

Pengaruh Suplementasi Tepung Tempe Selama Kehamilan terhadap Kadar Gula Darah dan Profil Lipid Studi pada Tikus Wistar yang Mendapat Pembatasan Diet selama Kehamilan

Effect of Tempe Flour Supplementation During Pregnancy on Blood Sugar and Lipid Profile

Study on Wistar Rats which Gets Restricted Diet during Pregnancy

Joko Wahyu Wibowo ^{1*}

Abstract

Background: Low birth weight (<2500 grams) is representation of a nutritional deficiency during pregnancy, this condition is associated with increased incidence of degenerative diseases. Tempe as traditional Indonesian food has the potential to improve of DNA damage and to inhibit the progression of degenerative diseases. This study aimed to determine the effect of tempe flour supplementation during pregnancy on blood sugar and blood lipid profiles of offspring

Methods: An experimental study with a sample of 20 female Wistar rats were pregnant, were divided into 4 groups. Treatment during pregnancy: the first group received a diet 50% of the normal diet (10 g / day), group II get a normal diet and 50% tempe flour 1 g / day, group III received normal diet and 50% tempe flour 2 g / day, group IV, 50% received a normal diet and 1 g egg chicken / day. Provision of drinking with distilled water ad libitum. During lactation are given a normal diet, after weaning are given a diet high in saturated fat for 4 weeks in each group.

Results: The mean number of children in group 1: 9.33 with a mean BB: 4.93 g, group II: with a mean of 6.17 BB: 5.32, group III: 5.17 with a mean BB: 5.33, group IV: BB with a mean of 6.33: 5.01. There are significant differences in the levels of blood sugar, total cholesterol, triglycerides, LDL, and HDL in each treatment group (p= 0,00).

Conclusion: Supplementation of tempe flour effect on blood sugar levels and lipid profiles rat pups that received a restricted diet during pregnancy (Sains Medika, 4(2):182-194).

Key words: tempe flour, blood sugar, lipid profile, restriction diets

Abstrak

Latar belakang: Berat badan lahir rendah (< 2500 gram) merupakan gambaran dari defisiensi nutrisi selama kehamilan. Keadaan ini berhubungan dengan peningkatan insiden penyakit degeneratif. Tempe sebagai makanan asli Indonesia mempunyai kandungan nutrisi yang berpotensi memperbaiki kerusakan DNA maupun untuk menghambat progresifitas penyakit degeneratif. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh suplementasi tepung tempe selama kehamilan terhadap kadar gula dan profil lipid darah anak yang dilahirkan.

Metode penelitian: merupakan penelitian eksperimental dengan sampel 20 ekor tikus betina galur Wistar hamil, dibagi menjadi 4 kelompok masing-masing 5 ekor. Perlakuan selama hamil: kelompok I mendapat diet 50% dari diet normal (10 g/ekor/hari), kelompok II mendapatkan 50% diet normal dan tepung tempe 1 g/ekor/ hari, kelompok III mendapat 50% diet normal dan tepung tempe 2 g/ekor/hari, kelompok IV, mendapat 50% diet normal dan 1 g telur ayam /ekor/ hari. Pemberian minum dengan aquades ad libitum. Selama masa menyusui diberikan diet normal, setelah disapih diberikan diet tinggi lemak jenuh selama 4 minggu pada masing-masing kelompok.

Hasil: Rerata jumlah anak kelompok 1: 9,33 dengan rerata BB: 4,93 g, kelompok II: 6,17 dengan rerata BB: 5,32, kelompok III: 5,17 dengan rerata BB : 5,33, kelompok IV: 6,33 dengan rerata BB: 5,01. terdapat perbedaan yang signifikan pada kadar gula darah, kolesterol total, trigliserid, LDL, dan HDL pada masing-masing kelompok perlakuan (p= 0,00).

Kesimpulan: Suplementasi tepung tempe berpengaruh terhadap kadar gula darah dan profil lipid anak tikus yang mendapat pembatasan diet selama hamil (Sains Medika, 4(2):182-194).

