

Diyah Candra Anita K.

STIKES Aisyiyah Yogyakarta
Email: diyah.candra@yahoo.com

Kadar Glukosa Darah dan Malondialdehid Ginjal Tikus Diabetes yang Diberi Latihan Fisik

ABSTRACT

Diabetes Mellitus is a condition characterized by chronic hyperglycemia associated with insulin deficiency. Regular and measurable physical exercise can lower blood glucose levels and increase the endogenous antioxidant defenses, thereby the levels of lipid peroxidation (MDA) can also decrease. The objective of this study was to determine the relation between blood glucose levels and kidney malondialdehyde levels in streptozotocin (STZ)-induced rats which were given physical exercise. This study was purely experimental with group post-test only design. The subjects were 10 STZ-induced male rats of Sprague Dawley strain. Physical exercise was given for 9 weeks using a treadmill. The results of independent t-tests showed that the fasting blood sugar level of the rats was 0.048 and the kidney MDA level was 0.767. Pearson correlation test result of STZ-induced rat group was only 0,799 and that of STZ-induced rats with physical exercise was 0.35. In conclusion, there was no significant correlation between fasting blood glucose levels and kidney MDA levels after treatment.

Keywords: Diabetes Mellitus (DM), physical exercise, blood sugar, malondialdehyde, kidney.

PENDAHULUAN

Diabetes mellitus ditandai dengan kondisi hiperglikemia kronis yang disertai abnormalitas metabolisme karbohidrat, lipid, protein dan berkaitan dengan defisiensi insulin (Adji, 2008; Kumawat *et al.*, 2011). Kondisi hiperglikemia kronis akan mengakibatkan meningkatnya produksi radikal bebas sehingga terjadilah stres oksidatif (Kumawat *et al.*, 2011). Stres oksidatif adalah peristiwa dimana radikal bebas yang berupa molekul reaktif, yang muncul melalui suatu reaksi biokimiawi dari sel normal merusak membran sel dan menyebabkan berbagai gangguan fungsi tubuh (Adji, 2008). Radikal bebas dalam tubuh akan menyebabkan kerusakan DNA, karbohidrat, protein dan lipid (Hanachi *et al.*, 2009).

Stres oksidatif merupakan salah satu komponen pada mekanisme kerusakan jaringan pada manusia. Stres oksidatif dapat ditunjukkan dengan meningkatnya malondialdehid (MDA) serum maupun jaringan. Malondialdehid terbentuk dari peroksidasi lipid (*lipid peroxidation*) pada membran sel yaitu reaksi radikal bebas (radikal hidroksil) dengan *poly unsaturated fatty acid* (PUFA). Peningkatan MDA ini menandakan adanya proses peroksidasi lemak yang berpotensi besar terjadinya komplikasi baik mikro maupun makrovaskular (Marjani, 2010).

Salah satu upaya untuk mengontrol kadar gula darah adalah latihan fisik yang teratur. Latihan fisik yang teratur dapat meningkatkan homeostasis glukosa, mengurangi rasio glukosa/insulin, dan meningkatkan sensitivitas insulin (Angelis *et al.*, 2000). Otot yang aktif bergerak

tidak memerlukan insulin untuk memasukan glukosa kedalam sel, selain itu latihan fisik akan menyebabkan ambilan glukosa meningkat 7-20 kali lipat (Indriyani *et al.*, 2007).

Latihan fisik mampu menyebabkan kerusakan oksidatif. Kondisi paradoksal akan terjadi jika latihan fisik tersebut dilakukan secara teratur dan terukur. Hal ini dikarenakan adanya peningkatan pertahanan antioksidan endogen yang disertai penurunan kadar lipid peroksidase, selain itu dengan adanya penurunan jumlah produk akhir glikasi, maka suplai radikal bebas pada tubuh akan berkurang (Atalay & Laaksonen, 2002).

