

PENGARUH FREKUENSI AKTIVITAS FISIK TERHADAP KADAR TRIGLISERIDA SERUM DAN SKOR *NON ALCOHOLIC STEATO HEPATITIS* (NASH) TIKUS BETINA DENGAN DIET HIPERLIPIDEMIA

Desy Amalia Wulandari Wibowo* Dini Sri Damayanti**, Merlita Herbani**

*Mahasiswi Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang,

**Staf Pengajar Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang

dezyaamalia@gmail.com

ABSTRAK

Pendahuluan: Hiperlipidemia ialah kondisi peningkatan kadar kolesterol, trigliserida dan LDL dalam darah di atas batas normal disertai penurunan kadar HDL, maupun kombinasi dari ketiganya. Hiperlipidemia dapat terjadi akibat, obesitas, diet tinggi lemak (diet hiperlipidemia), jarang olahraga, penggunaan alkohol, merokok, diabetes yang tidak terkontrol dan hipotiroidisme. Penelitian ini akan menguji aktivitas fisik dengan berenang dengan variasi frekuensi yang berbeda guna menguji pengaruhnya terhadap kadar trigliserida dan skor NASH.

Metode: Penelitian ini dilakukan secara eksperimental laboratorium menggunakan desain penelitian *Control Group Post Test Only* secara *In Vivo*, untuk mengetahui pengaruh frekuensi aktivitas fisik yang berbeda pada tiap kelompok tikus betina dengan diet hiperlipidemia. Penelitian ini membagi lima kelompok perlakuan fisik (berenang), yaitu kontrol negatif (KN), kelompok kontrol positif (KP), kelompok dua kali seminggu (KDS), kelompok tiga kali seminggu (KTS), dan kelompok setiap hari (KSH). Analisis data ini menggunakan uji one-way anova dan diteruskan dengan analisis post hoc LSD (Least Significantly Difference) untuk mengetahui kelompok yang paling berpengaruh.

Hasil dan Pembahasan: Nilai rata-rata kadar trigliserida tertinggi pada perlakuan KP sebesar 183.40 ± 27.56 yang diikuti dengan KDS 163 ± 23.30 , KTS 151.40 ± 23.53 , KSH 126.80 ± 20.36 dan KN 74.00 ± 6.52 . Penurunan kadar trigliserida KTS dan KSH lebih besar dibandingkan KDS. Skor NASH pada KP lebih besar secara signifikan dibandingkan KSH, dan KP namun tidak berbeda secara signifikan dibandingkan KDS dan KTS. Hal tersebut menunjukkan bahwa terdapat pengaruh frekuensi aktivitas fisik terhadap Skor NASH.

Simpulan: Perlakuan KSH merupakan perlakuan paling baik untuk menurunkan kadar trigliserida dan menurunkan skor NASH pada tikus yang diinduksi diet hiperlipidemia.

Kata Kunci: Aktivitas Fisik, Kadar Trigliserida Serum, Hiperlipidemia

ABSTRACT

Background: Hyperlipidemia is a condition of an increase in cholesterol, triglyceride and LDL levels in the blood above normal limits accompanied by a decrease in HDL levels, or a combination of the three. Hyperlipidemia can occur due to genetic disorders, obesity, a high-fat diet (atherogenic diet), infrequent exercise, alcohol use, smoking, uncontrolled diabetes and hypothyroidism. This study will examine physical activity by swimming with different frequency variations in order to test its effect on triglyceride levels and NASH scores.

Methods: This research was carried out in laboratory experiments using the In Vivo Control Group Post Test Only research design, to determine the effect of different frequencies of physical activity in each group of female rats with an atherogenic diet. This study divided five groups of physical treatment groups (swimming), namely negative control (KN),

positive control group (KP), Monday and Thursday group (KDS), two-day group (KTS), and daily group (KSH). This data analysis using one-way ANOVA test and continued with post hoc LSD (Least Significantly Difference) analysis to determine the most influential group.

Result and Discussion: The average value of the highest triglyceride levels in the KP treatment was 183.40 ± 27.56 , followed by KDS 163 ± 23.30 , KTS 151.40 ± 23.53 , KSH 126.80 ± 20.36 and KN 74.00 ± 6.52 . The decrease in triglyceride levels of KTS and KSH was greater than that of KDS. The NASH score on KP was significantly greater than KSH, and KN but not significantly different than KDS and KTS. This shows that there is an effect of the frequency of physical activity on the NASH Score.

Conclusion: KSH treatment is the best treatment to reduce triglyceride levels and reduce NASH scores in rats induced by diet hyperlipidemia.

Keywords: Physical Activity, Serum Triglyceride Levels, Hyperlipidemia

PENDAHULUAN

Hiperlipidemia merupakan kondisi peningkatan kadar kolesterol, trigliserida dan LDL dalam darah di atas batas normal disertai penurunan kadar HDL, maupun kombinasi dari ketiganya (1). Hiperlipidemia ialah salah satu faktor risiko terjadinya aterosklerosis, penyakit jantung koroner (PJK), stroke, dan *fatty infiltration* di hepar (2). *American Heart Association* (AHA) melaporkan bahwa 40 juta orang di dunia dengan hiperlipidemia meninggal karena PJK setiap tahunnya di Dunia. Prevalensi PJK di Indonesia pun terus meningkat dari tahun ke tahun. Pada tahun 2011, PJK menempati urutan ketiga dalam deretan penyebab kematian di Indonesia (3), namun pada tahun 2012, PJK menjadi urutan pertama sebagai penyebab kematian (4).

