

METABOLISME KARBOHIDRAT

DISUSUN OLEH

Dr.H.MOHAMMAD HANAFI, MBBS.MS.

FAKULTAS KEDOKTERAN UNAIR

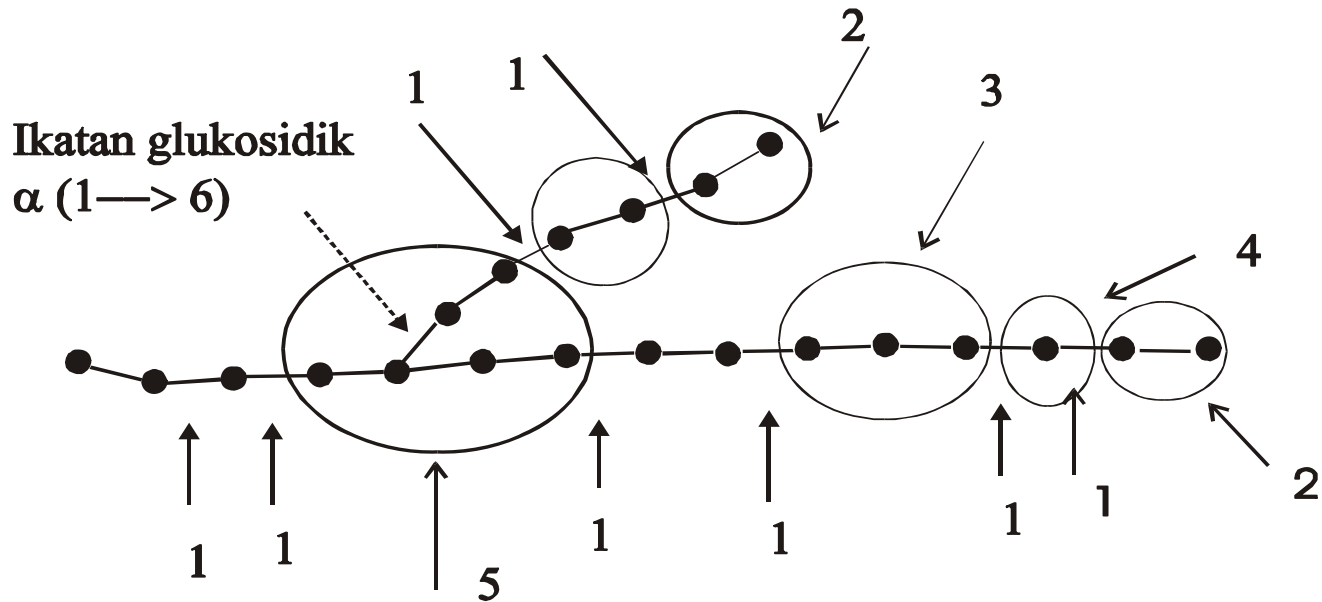
DIPAKAI UNTUK AKPER, AKBID, FKM, DAN FARMASI

PENGANTAR

- Senyawa paling besar jumlahnya di permukaan bumi
- Makanan pokok orang Asia / Afrika / Papua : beras, ubi-ubian, sagu, pisang dan lain-lain.
- Amilum : amilopektin dan amilose
- Heteropolisakarida
- Homopolisakarida
- Oligosakarida
- Disakarida
- Monosakarida

Pencernaan dan Penyerapan

- Amilase pankreas
- Endopolisakarida : memecah ikatan α (1 \rightarrow 4), kecuali pada ujung dan pada ikatan antara glukosa yang memberi cabang (C₁) dan glukosa sebelumnya (C₄).
- Hasilnya : glukosa, maltosa, maltoriosa dan oligasakarida (limit dekstrin)
- Enzim pada permukaan usus halus : maltase, laktase, sukrase dan limit dekstrase
- Diserap secara aktif : glukosa dan galaktosa



Keterangan gambar :

-----> Titik cabang, dimana amilase tidak bisa bekerja

1. Amilase bekerja memotong ikatan α 1 \rightarrow 4 menjadi :
 - 2 = maltosa (dua glukosa)
 - 3 = maltotriosa (tiga glukosa)
 - 4 = glukosa
 - 5 = limit dekstrin (oligo sakarida, 4 hingga 10 glukosa)

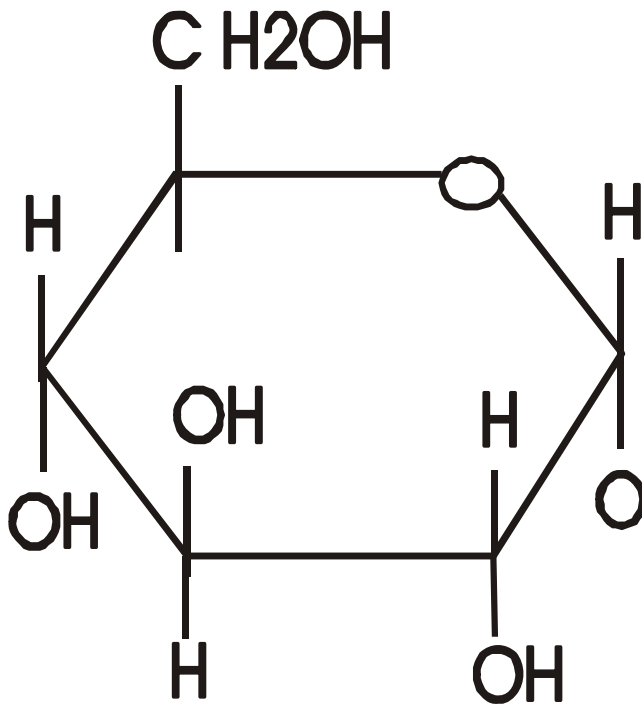
Cara kerja enzim amilase

Metabolisme karbohidrat

- ❑ Glikolisis ("glycolysis")
- ❑ Glikogenesis
("glycogenesis").
- ❑ Glikogenolisis
("glycogenolysis").
- ❑ Oksidasi asam piruvat.
- ❑ Jalur fosfoglukonat oksidatif ("Hexose Monophosphate Shunt" atau "Pentose Phosphate Pathway").
- ❑ Glukoneogenesis
("gluconeogenesis").
- ❑ Metabolisme fruktosa, galaktosa dan heksosamin

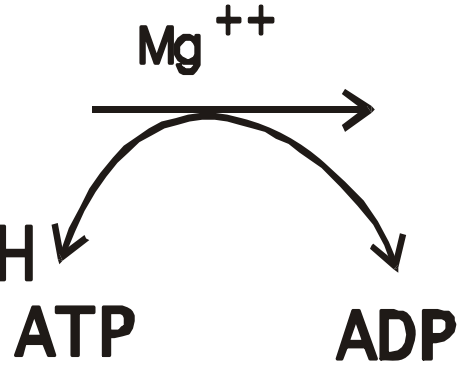
GLIKOLISIS

- Perubahan : glukosa → asam piruvat
glukosa → asam laktat
- Fungsi : menghasilkan ATP
- Tempat : sitoplasma
- Aerobik glikolisis menghasilkan 8 ATP
- Anaerobik glikolisis menghasilkan 2 ATP

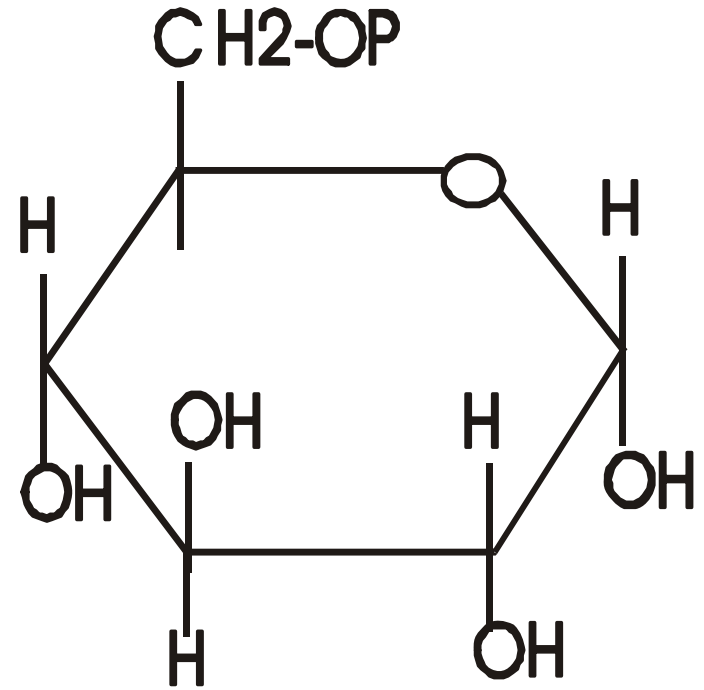


Glukosa

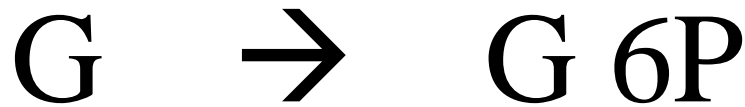
Glukokinase



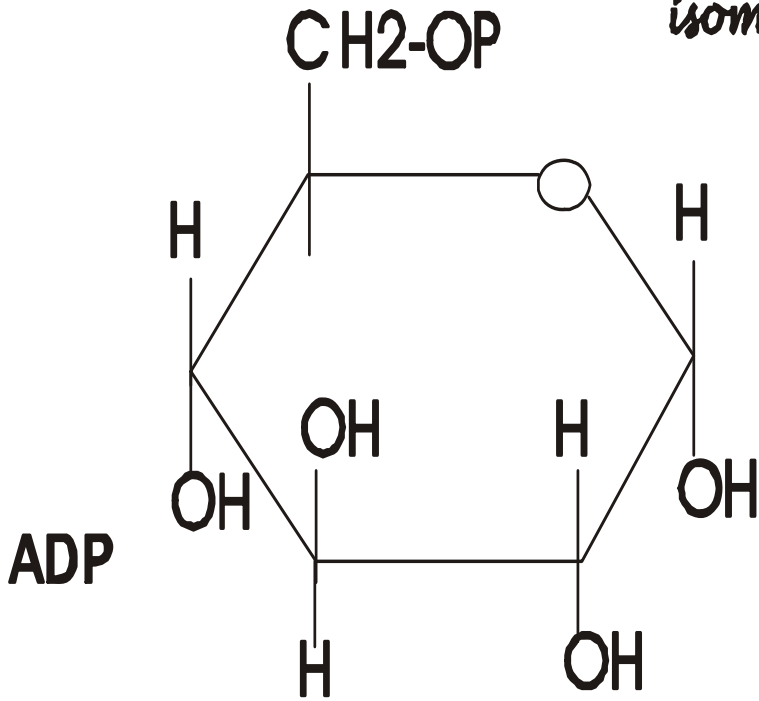
Heksokinase



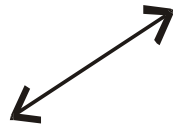
Glukosa-6 fosfat



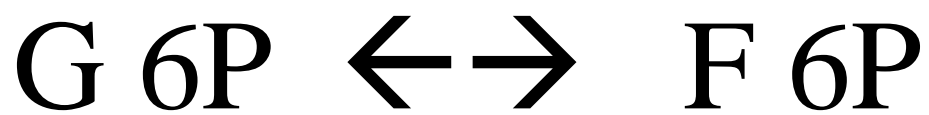
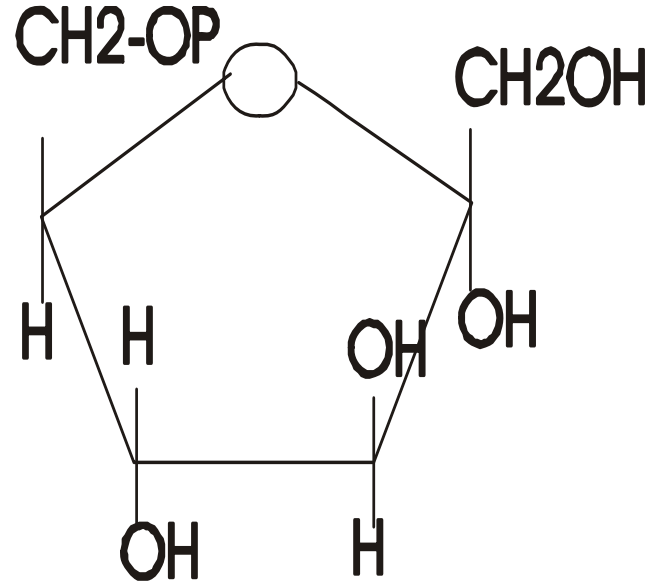
*Fosfoheksosa
isomerase*

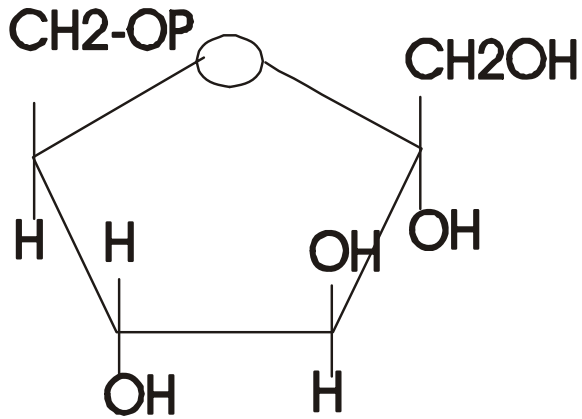


Glukosa-6 fosfat



Fruktosa 6-P

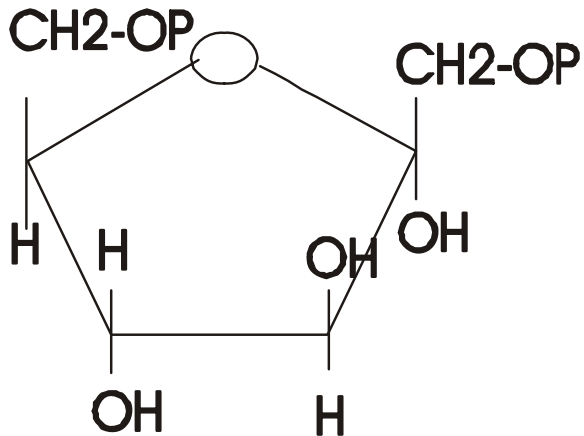




Fruktosa 6-P



Fosfofruktokinase-1
(Phosphofruktokinase=PFK-1)



Fruktosa 1,6 BP



PFK-1

Enzim regulator

Reaksi satu arah

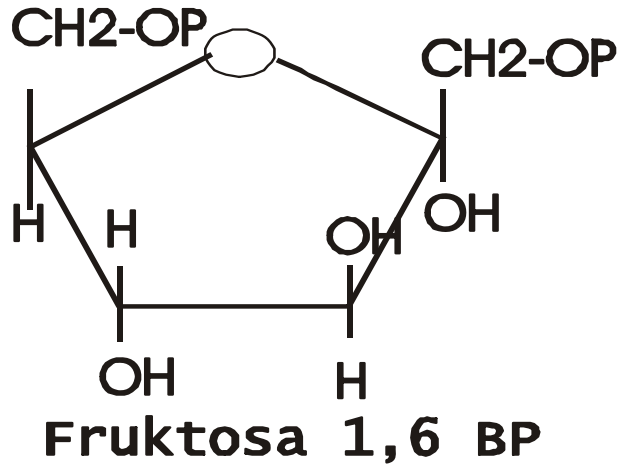
PHOSPHO FRUKTO KINASE 1 (PFK 1)

Diaktifasi oleh

- ADP
- AMP
- Pi
- F 2,6 BP
(fruktose 2,6 Bis
Phosphate)

Dihambat oleh

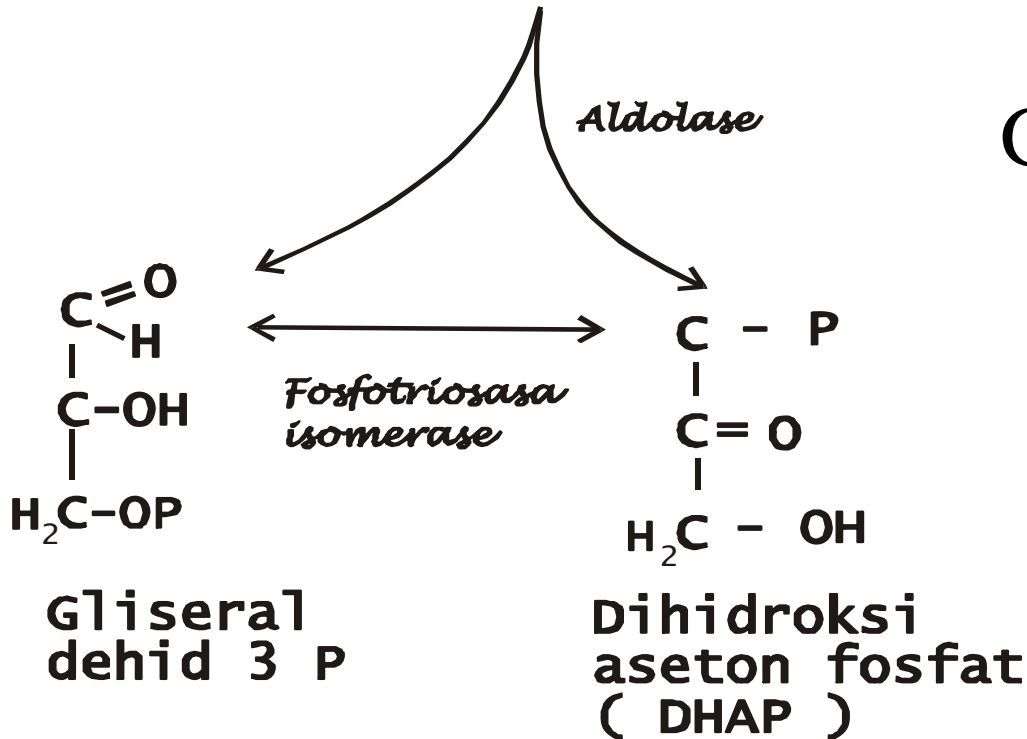
- ATP
- Asam sitrat
- 2,3 BP Gliserat
(dalam eritrosit)
- Asam lemak bebas
- Asetil-KoA
- Senyawa keton

