

**PENGARUH PEMBERIAN LATIHAN OLAHRAGA INTENSITAS
SEDANG TERHADAP KADAR GULA DARAH PUASA
MENCIT OBESITAS**

(Skripsi)

**Oleh
DZULFIQAR
1418011065**



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2018**

**PENGARUH PEMBERIAN LATIHAN OLAHRAGA INTENSITAS
SEDANG TERHADAP KADAR GULA DARAH PUASA
MENCIT OBESITAS**

Oleh :

DZULFIQAR

Skripsi

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar
SARJANA KEDOKTERAN



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2018**

Judul : **PENGARUH PEMBERIAN LATIHAN
OLAHRAGA INTENSITAS SEDANG
TERHADAP KADAR GULA DARAH PUASA
MENCIT OBESITAS**

Nama Mahasiswa : Dzulfiqar

No. Pokok Mahasiswa : 1418011065

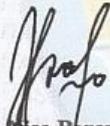
Program Studi : Pendidikan Dokter

Fakultas : Kedokteran

MENYETUJUI

Komisi Pembimbing

Pembimbing 1



Dr. dr. Khairun Nisa Berawi, S.Ked., M.Kes., AIFO
NIP. 19740226 200112 2 002

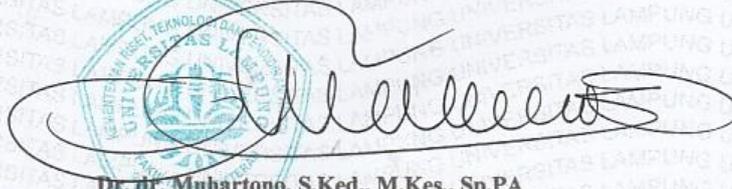
Pembimbing 2



dr. Giska Tri Putri, S.Ked

MENGETAHUI

Dekan Fakultas Kedokteran



Dr. dr. Muhartono, S.Ked., M.Kes., Sp.PA
NIP. 19701208 200112 1 001

MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

Ketua : Dr. dr. Khairun Nisa Berawi, S.Ked., M.Kes., AIFO

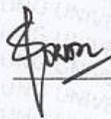
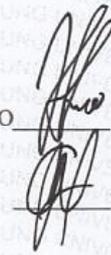
Sekretaris : dr. Giska Tri Putri, S. Ked

Penguji
Bukan Pembimbing : Soraya Rahmanisa, S.Si., M.Sc

2. Dekan Fakultas Kedokteran

Dr. dr. Muhartono, S. Ked., M. Kes., Sp. PA
NIP 19701208 200112 1 001

Tanggal Lulus Ujian Skripsi : 23 Januari 2018



SURAT PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Dzulfqar
Nomor Pokok Mahasiswa : 1418011065
Tempat Tanggal Lahir : Jakarta, 1 November 1996
Alamat : Jl. Andong 2 No. 31 Kota Bambu Selatan, Jakarta.

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi dengan judul "*Pengaruh Pemberian Olahraga Intensitas Sedang Terhadap Kadar Gula Darah Puasa Mencit Obesitas*" adalah benar hasil karya penulis, bukan menjiplak hasil karya orang lain. Jika dikemudian hari ternyata ada hal yang melanggar dari ketentuan akademik universitas maka saya akan bersedia bertanggung jawab dan diberi sanksi sesuai dengan peraturan yang berlaku.

Demikian surat pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya atas perhatiannya saya mengucapkan terima kasih.

Bandar Lampung, 13 Januari 2018
Penulis,



Dzulfqar

RIWAYAT HIDUP

Penulis dilahirkan di Jakarta pada tanggal 1 November 1996, anak kedua dari tiga bersaudara yang dilahirkan dari pasangan bapak Ir. Doddy Abdul Wahid dan Ibu dr. Aminah Noorully.

Jenjang pendidikan penulis diawali dari SDI Said Na'um pada tahun 2002, Sekolah Menengah Pertama (SMP) di SMPN 111 Jakarta Barat pada tahun 2008, dan Sekolah Menengah Atas (SMA) di SMAN 78 Jakarta Barat pada tahun 2011.

Pada tahun 2014, penulis terdaftar sebagai mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Selama masa studi penulis juga aktif di lembaga kemahasiswaan fakultas diantaranya yaitu pada tahun 2015-2016 sebagai anggota komisi B Dewan Perwakilan Mahasiswa (DPM) Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dan pada tahun 2016-2017 sebagai ketua umum DPM Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

Untuk mereka yang telah mengajarkan
arti kata sabar dan nikmatnya rasa syukur.
Semoga Mama dan Papa selalu diberi kesehatan.

SANWACANA

Assalamu'alaikum Wr.Wb.

Alhamdulillah rabbi'l'alamiin. Segala rasa syukur hanya kepada Allah SWT. Rabb semesta alam, atas segala nikmat, petunjuk dan kasih sayang-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.

Skripsi penulis dengan judul “Pengaruh Pemberian Latihan olahraga Intensitas Sedang Terhadap Kadar Gula Darah Puasa Mencit” ini, merupakan salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

Dalam menyelesaikan skripsi ini, penulis mendapat banyak saran, bimbingan, dukungan dan doa dari berbagai pihak. Maka dalam kesempatan ini penulis ingin menyampaikan rasa terimakasih kepada :

1. Bapak Prof. Dr. Ir. Hasriadi Mat Akin, M.P., selaku Rektor Universitas Lampung;

2. Dr. dr. Muhartono, S.Ked., M.Kes., Sp.PA., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Rektor Universitas Lampung;
3. Dr. dr. Khairun Nisa Berawi, S.Ked., M.Kes., AIFO., selaku Pembimbing I atas kesediaan memberikan bimbingan, ilmu, kritik, saran, nasehat, motivasi dan bantuan bagi penulis untuk menyelesaikan skripsi ini;
4. dr. Giska Tri Putri S.Ked., selaku Pembimbing II atas kesediaan memberikan bimbingan, ilmu, kritik, saran, nasehat, motivasi dan bantuan bagi penulis untuk menyelesaikan skripsi ini;
5. Ibu Soraya Rahmanisa, S.Si., M.Sc., selaku Pembahas atas kesediaan dalam memberikan koreksi, kritik, saran, nasehat, motivasi dan bantuan untuk perbaikan skripsi penulis;
6. dr. M. Yusran, S.Ked., M.Sc., Sp.M., selaku Pembimbing Akademik penulis, atas kesedian dalam memotivasi dalam bidang akademik penulis;
7. Mama dan Papa tercinta, Meuthia dan Sakinah yang tidak henti-hentinya mendo'akan, mendukung, memberi semangat dan motivasi. Semoga Allah SWT selalu menjaga mereka.
8. Sahabat Al Qassam (Achmad, Iz Zuddin dan Yogi) dan fakih yang selalu ada untuk saling membantu dan mendukung.
9. A23 Mahardika terkhusus Naufal, Angga, Karaeng dan Made yang siap sedia membantu dan menghibur.
10. Rama AP yang selama kurang lebih 3 bulan saling bahu-membahu bekerja dalam tim penelitian;

11. Keith, Harry, Muhlis, William, Komang, Nadiya, Theo, Alda, Kholifah, Eka, Cakra sebagai rekan penelitian eksperimental yang tanggap dan sabar.
12. Luh Dina dan Ayu Lingga selaku teman bermain yang asyik dan siaga.
13. Afi sebagai teman bisnis yang penuh semangat sehingga hasilnya dapat saya gunakan dalam mendanai penelitian ini.
14. Bu Nur dan Mbak Yani selaku laboran yang mantab.
15. Keluarga besar DPM FK UNILA yang telah memberikan pengalaman, pelajaran, dan rasa kebersamaan berorganisasi;
16. Keluarga besar FK UNILA terkhusus CRAN14L atas kebersamaannya selama ini, staff dan karyawan serta adik-adik angkatan 2015, 2016, 2017 atas kebersamaan dalam semangat satu kedokteran;

Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi pembacanya.

Bandar Lampung, Januari 2018
Penulis

Dzulfiqar

ABSTRACT

EFFECT OF MODERATE INTENSITY EXERCISE TRAINING TO OBESE'S MICE FASTING GLUCOSE LEVEL

By:

DZULFIQAR

Background: Prevalence of obesity in the world continues to increase, as well as other disease that accompany it (comorbid). Comorbids associated with obesity include hypertension, coronary heart disease, dyslipidemia and diabetes mellitus (DM) type 2. Exercise improve glucose uptake and insulin sensitivity, that can prevent progression of DM type 2 caused by obesity.

Method: Type of this study is laboratory experimental with complete randomized design. Sample consisted of 27 male mice divided into 3 groups, ie control group with normal weight (K1), obesity control group (K2) according to Lee Index criteria with N value > 300 and obesity exercise training group (P) treated with treadmill with moderate intensity for 35 days.

Result: Data were analyzed using One-Way ANOVA showing p value = 0,001 between K1 with K2; $p = 1,000$ between K1 with P and $p < 0.001$ between K2 with P. Blood fasting glucose level of P group are include in the normal range with mean value $98,56 \pm 17,05$ mg/dL compared to K2 group whose include in DM type 2 range with mean value $170,89 \pm 39,42$ mg/dL.

Conclusion: There is an effect of moderate intensity exercise training on lowering obese's mice blood fasting glucose level.

Keywords : Diabetes mellitus, blood fasting glucose level, obesity, exercise training.

ABSTRAK

PENGARUH PEMBERIAN LATIHAN OLAHRAGA INTENSITAS SEDANG TERHADAP KADAR GULA DARAH PUASA MENCIT OBESITAS

Oleh:

DZULFIQAR

Latar Belakang: Prevalensi obesitas di dunia terus meningkat, begitu juga dengan penyakit lain yang menyertainya (komorbid). Komorbid yang berhubungan dengan obesitas antara lain hipertensi, penyakit jantung, dislipidemia dan diabetes melitus (DM) tipe 2. Olahraga dapat meningkatkan penyerapan glukosa dan sensitivitas insulin sehingga dapat mencegah perkembangan DM tipe 2 akibat obesitas.