Hiperlipidemia dapat terjadi akibat obesitas, diet tinggi lemak (diet hiperlipidemia), penggunaan alkohol, jarang olahraga, hipotiroidisme, merokok, diabetes yang tidak terkontrol (5). Peningkatan asupan lemak pada diet tinggi lemak mengakibatkan peningkatan aktivitas lipogenesis, dan terbentuknya *Free Fatty Acid* (FFA). FFA akan diangkut menuju ke hepar untuk di simpan dalam bentuk trigliserida (6). Akumulasi trigliserida dalam bentuk fat droplet di hepar menginduksi terjadinya inflamasi, stress oksidatif, dan penurunan aktivitas beta oksidasi. Berbagai proses tersebut akan

menyebabkan kerusakan sel hepar atau yang disebut *Non-Alcoholic Steatohepatitis* (NASH) yang dapat dikur menggunakan skor NASH₍₇₎.

Aktivitas fisik merupakan salah satu cara untuk mencegah terjadinya hiperlipidemia. Aktivitas fisik diketahui dapat menurunkan kadar trigliserida dalam hepar dan mencegah perlemakan hepar. Aktivitas fisik sendiri ialah pergerakan anggota tubuh yang dihasilkan oleh kontraksi otot rangka yang disertai dengan pengeluaran energi.(8)- Aktivitas fisik dapat dibedakan menjadi aktivitas harian (*daily activity*) dan latihan fisik (*exercise*).(9) *American College of Sports Medicine* (ACSM) dan *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) mengkategorikan aktivitas fisik menjadi 3 kelompok berdasarkan perbandingan kebutuhan energinya, yaitu intensitas rendah, sedang dan tinggi. Aktivitas fisik akan memberikan manfaat kesehatan jika intensitas yang di lakukan sesuai anjuran.(10) Namun, aktivitas fisik yang dilakukan berlebihan akan menyebabkan stress fisik. Stress fisik akan menghasilkan *Reactive Oxygen Species* (ROS), jika ROS yang dihasilkan berlebih pertahanan antioksidan dalam tubuh akan menurun dan menyebabkan stress oksidatif, yang berdampak pada hepar).(11)(12)

Pada penelitian ini menggunakan tikus betina karena memiliki metabolisme lipid yang dipengaruhi

oleh hormon estrogen. Hormon estrogen diketahui dapat mencegah terjadinya *hepatic steatosis* melalui inhibisi *de novo lipogenesis*. Selain itu, estrogen juga diketahui dapat menurunkan kadar trigliserida).(13) Penelitian oleh Srisowanna N, tahun 2019 menunjukkan bahwa tikus betina memiliki *hepatic fat accumulation* lebih rendah dibandingkan dengan tikus jantan.(14)

Pada penelitian oleh Yu J, menunjukkan bahwa intervensi aktivitas fisik dapat menurunkan kadar trigliserida serum, *free fatty acid*, dan trigliserida dalam otot tikus jantan. (15) Penelitian lain oleh Posa A, tahun 2015 menggunakan tikus betina yang sudah dilakukan ovariektomi menunjukkan bahwa terjadi peningkatan kadar trigliserida serum dibandingkan dengan kontrol. Pada penelitian tersebut juga menunjukkan bahwa pemberian intervensi aktivitas fisik dapat menurunkan kadar trigliserida serum dibandingkan dengan kontrol.(16) Namun, penelitian tentang berbagai frekuensi aktivitas fisik terhadap kadar trigliserida serta skor NASH pada tikus betina belum pernah dilakukan.

Tujuan dari penelitian ini yakni untuk mengetahui pengaruh frekuensi aktivitas fisik kadar Trigliserida serum pada tikus betina dengan diet hiperlipidemia dan Skor NASH pada tikus betina dengan diet hiperlipidemia.

METODE

Penelitian ini dilakukan secara eksperimental laboratorium menggunakan desain penelitian *Control*

Group Post Test Only secara *In Vivo*, untuk mengetahui pengaruh frekuensi aktivitas fisik yang berbeda pada tiap kelompok tikus betina dengan diet hiperlipidemia.

Pengelompokan Hewan Coba

Jumlah tikus yang di gunakan pada penelitian ini dihitung berdasarkan rumus Federer: $(n-1) (t-1) \geq 15$, dengan “n” merupakan jumlah sampel tiap kelompok dan “t” adalah jumlah kelompok perlakuan. Penelitian ini menggunakan 5 kelompok perlakuan (t=5), sehingga jumlah pengulangan (jumlah sampel) yang dibutuhkan adalah:

$(n-1) (t-1)$	≥ 15
$(n-1) (5-1)$	≥ 15
$(n-1) 4$	≥ 15
$4n - 4$	≥ 15
$4n$	≥ 19
n	≥ 4.75 (dibulatkan 5)

Tikus dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan, yaitu kontrol negatif (KN), kelompok kontrol positif (KP), kelompok dua kali seminggu (KDS), kelompok tiga kali seminggu (KTS), dan kelompok setiap hari (KSH). Jumlah sample setiap kelompok adalah 5 ekor, untuk mencegah terjadinya drop out ditambahkan 3 ekor. Jadi, jumlah sampel tikus keseluruhan adalah 48 ekor, dengan rincian terdiri dari 5 kelompok uji yang masing-masing terdiri dari 8 ekor dan 1 kelompok pra perlakuan dengan sampel 8 ekor. Kelompok perlakuan pada penelitian ini dapat dilihat pada tabel berikut :

