

BAB 6

PEMBAHASAN

Bab ini akan diuraikan pembahasan dari hasil penelitian tentang pengaruh pemberian model latihan eksentrik terhadap *GLUT-1* pada otot gastrocnemius mencit diabetes mellitus yang diinduksi *streptozotocin* untuk mencari alternatif jawaban terhadap masalah penelitian. Pembahasan yang disajikan meliputi bahasan kadar glukosa darah mencit dan jumlah *GLUT-1*.

Penyuntikan *streptozotocin* (STZ) dosis tinggi pada mencit K1 dan K2 memberikan efek DM. STZ menembus sel β Langerhans melalui transporter glukosa *GLUT-2*. Aksi STZ intraseluler menghasikan perubahan DNA sel β pankreas sehingga mengakibatkan kerusakan pada sel β pankreas (Nugroho, 2010). STZ menghambat siklus Krebs dan menurunkan konsumsi oksigen mitokondria. Produksi ATP mitokondria yang terbatas selanjutnya mengakibatkan pengurangan secara drastis nukleotida sel β pankreas. Kerusakan DNA akibat STZ dapat mengaktifasi poli ADP-ribosilasi yang kemudian mengakibatkan penekanan NAD^+ seluler, selanjutnya penurunan jumlah ATP, dan akhirnya terjadi penghambatan sekresi dan sintesis insulin (Szkudelski, 2001). Proses kerusakan pankreas ini terjadi pada mencit K1 (DM) dan K2 (DM+Eksentrik). Hasil pada Tabel 5.1 menunjukkan terdapat kenaikan kadar glukosa darah (>200 mg/dl), dapat dikatakan sel β pankreas terjadi

kerusakan akibat induksi STZ. Data setelah induksi STZ memiliki rata-rata kadar glukosa yang berbeda antar kelompok. Hasil analisis deskriptif GDP glukosa darah puasa mencit K1 dan K2 pasca-induksi STZ 2x24 jam ditemukan bahwa rata-rata kadar glukosa darah mengalami kenaikan menjadi $(240,11 \pm 97,59)$ dan $(357,0 \pm 139,01)$ (hiperglikemia). Kadar glukosa darah *post prandial* pada K1 dan K2 terjadi peningkatan $(366,00 \pm 131,12)$ dan $(377,31 \pm 138,66)$. Hasil uji T berpasangan pada tabel 5.4 dan gambar 5.1 didapatkan tidak ada perbedaan ($p=0,092$) antara peningkatan glukosa darah antara GDP dengan GDPP pada K2, sedangkan pada kelompok DM terdapat perbedaan ($p=0,001$) peningkatan glukosa darah antara GDP dengan GDP.

Pemberian glukosa oral pada mencit akan mengakibatkan kadar glukosa dalam darah akan meningkat. Kadar glukosa darah mencit akan turun jika mencit dalam kondisi fisiologis, yaitu jika insulin dari organ pankreas dan reseptor insulin pada sel tubuh bekerja dengan baik dalam metabolisme glukosa. Faktor-faktor yang dapat mempengaruhi peningkatan atau penurunan kadar glukosa darah mencit antara lain adalah aktivitas mencit, usia mencit, kerja hormon, dan faktor genetik (Guyton, 2007).

Hasil analisis data dengan perbandingan rata-rata delta glukosa darah (dGD) menunjukkan perbedaan yang bermakna antara kelompok DM dengan kelompok DM+Eksentrik ($p=0,001$). Hasil ini menjelaskan bahwa terdapat perbedaan kadar glukosa darah antara mencit DM yang tidak diberi latihan eksentrik dengan mencit

DM yang diberi latihan eksentrik. Hasil analisis data tersebut juga menunjukkan bahwa rata-rata kadar glukosa darah mencit kelompok DM lebih tinggi daripada kelompok DM+Eksentrik.