Metode Jenis penelitian eksperimental laboratorium dengan rancangan acak lengkap. Sampel terdiri dari 27 ekor mencit jantan dibagi menjadi 3 kelompok, yaitu kelompok kontrol dengan berat badan normal (K1), kelompok kontrol obesitas (K2) sesuai kriteria *Lee Index* dengan nilai $N > 300$ dan kelompok perlakuan (P) obesitas yang diberi perlakuan *treadmill* dengan intensitas sedang selama 35 hari.

Hasil: Analisis menggunakan *One-Way ANOVA* menunjukkan nilai $p = 0,001$ antara K1 dengan K2; $p = 1,000$ antara K1 dengan P dan $p < 0,001$ antara K2 dengan P. Glukosa darah puasa kelompok P termasuk dalam kategori normal dengan rerata $98,56 \pm 17,05$ mg/dL dibandingkan dengan kelompok K2 yang termasuk kategori DM tipe 2 dengan rerata $170,89 \pm 39,42$ mg/dL.

Simpulan: Terdapat pengaruh perlakuan *treadmill* terhadap kadar gula darah puasa mencit obesitas.

Kata Kunci : Diabetes mellitus, gula darah, obesitas, olahraga.

DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR GAMBAR	x
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan Penelitian.....	5
1.3.1 Tujuan Umum	5
1.3.2 Tujuan Khusus	5
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
1.4.1 Bagi Penulis	5
1.4.2 Bagi Institusi Terkait.....	5
1.4.3 Bagi Masyarakat.....	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 Obesitas	7
2.2 Diabetes Mellitus Tipe 2	10
2.2.1 Faktor Yang Mempengaruhi Terjadinya DM Tipe 2	11
2.3 Mekanisme Obesitas Dalam Menyebabkan DM Tipe 2	12
2.4 Latihan Olahraga	15
2.5 Latihan Olahraga Pada Hewan Coba	17
2.6 Mencit.....	18
2.7 Pengaruh Latihan Olahraga	19
2.8 Kerangka Teori.....	22
2.9 Kerangka Konsep	23
2.10 Hipotesis.....	23
BAB III METODE PENELITIAN	24
3.1 Jenis Penelitian	24
3.2 Rancangan Penelitian	24
3.3 Tempat Dan Waktu	24

3.3.1	Tempat.....	24
3.3.2	Waktu	24
3.4	Populasi Dan Sampel	25
3.4.1	Populasi.....	25
3.4.2	Sampel.....	25
3.4.3	Kriteria Penelitian	26
3.5	Alat Dan Bahan	27
3.5.1	Alat.....	27
3.5.2	Bahan.....	28
3.6	Identifikasi Variabel dan Definisi Operasional Variabel	28
3.6.1	Identifikasi Variabel.....	28
3.6.2	Definisi Operasional Variabel.....	29
3.7	Prosedur Penelitian.....	29
3.7.1	Alur Penelitian	29
3.7.2	Prosedur Pemberian Latihan Intensitas Sedang	32
3.7.3	Prosedur Pengukuran Kadar Gula Darah Puasa.....	33
3.8	Analisis Data	34
3.9	Ethical Clearance.....	34
 BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN		35
4.1	Hasil Penelitian	35
4.1.1	Hasil Pemeriksaan Gula Darah Puasa Hewan Coba	35
4.2	Pembahasan	38
 BAB V SIMPULAN DAN SARAN		44
5.1	Simpulan.....	44
5.2	Saran.....	44
 DAFTAR PUSTAKA		46

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Klasifikasi Obesitas Berdasarkan IMT.	7
2. Klasifikasi Latihan Olahraga.....	17
3. <i>Lee Index</i>	27
4. Definisi Operasional Variabel.....	29
5. Rerata Gula Darah Puasa Tiap Kelompok	35
6. Hasil Uji Normalitas <i>Shapiro-Wilk</i> Gula Darah.....	36
7. Hasil Uji Homogenitas	36
8. Hasil Uji One way-Anova.....	37
9. Perbandingan Kadar Gula Darah Antar Kelompok	37

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Presentase Obesitas Di Indonesia	8
2. Mekanisme Resistensi Insulin.....	15
3. Kerangka Teori.....	22
4. Kerangka Konsep.....	23
5. Alur Penelitian	31
6. Treadmill Mencit.....	32

DAFTAR SIMBOL, SINGKATAN DAN TATA NAMA

DM	: Diabetes Mellitus	RPE	: Pengukuran subjektif dari <i>Borg's RPE Scales</i> . Dimana C= <i>Category Scale</i> [6-20] dan C-R= <i>Category-Ratio Scale</i>
IMT	: Indeks Massa Tubuh	HbA1c	: <i>Glycosylated Hemoglobin</i>
RONS	: <i>Reactive Oxygen and Nitrogen Species</i>	HDL	: <i>High Density Lipoprotein</i>
IL-1	: Interleukin-1	GLUT	: <i>Glucose transporter Type 4</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>	CR	: <i>C-Reactive Protein</i>
NEFAs	: <i>Non Esterified Fatty Acids</i>	IL-18	: Interleukin-18
RBP4	: <i>Retinol-binding protein-4</i>	IL-1 ra	: Interleukin-1 <i>receptor antagonist</i>
PI(3)K	: <i>Phosphatidylinositol-3-OH Kinase</i>	s-TNF-R	: <i>Soluble Tumor Necrosis Factor Receptor</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor-α</i>	K1	: Kontrol Normal
IL-6	: Interleukin-6	K2	: Kontrol Positif
SAT	: <i>Subcutan Adipose Tissue</i>	P	: Kelompok Perlakuan
VAT	: <i>Visceral Adipose Tissue</i>	BR-2	: Jenis Pakan
FFA	: <i>Free Fatty Acid</i> (Asam Lemak Bebas)	GOD-POD	: <i>Glucose Oxidase Peroxidase</i>
DAG	: Diasilgliserol	TLTP	: Tinggi Lemak Tinggi Protein
HR _{max}	: Denyut jantung maksimal	FK UNILA	: Fakultas Kedokteran Universitas Lampung
% HRR	: Presentase perbedaan antara denyut jantung maksimal dan denyut jantung istirahat	IRS-1	: <i>Insulin Receptor Substrat-1</i>
VO _{2 max}	: Volume maksimal oksigen yang diproses oleh tubuh saat melakukan kegiatan	IRS-2	: <i>Insulin Receptor Substrat-2</i>
METs	: <i>Metabolic equivalent</i>	MCP-1	: <i>Monocytes Chemoattractant Protein-1</i>

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Surat izin penelitian
Lampiran 2	Hasil perhitungan <i>Lee index</i>
Lampiran 3	Hasil uji analisis univariat
Lampiran 4	Hasil uji analisis bivariat
Lampiran 5	Sampel mencit
Lampiran 6	Alat treadmill dan proses lari
Lampiran 7	Penimbangan dan pengambilan sampel darah mencit

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Obesitas didefinisikan sebagai penumpukan lemak tubuh yang berlebihan sehingga berdampak pada kesehatan dan meningkatkan terjadinya penyakit lain (Sarnali & Pk, 2011). Diperkirakan pada tahun 2014 terdapat sekitar 600 juta atau 13% penduduk usia dewasa yang mengalami obesitas. Prevalensi obesitas di dunia meningkat lebih dari dua kali lipat pada tahun 2014 jika dibandingkan pada tahun 1980 (WHO, 2015). Pada tahun 2013 terdapat 19,7% laki-laki dan 32,9% perempuan mengalami obesitas, nilai ini meningkat dibandingkan pada tahun 2007 yang hanya 13,9% laki-laki dan 14,8% perempuan (Banlitbangkes, 2013).

Prevalensi obesitas di dunia terus meningkat, begitu juga dengan penyakit lain yang menyertainya (komorbid). Komorbid yang berhubungan dengan obesitas antara lain hipertensi, penyakit jantung, dislipidemia, penyakit serebrovaskular, sindroma metabolik, kelainan pulmoner, kelainan saluran pencernaan, penyakit reproduksi, masalah psikososial, osteoarthritis, kanker dan diabetes melitus (DM) tipe 2 (Segula, 2014).

Obesitas tidak dapat diragukan lagi berhubungan dengan penurunan toleransi glukosa atau DM tipe 2. Mekanisme yang mendasarinya diduga melalui resistensi insulin (Segula, 2014). Resistensi insulin dideskripsikan sebagai ketidakmampuan jumlah insulin eksogen dan endogen untuk meningkatkan ambilan glukosa ke dalam sel (Venkatasamy *et al.*, 2013). Salah satu penelitian kohort terbesar dimana 84.941 perawat wanita di *follow up* selama 16 tahun, terdapat 3.300 kasus DM baru. Penelitian ini mengungkapkan bahwa kelebihan berat badan atau obesitas adalah prediktor utama DM tipe 2 (Hu *et al.*, 2001).

Berbagai bukti menunjukkan olahraga dapat menurunkan resiko berbagai masalah kesehatan baik itu yang berkaitan dengan penuaan maupun penyakit kronis seperti DM (Bherer *et al.*, 2013). Berdasarkan intensitasnya, olahraga dibagi menjadi ringan, sedang, dan berat. Olahraga dikombinasikan dengan modifikasi diet menunjukkan penurunan Indeks Masa Tubuh (IMT), peningkatan *High Density Lipoprotein* (HDL), penurunan trigliserid (TGL) dan menormalkan tekanan darah. Olahraga juga menurunkan respon inflamasi dan melindungi jaringan dari stres oksidatif, kedua peranan ini berkontribusi terhadap diabetes. Olahraga dapat meningkatkan penyerapan glukosa hingga 40%. Selain itu olahraga juga dapat menurunkan berat badan sehingga dapat mengembalikan resistensi insulin yang berkaitan dengan obesitas (Venkatasamy *et al.*, 2013).