Kata kunci: tepung tempe, gula darah, profil lipid, pembatasan diet

¹ Bagian Gizi Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung (UNISSULA)

* Email: jokowahyu@fkunissula.ac.id

PENDAHULUAN

Angka kejadian bayi dengan berat lahir kurang dari 2500 g yang disebut dengan bayi berat lahir rendah (BBLR), di Amerika pada tahun 2006 adalah 8,3% dari semua kelahiran. (Subramanian, 2012). Berat badan lahir rendah (BBLR) merupakan manifestasi dari gangguan nutrisi janin selama dalam kandungan. Hipotesis Barker yang dikenal dengan *fetal origins of adult disease*, menyatakan bahwa banyak penyakit utama pada kehidupan lanjut seperti hipertensi, gangguan toleransi glukosa, diabetes, jumlah nefron ginjal, ukuran glomerulus lebih besar dengan konsekuensi terjadi mikroalbuminuria dan penurunan fungsi ginjal, peningkatan kadar lemak darah dan distribusi lemak tubuh pada saat dewasa. Penyakit degeneratif akan meningkatkan morbiditas maupun mortalitas dari berbagai penyakit seperti Penyakit jantung koroner dan stroke, yang diawali dari kegagalan tumbuh kembang dalam kandungan. Studi kohort oleh Barker di Inggris dan Finlandia, Rich-Edward *et al.*, Leon *et al.* dari Uppsala di Swedia menemukan hubungan yang terbalik antara berat badan lahir dengan penyakit jantung iskemik (Tanis, 2005, Valerie, 2005).

Bukti epidemiologi mendukung hubungan antara gangguan metabolik selama kehamilan dengan kondisi dismetabolik seperti resistensi insulin, DM tipe 2, penyakit kardiovaskuler dan hipertensi. Faktor yang mendasari risiko tersebut belum sepenuhnya diketahui. Hiperinsulinemia pada janin merupakan risiko kegemukan dan metabolisme glukosa abnormal yang berperan pada proses patofisiologi aterosklerosis. BBLR dihubungkan dengan rendahnya kadar antioksidan didalam tubuh yang berhubungan dengan stress oksidatif sebagai dasar terjadinya aterosklerosis, maupun apoptosis, rendahnya enzim desaturase yang berhubungan dengan metabolisme PUFA, peningkatan kadar homosistein yang mengakibatkan jejas endotel pembuluh darah, terjadinya resistensi insulin dengan akibat peningkatan kadar gula darah dan gangguan metabolisme lipid yang berhubungan dengan jejas endotel yang berperan pada proses aterosklerosis (Tabas, 2004; Cleland, 2004).

Penelitian tentang kandungan nutrisi dalam kedelai/ tempe misalnya isoflavon, vitamin A, vitamin E, serat yang berpotensi untuk menurunkan risiko penyakit jantung pada dewasa sudah banyak diteliti, tetapi penelitian tentang manfaat suplementasi tepung tempe yang diberikan selama kehamilan untuk memperbaiki nutrisi dengan harapan menghambat proses *programming* yang berperan pada proses patogenesis penyakit pada

kehidupan lanjut belum dilakukan, sehingga diperlukan penelitian untuk mengetahui pengaruh suplementasi tepung tempe selama kehamilan terhadap kadar gula dan profil lipid anak yang dilahirkan dari induk tikus yang mendapat pembatasan diet selama kehamilan.

Penelitian ini tidak memungkinkan bila dilakukan pada manusia, karena melanggar etika dengan membatasi diet selama hamil untuk mendapatkan bayi dengan berat lahir rendah. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh suplementasi tepung tempe selama kehamilan terhadap kadar gula darah dan profil lipid anak yang dilahirkan.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan desain studi *Post test only control group* dan *Cohort*. Penelitian dilaksanakan pada bulan Desember 2012-Februari 2013 di Laboratorium Gizi PAU Universitas Gadjah Mada Yogyakarta.

Induk tikus hamil yang mendapat pembatasan diet 50% dari diet normal. Kriteria inklusi : sehat pada tampilan luar, ditandai dengan gerakan yang aktif, BB : sekitar 200 g pada awal kehamilan; tidak cacat. Tikus betina yang hamil sebanyak 24 ekor, dibagi secara acak menjadi 4 kelompok masing-masing :

1. Kelompok I : mendapat pembatasan diet 50% dari diet normal untuk tikus dengan BB 200 g (yaitu :10 g/ekor/hari)
2. Kelompok II: mendapat pembatasan diet 50% dari diet normal untuk tikus dengan BB 200 g (yaitu : 10 g/ekor/hari) + tepung tempe 1 g/ekor/hari
3. Kelompok III: mendapat pembatasan diet 50% dari diet normal untuk tikus dengan BB 200 g (yaitu : 10 g/ekor/hari) + tepung tempe 2 g/ekor/hari
4. Kelompok IV: mendapat pembatasan diet 50% dari diet normal untuk tikus dengan BB 200 g (yaitu : 10 g/ekor/hari) + telur ayam 1 g/ekor/hari

Tepung tempe diberikan bersama dengan pakan standar dan dibentuk pelet.

setelah lahir : di hitung jumlah dan berat badan anak yang dilahirkan

selama masa menyusui diberikan diet normal untuk tikus 20 g/200 g BB/hari.