Tabel 4.1 Kelompok Perlakuan

Kelompok	Perlakuan
Kontrol negatif (KN)	Makanan diet normal
Kontrol positif (KP)	Makanan diet hiperlipidemia tanpa aktivitas fisik
Kelompok Senin-kamis (KDS)	Makanan diet hiperlipidemia, dengan aktivitas fisik pada hari Senin dan Kamis.
Kelompok tiga kali seminggu (KTS)	Makanan diet hiperlipidemia, dengan aktivitas fisik setiap dua hari.
Kelompok Setiap hari (KSH)	Makanan diet hiperlipidemia, dengan aktivitas fisik setiap hari

Perlakuan Frekuensi Aktivitas Fisik

Setelah pemberian asupan diet hiperlipidemia selama 6 minggu, tikus yang berusia 11 minggu, dipisahkan ke dalam single cages (kandang tunggal) untuk diberikan perlakuan aktivitas fisik. Diet hiperlipidemia tetap diberikan selama perlakuan aktivitas fisik (4 minggu). Pada perlakuan aktivitas fisik tikus dibuat berenang di kolam yang kedalamannya 40 cm dengan suhu air $\pm 32^{\circ}\text{C}$. Perlakuan renang dilakukan pada pukul 16.00 - 19.00 WIB. Lama perlakuan aktivitas fisik pada masing-masing kelompok sama yaitu ± 5 menit. Durasi 5 menit merupakan waktu yang ideal bagi tubuh untuk mempertahankan otot dalam membakar lemak. Sedangkan apabila durasi berlebih dapat menyebabkan stres pada paru-paru dan kerja jantung meningkat sehingga mengganggu proses aliran darah dan stress otot.(17) Setelah renang tikus dikeringkan dengan handuk dan hair dryer. Tikus yang kering dimasukkan kembali ke dalam kandang. Semua perlakuan ini dilakukan selama 4 minggu.

Kelompok kontrol negatif (KN) merupakan kelompok kontrol dengan pemberian pakan standart dan akuades sejak tikus dilahirkan sampai usia 15 minggu tanpa diberikan diet hiperlipidemia dan aktivitas fisik. Kelompok kontrol positif (KP) diberikan diet hiperlipidemia dan akuades tanpa diberikan aktivitas fisik mulai usia 5 minggu sampai 15 minggu. Kelompok Senin-Kamis (KDS) diberikan diet hiperlipidemia, akuades, dan aktivitas fisik pada setiap hari Senin dan Kamis. Kelompok tiga kali seminggu (KTS) diberikan berat pakan keringnya, Setelah itu ditambahkan air secukupnya dan aduk merata sampai konsistensi pakan menjadi agak lembek. Kemudian ditimbang kembali berat pakan basah untuk dihitung selisih berat pakan kering dan berat pakan basah. Adonan pakan dibagi sama rata sesuai jumlah tikus. Setelah 24 jam sisa pakan diambil dan ditimbang untuk mengetahui jumlah asupan makan pada hari tersebut. Setelahnya pakan tersebut dibuang dan diganti lagi

diet hiperlipidemia akuades aktivitas fisik setiap dua hari sekali. Kelompok setiap hari (KSH) diberikan diet hiperlipidemia, akuades, dan aktivitas fisik setiap hari. Stress fisik mulai diberikan setelah 6 minggu pemberian diet tinggi lemak dan diberikan selama 4 minggu. (18)

Pemeliharaan Hewan Coba

Pemeliharaan tikus dilakukan di Animal House Universitas Muhammadiyah Malang dan Universitas Islam Malang. Setiap ekor tikus akan ditempatkan di kandang tikus ukuran 33 x 27 x 12 cm (single cage) dengan penutup kandang dari anyaman kawat dan diberi alas sekam serbuk kayu. Untuk single cage pembersihan kandang tikus dilakukan dua kali dalam seminggu.

Pada minggu ke-6 dilakukan single cage dan tiap kandang diberi label identitas tikus, jenis perlakuan dan nomor kandang. Kondisi tikus dipantau dua kali sehari yakni pada pagi hari dan sore hari bersamaan dengan pemberian makan. Antara pukul 06.00-08.00 untuk pagi hari dan pukul 16.00-18.00 pada sore hari. Berat badan tikus dilakukan seminggu sekali. Seluruh laporan kondisi tikus dituliskan didalam laporan status masing-masing tikus.

Pembuatan dan Pemberian Diet Standar (Normal)

Selama 10 minggu kelompok tikus kontrol negatif (KN) diberikan diet standar yang komposisinya terdiri dari PARS 20 gr/ekor/hari, tepung terigu 10 gr/ekor/hari dan air secukupnya. PARS dan tepung terigu di dicampur dan ditimbang terlebih dahulu total dengan yang baru. Jumlah asupan makanan per ekor tikus di hitung dengan rumus:

Berat Pakan Kering – Berat Sisa Pakan = Asupan Makanan

Pembuatan dan Pemberian Diet Hiperlipidemia

Diet hiperlipidemia untuk satu ekor tikus komposisinya terdiri dari PARS 20 gr/ekor/hari, tepung terigu 10 gr/ekor/hari, minyak babi 1 ml/ekor/hari, kolesterol 0,2 gr/ekor/hari, asam kolat 0,02 gr/ekor/hari

dan air secukupnya.(18) Setelah semua bahan ditimbang, campurkan PARS, tepung terigu, kolesterol dan asam kolat terlebih dahulu, lalu ditimbang kembali untuk mengetahui berat pakan kering. Setelahnya tambahkan air secukupnya sambil terus di aduk sampai konsistensinya agak lembek. Kemudian tambahkan sedikit demi sedikit minyak babi kedalam adonan hingga tercampur merata. Adonan yang sudah jadi ditimbang berat pakan basahnya. Lalu adonan dibagi rata sesuai jumlah tikus yang akan diberikan. Pemberian pakan dilakukan pada pagi hari dan sore hari. Setelah 24 jam pakan tersebut di ambil dan ditimbang untuk mengetahui asupan makan pada hari itu.