Stress oksidatif terjadi ketika ada ketidakseimbangan antara produksi *Reactive Oxygen and Nitrogen Species* (RONS) atau radikal bebas yang melebihi pertahanan antioksidan tubuh. Olahraga memegang peranan penting dalam meregulasi keseimbangan antara radikal bebas dan antioksidan dengan mengurangi stress oksidatif serta meningkatkan produksi antioksidan sehingga menurunkan resiko penyakit kronis. Hiperglikemia akibat DM memicu pembentukan sitokin penanda inflamasi seperti Interleukin-1 (IL-1). IL-1 ini kemudian mengaktifasi faktor transkripsi yang akan menghambat kerja sel beta pankreas dan memicu apoptosis. Olahraga yang rutin dan teratur dapat meningkatkan produksi anti inflamasi dan peningkatan fungsi endotel. (Venkatasamy *et al.*, 2013).

Beberapa penelitian menunjukkan penggunaan manusia sebagai subjek dianggap tidak layak dan tidak etis karena melibatkan penelitian sepanjang hidupnya ataupun menggunakan prosedur yang invasif. Oleh karena itu saat ini dikembangkan protokol eksperimental penelitian dengan menggunakan subjek hewan coba (*American Psychological Association*, 2007).

Penelitian biomedis mengembangkan kajian sistematis mengenai pentingnya aktivitas fisik dan olahraga serta efeknya terhadap berbagai masalah kesehatan di masyarakat. Aktivitas fisik didefinisikan sebagai aktivitas kehidupan sehari-hari yang melibatkan pergerakan otot-otot tubuh. Latihan fisik adalah subkategori dari aktivitas fisik yang terencana,

terstruktur, dan bertujuan untuk meningkatkan kemampuan fisik yang spesifik (Bherer *et al.*, 2013).

Model latihan fisik olahraga yang diberikan pada hewan coba berupa renang, roda putar, dan *treadmill* yang kemudian akan dinilai fungsi berbeda. Penggunaan *treadmill* memiliki keunggulan dibandingkan dengan latihan fisik lain. Keunggulan *treadmill* antara lain total usaha yang dikeluarkan subjek dapat di kalkulasi. Selain itu, intensitas dan durasi nya dapat diatur sehingga memudahkan peneliti untuk menilai faktor-faktor apa saja yang berkontribusi dalam latihan fisik olahraga yang diberikan dalam kondisi eksperimental tertentu (*American Psychological Association*, 2007).

Penelitian yang dilakukan pada remaja Sekolah Menengah Pertama di Semarang menguji efek latihan intensitas sedang terhadap IMT dan tingkat kesegaran kardiorespirasi pada remaja obesitas (Wahyu, 2008), pada pria dewasa normal olahraga seperti berlari memberikan efek yang bermakna pada kadar gula darah (Herwanto dan Rumampuk, 2016). Di Indonesia sendiri belum banyak penelitian mengenai uji latihan fisik olahraga pada hewan coba mencit ataupun tikus. Pada kesempatan kali ini, penulis ingin menguji pengaruh olahraga intensitas sedang pada mencit obesitas serta pengaruh olahraga terhadap kadar gula darah.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang, dapat dirumuskan:

- a. Bagaimanakah pengaruh pemberian latihan olahraga intensitas sedang terhadap kadar gula darah puasa mencit obesitas?
- b. Apakah terdapat perbedaan rerata kadar gula darah puasa antara mencit normal dengan mencit obesitas?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh olahraga intensitas sedang pada mencit obesitas terhadap kadar gula darah.

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Untuk mengetahui pengaruh olahraga intensitas sedang pada mencit obesitas terhadap kadar gula darah puasa.
- b. Untuk mengetahui rerata perbedaan kadar gula darah puasa pada mencit normal dan mencit obesitas.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi Penulis

Menambah wawasan dan memperkaya referensi di bidang keilmuan.

1.4.2 Bagi Institusi Terkait

Hasil dari skripsi ini dapat dijadikan sebagai bahan rujukan bacaan terutama untuk penelitian lebih lanjut di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

1.4.3 Bagi Masyarakat

Penelitian ini dapat menambah wawasan masyarakat akan pentingnya latihan fisik olahraga dalam menurunkan resiko komplikasi obesitas khususnya DM tipe 2.

BAB II **TINJAUAN PUSTAKA**

2.1 Obesitas

Obesitas didefinisikan sebagai akumulasi jaringan adiposa yang berlebih dan abnormal sehingga dapat mempengaruhi kesehatan. IMT (kg/m^2) dianggap sebagai cara paling mudah untuk mengukur obesitas (Chan & Woo, 2010). *World Health Organization* (WHO) mengklasifikasikan obesitas berdasarkan IMT dan resiko komorbid yang menyertai (Tabel 1).

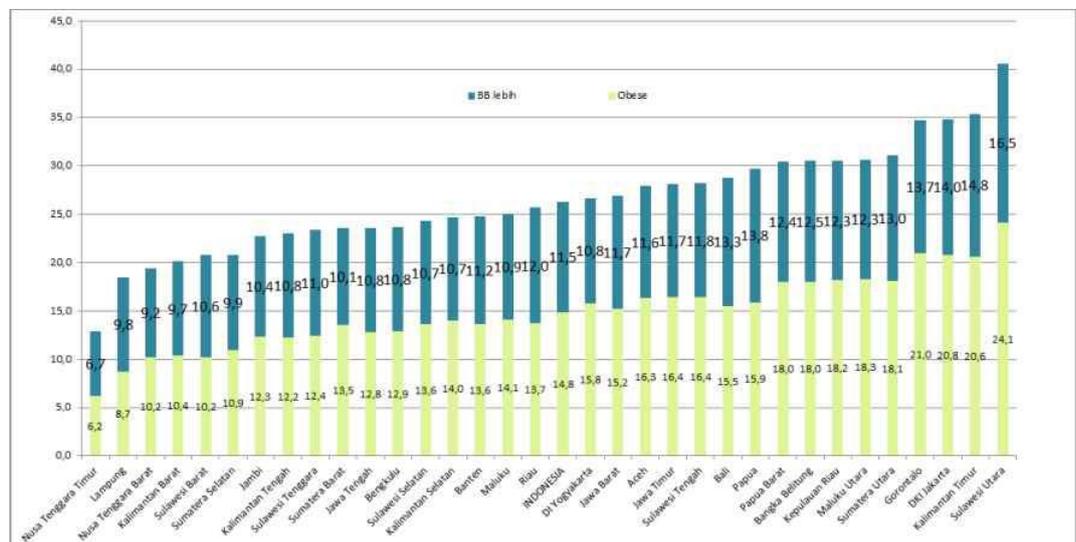
Tabel 1. Klasifikasi Obesitas Berdasarkan IMT.

Klasifikasi	BMI	Resiko komorbid
Underweight	<18.5	Rendah
Normal	18.5-24.9	Rata-rata
Overweight	25.0-29.9	Meningkat
Obesitas grade 1	30.0-34.9	Sedang
Obesitas grade 3	>39.9	Sangat Berat

Sumber: (WHO, 2000)

Obesitas telah menjadi masalah kesehatan yang terus meningkat di dunia. Diperkirakan pada tahun 2014 sekitar 600 juta atau 13% penduduk usia dewasa mengalami obesitas. Prevalensi obesitas di dunia meningkat lebih

dari dua kali lipat pada tahun 2014 jika dibandingkan pada tahun 1980 (WHO, 2015). Di Asia, prevalensi obesitas telah meningkat berkali lipat dalam beberapa dekade terakhir dan masing-masing negara memiliki angka peningkatan yang bervariasi. Asia Tenggara sedang menghadapi berbagai penyakit epidemi yang berhubungan dengan obesitas seperti diabetes dan penyakit jantung. Indonesia sedang berada di tahap awal perkembangan dari penyakit akibat obesitas pada saat ini (Ramachandran dan Snehalatha, 2010). Pada tahun 2013 terdapat 19,7% laki-laki dan 32,9% perempuan yang mengalami obesitas, nilai ini meningkat dibandingkan pada tahun 2007 yang hanya 13,9% laki-laki dan 14,8% perempuan (Banlitbangkes, 2013).



Sumber: (Banlitbangkes, 2013).

Gambar 1. Presentase Obesitas Di Indonesia.

Penelitian menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara obesitas dan genetik. Jika orangtua mengalami obesitas, resiko seorang anak untuk menjadi obesitas meningkat secara signifikan. Jika obesitas terjadi pada masa kanak-kanak kemungkinan besar anak itu akan menjadi obesitas semasa hidupnya. Penelitian menunjukkan IMT seseorang dipengaruhi secara genetik. Seorang anak berpeluang 75% menjadi obesitas jika kedua orangtuanya obesitas dan 25-50% berpeluang obesitas jika hanya salah satu orangtuanya saja yang obesitas. Berat badan ibu saat melahirkan juga mempengaruhi perkembangan obesitas anak. Studi di Denmark pada 250.000 anak yang terindikasi dengan berat lahir lebih dari 4 kg beresiko dua kali lebih besar mengalami obesitas pada usia 13 tahun daripada anak yang memiliki berat lahir sekitar tiga kilogram (Jeffords, 2008).

Obesitas adalah konsekuensi dari peningkatan keseimbangan energi positif ketika energi yang masuk melebihi energi yang dibutuhkan. Asupan makanan dan aktivitas fisik adalah 2 kunci perilaku yang mempengaruhi keseimbangan energi. Diet tinggi kalori adalah diet yang tinggi lemak dan gula namun rendah sayur dan buah (Jebb, 2004). Studi epidemiologi menunjukkan korelasi positif yang signifikan antara konsumsi lemak dan insiden obesitas. Penelitian terbaru menunjukkan lemak berlebih memicu hipotalamus menjadi resisten terhadap respon hormon *anorexigenic* utama yaitu leptin dan insulin yang dapat menyebabkan ketidakseimbangan antara asupan makanan serta termogenesis sehingga terjadi penambahan masa tubuh (Bhandari *et al.*, 2011).

Peningkatan angka obesitas juga berhubungan dengan perkembangan ekonomi, semakin tinggi tingkat ekonomi maka semakin rentan mengalami obesitas. Di dunia, banyak contoh komunitas dengan budaya tradisional ketika terpapar budaya barat di abad 21 mereka mulai mengalami penambahan berat badan dan perkembangan penyakit diabetes. Masyarakat sekarang kebanyakan bergantung kepada *gadget*, serta menghabiskan waktu berjam-jam di depan TV dan komputer sehingga dapat mengurangi usaha kerja dan aktivitas fisik (Jebb, 2004).