Latihan fisik yang teratur diduga mampu menurunkan kadar glukosa darah dan kadar lipid peroksidase di serum maupun jaringan. Oleh karena itu, pada kesempatan kali ini, penulis ingin meneliti tentang hubungan kadar glukosa darah dengan kadar malondialdehid (MDA) ginjal pada tikus jantan *Sprague Dawley* induksi diabetes yang diberi latihan fisik.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan eksperimental murni dengan rancangan *post-test control group design*. Subjek penelitian ini adalah tikus putih jantan, galur *Sprague Dawley* (SD), usia 11-12 minggu dengan berat badan 200-250 gram diinduksi streptozotocin dosis rendah yaitu 35 mg/kg BB serta memiliki glukosa plasma >200 mg/dl atau glukosa puasa >140 mg/dl. Subjek dibagi menjadi dua kelompok, yaitu kelompok tikus yang diinduksi STZ tanpa diberikan latihan fisik teratur dan terukur dan kelompok tikus yang diinduksi STZ dengan diberikan latihan fisik teratur dan terukur.

Program latihan fisik terukur dan teratur dilakukan 5 hari/minggu selama 9 minggu dengan treadmill. Perlakuan latihan fisik tersebut diawali adaptasi treadmill selama satu minggu dengan kecepatan 5 m/menit selama 10 menit, dilanjutkan 8 minggu dengan kecepatan bertingkat mulai 5 menit hingga 20 m/menit selama 1 jam dengan

derajat kemiringan 0° (Souza *et al.*, 2007). Minggu pertama adaptasi treadmill, tikus berlari dengan kecepatan 5 m/menit selama 10 menit. 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 keenam hingga kesembilan, kecepatan treadmill 20 m/menit selama 1 jam. Kadar gula darah puasa diukur sebanyak empat kali yaitu hari ke-3 (GDP₁), hari ke-17 (GDP₂), hari ke-47 (GDP₃) dan hari ke-87 (GDP₄) setelah induksi STZ. Pemeriksaan kadar MDA ginjal diukur dengan pembuatan homogenat ginjal dan dibaca dengan spektrofotometri.

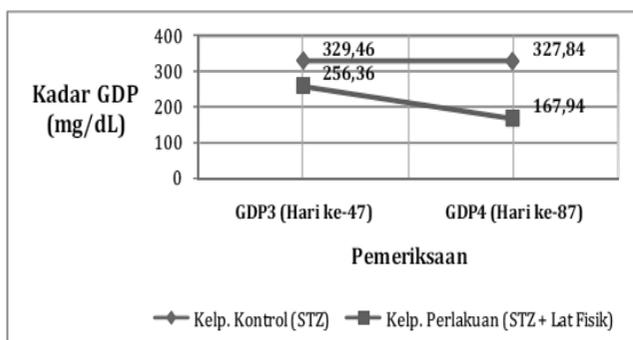
HASIL DAN PEMBAHASAN

Kadar gula darah puasa diukur 4 kali, yaitu hari ketiga sesudah induksi streptozotocin intra peritoneal (GDP₁), hari ke-17 sesudah induksi (GDP₂), hari ke-47 sesudah induksi (GDP₃) dan hari ke-87 sesudah induksi (GDP₄). Sebelum pengambilan darah, tikus dipuasakan selama 8 jam. Pengambilan darah dilakukan melalui pleksus retroorbitalis tikus sebanyak 1-1,5 cc.

Rerata GDP₁ tikus setelah tiga hari diinduksi STZ adalah 336,77±37,30 mg/dL dengan rerata berat badan 225,50±8,09 gram. Rerata GDP₂ tikus setelah diinduksi STZ dan dikroniskan selama dua minggu adalah 307,70±35,66 mg/dL dengan rerata berat badan 241,60±10,74 gram. Hasil pemeriksaan tersebut menunjukkan bahwa kadar GDP₁ lebih tinggi daripada kadar GDP₂. Rerata GDP pada pemeriksaan pertama dan kedua peneliti sajikan dalam tabel 1.

