

SKRIPSI

**PENGARUH PEMBERIAN MODEL LATIHAN KONSENTRIK
TERHADAP KADAR GLUKOSA DARAH PADA MENCIT (*Mus musculus*)
DIABETES MELLITUS**

PENELITIAN TRUE EXPERIMENTAL



**Oleh :
ITA WAHYU PURNAMASARI
NIM : 010810667B**

**PROGRAM STUDI ILMU KEPERAWATAN
FAKULTAS KEPERAWATAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2012**

SKRIPSI

**PENGARUH PEMBERIAN MODEL LATIHAN KONSENTRIK
TERHADAP KADAR GLUKOSA DARAH PADA MENCIT (*Mus musculus*)
DIABETES MELLITUS**

PENELITIAN TRUE EXPERIMENTAL

Untuk Memperoleh Gelar Sarjana Keperawatan (S.Kep)
dalam Program Studi Ilmu Keperawatan
pada Program Studi Ilmu Keperawatan Fakultas Keperawatan UNAIR



Oleh :
ITA WAHYU PURNAMASARI
NIM : 010810667B

**PROGRAM STUDI ILMU KEPERAWATAN
FAKULTAS KEPERAWATAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2012**

LEMBAR PERNYATAAN

Saya bersumpah bahwa skripsi ini adalah hasil karya sendiri dan belum pernah dikumpulkan oleh orang lain yang memperoleh gelar dari berbagai jenjang pendidikan di Perguruan Tinggi manapun

Surabaya, 19 Juli 2012

yang menyatakan

Ita Wahyu Purnamasari
NIM 010810667B

SKRIPSI
PENGARUH PEMBERIAN MODEL LATIHAN KONSENTRIK
TERHADAP KADAR GLUKOSA DARAH PADA MENCIT (*Mus musculus*)
DIABETES MELLITUS

Oleh:
Ita Wahyu Purnamasari
NIM. 010810667B

SKRIPSI INI TELAH DISETUJI
TANGGAL 19 JULI 2012

Oleh
Pembimbing Ketua

Harmayetty, S. Kp., M. Kes
NIP. 197004102000122001

Pembimbing

Ika Yuni Widyawati, M. Kep., Ns. Sp. Kep. MB
NIP. 197806052008122001

Mengetahui,
a.n Dekan
Wakil Dekan I

Mira Triharini, S.Kp, M.Kep
NIP. 197904242006042002

**LEMBAR PENETAPAN PANITIA PENGUJI
SKRIPSI
PENGARUH PEMBERIAN MODEL LATIHAN KONSENTRIK
TERHADAP KADAR GLUKOSA DARAH PADA MENCIT (*Mus musculus*)
DIABETES MELLITUS**

Oleh:
Ita Wahyu Purnamasari
NIM. 010810667B

Telah diuji
Pada tanggal 30 Juli 2012
PANITIA PENGUJI

Ketua : Dr. I Ketut Suidiana, Drs., M.Si ()

Anggota : 1. Harmayetty, S. Kp., M. Kes. ()

2. Ika Yuni Widyawati, M.Kep.,Ns.,Sp.Kep.MB()

Mengetahui,
a.n Dekan
Wakil Dekan I

Mira Triharini, S.Kp.,M.Kep
NIP. 197904242006042002

MOTTO

“Kesabaran dan ketekunan akan membawa
kita kedalam keberhasilan”

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji dan syukur kami panjatkan kehadirat Allah SWT, berkat rahmat dan bimbinganNya penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul **“PENGARUH PEMBERIAN MODEL LATIHAN KONSENTRIK TERHADAP KADAR GLUKOSA DARAH PADA MENCIT (*Mus musculus*) DIABETES MELLITUS”**. Skripsi ini merupakan salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Keperawatan (S.Kep) pada Program Studi Ilmu Keperawatan Fakultas Keperawatan Universitas Airlangga.

Bersama ini perkenankanlah saya mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya dengan hati yang tulus kepada:

1. Purwaningsih, S.Kp.,M.Kes, selaku Dekan Fakultas Keperawatan Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan dan dorongan kepada kami untuk menyelesaikan Program Studi Ilmu Keperawatan.
2. Mira Triharini, S.Kp.,M.Kep, selaku wakil Dekan I Fakultas Keperawatan Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan dan dorongan kepada kami untuk menyelesaikan Program Studi Ilmu Keperawatan.
3. Yulis Setiya Dewi, S. Kep., Ns., M. Ng selaku wakil Dekan II Fakultas Keperawatan Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan dan dorongan kepada kami untuk menyelesaikan Program Studi Ilmu Keperawatan.
4. Yuni Sufyanti Arief, S. Kp., M. Kes selaku wakil Dekan III Fakultas Keperawatan Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan dan

dorongan kepada kami untuk menyelesaikan Program Studi Ilmu Keperawatan.

5. Harmayetty, S.Kp.,M.Kes, selaku dosen pembimbing ketua yang telah meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan, arahan, dan dukungan dalam menyelesaikan skripsi ini.
6. Ika Yuni Widyawati, M.Kep.,Ns.Sp.Kep.MB, selaku dosen pembimbing yang telah membantu mengembangkan ide, memberikan koreksi, saran, dan dukungan semangat dalam menyelesaikan skripsi ini.
7. Abah dan ibu yang selalu mendo'akanku dalam setiap langkahku dan selalu memberikan dukungan baik dukungan materi maupun dukungan moral dan selalu memberikan nasihat agar belajar dengan tekun dan jangan putus asa dalam menggapai apa yang dicita-citakan.
8. Kakakku yang selalu memberikan do'a dan dukungan untuk terus berjuang dalam menyelesaikan skripsi ini.
9. dr. Bambang Purwanto M.Kes FK Unair selaku supervisor yang telah membimbing, mendukung, mengarahkan, dan membantu banyak hal dalam pelaksanaan penelitian ini.
10. Dr. I Ketut Sudiana, drs.M.Si dan Sriyono S.Kep.,Ns.,M.Kep.,Sp.KMB yang telah memberikan saran, bimbingan, dan pengetahuan kepada kami dalam penelitian ini.
11. Bapak Heri dan Mas Alfian, yang telah banyak membantu dalam pelaksanaan penelitian ini.
12. Pak Udin, Bu Anik, Bu Nur, Pak Hendi yang senantiasa ramah, sabar, dan istiqomah dalam melayani kebutuhan mahasiswa.

13. Seluruh dosen FKp Unair yang selama ini telah mengajar dan memberikan bimbingan kepada mahasiswa dengan baik.
14. Ibu Atika yang telah mengajar kami pengolahan dan cara menginterpretasikan statistik dalam penelitian.
15. Teman-teman seperjuangan, Nailiy, Sonia, Rizal, dan Vella yang selalu saling mengingatkan dan memberi semangat untuk tidak pantang menyerah serta saling mendo'akan.
16. Sahabatku yang selama ini tinggal satu atap dan menemani hari-hariku Mita, Mbak Nurul, Mbak Danar, Mbak Lina yang menjadi tempat berbagi senang dan susah bersama.
17. Sahabatku yang selalu kompak, Mita, Yuyun, Ernita, Meylan, Sintia, dan Nila.
18. Seluruh sahabat A8 yang selalu kompak dan sling mendukung.
19. Dr. Hayuris dan dr. Argarini FK Unair yang sangat baik hati memberikan pinjaman referensi-referensi untuk penelitian ini.

Semoga Allah SWT membalas budi baik semua pihak yang telah memberi kesempatan, dukungan dan bantuan dalam menyelesaikan skripsi ini. Semoga skripsi ini bermanfaat bagi semua pihak.

Surabaya, 19 Juli 2012

Penulis

ABSTRACT

THE EFFECT OF CONCENTRIC EXERCISE MODEL ON BLOOD GLUCOSE IN DIABETIC MICE (*Mus musculus*)

A True Experiment Study

By: Ita Wahyu Purnamasari

Some of recommended management for patient with Diabetes Mellitus is drug, diet, physical exercise, and counseling. Physical exercise is recommended for patient with Diabetes Mellitus (DM). Concentric exercise is exercise which is able to activate the translocation of *GLUT-4* on blood glucose levels in Diabetes Mellitus. The purpose of this study was to investigate the effect of concentric exercise to lower blood glucose in diabetic mice (*Mus musculus*).

This research was used a true experimental research, the random post test only control group design with simple random sampling. Sample research was mice (*Mus musculus*) male with body weight 20-25 grams. 27 male mice were divided into three groups, group one as control, group two as DM without treatment, and group three as treatment which is given concentric exercise (running up hill). Data were analyzed by using One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test and ANOVA with $0,05$.

The result of ANOVA Post Hoc test with LSD test is $p = 0,31$. This result show the different of blood glucose level among the diabetic control group and diabetic with treatment group. The results of ANOVA Post Hoc test with LSD for blood glucose level revealed $p=0,03$ for normal control group with diabetic control group. The results of ANOVA Post Hoc test with LSD for blood glucose level revealed $p=0,21$ for normal control group with diabetic with treatment group.

The results of this study can be considered as an alternative therapy for patients with Diabetes Mellitus. As a solution for the future, it is important to be produced to increase the frequency of concentric exercise decrease blood glucose levels. Therefore, it will be meaningful.

Keyword: Concentric exercise model, blood glucose levels, Diabetes Mellitus

DAFTAR ISI

Halaman Judul.....	i
Halaman Pernyataan.....	ii
Lembar persetujuan.....	iii
Lembar penetapan panitia penguji	iv
Motto.....	v
Ucapan terimakasih.....	vi
<i>Abstract</i>	ix
Daftar Isi.....	x
Daftar Tabel.....	xii
Daftar Gambar.....	xiii
Daftar Lampiran	xiv
Daftar singkatan	xv

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.4 Manfaat	5
1.4.1 Manfaat Teoritis	5
1.4.2 Manfaat Praktis	5

BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Konsep Diabetes Mellitus	6
2.1.1 Epidemiologi Diabetes Mellitus	6
2.1.2 Mekanisme Diabetes Mellitus	8
2.1.2.1 Anatomi dan fisiologi pankreas	8
2.1.2.2 Mekanisme kerja insulin.....	14
2.1.2.3 Patofisiologi Diabetes Mellitus	22
2.1.3 Penegakan diagnosa Diabetes Mellitus	27
2.1.4 Komplikasi Diabetes Mellitus	28
2.1.4.1 Komplikasi Akut.....	29
2.1.4.2 Komplikasi Kronis.....	31
2.1.5 Penatalaksanaan Diabetes Mellitus.....	32
2.2 Latihan Konsentrik.....	37
2.2.1 Latihan	37
2.2.2 Mekanisme otot konsentrik	37
2.2.2.1 Fisiologi kontraksi otot skeletal.....	38
2.2.2.2 Kontraksi otot konsentrik	41
2.2.3 Pengaruh latihan konsentrik terhadap penurunan kadar glukosa darah	43
2.3 Mencit (<i>Mus musculus</i>).....	45
2.3.1 Nutrisi yang dibutuhkan hewan coba	47
2.3.2 Batas pemberian perlakuan pada hewan coba	47
2.4 <i>Streptozotocin</i> (STZ).....	48

BAB 3	KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN	
3.1	Kerangka Konseptual	51
3.2	Hipotesis Penelitian	53
BAB 4	METODE PENELITIAN	
4.1	Desain Penelitian	54
4.2	Populasi, Besar Sampel dan Teknik Sampling	55
4.2.1	Populasi.....	55
4.2.2	Besar Sampel	55
4.2.3	Teknik Sampling.....	56
4.3	Variabel Penelitian	56
4.3.1	Klasifikasi variabel	56
4.4	Definisi Operasional	57
4.5	Alat dan bahan penelitian	58
4.5.1	Alat Penelitian.....	58
4.5.2	Bahan Penelitian.....	58
4.6	Instrumen Penelitian.....	59
4.7	Lokasi dan waktu penelitian.....	59
4.8	Prosedur pengambilan data	59
4.9	Kerangka Operasional.....	63
4.10	Teknik analisa data.....	64
4.11	Etika (<i>Ethical Clearence</i>).....	64
4.12	Keterbatasan.....	64
BAB 5	HASIL DAN PEMBAHASAN	
5.1	Hasil Penelitian	66
5.1.1	Hasil observasi berat badan dan kadar glukosa darah setelah perlakuan mencit kelompok 1 (kontrol)	66
5.1.2	Hasil observasi kadar glukosa darah setelah perlakuan pada mencit kelompok 2 (DM).....	67
5.1.3	Hasil observasi kadar glukosa darah setelah perlakuan pada mencit kelompok 3 (DM dan latihan konsentrik)	68
5.1.4	Hasil observasi kadar glukosa darah mencit antara kelompok 1, kelompok 2, dan kelompok 3.....	68
5.2	Pembahasan	70
BAB 6	KESIMPULAN DAN SARAN	
6.1	Kesimpulan	77
6.2	Saran	77
DAFTAR PUSTAKA	79

DAFTAR TABEL

		Hal
Tabel 2.1	Jenis transporter glukosa	20
Tabel 2.2	Transporter Glukosa.....	21
Tabel 2.3	Kadar glukosa darah sewaktu dan puasa.....	27
Tabel 2.4	Data biologi mencit	46
Tabel 2.5	Gambar hematologi mencit	46
Tabel 2.6	Karakteristik dan analisis urin mencit.....	47
Tabel 2.7	Nutrisi standar yang dibutuhkan oleh mencit	47
Tabel 2.8	Batas volume maksimum yang diberikan pada hewan coba....	48
Tabel 4.1	Definisi Operasional	57
Tabel 5.1	Hasil observasi kadar glukosa darah setelah perlakuan mencit kelompok 1 (kontrol)	66
Tabel 5.2	Hasil observasi kadar glukosa darah setelah perlakuan mencit kelompok 2 (DM)	67
Tabel 5.3	Hasil observasi kadar glukosa darah setelah perlakuan mencit kelompok 3 (DM dan latihan konsentrik).....	68
Tabel 5.4	Hasil observasi kadar glukosa darah setelah perlakuan antara kelompok 1, kelompok 2, dan kelompok 3	69
Tabel 5.5	Hasil Uji Perbandingan Rerata Kelompok Percobaan dengan <i>Post Hoc Test-LSD</i>	69

DAFTAR GAMBAR

		Hal
Gambar 2.1	Prevalensi Diabetes Mellitus di Indonesia	8
Gambar 2.2	Anatomi Pankreas	10
Gambar 2.3	Sel- sel utama (Sel β , Sel α , Sel δ , dan Sel F) pada pulau langerhans pankreas	13
Gambar 2.4	Struktur insulin manusia	14
Gambar 2.5	<i>Insulin signal transduction pathway in skeletal muscle</i>	16
Gambar 2.6	Reseptor Insulin	18
Gambar 2.7	Reseptor Insulin	18
Gambar 2.8	Glukosa Transporter 4.....	19
Gambar 2.9	Proses kerja insulin berdasarkan tipe DM.....	23
Gambar 2.10	Penegakan diagnosa Diabetes Mellitus.....	28
Gambar 2.11	Organ otot, serat otot, dan komponen sitoskeleton.....	39
Gambar 2.12	Pemendekan sarkomer pada kontraksi konsentrik.....	42
Gambar 2.13	Mencit (<i>Mus musculus</i>).....	45
Gambar 2.14	Struktur kimia streptozotocin.....	49
Gambar 3.1	Kerangka Konseptual.....	51
Gambar 4.1	Desain Penelitian.....	54
Gambar 4.2	Kerangka Operasional.....	63

DAFTAR LAMPIRAN

	Hal
Lampiran 1	Protokol pelaksanaan model latihan konsentrik pada mencit .. 85
Lampiran 2	Protokol pemeriksaan kadar glukosa darah menggunakan <i>spectrophotometer</i> 87
Lampiran 3	Tabel pengukuran absorbansi dan kurva standar glukosa..... 88
Lampiran 4	Permohonan bantuan fasilitas penelitian..... 89
Lampiran 5	Surat keterangan telah melakukan penelitian di faal UNAIR.. 90
Lampiran 6	Surat keterangan telah melakukan penelitian di biokim UNAIR 91
Lampiran 7	Hasil Observasi Kadar Glukosa Darah 92
Lampiran 8	Diagram perubahan kadar glukosa darah mencit 93
Lampiran 9	Dokumentasi Penelitian 94

DAFTAR SINGKATAN

ADA	: American Diabetes Association
ADP-ribosom	: Adenosine Diphosphate Ribosom
AMP	: Adenosin Monosulfat
AMPK	: Activation of Adenosine Monophosphate Activated
ATP	: Adenosine Triphosphate
BMI	: Body Mass Index
CCK	: Kolesistokinin Pankreazimin
CRIFE	: Continous, Rhytmical, Interval, Progressive,
DM	: Diabetes Mellitus
DMTN	: Diabetes Mellitus Terkait Terkait Nutrisi
DNA	: Deoxyribo Nuclead Acid
	Endurance Training
FFA	: Free Fatty Acid
GABA	: Gamma Amino Butiric Acid
GAD	: Glutamic Acid Decarboxylase
<i>GLUT</i>	: Glucose Transporter
Gs	: Gliserin
ICCA	: Islet Cell Cytoplasmic Antibodies
ICSA	: Islet Cell Surface Antibodies
IDDM	: Insulin Dependent Diabetes Mellitus
IRS 1	: Insulin Reseptor Substrat 1
MAP	: Mitogen Activared Protein
NAD+	: Nicotinamide Adenine Dinucleotide
NIDDM	: Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus
OHO	: Obat Hipoglikemik Oral
PJK	: Penyakit Jantung Koroner
	Protein Kinase
RNA	: Ribonucleat Acid
ROS	: Reactive Oxygen Species
STZ	: Streptozotocin
WHO	: World Health Organization

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes Mellitus (DM) merupakan suatu penyakit yang ditandai dengan adanya peningkatan kadar glukosa dalam darah (hiperglikemia) (Soegondo *et al*, 2007). Pada keadaan hiperglikemia glukosa tidak dapat masuk ke intrasel sehingga mengalami penumpukan di ekstrasel karena disebabkan oleh gangguan sekresi insulin dan peningkatan resistensi selular terhadap insulin (Heat, 2009). Diabetes mellitus terjadi ketika gula darah puasa >126 mg/dl, gula darah acak >200 mg/dl, dan gula darah paska pandrial >200 mg/dl (Subramaniam *et al*, 2005). Pada dasarnya kondisi hiperglikemia tersebut disebabkan oleh tiga faktor utama yaitu defisiensi insulin, pemecahan glukosa yang berlebihan, atau masalah resistensi insulin (PERKENI, 2011). Pengendalian kadar glukosa darah pada penderita DM sangat diperlukan karena hiperglikemia yang persisten menyebabkan dinding pembuluh darah menjadi semakin lemah dan rapuh sehingga terjadi penyumbatan pada pembuluh- pembuluh darah kecil. Hal inilah yang mendorong munculnya komplikasi- komplikasi mikrovaskuler antara lain retinopati, nefropati dan neuropati (Depkes RI, 2005). Penatalaksanaan hiperglikemi yang selama ini dilakukan adalah dengan memberikan diet, latihan fisik dan obat (Subramaniam *et al*, 2005).

Aktivitas fisik direkomendasikan untuk pasien DM (Boule *et al*, 2001). Aktivitas fisik dapat mempertahankan kontrol glukosa yang baik dimana hal ini

membantu menurunkan resiko perkembangan komplikasi diabetes seperti neuropati dan nefropati (Penny, 2007). Latihan fisik dapat meningkatkan ambilan glukosa darah pada otot, sehingga dapat menurunkan kadar glukosa darah. Latihan konsentrik terjadi akibat *myosin* menempel pada *actin* dan menarik *actin myosin* ke otot sehingga mengakibatkan terjadinya pemendekan pada panjang otot sehingga terjadi ATP mengikat *myosin* dan menyebabkan meningkatnya AMP. Peningkatan AMP menyebabkan AMPK meningkat di otot rangka selama latihan sehingga dapat mempengaruhi *GLUT-4* dan menyebabkan ambilan glukosa meningkat (Rose *et al*, 2005). Sampai saat ini, pengaruh model latihan konsentrik terhadap penurunan kadar glukosa darah belum dapat dijelaskan.

Secara global WHO menyatakan bahwa pada tahun 2002 terdapat 150 juta penduduk dunia menderita DM dan meningkat menjadi 300 juta orang pada tahun 2020. Diabetes menjadi penyebab kematian ke-3 terbesar di Indonesia (Depkes RI 2011). Di perkotaan Indonesia, prevalensi tertinggi penderita DM berada pada kelompok usia 55-64 tahun yaitu 28,7% (n=279) (Mihardja, 2009). Penatalaksanaan DM diharapkan dapat meningkatkan transportasi glukosa dari ekstrasel ke intrasel. Penatalaksanaan pasien dengan DM biasanya dengan diet, obat, olahraga, dan memberikan penyuluhan (edukasi). Dari penelitian di Indonesia yang dilakukan Indriyani (2007) didapatkan hasil bahwa obat dapat menurunkan kadar glukosa sebanyak 38,66 dari kadar glukosa yang awalnya 242,73 menjadi 204,07 sedangkan pada latihan fisik aerobik dapat menurunkan kadar glukosa darah sebanyak 30,14 dari kadar glukosa yang awalnya 240,27 menjadi 210,14 (n=22).

Menurut penelitian yang dilakukan oleh Maike *et al*, (2006), komplikasi yang terjadi akibat hiperglikemi antara lain adalah retinopati 24%, mikroalbuminuria 34%, dan hipertensi 52% (n=1501). Dari sejumlah kematian akibat DM di dunia, 80% kematian terjadi di negara-negara miskin dan berkembang, 50% kematian terjadi pada kelompok umur 40-70 tahun dan 55% kematian terjadi pada wanita. Dalam beberapa dekade terakhir, latihan fisik telah menjadi pertimbangan utama untuk manajemen glukosa darah pada DM (Sigal *et al*, 2004). Olahraga memiliki peran penting dalam regulasi glukosa darah, meningkatkan aksi insulin, metabolisme protein dan lemak, mencegah komplikasi diabetes, meningkatkan fleksibilitas dan kekuatan otot (Polikandrioti *et al*, 2009). Kontrol glukosa yang baik pada pasien DM merupakan strategi untuk mencegah perkembangan dan memperlambat progresifitas komplikasi mikrovaskuler (Jack, 2003).