Polusi dapat mengganggu kerja endokrin yang mengontrol berat badan. Tidur yang kurang dari 7 jam sehari memiliki meningkatkan resiko untuk menjadi obesitas. Obat-obatan anti depresi juga dapat mengakibatkan penambahan berat badan sebagai efek sampingnya (Jeffords, 2008).

Tidak dapat dipungkiri bahwa obesitas berkontribusi terhadap peningkatan resiko terkena berbagai penyakit kronik seperti penyakit kardiovaskular, hipertensi, arthritis, kanker dan penyakit metabolik seperti DM tipe 2 (Olokoba *et al.*, 2012).

2.2 Diabetes Mellitus Tipe 2

DM tipe 2 atau yang dahulu dikenal sebagai *non-insulin dependant DM* adalah bentuk DM yang paling banyak dengan karakteristik hiperglikemia, resistensi insulin dan defisiensi insulin relatif. DM tipe 2 dipengaruhi oleh genetik, lingkungan dan kebiasaan. Orang yang mengidap DM menjadi

lebih rentan terhadap komplikasi yang sering berujung pada kematian (Olokoba *et al.*, 2012).

Pada tahun 2011 sekitar 366 juta orang menderita DM, di tahun 2030 diperkirakan akan meningkat menjadi 552 juta orang. Jumlah penderita DM tipe 2 terus meningkat di tiap negara, 80% orang dengan DM tinggal di negara dengan pendapatan menengah ke bawah. DM menyebabkan 4.6 juta kematian di tahun 2011 (Olokoba *et al.*, 2012). Orang yang obesitas memiliki resiko tiga kali lebih besar terkena DM. Sekitar 85% dari total diabetes di dunia adalah DM tipe 2, dan hampir 90% nya mengalami obesitas (Gutterman, 2011). Dalam 2 dekade ke depan diperkirakan penderita DM tipe 2 akan terus berkembang dengan mayoritas pasien berusia antara 45 dan 64 tahun (Olokoba *et al.*, 2012).

2.2.1 Faktor Yang Mempengaruhi Terjadinya DM Tipe 2

Beberapa Faktor gaya hidup diketahui berperan dalam perkembangan DM tipe 2 seperti inaktivitas fisik, gaya hidup yang *sedentary* (tidak berpindah posisi), merokok dan konsumsi alkohol (Hu *et al.*, 2001). Obesitas diketahui berkontribusi dalam 55% kasus DM tipe 2 (Ripsin, 2009). Peningkatan kejadian obesitas pada masa kanak-kanak antara tahun 1960-2000 dipercaya sebagai penyebab peningkatan kasus DM tipe 2 pada anak dan remaja (Barlow, 2007).

Terdapat hubungan yang erat antara genetik dengan perkembangan DM tipe 2. Sekitar 25% penderita DM memiliki riwayat keluarga yang juga menderita DM (Rother, 2007). Obesitas, hipertensi, peningkatan kolesterol (dikombinasi dengan hiperlipidemia) dengan sindroma metabolik dapat meningkatkan resiko kejadian DM tipe 2 (Alberti *et al.*, 2005). Faktor lain yang dapat meningkatkan resiko DM tipe 2 termasuk *aging*, diet tinggi lemak, kurangnya aktivitas serta olahraga (Olokoba *et al.*, 2012).

2.3 Mekanisme Obesitas Dalam Menyebabkan DM Tipe 2

Peningkatan prevalensi obesitas akibat gaya hidup dan diet yang buruk telah menjadi perhatian dunia. Obesitas sering dihubungkan dengan berbagai masalah kesehatan, yang paling membahayakan yaitu DM tipe 2. Obesitas dan DM tipe 2 keduanya berhubungan dengan resistensi insulin. Pada orang dengan obesitas sel β pankreas tidak dapat mengkompensasi penurunan sensitivitas insulin. *Non-esterified fatty acids* (NEFAs) menginduksi resistensi insulin dan merusak fungsi sel β pankreas (Kahn *et al.*, 2006).

Penumpukan jaringan lemak berlebih akibat obesitas memodulasi metabolisme dengan melepaskan NEFAs dan gliserol, hormon (leptin dan adiponektin) dan sitokin proinflamasi. *Retinol-binding protein-4* (RBP4) menginduksi resistensi insulin melalui penurunan *phosphatidylinositol-3-OH kinase* (PI(3)K) yang memberikan sinyal pada otot dan meningkatkan ekspresi enzim glukogenik *phosphoenolpyruvatecarboxykinase* pada hati

melalui mekanisme *retinol-dependant*. Sebaliknya adiponektin bertindak sebagai *insulin sensitizer* dengan menstimulasi oksidasi asam lemak. Peningkatan sekresi *tumor necrosis factor- α* (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), *monocyte chemoattractant factor-1* (MCP-1), produk tambahan makrofag dan sel-sel lain yang terdapat pada jaringan lemak juga memiliki peranan dalam perkembangan resistensi insulin (Kahn *et al.*, 2006).

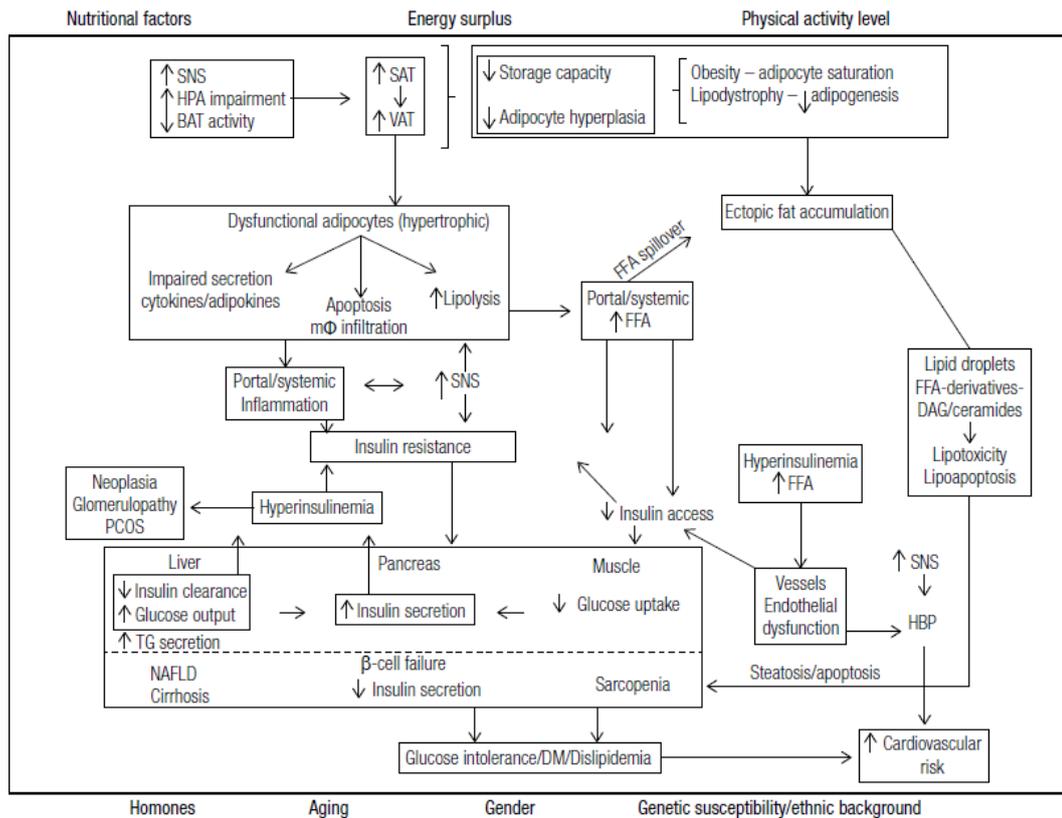
Resistensi insulin berujung pada peningkatan asam lemak di plasma darah. Sehingga menyebabkan penurunan transpor glukosa ke dalam sel otot. Semakin meningkatnya pemecahan lemak maka produksi glukosa di hepar juga ikut meningkat (Castro *et al.*, 2014).

Pengaruh genetik ditambah dengan faktor gaya hidup menjadi predisposisi peningkatan jaringan lemak sehingga memicu perkembangan resistensi insulin. Diet (tinggi energi) dan rendahnya aktivitas fisik berujung pada peningkatan *subcutaneous adipose tissue* (SAT) dan *visceral adipose tissue* (VAT). Ketika terjadi obesitas, lemak akan menumpuk pada *non-adipose tissue* (deposisi lemak ektopik). Hiperplasia jaringan lemak menyebabkan disfungsi adiposit sehingga menjadi resisten terhadap efek lipolisis dari insulin yang kemudian menyebabkan gangguan sekresi dari sitokin/adipokin (penurunan adiponektin, peningkatan TNF- α dan IL-6). Sebagai konsekuensinya, asam lemak bebas (FFA) dan sitokin dilepas ke sirkulasi (Castro *et al.*, 2014).

Pada tingkat sel, kelebihan FFA di oksidasi dan disimpan dalam bentuk *lipid droplets* atau di metabolisme menjadi derivat toksik yaitu diasilgliserol (DAG) atau *ceramides* yang kemudian menyebabkan resistensi insulin, kelainan fungsi sel dan menyebabkan apoptosis (lipoapoptosis). Pada pankreas efek toksik ini menyebabkan penurunan angka dan kelainan pada kapasitas sel β pankreas dalam mensekresikan insulin sehingga menjadi faktor predisposisi terjadinya DM tipe 2. Disfungsi sel dan apoptosis menyebabkan infiltrasi makrofag, dan inflamasi lokal maupun sistemik. Sebagai tambahan, sekresi molekul inflamasi ke sirkulasi menyebabkan kelainan *intracellular insulin signaling*. Sebagai konsekuensi adanya resistensi insulin terjadi peningkatan produksi glukosa endogen oleh hati dan penurunan pemanfaatan glukosa di jaringan perifer (otot) (Castro *et al.*, 2014).

