Kondisi Kardiovaskular 137
7.1.3 Penyakit Metabolik 141
7.1.4 Gangguan Autoimun 146
7.1.5 Kanker 147
7.2 Disfungsi Mitokondria : Hubungan antara Berbagai Gangguan dalam Tubuh 148
7.3 Implikasi Bagi Ilmu Gizi 150
DAFTAR PUSTAKA 154
BIODATA PENULIS

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1. Karbohidrat Berdasarkan Jumlah Atom Karbon dan Gugus Fungsinya 72
Tabel 4.2. Koenzim yang Berperan dalam Rantai Transpor Elektron dan Fungsiny a86
Tabel 4.3. Komponen dan Fungsi Kompleks Enzim dalam Rantai Transpor Elektron (ETC) 87
Tabel 6.1. Ringkasan Efek Insulin pada Berbagai Jaringan Target 115
Tabel 6.2. Perbandingan Profil Hormonal pada Kondisi Pasca Makan dan Puasa 122
Tabel 6.3. Perbandingan Karakteristik Hormon Inkretin GLP-1 dan GIP 129

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.1. Keterkaitan Jalur Anabolisme dan Katabolisme....3
Gambar 1.2. Saluran gastrointestinal manusia....4
Gambar 1.3. Fungsi utama hati dalam metabolisme....12
Gambar 2.1. Transfer energi terarah yang terjadi dalam sel hidup ketika nutrisi (pembawa hidrogen) tersedia secara bebas....37
Gambar 2.2. Jalur Metabolisme....42
Gambar 2.3. Metabolisme Karbohidrat....48
Gambar 2.4. Metabolisme Lemak....52
Gambar 3.1. Transporter yang terlibat dalam proses absorpsi monosakarida dalam usus halus....61
Gambar 4.1. Investasi dan Pembentukan ATP dalam Glikolisis....75
Gambar 4.2. Reaksi Bersih Glikolisis....78
Gambar 5.1. Proses Pencernaan, Absorpsi, dan Transport Lemak....94
Gambar 5.2. Jalur Metabolisme Lemak menjadi Energi....100
Gambar 5.3. Hidrolisis Lemak....102
Gambar 5.4. Biosintesis Trigliserida....103
Gambar 6.1. Mekanisme Umpan Balik Negatif Insulin-Glukagon dalam Homeostasis Glukosa Darah....116
Gambar 7.1. Perubahan Metabolisme Energ....i135

BAB 1
KONSEP DASAR METABOLISME

1.1 Pengertian dan Ruang Lingkup Metabolisme

Metabolisme merupakan salah satu konsep dasar dalam ilmu biokimia dan ilmu gizi yang menjelaskan bagaimana organisme hidup memperoleh, mengubah, menyimpan, dan menggunakan energi untuk mempertahankan kehidupan. Pemahaman mengenai metabolisme menjadi landasan penting dalam menjelaskan hubungan antara zat gizi yang dikonsumsi dengan berbagai proses fisiologis tubuh, mulai dari pertumbuhan, perbaikan jaringan, reproduksi, hingga adaptasi terhadap perubahan lingkungan. Oleh karena itu, metabolisme tidak hanya dipelajari sebagai rangkaian reaksi kimia di tingkat sel, tetapi juga sebagai proses biologis yang melibatkan koordinasi antarorgan dan sistem regulasi tubuh (Judge & Dodd, 2020; Murray et al., 2012).

Dalam ilmu gizi, ruang lingkup metabolisme mencakup seluruh perjalanan zat gizi sejak dikonsumsi hingga dimanfaatkan oleh sel tubuh. Karbohidrat, protein, dan lemak mengalami proses pencernaan, absorpsi, transportasi, penyimpanan, dan transformasi melalui berbagai jalur metabolik sebelum digunakan sebagai sumber energi, bahan pembangun jaringan, maupun molekul pengatur berbagai fungsi fisiologis. Seluruh proses tersebut berlangsung secara terintegrasi melalui kerja enzim, hormon, serta organ-organ metabolik seperti hati, otot rangka, pankreas, dan jaringan adiposa. Gangguan pada salah satu komponen tersebut dapat memengaruhi keseimbangan metabolisme dan meningkatkan risiko terjadinya berbagai penyakit metabolik (Alamri, 2018;Gropper et al., 2012; Murray et al., 2012)

Pemahaman mengenai metabolisme terus berkembang seiring kemajuan ilmu pengetahuan. Jika pada awalnya metabolisme hanya dipandang sebagai kumpulan reaksi biokimia, saat ini metabolisme dipahami sebagai suatu sistem biologis yang dinamis, adaptif, dan

dipengaruhi oleh faktor genetik, lingkungan, pola makan, aktivitas fisik, serta mikrobiota usus. Perkembangan tersebut menjadi dasar lahirnya berbagai pendekatan baru dalam ilmu gizi, termasuk konsep precision nutrition dan personalized nutrition, yang bertujuan memberikan rekomendasi gizi sesuai karakteristik biologis setiap individu (Fan & Pedersen, 2021; Nicholson et al., 2012; Ordovas et al., 2018; Pontzer et al., 2021; Smith et al., 2018; Zeisel, 2020).

1.1.1 Sejarah Perkembangan Konsep Metabolisme

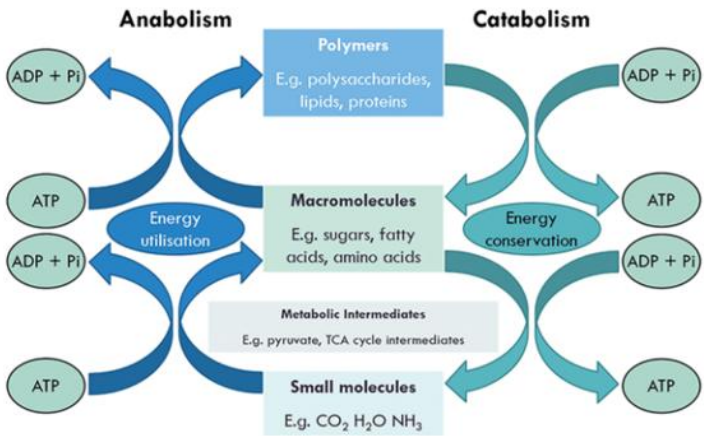
Konsep metabolisme mengalami perkembangan yang panjang. Pada awalnya, berbagai proses kehidupan dijelaskan melalui teori vitalisme yang menganggap bahwa reaksi kimia dalam organisme hidup hanya dapat terjadi karena adanya vital force atau gaya hidup. Pandangan tersebut berubah setelah Friedrich Wöhler berhasil mensintesis urea dari senyawa anorganik pada tahun 1828, yang menunjukkan bahwa senyawa organik dapat dibentuk melalui hukum kimia yang sama seperti senyawa anorganik. Penemuan ini menjadi salah satu tonggak lahirnya biokimia modern (Judge & Dodd, 2020; Murray et al., 2012).

Perkembangan berikutnya ditandai oleh penemuan Eduard Buchner mengenai fermentasi menggunakan ekstrak ragi tanpa sel hidup, yang membuktikan bahwa reaksi metabolik dikatalisis oleh enzim. Selanjutnya, Hans Krebs bersama Kurt Henseleit berhasil menjelaskan siklus urea pada tahun 1932 dan kemudian mendeskripsikan siklus asam sitrat pada tahun 1937. Penemuan-penemuan tersebut menjadi dasar pemahaman mengenai bagaimana zat gizi dioksidasi untuk menghasilkan energi yang diperlukan sel (Judge & Dodd, 2020; Murray et al., 2012).

Memasuki abad ke-21, penelitian metabolisme berkembang menuju pendekatan biologi sistem (*systems biology*). Integrasi teknologi genomik, metabolomik, dan nutrigenomik memungkinkan pemahaman yang lebih komprehensif mengenai hubungan antara gen, lingkungan, mikrobiota usus, dan metabolisme. Perkembangan ini menjadi dasar lahirnya konsep precision nutrition dan personalized nutrition, yaitu pendekatan gizi yang mempertimbangkan karakteristik biologis individu dalam penyusunan rekomendasi diet (Fan & Pedersen, 2021; Ordovas et al., 2018; Sanz et al., 2025).

1.1.2 Definisi Metabolisme

Metabolisme berasal dari istilah Yunani metabolē yang berarti "perubahan" atau "transformasi". Dalam biologi dan biokimia, metabolisme didefinisikan sebagai keseluruhan reaksi kimia yang berlangsung secara terkoordinasi di dalam sel organisme hidup untuk memperoleh, mengubah, menyimpan, dan menggunakan energi guna mempertahankan kehidupan. Metabolisme bukan merupakan suatu reaksi tunggal, melainkan jaringan jalur metabolik yang saling terhubung dan dikatalisis oleh enzim sehingga setiap reaksi berlangsung secara efisien dan teratur. Jalur-jalur metabolik tersebut bersifat sangat konservatif secara evolusioner sehingga banyak mekanisme metabolisme dasar yang ditemukan pada manusia juga dijumpai pada tumbuhan, jamur, maupun bakteri (Judge & Dodd, 2020; Murray et al., 2012).

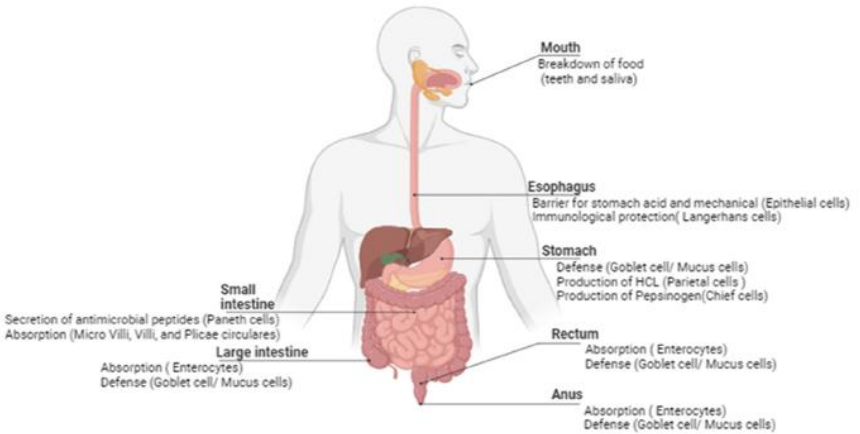


Gambar 1.1. Keterkaitan Jalur Anabolisme dan Katabolisme (Sumber: Judge & Dodd, 2020)

Secara umum, metabolisme tersusun atas tiga kelompok jalur utama, yaitu katabolisme, anabolisme, dan jalur amfibolik. Katabolisme merupakan proses pemecahan molekul kompleks menjadi molekul yang lebih sederhana disertai pelepasan energi yang kemudian disimpan dalam bentuk adenosin trifosfat (ATP). Sebaliknya, anabolisme merupakan proses biosintesis yang memanfaatkan energi untuk membentuk molekul kompleks seperti

protein, lipid, dan asam nukleat. Di antara kedua jalur tersebut terdapat jalur amfibolik, yaitu jalur yang berfungsi baik dalam proses katabolik maupun anabolik. Salah satu contohnya adalah siklus asam sitrat (*citric acid cycle* atau siklus Krebs), yang selain menghasilkan energi juga menyediakan senyawa antara untuk berbagai proses biosintesis (Moldakozhayev & Gladyshev, 2023).

Dalam ilmu gizi, metabolisme mencakup seluruh proses yang menghubungkan konsumsi zat gizi dengan fungsi fisiologis tubuh. Setelah dikonsumsi, karbohidrat, protein, dan lemak mengalami pencernaan, absorpsi, transportasi, penyimpanan, dan transformasi sebelum dimanfaatkan sebagai sumber energi maupun bahan penyusun jaringan. Seluruh proses tersebut berlangsung secara terintegrasi sehingga mampu mempertahankan keseimbangan fungsi tubuh (homeostasis) (Gropper et al., 2012; Murray et al., 2012).



Gambar 1.2. Saluran gastrointestinal manusia
(Sumber: Mathur et al., 2026)

Proses metabolisme berlangsung melalui koordinasi berbagai organ. Hati berfungsi sebagai pusat pengaturan metabolisme dan distribusi zat gizi, otot rangka merupakan pengguna energi terbesar terutama selama aktivitas fisik, sedangkan jaringan adiposa berfungsi sebagai tempat penyimpanan energi sekaligus organ endokrin yang menghasilkan berbagai adipokin untuk mengatur keseimbangan energi tubuh. Seluruh organ tersebut bekerja secara

terpadu melalui regulasi hormonal dan saraf sehingga metabolisme dapat berlangsung secara optimal (Alamri, 2018; Kershaw & Flier, 2004; Moldakozhayev & Gladyshev, 2023).

Metabolisme juga memiliki sifat adaptif melalui mekanisme fleksibilitas metabolik (*metabolic flexibility*), yaitu kemampuan tubuh untuk beralih menggunakan glukosa atau asam lemak sebagai sumber energi sesuai kondisi fisiologis. Sebaliknya, penurunan fleksibilitas metabolik (*metabolic inflexibility*) diketahui berhubungan dengan obesitas, resistensi insulin, sindrom metabolik, dan diabetes melitus tipe 2. Oleh karena itu, pemahaman mengenai metabolisme menjadi dasar dalam penentuan kebutuhan zat gizi, penyusunan terapi gizi medis, serta pengembangan strategi pencegahan penyakit kronis melalui intervensi gizi yang tepat ((Fan & Pedersen, 2021; Ordovas et al., 2018; Smith et al., 2018; Zeisel, 2020).

1.1.3 Homeostasis Metabolik

Homeostasis metabolik merupakan kemampuan tubuh untuk mempertahankan kestabilan lingkungan internal melalui pengaturan berbagai jalur metabolisme yang berlangsung secara terkoordinasi. Konsep ini berawal dari gagasan milieu intérieur yang dikemukakan oleh Claude Bernard pada pertengahan abad ke-19, yang menyatakan bahwa kelangsungan hidup organisme bergantung pada kemampuan mempertahankan kondisi lingkungan internal yang relatif konstan. Konsep tersebut kemudian dikembangkan oleh Walter B. Cannon melalui istilah homeostasis, yaitu kemampuan tubuh untuk mempertahankan keseimbangan fisiologis melalui mekanisme regulasi yang dinamis dalam menghadapi perubahan lingkungan maupun kebutuhan metabolik (Judge & Dodd, 2020; Murray et al., 2012).

Pengaturan homeostasis metabolik melibatkan koordinasi yang kompleks antara sistem saraf dan sistem endokrin sebagai mekanisme komunikasi antarsel. Berbagai hormon, seperti insulin, glukagon, kortisol, dan katekolamin, bekerja bersama sistem saraf otonom untuk mengatur jalur metabolisme sehingga kadar glukosa darah, asam amino, asam lemak, suhu tubuh, keseimbangan cairan, elektrolit, serta keseimbangan asam-basa tetap berada dalam

rentang fisiologis. Proses tersebut melibatkan berbagai organ metabolik utama, antara lain hati, pankreas, otot rangka, jaringan adiposa, dan ginjal, yang saling berinteraksi untuk mempertahankan homeostasis tubuh (Alamri, 2018;Murray et al., 2012).

Apabila mekanisme homeostasis terganggu, kemampuan tubuh dalam mempertahankan keseimbangan metabolik akan menurun sehingga meningkatkan risiko terjadinya berbagai penyakit metabolik. Gangguan regulasi hormon, penurunan sensitivitas insulin, maupun disfungsi organ metabolik dapat menyebabkan hiperglikemia, dislipidemia, obesitas, sindrom metabolik, hingga diabetes melitus tipe 2. Oleh karena itu, homeostasis metabolik merupakan salah satu konsep utama dalam memahami hubungan antara metabolisme normal dan perkembangan penyakit metabolik (Judge & Dodd, 2020; Smith et al., 2018).

1.2 Sistem Metabolisme pada Tubuh Manusia

Metabolisme merupakan proses biologis yang berlangsung secara terintegrasi mulai dari tingkat molekul, organel, sel, jaringan, hingga sistem organ. Setiap tingkat organisasi memiliki peran yang saling melengkapi dalam mempertahankan kehidupan, menghasilkan energi, serta menjaga homeostasis tubuh. Meskipun reaksi metabolik terjadi di dalam sel, keberhasilan metabolisme bergantung pada koordinasi antarsel, antarjaringan, dan antarorgan melalui regulasi sistem saraf dan sistem endokrin. Integrasi tersebut memungkinkan tubuh menyesuaikan penggunaan zat gizi sesuai dengan perubahan kondisi fisiologis, seperti setelah makan, selama puasa, maupun saat melakukan aktivitas fisik (Judge & Dodd, 2020; Murray et al., 2012).

Pada tingkat sistem organ, metabolisme melibatkan kerja sama berbagai organ metabolik. Hati berfungsi sebagai pusat pengaturan metabolisme dengan mengendalikan distribusi glukosa, lipid, dan asam amino serta melakukan detoksifikasi berbagai senyawa. Otot rangka merupakan pengguna energi terbesar selama aktivitas fisik dan menjadi cadangan protein tubuh, sedangkan jaringan adiposa berfungsi sebagai tempat penyimpanan energi sekaligus organ endokrin yang menghasilkan adipokin untuk mengatur

keseimbangan energi. Selain itu, otak dan eritrosit memiliki kebutuhan glukosa yang tinggi untuk mempertahankan fungsi fisiologisnya, sedangkan ginjal berperan dalam glukoneogenesis, keseimbangan cairan, elektrolit, dan ekskresi hasil akhir metabolisme. Seluruh organ tersebut bekerja secara terpadu melalui regulasi hormonal sehingga kebutuhan energi setiap jaringan dapat dipenuhi secara optimal (Alamri, 2018; Kershaw & Flier, 2004; Murray et al., 2012).

1.2.1 Sel sebagai Unit Metabolisme

Metabolisme merupakan proses biologis yang berlangsung secara terintegrasi mulai dari tingkat molekul, organel, sel, jaringan, hingga sistem organ. Setiap tingkat organisasi memiliki peran yang saling melengkapi dalam mempertahankan kehidupan, menghasilkan energi, serta menjaga homeostasis tubuh. Meskipun reaksi metabolik terjadi di dalam sel, keberhasilan metabolisme bergantung pada koordinasi antarsel, antarjaringan, dan antarorgan melalui regulasi sistem saraf dan sistem endokrin. Integrasi tersebut memungkinkan tubuh menyesuaikan penggunaan zat gizi sesuai dengan perubahan kondisi fisiologis, seperti setelah makan, selama puasa, maupun saat melakukan aktivitas fisik (Judge & Dodd, 2020; Murray et al., 2012).

Pada tingkat sistem organ, metabolisme melibatkan kerja sama berbagai organ metabolik. Hati berfungsi sebagai pusat pengaturan metabolisme dengan mengendalikan distribusi glukosa, lipid, dan asam amino serta melakukan detoksifikasi berbagai senyawa. Otot rangka merupakan pengguna energi terbesar selama aktivitas fisik dan menjadi cadangan protein tubuh, sedangkan jaringan adiposa berfungsi sebagai tempat penyimpanan energi sekaligus organ endokrin yang menghasilkan adipokin untuk mengatur keseimbangan energi. Selain itu, otak dan eritrosit memiliki kebutuhan glukosa yang tinggi untuk mempertahankan fungsi fisiologisnya, sedangkan ginjal berperan dalam glukoneogenesis, keseimbangan cairan, elektrolit, dan ekskresi hasil akhir metabolisme. Seluruh organ tersebut bekerja secara terpadu melalui regulasi hormonal sehingga kebutuhan energi setiap jaringan dapat dipenuhi secara optimal (Alamri, 2018; Kershaw & Flier, 2004; Murray et al., 2012).

1.2.2 Sel sebagai Unit Metabolisme

Sel merupakan unit struktural dan fungsional terkecil penyusun makhluk hidup sekaligus tempat berlangsungnya seluruh reaksi metabolisme. Setiap sel memiliki seperangkat enzim dan organel yang memungkinkan terjadinya berbagai jalur metabolik secara efisien. Organisasi metabolisme di dalam sel dilakukan melalui kompartementalisasi organel sehingga setiap reaksi berlangsung pada lokasi yang sesuai dan tidak saling mengganggu. Pengaturan tersebut meningkatkan efisiensi metabolisme sekaligus mencegah terjadinya futile cycle, yaitu berlangsungnya dua jalur metabolik yang berlawanan secara bersamaan tanpa menghasilkan manfaat fisiologis (Judge & Dodd, 2020; Murray et al., 2012).

Mitokondria dikenal sebagai pusat produksi energi sel karena menjadi lokasi berlangsungnya siklus asam sitrat, oksidasi asam lemak, serta fosforilasi oksidatif yang menghasilkan sebagian besar ATP. Sebaliknya, sitoplasma merupakan tempat berlangsungnya glikolisis, jalur pentosa fosfat, serta sebagian besar proses sintesis asam lemak. Organel lain, seperti retikulum endoplasma, aparatus Golgi, dan lisosom, juga berperan dalam sintesis, modifikasi, transport, dan degradasi berbagai biomolekul sehingga mendukung kelangsungan metabolisme sel secara keseluruhan (Murray et al., 2012; Judge & Dodd, 2020).

Walaupun seluruh sel memiliki mekanisme metabolisme dasar yang serupa, setiap jenis sel menunjukkan spesialisasi sesuai dengan fungsinya. Hepatosit memiliki kelengkapan enzim metabolik yang memungkinkan terjadinya glikogenesis, glikogenolisis, glukoneogenesis, sintesis lipid, dan detoksifikasi. Sel otot lebih berorientasi pada produksi ATP untuk kontraksi melalui pemanfaatan glikogen dan oksidasi asam lemak. Neuron bergantung terutama pada glukosa sebagai sumber energi utama dan hanya memanfaatkan badan keton pada kondisi puasa yang berkepanjangan, sedangkan eritrosit memperoleh energi sepenuhnya melalui glikolisis anaerob karena tidak memiliki mitokondria (Gropper et al., 2012; Murray et al., 2012).

Aktivitas metabolisme sel dikendalikan oleh berbagai mekanisme regulasi, baik melalui enzim, hormon, maupun sensor energi intraseluler. Protein kinase seperti AMP-activated protein

kinase (AMPK) berfungsi mendeteksi penurunan cadangan energi sel melalui perubahan rasio ATP terhadap AMP, sedangkan keluarga protein sirtuin (SIRT) berperan sebagai sensor status metabolik yang bergantung pada kadar NAD^+. Kedua sistem tersebut membantu sel menyesuaikan jalur metabolisme terhadap perubahan ketersediaan energi dan nutrisi sehingga fungsi sel dan homeostasis organisme tetap terpelihara (Judge & Dodd, 2020; Smith et al., 2018).

1.2.3 Organel Sel dalam Metabolisme

Metabolisme seluler tidak berlangsung dalam satu ruang tunggal, melainkan terbagi ke dalam berbagai organel yang memiliki fungsi spesifik. Kompartementalisasi ini memungkinkan berbagai reaksi biokimia berlangsung secara efisien, terkoordinasi, dan terhindar dari interferensi antarjalur metabolik yang berlawanan. Selain meningkatkan efisiensi reaksi, pemisahan lokasi metabolisme juga mempermudah regulasi enzimatik dan menjaga keseimbangan metabolisme sel secara keseluruhan (Murray et al., 2012; Nelson & Cox, 2021).

Nukleus berfungsi sebagai pusat penyimpanan materi genetik (DNA) sekaligus mengatur ekspresi gen yang mengendalikan sintesis enzim dan protein regulator metabolisme. Di luar nukleus, sitoplasma atau sitosol menjadi lokasi berlangsungnya berbagai jalur metabolisme penting, seperti glikolisis, jalur pentosa fosfat, serta tahap awal sintesis asam lemak. Retikulum endoplasma kasar berperan dalam sintesis protein melalui ribosom yang melekat pada permukaannya, sedangkan retikulum endoplasma halus berfungsi dalam sintesis lipid, metabolisme kolesterol, pemanjangan rantai asam lemak, serta detoksifikasi berbagai senyawa asing (*xenobiotics*) (Murray et al., 2012; Nelson & Cox, 2021).

Aparatus Golgi bertanggung jawab terhadap modifikasi pascatranslasi, seperti glikosilasi protein, serta pengemasan dan distribusi protein maupun lipid menuju lokasi fungsionalnya. Lisosom mengandung berbagai enzim hidrolitik yang berfungsi mendegradasi makromolekul dan mendaur ulang komponen sel melalui proses autofagi. Sementara itu, peroksisom berperan dalam oksidasi asam lemak rantai sangat panjang (*very long-chain fatty acids*) serta menetralisasi hidrogen peroksida melalui aktivitas enzim

katalase. Seluruh organel tersebut bekerja secara terpadu untuk mempertahankan efisiensi metabolisme sel (Murray et al., 2012; Nelson & Cox, 2021).

1.2.4 Mitokondria sebagai Pusat Metabolisme Energi

Mitokondria dikenal sebagai pusat metabolisme energi sel karena merupakan lokasi utama respirasi aerobik dan sintesis adenosin trifosfat (ATP). Organel bermembran ganda ini memiliki membran dalam yang berlipat membentuk krista, sehingga memperluas luas permukaan untuk rantai transpor elektron (*electron transport chain*) dan kompleks ATP sintase. Mitokondria juga memiliki DNA sendiri (mitochondrial DNA atau mtDNA), ribosom, dan kemampuan melakukan sintesis sebagian protein yang diperlukan untuk fungsi organel tersebut, sehingga mendukung teori endosimbiosis mengenai asal-usul mitokondria (Murray et al., 2012; Nelson & Cox, 2021).

Di dalam matriks mitokondria berlangsung berbagai jalur metabolisme utama, termasuk siklus asam sitrat, β-oksidasi asam lemak, dan sebagian besar oksidasi asam amino. Elektron berenergi tinggi yang dihasilkan dari proses tersebut dialirkan melalui rantai transpor elektron untuk membentuk gradien proton pada membran dalam mitokondria. Gradien proton ini kemudian dimanfaatkan oleh enzim ATP sintase untuk menghasilkan ATP melalui proses fosforilasi oksidatif, yang menjadi sumber energi utama bagi hampir seluruh aktivitas sel (Murray et al., 2012; Judge & Dodd, 2020).

Selain menghasilkan energi, mitokondria berperan penting dalam regulasi apoptosis, homeostasis ion kalsium, pembentukan spesies oksigen reaktif (*reactive oxygen species* atau ROS), serta adaptasi metabolik terhadap perubahan ketersediaan energi. Fungsi mitokondria yang optimal sangat menentukan kemampuan tubuh dalam beralih antara penggunaan glukosa dan asam lemak sebagai sumber energi. Sebaliknya, disfungsi mitokondria berhubungan dengan proses penuaan serta berbagai penyakit metabolik, termasuk obesitas, diabetes melitus tipe 2, penyakit kardiovaskular, dan gangguan neurodegeneratif (Smith et al., 2018; Murray et al., 2012).

1.2.5 Hati sebagai Pusat Regulasi Metabolisme

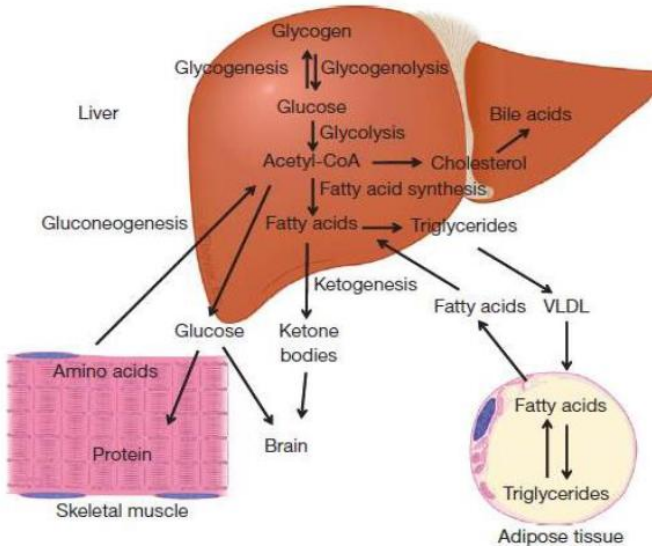
Hati merupakan organ metabolik utama yang mengintegrasikan metabolisme karbohidrat, lipid, dan protein sehingga berperan penting dalam mempertahankan homeostasis tubuh. Setelah proses absorpsi di usus, sebagian besar zat gizi diangkut menuju hati melalui vena porta hepatika untuk diproses, disimpan, atau didistribusikan ke jaringan lain sesuai kebutuhan fisiologis. Oleh karena itu, hati sering disebut sebagai pusat distribusi metabolik karena mampu mengoordinasikan penggunaan, penyimpanan, dan pelepasan berbagai zat gizi ke dalam sirkulasi darah (Alamri, 2018; Murray et al., 2012).

Dalam metabolisme karbohidrat, hati mempertahankan kadar glukosa darah melalui proses glikogenesis, glikogenolisis, dan glukoneogenesis. Ketika kadar glukosa darah meningkat setelah makan, hati menyimpan kelebihan glukosa dalam bentuk glikogen. Sebaliknya, pada kondisi puasa, hati memecah glikogen dan mensintesis glukosa baru dari laktat, gliserol, maupun asam amino untuk mempertahankan pasokan energi bagi jaringan yang bergantung pada glukosa (Murray et al., 2012; Gropper et al., 2012).

Dalam metabolisme lipid, hati merupakan lokasi utama sintesis asam lemak, trigliserida, kolesterol, fosfolipid, dan berbagai lipoprotein, termasuk VLDL. Selain itu, hati melakukan β-oksidasi asam lemak sebagai sumber energi serta menghasilkan badan keton melalui proses ketogenesis selama kondisi puasa berkepanjangan. Badan keton tersebut kemudian dimanfaatkan oleh jaringan ekstrahepatik, terutama otot dan otak, sebagai sumber energi alternatif ketika ketersediaan glukosa menurun (Murray et al., 2012; Alamri, 2018).

Pada metabolisme protein, hati berperan dalam sintesis berbagai protein plasma, seperti albumin, globulin, dan faktor pembekuan darah. Hati juga mengatur metabolisme asam amino melalui reaksi transaminasi dan deaminasi, serta menjalankan siklus urea untuk mengubah amonia yang bersifat toksik menjadi urea yang dapat diekskresikan melalui ginjal. Selain fungsi metabolik tersebut, hati berperan dalam sintesis empedu, penyimpanan vitamin dan mineral, serta detoksifikasi berbagai obat, hormon, dan senyawa asing melalui sistem enzim sitokrom P450. Beragam fungsi tersebut

menjadikan hati sebagai regulator sentral metabolisme yang sangat penting bagi kelangsungan fungsi fisiologis tubuh (Alamri, 2018; Murray et al., 2012).



Gambar 1.3. Fungsi utama hati dalam metabolisme (Chiang, 2014)

1.2.6 Otot Rangka sebagai Pengguna Energi Terbesar

Otot rangka merupakan jaringan dengan massa terbesar dalam tubuh manusia, yang mencakup sekitar 40% dari berat badan orang dewasa. Selain berfungsi sebagai alat gerak, otot rangka merupakan konsumen energi terbesar dan berperan penting dalam menjaga homeostasis metabolik. Melalui proses kontraksi dan relaksasi, otot mengubah energi kimia yang tersimpan dalam ATP menjadi energi mekanik. Pada kondisi istirahat, kebutuhan energi otot dipenuhi terutama melalui oksidasi asam lemak dan glukosa, sedangkan selama aktivitas fisik pemilihan substrat energi akan berubah sesuai dengan intensitas dan durasi latihan (Murray et al., 2012; Gropper et al., 2012).

Pada aktivitas fisik dengan intensitas rendah hingga sedang, sebagian besar kebutuhan energi dipenuhi melalui oksidasi asam lemak secara aerob. Sebaliknya, ketika intensitas aktivitas

meningkat, otot lebih banyak menggunakan glukosa melalui glikolisis untuk menghasilkan ATP secara cepat. Pergeseran penggunaan substrat energi tersebut menunjukkan kemampuan adaptasi metabolik otot rangka terhadap perubahan kebutuhan energi, yang dikenal sebagai fleksibilitas metabolik (*metabolic flexibility*) (Smith et al., 2018; Murray et al., 2012).

Otot rangka juga merupakan tempat penyimpanan glikogen terbesar di dalam tubuh, yaitu sekitar 70–80% dari total cadangan glikogen. Berbeda dengan glikogen hati yang berfungsi mempertahankan kadar glukosa darah, glikogen otot hanya dimanfaatkan untuk kebutuhan energi sel otot sendiri karena tidak memiliki enzim glukosa-6-fosfatase. Selain sebagai penyimpan glikogen, otot rangka merupakan cadangan protein terbesar yang dapat dimobilisasi selama kondisi puasa berkepanjangan atau stres metabolik. Asam amino hasil proteolisis kemudian dimanfaatkan hati melalui siklus glukosa-alanin sebagai prekursor glukoneogenesis untuk mempertahankan kadar glukosa darah (Murray et al., 2012; Gropper et al., 2012).

1.2.7 Jaringan Adiposa sebagai Organ Penyimpanan dan Endokrin

Jaringan adiposa merupakan tempat penyimpanan energi utama tubuh dalam bentuk trigliserida yang tersimpan di dalam adiposit. Fungsi utama jaringan ini adalah menyimpan kelebihan energi pada kondisi surplus energi dan melepaskan kembali asam lemak bebas melalui proses lipolisis ketika kebutuhan energi meningkat atau kadar insulin menurun. Selain berfungsi sebagai cadangan energi, jaringan adiposa juga berperan sebagai pelindung organ dalam dan isolator termal yang membantu mempertahankan suhu tubuh (Murray et al., 2012; Gropper et al., 2012).

Perkembangan penelitian menunjukkan bahwa jaringan adiposa bukan sekadar tempat penyimpanan lemak, tetapi juga merupakan organ endokrin yang aktif. Adiposit menghasilkan berbagai hormon dan sitokin yang dikenal sebagai adipokin, di antaranya leptin dan adiponektin. Leptin memberikan sinyal kepada hipotalamus mengenai kecukupan cadangan energi sehingga membantu mengendalikan nafsu makan dan pengeluaran energi,

sedangkan adiponektin berperan meningkatkan sensitivitas insulin serta merangsang oksidasi asam lemak pada hati dan otot rangka (Kershaw & Flier, 2004).

Pada kondisi obesitas, khususnya akumulasi lemak viseral, fungsi endokrin jaringan adiposa mengalami perubahan. Produksi adipokin yang bersifat protektif menurun, sementara sekresi mediator proinflamasi seperti tumor necrosis factor-α (TNF-α) dan interleukin-6 (IL-6) meningkat. Keadaan inflamasi kronis derajat rendah tersebut berkontribusi terhadap terjadinya resistensi insulin, sindrom metabolik, diabetes melitus tipe 2, serta peningkatan risiko penyakit kardiovaskular (Kershaw & Flier, 2004; Smith et al., 2018).

1.2.8 Otak sebagai Pusat Pengaturan Metabolisme

Walaupun hanya memiliki massa sekitar 2% dari berat badan, otak mengonsumsi sekitar 20% dari total energi tubuh pada kondisi istirahat. Glukosa merupakan sumber energi utama bagi jaringan saraf karena neuron memiliki cadangan energi yang sangat terbatas dan tidak mampu memanfaatkan asam lemak sebagai sumber energi secara langsung. Pada kondisi puasa yang berkepanjangan, otak mampu beradaptasi dengan menggunakan badan keton sebagai sumber energi alternatif sehingga kebutuhan glukosa dapat dikurangi dan cadangan protein tubuh lebih terjaga (Murray et al., 2012; Gropper et al., 2012).

Selain sebagai konsumen energi, otak berfungsi sebagai pusat pengendali homeostasis energi melalui hipotalamus. Struktur ini menerima berbagai sinyal hormonal dan nutrisi dari jaringan perifer, seperti leptin dari jaringan adiposa, insulin dari pankreas, serta ghrelin dari lambung. Informasi tersebut kemudian diintegrasikan untuk mengatur rasa lapar, rasa kenyang, pengeluaran energi, dan berbagai respons metabolik lainnya melalui sistem saraf otonom maupun sistem endokrin (Schwartz et al., 2000; Murray et al., 2012).

Pengaturan keseimbangan energi terutama melibatkan dua kelompok neuron pada nukleus arkuata hipotalamus, yaitu neuron neuropeptide Y/*agouti-related peptide* (NPY/AgRP) yang merangsang asupan makanan serta *neuron proopiomelanocortin/cocaine- and amphetamine-regulated transcript (*POMC/CART) yang meningkatkan rasa kenyang dan

penggunaan energi. Gangguan pada sistem regulasi tersebut, seperti resistensi leptin atau gangguan ritme sirkadian, dapat menyebabkan ketidakseimbangan energi yang berkontribusi terhadap obesitas dan berbagai penyakit metabolik (Schwartz et al., 2000; Smith et al., 2018).

1.2.9 Ginjal sebagai Pengatur Homeostasis dan Metabolisme

Ginjal merupakan organ vital yang berperan dalam mempertahankan homeostasis tubuh melalui pengaturan keseimbangan cairan, elektrolit, asam-basa, serta ekskresi berbagai produk sisa metabolisme. Fungsi tersebut dilaksanakan oleh sekitar satu juta nefron pada setiap ginjal, yang bekerja melalui proses filtrasi, reabsorpsi, sekresi, dan ekskresi. Aktivitas ginjal tidak hanya bergantung pada mekanisme lokal, tetapi juga diatur oleh koordinasi sistem saraf dan sistem endokrin, terutama melalui hormon antidiuretik (*antidiuretic hormone,* ADH), sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS), dan natriuretic peptide yang bersama-sama mempertahankan volume cairan ekstraseluler serta tekanan darah dalam kisaran fisiologis (Murray et al., 2012; Gropper et al., 2012).

Selain mengatur keseimbangan cairan, ginjal memegang peranan penting dalam mempertahankan keseimbangan asam-basa tubuh. Organ ini mengatur reabsorpsi ion bikarbonat, mengekskresikan ion hidrogen, serta menghasilkan amonia melalui metabolisme glutamin di tubulus proksimal. Pembentukan amonia tersebut memungkinkan ekskresi ion hidrogen dalam jumlah yang lebih besar sehingga membantu mempertahankan pH darah pada kisaran normal, terutama selama kondisi asidosis metabolik (Murray et al., 2012; Judge & Dodd, 2020).

Sebagai organ ekskresi utama, ginjal bertanggung jawab mengeluarkan berbagai produk akhir metabolisme yang bersifat toksik melalui pembentukan urine. Produk tersebut meliputi urea sebagai hasil akhir katabolisme nitrogen, kreatinin sebagai hasil metabolisme kreatin fosfat pada otot, asam urat sebagai produk akhir metabolisme purin, serta berbagai obat dan senyawa asing (*xenobiotics*) yang telah mengalami proses biotransformasi di hati. Sebagian besar urea yang disintesis melalui siklus urea di hati kemudian diekskresikan melalui ginjal. Oleh karena itu, peningkatan

kadar urea dan kreatinin dalam darah sering digunakan sebagai indikator klinis adanya penurunan fungsi filtrasi ginjal (Murray et al., 2012; Gropper et al., 2012).

Di samping fungsi ekskresi, ginjal juga berperan aktif dalam metabolisme energi. Selama kondisi puasa berkepanjangan, ginjal menjadi organ glukoneogenik kedua setelah hati dengan memanfaatkan laktat, gliserol, glutamin, dan asam amino sebagai prekursor pembentukan glukosa. Pada kondisi tersebut, ginjal dapat menyumbang hingga sekitar 40% produksi glukosa endogen, terutama ketika cadangan glikogen hati mulai menurun. Selain itu, ginjal memiliki fungsi endokrin melalui produksi eritropoietin untuk merangsang eritropoiesis serta aktivasi vitamin D menjadi kalsitriol (1,25-dihydroxyvitamin D), yang berperan penting dalam homeostasis kalsium dan fosfor serta kesehatan tulang (Murray et al., 2012; Gropper et al., 2012).

Gangguan fungsi ginjal menyebabkan terganggunya berbagai proses homeostasis dan metabolisme. Penurunan laju filtrasi glomerulus mengakibatkan akumulasi produk sisa metabolisme yang memicu uremia, gangguan keseimbangan cairan dan elektrolit, serta asidosis metabolik. Kondisi tersebut diikuti oleh perubahan metabolisme protein, penurunan sintesis protein, peningkatan katabolisme otot, serta gangguan metabolisme energi yang akhirnya berkontribusi terhadap malnutrisi dan memperburuk perjalanan penyakit kronis. Oleh karena itu, fungsi ginjal memiliki peranan yang sangat penting dalam mempertahankan keseimbangan metabolik dan kesehatan tubuh secara menyeluruh (Murray et al., 2012; Judge & Dodd, 2020).

1.3 Jalur Reaksi Metabolik dan Prinsip Dasarnya

Metabolisme bukan merupakan satu reaksi kimia yang berdiri sendiri, melainkan suatu jaringan reaksi biokimia yang tersusun secara sistematis dalam bentuk jalur metabolik (*metabolic pathways*). Setiap jalur metabolik terdiri atas serangkaian reaksi enzimatik yang berlangsung secara berurutan, sehingga produk dari suatu reaksi akan menjadi substrat bagi reaksi berikutnya. Organisasi yang teratur tersebut memungkinkan sel memanfaatkan energi secara bertahap dan efisien dalam bentuk molekul pembawa energi,

seperti adenosin trifosfat (ATP), nikotinamida adenin dinukleotida (NADH), dan flavin adenin dinukleotida ($FADH_2$), sehingga kehilangan energi sebagai panas dapat diminimalkan. Sebagian besar jalur metabolisme bersifat sangat konservatif secara evolusioner sehingga mekanisme dasar yang ditemukan pada manusia juga dijumpai pada organisme lain, termasuk bakteri, jamur, dan tumbuhan (Judge & Dodd, 2020; Murray et al., 2012).

Jalur metabolik bersifat dinamis dan senantiasa menyesuaikan diri terhadap perubahan ketersediaan zat gizi maupun kebutuhan energi tubuh. Pada kondisi setelah makan (fed state), sebagian besar jalur metabolisme diarahkan pada pemanfaatan glukosa dan penyimpanan energi. Sebaliknya, selama puasa (*fasting state*) atau aktivitas fisik, jalur metabolisme bergeser menuju mobilisasi cadangan energi melalui glikogenolisis, lipolisis, dan oksidasi asam lemak. Pengaturan tersebut berlangsung melalui koordinasi hormon, terutama insulin dan glukagon, serta dipengaruhi oleh ketersediaan substrat dan kebutuhan energi sel (Murray et al., 2012; Smith et al., 2018).

1.3.1 Karakteristik dan Klasifikasi Jalur Metabolik

Berdasarkan fungsinya, jalur metabolik dapat dikelompokkan menjadi tiga kategori utama, yaitu jalur katabolik, anabolik, dan amfibolik. Jalur katabolik merupakan rangkaian reaksi yang memecah molekul kompleks, seperti karbohidrat, lipid, dan protein, menjadi molekul yang lebih sederhana disertai pelepasan energi yang disimpan dalam bentuk ATP dan ekuivalen pereduksi, seperti NADH dan $FADH_2$. Sebaliknya, jalur anabolik merupakan proses biosintesis yang memanfaatkan energi untuk membentuk makromolekul kompleks, seperti protein, asam nukleat, glikogen, dan lipid, dari molekul-molekul sederhana. Di antara kedua jalur tersebut terdapat jalur amfibolik, yaitu jalur metabolik yang berfungsi baik dalam proses degradasi maupun biosintesis. Contoh utama jalur amfibolik adalah siklus asam sitrat (*tricarboxylic acid cycle* atau TCA cycle), yang menghasilkan energi sekaligus menyediakan berbagai senyawa antara sebagai prekursor biosintesis (Murray et al., 2012; Judge & Dodd, 2020).

Selain berdasarkan fungsinya, setiap jalur metabolik memiliki karakteristik yang menjamin efisiensi dan ketepatan regulasi

metabolisme. Sebagian besar jalur metabolik memiliki arah reaksi yang spesifik (metabolic directionality). Meskipun banyak reaksi enzimatik bersifat reversibel, terdapat beberapa tahapan yang berlangsung hampir tidak dapat balik (irreversible) karena memiliki perubahan energi bebas Gibbs (ΔG) yang sangat besar. Tahapan tersebut menentukan arah aliran metabolit sehingga setiap jalur dapat berlangsung secara teratur menuju produk akhirnya (Murray et al., 2012; Nelson & Cox, 2021).

Karakteristik lain yang penting adalah adanya regulasi pada langkah pembatas laju (rate-limiting step). Pada umumnya, pengendalian suatu jalur metabolik dipusatkan pada satu atau beberapa enzim kunci yang mengatur kecepatan aliran metabolit (metabolic flux). Aktivitas enzim tersebut dapat dipengaruhi oleh mekanisme alosterik, modifikasi kovalen, perubahan ekspresi gen, maupun regulasi hormonal. Dengan demikian, sel mampu menyesuaikan aktivitas metabolisme sesuai kebutuhan fisiologis tanpa harus mengubah seluruh rangkaian reaksi (Judge & Dodd, 2020; Murray et al., 2012).