DM disebabkan adanya gangguan dari sekresi insulin maupun gangguan aktivitas reseptor insulin. Insulin di dalam tubuh manusia, memulai kerjanya melalui ikatan dengan reseptor yang terletak pada permukaan sel target. Ikatan antara insulin dan reseptor insulin menyebabkan rangsangan translokasi pada *GLUT-4*. Transporter glukosa (*GLUT-4*) memfasilitasi masuknya glukosa ke dalam sel dan juga merangsang sintesis glikogen. Saat kadar insulin berkurang, maka *GLUT-4* tidak teraktivasi akhirnya ambilan glukosa ke dalam sel menurun dan menumpuk dalam darah menyebabkan hiperglikemia (Ganong, 2003). Pada diabetes sintesis ATP relatif menurun karena glukosa tidak bisa masuk ke dalam sel, sehingga menyebabkan jumlah ATP menurun (Rose *et al*, 2005). Latihan konsentrik dapat mengaktifkan *GLUT-4* dengan cara menurunkan jumlah ATP

dan menyebabkan aktivitas AMP meningkat. Jika ATP digunakan dalam proses yang memerlukan energi sehingga menghasilkan pembentukan ADP, maka AMP pada ekuilibrium, sedikit penurunan ATP akan menyebabkan peningkatan AMP beberapa kali lipat, perubahan kadar AMP yang besar berlaku sebagai penguat metabolik bagi perubahan ATP yang kecil. Aktivitas AMPK meningkat di otot rangka selama latihan sehingga dapat mempengaruhi *GLUT-4* dan menyebabkan ambilan glukosa meningkat sehingga transportasi glukosa terfasilitasi ke dalam sel otot dan kadar glukosa menurun (Rose *et al*, 2005).

Berdasarkan uraian di atas, peneliti ingin meneliti pengaruh aktivasi translokasi *GLUT-4* terhadap kadar glukosa darah melalui pemberian model latihan konsentrik

1.2 Rumusan Masalah

Apakah ada pengaruh model latihan konsentrik terhadap penurunan kadar glukosa darah pada mencit (*Mus musculus*) Diabetes Mellitus?

1.3 Tujuan

1.3.1 Tujuan Umum

Menjelaskan pengaruh pemberian model latihan konsentrik terhadap penurunan kadar glukosa darah pada mencit (*Mus musculus*) Diabetes Mellitus

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui kadar glukosa darah pada mencit (*Mus musculus*) normal (non-diabetes).
2. Mengetahui kadar glukosa darah pada mencit (*Mus musculus*) diabetes.
3. Mengetahui kadar glukosa darah pada mencit (*Mus musculus*) diabetes setelah pemberian model latihan konsentrik.

4. Menganalisis pengaruh pemberian model latihan konsentrik terhadap penurunan kadar glukosa darah pada mencit (*Mus musculus*).diabetes.

1.4 Manfaat

1.4.1 Manfaat Teoritis

Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai informasi ilmiah tentang pengaruh model latihan konsentrik terhadap penurunan kadar glukosa darah pada penderita DM, sehingga dapat digunakan sebagai pengembangan model olahraga untuk membantu penurunan glukosa darah dan pengembangan asuhan keperawatan pada pasien dengan DM.

1.4.2 Manfaat Praktis

Hasil penelitian ini diharapkan bahwa latihan konsentrik dapat dijadikan sebagai dasar penatalaksanaan untuk membantu menurunkan kadar glukosa darah pada pasien dengan Diabetes Mellitus.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

Pada bab ini akan dibahas mengenai: 1. konsep Diabetes Mellitus (DM) yang meliputi: epidemiologi DM, mekanisme DM (anatomi dan fisiologi pankreas, mekanisme kerja insulin, patofisiologi DM), penegakan diagnosis DM, komplikasi DM, penatalaksanaan DM, 2. konsep latihan konsentrik yang meliputi: konsep latihan, mekanisme otot konsentrik (fisiologi kontraksi otot skeletal, kontraksi otot konsentrik), pengaruh latihan konsentrik terhadap penurunan kadar glukosa darah, 3. mencit (*Mus musculus*) yang meliputi: nutrisi yang dibutuhkan hewan coba, batas pemberian perlakuan pada hewan coba,, dan 4. *streptozotocin* (STZ)

2.1 Konsep Diabetes Mellitus

2.1.1 Epidemiologi Diabetes Mellitus

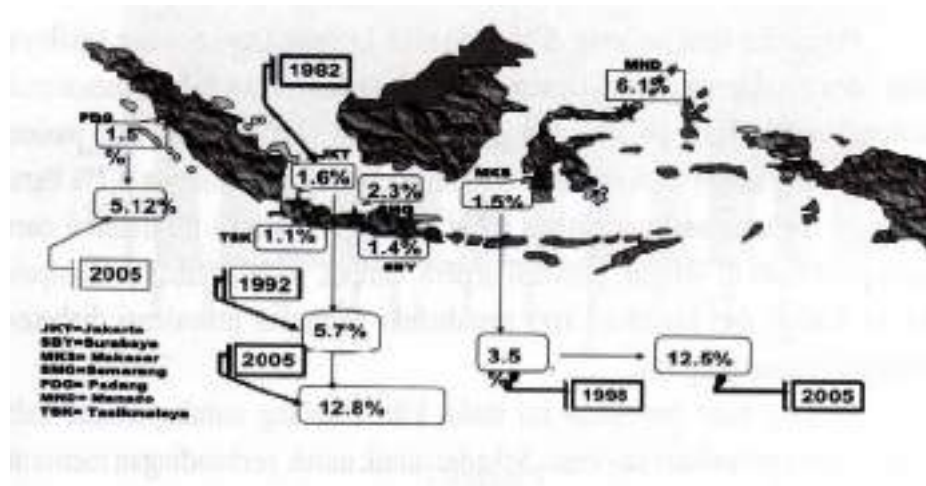
Prevalensi DM mengalami peningkatan pada negara berkembang (Siegal & Narayan, 2008). DM menyerang 5,9% populasi orang dewasa di dunia dan menyebabkan $\pm 5\%$ kematian global. Angka kejadian DM secara global diprediksi akan meningkat pada tahun 2030. Benua Asia dan Australia menduduki peringkat satu pada angka kejadian DM, yaitu dengan jumlah 82,7 juta pada tahun 2000 diprediksi meningkat menjadi 190,5 juta pada tahun 2030 (Dattani & Jiang, 2009).

Menurut penelitian epidemiologi yang sampai saat ini telah dilaksanakan di Indonesia, kekerapan diabetes berkisar antara 1,5-2,3%, kecuali di Manado yang agak tinggi sebesar 6%. Hasil penelitian epidemiologi berikutnya tahun 1993 di

Jakarta membuktikan peningkatan prevalensi DM dari 1,7% pada tahun 1982 menjadi 5,7% pada tahun 1993, kemudian pada awal tahun 2001 Depok menjadi 12,8%. Demikian pula prevalensi DM di Ujung Pandang meningkat dari 1,5% pada tahun 1981 menjadi 3,5% pada tahun 1998 dan terakhir pada tahun 2005 menjadi 12,5% (Soegondo, 2007).

Di daerah rural di sebuah kota kecil di Jawa Barat angka penderita DM hanya 1,1%. Di suatu daerah di Toraja prevalensi DM hanya 0,8%. Disini jelas adanya perbedaan antara daerah rural dan daerah urban. Di Jawa Timur, angka itu tidak berbeda yaitu 1,43% di daerah urban dan 1,47% di daerah rural. Hal ini mungkin disebabkan tingginya prevalensi Diabetes Mellitus Terkait Nutrisi (DMTN) yang sekarang dikategorikan sebagai diabetes pankreas di Jawa Timur sebesar 21,2% dari seluruh diabetes di daerah rural.

Berdasarkan pola pertambahan penduduk seperti saat ini, diperkirakan pada tahun 2020 nanti akan ada sejumlah 178 juta penduduk berusia di atas 20 tahun dan asumsi prevalensi DM sebesar 4,6% akan didapatkan 8,2 juta pasien diabetes. Penelitian terakhir di Litbang Depkes menunjukkan bahwa prevalensi nasional untuk TGT 10,25% dan diabetes 5,7% (1,5% terdiri dari pasien DM yang sudah terdiagnosis sebelumnya, sisanya baru terdiagnosis saat penelitian). Berikut adalah peta persebaran DM di Indonesia:



Gambar 2.1 Prevalensi Diabetes Mellitus di Indonesia (Soegondo, 2007)

2.1.2 Mekanisme Diabetes Mellitus

Diabetes Mellitus merupakan suatu penyakit yang ditandai dengan hiperglikemia kronis dengan gangguan karbohidrat, lemak, dan metabolisme protein yang dihasilkan dari kerusakan sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya (Kahn C., 2005). Diabetes Mellitus terjadi ketika kadar glukosa darah puasa >126 mg/ dl, gula darah acak >200 mg/ dl, dan gula darah pasca pandrial >200 mg/ dl (Subramaniam *et al*, 2005). Mekanisme DM akan dibahas berikut ini:

2.1.2.1 Anatomi dan fisiologi pankreas

Pankreas merupakan organ lunak berlobus yang berjalan miring menyilang dinding posterior abdomen pada region epigastrium. Pankreas terletak dibelakang lambung dan terbentang dari duodenum sampai limpa. Rerata pankreas memiliki ukuran panjang 15-20 cm, lebar 3 cm, dan ketebalan 1-1,5 cm. Pada dewasa beratnya rata- rata 75-100 gram (Hubbard *et al*, 2009).

Menurut Hubbard *et al* (2009) pankreas dapat dibagi menjadi tiga bagian:

1. Kepala pankreas

Kepala pankreas merupakan bagian yang paling lebar, terletak disebelah kanan rongga abdomen, di dalam lekukan duodenum.

2. Badan pankreas

Badan pankreas terletak dibelakang lambung dan di depan vertebra lumbalis pertama.

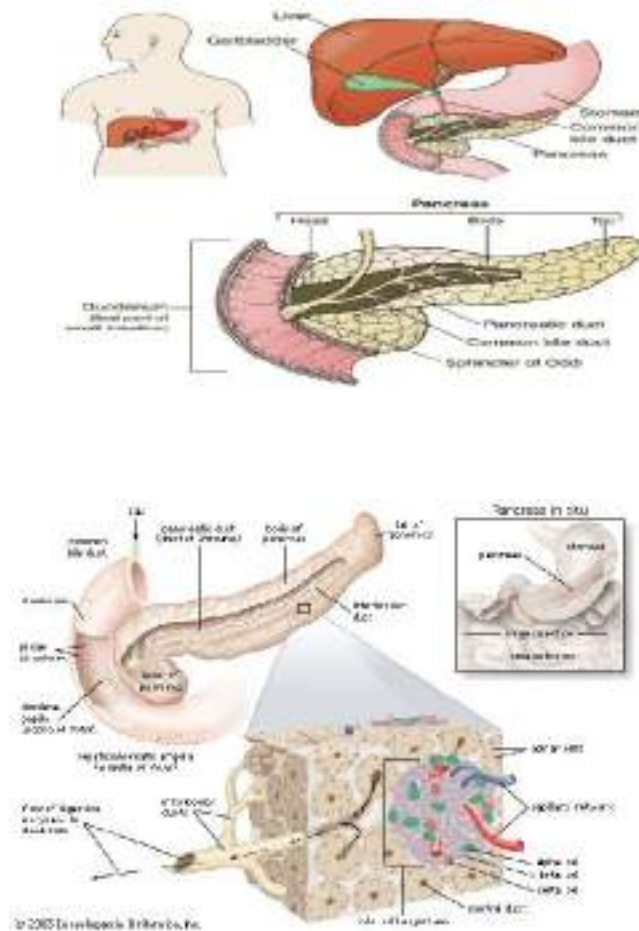
3. Ekor pankreas

Ekor pankreas merupakan bagian runcing yang terletak disebelah kiri dan menyentuh limpa.

Pankreas terdiri atas dua jenis jaringan utama yaitu sebagai berikut:

1. *Acini* merupakan sel pankreas yang mensekresi getah pencernaan ke dalam duodenum.

2. Pulau *Langerhans* merupakan sel pankreas yang tidak mempunyai alat untuk mengeluarkan getahnya keluar namun sebaliknya mensekresi insulin dan glukagon langsung ke dalam darah. Gambar anatomi pankreas dapat dilihat di bawah ini:



Gambar 2.2 Anatomi Pankreas (Wijaya, 2009)

Pankreas berperan dalam homeostatin glukosa dan dalam proses pencernaan. Fungsi ini dapat dipisahkan menjadi eksokrin dan endokrin, masing-masing memiliki fisiologi yang unik. Pankreas endokrin terdiri dari pulau Langerhans, yang didistribusikan di seluruh pankreas dan membentuk sekitar 1.000.000 pulau Langerhans. Pulau Langerhans ini bervariasi dalam ukuran dan berisi beberapa ribu sel-sel endokrin yang jenisnya berbeda (Hubbard *et al*, 2009).

Menurut Ganong (2003) Pulau Langerhans memiliki paling sedikit empat jenis sel yaitu sel alpha (sel A/), sel beta (sel B/), sel delta (sel D/), dan sel F.

Fungsi masing- masing sel menurut Ganong (2003) akan dijelaskan sebagai berikut:

1. Sel alpha (sel A/)

Sel alpha pulau Langerhans mensekresi glukagon. Glukagon adalah suatu polipeptida yang mengandung 29 residu asam amino. Glukagon mempunyai sifat glikogenolitik, glukoneogenik, lipolitik, dan ketogenik. Setelah berikatan dengan reseptor di sel hati, hormon ini bekerja melalui Gs (Gliserin) untuk mengaktifkan adenil siklase dan meningkatkan *AMP-cyclic* intra sel. Hal ini menyebabkan pengaktifan fosforilase melalui *protein-kinase-A* sehingga terjadi peningkatan pemecahan glikogen dan peningkatan glukosa plasma. Waktu paruh glukagon dalam sirkulasi adalah 5-10 menit. Faktor- faktor yang mempengaruhi sekresi glukagon terdiri dari 2 yaitu stimulator dan inhibitor. Faktor stimulator terdiri dari asam amino (terutama asam amino glukogenik, alanin, serin, glisin, sistein, dan treonin), CCK (*kolesistokinin-pankreasimin*), gastrin, kortisol, olahraga, infeksi, stress, adrenergik , teofilin, dan asetilkolin. Sedangkan faktor inhibitor terdiri dari glukosa, somatostatin, sekretin, FFA (*Free Fatty Acid*), keton, insulin, fenitoin, adrenergik dan GABA (*Gamma Amino Butiric Acid*).

2. Sel beta (sel B/)

Sel beta pulau Langerhans mensekresi insulin. Insulin adalah suatu polipeptida yang mengandung 2 rantai asam amino yang dihubungkan oleh ikatan disulfida. Insulin dibentuk di retikulo endoplasma sel B, kemudian dipindahkan ke apparatus golgi tempat ia mengalami pengemasan dalam granula- granula berlapis membran. Granula- granula ini bergerak ke dinding sel melalui suatu proses yang melibatkan mikrotubulus dan membran granula tersebut berdifusi dengan

membran sel untuk mengeluarkan insulin ke eksterior melalui ekositosis. Sel beta yang ada di pulau Langerhans memproduksi hormon insulin yang berperan dalam menurunkan kadar glukosa darah dan secara fisiologi memiliki peranan yang berlawanan dengan glukosa. Insulin menurunkan kadar gula dari darah ke dalam sel, khususnya serabut otot rangka glukosa masuk ke dalam sel tergantung dari keberadaan reseptor insulin yang ada di permukaan sel target. Insulin juga mempercepat perubahan glukosa menjadi glikogen, menurunkan glikogenolisis dan glukoneogenesis, menstimulasi perubahan glukosa atau zat gizi lainnya ke dalam asam lemak (lipogenesis), dan membantu menstimulasi sintesis protein (Ganong, 2003).

Pengaturan sekresi insulin seperti sekresi glukagon langsung ditentukan oleh kadar gula dalam darah dan berdasarkan dari mekanisme umpan balik (*feed back* negatif sistem). Bagaimanapun hormon lainnya secara tidak langsung juga dapat mempengaruhi produksi insulin. Sebagai contoh hormon pertumbuhan manusia (GH) meningkatkan kadar glukosa darah dan meningkatnya kadar glukosa mengerakkan (menyebabkan) sekresi insulin. Hormon adrenokortikotropi (ACTH) yang distimulasi oleh sekresi glukokortikoid menghasilkan hiperglikemia dan secara tidak langsung juga menstimulasi pelepasan insulin. Peningkatan kadar asam amino dalam darah menstimulasi pelepasan insulin. Hormon- hormon pencernaan seperti *stomach* dan *interstinal gastrin*, sekretin, *cholecystokinin* (CCK) dan *Gastric Inhibitory Peptide* (GIP) juga menstimulasi sekresi insulin, GHIH (somatostatin) menghalangi sekresi insulin.

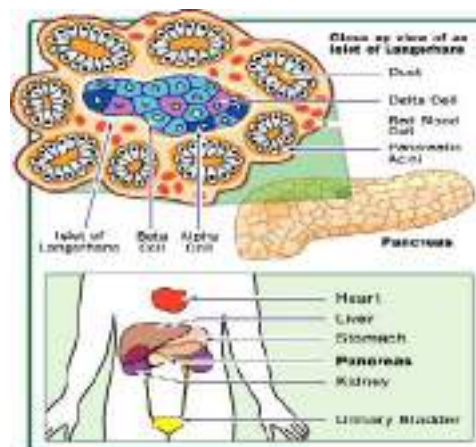
3. Sel delta (sel D/)

Sel delta pulau Langerhans mensekresi somatostatin. Somatostatin berperan untuk menghambat sekresi insulin, glukagon, dan polipeptida pankreas. Sekresi somatostatin meningkat karena rangsangan glukosa, asam amino (terutama arginin dan leusin) dan CCK (*kolesistokinin-pankreasimin*).

4. Sel F

Sel F pulau Langerhans mensekresi polipeptida pankreas. Polipeptida pankreas adalah suatu polipeptida linear yang mengandung 36 residu asam amino. Sekresi polipeptida pankreas meningkat oleh makanan yang mengandung protein, puasa, olahraga, dan hipoglikemi akut. Sekresinya menurun oleh somatostatin dan glukosa intravena.

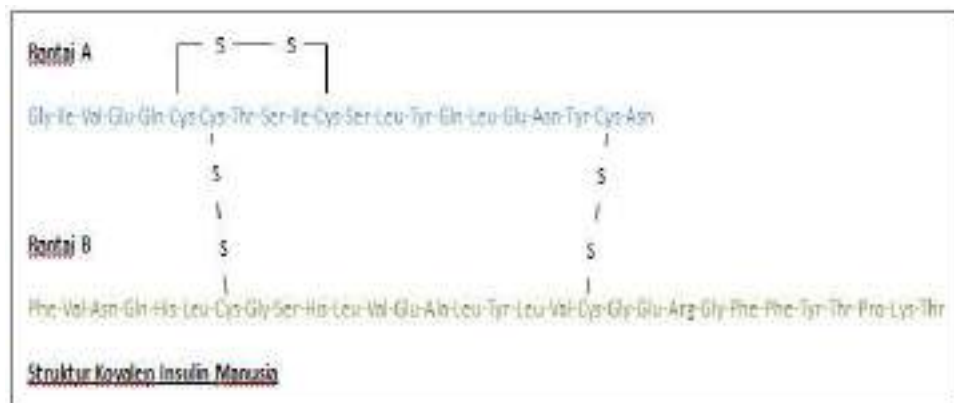
Keempat jenis sel utama pada pankreas yang telah diuraikan secara singkat di atas dapat dilihat pada gambar 2.3 di bawah ini:



Gambar 2.3 Sel-sel Utama (Sel β , Sel α , Sel δ dan Sel F) pada Pulau Langerhans Pankreas (Poppy, 2010)

2.1.2.2 Mekanisme kerja insulin

Insulin adalah protein dalam tubuh manusia yang berperan penting dalam menurunkan tingkat glukosa dalam darah dan mengatur metabolisme glukosa, lemak dan protein. Menurut Guyton and Hall (2007) insulin merupakan protein kecil. Insulin manusia mempunyai berat molekul sebesar 5808. Insulin terdiri atas dua rantai asam amino yaitu rantai A dan rantai B yang diikat oleh ikatan rantai disulfida. Struktur insulin dapat dilihat pada gambar 2.4:



Gambar 2.4 Struktur Insulin Manusia (Ganong, 2003)

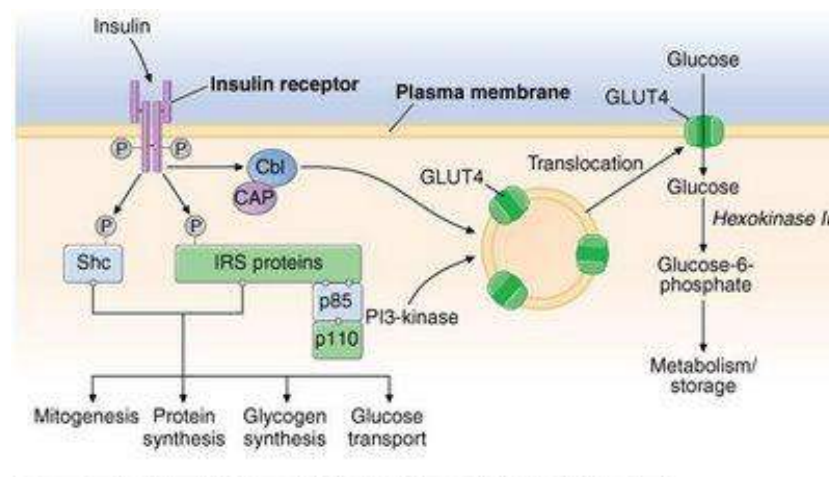
Bila kedua rantai asam amino dipisahkan, aktivitas molekul insulin akan hilang. Insulin disekresi oleh sel pulau langerhans pankreas dan disintesis dalam ribosom yang menempel pada retikulum endoplasma. Sel membentuk preprohormon insulin. Preprohormon insulin ini mempunyai berat molekul 11.500 dengan 23 asam amino, selanjutnya mengalami pembelahan dalam retikulum endoplasma menjadi proinsulin dengan berat molekul 9000, dan di badan golgi terjadi proses pembelahan menjadi insulin dan fragmen peptida yang disebut C-peptida, kemudian insulin dan C-peptida dikemas dalam suatu granul. Granul tersebut bergerak menuju membran sel badan golgi dan membran granul

bergabung dengan membran sel, kemudian mendorong insulin dan C-peptida dilepas dalam jumlah yang ekuivalen ke dalam darah (Ganong, 2003; Guyton and Hall, 2007). Stimulus paling penting sebagai pemicu sintesis dan pelepasan insulin adalah glukosa. Peningkatan kadar glukosa darah karena *uptake* glukosa, akan masuk ke dalam pankreas yang difasilitasi oleh protein transporter glukosa yang tidak tergantung insulin, yaitu *GLUT-2*. Insulin diperlukan dalam transpor glukosa masuk ke sel, kecuali untuk jaringan otak, sel darah merah, tidak memerlukan insulin untuk *uptake* glukosanya. Insulin adalah hormon anabolik dan diperlukan untuk:

1. Transpor transmembran glukosa dan asam amino.
2. Pembentukan glikogen pada liver dan otot skeletal.
3. pemecahan glukosida menjadi trigliserida.
4. Sintesis asam nukleat.
5. Sintesis protein. Insulin berikatan dengan sel target yaitu berikatan dengan reseptor insulin dalam sel.