Terjadi glikemia yang memicu peningkatan sekresi insulin oleh pankreas. Insulin *clearance* di hepar juga mengalami gangguan akibat hiperinsulinemia sehingga terjadi *down regulation* pada reseptor insulin. Hiperinsulinemia memicu pertumbuhan sel (neoplasia) sehingga terjadi disfungsi endotel (vasokonstriksi) (Castro *et al.*, 2014).

Faktor-faktor yang berperan dalam resistensi insulin akibat obesitas tadi dideskripsikan dalam gambar 2.



Sumber: (Castro *et al.*, 2014)

Gambar 2. Mekanisme Resistensi Insulin.

2.4 Latihan Olahraga

Olahraga mengandung arti adanya sesuatu yang berhubungan dengan peristiwa mengolah raga atau mengolah jasmani. Olahraga didefinisikan sebagai segala gerak badan yang dilakukan manusia dengan teknik tertentu untuk membentuk tubuh dengan intensitas, batas waktu dan tujuan tertentu. Dari sudut pandang ilmu faal, olahraga bertujuan untuk meningkatkan kemampuan fungsional dengan sadar melakukan serangkaian gerak raga yang teratur dan terencana (Palar, Wongkar, Ticoalu, 2015).

Latihan olahraga didefinisikan sebagai aktivitas olahraga secara sistematis yang dilakukan berulang-ulang dalam jangka waktu lama disertai dengan peningkatan beban secara bertahap dan terus-menerus sesuai dengan kemampuan masing-masing individu, dengan tujuan untuk mengembang fungsi fisiologis dan psikologis. Latihan olahraga aerobik merupakan aktivitas yang bergantung terhadap ketersediaan oksigen untuk membantu proses pembakaran sumber energi sehingga juga akan berefek terhadap kerja optimal dari organ-organ tubuh. Latihan olahraga aerobik dapat meningkatkan jumlah kapiler, meningkatkan enzim pembakar lemak dan menurunkan kadar lemak. Aktivitas ini biasanya merupakan latihan olahraga dengan intensitas rendah-sedang (Palar, Wongkar, Ticoalu, 2015).

Latihan olahraga dikategorikan menjadi *sedentary*, ringan, sedang, *vigorous* dan tinggi seperti yang ada pada gambar 2. Kategori ini diurutkan berdasarkan kebutuhan energi sehingga merepresentasikan gradien metabolik dan respon neurohumoral selama aktivitas. Orang yang inaktif dan memiliki aktivitas yang rendah jika melakukan olahraga tingkat sedang setiap harinya selama 30 menit terbukti memberikan efek adaptasi biologis yang dapat menurunkan faktor resiko terkena penyakit kronis (Norton *et al.*, 2010).

Tabel 2. Klasifikasi Latihan Olahraga.

Intensitas	Pengukuran Objektif	Pengukuran Subjektif	Pengukuran Deskriptif
<i>Sedentary</i>	< 1.6 METs < 40% HR _{max} < 20% HRR < 20% VO _{2max}	RPE (C): < 8 RPE (C-R): < 1	Aktivitas yang berhubungan dengan duduk, berbaring ditambah sedikit gerakan dan membutuhkan sedikit energi
<i>Light</i>	1.6 < 3 METs 40% < 55% HR _{max} 20% < 40% HRR 20% < 40% VO _{2max}	RPE (C): 8-10 RPE (C-R): 1-2	Aktivitas aerobik yang tidak mempengaruhi laju nafas Aktivitas yang dapat dilakukan secara terus-menerus paling tidak selama 60 menit
<i>Moderate</i>	3 < 6 METs 55% < 70% HR _{max} 40% < 60% HRR 40% < 60% VO _{2max}	RPE (C): 11-13 RPE (C-R): 3-4	Aktivitas aerobik yang dapat dilakukan sambil mengobrol tanpa terganggu Dapat bertahan 30-60 menit
<i>Vigorous</i>	6 < 9 METs 70% < 90% HR _{max} 60% < 85% HRR 60% < 85% VO _{2max}	RPE (C): 14-16 RPE (C-R): 5-6	Aktivitas aerobik yang bertahan paling lama 30 menit
<i>High</i>	≥ 9 METs ≥ 90% HR _{max} ≥ 85% HRR ≥ 85% VO _{2max}	RPE (C): ≥ 17 RPE (C-R): ≥ 7	Intensitas yang dapat dipertahankan paling tidak selama 10 menit

HR_{max} : Denyut jantung maksimal

% HRR : Presentase perbedaan antara denyut jantung maksimal dan denyut jantung istirahat

VO_{2max} : Volume maksimal oksigen yang diproses oleh tubuh saat melakukan kegiatan

METs : *Metabolic equivalent*

RPE : Pengukuran subjektif dari *Borg's RPE Scales*. Dimana C= *Category Scale* [6-20] dan C-R= *Category-Ratio Scale*

Sumber: (Norton *et al.*, 2010)

2.5 Latihan Olahraga Pada Hewan Coba

Hewan percobaan adalah setiap hewan yang memenuhi syarat atau standar yang diperlukan untuk dipergunakan pada sebuah penelitian biomedis atau biologis (Ridwan, 2013). Untuk melakukan percobaan latihan olahraga

jangka panjang yang terkontrol pada manusia merupakan hal yang menantang disebabkan oleh adanya permasalahan yang berhubungan dengan kenyamanan subjek dan faktanya observasi dalam suatu populasi terdapat bias genetik antara satu individu dengan individu lain. Ditambah lagi penyakit metabolik butuh bertahun-tahun untuk berkembang sehingga membutuhkan periode intervensi yang panjang. Selain itu untuk mempelajari organ yang spesifik akibat perubahan dari intervensi tersebut membutuhkan prosedur yang invasif, sehingga lebih baik prosedur ini dilakukan pada hewan coba (Ghosh *et al.*, 2010).

2.6 Mencit

Mencit populer sebagai bahan untuk mempelajari fisiologi olahraga di laboratorium untuk beberapa alasan: ukuran yang relatif kecil sehingga mudah ditangani mengurangi biaya perawatan; memiliki fertilitas yang tinggi, waktu gestasi yang pendek dan cepat dewasa; lebih seragam secara genetik sehingga karakteristiknya dapat di prediksi dan mengurangi bias genetik. latihan *treadmill* dianggap sebagai gold standard *exercise stress test* pada manusia dan mamalia lain. Mengukur kecepatan berlari mencit pada *treadmill* memberikan informasi penting akan intensitas latihan tanpa perlu mengukur VO_{2maks} karena terdapat korelasi antara VO_{2maks} dan kecepatan lari mencit (Ghosh *et al.*, 2010).

Klasifikasi untuk mencit *Mus musculus* L. (Ballenger 1999):

Kingdom	: Animalia
Filum	: Chordata
Kelas	: Mammalia
Ordo	: Rodentia
Famili	: Muridae
Suku	: Murinae
Genus	: Mus
Spesies	: <i>Mus musculus</i> L.

2.7 Pengaruh Latihan Olahraga

Latihan olahraga dapat merubah atau setidaknya menghambat progresi dari gangguan toleransi glukosa sampai ke DM tipe 2 (Waden *et al.*, 2005). Sebuah meta-analisis dari 14 studi menunjukkan penurunan klinis yang signifikan kadar *glycosylated hemoglobin* (HbA1c) sebagai respon terhadap olahraga pada populasi yang mengidap DM tipe 2 (Boulé *et al.*, 2001). Olahraga mendemonstrasikan penurunan IMT, peningkatan *High Density Lipoprotein* (HDL), penurunan trigliserida dan menormalkan tekanan darah. Olahraga juga menurunkan inflamasi dan melindungi jaringan dari stress oksidatif yang keduanya memiliki peran terhadap perkembangan diabetes. Olahraga dapat memberikan pengaruh pada resistensi insulin, inflamasi dan stress oksidatif (Venkatasamy *et al.*, 2013).

Olahraga berpengaruh terhadap peningkatan sensitivitas insulin. Olahraga intensitas sedang dapat meningkatkan ambilan glukosa setidaknya 40% (Ross, 2003). Olahraga dapat menurunkan berat badan, sehingga dapat mengurangi resistensi insulin akibat obesitas. Ambilan glukosa tetap meningkat selama 120 menit setelah olahraga karena peningkatan *Glucose Transporter Type 4* (GLUT4) di membran plasma dan tubulus T. Sensitivitas insulin meningkat selama 16 jam pasca olahraga (Venkatasamy *et al.*, 2013).