Tabel 1. Rerata kadar gula darah puasa sebelum randomisasi

Gula Darah Puasa	Mean±SEM (mg/dL)
Hari ketiga setelah induksi STZ (GDP ₁)	336,77±37,30
Hari ketujuh belas setelah induksi STZ (GDP ₂)	307,70±35,66



Gambar 1. Rerata Kadar Gula Darah Puasa Setelah Randomisasi

Rerata GDP₃ menunjukkan kadar yang lebih tinggi pada kelompok kontrol (329,46±76,99 mg/dL) daripada kelompok perlakuan (256,36±50,68 mg/dL). Rerata GDP₄ menunjukkan kadar yang lebih tinggi pada kelompok kontrol (327,84±70,35 mg/dL) daripada kelompok perlakuan (167,94±31,44 mg/dL).

Tabel 2. Uji beda prosentase GDP₄ antara kelompok kontrol (STZ) dan kelompok perlakuan (STZ+latihan fisik)

Kelompok	Mean±SEM	P value	Keterangan
Kelompok Kontrol	327,84±70,35	0,048	Ada beda bermakna
Kelompok Perlakuan	167,94±31,44		

Hasil uji statistik yang diperoleh dengan menggunakan uji *independent t-test* tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna rerata GDP setelah perlakuan pada kedua kelompok ($p=0,048$; $p \leq 0,05$). Hal ini disebabkan rerata perbedaan antara kedua kelompok yang besar, yaitu 159,90. Nilai GDP₄ pada kelompok perlakuan pun hampir mendekati batas normal yaitu 167,94 mg/dL; sedangkan nilai GDP₄ pada kelompok kontrol masih menunjukkan angka yang tinggi dan menjauhi GDP normal (327,84 mg/dL), meskipun GDP pada kelompok kontrol tersebut masih dalam rentang *mild hiperglikemia*.

Hasil yang menunjukkan adanya perbedaan bermakna antara kedua kelompok diduga

disebabkan nilai GDP pada kelompok kontrol yang tidak terlalu melonjak naik sementara kelompok perlakuan mengalami penurunan yang cukup signifikan. Kadar GDP pada kelompok kontrol tidak melonjak naik dikarenakan adanya mekanisme pankreas dalam mengkompensasi hiperglikemia (Alsahli & Gerich, 2010) akibat degenerasi reversibel pada sel β pankreas pada induksi STZ dosis rendah (Akbarzadeh *et al.*, 2007). Penurunan rerata GDP pada kelompok perlakuan setelah akhir perlakuan cukup tinggi yaitu 167,94 mg/dL, hal ini disebabkan karena perlakuan latihan fisik teratur dan terukur akan menginduksi permintaan energi lebih tinggi (Boor *et al.*, 2009) sehingga ambilan glukosa meningkat 30-40 kali lipat (Giriwijoyo, 2008). Peningkatan permintaan energi di otot skelet disebabkan meningkatnya ambilan glukosa melalui glukosa transporter terutama GLUT 4 (Goodwin, 2010). Latihan fisik teratur dan terukur juga dapat melindungi kerusakan sel beta pankreas pada tikus yang diinduksi STZ sehingga dapat mencegah penurunan antoksidan endogen, seperti SOD, GSHPx dan katalase (Coskun *et al.*, 2004).

Tabel 3. Uji beda independent t-test kadar MDA ginjal

Kelompok	Mean±SEM	P value
Kelompok Kontrol	9,03±1,01	0,767
Kelompok Perlakuan	9,40±0,64	

Hasil penelitian MDA pada ginjal tikus kelompok kontrol (9,03 nmol/gr) maupun kelompok perlakuan (9,40 nmol/gr) menunjukkan rerata yang hampir sama, sehingga hasil uji signifikansi antara kedua kelompok tidak ada beda yang bermakna ($p=0,767$; $p > 0,05$). Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa latihan fisik kurang berpengaruh terhadap penurunan MDA pada ginjal tikus diabetes. Terdapat beberapa dugaan yang mampu menjawab mengapa MDA ginjal kelompok tikus yang diberi latihan fisik justru

lebih tinggi dibandingkan kelompok tikus yang hanya diinduksi STZ saja.