Insulin bersirkulasi dalam darah yang waktu paruh rata-rata 5-6 menit dan dibersihkan dari sirkulasi darah dalam waktu 10-15 menit, kecuali sebagian insulin yang berikatan dengan reseptor insulin pada sel, sisanya insulin akan didegradasi oleh enzim insulinase terutama di hati. Perombakan insulin dalam darah sangat penting, karena akan mempengaruhi regulasi glukosa. Aktivitas insulin berlawanan dengan hormon glukagon (hormon yang disekresi oleh sel pankreas), dimana hormon tersebut berfungsi untuk meningkatkan kadar glukosa darah. (Ganong, 2003; Guyton and Hall, 2007).

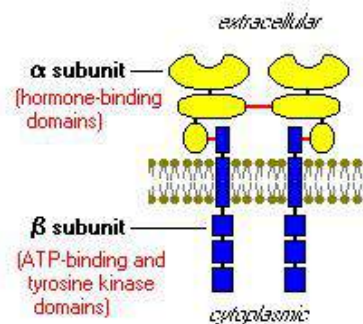
Insulin berikatan dengan reseptor insulin yang berada di permukaan sel target dan efek seluler selanjutnya terjadi oleh reseptor yang teraktifasi oleh insulin. Insulin berikatan dengan subunit yang terletak di membran sel, dan ikatan dengan subunit yang menstimulus terjadinya autofosforilasi dalam sel karena subunit berada didalam sitoplasma. Autofosforilasi tersebut yang akan mengaktifkan tirosin kinase. Hal ini mengaktifkan reseptor insulin untuk memfosforilasi substrat lain. Substrat yang utama adalah protein sitosolik yang mempunyai berat molekul tinggi yaitu IRS-1. IRS-1 akan berikatan dengan protein intraseluler yang disebut SH-2 domain. Melalui SH-2 domain, IRS-1 mengaktifkan phosphatidylinositol-3-kinase (P1-3-kinase). Fosforilasi membran lipid P1-3-kinase memediasi translokasi *GLUT-4* ke permukaan sel target. Terjadi jalur *signaling* reseptor sampai terjadi translokasi *GLUT-4* protein. Translokasi *GLUT-4* ke membran sel memfasilitasi ambilan glukosa darah kedalam sel, Jika insulin tidak tersedia, maka *GLUT-4* tidak akan translokasi ke permukaan sel atau tetap berada di sitoplasma (Guyton dan Hall, 2007). Pngaturan kerja insulin dapat dilihat dari gambar 2.5 di bawah ini:



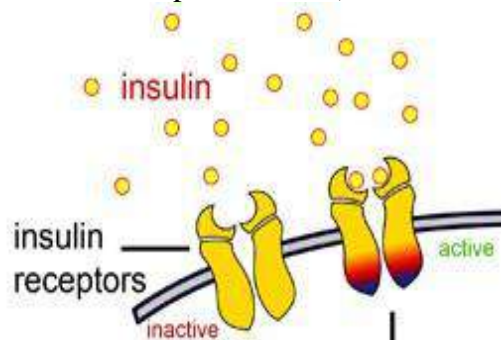
Gambar 2.5 Insulin Signal Transduction Pathway in Skeletal Muscle (Fauci, 2008)

Reseptor insulin adalah *tyrosine kinase*, protein membran integral yang mengandung dua sub unit alpha dan dua sub unit beta. Sub unit alpha adalah ekstraseluler dan berikatan dengan insulin. Sub unit beta melekat pada masing-masing sub unit alpha oleh ikatan sulfur dan ikatan disulfida diantara dua kompleks sub unit alpha dan sub unit beta. Insulin memulai kerjanya melalui ikatan dengan reseptor yang terletak pada permukaan sel target. Reseptor ini terdapat pada semua sel target, seperti otot dan jaringan adiposa. Reseptor insulin memiliki berat molekul sekitar 340.000, berbentuk tetramer yang terdiri dari 2 subunit alpha-glikoprotein dan 2 subunit beta-glikoprotein. Semuanya disintesis dalam ribosom, secara proteolitik dipisah dan diikat satu sama lain melalui disulfida. Gen untuk reseptor insulin mempunyai 22 akson dan berada di kromosom 19 (Ganong, 2003). Subunit alpha-glikoprotein terletak diluar sel (ekstrasel) dan berikatan dengan insulin, sedangkan subunit beta merupakan protein transmembran (melintasi membran) dan mempunyai aktivitas tirosin kinase pada subunit beta yang berada di dalam sel. Insulin yang berikatan dengan subunit alpha dari reseptor insulin akan menstimulasi autofosforilasi subunit beta. Kemudian tirosin kinase akan memfosforilasi satu atau lebih substrat seluler (insulin reseptor substrat 1 = IRS 1). Substrat ini akan bertindak sebagai protein untuk beberapa enzim dan akan menstimulasi reaksi fosforilasi dan defosforilasi pada *Mitogen Activated Protein* (MAP) kinase. Hal ini merupakan mekanisme sinyal untuk terjadinya translokasi transporter glukosa (*GLUT-4*) ke membran sel sehingga memfasilitasi masuknya glukosa kedalam sel dan juga merangsang sintesis glikogen. (Ganong, 2003; Guyton & Hall, 2007). Sewaktu insulin berikatan dengan reseptor, mereka masuk kedalam sel melalui proses endositosis

yang diperantarai oleh reseptor. Akhirnya, kompleks insulin dan reseptor masuk ke dalam lisosom dimana reseptor insulin akan terurai atau didaur ulang. Waktu paruh reseptor insulin adalah 7 jam (Ganong, 2003). Reseptor insulin dapat dilihat pada gambar 2.6 dan gambar 2.7 di bawah ini:



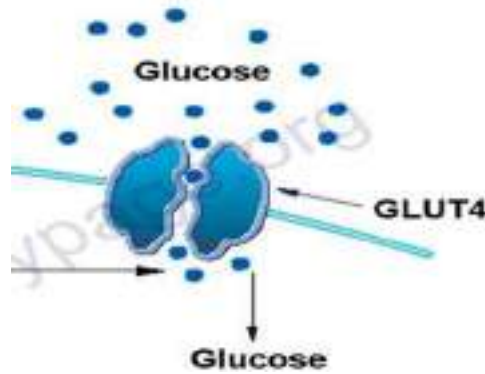
Gambar 2.6 Reseptor Insulin (Bowmen, 2009)



Gambar 2.7 Reseptor Insulin (King, 2010)

Glukosa darah dapat masuk ke dalam sel melalui proses difusi terfasilitasi, insulin memfasilitasi masuknya glukosa ke dalam sel seperti pada otot, jaringan adiposa atau jaringan yang lain dengan cara peningkatan jumlah transporter glukosa (*GLUT*) pada membran sel (Ganong, 2003). Transporter glukosa diperlukan untuk memfasilitasi ambilan glukosa darah masuk ke dalam sel, jaringan yang berlainan mempunyai komposisi transporter glukosa yang

berlainan, berkaitan dengan karakteristik pengambilan glukosa dari jaringan tersebut. Glukosa transporter 4 dapat dilihat pada gambar 2.8 dibawah ini:



Gambar 2.8 Glukosa Transporter 4 (King, 2010)

Menurut Wood *et al*, (2003) Diketahui ada 13 macam transporter glukosa (GLUT_1 sampai GLUT_13) yang secara ringkas terdapat pada tabel 2.1 di bawah ini:

Tabel 2.2 Jenis transporter glukosa (GLUT)

Jenis GLUT	Terdapat pada:	Sensitivitas insulin	Karakteristik fungsional	Otot skeletal	Jaringan adiposa	Referensi
<i>GLUT-1</i>	Eritrosit, otak, dan tersebar di banyak jaringan lain	Tidak	Glukosa	Ya	Ya	Mueckler et al, 1985; Gould et al, 1991
<i>GLUT-2</i>	Hati, pankreas, usus, dan ginjal	Tidak	Glukosa (kemampuan rendah); fruktosa	Tidak	Tidak	Fukumoto et al, 1988; Gould et al, 1991
<i>GLUT-3</i>	Otak	Tidak	Glukosa (kemampuan tinggi)	Tidak	Ya	Kayano et al. 1988; Gould et al. 1991
<i>GLUT-4</i>	Jantung, otot, WAT, BAT, dan otak	Ya	Glukosa (kemampuan tinggi)	Ya	Ya	Fukumoto et al. 1989; James et al. 1989
<i>GLUT-5</i>	Usus, testis, dan ginjal	Tidak	Fruktosa; glukosa (kemampuan sangat rendah)	Ya	Ya	Kayano et al. 1990; Davidson et al. 1992
<i>GLUT-6</i>	Otak, limpa, dan leukosit	Tidak	Glukosa	Tidak	n.d	Doege et al. 2000a; Lisinski et al 2001
<i>GLUT-7</i>	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	Joost & Thorens, 2001
<i>GLUT-8</i>	Testis, otak, dan jaringan lainnya	Tidak (Ya pada blastosit)	Glukosa	Tidak	n.d	Carayannopoulos et al. 2000; Doege et al 2000b; Ibberson et al. 2000; Lisinski et al. 2001
<i>GLUT-9</i>	Hati dan ginjal	n.d	n.d	Tidak	n.d	Phay et al. 2000
<i>GLUT-10</i>	Hati dan pankreas	Tidak	Glukosa	Ya (m)	n.d	Dawson et al. 2001; McVie-Wulie et al. 2001
<i>GLUT-11</i>	Jantung dan otot	Tidak	Glukosa (kemampuan rendah); fruktosa	Ya (m)	Tidak	Doege et al. 2001; Wu et al. 2002; Sasaki et al. 2001
<i>GLUT-12</i>	Hati, prostat, otot, usus halus, dan WAT	Ya	n.d	Ya	Ya	Rogers et al. 2002
<i>HMIT</i>	Otak	n.d	H^+ -myo-inositol	Tidak (m)	Ya (m)	Uldry et al. 2001

Keterangan:WAT : *White Adipose Tissue*BAT : *Brown Adipose Tissue*

m : hanya mRNA

n.d : Belum bisa dipastikan

HMIT : H^+ -coupled myo-inositol transporter

Menurut Ganong (2008) diketahui ada 7 macam transporter glukosa (*GLUT-1* sampai *GLUT-7*) yang secara ringkas terdapat pada tabel 2.2 di bawah ini:

Tabel 2.2 Transporter Glukosa (Ganong, 2003)

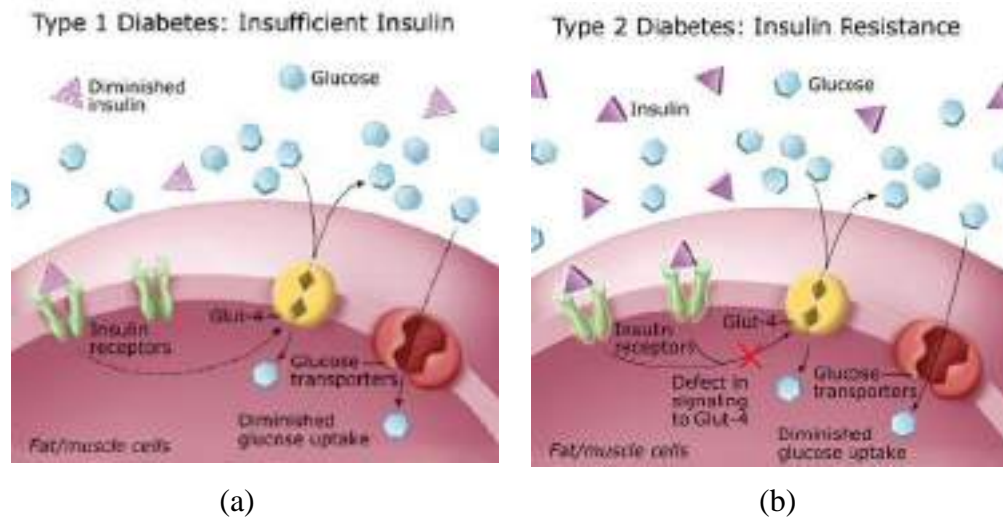
Transporter	Fungsi	$K_m(\text{mM})^2$	Tempat utama ekspresi
Transport aktif SGLT 1 (kontransporter Na^+ glukosa)	Transport aktif sekunder glukosa	0,1-10	Usus halus, tubulus ginjal
Disfusi fasilitasi <i>GLUT-1</i>	Ambilan glukosa basal	1-2	Plasenta, otak, sel darah merah, ginjal, kolon, banyakorgan lain.
<i>GLUT-2</i>	Sensor glukosa sel , membawa keluar sel epitel ginjal dan usus.	12-20	Sel pulau langerhans, hati, sel epitel usus halus, ginjal.
<i>GLUT-3</i>	Ambilan glukosa basal.	<1	Otak, plasenta, ginjal, banyak organ lain.
<i>GLUT-4</i>	Ambilan glukosa yang dirangsang oleh insulin.	5	Otot rangka dan jantung, jaringan adipose, jaringan lain.
<i>GLUT-5</i>	Penyerapan makanan	1-2	Jejunum.
<i>GLUT-6</i>	-	-	Pseudogen.
<i>GLUT-7</i>	Transporter 6- fosfat retikulum endoplasma	-	Hati, jaringan lain

GLUT-1 dan 3 selalu berada dipermukaan sel setiap waktu, dan terdapat pada plasenta, otak, ginjal dan organ yang lain. *GLUT-4* berada dalam sitoplasma jika tidak tersedia insulin (Guyton & Hall, 2007). *GLUT-4* akan bergerak kemembran sel sebagai respon terhadap insulin melalui ikatannya dengan reseptor. *GLUT-4* adalah transporter dalam otot dan jaringan adiposa. *GLUT-2* terdapat pada sel beta-pankreas dan hati dimana kerjanya tidak tergantung pada insulin. *GLUT-5* terdapat pada jejunum dan sperma. *GLUT-6* fungsinya masih belum jelas, sedangkan *GLUT-7* berfungsi sebagai transporter glukosa 6-fosfat dalam retikulum endoplasma yang terdapat di hati (Ganong, 2003).

2.1.2.3 Patofisiologi Diabetes Mellitus

Menurut Ganong (2003) tubuh memerlukan sel baru dan mengganti sel yang rusak. Energi dapat berasal dari bahan makanan yang dimakan seperti karbohidrat, protein, dan lemak. Pengelolaan bahan makanan terjadi mulai dari mulut sampai dengan usus. Di dalam saluran pencernaan glukosa dipecah menjadi bahan dasar dari makanan itu. Karbohidrat dipecah menjadi glukosa, protein menjadi asam amino, dan lemak menjadi asam lemak. Ketiga makanan tersebut akan diserap oleh usus kemudian masuk ke pembuluh darah dan diedarkan ke seluruh tubuh sebagai bahan bakar. Supaya bisa berfungsi sebagai bahan bakar, zat harus masuk dulu ke dalam sel untuk diolah. Dalam proses metabolisme, insulin memegang peranan penting dalam memasukkan glukosa ke dalam sel.

Dalam keadaan normal artinya kadar insulin cukup dan relatif, insulin akan ditangkap oleh reseptor insulin yang ada pada permukaan otot, kemudian membuka pintu masuk ke sel hingga glukosa dapat masuk. Tetapi pada DM, dimana jumlah insulin kurang atau pada keadaan kualitas insulinnya tidak baik (resistensi insulin), meskipun insulin ada dan reseptor juga ada, tapi ada kelainan di dalam sel itu sendiri, maka pintu masuk ke sel tidak terbuka dan glukosa tetap berada dalam darah akibatnya kadar glukosa darah meningkat. Proses kerja insulin berdasarkan tipe DM bisa dilihat dalam gambar berikut ini:



Gambar 2.9 Proses kerja insulin berdasarkan tipe DM (a) DM tipe 1 dan (b) DM tipe 2 (Zaid, 2011)

Diabetes mellitus memiliki dua klasifikasi utama berdasarkan kemampuan pankreas mengeluarkan insulin yaitu DM tipe 1 dan DM tipe 2 (Sherwood, 2011). Menurut Depkes RI (2005) patofisiologi diabetes mellitus berdasarkan tipe adalah:

1. Diabetes mellitus tipe 1 (IDDM)

Gangguan produksi insulin pada DM tipe 1 umumnya terjadi karena kerusakan sel-sel pulau Langerhans yang disebabkan oleh reaksi autoimun, namun ada pula yang disebabkan oleh bermacam-macam virus, diantaranya virus Cocksakie, Rubella, CM virus, Herpes, dll. Ada beberapa autoantibodi yang dihubungkan dengan DM tipe 1, antara lain ICCA (*Islet Cell Cytoplasmic Antibodies*), ICSA (*Islet cell surface antibodies*), dan antibodi terhadap GAD (*Glutamic Acid Decarboxylase*). Pada pulau Langerhans kelenjar pankreas terhadap beberapa tipe sel, yaitu sel β , sel α , dan sel δ . Sel-sel β memproduksi insulin, sel-sel α memproduksi glukagon, sedangkan sel-sel δ memproduksi 14 hormon somatostatin. Serangan autoimun secara selektif menghancurkan sel-sel β .

Destruksi autoimun dari sel-sel pulau Langerhans kelenjar pankreas langsung mengakibatkan defisiensi sekresi insulin. Defisiensi insulin menyebabkan gangguan metabolisme yang menyertai diabetes mellitus tipe 1. Selain defisiensi insulin, fungsi sel-sel kelenjar pankreas pada penderita diabetes mellitus tipe 1 juga menjadi tidak normal. Pada penderita diabetes mellitus tipe 1 ditemukan sekresi glukagon yang berlebihan oleh sel-sel pulau Langerhans. Secara normal, hiperglikemia akan menurunkan sekresi glukagon, namun pada penderita diabetes mellitus tipe 1 hal ini tidak terjadi, sekresi glukagon tetap tinggi walaupun dalam keadaan hiperglikemia sehingga memperparah kondisi hiperglikemia. Salah satu masalah jangka panjang pada penderita diabetes mellitus tipe 1 adalah rusaknya kemampuan tubuh untuk mensekresi glukagon sebagai respon terhadap hipoglikemia. Hal ini dapat menyebabkan timbulnya hipoglikemia yang dapat berakibat fatal pada penderita diabetes mellitus tipe 1 yang sedang mendapat terapi insulin. Walaupun defisiensi sekresi insulin merupakan masalah utama pada diabetes mellitus Tipe 1, namun pada penderita yang tidak dikontrol dengan baik, dapat terjadi penurunan kemampuan sel-sel sasaran untuk merespon terapi insulin yang diberikan. Ada beberapa mekanisme biokimia yang dapat menjelaskan hal ini, salah satu diantaranya adalah defisiensi insulin menyebabkan meningkatnya asam lemak bebas di dalam darah sebagai akibat dari lipolisis yang tak terkendali di jaringan adiposa. Asam lemak bebas di dalam darah akan menekan metabolisme glukosa di jaringan-jaringan perifer misalnya di jaringan otot rangka, sehingga menurunkan penggunaan glukosa oleh tubuh. Defisiensi insulin juga akan menurunkan ekskresi dari beberapa gen yang diperlukan sel-sel sasaran untuk merespon insulin secara normal, misalnya gen glukokinase di hati dan gen

GLUT-4 (protein transporter yang membantu transpor glukosa di sebagian besar jaringan tubuh) di jaringan adipose. Pada DM tipe 1 gejala yang sering dikeluhkan adalah poliuria, polidipsia, polifagia, penurunan berat badan, cepat merasa lelah (fatigue), iritabilitas, dan pruritus (gatal-gatal pada kulit).

2. Diabetes mellitus tipe 2 (NIDDM)

Diabetes mellitus tipe 2 merupakan tipe diabetes yang lebih umum, lebih banyak penderitanya dibandingkan dengan diabetes mellitus tipe 1. Penderita diabetes mellitus tipe 2 mencapai 90-95% dari keseluruhan populasi penderita diabetes, umumnya berusia di atas 45 tahun, tetapi akhir-akhir ini penderita diabetes mellitus tipe 2 di kalangan remaja dan anak-anak populasinya meningkat. Etiologi Diabetes mellitus tipe 2 merupakan multifaktor yang belum sepenuhnya terungkap dengan jelas. Faktor genetik dan pengaruh lingkungan cukup besar dalam menyebabkan terjadinya diabetes mellitus tipe 2, antara lain obesitas, diet tinggi lemak dan rendah serat, serta kurang gerak badan. Obesitas atau kegemukan merupakan salah satu faktor predisposisi utama. Penelitian terhadap mencit dan tikus menunjukkan bahwa ada hubungan antara gen-gen yang bertanggung jawab terhadap obesitas dengan gen-gen yang merupakan faktor predisposisi untuk diabetes mellitus tipe 2. Pada penderita diabetes mellitus tipe 2, terutama yang berada pada tahap awal, umumnya dapat dideteksi jumlah insulin yang cukup di dalam darahnya, disamping kadar glukosa yang juga tinggi. Awal patofisiologi diabetes mellitus tipe 2 bukan disebabkan oleh kurangnya sekresi insulin, tetapi karena sel-sel sasaran insulin gagal atau tidak mampu merespon insulin secara normal. Keadaan ini disebut sebagai "Resistensi Insulin". Resistensi insulin banyak terjadi di negara-negara maju seperti Amerika Serikat,

sebagai akibat dari obesitas, gaya hidup kurang gerak (sedentary), dan penuaan. Disamping resistensi insulin, pada penderita diabetes mellitus tipe 2 dapat timbul gangguan sekresi insulin dan produksi glukosa hepatic yang berlebihan tetapi tidak terjadi pengerusakan sel-sel langerhans secara autoimun sebagaimana yang terjadi pada diabetes mellitus tipe 1. Dengan demikian defisiensi fungsi insulin pada penderita diabetes mellitus tipe 2 hanya bersifat relatif sehingga dalam penanganannya umumnya tidak memerlukan terapi pemberian insulin. Sel-sel kelenjar pankreas mensekresi insulin dalam dua fase. Fase pertama sekresi insulin terjadi segera setelah stimulus atau rangsangan glukosa yang ditandai dengan meningkatnya kadar glukosa darah, sedangkan sekresi fase kedua terjadi sekitar 20 menit sesudahnya. Pada awal perkembangan diabetes mellitus tipe 2, sel-sel menunjukkan gangguan pada sekresi insulin fase pertama, artinya sekresi insulin gagal mengkompensasi resistensi insulin apabila tidak ditangani dengan baik. Pada perkembangan penyakit selanjutnya penderita diabetes mellitus tipe 2 akan mengalami kerusakan sel-sel pankreas yang terjadi secara progresif, yang seringkali akan mengakibatkan defisiensi insulin, sehingga akhirnya penderita memerlukan insulin eksogen. Penelitian mutakhir menunjukkan bahwa pada penderita diabetes mellitus tipe 2 umumnya ditemukan kedua faktor tersebut, yaitu resistensi insulin dan defisiensi insulin. Berdasarkan uji toleransi glukosa oral, penderita diabetes mellitus tipe 2 dapat dibagi menjadi 4 kelompok:

1. Kelompok yang hasil uji toleransi glukosanya normal.
2. Kelompok yang hasil uji toleransi glukosanya abnormal, disebut juga Diabetes Kimia (*Chemical Diabetes*).