Setelah disapih (usia 4 minggu) diberikan pambebanan dengan menambahkan diet tinggi lemak jenuh (lemak sapi sebanyak 10% dari berat pakan) selama 4 minggu kemudian diperiksa kadar Gula darah, dan profil lipid yang terdiri dari kadar kolesterol total, HDL, LDL, Trigliseride.

HASIL PENELITIAN

Sampel tikus betina hamil (ditandai dengan adanya proses perkawinan antara tikus jantan dan betina pada saat tikus betina fase estrus dan ditemukan adanya sperma pada apusan vagina) pada awal penelitian sejumlah 24 ekor. Pada hari ke 21 kehamilannya tikus dari kelompok 1 semua tikus berhasil melahirkan anak dengan rata-rata berat lahir 4,93 g dan rata-rata jumlah anak : 9,33 ekor, kelompok 2 semua tikus berhasil melahirkan anak dengan rata-rata berat badan 5,32 g, dan rata-rata jumlah anak : 6,17 ekor, kelompok 3 dari 6 ekor tikus yang melahirkan hanya 4 ekor dengan rata-rata berat badan : 5,33 g dan rata-rata jumlah anak : 5,17 ekor, kelompok 4 dari 6 ekor tikus yang berhasil melahirkan hanya 4 ekor dengan rata-rata berat 5,01 g dan rata-rata jumlah anak : 6,33 ekor.

Nafsu makan tikus pada masing-masing kelompok perlakuan bervariasi terbukti dari sisa makanan tiap hari tertinggi adalah kelompok suplementasi tempe 2 g/ekor/hari yaitu 1,4 g, kemudian kelompok suplementasi tempe 1 g/ekor/hari sebanyak 1,3 g, kelompok suplementasi telur 1 g/ekor/hari sebanyak : 0,9 g dan pada kelompok kontrol yang hanya pakan standar : 0,6 g.

Anak yang dilahirkan dipelihara bersama induknya sampai masa penyapihan (1 bulan) kemudian dibagi menjadi 5 kelompok secara acak, kelompok 1 merupakan kelompok kontrol diambilkan 5 ekor anak dari kelompok induk yang hanya mendapatkan 50% diet standar selama kehamilan, kelompok 2 diambilkan 5 ekor dari kelompok induk yang mendapat diet 50% selama hamil dan suplementasi 1 g tepung tempe selama kehamilan, kelompok 3 diambilkan 5 ekor dari kelompok induk yang mendapat diet 50% dan suplementasi 2 g tepung tempe selama kehamilannya, kelompok 4 yang diambilkan 5 ekor dari kelompok induk yang mendapat diet 50 % dan suplementasi telur ayam 1 g. Masing-masing kelompok diberi perlakuan dengan diet tinggi lemak jenuh dengan penambahan lemak sapi 10% dari diet selama 4 minggu, setelah selesai perlakuan dipuaskan selama 12 jam kemudian diperiksa kadar gula darah, dan profil lipid yang terdiri dari : total kolesterol, trigliserid, HDL dan LDL. Data yang didapatkan diuji normalitas dan homogenitasnya, dengan uji Kolmogorov-Smirnov dan Levene test. Hasil uji normal dan homogen, dilanjutkan uji Avova one way untuk mengetahui perbedaan antar kelompok.

Tabel 1. Rata-rata jumlah anak, berat badan anak tikus yang dilahirkan, dan sisa pakan

Kelompok	Rata-rata Jumlah anak	Rata-rata BB(g)	Rata-rata Sisa pakan (g)
1	9,33	4,93	0,6
2	6,17	5,32	1,3
3	5,17	5,33	1,4
4	6,33	5,01	0,9

Tabel 2. Rata-rata kadar gula darah dan profil lipid dalam mg/dl setelah perlakuan dengan diet tinggi lemak jenuh selama 4 minggu.