Dugaan pertama adalah latihan fisik yang dilakukan kurang berpengaruh terhadap kadar MDA pada tikus disebabkan tikus tersebut sudah menderita diabetes kronis, sehingga kadar MDA di ginjal sudah cukup tinggi. Penelitian ini menggunakan tikus yang diinduksi STZ (35 mg/kgBB) dan setelah itu tikus tersebut dikroniskan selama 14 hari. Menurut Rungby *et al.* (1992) dan Kakkar *et al.* (1998), peningkatan lipid peroksida di ginjal maupun hati sudah terjadi setelah satu minggu induksi STZ dosis rendah tanpa disertai perubahan histopatologis ginjal. Induksi STZ dosis rendah mampu menciptakan kondisi diabetes dengan kerusakan minimal baik di ginjal maupun hati (Koulmanda *et al.*, 2003).

Dugaan yang kedua adalah kurangnya pembatasan makanan pada subyek penelitian. Penelitian yang dilakukan Lemos *et al.* (2012) menunjukkan adanya penurunan kadar MDA plasma setelah 12 minggu, pada subyek diabetes yang diberi perlakuan latihan fisik serta pembatasan makanan. Sedangkan pada subyek dengan latihan fisik saja tidak menunjukkan penurunan kadar MDA setelah 12 minggu dan baru menunjukkan adanya penurunan MDA setelah 6 bulan (24 minggu) latihan fisik. Penelitian yang dilakukan Gordon *et al.* (2008) juga menunjukkan adanya penurunan kadar MDA plasma sebesar 1,8% setelah subyek diberikan latihan fisik selama 6 bulan (24 minggu), dan tidak menunjukkan penurunan signifikan ketika latihan fisik dilakukan selama 3 bulan (12 minggu). Salah satu kelemahan dalam penelitian ini adalah peneliti hanya memberikan perlakuan berupa latihan fisik teratur dan terukur tanpa memperhatikan dietnya. Malondialdehid merupakan produk akhir dari PUFA (Purboyo, 2009) yang meningkat kadarnya akibat adanya peningkatan aktivitas *acyl-CoA* (Evans *et al.*, 2002).

Dugaan ketiga adalah perlakuan latihan fisik yang dilakukan pada penelitian ini masih

kurang lama. Latihan fisik *treadmill* dalam penelitian ini hanya diberikan selama 9 minggu dengan kecepatan dan durasi yang ditingkatkan secara bertahap. Penelitian yang dilakukan oleh Leeuwenburgh & Heinecke (2001) berhasil membuktikan bahwa latihan fisik pada tikus yang bertujuan untuk *endurance* akan meningkatkan antioksidan dan enzim antioksidan di otot skelet maupun otot jantung setelah pemberian latihan fisik selama 10 minggu. Setelah 10 minggu latihan fisik, kadar glutathion di otot yang aktif terbukti meningkat 33%, aktivitas glutathion peroksidase meningkat 62% dan kadar superoksida dismutase meningkat sebesar 27%. Peningkatan aktivitas antioksidan tersebut akan mampu menurunkan kadar malondialdehid dalam tubuh. Penelitian yang dilakukan oleh Lemos *et al.* (2011) menyebutkan bahwa penurunan MDA plasma mulai terjadi pada minggu ke-14 dengan pemberian latihan fisik teratur dan terukur pada subyek DM. Penelitian yang dilakukan oleh Coskun *et al.* (2004) juga menyebutkan bahwa penurunan MDA baik di eritrosit maupun jaringan tikus terjadi setelah pemberian latihan fisik (renang) selama 12 minggu dalam berbagai intensitas. Penelitian yang dilakukan oleh Liu *et al.* (2000) menyebutkan bahwa, latihan fisik yang dilakukan secara kronis selama 8 minggu akan mengakibatkan efek samping perubahan oksidan dan stres oksidatif. Hal tersebut akan memiliki konsekuensi terinduksinya enzim antioksidan dan sintesis antioksidan untuk meminimalkan efek dari oksidan-oksidan tersebut. Kelemahan lain dalam penelitian ini adalah peneliti tidak mengukur aktivitas antioksidan endogen guna memperkuat dugaan latihan fisik yang diberikan masih kurang lama.