3. Kelompok yang menunjukkan hiperglikemia puasa minimal (kadar glukosa plasma puasa < 140 mg/dl).
4. Kelompok yang menunjukkan hiperglikemia puasa tinggi (kadar glukosa plasma puasa > 140 mg/dl).

Pada DM tipe 2 sering kali gejala DM tidak diketahui, umumnya lebih mudah terkena infeksi, sukar sembuh dari luka, daya penglihatan makin buruk, dan umumnya menderita hipertensi, hiperlipidemia, obesitas, dan komplikasi pada pembuluh darah dan syaraf.

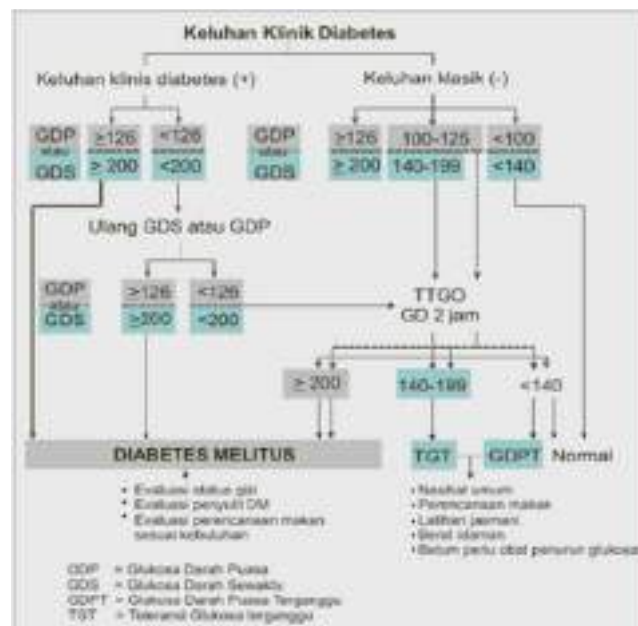
2.1.3 Penegakan diagnosa Diabetes Mellitus

Menurut Perkeni (2006), diagnosis klinis diabetes mellitus umumnya akan dipikirkan bila ada keluhan khas diabetes mellitus berupa poliuria, polidipsia, dan polipagia. Apabila ada keluhan khas, hasil pemeriksaan kadar glukosa darah sewaktu >200 mg/dl sudah cukup untuk menegakkan diagnosis diabetes mellitus. Hasil pemeriksaan kadar glukosa darah puasa 126 mg/dl juga dapat digunakan sebagai patokan diagnosis diabetes mellitus. Untuk lebih jelasnya dapat dilihat pada tabel berikut ini:

Tabel 2.3 Kadar glukosa darah sewaktu (acak) dan kadar glukosa darah puasa (mg/dl) (Perkeni, 2011)

			Bukan DM	Belum Pasti DM	DM
Kadar Glukosa Darah Sewaktu	Plasma Vena		< 100	100 – 199	200
		Darah Kapiler	< 90	90 – 199	200
Kadar Glukosa Darah Puasa	Plasma Vena		< 100	100 – 125	126
		Darah Kapiler	< 90	90 – 9	100

Untuk kelompok tanpa keluhan khas, hasil pemeriksaan glukosa darah abnormal tinggi (hiperglikemia) satu kali saja tidak cukup kuat untuk menegakkan diagnosis diabetes mellitus. Diperlukan konfirmasi atau pemastian lebih lanjut dengan mendapatkan paling tidak satu kali lagi kadar gula darah sewaktu yang abnormal tinggi (≥ 200 mg/dl) pada hari lain, kadar glukosa puasa yang abnormal tinggi (≥ 126 mg/dl) atau dari hasil uji toleransi glukosa oral didapatkan kadar glukosa darah paska pembebanan ≥ 200 mg/dl (Depkes RI, 2005). Langkah-langkah penegakan diagnosa DM menurut Soegondo (2007) dijelaskan pada gambar 2.10 di bawah ini:



Gambar 2.10 Penegakan Diagnosa DM (Soegondo, 2007)

2.1.4 Komplikasi Diabetes Mellitus

Menurut Efram *et al*, (2009) komplikasi diabetes mellitus dibagi menjadi dua, yaitu komplikasi akut dan komplikasi kronis:

2.1.4.1 Komplikasi akut

Komplikasi akut DM dapat dibagi menjadi tiga yaitu hipoglikemia, hiperglikemia, dan ketoasidosis metabolik. Berikut akan diuraikan beberapa komplikasi yang sering terjadi dan harus diwaspadai:

1. Hipoglikemia

Hipoglikemia adalah efek samping dari penatalaksanaan diabetes dan biasanya terjadi ketika kadar glukosa darah turun dibawah 60–70 mg/dl. Hiperglikemia mungkin terjadi dalam adanya faktor- faktor terlalu banyak insulin atau obat oral antidiabetes yang dipilih dan terlalu sedikit asupan karbohidrat

Hipoglikemia dapat terjadi baik selama latihan atau beberapa jam setelah latihan. Hipoglikemia dapat terjadi baik selama latihan atau beberapa jam kemudian. Setelah latihan, hipoglikemi biasanya terjadi dalam intensitas sedang sampai berat yang berlangsung >30 menit. Hipoglikemi terjadi akibat meningkatnya sensitivitas insulin, pemanfaatan glukosa yang sedang berlangsung dan penggantian fisiologi glikogen melalui glukoneogenesis. Pasien diinstruksikan untuk memantau glukosa darah sebelum dan sesudah latihan untuk menilai respon glukosa.

Dua kategori gejala hipoglikemia adalah autonomi dan neuroglikopeni. Sebagai pengurangan glukosa darah, glukagon, epinefrin, hormon pertumbuhan, dan kortisol dilepaskan untuk membantu peningkatan glukosa yang beredar. Gejala autonomi seperti kelemahan, kecemasan, kesemutan jari, dan lapar hasil dari pelepasan epinefrin. Pengiriman glukosa darah ke otak berkurang, gejala neuroglikopeni seperti sakit kepala, gangguan penglihatan, kebingungan, amnesia, kejang, atau koma dapat terjadi.

Orang yang sama dengan diabetes kehilangan kemampuan mereka untuk merasakan gejala hipoglikemi. Dengan mengontrol glukosa darah, ambang dapat diturunkan sehingga tidak sampai terjadi penurunan glukosa yang cukup rendah. Intensitas kontrol mungkin sedikit dikurangi untuk mengurangi ketidaksadaran hipoglikemia. Ketidaksadaran hipoglikemik mungkin juga hasil dari neuropati autonomi. Sebaliknya, pasien telah dikontrol penurunan glukosa darahnya mungkin merasakan gejala glukosa darahnya rendah dengan nilai yang jauh lebih tinggi dari 60–70 mg/dl. Penatalaksanaan hipoglikemi terdiri dari pengujian glukosa darah untuk mengkonfirmasi hipoglikemia.

2. Hiperglikemia

Kelompok hiperglikemia, secara anamnesis ditemukan adanya masukan kalori yang berlebihan, penghentian obat oral maupun insulin yang didahului stres akut. Tanda khas adalah kesadaran menurun disertai dehidrasi berat. Pada subkelompok KAD terdapat hiperglikemia berat dengan ketosis atau asidosis ringan. Patogenesis kedua jenis subkelompok berbeda hanya dalam derajat defisiensi insulin. Pada dasarnya, pengobatan kelompok hiperglikemia adalah pemberian cairan untuk mengatasi dehidrasi terutama bagi subkelompok HNK. Pemberian cepat cairan NaCl $\frac{1}{2}$ normal dengan insulin dosis kecil akan memperbaiki keadaan.

3. Ketoasidosis metabolik

Ketoasidosis diabetik terjadi pada pasien yang jumlah insulinnya sangat rendah atau tidak ada. Ketoasidosis diabetik sering terjadi pada pasien dengan DM tipe 1. Keton terbentuk tanpa adanya insulin, tubuh tidak dapat menggunakan glukosa secara efektif dan metabolisme lemak dalam jumlah yang banyak terjadi

untuk menyediakan energi yang diperlukan. Ketosis dapat menyebabkan peningkatan risiko koma dan kematian. Kadar keton dalam darah yaitu $0,1 \text{ mmol L}^{-1}$ pada orang tanpa diabetes dan 25 mmol L^{-1} pada orang dengan ketoasidosis diabetik. Tingkat ketosis dapat dievaluasi dengan tes air seni. Gejala lain dari ketoasidosis yaitu sakit perut, mual, muntah, nafas cepat dan dalam, dan nafas berbau manis.

2.1.4.2 Komplikasi kronis

Diabetes adalah penyebab utama amputasi pada ekstremitas dan pada stadium akhir dapat terjadi gagal ginjal. Selain itu mereka dengan diabetes memiliki dua sampai empat kali resiko penyakit jantung dan stroke. Hiperglikemia pada diabetes dianggap paling penting dalam mengembangkan komplikasi kronis, bersama dengan hipertensi dan hiperlipidemia. Kontrol glukosa darah yang ketat dapat mengurangi resiko terjadinya komplikasi kronis. Komplikasi kronis dibagi dalam tiga kategori:

1. Makrovaskuler

Diabetes merupakan faktor resiko untuk penyakit makrovaskuler. Jantung, otak dan ekstremitas bawah dapat terpengaruh. Pengurangan dan pengendalian faktor resiko vaskuler sangat penting pada penderita dengan diabetes. Gejala-gejala penyakit arteri perifer dapat ditingkatkan dengan latihan.

2. Mikrovaskuler

Penyakit mikrovaskuler menyebabkan retinopati dan nefropati yang menyebabkan kerusakan pada pembuluh darah kecil, mata, dan ginjal. Akibat dari terjadinya retinopati adalah kebutaan, sedangkan pada stadium akhir dapat terjadi gagal ginjal yang merupakan komplikasi paling serius dari nefropati. Pencegahan

atau manajemen yang tepat membutuhkan pemeriksaan mata dan tes fungsi ginjal, bersama dengan kontrol glukosa darah dan kontrol tekanan darah.

3. Neuropati

Neuropati perifer biasanya mempengaruhi kaki. Pasien awalnya mengalami gejala sensorik (parestesia, sensasi terbakar, dan hiperestesia) dan hilangnya refleks tendon. Selama komplikasi berlangsung kaki menjadi mati rasa dan pasien berada pada resiko tinggi cedera kaki karena pasien mengalami kesulitan ketika terjadi luka. Kelemahan otot dan atrofi dapat terjadi. deformitas kaki dapat menyebabkan tekanan meningkat menyerang pada kaki yang menempatkan pasien pada resiko cidera. Banyaknya anggota tubuh yang diamputasi adalah hasil dari hilangnya sensasi yang menempatkan pasien pada resiko cidera dan sirkulasi berkurang disebabkan penyakit arteri perifer. Kondisi ini dapat menurunkan aliran darah sehingga dapat terjadi gangren dan amputasi. Orang dengan diabetes harus diberikan instruksi tentang bagaimana untuk memeriksa kaki mereka dan mempraktekkan perawatan kaki yang baik. Neuropati dapat terjadi dalam sistem tubuh (misalnya kardiovaskuler, pernafasan, neuroendokrin, gastrointestinal).

2.1.5 Penatalaksanaan Diabetes Mellitus

Dalam mengelola DM langkah pertama yang harus dilakukan adalah pengelolaan non farmakologis, berupa perencanaan makan dan kegiatan jasmani. Baru kemudian kalau dengan langkah-langkah tersebut sasaran pengendalian DM yang ditentukan belum tercapai, dilanjutkan dengan penggunaan obat/ pengelolaan farmakologis (Soegondo, 2007)

Menurut Soegondo (2007), ada 4 pilar utama pengelolaan DM meliputi:

1. Perencanaan makan

Standar yang dianjurkan adalah makanan dengan komposisi yang seimbang dalam hal ini karbohidrat, protein, dan lemak sesuai dengan kecukupan gizi baik sebagai berikut:

Karbohidrat : 60-70%

Protein : 10-15%

Lemak : 20-25%

Jumlah kalori disesuaikan dengan pertumbuhan, status gizi, umur, stres akut dan kegiatan jasmani untuk mencapai dan mempertahankan berat badan ideal.

Untuk penentuan status gizi, dipakai *Body Mass Index* (BMI).

$$\text{BMI} = \text{IMT} = \text{BB (kg)} / (\text{TB (m)}^2)$$

Keterangan:

Klasifikasi IMT:

Berat badan kurang : <18,5

Berat badan normal : 18,5–22,9

Berat badan lebih : 23,0

Dengan resiko : 23,0-24,9

Obes I : 25,0- 29,9

Obes II : 30,0

Jumlah kalori yang dibutuhkan dihitung dari berat badan ideal dikali kebutuhan kalori basal 30 kkal/kg BB untuk laki- laki, dan 25 kkal/kg BB untuk wanita. Kemudian ditambah dengan kebutuhan kalori aktivitas (10 – 30%, untuk

atlet dan pekerja berat dapat lebih banyak lagi, sesuai dengan kalori yang dikeluarkan dalam kegiatannya), korelasi status gizi (gemuk dikurangi, kurus ditambah) dan kalori yang dibutuhkan untuk menghadapi stres akut sesuai dengan kebutuhan.

Makanan sejumlah kalori terhitung, dengan komposisi tersebut di atas dibagi dalam 3 porsi besar untuk makan pagi (20%), siang (30%) dan sore (25%) serta 2–3 porsi makanan ringan 15%. Pembagian porsi tersebut sejauh mungkin disesuaikan dengan kebiasaan pasien untuk kepatuhan pengaturan makanana yang baik. Untuk penderita DM yang mempunyai penyakit lain, pola pengaturan makan disesuaikan dengan penyakit penyertanya. Perlu diingatkan bahwa pengaturan makan pasien DM tidak berbeda dengan orang normal kecuali jumlah kalori dan pola makan yang terjadwal. Untuk kelompok sosial ekonomi rendah, makanan dengan komposisi karbohidrat sampai 70–75% juga memberikan hasil yang baik.

Jumlah kandungan kolesterol <300 mg/hari. Diusahakan lemak dari sumber asam lemak tidak jenuh dan menghindari asam lemak jenuh. Jumlah kandungan serat \pm 25 g/hari, diutamakan serat yang larut, garam secukupnya. Pasien DM dengan tekanan darah normal masih diperbolehkan mengkonsumsi garam seperti orang sehat. Pemanis buatan dapat dipakai secukupnya. Gula sebagai bumbu masakan tetap diijinkan. Pada keadaan kadar glukosa darah terkendali, masih diperbolehkan untuk mengkonsumsi sukrosa (gula pasir) sampai 5% kalori.

Pada dasarnya perencanaan diet pada DM tidak berbeda dengan perencanaan diet pada orang normal. Untuk mendapatkan kepatuhan terhadap pengaturan makan yang baik, adanya pengetahuan mengenai bahan penukar akan sangat membantu pasien.

2. Latihan jasmani

Dianjurkan latihan jasmani teratur 3–4 kali tiap minggu selama \pm 30 menit yang sifatnya sesuai dengan CRIPE (*Continous, Rhythmical, Interval, Progressive, Endurance Training*). Sedapat mungkin mencapai zona sasaran 75–85% denyut nadi maksimal (220-umur), disesuaikan dengan kemampuan dan kondisi penyakit penyerta.

Sebagai contoh latihan olahraga ringan adalah jalan kaki biasa selama 30 menit, olahraga sedang adalah berjalan cepat selama 20 menit dan olahraga berat misalnya adalah *jogging*.

3. Pengelolaan farmakologis

Terapi farmakologi dari pasien DM dibagi menjadi 2 golongan besar yaitu terapi dengan menggunakan obat hipoglikemik oral (OHO) dan yang kedua adalah insulin. OHO secara umum dibagi menjadi 5 yaitu *Sulfoniluria, Glinid, Biguanid, Tiazolidindion, Penghambat glukosidase alfa*. Berikut penjelasan masing- masing terapi farmakologis DM menurut Soegondo (2007):

1) *Sulfoniluria*

Golongan ini bekerja dengan menstimulasi sel beta pankreas untuk melepaskan insulin yang tersimpan. Karena itu tentu saja hanya dapat bermanfaat pada pasien yang masih mempunyai kemampuan untuk mensekresi insulin. Golongan ini tidak dapat dipakai pada DM tipe 1. Mekanisme kerja golongan sulfoniluria adalah menstimulasi pelepasan insulin yang tersimpan, menurunkan ambang insulin, meningkatkan sekresi insulin sebagai akibat rangsangan glukosa.

2) *Glinid*

Glinid merupakan obat generasi baru yang kerjanya sama dengan sulfonilurea, dengan meningkatkan sekresi insulin fase pertama. Golongan ini terdiri dari 2 macam obat yaitu: *Replaginid* (derivat asam benzoat) dan *Netreglinid* (derivat fenilalanin). Obat ini diabsorpsi dengan cepat setelah pemberian oral dan diekskresi secara cepat melalui hati.

3) *Biguanid*

Saat ini golongan *biguanid* yang masih dipakai adalah *metformin*. *Metformin* menurunkan glukosa darah tetapi tidak menyebabkan penurunan sampai dibawah normal. Kombinasi *sulfoniluria* dengan *metformin* tampak merupakan kombinasi yang rasional karena cara kerja yang berbeda yang saling aditif.

4) *Tiazolidindion*

Tiazolidindion adalah golongan obat baru yang mempunyai efek farmakologis meningkatkan sensitivitas insulin. Golongan obat ini bekerja meningkatkan glukosa disposal pada sel dan mengurangi produksi glukosa di hati.

5) *Penghambat glukosidase alfa*

Obat ini bekerja secara kompetitif menghambat kerja enzim *glukosidase alfa* di dalam saluran pencernaan sehingga dapat menurunkan penyerapan glukosa dan menurunkan hiperglikemia post prandial. Obat ini bekerja di lumen usus dan tidak menyebabkan hipoglikemia dan tidak berpengaruh pada kadar insulin.

6) *Insulin*

Untuk terapi, ada beberapa jenis sediaan insulin yang terutama berbeda dalam hal onset dan masa kerjanya. Sediaan insulin untuk terapi dapat

digolongkan menjadi 4 kelompok yaitu: insulin masa kerja singkat (*short acting*), insulin masa kerja sedang (*Intermediate acting*), insulin masa kerja sedang dengan masa kerja cepat, insulin masa kerja panjang (*Long acting insulin*).

4. Penyuluhan (Edukasi)

Penyuluhan untuk rencana pengelolaan sangat penting untuk mendapatkan hasil yang maksimal. Edukasi diabetes adalah pendidikan dan pelatihan mengenai pengetahuan dan ketrampilan bagi pasien diabetes yang bertujuan menunjang perubahan perilaku untuk meningkatkan pemahaman pasien akan penyakitnya, yang diperlukan untuk mencapai keadaan sehat optimal, dan penyesuaian keadaan psikologik serta kualitas hidup lebih baik. Edukasi merupakan bagian integral dari asuhan keperawatan pasien diabetes.

2.2 Latihan Konsentrik

2.2.1 Latihan

Latihan adalah gerakan tubuh yang terencana dan terstruktur dan dilakukan berulang-ulang untuk menyempurnakan atau mempertahankan komponen kebugaran (Zacko, 2009). Latihan dilakukan 3-5 hari dalam satu minggu selama 30-60 menit tiap harinya (Beckman, 2002). Latihan yang dilakukan >30 menit akan memberikan efek ganda yaitu meningkatkan aliran darah dan membantu memecahkan metabolisme lemak dan kolesterol.

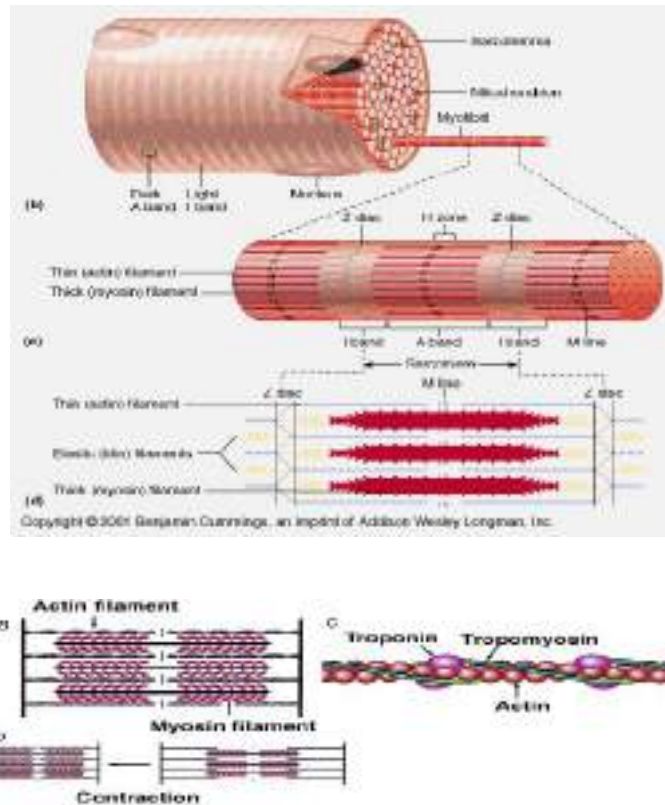
2.2.2 Mekanisme otot konsentrik

Terdapat dua jenis kontraksi, bergantung pada apakah panjang otot berubah selama kontraksi (Sherwood, 2011). Pada kontraksi isotonik, tegangan otot tidak berubah sementara panjang otot berubah. Kontraksi isotonik dibedakan menjadi dua, yaitu kontraksi eksentrik yang merupakan terjadinya peningkatan

pemanjangan otot selama kontraksi dan yang kedua yaitu kontraksi konsentrik yang merupakan terjadinya pemendekan pada panjang otot (Roberg, 2003). Pada kontraksi isometrik otot tidak dapat memendek sehingga terbentuk tegangan dengan panjang otot tetap, kontraksi isokinetik merupakan tipe khusus kontraksi konsentrik (Sherwood, 2011).