Kelompok	Glukosa (SD)	Total Kolesterol (SD)	Trigliseride (SD)	HDL (SD)	LDL (SD)	BB (SD)
1	89,51(4,34)	114,40 (1,74)	79,86(2,02)	113,55(4,52)	33,04(1,51)	98,80(2,59)
2	83,02(1,28)	105,40 (4,13)	74,48(3,03)	119,61(2,44)	27,22(1,73)	96,60(2,41)
3	76,01(1,61)	101,17 (5,31)	78,55(5,68)	127,90(3,25)	22,40(4,02)	98,20(2,59)
4	121,66(4,64)	125,45 (2,71)	87,27(1,15)	108,55(1,92)	36,96(1,52)	97,40(3,71)
	<i>p</i> : 0,00	<i>p</i> :0,00	<i>p</i> :0,01	<i>p</i> : 0,00	<i>p</i> : 0,00	<i>p</i> : 0,320

PEMBAHASAN

Rata-rata berat badan lahir kelompok yang hanya mendapat pembatasan diet (kelompok kontrol) lebih rendah dibandingkan kelompok yang mendapat suplementasi tepung tempe maupun telur, tetapi setelah masa penyapihan tidak ada perbedaan yang signifikan, berarti terjadi *catch up growth* setelah kelahirannya. Hasil pemeriksaan kadar glukosa, total kolesterol, LDL dan trigliseride maupun profil lipid kelompok yang mendapatkan pembatasan diet selama kehamilan lebih tinggi secara signifikan, dengan kadar HDL yang lebih rendah bila dibandingkan dengan kelompok yang mendapat suplementasi tempe. Hasil ini sesuai dengan pendapat Duloo *et al.* (2006), bahwa *catch up growth* pada usia yang lebih muda merupakan predisposisi untuk berkembang menjadi obesitas, DM tipe 2, dan penyakit kardiovaskuler pada masa depan. *Catch-up growth* pada usia muda berhubungan dengan hiperinsulinemia (Dullo, 2006).

Kelompok tikus yang mendapat suplementasi tepung tempe 1 g/ekor/hari dan 2 g/ekor/hari selama kehamilan mempunyai kadar glukosa yang lebih rendah secara signifikan ($p < 0,05$) dibandingkan dengan kelompok yang mendapat suplementasi telur 1 g/ekor/hari maupun yang hanya mendapat pembatasan makanan saja, walaupun berat badan tidak ada perbedaan yang signifikan ($p = 0,320$) hal ini sesuai dengan penelitian Li C *et al.* (2001), yang menyatakan bahwa Berat badan lahir rendah berhubungan secara signifikan dengan insulin resisten sindrom, resistensi glukosa, penurunan kadar HDL

kolesterol, peningkatan trigliseride, peningkatan risikopenyakit jantung dan DM tipe 2.

Epigenetik merupakan representasi fenomena perubahan ekspresi fenotif yang terus menerus dari informasi genetic tanpa perubahan dari sekuens DNA. Modifikasi epigenetik mengatur perkembangan embrio, diferensiasi dan *reprogramming stem cell*. Modifikasi epigenetik dapat dipengaruhi oleh rangsangan dari luar seperti diabetes, merokok, diet. Mekanisme epigenetik melibatkan metylasi DNA dan modifikasi Histon. Methylasi abnormal dari CpG-islands dalam regio promoter dari gen akan berkembang menjadi tersembunyinya informasi genetik dan akhirnya akan terjadi perubahan fungsi biologis (Lorenzen, 2012). Perubahan yang penting pada mekanisme epigenetik adalah DNA methylasi dan mekanisme pada mikro RNA dan Long intergenic non coding RNAs (linc-RNA). Modifikasi ini menghasilkan ekspresi yang bervariasi dari informasi genetik yang identik menjadi ekspresi yang berlebih atau tersembunyi.

Methylasi DNA

Pada genom mamalia sangat banyak modifikasi epigenetik yang melibatkan ikatan group methyl, yang disebut methylasi DNA, pada posisi 5¹- residu Cytosine yang dinamakan CpG yang predominant non methylated. Methylasi DNA berperan penting pada banyak fenomena epigenetik termasuk CpG imprinting, inaktivasi X-kromosom dan *retro elemen silencing*. Methylasi cytosine dikendalikan secara enzimatik dengan transfer group methyl dari donor methyl S-adenosyl methionine pada atom carbon di posisi 5¹ cytosine. Methylasi DNA dikatalisis oleh 3 enzim DNA methyl Transferase yang berbeda. (DNMTs): DNMT1, DNMT3a dan DNMT3b.

Modifikasi histon

Histone memiliki sifat khusus ditandai oleh sejumlah besar residu yang mengalami modifikasi yang dikatalisis oleh berbagai enzim yaitu proses asetilasi, fosforilasi, methylasi, sumoylasi, ubiquitinasi, ADP-ribosilasi, deiminasi dan prolin isomerasi. Modifikasi histon menyiapkan peran genom untuk aktif atau euchromatin, dimana DNA siap untuk transkripsi dan inaktif atau heterochromatin dimana DNA tidak siap untuk transkripsi (Lorenzen, 2012).