Efisiensi metabolisme juga ditentukan oleh kompartementalisasi seluler, yaitu pemisahan lokasi berlangsungnya jalur metabolik pada organel yang berbeda. Pemisahan ini mencegah terjadinya futile cycle, yaitu berlangsungnya proses sintesis dan degradasi secara bersamaan tanpa menghasilkan manfaat fisiologis. Sebagai contoh, biosintesis asam lemak berlangsung di sitosol, sedangkan β-oksidasi asam lemak terjadi di dalam mitokondria. Pengaturan spasial tersebut memungkinkan setiap jalur metabolisme bekerja secara optimal sesuai fungsi masing-masing (Nelson & Cox, 2021; Murray et al., 2012).

Seluruh jalur metabolik tidak bekerja secara terpisah, tetapi saling terhubung membentuk jaringan metabolisme yang kompleks. Berbagai senyawa antara, seperti glukosa-6-fosfat, piruvat, asetil-KoA, dan oksaloasetat, berfungsi sebagai titik percabangan (*metabolic crossroads*) yang menghubungkan metabolisme karbohidrat, lipid, dan protein. Integrasi tersebut berlangsung tidak hanya pada tingkat sel, tetapi juga antarorgan melalui sirkulasi darah serta regulasi hormonal sehingga keseimbangan energi dan

homeostasis tubuh tetap dapat dipertahankan (Murray et al., 2012; Gropper et al., 2012).

1.3.2 Metabolit

Metabolit merupakan molekul-molekul kecil yang terbentuk, digunakan, atau diubah selama berlangsungnya proses metabolisme. Senyawa ini mencakup hasil antara (*intermediate metabolites*) maupun produk akhir (*end products*) dari berbagai reaksi biokimia yang terjadi di dalam sel. Keberadaan metabolit sangat penting karena menjadi penghubung antarjalur metabolik, memungkinkan berbagai proses katabolisme dan anabolisme berlangsung secara terintegrasi. Selain sebagai substrat dan produk reaksi, metabolit juga berfungsi sebagai molekul pensinyalan yang membantu mengatur aktivitas enzim, ekspresi gen, serta komunikasi metabolik antarorgan (Judge & Dodd, 2020; Murray et al., 2012).

Berdasarkan perannya, metabolit dapat dikelompokkan menjadi metabolit primer dan metabolit sekunder. Metabolit primer merupakan senyawa yang secara langsung diperlukan untuk pertumbuhan, perkembangan, dan kelangsungan hidup sel, seperti glukosa, asam amino, asam lemak, nukleotida, piruvat, serta ATP sebagai mata uang energi utama sel. Sebaliknya, metabolit sekunder merupakan senyawa yang memiliki fungsi biologis lebih spesifik, seperti hormon steroid, eikosanoid, asam empedu, dan berbagai senyawa pensinyalan lain yang berperan dalam regulasi fisiologis maupun respons terhadap lingkungan (Murray et al., 2012; Nelson & Cox, 2021).

Di antara berbagai metabolit, asetil-koenzim A (asetil-KoA) merupakan salah satu metabolit yang paling sentral dalam metabolisme. Senyawa ini menjadi titik temu metabolisme karbohidrat, lipid, dan protein. Asetil-KoA dapat dihasilkan dari dekarboksilasi oksidatif piruvat, β-oksidasi asam lemak, maupun katabolisme beberapa asam amino. Selanjutnya, asetil-KoA memasuki siklus asam sitrat untuk menghasilkan energi atau dimanfaatkan sebagai prekursor biosintesis asam lemak, kolesterol, badan keton, dan berbagai senyawa biologis lainnya. Oleh karena itu, asetil-KoA sering disebut sebagai metabolic hub yang

menghubungkan berbagai jalur metabolisme dalam tubuh (Murray et al., 2012; Nelson & Cox, 2021).

1.3.3 Jalur Linear

Jalur linear merupakan bentuk organisasi metabolisme yang paling sederhana, yaitu rangkaian reaksi enzimatik yang berlangsung secara berurutan dari suatu substrat awal hingga menghasilkan produk akhir. Pada jalur ini, produk dari satu reaksi akan menjadi substrat bagi reaksi berikutnya sehingga membentuk aliran metabolit yang terarah. Arah jalur linear ditentukan oleh beberapa reaksi yang bersifat tidak dapat balik (*irreversible*) akibat perubahan energi bebas Gibbs (ΔG) yang besar. Reaksi-reaksi tersebut umumnya menjadi titik pengendalian utama yang menentukan kecepatan (*metabolic flux*) seluruh jalur metabolik (Murray et al., 2012; Judge & Dodd, 2020).

Contoh jalur linear yang paling dikenal adalah glikolisis, yaitu rangkaian sepuluh reaksi enzimatik di sitosol yang mengubah satu molekul glukosa menjadi dua molekul piruvat disertai pembentukan ATP dan NADH. Jalur ini dapat berlangsung baik pada kondisi aerob maupun anaerob sehingga menjadi sumber energi utama bagi jaringan yang memiliki sedikit atau tidak memiliki mitokondria, seperti eritrosit, serta berperan penting dalam memenuhi kebutuhan energi otot selama aktivitas fisik berintensitas tinggi (Murray et al., 2012).

Selain glikolisis, glukoneogenesis juga merupakan contoh jalur linear. Jalur ini menyintesis glukosa dari prekursor non-karbohidrat, seperti laktat, gliserol, dan asam amino, terutama di hati dan ginjal. Meskipun memiliki beberapa tahapan yang mirip dengan glikolisis, glukoneogenesis menggunakan enzim yang berbeda pada langkah-langkah yang bersifat tidak dapat balik sehingga kedua jalur tersebut dapat diatur secara independen dan tidak berlangsung secara bersamaan (*futile cycle*) (Nelson & Cox, 2021; Murray et al., 2012).

1.3.4 Jalur Siklik

Jalur siklik merupakan rangkaian reaksi metabolik yang membentuk suatu siklus tertutup, di mana senyawa penerima awal diregenerasi kembali pada akhir setiap putaran sehingga dapat

digunakan kembali pada siklus berikutnya. Contoh utama jalur ini adalah siklus asam sitrat (*tricarboxylic acid cycle* atau TCA cycle), yang diawali oleh kondensasi asetil-koenzim A dengan oksaloasetat membentuk sitrat. Selama satu putaran siklus, gugus asetil dioksidasi secara sempurna menjadi karbon dioksida, sedangkan oksaloasetat diregenerasi sehingga siklus dapat berlangsung kembali. Proses tersebut menghasilkan NADH, $FADH_2$, dan GTP yang selanjutnya digunakan dalam pembentukan ATP melalui fosforilasi oksidatif (Murray et al., 2012; Nelson & Cox, 2021).

Siklus asam sitrat memiliki sifat amfibolik karena berfungsi baik sebagai jalur katabolik maupun anabolik. Selain menghasilkan energi dari oksidasi asetil-KoA, berbagai senyawa antara dalam siklus ini, seperti sitrat, α-ketoglutarat, suksinil-KoA, dan oksaloasetat, dimanfaatkan sebagai prekursor biosintesis asam amino, glukosa, porfirin, serta asam lemak. Agar jumlah senyawa antara tetap seimbang, tubuh memiliki mekanisme anaplerosis, yaitu pengisian kembali senyawa antara yang berkurang, dan kataplerosis, yaitu pengeluaran senyawa antara untuk kebutuhan biosintesis. Melalui mekanisme tersebut, siklus asam sitrat berperan sebagai pusat integrasi metabolisme yang menghubungkan metabolisme karbohidrat, lipid, dan protein (Nelson & Cox, 2021; Murray et al., 2012).

1.3.5 Jalur Bercabang

Jalur bercabang (*branched pathway*) merupakan jalur metabolik yang memiliki satu atau lebih titik percabangan sehingga suatu metabolit dapat diarahkan menuju beberapa jalur yang berbeda sesuai dengan kebutuhan fisiologis sel. Organisasi seperti ini memberikan fleksibilitas dalam pemanfaatan zat gizi karena satu molekul dapat digunakan untuk menghasilkan energi, disimpan sebagai cadangan, maupun dimanfaatkan sebagai prekursor biosintesis. Arah metabolisme pada titik percabangan ditentukan oleh aktivitas enzim, konsentrasi substrat, status energi sel, serta regulasi hormonal, terutama oleh insulin dan glukagon (Murray et al., 2012; Judge & Dodd, 2020).

Salah satu contoh paling penting adalah glukosa-6-fosfat (G6P), yang berperan sebagai titik persimpangan metabolisme

karbohidrat. G6P dapat memasuki jalur glikolisis untuk menghasilkan ATP, disimpan sebagai glikogen melalui proses glikogenesis, dimanfaatkan dalam jalur pentosa fosfat untuk menghasilkan NADPH dan ribosa-5-fosfat, atau diubah kembali menjadi glukosa melalui glukoneogenesis di hati dan ginjal. Kemampuan satu metabolit untuk memasuki berbagai jalur menunjukkan bahwa metabolisme merupakan suatu jaringan yang saling terhubung, bukan sekadar rangkaian reaksi yang berdiri sendiri (Murray et al., 2012; Nelson & Cox, 2021).

Selain glukosa-6-fosfat, beberapa metabolit lain juga berfungsi sebagai titik percabangan metabolisme, seperti piruvat dan asetil-koenzim A. Piruvat dapat direduksi menjadi laktat, diubah menjadi asetil-KoA untuk memasuki siklus asam sitrat, atau digunakan sebagai prekursor glukoneogenesis. Sementara itu, asetil-KoA menjadi titik temu metabolisme karbohidrat, lipid, dan protein serta berperan sebagai prekursor sintesis asam lemak, kolesterol, dan badan keton. Keberadaan metabolit-metabolit tersebut memungkinkan tubuh mengatur distribusi substrat secara efisien sesuai dengan kondisi fisiologis yang sedang dihadapi (Nelson & Cox, 2021; Murray et al., 2012).

1.3.6 Reaksi Reversibel dan Irreversibel

Reaksi metabolik dapat dibedakan menjadi reaksi reversibel dan reaksi irreversibel berdasarkan arah berlangsungnya reaksi. Reaksi reversibel merupakan reaksi yang dapat berlangsung ke dua arah karena perubahan energi bebas Gibbs (ΔG) mendekati nol. Arah reaksi bergantung pada perbandingan konsentrasi substrat dan produk sehingga perubahan kondisi seluler dapat menggeser keseimbangan reaksi tanpa memerlukan mekanisme regulasi yang kompleks. Sebagian besar tahapan dalam metabolisme termasuk ke dalam kelompok reaksi reversibel sehingga memberikan fleksibilitas dalam pengaturan metabolisme sel (Murray et al., 2012; Nelson & Cox, 2021).

Sebaliknya, reaksi irreversibel merupakan reaksi yang memiliki perubahan energi bebas Gibbs (ΔG) sangat negatif sehingga secara fisiologis hanya berlangsung ke satu arah. Reaksi-reaksi ini umumnya menjadi titik kendali utama (*regulatory step*) dalam suatu

jalur metabolik karena menentukan arah aliran metabolit (*metabolic flux*). Oleh karena itu, aktivitas enzim yang mengatalisis reaksi irreversibel sering dikendalikan melalui mekanisme alosterik, modifikasi kovalen, maupun regulasi hormonal agar kebutuhan energi dan biosintesis sel tetap terpenuhi (Judge & Dodd, 2020; Murray et al., 2012).

Keberadaan reaksi irreversibel juga berfungsi mencegah terjadinya futile cycle, yaitu kondisi ketika jalur sintesis dan degradasi berlangsung secara bersamaan tanpa menghasilkan perubahan metabolik yang bermanfaat, tetapi tetap mengonsumsi ATP. Untuk menghindari kondisi tersebut, jalur metabolik yang berlawanan, seperti glikolisis dan glukoneogenesis, menggunakan enzim yang berbeda pada langkah-langkah yang bersifat irreversibel sehingga masing-masing jalur dapat diatur secara independen sesuai dengan kebutuhan fisiologis tubuh (Nelson & Cox, 2021; Murray et al., 2012).

1.4 Peran Enzim dalam Proses Metabolisme

Enzim merupakan katalis biologis yang memungkinkan hampir seluruh reaksi kimia di dalam sel berlangsung dengan kecepatan yang memadai untuk menopang kehidupan. Sebagian besar enzim tersusun atas protein, meskipun beberapa molekul RNA juga memiliki aktivitas katalitik dan dikenal sebagai ribozim. Tanpa adanya enzim, sebagian besar reaksi metabolisme akan berlangsung sangat lambat sehingga tidak mampu memenuhi kebutuhan energi, pertumbuhan, maupun pemeliharaan fungsi sel. Oleh karena itu, enzim menjadi komponen utama yang menghubungkan berbagai jalur metabolisme sehingga proses katabolisme dan anabolisme dapat berlangsung secara terkoordinasi (Murray et al., 2012; Nelson & Cox, 2021).

Enzim bekerja dengan meningkatkan laju reaksi tanpa mengalami perubahan permanen ataupun ikut habis selama proses katalisis. Kemampuan tersebut memungkinkan satu molekul enzim mengkatalisis ribuan hingga jutaan molekul substrat secara berulang. Dalam ilmu gizi, aktivitas enzim sangat menentukan keberhasilan pencernaan, absorpsi, transportasi, penyimpanan, dan pemanfaatan zat gizi di dalam tubuh. Oleh karena itu, kecukupan zat gizi yang

berfungsi sebagai kofaktor maupun koenzim sangat diperlukan agar berbagai jalur metabolisme dapat berlangsung secara optimal (Gropper et al., 2012; Murray et al., 2012).

Gangguan pada jumlah maupun aktivitas enzim dapat menyebabkan berbagai kelainan metabolik. Penurunan aktivitas enzim dapat disebabkan oleh mutasi genetik, defisiensi vitamin atau mineral sebagai kofaktor, gangguan sintesis protein, maupun paparan toksin tertentu. Salah satu contoh yang paling dikenal adalah defisiensi enzim *glucose-6-phosphate dehydrogenase* (G6PD) yang menyebabkan eritrosit lebih rentan mengalami stres oksidatif sehingga memicu anemia hemolitik. Berbagai kelainan metabolik bawaan (inborn errors of metabolism) lainnya juga berhubungan dengan defisiensi enzim tertentu yang mengganggu jalur metabolisme spesifik (Murray et al., 2012; Nelson & Cox, 2021).

1.4.1 Struktur dan Komponen Enzim

Sebagian besar enzim merupakan protein globular yang memiliki struktur tiga dimensi sangat spesifik. Struktur tersebut terbentuk melalui organisasi bertingkat, mulai dari struktur primer berupa urutan asam amino, struktur sekunder yang membentuk α-heliks dan β-sheet, struktur tersier yang menghasilkan bentuk tiga dimensi fungsional, hingga struktur kuartener pada enzim yang tersusun atas lebih dari satu subunit. Bentuk tiga dimensi ini sangat menentukan kemampuan enzim dalam mengenali substrat dan menjalankan fungsi katalitiknya (Nelson & Cox, 2021; Murray et al., 2012).

Tidak semua enzim dapat bekerja hanya dengan komponen protein. Bagian protein enzim disebut apoenzim, sedangkan enzim yang telah berikatan dengan komponen nonprotein sehingga aktif disebut holoenzim. Komponen nonprotein tersebut dapat berupa kofaktor, yaitu ion logam seperti Mg^{2+}, Zn^{2+}, Fe^{2+}, atau Cu^{2+}, maupun koenzim, yaitu molekul organik yang umumnya berasal dari vitamin, terutama vitamin kelompok B. Beberapa kofaktor terikat sangat kuat pada enzim dan dikenal sebagai gugus prostetik, sedangkan yang lain hanya berikatan sementara selama proses katalisis (Murray et al., 2012; Gropper et al., 2012).

Bagian terpenting dari suatu enzim adalah situs aktif (active site), yaitu daerah spesifik tempat substrat berikatan dan mengalami

transformasi menjadi produk. Situs aktif memiliki susunan asam amino yang membentuk lingkungan kimia tertentu sehingga mampu meningkatkan efisiensi reaksi. Selain situs aktif, banyak enzim juga memiliki situs alosterik, yaitu lokasi pengikatan molekul regulator yang dapat meningkatkan ataupun menurunkan aktivitas enzim tanpa berinteraksi langsung dengan substrat. Mekanisme ini memungkinkan pengaturan metabolisme berlangsung secara cepat dan responsif terhadap perubahan kebutuhan fisiologis sel (Nelson & Cox, 2021; Murray et al., 2012).

1.4.2 Mekanisme Kerja Enzim

Agar suatu reaksi kimia dapat berlangsung, molekul substrat harus terlebih dahulu mencapai keadaan transisi (*transition state*), yaitu kondisi energi tinggi ketika ikatan lama mulai terputus dan ikatan baru mulai terbentuk. Energi minimum yang diperlukan untuk mencapai keadaan tersebut disebut energi aktivasi (*activation energy*). Enzim mempercepat reaksi dengan menurunkan energi aktivasi sehingga lebih banyak molekul substrat mampu mencapai keadaan transisi dalam waktu yang sama. Dengan demikian, laju reaksi meningkat secara signifikan tanpa mengubah perubahan energi bebas (ΔG) maupun posisi kesetimbangan reaksi (Murray et al., 2012; Nelson & Cox, 2021).

Hubungan antara enzim dan substrat pada awalnya dijelaskan melalui model lock and key yang dikemukakan oleh Emil Fischer. Model ini menyatakan bahwa situs aktif memiliki bentuk yang telah sesuai dengan substrat tertentu sehingga hanya molekul dengan struktur yang tepat yang dapat berikatan. Walaupun mampu menjelaskan spesifisitas enzim, model tersebut belum dapat menggambarkan sifat dinamis protein selama proses katalisis (Murray et al., 2012).

Pemahaman yang lebih modern dijelaskan melalui model induced fit yang dikemukakan oleh Daniel Koshland. Menurut model ini, situs aktif bersifat fleksibel dan mengalami perubahan konformasi ketika substrat mulai berikatan. Perubahan tersebut menempatkan gugus katalitik pada posisi yang optimal untuk menstabilkan keadaan transisi sehingga reaksi berlangsung lebih efisien. Oleh karena itu, model induced fit saat ini lebih luas diterima

karena lebih sesuai dengan hasil penelitian struktur protein dan biologi molekuler modern (Nelson & Cox, 2021; Murray et al., 2012).

Tingginya spesifisitas enzim juga dipengaruhi oleh interaksi yang sangat selektif antara residu asam amino pada situs aktif dengan substrat. Banyak enzim memerlukan beberapa titik interaksi (*multiple binding interactions*) sehingga mampu membedakan molekul yang memiliki struktur sangat mirip, termasuk isomer optik. Sifat ini memastikan bahwa setiap jalur metabolisme berlangsung secara tepat, efisien, dan menghasilkan produk yang sesuai dengan kebutuhan fisiologis sel (Nelson & Cox, 2021; Murray et al., 2012).

1.4.3 Kofaktor dan Gugus Prostetik

Sebagian besar enzim tidak dapat menjalankan fungsi katalitiknya hanya dengan komponen protein. Banyak enzim memerlukan komponen nonprotein yang membantu proses katalisis sehingga reaksi metabolik dapat berlangsung secara efisien. Komponen tersebut secara umum disebut kofaktor, yaitu molekul atau ion yang diperlukan untuk mengaktifkan enzim dan meningkatkan kemampuan katalitiknya. Berdasarkan sifat ikatannya terhadap enzim, kofaktor dibedakan menjadi gugus prostetik dan kofaktor yang berikatan secara sementara (Murray et al., 2012; Nelson & Cox, 2021).

Gugus prostetik merupakan komponen nonprotein yang terikat sangat kuat, bahkan sering kali melalui ikatan kovalen, sehingga menjadi bagian permanen dari struktur enzim. Gugus ini tetap melekat selama siklus katalisis dan berperan langsung dalam proses reaksi. Contoh gugus prostetik meliputi gugus heme pada sitokrom, flavin adenin dinukleotida (FAD) pada beberapa enzim oksidoreduktase, serta berbagai ion logam yang terintegrasi secara stabil pada metaloenzim (Nelson & Cox, 2021; Murray et al., 2012).

Sebaliknya, beberapa enzim memerlukan kofaktor logam yang hanya berikatan sementara selama proses katalisis. Ion magnesium (Mg^{2+}), seng (Zn^{2+}), besi (Fe^{2+}/Fe^{3+}), mangan (Mn^{2+}), dan tembaga (Cu^{2+}) merupakan contoh kofaktor yang banyak dijumpai pada berbagai enzim metabolisme. Ion-ion tersebut berperan menstabilkan struktur enzim, membantu orientasi substrat, bertindak sebagai katalis asam-basa Lewis, maupun memfasilitasi

reaksi transfer elektron pada proses oksidasi-reduksi (Murray et al., 2012; Gropper et al., 2012).

Suatu enzim yang belum berikatan dengan kofaktor disebut apoenzim dan umumnya belum memiliki aktivitas katalitik. Setelah berikatan dengan kofaktor atau koenzim yang sesuai, enzim akan membentuk holoenzim, yaitu bentuk aktif yang mampu mengkatalisis reaksi metabolik. Oleh karena itu, kecukupan mineral sebagai kofaktor menjadi faktor penting dalam menjaga fungsi enzim dan kelancaran metabolisme tubuh (Nelson & Cox, 2021; Murray et al., 2012).

1.4.4 Koenzim

Koenzim merupakan molekul organik nonprotein yang bekerja bersama enzim sebagai pembawa gugus kimia atau pembawa elektron selama berlangsungnya reaksi metabolik. Berbeda dengan gugus prostetik yang umumnya terikat kuat pada enzim, sebagian besar koenzim berikatan secara sementara, kemudian dilepaskan kembali setelah reaksi selesai sehingga dapat digunakan kembali pada reaksi berikutnya. Melalui mekanisme tersebut, koenzim berfungsi sebagai penghubung antarjalur metabolik dan memungkinkan perpindahan berbagai gugus kimia yang tidak dapat dilakukan oleh protein enzim saja (Murray et al., 2012; Nelson & Cox, 2021).

Sebagian besar koenzim berasal dari vitamin, terutama vitamin B kompleks. Nikotinamida adenin dinukleotida (NAD^+) yang berasal dari niasin (vitamin B_3) dan flavin adenin dinukleotida (FAD) yang berasal dari riboflavin (vitamin B_2) berfungsi sebagai pembawa elektron dalam berbagai reaksi oksidasi-reduksi. Koenzim A (KoA), yang berasal dari asam pantotenat (vitamin B_5), berperan membawa gugus asil dalam metabolisme karbohidrat, lipid, dan protein. Tiamin pirofosfat (TPP) dari vitamin B_1 diperlukan pada reaksi dekarboksilasi oksidatif, sedangkan piridoksal fosfat (PLP) yang berasal dari vitamin B_6 berfungsi sebagai koenzim utama pada reaksi transaminasi dan metabolisme asam amino. Selain itu, biotin berperan sebagai koenzim dalam berbagai reaksi karboksilasi, termasuk pembentukan malonil-KoA pada sintesis asam lemak (Gropper et al., 2012; Murray et al., 2012).

Karena sebagian besar koenzim berasal dari vitamin, kekurangan mikronutrien tertentu dapat secara langsung menghambat aktivitas enzim dan mengganggu jalur metabolisme. Sebagai contoh, defisiensi tiamin menyebabkan gangguan metabolisme karbohidrat yang berujung pada penyakit beri-beri, sedangkan kekurangan niasin dapat menimbulkan pelagra. Defisiensi vitamin B_{12} maupun folat juga mengganggu reaksi transfer satu karbon sehingga berkontribusi terhadap terjadinya anemia megaloblastik. Hal tersebut menunjukkan bahwa kecukupan vitamin sangat penting untuk mempertahankan fungsi enzim dan metabolisme tubuh secara keseluruhan (Gropper et al., 2012; Murray et al., 2012).

1.4.5 Faktor yang Memengaruhi Aktivitas Enzim

Aktivitas enzim dipengaruhi oleh berbagai faktor fisik, kimia, dan biologis yang menentukan kecepatan reaksi metabolik. Faktor-faktor tersebut meliputi suhu, pH, konsentrasi substrat, konsentrasi enzim, ketersediaan kofaktor maupun koenzim, serta keberadaan molekul aktivator atau inhibitor. Perubahan salah satu faktor tersebut dapat meningkatkan ataupun menurunkan aktivitas katalitik enzim sehingga memengaruhi laju metabolisme secara keseluruhan (Murray et al., 2012; Nelson & Cox, 2021).

Suhu merupakan faktor yang sangat memengaruhi aktivitas enzim karena peningkatan suhu akan meningkatkan energi kinetik molekul dan frekuensi tumbukan antara enzim dengan substrat. Pada manusia, sebagian besar enzim menunjukkan aktivitas optimum pada suhu fisiologis sekitar 37°C. Peningkatan suhu di atas kisaran tersebut dapat menyebabkan denaturasi protein sehingga struktur tiga dimensi enzim rusak dan aktivitas katalitiknya menurun secara drastis. Sebaliknya, suhu yang terlalu rendah tidak merusak enzim, tetapi memperlambat laju reaksi akibat berkurangnya energi kinetik molekul (Murray et al., 2012).

Derajat keasaman (pH) juga sangat menentukan aktivitas enzim karena memengaruhi ionisasi gugus asam amino pada situs aktif dan stabilitas struktur protein. Setiap enzim memiliki pH optimum yang berbeda sesuai dengan lingkungan fisiologis tempat enzim tersebut bekerja. Sebagai contoh, pepsin di lambung bekerja

optimal pada pH sangat asam, sedangkan tripsin di usus halus menunjukkan aktivitas maksimum pada pH yang lebih basa. Perubahan pH di luar kisaran optimum akan menurunkan afinitas enzim terhadap substrat bahkan dapat menyebabkan denaturasi protein (Nelson & Cox, 2021; Murray et al., 2012).

Konsentrasi substrat dan konsentrasi enzim turut menentukan kecepatan reaksi. Peningkatan konsentrasi substrat akan meningkatkan laju reaksi hingga seluruh situs aktif enzim terisi, yaitu pada kondisi kecepatan maksimum (Vmax). Hubungan tersebut dijelaskan melalui persamaan Michaelis–Menten, di mana konstanta Michaelis (Km) menggambarkan afinitas enzim terhadap substrat. Di sisi lain, peningkatan jumlah enzim akan meningkatkan laju reaksi selama substrat masih tersedia dalam jumlah yang cukup (Nelson & Cox, 2021; Murray et al., 2012).

Ketersediaan kofaktor, koenzim, serta keberadaan aktivator dan inhibitor juga memengaruhi aktivitas enzim. Aktivator meningkatkan kemampuan katalitik enzim melalui perubahan konformasi atau peningkatan afinitas terhadap substrat. Sebaliknya, inhibitor dapat menghambat aktivitas enzim secara kompetitif maupun nonkompetitif. Mekanisme penghambatan ini tidak hanya berperan dalam regulasi metabolisme, tetapi juga menjadi dasar kerja berbagai obat, seperti statin yang menghambat enzim HMG-CoA reduktase dalam sintesis kolesterol atau aspirin yang menghambat enzim siklooksigenase (COX) pada jalur pembentukan prostaglandin (Murray et al., 2012; Nelson & Cox, 2021).

1.4.6 Inhibitor Enzim

Selain dipengaruhi oleh kondisi lingkungan dan ketersediaan kofaktor, aktivitas enzim juga diatur melalui keberadaan inhibitor. Inhibitor merupakan molekul yang menurunkan aktivitas katalitik enzim dengan cara menghambat pembentukan kompleks enzim–substrat atau mengurangi efisiensi proses katalisis. Dalam sistem biologis, mekanisme inhibisi sangat penting untuk mengendalikan jalur metabolisme, mencegah pembentukan produk secara berlebihan, serta mempertahankan homeostasis. Di bidang farmakologi, prinsip inhibisi enzim dimanfaatkan sebagai dasar kerja berbagai obat yang digunakan untuk mengobati penyakit metabolik,

kardiovaskular, infeksi, maupun inflamasi (Murray et al., 2012; Nelson & Cox, 2021).

Berdasarkan mekanisme kerjanya, inhibitor enzim dibedakan menjadi inhibitor kompetitif, nonkompetitif, dan irreversibel. Inhibitor kompetitif memiliki struktur yang menyerupai substrat sehingga bersaing menempati situs aktif enzim. Karena bersifat reversibel, pengaruh inhibitor ini dapat dikurangi dengan meningkatkan konsentrasi substrat. Secara kinetika, inhibitor kompetitif meningkatkan nilai konstanta Michaelis (Km) tanpa mengubah kecepatan maksimum (Vmax). Contoh penting dalam praktik klinis adalah golongan statin yang menghambat enzim HMG-CoA reduktase sehingga menurunkan sintesis kolesterol di hati (Nelson & Cox, 2021; Murray et al., 2012).

Berbeda dengan inhibitor kompetitif, inhibitor nonkompetitif berikatan pada lokasi selain situs aktif, yaitu situs alosterik. Ikatan tersebut mengubah konformasi enzim sehingga kemampuan katalitiknya menurun walaupun substrat tetap dapat berikatan dengan situs aktif. Oleh karena itu, peningkatan konsentrasi substrat tidak mampu menghilangkan efek penghambatan. Inhibitor jenis ini umumnya menurunkan kecepatan maksimum reaksi (Vmax) tanpa mengubah afinitas enzim terhadap substrat secara bermakna (Murray et al., 2012; Nelson & Cox, 2021).

Jenis inhibitor lainnya adalah inhibitor irreversibel, yaitu senyawa yang membentuk ikatan kovalen atau ikatan yang sangat kuat dengan enzim sehingga aktivitas katalitiknya hilang secara permanen. Enzim baru dapat kembali berfungsi apabila sel mensintesis molekul enzim yang baru. Contoh yang paling dikenal adalah aspirin yang mengasetilasi enzim siklooksigenase (COX) secara irreversibel sehingga menghambat pembentukan tromboksan dan mengurangi agregasi trombosit. Contoh lain adalah penisilin yang menghambat enzim pembentuk dinding sel bakteri sehingga menghambat pertumbuhan mikroorganisme tersebut (Nelson & Cox, 2021; Murray et al., 2012).

Prinsip inhibisi enzim memiliki aplikasi yang sangat luas dalam ilmu kedokteran dan farmasi. Selain statin dan aspirin, berbagai obat lain seperti angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor digunakan untuk menurunkan tekanan darah dengan

menghambat pembentukan angiotensin II, sedangkan penghambat xantin oksidase dimanfaatkan dalam terapi hiperurisemia dan gout. Hal ini menunjukkan bahwa pemahaman mengenai mekanisme inhibisi enzim menjadi dasar penting dalam pengembangan terapi modern berbasis target molekuler (Murray et al., 2012; Nelson & Cox, 2021).

1.4.7 Enzim dalam Metabolisme Manusia

Metabolisme manusia bergantung pada ribuan enzim yang bekerja secara terkoordinasi dalam berbagai jalur biokimia. Setiap jalur metabolisme memiliki enzim spesifik yang mengatalisis tahapan tertentu sehingga aliran metabolit berlangsung secara efisien dan terarah. Aktivitas enzim tersebut diatur secara ketat melalui mekanisme alosterik, modifikasi kovalen, regulasi hormonal, serta perubahan ekspresi gen sesuai dengan kebutuhan fisiologis tubuh (Judge & Dodd, 2020; Murray et al., 2012).

Pada metabolisme karbohidrat, enzim berperan mengatur pemanfaatan glukosa sebagai sumber energi utama. Heksokinase dan glukokinase mengawali proses fosforilasi glukosa, sedangkan fosfofruktokinase-1 (PFK-1) berfungsi sebagai enzim pembatas laju glikolisis yang sangat peka terhadap status energi sel. Selain itu, glikogen sintase dan glikogen fosforilase mengatur keseimbangan antara penyimpanan dan pemecahan glikogen sesuai dengan kebutuhan energi tubuh (Murray et al., 2012; Nelson & Cox, 2021).

Pada metabolisme lipid, berbagai enzim berperan dalam proses pencernaan, penyimpanan, sintesis, dan oksidasi lemak. Lipase pankreas menghidrolisis trigliserida di saluran cerna, sedangkan asetil-KoA karboksilase dan sintase asam lemak berperan dalam biosintesis asam lemak. Sebaliknya, proses β-oksidasi di dalam mitokondria melibatkan berbagai enzim yang secara bertahap mengubah asam lemak menjadi asetil-KoA untuk menghasilkan energi. Regulasi sintesis kolesterol dikendalikan terutama oleh enzim HMG-CoA reduktase yang menjadi target terapi statin (Gropper et al., 2012; Murray et al., 2012).

Pada metabolisme protein, enzim protease mencerna protein menjadi asam amino yang selanjutnya dimanfaatkan untuk sintesis protein maupun produksi energi. Reaksi transaminasi

dikatalisis oleh enzim aminotransferase, sedangkan amonia hasil katabolisme asam amino didetoksifikasi melalui siklus urea yang melibatkan karbamoil fosfat sintase I sebagai salah satu enzim kunci. Koordinasi berbagai enzim tersebut memungkinkan tubuh mempertahankan keseimbangan nitrogen dan mencegah akumulasi amonia yang bersifat toksik (Murray et al., 2012; Nelson & Cox, 2021).

Gangguan fungsi enzim dapat menimbulkan berbagai penyakit metabolik yang dikenal sebagai enzimopati. Defisiensi enzim dapat menyebabkan penumpukan metabolit yang bersifat toksik, kekurangan produk metabolik yang esensial, atau keduanya sekaligus. Contoh yang sering dijumpai antara lain fenilketonuria akibat defisiensi enzim fenilalanin hidroksilase, Maple Syrup Urine Disease akibat gangguan kompleks branched-chain α-keto acid dehydrogenase, defisiensi G6PD yang menyebabkan anemia hemolitik, serta intoleransi laktosa akibat rendahnya aktivitas enzim laktase. Berbagai penyakit tersebut menunjukkan bahwa fungsi enzim sangat menentukan kesehatan metabolik seseorang (Nelson & Cox, 2021; Murray et al., 2012).

Pemahaman mengenai fungsi, regulasi, dan gangguan aktivitas enzim menjadi landasan penting dalam ilmu gizi, biokimia, dan kedokteran. Pengetahuan tersebut tidak hanya menjelaskan bagaimana tubuh memanfaatkan zat gizi untuk mempertahankan kehidupan, tetapi juga menjadi dasar pengembangan strategi pencegahan, diagnosis, dan terapi berbagai penyakit metabolik melalui pendekatan yang menargetkan jalur enzimatik tertentu (Judge & Dodd, 2020; Murray et al., 2012).

DAFTAR PUSTAKA

Alamri, Z. Z. (2018). The role of liver in metabolism: an updated review with physiological emphasis. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology*, *7*(11), 2271. https://doi.org/10.18203/2319-2003.ijbcp20184211

Chiang, J. (2014). Liver Physiology: Metabolism and Detoxification. In *Pathobiology of Human Disease* (pp. 1770–1782). Elsevier. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386456-7.04202-7

Fan, Y., & Pedersen, O. (2021). Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nature Reviews Microbiology*, *19*(1), 55–71. https://doi.org/10.1038/s41579-020-0433-9

Judge, A., & Dodd, M. S. (2020). *Metabolism*. *0*(August), 607–647.

Kershaw, E. E., & Flier, J. S. (2004). Adipose tissue as an endocrine organ. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *89*(6), 2548–2556. https://doi.org/10.1210/jc.2004-0395

Mathur, V., Gadre, M., Amrutha, H. K., & Vasanthan, K. S. (2026). A microphysiological systems approach to design gastrointestinal system. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, *37*(4), 650–691. https://doi.org/10.1080/09205063.2025.2532567

Moldakozhayev, A., & Gladyshev, V. N. (2023). Metabolism, homeostasis, and aging. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, *34*(3), 158–169. https://doi.org/10.1016/j.tem.2023.01.003

Nicholson, B. J. K., Holmes, E., Kinross, J., Burcelin, R., Gibson, G., Pettersson, S., Metabolic, H. M., & Science, I. (2012). Science , 336, 1262-1267. *Science*, *336*(6086), 1262–1267. http://science.sciencemag.org/content/336/6086/1262#login-pane

Ordovas, J. M., Ferguson, L. R., Tai, E. S., & Mathers, J. C. (2018). Personalised nutrition and health. *BMJ (Online)*, *361*, 1–7. https://doi.org/10.1136/bmj.k2173

Pontzer, H., Yamada, Y., Sagayama, H., Ainslie, P. N., Andersen, L. F., Anderson, L. J., Arab, L., Baddou, I., Bedu-Addo, K., Blaak, E. E., Blanc, S., Bonomi, A. G., Bouten, C. V. C., Bovet, P., Buchowski, M. S., Butte, N. F., Camps, S. G., Close, G. L., Cooper, J. A., …

Speakman, J. R. (2021). Daily energy expenditure through the human life course. *Science*, *373*(6556), 808–812. https://doi.org/10.1126/science.abe5017

Sanz, Y., Cryan, J. F., Deschasaux-Tanguy, M., Elinav, E., Lambrecht, R., & Veiga, P. (2025). The gut microbiome connects nutrition and human health. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, *22*(8), 534–555. https://doi.org/10.1038/s41575-025-01077-5

Smith, R. L., Soeters, M. R., Wüst, R. C. I., & Houtkooper, R. H. (2018). Metabolic flexibility as an adaptation to energy resources and requirements in health and disease. *Endocrine Reviews*, *39*(4), 489–517. https://doi.org/10.1210/er.2017-00211

Zeisel, S. H. (2020). Precision (Personalized) Nutrition: Understanding Metabolic Heterogeneity. *Annual Review of Food Science and Technology*, *11*(1), 71–92. https://doi.org/10.1146/annurev-food-032519-051736

Gropper, S. S., & Smith, J. L. (2022). *Advanced Nutrition and Human Metabolism* (8th ed.). Cengage Learning.

Murray, R. K., Bender, D. A., Botham, K. M., Kennelly, P. J., Rodwell, V. W., & Weil, P. A. (2022). *Harper's Illustrated Biochemistry* (32nd ed.). McGraw-Hill.

Nelson, D. L., & Cox, M. M. (2021). *Lehninger Principles of Biochemistry* (8th ed.). W. H. Freeman.

BAB 2
ENERGI BIOLOGIS, ATP, DAN KESEIMBANGAN ENERGI

Energi biologis adalah fondasi untuk semua aktivitas kehidupan, yang mencakup pemindahan melalui membran, kontraksi otot, penyampaian sinyal saraf, pembentukan makromolekul, dan pengaturan ekspresi gen. Energi adalah daya yang diperlukan untuk melakukan tugas atau mengubah suatu sistem. Dalam biologi, energi sangat penting karena mendorong berbagai proses biologis yang penting untuk keberlangsungan hidup makhluk hidup (Sari and Papilaya, 2024).

Pada tingkat sel, sebagian besar energi yang digunakan dalam proses-proses biologis dipindahkan melalui adenosin trifosfat (ATP), yang merupakan nukleotida berkekuatan tinggi yang berperan sebagai "mata uang energi" bagi sel. ATP dihasilkan melalui berbagai jalur metabolik, meliputi glikolisis, siklus asam sitrat, fosforilasi oksidatif, serta oksidasi asam lemak dan asam amino. ATP merupakan molekul yang berfungsi menyimpan serta mengalirkan energi pada sel, sehingga sel dapat melaksanakan berbagai aktivitas biologis, seperti sintesis protein, kontraksi otot, dan pemindahan substansi melalui membran sel. Proses pembentukan dan penggunaan ATP harus berlangsung secara dinamis untuk memenuhi permintaan energi sel yang selalu berubah tergantung pada kondisi fisiologis dan patologis (Sari and Papilaya, 2024).

Konsep keseimbangan energi biasanya dijelaskan sebagai hubungan antara energi yang didapat dari makanan dan energi yang dibakar melalui metabolisme dasar, kegiatan fisik, serta dampak termik makanan. Namun, kemajuan dalam bidang bioenergetika menunjukkan bahwa keseimbangan energi tidak semata-mata berhubungan dengan perbandingan energi yang masuk dan keluar, tetapi juga dipengaruhi oleh seberapa efisien energi dikonversi di

tingkat sel, fungsi mitokondria, fleksibilitas metabolik, mekanisme sinyal molekuler, serta interaksi antar sistem organ. Dengan kata lain, keseimbangan energi adalah suatu fenomena biologis yang rumit dan melibatkan pengaturan dari berbagai tingkat, mulai dari molekul hingga organisme. Menjaga keseimbangan energi sangat penting untuk kesehatan yang optimal, sementara gangguan pada keseimbangan energi dapat menyebabkan berbagai penyakit. Memahami mekanisme yang mengatur keseimbangan energi sangat penting untuk menangani baik pemeliharaan kesehatan maupun pencegahan penyakit (Bechard, 2024).

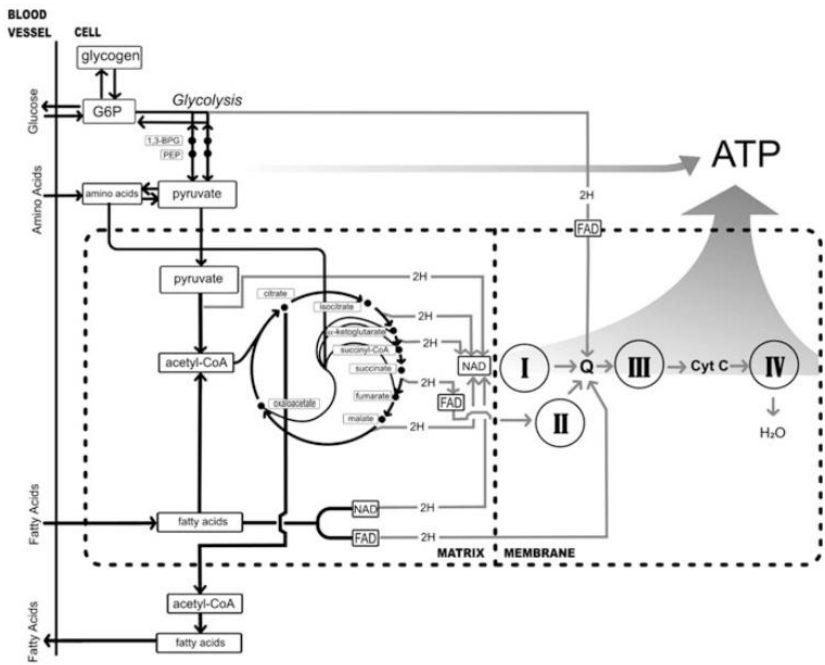
2.1 Energi Biologis

Definisi umum energi adalah bahwa energi berkaitan dengan kemampuan suatu benda untuk melakukan suatu pekerjaan seperti aktivitas fisik, pengaturan suhu tubuh, pertukaran, sintesis dan degradasi molekul. Dengan demikian, energi biologis adalah kemampuan suatu organisme biologis atau benda non-biologis untuk melakukan suatu pekerjaan. Pada manusia, energi berasal dari oksidasi bahan organik seperti karbohidrat, lemak, dan asam amino. Molekul-molekul ini mengandung ikatan kovalen yang ketika ikatannya diputus, maka akan muncul energi (Angkasa, 2020; Gamper, 2021).

Menjaga proses biologis dasar memerlukan pasokan energi. Pada manusia disebut dengan laju metabolisme basal (BMR) sekitar 1.500–2.000 kkal/hari. Aktivitas normal menimbulkan kebutuhan tambahan, sehingga kebanyakan manusia membakar sekitar 2.000–2.500 kkal/hari, meskipun olahraga fisik yang berat dapat meningkatkan jumlah ini menjadi 5.000–10.000 kkal/hari atau bahkan lebih. Kebutuhan energi biasanya dipenuhi melalui konsumsi makanan. Di antara berbagai nutrisi, kandungan kalori tertinggi terdapat pada lemak (9,4 kkal/g). Gula dan protein memiliki nilai kalori yang sedikit lebih rendah, masing-masing sebesar 4,2 kkal/g dan 4,3 kkal/g (Leszek Konieczny, 2023).

Sumber energi biologis adalah sintesis air. Hidrogen bereaksi dengan oksigen pada membran mitokondria bagian dalam, sedangkan konversi pembawa hidrogen (lipid, gula, dan

protein) menjadi bentuk-bentuk yang sesuai untuk sintesis air terjadi di sitoplasma dan matriks mitokondria. Jalur metabolisme utama yang menghasilkan energi meliputi glikolisis, β-oksidasi, dan degradasi asam amino. Proses dasar yang terkait dengan pelepasan hidrogen dan oksidasi selanjutnya (disebut siklus Krebs) diperkuat oleh proses yang mentransfer elektron ke atom oksigen. Proses ini dejelaskan dalam Gambar 2.1.



Gambar 2.1. Transfer energi terarah yang terjadi dalam sel hidup ketika nutrisi (pembawa hidrogen) tersedia secara bebas (Leszek Konieczny, 2023)

Oksidasi terjadi secara bertahap, sehingga memungkinkan pemanfaatan energi yang dilepaskan secara optimal. Produk sampingan penting dari sintesis air adalah pembawa energi universal yang dikenal sebagai ATP (disintesis secara terpisah). Karena sintesis air merupakan proses yang sangat spontan, proses ini dapat dimanfaatkan untuk menutupi defisit energi yang ditimbulkan oleh sintesis ATP yang endergonik, selama kedua proses tersebut terikat

secara termodinamika, sehingga memungkinkan katalisis spontan ikatan anhidrida dalam ATP (Leszek Konieczny, 2023).