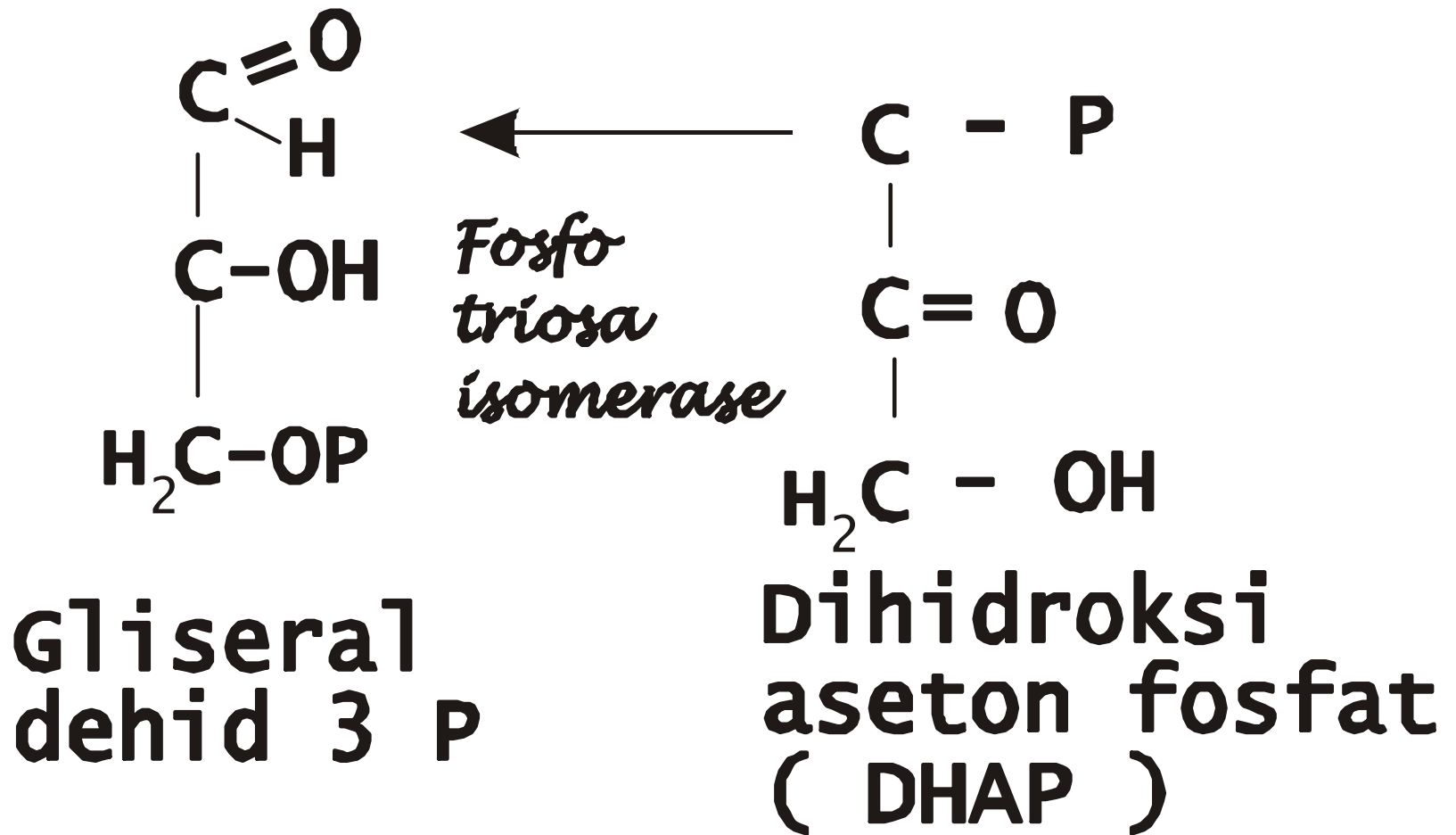


F 1,6 BP



Gld 3P + DHAP

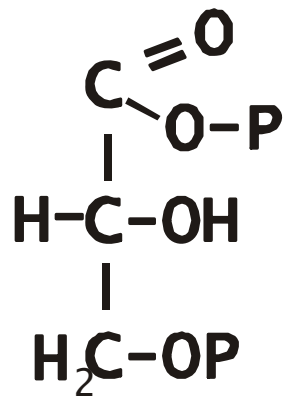




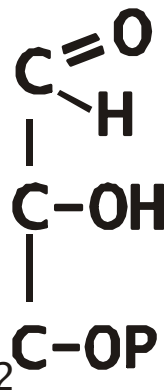
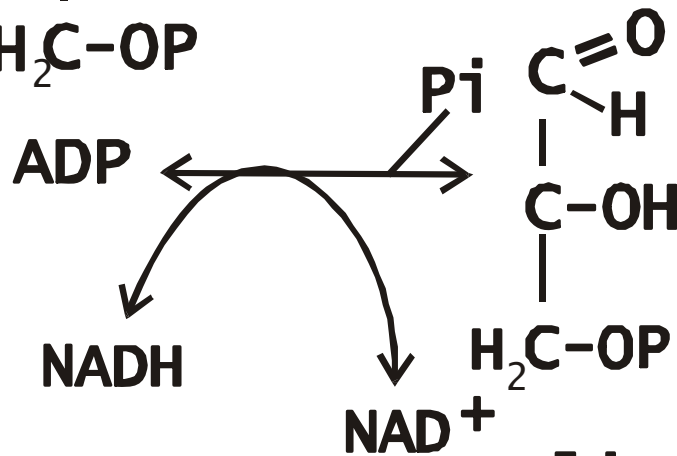
Dalam glikolisis DHAP akan diubah menjadi gliseraldehid 3P

1,3 BP Gliserat

Iodoasetat



*Gliserat
dehid-3p
dehidro
genase*

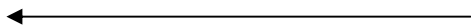


**Gliserat
dehid 3 P**

Untuk
satu glukose



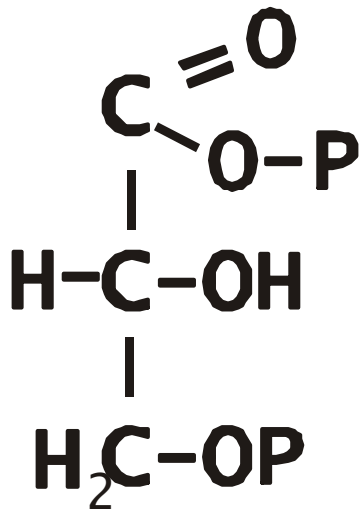
Dua gliserat-
dehid 3P



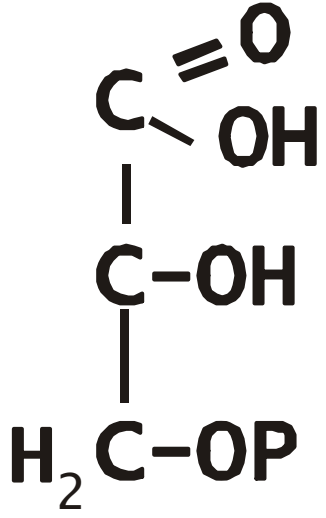
Apabila ada oksigen Rantai Respirasi berjalan, NADH akan diubah menjadi 3 ATP dan NAD^+

Enzim gliseraldehid 3P dehidrogenase mutlak memerlukan NAD^+ . Apabila tidak ada oksigen RR tidak berjalan NADH harus diubah dengan cara lain

1,3 BP Gliserat



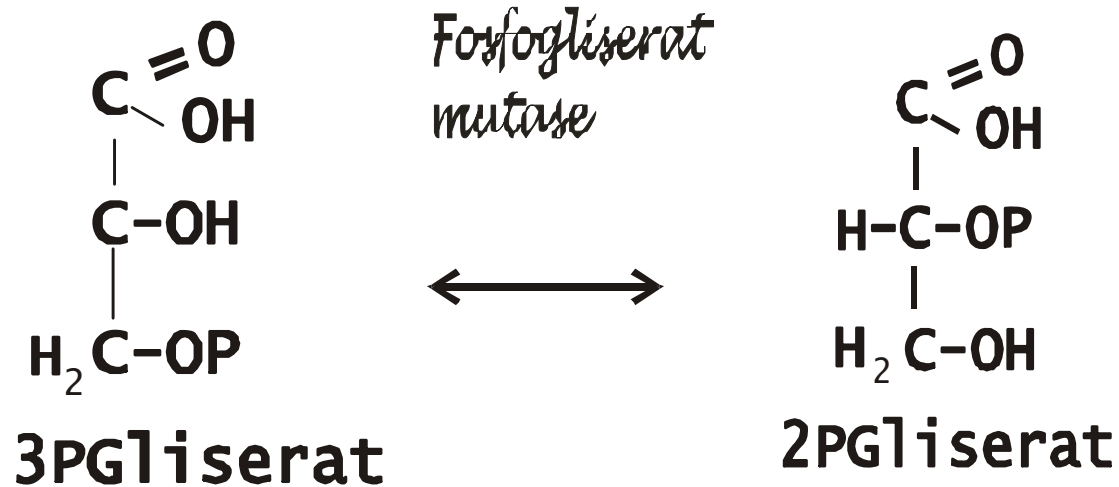
*Fosfo
gliserat
kinase*

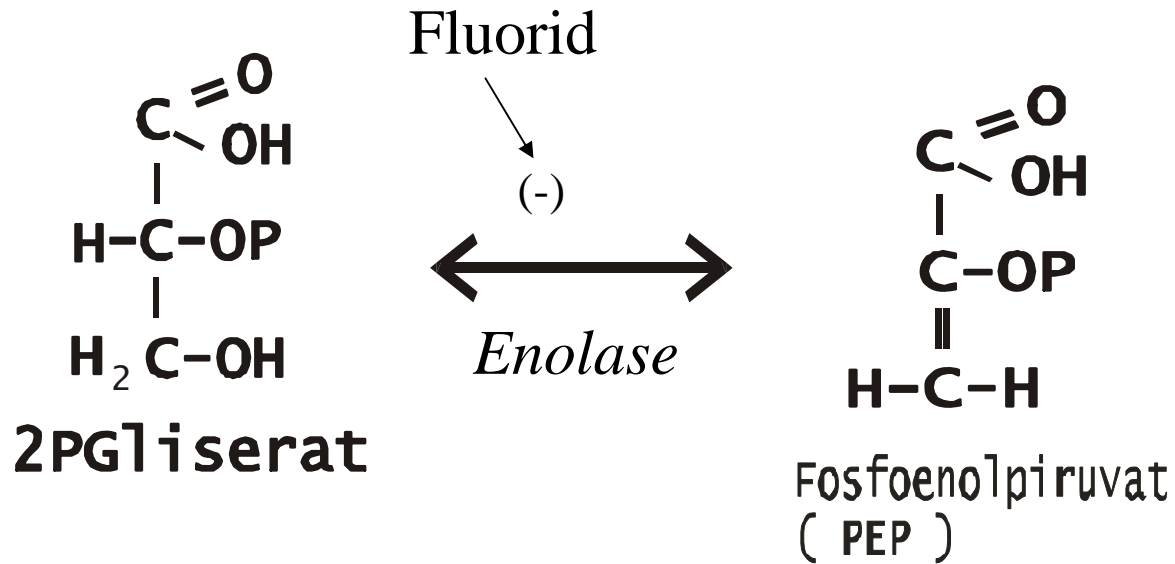


3PGliserat

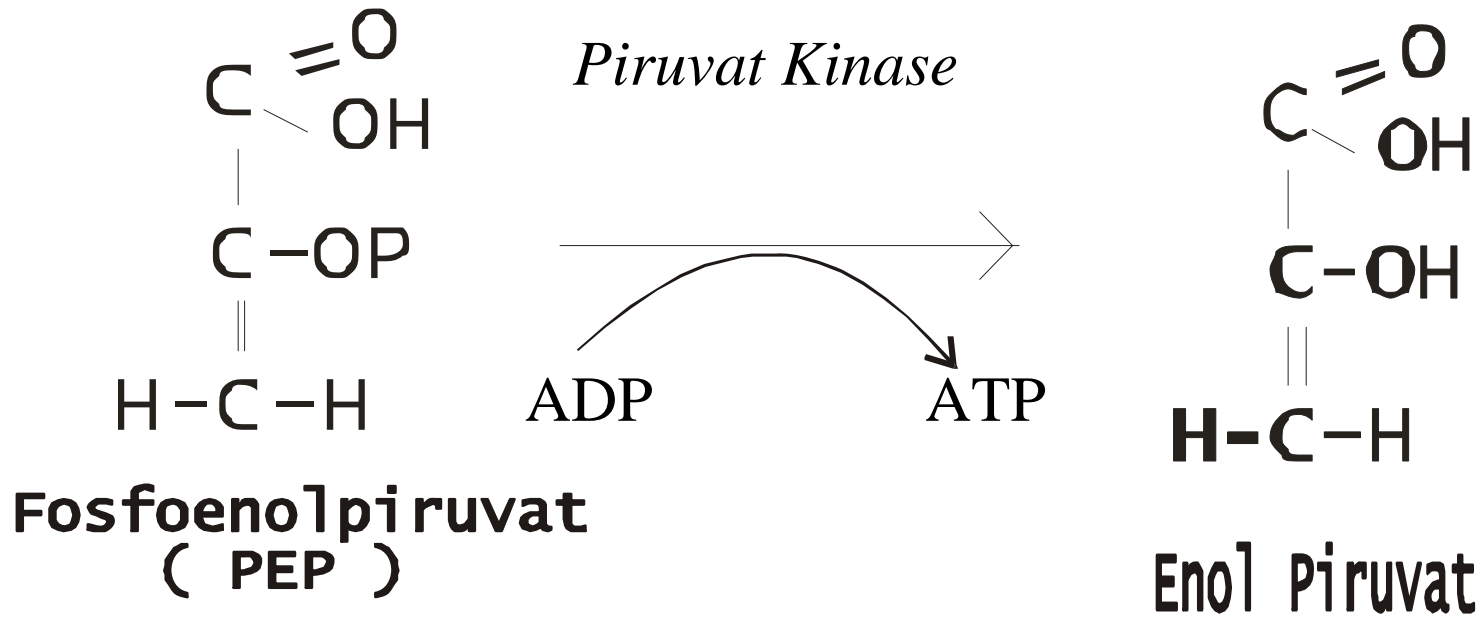
ADP

ATP

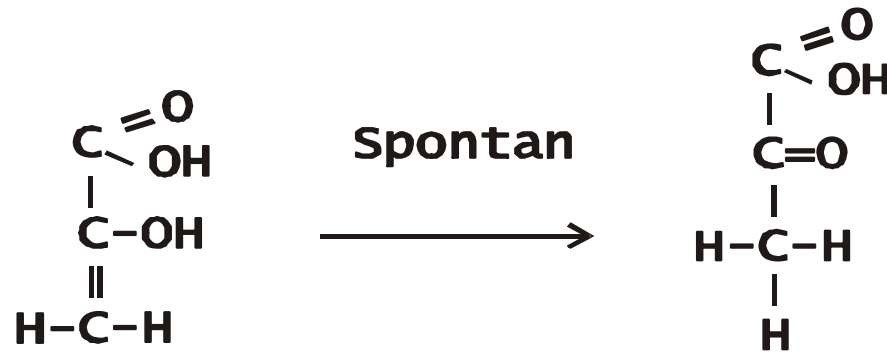




Pasta gigi ditambah F
 Dalam pemeriksaan glukosa



Reaksi enzimatik
Satu arah



Enol Piruvat

Keto Piruvat
(Piruvat = P)



Untuk mempersingkat reaksi dari PEP menjadi P, enol piruvat tidak usah disebut

Piruvat Kinase kerjanya

Ditingkatkan oleh :

- F 1,6 BP

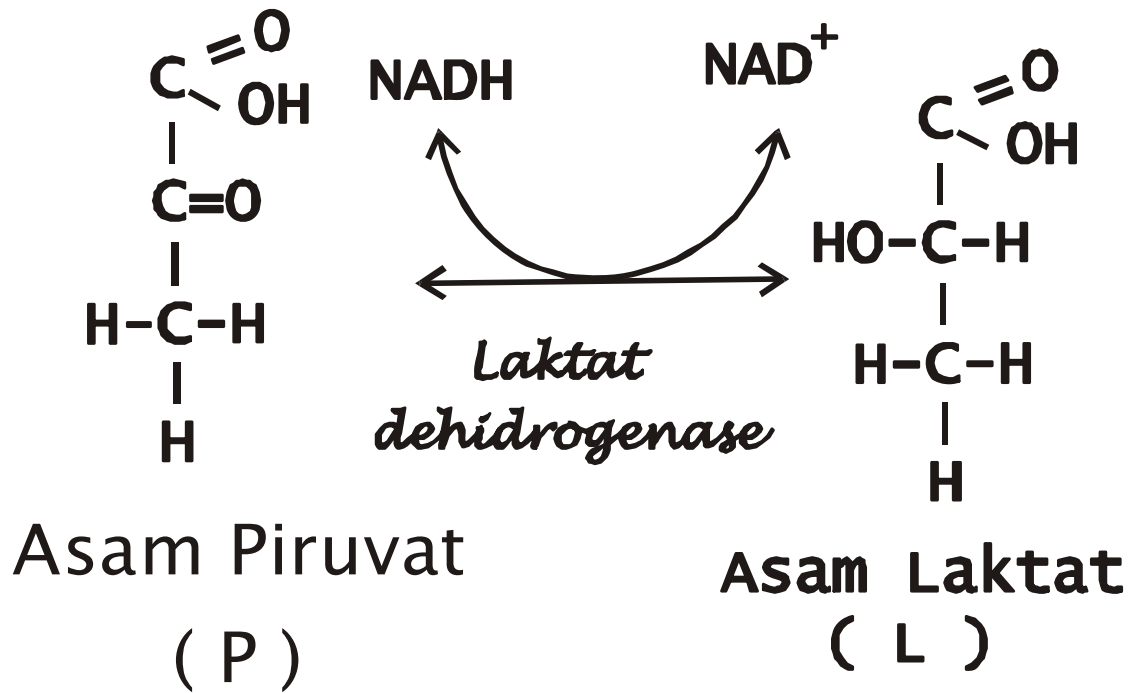
Dalam hepar F 1,6 BP
dapat menghilangkan
hambatan oleh ATP
dan Alanin