2.2.2.1 Fisiologi kontraksi otot skeletal

Otot rangka terdiri dari sejumlah serat otot yang terletak sejajar satu sama lain dan disatukan oleh jaringan ikat. Gambaran struktural utama pada sebuah serat otot rangka adalah banyaknya *myofibril* yang membentuk 80% volume serat otot. Serat otot adalah struktur silindris intrasel dengan garis tengah 1 μm dan terbentang diseluruh panjang serat otot. Setiap *myofibril* terdiri dari susunan teratur elemen- elemen sitoskeleton filamen tebal (*Myosin*) dan filamen tipis (*Actin*) yang tertata rapi. *Myosin* membentuk filamen tebal yang bergaris tengah 12 sampai 18 nm dan panjang 1,6 μm , terdiri dari protein *myosin*. Setiap filamen tebal memiliki beberapa ratus molekul *myosin* yang dikemas dalam susunan spesifik sementara *actin* membentuk filamen tipis yang bergaris tengah 5 sampai 8 nm dan panjang 1,0 μm , terutama dibentuk dalam protein *actin*. Filamen tipis terdiri dari tiga protein, yaitu *actin*, *tropomyosin*, dan *troponin* (Sherwood, 2011). Gambar organ otot, serat otot dan komponen sitoskeleton dapat dilihat pada gambar 2.11 dibawah ini:



Gambar 2.11 Organ otot, serat otot, dan komponen sitoskeleton (Mundt *et al*, 2010)

Pada *myofibril* juga terdapat istilah pita, garis, dan zona (yang merupakan alat kontraktile). Pita- pita pada *myofibril* tersusun secara sejajar satu sama lain. Pita- pita tersebut adalah pita A dan pita I. Garis Z memotong fibril dan terhubung ke filamen tipis (Ganong, 2008). Pada *myofibril* zona H tidak dicapai oleh filamen tipis. Garis M berjalan vertikal di bagian tengah pita A di dalam tengah zona H (Sherwood, 2011).

Menurut Sherwood (2011) otot rangka dirangsang untuk berkontraksi melalui pelepasan asetilkolin (ACh) di taut neuromuskuler antara terminal neuron motorik dan serat otot. Peningkatan ACh dengan motor *end-plate* suatu serat otot menyebabkan perubahan permeabilitas di serat otot, menghasilkan potensial aksi yang dihantarkan ke seluruh permukaan membran sel otot. Dua struktur membranosa di dalam serat otot berperan penting dalam menghubungkan eksitasi

pada kontraksi ini, yaitu tubulus transversus dan retikulum sarkoplasma. Tubulus transversus (Tubulus T), terjadi di setiap pertemuan antara pita A dan pita I, membran permukaan masuk ke dalam serat otot untuk membentuk tubulus transversus (tubulus T), yang berjalan tegak lurus dari permukaan membran sel otot ke dalam bagian tengah serat otot. Retikulum sarkoplasma adalah retikulum endoplasma yang dimodifikasi yang terdiri dari anyaman halus kompartemen-kompartemen yang saling berhubungan mengelilingi setiap *myofibril* seperti sarung/ selubung saringan. Anyaman membranosa ini mengelilingi *myofibril* di seluruh panjangnya tetapi tidak kontinyu. Setiap pita A dan setiap pita I dibungkus oleh segmen-segmen terpisah retikulum sarkoplasma. Ujung dari masing-masing segmen membesar untuk membentuk bagian seperti kantung, sakus lateral (sisterna terminal), yang dipisahkan dari tubulus T di dekatnya oleh suatu celah sempit. Kantung lateral retikulum sarkoplasma ini mengandung Ca^{2+} . Penyebaran potensial aksi menuruni tubulus T memicu pelepasan Ca^{2+} dari retikulum sarkoplasma ke dalam sitosol.

Terdapat protein kaki yang tersusun teratur menonjol dari retikulum sarkoplasma dan terbentang di celah antara kantung kantung lateral dan tubulus T. Setiap protein kaki mengandung empat sub unit yang tersusun dalam pola spesifik. Protein kaki ini tidak saja menjembatani celah tetapi juga berfungsi sebagai saluran pengeluaran Ca^{2+} . Saluran Ca^{2+} protein kaki ini juga dikenal sebagai reseptor rianodin karena terkunci dalam posisi terbuka oleh bahan kimia tanaman rianodin. Separuh dari protein kaki retikulum sarkoplasma berikatan dengan reseptor komplementer di sisi tubulus T taut. Tubulus T ini yang membentuk dari empat subunit dalam pola yang sama persis seperti yang ada di

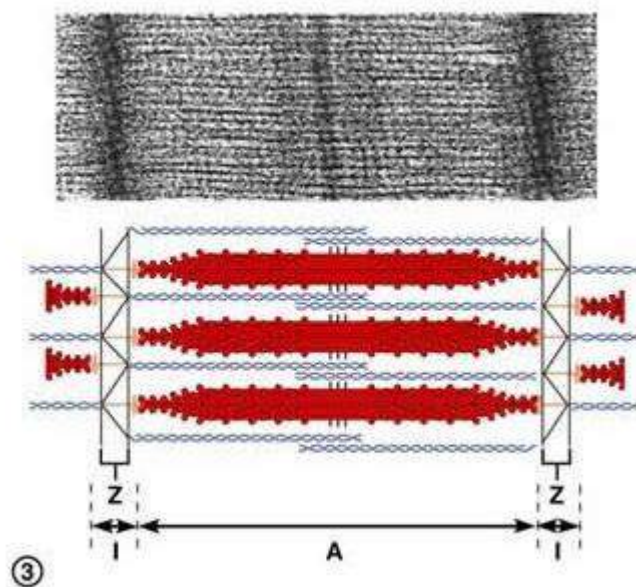
protein kaki, terletak seperti bayangan cermin berkontak dengan setiap protein kaki yang menonjol dari retikulum sarkoplasma. Reseptor- reseptor tubulus T ini dikenal sebagai reseptor dihidropiridin karena dihambat oleh obat dihidropiridin, reseptor- reseptor dihidropiridin ini adalah sensor bergerbang voltase. Ketika potensial aksi merambat turun ke tubulus T, depolarisasi lokal mengaktifkan reseptor dihidropiridin yang bergerbang voltase tersebut. Reseptor tubulus T yang aktif tersebut, selanjutnya memicu pembukaan saluran kalsium di kantung lateral sekitar retikulum sarkoplasma. Pembukaan separuh saluran pelepasan Ca^{2+} lainnya yang tidak berkaitan langsung dengan reseptor tubulus T. Ca^{2+} di bebaskan kedalam sitosol dari kantung lateral melalui semua saluran pelepasan Ca^{2+} yang terbuka. Dengan sedikit reposisi molekul troponin dan tropomiosin, Ca^{2+} yang dibebaskan tersebut menyebabkan tempat pengikatan di molekul *actin* terpajan sehingga dapat berikatan dengan jembatan silang *myosin* di tempat pengikatan komplementernya (Sherwood, 2011).

2.2.2.2 Kontraksi otot konsentrik

Otot melakukan tiga jenis kontraksi. Kontraksi didefinisikan sebagai “mengalami aktivasi dan menghasilkan kekuatan” (Faulkner, 2003). Kontraksi yang menyebabkan perubahan pada panjang otot disebut kontraksi isotonik. Ketika terjadi pemendekan pada panjang otot, maka kontraksi isotonik tergolong sebagai kontraksi konsentrik (Roberg, 2003).

Otot adalah jaringan yang memproduksi ketegangan yang terdiri atas unit kontraktile kecil yang disebut sarkomer. Sarkomer ini berisi filamen tebal (*myosin*) dan lapisan tipis (*actin*) yang membentuk jembatan silang. Pemendekan kontraksi otot terjadi akibat *myosin* menempel pada aktin dan menarik *actin myosin* di otot,

sehingga menciptakan kekuatan. Setiap lintasan detasemen siklus diaktifkan oleh pemecahan satu molekul *adenosine triphosphate* (ATP). Dengan latihan konsentris *myosin* menarik protein *actin* terhadap satu sama lain sehingga terjadi pemendekan sarkomer (Herzog *et al*, 2008). Latihan konsentrik merupakan kontraksi pemendekan otot. Tindakan otot konsentrik dilihat kapan saja otot melakukan pekerjaan seperti mengambil beban dan menendang bola (Bubbico *et al*, 2010).



Gambar 2.12 Pemendekan sarkomer pada kontraksi konsentrik (Sudibjo, 2009)

Selama kontraksi konsentrik, semakin besar beban semakin rendah kecepatan saat sebuah serat otot memendek. Kecepatan pemendekan maksimal jika tidak terdapat beban eksternal, secara progresif menurun dengan bertambahnya beban, dan turun hingga nol ketika beban tidak bisa diatasi oleh tegangan tetanik maksimal (Sherwood, 2011)

2.2.3 Pengaruh latihan konsentrik terhadap penurunan kadar glukosa darah

Otot rangka yang sedang bekerja menggunakan glukosa dari darah atau dari simpanan glikogennya sendiri, untuk diubah menjadi laktat melalui glikolisis atau menjadi CO₂ dan H₂O. Setelah makan, glukosa digunakan oleh otot untuk memulihkan simpanan glikogen yang berkurang selama otot bekerja melalui proses yang dirangsang oleh insulin. Otot yang sedang bekerja juga menggunakan bahan bakar lain dari darah, misalnya asam- asam lemak.

Latihan aerobik dengan durasi waktu 30-60 menit dengan 60-70% VO² maksimal dapat secara signifikan menurunkan konsentrasi glukosa darah (Henriksen, 2002). Latihan dengan intensitas sedang dapat menurunkan tingkat glukosa darah lebih besar daripada latihan dengan intensitas tinggi disebabkan karena peningkatan jumlah hormon katekolamin dan *growth hormone* yang lebih besar pada latihan dengan intensitas tinggi sehingga dapat meningkatkan gula darah (Guelfi, 2007).

Selama latihan omset ATP dalam otot rangka meningkat dan di dorong oleh katabolisme karbohidrat (intramuskular glikogen, glukosa darah) dan asam lemak (intramuskular trigliserida, lemak darah). Pada diabetes sistesis ATP relatif menurun karena glukosa tidak bisa masuk ke dalam sel, sehingga menyebabkan jumlah ATP menurun (Rose *et al*, 2005). Produksi ATP didominasi oleh sistem ATP-PC sehingga kadar glukosa relatif konstan. Latihan konsentrik dapat mengaktifkan *GLUT-4* dengan cara menurunkan jumlah ATP dan menyebabkan aktivitas AMP meningkat. Selama latihan pada keadaan post absortif, kontraksi glukosa darah untuk resintesis ATP awalnya relatif kecil, tetapi saat dilakukan terus menerus dan glikogen otot habis, kontraksi glukosa darah menjadi lebih

besar. Latihan dapat mengurangi konsentrasi glukosa darah terutama karena peningkatan latihan dalam ambilan glukosa pada otot masih utuh bahkan ketika aksi insulin terganggu. Mekanisme molekul mengakibatkan transportasi glukosa otot meningkat selama latihan dan diakui sebagai klinis relevan jalur alternatif untuk meningkatkan pembuangan glukosa di otot rangka. (Rose *et al*, 2005). Jika ATP digunakan dalam proses yang memerlukan energi sehingga menghasilkan pembentukan ADP, maka AMP pada ekuilibrium meningkat, sedangkan penurunan ATP akan menyebabkan peningkatan AMP beberapa kali lipat, perubahan kadar AMP yang besar berlaku sebagai penguat metabolik bagi perubahan ATP yang kecil. Aktivitas AMPK meningkat di otot rangka selama latihan sehingga dapat mempengaruhi *GLUT-4* dan menyebabkan ambilan glukosa meningkat sehingga transportasi glukosa terfasilitasi ke dalam sel otot dan kadar glukosa menurun (Rose *et al*, 2005).

Latihan konsentrik terjadi akibat *myosin* menempel pada *actin* dan menarik *actin myosin* ke otot sehingga mengakibatkan terjadinya pemendekan pada panjang otot sehingga terjadi ATP mengikat *myosin*. ATP mengikat *myosin* memungkinkan *myosin* melepaskan diri dari aktin sehingga *myosin* dephosporilasi ATP dan dapat meningkatkan AMP (Roberg, 2007; Herzog *et al*, 2001). Peningkatan AMP menyebabkan AMPK meningkat di otot rangka selama latihan sehingga dapat mempengaruhi *GLUT-4* dan menyebabkan ambilan glukosa meningkat dan kadar glukosa menurun (Rose *et al*, 2005).

2.3 Mencit (*Mus Musculus*)



Gambar 2.13 *Mus musculus* (Rasly,2006)

Mencit termasuk dalam genus *Mus*, subfamily *Murinae*, family *Muridae*, order *Rodentia*. Mencit yang sudah dipelihara di laboratorium sebenarnya masih satu famili dengan mencit liar sedangkan mencit yang paling sering dipakai untuk penelitian biomedis adalah *Mus musculus*. Berbeda dengan hewan lain-lainnya, mencit tidak memiliki kelenjar keringat. Pada umur 4 minggu berat badannya mencapai 18-20 gram. Jantung terdiri dari 4 ruang dengan dinding atrium yang tipis dan dinding ventrikel yang lebih tebal. Peningkatan temperatur tubuh tidak mempengaruhi tekanan darah, sedangkan frekuensi jantung, *cardiac output* berkaitan dengan ukuran tubuhnya. Hewan ini memiliki karakter yang lebih aktif pada malam hari. Traktus respiratorius terdiri dari 3 bagian yaitu:

Anterior : nostril, cavum nasalis, nasopharynk

Intermediate : larynk, trachea, bronchi

Posterior : paru- paru kiri dan kanan, paru kiri terdiri dari 1 lobus dan paru-paru kanan terdiri dari 4 lobus

Tiga pasang kelenjar saliva yakni submaksilaris (submandibularis), paroid dan sublingualis yang terdapat dibagian ventrikel daerah leher terdapat pada

mencit. Lambung mencit seperti pada tikus, terbagi dalam glandular dan non glandular.

Tabel 2.4 Data Biologi Mencit (Kusumawati, 2004)

No.	Ciri-ciri	Ukuran
1.	Berat badan	20-40 gram
2.	Lama hidup	1-3 tahun
3.	Temperatur tubuh	36,5 (°C)
4.	Kebutuhan air	Ad libitum
5.	Kebutuhan makanan	4-5 g/hr
6.	Pubertas	28-49 hari
7.	Umur dewasa	35 hari
8.	Umur dikawinkan	8 minggu
9.	Tekanan darah	
	a. Systolik (mmHg)	133-160
	b. Diastolik (mmHg)	120-110
10.	Frekuensi respirasi (per menit)	163
11.	Tidal volume (ml)	0,18 (0,09-0,38)

Tabel 2.5 Gambar Hematologi Mencit (Mitraka, 1981 dan Loeb, 1989 dalam Kusumawati, 2004)

Karakteristik	Jumlah
Eritrosit (RBC) ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	6, 86- 11,7
Hemoglobin (g/ dl)	10, 7- 11, 5
MCV (μ^3)	47, 0- 52, 0
MCH ($\mu \mu\text{g}$)	11, 1- 12, 7
MCHC (%)	22, 3- 31, 2
Hematokrit (PCV) (%)	33, 1- 49, 9
Leukosit (WBC) ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	12, 1- 15, 9
Neutrofil ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	1, 87- 2, 46
Eosinofil ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	0, 29- 0, 41
Basofil ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	0, 06- 0, 10
Limfosit ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	8, 70- 12, 4
Monosit ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	0, 30- 0, 05
Glukose (mg/ dl)	62, 8- 176
BUN (mg/ dl)	13, 9- 28, 3
Kreatinine (mg/ dl)	0, 30- 1, 00
Bilirubin (mg/ dl)	0, 10- 0, 90
Kolesterol (mg/ dl)	26, 0- 82, 4
Total protein (g/ dl)	2, 52- 48, 4
Laktik dehidrogenase (IU/I)	2, 52- 48, 4
SGPT (IU/ I)	2, 10- 23, 8
Alkaline fosfatase (IU/I)	10, 5- 27, 6
SGOT (IU. I)	75- 185

Traktus urinarius terdiri dari ginjal, ureter, vesica urinaria dan urethra. Urine yang dikeluarkan setiap kali hanya satu atau dua tetes tetapi konsentrasinya sangat tinggi.

Tabel 2.6 Karakteristik dan Analisis Urin Mencit (Fox, 1984 dalam Kusumawati, 2004)

Output	0,5-1
pH	7,3- 8,5
Chloride (mg/ hari)	5,75- 5,79
total sulfur (%)	0,27
Sulfat anorganik (%)	0,15
Fosforus anorganik (%)	0,43
Glukose (mg/hari)	1,98- 3,09
Protein (mg/hari)	6,8- 25,8
Albumin (mg/ml)	11,9
Total nitrogen (mg/hari)	40,2- 40,8
Ammonia nitrogen (mg/hari)	4,68- 5,48
Urea nitrogen (mg/hari)	24,3- 29,8
Asam urat (%)	0,04
Kreatine (mg/hari)	0,86- 1,02
Kreatinine (mg/hari)	0,57- 0,67

2.3.1 Nutrisi yang dibutuhkan hewan coba

Nutrisi standar yang dibutuhkan oleh mencit (Fox, 1984 dalam Kusumawati, 2004).

Tabel 2.7 Nutrisi Standar yang Dibutuhkan Oleh Mencit (Fox, 1984 dalam Kusumawati, 2004)

Jenis makanan	Jumlah
Protein	20-25%
Lemak	5-12%
Serat kasar	2,5%
Karbohidrat	45-60%

2.3.2 Batas pemberian perlakuan pada hewan coba

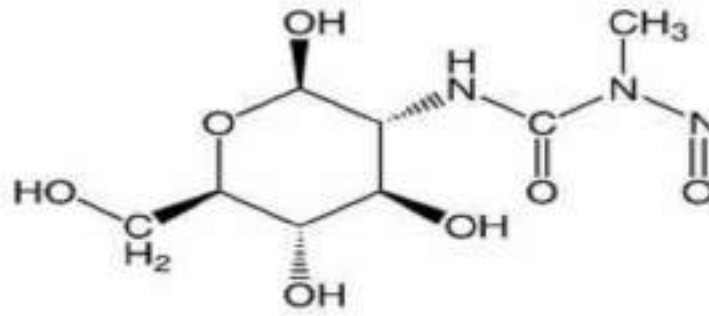
Pemberian perlakuan pada hewan coba terutama pemberian dosis perlakuan mempunyai aturan tersendiri sesuai anatomi dan fisiologis hewan coba yang akan dipakai dalam melakukan penelitian. Dengan pedoman tersebut dapat sebagai acuan penelitian dengan menggunakan hewan coba.

Tabel 2.8 Batas Volum Maksimum (MI) yang diberikan pada Hewan Coba Menurut Sharp PE., La Regina MC., 1998, *The Laboratory Rat*, p. 55 diambil dari Tesis Agustina K., 2004 dalam Sholikah, 2009

	Oral	Ic	Ip	Im	Sc
Mencit	1	0,5	1	0,05	0,1
Tikus	5	1	3	0,1	2
Marmot	10	2	3	0,2	3
Kelinci	20	3	10	0,5	3

2.4 Streptozotocin (STZ)

Streptozotocin (STZ) memiliki rumus kimia (2-deoxy-2(3-(methyl-3-nitrosoureido)-D-glucopyranose)) disintesis oleh *Streptomyces achomogenes* (Szukudelski, 2001) dan sering digunakan sebagai induksi *insulin-dependent* dan *non-insulin-dependent-diabetes-mellitus* (IDDM dan NIDDM) pada hewan uji karena selektif merusak β -pankreas (Pathak *et al*, 2008). Streptozotocin bekerja langsung pada sel β -pankreas, dengan aksi sitotoksiknya dimediasi oleh reactive oxygen species (ROS) sehingga dapat digunakan sebagai induksi DM. Streptozotocin masuk ke sel β -pankreas melalui glukose transporter (*GLUT-2*) dan akan menyebabkan alkilasi DNA. Alkilasi atau masuknya gugus metil dari STZ ke dalam molekul DNA ini akan menyebabkan kerusakan fragmentasi DNA (Elsner *et al*, 2000). Protein glycosylation diduga sebagai faktor kerusakan yang utama.



Gambar 2.14 Struktur kimia *Streptozotocin* (Lenzen, 2008)

Injeksi STZ dengan dosis yang tepat pada mencit jantan dewasa dapat menyebabkan kerusakan sel - pankreas dan menginduksi DM dalam 2-4 hari (Akbarzadeh *et al*, 2007). Diagnosis DM dapat ditegakan apabila dalam 2-4 hari post induksi STZ kadar glukosa darah sewaktu dalam plasma 200 mg/dl (Gustaviani, 2007). Kemampuan diabetogenik STZ melalui mekanisme perusakan sel - pankreas.

Nekrosis sel - pankreas menghambat produksi dan sekresi insulin sehingga pada akhirnya dapat meningkatkan kadar glukosa darah. Streptozotocin masuk ke dalam sel - pankreas melalui *GLUT-2* dan menyebabkan alkalasi poly ADP-ribosylation. Proses ini akan mengurangi NAD^+ , selanjutnya dapat mengurangi ATP dan pada akhirnya menghambat sekresi dan menurunkan sintesis insulin (Szukudelski, 2001). STZ dalam mekanisme kerjanya lebih lanjut menyebabkan sejumlah NO yang menghambat aktivitas aconitase dan berperan dalam kerusakan DNA (Pathak *et al*, 2008).

Pada penderita DM akan terjadi peningkatan kadar glukosa darah (hiperglikemia) karena glukosa yang diserap oleh usus (dari makanan) kemudian masuk ke dalam darah tidak dapat dipindahkan ke dalam sel otot, ginjal, adiposit,

dan tidak dapat diubah menjadi glikogen dan lemak. Keadaan tersebut terjadi akibat adanya kekurangan sekresi dan atau kerja insulin serta glucose carrier (pengangkutan glukosa ke dalam sel) sehingga banyak glukosa yang tertimbun dalam darah atau terjadi hiperglikemia (Santoso, 2001). Keadaan hiperglikemia, nekrosis sel - pankreas, dan penurunan sintesis insulin kemudian akan memperparah stress oksidatif yang terjadi pada pasien DM sehingga dapat menyebabkan terjadinya kerusakan sel dan jaringan yang akan menyebabkan terjadinya komplikasi vaskuler DM (Cnop *et al*, 2005).

Dari gambar 3.1 dapat dijelaskan mekanisme kerja dari latihan konsentrik dalam membantu merangsang *GLUT-4* untuk memfasilitasi masuknya glukosa ke dalam sel otot. Pada penyakit diabetes mellitus terjadi gangguan sel pankreas atau resistensi insulin. Defisiensi fungsi insulin menyebabkan translokasi *GLUT-4* ke permukaan membran sel terhambat, sehingga transportasi glukosa ke dalam sel juga ikut terhambat. Gangguan ini menyebabkan permukaan glukosa di dalam darah (ekstrasel), sehingga muncul kondisi hiperglikemia.