Hukum pertama termodinamika adalah landasan teoritis untuk memahami perubahan energi dalam sel-sel organisme. Menurut gagasan ini, energi hanya dapat berpindah dari satu bentuk ke bentuk lain daripada diciptakan atau dimusnahkan. Proses peralihan energi ini juga menjelaskan bagaimana makhluk hidup dapat mempertahankan eksistensinya dan melaksanakan berbagai fungsinya. Sumber energi sistem biologi berasal dari konsumsi makanan yang akan dimanfaatkan oleh sel tubuh, berupa molekul dalam bentuk ATP, atau adenosin trifosfat. ATP memberikan energi yang diperlukan dalam beberapa proses biologis, seperti sintesa protein, kontraksi otot, dan penyaluran zat dalam membran sel.

Studi bioenergetika menyelidiki metode tubuh manusia memanfaatkan energi dalam proses biologisnya yang terkait dengan metabolisme, respirasi, dan pembentukan energi. Pengetahuan tentang cara tubuh manusia mengubah energi kimia dari makanan menjadi energi yang dapat digunakan untuk kegiatan sehari-hari adalah penting untuk memahami bioenergetika. Dalam proses bioenergetika, terjadi respirasi dalam sel yang memecah makanan menjadi energi melalui pelepasan ikatan kimia (Sari and Papilaya, 2024). Studi bioenergetika sangat penting untuk memahami berbagai penyakit metabolik, seperti diabetes dan obesitas. Penelitian bioenergetika bertujuan untuk menemukan permasalahan dalam metabolisme energi, contohnya terjadinya diabetes dan mengembangkan terapi yang paling sesuai. Selain itu, obesitas terkait dengan pembentukan dan pembebasan energi yang tidak seimbang dalam tubuh serta adanya sel yang tidak mampu menggunakan glukosa sebagai sumber energi.

Oleh karena itu, transformasi energi di dalam sel merupakan bagian penting kehidupan biologis dan menjadi subjek penelitian yang sangat diminati di bidang biologi sel dan biokimia. Menjadi penting untuk memahami bahwa proses biologis dan aplikasinya dalam bidang medis dan kemajuan teknologi kesehatan sangat dipengaruhi oleh pengetahuan

mengenai cara energi diubah, disimpan, dan dimanfaatkan dalam sel hidup. Contoh konversi energi adalah saat otot berkontraksi. Ketika otot melakukan kontraksi, energi kimia yang berasal dari molekul ATP diubah menjadi energi mekanis yang menggerakkannya meskipun tidak sepenuhnya dapat digunakan. Gesekan otot akan mengeluarkan panas, dan kontraksi otot sangat diperlukan dalam beragam aktivitas biologis, meskipun pada akhirnya, hukum termodinamika yang mengatur konversi energi secara ideal (Sari and Papilaya, 2024).

Hukum kedua termodinamika memiliki fungsi penting dalam menguraikan gejala peningkatan entropi pada sistem biologis. Entropi suatu sistem menunjukkan sifat yang tidak teratur atau tidak sempurna, hukum ini juga menunjukkan bahwa entropi pada sistem yang terisolasi akan meningkat sejalan dengan perubahan waktu. Struktur dan komposisi sel dan organisme berubah karena proses penting seperti metabolisme, pertumbuhan, dan reproduksi. Struktur sel dan molekul organisme berubah seiring pertumbuhan dan perkembangan mereka. Karena melibatkan distribusi ulang energi dan bahan, serta pembuatan produk sampingan dan limbah, aktivitas-aktivitas ini meningkatkan entropi dalam sistem biologis (Sari and Papilaya, 2024).

Dalam menjelaskan konsep *irreversibilitas* dalam proses biologi, hukum kedua termodinamika menekankan bahwa mayoritas reaksi kimia dalam sel adalah irreversibel. Irreversibilitas mengandung arti bahwa reaksi kimia tidak dapat kembali dengan cara alami apabila tidak ada energi tambahan dari luar. Ini sangat penting untuk menentukan arah temporal dari suatu proses biologis, dan penjelasan mengenai kelanjutan reaksi biologis yang terjadi.

2.1.1 ATP dan Metabolisme energi

Respirasi seluler merupakan reaksi biokimia paling penting dalam sel hidup. Proses ini sangat penting untuk menghasilkan energi yang akan digunakan oleh sel-sel tubuh dalam menjalankan fungsi fisiologisnya. Tahap-tahap dalam respirasi seluler meliputi glikolisis, siklus asam sitrat, dan rantai transport electron. Beberapa aturan dalam prinsip termodinamika,

terutama hukum pertama dan kedua, mengarahkan dan memberikan penjelasan tentang bagaimana reaksi-reaksi yang terjadi dalam respirasi seluler berjalan. Di dalam sitoplasma, glikolisis, langkah pertama dari respirasi seluler, membentuk dua molekul piruvat dari satu molekul glukosa. Dalam proses yang terjadi, sejumlah besar ATP dan *Nicotinamide Adenine Dinucleotide* (NADH) dihasilkan, yang berkontribusi besar pada fase-fase berikutnya. Menurut hukum pertama termodinamika, yang menyatakan bahwa energi tidak dapat dibuat atau dihancurkan, hanya dapat berubah bentuk. Proses glikolisis mengubah energi yang ada dalam glukosa menjadi simpanan energi dalam bentuk molekul ATP dan NADH.

Siklus asam sitrat, yang terjadi di dalam mitokondria, adalah tahap berikutnya. Ini melibatkan berbagai reaksi kimia untuk menghasilkan lebih banyak molekul NADH dan Flavin Adenine Dinucleotide (FADH2). Ini adalah fase pertama termodinamika, yang akan mengubah energi yang tersimpan dalam proses sebelumnya menjadi energi yang akan dimanfaatkan oleh sel. Pada tahap akhir respirasi sel, elektron diangkut melalui membran mitokondria. Elektron yang dibuat dari NADH dan FADH2 di tahap sebelumnya bergerak melalui rangkaian protein kompleks, menghasilkan gradien elektrokimia yang kemudian digunakan untuk membuat ATP. Ini adalah bukti dari prinsip kedua termodinamika, yang menyatakan bahwa entropi sistem meningkat dengan setiap transformasi energi; ini ditunjukkan dalam perubahan energi potensial menjadi energi kinetik serta dalam penyusunan gradien elektrokimia (Sari and Papilaya, 2024).

Berbagai penelitian modern menunjukkan bahwa mitokondria berperan sebagai pusat bioenergetik sel yang menentukan keberlangsungan fungsi seluler pada organisme multiseluler. Mitokondria tidak hanya berfungsi sebagai penghasil energi, tetapi juga terlibat dalam regulasi metabolisme, dinamika seluler, dan pengendalian kematian sel. Pemahaman mengenai mekanisme kerja mitokondria serta perannya dalam menjaga homeostasis energi menjadi sangat penting, karena perubahan fungsi mitokondria

terbukti berkaitan dengan berbagai penyakit metabolik dan degeneratif (Mala *et al.*, 2025).

ATP (adenosin trifosfat) merupakan senyawa yang berperan dalam penyimpanan dan pendistribusian energi di dalam sel, sehingga sel mempunyai kemampuan untuk melakukan berbagai aktivitas biologis, seperti pembuatan protein, pergerakan otot, dan perjalanan zat melalui membran sel. Dari perspektif biologi, ATP berfungsi sebagai mata uang energi dan membantu berbagai reaksi kimia yang diperlukan untuk kehidupan. Hidrasi adalah proses utama yang terkait dengan ATP. Dalam proses ini, molekul ATP mengeluarkan gugus fosfat dengan memotong ikatan yang ada di dalamnya. Proses ini juga mengeluarkan energi yang terakumulasi dalam ikatan fosfat, yang kemudian dilepaskan bersama dengan penghilangan gugus fosfat. Proses ini membentuk energi bagi sel untuk beraktivitas. Contoh reaksi ini adalah sebagai berikut:

$$ATP + H2O \rightarrow ADP + Pi + Energi$$

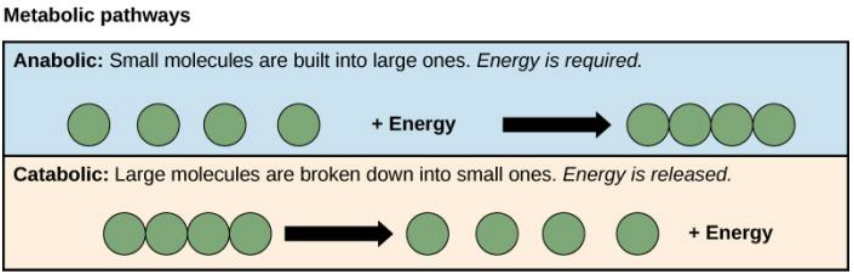
Proses tersebut melepaskan energi yang akan dimanfaatkan untuk berbagai keperluan di dalam sel, seperti pembentukan molekul yang kompleks, penggerakan otot, pemindahan aktif melalui membran sel, dan beragam reaksi biokimia yang lain. ATP menawarkan metode yang efektif bagi sel-sel tubuh dalam menyimpan dan memperoleh energi yang dibutuhkan untuk melaksanakan fungsinya.

ATP diperlukan untuk semua fungsi seluler. ATP digunakan untuk membangun molekul organik yang dibutuhkan oleh sel dan jaringan. ATP juga menyediakan energi untuk kontraksi otot dan transmisi sinyal listrik dalam sistem saraf. Ketika jumlah ATP yang tersedia melebihi kebutuhan tubuh, hati menggunakan kelebihan ATP dan glukosa untuk menghasilkan molekul yang disebut glikogen. Glikogen adalah bentuk polimer glukosa dan disimpan di hati serta sel-sel otot rangka. Ketika kadar gula darah turun, hati melepaskan glukosa dari simpanan glikogen. Otot rangka mengubah glikogen menjadi glukosa selama aktivitas fisik yang intens. Proses mengubah glukosa dan ATP berlebih menjadi glikogen serta penyimpanan energi

berlebih merupakan langkah evolusioner yang penting dalam membantu makhluk hidup menghadapi mobilitas, kekurangan makanan, dan kelaparan (Sari and Papilaya, 2024; Hinić-frlog, 2025).

Metabolisme merupakan reaksi kimia yang kompleks, terjadi di dalam sel yang akan mengubah makanan yang masuk ke dalam tubuh menjadi energi yang diperlukan oleh sel

untuk membangun dan memperbaiki jaringannya. Metabolisme terdiri dari dua kategori reaksi utamayaitu anabolisme dan katabolisme (Sari and Papilaya, 2024).



Gambar 2.2. Jalur Metabolisme (Hinić-frlog, 2025)

1. Katabolisme

   Serangkaian proses metabolik yang disebut katabolisme berkonsentrasi pada pemecahan molekul kompleks menjadi molekul yang lebih sederhana, yang biasanya disertai dengan pelepasan energi. Sejumlah reaksi kimia terlibat dalam proses ini, yang memberikan suplay energi yang digunakan untuk menjalankan berbagai fungsi fisiologis penting oleh sel-sel tubuh. Respirasi seluler adalah contoh paling jelas dari katabolisme, yaitu pada saat senyawa organik seperti glukosa dioksidasi dalam beberapa tahap, seperti glikolisis, siklus asam sitrat, dan rantai transport elektron. Setelah glikolisis, di dalam mitokondria piruvat masuk ke siklus asam sitrat, yang akan membentuk energi yang lebih banyak dalam bentuk NADH dan FADH2.

   Proses pencernaan makanan termasuk dalam katabolisme, pada waktu enzim sistem pencernaan memecah bahan makanan yang kompleks seperti karbohidrat, lemak,

dan protein menjadi bahan lebih mudah untuk dapat diserap sel. Tahap ini menghasilkan zat gizi yang diperlukan sel untuk tumbuh, memperbaiki diri, dan mendapatkan energi. Pemecahan glukosa menjadi piruvat adalah bagian pertama dari katabolisme. Pemahaman tentang pemanfaatan nutrisi yang masuk dalam tubuh oleh sel guna mendukung jalannya fungsi fisiologisnya, dapat menjadi dasar menyusunan metode yang tepat untuk penggunaan energi sel yang optimal.

2. Anabolisme

   Serangkaian reaksi kimia yang terjadi selama proses metabolisme yang dikenal sebagai "anabolisme" berfungsi untuk menghasilkan molekul-molekul yang rumit dari bahan yang lebih mudah. Pada tahap ini, sel memanfaatkan energi dalam bentuk ATP, untuk membuat molekul organic yang kompleks yang dibutuhkan untuk aktivitas, pertumbuhan, dan perbaikan seluler. Pemahaman akan proses anabolisme, diperlukan agar dapat membuat cara untuk mengatur atau meningkatkan pembentukan senyawa-senyawa kompleks yang diperlukan untuk berjalannya fungsi dan perkembangan sel. Pembuatan protein adalah salah satu contoh tahap anabolisme yang paling awam, yaitu penggabungan asam amino menjadi rantai polipeptida yang kompleks. Fase pertama termasuk penyalinan DNA menjadi RNA melalui tahap transkripsi. Kemudian, RNA menyampaikan informasi bawaan/genetik ke ribosom, tempat terjadinya pembentukan protein. Asam amino dibawa ke dalam ribosom sesuai dengan urutan kodon pada RNA melalui proses transfer RNA. Selanjutnya polipeptida akan terbentuk setelah terjadinya beberapa reaksi kimia.

   Enzim memainkan peran penting dalam metabolisme sel, membantu terjadinya reaksi kimiawi yang menyuport kehidupan sebagai katalis biologis dan mempercepat jalannya reaksi dengan menurunkan jumlah energi yang diperlukan untuk memulainya. Apabila tidak ada enzim, reaksi kimiawi ini kemungkinan akan membutuhkan kondisi

lingkungan khusus yang tidak dapat dicapai oleh sel, seperti suhu atau tekanan yang hebat.

2.1.2 Keseimbangan Energi

Konsep dasar yang mengatur bagaimana energi yang diterima dan dikeluarkan oleh tubuh dikenal sebagai prinsip keseimbangan energi. Dua sumber energi utama sistem biologis adalah makanan yang dimakan organisme dan energi yang ditangkap tanaman dari sinar matahari melalui fotosintesis. Sebaliknya, energi yang dibebaskan dari sistem terjadi melalui proses seperti metabolisme sel, pembangkitan termal, dan aktivitas makhluk hidup.

Seperti yang dinyatakan dalam hukum pertama termodinamika, keseimbangan energi dalam sistem kehidupan menunjukkan betapa pentingnya untuk mempertahankan rasio energi yang diterima dan dikeluarkan oleh makhluk hidup. Keseimbangan antara energi yang dibentuk dan energi yang dikeluarkan melalui aktivitas fisiologis seperti pergerakan, pernafasan, dan mengaktifkan fungsi organ-organ tubuh sangat penting untuk diketahui. Proses metabolisme mengubah energi yang diperoleh dari makanan dan minuman yang dikonsumsi menjadi energi yang masuk ke dalam sistem biologis tubuh. Ketidakseimbangan energi dapat berbahaya bagi kesehatan. Salah satu contohnya adalah jika jumlah energi yang diterima melebihi jumlah energi yang dibebaskan, hal itu mengakibatkan penambahan berat badan yang berujung pada kasus obesitas/kegemukan. Di sisi lain, jika jumlah energi yang dibebaskan lebih besar daripada jumlah energi yang diterima, hal itu dapat mengakibatkan terjadinya kekurangan energi dan turunannya berat badan yang drastis (Bechard, 2024; Sari and Papilaya, 2024).

Beberapa problematika kesehatan yang berkepanjangan seperti penyakit gula, penyakit jantung, dan beberapa macam penyakit metabolik yang lain juga dapat muncul sebagai akibat dari gangguan keseimbangan energi. Oleh sebab itu, pemahaman tentang prinsip keseimbangan energi sangat diperlukan dalam rangka menjaga kesehatan dan mencegah penambahan berat

badan. Para pemangku kebijakan selayaknya menerapkan prinsip keseimbangan energi dalam menyusun kebijakan dan rencana intervensi untuk mencegah obesitas dan penyakit yang menyertainya. Edukasi kepada masyarakat tentang pentingnya kesimbangan antara asupan dan pengeluaran energi agar dapat menjaga berat badan yang ideal sangat diperlukan agar tercapai kesehatan masyarakat yang baik (Sari and Papilaya, 2024).

Hormon memainkan peran penting dalam keseimbangan energi. Hormon-hormon utama yang terlibat antara lain insulin, leptin, ghrelin, dan peptida YY. Insulin, yang diproduksi oleh pankreas, membantu mengatur kadar glukosa darah dan mendorong penyimpanan lemak. Leptin, yang disekresikan oleh jaringan lemak, memberikan sinyal rasa kenyang dan mengurangi asupan makanan. Ghrelin, yang diproduksi di lambung, merangsang rasa lapar. Peptida YY, yang dilepaskan oleh usus sebagai respons terhadap asupan makanan, mendorong rasa kenyang. Keseimbangan antara hormon-hormon ini membantu mengatur nafsu makan dan pengeluaran energi. Hipotalamus memegang peranan sentral dalam pengaturan keseimbangan energi. Hipotalamus mengintegrasikan sinyal-sinyal dari hormon dan nutrisi untuk mengendalikan rasa lapar dan kenyang. Nukleus arkuatus di dalam hipotalamus mengandung neuron yang merangsang nafsu makan (oreksigenik) dan neuron lain yang menekan nafsu makan (anoreksigenik). Keseimbangan sinyal-sinyal saraf ini memengaruhi asupan dan pengeluaran energi secara keseluruhan (Bechard, 2024).

Berat badan dan kesehatan tubuh sangat bergantung pada nutrisi yang sehat. Faktor utama dalam mengatur berat badan adalah keseimbangan energi, yang merupakan perbandingan antara energi yang masuk ke tubuh melalui makanan dan minuman dengan energi yang digunakan oleh tubuh. Pola makan yang berkelanjutan dan sifat sensorik memengaruhi konsumsi energi. Laju Metabolisme Basal (BMR), Efek Termik Makanan (TEF), dan aktivitas fisik merupakan komponen utama pengeluaran energi. BMR menyumbang sebagian besar pengeluaran energi harian, yang mewakili energi yang dibutuhkan untuk fungsi fisiologis dasar saat

istirahat. TEF mengacu pada energi yang dibutuhkan untuk pencernaan, penyerapan, dan metabolisme nutrisi. Aktivitas fisik mencakup baik olahraga yang dilakukan secara sadar maupun Termogenesis Aktivitas Non-Olahraga (NEAT), seperti gerakan-gerakan kecil dan aktivitas sehari-hari. Komponen ini menjadi penting saat membuat rencana diet yang berkelanjutan yang mudah digunakan.

Prinsip keseimbangan energi juga berperan penting dalam mengatasi isu-isu kesehatan yang berkaitan dengan aktivitas fisik. Oleh karena itu, sangat penting bagi seseorang untuk mengonsumsi makanan dan aktivitas fisik secara rutin untuk memenuhi kebutuhan kalorinya dan untuk mempertahankan keseimbangan energi yang sehat. Faktor genetik berkontribusi secara signifikan terhadap perbedaan individu dalam keseimbangan energi. Gen dapat memengaruhi metabolisme, regulasi nafsu makan, dan penyimpanan lemak. Sebagai contoh, variasi pada gen FTO dikaitkan dengan peningkatan risiko obesitas. Memahami kecenderungan genetik dapat membantu menyesuaikan intervensi dengan kebutuhan individu (Bechard, 2024; Sari and Papilaya, 2024).

Keseimbangan energi merupakan aspek penting dalam kesehatan yang melibatkan interaksi kompleks antara faktor hormonal, saraf, metabolik, dan genetik. Pemahaman terhadap mekanisme-mekanisme ini menjadi landasan bagi intervensi yang efektif untuk mengelola ketidakseimbangan energi. Perubahan pola makan, peningkatan aktivitas fisik, strategi perilaku, dan intervensi medis semuanya berperan dalam mencapai dan mempertahankan keseimbangan energi. Dengan mengatasi ketidakseimbangan energi, individu dapat mencegah dan mengelola penyakit seperti obesitas, diabetes, dan penyakit kardiovaskular, yang pada akhirnya meningkatkan kesehatan dan kesejahteraan (Bechard, 2024).

Sangat penting untuk memahami bagaimana sel mengakses dan mengubah energi karena sel menghadapi banyak masalah dalam proses biologis untuk mempertahankan efisiensi energi sebaik-baiknya agar dapat melakukan peran fisiologisnya. Pemahaman mengenai konsep efisiensi energi memberikan kejelasan tentang bagaimana sel meraih ekuilibrium antara utilisasi

dan transformasi energi. Ada beberapa cara yang dapat digunakan untuk mengatur efisiensi energi dalam sel. Diantaranya adalah respirasi dalam sel, yang mengubah glukosa menjadi energi yang dapat dimanfaatkan oleh tubuh (ATP). Proses pengendalian yang ketat menjamin pemanfaatan energi yang tersimpan dalam glukosa sebanyak mungkin untuk pembentukan ATP dibandingkan terbuang menjadi panas. Beberapa enzim penting untuk fosforilasi oksidatif dan rantai pengangkutan elektron diatur dengan sangat baik sehingga secara efisien dapat mengubah energi bebas Gibbs menjadi ATP (Sari and Papilaya, 2024).

2.1.3 Integrasi Metabolisme Karbohidrat, Lipid, Dan Protein Dalam Homeostasis Energi

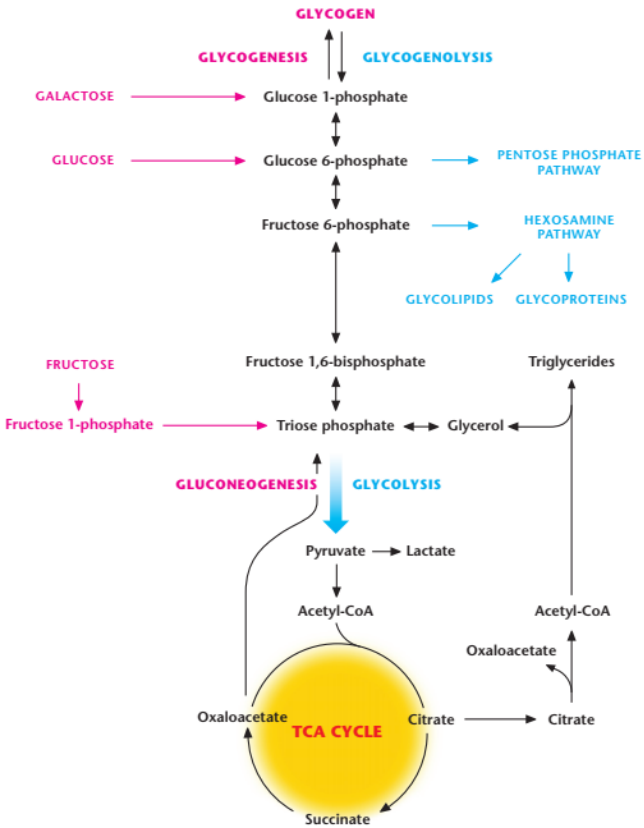
Nutrisi memiliki fungsi vital dalam pengaturan metabolisme dan energi tubuh manusia. Makronutrien (yaitu karbohidrat, lemak, dan protein) dan zat gizi mikro (seperti mineral dan vitamin) digunakan oleh tubuh untuk mendukung kelangsungan hidup dan proses fisiologis. Dampak asupan makanan terhadap energi dan metabolisme tubuh manusia mencakup beragam konsep dan proses yang saling terkait.

1. Karbohidrat

   Salah satu zat gizi makro yang paling besar yaitu karbohidrat, mempunyai fungsi yang penting dalam penyediaan energi bagi tubuh mnusia. Dalam proses pencernaan, karbohidrat dipecah menghasilkan glukosa, adalah penghasil energi paling besar dalam sel untuk melakukan beragam mekanisme biologis. Sistem asam laktat adalah istilah lain untuk sistem glikolitik anaerobik. Sistem penyediaan energi ini menggunakan glikogen yang tersimpan dalam otot sebagai sumber karbohidrat utama. Sistem glikolisis melakukannya melalui berbagai reaksi kimia yang melepaskan energi dari molekul glikogen untuk memperbaharui ATP, yang digunakan untuk kontraksi otot yang dikenal sebagai glikolisis anaerobik (Sandi, 2019). Penguraian glukosa di dalam sel, menjadikan sumber energi langsung. Proses ini berlangsung di dalam sitoplasma sel

yang memproduksi ATP, atau alat tukar energi dalam sel dalam jumlah sedikit, yang selanjutnya digunakan untuk mendukung berbagai proses seluler, termasuk sintesis protein, kontraksi otot, dan transportasi aktif melalui membran sel.

Metabolisme karbohidrat digambarkan pada gambar 2.3.



Gambar 2.3. Metabolisme Karbohidrat (Chandel, 2021)

Glukosa diubah menjadi glukosa-6-fosfat melalui reaksi yang bergantung pada ATP, dengan melibatkan enzim heksokinase. Glukosa juga berperan sebagai elemen esensial dalam respirasi sel. Proses respirasi sel melibatkan rangkaian reaksi kimia yang terjadi di mitokondria, yang memproduksi volume ATP yang signifikan. Katabolisme glukosa melalui siklus

Krebs dan rantai transpor elektron memproduksi ATP secara optimal bagi seluler (Sari and Papilaya, 2024).

Galaktosa masuk melalui jalur Leloir, di mana galaktokinase menggunakan ATP untuk menghasilkan galaktosa-1-fosfat, yang diubah menjadi glukosa-1-fosfat oleh enzim galaktosa-1-P-uridiltransferase dan selanjutnya menjadi glukosa-6-fosfat oleh enzim fosfoglukomutase. Di hati, glukosa 6-fosfat dapat diubah menjadi glukosa, sedangkan di jaringan lain, senyawa ini dimetabolisme melalui glikolisis. Kecepatan konversi galaktosa menjadi glukosa 6-fosfat lebih lambat daripada laju di mana glukosa diubah menjadi glukosa 6-fosfat. Pada sel yang sedang membelah, penggantian glukosa dengan galaktosa in vitro mengakibatkan galaktosa secara preferensial masuk ke jalur pentosa fosfat (PPP). Fosforilasi oksidatif mitokondria menyediakan ATP, sedangkan kebutuhan akan ribosa 5-fosfat yang disediakan oleh PPP sangat penting bagi pembelahan sel. Pada sel dengan defek fosforilasi oksidatif mitokondria, metabolisme galaktosa melalui glikolisis terlalu lambat untuk menghasilkan ATP yang cukup guna memenuhi kebutuhan metabolik, yang mengakibatkan bencana metabolik dan kematian sel. Fruktosa terutama dimetabolisme oleh hati dalam jumlah yang lebih sedikit oleh usus halus dan ginjal. Langkah pertama adalah fosforilasi fruktosa menjadi fruktosa 1-fosfat oleh fruktokinase. Selanjutnya, fruktosa 1-fosfat diuraikan menjadi gliseraldehida dan dihidroksiaseton fosfat oleh enzim spesifik fruktosa 1-fosfat aldolase B. Gliseraldehida kemudian difosforilasi menjadi gliseraldehida 3-fosfat, suatu senyawa antara glikolisis, oleh enzim triosa kinase. Senyawa antara glikolisis yang dihasilkan dapat melanjutkan proses melalui glikolisis dan reaksi biosintesis turunannya, termasuk pembentukan asam lemak atau penyimpanan sebagai glikogen. Sekilas tampaknya metabolisme fruktosa pada akhirnya mencerminkan metabolisme glukosa, namun fruktosa memasuki glikolisis setelah langkah regulasi penting dalam glikolisis (Chandel, 2021).

Selain sebagai sumber energi, karbohidrat mempunyai fungsi lain dalam tubuh manusia. Serat, yang termasuk dalam kategori karbohidrat kompleks dan tidak dapat dicerna oleh tubuh, sangat penting untuk menjaga kesehatan sistem pencernaan. Serat berperan dalam mengatur proses pencernaan, mencegah terjadinya sembelit, dan mendukung kesehatan usus. Mekanisme regulasi yang terdiri dari insulin, glukagon, dan jalur metabolik seperti glikolisis dan glukoneogenesis dapat terganggu jika asupan karbohidrat tidak seimbang. Salah satu cara yang efektif untuk mencegah gangguan metabolik, terutama diabetes melitus tipe 2, adalah intervensi berbasis diet. Untuk membantu menjaga kadar glukosa dalam batas normal, diet yang seimbang dan rendah karbohidrat dapat direkomendasikan (Sari and Papilaya, 2024; Ismiati Hi. Yusuf, 2026).

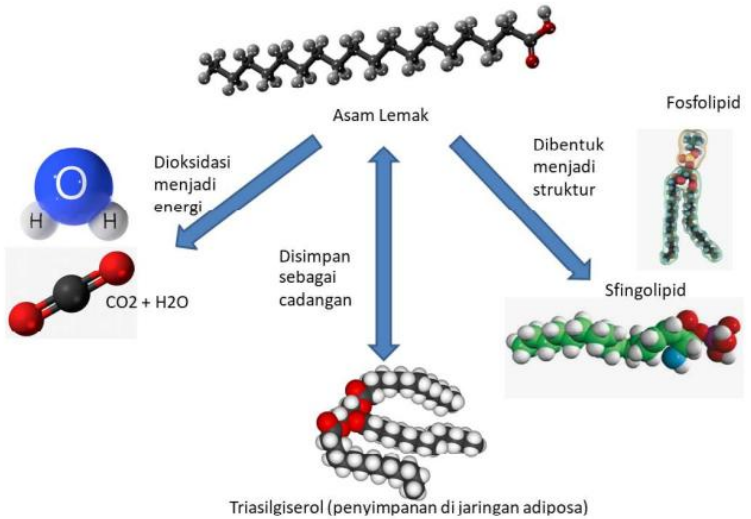
2. Protein

Protein membantu tubuh menghasilkan energi dan metabolisme. Protein, salah satu dari tiga makronutrien utama, berperan secara langsung dalam metabolisme tubuh pada proses sintesis dan perawatan jaringan tubuh, diantaranya kulit, otot, dan organ-organ lain yang sangat penting. Energi diperlukan untuk menguraikan protein menjadi asam amino, yang diperlukan untuk kegiatan pencernaan, penyerapan, dan penggunaan yang efektif. Khususnya, asam amino yang tidak dapat diproduksi oleh tubuh yang ditemukan dalam makanan. Asam amino ini membantu dalam pembentukan protein tubuh untuk membuat enzim, hormon, dan struktur sel. Tubuh membutuhkan protein untuk berkembang dan bertahan. Kebutuhan protein orang dewasa rata-rata adalah 0,66 g/kg/hari menurut WHO/FAO, dan pola makan seimbang mengandung sembilan asam amino esensial (EAA) yang cukup untuk mendukung pembentukan protein dan mencapai keseimbangan nitrogen (Tomé, Benoit and Azzout-marniche, 2021).

Hilangnya massa tubuh tanpa lemak disebabkan oleh pola makan yang sangat rendah protein. Untuk tubuh membuat protein dan mempertahankan otot, tulang, dan jaringan tanpa lemak lainnya, diperlukan asupan energi dan protein yang cukup dari makanan. Sintesis, degradasi, dan oksidasi asam amino diatur oleh ketersediaan asam amino dalam sel. Protein, sebagai kompartemen utama asam amino (AA) dalam tubuh, berputar dengan asam amino bebas melalui sintesis dan degradasi protein; oksidasi di mitokondria menggantikan sebagian kecil asam amino bebas yang hilang. Protein juga bertanggung jawab untuk mengontrol bobot tubuh dan juga keseimbangan energi. Makanan yang kaya akan protein dapat menunda rasa lapar, sehingga mengakibatkan berkurangnya masukan kalori tubuh secara keseluruhan. Protein juga berperan dalam mengatur metabolisme basal tubuh, dalam hal ini tubuh menggunakan energi untuk penggunaan, pencernaan, dan penyerapan protein. Oleh karena itu, pengeluaran energi harian secara keseluruhan dipengaruhi oleh protein yang menjaga kondisi tubuh tetap sehat atau digunakan untuk menurunkan berat badan. Kebutuhan protein individu bervariasi tergantung pada berbagai faktor, termasuk usia, jenis kelamin, tingkat aktivitas fisik, dan kondisi kesehatan secara keseluruhan. Namun, ini tetap penting (Tomé, Benoit and Azzout-marniche, 2021).

3. Lemak

Sebagai salah satu makronutrien, lemak bertanggung jawab atas berbagai fungsi tubuh manusia. Tugas utama lemak adalah menyimpan energi dengan baik. Metabolisme lemak dapat dilihat pada Gambar 2.4.



Gambar 2.4. Metabolisme Lemak (Mustofa, 2024)

Molekul lemak terbuat dari asam lemak dan gliserol, dan proses pemecahannya itu menyediakan pasokan energi untuk aktivitas vital sel. **Lemak terurai menjadi** gliserol dan asam lemak melalui mekanisme lipolisis. Penguraian asam lemak terjadi di dalam mitokondria lewat proses beta-oksidasi untuk menghasilkan energi ATP yang menjadi penghasil energi terbesar bagi sel. Tubuh memiliki sistem energi yang paling penting, sistem oksidatif, yang menyediakan energi melalui pembaharuan ATP dan oksidasi bahan makanan seperti karbohidrat, lemak, dan protein yang tersimpan di sel otot. Dalam kondisi normal, protein adalah sumber energi yang paling sedikit digunakan dalam pengeluaran energi, sementara glikogen, yang merupakan karbohidrat, dan trigliserida, yang merupakan lemak, sangat banyak disimpan di dalam tubuh. Metabolisme karbohidrat dan lemak ini menghasilkan ATP, air, karbon dioksida, dan ADP. Respirasi aerobik ini menggunakan oksigen untuk membuat energi berefisiensi tinggi (Sandi, 2019).

Selain berfungsi sebagai penyimpan energi, tubuh manusia menggnakan lemak untuk beberapa fungsi yang

lain, diantaranya lemak membantu mengisolasi panas, yang menjaga keseimbangan suhu tubuh. Lemak juga berfungsi memproteksi organ internal dengan menyelimuti organ vital menggunakan lapisan pelindung, membantu absorbsi vitamin larut lemak yaitu vitamin A, D, E, dan K, yang berperan penting dalam berbagai fungsi tubuh, seperti menjaga kesehatan tulang, menjalankan sistem imunitas tubuh, dan mengontrol pertumbuhan sel (Mustofa, 2024).

4. Mikronutrien

Tubuh membutuhkan sejumlah kecil nutrisi, atau mikronutrien, untuk menjalankan berbagai proses metabolik. Vitamin dan mineral merupakan kategori mikronutrien utama, dan keduanya memengaruhi cara tubuh manusia bekerja. Vitamin bertindak molekul organik yang menunjang berbagai aktivitas metabolisme. Sebagai contoh gugus vitamin B, termasuk didalamnya adalah tiamin, riboflavin, dan niacin bertanggung jawab pada proses metabolisme karbohidrat, protein, dan lemak. Vitamin C, yang banyak dijumpai dalam sayuran dan buah-buahan, membantu dalam pembentukan kolagen dan absorbsi zat besi. Mineral juga bertanggung jawab atas metabolisme. Sebagai contoh, hemoglobin, yaitu protein yang berada dalam eritrosit dan berperan mengangkut oksigen, terdiri dari besi (Fe). Dengan berfungsi sebagai koenzim, tembaga membantu kinerja enzim yang dibutuhkan dalam berbagai proses biokimia.

Kekurangan zat gizi mikro dapat berdampak yang sangat besar pada kesehatan seseorang. Berbagai proses metabolik dapat terganggu jika kekurangan vitamin dan mineral. Oleh karena itu, mengonsumsi makanan yang mengandung berbagai jenis vitamin sangat penting untuk menghindari anemia, masalah penglihatan, atau masalah kesehatan tulang. Untuk menjaga kesehatan dan berjalannya fungsi tubuh dengan baik dan optimal, vitamin dan mineral sangat penting. Disarankan untuk mengkonsumsi makanan yang seimbang, berkualitas, dan beragam karena

mikronutrien sangat penting untuk metabolisme tubuh manusia. Setiap orang dapat mencukupi kebutuhan zat gizi mikronya sehingga mendukung fungsi tubuh yang baik dengan memastikan mendapatkan jumlah makanan yang cukup dari berbagai jenis makanan (Sari and Papilaya, 2024).

2.2 Penutup

Perkembangan penelitian bioenergetika selama dekade terakhir menunjukkan beberapa arah utama. Pertama, ATP tidak lagi dipandang semata-mata sebagai produk akhir metabolisme, melainkan sebagai molekul pensinyalan yang mencerminkan status energi sel dan memengaruhi berbagai jalur regulasi. Kedua, fungsi mitokondria telah berkembang dari konsep "pembangkit energi sel" menjadi pusat integrasi metabolisme yang menghubungkan oksidasi substrat, stres oksidatif, pensinyalan redoks, apoptosis, dan adaptasi metabolik. Ketiga, regulasi energi dipahami sebagai hasil interaksi berbagai sensor metabolik, yang mengoordinasikan keseimbangan antara proses katabolik dan anabolik. Keempat, kemajuan teknologi *omics*, metabolomics, dan *systems biology* memungkinkan analisis metabolisme energi secara lebih komprehensif, sehingga membuka peluang pengembangan model integratif untuk menjelaskan hubungan antara bioenergetika, homeostasis, dan penyakit metabolik. Oleh karena itu, artikel ini menyajikan kajian integratif mengenai energi biologis, ATP, dan keseimbangan energi dengan berdasarkan perkembangan literatur mutakhir.

DAFTAR PUSTAKA

Angkasa, D. (2020) 'Modul metabolisme energi dan zat gizi makro (nut224)'.

Bechard, Y. (2024) 'Energy balance in health and disease : Mechanisms and interventions', *Clin Nutr Hosp Diet*, 44(1), pp. 1–2. Available at: https://doi.org/10.12873/0211-6057.44.01.219.

Chandel, N.S. (2021) 'Carbohydrate Metabolism', pp. 1–15. Available at: https://doi.org/10.1101/cshperspect.a040568.

Gamper, J. (2021) 'Biological Energy and the Experiencing Subject', *Axiomathes*, 31(4), pp. 497–506. Available at: https://doi.org/10.1007/s10516-020-09494-8.

Hinić-frlog, S. (2025) 'Digestion and Energy', in *INTRODUCTORY ANIMAL PHYSIOLOGY*.

Ismiati Hi. Yusuf, F.M.R. (2026) 'ANALISIS HUBUNGAN METABOLISME KARBOHIDRAT DENGAN REGULASI GLUKOSA DARAH PADA INDIVIDU DENGAN POLA DIET BERBEDA', *Jurnal Penelitian Perawat Profesional*, 7, pp. 589–596.

Leszek Konieczny, I.R.-K.& P.S. (2023) *Energy in Biology: Demand and Use*.

Mala, N. *et al.* (2025) 'The Role of Mitochondria in Cellular Energy Production and Bioenergetic Regulation : A Qualitative Meta-Analysis', *Jurnal Biologi Tropis* [Preprint].

Mustofa, S. (2024) *Pengantar Metabolisme Lemak*.

Sandi, I.N. (2019) 'SUMBER DAN METABOLISME ENERGI DALAM OLAHRAGA', *Jurnal Pendidikan Kesehatan Rekreasi*, 5(2), pp. 64–73.

Sari, W.K. and Papilaya, E. (2024) *BIOTERMODINAMIKA MENGGALI ENERGI DAN KEBERLANJUTAN DALAM SISTEM BIOLOGIS*. PT Media Penerbit Indonesia.

Tomé, D., Benoit, S. and Azzout-marniche, D. (2021) 'Protein metabolism and related body function : mechanistic approaches and health consequences Proceedings of the Nutrition Society Proceedings of the Nutrition Society', (July 2020), pp. 243–251. Available at:

https://doi.org/10.1017/S0029665120007880.

BAB 3
PENCERNAAN DAN ABSORPSI ZAT GIZI MAKRO

3.1 Pencernaan dan Absorpsi Karbohidrat

Karbohidrat termasuk dalam kelompok zat gizi makro yang memiliki peran esensial sebagai sumber energi utama bagi manusia. Sekitar 50–60% kebutuhan energi harian dianjurkan dipenuhi dari karbohidrat, sehingga pemahaman mengenai mekanisme pencernaan dan proses absorpsinya menjadi aspek krusial dalam kajian gizi dan biokimia. Pencernaan karbohidrat berlangsung melalui tahapan mekanis dan kimiawi, dimulai di rongga mulut dengan bantuan enzim amilase saliva, dilanjutkan di usus halus melalui kerja enzim-enzim yang dihasilkan oleh pankreas serta disakaridase, hingga menghasilkan monosakarida sederhana seperti glukosa, fruktosa, dan galaktosa.

Absorpsi karbohidrat merupakan fase akhir dari proses pencernaan yang menentukan ketersediaan energi bagi tubuh. Setelah polisakarida dan disakarida diuraikan menjadi monosakarida sederhana seperti glukosa, fruktosa, dan galaktosa, senyawa ini diserap melalui mukosa usus halus dengan mekanisme transport yang spesifik. Glukosa dan galaktosa terutama masuk ke dalam sel epitel usus (enterosit) melalui *sodium-glucose linked transporter 1* (SGLT1), sedangkan fruktosa menggunakan mekanisme difusi terfasilitasi melalui GLUT5. Selanjutnya, ketiga monosakarida tersebut dilepaskan ke aliran darah melalui GLUT2 untuk kemudian didistribusikan ke jaringan tubuh.

Pemahaman mengenai proses pencernaan dan absorpsi karbohidrat tidak hanya penting untuk memahami fungsi fisiologis tubuh, tetapi juga memiliki relevansi klinis dalam penatalaksanaan gizi pasien dengan gangguan metabolisme, intoleransi laktosa, malabsorpsi maupun diabetes mellitus. Oleh karena itu, penulisan ini

bertujuan memberikan uraian sistematis mengenai mekanisme percernaan dan absorpsi karbohidrat, faktor-faktor yang memengaruhi efisiensinya, serta relevansinya dalam gizi klinik dan kesehatan masyarakat.

3.1.1 Pencernaan Karbohidrat

Karbohidrat dalam pangan mencakup monosakarida, pati, serta polisakarida non-pati. Karbohidrat juga dapat dibedakan menjadi dua kelompok utama, yaitu karbohidrat yang dapat dicerna (seperti gula dan pati) serta karbohidrat yang tidak dapat dicerna, berdasarkan sensitivitasnya terhadap enzim pencernaan pada manusia. Karbohidrat yang dapat dicerna mencakup monosakarida (glukosa, galaktosa, fruktosa) yang langsung diserap, serta disakarida (maltosa, sukrosa, laktosa) dan pati. Disakarida dan pati akan dihidrolisis oleh enzim pencernaan di saluran cerna bagian atas menjadi monosakarida, yang kemudian diserap tubuh sebagai sumber energi untuk aktivitas biologis. Sebaliknya, karbohidrat yang tidak dapat dicerna terdiri atas gula yang tidak dapat diserap, oligosakarida resisten, pati resisten (RS), dan polisakarida non-pati seperti selulosa dan hemiselulosa tidak dapat dicerna oleh enzim pencernaan, tetapi dapat didegradasi oleh microbiota usus menghasilkan gas dan asam lemak rantai pendek (*short-chain fatty acids* (SCFAs)). Oleh sebab itu pemilihan dan konsumsi berbagai bentuk karbohidrat yang sesuai memiliki peran krusial dalam mempertahankan kesehatan tubuh. Perbedaan konfigurasi struktur karbohidrat menentukan variasi proses pencernaan dan absorpsi di dalam tubuh manusia, sekaligus menimbulkan efek fisiologis dan fungsional yang beragam terhadap homeostasis. Selain itu, serat pangan tidak dapat diuraikan langsung oleh enzim pencernaan manusia, sehingga mencapai kolon untuk kemudian dimetabolisme oleh mikrobiota usus (Zhang *et al*., 2025; Zhang *et al*., 2026).

Pencernaan karbohidrat dimulai di organ mulut secara mekanik dan kimia. Secara mekanik dengan mastikasi (penguyahan) yang berfungsi memecah makanan sumber karbohidrat menjadi fragmen lebih kecil sehingga memperluas area permukaan yang dapat berinteraksi dengan enzim pencernaan. Pada proses mengunyah terjadi pencampuran makanan sumber karbohidrat

dengan saliva (air liur) yang dihasilkan oleh beberapa kelenjar ludah yaitu kelenjar parotis, kelenjar submandibularis dan kelenjar sublingualis. Pencampuran dengan saliva dapat membantu melembabkan makanan sehingga mudah dibentuk bolus dan mudah dikunyah serta ditelan. Selain itu, saliva berperan pada pencernaan secara kimia di mulut (Starr, C & McMillan, B., 2010; Fan, S., *et al*., 2024; Hendrawan, 2024).