Dugaan keempat adalah stres yang dialami oleh tikus selama perlakuan latihan fisik teratur dan terukur. Kregel *et al.* (2006) menyebutkan bahwa *exercise* pada hewan coba sangat rentan dengan stres. Ada beberapa cara yang dapat dilakukan guna mengurangi stres pada hewan

coba yang diberi perlakuan berupa latihan fisik. Cara pertama adalah dengan melakukan perlakuan *exercise* sesuai dengan fase aktif alaminya berdasarkan ritme sirkadian. Hal yang juga perlu diperhatikan adalah waktu yang digunakan untuk latihan adalah waktu yang sama pada setiap harinya. Paparan yang berulang dalam waktu yang sama pada jam yang sama terbukti dapat menurunkan tingkat stres pada tikus (Kregel *et al.*, 2006). Cara kedua adalah subyek pemberi perlakuan seharusnya adalah orang yang sama (Kregel *et al.*, 2006). Cara ketiga adalah memastikan bahwa tikus yang akan diberi perlakuan latihan fisik telah cukup makan dan minum. *Exercise* membutuhkan kalori yang cukup sebagai bahan bakar energi yang digunakan. Jika latihan fisik dilakukan tanpa kalori yang cukup, maka akan terjadi penumpukan benda-benda keton akibat pembakaran lemak berlebih dan penumpukan asam laktat (Giriwijoyo, 2008).

Faktor stres lain yang mempengaruhi adalah latihan fisik yang dilakukan cukup melelahkan pada beberapa tikus kelompok perlakuan. Menurut Kregel *et al.* (2006), salah satu cara mengetahui kelelahan yang dialami oleh hewan coba adalah, *performance* yang buruk seperti tikus tidak mau berlari; tikus mengenai alat kejut listrik sebanyak 4 kali dalam 1 menit; peningkatan suhu; peningkatan asam laktat dan peningkatan nadi. Semakin sering tikus mengenai alat kejut listrik pada *treadmill*, maka hal tersebut menandakan tikus mengalami kelelahan.

Menurut Cooper *et al.* (2002), latihan fisik yang melelahkan akan terkait dengan peningkatan pembentukan radikal bebas, terutama akibat konsumsi O_2 yang meningkat di jaringan yang aktif. Sebagian O_2 yang dikonsumsi akan digunakan untuk fosforilasi oksidatif dalam mitokondria, yang kemudian dikurangi melalui perubahan bentuk menjadi air. Sebagian kecil O_2 tersebut (2-5%) dapat meninggalkan rantai transport elektron dan dikonversi menjadi radikal bebas sehingga menghasilkan ROS. Kondisi

tersebut akan mengakibatkan ketidakseimbangan antara radikal bebas dengan antioksidan yang disebabkan adanya peningkatan konsumsi oksigen saat respirasi. Oksigen yang berlebihan tersebut akan menghasilkan ROS, terutama melalui kebocoran elektron yang berasal dari rangkaian transport elektron pada mitokondria dan oksidasi xanthine oleh XO (Lemos *et al.*, 2011).

Dugaan kelima adalah tingginya MDA sebagai biomarker oksidatif stres pada DM tidak hanya disebabkan oleh hiperglikemia dan RAGE. Sumber utama oksidatif stres pada DM adalah : (1) auto-oksidasi glukosa; (2) produksi ROS yang berlebih pada mitokondria; (3) glikasi non-enzimatik dan; (4) jalur poliol (Lemos *et al.*, 2012).

Tabel 4. Uji korelasi antara GDP dan MDA ginjal tikus jantan yang diinduksi STZ dan diberi latihan fisik

Variabel	Signifikansi	r	Keterangan
GDP terhadap MDA ginjal tikus jantan induksi STZ + latihan fisik	0,351	0,537	Tidak ada hubungan bermakna, kekuatan korelasi sedang

Tabel 5. Uji korelasi antara GDP dan MDA ginjal tikus jantan yang diinduksi STZ saja

Variabel	Signifikansi	r	Keterangan
GDP terhadap MDA ginjal tikus jantan induksi STZ saja	0,799	0,158	Tidak ada hubungan bermakna, kekuatan korelasi sangat lemah