Pembedahan Hewan Coba

Setelah 4 minggu (tikus berusia 15 minggu) perlakuan aktivitas fisik dihentikan dan dilakukan persiapan pembedahan. Prosedur awal yang dilakukan yaitu tikus di masukan kedalam toples/wadah yang berisi kapas dengan kloroform. Setelah tikus tidak sadar, tikus diletakan diatas papan bedah. Selanjutnya tikus di euthanasia berdasarkan Institusional Animal Care and Use Committee (IACUC) menggunakan metode cervical dislocation. Metode ini dilakukan dengan cara ibu jari dan jari telunjuk ditempatkan dikedua sisi leher di dasar tengkorak atau batang ditekan ke dasar tengkorak. Dengan tangan lainnya, pada pangkal ekor atau kaki belakang dengan cepat ditarik sehingga menyebabkan pemisahan antara tulang leher dan tengkorak. Lalu jari-jari tikus difiksasi dengan jarum. Kemudian rongga abdomen tikus dibuka dan sternum dipotong sampai leher sehingga semua organ abdomen dan thorax tikus terlihat, kemudian diambil sampel darah serta organnya.

Pengambilan Darah dan Serum Hewan Coba

Setelah rongga abdomen tikus dibuka hingga leher, darah di ambil dengan spuit 3 cc melalui jantung (intrakardial), kemudian darah tersebut dimasukkan ke dalam vacutainer tanpa anti koagulan (non-EDTA). Untuk proses pengambilan serum Vacutainer non-EDTA tersebut didiamkan selama 30-60 menit pada suhu kamar. Tunggu sampai mengendap. Selanjutnya vacutainer non-EDTA disentrifugasi selama 20 menit dengan kecepatan 2000-3000 RPM dalam suhu 28°C. Serum diambil dengan mikropipet kemudian dimasukkan ke dalam tabung eppendorf untuk diperiksa kadar trigliserida serum.

Pengambilan Sampel Hepar

Setelah rongga abdomen tikus dibuka hingga leher, hepar tikus di ambil dengan memotong pembuluh darah dan fascia yang menempel pada hepar. Hepar utuh selanjutnya ditimbang menggunakan timbangan digital untuk menghitung berat total hepar. Kemudian, hepar difoto untuk dokumentasi penelitian. Lobus hepar yang paling besar di potong untuk pemeriksaan histologis NASH. Lalu lobus tersebut dimasukkan kedalam tabung berisi formalin. Sisanya lobus lainnya disimpan ditabung lain sebagai cadangan. Sampel hepar kemudian di bawa ke laboratorium patologi anatomi untuk di proses menjadi preparat hepar.

Pemeriksaan Kadar Trigliserida Serum

Pemeriksaan kadar trigliserida serum diawali dengan menyiapkan tiga buah kuvet, masing-masing diberi tanda dengan label yaitu standar, serum dan blangko. Pada tiap kuvet, dimasukkan beberapa komponen sesuai tabel berikut:

Tabel 4.2 Pembagian komponen pada kuvet

Jenis Larutan	Blangko (B)	Serum (S)	Standart (St)
Sampel (serum)	-	10 µL	-
Standard	-	-	10 µL
Reagent	1,0 mL	1,0 mL	1,0 mL

Selanjutnya larutan dicampur kemudian di inkubasi pada suhu 20-25oC selama 10 menit. Kemudian baca spektrofotometer pada panjang gelombang 500 nm. Untuk menghitung nilai kadar trigliserida kalkulasikan nilai absorbansi menggunakan rumus :

$$\text{Trigliserida (mg/dL)} = \Delta A \text{ Sample} / \Delta A \text{ Standard} \times \text{Conc. Standard (mg/dL)}$$

Pembuatan Preparat Histologi

Terdapat beberapa tahap dalam proses pembuatan preparat histologi, yakni: Tahap pertama, fiksasi jaringan yang akan dibuat sediaan histopatologi dalam larutan Buffer Neutral Formalin (BNF) 10% minimal 48 jam hingga mengeras (matang). Sampel organ yang terfiksasi dengan sempurna ditrimming setebal ± 0,5 cm. Potongan kemudian dimasukkan dalam tissue cassette untuk dimasukkan dalam tissue processor otomatis.

Tahap kedua, proses ini dimaksudkan untuk menarik air dari jaringan dan mencegah terjadinya pengerutan sampel yang diuji. Dehidrasi dilakukan dengan cara merendaman sampel dalam larutan alkohol dengan konsentrasi bertingkat (70%, 80%, 90%, 95% dan alkohol absolut). Tahap ketiga, clearing atau penjernihan dilakukan 2 tahap dengan menggunakan xylol I dan xylol II.

Tahap keempat, infiltrasi adalah proses pengisian parafin ke dalam pori-pori jaringan. Tahap kelima, embedding atau blocking adalah proses penanaman jaringan dalam blok parafin. Tahap keenam, sectioning adalah proses pemotongan jaringan dengan menggunakan mikrotom dengan ketebalan 4 – 5 µm.

Tahap ketujuh, sebelum melakukan pewarnaan, preparat histopatologi dideparafinisasi dengan larutan xylol (I dan II) selama dua menit. Kemudian dilakukan proses rehidrasi dengan cara mencelupkan sediaan ke dalam alkohol bertingkat (Alkohol absolut, alkohol 95%, alkohol 80%). Langkah kedelapan, setelah tahapan pewarnaan, sediaan ditetesi perekat Permount dan ditutup dengan cover glass.