Pencernaan secara kimia dimulai di mulut dikatalisis oleh enzim yang terdapat dalam saliva yang disebut saliva α-amilase (sAA). Enzim ini berfungsi menghidrolisis molekul pati berukuran besar menjadi produk antara berupa dekstrin, yang selanjutnya dipecah menjadi maltooligosakarida (MOS) dengan ikatan α-D-(1,4), isomaltooligosakarida (IMOS) dengan ikatan α-D-(1,6), serta unit oligosakarida lain seperti maltotriosa (trisakarida) dan maltosa (disakarida). Dalam tubuh manusia, produksi amilase terutama berasal dari kelenjar ludah dan pankreas. Meskipun amilase yang dihasilkan oleh kelenjar ludah dan pankreas memiliki kesamaan fungsi, keduanya dikodekan oleh gen yang berbeda (AMY1 untuk amilase saliva dan AMY2 untuk amilase pankreas), serta menunjukkan variasi tingkat aktivitas terhadap substrat pati dari berbagai sumber (Hall *et al.,* 1970). Pencernaan karbohidrat secara kimia oleh sAA dilanjutkan di lambung sampai sAA tidak aktif karena adanya asam klorida (HCl) yang dihasilkan oleh lambung. Selain itu di lambung juga terjadi pencernaan karbohidrat secara mekanik. Pencernaan karbohidrat di lambung secara mekanik melalui kontraksi otot lambung dan pencampuran bolus dengan HCl membentuk bubur yang disebut dengan kimus *(chyme)* (Starr, C & McMillan, B., 2010).

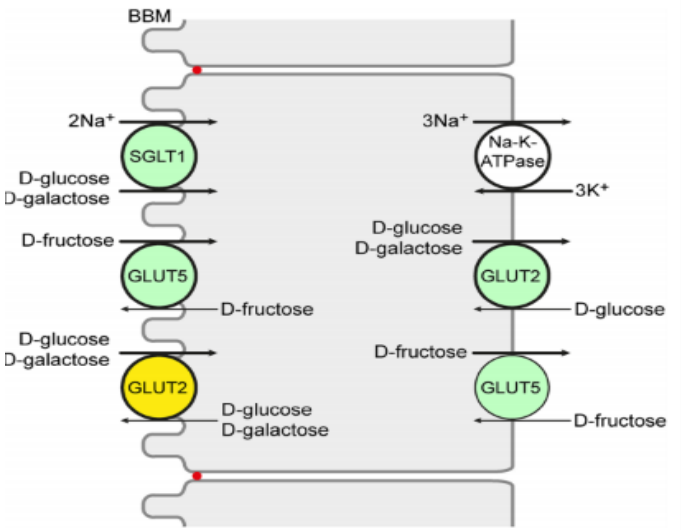
Selanjutnya pencernaan karbohidrat secara kimia terjadi di usus halus dikatalisis oleh enzim disakaridase yang dihasilkan oleh usus halus dan amilase yang dihasilkan oleh pankreas. Enzim disakaridase meliputi: maltase mengonversi 1 molekul maltosa menjadi 2 molekul glukosa, sukrase mengonversi 1 molekul sukrosa menjadi 1 molekul glukosa dan 1 molekul fruktosa, lactase mengonversi 1 molekul laktosa menjadi 1 molekul glukosa dan 1 molekul galaktosa. melalui kerja enzim disakaridase, terutama maltase (Starr, C. & McMillan, B., 2010; Hall *et al.,* 1970). Hasil akhir

pencernaan karbohidrat berupa monosakarida yang terdiri dari: glukosa, fruktosa dan galaktosa.

3.1.2 Absorpsi Karbohidrat

Absorpsi merupakan proses pemindahan zat gizi hasil pencernaan ke dalam kompartemen internal tubuh, yaitu cairan interstisial dan sistem peredaran darah. Karbohidrat dapat diabsorpsi dalam bentuk monosakarida yaitu: glukosa, fruktosa dan galaktosa. Proses absorpsi karbohidrat terjadi di usus halus (Starr, C. & McMillan, B., 2010).

Pada proses absorpsi karbohidrat di usus halus, harus melewati lapisan epitel usus yang tersusun rapat oleh *tight junction*, sehingga tidak dapat ditembus oleh monosakarida. Monosakarida bersifat hidrofilik sehingga tidak bisa menembus membran sel secara pasif. Oleh sebab itu absorpsi glukosa, galaktosa dan fruktosa membutuhkan transporter di *luminal brush border membrane* (BBM) dan *basolateral membrane* (BLM) sel epitel usus. Transporter monosakarida di usus halus dikendalikan oleh dua keluarga transporter, yaitu SLC2 yang berperan dalam difusi fasilitatif (*GLUT*) dan SLC5 yang berfungsi sebagai kotransporter natrium–D-glukosa (*SGLT*). Glukosa dan galaktosa melewati membran *brush border* enterosit melalui SGLT1 yang bergantung pada gradien natrium, kemudian keluar dari enterosit melalui membran basolateral dengan bantuan GLUT2. Energi pendorong proses ini berasal dari gradien ion Na^+ dan potensial membran yang dipertahankan oleh aktivitas Na^+-K^+-ATPase. GLUT5 bertanggung jawab atas transportasi fruktosa melintasi membran *brush border* maupun basolateral masuk ke enterosit. Pada kondisi konsentrasi glukosa tinggi di lumen usus, GLUT2 juga dapat dibawa ke membran *brush border* untuk memperkuat penyerapan glukosa dan galaktosa (Kellett GL., 2001; Kellett GL., 2008; Koepsell, 2020). Semua monosakarida keluar dari enterosit menuju darah melalui GLUT2 di membran basolateral. Transporter yang terlibat dalam proses absorpsi monosakarida dalam usus halus dapat dilihat pada Gambar 3.1.



Gambar 3.1. Transporter yang terlibat dalam proses absorpsi monosakarida dalam usus halus
(Sumber : Koepsell, 2020)

3.2 Pencernaan dan Absorpsi Lemak

Lemak atau lipid merupakan salah satu zat gizi makro yang berperan penting sebagai sumber energi, komponen struktural membran sel, serta prekursor molekul bioaktif seperti hormon steroid dan eikosanoid. Sifat hidrofobik lemak menjadikan proses pencernaan dan absorpsinya lebih kompleks dibandingkan karbohidrat maupun protein. Pemahaman mengenai pencernaan dan absorpsi lemak tidak hanya penting dalam konteks fisiologi dasar, tetapi juga memiliki implikasi klinis pada kondisi malabsorpsi, steatorrhea, serta gangguan metabolisme lipid seperti dislipidemia dan aterosklerosis (Omer, E., & Chiodi, C. 2024 ; Eastwood, 2009).

3.2.1 Pencernaan Lemak

Pencernaan makanan sumber lemak dimulai di rongga mulut secara mekanik dengan bantuan air ludah terbentuk bolus dan ditelan masuk ke lambung melalui faring dan esofagus. Pencernaan lemak secara kimia dikatalisis oleh enzim lipase. Lipase lingual dan lipase lambung berperan pada tahap awal hidrolisis trigliserida,

menghasilkan asam lemak bebas dan digliserida. Aktivitas enzim ini relatif terbatas, proses tersebut terbatas pada bayi maupun individu dengan gangguan fungsi pankreas yang berperan penting sebagai pemicu awal pencernaan lemak. Pada orang dewasa normal enzim lipase yang disekresi di lambung belum bekerja karena lambung bersifat asam. Sebelum trigliserida dihidrolisis oleh lipase terjadi emulsifikasi lemak di duodenum oleh garam empedu yang dihasilkan oleh hepar untuk meningkatkan luas permukaan lemak sehingga lebih mudah dihidrolisis. Di lambung juga terjadi emulsi lemak melalui gerak peristaltic. Proses hidrolisis lemak secara kimia berlangsung di usus halus dikatalisis oleh enzim lipase yang dihasilkan oleh pankreas menjadi asam lemak bebas dan monogliserida. Pankreas juga mensekresi kolipase yang berfungsi sebagai kofaktor penting bagi lipase pankreas, memastikan enzim tersebut tetap aktif dan efektif meskipun berada dalam lingkungan usus halus yang banyak mengandung garam empedu (Omer, E., & Chiodi, C. 2024 ; Eastwood, 2009 ; Mu, H. dan Hoy, CE., 2004; Phan, CT., Tso, P., 2001).

3.2.2 Absorpsi Lemak

Absorpsi lemak dimulai dengan pembentukan campuran misel. Hasil hidrolisis lemak berupa asam lemak bebas, monogliserida, kolesterol, dan fosfolipid berinteraksi dengan garam empedu sehingga terbentuk struktur misel. Misel ini berperan sebagai sistem transport yang memfasilitasi perpindahan lemak melewati lapisan cairan di permukaan enterosit menuju proses absorpsi. Di dalam enterosit, asam lemak bebas dan monogliserida kembali direesterifikasi menjadi trigliserida. Kolesterol serta fosfolipid juga mengalami proses esterifikasi untuk dikemas. Seluruh komponen lipid tersebut kemudian digabungkan bersama apoprotein membentuk kilomikron (Omer, E., & Chiodi, C. 2024 ; Omer, E., & Chiodi, C. 2024; Iqbal, J., & Hussain, M. M. 2009; Goodman, B. E., 2010)

Proses penyerapan lemak dari lumen usus ke dalam enterosit hingga sekresinya ke sirkulasi merupakan mekanisme yang kompleks. Transporter membran berperan dalam mengatur masuknya lemak melalui permukaan apikal *brush border* enterosit.

Protein *Niemann-Pick C1 like 1* (NPC1L1) berperan dalam pengambilan kolesterol. Demikian pula aktivitas yang terkoordinasi dengan *ATP-binding cassette (ABC) proteins* ABCG5 dan ABCG8 yang berfungsi membatasi akumulasi kolesterol berlebih. Transportasi lemak dari membran plasma menuju *retikulum endoplasma* (RE) melibatkan kerja protein penggerak intraseluler. Lemak yang telah masuk ke RE kemudian disintesis ulang dan dikemas dalam bentuk kilomikron, suatu proses yang bergantung pada aktivitas apoB dan *microsomal triglyceride transport protein* (MTP). Kilomikron selanjutnya dibawa oleh vesikel khusus menuju membran basolateral enterosit untuk dilepaskan ke sistem sirkulasi (Iqbal, J., & Hussain, M. M. 2009).

Kilomikron berfungsi sebagai partikel lipoprotein besar yang membawa trigliserida, kolesterol ester, dan fosfolipid keluar dari enterosit melalui sistem limfatik. Setelah itu, kilomikron masuk ke sirkulasi darah dan mendistribusikan lipid ke berbagai jaringan tubuh, termasuk otot dan jaringan adiposa, untuk digunakan sebagai sumber energi maupun disimpan sebagai cadangan (Omer, E., & Chiodi, C. 2024; Iqbal, J., & Hussain, M. M. 2009; Goodman, B. E., 2010)

3.3 Pencernaan dan Absorpsi Protein

Protein merupakan zat gizi makro yang sangat penting, berfungsi sebagai komponen struktural sel, enzim, hormon, sekaligus penyedia asam amino untuk sintesis berbagai molekul biologis. Proses pencernaan dan absorpsi protein bersifat kompleks karena melibatkan rangkaian mekanisme enzimatis serta sistem transport membran yang bekerja secara terkoordinasi.

3.3.1 Pencernaan Protein

Tahap awal pencernaan protein dimulai dengan proses mengunyah, di mana gigi memecah makanan secara mekanis menjadi partikel kecil yang mudah ditelan. Air liur yang dihasilkan kelenjar saliva membantu melumasi makanan sehingga dapat melewati esofagus menuju lambung melalui *sfingter esofagus*. Kontraksi mekanis lambung mengaduk protein yang telah terurai sebagian menjadi kimus (Goodman, B. E., 2010; Bhutia, Y. D., & Ganapathy, V., 2018).

Di lambung terdapat *gastric pit* yang mensekresi cairan lambung. Cairan lambung tersebut mengandung asam klorida (HCl) dan pepsin atau renin (pada bayi) yang berperan dalam percernaan protein secara kimia. HCl berperan mendenaturasi struktur protein sehingga kehilangan fungsinya, sekaligus mengaktifkan pepsinogen menjadi enzim pepsin aktif. Pepsin kemudian memutus ikatan peptida antar asam amino. Pencernaan protein di lambung berlangsung lebih lama dibandingkan karbohidrat, namun lebih singkat dibandingkan lemak. Oleh karena itu konsumsi makanan tinggi protein memperpanjang waktu retensi makanan di lambung, sehingga menimbulkan rasa kenyang lebih lama (Goodman, B. E., 2010; Bhutia, Y. D., & Ganapathy., V. 2018).

Kimus yang mengandung protein dan tercerna sebagian di lambung kemudian masuk ke usus halus sebagai tempat utama pencernaan protein. Ketika kimus masuk usus halus bagian duodenum, terjadi aktivasi sinyal hormonal yang memicu pelepasan enzim pencernaan dari pankreas dalam jumlah terbatas. Enzim yang disekresi pankreas ini berperan dalam mendegradasi zat gizi makro seperti protein. Enzim proteolitik yang disekresi pankreas adalah tripsin, kimotripsin, elastase dan karboksipeptidase yang disekresi dalam bentuk zymogen berupa trypsinogen, kimotripsinogen, proelastase dan prokarboksipeptidase Goodman, B. E., 2010; Bhutia, Y. D., & Ganapathy, V., 2018; Starr, C. & McMillan, B., 2010).

Tripsinogen diaktifkan oleh enterokinase yaitu suatu enzim yang dikeluarkan oleh usus halus menjadi tripsin. Tripsin dapat mengaktivasi tripsinogen dan memecah polipeptide terutama pada gugus karboksil (COOH) pada *amino acids lysine atau arginine*. Kimotripsinogen diaktivasi oleh tripsin menjadi kimotripsin yang berfungsi mengatalisis pemecahan polipeptide yang mengandung ikatan gugus amida (NH3) terutama asam amino yang mempunyai cincin aromatik seperti *tyrosine, tryptopan, phenylalanin.* Secara umum dapat disimpulkan bahwa tripsin, kimotripsin dan elastaseB berfungsi memecah rantai polipeptida menjadi fragmen peptide yang lebih kecil. Enzim peptidase berfungsi memecah protein lebih lanjut dari polipeptida menjadi asam amino, terdiri dari: karboksi peptidase (disekresi oleh pankreas) yaitu enzim pemecah ikatan peptida dari gugus karbosilat menjadi asam amino dan amino peptidase

(disekresi oleh usus halus) memecah ikatan peptida dari gugus amino menjadi asam amino. Selain enzim pencernaan, pankreas juga mengeluarkan bikarbonat yang berfungsi menetralkan asam lambung. Mekanisme ini menjaga kondisi kimiawi usus halus tetap stabil, sehingga enzim pankreas dapat bekerja secara optimal pada proses pencernaan. Sel epitel usus halus juga menghasilkan peptidase yang memecah dipeptida dan tripeptida menjadi asam amino tunggal. Pergerakan peristaltik usus mencampur dan mendorong asam amino menuju lokasi absorpsi Goodman, B. E., 2010; Bhutia, Y. D., & Ganapathy, V., 2018; Starr, C. & McMillan, B., 2010).

3.3.2 Absorpsi Protein

Absorpsi protein terjadi di usus halus dalam bentuk asam amino, dipeptida dan tripeptida. Dipeptida dan tripeptida masuk ke enterosit melalui suatu t*ransporter membrane* yaitu PEPT1 berfungsi mengangkut dipeptida dan tripeptida ke dalam enterosit. Absorpsi protein melalui mekanisme transpor aktif maupun terfasilitasi digunakan untuk membawa asam amino bebas melintasi membran sel. Dipeptida dan tripeptida yang masuk ke enterosit akan dihidrolisis lebih lanjut menjadi asam amino tunggal. Asam amino yang terbentuk kemudian dilepaskan ke dalam vena porta hepatika, diteruskan ke hati, dan akhirnya didistribusikan ke berbagai jaringan tubuh untuk kebutuhan metabolisme (Goodman, B. E., 2010; Bhutia, Y. D., & Ganapathy, V., 2018; Starr, C.& McMillan, B., 2010).

DAFTAR PUSTAKA

Bhutia, Y. D., & Ganapathy, V. 2018. *Protein digestion and absorption*. In Physiology of the Gastrointestinal Tract (6th Edition). Chapter 47. ScienceDirect.

Eastwood, M. A. 2009. *Digestion and absorption of lipids*. In Designing Functional Foods: Measuring and Controlling Food Structure Breakdown and Nutrient Absorption (pp. 68–93). Woodhead.

Fan S., *et al.* 2024. Rethinking the classification of non-digestible carbohydrates: Perspectives from the gut microbiome. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety.* 23(6) https://doi.org/10.1111/1541-4337.70046.

Goodman, B. E. (2010). *Insights into digestion and absorption of major nutrients in humans. Adv Physiol Educ,* 34(2), 44–53. doi:10.1152/advan.00094.2009.

Hall, FF., Ratliff, CR., Hayakawa, T *et al*., 1970. Substrate differentiation Of human pancreatic and salivary alpha-amylases. *Am J Dig Dis.* 15(11):1031–8. [PubMed: 5478227]

Hendrawan, RB. 2024. SDG 3: Good Health and Well-being.

Iqbal, J., & Hussain, M. M. 2009. *Intestinal lipid absorption*. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 296(6), E1183–E1194. doi:10.1152/ajpendo.90899.2008

Kellett GL. 2001. The facilitated component of intestinal glucose absorption. *J Physiol*. 531:585–595. https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2001.0585h.x

Kellett, GL. Brot-Laroche E, Mace OJ, Leturque A. 2008. Sugar absorption the intestine: the role of GLUT2. *Annu Rev Nutr*. 28:35–54. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10926839

Koepsell, Hermann. 2020. Glucose transporters in the small intestine in health and disease. *European Journal of Physiology*. 472: 1207–1248. https://doi.org/10.1007/s00424-020-02439-5

Mu,H. & Hoy, CE. 2004. The digestion of dietary triacylglycerols. *Prog Lipid Res*. 43: 105–133. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

Omer, E. & Chiodi, C. 2024. *Fat digestion and absorption: Normal physiology and pathophysiology of malabsorption,*

including diagnostic testing. *Nutrition in Clinical Practice*, 39(Suppl 1), S6–S16.

Phan CT, Tso P. 2001. Intestinal lipid absorption and transport. *Front Biosci*. 6: D299–D319, 2001. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

Starr, C & McMillan, B. 2010. *Human Biology*, Eighth Edition. Brooks/Cole Cengager Learning.

Zhang, G. Cao, L. Sun, Zh. Huang, J. Zhu, Q. Johnston, LJ. Zeyu, Zh.Wang J. Zhao, J. 2026. Carbohydrates: How structural features influence digestion-fermentation kinetic parameters. *Food Chemistry*. Volume 512, DOI: 10.1016/j.foodchem.2026.148862.

Zhang, Zh. Zhang, L. Yang, Zh. Wang, Y. Huang, Y. Zhang, B. 2025. *Carbohidrat Nutrition. Chapter 2 - Carbohydrate digestion and absorption in human digestive track*. Academic Press. https://www.sciencedirect.com/ 10.1016/B978-0-443-15700-4.00005-5

BAB 4
METABOLISME KARBOHIDRAT

Karbohidrat merupakan salah satu komponen utama dalam pola makan modern dan secara umum dapat dibedakan menjadi karbohidrat yang dapat dicerna dan yang tidak dapat dicerna. Serat pangan merupakan salah satu contoh karbohidrat yang tidak dapat dicerna karena tidak dapat diuraikan oleh enzim dalam saluran gastrointestinal manusia, tetapi memiliki berbagai manfaat bagi kesehatan metabolik. Sebaliknya, karbohidrat yang dapat dicerna mencakup gula sederhana dan karbohidrat kompleks. Karbohidrat olahan yang banyak ditemukan dalam pola makan masyarakat, terutama pada diet bergaya Barat, diketahui berkaitan dengan peningkatan risiko berbagai penyakit.(Lee *et al.*, 2026)

Karbohidrat dalam makanan umumnya menyumbang sekitar 40–70% dari total kebutuhan energi harian, dengan rekomendasi saat ini sekitar 50–55%. Sebagian besar karbohidrat yang dikonsumsi berasal dari pati, sedangkan sisanya dalam jumlah lebih kecil, yang direkomendasikan kurang dari 20%, berasal dari disakarida seperti sukrosa dan laktosa serta monosakarida. (Tappy, 2008) Dalam pola konsumsi sehari-hari, karbohidrat umumnya diperoleh dari berbagai jenis makanan yang dikonsumsi secara bersamaan, sehingga tidak hanya berasal dari satu sumber karbohidrat. Kondisi ini menjadi tantangan dalam menilai pengaruh masing-masing jenis karbohidrat terhadap kesehatan. Oleh karena itu, penilaian terhadap asupan serat saja tanpa mempertimbangkan keseluruhan komposisi karbohidrat dalam pola makan dapat menghasilkan interpretasi yang kurang tepat.(Lee *et al.*, 2026)

Pencernaan karbohidrat dimulai di mulut melalui kerja amilase saliva dan berlanjut di saluran pencernaan hingga menghasilkan monosakarida yang diserap ke dalam darah. Di dalam saluran pencernaan, karbohidrat diuraikan menjadi heksosa melalui kerja bertahap enzim amilase dan isoamilase, kemudian dilanjutkan oleh disakaridase yang terdapat pada *brush border* enterosit. Hasil

pencernaan tersebut selanjutnya diserap ke dalam sirkulasi portal dalam bentuk heksosa, dengan lebih dari 90% berupa glukosa apabila asupan karbohidrat mengikuti rekomendasi yang berlaku.(Tappy, 2008)

Metabolisme karbohidrat merupakan rangkaian proses biokimia yang berlangsung di dalam tubuh untuk membentuk, memecah, dan mengubah karbohidrat menjadi berbagai senyawa lain yang dibutuhkan oleh sel. Karbohidrat yang paling penting bagi tubuh adalah glukosa, yaitu gula sederhana yang termasuk dalam kelompok monosakarida. Hampir semua organisme dapat menggunakan glukosa sebagai sumber energi. Glukosa dan jenis karbohidrat lainnya terlibat dalam berbagai jalur metabolisme. Pada tumbuhan, karbohidrat dibentuk melalui fotosintesis dan selanjutnya dapat menjadi sumber makanan dan energi bagi organisme lain.

4.1 Etimologi dan Klasifikasi Karbohidrat

4.1.1 Etimologi

Secara umum, karbohidrat memiliki rumus kimia $C_nH_{2n}O_n$, yang secara sederhana dapat dituliskan sebagai $(CH_2O)_n$. Rumus tersebut menunjukkan perbandingan jumlah atom karbon (C), hidrogen (H), dan oksigen (O) sebesar 1:2:1. Istilah *carbohydrate* berasal dari bahasa Prancis "*hydrate de carbone*", yang berarti karbon terhidrasi atau karbon yang berikatan dengan air. Namun, secara kimiawi karbohidrat sebenarnya bukan senyawa hidrat, karena molekul air (H_2O) tidak menjadi bagian yang terikat langsung dalam struktur karbohidrat.(Peptu *et al.*, 2014)

4.1.2 Klasifikasi Karbohidrat

Karbohidrat dapat dikelompokkan berdasarkan beberapa karakteristik berikut:

1. **Berdasarkan jumlah unit gula**
   Berdasarkan jumlah unit gula penyusunnya, karbohidrat dibagi menjadi tiga kelompok:
   a. **Monosakarida** (*mono-* berarti satu), yaitu karbohidrat yang terdiri atas satu unit gula.

b. **Disakarida** (*di-* berarti dua), yaitu karbohidrat yang terbentuk dari dua monosakarida yang bergabung melalui reaksi dehidrasi atau kondensasi.
c. **Polisakarida** (*poly-* berarti banyak), yaitu karbohidrat yang tersusun atas banyak unit monosakarida. Rantai polisakarida dapat berbentuk bercabang maupun tidak bercabang. Berdasarkan jenis monosakarida penyusunnya, polisakarida dibedakan menjadi:
   1) **Homopolisakarida**, jika tersusun dari jenis monosakarida yang sama.
   2) **Heteropolisakarida**, jika tersusun dari dua atau lebih jenis monosakarida yang berbeda.

2. **Berdasarkan jumlah atom karbon**
   Karbohidrat juga dapat dibedakan berdasarkan jumlah atom karbon dalam molekulnya, yaitu:
   a. 3 atom karbon: triosa
   b. 4 atom karbon: tetrosa
   c. 5 atom karbon: pentose
   d. 6 atom karbon: heksosa
   e. 7 atom karbon: heptosa
3. **Berdasarkan gugus fungsi**
   Karbohidrat dapat memiliki gugus aldehida (R–CHO) atau gugus keton (R–C(=O)–R') sebagai gugus fungsionalnya. Berdasarkan gugus fungsi tersebut, karbohidrat dibedakan menjadi:
   a. Ketosa, yaitu karbohidrat yang memiliki gugus keton.
   b. Aldosa, yaitu karbohidrat yang memiliki gugus aldehida.(Khowala, Verma and Banik, 2008; Navarro, Abelilla and Stein, 2019)

4.1.3 Penamaan Karbohidrat Berdasarkan Gugus Fungsi

Dalam tata nama karbohidrat, istilah aldosa digunakan untuk gula yang memiliki gugus aldehida, sedangkan ketosa digunakan untuk gula yang memiliki gugus keton. Beberapa contoh karbohidrat berdasarkan jumlah atom karbon dan gugus fungsinya adalah sebagai berikut:.

Tabel 4.1. Karbohidrat Berdasarkan Jumlah Atom Karbon dan Gugus Fungsinya

Jumlah atom C	Aldosa	Ketosa
Triosa (3 C)	*Glyceraldehyde*	*Dihydroxyacetone*
Tetrosa (4 C)	*Erythrose*	*Erythrulose*
Pentosa (5 C)	*Ribose, Xylose, Arabinose, Deoxyribose*	*Ribulose, Xylulose*
Heksosa (6 C)	*Glucose, Galactose, Mannose*	*Fructose*
Heptosa (7 C)	—	*Sedoheptulose*

Selain berdasarkan gugus fungsi, penamaan beberapa gula juga menggunakan akhiran tertentu. **"*-ose*"** umumnya digunakan pada nama gula aldosa, sedangkan **"*-ulose*"** digunakan pada beberapa gula ketosa.

4.1.4 Fosfat, Pirofosfat dan Gugus Fosforil

Fosfat (PO_4^{3-}), pirofosfat (PPi) dan gugus fosforil ($-PO_3^{2-}$) tidak dapat dianggap sebagai istilah yang sama, karena memiliki struktur, ikatan kimia, dan fungsi yang berbeda dalam reaksi biokimia.

1. **Fosfat**

   Fosfat adalah ion/gugus yang mengandung fosfor dan oksigen. Dalam metabolisme karbohidrat, fosfat sering menempel pada molekul gula. Contohnya:

   a. Glukosa → glukosa-6-fosfat
   b. Fruktosa → fruktosa-6-fosfat
   c. Fruktosa-6-fosfat → fruktosa-1,6-bisfosfat

   Penambahan fosfat pada gula disebut fosforilasi. Fungsinya: membuat gula lebih mudah diproses dalam jalur metabolisme dan membantu mempertahankan molekul tersebut di dalam sel. Fosfat ($\mathbf{PO_4^{3-}}$) berasal dari **asam fosfat ($\mathbf{H_3PO_4}$)**. Dalam sistem biologis, fosfat dapat ditemukan dalam dua bentuk, yaitu **fosfat organik** dan **fosfat anorganik**.

   a. **Fosfat organik** merupakan ester fosfat yang terbentuk melalui ikatan fosfoester antara gugus hidroksil (-OH) senyawa organik dan asam fosfat. Karena asam fosfat

memiliki tiga gugus -OH yang dapat mengalami esterifikasi, terbentuk hingga tiga ikatan fosfoester, dengan bentuk muatan $H_2PO_4^-$, HPO_4^{2-}, atau PO_4^{3-} bergantung pada jumlah gugus -OH yang teresterifikasi.

b. **Fosfat anorganik** merupakan bentuk garam fosfat yang mengandung ion PO_4^{3-}.

2. **Pirofosfat**

   Pirofosfat terbentuk ketika dua gugus fosfat bergabung dan dihubungkan oleh suatu ikatan fosfoanhidrida (P–O–P). Proses pembentukannya dapat disertai dengan pelepasan satu molekul air.

   Secara sederhana: $\mathbf{2\ H_3PO_4 \rightarrow H_4P_2O_7 + H_2O}$

   Pirofosfat anorganik biasanya disingkat PPi. Berbeda dengan fosfat yang hanya memiliki satu atom fosfor, pirofosfat memiliki dua atom fosfor yang dihubungkan oleh satu atom oksigen.

3. **Gugus fosforil**

   Gugus fosforil adalah gugus yang berasal dari asam fosfat setelah kehilangan satu gugus –OH. Dalam biokimia, istilah fosforilasi digunakan ketika gugus fosforil ditambahkan ke suatu molekul.

   Contoh: **Glukosa + ATP → Glukosa-6-fosfat + ADP**

   Pada reaksi tersebut, enzim heksokinase memindahkan gugus fosforil dari ATP ke glukosa. Gugus fosforil adalah bagian yang dipindahkan dan ditempelkan pada molekul karbohidrat.

4.2 Metabolisme Glukosa

Glukosa merupakan sumber energi yang paling umum digunakan oleh tubuh, sehingga metabolisme glukosa memiliki peran penting dalam menghasilkan energi. Secara umum, metabolisme glukosa berlangsung melalui beberapa tahapan utama, yaitu:

1. **Glikolisis**, yaitu proses pemecahan glukosa menjadi piruvat.
2. **Oksidasi piruvat (dekarboksilasi)**, yaitu perubahan piruvat menjadi asetil-KoA.
3. **Siklus Krebs**, yaitu yaitu proses penguraian asetil-KoA yang menghasilkan energi dan pembawa elektron.

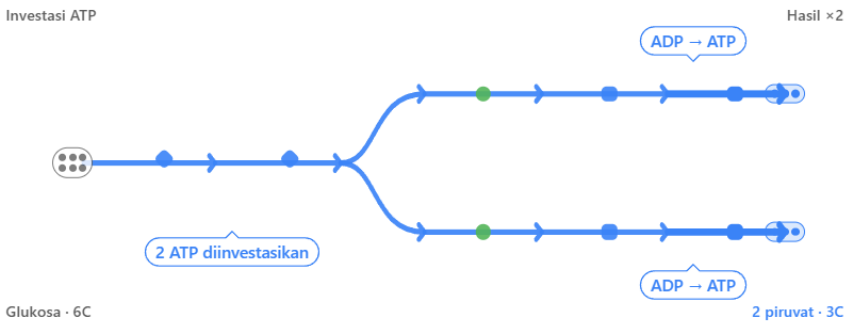
4. **Rantai transpor elektron (*Electron Transport Chain*/ETC)**, yaitu tahap akhir produksi energi yang menghasilkan sebagian besar ATP.

Dalam proses metabolisme tersebut, terdapat koenzim penting yang berperan dalam membawa elektron, yaitu *Nicotinamide Adenine Dinucleotide* (NAD) dan *Flavin Adenine Dinucleotide* (FAD). Keduanya memiliki bentuk teroksidasi dan tereduksi. NAD dalam bentuk teroksidasi disebut NAD^+, sedangkan bentuk tereduksinya adalah NADH. Sementara itu, FAD merupakan bentuk teroksidasi dan $FADH_2$ merupakan bentuk tereduksinya. Koenzim tersebut berperan penting dalam membawa elektron selama proses metabolisme untuk mendukung pembentukan energi dalam bentuk ATP.(Nelson and Cox, 2021; Alberts *et al.*, 2022)

4.2.1 Glikolisis

Glikolisis merupakan jalur metabolisme yang sangat tua dan telah berkembang jauh sebelum oksigen tersedia dalam jumlah besar di atmosfer bumi. Jalur ini sangat terkonservasi, sehingga ditemukan pada berbagai organisme hidup. Glikolisis juga merupakan salah satu jalur metabolisme pertama yang berhasil dipahami dan dikenal sebagai jalur *Embden–Meyerhof–Parnas* (EMP).

Istilah *glycolysis* berasal dari bahasa Yunani, yaitu "*glykys*" yang berarti manis dan "*lysis*" yang berarti pemecahan. Istilah tersebut menggambarkan proses pemecahan satu molekul glukosa (6 karbon) menjadi dua molekul piruvat (masing-masing 3 karbon) sebagai produk akhir glikolisis. Glikolisis berlangsung di sitosol melalui 10 reaksi enzimatik dan tidak memerlukan oksigen secara langsung. Dari proses ini diperoleh 2 molekul ATP bersih dan 2 molekul NADH. Jika oksigen tersedia, piruvat umumnya masuk ke mitokondria dan diubah menjadi asetil-KoA untuk kemudian digunakan dalam metabolisme aerob. Sebaliknya, ketika oksigen tidak tersedia atau jumlahnya terbatas, piruvat dapat direduksi menjadi laktat.



Gambar 4.1. Investasi dan Pembentukan ATP dalam Glikolisis

Selain glukosa, galaktosa dan fruktosa juga dapat memasuki jalur glikolisis setelah dikonversi menjadi senyawa antara yang sesuai. Kedua monosakarida tersebut dapat diperoleh dari pemecahan disakarida, yaitu sukrosa yang menghasilkan glukosa dan fruktosa melalui enzim sukrase, serta laktosa yang menghasilkan glukosa dan galaktosa melalui enzim laktase.

Secara keseluruhan, glikolisis merupakan proses eksergonik yang menghasilkan energi dalam bentuk ATP dan NADH.
Reaksi keseluruhan:
Glukosa + 2 NAD^+ + 2 ADP + 2 Pi → 2 Piruvat + 2 NADH + 2 H^+ + 2 ATP + 2 H_2O.

Glikolisis berlangsung di sitoplasma melalui 10 tahapan reaksi, yaitu:

1. **Fosforilasi Glukosa**
   Pada tahap awal glikolisis, glukosa diberi gugus fosfat dengan menggunakan energi dari ATP sehingga terbentuk glukosa-6-fosfat (G6P) dan ATP berubah menjadi ADP. Reaksi ini dibantu oleh enzim heksokinase. Penambahan gugus fosfat membuat glukosa tetap berada di dalam sel dan dapat melanjutkan ke tahap berikutnya.
   Reaksi: ATP + Glukosa → ADP + Glukosa-6-fosfat (G6P)
   Enzim: Heksokinase.
2. **Isomerisasi Glukosa-6-Fosfat**
   Pada tahap kedua glikolisis, glukosa-6-fosfat (G6P) diubah menjadi bentuk isomernya, yaitu fruktosa-6-fosfat (F6P).

Reaksi ini dikatalisis oleh enzim fosfoglukoisomerase dan bersifat reversibel.

Reaksi: Glukosa-6-fosfat ⇌ Fruktosa-6-fosfat

Enzim: Fosfoglukoisomerase.

3. **Fosforilasi Fruktosa-6-Fosfat**

   Pada tahap ketiga glikolisis, ATP memberikan satu gugus fosfat pada karbon nomor 1 fruktosa-6-fosfat, sehingga terbentuk fruktosa-1,6-bisfosfat dan ATP berubah menjadi ADP. Reaksi ini dikatalisis oleh enzim fosfofruktokinase (PFK).

   Reaksi: ATP + Fruktosa-6-fosfat → ADP + Fruktosa-1,6-bisfosfat

   Enzim: Fosfofruktokinase.

4. **Pemecahan Fruktosa-1,6-Bisfosfat**

   Pada tahap keempat glikolisis, fruktosa-1,6-bisfosfat dipecah menjadi dua molekul gula berkarbon tiga, yaitu dihidroksiaseton fosfat (DHAP) dan gliseraldehida-3-fosfat (G3P). Reaksi ini dikatalisis oleh enzim fruktosa-bisfosfat aldolase. Selanjutnya, DHAP dapat diubah menjadi G3P sehingga keduanya dapat melanjutkan ke tahap berikutnya dalam glikolisis.

   Reaksi: Fruktosa-1,6-bisfosfat ⇌ DHAP + G3P

   Enzim: Fruktosa-bisfosfat aldolase.

5. **Isomerisasi DHAP menjadi G3P**

   Pada tahap kelima glikolisis, dihidroksiaseton fosfat (DHAP) diubah menjadi gliseraldehida-3-fosfat (G3P) dengan bantuan enzim triosa fosfat isomerase. Reaksi ini bersifat reversibel. Perubahan DHAP menjadi G3P memungkinkan molekul tersebut melanjutkan ke tahap berikutnya dalam proses glikolisis..

   Reaksi: DHAP ⇌ G3P

   Enzim: Triosa fosfat isomerase.

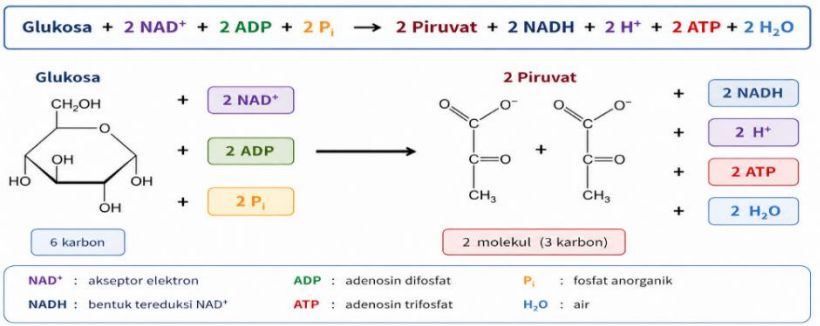
6. **Oksidasi Gliseraldehida-3-Fosfat**

   Pada tahap keenam glikolisis, gliseraldehida-3-fosfat (G3P) dioksidasi menjadi 1,3-bisfosfogliserat (1,3-BPG) dengan bantuan enzim gliseraldehida-3-fosfat dehidrogenase. Dalam proses ini, NAD^+ menerima elektron dan berubah menjadi

NADH. Karena setiap molekul glukosa menghasilkan dua G3P, tahap ini menghasilkan 2 NADH.
Reaksi: 2 G3P + 2 NAD^+ + 2 Pi → 2 1,3-BPG + 2 NADH + 2 H^+
Enzim: Gliseraldehida-3-fosfat dehidrogenase.

7. **Pembentukan ATP**
   Pada tahap ketujuh glikolisis, 1,3-bisfosfogliserat (1,3-BPG) memindahkan gugus fosfat ke ADP sehingga terbentuk ATP. Setelah kehilangan gugus fosfat, 1,3-BPG berubah menjadi 3-fosfogliserat (3-PG). Reaksi ini dibantu oleh enzim fosfogliserat kinase. Karena terdapat dua molekul 1,3-BPG dari satu molekul glukosa, tahap ini menghasilkan 2 ATP.
   Reaksi: 2 1,3-BPG + 2 ADP → 2 3-PG + 2 ATP
   Enzim: Fosfogliserat kinase.
8. **Perubahan 3-Fosfogliserat menjadi 2-Fosfogliserat**
   Pada tahap kedelapan glikolisis, 3-fosfogliserat (3-PG) diubah menjadi 2-fosfogliserat (2-PG). Proses ini dibantu oleh enzim fosfogliserat mutase, yang memindahkan gugus fosfat dari karbon nomor 3 ke karbon nomor 2.
   Reaksi: 3-PG ⇌ 2-PG
   Enzim: Fosfogliserat mutase.
9. **Pembentukan Fosfoenolpiruvat (PEP)**
   Pada tahap kesembilan glikolisis, 2-fosfogliserat (2-PG) kehilangan satu molekul air (H_2O) sehingga terbentuk fosfoenolpiruvat (PEP). Reaksi ini dibantu oleh enzim enolase. PEP merupakan senyawa berenergi tinggi yang akan digunakan pada tahap berikutnya untuk menghasilkan ATP. Karena dari satu molekul glukosa terbentuk dua molekul 2-PG, reaksi ini berlangsung dua kali.
   Reaksi: 2 × 2-PG → 2 × PEP + 2 H_2O
   Enzim: Enolase.
10. **Pembentukan Piruvat dan ATP**
    Pada tahap terakhir glikolisis, fosfoenolpiruvat (PEP) memindahkan gugus fosfatnya kepada ADP, sehingga terbentuk ATP. Setelah kehilangan gugus fosfat, PEP berubah menjadi piruvat. Reaksi ini dikatalisis oleh enzim piruvat kinase. Karena terdapat dua molekul PEP dari satu molekul glukosa, proses ini menghasilkan 2 ATP dan 2 piruvat.

Reaksi: 2 ADP + 2 PEP → 2 ATP + 2 Piruvat
Enzim: Piruvat kinase.(Kornberg, 2021; Chaudhry and Varacallo, 2026; Melkonian and Schury, 2026)



Gambar 4.2. Reaksi Bersih Glikolisis

4.2.2 Oksidasi Piruvat

Oksidasi piruvat merupakan tahap penghubung antara glikolisis dan siklus asam sitrat (siklus Krebs). Pada akhir glikolisis, satu molekul glukosa menghasilkan dua molekul piruvat. Pada sel eukariotik, piruvat masuk ke matriks mitokondria dan diproses oleh kompleks piruvat dehidrogenase (PDH) melalui dekarboksilasi oksidatif. Proses ini mengubah piruvat menjadi asetil-KoA serta menghasilkan CO_2 dan NADH. Reaksi keseluruhannya adalah:
Piruvat + KoA-SH + NAD^+ → Asetil-KoA + CO_2 + NADH + H^+.

Oksidasi piruvat tidak menghasilkan ATP secara langsung dalam jumlah besar. Namun, proses ini menghasilkan asetil-KoA yang menjadi substrat untuk siklus Krebs dan NADH yang membawa elektron ke rantai transpor elektron untuk mendukung sintesis ATP. Dengan demikian, oksidasi piruvat memiliki peran penting dalam menghubungkan pemecahan glukosa dengan produksi energi melalui respirasi seluler.(Nelson and Cox, 2021)

1. **Mekanisme Oksidasi Piruvat**

   Oksidasi piruvat berlangsung melalui beberapa tahap yang saling berurutan dan dikatalisis oleh kompleks PDH. Kompleks ini terdiri atas beberapa enzim dan membutuhkan sejumlah kofaktor untuk menjalankan reaksinya.

Tahapan utama oksidasi piruvat adalah sebagai berikut:

a. **Pelepasan CO_2**
   Piruvat yang memiliki tiga atom karbon kehilangan satu atom karbon dalam bentuk CO_2. Tahap ini disebut dekarboksilasi dan menghasilkan senyawa berkarbon dua yang masih terikat pada komponen kompleks PDH.
b. **Oksidasi gugus berkarbon dua**
   Senyawa tersebut kemudian mengalami oksidasi sehingga terbentuk gugus asetil. Pada tahap ini, elektron yang dilepaskan akhirnya digunakan untuk mereduksi NAD^+ menjadi NADH.
c. **Pemindahan gugus asetil**
   Gugus asetil dipindahkan dan kemudian berikatan dengan koenzim A (KoA).
d. **Pembentukan asetil-KoA**
   Ikatan antara gugus asetil dan KoA menghasilkan asetil-KoA. Molekul inilah yang selanjutnya memasuki siklus Krebs.
e. **Regenerasi kofaktor**
   Kofaktor yang terlibat dalam proses tersebut dikembalikan ke bentuk yang dapat digunakan kembali sehingga kompleks PDH dapat menjalankan reaksi berikutnya.

Beberapa kofaktor penting dalam kompleks PDH antara lain tiamin pirofosfat (TPP) yang berasal dari vitamin B1, lipoamida, koenzim A, FAD, dan NAD^+.
Secara sederhana, prosesnya dapat digambarkan sebagai:
Piruvat → CO_2 + gugus asetil → Asetil-KoA
Sementara elektron yang dilepaskan selama proses oksidasi akhirnya menghasilkan: **NAD^+ → NADH.**(Berg *et al.*, 2019; Nelson and Cox, 2021)

2. Regulasi Oksidasi Piruvat

Aktivitas kompleks PDH dikendalikan secara ketat agar pembentukan asetil-KoA sesuai dengan kebutuhan energi sel. Regulasi ini penting karena oksidasi piruvat merupakan

tahap yang relatif tidak dapat berbalik dan menentukan apakah piruvat akan diarahkan menuju metabolisme oksidatif.

Aktivitas PDH dapat dipengaruhi oleh kondisi energi sel dan ketersediaan produk metabolisme.

a. Faktor yang menghambat aktivitas PDH

1) ATP

Kadar ATP yang tinggi menunjukkan bahwa kebutuhan energi sel telah terpenuhi. Kondisi ini menyebabkan aktivitas oksidasi piruvat menurun.

2) NADH

Peningkatan NADH menunjukkan bahwa sel telah menghasilkan banyak elektron berenergi tinggi. NADH yang tinggi dapat menghambat aktivitas PDH.

3) Asetil-KoA

Peningkatan asetil-KoA menunjukkan bahwa produk oksidasi piruvat telah tersedia dalam jumlah cukup sehingga aktivitas PDH dapat ditekan.

Selain pengaturan oleh metabolit, kompleks PDH juga dikendalikan melalui mekanisme fosforilasi dan defosforilasi. PDH kinase menambahkan gugus fosfat pada komponen PDH sehingga kompleks menjadi kurang aktif. Sebaliknya, PDH phosphatase melepaskan gugus fosfat sehingga PDH kembali aktif.

b. Faktor yang mendukung aktivitas PDH

1) ADP

Peningkatan ADP menunjukkan bahwa energi sel sedang digunakan dan kebutuhan ATP meningkat.