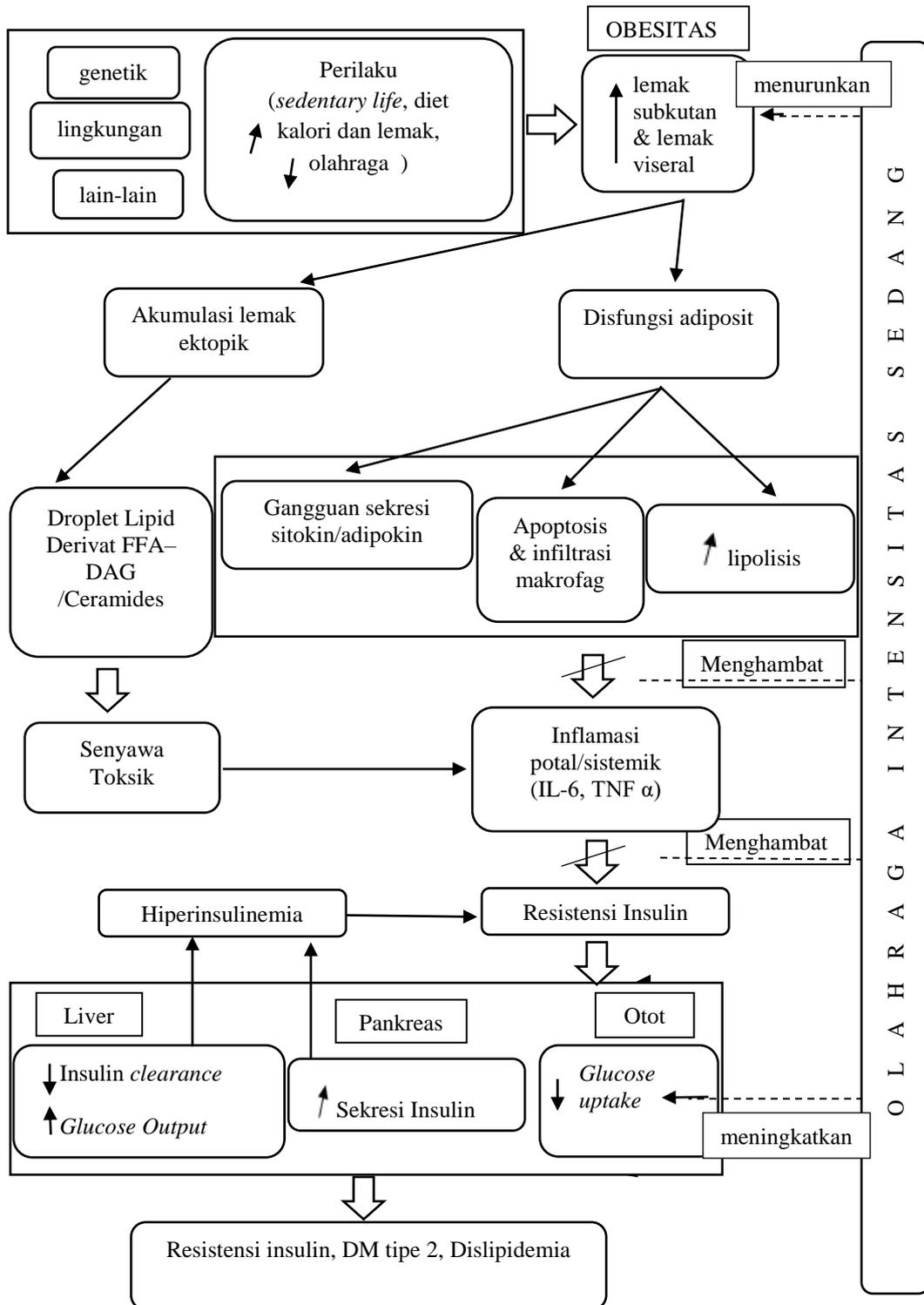
Inflamasi menjadi perantara penting pada patogenesis DM. IL-6 dan *C-Reactive Protein* (CRP), keduanya adalah penanda fisiologis yang sensitif pada inflamasi sistemik yang berhubungan dengan hiperglikemia dan resistensi insulin. Marker inflamasi lain yang diduga berperan penting pada diabetes adalah Interleukin 1 (IL-1). Pada patogenesis DM tipe 2 IL-1 berperan sebagai penanda inflamasi kronis yang berkontribusi terhadap kegagalan sel β dalam mensekresikan insulin. Kadar gula darah yang tinggi pada darah meningkatkan produksi sel β dan kadar IL-1, yang selanjutnya menyebabkan gangguan fungsional dan apoptosis. Jaringan lemak memproduksi TNF- α yang berperan dalam resistensi insulin. TNF α dan IL-1 keduanya menstimulasi produksi IL-6 (Venkatasamy *et al.*, 2013).

Olahraga dapat meningkatkan sekresi sitokin anti-inflamasi yaitu IL-1 α dan s-TNF-R. Penelitian multi-disiplin untuk menurunkan berat badan pada wanita obesitas melalui diet rendah kalori dan meningkatkan aktivitas fisik

mendemonstrasikan penurunan kadar IL-6, IL-18, leptin dan CRP serta meningkatkan kadar adiponektin yang memiliki efek anti-inflamasi dan meningkatkan sensitivitas insulin. Olahraga juga menurunkan inflamasi dengan meningkatkan fungsi endotel (Venkatasamy *et al.*, 2013).

Olahraga meregulasi keseimbangan antara *reactive species formation* dan mekanisme antioksidan, sehingga dapat menurunkan stress oksidatif dan mengurangi resiko penyakit kronis. Selain melawan stress oksidatif, antioksidan juga meningkatkan sensitivitas insulin. (Venkatasamy *et al.*, 2013).

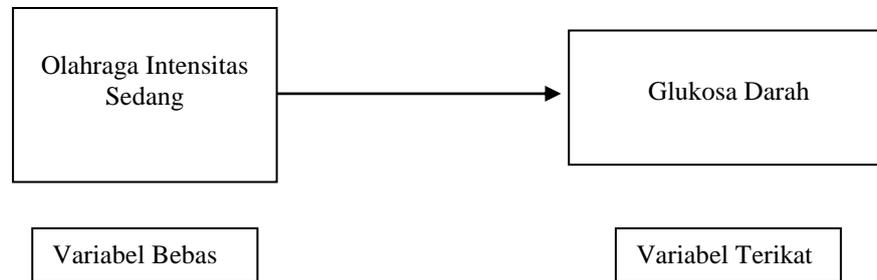
2.8 Kerangka Teori



Sumber: (Castro *et al.*, 2014) Dengan Modifikasi.

Gambar 3. Kerangka Teori

2.9 Kerangka Konsep



Gambar 4. Kerangka Konsep

2.10 Hipotesis

1. Terdapat perubahan kadar gula darah puasa mencit obesitas setelah diberi perlakuan olahraga intensitas sedang.
2. Terdapat perbedaan rerarata kadar gula darah puasa yang signifikan antara mencit obesitas dengan kelompok kontrol.

BAB III METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian

Jenis penelitian ini adalah *true experimental* (Sastroasmoro dan Ismael, 2011).

3.2 Rancangan Penelitian

Rancangan penelitian adalah *post test with simple randomized control group design* (Sastroasmoro & Ismael, 2011).

3.3 Tempat Dan Waktu

3.3.1 Tempat

Penelitian dilakukan di *pet house* FK UNILA Laboratorium Fisiologi, dan Laboratrium Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

3.3.2 Waktu

Penelitian dilakukan pada bulan September 2017 sampai November 2017.

3.4 Populasi Dan Sampel

3.4.1 Populasi

Populasi dari penelitian ini adalah mencit (*Mus musculus L.*) obesitas jantan berusia 10-12 minggu dengan berat badan rata-rata 30-50 gram. Mencit didapatkan dari Institut Pertanian Bogor.

3.4.2 Sampel

Sampel dalam penelitian menggunakan 27 mencit. Dimana dibagi menjadi 3 kelompok. Dihitung menggunakan rumus Federer. Rumus penentuan besar sampel untuk uji eksperimental rancangan acak lengkap (RAL) adalah:

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

Dimana t merupakan jumlah kelompok percobaan dan n merupakan jumlah sampel tiap kelompok. Penelitian ini menggunakan 3 kelompok sehingga perhitungan sampel menjadi

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

$$2n-2 \geq 15$$

$$2n \geq 17$$

$$n \geq 8,5$$

9 (hasil pembulatan keatas)

Dan untuk menghindari *drop out* atau mencit mati maka ditambahkan mencit dengan rumusan sebagai berikut

$$N = \frac{n}{1-f}$$

Keterangan :

N = Besar sampel koreksi

n = Besar sampel awal

f = Perkiraan proporsi *drop out* sebesar 10%

Dari rumusan tersebut sehingga perhitungannya adalah sebagai berikut

$$N = \frac{9}{1-f}$$

$$N = \frac{9}{(1-10\%)}$$

$$N = \frac{9}{0,9}$$

$$N = 10$$

Jadi, jumlah sampel tambahan yang diperlukan adalah 1 ekor pada setiap kelompok sehingga pada penelitian ini menggunakan 30 ekor mencit dari populasi yang ada.

3.4.3 Kriteria Penelitian

a. Kriteria Inklusi Mencit Kontrol

1. Berumur 10-12 minggu.
2. Berat badan normal rata-rata 20-30 gram.
3. Diperoleh dari tempat pembiakan yang sama.
4. Dipelihara pada tempat dan waktu yang sama.

b. Kriteria Inklusi Mencit Obesitas

1. Mencit dikatakan obesitas apabila hasil bagi antara akar pangkat tiga berat badan dalam gram dengan panjang naso-anal dalam milimeter dikali seribu lebih dari 300 berdasarkan *Lee Index* (Nesti, 2015).

Tabel 3. Lee Index

Indeks	Rumus	Obesitas
Lee	$(\{Body\ weight\ (g)\}^{1/3}/Naso-anal\ length\ (cm))\times 10^3$	N>300

2. Berumur 10-12 minggu.
3. Diperoleh dari tempat pembiakan yang sama.
4. Dipelihara pada tempat dan waktu yang sama.

c. Kriteria Eksklusi

1. Terjadi penurunan berat badan selama proses pemeliharaan lebih dari 10%.
2. Tampak sakit selama proses pemeliharaan (gerak terbatas, bulu terlihat kusam, terdapat luka gigitan, kotoran cair).
3. Mencit mati.

3.5 Alat Dan Bahan

3.5.1 Alat

- a. Kandang mencit.
- b. Tempat makan dan minum mencit.
- c. Timbangan mencit, timbangan analitik.
- d. Pita meteran.
- e. Alat *treadmill* mencit.
- f. Logbook dan Alat tulis.
- g. Glukometer.

- h. Toples kedap udara.
- i. Spuit 1 cc.
- j. Kapas.

3.5.2 Bahan

- a. Mencit berumur 10-12 minggu.
- b. Pakan standar.
- c. Pakan tinggi lemak dan protein (TLP).
- d. Aquades.
- e. Strip glukometer.
- f. Anastesi isoflurane

3.6 Identifikasi Variabel dan Definisi Operasional Variabel

3.6.1 Identifikasi Variabel

- a. Variabel bebas (*independent variable*) dalam penelitian adalah pemberian latihan olahraga intensitas sedang dan diet tinggi lemak dan protein pada mencit.
- b. Variabel terikat (*dependent variable*) dalam penelitian ini adalah kadar gula darah puasa mencit.