Pemeriksaan Hepar (Skor NASH)

Dalam mengamati preparat hepar digunakan mikroskop trinokuler. Untuk memudahkan pengamatan dan pengambilan gambar mikroskop harus sudah tersambung dengan layar LCD. Pengamatan preparat dimulai pada perbesaran 100x bertujuan untuk mengamati seluruh lapang pandang dan mencari lobus-lobus sel hepar yang baik. Jika sudah ditemukan, selanjutnya perbesaran ditambah menjadi 200x untuk menentukan orientasi vena serta zona-zonanya. Setelah itu, perbesaran ditingkatkan menjadi 400x untuk menghitung skor NASH. Gambar histologis yang diambil dengan menempatkan vena sentralis pada bagian sudut sebanyak 10 lapang pandang.

Berdasarkan Kleiner et al, beberapa hal yang dinilai dalam NAFLD Activity Score (NAS) adalah jumlah skor steatosis, inflamasi lobular dan degenarasi balon sel hati (balloning).

Tabel 4.3 NAFLD Activity Score (NAS)

Steatosis (0-3)	
0	Meliputi <5% sel hati
1	Meliputi 5-33% sel hati
2	Meliputi 33-66% sel hati
3	Meliputi >66% sel hati
Inflamasi Lobular (0-3)	
0	Tidak ada
1	<2 foci per 200 lapang pandang
2	2-4 foci per 200 lapang pandang
3	>4 foci per 200 lapang pandang
Degenarasi Balon Sel Hati (0-2)	
0	Tidak ada
1	Beberapa sel
2	Banyak/menonjol
Hasil	
<i>NAFLD activity score</i>	Diagnosis perlemakan hati
≥5	NASH
3-4	Kemungkinan NASH
≤2	Bukan NASH

Keterangan: Jika vakuola berwarna putih seukuran inti sel maka steatosis bernilai 1, atau jika vakuola setengah dari ukuran intisel berjumlah 2 buah, atau sepertiga dari inti sel berjumlah 4 buah dengan bentuk bulat. Steatosis bernilai 2 jika ukuran vakuola 2 kali lipat intisel, dan perlu di pertimbangkan untuk di masukkan sebagai kategori ballooning. Ballooning merupakan pembengkakan sel dengan ukuran minimal 3 kali lipat inti sel, baik inti selnya masih ada atau tidak. Inflamasi lobular di gambarkan sebagai kumpulan sel neutrofil atau limfosit berwarna biru yang bergerombol membentuk serbuk sel inflamasi.

Teknik Analisa Data

Pada tahap awal dilakukan pengisian data, setelah itu dilakukan uji normalitas menggunakan Shapiro dan homogenitas menggunakan uji homogeneity of variance. Data terdistribusi normal dan homogen jika $p > 0,05$. Jika data yang didapat normal dan homogen dilakukan uji one way anova. Bila hasilnya signifikan ($p < 0,05$) maka lanjutkan dengan analisis post hoc LSD (Least Significantly Difference) untuk mengetahui kelompok yang paling berpengaruh. Akan tetapi jika data kelompok tidak normal digunakan uji Kruskal-wallis, hasil signifikan jika didapatkan $p < 0,05$. kemudian dilanjutkan dengan uji post hoc Dunnet's T3

untuk mengetahui kelompok perlakuan yang paling berpengaruh. Data yang diperoleh dari semua kelompok di analisa menggunakan software statistik SPSS versi 16.

HASIL DAN ANALISIS DATA PENELITIAN

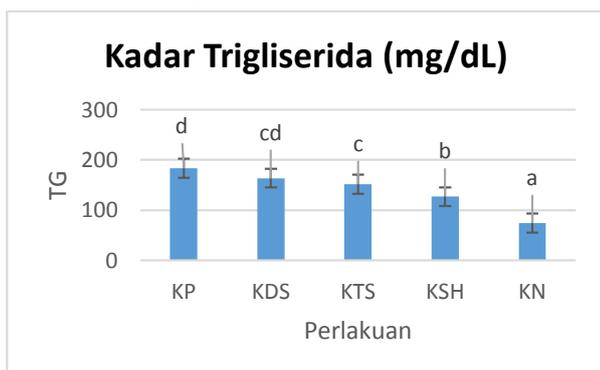
Pengaruh Frekuensi Aktivitas Fisik Terhadap Kadar Trigliserida

Pada penelitian ini tikus dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan yaitu kontrol negatif (KN), kelompok kontrol positif (KP), kelompok dua kali seminggu (KDS), kelompok tiga kali seminggu (KTS), dan kelompok setiap hari (KSH). Pengujian pengaruh frekuensi aktivitas fisik terhadap kadar trigliserida dilakukan dengan menggunakan uji *one way anova* kemudian dilanjutkan dengan analisis *post hoc* LSD (*Least Significantly Difference*) untuk mengetahui kelompok yang paling berpengaruh. Adapun hasil uji anova dapat dilihat pada tabel 5.1 berikut:

Tabel 5.1 Rata-Rata Kadar Trigliserida Serum Tiap Kelompok

No	Perlakuan	N	Mean ± SD	Signifikansi
1	KP	5	183.40±27.56	d
2	KSK	5	163.80±23.30	cd
3	KDH	5	151.40±23.53	c
4	KSH	5	126.80±20.36	b
5	KN	5	74.00±6.52	a

Keterangan : jumlah sampel perkelompok 5 ekor. Data merupakan nilai Mean ±sd dari kadar Trigleserida darah. Data terdistribusi normal, analisa data menggunakan ANOVA one way dengan $p < 0.05$. Notasi berbeda menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan.