2) Piruvat

Tersedianya piruvat menjadi salah satu faktor yang mendukung berlangsungnya reaksi ketika sel membutuhkan energi.

3) Ca^{2+}

Peningkatan kalsium, terutama pada jaringan yang aktif berkontraksi seperti otot, dapat merangsang aktivasi PDH sehingga produksi asetil-KoA meningkat.

Dengan demikian, ketika energi sel mencukupi, oksidasi piruvat cenderung diperlambat. Sebaliknya, ketika kebutuhan energi meningkat, aktivitas PDH dapat ditingkatkan sehingga lebih banyak piruvat diubah menjadi asetil-KoA.(Berg *et al.*, 2019; Nelson and Cox, 2021)

3. Lokasi Oksidasi Piruvat

Pada sel eukariotik, oksidasi piruvat berlangsung terutama di matriks mitokondria. Piruvat yang terbentuk di sitosol selama glikolisis harus terlebih dahulu masuk ke dalam mitokondria sebelum mengalami oksidasi. Karena piruvat tidak dapat melewati membran dalam mitokondria secara bebas, molekul ini dipindahkan melalui sistem transporter khusus menuju matriks mitokondria. Setelah berada di dalam matriks, piruvat berinteraksi dengan kompleks piruvat dehidrogenase (PDH) dan diubah menjadi asetil-KoA. Reaksi yang dikatalisis oleh kompleks PDH bersifat irreversibel dalam kondisi fisiologis, sehingga asetil-KoA yang terbentuk tidak dapat secara langsung dikonversi kembali menjadi piruvat melalui reaksi PDH yang sama.(Berg *et al.*, 2019; Nelson and Cox, 2021)

Pada organisme prokariotik yang tidak memiliki mitokondria, oksidasi piruvat berlangsung di sitosol. Hal ini disebabkan oleh tidak adanya organel mitokondria, sehingga proses metabolisme piruvat dan reaksi-reaksi yang dikatalisis oleh kompleks PDH berlangsung di dalam sitosol. Dengan demikian, meskipun lokasi oksidasi piruvat berbeda antara sel eukariotik dan prokariotik, proses tersebut tetap menghasilkan asetil-KoA yang selanjutnya dapat digunakan dalam jalur metabolisme berikutnya.(Berg *et al.*, 2019)

4. Proses Setelah Dekarboksilasi Piruvat

Oksidasi piruvat menghasilkan tiga produk utama, yaitu asetil-KoA, NADH, dan CO_2. Asetil-KoA selanjutnya memasuki siklus asam sitrat, sedangkan NADH membawa elektron yang dapat digunakan dalam fosforilasi oksidatif

untuk menghasilkan ATP. CO_2 dilepaskan sebagai produk dekarboksilasi.(Berg *et al.*, 2019; Nelson and Cox, 2021)

a. **Asetil-KoA** merupakan produk utama yang akan memasuki siklus Krebs. Di dalam siklus tersebut, gugus asetil dioksidasi lebih lanjut sehingga menghasilkan NADH dan $FADH_2$. Kedua molekul tersebut kemudian membawa elektron menuju rantai transpor elektron untuk mendukung pembentukan ATP.
b. **NADH** yang dihasilkan dari oksidasi piruvat juga berperan sebagai pembawa elektron. Pada kondisi aerob, NADH dapat menyerahkan elektronnya kepada rantai transpor elektron. Proses tersebut membantu menghasilkan gradien proton yang selanjutnya digunakan untuk sintesis ATP.
c. **CO_2** merupakan hasil pelepasan atom karbon dari piruvat. CO_2 yang dihasilkan dari dekarboksilasi piruvat merupakan produk samping oksidasi piruvat dan pada kondisi aerob dapat dikeluarkan dari tubuh sebagai bagian dari produk akhir respirasi.

Selain digunakan untuk menghasilkan energi, asetil-KoA juga dapat dimanfaatkan dalam berbagai jalur biosintesis, termasuk pembentukan asam lemak dan senyawa metabolik lainnya. Oleh karena itu, oksidasi piruvat tidak hanya berperan dalam produksi energi, tetapi juga menjadi salah satu titik penting yang menghubungkan metabolisme energi dengan metabolisme biosintesis. Secara keseluruhan, hubungan antarproses dapat digambarkan sebagai:

Glukosa → Glikolisis → Piruvat → Oksidasi Piruvat → Asetil-KoA → Siklus Krebs → $NADH/FADH_2$ → Rantai Transpor Elektron → ATP

4.2.3 Siklus Krebs

Siklus Krebs, yang juga dikenal sebagai siklus asam sitrat (*citric acid cycle*) atau siklus asam trikarboksilat (*tricarboxylic acid cycle*/*TCA cycle*), berlangsung terutama di matriks mitokondria dan berperan sebagai pusat metabolisme oksidatif. Asetil-KoA masuk ke

dalam siklus melalui kondensasi dengan oksaloasetat membentuk sitrat. Serangkaian reaksi berikutnya menghasilkan NADH, $FADH_2$, dan GTP/ATP yang selanjutnya berperan dalam penyediaan energi sel.(Martinez-Reyes and Chandel, 2020; Alabduladhem and Bordoni, 2022)

Ada 9 tahapan utama dalam siklus Krebs, yaitu:

1. **Pembentukan Sitrat**
   Asetil-KoA (2C) bergabung dengan oksaloasetat (4C) dengan bantuan H_2O membentuk sitrat (6C) dan KoA-SH. Reaksi ini dikatalisis oleh enzim sitrat sintase. Tahap ini menjadi awal siklus Krebs.
   Reaksi: Asetil-KoA + Oksaloasetat + H_2O → Sitrat + KoA-SH.
2. **Pembentukan Cis-Akonitat**
   Sitrat mengalami perubahan struktur melalui pelepasan H_2O sehingga terbentuk cis-akonitat. Reaksi ini dikatalisis oleh enzim akonitase.
   Reaksi: Sitrat → Cis-Akonitat + H_2O
3. **Pembentukan D-Isositrat**
   Cis-akonitat kemudian mengalami penambahan kembali H_2O sehingga terbentuk D-isositrat (6C). Reaksi ini juga dikatalisis oleh akonitase.
   Reaksi: Cis-Akonitat + H_2O → D-Isositrat
4. **Pembentukan Alfa-Ketoglutarat**
   D-isositrat mengalami oksidasi yang menghasilkan NADH, kemudian melepaskan CO_2 melalui dekarboksilasi sehingga terbentuk alfa-ketoglutarat (5C). Reaksi ini dikatalisis oleh isositrat dehidrogenase.
   Reaksi: D-Isositrat + NAD^+ → Alfa-Ketoglutarat + NADH + H^+ + CO_2.
5. **Pembentukan Suksinil-KoA**
   Alfa-ketoglutarat (5C) mengalami oksidasi dan dekarboksilasi. NAD^+ direduksi menjadi NADH, sedangkan CO_2 dilepaskan. Selanjutnya, senyawa berkarbon 4 berikatan dengan KoA-SH membentuk suksinil-KoA (4C). Proses ini dikatalisis oleh kompleks alfa-ketoglutarat dehidrogenase.
   Reaksi: Alfa-Ketoglutarat + NAD^+ + KoA-SH → Suksinil-KoA + NADH + H^+ + CO_2

6. **Pembentukan Suksinat dan GTP**
   Suksinil-KoA mengalami pemutusan ikatan dengan KoA-SH dan menghasilkan energi yang digunakan untuk membentuk GTP dari GDP dan fosfat anorganik. Produk akhirnya adalah suksinat (4C). Reaksi dikatalisis oleh suksinil-KoA sintetase. GTP selanjutnya dapat dikonversi menjadi ATP melalui reaksi dengan ADP.
   Reaksi: **Suksinil-KoA + HPO_4^{2-} → Suksinil fosfat + KoA-SH**
   Kemudian: **Suksinil fosfat + GDP → Suksinat + GTP**
   GTP yang terbentuk kemudian dapat digunakan untuk menghasilkan ATP dengan memindahkan gugus fosfat dari GTP ke ADP. Reaksi ini dibantu oleh enzim nukleosida difosfat kinase (nucleoside diphosphate kinase).
   GTP + ADP → GDP + ATP
7. **Pembentukan Fumarat**
   Suksinat (4C) mengalami oksidasi menjadi fumarat (4C). Elektron yang dilepaskan diterima oleh FAD sehingga terbentuk $FADH_2$. Reaksi ini dikatalisis oleh suksinat dehidrogenase.
   Reaksi: Suksinat + FAD → Fumarat + $FADH_2$
8. **Pembentukan Malat**
   Fumarat mengalami hidrasi, yaitu penambahan H_2O, sehingga terbentuk malat (4C). Reaksi ini dikatalisis oleh enzim fumarase.
   Reaksi: Fumarat + H_2O → Malat
9. **Pembentukan Kembali Oksaloasetat**
   Malat mengalami oksidasi dan menghasilkan NADH. Produk akhirnya adalah oksaloasetat (4C), yang akan digunakan kembali untuk mengikat asetil-KoA pada putaran siklus berikutnya. Reaksi ini dikatalisis oleh malat dehidrogenase.
   Reaksi: Malat + NAD^+ → Oksaloasetat + NADH + H^+

Pada akhir siklus, oksaloasetat (4C) yang terbentuk kembali akan bergabung dengan asetil-KoA (2C) untuk membentuk sitrat (6C). Dengan demikian, siklus Krebs dapat berulang kembali dari tahap pertama. Karena 1 molekul glukosa menghasilkan 2

molekul asetil-KoA, maka siklus Krebs berlangsung dua kali untuk setiap 1 molekul glukosa.
Hasil bersih dari 1 molekul glukosa:

1. 6 NADH
2. 2 $FADH_2$
3. 2 GTP (setara dengan 2 ATP)
4. 4 CO_2
5. 4 H_2O digunakan

Reaksi keseluruhan siklus Krebs

2 Asetil-KoA + 4 H_2O + 2 Pi + 2 GDP + 6 NAD^+ + 2 FAD → 4 CO_2 + 2 KoA-SH + 2 GTP + 6 NADH + 2 $FADH_2$

Catatan: Persamaan di atas merupakan reaksi keseluruhan untuk 2 putaran siklus Krebs, yaitu jumlah yang terjadi dari 1 molekul glukosa. NADH dan $FADH_2$ yang dihasilkan selanjutnya membawa elektron ke rantai transpor elektron untuk menghasilkan ATP.

Dalam siklus Krebs terdapat 3 reaksi yang bersifat reversibel, yaitu reaksi yang dapat berlangsung maju maupun kembali ke arah sebaliknya:

1. Sitrat ⇌ Isositrat
   Reaksi ini dikatalisis oleh enzim akonitase (aconitase).
2. Fumarat ⇌ Malat
   Reaksi ini dikatalisis oleh enzim fumarase (fumarase).
3. Malat ⇌ Oksaloasetat
   Reaksi ini dikatalisis oleh enzim malat dehidrogenase (malate dehydrogenase).

Intinya: ketiga reaksi tersebut dapat berlangsung secara bolak-balik karena produk dari suatu reaksi dapat kembali diubah menjadi senyawa sebelumnya dalam kondisi tertentu.(Berg *et al.*, 2019; Nelson and Cox, 2021)

4.2.4 Rantai Transpor Elektron

Rantai transpor elektron merupakan suatu sistem molekuler yang mengubah energi yang dilepaskan selama perpindahan elektron menjadi gradien proton melintasi

membran dalam mitokondria. Gradien proton tersebut selanjutnya digunakan oleh ATP sintase untuk mendorong pembentukan ATP. Dengan demikian, energi dari proses oksidasi tidak dilepaskan seluruhnya sebagai panas, tetapi dikonservasi dalam bentuk gradien elektrokimia yang kemudian dapat digunakan untuk menghasilkan energi kimia berupa ATP.

Proses pembentukan ATP melalui pemanfaatan energi dari NADH dan $FADH_2$ disebut fosforilasi oksidatif. Elektron mengalir melalui kompleks-kompleks protein, kemudian energi yang dilepaskan digunakan untuk membentuk gradien proton. Gradien tersebut selanjutnya dimanfaatkan oleh ATP sintase untuk menghasilkan ATP.

Dengan demikian, rantai transpor elektron tidak hanya merupakan rangkaian perpindahan elektron, tetapi juga merupakan sistem konversi dan konservasi energi yang sangat terorganisasi (Ramsay, 2019)

1. Koenzim dalam Rantai Transpor Elektron

Dalam rantai transpor elektron, terdapat beberapa koenzim yang berfungsi membantu membawa dan memindahkan elektron. Koenzim tersebut mengalami perubahan antara bentuk teroksidasi dan tereduksi selama proses berlangsung.

Tabel 4.2. Koenzim yang Berperan dalam Rantai Transpor Elektron dan Fungsinya

Koenzim	Bentuk teroksidasi	Bentuk tereduksi	Peran utama
***Flavin Mononucleotide* (FMN)**	FMN	$FMNH_2$	Membantu menerima dan memindahkan elektron pada Kompleks I
***Ubiquinone* (Q) / Koenzim Q (KoQ)**	Q	QH_2 (ubiquinol)	Membawa elektron dari Kompleks I dan II menuju Kompleks III
Cytochrome C	Fe^{3+} (*ferricytochrome*)	Fe^{2+} (*ferrocytochrome*)	Membawa elektron dari Kompleks III menuju Kompleks IV

a. ***Flavin Mononucleotide* (FMN)** merupakan koenzim yang berasal dari vitamin B2 (riboflavin) dan berperan dalam proses pemindahan elektron.
b. ***Ubiquinone* (Q) atau koenzim Q (KoQ)** merupakan molekul yang larut dalam lemak dan berfungsi sebagai pembawa elektron di dalam membran dalam mitokondria. *Ubiquinone* dapat menerima elektron dan berubah menjadi bentuk tereduksi, yaitu *ubiquinol* (QH_2).
c. ***Cytochrome C*** merupakan protein pembawa elektron yang berada pada ruang antarmembran mitokondria. Protein ini membawa elektron dari Kompleks III ke Kompleks IV melalui perubahan antara bentuk Fe^{3+} dan Fe^{2+}.(Florian and Kaur, 2023)(Zhao *et al.*, 2019)

Tabel 4.3. Komponen dan Fungsi Kompleks Enzim dalam Rantai Transpor Elektron (ETC)

Kompleks	**Komponen utama**	**Fungsi**
Kompleks I	NADH dehidrogenase dan pusat Fe-S	Menerima elektron dari NADH dan meneruskannya ke KoQ.
Kompleks II	Suksinat dehidrogenase, FAD, dan pusat Fe-S	Menerima elektron dari $FADH_2$ dan meneruskannya ke KoQ.
Kompleks III	Sitokrom b, sitokrom c_1, dan pusat Fe-S	Memindahkan elektron dari KoQ tereduksi (QH_2) ke dua molekul sitokrom C.
Kompleks IV	Sitokrom a dan a_3	Memindahkan elektron dari sitokrom C ke oksigen (O_2), sehingga terbentuk air (H_2O).
Kompleks V	ATP sintase (F_0 dan F_1)	Menggunakan aliran proton untuk menggabungkan ADP dengan fosfat anorganik (Pi) dan menghasilkan ATP.

Secara sederhana, aliran elektron dapat digambarkan sebagai: **NADH → Kompleks I → KoQ → Kompleks III → Sitokrom C → Kompleks IV → O_2 → H_2O**

Sedangkan elektron dari $FADH_2$ masuk melalui jalur: **$FADH_2$ → Kompleks II → KoQ → Kompleks III → Sitokrom C → Kompleks IV → O_2 → H_2O**

Energi yang dihasilkan dari perpindahan elektron digunakan oleh Kompleks I, III, dan IV untuk memompa H^+ dari matriks ke ruang antarmembran sehingga terbentuk gradien proton. Selanjutnya, H^+ mengalir kembali ke matriks melalui ATP sintase (Kompleks V). Energi dari aliran proton tersebut digunakan untuk mengubah ADP dan Pi menjadi ATP, yang menjadi sumber energi penting bagi berbagai aktivitas sel.

a. Kompleks I

Kompleks I menerima elektron dari NADH dan meneruskannya melalui FMN serta pusat Fe-S menuju KoQ. KoQ kemudian direduksi menjadi QH_2 dan membawa elektron ke Kompleks III. Energi dari aliran elektron digunakan untuk memompa H^+ ke ruang antarmembran.

Aliran elektron: NADH → FMN → Fe-S → KoQ → QH_2 → Kompleks III.

Reaksi: $NADH + H^+ + KoQ \rightarrow NAD^+ + QH_2$

b. Kompleks II

Kompleks II atau suksinat dehidrogenase menghubungkan siklus Krebs dengan rantai transpor elektron. Elektron berasal dari oksidasi suksinat menjadi fumarat dan diterima oleh FAD, kemudian diteruskan melalui pusat Fe-S menuju KoQ hingga membentuk QH_2. Berbeda dengan Kompleks I, Kompleks II tidak memompa H^+.

Aliran elektron: Suksinat → FAD → Fe-S → KoQ → QH_2 → Kompleks III

Reaksi: $Suksinat + KoQ \rightarrow Fumarat + QH_2$

c. Kompleks III

Kompleks III menerima elektron dari QH_2 dan meneruskannya melalui sitokrom b, pusat Fe-S, dan sitokrom c_1 menuju sitokrom c. Energi dari proses ini digunakan untuk membantu membentuk gradien proton. Sitokrom c kemudian membawa elektron ke Kompleks IV.

Aliran elektron: QH_2 → Kompleks III → Sitokrom C → Kompleks IV

Reaksi: QH_2 + 2 Sitokrom C (Fe^{3+}) → Q + 2 Sitokrom C (Fe^{2+}) + $2H^+$

d. Kompleks IV

Kompleks IV atau sitokrom c oksidase merupakan tahap akhir transfer elektron. Elektron dari sitokrom c diteruskan ke O_2 sebagai akseptor elektron terakhir. Oksigen kemudian bereaksi dengan elektron dan H^+ membentuk H_2O. Kompleks IV juga memompa H^+ sehingga mempertahankan gradien proton.

Aliran elektron: Sitokrom C → Kompleks IV → O_2 → H_2O

Reaksi: O_2 + elektron + H^+ → H_2O

e. Kompleks V (ATP Sintase)

ATP sintase menggunakan energi dari gradien proton untuk menghasilkan ATP. H^+ mengalir kembali ke matriks melalui bagian F_0, menyebabkan rotasi ATP sintase dan mengaktifkan bagian F_1. Energi tersebut kemudian digunakan untuk menggabungkan ADP dan Pi menjadi ATP.

Aliran proses: Gradien H^+ → F_0 → rotasi ATP sintase → F_1 → ADP + Pi → ATP

Reaksi: ADP + Pi → ATP

Secara keseluruhan, elektron dari NADH dan $FADH_2$ dialirkan melalui rantai transpor elektron hingga akhirnya diterima oleh O_2 dan menghasilkan H_2O:

$NADH/FADH_2$ → Kompleks I/II → KoQ → Kompleks III → Sitokrom c → Kompleks IV → O_2 → H_2O

Energi dari aliran elektron digunakan oleh Kompleks I, III, dan IV untuk membentuk gradien H^+. Gradien tersebut kemudian dimanfaatkan oleh Kompleks V (ATP sintase) untuk menghasilkan ATP melalui fosforilasi ADP dengan Pi.(Ramsay, 2019; Zhao *et al.*, 2019)

2. Rantai Transpor Elektron dan Fosforilasi Oksidatif

Rantai transpor elektron disebut juga fosforilasi oksidatif karena proses transfer elektron digunakan untuk menghasilkan energi yang kemudian dimanfaatkan untuk membentuk ATP.

a. Kompleks III disebut juga *Q–cytochrome c oxidoreductase* atau *cytochrome reductase*. Kompleks ini menerima elektron dari KoQ (koenzim Q) dan meneruskannya ke cytochrome c, sehingga cytochrome c mengalami reduksi.

b. Kompleks I, III, dan IV berfungsi sebagai pompa proton (H^+). Energi yang dihasilkan dari perpindahan elektron digunakan untuk memindahkan proton dari matriks mitokondria ke ruang antarmembran. Akibatnya, terbentuk perbedaan konsentrasi dan muatan proton di kedua sisi membran dalam mitokondria yang disebut *proton motive force* (PMF). Gradien ini kemudian digunakan oleh ATP sintase (Kompleks V) untuk menghasilkan ATP dari ADP dan Pi.(Nelson and Cox, 2008; Rodwell *et al.*, 2018; San, 2025)

DAFTAR PUSTAKA

Alabduladhem, T.O. and Bordoni, B. (2022) "Physiology, Krebs Cycle." Treasure Island, FL: StatPearls Publishing.

Alberts, B. *et al.* (2022) *Molecular Biology of the Cell*. 7th ed. New York: W. W. Norton \& Company.

Berg, J.M. *et al.* (2019) *Biochemistry*. 9th ed. New York: W. H. Freeman.

Chaudhry, R. and Varacallo, M.A. (2026) "Biochemistry, Glycolysis," in *StatPearls [Internet]*. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482303/.

Florian, J. and Kaur, J. (2023) "Biochemistry, Electron Transport Chain." Treasure Island, FL: StatPearls Publishing.

Khowala, S., Verma, D. and Banik, S.P. (2008) "Carbohydrates," in, pp. 1–93.

Kornberg, H. (2021) "Glycolysis," *Essays in Biochemistry*, 65(5), pp. 701–712. Available at: https://doi.org/10.1042/EBC20200048.

Lee, E. *et al.* (2026) "Association between high carbohydrate to dietary fiber ratio and risk of dementia in older adults: analysis from the UK biobank," *BMC Neurology*, 26(1). Available at: https://doi.org/10.1186/s12883-025-04583-w.

Martinez-Reyes, I. and Chandel, N.S. (2020) "Mitochondrial TCA cycle metabolites control physiology and disease," *Nature Communications*, 11(1), p. 102. Available at: https://doi.org/10.1038/s41467-019-13668-3.

Melkonian, E.A. and Schury, M.P. (2026) "Biochemistry, Anaerobic Glycolysis," in *StatPearls [Internet]*. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546695/.

Navarro, D.M.D.L., Abelilla, J.J. and Stein, H.H. (2019) "Structures and characteristics of carbohydrates in diets fed to pigs: A review," *Journal of Animal Science and Biotechnology*, 10(1), pp. 1–17. Available at: https://doi.org/10.1186/s40104-019-0345-6.

Nelson, D.L. and Cox, M.M. (2008) *Lehninger Principles of Biochemistry*. 5th ed. New York: W. H. Freeman and Company.

Nelson, D.L. and Cox, M.M. (2021) *Lehninger Principles of*

Biochemistry. 8th ed. New York: W. H. Freeman.
Peptu, C.A. *et al.* (2014) "Carbohydrate based nanoparticles for drug delivery across biological barriers," *Journal of Biomedical Nanotechnology*, 10(9), pp. 2107–2148. Available at: https://doi.org/10.1166/jbn.2014.1950.
Ramsay, R.R. (2019) "Electron carriers and energy conservation in mitochondrial respiration," *ChemTexts*, 5(2), pp. 1–14. Available at: https://doi.org/10.1007/s40828-019-0085-4.
Rodwell, V.W. *et al.* (2018) *Harper's Illustrated Biochemistry*. 31st ed. New York: McGraw-Hill Education.
San, I. (2025) "Metabolism of Carbohydrates."
Tappy, L. (2008) "Basics in clinical nutrition: Carbohydrate metabolism," *e-SPEN*, 3(5), pp. 192–195. Available at: https://doi.org/10.1016/j.eclnm.2008.06.010.
Zhao, R.-Z. *et al.* (2019) "Mitochondrial electron transport chain, ROS generation and uncoupling," *International Journal of Molecular Medicine*, 44(1), pp. 3–15. Available at: https://doi.org/10.3892/ijmm.2019.4188.

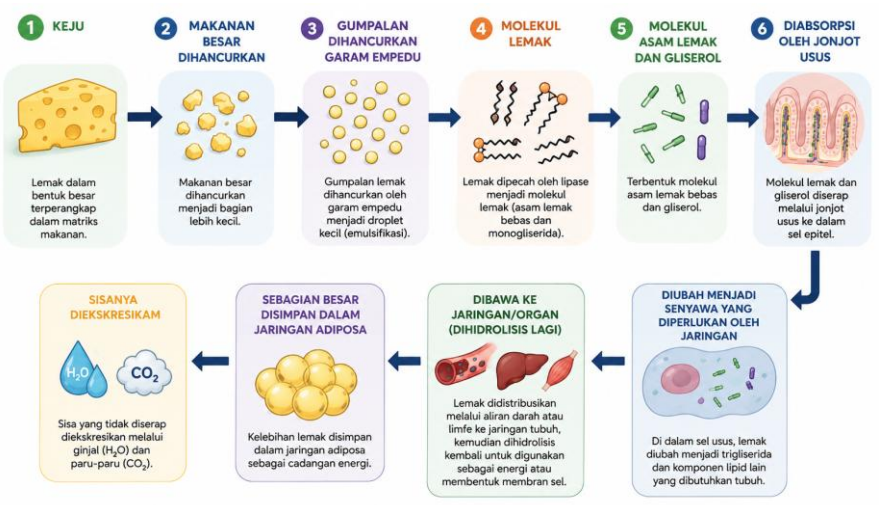
BAB 5
METABOLISME LEMAK

Lemak (lipid) tersusun atas asam lemak, yaitu senyawa organik dengan rantai hidrokarbon panjang. Lipid bersifat hidrofobik, sehingga tidak larut dalam air, tetapi dapat larut dengan baik dalam pelarut organik, seperti eter, benzen dan kloroform (Supardan dkk., 2025). Lemak termasuk zat gizi makro yang menghasilkan energi paling tinggi, yaitu sekitar 9 kkal untuk setiap gramnya. Lemak berperan sebagai sumber energi maupun cadangan energi, lemak juga berfungsi sebagai komponen utama membran sel serta berperan dalam berbagai proses biologis, termasuk transport elektron melalui koenzim tertentu. Berdasarkan fungsinya lemak dibagi menjadi lemak simpanan dan lemak struktural. Lemak simpanan berupa trigliserida sebagai cadangan energi. Lemak struktural tersusun atas fosfolipid dan kolesterol sebagai penyusun membran sel seperti pada jaringan otak. Menurut Pedoman Gizi Seimbang, asupan lemak yang dianjurkan adalah sekitar 20–25% dari total kebutuhan energi, atau setara dengan kurang lebih 67 gram (sekitar 5 sendok makan) per hari. Konsumsi lemak secara berlebihan dapat meningkatkan risiko kelebihan berat badan serta berbagai penyakit tidak menular, seperti diabetes, hipertensi, stroke, dan penyakit jantung koroner (Dewi dkk., 2024).

Lipid yang berperan penting dalam tubuh meliputi trigliserida, fosfolipid, dan sterol. Trigliserida tersusun atas tiga asam lemak yang teresterifikasi dengan satu molekul gliserol, sedangkan asam lemak merupakan komponen penting membran biologis sekaligus sumber energi bagi jaringan, termasuk otot, bahkan ketika glukosa tersedia. Hati merupakan organ utama yang berperan dalam metabolisme lipid (katabolisme dan anabolisme) dan regulasi kadar lipid dalam tubuh (Siregar dan Makmur, 2020).

5.1 Pencernaan, Absorpsi, dan Transport Lemak

Pencernaan merupakan proses pemecahan makanan menjadi komponen yang lebih sederhana supaya dapat diserap untuk dimanfaatkan atau dikeluarkan oleh tubuh. Lemak memiliki struktur molekul yang lebih kompleks jika dibandingkan dengan karbohidrat dan protein. Oleh karena itu, pencernaan lemak berlangsung secara bertahap melalui beberapa organ pencernaan, yaitu mulut, kemudian lambung, dan usus halus (Fauziah dkk., 2025). Penyerapan lemak di usus halus berlangsung melalui beberapa tahap, yaitu emulsifikasi oleh garam empedu, hidrolisis oleh enzim lipase, pembentukan misel, pengambilan hasil pencernaan oleh enterosit, resintesis trigliserida, pembentukan kilomikron, dan selanjutnya transportasi melalui sistem limfatik ke jaringan tubuh (Bielawska dan Somlaw, 2020).



Gambar 5.1. Proses Pencernaan, Absorpsi, dan Transport Lemak (Sumber : Washudi dan Hariyanto, 2016)

5.1.1 Pencernaan Lemak

Pencernaan lemak di mulut melalui proses mekanik dan kimiawi. Pencernaan secara mekanik atau mastikasi (pengunyahan) dengan bantuan gigi dan lidah. Proses ini memotong dan menghancurkan makanan menjadi partikel yang lebih kecil. Pencernaan secara kimiawi di dalam mulut berlangsung melalui

pencampuran makanan dengan air liur (saliva) yang mengandung enzim lipase lingual. Enzim ini bekerja sejak lemak berada di rongga mulut dengan cara menghidrolisis trigliserida, terutama yang mengandung asam lemak rantai pendek dan sedang menjadi komponen yang lebih sederhana. Setelah bercampur dengan air liur dan membentuk massa lunak yang disebut bolus. Kemudian bolus didorong ke arah faring dan masuk ke esofagus melalui proses menelan. Selanjutnya, bolus bergerak menuju lambung (Fauziah dkk., 2025).

Lambung hanya berperan dalam sebagian kecil proses pencernaan lemak. Secara mekanik, kontraksi otot lambung mengaduk dan mencampurkan makanan dengan cairan lambung. Pencernaan lemak secara kimiawi melibatkan enzim lipase lambung, yang berperan menghidrolisis sekitar 30% trigliserida menjadi digliserida dan asam lemak (Fauziah dkk., 2025).

Setelah melalui proses pencernaan di lambung selanjutnya memasuki usus halus, yang merupakan tempat sebagian besar proses pencernaan dan penyerapan lemak berlangsung (Fauziah dkk., 2025). Pencernaan lemak di usus berlangsung dalam dua tahap yaitu emulsifikasi dan pencernaan enzimatis. Emulsifikasi merupakan proses pembentukan emulsi lemak dengan bantuan garam empedu. Molekul lemak yang berupa droplet besar dipecah menjadi kecil sehingga meningkatkan luas permukaan dan memudahkan akses enzim lipase memecah molekul lemak. Pencernaan enzimatis lemak dibantu oleh lipase pankreas yang menghidrolisis trigliserida menjadi monogliserida dan asam lemak bebas. Monogliserida dikelilingi oleh garam empedu membentuk misel, yaitu molekul kecil bersifat larut air yang mudah diserap. Fosfolipid dan kolesterol juga mengalami emulsifikasi dan pencernaan enzimatis. Produk hasil pemecahan ini akan bergabung dengan produk hasil pemecahan trigliserida membentuk misel (Adiansyah dkk., 2025).

Ketika makanan yang telah berubah menjadi kimus (*chyme*) memasuki usus halus bagian duodenum, mukosa usus akan melepaskan hormon kolesistokinin (*cholecystokinin*). Hormon ini akan merangsang pankreas untuk mengeluarkan lipase pankreas serta merangsang kontraksi kantong empedu untuk melepaskan

garam empedu ke dalam duodenum. Garam empedu membantu mengemulsikan lemak menjadi butiran yang lebih kecil sehingga memperluas permukaan lemak dan memudahkan kerja enzim pankreas (Fauziah dkk., 2025).

Lipase pakreas selanjutnya menghidrolisis trigliserida menjadi monogliserida dan asam lemak bebas (*Free Fatty Acids/FFA*). Sementara itu, fosfolipase memecah fosfolipid seperti lesitin menjadi lisolesitin dan asam lemak bebas. Komponen sterol termasuk ester kolesterol dihidrolisis oleh kolesterol esterase menjadi kolesterol dan asam lemak. Hasil pencernaan tersebut siap memasuki tahap abropsi lemak di usus halus(Fauziah dkk., 2025).

5.1.2 Absorpsi Lemak

Proses penyerapan lemak (lipid) di dalam enterosit yang berada di jejunum melibatkan serangkaian mekanisme transport transmembran, re-esterifikasi intraseluler, dan pengemasan ulang menjadi kilomikron sebelum dikeluarkan ke sistem limfatik (Hussain, 2014). Transpor transmembran merupakan proses masuknya hasil pencernaan lemak ke dalam enterosit. Asam lemak rantai panjang dan 2-monogliserida dilepaskan dari misel di dalam lumen usus, kemudian bergerak menuju permukaan mikrovili enterosit. Karena bersifat hidrofobik atau sulit larut dalam air, molekul-molekul tersebut terutama masuk melewati membran apikal enterosit melalui difusi pasif (Ehehalt dkk., 2006) . Proses ini juga dibantu oleh protein transpor membran, seperti *Fatty Acid Transport Protein 4* (FATP4) dan CD36, yang membantu penyerapan asam lemak. Sementara itu, penyerapan kolesterol dibantu oleh protein Niemann-Pick C1-Like 1 (Cifarelli dan Abumrad, 2018).

Setelah berada di dalam sitoplasma enterosit, asam lemak rantai panjang diaktifkan menjadi asil-CoA. Di dalam retikulum endoplasma halus, asam lemak dan 2-monogliserida direesterifikasi kembali menjadi trigliserida (triasilgliserol). Sementara itu, kolesterol bebas diubah menjadi kolesterol ester oleh enzim ACAT2 (Mansbach II, 2009). Selanjutnya, Trigliserida yang baru disintesis, bersama kolesterol ester, fosfolipid, dan vitamin larut lemak (A, D, E, K), digabungkan menjadi droplet lipid besar. Droplet ini dilapisi oleh protein khusus bernama apolipoprotein B-48 (ApoB-48) dengan

bantuan enzim *microsomal triglyceride transfer protein* (MTP) membentuk partikel lipoprotein yang disebut kilomikron (Ji dkk., 2009). Kilomikron dikemas di dalam vesikel golgi, kemudian dikeluarkan dari bagian basal enterosit (membran basolateral) melalui proses eksositosis. Karena ukuran kilomikron terlalu besar untuk menembus dinding kapiler darah biasa, partikel ini masuk ke dalam pembuluh limfa usus halus (*lakteal*). Dari lakteal, kilomikron dialirkan melalui pembuluh limfa menuju duktus torasikus dan akhirnya masuk ke dalam aliran darah vena sistemik (Siddiqi dan Mansbach, 2008).

5.1.3 Transport Melalui Lipoprotein

Molekul lemak yang tidak dapat larut dalam air tersebut harus berikatan dengan protein spesifik untuk dapat menjadi makromolekul yang dapat larut dalam air. Protein spesifik tersebut disebut dengan lipoprotein. Lipoprotein adalah ikatan lemak yang terdiri dari kolesterol, trigliserida, dan fosfolipid, dengan protein. Lipoprotein akan menjadi kendaraan untuk membawa lemak ke seluruh tubuh (Fauziah dkk., 2025). Terdapat empat jenis lipoprotein yang terbagi berdasarakan komposisi, densitas dan mobilitasnya, antara lain kilomikron, LDL (*low density lipoprotein*), VLDL (*very low density lipoprotein*), dan HDL (*high density lipoprotein*). Kilomikron mengangkut trigliserida dan lemak dari usus ke jaringan, sedangkan VLDL membawa trigliserida dari hati ke jaringan. LDL merupakan hasil akhir metabolisme VLDL dan berperan dalam distribusi kolesterol ke jaringan. Sementara itu, HDL berfungsi dalam transportasi kolesterol serta membantu metabolisme kilomikron dan VLDL (Mustofa, 2024).

Metabolisme lemak dalam darah diangkut melalui dua cara, yaitu dengan jalur eksogen dan jalur endogen (Fauziah dkk., 2025). Pada jalur eksogen, lemak makanan terutama terdiri atas trigliserida dan kolesterol. Setelah dicerna dan diserap di usus halus, asam lemak bebas (FFA) diubah kembali menjadi trigliserida, sedangkan kolesterol menjadi ester kolesterol di dalam enterosit. Keduanya kemudian bergabung dengan fosfolipid dan apolipoprotein membentuk kilomikron. Kilomikron masuk ke dalam sirkulasi darah, kemudian trigliserida di dalamnya diuraikan oleh

enzim lipoprotein lipase (LPL) menjadi FFA dan menghasilkan kilomikron remnan. FFA dapat disimpan kembali sebagai trigliserida di jaringan adiposa sebagai cadangan energi. Saat tubuh membutuhkan energi, trigliserida dipecah melalui proses lipolisis menjadi asam lemak dan gliserol. Asam lemak kemudian dilepaskan sebagai FFA dan ditransportasikan ke jaringan untuk dioksidasi menghasilkan energi. Kilomikron remnan akan dibawa ke hati untuk dimetabolisme dan menghasilkan kolesterol bebas. Sebagian kolesterol diubah menjadi asam empedu untuk membantu pencernaan dan penyerapan lemak, sedangkan sebagian lainnya dikeluarkan melalui empedu atau didistribusikan ke jaringan tubuh melalui jalur endogen. Kilomikron yang telah kehilangan sebagian besar lemaknya kemudian dibersihkan dari darah oleh hati (Fauziah dkk., 2025).

Trigliserida dan kolesterol yang disintesis oleh hati diangkut melalui jalur endogen dalam bentuk VLDL. VLDL dihidrolisis oleh enzim lipoprotein lipase (LPL) menjadi IDL (*Intermediate-Density Lipoprotein*), yang selanjutnya diubah menjadi LDL. LDL kemudian membawa kolesterol ke berbagai jaringan tubuh dan sebagian diambil kembali oleh hati. Sementara itu, HDL berperan mengangkut kolesterol dari jaringan perifer kembali ke hati (*reverse cholesterol transport*), dengan bantuan enzim LCAT (*Lecithin–Cholesterol Acyltransferase*) (Fauziah dkk., 2025).

HDL nascent merupakan HDL muda yang diproduksi oleh hati dan usus, berbentuk pipih, dan kaya akan apolipoprotein A-I. HDL ini mengambil kolesterol dari makrofag, kemudian berubah menjadi HDL dewasa yang berbentuk bulat. Kolesterol bebas dalam HDL diubah menjadi ester kolesterol oleh enzim LCAT. Selanjutnya, ester kolesterol dibawa kembali ke hati melalui dua jalur yaitu secara langsung melalui reseptor *scavenger receptclass B type I* (SR-BI) atau secara tidak langsung melalui pertukaran dengan trigliserida dari VLDL dan IDL yang dibantu *cholesterol ester transferase*. Dengan demikian, HDL berperan penting dalam mengangkut kolesterol dari jaringan perifer kembali ke hati (*reverse cholesterol transport*) (Fauziah dkk., 2025).

5.2 Katabolisme Lemak

Katabolisme lemak merupakan proses pemecahan lemak menjadi komponen yang lebih sederhana seperti asam lemak, untuk menghasilkan energi yang diperlukan oleh tubuh (Safitri dkk., 2025). Katabolisme lemak berpusat pada dua fase utama yaitu lipolisis di sitoplasma sel dan β-oksidasi di dalam matriks mitokondria (Lass dkk., 2011).

5.2.1 Lipolisis

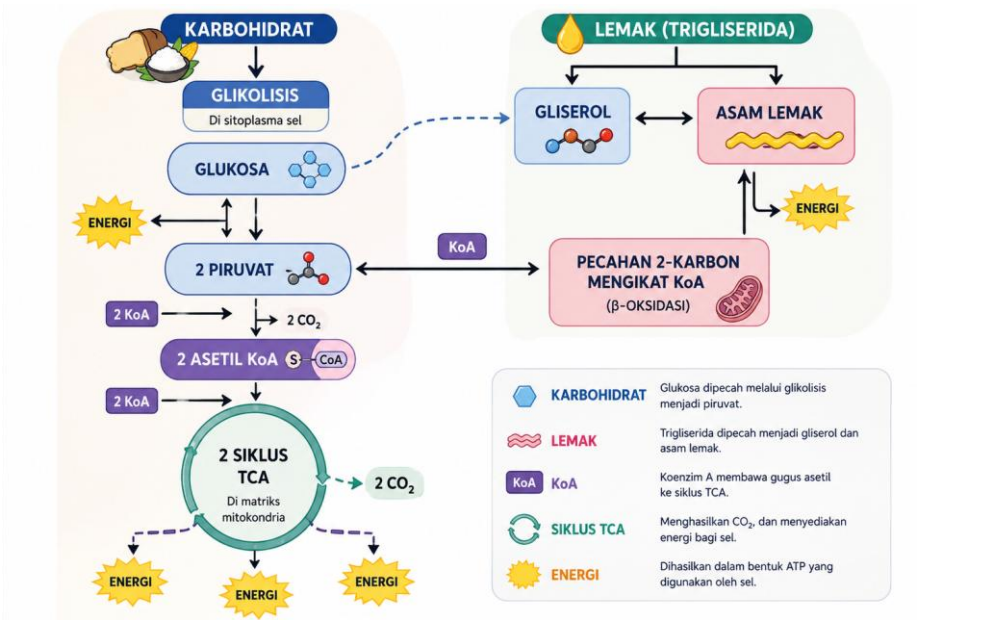
Lipolisis adalah proses pemecahan trigliserida yang tersimpan di jaringan adiposa menjadi asam lemak bebas (FFA) dan gliserol, yang selanjutnya dapat dimanfaatkan tubuh sebagai sumber energi. Proses ini terutama terjadi ketika tubuh membutuhkan energi, misalnya saat puasa, aktivitas fisik, atau asupan energi rendah (Wang dan Fotsch, 2006). Proses ini melibatkan enzim ATGL (*Adipose Triglyceride Lipase*), HSL (*Hormone-Sensitive Lipase*), dan MGL (*Monoacylglycerol Lipase*) secara berurutan. FFA kemudian dilepaskan ke dalam darah untuk digunakan oleh jaringan sebagai sumber energi, sedangkan gliserol terutama dibawa ke hati untuk dimetabolisme masuk ke jalur glikolisis/glukoneogenesis (Nielsen dkk., 2014). Pada tahap awal, gliserol mengalami fosforilasi dengan memanfaatkan ATP sehingga terbentuk gliserol-3-fosfat. Selanjutnya senyawa ini masuk ke dalam rantai respirasi membentuk dihidroksi aseton fosfat, suatu senyawa antara dalam jalur glikolisis (Washudi dan Hariyanto, 2016).

5.2.2 β-Oksidasi asam lemak

Energi dari lemak dihasilkan melalui proses β-oksidasi asam lemak yang berlangsung di dalam mitokondria, yaitu organel yang berfungsi sebagai pusat pembentukan energi (ATP) di dalam sel. Sebelum mengalami β-oksidasi, asam lemak bebas terlebih dahulu diaktifkan menjadi asil-KoA (fatty acyl-CoA) oleh enzim asil-KoA sintetase (thiokinase) (Washudi dan Hariyanto, 2016). Proses ini menggunakan ATP dan koenzim A (KoA), dengan ATP diubah menjadi AMP dan pirofosfat (PPi). Pada asam lemak rantai panjang, asil-KoA kemudian ditransportasikan ke dalam matriks mitokondria melalui shuttle karnitin. Selanjutnya, asil-KoA mengalami β-oksidasi secara berulang dan setiap siklus menghasilkan asetil-KoA, NADH,

dan $FADH_2$. Asetil-KoA masuk ke siklus asam sitrat (TCA), sedangkan NADH dan $FADH_2$ memasuki rantai transpor elektron untuk menghasilkan ATP (Muhiddin, 2023).

Beberapa jenis lipid non-gliserida disintesis dari asetil-KoA. Melalui proses kolesterogenesis, asetil-KoA digunakan untuk membentuk kolesterol, yang selanjutnya dapat menjadi prekursor dalam steroidogenesis untuk menghasilkan hormon steroid. Selain itu, asetil-KoA yang terbentuk dari oksidasi asam lemak dapat digunakan dalam proses ketogenesis untuk menghasilkan badan keton, yaitu asetoasetat, β-hidroksibutirat, dan aseton. Jika produksi badan keton berlangsung secara berlebihan, terutama pada kondisi tertentu, dapat terjadi gangguan keseimbangan asam-basa yang disebut asidosis metabolik. Kondisi yang berat dan tidak tertangani dapat mengancam jiwa. (Muhiddin, 2023).



Gambar 5.2. Jalur Metabolisme Lemak menjadi Energi
(Sumber : Washudi dan Hariyanto, 2016)

5.3 Anabolisme lemak

Anabolisme merupakan proses sintesis molekul kompleks dari senyawa yang lebih sederhana, yang berperan dalam pertumbuhan,

pembentukan dan perbaikan jaringan tubuh, serta penyimpanan energi (Safitri dkk., 2025). Pencernaan lemak menghasilkan gliserol dan asam lemak yang selanjutnya dapat digunakan dalam berbagai proses metabolisme tubuh. Sebagian hasil pencernaan dapat dirakit kembali menjadi trigliserida, kemudian disimpan sebagai cadangan lemak dalam sel-sel lemak (adiposa). Sementara sebagian asam lemak diubah menjadi asetil-KoA melalui proses oksidasi dan selanjutnya memasuki siklus asam trikarboksilat (TCA) serta rantai transport elektron (RTE) untuk menghasilkan energi. Asetil-KoA juga dapat digunakan untuk membentuk badan keton dalam kondisi tertentu (Putri dkk., 2023).