Data di atas dapat diartikan bahwa latihan eksentrik dapat memberikan efek penurunan kadar glukosa darah pada mencit. Kontraksi eksentrik erat hubungannya dengan metabolisme otot dan pelepasan ion Ca^{2+} dari retikulum sarkoplasma. Ketika terjadi kontraksi eksentrik, jembatan silang miosin melekat dan protein aktin saling menjauh sehingga terjadi pemanjangan sarkomer. Pemanjangan ini juga menyebabkan retikulum sarkoplasma teregang dan mengeluarkan substansi ion kalsium. Pemanjangan ini juga menghasilkan tegangan pada sarkomer yang melibatkan protein aktin dan miosin (Bubbico, 2010). Kedua proses fisiologi kontraksi eksentrik ini yang akan memberikan stimulasi pada transporter glukosa fasilitatif sel otot, sehingga dapat meningkatkan ambilan glukosa darah otot.

Kontraksi otot mengaktifkan *LKBI* yang menjadi prekursor utama aktifitas *AMPK* otot. *AMPK* merupakan protein kinase yang menggerakkan ambilan glukosa melalui fasilitasi *GLUT-4*. *AMPK* memfosforilasi AS160 pada residu yang berbeda dengan fosforilasi yang dilakukan oleh sinyal transduksi insulin (Alessio, 2006). Stimulasi kontraksi menyebabkan aktifasi *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 tranlokasi *GLUT-4* (Lira *et al.*, 2007).

Latihan dengan kontraksi otot menyebabkan pelepasan Ca^{2+} dari retikulum sarkoplasma (Rose, 2005). Pelepasan substansi ion kalsium yang terjadi ketika kontraksi eksentrik menyebabkan konsentrasi Ca^{2+} di dalam sitoplasma sel otot meningkat. 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 *GLUT-4* ke permukaan membran sel (Rose, 2005; Raney, 2008). Mekanisme selain jalur Ca^{2+} , kontraksi juga berpengaruh pada aktivasi protein di dalam sel, yaitu *p38 MAPK*.

Data *GLUT-1* memiliki rata-rata yang berbeda antar kelompok. Hasil analisis data rata-rata jumlah sel yang positif mengekspresikan *GLUT-1* pada otot gastrocnemius mencit DM sebesar $1,88/\mu m^2$ ($SD=0,20$), sedangkan DM+Eksentrik mempunyai hasil analisis data rata-rata jumlah sel yang positif mengekspresikan *GLUT-1* pada otot gastrocnemius mencit K2 sebesar $3,04/\mu m^2$ ($SD=0,68$). Hasil uji beda antar kedua kelompok tersebut mempunyai nilai $p=0,001$ yang menunjukkan terdapat perbedaan yang bermakna ($p<0,05$).

Hasil analisa ini sesuai dengan teori bahwa 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*.

Latihan dapat menginduksi ekspresi protein *TNF* yang dapat memfasilitasi masuk glukosa ke dalam sel otot. Latihan menyebabkan ekspresi *TNF α* berlebih dalam jaringan otot. *TNF α* di satu sisi dapat dihubungkan resistensi insulin, namun secara paralel dapat memfasilitasi masuk glukosa ke dalam sel otot melalui mekanisme *signaling* insulin (Heleda *et al.*, 2005). Mekanisme ini meliputi ekspresi *GLUT-1*, yang dapat dihubungkan dengan faktor-faktor lain seperti menghubungkan *MAPK* atau *NO*, yang pada akhirnya memfasilitasi penyerapan glukosa oleh jaringan otot. Mekanisme ini, kemungkinan dapat mempertahankan kadar glukosa darah normal setelah latihan meskipun keadaan resistensi insulin.

Penelitian Chambers *et al.* (2009) mengungkapkan bahwa *ROS* (*Reactive Oxygen Species*) adalah oksidan dominan bertanggung jawab untuk penyerapan glukosa pada otot yang diregang. Penelitian tersebut menunjukkan bahwa *ROS* pada umumnya memediasi respon regangan. Namun, ada kemungkinan bahwa *NO* mungkin juga memediasi respon penyerapan glukosa melalui independen-insulin.