Hasil uji korelasi antara GDP dan MDA ginjal menunjukkan hasil yang tidak signifikan ($p=0,351$; $p>0,05$) dengan kekuatan korelasi sedang ($r=0,537$); demikian juga pada kelompok tikus yang diinduksi STZ saja, hasil uji korelasi *Pearson* juga menunjukkan tidak terdapat hubungan bermakna antara kadar gula darah puasa (GDP) setelah perlakuan terhadap kadar

MDA ginjal pada tikus jantan yang diinduksi STZ saja ($p=0,799$; $p^30,05$) dengan kekuatan korelasi sangat lemah ($r=-0,158$).

MDA meningkat dikarenakan ketidakseimbangan antara produksi ROS dan antioksidan dalam tubuh suatu organisme. Meningkatnya produksi ROS pada tikus yang diinduksi STZ tidak hanya disebabkan oleh hiperglikemia, namun juga disebabkan oleh faktor yang lain. Sumber utama ROS pada DM adalah : (1) auto-oksidasi glukosa; (2) produksi ROS yang berlebih pada mitokondria; (3) glikasi non-enzimatik dan; (4) jalur poliol (Lemos *et al.*, 2012).

Pada kondisi DM, terdapat peningkatan konsumsi NADPH oleh enzim *aldose reduktase* pada jalur poliol. NADPH diperlukan untuk membentuk antioksidan endogen glutathione (GSH). Berkurangnya NADPH akan mengakibatkan berkurangnya GSH dan semakin meningkatkan stres oksidatif. Peningkatan ROS pada mitokondria disebabkan oleh beberapa alasan, yaitu: (1) komponen-komponen mitokondria, seperti DNA, membran protein dan lemak; (2) terbukanya *mitochondrial permeability transition pore* (MPTP); (3) pelepasan protein proapoptosis dari mitokondria, seperti sitokrom C yang mampu menstimulasi kematian sel. Terbentuknya ROS di rantai respirasi mitokondria sebagai *second messengers* untuk aktivasi NF- κ B melalui TNF- α dan IL-1. Peningkatan produksi superoksid dikatalisis melalui NADPH oksidasi, insulin dan XO. Lipooksigenase juga merupakan produsen dari radikal bebas pada saat reaksi enzimatik. Produk lipooksigenase terutama 12(S)-HETE dan 15(S)-HETE akan memberikan efek proatherogenik dan mampu memediasi aksi dari faktor pertumbuhan dan sitokin proinflamasi. Sumber ROS yang berasal bukan dari mitokondria juga termasuk enzim *cyclooxygenase* (COX), yang mengkatalisis sintesis dari berbagai prostaglandin. Sitokin proinflamasi mampu menginduksi ekspresi COX₂ melalui stimulasi NADPH oksidase dan produksi ROS.

Sumber ROS yang lain adalah sitokrom P₄₅₀ monooksigenase, yang akan meningkatkan ekspresi CYP2E1. Dalam kondisi yang tidak biasa CYP2E1 akan memproduksi radikal bebas. *Reactive oxygen species* (ROS) akan mengaktifasi sejumlah *stress-sensitive kinase* dan mampu memediasi resistensi insulin. Aktivasi dari berbagai kinase akan meningkatkan dan mengaktifasi NF κ B dan *activator-protein-1*(AP-1) yang kemudian akan: (1) mengaktifasi *c-Jun-N terminal kinase* (JNK) dan menghambat NF κ B kinase- β (IKK); (2) meningkatkan transkripsi gen sitokin-sitokin proinflamasi dan; (3) meningkatkan sintesis dari reaksi fase akut (Lemos *et al.*, 2012).