Gambar 5.1 Rata-rata Kadar Trigliserida

Keterangan : kelompok kontrol positif (KP), kelompok dua kali seminggu (KDS), kelompok tiga kali seminggu (KTS), dan kelompok setiap hari (KSH).

Berdasarkan hasil uji anova pada table 5.1 dapat diketahui bahwa nilai rata-rata trigliserida tertinggi pada perlakuan KP (Kontrol Positif) yaitu berupa pemberian makanan diet hiperlipidemia tanpa aktivitas fisik sebesar 183.40 ± 27.56 dan nilai rata-rata trigliserida terendah adalah KN (Kontrol Negatif) berupa makanan diet normal 74.00 ± 6.52 . Berdasarkan hasil analisa statistik didapatkan kadar trigliserida KP lebih tinggi dibandingkan KTS, KSH dan KN secara signifikan, namun tidak berbeda secara signifikan dibandingkan KDS.

Pengaruh Frekuensi Aktivitas Fisik Terhadap Skor NASH

Pengaruh frekuensi aktivitas fisik terhadap Skor NASH dapat dilihat dari adanya jumlah skor steatosis, piknotik, inflamasi lobular, dan degenarasi balon sel hati (*balloning*). Patologi pada pasien yang mengalami steatosis yang memiliki luka dengan adanya steatohepatitis non alcohol (NASH) dengan atau tanpa fibrosi dan siroris. Berdasarkan Kleiner et al, beberapa hal yang dinilai dalam *NAFLD Activity Score* (NAS) adalah jumlah skor steatosis, inflamasi lobular dan degenarasi balon sel hati (*balloning*).

Pasien NASH akan berkembang menjadi sirosis. Kondisi ini ditandai dengan hepatoseluler dari enzim yang berhununga dengan hati dan peningkatan 1-2 kali batas normal dalam serum alanine aminotransferase. Nilai fibrosi stadium 2 menurut penelitian Angulo et al., menyatakan level terjadinya fibrosi dengan nilai HR 7,47 (95% CI, 2.25–24.74; $P \frac{1}{4} .001$) Adapun hasil analisis Skor NASH pada masing-masing perlakuan dapat dilihat sebagai berikut:

<i>NAFLD activity score</i>	Diagnosis perlemakan hati
≥ 5	NASH
3-4	Kemungkinan NASH
≤ 2	Bukan NASH

Tabel 5.2 Kriteria N

Tabel 5.3 Skor NASH

Perlakuan	Identitas	Steatosis	Lobular Inflammation	Ballooning	NAFLD Activity Score	Keterangan
KP	J1B4A1	1	2	2	5	NASH
	J1B4A3	1	1	2	4	Kemungkinan NASH
	J2B4A3	1	1	1	3	Kemungkinan NASH
	J2B4A1	1	1	2	4	Kemungkinan NASH
	J2B1A1	1	2	2	5	NASH
Rata-rata		1	1.4	1.8	4.2	
KDS	J1B3A1	1	1	1	3	Kemungkinan NASH
	J1B3A3	1	1	1	3	Kemungkinan NASH
	J2B4A4	1	1	2	4	Kemungkinan NASH
	J1B2A1	1	1	1	3	Kemungkinan NASH
	J1B2A2	1	1	1	3	Kemungkinan NASH
Rata-rata		1.0	1.0	1.2	3.2	
KTS	J2B5A1	0	0	1	1	Bukan NASH
	J2B5A3	0	1	1	2	Bukan NASH
	J2B4A2	1	1	1	3	Kemungkinan NASH
	J1B5A4	0	0	1	1	Bukan NASH
	J1B2A3	0	0	1	1	Bukan NASH
Rata-rata		0.2	0.4	1	1.6	
KSH	J3B1A2	0	0	0	0	Bukan NASH
	J2B3A3	0	0	1	1	Bukan NASH
	J2B3A5	1	1	1	3	Kemungkinan NASH
	J4B2A1	0	0	1	1	Bukan NASH
	J3B1A3	0	1	1	2	Bukan NASH
Rata-rata		0.2	0.4	0.8	1.4	
KN	J1B1N1	0	0	1	1	Bukan NASH
	J1B1N3	0	0	1	1	Bukan NASH
	J2B2N2	0	0	0	0	Bukan NASH
	J2B2N3	0	0	0	0	Bukan NASH
	J4B5N1	0	0	0	0	Bukan NASH

Perlakuan	Identitas	Steatosis	Lobular Inflammation	Ballooning	NAFLD Activity Score	Keterangan
Rata-rata		0	0	0.4	0.4	

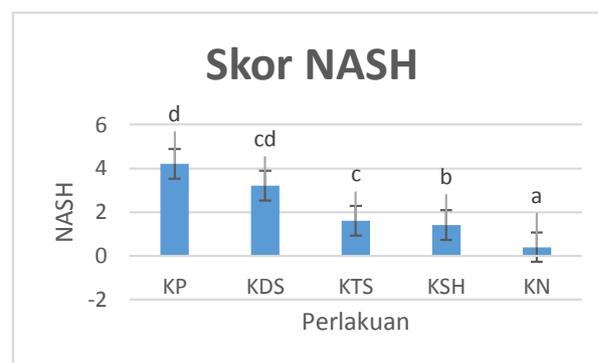
Pada kelompok kontrol positif (KP) NAFLD Activity Score sebesar 4,2 dengan kategori “Kemungkinan NASH” sebanyak 3 tikus dan 2 tikus dengan kategori “NASH”. Selanjutnya pada perlakuan kelompok dua kali seminggu (KDS) memiliki nilai rata-rata NAFLD Activity Score 3,2 dengan seluruhnya masuk kategori “Kemungkinan NASH”. Pada kelompok tiga kali seminggu (KTS) memiliki nilai rata-rata NAFLD Activity Score 1,6 dengan 4 tikus masuk kategori “Bukan NASH” dan 1 tikus masuk kategori “Kemungkinan NASH”.