Makanan dan komponen bioaktif dalam makanan dapat merubah fenomena epigenetik seperti methylasi DNA dan modifikasi histon yang dapat berakibat terjadinya

modifikasi ekspresi gen yang berhubungan dengan proses fisiologis dan proses patologis termasuk perkembangan embrio, penuaan dan karsinogenesis. Fenomena epigenetik dapat dipengaruhi langsung oleh makanan misalnya pada proses penghambatan enzim yang mengkatalisis metilasi DNA atau modifikasi histon atau dengan merubah availibilitas substrat yang diperlukan pada reaksi enzimatik. Epigenetik menjadi isu yang utama menyangkut proses degeneratif seperti Diabetes tipe 2, obesitas, inflamasi, kelainan neurokognitif.

Epigenetik adalah keadaan somatik/ gambaran fenotif sebagai akibat dari perubahan struktur kromatin tanpa perubahan sekuens DNA, seperti metilasi DNA, modifikasi histon, dan remodeling dari kromatin. Studi tentang epigenetik tidak hanya menyangkut perkembangan embrio, penuaan dan kanker tetapi telah meliputi pembahasan yang lebih luas menyangkut inflamasi, kegemukan, resistensi insulin, DM tipe 2, penyakit kardiovaskuler, penyakit neurodegeneratif dan penyakit imun. Modifikasi epigenetik dapat dilakukan dengan merubah lingkungan eksternal maupun internal dan memungkinkan merubah ekspresi gen sehingga mekanisme epigenetik menjadi penting dalam mempelajari beberapa penyakit yang sampai saat ini penyebabnya tidak diketahui dengan jelas. Folat, vitamin B12, methionine, choline dan betaine dapat mempengaruhi metilasi DNA dan histon dengan merubah metabolisme 1 carbon, dua metabolit dari metabolisme 1-carbon dapat mempengaruhi metilasi DNA dan histone: S-adenosylmethionine merupakan donor methyl untuk reaksi metilasi dan S-adenosylhomocysteine yang merupakan produk yang menghambat methyl transferase (Choi,2010).

Peristiwa epigenetik bersifat reversibel, tidak seperti informasi genetik yang bersifat stabil mudah dipengaruhi oleh keadaan endogen maupun eksogen (lingkungan) dalam jangka panjang dapat berpengaruh pada ekspresi gen, berpotensi untuk berkembang menjadi penyakit pada kehidupan selanjutnya, dikenal dengan *hipotesis developmental origin of health and disease* (Gabory *et al.*, 2011).

Metilasi DNA mudah dipengaruhi oleh faktor nutrisi dan lingkungan, perubahan pada proses metilasi DNA dapat berkembang menjadi perubahan ekspresi gen, mengakibatkan perubahan fenotif dengan peningkatan potensial risiko penyakit. Donor methyl utama pada proses metilasi DNA adalah S-adenosylmethionine (SAM), yang

dihasilkan pada proses seluler yang dikenal dengan metabolisme 1-carbon, yang dikatalisis oleh beberapa enzyme dengan adanya mikronutrien: folat, choline, betaine dan vitamin B yang lain. Status nutrisi khususnya intake mikronutrien merupakan poin yang penting dalam mekanisme epigenetik (Anderson, 2012).

Percobaan pada binatang dan manusia mendukung bahwa *fetal programming* dipengaruhi oleh nutrisi pada maternal, dimana nutrient yang dapat merubah status epigenetic selama proses perkembangan fetus diperankan oleh donor methyl yang berkontribusi untuk menjaga kecukupan pool S-adenosyl methyionine (SAM) sebagai donor methyl universal untuk reaksi metylasi, yaitu folat, choline, methionine, dan betaine (Mihai, 2011).

Vitamin dan mineral merupakan nutrient esensial untuk kesehatan tumbuh kembang, kekurangan mikronutrien selama kehamilan berhubungan dengan kualitas anak yang dilahirkan walaupun efek jangka panjangnya masih belum banyak diketahui. Sejumlah alasan disampaikan untuk mendukung hipotesis tentang kekurangan vitamin dan mineral selama fase kritis dalam tumbuh kembang mempunyai konsekuensi jangka panjang adalah adanya hubungan antara berat lahir yang kecil dengan risiko penyakit pada usia dewasa, berat badan lahir berhubungan terbalik dengan tekanan darah tinggi dan diabetes tipe 2. peningkatan intake calsium dapat menurunkan tekanan darah pada dewasa dan anak-anak, dapat mencegah preeklampsia/eklamsia, magnesium dan zinc merupakan nutrien yang penting untuk sensitivitas, penyimpanan dan sekresi insulin dan perubahan metabolisme zinc akan mempengaruhi perkembangan diabetes tipe 2 dan komplikasinya vitamin A dalam bentuk *retinoic acid* juga penting untuk fungsi kardiovaskuler dan pengaturan tekanan darah (Christian, 2008).