Dihambat oleh :

- ATP
- Asam lemak bebas
(FFA)
- Asetil KoA
- Senyawa keton
- Alanin
(hanya dalam hepar)

Apabila ada oksigen, glikolisis berakhir menjadi asam piruvat dan menghasilkan delapan ATP. Coba mahasiswa menghitung sendiri. Ingat NADH dapat diubah menjadi 3 ATP dalam rantai respirasi

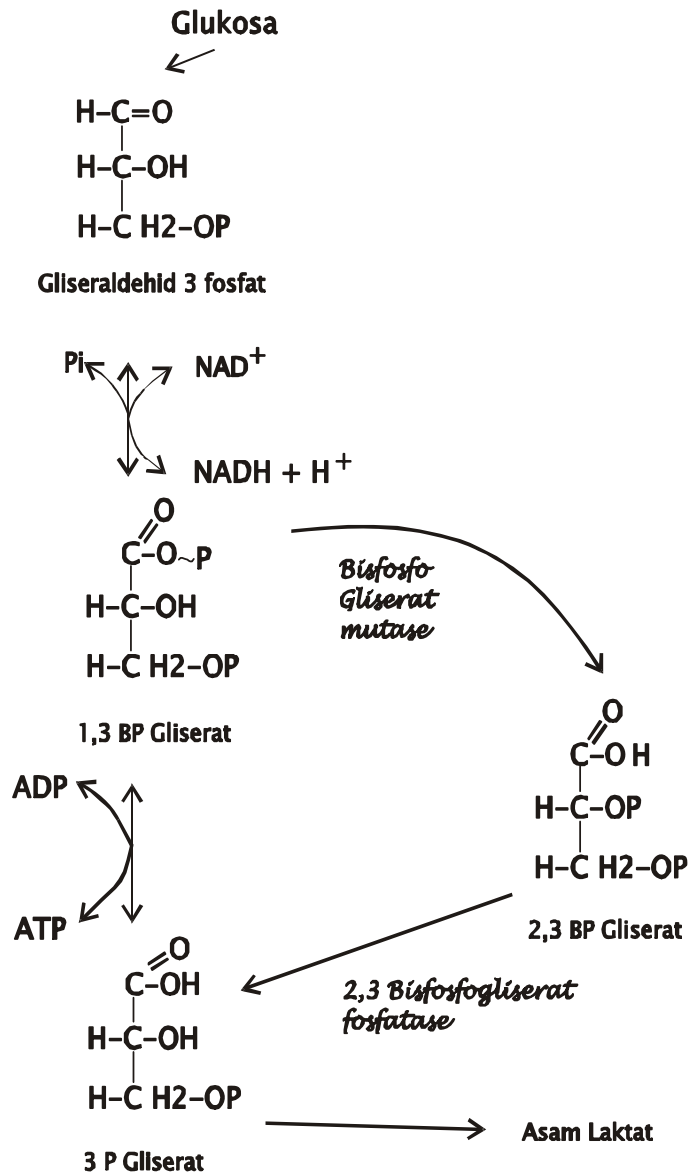
Apabila tidak ada oksigen, misalnya pada sprinter otot tertentu pada seorang lifter; maka NADH akan Diubah menjadi NAD^+ melalui reaksi :
asam piruvat menjadi asam laktat



Terjadi reduksi asam piruvat menjadi asam laktat menghasilkan NAD^+ dan menggunakan NADH . NAD^+ dapat dipakai oleh enzim gliseraldehid 3P dehidrogenase, sehingga glikolisis dapat berjalan biarpun tidak ada oksigen.

Glikolisis dalam Sel Darah Merah

- Selalu berakhir dengan asam laktat
 - tidak ada mitokhondria
 - tidak ada enzim rantai respirasi
 - $\text{NADH} \rightarrow \text{NAD}^+$ mengimbangi reaksi
 - Asam Piruvat \rightarrow Asam Laktat
- Terbentuk 2,3 BPGliserat
- Sel darah merah melepas oksigen



Apabila eritrosit tidak perlu ATP, 1,3 BP Glt → 2,3 BP Glt

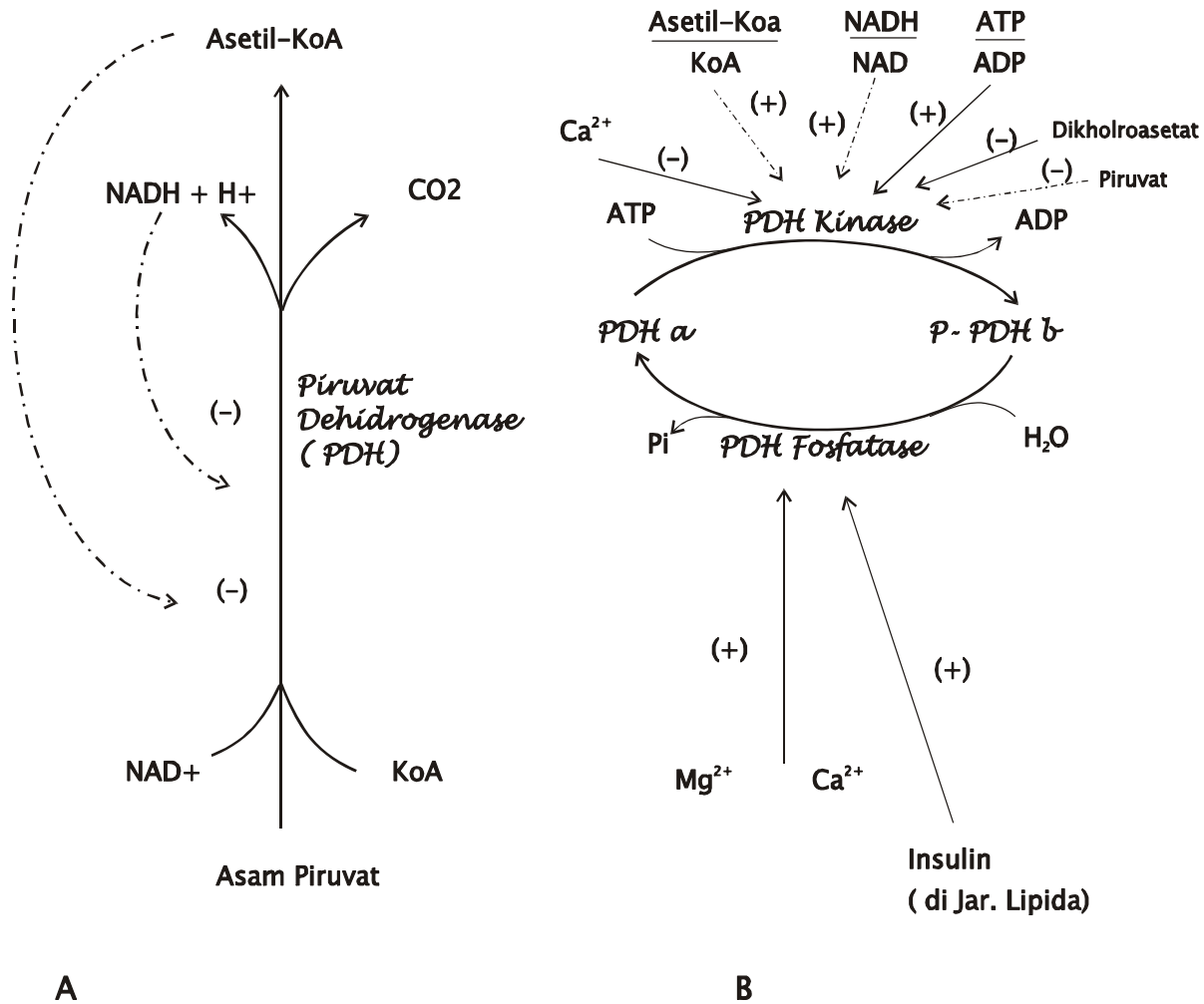
2,3 BP Glt menggeser disosiasi $\text{HbO}_2 \rightarrow \text{Hb} + \text{O}_2$

Oksidasi Asam Piruvat

Apabila ada oksigen, asam piruvat masuk kedalam mitokhondria. Asam piruvat akan mengalami oksidasi dekarboksilasi menjadi asetil-KoA

Dalam reaksi ini :

- o Menghasilkan NADH
- o Untuk 1 mol glukosa 2 mol NADH ~ 2 x 3 ATP
- o Enzim : Piruvat Dehidrogenase Komplek
- o Dihambat oleh hasil reaksinya dll.
- o Kekurangan vitamin B1 memperlambat reaksi ini
→ beri-beri

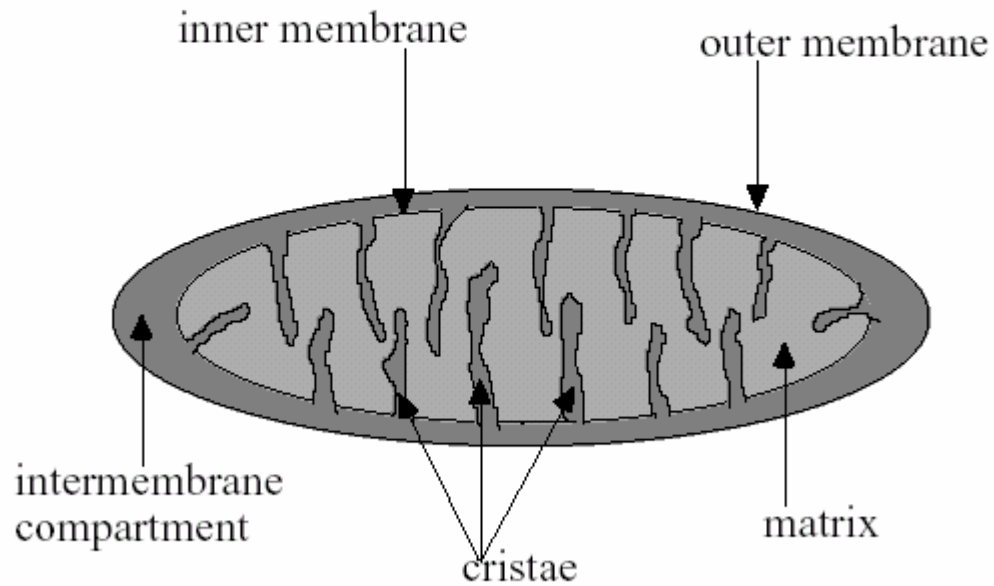


Gambar : Kontrol Piruvat Dehidrogenase

A.Kontrol dengan hambatan hasil reaksi

B.Kontrol dengan perubahan aktif atau itdak aktif

Mitochondrial Structure



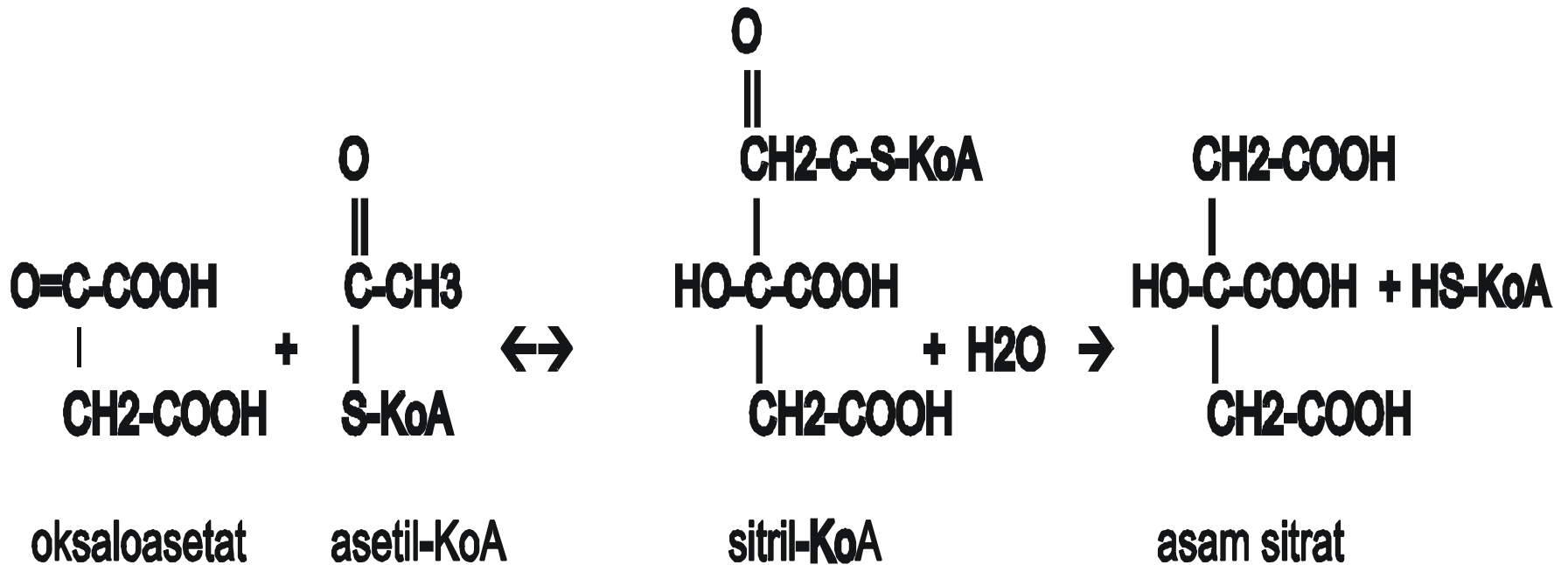
TCA Cycle (Tri Carboxylic Acid

cycle) Siklus Asam Sitrat

- Terjadi di mitokhondria
- Berfungsi untuk menghasilkan ATP
- Disebut juga “final common path way” karena met. karbohidrat, asam lemak dan met. asam amino “bertemu” di sini.
- Penting juga dlm : glukoneogenesis, lipogenesis, dan interkonversi asam amino

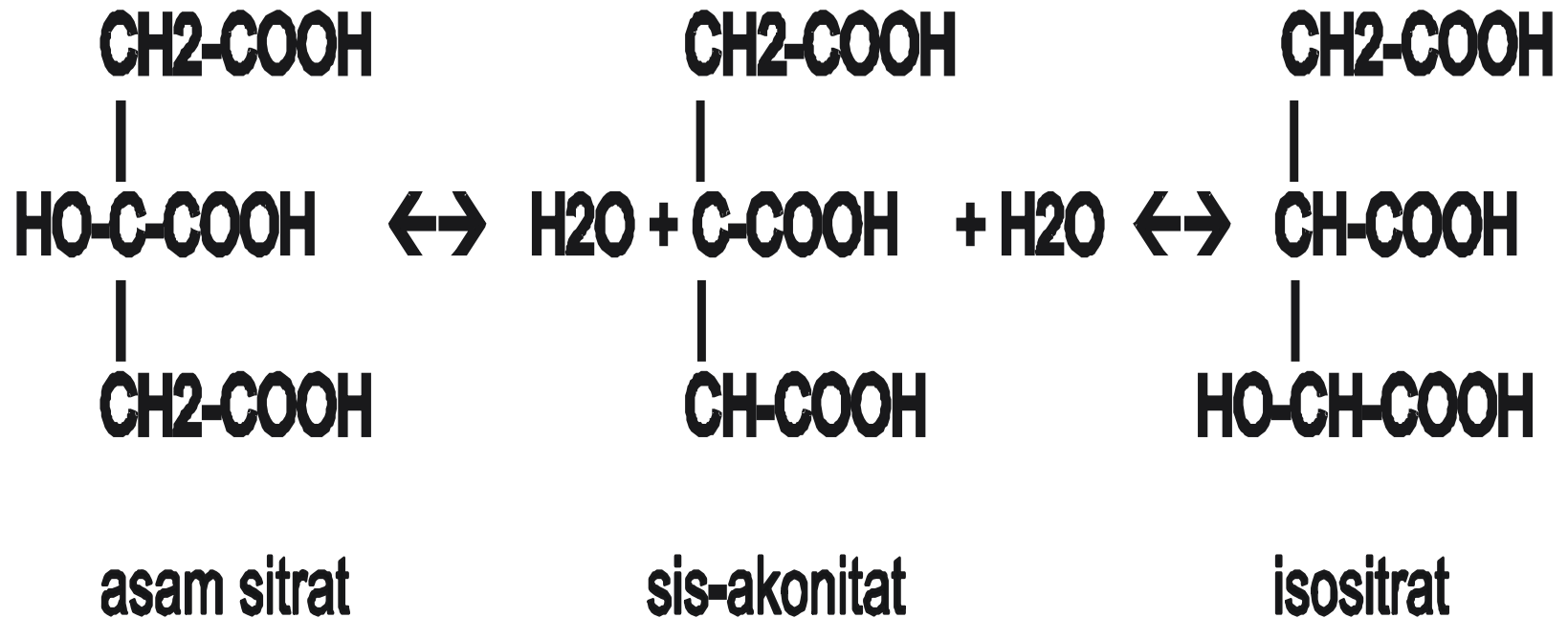
(Hanya di dalam hepar)

