

Teman-teman peserta pendidikan Program Doktor Ilmu Kedokteran, Pascasarjana angkatan 2009/2010 yang saling mendorong, mendukung, mengingatkan dan memberikan masukan dalam menyelesaikan studi ini.

Kedua orang tua yang saya cintai, ayahanda Moh. Rafi'i Pane, dan ibunda Nurliana Harahap, yang telah mengasuh, mendidik saya dengan kasih sayang, dan kedua mertua yang saya hormati almarhum ayahanda Soekirno dan ibunda Subiyanti.

Kepada suami saya tercinta Eko Agus Subagio dr., SpBS, yang sampai saat ini mendampingi saya dalam suka dan duka menjalani kehidupan, serta ketiga anakku Asadullah, Asma', dan Hasan yang saya banggakan dan menjadi pemacu semangat dalam menyelesaikan pendidikan doktor.

Kepada yang saya hormati ibu Atika SSi. MKes, yang telah membantu saya khususnya dalam analisis statistik.

Semua pihak yang telah membantu dalam ujian naskah Disertasi ini yang tidak dapat saya sebut satu persatu.

Semoga penelitian dan naskah disertasi ini dapat memberikan kontribusi bagi kemajuan ilmu pengetahuan dan bermanfaat bagi masyarakat dan menumbuhkan peneliti-peneliti baru yang dapat melengkapi dan menyempurnakan penelitian ini.

RINGKASAN  
MEKANISME PENCEGAHAN EFEK YOYO  
MELALUI PENINGKATAN HSP72 DAN SENSITIVITAS LEPTIN  
AKIBAT PENAMBAHAN DURASI PADA LATIHAN FISIK  
( Penelitian Eksperimental Laboratorik Pada Mencit Obes )

Rita Vivera Pane

Berat badan naik kembali setelah mengikuti program penurunan berat badan, atau sering disebut dengan istilah efek yoyo adalah fenomena yang menjadi perhatian ilmuwan kedokteran internasional dalam menangani masalah obesitas.

Penambahan durasi pada latihan fisik dinyatakan dapat menghindari fenomena tersebut, tetapi ketidak-disiplinan untuk mematuhi rutinitas berolah-raga, apalagi dengan memperpanjang durasi latihan dalam jangka lama, merupakan fenomena lain, yang dapat menghambat kesuksesan dalam mempertahankan berat badan yang telah berhasil dicapai.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui mekanisme pencegahan efek yoyo pada program penurunan berat badan melalui peningkatan HSP72 dan sensitivitas leptin akibat latihan fisik intensitas sedang durasi panjang.

Latihan fisik akan meningkatkan HSP72 di dalam darah. Semakin tinggi intensitas dan durasi latihan fisik, semakin tinggi pula kadar HSP72 di dalam darah. Heat shock protein-72 (HSP72) yang meningkat didapatkan secara langsung atau melalui peningkatan IL-6 maupun Reactive Oxygen Species (ROS). Peningkatan HSP72 akan

meningkatkan sensitivitas reseptor leptin yang ditandai dengan peningkatan pSTAT3 di hipotalamus.

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental laboratoris dengan rancangan penelitian *post test only control group design*. Hewan coba yang digunakan adalah mencit yang telah dibuat obes dengan cara pemberian pakan tinggi lemak, dimana indikasi obes adalah peningkatan leptin 4 (empat) kali dibanding mencit dengan pakan normal, strain Swiss Webster (Balb/c), dengan jumlah 24 ekor yang dibagi menjadi 3 (tiga) kelompok secara random. Kelompok KI berjumlah 8 ekor, adalah kelompok kontrol negatif, yaitu kelompok yang tidak mendapat perlakuan latihan fisik. Kelompok KII adalah kelompok kontrol positif, berjumlah 8 ekor yang mendapat perlakuan latihan fisik durasi pendek. Kelompok KIII berjumlah 8 ekor, adalah kelompok yang diberi perlakuan latihan fisik durasi panjang. Penimbangan berat badan dilakukan setiap hari selama 4 minggu. Penelitian diselesaikan pada akhir minggu keempat. Pemeriksaan dengan teknik immunohistokimia menggunakan anti-HSP72 *monoclonal antibody*, dan anti-pSTAT3 *monoclonal antibody*. Pemeriksaan ELISA dilakukan terhadap leptin dan IL-6, pemeriksaan MDA dengan menggunakan TBAR. Berat badan ditimbang setiap hari selama empat minggu dan dibuatkan grafiknya. Hasil pemeriksaan HSP72, pSTAT3, IL-6, MDA, dan leptin dianalisis dengan statistik menggunakan uji normalitas, homogenitas, ANOVA, LSD, Robust test dan analisis jalur dengan perangkat lunak SPSS 17.