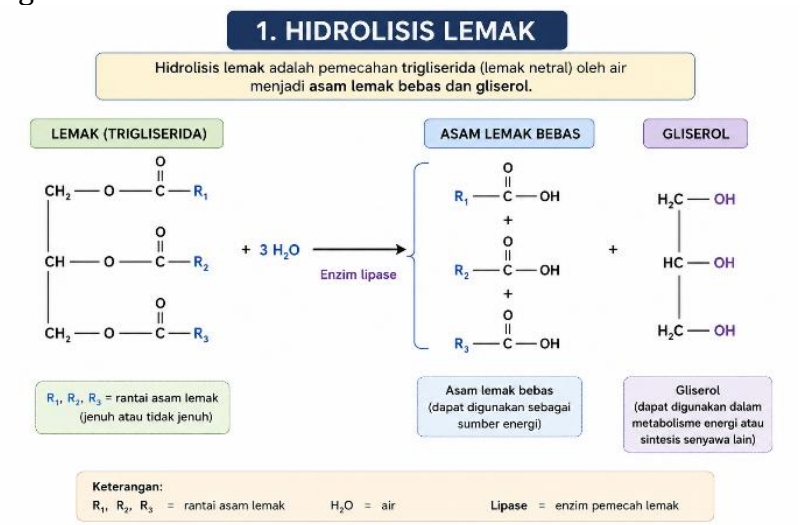
Gliserol dapat diubah menjadi senyawa antara dalam metabolisme termasuk piruvat yang selanjutnya dapat digunakan untuk pembentukan glukosa melalui glukoneogenesis atau diubah menjadi asetil-KoA untuk menghasilkan energi. Oksidasi sempurna satu molekul glukosa diperkirakan menghasilkan sekitar 38 ATP, sedangkan oksidasi sempurna asam lemak jenuh berantai 16 karbon seperti asam palmitat menghasilkan sekitar 129 ATP (Putri dkk., 2023).

5.3.1 Sintesis asam lemak (lipogenesis)

Sintesis asam lemak (*de novo lipogenesis*) adalah proses pembentukan molekul asam lemak terutama asam palmitat dari kelebihan karbohidrat atau asetil-KoA. Proses ini berlangsung di sitoplasma sel hati (*hepatosit*) dan jaringan lemak (*adiposit*) (Sanders dan Griffin, 2016). lemak melalui serangkaian reaksi berulang hingga terbentuk palmitat. Sintesis asam lemak dimulai dengan pemindahan asetil-KoA dari mitokondria ke sitosol dalam bentuk sitrat melalui *citrate shuttle (Rivière dkk., 2009)*. Di sitosol, sitrat diubah kembali menjadi asetil-KoA oleh ATP-citrate lyase (ACLY), kemudian asetil-KoA dikonversi menjadi malonil-KoA oleh *acetyl-CoA carboxylase* (ACC). Selanjutnya, fatty acid synthase (FAS/FASN) menggunakan asetil-KoA dan malonil-KoA serta NADPH untuk memperpanjang rantai asam (C16:0). Palmitat kemudian dapat dimodifikasi melalui proses pemanjangan (*elongation*) dan desaturasi menjadi berbagai jenis asam lemak. NADPH yang diperlukan dalam proses ini terutama berasal dari jalur pentosa fosfat dan enzim malat (Liu dkk., 2007).

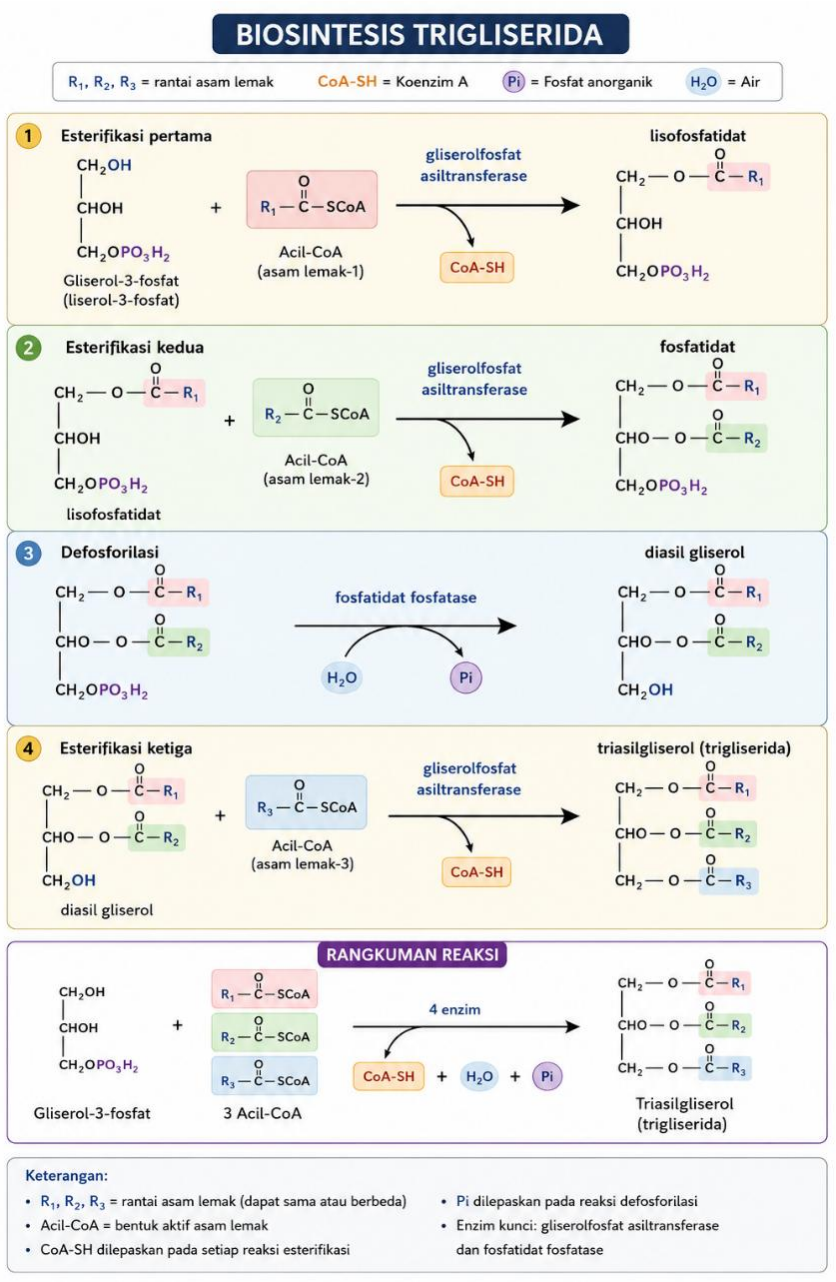
5.3.2 Sintesis trigliserida

Lemak dalam tubuh terutama terdiri atas trigliserida, fosfolipid, dan sterol. Trigliserida merupakan senyawa yang tersusun atas satu molekul gliserol yang berikatan dengan tiga molekul asam lemak dan berperan sebagai bentuk utama penyimpanan energi dalam tubuh. Fosfolipid dan sterol berperan sebagai komponen penting membran sel. Asam lemak juga berkontribusi dalam pembentukan membran biologis dan bahan bakar utama bagi jaringan otot.



Gambar 5.3. Hidrolisis Lemak
(Sumber : Dewi *dkk.*, 2024)

Asam lemak dan gliserol merupakan hasil akhir pencernaan lemak. Jika ketersediaan karbohidrat mencukupi, asam lemak akan bergabung kembali dengan gliserol membentuk trigliserida untuk disimpan sebagai cadangan energi. Sebaliknya, ketika karbohidrat tidak tersedia, asam lemak akan dioksidasi sebagai sumber energi, baik yang berasal dari makanan maupun hasil pemecahan cadangan trigliserida di jaringan adiposa (Dewi dkk., 2024). Berikut ini adalah tahapan biosintesis trigliserida:



Gambar 5.4. Biosintesis Trigliserida
(Sumber : Dewi *dkk.*, 2024)

5.3.3 Sintesis kolesterol

Sintesis kolesterol adalah proses pembentukan kolesterol oleh tubuh, terutama di hati dan usus, melalui jalur mevalonat yang berlangsung di sitoplasma dan retikulum endoplasma. Proses dimulai dari asetil-KoA yang diubah menjadi HMG-KoA, kemudian direduksi menjadi mevalonat oleh enzim HMG-CoA reductase (HMGCR). Mevalonat selanjutnya diubah menjadi unit isoprena dan bergabung secara bertahap membentuk skualen, kemudian lanosterol, hingga akhirnya menghasilkan kolesterol. Enzim HMGCR merupakan salah satu titik pengaturan utama sintesis kolesterol. Ketika kadar kolesterol sel rendah, SREBP-2 meningkatkan produksi HMGCR sehingga sintesis kolesterol meningkat. Sebaliknya, kadar kolesterol yang tinggi menghambat sintesis kolesterol melalui mekanisme umpan balik (Buhaescu dan Izzedine, 2007).

5.4 Regulasi Metabolisme Lemak

Regulasi lemak (*lipid homeostasis*) dalam tubuh manusia merupakan proses keseimbangan dinamis antara penyimpanan energi (*lipogenesis*) dan pemecahan cadangan lemak (*lipolysis*), yang dikendalikan oleh sinyal hormonal, sistem saraf, serta sensor energi seluler (Ou dkk., 2025). Ketika tubuh memiliki kelebihan energi atau glukosa setelah makan, insulin memicu pengubahan nutrisi tersebut menjadi asam lemak dan trigliserida. Trigliserida ini kemudian dibungkus dan disimpan di dalam adiposit (sel lemak) pada jaringan adiposa putih (*White Adipose Tissue*). Saat tubuh kekurangan energi (seperti saat berpuasa atau berolahraga), terjadi pemecahan trigliserida menjadi asam lemak bebas dan gliserol melalui aktivitas enzim *Adipose Triglyceride Lipase* (ATGL) dan *Hormone-Sensitive Lipase* (HSL). Asam lemak dilepaskan ke aliran darah untuk dimanfaatkan melalui β-oksidasi di mitokondria (Czech dkk., 2013).

Beberapa contoh hormon yang berperan sebagai regulator dalam metabolisme lemak diantaranya adalah insulin, leptin, ghrelin, estrogen, dan androgen merupakan regulator utama metabolisme lemak, dengan peran tambahan dari adiponektin, resistin, hormon pertumbuhan, dan hormon tiroid (Wawrzkiewicz-Jałowiecka dkk., 2021). Insulin merupakan hormon anabolik utama

yang mengaktifkan jalur meneruskan perintah dari luar sel ke dalam sel untuk mengatur penyimpanan energi, menekan lipolisis dengan cara memerintahkan sel mengubah kelebihan gula/zat gizi menjadi molekul lemak baru, dan merangsang faktor transkripsi SREBP-1c untuk mendorong sintesis lemak (Szablewski, 2024). Glukagon & Katekolamin (Adrenalin) bekerja via jalur cAMP-PKA saat kadar glukosa turun untuk mengaktifkan HSL dan memicu pembakaran lemak. Leptin diproduksi adiposit untuk memberi sinyal kenyang ke hipotalamus dan membatasi penumpukan lemak, sedangkan ghrelin memicu rasa lapar (Skoracka dkk., 2025).

5.5 Gangguan Metabolisme Lemak

Salah satu penyebab gangguan metabolisme lemak adalah asam lemak trans, yang terbentuk akibat proses pengolahan atau pemanasan minyak nabati yang digunakan berulang kali. Konsumsi lemak trans berlebihan dapat meningkatkan kadar LDL dan menurunkan kadar HDL. Kondisi ini dapat meningkatkan risiko penyakit jantung dan stroke. Sebaliknya HDL berperan membantu mengangkut kolesterol berlebih dari darah ke hati untuk diolah atau dikeluarkan dari tubuh, sehingga membantu melindungi kesehatan pembuluh darah (Dewi dkk., 2024).

Penyakit penyimpanan lemak (*lipodistrofi*) adalah kelainan yang ditandai dengan distribusi atau penumpukan lemak dalam tubuh yang tidak normal. Berbeda dengan gangguan metabolisme lemak yang mempengaruhi proses pemecahan atau penggunaan lemak. Lipodistrofi terutama memengaruhi cara tubuh menyimpan lemak. Kondisi ini dapat meningkatkan risiko komplikasi berbagai penyakit, seperti pankreatitis akut, kerusakan ginjal, dan penyakit jantung. Penyakit ini termasuk kategori kasus yang jarang dan gejala beragam. Penyakit ini berkaitan dengan resistensi insulin, yang menyebabkan glukosa sulit masuk ke dalam sel sehingga kadar glukosa darah meningkat dan dapat memicu diabetes melitus (Supardan dkk., 2025).

DAFTAR PUSTAKA

Adiansyah, M.R., Adriana, A., Yastani, D., Rizal, F., Fitriani, F.N., Tanjung, N.D., Marfu'ah, N., Fitria, M., Faradilla, M.A., Nova, B., Anastasya, K.S., Wardi, E.S., Islamiati, U., 2025. Biokimia Dasar. CV Media Sains Indonesia, Kota Bandung.

Bielawska, B., Somlaw, N., 2020. Fat Digestion, Absorption, and Malabsorption. In: Encyclopedia of Gastroenterology. Elsevier, hal. 413–426.

Buhaescu, I., Izzedine, H., 2007. Mevalonate pathway: A review of clinical and therapeutical implications. Clin. Biochem. 40, 575–584.

Cifarelli, V., Abumrad, N.A., 2018. Enterocyte Fatty Acid Handling Proteins and Chylomicron Formation. In: Physiology of the Gastrointestinal Tract. Elsevier, hal. 1087–1107.

Czech, M.P., Tencerova, M., Pedersen, D.J., Aouadi, M., 2013. Insulin signalling mechanisms for triacylglycerol storage. Diabetologia 56, 949–964.

Dewi, A.P., Dewanti, R., Akhriani, M., Rita, R.S., Muharramah, A., Junita, D.E., Estiningtyas, D., Wati, D.A., Astriana, K., Puspitasari, A., Ayu, R.N.S., Ibrahim, S.Z., Arisanty, D., Pratiwi, A.E., Febriani, W., Widyastuti, R.A., Kahar, L.A., Anindita, P.R., 2024. Metabolisme Energi dan Zat Gizi Makro. CV Eureka Media Aksara, Purbalingga.

Ehehalt, R., Füllekrug, J., Pohl, J., Ring, A., Herrmann, T., Stremmel, W., 2006. Translocation of long chain fatty acids across the plasma membrane – lipid rafts and fatty acid transport proteins. Mol. Cell. Biochem. 284, 135–140.

Fauziah, L.F., Rahmawati, Asiya, R.W., Chodijah, S., Nazar, A.D., Chaerunnimah, Mulyani, N.S., Purbowati, 2025. Buku Ajar Ilmu Gizi. PT Nuansa Fajar Cemerlang, Jakarta.

Hussain, M.M., 2014. Intestinal lipid absorption and lipoprotein formation. Curr. Opin. Lipidol. 25, 200–206.

Ji, Y., Li, X., Tso, P., 2009. Intestinal Fatty acid Absorption. Immunol. Endocr. Metab. Agents Med. Chem. 9, 60–73.

Lass, A., Zimmermann, R., Oberer, M., Zechner, R., 2011. Lipolysis – A highly regulated multi-enzyme complex mediates the

catabolism of cellular fat stores. Prog. Lipid Res. 50, 14–27.
Liu, Y., Zalameda, L., Kim, K.W., Wang, M., McCarter, J.D., 2007. Discovery of Acetyl-Coenzyme A Carboxylase 2 Inhibitors: Comparison of a Fluorescence Intensity-Based Phosphate Assay and a Fluorescence Polarization-Based ADP Assay for High-Throughput Screening. Assay Drug Dev. Technol. 5, 225–236.
Mansbach II, C., 2009. The Formation and Intracellular Transport of Chylomicrons. Immunol. Endocr. Metab. Agents Med. Chem. 9, 55–59.
Muhiddin, N.H., 2023. Metabolisme Biomolekul. PT ARRUS Intelektual Indonesia, Jakarta Selatan.
Mustofa, S., 2024. Pengantar Metabolisme Lemak. CV Rizky Karunia Mandiri, Bandar Lampung.
Nielsen, T.S., Jessen, N., Jørgensen, J.O.L., Møller, N., Lund, S., 2014. Dissecting adipose tissue lipolysis: molecular regulation and implications for metabolic disease. J. Mol. Endocrinol. 52, R199–R222.
Ou, S., Liang, Q., Leng, Y., Luo, T., Xu, X., Xie, H., Gao, H., Li, J., Xie, C., 2025. Puerarin as a multi-targeted modulator of lipid metabolism: molecular mechanisms, therapeutic potential and prospects for nutritional translation. Front. Nutr. 12.
Putri, E.B.A., Nurbaeti, T.S., Dhewi, S., Conterius, R.E.B., Badi'ah, A., Afrinis, N., Rozi, F., Saragih, M., Bintanah, S., Widyarni, A., Pijaryani, I., Utami, K.D., Sambriong, M., Wahyuni, L.E.T., Wahyuningrum, D.R., Siddiq, M.N.A.A., Inayah, H.K., Lasepa, W., Juwita, H.Y.L., Nesya, S., Renamastika, Tunjung, A.P.S., Mulyani, R.I., Septiani, B.D.S., Emilia, Rizqi, E.R., Sari, R.A., Majiding, C.M., 2023. Ilmu Gizi dan Pangan (Teori dan Penerapan). CV Media Sains Indonesia, Bandung.
Rivière, L., Moreau, P., Allmann, S., Hahn, M., Biran, M., Plazolles, N., Franconi, J.-M., Boshart, M., Bringaud, F., 2009. Acetate produced in the mitochondrion is the essential precursor for lipid biosynthesis in procyclic trypanosomes. Proc. Natl. Acad. Sci. 106, 12694–12699.
Safitri, A.S., Marfuah, R., Wahyuningsih, R.A., Wulandari, S.A., Khairatunisa, S.O., Anggraini, S.N., Arini, L.D.D., 2025. Konsep

Dasar Metabolisme Tubuh, Metabolisme Karbohidrat, Protein, Lemak, Mineral, Elektrolit dan Vitamin. J. Lit. Rev. 1, 683–687.

Sanders, F.W.B., Griffin, J.L., 2016. De novo lipogenesis in the liver in health and disease: more than just a shunting yard for glucose. Biol. Rev. 91, 452–468.

Siddiqi, S.A., Mansbach, C.M., 2008. PKCζ-mediated phosphorylation controls budding of the pre-chylomicron transport vesicle. J. Cell Sci. 121, 2327–2338.

Siregar, F.A., Makmur, T., 2020. Metabolisme Lipid dalam Tubuh. J. Inov. Kesehat. Masy. 1, 1–12.

Skoracka, K., Hryhorowicz, S., Schulz, P., Zawada, A., Ratajczak-Pawłowska, A.E., Rychter, A.M., Słomski, R., Dobrowolska, A., Krela-Kaźmierczak, I., 2025. The role of leptin and ghrelin in the regulation of appetite in obesity. Peptides 186, 171367.

Supardan, A.D., Tien, Nasruddin, N.I., Yulianti, E., Harahap, B.Y.H., Riawan, A., Asni, E., Lestarini, I.A., Sahara, N.S., Aritrina, P., Khairiyah, H.A., Hardianti, B., 2025. Metabolisme Energi dan Makronutrien. CV Eureka Media Aksara, Purbalingga.

Szablewski, L., 2024. Changes in Cells Associated with Insulin Resistance. Int. J. Mol. Sci. 25, 2397.

Wang, M., Fotsch, C., 2006. Small-Molecule Compounds that Modulate Lipolysis in Adipose Tissue: Targeting Strategies and Molecular Classes. Chem. Biol. 13, 1019–1027.

Washudi, Hariyanto, T., 2016. Biomedik Dasar (Anatomi, Fisiologi, Biokimia, Fisika, Biologi). Pusat Pendidikan Sumber Daya Manusia Kesehatan Badan Pengembangan dan Pemberdayaan Sumber Daya Kesehatan Badan Pengembangan dan Pemberdayaan Sumber Daya Manusia Kesehatan, Jakarta Selatan.

Wawrzkiewicz-Jałowiecka, A., Lalik, A., Soveral, G., 2021. Recent Update on the Molecular Mechanisms of Gonadal Steroids Action in Adipose Tissue. Int. J. Mol. Sci. 22, 5226.

BAB 6
REGULASI HORMONAL DALAM METABOLISME ENERGI

Tubuh manusia adalah sistem yang luar biasa rumit, tetapi sekaligus luar biasa efisien dalam mengelola energi. Setiap hari, tanpa harus kita perintah secara sadar, tubuh menghitung berapa banyak energi yang masuk dari makanan, berapa yang perlu disimpan, dan berapa yang harus segera dipakai untuk bernapas, berpikir, bergerak, bahkan sekadar mempertahankan suhu tubuh agar tetap 37 derajat Celsius. Semua perhitungan ini berlangsung dalam hitungan detik, dan sebagian besar prosesnya dikendalikan oleh sekelompok pembawa pesan kimiawi yang kita kenal sebagai hormon (Gropper, Smith and Carr, 2018; Guyton and Hall, 2016).

Berbeda dengan sistem saraf yang bekerja cepat namun terbatas jangkauannya, sistem hormonal bekerja lebih lambat tetapi jauh lebih luas dan bertahan lama pengaruhnya. Ketika seseorang makan nasi dan lauk pada siang hari, kadar glukosa darah akan naik dalam beberapa menit, dan pankreas segera merespons dengan melepaskan insulin. Sebaliknya, ketika seseorang berpuasa sejak subuh hingga menjelang berbuka, tubuh perlahan beralih mengandalkan glukagon, kortisol, dan hormon pertumbuhan untuk menjaga agar kadar gula darah tidak jatuh terlalu rendah. Proses bolak-balik inilah yang disebut regulasi hormonal dalam metabolisme energi, sebuah mekanisme yang menjaga tubuh tetap dalam keadaan seimbang atau homeostasis meskipun asupan dan pengeluaran energi berubah-ubah sepanjang hari (Gropper, Smith and Carr, 2018; Guyton and Hall, 2016).

Topik ini menjadi sangat relevan bagi mahasiswa gizi dan dietetika karena hampir seluruh intervensi gizi yang dirancang, baik untuk menurunkan berat badan, menangani diabetes melitus, memperbaiki status gizi pasien kritis, maupun menyusun program

gizi olahraga, pada dasarnya adalah upaya untuk memengaruhi atau menyesuaikan diri dengan kerja hormon-hormon metabolik ini. Seorang ahli gizi yang memahami bagaimana insulin, glukagon, hormon tiroid, kortisol, leptin, dan ghrelin saling berinteraksi akan lebih mudah menjelaskan mengapa diet ketat yang terlalu ekstrem justru dapat memicu penurunan metabolisme, atau mengapa pola makan dengan distribusi karbohidrat yang tidak tepat dapat memperberat resistensi insulin pada pasien (Gropper, Smith and Carr, 2018; Guyton and Hall, 2016).

Bab ini disusun untuk mengantarkan pembaca pada pemahaman yang runtut mengenai bagaimana hormon-hormon utama mengatur metabolisme energi, mulai dari konsep dasar homeostasis energi, mekanisme kerja masing-masing hormon, interaksinya pada berbagai kondisi fisiologis seperti puasa, makan, dan olahraga, hingga apa yang terjadi ketika regulasi ini terganggu, misalnya pada obesitas dan sindrom metabolik. Di bagian akhir, pembahasan akan dikaitkan dengan peran asupan gizi dalam memodulasi kerja hormon tersebut, sehingga materi ini tidak berhenti pada tataran teori fisiologi semata, melainkan dapat diaplikasikan dalam praktik asuhan gizi sehari-hari (Gropper, Smith and Carr, 2018; Guyton and Hall, 2016).

6.1 Konsep Dasar Metabolisme Energi dan Homeostasis

6.1.1 Sumber dan Jalur Metabolisme Energi

Energi yang digunakan tubuh berasal dari tiga kelompok makronutrien, yaitu karbohidrat, lemak, dan protein. Ketiganya dipecah melalui jalur metabolik yang berbeda namun saling terhubung erat satu sama lain. Karbohidrat, setelah dicerna menjadi glukosa, dapat langsung dioksidasi melalui glikolisis dan siklus asam sitrat untuk menghasilkan adenosin trifosfat atau ATP, disimpan sementara dalam bentuk glikogen di hati dan otot, atau diubah menjadi lemak apabila jumlahnya berlebih. Lemak, dalam bentuk asam lemak dan gliserol, dapat dioksidasi melalui betaoksidasi untuk menghasilkan energi dalam jumlah besar, atau disimpan kembali sebagai trigliserida di jaringan adiposa. Protein, meskipun bukan sumber energi utama, dapat dipecah menjadi asam amino yang

sewaktu-waktu dapat masuk ke jalur glukoneogenesis apabila cadangan energi lain menipis (Frayn, 2010; Gropper, Smith and Carr, 2018; Murray et al., 2018).

Yang menarik untuk dicermati, ketiga jalur ini tidak berjalan sendiri-sendiri secara acak. Ada semacam "pengatur lalu lintas" yang menentukan jalur mana yang perlu diaktifkan dan mana yang perlu direm pada suatu waktu tertentu, dan pengatur itu sebagian besar adalah hormon. Ketika kadar insulin tinggi, misalnya, tubuh akan cenderung mengarahkan energi menuju penyimpanan, yaitu membentuk glikogen dan trigliserida. Sebaliknya, ketika insulin rendah dan glukagon meningkat, tubuh akan membongkar simpanan tersebut untuk melepaskan energi ke dalam sirkulasi darah (Frayn, 2010; Gropper, Smith and Carr, 2018; Murray et al., 2018).

6.1.2 Anabolisme dan Katabolisme sebagai Dua Sisi Mata Uang

Metabolisme energi pada dasarnya adalah interaksi dinamis antara dua proses yang berlawanan arah, yaitu anabolisme dan katabolisme. Anabolisme adalah proses pembentukan molekul kompleks dari molekul sederhana, seperti pembentukan glikogen dari glukosa atau trigliserida dari asam lemak, yang membutuhkan energi. Katabolisme adalah kebalikannya, yaitu pemecahan molekul kompleks menjadi molekul sederhana untuk melepaskan energi, seperti pemecahan glikogen menjadi glukosa atau trigliserida menjadi asam lemak bebas (Frayn, 2010; Gropper, Smith and Carr, 2018; Murray et al., 2018).

Keseimbangan antara anabolisme dan katabolisme inilah yang menentukan apakah seseorang akan mengalami penambahan berat badan, penurunan berat badan, atau tetap stabil. Menariknya, keseimbangan ini bukan semata soal berapa banyak kalori yang masuk dibandingkan yang keluar, melainkan juga soal hormon mana yang sedang dominan mengendalikan arah metabolisme pada saat itu. Sebagai gambaran, dua orang dengan asupan kalori yang sama persis dapat mengalami perubahan komposisi tubuh yang berbeda apabila profil hormonal mereka, misalnya kadar kortisol akibat stres kronis atau sensitivitas insulin mereka, berbeda satu sama lain (Frayn, 2010; Gropper, Smith and Carr, 2018; Murray et al., 2018).

6.1.3 Homeostasis Energi sebagai Tujuan Akhir

Homeostasis energi dapat dipahami sebagai kondisi ketika asupan energi, pengeluaran energi, dan cadangan energi tubuh berada dalam keseimbangan yang relatif stabil dalam jangka panjang, meskipun terjadi fluktuasi jangka pendek yang wajar setiap harinya. Tubuh memiliki mekanisme umpan balik, baik umpan balik negatif maupun, pada kondisi tertentu, umpan balik positif, yang bekerja untuk menjaga variabel penting seperti kadar glukosa darah, cadangan lemak, dan massa otot agar tidak menyimpang terlalu jauh dari titik keseimbangannya (Frayn, 2010; Gropper, Smith and Carr, 2018; Murray et al., 2018).

Sebagian besar mekanisme umpan balik dalam metabolisme energi bersifat negatif, artinya ketika suatu variabel meningkat melampaui batas normal, tubuh akan mengaktifkan mekanisme yang menurunkannya kembali, dan sebaliknya. Kadar glukosa darah adalah contoh paling jelas dari mekanisme ini, karena melibatkan kerja berlawanan antara insulin yang menurunkan kadar glukosa dan glukagon yang menaikkannya. Prinsip umpan balik negatif inilah yang akan berulang kali muncul di sepanjang bab ini, karena hampir semua hormon metabolik bekerja dengan logika serupa (Frayn, 2010; Gropper, Smith and Carr, 2018; Murray et al., 2018).

6.2 Sistem Endokrin dan Mekanisme Kerja Hormon dalam Metabolisme

6.2.1 Sumbu Hipotalamus-Hipofisis sebagai Pusat Kendali

Sebagian besar regulasi hormonal dalam tubuh, termasuk yang berkaitan dengan metabolisme energi, berpusat pada sumbu hipotalamus-hipofisis. Hipotalamus, yang terletak di dasar otak, berfungsi sebagai pusat integrasi yang menerima sinyal dari berbagai bagian tubuh, mulai dari kadar glukosa darah, suhu tubuh, hingga cadangan lemak yang dilaporkan melalui hormon leptin. Berdasarkan informasi tersebut, hipotalamus akan melepaskan hormon pelepas atau penghambat yang memengaruhi kelenjar hipofisis, yang selanjutnya melepaskan hormon-hormon yang bekerja pada kelenjar target seperti tiroid, adrenal, dan gonad (Guyton and Hall, 2016; Sherwood, 2016).

Sebagai contoh, hipotalamus melepaskan thyrotropin-releasing hormone yang merangsang hipofisis anterior melepaskan thyroid-stimulating hormone, yang kemudian merangsang kelenjar tiroid memproduksi hormon tiroid. Pola serupa terjadi pada sumbu hipotalamus-hipofisis-adrenal yang mengatur pelepasan kortisol, dan pada pelepasan growth hormone yang berperan penting dalam metabolisme energi terutama selama masa pertumbuhan dan pemulihan jaringan (Guyton and Hall, 2016; Sherwood, 2016).

6.2.2 Mekanisme Kerja Hormon pada Sel Target

Agar dapat memengaruhi metabolisme, hormon harus terlebih dahulu berikatan dengan reseptor spesifik pada sel target. Hormon yang bersifat larut air, seperti insulin dan glukagon, umumnya berikatan dengan reseptor di permukaan membran sel dan bekerja melalui sistem pembawa pesan kedua di dalam sitoplasma, misalnya melalui jalur fosforilasi protein yang mengaktifkan atau menonaktifkan enzim-enzim metabolik secara cepat. Sebaliknya, hormon yang bersifat larut lemak, seperti hormon tiroid dan kortisol, dapat menembus membran sel dan berikatan dengan reseptor di dalam sitoplasma atau inti sel, kemudian memengaruhi ekspresi gen sehingga efeknya cenderung muncul lebih lambat namun bertahan lebih lama (Guyton and Hall, 2016; Sherwood, 2016).

Perbedaan mekanisme kerja ini penting dipahami karena menjelaskan mengapa efek insulin terhadap penurunan glukosa darah dapat terlihat dalam hitungan menit, sementara efek hormon tiroid terhadap laju metabolisme basal baru terlihat jelas setelah beberapa hari hingga minggu. Pemahaman ini juga relevan secara klinis, misalnya dalam menjelaskan mengapa pasien dengan gangguan tiroid memerlukan waktu cukup lama untuk merasakan perbaikan setelah memulai terapi hormon pengganti (Guyton and Hall, 2016; Sherwood, 2016).

6.3 Insulin sebagai Hormon Anabolik Utama

6.3.1 Sekresi dan Regulasi Insulin

Insulin disintesis dan disekresikan oleh sel beta pulau Langerhans pankreas sebagai respons terhadap peningkatan kadar glukosa darah, terutama setelah makan. Selain glukosa, peningkatan

kadar asam amino tertentu dalam darah, hormon inkretin dari saluran cerna seperti glucagon-like peptide-1, serta rangsangan saraf parasimpatis juga dapat merangsang sekresi insulin. Sebaliknya, kadar glukosa darah yang rendah, aktivitas saraf simpatis, dan hormon-hormon kontraregulator seperti kortisol dan katekolamin akan menekan sekresi insulin (Guyton and Hall, 2016; Saltiel and Kahn, 2001).

Pola sekresi insulin sendiri terdiri atas dua fase, yaitu fase cepat yang terjadi dalam beberapa menit pertama setelah makan akibat pelepasan insulin yang sudah tersimpan dalam granul sel beta, dan fase lambat yang berlangsung lebih panjang akibat sintesis insulin baru. Pada individu dengan resistensi insulin tahap awal, fase cepat inilah yang biasanya mengalami gangguan terlebih dahulu, sebelum akhirnya kadar insulin puasa ikut meningkat sebagai kompensasi (Guyton and Hall, 2016; Saltiel and Kahn, 2001).

6.3.2 Efek Metabolik Insulin

Insulin dijuluki sebagai hormon anabolik utama karena hampir seluruh efeknya mengarah pada penyimpanan energi. Pada jaringan otot dan adiposa, insulin meningkatkan translokasi transporter glukosa GLUT4 ke membran sel sehingga ambilan glukosa meningkat. Di hati, insulin merangsang glikogenesis, yaitu pembentukan glikogen dari glukosa, sekaligus menekan glikogenolisis dan glukoneogenesis. Pada jaringan adiposa, insulin merangsang lipogenesis dan menghambat lipolisis, sehingga cenderung meningkatkan penyimpanan lemak. Pada otot, insulin juga merangsang sintesis protein dan menghambat pemecahan protein, sehingga berperan penting dalam pemeliharaan massa otot (Saltiel and Kahn, 2001; Gropper, Smith and Carr, 2018).

Efek-efek ini menjelaskan mengapa pola makan tinggi karbohidrat sederhana yang menyebabkan lonjakan insulin berulang kali sepanjang hari dapat mendorong penyimpanan lemak yang lebih besar dibandingkan pola makan dengan indeks glikemik yang lebih terkendali. Bagi ahli gizi, pemahaman ini menjadi dasar penting dalam menyusun edukasi mengenai pemilihan jenis karbohidrat dan pengaturan porsi makan bagi pasien dengan gangguan metabolisme glukosa (Saltiel and Kahn, 2001; Gropper, Smith and Carr, 2018).

Tabel 6.1. Ringkasan Efek Insulin pada Berbagai Jaringan Target

Jaringan Target	Efek terhadap Karbohidrat	Efek terhadap Lemak	Efek terhadap Protein
Hati	Meningkatkan glikogenesis, menekan glikogenolisis dan glukoneogenesis	Meningkatkan lipogenesis	Meningkatkan sintesis protein
Otot rangka	Meningkatkan ambilan glukosa dan glikogenesis	Efek minimal langsung	Meningkatkan sintesis protein, menekan proteolisis
Jaringan adiposa	Meningkatkan ambilan glukosa	Meningkatkan lipogenesis, menekan lipolisis	Efek minimal langsung

Sumber: Saltiel dan Kahn (2001) serta Gropper, Smith dan Carr (2018)

6.4 Glukagon dan Peran Kontraregulatornya

6.4.1 Sekresi Glukagon

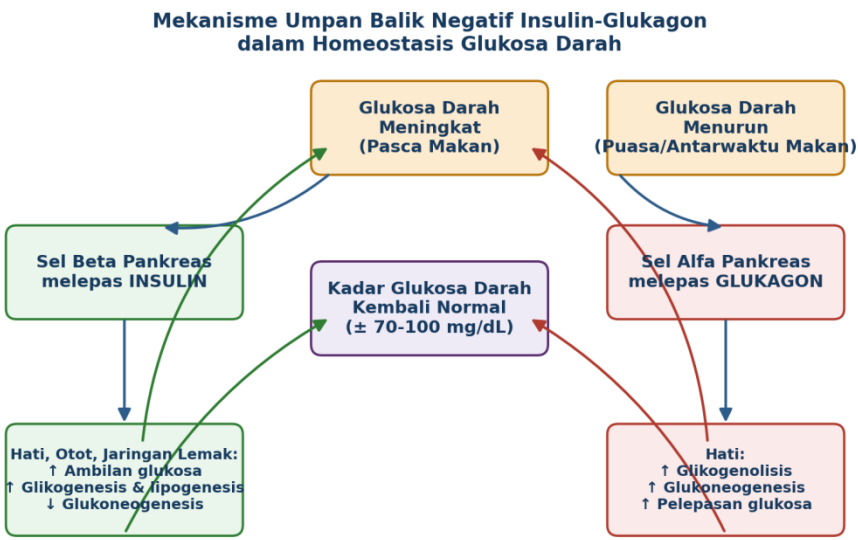
Berlawanan dengan insulin, glukagon disekresikan oleh sel alfa pulau Langerhans pankreas terutama sebagai respons terhadap penurunan kadar glukosa darah, misalnya pada kondisi puasa atau di antara jadwal makan. Aktivitas saraf simpatis dan peningkatan kadar asam amino tertentu, terutama saat mengonsumsi makanan tinggi protein tanpa karbohidrat, juga dapat merangsang sekresi glukagon. Sebaliknya, peningkatan kadar glukosa darah dan insulin akan menekan sekresi glukagon melalui mekanisme parakrin di dalam pulau Langerhans itu sendiri (Guyton and Hall, 2016; Murray et al., 2018).

6.4.2 Efek Metabolik Glukagon

Target utama kerja glukagon adalah hati. Hormon ini merangsang glikogenolisis, yaitu pemecahan glikogen menjadi

glukosa, serta merangsang glukoneogenesis, yaitu pembentukan glukosa baru dari prekursor non-karbohidrat seperti asam amino, laktat, dan gliserol. Glukagon juga merangsang lipolisis di jaringan adiposa sehingga meningkatkan ketersediaan asam lemak sebagai sumber energi alternatif ketika glukosa terbatas. Melalui efek-efek ini, glukagon berperan menjaga agar kadar glukosa darah tidak jatuh terlalu rendah, terutama untuk memenuhi kebutuhan otak yang sangat bergantung pada glukosa sebagai sumber energi utamanya dalam kondisi normal (Rui, 2014; Murray et al., 2018).

Interaksi timbal balik antara insulin dan glukagon inilah yang menjadi contoh paling klasik dari mekanisme umpan balik negatif dalam regulasi hormonal metabolisme energi, sebagaimana diilustrasikan pada gambar berikut (Rui, 2014; Murray et al., 2018).



Gambar 6.1. Mekanisme Umpan Balik Negatif Insulin-Glukagon dalam Homeostasis Glukosa Darah
Sumber: diolah oleh penulis berdasarkan Sherwood (2016) dan Marks, Marks dan Smith (2018)

6.5 Hormon Tiroid dan Pengaturan Laju Metabolisme Basal

6.5.1 Sintesis dan Sekresi Hormon Tiroid

Kelenjar tiroid menghasilkan dua hormon utama, yaitu tiroksin atau T4 dan triiodotironin atau T3, dengan bahan baku utama berupa iodium yang diperoleh dari asupan makanan. Sekresi kedua hormon ini dikendalikan oleh thyroid-stimulating hormone dari hipofisis anterior, yang pada gilirannya dipengaruhi oleh thyrotropin-releasing hormone dari hipotalamus. Meskipun T4 disekresikan dalam jumlah lebih banyak, T3 merupakan bentuk yang secara biologis lebih aktif, dan sebagian besar T4 akan dikonversi menjadi T3 di jaringan perifer seperti hati dan ginjal (Brent, 2012; Guyton and Hall, 2016).

6.5.2 Peran Hormon Tiroid dalam Metabolisme Energi

Hormon tiroid memiliki peran unik dibandingkan hormon metabolik lainnya karena pengaruhnya bersifat menyeluruh dan mendasar terhadap laju metabolisme basal. Hormon ini meningkatkan konsumsi oksigen dan produksi panas hampir di seluruh jaringan tubuh, kecuali otak, limpa, dan testis, melalui peningkatan aktivitas pompa natrium-kalium serta peningkatan jumlah dan aktivitas mitokondria di dalam sel. Pada tingkat yang tepat, hormon tiroid juga meningkatkan sensitivitas jaringan terhadap katekolamin, sehingga turut memengaruhi mobilisasi lemak dan penggunaan energi selama aktivitas fisik (Brent, 2012; Guyton and Hall, 2016).

Kondisi hipertiroidisme, di mana produksi hormon tiroid berlebihan, umumnya ditandai dengan penurunan berat badan meskipun nafsu makan meningkat, akibat laju metabolisme basal yang melonjak jauh di atas normal. Sebaliknya, hipotiroidisme sering dikaitkan dengan kenaikan berat badan, kelelahan, dan penurunan laju metabolisme basal, meskipun perlu ditekankan bahwa kenaikan berat badan pada hipotiroidisme umumnya tidak sebesar yang diasumsikan banyak orang, dan lebih banyak disebabkan oleh retensi cairan serta penurunan aktivitas fisik dibandingkan penumpukan lemak murni (Brent, 2012; Guyton and Hall, 2016).

6.6 Hormon Adrenal: Kortisol dan Katekolamin

6.6.1 Kortisol dan Respons terhadap Stres Metabolik

Kortisol disekresikan oleh korteks adrenal di bawah kendali sumbu hipotalamus-hipofisis-adrenal, dan kadarnya secara alami mengikuti irama sirkadian, dengan puncak sekresi pada pagi hari dan titik terendah menjelang tengah malam. Selain berperan dalam respons terhadap stres fisik maupun psikologis, kortisol juga memiliki fungsi metabolik penting sebagai hormon kontraregulator terhadap insulin. Kortisol merangsang glukoneogenesis di hati, menekan ambilan glukosa oleh otot dan jaringan adiposa, serta merangsang pemecahan protein otot untuk menyediakan asam amino sebagai bahan baku glukoneogenesis (Kuo et al., 2015; Thau, Gandhi and Sharma, 2022).

Pada kondisi stres akut, misalnya cedera fisik atau infeksi berat, peningkatan kortisol bersifat adaptif karena membantu menyediakan energi tambahan yang dibutuhkan tubuh untuk pemulihan. Namun, paparan kortisol yang tinggi secara kronis, seperti yang terjadi pada stres psikologis berkepanjangan atau penggunaan kortikosteroid jangka panjang, dapat memicu resistensi insulin, penumpukan lemak viseral di area perut, serta pengecilan massa otot, yang pada akhirnya meningkatkan risiko sindrom metabolik (Kuo et al., 2015; Thau, Gandhi and Sharma, 2022).

6.6.2 Katekolamin dan Respons Cepat terhadap Kebutuhan Energi Mendadak

Epinefrin dan norepinefrin disekresikan oleh medula adrenal sebagai bagian dari respons "lawan atau lari" terhadap situasi yang dianggap mengancam atau membutuhkan energi secara mendadak, misalnya saat berolahraga intensitas tinggi atau menghadapi bahaya. Berbeda dengan kortisol yang bekerja lebih lambat, katekolamin bekerja dalam hitungan detik hingga menit. Hormon ini merangsang glikogenolisis di hati dan otot, merangsang lipolisis di jaringan adiposa, meningkatkan denyut jantung dan aliran darah ke otot rangka, serta secara bersamaan menekan sekresi insulin agar glukosa yang dilepaskan tidak segera disimpan kembali, melainkan tersedia untuk digunakan segera (Guyton and Hall, 2016; Sherwood, 2016).

Bagi individu yang aktif berolahraga, pemahaman mengenai kerja katekolamin ini penting untuk menjelaskan mengapa performa fisik dapat menurun drastis ketika seseorang berlatih dalam kondisi kurang tidur atau stres berlebihan, karena kondisi tersebut dapat mengganggu keseimbangan antara kortisol, katekolamin, dan insulin yang seharusnya bekerja secara terkoordinasi (Guyton and Hall, 2016; Sherwood, 2016).

6.7 Hormon Pertumbuhan dan Insulin-like Growth Factor-1

6.7.1 Sekresi dan Karakteristik Growth Hormone

Growth hormone atau hormon pertumbuhan disekresikan oleh hipofisis anterior dengan pola sekresi yang berdenyut, dengan puncak sekresi tertinggi terjadi pada fase tidur dalam di malam hari. Sekresinya dirangsang oleh growth hormone-releasing hormone dari hipotalamus dan dihambat oleh somatostatin. Selain berperan penting dalam pertumbuhan linear pada masa kanak-kanak dan remaja melalui perantaraan IGF-1 yang disintesis terutama di hati, hormon pertumbuhan juga memiliki efek metabolik langsung pada orang dewasa (Guyton and Hall, 2016).

6.7.2 Efek Metabolik *Growth Hormone*

Secara metabolik, hormon pertumbuhan bersifat lipolitik, yaitu meningkatkan pemecahan lemak di jaringan adiposa untuk digunakan sebagai sumber energi, sekaligus memiliki efek anti-insulin pada metabolisme glukosa dengan menurunkan ambilan glukosa oleh jaringan perifer. Di sisi lain, hormon ini bersifat anabolik terhadap protein, merangsang sintesis protein dan menghambat pemecahannya, sehingga berperan penting dalam mempertahankan massa otot terutama selama periode pemulihan setelah latihan fisik atau selama masa penyembuhan dari sakit (Guyton and Hall, 2016; Sherwood, 2016).

