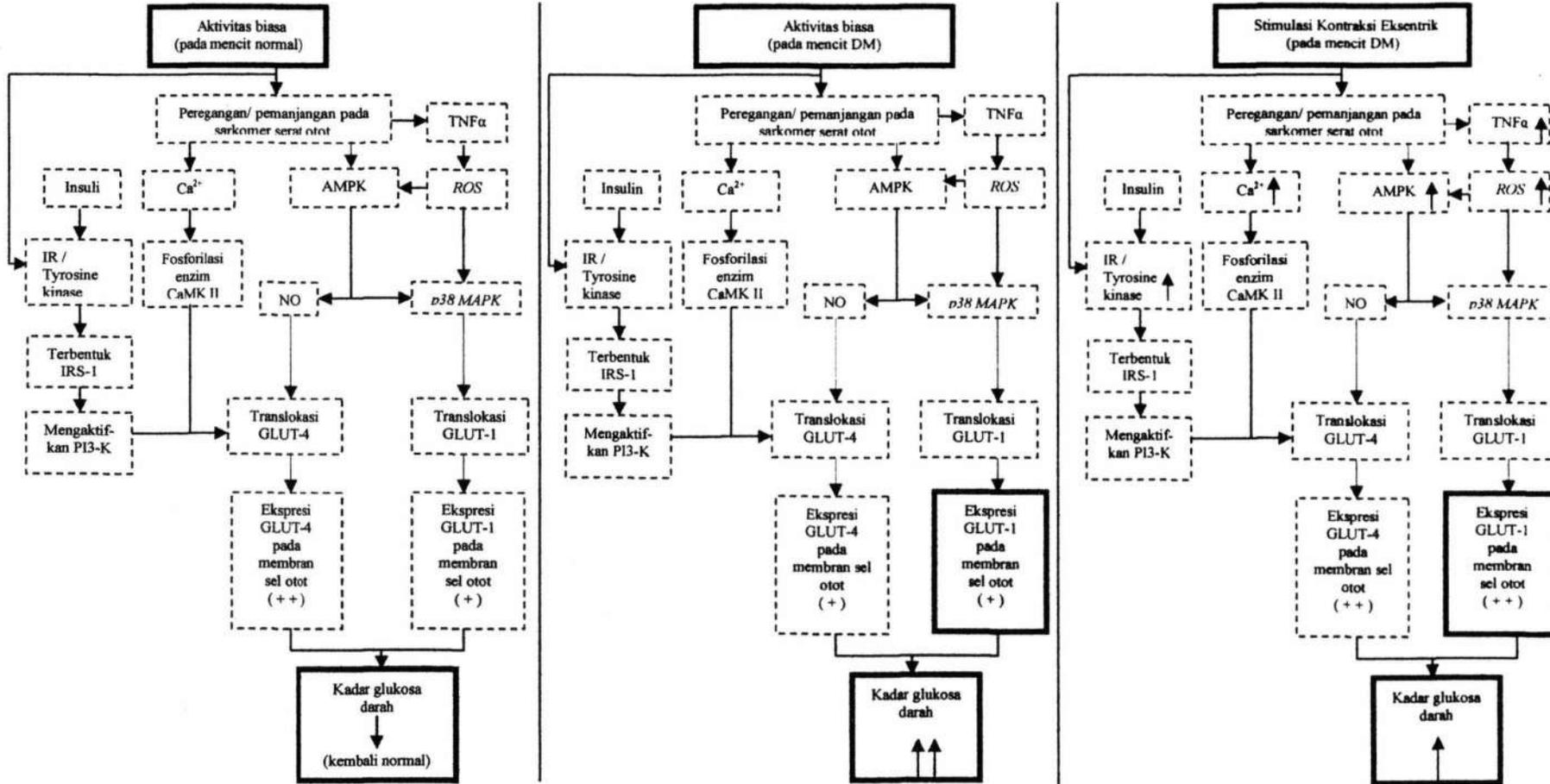


3.1 Kerangka Konseptual

3.1.1 Bagan



Gambar 3.1: Bagan pengaruh latihan eksentrik terhadap ekspresi GLUT-1 pada otot gastrocnemius mencit diabetes mellitus yang diinduksi streptozotocin