3.6.2 Definisi Operasional Variabel

Tabel 4. Definisi Operasional Variabel

Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Cara Ukur	Skala Ukur	Hasil Ukur
Latihan Olahraga Intensitas Sedang (<i>Moderate</i>)	Aktivitas aerobik dengan nilai VO_2 max 40%-60% yang dapat dilakukan sambil mengobrol tanpa terganggu dan dapat bertahan selama 30-60 menit	<i>Treadmill</i>	Lari	Numerik	Menit
Gula Darah Puasa	Kadar gula darah yang diukur setelah hewan coba melakukan puasa sepanjang malam (14-16 jam)	Glukometer	Sampel darah <i>cardiac puncture</i> dimasukan ke dalam strip yang terpasang pada glukometer	Numerik	mg/dl
Mencit Normal	Mencit dengan nilai <i>Lee index</i> < 300	Timbangan	Ditimbang	Numerik	Gram
Mencit Obesitas	Mencit yang dibuat obesitas (<i>Lee Index</i> > 300) dengan diberi pakan tinggi lemak dan tinggi protein	Timbangan	Ditimbang	Numerik	Gram

3.7 Prosedur Penelitian

3.7.1 Alur Penelitian

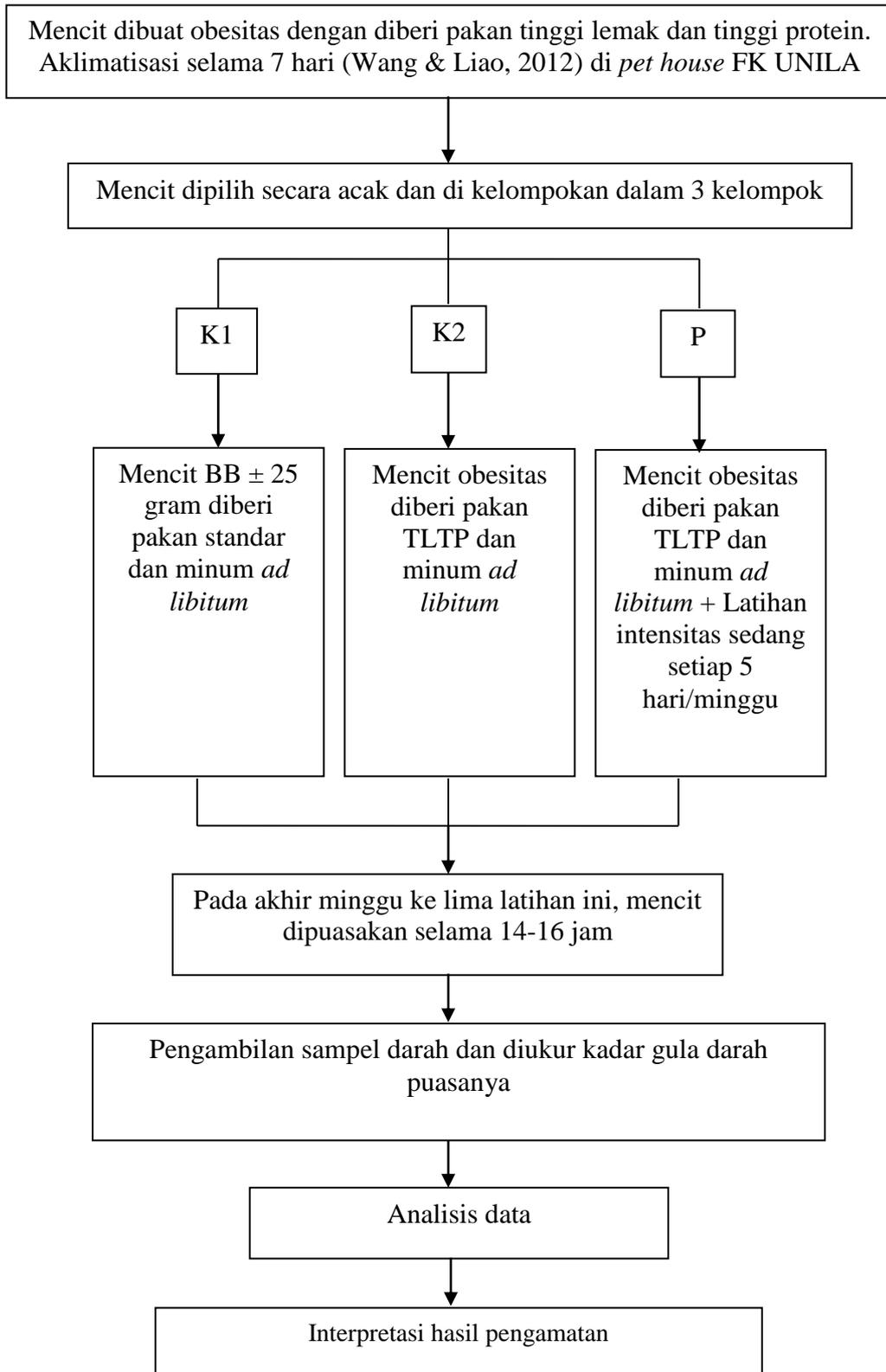
Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium yang dilakukan untuk mengetahui pengaruh pemberian latihan olahraga intensitas sedang terhadap perubahan gula darah puasa mencit obesitas. Mencit dibagi kedalam 3 kelompok secara acak yang terdiri dari sepuluh mencit di tiap kelompok dengan total mencit yang digunakan adalah sebanyak 30 ekor. Kelompok dalam penelitian ini adalah kelompok kontrol normal (K1) yaitu mencit dengan berat badan normal, kontrol positif (K2) yaitu mencit

obesitas, dan kelompok perlakuan (P) yaitu kelompok mencit obesitas yang diberi perlakuan latihan olahraga intensitas sedang dengan *treadmill*. Perlakuan pemberian latihan olahraga intensitas sedang dilakukan selama 42 hari.

Sebelum dimulai penelitian, mencit diaklimatisasi di laboratorium selama 7 hari. Suhu kandang dijaga sekitar 25°C dan ada pertukaran gelap dan terang setiap 12 jam (Wang & Liao, 2012).

- Kelompok K1 diberi pakan standar BR-2 serta minum *ad libitum*.
- Kelompok K2 diberi pakan tinggi lemak dan protein serta minum *ad libitum*.
- Kelompok P diberi pakan tinggi lemak dan protein serta minum *ad libitum* dan diberi perlakuan latihan olahraga intensitas sedang.

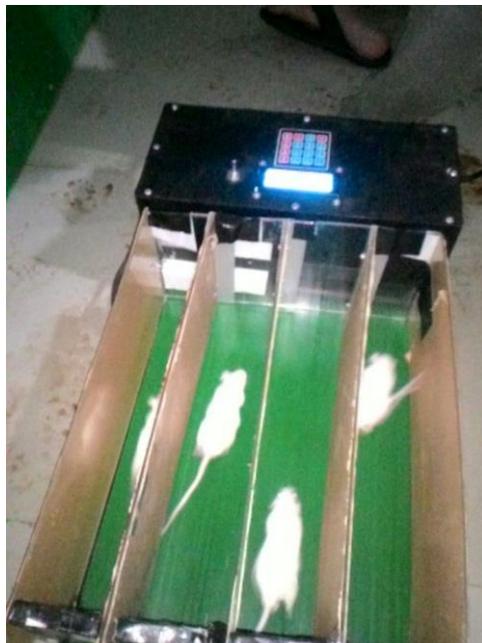
Setelah diberi latihan olahraga intensitas sedang dengan alat *treadmill*, pada akhir minggu ke lima latihan mencit dipuaskan pada malam hari selama 14-16 jam kemudian diukur kadar gula darah puasanya dengan menggunakan metode *glucose oxidase-peroxidase* (GOD-POD), penapisan perubahan gula darah puasa dengan alat cek glukosa Easy touch®, lalu dicatat hasilnya. Hasil penelitian berupa data dan ditabulasi untuk mengetahui pengaruh latihan olahraga intensitas sedang dengan *treadmill* terhadap kadar gula darah puasa mencit obesitas (Zulkarnain *et al.*, 2013).



Gambar 5. Alur Penelitian

3.7.2 Prosedur Pemberian Latihan Intensitas Sedang

Penelitian ini menggunakan alat *treadmill* khusus yang disambungkan ke listrik. Latihan fisik dilakukan dalam dua tahapan yaitu tahapan adaptasi dan tahapan latihan inti. Tahapan adaptasi dilakukan selama seminggu, dengan durasi 10 menit setiap hari dengan kecepatan 5 m/menit (Zulkarnain *et al.*, 2013). Kemudian dilanjutkan fase latihan rutin dimulai pada minggu kedua dengan kecepatan 5 m/menit selama 30 menit, minggu ketiga kecepatan 11 m/menit selama 30 menit, minggu keempat 14 m/menit selama 45 menit. Minggu kelima kecepatan *treadmill* 20 m/menit selama 1 jam (Souza *et al.*, 2007).



Gambar 6. *Treadmill* Mencit

3.7.3 Prosedur Pengukuran Kadar Gula Darah Puasa

Sebelum dilakukan pengambilan sampel darah, hewan coba harus di anastesi terlebih dahulu menggunakan anastesi inhalasi pada toples tertutup dengan prosedur sebagai berikut

- a. Isi toples dengan tissue atau kapas.
- b. Tambahkan 100-200 ml isofluorane dan segera tutup toples.
- c. Buka toples dan masukan mencit.
- d. Perhatikan dengan seksama.
- e. Ketika mencit mulai terbaring dan nafasnya melambat segera keluarkan dan tutup toples dengan segera.

Setelah itu lakukan pengambilan sampel darah menggunakan metode *cardiac puncture* dengan prosedur sebagai berikut

- a. Pegang mencit pada bagian kulit tengkuk.
- b. Palpasi jantung mencit.
- c. Gunakan spuit 1 cc dengan ukuran jarum 22 masukan sekitar 5 mm dari pusat thoraks menuju jantung dengan kedalaman 5-10 mm, pertahankan sudut spuit 25-30 derajat dari dada mencit.
- d. Jika darah tidak tampak keluar di ujung spuit, tarik sedikit jarum dan arahkan ke sudut yang berbeda.
- e. Ambil samper darah hingga 1 cc.
- f. Teteskan sampel darah pada strip glukometer dan catat hasilnya (Hoff, 2000).