Kondisi stres pada sel otot akibat kontraksi eksentrik akan memicu aktivasi protein stres pada sel otot. Salah satu protein stres yang teraktivasi dari kondisi stres metabolik pada sel otot adalah protein stres *p38 MAPK* (*p38 Mitogen Activated Protein Kinase*). *p38 MAPK* merupakan bagian dari sinyal stres oksidatif yang dibangkitkan melalui stimulasi fisik pada otot (Chambers *et al.*, 2009). Aktivasi *p38*

MAPK merangsang ekspresi dan translokasi *GLUT-1* ke permukaan membran sel, sehingga *GLUT-1* juga dapat memfasilitasi glukosa masuk ke dalam sel (Xi, 2001). Peneliti berpendapat bahwa beban mekanis pada latihan eksentrik dapat meningkatkan *ROS* pada otot yang pada gilirannya merangsang aktivitas protein kinase dan mengakibatkan peningkatan penyerapan glukosa. Inilah sebabnya, latihan eksentrik dapat meningkatkan aktivasi *p38 MAPK* sehingga *GLUT-1* yang ada di dalam sel terekspresi ke membran sel otot. Kondisi tersebut terjadi pada kelompok DM dan kelompok DM+Eksentrik pada penelitian ini. Kelompok DM dengan perlakuan aktivitas biasa jumlah *GLUT-1* yang terekspresi pada membran lebih sedikit daripada kelompok DM+Eksentrik yang diberi perlakuan latihan eksentrik. Semakin otot teregang secara eksentrik, *GLUT-1* yang dihasilkan semakin banyak jumlahnya pada membran sel.

Penelitian *in vitro* yang dilakukan Kinandita (2012), menghasilkan jumlah ekspresi yang berbeda-beda antara perlakuan kontraksi dengan perlakuan peregangan. Penelitian yang digunakan adalah otot diregang dan dikontraksikan dengan beban. Hasil penelitian peneliti ini sama-sama meningkatkan ekspresi *GLUT-1*. Otot pada keadaan *in vitro* dengan pemberian stimulasi regangan tidak dapat menimbulkan refleksi kontraksi otot karena pengaruh sistem saraf telah dihilangkan. Otot pada keadaan *in vivo* akan memberikan respon terhadap rangsangan regangan dengan refleksi kontraksi sebagai mekanisme pertahanan diri agar tidak terjadi kerusakan otot dan kemudian akan terjadi ambilan glukosa otot. Peningkatan ekspresi *GLUT-1* pada

kelompok perlakuan kontraksi lebih tinggi dibandingkan kelompok perlakuan peregangan (Kinandita, 2012). Peneliti berpendapat bahwa saat kontraksi pada latihan eksentrik, peningkatan *ROS* terjadi sehingga memicu fosforilasi *p38 MAPK* yang merangsang ekspresi *GLUT-1* dari dalam sel ke membran sel.

Hasil penelitian dan teori yang telah dipaparkan di atas, peneliti berpendapat bahwa latihan eksentrik memiliki potensi untuk menjadi terapi bagi penderita DM. Terapi tersebut diharapkan dapat berupa program latihan bagi penderita agar kadar glukosa darah yang tinggi bisa dikendalikan, disamping menjaga pola makan dan pola hidup sehari-hari. Berbagai macam model latihan eksentrik dapat dilakukan menggunakan kontraksi eksentrik, contohnya angkat *barbell*, *dumbbell*, dll. Model latihan eksentrik pada penelitian ini menggunakan treadmill dengan sudut kemiringan. Namun perlu diketahui, kontraksi yang ekstrim dan berlebihan juga dapat menimbulkan kerusakan otot. Semua jenis kontraksi otot dapat menyebabkan *DOMS* (*delayed onset muscle soreness*), tidak terkecuali kontraksi eksentrik. Dosis pemberian latihan harus diperhatikan kegunaannya agar sel otot tidak mengalami kerusakan yang parah. Sudut kemiringan pada latihan eksentrik yang sesuai akan membantu meningkatkan ekspresi *GLUT-1*. Sudut kemiringan yang terlalu besar dan dilakukan berulang-ulang akan menyebabkan penggunaan protein dalam sel berlebih yang mengakibatkan kerusakan sel otot.