Catatan : : diteliti
 + : jumlah GLUT-1 yang positif terekspresi pada membran sel
 ↑ : kadar glukosa tinggi
 ↓ : kadar glukosa turun (kembali normal)

3.1.2 Penjelasan

Gambar 3.1 menjelaskan mekanisme kerja dari kontraksi otot eksentrik dalam membantu merangsang translokasi dan ekspresi *GLUT-4* dan *GLUT-1* untuk memfasilitasi masuknya glukosa ke dalam sel otot. Induksi *streptozotocin* menyebabkan terjadinya defisiensi fungsi insulin akibat fungsi pankreas terganggu menyebabkan translokasi *GLUT-4* dan *GLUT-1* ke permukaan membran sel terhambat, sehingga transportasi glukosa ke dalam sel juga ikut terhambat pada penyakit diabetes mellitus.

Bagan sebelah kiri menjelaskan mekanisme dari aktivitas biasa pada mencit normal. Kadar glukosa darah turun (kembali dalam keadaan normal) setelah aktivitas biasa karena pada mencit normal, *GLUT-4* yang berperan penting dalam memfasilitasi transportasi ambilan glukosa masuk ke dalam sel.

Pemanjangan sarkomer terjadi pada saat kontraksi eksentrik. Pemanjangan ini juga menyebabkan retikulum sarkoplasma teregang dan mengeluarkan substansi ion kalsium (Ca^{2+}). Pelepasan substansi ion kalsium yang terjadi ketika kontraksi eksentrik menyebabkan konsentrasi Ca^{2+} di dalam sitoplasma sel otot meningkat. Ion kalsium di dalam sitosol meningkat pada saat kontraksi otot, makin tinggi intensitas kontraksi makin banyak ion kalsium berada di sitosol (Effendi, 2012). Peningkatan konsentrasi Ca^{2+} di dalam plasma sel (sitosol) memicu fosforilasi enzim *CaMK II* (*calmodulin-dependent protein kinase II*), yaitu enzim yang memiliki peran penting dalam regulasi glukosa. Enzim *CaMK II* melepaskan ikatan Ca^{2+} pada *CaM*, sehingga Ca^{2+} menstimulasi translokasi dan ekspresi *GLUT-4* ke permukaan membran sel (Raney, 2008).

Stimulasi kontraksi menyebabkan aktivasi *AMPK* melalui meningkatnya *AMP* di sitosol. Peningkatan *AMP* dapat diakibatkan oleh aktifitas fisik (Deshmukh *et al.*, 2009). Pada otot rangka yang berkontraksi, *NO* meningkatkan ekspresi *GLUT-4* melalui mekanisme *AMPK* yang merangsang translokasi *GLUT-4* (Lira *et al.*, 2007).

Kontraksi menyebabkan peningkatan pembentukan radikal oksigen. Radikal oksigen juga dapat dibangkitkan dari dalam sel, melalui pelepasan superoksida oleh mitokondria. Pelepasan superoksida distimulasi oleh *TNF α* yang dilepaskan oleh otot sendiri (regulasi autokrin) (Zhan *et al.*, 2006). Pelepasan *TNF α* merupakan respon stres dari otot yang diregang (Heleda *et al.*, 2005). Superoksida dan hidrogen peroksida memicu respon stres oksidatif otot yang digerakan melalui sinyal *p38 MAPK*.

p38 MAPK merupakan bagian dari sinyal stres yang dibangkitkan melalui stimulasi fisik pada otot (Chambers *et al.*, 2009). Aktivasi *p38 MAPK* merangsang translokasi dan ekspresi *GLUT-1* ke permukaan membran sel, sehingga *GLUT-1* juga dapat membantu memfasilitasi glukosa masuk ke dalam sel (Xi, 2001). Kontraksi eksentrik ini akan memberikan stimulasi pada transporter glukosa pada sel otot, sehingga dapat meningkatkan ambilan glukosa otot.

3.2 Hipotesis

1. Peningkatan ekspresi *GLUT-1* pada otot gastrocnemius mencit DM setelah melakukan latihan eksentrik
2. Ekspresi *GLUT-1* pada otot gastrocnemius antara mencit DM setelah pemberian latihan eksentrik lebih banyak daripada mencit DM tanpa pemberian latihan eksentrik.