3.8 Analisis Data

Setelah mendapatkan data dari penelitian, data tersebut dianalisis dengan program SPSS versi 24.00 untuk menilai apakah data berdistribusi normal atau tidak secara statistik. Pengujian bisa menggunakan uji normalitas *Kolmogorov-Smirnov* atau menggunakan uji *Shapiro-Wilk*. Karena sampel yang digunakan berjumlah kurang dari 50, maka uji yang digunakan adalah uji *Shapiro-Wilk*.

Jika didapatkan data berdistribusi normal dan homogen maka dilanjutkan dengan uji parametrik *one way-Anova*. Namun, bila tidak memenuhi syarat untuk dilakukan uji parametrik, pengujian dilakukan dengan menggunakan uji non parametrik *Kruskal-Wallis*. Hipotesis dapat dikatakan diterima ketika nilai $p < 0,05$ (Dahlan, 2014).

3.9 Ethical Clearance

Penelitian ini telah melewati kaji etik yang dilakukan oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dengan nomor 4594/UN26/8/DL/2017.

BAB V

SIMPULAN DAN SARAN

5.1 Simpulan

Dari hasil penelitian pengaruh olahraga intensitas sedang terhadap kadar gula darah puasa mencit obesitas, didapatkan simpulan sebagai berikut:

1. Olahraga intensitas sedang memberikan pengaruh yang signifikan terhadap kadar gula darah puasa mencit obesitas secara statistik maupun klinis.
2. Terdapat perbedaan rerata kadar gula darah yang signifikan antara mencit normal dengan mencit obesitas.

5.2 Saran

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, maka peneliti menyarankan agar:

1. Peneliti selanjutnya dapat melakukan penelitian terkait peran olahraga dalam menghambat komplikasi dari DM dengan menggunakan sampel tikus model DM.
2. Peneliti selanjutnya dapat mengidentifikasi tipe dan durasi olahraga seperti apa yang lebih efektif dalam menurunkan resiko komplikasi DM.

3. Pengambilan sampel darah dilakukan dengan metode yang tidak menyebabkan stress pada hewan coba sehingga didapati hasil yang objektif dan sesuai dengan kondisi fisiologis hewan coba.

DAFTAR PUSTAKA

Alberti K, Zimmet P, Shaw J. 2005. The metabolic syndrome a new worldwide definition. *Lancet*. 366(9491):1059–62.

American Psychological Association, 2007. Resource book for the design of animal exercise protocols. Exercise protocols using rats and mice. Maryland: APS Library Cataloging Data.

Ayala JE, Samuel VT, Morton GJ, Obici S, Croniger CM, Shulman GI, et al., 2010. Standard operating procedures for describing and performing metabolic tests of glucose homeostasis in mice. *Disease models & mechanisms*. 3(9–10):525–34.

Banlitbangkes, 2013. Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2013. Laporan Nasional 2013. 3(1):1–384.

Ballenger, L., 1999. *Mus musculus: House Mouse*. Animal Diversity Web, 8235.

Barlow SE. 2007. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics*. 120(Suppl 4):S164-92.

Behdad S, Mortazavizadeh A, Ayatollahi V, Khadiv Z, Khalilzadeh S. 2014. The effects of propofol and isoflurane on blood glucose during abdominal hysterectomy in diabetic patients. *Diabetes and Metabolism Journal*. 38(4):311–316.

Bhandari U, Kumar V, Khanna N, Panda BP. 2011. The effect of high-fat diet-induced obesity on cardiovascular toxicity in Wistar albino rats. *Hum Exp Toxicol*. 30(9): 1313–21.

Bherer, L., Erickson, K.I, Liu-Ambrose T. 2013. A review of the effects of physical activity and exercise on cognitive and brain functions in older adults. *J Aging Res.* 2013(2013):657508.

Boulé NG, 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. *JAMA*, 286(10):1218–27.

Castro A, Kolka CM, Kim SP, Bergman RN. 2014. Obesity, insulin resistance and comorbidities? Mechanisms of association. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 58(6):600–9.

Chan R, Woo J. 2010. Prevention of overweight and obesity: How effective is the current public health approach. *Int J of Env Research and Public Health*, 7(3):765–83.

Dahlan MS. 2014. Statistik deskriptif. Dalam: Statistik untuk kedokteran dan kesehatan: Deskriptif, bivariat, dan multivariat dilengkapi aplikasi menggunakan SPSS. hlm 47–89.

Ghosh S, Golbidi S, Werner I, Verchere BC, Laher I. 2010. Selecting exercise regimens and strains to modify obesity and diabetes in rodents: an overview. *Clinical science.* 119(2):57–74.

Gutterman S. 2011. Obesity: Status and effects; 2011 January 5-7; Orlando. Florida. Florida: Society of Actuaries.

Harun SR, Putra ST, Wiharta AS, Chair I. 2011. Uji Klinis. Dalam: Sastroasmoro S. Ismael S, penyunting. *Dasar-dasar Metodologi Penelitian Klinis.* Jakarta: Binarupa aksara. hlm. 109-125.

Herwanto ME. dan Rumampuk JF. 2016. Pengaruh aktivitas fisik terhadap kadar gula darah pada pria dewasa. 4(1):0–5.

Hoff J. 2000. Methods of Blood Collection in the Mouse. *Lab Animal.* 29(10): 47–53.

Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, et al. 2001. The NEJM. 345(11): 790–7.

Jebb S. 2004. Obesity: causes and consequences. *Women's Health Medicine*. 1(1):38–41.

Jeffords JM, penyunting. 2008. *The causes of obesity*. Vermont: Vermont Legislative Research Service.

Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. 2006. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*, 444(7121):840–6.

King, AJ. 2012. The use of animal models in diabetes research. *British Journal of Pharm*. 166(1):877-94.

McCarthy MI. 2010. Genomics, type 2 diabetes, and obesity. *NEJM*. 363(24):2339-50.

Norton K, Norton L, Sadgrove D. 2010. Position statement on physical activity and exercise intensity terminology. *J of Sci and Med in Sport*, 13(5):496-02.

Nesti DR. 2011. *Morfologi, morfometri dan distribusi sel imunoreaktif insulin dan glukagon pada pankreas tikus (*Rattus norvegicus*) obesitas [tesis]*. Yogyakarta: Universitas Gadjah Mada.

Olokoba AB, Obateru OA, Olokoba LB. 2012. Type 2 diabetes mellitus: A review of current trends. *Oman Medical Journal*, 27(4):269–73.

Palar CM, Wongkar D, Ticoalu SH. 2015. Manfaat latihan olahraga aerobik terhadap kebugaran fisik manusia. *Jurnal eBm*. 3(1):316-21.

Ramachandran A. dan Snehalatha C. 2010. Rising burden of obesity in Asia. *Journal of Obesity*, 2010:1-8

Ridwan E. 2013. Etika pemanfaatan hewan percobaan dalam penelitian kesehatan. *Journal Indonesian Medical Assosiation*. 63(3):112–116.

Ripsin, CM. 2009. Management of blood glucose in type 2 diabetes mellitus. *Am Fam Physician*. 79(1):29-36.

Ross R. 2003. Does exercise without weight loss improve insulin sensitivity?. *Diabetes Care*. 26(3):944–5.

Rother KI. 2007. Diabetes treatment-bridging the divide. *NEJM*. 356(15):1499–01.

Sarnali TT. dan Pk M Moyen. 2011. Obesity and disease association: A review. *AKMMCJ*. 1(2):21-4.

Segula D. 2014. Complications of obesity in adults: a short review of the literature. *Malawi Medical Journal*. 26(1):20–4.

Slawik M, Vidal-Puig AJ. 2006. Lipotoxicity, overnutrition and energy metabolism in aging. *Ageing Research Reviews*. 5(2):144–64.

Souza SB, Flues K, Paulini J, Mostarda C, Rodrigues B, Souza L, et al. 2007. Role of exercise training in cardiovascular autonomic dysfunction and mortality in diabetic ovariectomized rats. *Hypertension*. 50(4):786–91.

Venkatasamy VV, Pericherla S, Manthuruthil S, Mishra S, Hanno R. 2013. Effect of physical activity on insulin resistance, inflammation and oxidative stress in diabetes mellitus. *J Clin Diagn Res*. 7(8):1764–6.

Virtue S, Vidal-Puig A. 2010. Adipose tissue expandability, lipotoxicity and the metabolic syndrome - An allostatic perspective. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids*. 1801(3):338–49.

Waden J, Tikkanen H, Forsblom C, Fagerudd J, Pettersson-Fernholm K, Lakka T *et al*. 2005. Leisure time physical activity is associated with poor glycemic control in type 1 diabetic women: The finndiane study. *Diabetes Care*. 28(4):777–82.

Wahyu A. 2008. Pengaruh intervensi olahraga di sekolah terhadap indeks masa tubuh dan tingkat kesegaran kardiorespirasi pada remaja obesitas [tesis]. Semarang: Universitas Diponegoro.

Walley AJ, Blakemore AI, Froguel P. 2006. Genetics of obesity and the prediction of risk for health. *Human Mol Genet.* 15(Suppl 2):S124-30

Wang C, Liao JK. 2012. A mouse model of diet-induced obesity and insulin resistance. *821(5):1-11.*

WHO, 2000. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. WHO technical report series. Geneva: WHO Library Cataloguing Data.

WHO, 2015. World health statistics 2015. Geneva: WHO Library Cataloguing Data.

Windelov JA, Pedersen J, Holst JJ. 2016. Use of anesthesia dramatically alters the oral glucose tolerance and insulin secretion in C57Bl/6 mice. *Physiological Reports.* 4(11):1-6.

Zardooz H, Rostamkhani F, Zaringhalam J, Shahrivar FF. 2010. Plasma corticosterone, insulin and glucose changes induced by brief exposure to isoflurane, diethyl ether and CO₂ in male rats. *Physiological Research.* 59(6):973-978.

Zulkarnain, Satria D, Yus TM, Rezeki S. 2013. Pengaruh latihan fisik teratur terhadap kadar glukosa darah dan hubungannya dengan kadar testosteron total pada tikus model diabetes. *MKB.* 47(1):16-21.