Kombinasi efek lipolitik dan anabolik protein inilah yang menjelaskan mengapa tidur yang cukup dan berkualitas menjadi faktor penting yang sering diabaikan dalam program penurunan berat badan maupun peningkatan massa otot, karena sebagian besar

sekresi hormon pertumbuhan terjadi selama fase tidur dalam tersebut (Guyton and Hall, 2016; Sherwood, 2016).

6.8 Leptin, Ghrelin, dan Regulasi Keseimbangan Energi Jangka Panjang

6.8.1 Leptin sebagai Sinyal Cadangan Energi

Leptin adalah hormon yang disekresikan oleh jaringan adiposa, dengan kadarnya secara umum sebanding dengan jumlah massa lemak tubuh. Leptin bekerja pada reseptor di hipotalamus untuk memberikan sinyal mengenai status cadangan energi tubuh, sehingga ketika cadangan lemak mencukupi, leptin akan menekan nafsu makan dan meningkatkan pengeluaran energi. Sebaliknya, ketika cadangan lemak menurun, misalnya akibat diet ketat dalam waktu lama, kadar leptin akan turun dan memicu peningkatan nafsu makan serta penurunan laju metabolisme sebagai upaya tubuh mempertahankan cadangan energinya (Friedman and Halaas, 1998).

Fenomena inilah yang banyak menjelaskan mengapa penurunan berat badan yang terlalu cepat dan drastis sering diikuti oleh fase "dataran tinggi" atau plateau, bahkan kenaikan berat badan kembali setelah program diet dihentikan. Pada sebagian individu dengan obesitas, ditemukan pula kondisi yang disebut resistensi leptin, yaitu kadar leptin yang sebenarnya tinggi namun hipotalamus tidak lagi merespons sinyal tersebut secara efektif, sehingga nafsu makan tetap tinggi meskipun cadangan lemak tubuh sudah berlebih (Friedman and Halaas, 1998).

6.8.2 Ghrelin sebagai Sinyal Rasa Lapar

Berbeda dengan leptin, ghrelin disekresikan terutama oleh lambung dan berperan sebagai sinyal yang merangsang rasa lapar. Kadar ghrelin cenderung meningkat menjelang waktu makan dan menurun setelah makan, sehingga sering disebut sebagai "hormon lapar". Selain merangsang nafsu makan melalui kerja di hipotalamus, ghrelin juga merangsang sekresi hormon pertumbuhan dan memiliki efek terhadap motilitas saluran cerna (Kojima et al., 1999; St-Onge, Mikic and Pietrolungo, 2016).

Pemahaman mengenai interaksi leptin dan ghrelin ini memiliki implikasi praktis yang penting, misalnya dalam menjelaskan

mengapa pola tidur yang buruk dapat meningkatkan risiko obesitas, karena kurang tidur terbukti dapat menurunkan kadar leptin dan meningkatkan kadar ghrelin secara bersamaan, sehingga mendorong peningkatan asupan makanan, khususnya makanan tinggi kalori (Kojima et al., 1999; St-Onge, Mikic and Pietrolungo, 2016).

6.9 Interaksi Hormonal pada Berbagai Kondisi Fisiologis

6.9.1 Kondisi Pasca Makan

Segera setelah makan, terutama makanan sumber karbohidrat, kadar glukosa darah meningkat dan memicu lonjakan sekresi insulin. Pada kondisi ini, insulin menjadi hormon dominan yang mengarahkan tubuh pada fase penyimpanan energi, yaitu meningkatkan ambilan glukosa oleh sel, glikogenesis di hati dan otot, serta lipogenesis di jaringan adiposa. Sekresi glukagon pada saat bersamaan akan ditekan, sehingga proses pemecahan cadangan energi seperti glikogenolisis dan lipolisis berada pada tingkat minimal (Frayn, 2010; Rui, 2014).

6.9.2 Kondisi Puasa dan Antarwaktu Makan

Ketika jeda antarwaktu makan semakin panjang, misalnya saat berpuasa, kadar glukosa darah perlahan menurun dan memicu penurunan sekresi insulin yang diikuti peningkatan sekresi glukagon. Hati mulai memecah cadangan glikogen melalui glikogenolisis untuk mempertahankan kadar glukosa darah. Apabila puasa berlangsung lebih lama, misalnya lebih dari dua belas jam, cadangan glikogen hati mulai menipis dan tubuh semakin mengandalkan glukoneogenesis serta lipolisis, dengan bantuan kortisol dan hormon pertumbuhan, untuk menjaga pasokan energi, terutama bagi otak (Frayn, 2010; Gropper, Smith and Carr, 2018).

6.9.3 Kondisi Aktivitas Fisik atau Olahraga

Selama aktivitas fisik, kebutuhan energi otot meningkat tajam dalam waktu singkat. Katekolamin berperan sentral dalam kondisi ini dengan merangsang glikogenolisis di otot dan hati secara cepat, sekaligus merangsang lipolisis untuk menyediakan asam lemak sebagai sumber energi tambahan, terutama pada aktivitas fisik

dengan intensitas rendah hingga sedang yang berlangsung lama. Sekresi insulin akan ditekan selama aktivitas fisik berlangsung, sementara sensitivitas jaringan otot terhadap insulin justru meningkat setelah aktivitas fisik selesai, sehingga periode setelah berolahraga sering dianggap sebagai waktu yang baik untuk mengonsumsi karbohidrat guna mengisi kembali cadangan glikogen otot (Frayn, 2010; Gropper, Smith and Carr, 2018).

Tabel 6.2. Perbandingan Profil Hormonal pada Kondisi Pasca Makan dan Puasa

Aspek yang Dibandingkan	Kondisi Pasca Makan	Kondisi Puasa
Kadar insulin	Meningkat	Menurun
Kadar glukagon	Menurun	Meningkat
Glikogenesis di hati	Meningkat	Minimal
Glikogenolisis di hati	Ditekan	Meningkat
Lipogenesis di jaringan adiposa	Meningkat	Ditekan
Lipolisis di jaringan adiposa	Ditekan	Meningkat

Sumber: Frayn (2010) dan Rui (2014)

6.10 Gangguan Regulasi Hormonal: Resistensi Insulin, Obesitas, dan Sindrom Metabolik

6.10.1 Resistensi Insulin

Resistensi insulin terjadi ketika sel-sel tubuh, terutama di otot, hati, dan jaringan adiposa, memberikan respons yang berkurang terhadap insulin meskipun kadar insulin dalam darah normal atau bahkan meningkat. Kondisi ini memaksa pankreas mensekresikan insulin dalam jumlah lebih besar untuk mencapai efek metabolik yang sama, yang dikenal sebagai hiperinsulinemia kompensatorik. Apabila kondisi ini berlangsung lama, sel beta pankreas dapat mengalami kelelahan fungsional, sehingga produksi insulin menurun

dan kadar glukosa darah mulai meningkat, yang pada akhirnya dapat berkembang menjadi diabetes melitus tipe dua (Kahn, Hull and Utzschneider, 2006).

Beberapa faktor yang berkontribusi terhadap resistensi insulin antara lain penumpukan lemak viseral, peningkatan asam lemak bebas dalam darah, peradangan tingkat rendah yang kronis pada jaringan adiposa, kurang aktivitas fisik, serta paparan kortisol yang tinggi akibat stres kronis. Menariknya, keempat faktor ini seringkali saling memperkuat satu sama lain, sehingga membentuk lingkaran yang sulit diputus tanpa intervensi yang komprehensif, termasuk perbaikan pola makan, peningkatan aktivitas fisik, dan manajemen stres (Kahn, Hull and Utzschneider, 2006).

6.10.2 Obesitas sebagai Gangguan Regulasi Energi

Obesitas dapat dipahami bukan semata sebagai akumulasi lemak akibat kelebihan asupan kalori, melainkan juga sebagai gangguan pada sistem regulasi hormonal yang seharusnya menjaga keseimbangan energi. Pada obesitas, sering ditemukan kombinasi antara resistensi leptin, peningkatan kadar ghrelin yang tidak sesuai dengan seharusnya, serta gangguan pada sensitivitas insulin, sehingga sinyal-sinyal yang mengatur rasa lapar, kenyang, dan penggunaan energi tidak lagi bekerja secara optimal. Jaringan adiposa pada obesitas juga tidak hanya berfungsi sebagai tempat penyimpanan lemak pasif, melainkan aktif mensekresikan berbagai adipokin yang dapat memperberat peradangan dan resistensi insulin secara sistemik (Kahn, Hull and Utzschneider, 2006; Friedman and Halaas, 1998).

6.10.3 Sindrom Metabolik

Sindrom metabolik merujuk pada kumpulan kondisi yang muncul bersamaan, meliputi obesitas sentral, resistensi insulin atau kadar glukosa darah puasa yang meningkat, tekanan darah tinggi, kadar trigliserida tinggi, dan kadar kolesterol HDL yang rendah. Kelima komponen ini pada dasarnya berakar dari gangguan regulasi hormonal yang sama, terutama yang berpusat pada resistensi insulin, sehingga sindrom metabolik sering dianggap sebagai muara dari berbagai gangguan hormonal metabolik yang saling terkait. Individu

dengan sindrom metabolik memiliki risiko yang jauh lebih tinggi untuk mengalami penyakit kardiovaskular dan diabetes melitus tipe dua dibandingkan populasi umum, sehingga deteksi dini dan intervensi gizi menjadi sangat penting dilakukan (Kahn, Hull and Utzschneider, 2006; Mahan and Raymond, 2017).

6.11 Peran Asupan Gizi dalam Modulasi Regulasi Hormonal

6.11.1 Komposisi dan Distribusi Makronutrien

Jenis dan proporsi makronutrien yang dikonsumsi memiliki pengaruh langsung terhadap respons hormonal tubuh. Karbohidrat dengan indeks glikemik tinggi cenderung memicu lonjakan insulin yang lebih tajam dibandingkan karbohidrat dengan indeks glikemik rendah, meskipun jumlah kalorinya setara. Asupan protein yang cukup pada setiap waktu makan dapat membantu menstabilkan kadar glukosa darah dan memberikan efek kenyang yang lebih baik melalui pengaruhnya terhadap sekresi hormon-hormon saluran cerna, termasuk penekanan terhadap ghrelin. Sementara itu, komposisi jenis lemak yang dikonsumsi, misalnya proporsi asam lemak tidak jenuh dibandingkan asam lemak jenuh, turut berpengaruh terhadap sensitivitas insulin dalam jangka panjang (Gropper, Smith and Carr, 2018; Mahan and Raymond, 2017).

6.11.2 Pola dan Waktu Makan

Selain komposisi zat gizi, pola dan waktu makan juga memengaruhi regulasi hormonal. Melewatkan waktu makan secara tidak teratur dapat memicu fluktuasi kadar glukosa darah dan hormon stres yang lebih besar, sementara pola makan dengan jeda antarwaktu makan yang lebih terencana dapat membantu memberikan waktu istirahat metabolik bagi sistem insulin. Di sisi lain, pembatasan asupan kalori yang terlalu ekstrem dan berlangsung dalam waktu lama dapat menurunkan kadar leptin dan hormon tiroid secara berlebihan, yang pada akhirnya menurunkan laju metabolisme basal dan mempersulit upaya penurunan berat badan lebih lanjut, sebuah fenomena yang perlu diwaspadai dan dijelaskan dengan hati-hati oleh ahli gizi kepada pasien yang menjalani program

penurunan berat badan (Frayn, 2010; St-Onge, Mikic and Pietrolungo, 2016).

6.11.3 Implikasi Praktis bagi Asuhan Gizi

Pemahaman mengenai regulasi hormonal metabolisme energi memberikan dasar ilmiah yang kuat bagi penyusunan intervensi gizi yang lebih rasional. Pada pasien dengan resistensi insulin, misalnya, strategi gizi dapat diarahkan pada penurunan lemak viseral secara bertahap, pengaturan distribusi karbohidrat sepanjang hari, dan peningkatan aktivitas fisik untuk memperbaiki sensitivitas insulin, dibandingkan sekadar pembatasan kalori secara drastis yang berisiko menurunkan massa otot dan laju metabolisme. Demikian pula pada pasien dengan gangguan tiroid, kecukupan asupan iodium, selenium, dan zink perlu mendapat perhatian karena ketiga mikronutrien tersebut berperan penting dalam sintesis dan konversi hormon tiroid (Mahan and Raymond, 2017; Kementerian Kesehatan RI, 2019).

Dengan memahami bahwa tubuh bekerja sebagai suatu sistem hormonal yang terintegrasi, bukan sekadar kalkulasi kalori masuk dan kalori keluar secara linear, ahli gizi dapat menyusun edukasi dan intervensi yang lebih realistis, berkelanjutan, dan sesuai dengan kondisi fisiologis masing-masing individu (Mahan and Raymond, 2017; Kementerian Kesehatan RI, 2019).

6.12 Regulasi Hormonal pada Kondisi Fisiologis Khusus

6.12.1 Kehamilan dan Resistensi Insulin Fisiologis

Kehamilan merupakan salah satu kondisi fisiologis yang menuntut penyesuaian regulasi hormonal secara besar-besaran, karena tubuh ibu harus memastikan pasokan energi yang cukup bagi pertumbuhan janin sepanjang sembilan bulan. Pada trimester awal, tubuh ibu cenderung berada dalam kondisi anabolik, dengan sensitivitas insulin yang relatif masih baik sehingga cadangan energi dapat disimpan untuk persiapan kebutuhan yang lebih besar di trimester selanjutnya. Memasuki trimester kedua dan ketiga, plasenta mulai mensekresikan sejumlah hormon, antara lain human placental lactogen, progesteron, dan kortisol, yang bersifat

kontraregulator terhadap insulin. Akibatnya, sensitivitas insulin ibu hamil secara alami menurun, sebuah kondisi yang sering disebut sebagai resistensi insulin fisiologis kehamilan (Catalano and Shankar, 2017).

Resistensi insulin ini sebenarnya memiliki tujuan biologis yang jelas, yaitu memastikan lebih banyak glukosa tersedia dalam sirkulasi darah ibu untuk dialirkan menuju janin melalui plasenta, karena janin sangat bergantung pada glukosa sebagai sumber energi utamanya. Pada sebagian ibu hamil, terutama yang memiliki faktor risiko seperti kelebihan berat badan sebelum hamil, riwayat keluarga diabetes, atau usia kehamilan yang lebih tua, kapasitas kompensasi sel beta pankreas tidak lagi mencukupi untuk mengimbangi resistensi insulin tersebut, sehingga muncul kondisi yang dikenal sebagai diabetes melitus gestasional. Kondisi ini menegaskan pentingnya pemantauan asupan karbohidrat dan pengaturan pola makan yang cermat selama kehamilan, bukan untuk membatasi energi secara berlebihan, melainkan untuk membantu tubuh ibu mengelola beban metabolik tambahan tersebut secara lebih terkendali (Catalano and Shankar, 2017).

6.12.2 Laktasi dan Peran Prolaktin dalam Mobilisasi Energi

Setelah melahirkan, fokus regulasi hormonal energi ibu bergeser untuk mendukung produksi air susu. Prolaktin, yang disekresikan oleh hipofisis anterior, berperan sentral dalam merangsang sintesis air susu di kelenjar mamae, sementara oksitosin berperan dalam proses pengeluarannya. Dari sudut pandang metabolisme energi, masa laktasi merupakan kondisi yang secara alami mendorong mobilisasi cadangan lemak tubuh yang terkumpul selama kehamilan, karena produksi air susu membutuhkan tambahan energi yang cukup besar, sering diperkirakan berkisar lima ratus kalori tambahan per hari (Butte, 2000; Mahan and Raymond, 2017).

Menariknya, meskipun kebutuhan energi meningkat, sensitivitas insulin ibu menyusui pada umumnya membaik dibandingkan pada masa akhir kehamilan, sehingga banyak ibu mengalami penurunan berat badan secara bertahap selama periode menyusui apabila didukung asupan gizi yang seimbang. Fenomena ini menjadi salah satu alasan mengapa edukasi gizi laktasi perlu

menekankan pentingnya asupan energi dan zat gizi yang cukup, bukan pembatasan kalori yang ketat, karena pembatasan berlebihan justru berisiko mengganggu volume dan kualitas air susu yang dihasilkan (Butte, 2000; Mahan and Raymond, 2017).

6.12.3 Penuaan dan Pergeseran Sensitivitas Hormonal

Proses penuaan juga membawa perubahan yang cukup signifikan pada regulasi hormonal metabolisme energi. Sekresi hormon pertumbuhan secara alami menurun seiring bertambahnya usia, sebuah fenomena yang dikenal sebagai somatopause, yang turut berkontribusi terhadap penurunan massa otot dan peningkatan proporsi lemak tubuh meskipun berat badan total tidak banyak berubah. Sensitivitas jaringan otot terhadap insulin juga cenderung menurun pada lanjut usia, sebagian akibat berkurangnya massa otot itu sendiri, sebagian lagi akibat penurunan aktivitas fisik yang lazim terjadi pada kelompok usia ini (Guyton and Hall, 2016; Mahan and Raymond, 2017).

Pada saat yang sama, kadar kortisol basal cenderung sedikit meningkat pada sebagian lansia, sementara respons hipotalamus terhadap sinyal leptin dapat mengalami penurunan sensitivitas, sehingga regulasi nafsu makan menjadi kurang presisi dibandingkan pada usia dewasa muda. Kombinasi berbagai perubahan ini menjelaskan mengapa lansia rentan mengalami kondisi yang disebut obesitas sarkopenik, yaitu kombinasi antara massa otot yang rendah dan proporsi lemak tubuh yang tinggi, meskipun indeks massa tubuh mereka tampak berada dalam rentang normal. Bagi ahli gizi, temuan ini menegaskan pentingnya memperhatikan asupan protein yang cukup dan aktivitas fisik, khususnya latihan resistensi, dalam menyusun intervensi gizi bagi kelompok lanjut usia, bukan semata berfokus pada angka berat badan atau indeks massa tubuh (Guyton and Hall, 2016; Mahan and Raymond, 2017).

6.13 Hormon Inkretin dan Peran Mikrobiota Usus dalam Regulasi Energi

6.13.1 Hormon Inkretin: GLP-1 dan GIP

Selain hormon-hormon klasik yang telah dibahas, saluran cerna juga menghasilkan sekelompok hormon yang dikenal sebagai

inkretin, yaitu glucagon-like peptide-1 atau GLP-1 dan glucose-dependent insulinotropic polypeptide atau GIP. Kedua hormon ini disekresikan oleh sel-sel di dinding usus segera setelah makanan, terutama yang mengandung karbohidrat dan lemak, memasuki saluran cerna. Efek utama hormon inkretin adalah memperkuat sekresi insulin dari sel beta pankreas secara glukosa-dependen, artinya efek tersebut hanya muncul ketika kadar glukosa darah sedang meningkat, sehingga risiko menyebabkan hipoglikemia relatif kecil (Baggio and Drucker, 2007).

Selain merangsang sekresi insulin, GLP-1 juga memiliki efek memperlambat pengosongan lambung, menekan sekresi glukagon, serta bekerja pada pusat kenyang di hipotalamus untuk menurunkan nafsu makan. Kombinasi efek-efek inilah yang menjadikan GLP-1 sebagai target utama pengembangan obat-obatan untuk pengelolaan diabetes melitus tipe dua maupun obesitas dalam beberapa tahun terakhir. Fenomena "efek inkretin" ini juga menjelaskan mengapa respons insulin terhadap glukosa yang diberikan secara oral cenderung lebih besar dibandingkan glukosa yang diberikan secara intravena dengan kadar yang sama, karena jalur oral turut mengaktifkan sekresi hormon-hormon usus tersebut (Baggio and Drucker, 2007).

6.13.2 Mikrobiota Usus sebagai Modulator Hormonal

Perkembangan penelitian dalam dua dekade terakhir menunjukkan bahwa triliunan mikroorganisme yang hidup di saluran cerna, yang secara kolektif disebut mikrobiota usus, turut berperan dalam regulasi hormonal metabolisme energi. Mikrobiota usus memfermentasi serat pangan yang tidak tercerna di usus halus menjadi asam lemak rantai pendek, seperti asetat, propionat, dan butirat, yang selanjutnya dapat merangsang sel-sel usus untuk melepaskan GLP-1 dan peptide YY, sebuah hormon lain yang juga berperan menekan nafsu makan (Cani and Delzenne, 2009).

Komposisi mikrobiota usus yang kurang beragam, yang sering dikaitkan dengan pola makan rendah serat dan tinggi makanan olahan, telah dikaitkan dengan peningkatan risiko resistensi insulin dan obesitas melalui berbagai mekanisme, termasuk peningkatan permeabilitas usus yang memicu peradangan tingkat rendah secara

sistemik. Temuan ini memberikan perspektif baru bagi ahli gizi bahwa strategi peningkatan asupan serat pangan, baik dari sayur, buah, maupun sumber pangan lokal seperti umbi-umbian, tidak hanya bermanfaat bagi kesehatan pencernaan secara langsung, tetapi juga dapat berkontribusi memperbaiki profil hormonal metabolik seseorang melalui jalur mikrobiota usus tersebut (Cani and Delzenne, 2009).

Tabel 6.3. Perbandingan Karakteristik Hormon Inkretin GLP-1 dan GIP

Karakteristik	GLP-1	GIP
Sel penghasil	Sel L usus halus bagian distal dan usus besar	Sel K usus halus bagian proksimal
Efek terhadap sekresi insulin	Meningkatkan secara glukosa-dependen	Meningkatkan secara glukosa-dependen
Efek terhadap glukagon	Menekan sekresi glukagon	Efek minimal atau dapat meningkatkan pada kondisi tertentu
Efek terhadap nafsu makan	Menekan nafsu makan dan memperlambat pengosongan lambung	Efek terhadap nafsu makan relatif minimal

Sumber: Gropper, Smith dan Carr (2018) dan Rui (2014)

6.14 Rangkuman

Regulasi hormonal dalam metabolisme energi merupakan sistem yang kompleks namun terkoordinasi rapi, melibatkan interaksi timbal balik antara insulin, glukagon, hormon tiroid, kortisol, katekolamin, hormon pertumbuhan, leptin, dan ghrelin. Masing-masing hormon memiliki peran spesifik, namun bekerja secara sinergis untuk menjaga keseimbangan antara penyimpanan dan penggunaan energi sesuai dengan kondisi fisiologis tubuh, baik pada saat makan, puasa, maupun beraktivitas fisik. Gangguan pada salah satu komponen sistem ini, seperti resistensi insulin atau resistensi leptin, dapat memicu rangkaian gangguan metabolik lain

yang bermuara pada obesitas dan sindrom metabolik (Gropper, Smith and Carr, 2018; Frayn, 2010).

Bagi tenaga gizi dan dietetika, pemahaman mendalam mengenai mekanisme ini bukan sekadar pengetahuan teoretis, melainkan landasan penting dalam merancang intervensi gizi yang tepat sasaran, realistis, dan berkelanjutan, sekaligus menjadi dasar dalam mengedukasi masyarakat maupun pasien mengenai pentingnya pola makan dan gaya hidup yang mendukung keseimbangan hormonal tubuh secara alami (Mahan and Raymond, 2017; Kementerian Kesehatan RI, 2019).

DAFTAR PUSTAKA

Almatsier, S. (2009) Prinsip Dasar Ilmu Gizi. Jakarta: PT Gramedia Pustaka Utama.

Baggio, L.L. and Drucker, D.J. (2007) 'Biology of incretins: GLP-1 and GIP', Gastroenterology, 132(6), pp. 2131-2157.

Berdanier, C.D., Dwyer, J.T. and Heber, D. (2013) Handbook of Nutrition and Food. 3rd edn. Boca Raton: CRC Press.

Bray, G.A. and Popkin, B.M. (1998) 'Dietary fat intake does affect obesity!', American Journal of Clinical Nutrition, 68(6), pp. 1157-1173.

Brent, G.A. (2012) 'Mechanisms of thyroid hormone action', Journal of Clinical Investigation, 122(9), pp. 3035-3043.

Butte, N.F. (2000) 'Fat intake of children in relation to energy requirements', American Journal of Clinical Nutrition, 72(5), pp. 1246S-1252S.

Cani, P.D. and Delzenne, N.M. (2009) 'The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease', Current Pharmaceutical Design, 15(13), pp. 1546-1558.

Catalano, P.M. and Shankar, K. (2017) 'Obesity and pregnancy: mechanisms of short term and long term adverse consequences for mother and child', BMJ, 356, j1.

Frayn, K.N. (2010) Metabolic Regulation: A Human Perspective. 3rd edn. Chichester: Wiley-Blackwell.

Friedman, J.M. and Halaas, J.L. (1998) 'Leptin and the regulation of body weight in mammals', Nature, 395(6704), pp. 763-770.

Gropper, S.S., Smith, J.L. and Carr, T.P. (2018) Advanced Nutrition and Human Metabolism. 7th edn. Boston: Cengage Learning.

Guyton, A.C. and Hall, J.E. (2016) Textbook of Medical Physiology. 13th edn. Philadelphia: Elsevier.

Kahn, S.E., Hull, R.L. and Utzschneider, K.M. (2006) 'Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes', Nature, 444(7121), pp. 840-846.

Kementerian Kesehatan RI (2019) Pedoman Gizi Seimbang. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.

Kojima, M., Hosoda, H., Date, Y., Nakazato, M., Matsuo, H. and Kangawa, K. (1999) 'Ghrelin is a growth-hormone-releasing

acylated peptide from stomach', Nature, 402(6762), pp. 656-660.
Kuo, T., McQueen, A., Chen, T.C. and Wang, J.C. (2015) 'Regulation of glucose homeostasis by glucocorticoids', Advances in Experimental Medicine and Biology, 872, pp. 99-126.
Mahan, L.K. and Raymond, J.L. (2017) Krause's Food and the Nutrition Care Process. 14th edn. St. Louis: Elsevier.
Marks, D.B., Marks, A.D. and Smith, C.M. (2018) Marks' Basic Medical Biochemistry. 5th edn. Philadelphia: Wolters Kluwer.
Murray, R.K., Bender, D.A., Botham, K.M., Kennelly, P.J., Rodwell, V.W. and Weil, P.A. (2018) Harper's Illustrated Biochemistry. 31st edn. New York: McGraw-Hill.
Rolfe, R.D. (2000) 'The role of probiotic cultures in the control of gastrointestinal health', Journal of Nutrition, 130(2), pp. 396S-402S.
Rui, L. (2014) 'Energy metabolism in the liver', Comprehensive Physiology, 4(1), pp. 177-197.
Saltiel, A.R. and Kahn, C.R. (2001) 'Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism', Nature, 414(6865), pp. 799-806.
Sherwood, L. (2016) Human Physiology: From Cells to Systems. 9th edn. Boston: Cengage Learning.
Sizer, F. and Whitney, E. (2020) Nutrition: Concepts and Controversies. 15th edn. Boston: Cengage Learning.
St-Onge, M.P., Mikic, A. and Pietrolungo, C.E. (2016) 'Effects of diet on sleep quality', Advances in Nutrition, 7(5), pp. 938-949.
Thau, L., Gandhi, J. and Sharma, S. (2022) Physiology, Cortisol. Treasure Island: StatPearls Publishing.

BAB 7
GANGGUAN DAN KELAINAN METABOLISME ENERGI

Metabolisme energi melibatkan serangkaian jalur biokimia yang canggih yang mengubah zat gizi yaitu karbohidrat, lipid, dan protein menjadi adenosin trifosfat (ATP), sumber energi utama sel. Proses ini berlangsung melalui rangkaian tahap yang saling terhubung, mulai dari glikolisis di sitosol, oksidasi asam lemak (β-oksidasi), siklus asam trikarboksilat (siklus Krebs/TCA) di matriks mitokondria, hingga fosforilasi oksidatif (*oxidative phosphorylation*/OXPHOS) pada rantai transpor elektron di membran dalam mitokondria. Mitokondria, sebagai pusat bioenergetika sel, memegang peran sentral dalam keseluruhan proses ini karena sebagian besar ATP seluler dihasilkan melalui OXPHOS (Herzig and Shaw, 2018).

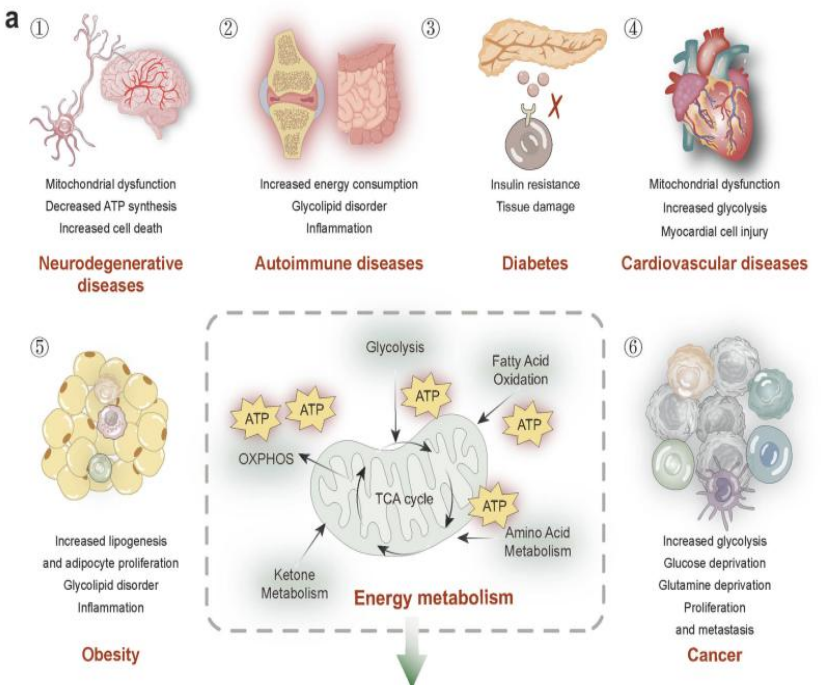
Regulasi yang cermat terhadap jalur-jalur metabolisme energi ini sangat penting untuk mempertahankan homeostasis seluler dan memastikan fungsi optimal organ dan jaringan, terutama pada organ dengan kebutuhan energi tinggi seperti otak, jantung, dan otot rangka. Ketika regulasi ini terganggu baik akibat kerusakan struktural mitokondria, disfungsi rantai transpor elektron, gangguan dinamika mitokondria (fisi–fusi), maupun kegagalan mekanisme kontrol kualitas seperti mitofagi, sel kehilangan kemampuannya untuk memenuhi kebutuhan energetiknya secara efisien (Herzig and Shaw, 2018). Gangguan regulasi dalam metabolisme energi ini terbukti berkaitan erat dengan patogenesis berbagai kondisi, termasuk penyakit neurologis (neurodegeneratif) (Korczowska-Łącka et al., 2023), kondisi kardiovaskular (Lopaschuk et al., 2021a), sindrom metabolic (Prasun, 2020), gangguan autoimun (Marchingo and Cantrell, 2022), dan kanker (Crunkhorn, 2018). Pemahaman terhadap mekanisme ini menjadi penting bagi ilmu gizi karena zat gizi merupakan substrat sekaligus modulator dari jalur-jalur

tersebut, sehingga intervensi gizi berpotensi menjadi salah satu strategi pencegahan maupun tata laksana suportif pada kondisi-kondisi ini (Herzig and Shaw, 2018).

7.1 Gangguan Regulasi Metabolisme Energi dan Kaitannya dengan Berbagai Penyakit

Dalam kondisi normal, tubuh memiliki sistem regulasi yang sangat dinamis untuk menyesuaikan metabolisme energi dengan keadaan fisiologis, seperti kondisi kenyang, puasa, aktivitas fisik, pertumbuhan, maupun stres. Hormon insulin, glukagon, leptin, adiponektin, dan berbagai mediator metabolik lainnya berperan dalam mengatur penggunaan dan penyimpanan substrat energi. Pada tingkat seluler, mitokondria memiliki peran sentral dalam menghasilkan energi melalui fosforilasi oksidatif, sekaligus berperan dalam pengaturan metabolisme, produksi spesies oksigen reaktif (*reactive oxygen species*/ROS), apoptosis, dan komunikasi antarsel. Dengan demikian, regulasi metabolisme energi tidak dapat dipandang sebagai proses yang berdiri sendiri, melainkan sebagai suatu sistem yang melibatkan interaksi antara organ, hormon, jaringan, dan mekanisme seluler(Herzig and Shaw, 2018) .

Gangguan terjadi ketika kemampuan tubuh untuk mengatur produksi, penggunaan, atau penyimpanan energi mengalami ketidakseimbangan. Gangguan tersebut dapat disebabkan oleh berbagai faktor, antara lain pola makan yang tidak seimbang, kelebihan atau kekurangan asupan energi, kurangnya aktivitas fisik, stres kronis, gangguan hormonal, proses inflamasi, faktor genetik, penuaan, serta perubahan fungsi organ dan sel. Ketidakseimbangan yang berlangsung dalam jangka panjang dapat menyebabkan perubahan metabolik yang pada awalnya bersifat kompensatorik, tetapi kemudian berkembang menjadi gangguan patologis (He et al., 2021). Perubahan metabolisme energi menyertai berbagai penyakit, yang meliputi peningkatan kebutuhan energi dan pergeseran jalur produksi energi, yang pada akhirnya menyebabkan gangguan metabolisme akibat disfungsi mitokondria yang menyebabkan kelainan fungsi atau kematian sel pada sel normal.



Gambar 7.1. Perubahan Metabolisme Energi
(Sumber : (Liu et al., 2025))

7.1.1 Penyakit Neurodegeneratif

Penyakit neurodegeneratif seperti penyakit Alzheimer (AD) dan penyakit Parkinson (PD) sering dikaitkan dengan perubahan abnormal pada metabolisme energi dan kerusakan oksidatif selama perkembangannya. Perubahan-perubahan ini, termasuk gangguan penyerapan glukosa, dapat memicu timbulnya dan perkembangan penyakit-penyakit ini ((Fan et al., 2017). Gangguan pada metabolisme energi dapat mengakibatkan kekurangan energi seluler, stres oksidatif, dan kerusakan seluler, yang berujung pada malgizi neuron, perubahan struktural, dan kehilangan fungsi. Sebelum diagnosis AD, umumnya terjadi penurunan penyerapan glukosa, namun pada tahap ini, metabolisme oksigen, laktat, dan keton di otak masih normal. Seiring perkembangan penyakit, penurunan metabolisme glukosa serebral disebabkan oleh berbagai faktor, termasuk berkurangnya penyerapan glukosa oleh neuron, gangguan glikolisis aerobik dan siklus asam trikarboksilat, gangguan

fungsi transportasi aksonal, serta kegagalan sel glial dalam memasok energi ke neuron. Selain itu, peradangan saraf dapat mendorong sel glial untuk bersaing mendapatkan glukosa, yang semakin memperparah hipometabolisme glukosa pada neuron. Hal ini pada akhirnya menyebabkan hilangnya sinapsis dan kematian neuron (Toda et al., 2017).

Pada AD, suatu gangguan neurodegeneratif progresif, gangguan pada metabolisme energi berkontribusi terhadap degenerasi bertahap dan apoptosis sel-sel saraf di otak, yang pada akhirnya menyebabkan gangguan kognitif yang parah. Oksidasi glukosa berfungsi sebagai sumber energi utama bagi otak, dengan keton, glikogen, dan asam amino bertindak sebagai sumber pelengkap. Proses metabolisme zat-zat ini saling terkait melalui siklus TCA mitokondria. Perkembangan patologis AD terutama disebabkan oleh disfungsi mitokondria, yang ditandai dengan berkurangnya penyerapan glukosa oleh neuron, perubahan pada reseptor glukosa, dan perubahan fenotipe metabolik astrosit. Disfungsi-disfungsi ini secara kolektif diatur oleh metabolit, protein pengangkut, reseptor, dan enzim. Gangguan pada metabolisme energi tersebut memfasilitasi akumulasi amyloid-beta (Aβ) di otak dan agregasi protein tau, yang menyebabkan stres oksidatif, peradangan, gangguan autofagi, serta berbagai rangkaian reaksi yang memicu penyakit (Wang et al., 2022)

Penurunan metabolisme glukosa sering kali mendahului gejala klinis AD, yang awalnya memengaruhi lobus parietal-temporal dan korteks cingulate posterior sebelum menyebar ke daerah lain, seperti lobus frontal (Tan et al., 2020). Di lobus frontal, aktivitas glikolisis secara signifikan meningkat di area dalam, luar, dan prefrontal, namun tetap relatif rendah di serebelum dan lobus temporal medial. Biasanya, locus coeruleus mengaktifkan astrosit dengan melepaskan norepinefrin, yang memicu masuknya kalsium, meningkatkan kadar cyclic adenosine monophosphate (cAMP), dan meningkatkan glikolisis aerobik pada astrosit. Namun, seiring perkembangan AD, degenerasi locus coeruleus menggeser sumber energi otak dari metabolisme glukosa menjadi ketergantungan yang lebih besar pada badan keton. Badan keton membantu mengkompensasi kekurangan ATP dan menstabilkan fungsi sinaptik

dengan mendorong biogenesis mitokondria. Akibatnya, diet ketogenik dapat meredakan gejala AD dan telah terbukti dalam mengobati epilepsi (Croteau et al., 2018).

7.1.2 Kondisi Kardiovaskular

Jantung, yang berperan penting bagi kehidupan sebagai pompa yang kuat, secara terus-menerus membutuhkan ATP untuk mempertahankan detak yang berkelanjutan. Asam lemak merupakan sumber energi utama, yang menyumbang 60–90% dari kebutuhan energi jantung, dan diangkut ke dalam sel otot jantung (kardiomiosit) melalui CD36 dan FATP, yaitu protein transporter membran sel yang berfungsi membantu penyerapan asam lemak rantai panjang dari luar ke dalam sel. Asam lemak tersebut kemudian mengalami β-oksidasi untuk menghasilkan asetil-CoA bagi siklus TCA dan pembentukan ATP (Li et al., 2023). Pada penyakit kardiovaskular, peningkatan kadar asam lemak dikaitkan dengan perubahan metabolisme lipid yang abnormal, yang menyebabkan stres oksidatif mitokondria dan penumpukan lipid beracun. Ketidakseimbangan oksidasi-reduksi lipid ini dapat mendorong terjadinya ferroptosis. Glukosa juga memainkan peran penting, karena masuk ke dalam sel melalui protein pembawa glukosa yaitu glucose transporter 1 (GLUT1) dan glucose transporter 4 (GLUT4), dengan insulin yang meningkatkan penyerapan glukosa melalui stimulasi translokasi GLUT4 ke membran sel.403 Selain itu, badan keton, yang hanya menyumbang 15–20% dari pasokan energi, sangat penting untuk perlindungan jantung karena dapat memperbaiki gagal jantung dan hipertrofi, serta mudah diubah menjadi asetil-CoA untuk energi (Li et al., 2023)

Suplementasi keton dapat mengurangi remodeling jantung yang negatif dan meningkatkan fungsi kardiovaskular. Kandungan mitokondria yang tinggi pada jantung sangat penting untuk produksi energi, namun hal ini juga menghasilkan jumlah ROS yang signifikan selama OXPHOS. Disfungsi mitokondria berkontribusi terhadap kerusakan jantung, yang menyebabkan gangguan mitofagi, perubahan aktivitas enzim dalam rantai transpor elektron, dan penurunan produksi ATP. Pada tahap awal dan tengah penyakit kardiovaskular seperti gagal jantung, metabolisme energi miokard

tetap relatif normal, dengan sedikit atau peningkatan ringan dalam pemanfaatan asam lemak; namun, pada tahap akhir, sel-sel miokardium beralih dari yang semula terutama bergantung pada metabolisme asam lemak menjadi terutama bergantung pada metabolisme glukosa untuk energi, namun tingkat pemanfaatan glukosa tetap rendah. Selain itu, penurunan pemanfaatan asam lemak menyebabkan penumpukan peroksida lipid, yang mengakibatkan apoptosis sel miokard. Seiring perkembangan gagal jantung ke tahap akhir, kadar produk metabolik yang terkait dengan oksidasi keton dan enzim metabolik dalam tubuh biasanya meningkat (Gianazza et al., 2019).

1. Cedera Iskemia-Reperfusi

   Cedera iskemia–reperfusi terjadi ketika pemulihan aliran darah ke jantung justru memperparah disfungsi dan kerusakan struktural alih-alih memicu pemulihan. Selama iskemia, kekurangan oksigen menghambat jalur metabolisme penting seperti yang melibatkan asam lemak, badan keton, asam amino rantai cabang (Branched-Chain Amino Acid/BCAA), dan glukosa, yang secara drastis mengurangi produksi ATP. Untuk mengimbanginya, sel miokard beralih ke glikolisis untuk memenuhi kebutuhan energi dasar, meskipun sumber ini tidak cukup untuk aktivitas jantung normal. Sebagai tanggapan terhadap kelangkaan energi, akumulasi adenosine 5'-monophosphate (5'AMP) mengaktifkan jalur AMP-activated protein kinase (AMPK), meningkatkan aktivitas fosfoinositida-dependent kinase-2 (PDK2) serta ekspresi GLUT1 dan 4 untuk meningkatkan glikolisis (Lopaschuk et al., 2021b).

   Selama reperfusi miokard, meskipun reoksigenasi dan pasokan gizi secara teoritis seharusnya memulihkan OXPHOS, jalur glikolisis yang dimulai selama iskemia hanya menyediakan energi jangka pendek dan tidak dapat dipertahankan. Pergeseran ini mengakibatkan penipisan NAD+, penumpukan laktat, dan penurunan pH intraseluler, yang berdampak negatif terhadap fungsi seluler. Pengembalian oksigen secara cepat dan normalisasi pH selama reperfusi dapat menyebabkan peningkatan produksi ROS, yang menyebabkan kerusakan

mitokondria dan menghambat sintesis ATP (Matasic et al., 2018).

2. Gagal Jantung

Gagal jantung adalah sindrom klinis kritis yang ditandai dengan berkurangnya kemampuan jantung untuk memompa darah dan ketidakmampuan memenuhi kebutuhan metabolik tubuh. Kondisi ini melibatkan berbagai gangguan pada metabolisme energi jantung, termasuk pemanfaatan substrat, fungsi mitokondria, dan sintesis ATP. Penyakit kronis seperti hipertensi, diabetes, dan obesitas dapat memicu perubahan metabolik yang merugikan yang mengakibatkan kelebihan Na+, H+, dan Ca2+, yang menyebabkan asidosis seluler dan kerusakan sel, serta meningkatkan konsumsi energi pada sel-sel otot jantung, mengakibatkan pasokan energi yang tidak memadai dan berpotensi berkembang menjadi gagal jantung. Salah satu ciri khas gagal jantung adalah perubahan pola metabolisme energi miokard, yang mencakup penurunan oksidasi asam lemak, glukosa, dan BCAA, disertai peningkatan glikolisis sebagai kompensasi. Meskipun glikolisis yang meningkat berusaha mengimbangi penurunan oksidasi asam lemak, pendekatan ini menghasilkan ATP sekitar 30% lebih sedikit dibandingkan dengan jantung yang sehat, yang tidak cukup untuk memenuhi kebutuhan energi (Wang et al., 2018). Selain itu, gangguan OXPHOS di mitokondria, yang sering terlepas dari oksidasi glukosa, semakin mengganggu produksi ATP dan efisiensi kardiak pada gagal jantung. Disfungsi mitokondria ini yang ditandai dengan peningkatan ROS dan dinamika abnormal, terkait erat dengan perkembangan gagal jantung. Kadar asam lemak bebas yang meningkat di jantung berkorelasi dengan tingkat keparahan gagal jantung (Li et al., 2023)

Pasokan oksigen yang tidak memadai pada jantung yang gagal mengalihkan sebagian asam lemak bebas ke jalur non-oksidatif, menghasilkan lipid beracun seperti ceramide dan diacylglycerol, yang semakin merusak fungsi mitokondria dan memperparah perkembangan gagal jantung. Gangguan dalam metabolisme BCAA juga memainkan peran kritis, dengan kadar BCAA yang meningkat terdeteksi pada jantung yang mengalami

gagal, kemungkinan disebabkan oleh gangguan oksidasi BCAA selama gagal jantung. Gangguan katabolisme atau oksidasi BCAA dikaitkan dengan disfungsi kontraktil-dan perkembangan gagal jantung, dan gangguan metabolik ini tidak hanya terkait dengan disfungsi jantung tetapi juga dengan remodeling jantung dan resistensi insulin pada pasien gagal jantung. Pada gagal jantung, kelainan metabolik dalam metabolisme asam lemak dan glukosa menggeser miosit jantung ke arah metabolisme badan keton. Badan keton dapat berfungsi sebagai alternatif potensial sebagai sumber energi bagi jantung yang gagal, dengan melewati jalur metabolik yang terganggu, seperti β-oksidasi dan konversi asetoasetat menjadi asetil-CoA (Wang et al., 2024).

Selama gagal jantung, metabolisme energi jantung mengalami penyesuaian ulang untuk memenuhi kebutuhan metabolik yang berubah. Ekspresi GLUT1 meningkat, sejalan dengan peningkatan glikolisis, yang menunjukkan bahwa GLUT1 mungkin menjadi pendorong peningkatan aktivitas glikolitik ini. Sebaliknya, ekspresi GLUT4 menurun, yang berpotensi mengurangi efisiensi pemanfaatan glukosa miokard. Pada gagal jantung, perubahan metabolisme energi melibatkan jalur regulasi yang kompleks. Pemisahan glikolisis dari oksidasi glukosa dimediasi oleh protein mitokondria yaitu Uncoupling Protein 2 (UCP-2), yang mengganggu masuknya piruvat ke dalam mitokondria untuk oksidasi (Li et al., 2023).