Anggota siklus asam sitrat dapat menjadi senyawa-senyawa (intermediate substance) dari berbagai proses metabolisme



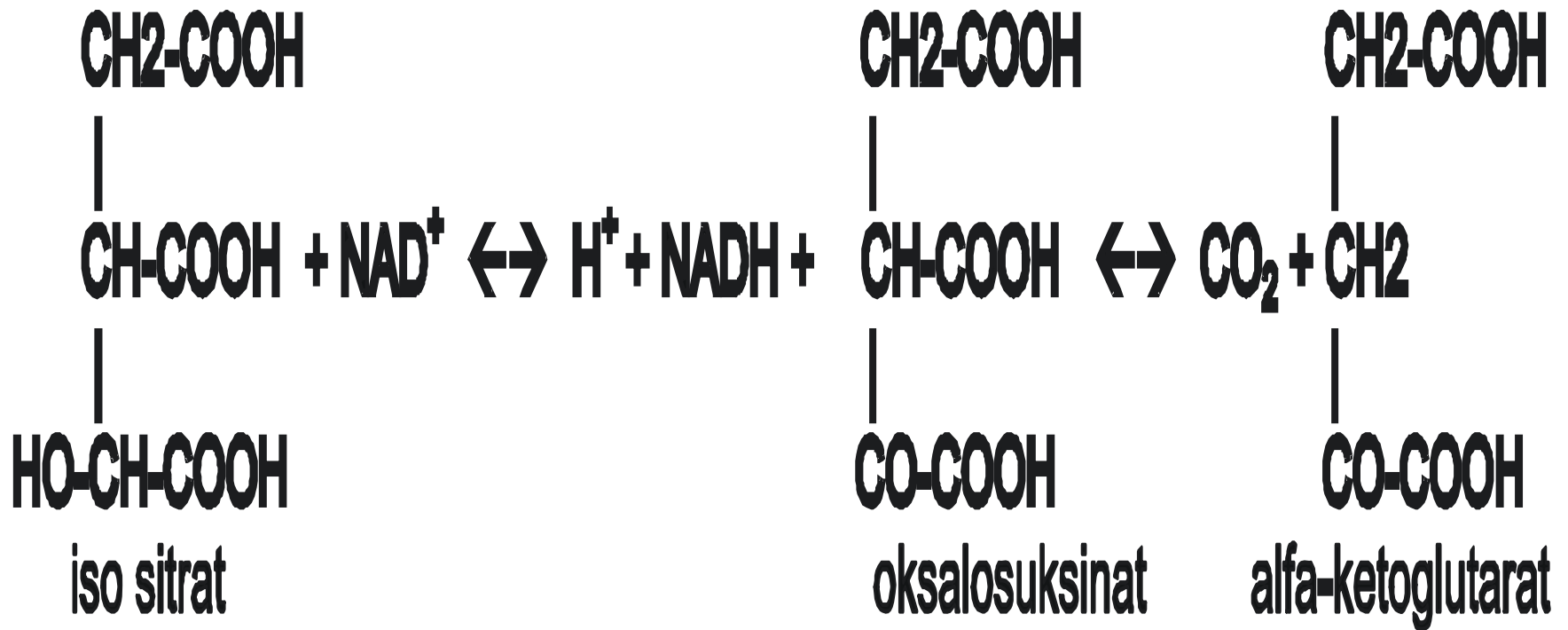
Enzim : Sitrat sintase (condensing enzyme) dapat dihambat oleh: ATP, asil-KoA rantai panjang dan kemungkinan oleh oksaloasetat.

Asam sitrat → menghambat PFK 1



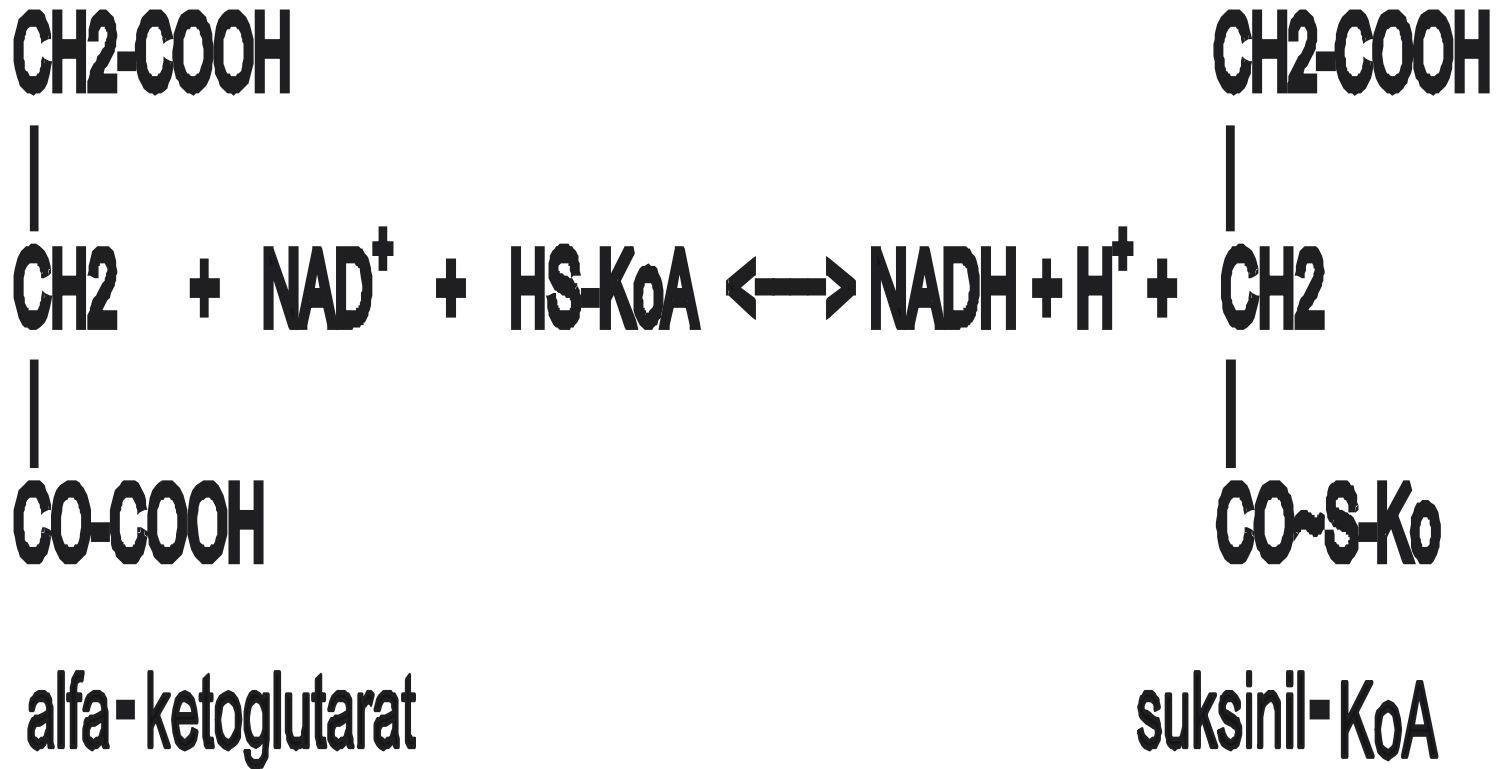
Enzim : Akonitase. Dihambat oleh fluoro asetat (fluoroasetil-KoA dengan as. Sitrat → Fluorositrat. Fluorositrat menghambat akonitase (racun tikus)

Terjadi dehidrasi dan hidrasi kembali
 → letak OH pindah

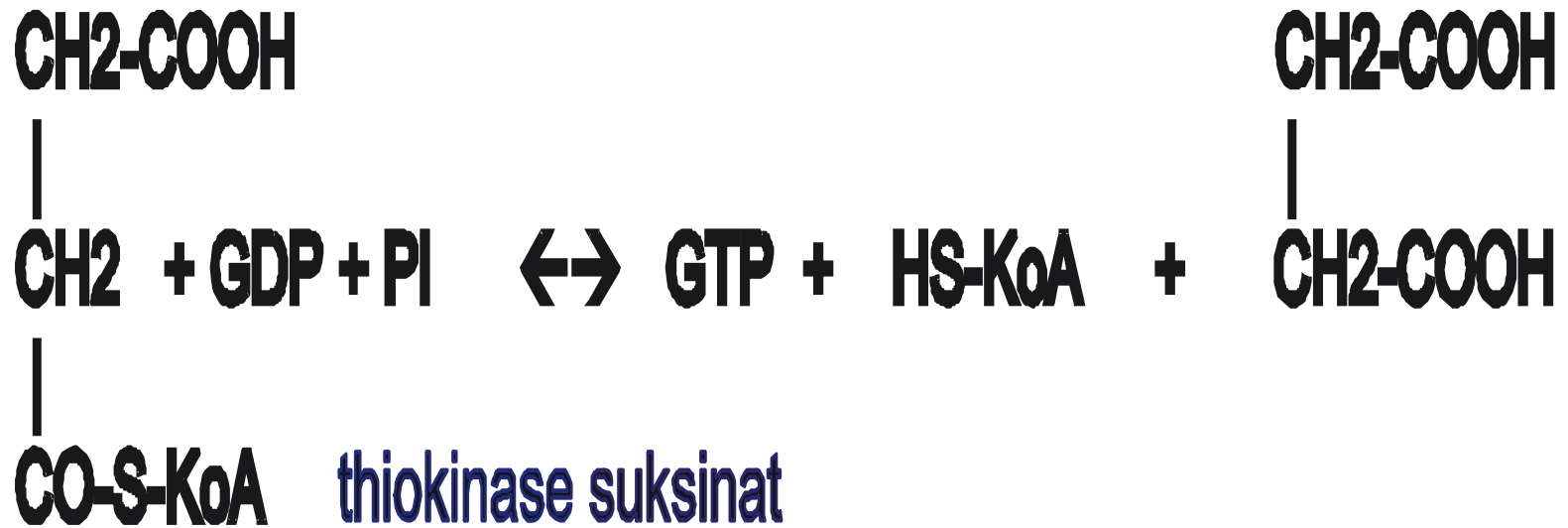


Diluar mitokhondria memakai koenzim NADP dan menghasilkan NADPH

Enzim: dehidrogenase isositrat (isositrat dehidrogenase), memerlukan Mn^{++} / Mg^{++} sebagai kofaktornya. Aktifator : Ca^{++} , ADP
 Inhibitor : ATP, NADH



Enzim : α ketoglutarat dehidrogenase
 kerjanya mirip piruvat dehidrogenase
 Kontrolnya juga mirip, lihat PDH (ingat Ca^{++})

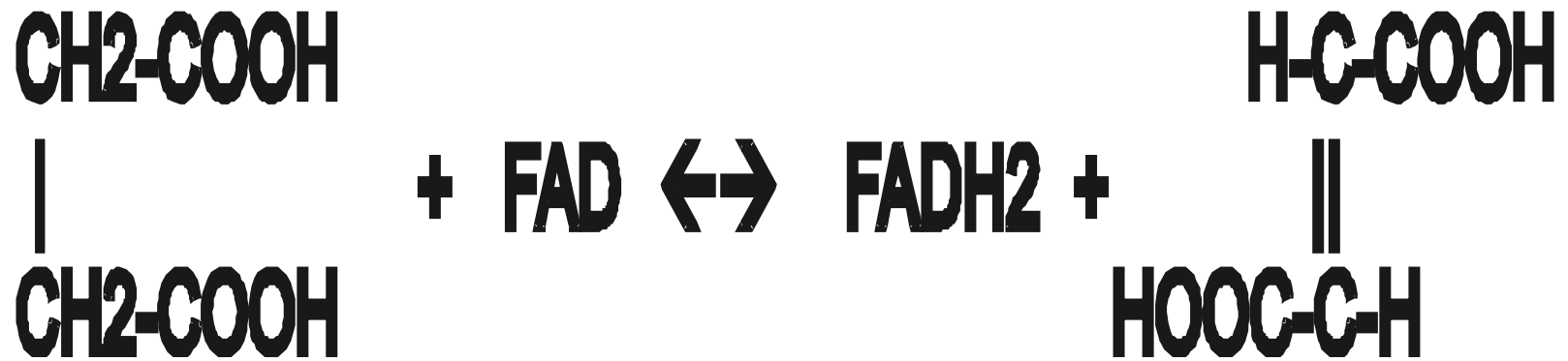


suksinil-KoA

KoA

suksinat

Di dalam sel dimana glukoneogenesis tidak bisa terjadi, koenzim yang dipakai : ADP → ATP



asam suksinat

asam fumarat

Enzim : Suksinat dehidrogenase

Dihambat oleh : malonat, oksalat, propionat
dan asam glutarat, dan
oksaloasetat



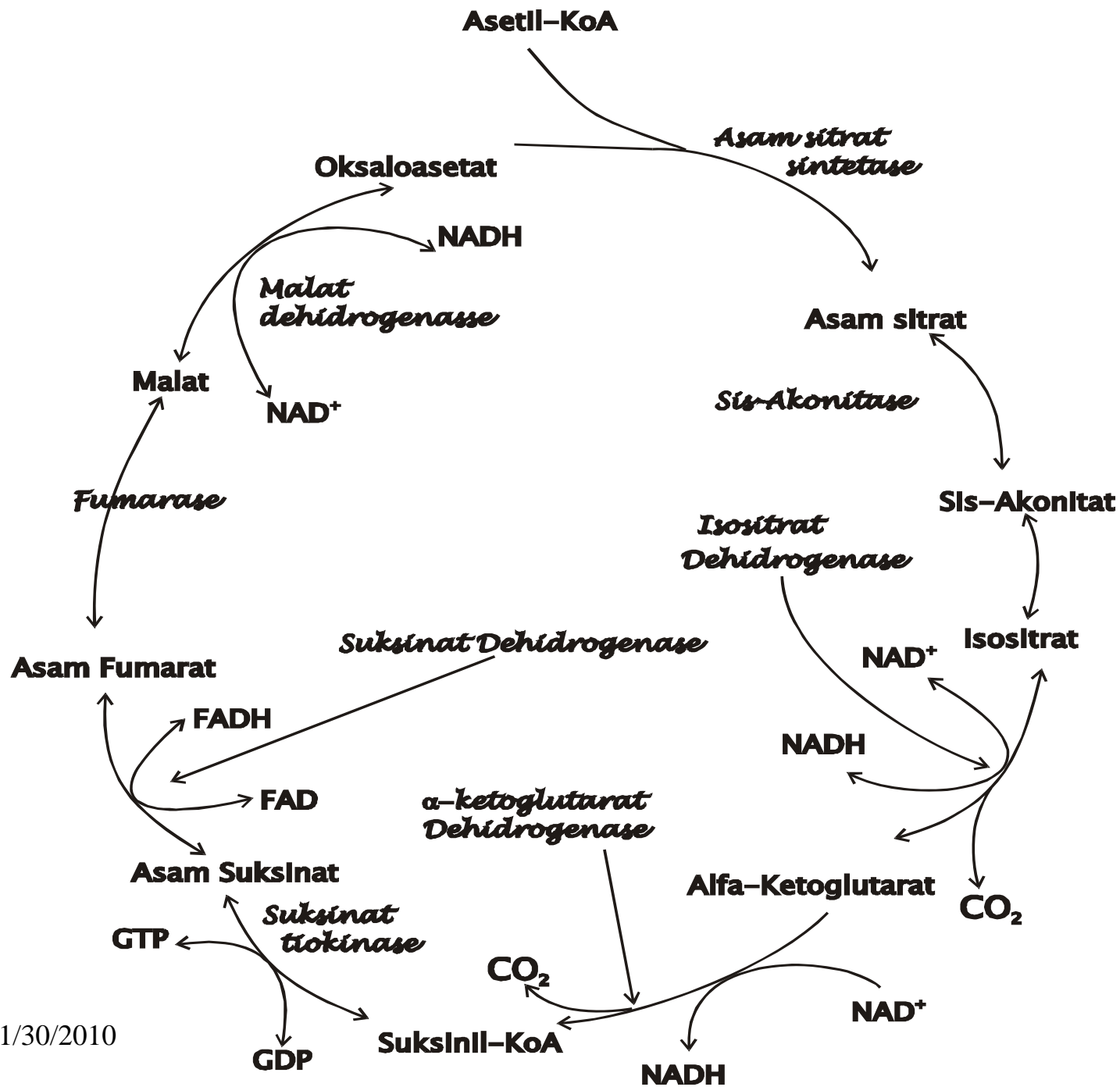
asam fumarat

L-asam malat

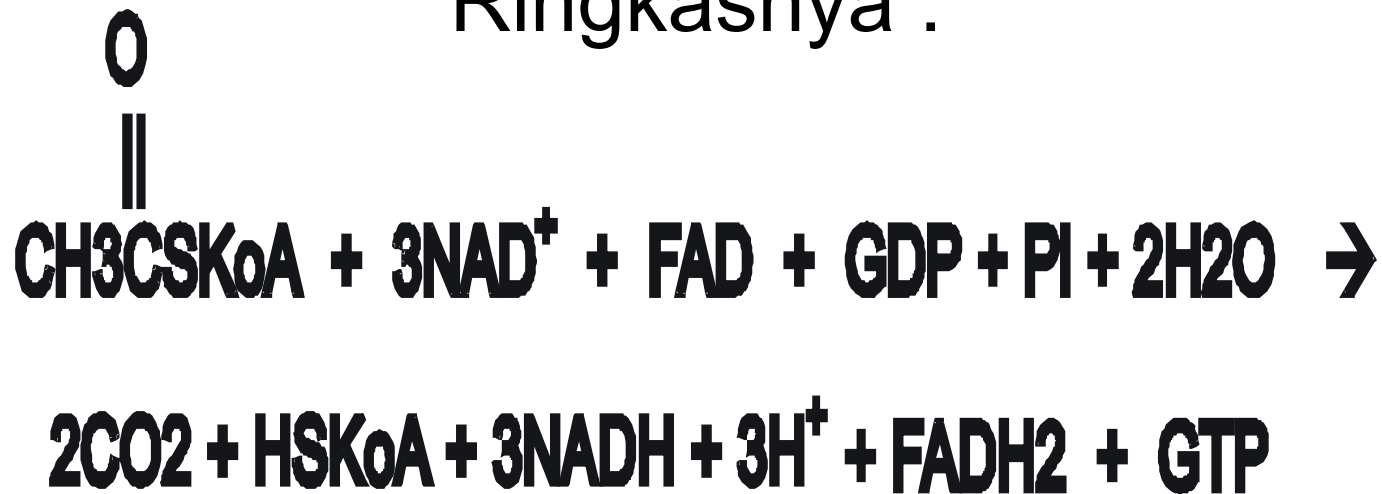


L-asam malat

oksaloasetat



Ringkasnya :



Total ATP yang dihasilkan:

$$3 \text{ NADH} \rightarrow 3 \times 3 = 9$$

$$1 \text{ FADH} \rightarrow 2$$

$$\text{GTP} \rightarrow 1$$

Total = 12 ATP untuk 1 x putaran

1 glukosa = 2 asetil KoA

Glukoneogenesis

- Definisi : Senyawa bukan karbohidrat → Glukosa
- Dimana : Di hepar (terutama), mungkin di ginjal dan di usus

Glukosa penting !