Jaringan dan organ dalam tubuh dipengaruhi oleh program genetik dan epigenetik melalui siklus proliferasi, differensiasi dan apoptosis. Ketidakseimbangan antara intake makanan baik kualitas maupun kuantitas, metabolit, dan ketepatan kebutuhan pada proses tersebut, dapat menyebabkan gangguan perkembangan struktur dan fungsional atau tidak terbentuknya jenis sel spesifik, berkembang menjadi tidak kembalinya proses homeostatis yang dihubungkan dengan labilnya dan potensial reversible modifikasi epigenetik akumulasi dari kesalahan metylasi DNA berhubungan dengan penuaan, perkembangan DM tipe 2 dengan menurunnya responsibilitas dari gen, ditandai dengan cepatnya

perubahan kadar glukosa (Kabani, 2005).

Peningkatan kadar glukosa pada kelompok yang mendapat pembatasan makanan selama kehamilan dapat terjadi karena Pembatasan protein selama kehamilan akan meningkatkan apoptosis pankreas pada anaknya, akan menyebabkan masa sel β pankreas menjadi lebih kecil dan terjadi gangguan sistem hormon pankreas pada generasi berikutnya (Kabani, 2005).

Patogenesis diabetes tipe 2 merupakan hasil dari interaksi yang kompleks antara faktor genetik dan lingkungan. Mutasi pada beberapa gen memicu peningkatan suseptabilitas individu terhadap diabetes tipe 2. Aktifitas fisik yang kurang, diet tinggi lemak, diet tinggi kalori akan meningkatkan risiko perkembangan sindrom metabolik. Faktor lingkungan seperti insufisiensi glukosa pada ibu hamil akan berkembang menjadi hiperkortisolemia, yang akan berpengaruh pada peningkatan risiko kecil untuk masa kehamilan pada anaknya. Resistensi insulin like growth factor 1 (IGF-1) pada subyek dengan mutasi heterozygous, atau delesi hemizygous diketahui akan mengakibatkan kehilangan fungsi dari reseptor IGF-1 dan sekarang diduga merupakan faktor genetik yang meningkatkan risiko diabetes pada bayi dengan berat badan lahir rendah (Garg *et al.*, 2011).

Tempe merupakan bahan makanan yang terbuat dari kedelai mengandung asam folat, vitamin B, B6, B12 yang diperlukan untuk metilasi DNA pada saat tumbuh kembang intra uterin. Vitamin E dan vitamin A yang berfungsi sebagai antioksidan yang dapat mencegah kerusakan sel sehingga suplementasi tepung tempe mampu untuk memenuhi kebutuhan mineral maupun vitamin dalam mendukung tumbuh kembang yang optimal.

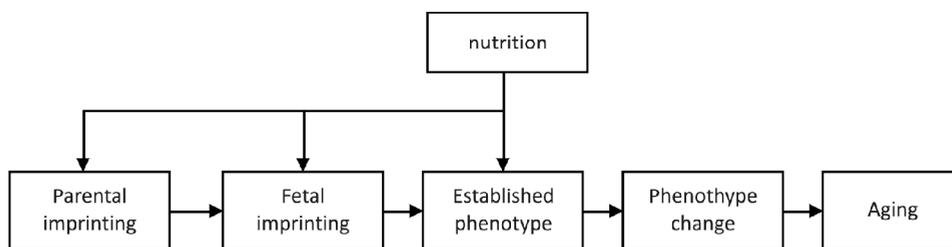
Fenomena epigenetik dapat dipengaruhi langsung oleh makanan misalnya pada proses penghambatan enzim yang mengkatalisis metilasi DNA atau modifikasi histon atau dengan merubah availibilitas substrat yang diperlukan pada reaksi enzimatik. Epigenetik menjadi isu yang utama menyangkut proses degeneratif seperti Diabetes tipe 2, obesitas, inflamasi, kelainan neurokognitif (Gabory *et al.*, 2011).