3. Kardiomiopati Diabetik

Kardiomiopati diabetik adalah sebuah komplikasi diabetes yang parah yang terkait dengan perubahan metabolik kardiak yang signifikan. Pada kardiomiopati diabetik, peningkatan metabolisme lipid dan penurunan metabolisme glukosa mengganggu keseimbangan asam lemak dan glukosa. Pergeseran ini meningkatkan stres metabolik dan ketergantungan pada asam lemak, yang mengakibatkan penggunaan oksigen yang berlebihan dan ketidakseimbangan metabolik, disertai dengan akumulasi senyawa antara lipid dan ROS. ROS merupakan faktor kritis dalam perkembangan kardiomiopati diabetik. Akumulasi ROS menyebabkan lipotoksisitas dan disfungsi mitokondria, mengganggu jalur

pensinyalan dan menyebabkan kerusakan miokardium serta disfungsi kontraktil. TGR5 atau reseptor asam empedu, dapat membatasi masuknya asam lemak ke dalam kardiomiosit, menjaga keseimbangan energi dan mengurangi risiko kardiomiopati diabetic (Wang et al., 2024).

Dalam kondisi fisiologis normal, sinyal insulin melalui protein kinase B dan protein kinase A memfosforilasi phosphofructokinase-2 (PFK-2), meningkatkan glikolisis serta menyeimbangkan metabolisme asam lemak dan glukosa. Pada Diabetes Mellitus (DM) tipe 1, yang ditandai dengan defisiensi insulin, mengakibatkan penurunan penyerapan dan oksidasi glukosa jantung, karena regulasi glukosa jantung secara utama bergantung pada insulin. Pada DM Tipe 2, hiperglikemia dan hiperinsulinemia, ditambah dengan penurunan ekspresi GLUT4, melemahkan sinyal insulin dan mengurangi metabolisme glukosa. Tanpa sinyal insulin, PFK-2 terdegradasi melalui lisosom, yang semakin mengganggu metabolisme energi jantung. Dalam sirkulasi, Klotho menghambat sinyal intraseluler insulin dan faktor pertumbuhan Insulin Growth Factor-1 (IGF-1) dengan cara memblokir fosforilasi tirosin pada reseptor insulin dan IGF-1 (McGarrah and White, 2023)

7.1.3 Penyakit Metabolik

Obesitas dan Diabetes Mellitus merupakan dua penyakit metabolik yang saling berkaitan erat dan menjadi masalah kesehatan masyarakat yang terus meningkat prevalensinya, baik di tingkat global maupun nasional. Kedua kondisi ini pada dasarnya bersumber dari kelainan metabolisme energi, yaitu ketidakseimbangan antara asupan energi yang berlebihan dengan penggunaannya oleh tubuh, yang mengakibatkan penumpukan lemak berlebih terutama pada jaringan adiposa viseral. Akumulasi lemak berlebih ini memicu terjadinya resistensi insulin, suatu kondisi di mana sel-sel tubuh menjadi kurang responsif terhadap kerja insulin, sehingga glukosa tidak dapat dimanfaatkan secara optimal sebagai sumber energi. Apabila kondisi resistensi insulin ini berlangsung secara kronis dan tidak dikelola dengan baik, sel-sel beta pankreas akan

mengalami penurunan fungsi secara progresif, yang pada akhirnya berkembang menjadi DM tipe 2 (Liu et al., 2025).

1. Obesitas

Obesitas merupakan suatu kondisi kronis yang secara mendasar terkait dengan ketidakseimbangan energi, di mana asupan melebihi pengeluaran, sehingga menyebabkan penumpukan lemak berlebih. Pada obesitas, gangguan metabolisme asam lemak bebas memegang peranan penting, di mana peningkatan sintesis dan penyimpanan menyebabkan perluasan jaringan adiposa. Meskipun β-oksidasi mengubah asam lemak menjadi energi, proses ini seringkali kurang aktif pada individu yang obesitas, sehingga mengakibatkan pelepasan energi yang tidak memadai. Hormon memainkan peran penting dalam regulasi metabolisme energi pada obesitas. Obesitas seringkali disertai dengan resistensi insulin, suatu kondisi di mana sinyal insulin terganggu, sehingga menghambat penyerapan dan pemanfaatan glukosa. Hal ini tidak hanya mengganggu keseimbangan energi tetapi juga mempercepat metabolisme asam lemak, sehingga memperparah pada individu dengan obesitas. Fungsi mitokondria, yang sangat penting bagi metabolisme energi, terganggu pada otot rangka dan jaringan adiposa individu obesitas, yang berkontribusi pada resistensi insulin, DM Tipe 2 dan obesitas (Blagov et al., 2024).

Pada individu dengan obesitas, peningkatan kadar glukosa dan asam lemak bebas secara langsung menyebabkan disfungsi mitokondria. Disfungsi ini disebabkan oleh ROS, lipid oksidatif, stres retikulum endoplasma, dan predisposisi genetik, yang semuanya diperparah oleh kelebihan kalori. Stres oksidatif merusak sinyal insulin dan memicu peradangan, yang menyebabkan disfungsi adiposit, sedangkan peradangan semakin mengganggu fungsi mitokondria dalam jaringan lemak putih. Akibatnya, disfungsi mitokondria menghambat pemrosesan lipid dan produksi ATP dalam sel lemak, yang berkontribusi terhadap hipertrofi sel lemak (Choi et al., 2025).

Leptin yang disekresikan oleh jaringan lemak, mengatur homeostasis energi, di mana peningkatan cadangan lemak biasanya menyebabkan peningkatan kadar leptin yang

bersirkulasi. Leptin memengaruhi metabolisme lipid tidak hanya dengan mengatur asupan makanan tetapi juga dengan mengurangi penyimpanan trigliserida di adiposit putih dan hati, sehingga meningkatkan oksidasi asam lemak. Leptin selanjutnya merangsang oksidasi asam lemak di otot rangka dengan mengaktifkan AMPK, mencegah penumpukan metabolit lipotoksik, yang menekan nafsu makan dan mendukung penggunaan energi yang efisien. Namun, pada individu dengan obesitas, mekanisme regulasi sering terganggu. Penelitian menunjukkan bahwa individu obesitas memiliki peningkatan penyerapan asam lemak di otot rangka, namun kemampuan leptin untuk mendorong oksidasi asam lemak terbatas, yang berpotensi menyebabkan akumulasi trigliserida intramuskular. Pergeseran metabolik ini menunjukkan adanya potensi resistensi sinyal leptin pada obesitas, yang kemungkinan besar berkontribusi terhadap ketidakseimbangan metabolisme energi pada jaringan otot (Pereira et al., 2021).

Pada obesitas, regulasi metabolisme energi bersifat kompleks dan melibatkan banyak jalur pensinyalan. Jalur protein kinase yang bergantung pada cAMP sangat penting untuk mengontrol sintesis asam lemak dan penguraiannya melalui enzim metabolik seperti Acetyl-CoA karboksilase. Gangguan pada pensinyalan protein kinase A terkait dengan perubahan metabolisme lemak dan glukosa pada obesitas. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha (PGC-1α) sangat penting bagi biogenesis dan fungsi mitokondria, mendorong replikasi DNA dan ekspresi protein. Pada obesitas, penurunan aktivitas PGC-1α mengurangi fungsi mitokondria, sehingga mengganggu oksidasi asam lemak dan produksi energi. Peradangan yang dipicu oleh kelebihan lipid sangat penting dalam gangguan metabolik yang terkait dengan obesitas. Hal ini memicu pelepasan sitokin seperti TNF-α dan IL-6 dari makrofag. Sitokin-sitokin ini menghambat pensinyalan insulin, menyebabkan resistensi insulin yang mengganggu penanganan asam lemak dan mempercepat obesitas (Liu et al., 2025).

Menyesuaikan pola makan dan gaya hidup sangat penting dalam mengelola obesitas, karena asupan energi yang

berlebihan dapat menyebabkan kenaikan berat badan. Pola makan Barat yang tinggi lemak dapat secara permanen mengganggu keragaman mikrobiota, mengganggu ritme sirkadian dan metabolisme, sehingga mendorong terjadinya obesitas. Beberapa studi, baik in vivo maupun secara klinis, telah menunjukkan bahwa suplementasi prebiotik bersama dengan olahraga fisik dapat menyebabkan penurunan indeks massa tubuh serta kadar kolesterol plasma pada subjek obesitas dan tikus yang diberi diet tinggi lemak, yang pada akhirnya meningkatkan toleransi glukosa. Kapsaisin mengatur metabolisme asam lemak dan glukosa, dan konsumsinya mendorong oksidasi lemak termogenik serta membantu pengelolaan berat badan (Choi et al., 2021).

2. Diabetes Mellitus (DM) Tipe 2

Kelainan metabolisme energi pada diabetes melitus merupakan hasil interaksi kompleks antara resistensi insulin multi-organ, disfungsi mitokondria, glukotoksisitas dan lipotoksisitas pada sel beta pankreas, stres oksidatif, serta disbiosis mikrobiota usus. Kelima komponen ini tidak berdiri sendiri, melainkan saling memperkuat dalam suatu jaringan patofisiologis yang berkembang secara bertahap, sering kali jauh sebelum manifestasi klinis hiperglikemia muncul (Lytrivi et al., 2020).

Mitokondria merupakan organel utama dalam metabolisme energi seluler sehingga disfungsinya berkaitan erat dengan perkembangan resistensi insulin pada DM Tipe 2. Efisiensi fungsional mitokondria—mencakup kapasitas fosforilasi oksidatif, jumlah per sel, dan fleksibilitas metabolik—menentukan kemampuan sel, khususnya otot rangka, untuk beralih secara cepat antara oksidasi glukosa dan lipid sesuai kondisi puasa, makan, atau aktivitas fisik. Kapasitas ini disebut fleksibilitas metabolik, dan gangguan padanya merupakan ciri khas keadaan resisten insulin (Lytrivi et al., 2020).

Pada penderita DM Tipe 2, penurunan kandungan mitokondria, penurunan kapasitas oksidatif, serta produksi berlebihan ROS mengganggu metabolisme energi, mendorong penimbunan lipid intramiokelular, dan merusak jalur sinyal

insulin. Kerusakan ini semakin diperberat oleh glukotoksisitas kronis, yang menurunkan efisiensi fosforilasi oksidatif dan mempercepat degradasi mitokondria. Selain itu, akumulasi mutasi DNA mitokondria dan penurunan jumlah salinannya turut menjelaskan mengapa disfungsi mitokondria dianggap sebagai salah satu mekanisme sentral penyakit metabolik terkait diabetes (Oberhauser and Maechler, 2021).

Mitokondria juga berperan penting dalam biosintesis dan sekresi insulin oleh sel beta karena proses tersebut sangat bergantung pada ATP yang dihasilkan melalui respirasi mitokondria. Produksi ROS berlebihan akibat disfungsi mitokondria berkontribusi pada apoptosis sel beta, aktivasi respons imun, dan peradangan kronis yang mempercepat kegagalan sekresi insulin endogen, khususnya pada perjalanan penyakit DM tipe 1 maupun tipe 2 lanjut. Kegagalan sel beta pankreas dalam mengompensasi resistensi insulin merupakan langkah kunci menuju hiperglikemia klinis. Paparan kronis terhadap kadar glukosa tinggi (glukotoksisitas) terbukti merusak fungsi sel beta dan sensitivitas insulin melalui mekanisme yang melibatkan stres oksidatif. Secara paralel, peningkatan kadar asam lemak bebas dalam sirkulasi akibat perluasan massa jaringan adiposa dan berkurangnya pembersihan asam lemak bebas turut menimbulkan efek toksik yang disebut lipotoksisitas (Oberhauser and Maechler, 2021).

Ketika kedua kondisi ini terjadi bersamaan, efeknya bersifat sinergis dan disebut glukolipotoksisitas—suatu konsep yang menekankan bahwa hiperglikemia merupakan prasyarat munculnya efek toksik lipid terhadap sel beta. Glukolipotoksisitas memengaruhi banyak tahapan proses produksi dan sekresi insulin, termasuk ekspresi gen insulin, sekresi insulin yang dirangsang glukosa, hingga kematian sel beta melalui apoptosis. Kualitas asam lemak bebas, derajat saturasi dan panjang rantai karbon turut menentukan besarnya efek lipotoksik tersebut, di samping kuantitas totalnya (Lytrivi et al., 2020).

Menariknya, tidak semua efek lipid terhadap sel beta bersifat merugikan. Pada kondisi fisiologis, asam lemak bebas berfungsi

sebagai bahan bakar penting bagi pulau Langerhans dan dapat memperkuat sekresi insulin sebagai respons terhadap glukosa. Jalur siklus gliserolipid/asam lemak bebas bahkan diketahui berperan protektif dengan memfasilitasi penyimpanan dan pemanfaatan kembali lipid secara aktif di dalam sel beta. Hal ini menegaskan bahwa keseimbangan, bukan sekadar ketiadaan lipid, menjadi penentu utama kesehatan fungsional sel beta jangka Panjang (Lim et al., 2026).

Stres oksidatif yang disebabkan ketidakseimbangan antara produksi radikal bebas dan kapasitas sistem antioksidan, merupakan salah satu jalur molekuler yang menghubungkan berbagai mekanisme kelainan metabolisme energi pada DM. Kondisi ini menurunkan sensitivitas insulin perifer melalui berbagai jalur molekuler, termasuk gangguan transduksi sinyal insulin. Stres oksidatif juga berperan penting dalam mekanisme glukotoksisitas terhadap sel beta serta memperburuk disfungsi mitokondria melalui siklus yang saling memperkuat: disfungsi mitokondria meningkatkan produksi ROS, sementara ROS berlebih selanjutnya merusak komponen mitokondria itu sendiri (Feng et al., 2025).

7.1.4 Gangguan Autoimun

Penyakit autoimun muncul ketika sistem kekebalan tubuh secara keliru menyerang jaringan tubuh sendiri, menghasilkan reaksi patologis terhadap autoantigen. Perubahan metabolisme energi memainkan peran penting dalam kondisi ini, terutama memengaruhi aktivasi, diferensiasi, dan fungsi makrofag, sel T, dan sel B. Misalnya, program ulang metabolik pada sel T dan sel B selama penyakit autoimun mengakibatkan aktivasi yang meningkat dan profil energi yang berbeda dibandingkan dengan sel normal (Qin et al., 2022).

Rheumatoid arthritis (RA) adalah gangguan autoimun kronis yang ditandai dengan peradangan jaringan sinovial dan adanya autoantibodi. Biasanya, sinovium diisi oleh sel T, sel B, dan makrofag, memicu respons berbahaya pada fibroblas mirip sinoviosit, yang mengarah pada proliferasi berlebihan dan kerusakan pada tulang rawan dan tulang. Penyakit radang usus, yang mencakup penyakit Crohn dan kolitis ulseratif, ditandai oleh peradangan kronis yang

kambuh-kambuhan dan cedera epitel di saluran pencernaan. Lupus eritematosus sistemik adalah gangguan autoimun yang melibatkan banyak sistem organ dan ditandai oleh heterogenitas klinis dan serologis serta respons interferon yang tidak teratur (Lin et al., 2024).

Meskipun penyebab spesifik dari penyakit-penyakit ini masih belum jelas, metabolisme energi yang berubah dan dysregulasi imun yang dihasilkannya diyakini berkontribusi signifikan terhadap perkembangan dan keberlanjutan penyakit ini. Pada tahap awal, tubuh berada dalam keadaan inflamasi, yang menyebabkan peningkatan laju metabolisme untuk mendukung energi yang dibutuhkan untuk peradangan dan respons imun. Selama periode ini, biasanya terlihat aktivasi jalur metabolisme glukosa. Saat penyakit berkembang, tubuh mungkin mengalami disfungsi mitokondria, peningkatan produksi protein tiol dan radikal bebas menyebabkan gangguan dalam metabolisme energi. Seiring perkembangan penyakit, perburukan peradangan semakin memengaruhi metabolisme energi. Beberapa penyakit autoimun seperti RA bisa menyebabkan kerusakan sendi dan jaringan, sehingga membutuhkan lebih banyak energi untuk memenuhi kebutuhan perbaikan dan pemulihan. Memahami perubahan dinamis dalam metabolisme energi ini penting untuk memulai pengobatan dini atau langkah-langkah pencegahan selama periode awal penyakit autoimun (Qin et al., 2022).

7.1.5 Kanker

Salah satu ciri khas metabolik yang paling banyak dipelajari pada sel kanker adalah fenomena yang dikenal sebagai efek Warburg. Sekitar seabad lalu, Otto Warburg mengamati bahwa sel kanker yang dikultur dalam kondisi oksigen normal maupun tumor yang tumbuh di dalam tubuh mengonsumsi glukosa jauh lebih banyak dibandingkan sel normal, namun sebagian besar glukosa tersebut diubah menjadi asam laktat alih-alih dioksidasi sepenuhnya melalui jalur fosforilasi oksidatif di mitokondria meskipun oksigen tersedia secara memadai bagi sel. Temuan ini mengejutkan pada masanya karena produksi laktat biasanya hanya terjadi pada kondisi kekurangan oksigen (hipoksia) melalui jalur glikolisis anaerob yang lazim disebut sebagai fenomena tersebut (Fan et al., 2019)

Selama inisiasi dan perkembangan kanker, sel tumor mengembangkan fenomena metabolisme yang khas dan abnormal yang dikenal sebagai reprogramming metabolik. Metabolisme energi khusus ini mencakup beberapa jalur intraseluler, dengan fitur yang menonjol seperti peningkatan glikolisis, peningkatan metabolisme glutamin, perubahan pada siklus TCA dan OXPHOS, serta oksidasi asam lemak yang tidak normal. Secara keseluruhan, adaptasi metabolik ini membentuk dasar dari reprogramming metabolik pada sel tumor, yang tidak hanya mendorong proliferasi cepat dan potensi metastasis mereka, tetapi juga berdampak signifikan pada sifat stemness, plastisitas, dan properti biologis penting lainnya (Chiu et al., 2024).

Pada tahap awal pertumbuhan tumor, aktivitas metabolik sel tumor meningkat untuk mendukung pertumbuhan cepat dan tuntutan proliferasi mereka. Pada tahap ini, sel tumor cenderung menghasilkan energi melalui jalur glikolisis, yang dikenal sebagai metabolisme aerobik. Seiring tumor berkembang, sel-sel tumor mungkin meningkatkan pengambilan dan pemanfaatan glukosa sekaligus juga mengandalkan jalur metabolisme lain untuk produksi energi, seperti oksidasi asam lemak dan metabolisme protein. Mode campuran dari metabolisme aerobik dan anaerobik ini bisa membantu sel-sel tumor beradaptasi dengan berbagai kondisi mikro lingkungan, seperti kadar oksigen rendah dan kekurangan gizi. Dengan pertumbuhan dan metastasis tumor, jaringan internal tumor bisa mengalami pasokan darah dan distribusi oksigen yang tidak merata, yang mengarah pada hipoksia lokal. Lingkungan hipoksik ini bisa membuat sel-sel tumor menyesuaikan jalur metabolisme mereka, lebih memilih metode produksi energi yang bergantung pada anaerob, sehingga mempermudah pertumbuhan dan invasi tumor (Chiu et al., 2024).

7.2 Disfungsi Mitokondria : Hubungan antara Berbagai Gangguan dalam Tubuh

Mitokondria sering disebut sebagai “pembangkit tenaga” sel karena perannya sebagai tempat utama produksi ATP melalui fosforilasi oksidatif. Namun, peran organel ini jauh melampaui produksi energi semata: mitokondria turut mengatur homeostasis

kalsium, jalur apoptosis, produksi ROS, dinamika fisi-fusi, mitofagi, serta komunikasi retrograd-anterograd antara mitokondria dan inti sel. Karena fungsinya yang sangat sentral, gangguan pada mitokondria baik akibat mutasi DNA mitokondria, penurunan biogenesis, gangguan kontrol kualitas, maupun kelebihan beban metabolic, berkontribusi terhadap patogenesis berbagai penyakit kronis yang tampak tidak berkaitan satu sama lain (Herzig and Shaw, 2018).

Gangguan penyakit akibat kelainan metabolisme energi memperlihatkan pola kerusakan mitokondria yang saling tumpang tindih, meskipun konsekuensi akhirnya sangat berbeda pada tingkat jaringan dan organ. Beberapa benang merah mekanistik yang dapat diidentifikasi antara lain:

1. Gangguan rantai transpor elektron dan penurunan kapasitas fosforilasi oksidatif, yang menyebabkan defisit ATP pada jaringan dengan kebutuhan energi tinggi (neuron, kardiomiosit, sel imun teraktivasi, sel kanker berproliferasi cepat).
2. Produksi ROS berlebihan yang membentuk lingkaran umpan balik positif: mitokondria rusak menghasilkan lebih banyak ROS, sementara ROS berlebih semakin merusak komponen mitokondria.
3. Gangguan dinamika mitokondria (fisi dan fusi) serta kegagalan mitofagi, sehingga mitokondria yang rusak tidak dapat dibersihkan secara efektif dan terus berkontribusi pada disfungsi seluler.
4. Mutasi dan kebocoran DNA mitokondria yang, selain mengganggu fungsi bioenergetik, juga dapat bertindak sebagai molekul pemicu inflamasi.
5. Pergeseran preferensi substrat energi (metabolic reprogramming) sebagai respons adaptif—namun pada akhirnya maladaptif—terhadap tekanan metabolik kronis (Herzig and Shaw, 2018).

Kesamaan mekanistik ini menjelaskan mengapa strategi terapi yang menyasar fungsi mitokondria seperti suplementasi NAD+, antioksidan, penghambat kompleks rantai transpor elektron,

modulator dinamika mitokondria, hingga transplantasi mitokondria tengah diteliti secara lintas disiplin sebagai pendekatan potensial pada penyakit-penyakit yang tampak tidak berkaitan secara klinis namun berbagi akar patofisiologis yang sama pada tingkat organel.

7.3 Implikasi Bagi Ilmu Gizi

Pemahaman tentang gangguan metabolisme energi memberikan beberapa implikasi penting bagi praktik dan penelitian gizi, yaitu :

1. Zat Gizi sebagai Substrat sekaligus Modulator Jalur Energi

   Ketersediaan dan komposisi asupan karbohidrat, lemak, dan protein memengaruhi substrat mana yang dominan dioksidasi, sehingga pola makan berpotensi memengaruhi fleksibilitas metabolik jaringan. Zat gizi tidak hanya berperan sebagai bahan bakar pasif bagi metabolisme energi, tetapi juga bertindak sebagai molekul sinyal yang aktif memodulasi jalur metabolik itu sendiri. Asam lemak, misalnya, tidak sekadar menjadi substrat oksidasi tetapi juga berperan dalam struktur dan fungsi membran, energi, pensinyalan, dan imunoregulasi, serta mengatur mekanisme patogenik gangguan transpor glukosa, resistensi insulin, inflamasi kronis, stres oksidatif, dan disfungsi mitokondria pada sindrom metabolik bergantung pada jumlah ikatan rangkap dan panjang rantainya. Fakta ini menegaskan bahwa rekomendasi gizi tidak dapat lagi disusun semata berdasarkan jumlah total energi atau makronutrien, melainkan perlu mempertimbangkan kualitas dan jenis substrat yang memengaruhi arah metabolisme sel secara spesifik (Lemos et al., 2023).
2. Peran Pola Makan dalam Menjaga Sensitivitas Insulin, Fungsi Mitokondria dan Kesehatan Kardiometabolik

   Intervensi gizi yang menurunkan asupan energi berlebih dan memperbaiki komposisi asam lemak dapat menekan peradangan jaringan adiposa dan memperbaiki fungsi mitokondria pada sindrom metabolik. Asupan berlebih asam lemak jenuh rantai panjang dan gula secara konsisten dikaitkan dengan lipotoksisitas melalui berbagai jalur, termasuk aktivasi

toll-like receptor 4, regulasi peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPARγ), remodeling sfingolipid, dan aktivasi protein kinase C, yang mendorong disfungsi mitokondria serta mengganggu metabolisme asam lemak dan protein dalam perkembangan resistensi insulin (Mallick et al., 2024). Sebaliknya, asupan asam lemak tak jenuh tunggal, tak jenuh ganda, dan asam lemak jenuh rantai sedang (dosis rendah), serta protein nabati dan whey protein, terbukti memperbaiki komposisi sfingolipid dan profil metabolik secara keseluruhan. Temuan ini memperkuat pentingnya edukasi gizi yang berfokus pada kualitas lemak, bukan sekadar pembatasan kuantitasnya semata (Lemos et al., 2023).

Pendekatan yang menyasar mikrobiota usus, misalnya melalui asupan serat pangan yang mendukung produksi asam lemak rantai pendek berpotensi memperbaiki integritas sawar usus dan menurunkan endotoksemia metabolik. Studi cross-sectional pada orang dewasa menunjukkan bahwa asupan serat pangan yang memadai merupakan strategi yang menjanjikan untuk menurunkan inflamasi sistemik, sedangkan asupan serat yang tidak memadai berkontribusi terhadap ketidakseimbangan mikrobiota gastrointestinal yang menurunkan integritas sawar usus dan meningkatkan endotoksemia. Asam lemak rantai pendek yang dihasilkan dari fermentasi serat oleh mikrobiota usus, seperti asetat, propionat, dan butirat, dapat memperbaiki integritas sawar usus, metabolisme glukosa dan lipid, meregulasi sistem imun, respons inflamasi, dan tekanan darah, sehingga strategi diet yang menargetkan produksi asam lemak rantai pendek melalui mikrobiota usus berpotensi memberikan manfaat luas bagi kesehatan kardiometabolik secara keseluruhan (Bailey et al., 2023).

3. Aktivitas Fisik dan Fungsi Mitokondria Otot Rangka

Aktivitas fisik dan latihan aerobik terbukti memperbaiki biogenesis dan fungsi mitokondria otot rangka, meningkatkan fleksibilitas metabolik, serta menekan peradangan dan fibrosis pada jaringan otot penderita DM Tipe 2. Bukti sistematis menunjukkan bahwa manfaat penurunan kadar glukosa dari latihan fisik pada pasien DM

Tipe 2 sebagian besar dimediasi oleh regulasi fungsi mitokondria otot rangka, dengan latihan yang terbukti meningkatkan biogenesis mitokondria melalui jalur yang melibatkan PGC-1α dan PPAR, memperbaiki kapasitas fosforilasi oksidatif, serta memodulasi dinamika mitokondria (fusi/fisi). Pada tingkat molekuler, latihan aerobik turut memengaruhi remodeling mitokondria melalui peningkatan ekspresi protein fusi dan fisi yang mengindikasikan bahwa latihan fisik tidak hanya memodulasi kuantitas mitokondria, tetapi juga kualitasnya di dalam otot rangka secara sinergis. Selain efek pada mitokondria, penelitian pada model hewan turut menunjukkan bahwa latihan aerobik dapat memperbaiki inflamasi kronis dan resistensi insulin pada otot rangka melalui jalur pensinyalan molekuler spesifik, menegaskan peran latihan fisik sebagai komponen tata laksana yang tidak terpisahkan dari intervensi gizi pada DM Tipe 2 (Zhu et al., 2025).

4. Pentingnya Pendekatan Berbasis Bukti pada Populasi Berisiko

   Pasien dengan penyakit neurodegeneratif, gagal jantung, atau kanker sering mengalami perubahan kebutuhan dan pola penggunaan substrat energi, sehingga tata laksana gizi perlu mempertimbangkan karakteristik metabolik spesifik penyakit, bukan pendekatan umum semata. Pada pasien kanker ginekologi, misalnya, tinjauan literatur melaporkan bahwa mayoritas studi menunjukkan kondisi hipermetabolisme, dengan variasi prevalensi antar jenis kanker, sehingga penentuan kebutuhan energi menjadi krusial untuk mengoptimalkan intervensi gizi pada kondisi pro-katabolik seperti kanker namun persamaan prediksi kebutuhan energi konvensional belum tentu akurat untuk populasi ini (Pagano et al., 2022). Pada penyakit neurodegeneratif seperti Alzheimer, Parkinson, dan Huntington, disfungsi mitokondria serta pergeseran pola pemanfaatan zat gizi menjadi pendorong utama proses neurodegenerasi, sehingga pemahaman mendalam mengenai interaksi antara gizi dan metabolisme seluler

menjadi krusial dalam pengembangan strategi tata laksana yang efektif bagi penyakit-penyakit tersebut. Kondisi-kondisi ini menegaskan bahwa asesmen dan intervensi gizi pada populasi berisiko tinggi tidak dapat disamaratakan dengan pendekatan pada populasi sehat, melainkan memerlukan pertimbangan terhadap fenotipe metabolik spesifik dari masing-masing kondisi patologis yang mendasarinya (Herzig and Shaw, 2018).

DAFTAR PUSTAKA

Bailey, M.A., Thompson, S. V., Mysonhimer, A.R., Bennett, J.N., Vanhie, J.J., De Lisio, M., Burd, N.A., Khan, N.A., Holscher, H.D., 2023. Dietary fiber intake and fecal short-chain fatty acid concentrations are associated with lower plasma lipopolysaccharide-binding protein and inflammation. American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology 324, G369–G377. https://doi.org/10.1152/ajpgi.00176.2021

Blagov, A., Nedosugova, L., Kirichenko, T., Sukhorukov, V., Melnichenko, A., Orekhov, A., 2024. Mitochondrial Dysfunction as a Factor of Energy Metabolism Disorders in Type 2 Diabetes Mellitus. Frontiers in Bioscience-Scholar 16. https://doi.org/10.31083/j.fbs1601005

Chiu, C.-F., Guerrero, J., Regalado, R., Zhou, J., Notarte, K., Lu, Y.-W., Encarnacion, P., Carles, C., Octavo, E., Limbaroc, D., Saengboonmee, C., Huang, S.-Y., 2024. Insights into Metabolic Reprogramming in Tumor Evolution and Therapy. Cancers (Basel). 16, 3513. https://doi.org/10.3390/cancers16203513

Choi, H., Rao, M.C., Chang, E.B., 2021. Gut microbiota as a transducer of dietary cues to regulate host circadian rhythms and metabolism. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 18, 679–689. https://doi.org/10.1038/s41575-021-00452-2

Choi, W., Woo, G.H., Kwon, T.-H., Jeon, J.-H., 2025. Obesity-Driven Metabolic Disorders: The Interplay of Inflammation and Mitochondrial Dysfunction. Int. J. Mol. Sci. 26, 9715. https://doi.org/10.3390/ijms26199715

Croteau, E., Castellano, C.A., Fortier, M., Bocti, C., Fulop, T., Paquet, N., Cunnane, S.C., 2018. A cross-sectional comparison of brain glucose and ketone metabolism in cognitively healthy older adults, mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. Exp. Gerontol. 107, 18–26. https://doi.org/10.1016/j.exger.2017.07.004

Crunkhorn, S., 2018. Disrupting energy metabolism. Nat. Rev. Drug Discov. 17, 708–708. https://doi.org/10.1038/nrd.2018.172

Fan, J., Dawson, T.M., Dawson, V.L., 2017. Cell Death Mechanisms of Neurodegeneration. pp. 403–425. https://doi.org/10.1007/978-3-319-57193-5_16

Fan, T., Sun, G., Sun, X., Zhao, L., Zhong, R., Peng, Y., 2019. Tumor Energy Metabolism and Potential of 3-Bromopyruvate as an Inhibitor of Aerobic Glycolysis: Implications in Tumor Treatment. Cancers (Basel). 11, 317. https://doi.org/10.3390/cancers11030317

Feng, Z., Tan, Z., Lu, D., 2025. Mitochondrial bioenergetics dysfunction in T2DM: linking oxidative stress to insulin resistance. Front. Endocrinol. (Lausanne). 16. https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1674477

Gianazza, E., Brioschi, M., Fernandez, A.M., Banfi, C., 2019. Lipoxidation in cardiovascular diseases. Redox Biol. 23, 101119. https://doi.org/10.1016/j.redox.2019.101119

He, Y., Huang, W., Zhang, C., Chen, L., Xu, R., Li, N., Wang, F., Han, L., Yang, M., Zhang, D., 2021. Energy metabolism disorders and potential therapeutic drugs in heart failure. Acta Pharm. Sin. B 11, 1098–1116. https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.10.007

Herzig, S., Shaw, R.J., 2018. AMPK: guardian of metabolism and mitochondrial homeostasis. Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 19, 121–135. https://doi.org/10.1038/nrm.2017.95

Korczowska-Łącka, I., Hurła, M., Banaszek, N., Kobylarek, D., Szymanowicz, O., Kozubski, W., Dorszewska, J., 2023. Selected Biomarkers of Oxidative Stress and Energy Metabolism Disorders in Neurological Diseases. Mol. Neurobiol. 60, 4132–4149. https://doi.org/10.1007/s12035-023-03329-4

Lemos, G. de O., Torrinhas, R.S., Waitzberg, D.L., 2023. Nutrients, Physical Activity, and Mitochondrial Dysfunction in the Setting of Metabolic Syndrome. Nutrients 15, 1217. https://doi.org/10.3390/nu15051217

Li, Q., Zhang, S., Yang, G., Wang, X., Liu, F., Li, Y., Chen, Y., Zhou, T., Xie, D., Liu, Y., Zhang, L., 2023. Energy metabolism: A critical target of cardiovascular injury. Biomedicine & Pharmacotherapy 165, 115271. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115271

Lim, S., Lee, S.-H., Eckel, R.H., 2026. Revisiting Insulin Resistance in the Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus: A Multi-Organ Perspective. Diabetes Metab. J. 50, 641–665. https://doi.org/10.4093/dmj.2026.0492

Lin, L., Ren, R., Xiong, Q., Zheng, C., Yang, B., Wang, H., 2024. Remodeling of T-cell mitochondrial metabolism to treat autoimmune diseases. Autoimmun. Rev. 23, 103583. https://doi.org/10.1016/j.autrev.2024.103583

Liu, H., Wang, S., Wang, J., Guo, X., Song, Y., Fu, K., Gao, Z., Liu, D., He, W., Yang, L.-L., 2025. Energy metabolism in health and diseases. Signal Transduct. Target. Ther. 10, 69. https://doi.org/10.1038/s41392-025-02141-x

Lopaschuk, G.D., Karwi, Q.G., Tian, R., Wende, A.R., Abel, E.D., 2021a. Cardiac Energy Metabolism in Heart Failure. Circ. Res. 128, 1487–1513. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318241

Lopaschuk, G.D., Karwi, Q.G., Tian, R., Wende, A.R., Abel, E.D., 2021b. Cardiac Energy Metabolism in Heart Failure. Circ. Res. 128, 1487–1513. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318241

Lytrivi, M., Castell, A.-L., Poitout, V., Cnop, M., 2020. Recent Insights Into Mechanisms of β-Cell Lipo- and Glucolipotoxicity in Type 2 Diabetes. J. Mol. Biol. 432, 1514–1534. https://doi.org/10.1016/j.jmb.2019.09.016

Mallick, R., Basak, S., Das, R.K., Banerjee, A., Paul, S., Pathak, S., Duttaroy, A.K., 2024. Fatty Acids and their Proteins in Adipose Tissue Inflammation. Cell Biochem. Biophys. 82, 35–51. https://doi.org/10.1007/s12013-023-01185-6

Marchingo, J.M., Cantrell, D.A., 2022. Protein synthesis, degradation, and energy metabolism in T cell immunity. Cell. Mol. Immunol. 19, 303–315. https://doi.org/10.1038/s41423-021-00792-8

Matasic, D.S., Brenner, C., London, B., 2018. Emerging potential benefits of modulating NAD $^+$ metabolism in cardiovascular disease. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology 314, H839–H852. https://doi.org/10.1152/ajpheart.00409.2017

McGarrah, R.W., White, P.J., 2023. Branched-chain amino acids in cardiovascular disease. Nat. Rev. Cardiol. 20, 77–89. https://doi.org/10.1038/s41569-022-00760-3

Oberhauser, L., Maechler, P., 2021. Lipid-Induced Adaptations of the Pancreatic Beta-Cell to Glucotoxic Conditions Sustain Insulin Secretion. Int. J. Mol. Sci. 23, 324. https://doi.org/10.3390/ijms23010324

Pagano, A.P., Ford, K.L., Porter Starr, K.N., Kiss, N., Steed, H., Kung, J.Y., Elango, R., Prado, C.M., 2022. Energy Metabolism in Gynecological Cancers: A Scoping Review. Int. J. Environ. Res. Public Health 19, 6419. https://doi.org/10.3390/ijerph19116419

Pereira, S., Cline, D.L., Glavas, M.M., Covey, S.D., Kieffer, T.J., 2021. Tissue-Specific Effects of Leptin on Glucose and Lipid Metabolism. Endocr. Rev. 42, 1–28. https://doi.org/10.1210/endrev/bnaa027

Prasun, P., 2020. Mitochondrial dysfunction in metabolic syndrome. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease 1866, 165838. https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165838

Qin, Y., Gao, C., Luo, J., 2022. Metabolism Characteristics of Th17 and Regulatory T Cells in Autoimmune Diseases. Front. Immunol. 13. https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.828191

Tan, M.-S., Ji, X., Li, J.-Q., Xu, W., Wang, H.-F., Tan, C.-C., Dong, Q., Zuo, C.-T., Tan, L., Suckling, J., Yu, J.-T., 2020. Longitudinal trajectories of Alzheimer's ATN biomarkers in elderly persons without dementia. Alzheimers Res. Ther. 12, 55. https://doi.org/10.1186/s13195-020-00621-6

Toda, C., Santoro, A., Kim, J.D., Diano, S., 2017. POMC Neurons: From Birth to Death. Annu. Rev. Physiol. 79, 209–236. https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-022516-034110

Wang, H., Shen, M., Shu, X., Guo, B., Jia, T., Feng, J., Lu, Z., Chen, Y., Lin, J., Liu, Y., Zhang, J., Zhang, X., Sun, D., 2024. Cardiac Metabolism, Reprogramming, and Diseases. J. Cardiovasc. Transl. Res. 17, 71–84. https://doi.org/10.1007/s12265-023-10432-3

Wang, J., Yang, P., Yu, T., Gao, M., Liu, D., Zhang, J., Lu, C., Chen, X., Zhang, X., Liu, Y., 2022. Lactylation of PKM2 Suppresses

Inflammatory Metabolic Adaptation in Pro-inflammatory Macrophages. Int. J. Biol. Sci. 18, 6210–6225. https://doi.org/10.7150/ijbs.75434

Wang, Q., Meng, H., Zhang, Q., Shi, T., Zhang, X., Shao, M., Lu, L., Wang, J., Wang, W., Li, C., Wang, Y., 2018. Multitarget Effects of Danqi Pill on Global Gene Expression Changes in Myocardial Ischemia. Int. J. Genomics 2018, 1–11. https://doi.org/10.1155/2018/9469670

Zhu, W., Zhou, Z., Sun, J., Si, J., 2025. Effects of exercise training on skeletal muscle mitochondrial outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Front. Physiol. 16. https://doi.org/10.3389/fphys.2025.1671926

BIODATA PENULIS



Dr. Triagung Yuliyana, SST., M.Gz.
Dosen Program Studi S1 Gizi
Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Indonesia Maju (UIMA)

Penulis lahir di Probolinggo pada tanggal 5 Juli 1990. Saat ini berkarier sebagai dosen tetap pada Program Studi S1 Gizi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Indonesia Maju (UIMA), Jakarta. Penulis menyelesaikan pendidikan Diploma III (D3) dan Diploma IV (D4) Gizi di Politeknik Kesehatan Kementerian Kesehatan Malang. Selanjutnya, penulis menempuh pendidikan Magister Ilmu Gizi di Universitas Sebelas Maret (UNS) dan menyelesaikan pendidikan Doktor (S3) pada Program Studi Ilmu Gizi, Institut Pertanian Bogor (IPB). Dalam bidang akademik, penulis menekuni kajian ilmu gizi, khususnya gizi masyarakat, gizi klinik, gizi pangan.

BIODATA PENULIS



Hastin Dyah Kusumawardani, SKM, M.Sc.
Peneliti di Pusat Riset Kesehatan Masyarakat dan Gizi, Organisasi Riset Kesehatan, Badan Riset dan Inovasi Nasional

Penulis lahir di Magelang tanggal 30 Maret 1977. Penulis adalah peneliti di Pusat Riset Kesehatan Masyarakat dan Gizi, Organisasi Riset Kesehatan, Badan Riset dan Inovasi Nasional. Menyelesaikan pendidikan S1 pada Jurusan Kesehatan Masyarakat dan melanjutkan S2 pada Jurusan Ilmu dan Teknologi Pangan.

BIODATA PENULIS



Siti Wahyuningsih, S. Gz., M. Sc.
Dosen Program Studi Gizi Program Sarjana
Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Respati Yogyakarta

Penulis lahir di Sleman tanggal 8 Februari 1981. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi Gizi Program Sarjana Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Respati Yogyakarta. Menyelesaikan pendidikan D3 pada Jurusan Gizi Poltekkes Kemenkes Yogyakarta dan melanjutkan S1 pada Prodi Ilmu Gizi UNRIYO serta melanjutkan S2 pada Prodi Ilmu Kedokteran Dasar dan Biomedi Minat Biokimia Fakultas Kedokteran UGM. Penulis menekuni bidang menulis terutama berkaitan dengan hasil riset dan pengabdian kepada masyarakat di beberapa jurnal nasional dan internasional. Penulis juga sebagai salah satu reviewer jurnal nasional terakreditasi SINTA 3.

BIODATA PENULIS



dr. Taufiq Hidayat, M.Sc
Peneliti Ahli Muda
Badan Riset dan Inovasi Nasional

Penulis kelahiran Semarang, 17 Januari 1977. Menyelesaikan Program Pendidikan Profesi Dokter pada tahun 2004 di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung, dan Pascasarjana Program Studi Ilmu Kedokteran Dasar & Biomedis pada tahun 2017 di Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada. Pernah bekerja sebagai Peneliti di Balai Litbang Kesehatan Magelang Kemenkes RI 2010 s.d 2022. Saat ini bekerja sebagai Peneliti di Badan Riset dan Inovasi Nasional (BRIN).

BIODATA PENULIS



Irma Nuraeni, S.Si., M.P.H.
Dosen Program Studi DIII Gizi Tasikmalaya
Jurusan Gizi Poltekkes Kemenkes Tasikmalaya

Penulis lahir di Tasikmalaya tanggal 02 Oktober 1986. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi DIII Gizi Tasikmalaya Jurusan Gizi Poltekkes Kemenkes Tasikmalaya. Penulis menekuni bidang menulis, beberapa karya tulisannya diantaranya adalah Wirausaha Makan Diet, Penilaian Mutu Gizi dan Komponen Kimia Pangan, Aplikasi Komputer Untuk Praktisi Gizi, Kesehatan Masyarakat: Pendekatan Promotif, Preventif, dan Pembangunan Kesehatan, dan Konsep Dasar Ilmu Gizi: Teori dan Pembelajaran.

BIODATA PENULIS



Kurniati Dwi Utami, S.Gz., M.Gz.
Dosen Program Studi Sarjana Terapan Gizi dan Dietetika
Jurusan Gizi, Politeknik Kesehatan Kementerian Kesehatan
Kalimantan Timur

Penulis merupakan dosen tetap pada Program Studi Sarjana Terapan Gizi dan Dietetika, Jurusan Gizi, Politeknik Kesehatan Kementerian Kesehatan Kalimantan Timur, Samarinda. Penulis aktif mengampu mata kuliah terkait ilmu gizi dan dietetika, membimbing praktik kerja lapangan mahasiswa, serta terlibat dalam berbagai kegiatan penelitian dan pengabdian masyarakat di bidang gizi kesehatan.

Penulis memiliki ketertarikan pada keterkaitan antara gizi, hormon, dan metabolisme dalam menjaga keseimbangan energi tubuh. Bagi penulis, memahami metabolisme bukan sekadar mempelajari bagaimana tubuh menghasilkan dan menggunakan energi, tetapi juga memahami bagaimana tubuh mempertahankan keseimbangan melalui kerja hormon yang kompleks dan dinamis. Melalui materi ini, penulis berupaya menyajikan pemahaman ilmiah yang sistematis dan mudah dipahami mengenai peran hormon dalam mengatur metabolisme energi, sekaligus menegaskan pentingnya ilmu gizi dalam mendukung kesehatan dan keseimbangan metabolik sepanjang kehidupan.

BIODATA PENULIS



Dr. Farida Nailufar, S.Gz., MPH
Dosen Program Studi Sarjana Terapan Gizi & Dietetika
Jurusan Gizi Poltekkes Kemenkes Kalimantan Timur

Penulis lahir di Samarinda tanggal 26 November 1986. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi Sarjana Terapan Gizi dan Dietetika Jurusan Gizi Poltekkes Kemenkes Kalimantan Timur. Pada tahun 2008, penulis menyelesaikan pendidikan S1 pada Prodi Gizi dan Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya dan melanjutkan S2 *Public Health* di Universitas Gadjahmada pada tahun 2011. Penulis baru menyelesaikan pendidikan S3 Ilmu Gizi di IPB University tahun 2022 lalu.