- Otak mutlak memerlukan
- Di otot dapat dipakai sebagai substrat tanpa oksigen
- Sel darah merah hanya bisa memakai glukosa
- Dalam payudara → laktosa

Perlu untuk membersihkan asam laktat

Binatang memamah biak perlu membuat glukosa dari asam propionat

Lewat sebagai ~~Asam A laktat~~ dan ~~terbalik~~ ~~Glukosa~~ ~~Glukosa~~
dengan tambahan 4 enzim baru

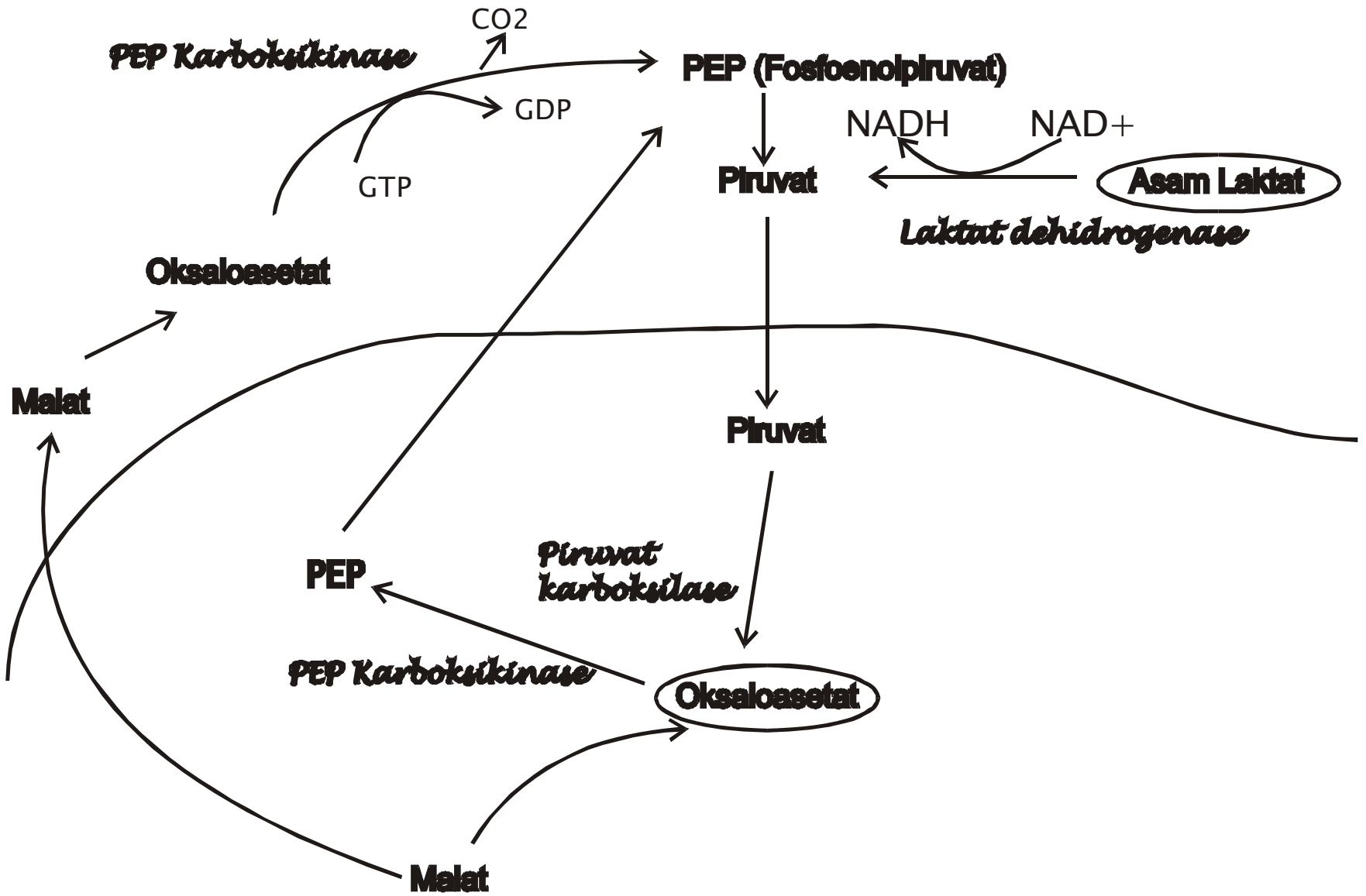
- Piruvat Karboksilase
- PEP Karboksi kinase
- F 1,6 BPase
- G 6Pase

Gliserol → Glukosa

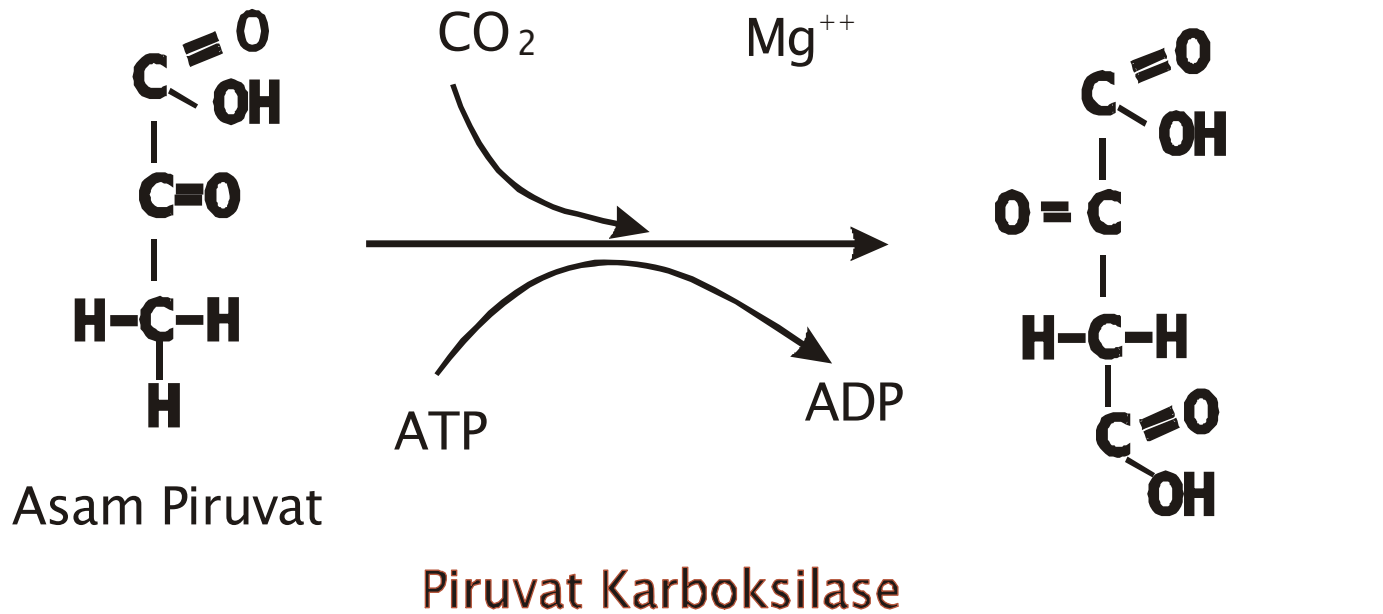
Gliserol hasil lipolisis dari Trigliserida (triasil gliserol)
di jaringan lipid.