Pada diabetes sistesis ATP relatif menurun karena glukosa tidak bisa masuk ke dalam sel, sehingga menyebabkan jumlah ATP menurun (Rose *et al*, 2005). Latihan konsentrik dapat mengaktifkan *GLUT-4* dengan cara menurunkan jumlah ATP dan menyebabkan aktivitas AMP meningkat. Jika ATP digunakan dalam proses yang memerlukan energi sehingga menghasilkan pembentukan ADP, maka AMP pada ekuilibrium, sedikit penurunan ATP akan menyebabkan peningkatan AMP beberapa kali lipat, perubahan kadar AMP yang besar berlaku sebagai penguat metabolik bagi perubahan ATP yang kecil. Aktivitas AMPK meningkat di otot rangka selama latihan sehingga dapat mempengaruhi *GLUT-4* dan menyebabkan ambilan glukosa meningkat sehingga transportasi glukosa terfasilitasi ke dalam sel otot dan kadar glukosa menurun (Rose *et al*, 2005).

Latihan konsentrik terjadi akibat miosin menempel pada aktin dan menarik aktin miosin ke otot sehingga mengakibatkan terjadinya pemendekan pada panjang otot sehingga terjadi ATP mengikat miosin. ATP mengikat miosin memungkinkan miosin melepaskan diri dari aktin sehingga miosin dephosporilasi ATP dan dapat meningkatkan AMP (Roberg, 2007; Herzog *et al*, 2001). Peningkatan AMP menyebabkan AMPK meningkat di otot rangka selama latihan

sehingga dapat mempengaruhi *GLUT-4* dan menyebabkan ambilan glukosa meningkat dan kadar glukosa menurun (Rose *et al*, 2005).

3.2 Hipotesis Penelitian

Pemberian model latihan konsentrik dapat menurunkan kadar glukosa darah pada mencit (*Mus musculus*) Diabetes Mellitus

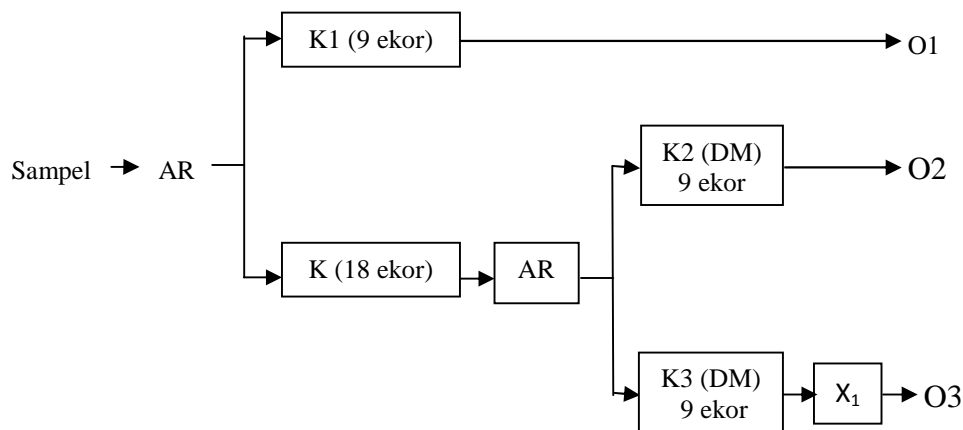
BAB 4

METODE PENELITIAN

Pada bab ini akan dibahas mengenai (1) desain penelitian, (2) populasi, besar sampel, dan teknik sampling, (3) variabel penelitian, (4) definisi operasional, (5) alat dan bahan penelitian, (6) instrumen penelitian, (7) lokasi dan waktu penelitian, (8) prosedur pengambilan data, (9) kerangka operasional, (10) teknik analisis data, dan (11) etika penelitian

4.1 Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimen murni (*True Experiment*). Rancangan eksperimen yang digunakan adalah *The Randomise Post Test Only Control Group Design*. Skema rancangan penelitian yang dipakai sebagai berikut



Gambar 4.1 Desain penelitian

Keterangan:

- AR : alokasi random
- K1 : kelompok kontrol mencit yang diinduksi *placebo* (NaCl 0,9%)
- K2 : kelompok mencit DM (diinduksi *streptozotocin* dosis 3 mg/20 gr bb ip) yang tidak diberi perlakuan

- K3 : kelompok mencit DM (diinduksi *streptozotocin* dosis 3 mg/20 gr bb ip) yang diberi perlakuan
 X₁ : perlakuan dengan pemberian model latihan konsentrik selama 10 menit dengan kecepatan 21 cm/detik dan sudut elevasi 5° (*up hill*)
 O₁ : pengukuran kadar glukosa darah mencit K1 (*post test*)
 O₂ : pengukuran kadar glukosa darah mencit K2 (*post test*)
 O₃ : pengukuran kadar glukosa darah mencit K3 setelah perlakuan (*post test*)

4.2 Populasi, Besar Sampel dan Teknik Sampling

4.2.1 Populasi

Populasi dalam penelitian ini adalah mencit (*Mus musculus*) yang berada di ruang pemeliharaan hewan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

4.2.2 Besar sampel

Kriteria sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Mencit (*Mus musculus*) dengan jenis kelamin jantan
2. Usia mencit 8-12 minggu
3. Kondisi mencit sehat dan mempunyai aktivitas normal
4. Berat badan mencit antara 20-25 gram

Penentuan besar sampel dihitung dengan menggunakan rumus Frederer (Kusumaningrum, 2008):

$$(n-1) (t-1) \qquad 15$$

Keterangan :

t = Jumlah kelompok perlakuan

n = Jumlah sampel tiap kelompok perlakuan

$$(n-1) (t-1) \qquad 15$$

$$(n-1) (3-1) \qquad 15$$

$2n-2$	15
$2n$	17
n	8,5
n	9

jadi di dalam penelitian ini di dapatkan jumlah sampel dari tiap kelompok adalah 9 ekor mencit (*Mus musculus*). Jumlah sampel secara keseluruhan dibutuhkan 27 ekor mencit (*Mus musculus*) yang dibagi menjadi 3 kelompok.

4.2.3 Teknik Sampling

Teknik pengambilan sampel yang digunakan adalah *Simple Random Sampling* dimana pengambilan anggota sampel dari populasi dilakukan secara acak tanpa memerhatikan strata yang ada dalam populasi itu (Sugiyono, 2009). Pengambilan sampel dalam penelitian ini menggunakan tabel acak.

4.3 Variabel Penelitian

4.3.1 Klasifikasi variabel

1. Variabel bebas (*Independent Variable*)

Variabel independen dalam penelitian ini adalah model latihan konsentrik.

2. Variabel tergantung (*Dependent Variable*)

Variabel dependen dalam penelitian ini adalah kadar glukosa darah mencit (*Mus musculus*) Diabetes Mellitus setelah diberikan model latihan konsentrik.

3. Variabel kendali (*Control Variable*)

Variabel kendali (variabel kontrol) pada penelitian ini adalah:

1. Jangka waktu pemberian latihan konsentrik 10 menit.
2. Kecepatan treadmill 21 cm/ detik.
3. Sudut elevasi treadmill 5 derajat (*up hill*).
4. Dosis glukosa oral yang diberikan sebelum latihan (2 mg/g bb mencit per pemberian)
5. Waktu pemberian glukosa oral 60 menit sebelum latihan

4.4 Definisi Operasional

Di bawah ini merupakan definisi variabel yang digunakan dalam penelitian:

Tabel 4.1 Definisi Operasional Penelitian

Variabel	Definisi Operasional	Parameter	Alat Ukur	Skala	Nilai
Independen Model latihan konsentrik	Lari involunter menggunakan treadmill dengan sudut kemiringan 5° (<i>up hill</i>)	1. Lama pemberian latihan adalah 10 menit 2. Kecepatan treadmill = 21 cm/detik	SOP	-	-
Dependen Kadar glukosa darah	Jumlah glukosa yang terdapat dalam darah (mg/dl) diambil bagian intrakardial mencit	Nilai yang ditunjukkan <i>spectrophotometer</i>	Nilai <i>absorbance</i>	Rasio	-

4.5 Alat dan Bahan Penelitian

4.5.1 Alat penelitian

Alat yang diperlukan dalam penelitian ini adalah:

1. Alat *treadmill* (merk: *modified colombus treadmill*) mencit di Laboratorium Olahraga Kebugaran Departemen Faal Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
2. *Stopwatch* (merk: *diamond*)
3. *Syringe* 1 cc
4. *Syringe* 3 cc
5. Gunting

4.5.2 Bahan penelitian

1. *Streptozotocin* dengan dosis 3 mg/20 gr bb mencit
2. Cairan fisiologis NaCl 0,9% sebagai *placebo* (0,15 cc permencit) dan pengencer glukosa oral (0,4 ml per mencit).
3. Natrium sitrat sebagai pelarut *streptozotocin* hingga mencapai pH 4,5
4. Aluminium voil
5. Glukosa oral 2 mg/gr bb mencit
6. Pakan, air untuk minum, sekam dan kandang
7. Sukrosa

4.6 Instrumen Penelitian

Instrumen untuk mengukur variabel dependen pada penelitian ini menggunakan alat *spectrophotometer*. Cara kerja instrumen ini dapat dilihat pada lampiran halaman 88. Instrumen untuk variabel independen dalam penelitian ini adalah alat *treadmill* dengan sudut elevasi (*up hill*) 5 derajat, kecepatan 21 cm/menit, dan lama waktu pemberian selama 10 menit (diukur menggunakan *stopwatch*).

4.7 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan selama 5 bulan yaitu dari bulan Maret sampai Juli 2012, di Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya.

1.8 Prosedur Pengambilan Data

1. Persiapan sebelum penelitian

Peneliti melakukan permohonan penelitian kepada Kepala Departemen Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga sebagai tempat untuk penelitian. Tahap berikutnya, peneliti melakukan studi pendahuluan untuk menetapkan protokol pelaksanaan latihan yang akan diberikan pada sampel (mencit). Peneliti menggunakan dua ekor mencit untuk menetapkan kecepatan maksimal dan sudut elevasi *treadmill* yang dapat ditempuh mencit pada latihan konsentrik ini (*running up hill*). Sudut *treadmill* yang dicoba pada mencit adalah 5 derajat, 10 derajat, dan 15 derajat. Pada sudut 5 derajat, mencit dapat berlari dengan baik, sedangkan pada sudut 10 derajat dan 15 derajat mencit tidak dapat berlari dengan baik, yaitu berada di *back grade treadmill*. Pengaturan

kecepatan *treadmill* yang diberikan pada mencit terdiri dari kecepatan 14 cm/detik, 21 cm/detik, dan 30 cm/detik (ketiga pilihan kecepatan tersebut telah tersedia pada *treadmill*). Dari 3 hasil uji pilihan kecepatan, kecepatan terbaik yang dapat ditempuh mencit untuk berlari adalah kecepatan 21 cm/detik. Peneliti juga menetapkan lama atau dosis pemberian latihan. Dalam studi pendahuluan ini, mencit dibiarkan berlari sampai mencapai keletihan maksimal. Peneliti mendapatkan intensitas maksimal (VO_{max}) pada mencit yaitu 14.17.16. untuk menetapkan sebagai latihan aerobik, intensitas maksimal yang telah diperoleh, dikalikan 70% VO_{max} , (50%-70%) (Ehram, 2009) sehingga peneliti mendapatkan hasil kecepatan 10 menit. Dari hasil studi pendahuluan ini peneliti menetapkan latihan model konsentrik (dengan menggunakan *treadmill*) yang diberikan untuk mencit pada penelitian ini adalah berlari (*up hill*) dengan sudut 5 derajat dan kecepatan 21 cm/dtk selama 10 menit.

Tahap selanjutnya peneliti mempersiapkan hewan coba yang menjadi sampel dalam penelitian ini, yaitu 27 ekor mencit yang dipilih secara acak dan sesuai dengan kriteria sampel yang telah ditentukan oleh peneliti di atas. Peneliti melakukan pemeliharaan hewan coba selama 2 hari di ruang pemeliharaan hewan coba Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga sebagai proses adaptasi hewan coba. Peneliti meletakkan seluruh sampel mencit (27 ekor mencit) pada ruangan yang sama, kandang yang sama, jenis pakan yang sama dan jenis minuman yang sama.

2. Pelaksanaan penelitian

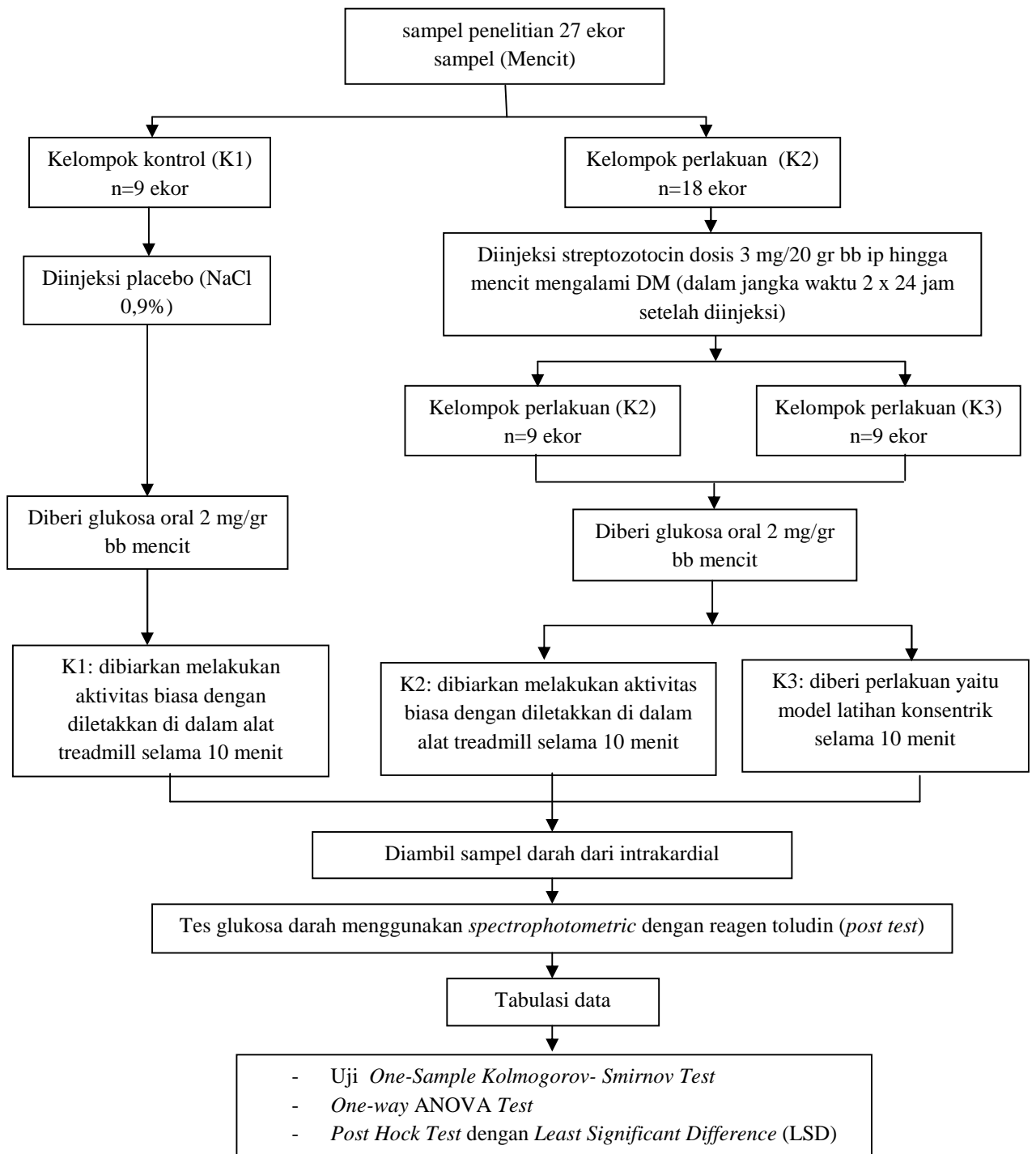
Pada penelitian ini, peneliti terlebih dahulu melakukan alokasi random pada mencit menjadi 2 kelompok, yaitu kelompok normal (9 mencit) dan kelompok

DM (18 mencit). Kelompok DM diinjeksi *streptozotocin* 150 mg/kg bb ip yang dilarutkan dalam Na-sitrat, hingga konsentrasi *streptozotocin* di dalam Na-sitrat adalah 22,5 mg/ml dengan pH 4,5. Sebelum diinjeksi *streptozotocin*, mencit dipuasakan selama 4 jam (Brosius, 2009). Paska penyuntikan *streptozotocin* 2x24 jam, dilakukan alokasi random ke-2 pada kelompok DM. Kelompok DM dibagi menjadi 2 kelompok, sehingga didapat masing-masing kelompok 9 mencit. Sesuai dengan desain penelitian, sampel mencit telah terbagi menjadi 3 kelompok, yaitu kelompok pertama sebagai kelompok kontrol normal (K1), kelompok ke dua sebagai kelompok DM tanpa perlakuan (K2), dan kelompok ke tiga sebagai kelompok DM dengan perlakuan (K3), yaitu diberikan model latihan konsentrik (*running up hill*) dengan menggunakan *treadmill* kecepatan 21 cm/detik selama 10 menit dengan sudut elevasi 5 derajat (*up hill*).

Tahap berikutnya (2x24 jam pasca injeksi *streptozotocin*) adalah semua kelompok mencit dipuasakan selama 6 jam. Setelah mencit dipuasakan selama 6 jam, mencit diberi glukosa oral (Dextrose-40% atau D40) dengan dosis 2 mg/g bb mencit (Zhang, 2011). Paska penyuntikan *streptozotocin* berat badan mencit akan turun sekitar 10-12% (Purwanto, 2012), sehingga untuk dosis glukosa oral, peneliti tidak melakukan penimbangan ulang. Melalui konsep penurunan berat badan mencit, peneliti mendapatkan rerata berat badan mencit menjadi 20 gr, sehingga dosis D40 yang diberikan adalah 0,1 ml dilarutkan dalam 0,4 NaCl. Setelah 60 menit atau 1 jam paska pemberian glukosa oral, mencit K1 dan K2 dibiarkan menjalankan aktivitas di dalam kandang seperti biasa, sedangkan mencit K3 diberi latihan konsentrik (*running up hill*) dengan menggunakan *treadmill* di Laboratorium Olahraga Kebugaran Departemen Faal FK Unair dengan kecepatan

21 cm/detik selama 10 menit dan sudut elevasi 5 derajat. Latihan yang diberikan bersifat akut, yaitu hanya dilakukan 1 kali untuk melihat efek jangka pendek latihan. Langkah terakhir adalah dilakukan pengambilan sampel darah mencit langsung setelah pemberian latihan selesai. Sampel darah mencit diambil dan diukur dengan menggunakan *gluco test*, akan tetapi pada pemeriksaan kadar glukosa darah dengan menggunakan *gluco test* pada kelompok 1 pada mencit nomor 5 nilai kadar glukosa darah yang di dapatkan terlalu tinggi yaitu 181 mg/dl sehingga peneliti mengganti alat pemeriksaan kadar glukosa darah *gluco test* menjadi *spectrophotometer*. Sampel darah mencit diambil di intrakardial. Tahap terakhir adalah pengukuran kadar glukosa darah mencit menggunakan *spectrophotometer*.

1.9 Kerangka Operasional



Gambar 4.2 Kerangka Operasional Penelitian

4.10 Teknik Analisis Data

Teknik analisa data pada penelitian ini, pertama adalah melakukan uji normalitas data dengan *One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test*. Setelah uji *One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test*, menggunakan *One-way ANOVA* untuk uji kuantitatif, dengan syarat data harus homogen dan distribusi normal dengan selang kepercayaan 95% atau tingkat kesalahan 5% ($\alpha=0,05$). Setelah dilakukan uji perbedaan secara keseluruhan kelompok percobaan dengan menggunakan *One-way ANOVA*, selanjutnya peneliti melakukan analisa data menggunakan *Post Hoc Test* dengan LSD untuk mengetahui perbandingan pasangan rerata kelompok percobaan.

4.11 Etika (*Ethical Clearance*)

Pada penelitian ini, peneliti memegang prinsip etika hewan coba yaitu hewan dibunuh dengan cara diinjeksi *ketamine* dosis 50-400 mg/kg bb ip untuk memberikan efek anestesi, ditunggu selama 15-30 menit (Kusumawati, 2004). Mencit dikorbankan dengan cara dekapitasi, yaitu tengkuk mencit ditekan bersama dengan penarikan ekor secara kuat dan tiba-tiba (Smith & Mangkoewidjojo, 1988). Hewan coba tidak boleh dipergunakan sebagai hewan peliharaan maupun dikonsumsi setelah dimanfaatkan untuk penelitian. Setelah dikorbankan, hewan coba langsung dikuburkan.

1.12 Keterbatasan

1. Peneliti tidak mengobservasi urin masing- masing mencit untuk mengetahui tanda-tanda hiperglikemia pada DM.

2. Pada penelitian ini, peneliti tidak mengobservasi dan memastikan terlebih dahulu bahwa kelompok yang diinjeksi *streptozotocin* benar-benar telah mengalami diabetes.
3. Pemakaian *streptozotocin* dalam penelitian ini menggunakan waktu minimal yaitu 2 hari, sehingga masih ada kemungkinan terdapat bagian pankreas mencit kelompok DM yang tidak rusak total (ada beberapa mencit yang belum mengalami DM).

BAB 5

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada bab ini akan diuraikan hasil dan pembahasan dari hasil observasi tentang pengaruh pemberian model latihan konsentrik terhadap penurunan kadar glukosa darah pada mencit (*Mus musculus*) diabetes mellitus. Data penelitian yang disajikan meliputi gambaran umum hewan coba mencit (jenis kelamin, umur dan berat badan) dan data khusus adalah kadar glukosa darah setelah perlakuan. Pada bagian berikutnya akan disajikan pembahasan dari penelitian yang telah dilakukan.

5.1 Hasil Penelitian

5.1.1 Hasil observasi berat badan (BB) dan kadar glukosa darah setelah perlakuan mencit kelompok 1 (kontrol)

Data BB dan kadar glukosa darah setelah perlakuan pada mencit kelompok 1 disajikan pada tabel di bawah ini:

Tabel 5.1 Hasil observasi BB dan kadar glukosa darah mencit kelompok 1 (kontrol)

No.	Kadar glukosa darah (mg/dl)
1	146,64
2	75,46
3	165,00
4	67,85
5	109,49
6	132,32
7	178,88
8	133,66
9	173,51
Rerata	131,42
Uji <i>One Sample Kolmogorov Smirnov</i>	p=0,94

Berdasarkan tabel 5.1 di atas didapatkan rerata kadar glukosa darah setelah perlakuan pada mencit kelompok 1 didapatkan 131,42 mg/dl dengan nilai $p=0,94$. Dari nilai p tersebut juga dapat diketahui bahwa kadar glukosa darah setelah perlakuan mencit pada kelompok 1 berdistribusi normal.