Hasil pemeriksaan IL-6 maupun MDA, tidak menunjukkan perbedaan signifikan, sedangkan HSP72 dan pSTAT3 menunjukkan perbedaan signifikan. Pemeriksaan

leptin, menunjukkan perbedaan signifikan pada KI dan KII, begitu juga dengan KII dengan KIII, tetapi tidak berbeda signifikan antara KI dan KIII. Grafik berat badan menunjukkan gambaran yoyo pada KI dan KII, sedangkan KIII tidak menunjukkan gambaran yoyo. Rasio pSTAT3 terhadap leptin menunjukkan perbedaan signifikan pada ketiga kelompok. Pada analisis jalur, latihan fisik durasi panjang mempunyai hubungan yang sangat kuat dengan HSP72, begitu juga dengan pSTAT3. Ekspresi HSP72 memiliki hubungan yang sangat kuat dengan pSTAT3, namun tidak ada pengaruh latihan fisik durasi panjang terhadap MDA dan IL-6, begitu juga tidak ada pengaruh MDA maupun IL-6 terhadap HSP72 dan pSTAT3. Terdapat pengaruh atau hubungan antara durasi latihan dengan rasio pSTAT3 terhadap leptin (pSTAT3 /leptin).

Kesimpulan dari penelitian ini adalah penambahan durasi latihan fisik pada program penurunan berat badan dapat meningkatkan HSP72 dan pSTAT3, begitu juga rasio pSTAT3 terhadap leptin ((pSTAT3 /leptin) yang merupakan indikator sensitifitas leptin. Penambahan durasi latihan pada program penurunan berat badan dapat mencegah efek yoyo

## ABSTRAK

### MEKANISME PENCEGAHAN EFEK YOYO MELALUI PENINGKATAN HSP72 DAN SENSITIVITAS LEPTIN AKIBAT PENAMBAHAN DURASI LATIHAN FISIK ( Penelitian Eksperimental Laboratorik Pada Mencit Obes )

Rita Vivera Pane

**Latar belakang** : Efek yoyo atau berat badan naik kembali dalam program penurunan berat badan, merupakan fenomena yang berkembang di masyarakat. Dengan menambahkan durasi latihan fisik, fenomena ini dapat dicegah, namun bagaimana mekanismenya sampai saat ini belum diketahui.

**Tujuan Penelitian** : Tujuan penelitian ini adalah untuk menjelaskan mekanisme pencegahan efek yoyo akibat penambahan durasi latihan fisik.

**Metode Penelitian** : Penelitian ini adalah penelitian eksperimental laboratoris dengan rancangan penelitian *post test only control group design*. Hewan coba adalah mencit yang telah dibuat obes dengan pakan tinggi lemak, dimana kadar leptin di dalam darah meningkat 4 kali lipat dibanding mencit pakan normal, strain Swiss Webster (Balb/c), berjumlah 24 ekor, dibagi menjadi 3 (tiga) kelompok secara random.

Kelompok KI (n = 8) tanpa perlakuan latihan fisik, kelompok KII (n = 8) mendapat perlakuan latihan fisik durasi pendek, kelompok KIII (n = 8) mendapat perlakuan latihan fisik durasi panjang. Berat badan ditimbang setiap hari selama empat minggu dan dibuatkan grafik berat badannya. Hewan coba diterminasi pada akhir minggu keempat dan dilakukan pemeriksaan terhadap leptin, LI-6, MDA, HSP72 dan pSTAT3.

**Hasil Penelitian** : Tidak didapatkan perbedaan signifikan pada MDA maupun IL-6. Leptin menunjukkan perbedaan signifikan pada kelompok KI dan KII ( $p < 0,001$ ), begitu juga dengan kelompok KII dan KIII ( $p < 0,001$ ), sedangkan KI dan KIII tidak menunjukkan perbedaan leptin yang signifikan. Ekspresi pSTAT3 dan HSP72 masing-masing menunjukkan perbedaan signifikan ( $p < 0,001$ ). Rasio pSTAT3 terhadap leptin juga berbeda signifikan ( $p < 0,001$ ). Grafik berat badan menunjukkan pola yoyo pada KI dan KII tetapi tidak pada KIII.

**Kesimpulan** : Penambahan durasi latihan fisik pada program penurunan berat badan terbukti dapat meningkatkan HSP72 dan pSTAT3, begitu juga rasio pSTAT3 terhadap leptin yang merupakan indikator sensitifitas leptin. Penambahan durasi latihan fisik pada program penurunan berat badan dapat mencegah efek yoyo pada program penurunan berat badan.

**Kata kunci** : Obesitas, efek yoyo, latihan fisik durasi panjang, HSP72, pSTAT3, Leptin

## ABSTRACT

### Prevention Mechanism of Yoyo Effects By Increasing HSP72 And Leptin

### Sensitivity As The Result Of Extended Duration In Physical Exercise

### (Laboratory Experimental Research On Obese White Mouse)

Rita Vivera Pane

**Introduction** : Yoyo effect or weight gain in reducing body weight program is the most common problem that makes every one frustated. Extending duration in physical exercise inhibits this phenomena, but what the mechanism is still unknown.

**Purpose** : This study was aimed to explore the mechanism of inhibiting yoyo effect.

**Methods** : This study was an animal experimental laboratory research with post test only control group design. Animal laboratory used were 24 mices with Swiss Webster (Balb/c) strain, in obese condition. Obese here presented by high leptin in blood, fourth times than normal mice. Animal laboratory was divided into three groups randomly. The first group was KI (n = 8) without any exercise, the second group was KII (n = 8) with exercise of short duration, the third group was KIII with long duration exercise. Body weight was measured every day for four weeks. Animal laboratory had been sacrificed in the last-fourth week and examined by leptin, IL-6, MDA, HSP72 and pSTAT3