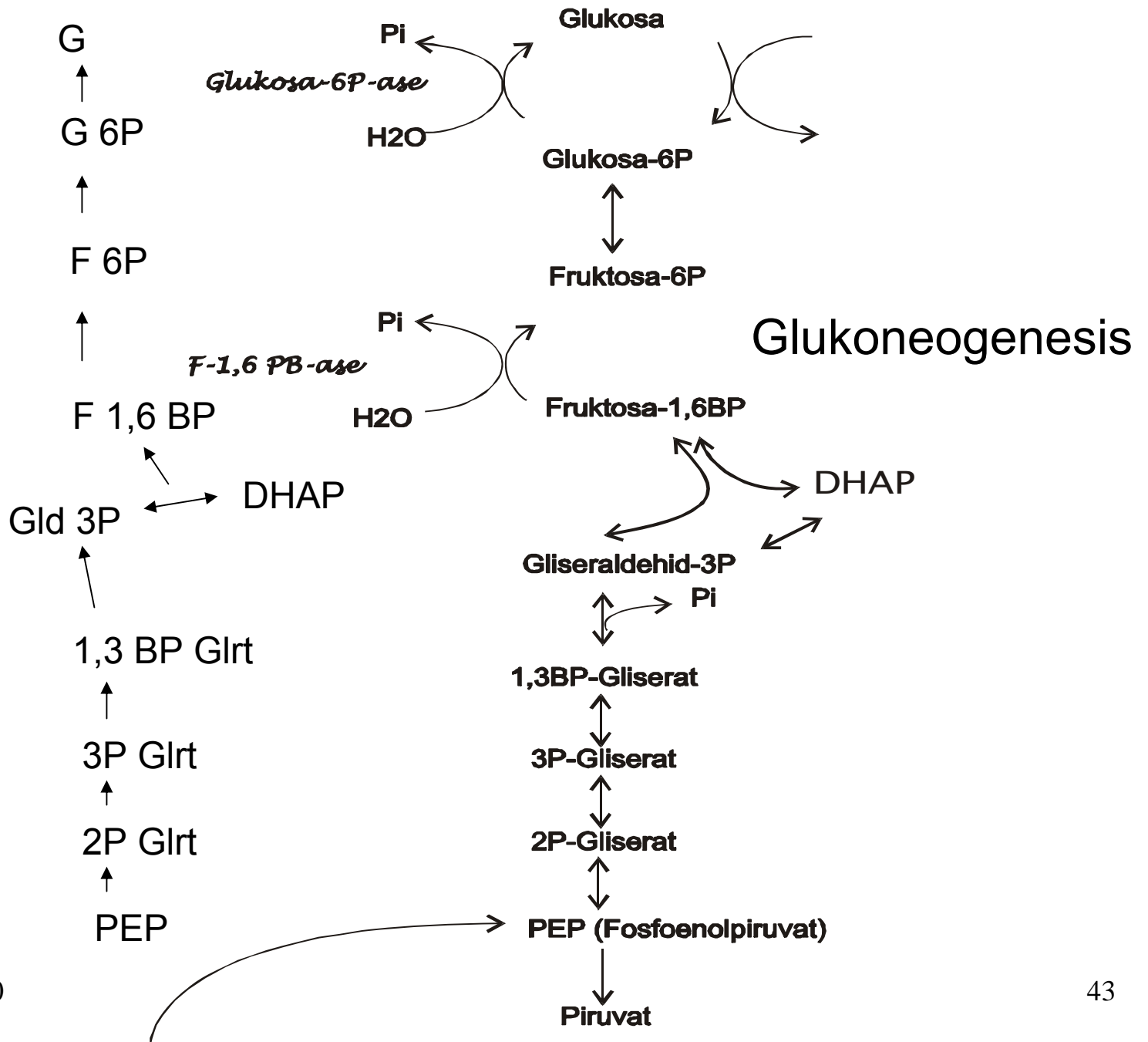
Gliserol dibawa ke hepar

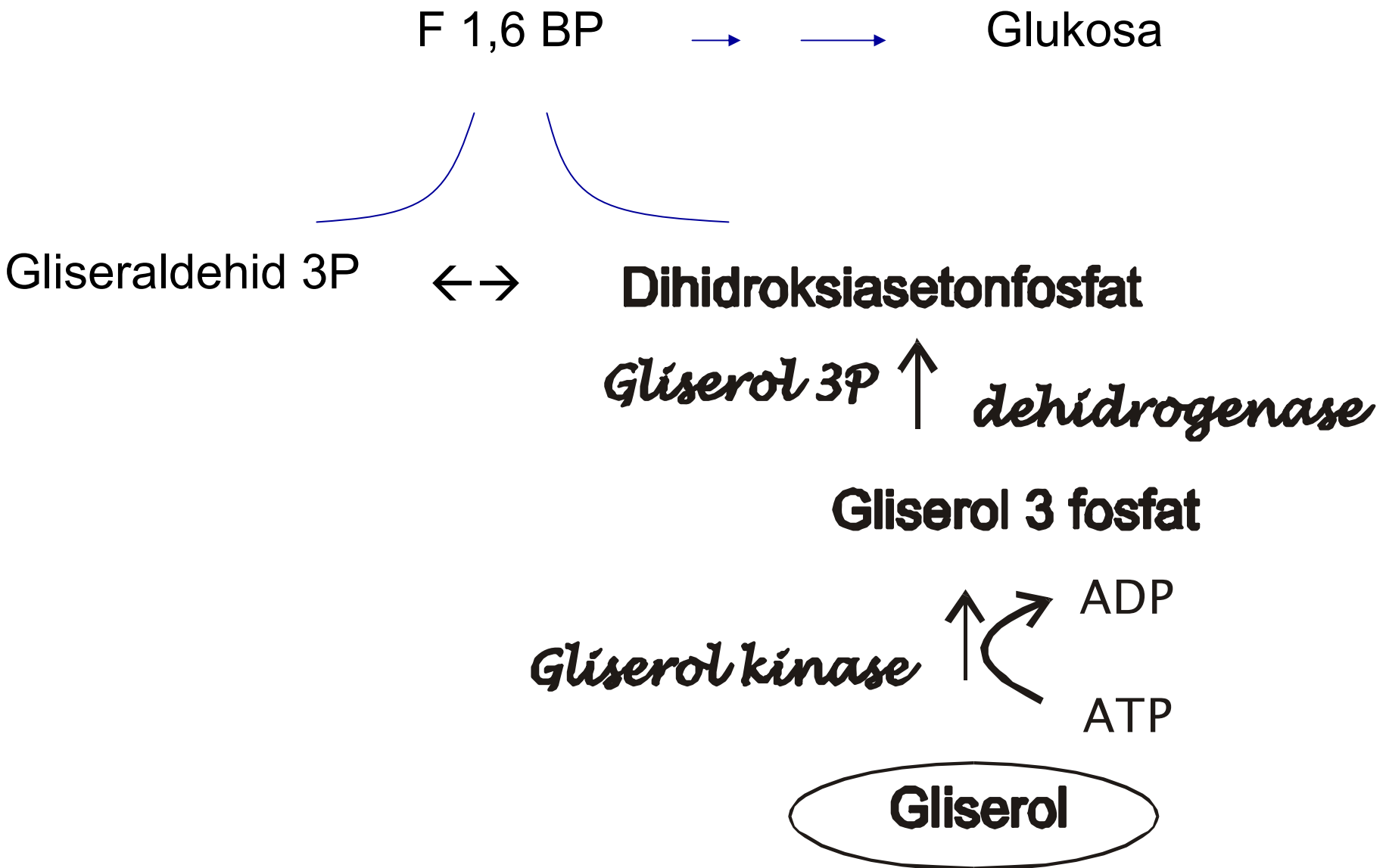
Asam amino glikogenik → glukosa

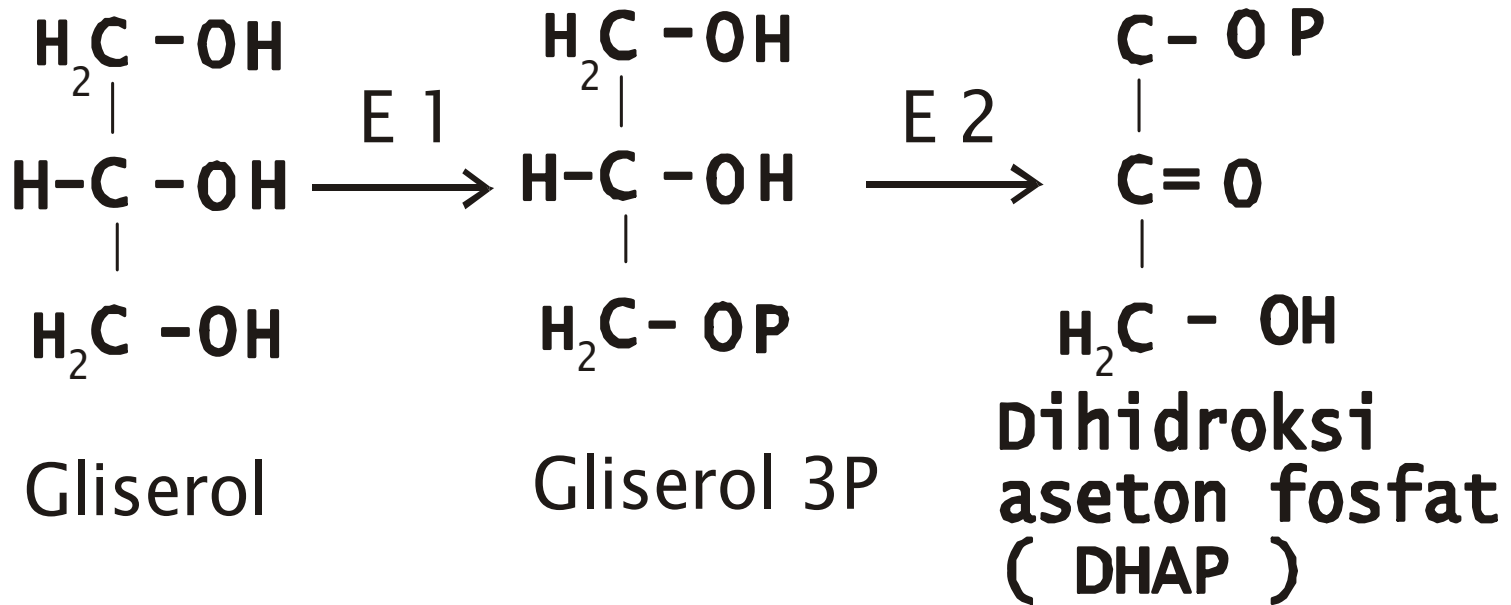


Biotin







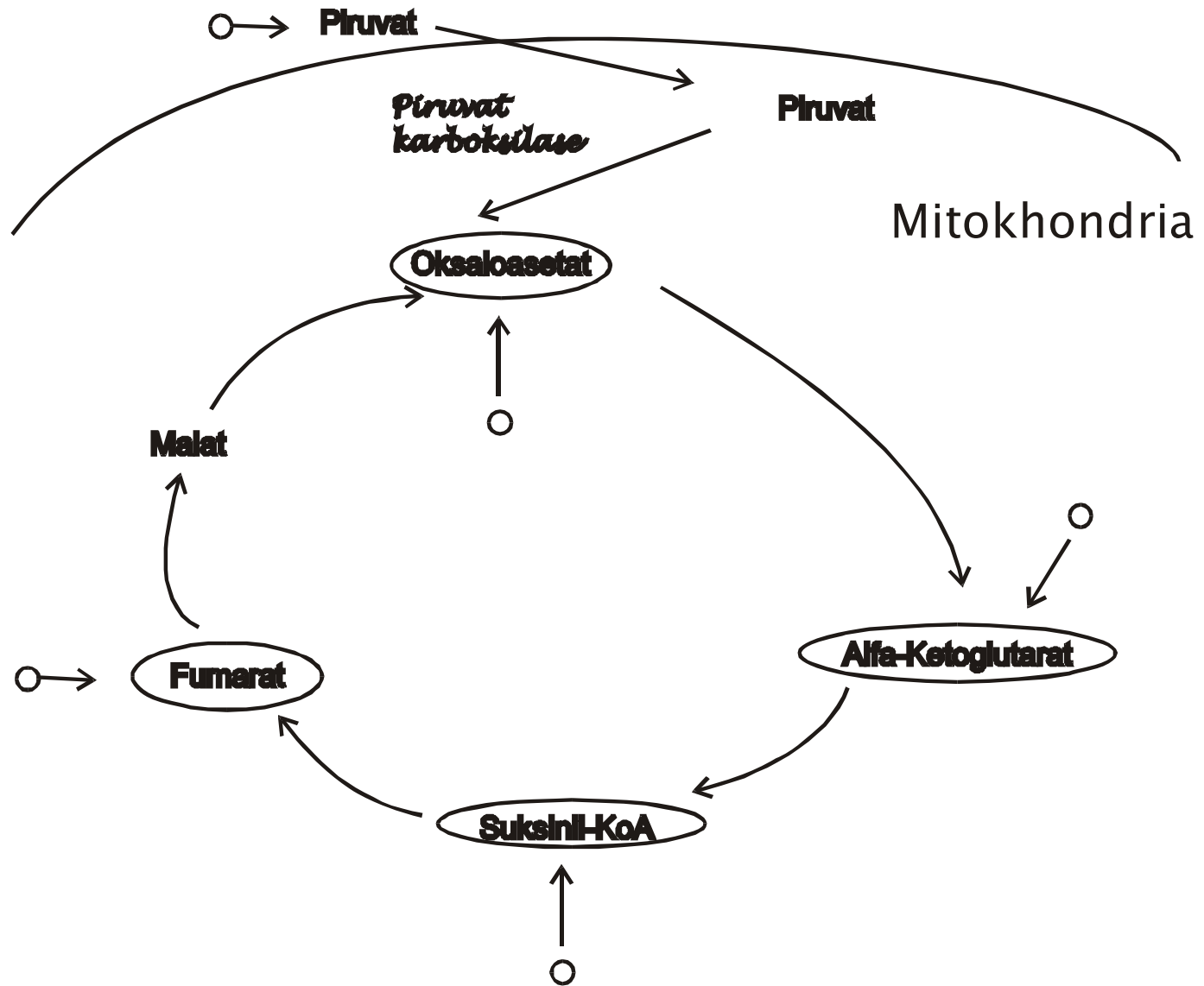


Enzim 1 = Gliserol kinase



Enzim 2 = Gliserol 3P Dehidrogenase





Asam amino glukogenik → glukosa

HMP Shunt

Hexose Mono Phosphate Shunt = Pentose Phosphate Pathway = Oksidasi glukosa sempurna

Fungsi :

- Menghasilkan NADPH
- Menghasilkan Ribose 5P

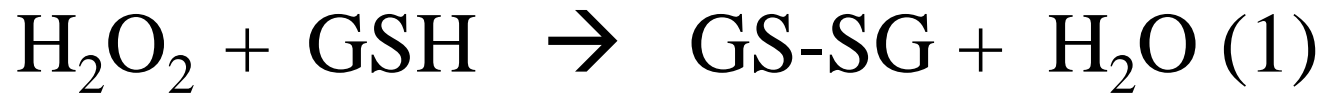
Tempat :

- Semua sel kecuali otot

NADPH

- Untuk sintesis asam lemak, TG, Steroid dan asam amino
- Dalam sel darah merah :

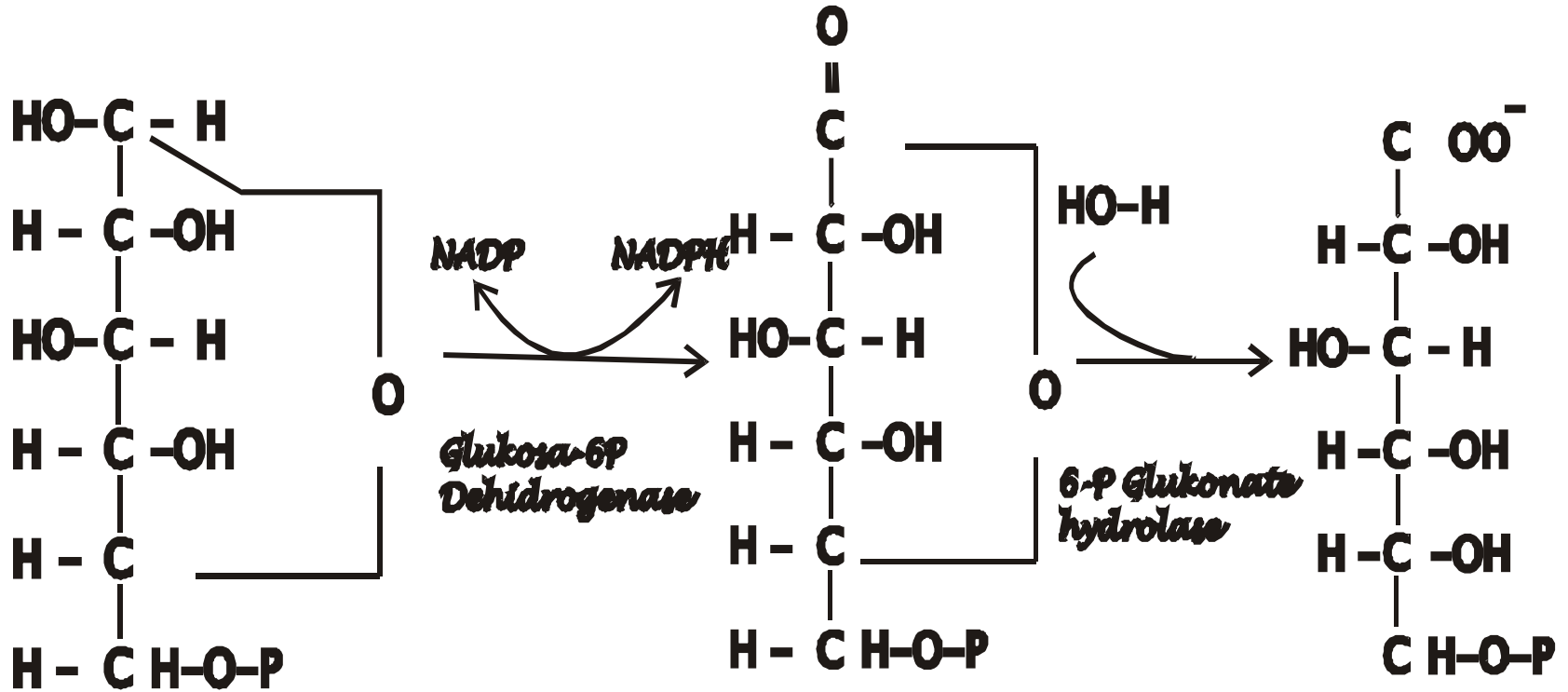
Menghilangkan H_2O_2



Enzim 1. Glutation peroksidase

Enzim 2. Glutation reduktase

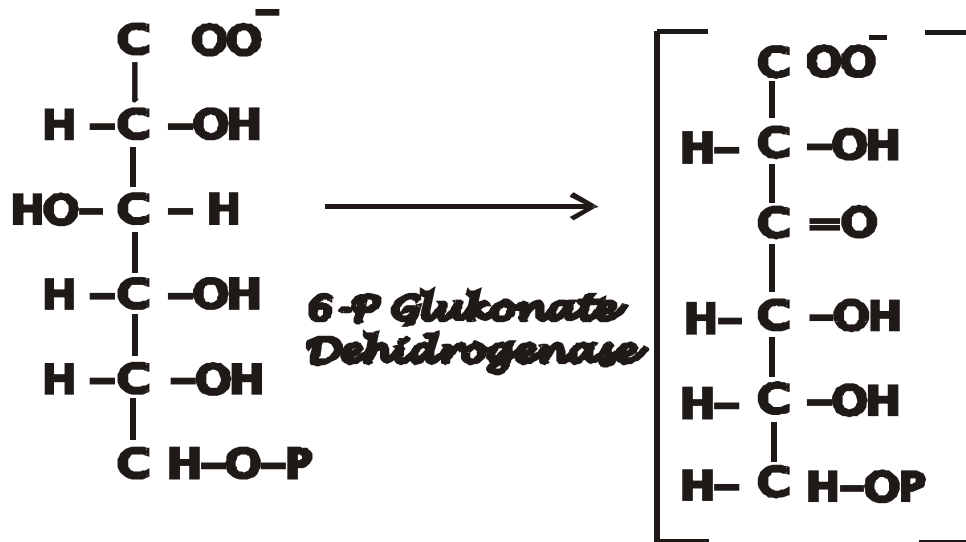
Ribose 5P \rightarrow asam nukleat



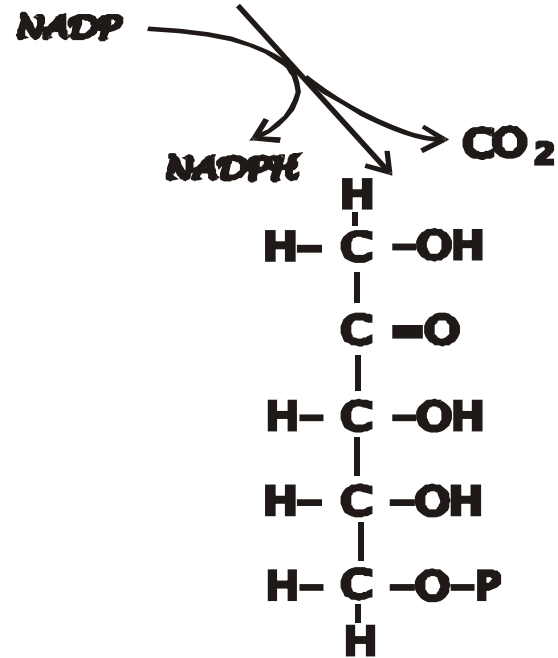
β D Glukosa 6P

6P Glukonolakton

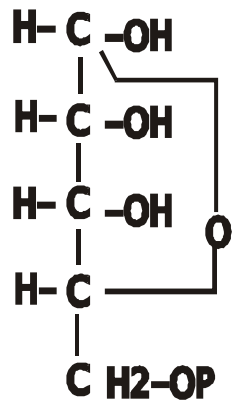
6P Glukonat



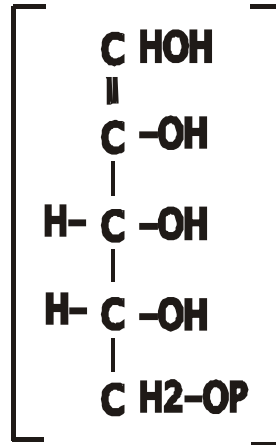
6-Fosfoglukonat



Ribulosa-5 Fosfat

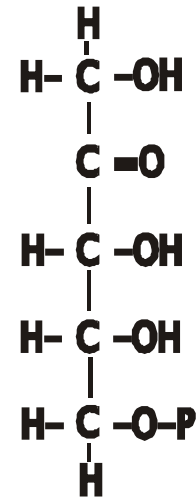


Ribosa-5 Fosfat

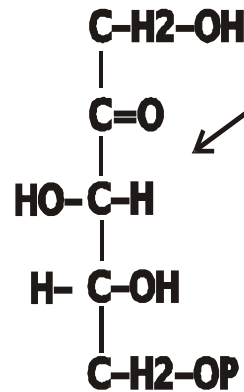


Ribose-5 fosfat

Ketoisomerase



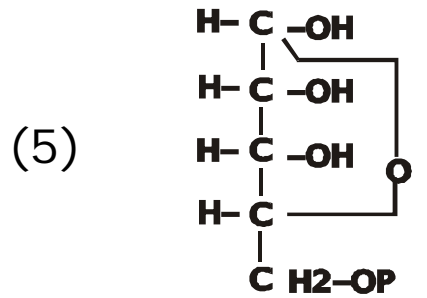
Ribulosa-5 Fosfat



Xylulosa-5

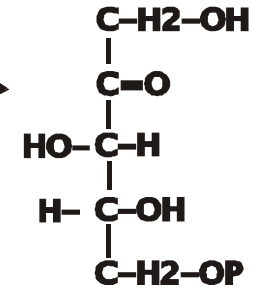
*Ribulosa-5 Fosfat
3-epimerase*





Ribosa-5 Fosfat

(5)



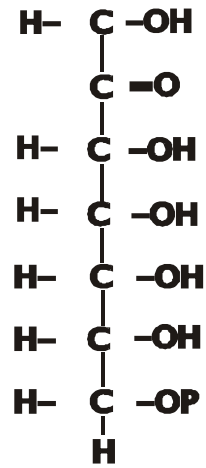
Xylulosa-5^P

Transketolase

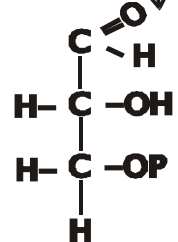
Mg^{2+}

TPP

(7)