5.1.2 Hasil observasi berat badan (BB) dan kadar glukosa darah setelah perlakuan pada mencit kelompok 2 (DM)

Data BB dan kadar glukosa darah setelah perlakuan mencit kelompok 2 disajikan pada tabel dibawah ini:

Tabel 5.2 Hasil observasi BB dan kadar glukosa darah setelah perlakuan mencit kelompok 2 (DM)

No.	Kadar glukosa darah (mg/dl)
1	335,13
2	204,40
3	120,00
4	111,72
5	391,54
6	155,60
7	141,27
8	548,23
9	201,71
Rerata	245.51
Uji <i>One Sample Kolmogorov Smirnov</i>	$p=0,50$

Berdasarkan tabel 5.2 di atas didapatkan rerata kadar glukosa darah setelah perlakuan di dapatkan 245,51 mg/dl dengan nilai $p= 0,50$. Dari nilai p tersebut diketahui bahwa data kadar glukosa darah *post test* mencit pada kelompok 2 berdistribusi normal.

5.1.3 Hasil observasi berat badan (BB) dan kadar glukosa darah setelah perlakuan pada mencit kelompok 3 (DM dan latihan konsentrik)

Data berat badan dan kadar glukosa darah setelah perlakuan mencit kelompok 3 disajikan pada tabel di bawah ini:

Tabel 5.3 Hasil observasi BB dan kadar glukosa darah setelah perlakuan mencit kelompok 3 (DM dan latihan konsentrik)

No.	Kadar glukosa darah (mg/dl)
1	280,95
2	156,05
3	130,08
4	177,09
5	149,78
6	98,74
7	413,92
8	154,26
9	186,50
Rerata	194,15
Uji <i>One Sample Kolmogorov Smirnov</i>	p=0,35

Berdasarkan tabel 5.3 di atas didapatkan rerata kadar glukosa darah setelah perlakuan didapatkan 194,15 mg/dl dengan nilai $p=0,35$. Dari nilai p tersebut dapat diketahui bahwa data kadar glukosa darah setelah perlakuan mencit pada kelompok 3 berdistribusi normal.

5.1.4 Hasil observasi kadar glukosa darah mencit antara kelompok 1, kelompok 2, dan kelompok 3

Analisa statistik data kadar glukosa darah pada ketiga kelompok percobaan ini, peneliti menggunakan uji *One Way Anova* dan uji *Post Hoc Test-LSD* (uji perbedaan signifikan terkecil) untuk mengetahui perbandingan rerata pasangan kelompok percobaan. Hasil analisa data dapat dilihat pada tabel 5.4 di bawah ini:

Tabel 5.4 Hasil observasi kadar glukosa darah setelah perlakuan antara kelompok 1, Kelompok 2, dan kelompok 3

Keterangan	Kelompok		
	Kel. 1 (kontrol)	Kel.2 (DM)	Kel. 3 (DM dan latihan)
Rerata (<i>mean</i>)	131.4225	245.5107	194.1501
Standart Deviasi	40.37748	148.83068	96.43947
Signifikansi (p)	0,09		

Dari tabel 5.4 di atas, hasil uji statistik *One Way Anova* menunjukkan bahwa kadar glukosa darah setelah perlakuan memiliki nilai $p=0.09$ ($=0,05$). Nilai p tersebut menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna untuk rerata kadar glukosa darah pada keseluruhan kelompok. Hasil analisa data dengan menggunakan *Post Hoc Test-LSD* dapat dilihat pada tabel 5.6 di bawah ini:

Tabel 5.6 Hasil uji perbandingan pasangan rerata kelompok percobaan dengan *Post Hoc Test-LSD*

Kelompok	Kelompok Perbandingan	Perbedaan Rerata	Signifikan (p)
Kel. 1 (kontrol)	Kelompok 2	-114.08820*	0,03
	Kelompok 3	-62.72761	0,21
Kel. 2 (DM)	Kelompok 1	114.08820*	0,03
	Kelompok 3	51.36059	0,31
Kel. 3 (DM dan latihan konsentrik)	Kelompok 1	62.72761	0,21
	Kelompok 2	-51.36059	0,31

Keterangan:

* = ada perbedaan ($p<0,05$)

Hasil uji LSD (perbandingan rerata) antara kelompok 1 (kontrol) dengan kelompok 2 (DM) memiliki nilai $p=0,03$ ($p<$) dengan perbedaan rerata kadar glukosa darah 114,08 mg/dl yang berarti bahwa ada perbedaan yang bermakna pada nilai kadar gluikosa darah *post test* antara kelompok 1 dan kelompok 2. Perbandingan rerata antara kelompok 1 (normal) dengan kelompok 3 (DM dan

latihan konsentrik) memiliki nilai $p=0,21$ ($p>$) yang berarti bahwa tidak ada perbedaan pada nilai kadar glukosa darah setelah perlakuan antara kelompok 1 dan kelompok 3. Perbandingan rerata antara kelompok 2 (DM) dengan kelompok 3 (DM dan latihan konsentrik) memiliki nilai $p=0,31$ ($p>$) yang berarti bahwa tidak ada perbedaan yang bermakna pada nilai kadar glukosa darah setelah perlakuan antara kelompok 2 dan kelompok 3.

5.1 Pembahasan

Hasil observasi data kadar glukosa darah setelah perlakuan pada mencit kelompok 1 (normal) didapatkan data kadar glukosa darah mencit bernilai antara 67,85 sampai 178,87 mg/dl. Nilai kadar glukosa darah pada mencit kelompok 1 merupakan acuan dalam penelitian ini untuk menentukan nilai normal kadar glukosa darah 1 jam setelah pemberian glukosa oral pada mencit normal.

Menurut WHO, setelah pemberian glukosa oral kadar glukosa darah akan meningkat (mencapai puncak) pada 1 jam *post pandrial* dan kembali menurun setelah 2 jam *post pandrial*. Hal ini terjadi pada kondisi normal fisiologis, yaitu jika insulin dari organ pankreas dan reseptor insulin pada sel tubuh bekerja dengan baik dalam metabolisme glukosa. Data kadar glukosa darah 1 jam *post pandrial* pada mencit kelompok kontrol ini memiliki rentang yang cukup jauh (dilihat dari *stadium deviasi* pada analisis statistik). Peneliti berasumsi, rentang kadar glukosa darah setelah perlakuan yang cukup jauh pada kelompok kontrol ini tidak dapat dipastikan penyebabnya, kemungkinan diduga mencit mengalami perubahan fisiologis saat dilakukan pengambilan sampel darah. Faktor lain yang dapat mempengaruhi kadar glukosa darah belum dapat dijelaskan.

Penyuntikan *streptozotocin* (STZ) dosis tinggi (150 mg/ kg bb ip) pada mencit kelompok 2 dan kelompok 3 memberikan efek DM tipe 1 (Brosius, 2009). *Streptozotocin* bekerja langsung pada sel β -pankreas, dengan aksi sitotoksiknya dimediasi oleh *reactive oxygen species* (ROS) sehingga dapat digunakan sebagai induksi DM. *Streptozotocin* masuk ke sel β -pankreas melalui glukosa transporter (*GLUT-2*) dan akan menyebabkan alkilasi DNA. Alkilasi atau masuknya gugus metil dari STZ ke dalam molekul DNA ini akan menyebabkan kerusakan fragmentasi DNA. Nekrosis sel β -pankreas menghambat produksi dan sekresi insulin sehingga pada akhirnya dapat meningkatkan kadar glukosa darah. *Streptozotocin* masuk ke dalam sel β -pankreas melalui *GLUT-2* dan menyebabkan alkilasi poly ADP-ribosylation. Proses ini akan mengurangi NAD^+ , selanjutnya dapat mengurangi ATP dan pada akhirnya menghambat sekresi dan menurunkan sintesis insulin (Szkudelski, 2001). STZ dalam mekanisme kerjanya lebih lanjut menyebabkan sejumlah NO yang menghambat aktivitas aconitase dan berperan dalam kerusakan DNA (Pathak *et al*, 2008). STZ merupakan donor NO (*nitric oxide*) yang mempunyai kontribusi terhadap kerusakan sel tersebut melalui peningkatan aktivitas guanil siklase dan pembentukan cGMP. NO dihasilkan sewaktu STZ mengalami metabolisme dalam sel. Selain itu, STZ juga mampu membangkitkan oksigen reaktif yang mempunyai peran tinggi dalam kerusakan sel β pankreas. Pembentukan anion superoksida karena aksi STZ dalam mitokondria dan peningkatan aktivitas xantin oksidase. Dalam hal ini, STZ menghambat siklus Krebs dan menurunkan konsumsi oksigen mitokondria. Produksi ATP mitokondria yang terbatas selanjutnya mengakibatkan pengurangan secara drastis nukleotida sel β pankreas (Akpan *et al.*, 1987; Szkudelski, 2001).

Peningkatan desfosforilasi ATP akan memacu peningkatan substrat untuk enzim xantin oksidase (sel pankreas mempunyai aktivitas tinggi terhadap enzim ini), lebih lanjut meningkatkan produksi asam urat. Xantin oksidase mengkatalisasi reaksi pembentukan anion superoksida aktif. Dari pembangkitan anion superoksida, terbentuk hidrogen peroksida dan radikal superoksida. NO dan oksigen reaktif tersebut adalah penyebab utama kerusakan sel 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 (Akpan *et al.*, 1987; Szkudelski, 2001). Proses kerusakan pankreas ini terjadi pada mencit kelompok 2 dan kelompok 3.

Hasil observasi data kadar glukosa darah setelah perlakuan pada mencit kelompok 2 (DM) adalah didapatkan data kadar glukosa darah mencit bernilai antara 111,72 sampai 548,23 mg/dl. Nilai kadar glukosa darah pada mencit kelompok 2 merupakan acuan dalam penelitian ini untuk menentukan rentang kadar glukosa darah 1 jam setelah pemberian glukosa oral pada mencit yang mengalami DM tanpa pemberian latihan konsentrik.

Defisiensi insulin akibat kerusakan pankreas menjadi faktor utama terjadinya kondisi DM. Faktor lainnya yang dapat menyebabkan kondisi DM adalah gangguan pada reseptor insulin. Menurut Guyton (2006), konsentrasi glukosa darah manusia meningkat hingga 120-140 mg/ 100 ml darah selama satu jam setelah makan, 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. Dalam keadaan normal artinya kadar insulin cukup dan sensitif, insulin akan ditangkap oleh reseptor insulin yang ada pada permukaan otot, kemudian membuka pintu masuk ke sel, hingga glukosa dapat masuk. Pada penderita DM proses ini tidak dapat berjalan dengan baik, sehingga menghambat metabolisme glukosa, baik penggunaan oleh sel maupun penyimpanan menjadi glikogen. Begitu pula pada mencit yang mengalami DM, kadar glukosa darah mencit mengalami perlambatan untuk turun, karena glukosa tidak terfasilitasi untuk masuk ke dalam sel.

Data *post test* kadar glukosa darah 1 jam *post prandial* pada kelompok 2 juga memiliki variasi yang cukup tinggi. Pada mencit kelompok 2 didapatkan 4 data mencit yang memiliki kadar glukosa darah di bawah nilai maksimal kadar glukosa darah pada mencit kelompok 1, yaitu mencit ke-3 (120,40 mg/dl), mencit ke-4 (111,72 mg/dl), mencit ke-6 (155,60 mg/dl), dan mencit ke-7 (141,27 mg/dl). Berdasarkan teori DM di atas, seharusnya seluruh mencit kelompok 2 memiliki kadar glukosa darah lebih tinggi dibandingkan mencit kelompok 1. Keempat mencit tersebut dapat dikatakan belum mengalami DM atau sedang berada dalam fase subdiabetes. Salah satu jalur mekanisme *streptozotocin* dalam merusak sel pankreas serupa dengan infeksi virus endogenus tipe C yang menyerang sel beta, sehingga terjadi proses autoimun dalam tubuh. Kerusakan yang ditimbulkan oleh *streptozotocin* dipengaruhi oleh kerja sel timus dalam membentuk imunitas (penghambat kerusakan sel tubuh) (Paik *et al*, 1980). Peneliti berpendapat bahwa keempat mencit yang memiliki kadar glukosa darah di bawah nilai maksimal kadar glukosa darah mencit kelompok normal tersebut sedang mengalami fase subdiabetes, sehingga pankreas mencit belum mengalami kerusakan total dan

masih dapat memproduksi insulin dalam jumlah yang cukup. Faktor fungsi timus pada masing-masing individu mencit juga dapat memberikan pengaruh ketahanan organ pankreas terhadap *streptozotocin* yaitu menghambat efek diabetik yang ditimbulkan oleh *streptozotocin*. Faktor yang lainnya karena adanya perbedaan kadar glukosa darah pada kelompok 2 bisa dilihat sktivitasnya mungkin ada beberapa mencit yang aktif setelah pemberian STZ sehingga kadar glukosa darah pada beberapa mencit tersebut tidak mengalami peningkatan.

Mencit kelompok 3 merupakan model yang sama dengan mencit kelompok 2 yaitu mengalami DM, namun pada mencit kelompok 3 diberikan perlakuan yaitu latihan konsentrik. Kadar glukosa darah pada mencit kelompok 3 berada dalam rentang 98,74mg/dl sampai 413,92 mg/dl. Menurut peneliti, data kadar glukosa darah 1 jam *post pandrial* pada kelompok 3 ini memiliki rentang yang terlalu jauh antara nilai terendah dan tertinggi. Hasil analisa data uji LSD menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna antara mencit kelompok 3 dan kelompok 2. Hasil ini menjelaskan bahwa tidak ada perbedaan yang bermakna antara mencit DM yang tidak diberi latihan konsentrik dengan mencit DM yang diberikan latihan konsentrik. Hasil analisa data tersebut juga menunjukkan bahwa rerata kadar glukosa darah mencit kelompok 3 berada di tengah-tengah antara kelompok 1 yang tidak mengalami DM. Hasil analisa ini sesuai dengan teori subuah latihan yang dilakukan secara akut dapat meningkatkan *GLUT-4* mRNA pada otot mencit, AMP-activated protein kinase (AMPK) akan aktif dan meningkat di otot rangka pada latihan yang dilakukan secara rutin (Burton, 2004).

Pemberian model latihan konsentrik dengan sudut kemiringan 5 ° (*up hill*), kecepatan 21 cm/ detik dan dengan lama latihan selama 10 menit pada mencit

kelompok 3 (perlakuan) dapat meregulasi kadar glukosa darah. Pernyataan ini sesuai dengan teori bahwa latihan konsentrik dapat mempengaruhi *GLUT-4* dan menyebabkan ambilan glukosa meningkat sehingga transportasi glukosa terfasilitasi ke dalam sel otot dan kadar glukosa menurun (Rose *et al*, 2005). Pada penelitian ini hasil penurunan kadar glukosa darah berada di tengah-tengah yaitu di antara kelompok normal dan kelompok DM. Hal ini bisa disebabkan oleh karena latihan konsentrik yang hanya dilakukan pada fase akut. Mungkin penurunan ini akan bisa menjadi menyamai rerata kadar glukosa darah setelah perlakuan kelompok 1 (kontrol) bila frekuensi latihan konsentrik ditambah. Sesuai teori sebuah latihan yang dilakukan secara akut dapat meningkatkan GLUT4 mRNA pada otot mencit, AMP-activated protein kinase (AMPK) akan aktif dan meningkat di otot rangka pada latihan yang dilakukan secara rutin (Burton, 2004).

Latihan konsentrik dapat memberikan efek penurunan kadar glukosa darah pada mencit. Latihan konsentrik dapat mengaktifkan *GLUT-4* dengan cara menurunkan jumlah ATP dan menyebabkan aktivitas AMP meningkat. Selama latihan pada keadaan post absortif, kontraksi glukosa darah untuk resistensi ATP awalnya relatif kecil, tetapi saat dilakukan terus menerus dan glikagon otot habis, kontraksi glukosa darah menjadi lebih besar. Latihan dapat mengurangi konsentrasi glukosa darah terutama karena peningkatan latihan dalam ambilan glukosa pada otot masih utuh bahkan ketika aksi insulin terganggu. Mekanisme molekul mengakibatkan transportasi glukosa otot meningkat selama latihan dan diakui sebagai klinis relevan jalur alternatif untuk meningkatkan pembangan glukosa di otot rangka (Rose *et al*, 2005). Jika ATP digunakan dalam proses yang memerlukan energi sehingga menghasilkan pembentukan ADP, maka ATP pada

ekuilibrium meningkat, sedangkan penurunan ATP akan menyebabkan peningkatan AMP beberapa kali lipat, perubahan kadar AMP yang besar berlaku sebagai penguat metabolik bagi perubahan ATP yang kecil. Aktivitas AMPK meningkat di otot rangka selama latihan sehingga dapat mempengaruhi *GLUT-4* dan menyebabkan ambilan glukosa meningkat sehingga transportasi glukosa terfasilitasi ke dalam sel otot dan kadar glukosa menurun (Rose *et al*, 2005).

Dari hasil penelitian dan teori yang telah dipaparkan di atas, peneliti memiliki asumsi bahwa latihan konsentrik berpotensi untuk menjadi terapi penderita DM. Akan tetapi jika di lihat data mencit kelompok 3 yang memiliki rerata kadar glukosa darah lebih tinggi jika dibandingkan dengan kadar glukosa darah kelompok 1, maka peneliti berasumsi bahwa latihan konsentrik sebaiknya dilakukan pengulangan lebih dari satu kali.

Hasil penelitian ini dapat dijadikan salah satu perkembangan terapi DM untuk mengontrol hiperglikemi yang menjadi masalah utama penderita DM. Latihan konsentrik dapat diimplementasikan pada penderita DM sebagai upaya untuk mengendalikan kadar glukosa darah pada penderita DM yang sering kali menjadi penyebab utama semakin memburuknya kondisi penderita DM dan merupakan faktor penyebab terjadinya komplikasi vaskuler dan akan memperburuk kondisi kesehatan penderita DM (Depkes RI, 2005). Akan tetapi tidak dapat dipungkiri bahwa penderita DM tidak cukup hanya dengan melakukan latihan ini. Sesuai teori yang dikemukakan oleh Soegondo (2009) bahwa pwnatalaksanaan DM adalah dengan melakukan 4 pilar, yaitu perencanaan diet, latihan jasmani, terapi farmakologi, dan edukasi. Oleh karena itu, penderita DM harus tetap menjalani 4 pilar penatalaksanaan tersebut.

BAB 6

KESIMPULAN DAN SARAN

1.1 Kesimpulan

Berdasarkan pembahasan hasil analisis data dari penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa pemberian model latihan konsentrik dapat menurunkan kadar glukosa darah mencit Diabetes Melitus meskipun belum cukup bermakna.

1.2 Saran

Saran untuk peneliti selanjutnya diharapkan:

1. Mengobservasi dan memastikan terlebih dahulu bahwa kelompok mencit yang diberi injeksi *streptozotocin* benar-benar telah mengalami diabetes.
2. Evaluasi kadar glukosa darah mencit pasca penyuntikan *streptozotocin* hendaknya menggunakan waktu maksimal yaitu lebih dari 2 hari atau 48 jam sehingga dapat memungkinkan sampel mencit telah mengalami DM tipe 1 (kerusakan pankreas) untuk mendapatkan hasil yang tidak bias antara pengaruh latihan dengan peran insulin.
3. Pemberian latihan jangkan panjang (*training*) dapat diteliti untuk mengetahui efek jangka panjang dari pemberian latihan konsentrik terhadap mencit yang mengalami DM.
4. Perlu dilakukan pengembangan penelitian yang dilakukan pada manusia untuk melihat efek langsung yang ditimbulkan oleh latihan konsentrik terhadap kadar glukosa darah penderita DM.

5. Peneliti selanjutnya dapat meneliti otot mencit yang telah diberikan latihan konsentrik guna membuktikan adanya ekspresi *GLUT-4* pada sel otot.