Metilasi DNA mudah dipengaruhi oleh faktor nutrisi dan lingkungan, perubahan pada proses metilasi DNA dapat berkembang menjadi perubahan ekspresi gen, mengakibatkan perubahan fenotif dengan peningkatan potensial risiko penyakit. Donor methyl utama pada proses metilasi DNA adalah S-adenosylmethionine (SAM), yang

dihasilkan pada proses seluler yang dikenal dengan metabolisme 1-carbon, yang dikatalisis oleh beberapa enzim dengan adanya mikronutrien : folat, choline, betaine dan vitamin B yang lain. Status nutrisi khususnya intake mikronutrien merupakan point yang penting dalam mekanisme epigenetik (Anderson OS, 2012).

Percobaan pada binatang dan manusia mendukung bahwa fetal programming dipengaruhi oleh nutrisi pada maternal, dimana nutrient yang dapat merubah status epigenetic selama proses perkembangan fetus diperankan oleh donor methyl yang berkontribusi untuk menjaga kecukupan pool s-adenosyl methyionine (SAM) sebagai donor methyl universal untuk reaksi methylasi, yaitu folat, choline, methionine dan betaine (Mihai, 2011).

Suplementasi folate pada manusia selama perkembangan perinatal meningkatkan methylasi DNA dari loci gen IGF2 (*Differentially Methylated Region/ DMR*) yang berhubungan dengan berat badan lahir rendah). Pada penelitian lain folat berperan penting pada proses epigenetic selama perkembangan fetal dan post natal. Suplementasi folat selama remaja prepubertas meningkatkan methylasi dari gen Ppara dan promoter reseptor glukokortikoid dan menurunkan methylasi gen reseptor insulin (Mihai, 2011).



Gambar 1. Skema hubungan antara nutrisi, epigenetic, dan penuaan (Mihai, 2011)

Pembatasan protein selama kehamilan meningkatkan jumlah apoptosis pancreas pada anak tikus, menjadikan masa sel β pancreas lebih kecil dan terjadi gangguan perkembangan sel endokrin pancreas pada generasi selanjutnya. Diet tinggi karbohidrat pada tikus yang baru lahir akan menginduksi hiperinsulinisme, yang akan menetap sampai dewasa. Intervensi diet yang menyebabkan berkurangnya aliran darah fetus-plasenta dan menyebabkan gangguan perkembangan fetus akan memberikan konsekuensi yang sama pada waktu yang lama, kekurangan makan maupun kelebihan makan pada anak-anak

dan remaja akan mempengaruhi metabolisme lipid dan sistem metabolik yang lain selama kehidupannya. Insufisiensi plasenta mempengaruhi perubahan epigenetik yang menetap pada tikus. Perubahan metabolisme satu atom carbon dihati melibatkan jalur folat-methionine (karena kekurangan folat) dan perubahan pada tingkat DNA methylasi (hipomethylasi) dan asetilasi histon (Anderson, 2012).

Perubahan methylasi selama diferensiasi pada dewasa terjadi pada beberapa gen, seperti hubungan yang kuat antara demethylasi leptin promoter dan diferensiasi preadiposit menjadi adiposit. Akumulasi dari kesalahan methylasi DNA dalam waktu yang lama dapat ditambahkan pada perkembangan diabetes tipe 2 dengan peningkatan responsifitas gen, perubahan ekspresi gen dapat terjadi pada perubahan kadar glukosa yang cepat. Mekanisme epigenetik yang diturunkan bersifat labil, maka sangat dipengaruhi oleh perubahan lingkungan maupun nutrisi.

Pada plasenta pengaturan ekspresi gen awalnya melibatkan methylasi histon yang tidak tergantung dari methylasi DNA, kadar dari methylasi DNA lebih rendah pada plasenta dibandingkan dengan jaringan somatik keadaan ini dapat menggambarkan tingginya epigenetik yang labil pada plasenta karena faktor lingkungan. Gen yang tercetak mempunyai peran yang berbeda pada pengaturan transfer nutrien (1). Efek pada pertumbuhan plasenta dan (2). Kapasitas transport. Gen mengatur interaksi antara sel yang berbeda dengan permukaan fetomaternal yang berbeda pada plasenta atau memodulasi kebutuhan nutrient fetus terutama diatur oleh pertumbuhan fetus (Kabani, 2005).