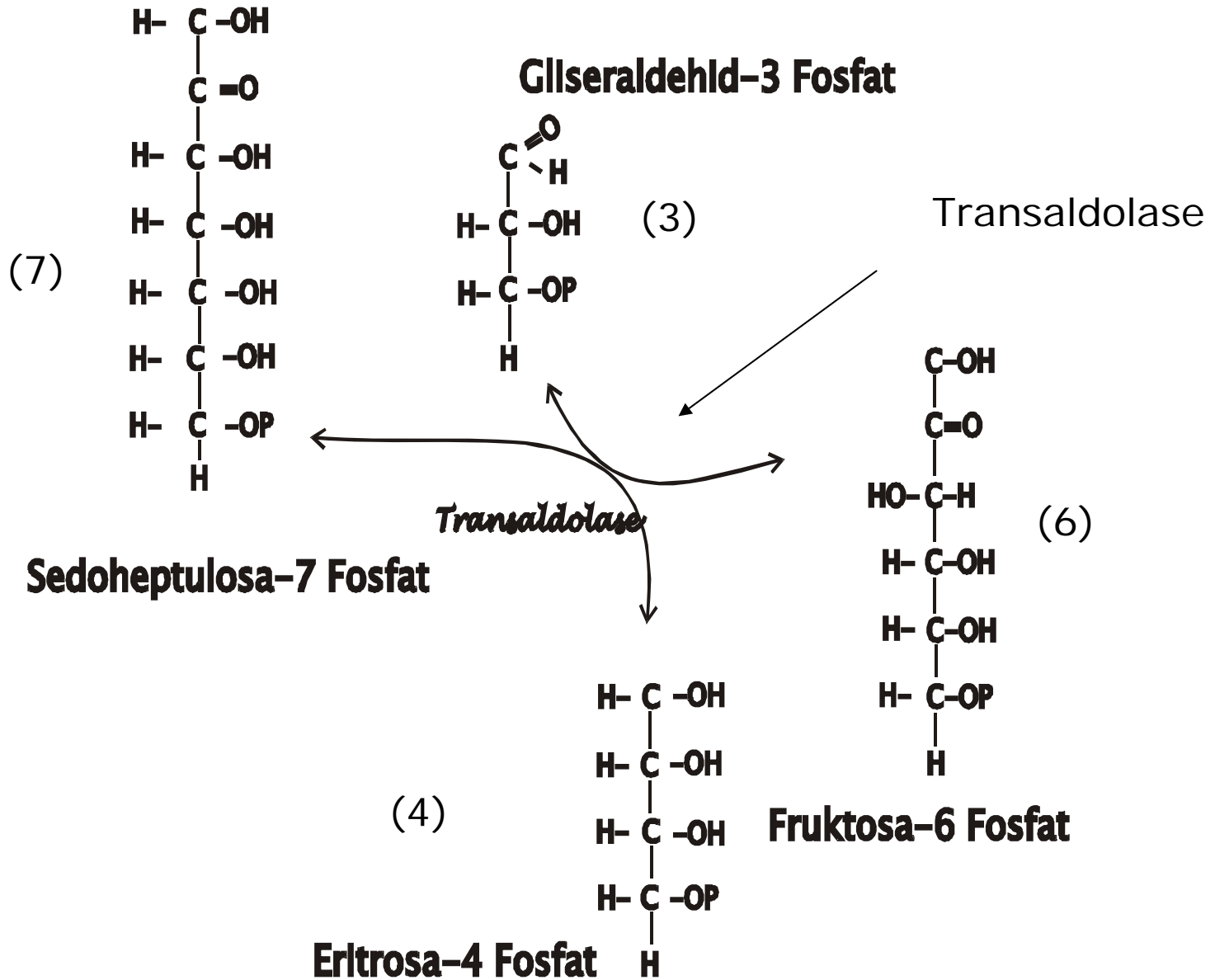


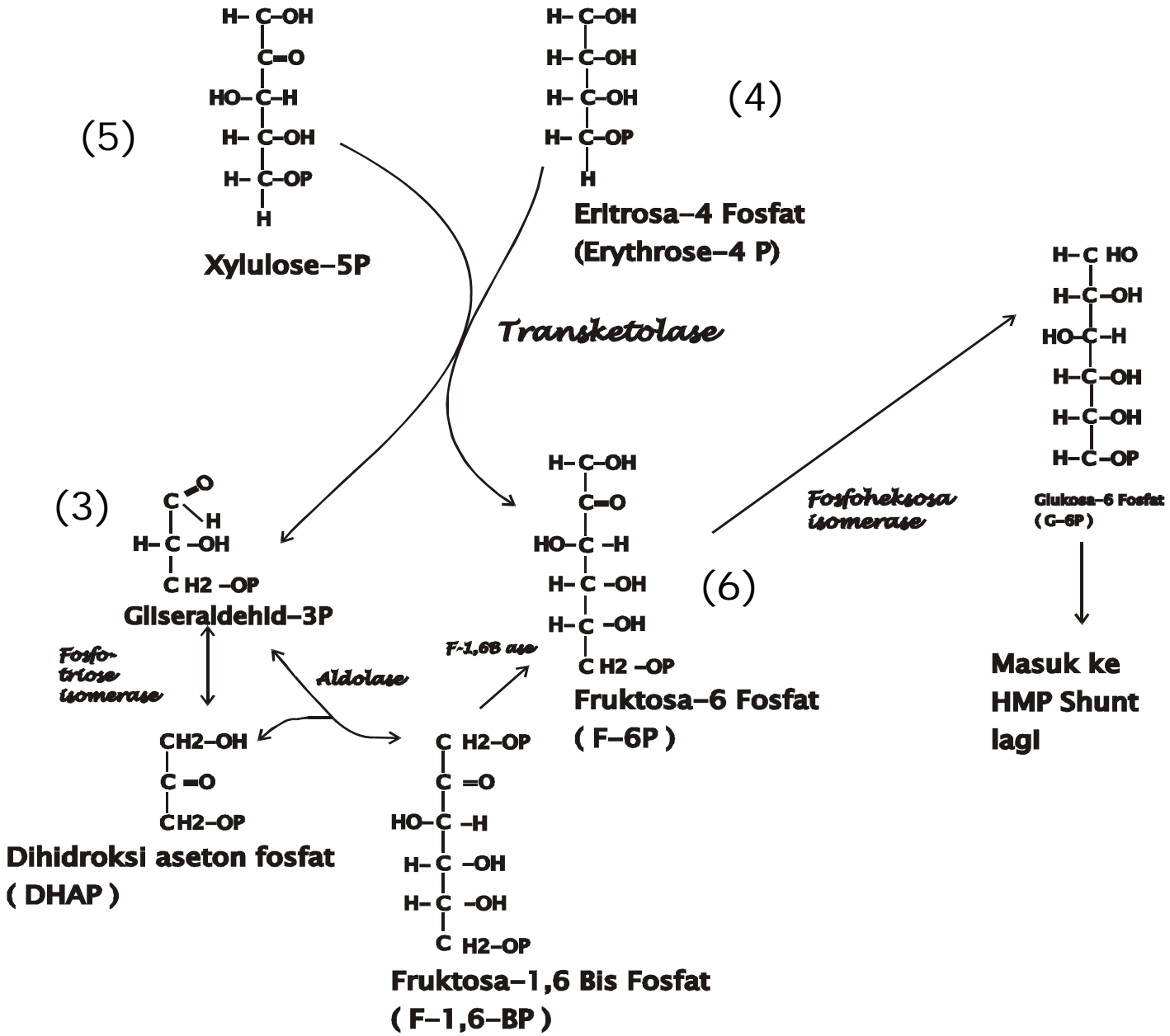
Sedoheptulosa-7 Fosfat



(3)

Gliseraldehid-3 Fosfat





FRUKTOSA

- Dalam buah-buahan dan madu, banyak mengandung fruktosa bebas
- Gula pasir disakarida glukosa dan fruktosa
- Fruktosa infus tersedia di pasaran, hati₂ memakainya !
- Sebagian fruktosa dalam sel usus diubah menjadi glukosa
- Metabolisme fruktosa dalam hepar lebih cepat dibanding glukosa

Sebagian besar fruktosa lepas dari usus akan masuk ke hepar, dalam hepar akan mengalami metabolisme. Hasil akhirnya apa tergantung keadaan.

Dalam sehari-hari biasanya ikut dengan metabolisme glukosa, dalam hepar sebagian besar setelah makan akan diubah menjadi glikogen atau trigliserida.

Fruktosa akan diubah menjadi fruktosa 1P (heksokinase hanya teoritis), enzim fruktokinase. Kekurangan enzim ini → esensial fruktosuria

Fruktosa 1P akan dipecah oleh enzim aldolase menjadi gliseraldehid dan dihidroksi aseton fosfat (DHAP).

Apabila enzim aldolase berkurang, keadaannya disebut “hereditary fructose intolerance”.

Gliseraldehid akan mengalami fosforilasi oleh enzim triokinase menjadi gliseraldehid 3P.

Postperandial, akan terbentuk F1,6BP → F 6P → G 6P → Glikogen.

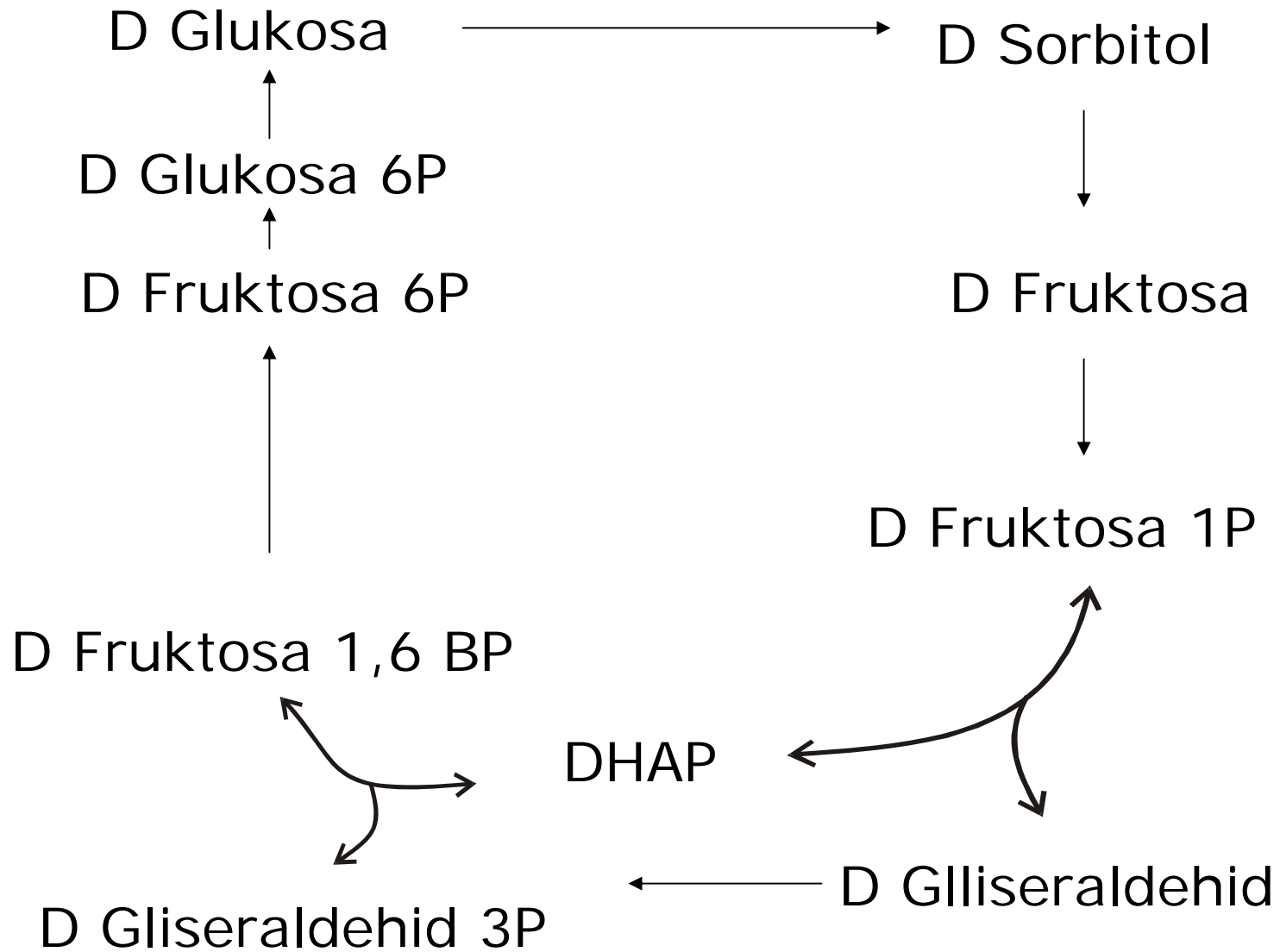
→ Dalam usus akan diubah menjadi glukosa.

Pada penderita DM, kadar glukosa darah yang tinggi → lensa mata.

Dalam lensa G → sorbitol.

Sorbitol tidak bisa menembus membran lensa, mempercepat terjadinya katarak.

Sorbitol dapat diubah menjadi fruktosa.

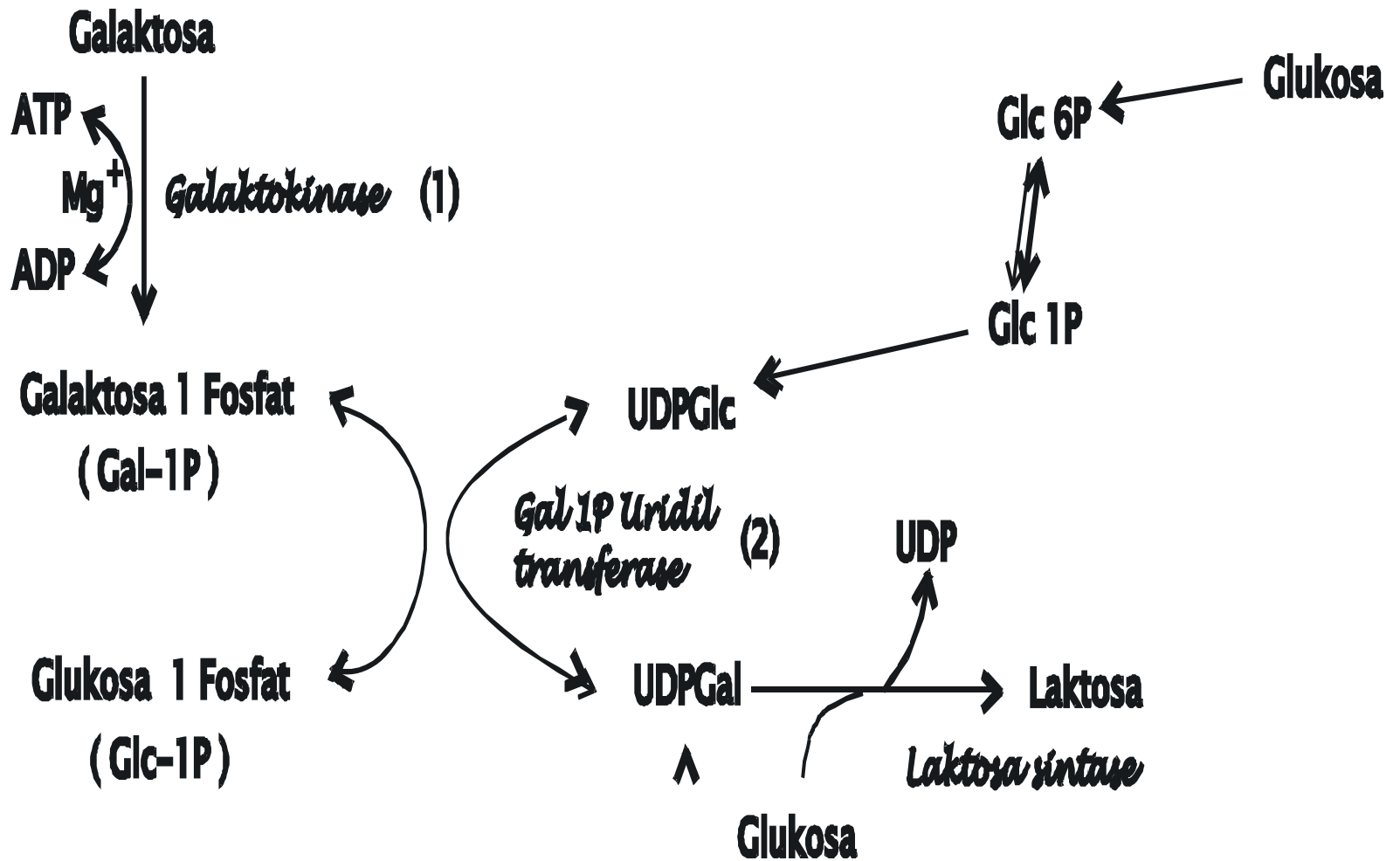


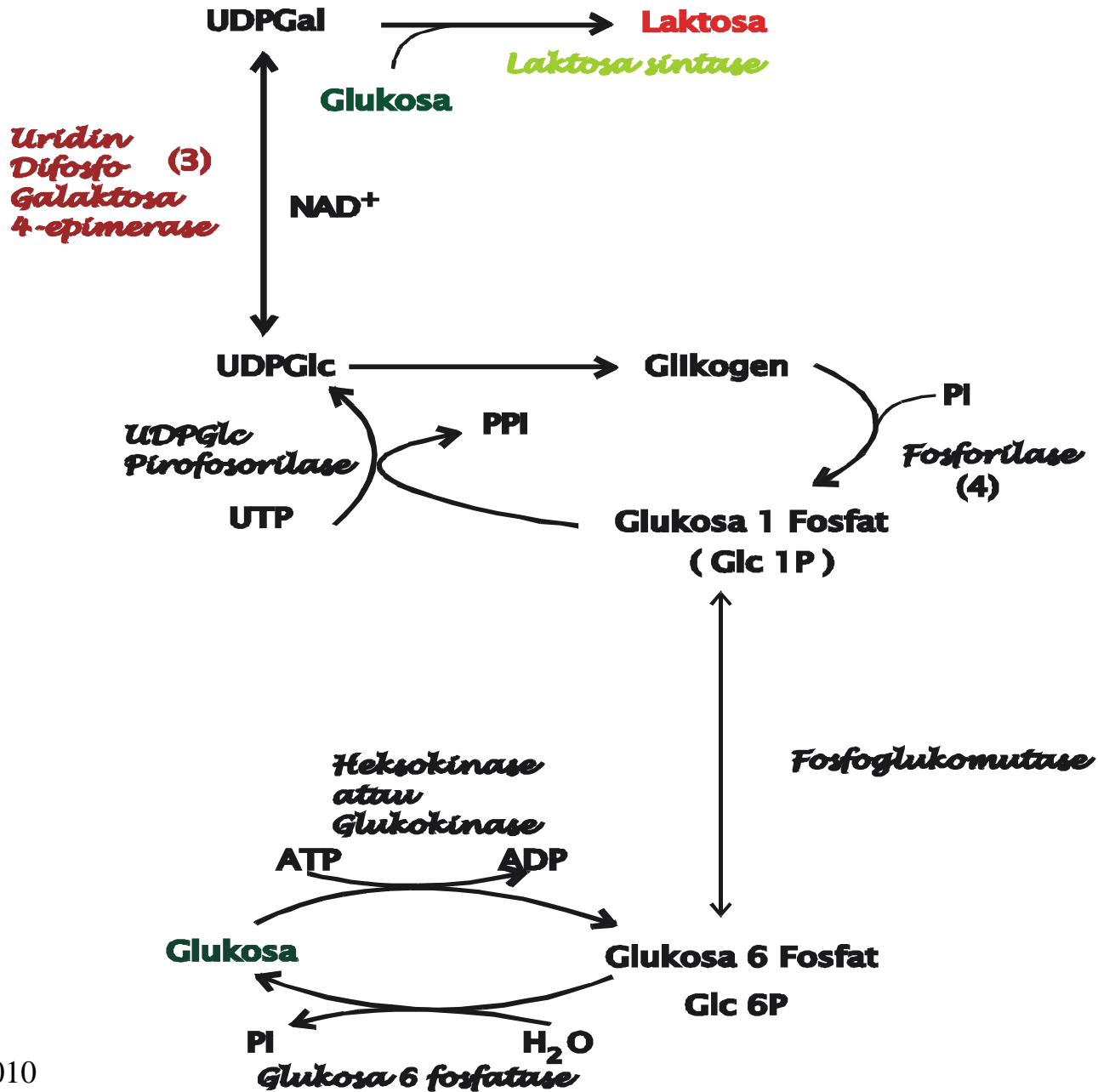
SORBITOL

- Per oral, tidak diserap oleh usus kita.
- Akan dimetabolisme oleh bakteri.
- Akan terbentuk gas (H_2), asam rantai pendek (asam asetat), semuanya ini akan meningkatkan gerakan peristalsis.
- Ditambahkan pada preparat Fe untuk mencegah obstipasi.
- Apabila berlebihan → kram perut.