Latihan fisik yang dilakukan secara teratur mampu meningkatkan pembentukan antioksidan, namun jika latihan fisik tersebut dilakukan secara berlebihan, justru akan menimbulkan efek negatif yaitu meningkatkan oksidan. Latihan fisik yang diberikan, pada beberapa tikus yang diinduksi STZ tersebut mungkin dirasa cukup berlebihan. Hal tersebut ditunjukkan melalui kondisi tikus yang semakin sering terkena alat kejut listrik bahkan kemudian tidak mau berlari dan meloncat keluar *treadmill*. Cara mengetahui kelelahan yang dialami oleh hewan coba adalah *performance* yang buruk seperti tikus tidak mau berlari; tikus mengenai alat kejut listrik sebanyak 4 kali dalam 1 menit; peningkatan suhu; peningkatan asam laktat dan peningkatan nadi. Semakin sering tikus mengenai alat kejut listrik pada *treadmill*, maka hal tersebut menandakan tikus mengalami kelelahan (Kregel *et al.*, 2006).

SIMPULAN DAN SARAN

Tidak ditemukan hubungan yang bermakna antara kadar glukosa plasma berhubungan dengan kadar MDA ginjal pada kelompok tikus jantan yang diinduksi STZ baik yang diberikan latihan fisik teratur dan terukur maupun yang tidak.

DAFTAR PUSTAKA

- Adji, D. (2008). *Hubungan Konsentrasi Malondialdehid, Glukosa Dan Total Kolesterol Pada Tikus Putih Yang Diinjeksi Dengan Streptozotocin*. Tesis Diterbitkan. Yogyakarta: Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Gadjah Mada.
- Akbarzadeh, A., Norouzian, D., Mehrabi, M.R., Jamshidi, S.H., Farhangi, A., Verdi, A.A. (2007). Induction Of Diabetes By Streptozotocin In Rats. *Indian J Clin Biochem.* 22 (2):60-64.
- Alsahli, M., Gerich, J.E. (2010). *Abnormalities of insulin secretion and β -cell defects in type-2 diabetes, ch 10*. 4th ed. Wiley-Blackwell. Oxford. UK.
- Angelis, De K.L.D., Ago, Dall P., Oliveira, A.R., Peixoto, L.R.A., Lacchini, S., Gandoski, G., Fernandes, T.G., Irigoyen, M.C. (2000). Effects Of Exercise Training On Autonomic And Myocardial Dysfunction In Streptozotocin-Diabetic Rats. *Braz J Med Biol Res.* 33:635-641.
- Atalay, Mustafa & Laaksonen, E. David. (2002). Review Article : Diabetes, Oxidative Stress And Physical Exercise. *J Sport Sci Med.* 1:1-14.
- Boor, P., Celec, P., Behuliak, M., Grancic, P., Kebis, A., Kukan, M., Pronayova, N., Liptaj, T., Ostendorf, T., Sabekova, K. (2009). Regular Moderate Exercise Reduces Advances Glycation And Ameliorates Early Diabetic Nephropathy In Obese Zucker Rats. *J Metabol.* 58:1669-1677.
- Cooper, C.E., Vollaard, N.B., Choueri, T., Wilson, M.T. (2002). Exercise, Free Radicals And Oxidative Stress. *Biochem Soc Trans.* 30(2):280-285.
- Coskun, O., Ocakci, A., Bayraktaroglu, T., Kanter, M. (2004). Exercise Training Prevents And Protects Streptozotocin-Induced Oxidative Stress And B Cell Damage In Rat Pancreas. *Tohoku J Exp Med.* 203:145-154.
- Evans, J.L., Goldfine, I.D., Maddux, B.A., Grodsky, G.M. (2002). Oxidative Stress And Stress-Activated Signaling Pathways: A Unifying Hypothesis Of Type 2 Diabetes. *Endocr Rev.* 23 (5):599-622.
- Giriwijoyo, S.H.Y.S. (2008). *Ilmu Faal Olahraga, Fungsi Tubuh Manusia Pada Olahraga Untuk Kesehatan Dan Prestasi*. Edisi 7. UPI: Bandung.
- Goodwin, M.L. (2010). Review article, blood glucose regulation during prolonged, submaximal, continuous exercise : a guide for clinicians. *J Diabetes Sci Technol.* 4(3):694-705.
- Gordon, L.A., Morrison, E.Y., McGrowder, D.A., Young, R., Fraser, Y.T.P., Zamora, E.M., Alexander-Lindo, R.L., Irving, R.R. (2008). Effect of exercise therapy on lipid profile and oxidative stress indicators in patients with type 2 diabetes. *BioMed Central.* 8(21):1-10.
- Hanachi, P., Moghadam, R.H., Latiffah, A.L. (2009). Investigation Of Lipid Profiles And Lipid Peroxidation In Patiens With Type-2 Diabetes. *European J of Sci Res.* 28(1):6-13.
- Indriyani, Puji., Supriyatno, Heru., Santoso, Agus. (2007). Pengaruh Latihan Fisik; Senam Aerobik Terhadap Penurunan Kadar Gula Darah Pada Penderita DM Tipe 2 Di Wilayah Puskesmas Bukateja Purbalingga. *Media Ners.* 1(2):49-99.
- Kakkar, R., Mantha, S.V., Radhi, J., Prasad, K., Kalra, J. (1998). Increased oxidation stress in rat liver and pancreas during progression of streptozotocin-induced diabetes. *Clinical Science.* 94:623-632.
- Koulmanda, M., Qipo, A., Cebhrolu, S., O'neil, J., Auchincloss, H., Smith, R.N. (2003). The effect of low versus high dose of streptozotocin in cynomolgus monkey (macaca fascicularis). *Am J Transplant.* 3(3):267-272.

