



## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Diabetes Mellitus (DM) merupakan penyakit yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah akibat berkurangnya kualitas insulin, sekresi insulin atau keduanya (Munadi, 2008). Penderita diabetes semakin meningkat prevalensinya dari tahun ke tahun. Diabetes mellitus menyebabkan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein terganggu karena kurangnya respons terhadap insulin. Insulin memfasilitasi masuknya glukosa pada jaringan otot. Efek penting insulin pada otot adalah hormon ini mempermudah difusi glukosa mengikuti gradien konsentrasinya dari darah ke dalam sel (McArdle, 2010). Proses itu terjadi karena pengaruh jumlah pengangkut glukosa (*glucose transporter/GLUT*) di membran sel. *GLUT* yang memfasilitasi transportasi glukosa antara lain adalah *GLUT-4* dan *GLUT-1* (Wood *et al.*, 2003).

Konsentrasi glukosa darah pada individu normal dapat terkontrol sesuai batas normal, yaitu antara 80-90 mg/100 ml darah pada kondisi puasa di pagi hari sebelum makan. Konsentrasi glukosa darah meningkat hingga 120-140 mg/ 100 ml darah selama satu jam setelah makan (*post prandial*), namun sistem umpan balik dapat segera mengembalikan konsentrasi glukosa pada rentang normal, yaitu dua jam setelah terjadi absorpsi karbohidrat. Proses normal kontrol glukosa darah di atas tidak lepas dari peran hormon insulin yang memfasilitasi transportasi glukosa ke dalam sel.

Proses ini tidak dapat berjalan dengan baik pada penderita DM sehingga terjadi peningkatan kadar glukosa darah dan menghambat metabolisme glukosa, baik oleh sel maupun penyimpanannya menjadi glikogen (Guyton, 2007).

Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2 mengalami gangguan translokasi dan ekspresi *GLUT-4* akibat resistensi insulin. Menurut Koivisto (1991), pendekatan melalui terapi insulin *GLUT-4* hanya memberikan efek singkat dan penderita tetap mengalami hiperglikemia. Resistensi insulin pada DM menghambat respon otot terhadap stimulasi insulin, namun otot tetap mampu merespon stimulasi kontraksi (Alessio, 2006). Resistensi insulin mengakibatkan penurunan ekspresi *GLUT-1* otot diabetes yang menyebabkan fasilitasi ambilan glukosa terganggu, kadar glukosa darah meningkat tinggi (hiperglikemia) pada kondisi basal (Ciaraldi *et al.*, 2005). Penderita DM membutuhkan bantuan independen-insulin berupa latihan fisik melalui stimulasi kontraksi untuk meningkatkan respon tubuh terhadap insulin. Respon tersebut terjadi dikarenakan meningkatnya jumlah transporter pada membran sel otot sehingga glukosa dapat masuk ke dalam sel-sel otot dengan cepat (Esteghamati *et al.*, 2008).

Latihan aerobik telah dianjurkan sebagai latihan yang dapat meningkatkan kontrol glukosa, meskipun ada literatur yang mendukung manfaat dari latihan resistensi sebagai komponen menguntungkan dalam pengelolaan DM (Dunstan, 2002). Manfaat dari latihan resistensi berupa kontraksi eksentrik tidak terbatas pada peningkatan kontrol glukosa tetapi juga mencakup pemeliharaan dan peningkatan kekuatan, daya tahan otot, dan *power*.

Latihan eksentrik merupakan salah satu model latihan berdasarkan jenis kontraksi otot. Tipe kerja eksentrik adalah tipe kerja otot dimana kedua ujung/perlekatan otot (origo dan insersio) saling menjauhi dalam artian otot lebih memanjang (Bubbico, 2010). Penelitian yang dilakukan oleh Marcus bahwa latihan eksentrik dapat meningkatkan jaringan otot dan menguntungkan penderita DM daripada menggunakan latihan aerobik saja (Marcus *et al.*, 2008).

Kondisi stres otot akibat kontraksi pada latihan eksentrik menyebabkan pemanjangan sarkomer pada sel otot yang memicu aktivasi protein *p38 MAPK* (*Mitogen Activated Protein Kinase*) di dalam sel yang merupakan protein stres. Aktivasi *p38 MAPK* merangsang translokasi dan ekspresi *GLUT-1* (transporter glukosa tipe 1) ke permukaan membran sel, sehingga *GLUT-1* juga dapat membantu memfasilitasi glukosa masuk ke dalam sel (Xi, 2001). Pelepasan  $Ca^{2+}$  akibat kontraksi otot dan kondisi stres pada otot dapat berperan dalam transportasi glukosa sel otot (Rose, 2005).

*Streptozotocin* (STZ) diperoleh dari *Streptomyces achromogenes* yang dapat digunakan untuk menginduksi baik DM tipe 1 maupun tipe 2 pada hewan uji. Aksi STZ intraseluler menghasikan perubahan DNA sel  $\beta$  pankreas sehingga mengakibatkan kerusakan pada sel  $\beta$  pankreas (Nugroho, 2010). Induksi STZ menyebabkan terjadinya penghambatan sekresi dan sintesis insulin sehingga glukosa tidak bisa masuk ke dalam otot dan kadar glukosa dalam darah tinggi (hiperglikemia). Berdasarkan uraian di atas, perlu diteliti pengaruh latihan eksentrik terhadap peningkatan ekspresi *GLUT-1* pada otot gastrocnemius mencit DM yang diinduksi dengan *streptozotocin* sehingga dapat membantu ambilan glukosa darah oleh otot.

## 1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah latihan eksentrik dapat meningkatkan ekspresi *GLUT-1* pada otot gastrocnemius mencit (*Mus musculus*) yang dibuat DM dengan induksi *STZ*?
2. Apakah ekspresi *GLUT-1* pada otot gastrocnemius mencit DM (dengan induksi *STZ*) dengan pemberian latihan eksentrik lebih banyak daripada mencit DM (dengan induksi *STZ*) tanpa pemberian latihan eksentrik?

## 1.3 Tujuan

### 1.3.1 Tujuan umum

Mengetahui pengaruh latihan eksentrik terhadap peningkatan ekspresi *GLUT-1* pada otot gastrocnemius mencit yang dibuat DM dengan induksi *STZ*.

### 1.3.2 Tujuan khusus

1. Membuktikan peningkatan ekspresi *GLUT-1* pada otot gastrocnemius mencit DM (dengan induksi *STZ*) setelah melakukan latihan eksentrik.
2. Membuktikan ekspresi *GLUT-1* pada otot gastrocnemius mencit DM (dengan induksi *STZ*) dengan pemberian latihan eksentrik lebih banyak daripada mencit DM (dengan induksi *STZ*) tanpa pemberian latihan eksentrik.

## 1.4 Manfaat

### 1.4.1 Manfaat akademik

Hasil penelitian ini dapat memberikan informasi ilmiah tentang pengaruh latihan eksentrik terhadap translokasi dan ekspresi *GLUT-1* otot gastrocnemius pada mencit DM.

#### **1.4.2 Manfaat praktis**

Latihan eksentrik dapat digunakan sebagai dasar untuk meningkatkan ekspresi *GLUT-1* sehingga dapat menurunkan kadar glukosa darah pada penderita DM, yaitu pada manusia.