GALAKTOSA

- Didapat dari pemecahan laktosa oleh laktase usus.
- Dulu dipakai sebagai tes fungsi hepar.
- Kelainan metabolisme dapat menimbulkan katarak (galaktitol meningkat dalam lensa) kelainan hepar bahkan dapat mengganggu fungsi otak

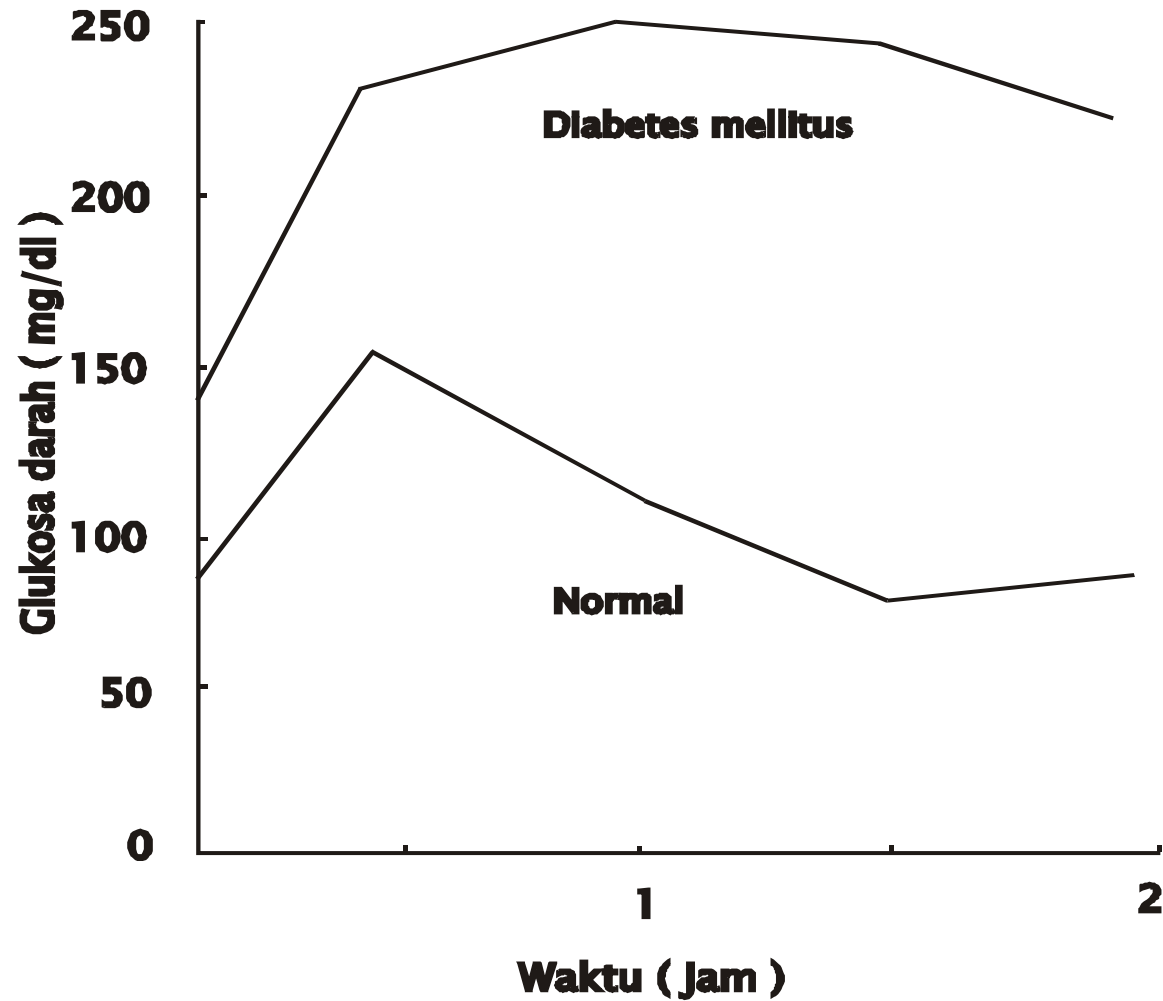




TOLERANSI KARBOHIDRAT

- Adalah kemampuan tubuh untuk memakai glukosa. Diabetes Mellitus menurunkannya kemampuan ini.
- Kadar glukosa darah normal 50 – 100 mg perdesi liter (50/18 – 100/18 mmol/dl)
- GTT (glukosa toleransi tes).

Makanan sebelum tes. Penderita tidak fibrin tidak dlm keadaan stres. Loading glukosa 7,5 g per Kg berat badan



Gambar: Glukosa toleransi tes.

Kurva normal berada di bawah 200 mg/100 ml pada satu jam dan di bawah 150 mg/100 ml dua jam setelah pemberian glukosa.

Adapula yang berpendapat bahwa kurva normal berada di bawah 160 mg/100 ml satu jam dan 120 mg/100 ml dua jam setelah pemberian glukosa.

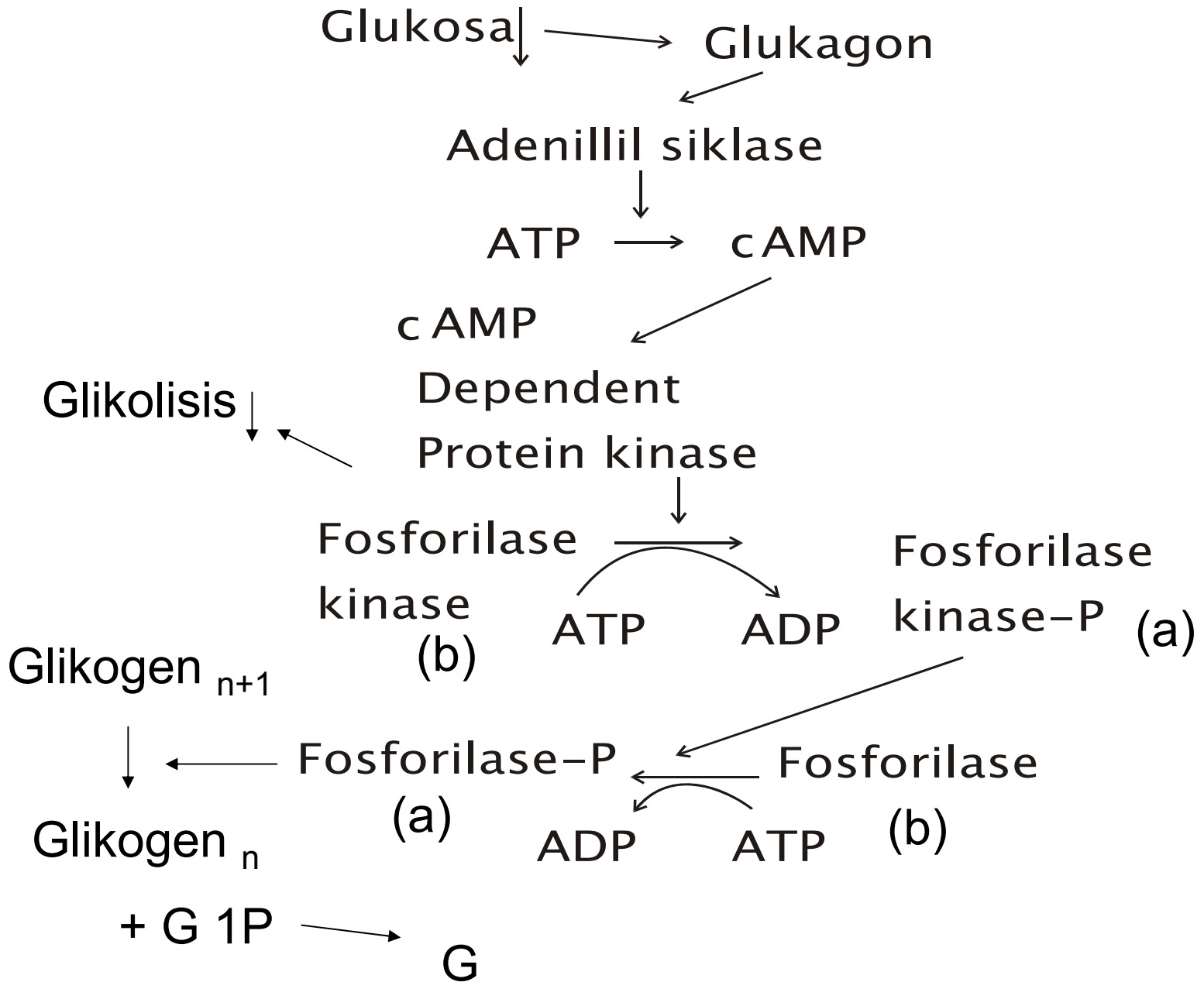
KADAR GLUKOSA DARAH

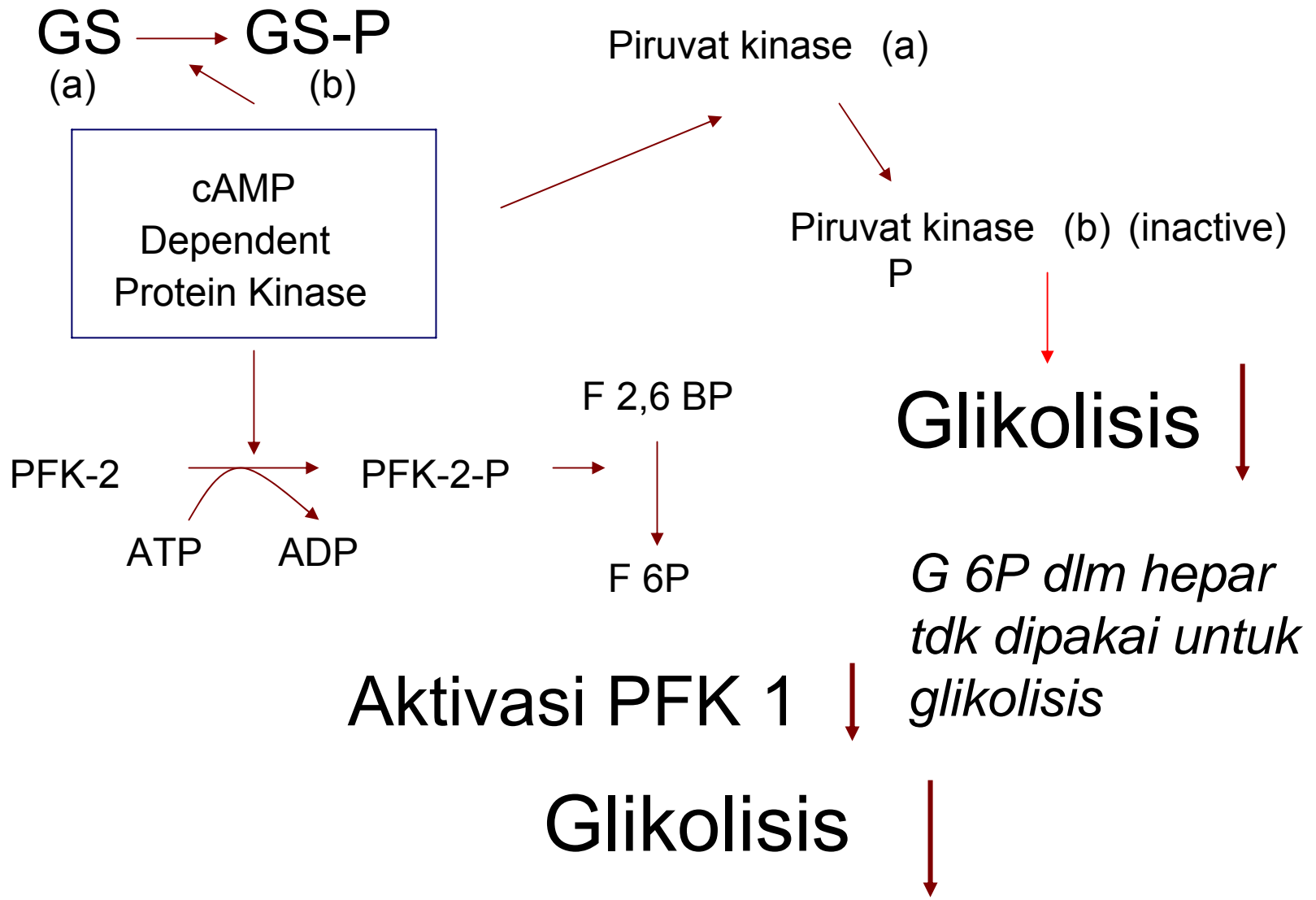
Sumber :

- Makanan
- Glukoneogenesis
- Glikogenolisis

Hepar mempertahankan glukosa dengan glikogenolisis dan glukoneogenesis, dibawah kontrol hormonal (glukagon atau kalau turunnya drastis → epinefrin)

Apabila glukosa darah ↓ glukagon dilepas pankreas, glukagon akan mengaktifkan adenilil siklase, enzim ini akan mengkatalisis pembentukan cAMP dari ATP, cAMP akan mengaktifkan cAMP dependent protein kinase, yang selanjutnya akan mengubah fosforilase kinase b → a (dengan fosforilasi membutuhkan ATP). Fosforilase kinase a akan mengaktifkan fosforilase (fosforilase → fosforilase-P). Selanjutnya fosforilase yang aktif memecah glikogen menghasilkan G 1P. Bersama dgn enzim glukans-transferase dan debranching enzim glikogen akan dipecah semuanya. G 1P → G 6P → G → peredaran darah.





Hormon lainnya (selain glukagon dan epinefrin) yg mempengaruhi kadar glukosa darah :

- insulin

- GH

- ACTH

- kortisol

- tiroid

INSULIN

- Disekresi dalam keadaan tdk aktif
- Proinsulin \rightarrow insulin + C peptide
- C peptide lebih mudah diukur
- Yang merangsang sekresi insulin :
glukosa, asam amino, asam lemak bebas,
"keton bodies", glukagon, sekretin dan
tolbutamid.
- Yang menghambat : epinefrin
- G \rightarrow sel kecuali : hepar, eritrosit dan sel
neuron

Growth Hormon:

Growth Hormon dapat mempengaruhi kadar glukosa darah dengan cara mengaktifkan Hormon Sensitive Lipase. Asam lemak yang dihasilkan, serta derivatnya (asetil-KoA dan senyawa keton) menyebabkan terhambatnya pemakaian glukosa oleh jaringan perifer

ACTH (Adreno Cortico Tropic Hormon)

- Dapat mempengaruhi metabolisme karbohidrat sama dengan GH
- Dapat meningkatkan glukoneogenesis

Kortisol : dapat meningkatkan glukoneogenesis

Peran ginjal

- Sebagai “safety clap” apabila kadar glukosa darah tinggi, sebagian akan dikeluarkan melalui ginjal (renal threshold)
- Renal threshold :170 - 180 mg/ dl.
- Terjadi glukosuria
- Kemampuan reabsorpsi tubulus
350 mg/ menit

KEGUNAAN DALAM BIDANG BIOMEDIS

- Metabolisme normal: kelaparan yang tidak berkepanjangan, olah raga, kehamilan dan menyusui
- Metabolisme abnormal : kekurangan bahan makanan tertentu , demikian pula kekurangan enzim atau karena sekresi hormon yang tidak normal. Contoh yang paling menarik untuk dikaji adalah penyakit diabetes mellitus.

Glikolisis : enzim piruvat kinase → hemolitik anemia.

tumor yang ganas → asam laktat ↑

jantung tidak bisa anerobik

Oksidasi asam piruvat : kekurangan vit, B1
→ beri₂

Glikogen : kelainan penimbunan I → VIII

HMP Shunt : G6PD defisiensi → hemolisis

Fruktosa : Essensial Fruktosuria, “hereditery”
fruktosa intoleran

Sorbitol : ↑ peristalsis

Diabetes Mellitus : ↓ pemakaian glukosa

Hemolisis dapat disebabkan defisiensi enzim berikut:

PFK-1 (fosfofrukto kinase-1)

piruvat kinase

G6PD (glukose 6 fosfat dehidrogenase)

Tinggi diet fruktose atau infuse fruktose dapat menyebabkan:

↓ fosfat inorganik (P_i)

→ ↓ sintesis ATP

→ berkurangnya hambatan sintesis purin oleh ATP

→ ↑ Uric acid (asam urat)