Selanjutnya kelompok setiap hari (KSH) memiliki nilai rata-rata NAFLD Activity Score 1,4 dengan 4 tikus masuk kategori “Bukan NASH” dan 1 tikus masuk kategori “Kemungkinan NASH”. Pada kelompok terakhir yaitu kontrol negatif (KN) memiliki nilai rata-rata NAFLD Activity Score 0.4 dan semuanya masuk kategori “Bukan NASH”. Adapun hasil uji anova pengaruh frekuensi aktivitas fisik terhadap skor NASH dapat dilihat pada tabel 5.4 berikut:

Tabel 5.2 Rata-rata Skor NASH Tiap Kelompok

No	Perlakuan	N	Mean ± SD	Signifikansi
1	KP	5	4.20±0.84	c
2	KSK	5	3.20±0.45	c
3	KDH	5	1.60±0.89	b
4	KSH	5	1.40±1.14	ab
5	KN	5	0.40±0.55	a

Keterangan : jumlah sampel perkelompok 5 ekor. Data merupakan Mean ± sd score NASH . Data terdistribusi normal. Analisa data emnggunakan ANOVA one way, dengan tingkat signifikansi $p < 0.05$. Notasi berbeda menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan.



Gambar 5.2 Pengaruh Frekuensi Aktivitas Fisik Terhadap Skor NASH

Keterangan : kelompok kontrol positif (KP), kelompok dua kali seminggu (KDS), kelompok tiga kali seminggu (KTS), dan kelompok setiap hari (KSH).

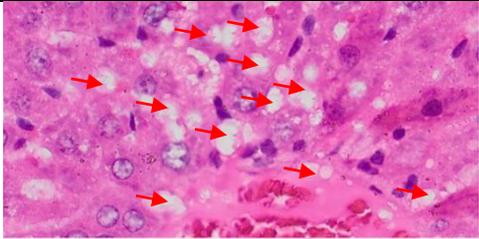
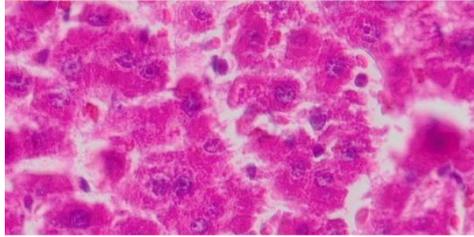
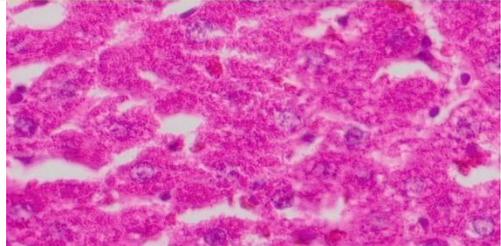
Berdasarkan hasil uji anova pada table 5.3 dan gambar 5.2 dapat diketahui bahwa nilai rata-rata skor NASH tertinggi pada perlakuan KP (Kontrol Positif) yaitu berupa pemberian makanan diet hiperlipidemia tanpa aktivitas fisik sebesar 4.20 ± 0.84 dan nilai rata-rata skor NASH terendah adalah KN (Kontrol Negatif) berupa makanan diet normal 0.40 ± 0.55 . Score NASH pada KP lebih besar secara signifikan dibandingkan KSH, dan KN namun tidak berebda secara signifikan dibandingkan KDS dan KTS.

Steatosis

Bukti adanya steatosis, yaitu bertumpuknya lemak di hati dilakukan dengan pemeriksaan histologi. Suatu kondisi yang ditandai dengan adanya steatosis tanpa disertai adanya injuri pada sel-sel hati (dengan

gambaran pembengkakan sel hati) yang berupa gelembung lemak berwarna putih.

Table 5.5 Steatosis

Perbesaran 200x	
Steatosis pada KP	Steatosis pada KDS
	
Muncul steatosis yang ditandai dengan bulatan putih (perlemakan hati) dengan jumlah yang banyak	Muncul steatosis yang ditandai dengan bulatan putih (perlemakan hati) dengan jumlah yang tidak terlalu banyak
Steatosis pada KTS	Steatosis pada KSH
	
Muncul steatosis yang ditandai dengan bulatan putih (perlemakan hati) dengan jumlah sedikit	Tidak terjadi steatosis pada perlakuan KSH yang ditandai dengan tidak adanya bulatan putih atau perlemakan hati
Steatosis pada KN	
	