- Kregel, K.C., Allen, D.L., Booth, F.W., Fleshner, M.R., Henriksen, E.J., Musch, T.I., O'leary, D.S., Parks, C.M., Poole, D.C., Ra'anan, A.W., Sheriff, D.D., Sturek, M.S., Toth, L.A. 2006. *American Physiology Society: Resources Book For The Design of Animal Exercise Protocol*. Washington D.C: National Academy Press.
- Kumawat, M., Singh, I., Singh, N., Singh, V., Kharb, S. (2012). Lipid Peroxidation And Lipid Profile In Type II Diabetes Mellitus. *Webmed Central*. WMC003147:1-10.
- Leeuwenburgh, C., Heinecke, J.W. (2001). Oxidative stress and antioxidants in exercise. *Curr Med Chem*. 8:829-838.
- Lemos, E.T., Nunes, S., Texiera, F., Reis, F. 2011. Regular physical exercise training assist in preventing type 2 diabetes development : focus on antioxidant and anti-inflammatory properties. *Cardiovascular Diabetology*. 10 (12): 1- 15.
- Lemos, E.T., Oliveira, J., Pinheiro, J.P., Reis, F. (2012). Review Article, Regular Physical Exercise As A Strategy To Improve Antioxidant And Anti-Inflammatory Status : Benefits In Type 2 Diabetes Mellitus. *Exp Diabetes Res*. 1-15.
- Liu, J., Helen, C.Y., Overvik-Douki, E., Hagen, T., Doniger, S.J., Chu, D.W., Brooks, G.A., Ames, B.N. (2000). Chronically and acutely exercised rats: biomarkers of oxidative stress and endogenous antioxidants. *J Appl Physiol*. 89:21-28.
- Marjani, A. (2010). Lipid Peroxidation Alterations In Type 2 Diabetic Patients. *Pak J Biol Sci*. 13(15):723-730.
- Purboyo, A. 2009. *Efek Antioksidan Ekstrak Etanol Daun Jambu Biji (Psidium Guajava L) Pada Kelinci Yang Dibeberani Glukosa*. Tesis. Tidak dipublikasikan
- Rungby, J., Flyvbjerg, A., Andersen, H.B., Nyborg, K. (1992). Lipid peroxidation in early experimental diabetes in rats: effects of diabetes and insulin. *Acta Endocrinol*. 126:378-380.
- Souza, S.B.C., Flues, K., Paulini, J., Mostarda, C., Rodrigues, B., Souza, L.E., Irigoyen M-C., Angelis KD. (2007). Role Of Exercise Training In Cardiovascular Autonomic Dysfunction And Mortality In Diabetic Ovariectomized Rats. *Am Heart J*. 50:786-791.