KESIMPULAN

Suplementasi tepung tempe selama kehamilan terbukti berpengaruh terhadap kadar gula darah, profil lipid yang terdiri dari kadar kolesterol total, Trigliserida, *Low density lipoprotein* (LDL), *High Density lipoprotein* (HDL) pada tikus wistar yang mendapat pembatasan kalori selama hamil. Kadar gula darah, kolesterol total, trigliserida, dan LDL pada kelompok yang mendapat suplementasi lebih rendah secara signifikan dibandingkan kelompok kontrol yang tidak mendapat suplementasi maupun kelompok yang mendapat suplementasi telur ayam. Suplementasi tepung tempe mampu memenuhi kebutuhan nutrisi selama hamil terutama asam folat yang sangat penting sebagai sumber donor methyl pada proses proliferasi, maupun diferensiasi pada masa kritis pertumbuhan,

sehingga setelah lahir fungsi metabolisme dalam tubuh lebih baik dalam mengatasi stressor berupa diet tinggi lemak jenuh.

SARAN

Dalam penelitian ini masih terdapat keterbatasan karena pemberian diet masih berdasarkan asumsi berat badan tikus 200 gram perekor, suplementasinya juga 1 g dan 2 g perekor sehingga perbandingan diet dan berat badan kurang valid. Sehingga pada penelitian selanjutnya diharapkan pemberian suplementasi diberikan sesuai berat badan, dan diberikan personde sehingga konsumsi nutrisi lebih terukur.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penelitian ini didukung oleh dana penelitian internal dari DIPA UNISSULA dengan Nomer 03/P-KEL/UPR-FK/VII/2012 tanggal 27 Juli 2012.

Daftar Pustaka

- Anderson OS, Sant KE, Dolinoy DC. Nutrition and epigenetics: an interplay of dietary methyl donors, one-carbon metabolism and DNA methylation. *J Nutr Biochem.* 2012, (8):853-9).
- Choi JS, Choi YJ, Shin SY, Li J, Kang SW, Bae JY *et al.*, 2008, Dietary Flavonoids Differentially Reduce Oxidized LDL-Induced Apoptosis in Human Endothelial Cells: Role of MAPK- and JAK/STAT-Signaling © 2008 American Society for Nutrition *J. Nutr.* 138:983-990, June.
- Choi SW, Friso S., 2010, Epigenetics: A new Bridge between Nutrition and health, *Advance in Nutrition* vol.1:8-12.
- Christian P, Steward CP., 2008, Maternal Micronutrient Deficiency, Fetal Development, and the Risk of Chronic Disease. *Journal of Nutrition.*
- Cleland SJ, Petrie JR, Connell JMC., 2004, *Insulin resistance, vascular endothelial dysfunction and cardiovascular risk in type 2 diabetes*, Dalam : Heart Disease and Diabetes. Ed. Fisher M. Taylor & Francis. London: 1-34.
- Dullo AG, Jacquet J, Seydoux J, Montani JP, 2006, The thrifty 'catch-up growth' phenotype: its impact on insulin sensitifity during groth trajectories to obesity and metabolic syndrome, *Journal of Obesity*,. 30, S23-S35. Swtzerland.
- Gabory A, Attig L, Junien C. Epigenetic mechanism involved in developmental nutritional programming. *World journal of Diabetes* 2011;2:10:164-171.
- Garg N, Thakur S, McMahan CA, Adamo ML., 2011, High Fat Diet Induce Insulin Resistance and Glukocose Intolerance is Gender-Specific in IGF-1R Heterozygous Mice. *Biochem Biophys Res Common.*; 413(3):476-480.

- Kabani CG, Junien C., 2005, Nutritional Epigenomics of metabolic syndrome, *Diabetes*.;54(7):1899-1906.
- Li C, Johnson MS, Goran MI,. Effects of low birth weight on insulin resistance syndrome in Caucasian and African-American children. *Diabetes care*:24,12. 2001. 2035-2042.
- Li D, Yang B, Mehta. Ox-LDL induces apoptosis in human coronary artery endothelial cells: role of PKC, PTK, bcl-2, and Fas. *American journal of physiology*.1998.
- Mihai DN, Lupu DS., 2011, Nutritional influence on epigenetics effects on longevity, *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 1435-40.
- Subramanian S, MD; Chief Editor: Ted Rosenkrantz, MD Extremely low birth weight infant.
- Tanis BC, Kapiteijn K, Hage RM, Rosendaal, Helmerhorst FM. Dutch women with a low birth weight have an increased risk of myocardial infarction later in life: a case control study. *Reproductive Health* 2005, 2:1doi:10.1186/1742-4755-2-1.
- Tabas I., 2004, Apoptosis and plaque destabilization in atherosclerosis: the role of macrophage apoptosis induced by cholesterol *Cell Death and Differentiation* 11, S12 S16.
- Valerie A. Luyckx and Barry M. Brenner, 2005, Low birth weight, nephron number, and kidney disease. *Kidney International*, Vol. 68, Supplement 97, pp. S68–S77.