DAFTAR PUSTAKA

- Akbarzadeh A., Norouzian D., Mehrabi MR., Jamshidi S., Farhagi A., *et al*, 2007, 'Induction of Diabetes by Streptozotocin in Rats', *Indian Journal of Chemical Biochemistry*, hal. 60- 64, diakses tanggal 3 April 2012.
<http://medind.nic.in/iaft07i2p60.pdf>
- Beckman, 2002, 'Diabetes and Artherosclerosis: Epidemiology and Management', *Jama*, vol. 287, no. 19, hal. 2570, diakses tanggal 15 Maret 2012.
<http://jama.jamanetwork.com/issue.aspx?volume=287&issue=21>
- Boule NC., Haddad E., Kenny GP., Wells GA & Sigal RJ., 2001, 'Effects of Exercise on Glycemic Control and Body Mass in Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-analysis of Controlled Clinical Trials', *American Association*, vol. 286, no. 10, hal: 1218-1227, diakses tanggal 25 Februari 2012.
<http://www.thecmafoundation.org/project/pdfs/exercise%20on%20glycemic%20control%20and%20bmi.pdf>
- Bowmen, 2009, *Reseptor Insulin*, diakses tanggal 5 April 2012.
http://www.vivo.colostate.edu/hbooks/pathphys/endocrine/pancreas/insulin_phys.html
- Bubbico A., Kravitz L, 2010, 'Eccentric Exercise: A Comprehensive Review of a Distinctive Training Method', *IDEA Fitness Journal*, vol. 7, no. 9, hal: 50-59, diakses tanggal 13 April 2012.
<http://www.unm.edu/~lkravitz%20folder/eccentricUNM.html>
- Cnop M., Welsh N., Jonas JC., Lenzen S., and Eizirik DL., 2005, 'Mechanisms of Pancreatic Cell Death in Type 1 and Type 2 Diabetes', *Diabetes*, vol. 54, hal. 200, diakses tanggal 3 April 2012.
http://diabetesjournals.org/content/54/suppl_2/S97.full
- Dattani& Jiang, 2009, 'Globalization: Type 2 Diabetes Pandemic in Developing Countries'. *The Meducator*, vol.1, Iss. 15, article. 7, diakses tanggal 11 Maret 2012.
<http://www.theglobalistreport.com/globalization-type-2-diabetes-developing-countries/>
- Depkes RI, 2005, *Pharmaceutical Care untuk Penyakit Diabetes Mellitus*, Jakarta, diakses tanggal 18 Februari 2012.
<http://www.depkes.co.id>
- Depkes RI, 2011, *World Diabetes Day*. Dirjen Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan, diakses tanggal 18 Februari 2012.
<http://www.cybermedicine2000.com/pharmacology2000/Autonomics/Adrenergics1/Adrenergic-38.htm>

- Ehrman J., Gardon P., Visich P. & Keteyian S., 2009, *Clinical Exercise Physiology*, Human Kinetics, USA, hal. 193- 196.
- Elsner M., Guldbakke B., Tiedge M., Munday R., and Lenzen S., 2000, 'Relative Importance of Transport and Alkylation for Pancreatic Beta-Cell Toxicity of Streptozotocin', *Diabetologia*, USA, hal. 193-196, diakses tanggal 7 April 2012.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11151762>
- Fauci, 2008, *Insulin Signal Transduction Pathway in Skeletal Muscle*, diakses tanggal 15 April 2012.
<http://www.cybermedicine2000.com/pharmacology2000/Autonomics/Adrenergics1/Adrenergic-38.htm>
- Foulkner, 2003, 'Terminology For Contractions of Muscles During Shortening, While Isometric, and During Legthening', *The Physiological Society*, vol. 95, hal. 455, diakses tanggal 11 April 2012.
<http://jap.physiology.org/content/95/2/455.full>
- Ganong, 2003, *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*, EGC, Jakarta, hal. 323-327.
- Guelfi, 2007, 'Effect of Intermittent High-Intensity Compared With Continuous Moderate Exercise On Glucose Production and Utilization In Individuals With Type 1 Diabetes', *Am J Physiol Endocrinol Metab*, vol. 292, hal. 856-870, diakses tanggal 11 April 2012.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17339500>
- Gustaviani, 2007, *Diagnosis dan Klasifikasi Diabetes Mellitus*, Dalam Sudoyo Aw dkk, *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid 3 Edisi 4*, Pusat penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, hal. 1857.
- Guyton and Hall, 2007, *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran Edisi 11*, EGC, Jakarta, hal. 871-881, 1010- 1027.
- Hardie, 2006, 'AMPK: A Key Sensor of Fuel and Energy Status in Skeletal Muscle', *Physiology*, vol. 21, hal. 55, diakses tanggal 9 Mei 2012.
<http://physiologyonline.physiology.org/content/21/1/48.abstract>
- Heat, 2009, 'Optometric Clinical Practice Guideline Care of the Patient with Diabetes Mellitus', *American Optometric Association Board of Trustees*, hal.7.
- Henriksen, 2002, 'Exercise Effects of Muscle Insulin Signaling and Action Invited Review: Effect of Acut Exercise and Exercise Training on Insulin Resistance', *J Appl Physiology*, vol. 93, hal. 788-796, diakses tanggal 7 April 2012
<http://jap.physiology.org/content/93/2/788.full.pdf>

- Herzog W., Leonardo TR., Joumma V & Mehta A., 2008, 'Resting Energy Expenditure and Delayed Onset Muscle Soreness After Full-Body Resistance Training with an Eccentric Concentration', *Journal of Applied Biochanics* 24. Hal. 1-13.
- Hubbard J., Inabnet W., et al, 2009, *Endocrine Surgery Principles and Practice*. Springer – Verlag, London, hal. 461-467.
- Indriyani P., Supriyanto H & Santoso A., 2007, 'Pengaruh Latihan Fisik: Senam Aerobik terhadap Penurunan Kadar Gula Darah Pada Penderita DM Tipe 2 Di Wilayah Puskesmas Bukateja Purbalingga', *Media Ners*, vol. 1, no. 2, hal. 89-99, diakses tanggal 21 Maret 2012.
<http://ejournal.undip.ac.id/index.php/medianers/article/view/717>
- Jack, 2003, 'Ethnic Disparities in Type 2 Diabetes: Pathophysiology And Implications For Prevention And Management', *Jurnal of The National Medical Association*, vol. 95 no. 9, hal. 782, diakses tanggal 11 April 2012.
<http://care.diabetesjournals.org/content/35/2/193.full>
- Kahn C., 2005, *Joslin's Diabetes Mellitus Fourteenth edition*, Lippicott williams& wilking Boston, USA, hal. 331- 332.
- King, 2010, *Reseptor Insulin dan Glukosa Transporter 4*, diakses tanggal 5 April 2012.
<http://www.happyhealthybalance.net/2010/05/insulin-sugar-fat.html>
- Kusumawati, 2004, *Bersahabat Dengan Hewan Coba*, UGM Press, Yogyakarta. Hal. 5-8, 42, 45, 53-57, 71-78.
- LaCross, N 2003, '*Small Animal Treadmill Protocol*', Metzger Lab Protocol Book.
- Lenzen, 2008, 'The Mechanisms of Alloxan and Streptozotocin Induced Diabetes', *Diabetologia*, hal. 216-226, diakses tanggal 10 April 2012.
<http://www.springerlink.com/content/e2450r1101642j8w/>
- Maiké, 2006, 'Prevalence of Diabetes Complications in Adolescents With Type 2 Compared With Type 1 Diabetes', *Diabetes Care*, vol. 29, hal. 1302, diakses tanggal 11 April 2012.
<http://care.diabetesjournals.org/content/29/6/1300.full.pdf>
- Mihardja, 2009, 'Penderita Diabetes Mellitus di Perkotaan Indonesia', *Majalah Kedokteran Indonesia*, vol. 59, no. 9, hal. 418-424, diakses tanggal 15 April 2012.
<http://www.google.co.id/url?sa=t&rct=j&q=penderita%20diabetes%20diabetes%20mellitus%20di%20perkotaan%20indonesia.%20maj%20kedokt%20indo%20volume%2059%20nomor%209.&source=web&cd=1&ved=0CEsQFjAA&url=http%3A2F%2FIndonesia.digitaljournals.org%20Findex.php%2>

[Findmed%2Farticle%2Fdownload%2F679&ei=9cCxT5PIEK2ZiQeV7p3rCA&usg=AFQjCNHgFvW6jsAQj1LIogLs60nua-apw](http://findmed%2Farticle%2Fdownload%2F679&ei=9cCxT5PIEK2ZiQeV7p3rCA&usg=AFQjCNHgFvW6jsAQj1LIogLs60nua-apw)

Mundt, 2010, *Organ otot, serat otot, dan komponen sitoskeleton*, diakses tanggal 7 April 2012

<http://physproject-2011.wikispaces.com/M.+MUSCLE+PHYSIOLOGY>

Nursalam, 2003, *Konsep dan Penerapan Metodologi Penelitian Ilmu Keperawatan, Pedoman Skripsi, Tesis dan Instrumen Penelitian Keperawatan*, Salemba, Jakarta, hal 89 & 91.

Pathak S., Dor fmueller HC., Borodkin VS., and Aalten MF., 2008, 'Chemical Dissection of the Link Between Streptozotocin, O-Glc NAc, and Pancreatic Cell Death', *Pubmed Central J*, hal. 799- 807, diakses tanggal 10 April 2012.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2568864>

Penny, 2007, 'Prescribing Exercise for Diabetes', *Australian Prescriber*, vol. 30, no. 5, hal. 130-133, diakses tanggal 7 April 2012.

<http://www.hmrs.com.au/attachments/article/89/sample%20hmr.pdf>

Perkeni, 2011, *Meningkatkan Efikasi Terapi Diabetes Mellitus Tipe 2 dengan Regimen Dpp-4 inhibitor*.

Polikandrioti M. & Dokoutsidou H., 2009, 'The Role of Exercise and Nutrition in Type II Diabetes Mellitus Management', *Health Science Journal* vol. 3, hal. 217- 219, diakses tanggal 12 April 2012.

<http://www.hsj.gr/volume3/issue4/344.pdf>

Poppy, 2010, *Sel-sel Utama (Sel , Sel , Sel dan Sel F) pada Pulau Langerhans Pankreas*, diakses tanggal 5 April 2012.

<http://health.howstuffworks.com>

Rasly, 2006, *Mus musculus*, diakses tanggal 5 April 2012.

<http://www.monvet.com/race-souris.aspx?lang=en-US>

Roberg RA., Keteyian SJ., 2003, *Fundamental of Exercise Physiology: for fitness, performance, and health*, edisi 2, McGraw Hill, New York.

Rose AJ & Richter EA., 2005, 'Skeletal Muscle Glucose Uptake During Exercise: How is it Regulation?', *Physcology*, vol. 20, hal. 260-270, diakses tanggal 21 Maret 2012.

<http://physiologyonline.physiology.org/content/20/4/260.full.html#ref-list-1>

Sakamoto, 2002, 'Invited Review: Intracellular Signaling in Contracting Skeletal Muscle', *Journal of Applied Physiology*, vol. 93, no. 375-376, hal. 60, diakses tanggal 9 Mei 2012.

<http://jap.physiology.org/content/93/1/369.full.pdf+html>

- Santoso, 2001, *Fisiologi Manusia dari Sel ke Sistem*, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, hal. 663-676.
- Sherwood, 2011, *Fisiologi Manusia dari Sel ke Sistem Edisi 6*, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, hal. 280- 281.
- Sholikah, 2009, *Pengaruh Pemberian Ekstrak Kulit Pisang Kelutuk (Musa brachycarpa) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Pada Mencit (Mus musculus) Yang Di Injeksi Alloksan*, Skripsi Program Studi S1 Ilmu Keperawatan Fakultas Keperawatan Universitas Airlangga.
- Siegel& Narayan, 2008, 'The Unite for Diabetes Campaign: Overcoming Constraints to Find a Global Policy Solution', *BioMed Central*, 19 Februari, Globalization and Health, diakses tanggal 22 Maret 2012.
<http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1744-8603-4-3.pdf>
- Sigal RJ., Kenny GP., Wasserman DH & Sceppa CC., 2004, 'Physical Activity/ Exercise and Type 2 Diabetes', *Diabetes Care*, vol. 27, no. 10, hal. 2518-2539, diakses tanggal 15 Maret 2012.
<http://care.diabetesjournals.org/content/27/10/2518.full>
- Soegondo, Soewondo & Subekti, 2007, *Penatalaksanaan Diabetes Melitus Terpadu*, Jakarta, Balai Penerbit UI, Jakarta hal. 12-13, 36-45.
- Subramaniam I. Gold J., 2005, 'Diabetes Mellitus in Elderly – An Overview'. *Journal of The Indian Academy of Geriatrics*, vol. 1, no. 2, hal. 77-81, diakses tanggal 10 April 2012.
<http://www.docstoc.com/docs/80192208/Diabetes-Mellitus-in-Elderly-An-Overview>
- Sudibjo, 2009, *Pemendekan Sarkomer pada Kontraksi Konsentrik*, diakses tanggal 9 April 2012.
<http://classes.midlandstech.edu/carterp/Courses/bio210/chap09/lecture1.htm>
↓
- Szukudelski, 2001, 'The Mechanism of Alloxan and Streptozotocin Action in B Cells of the Rat Pancreas', *Physitol*, hal. 536, diakses tanggal 10 April 2012
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11829314>
- Wijaya, 2009, *Anatomi Pankreas*, diakses tanggal 15 April 2012.
<http://mekar-wijaya.blogspot.com/2009/12/diabetes-melitus.html>
- Wood IS., Trayhurn P., 2003, 'Glucose Transporter (GLUT and SGLT): Expanded Families of Sugar Transport Proteins', *Horizons in Nutritional Science*, vol. 89, hal. 3-9. Diakses tanggal 10 April 2012. <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12568659>>

Zajko, 2009, 'Exercise and Physical Activity for Older Adult', *American College of Sports Medicine, America*, diakses tanggal 20 April 2012.
<http://fitnessresearch.edu.au/position-papers-view/exercise-and-physical-activity-for-older-adults-449>

Zaid, 2011, *Type of Diabetes*. diakses tanggal 18 April 2012.
<http://surgery.ucsf.edu/conditions-procedures/pancreas-transplantation.aspx>

Lampiran 1

Protokol Pelaksanaan Model Latihan Konsentrik pada Mencit

Gambaran *treadmill*

1. *Treadmill: modified colombus treadmill* yang berada di Laboratorium Olahraga Kebugaran Departemen Faal Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
2. Kapasitas *treadmill* dapat menampung 10 ekor mencit.
3. Kecepatan *treadmill* dapat diatur dengan 3 pilihan, yaitu 14cm/detik, 21cm/detik, dan 30cm/detik.

Dalam penelitian inoi peneliti menggunakan kecepatan ke dua, yaitu 21cm/detik, yang ditentukan berdasarkan pengambilan data awal untuk mencari kecepatan maksimal mencit dan menentukan kapasitas latihan tipe aerobik untuk mencit (50-70% VO_{max}). Sudut elevasi *treadmill* untuk latihan konsentrik ini adalah 5° (*up hill*).

Tahap pelaksanaan pemberian latihan konsentrik pada mencit

1. Selama pemberian latihan konsentrik, ketiga kelompok mencit dipuasakan selama 8 jam (untuk mengukur glukosa darh basal).
2. Mencit diletakkan di dalam *treadmill* secara bersamaan.
3. Pemanasan selama 1 menit dengan kecepatan terendah yaitu 14cm/detik.
4. Regimen latihan konsentrik (*acutr exercise*) selama 09.83.50 menit (diukur drngan *stopwatch*) dengan kecepatan 21cm/detik dan sudut elevasi 5° (*up hill*).

5. Setelah dilakukan latihan konsentrik, sampel darah tikus langsung diambil untuk mengetahui kadar glukosa darah basal di Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.



Gambar *modified colombus treadmill*

(Sumber: *Metzger Lab. Protocol Book, 2003*)

Lampiran 2

Protokol Pemeriksaan Glukosa Darah Menggunakan *Spectrophotometer*

Pemeriksaan glukosa darah menggunakan *spectrophotometer* diukur melalui kurva standart glukosa.

Langkah- langkah pengukuran darah dengan menggunakan *spectrophotometer* adalah sebagai berikut:

1. Sampel darah sebanyak 0,2 ml ditetesi TCA 2,0 ml, kemudian dilakukan *centrifuge* (untuk menghasilkan dua fitrat yaitu endapan dan yang bukan endapan).
2. Filtrat yang tidak mengendap diambil sebanyak 1,0 ml.
3. Filtrat dicampur dengan orto toluidin sebanyak 4 ml.
4. Filtrat yang telah dicampur dengan toluidin dipanaskan dalam suhu 80° C, kemudian didinginkan selama 8 menit pada *waterbath*.
5. Hasil filtrat dibaca dengan *spectrophotometer*, sehingga muncul hasil absorbansinya.
6. Nilai absorbansi yang didapatkan kemudian dicocokkan pada kurva standart nilai glukosa, sehingga diperoleh kadar glukosa darah.



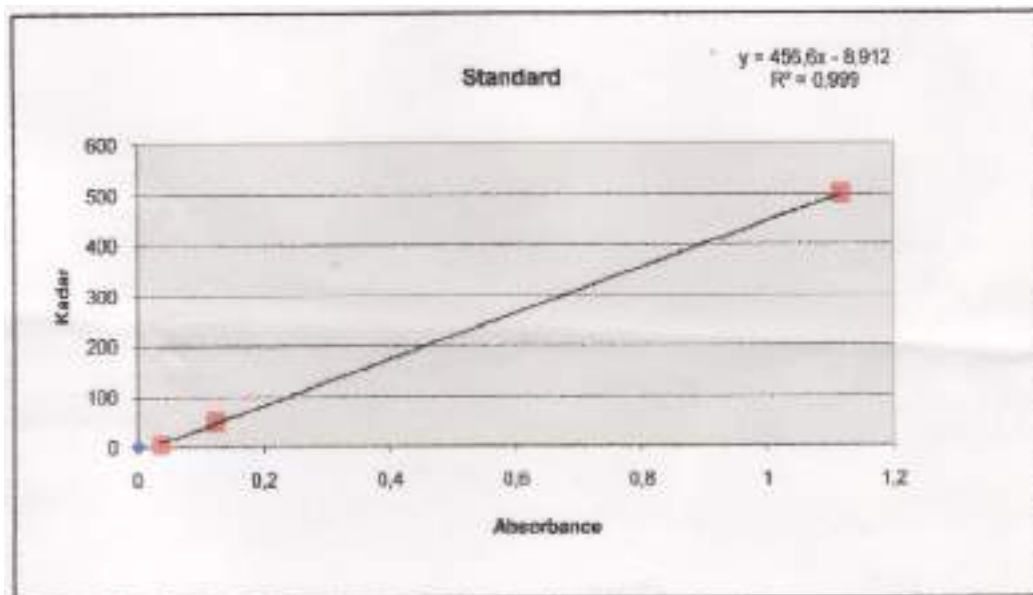
Gambar *spectrophotometer*

Sumber: Lab. Biokimia fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

*Lampiran 3***Tabel Pengukuran Absorbansi dan kurva Standar Glukosa**

Tabel Pengukuran Absorbansi


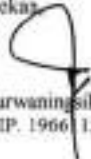
No	Abs	Kadar
1	0,036	5
2	0,123	50
3	1,115	500



Gambar Kurva Standart Glukosa

Sumber: Lab. Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

Lampiran 4

	UNIVERSITAS AIRLANGGA FAKULTAS KEPERAWATAN Kampus C Mulyorejo Surabaya 60115 Telp. (031) 5913752, 5913754, 5913756, Fax. (031) 5913257 Website: http://www.ners.unair.ac.id ; e-mail: dekan_ners@unair.ac.id
Surabaya, 12 Juni 2012	
Nomor	: 166/G/HI.1.12/PPd/2011
Lampiran	: 1 (satu) berkas
Perihal	: Permohonan Bantuan Fasilitas Penelitian Mahasiswa PSIK - FKP Unair
Kepada Yth. Kepala Lab. Biokimia Fakultas Kedokteran Unair di - Tempat	
Sehubungan dengan akan dilaksanakannya penelitian bagi mahasiswa Fakultas Keperawatan Universitas Airlangga, maka kami mohon kesediaan Bapak/ Ibu untuk memberikan kesempatan kepada mahasiswa kami di bawah ini untuk menggunakan fasilitas laboratorium biokimia dengan tujuan penelitian. Adapun Proposal Penelitian terlampir.	
Nama	: Ita Wahyu Purnamasari
NIM	: 010810667B
Judul Skripsi	: Pengaruh Pemberian Model Latihan Konsentrik Terhadap Kadar Gula Darah Pada Mencit (<i>Mus musculus</i>) Diabetes Mellitus
Atas perhatian dan kerjasamanya, kami sampaikan terima kasih.	
Dekan  Purwaningsih, S.Kp., M.Kes NIP. 19661212000032001	

Lampiran 5

UNIVERSITAS AIRLANGGA
FAKULTAS KEDOKTERAN
DEPARTEMEN ILMU FAAL

Jl. Mayjen Prof. Dr. Moestopo 47 Surabaya 60131 Telp. 031-5020251, 5030252-3 Ext. 142, 141, 181, 161 fno. 031-5022472

SURAT KETERANGAN

Nomor: 157/II3.L.I/PPd/2012

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Dr. Elyana Asnar STP, dr.,MS
NIP : 195007071979032001
Pangkat/Gel. : Pembina Tingkat I/IVb
Jabatan : Ketua Departemen Ilmu Faal Fakultas Kedokteran Unair
Unit Kerja : Ilmu Faal Fakultas Kedokteran Unair

Menerangkan dengan sesungguhnya bahwa:

Nama : Ita Wahyu Purnamasari
NIM : 010810667B
Alamat : Jl. Gubeng Jaya 2/49 Surabaya
Mahasiswa : Fakultas Keperawatan Universitas Airlangga
Judul Penelitian : Pengaruh Pemberian Model Latihan Konsentrik Terhadap Kadar Glukosa Darah Mencit Diabetes Mellitus

Berlar-benar telah melaksanakan penelitian di Departemen Ilmu Faal Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

Demikian surat keterangan ini dapat digunakan sebagaimana mestinya.

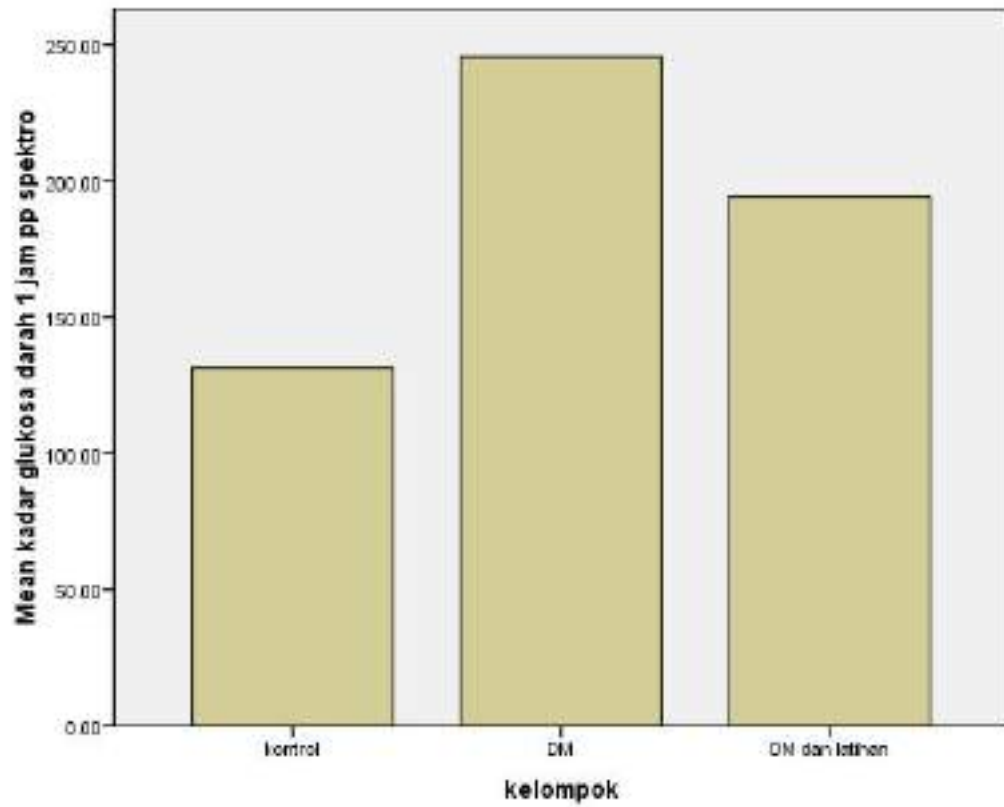
Surabaya, 24 Juli 2012
Ketua Departemen

Dr. Elyana Asnar STP, dr.,MS
NIP. 195007071979032001

Lampiran 6

*Lampiran 7***Hasil Observasi Kadar Glukosa Darah**

Kelompok	No	Kadar Glukosa Darah (mg/dl)
Kelompok 1 (Kontrol)	1	146.64
	2	75.46
	3	165.00
	4	67.85
	5	109.48
	6	132.32
	7	178.87
	8	133.66
	9	173.51
	Rerata	131,42
Kelompok 2 (DM)	1	335.13
	2	204.40
	3	120.00
	4	111.72
	5	391.54
	6	155.60
	7	141.27
	8	548.23
	9	201.71
	Rerata	245,51
Kelompok 3 (DM + Latihan)	1	280.95
	2	156.05
	3	130.08
	4	177.09
	5	149.78
	6	98.74
	7	413.92
	8	154.26
	9	186.50
	Rerata	194,15

Lampiran 8**Diagram Perubahan Kadar Glukosa Darah Mencit**

Lampiran 9

Dokumentasi Penelitian



Mencit



Pencampuran STZ



Glukosa Oral



Latihan Konsentrik



Spectrophotometer