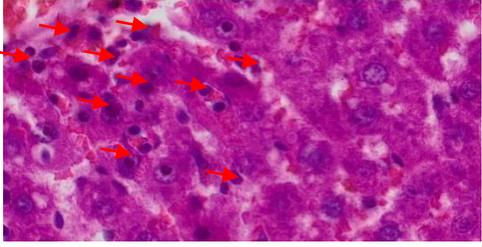
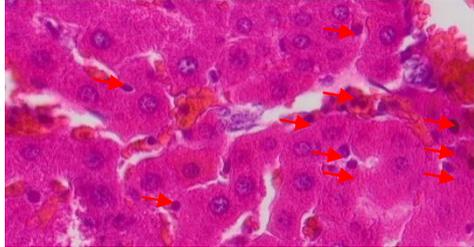
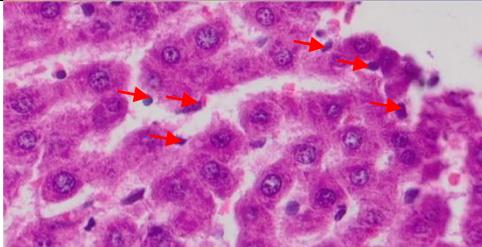
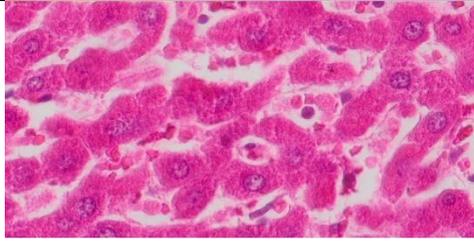
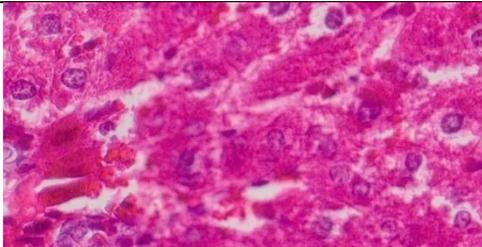
Tidak terjadi steatosis pada perlakuan KSH yang ditandai dengan tidak adanya bulatan putih atau perlemakan hati

Inflamasi lobular dapat dilihat atau digambarkan sebagai kumpulan sel neutrofil atau limfosit berwarna biru yang bergerombol membentuk serbukan sel inflamasi.

Inflamasi Lobular

Peradangan lobular pada steatohepatitis non-alkohol. Fokus nekroinflamasi tersebar di lobulus hati.

Table 5.6 Inflamasi Lobular

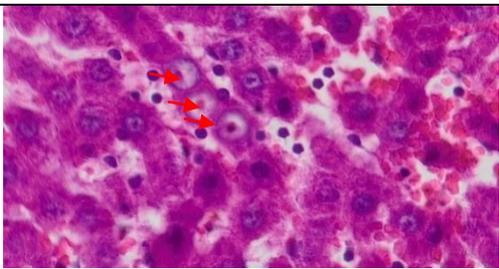
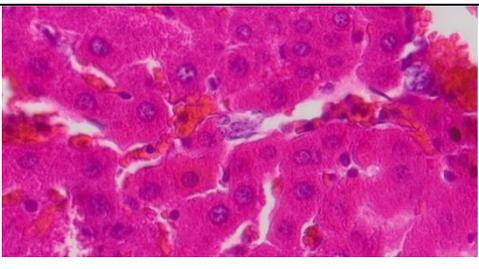
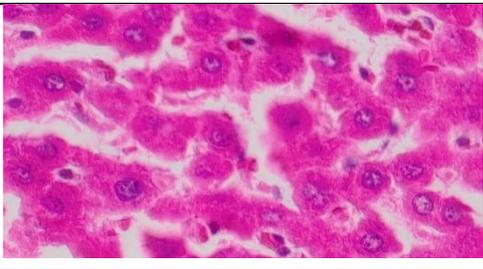
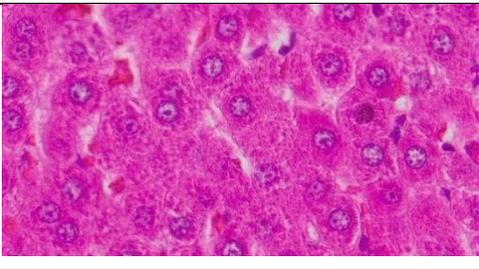
Perbesaran 200x	
Inflamasi lobular pada KP	Inflamasi lobular pada KDS
	
Banyak terdapat kumpulan sel neutrofil atau limfosit berwarna biru yang bergerombol yang menunjukkan sedikit terjadi inflamasi lobular	Terdapat kumpulan sel neutrofil atau limfosit berwarna biru namun cukup bergerombol yang menunjukkan terjadi inflamasi lobular
Inflamasi lobular pada KTS	Inflamasi lobular pada KSH
	
Terdapat kumpulan sel neutrofil atau limfosit berwarna biru namun tidak terlalu bergerombol yang menunjukkan sedikit terjadi inflamasi lobular	Tidak terdapat kumpulan sel neutrofil atau limfosit berwarna biru yang bergerombol
Inflamasi lobular pada KN	
	

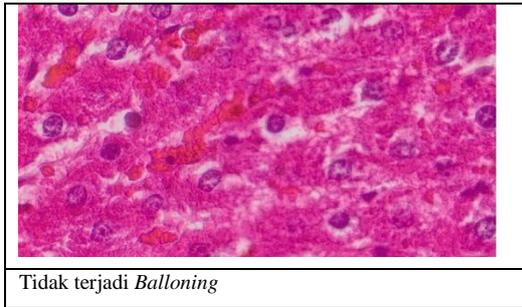
Tidak terdapat kumpulan sel neutrofil atau limfosit berwarna biru yang bergerombol

Degenerasi Balon Sel Hati (*Balloning*).

Degenerasi hidropik disebut juga ballooning degeneration, yaitu degenerasi dimana hepatosit mengalami pembengkakan sampai dua kali normal akibat timbunan cairan. Degenerasi ini ditandai dengan adanya vakuola berisi banyak air dalam sitoplasma yang tidak mengandung lemak atau glikogen sehingga terlihat pucat dan jernih.

Table 5.7 Degenarasi Balon Sel Hati (*Balloning*)

Perbesaran 200x	
<i>Balloning</i> pada KP	Sel Hati pada KDS
	
Hepatosit yang menggelembung dikenali sebagai hepatosit yang membengkak dengan sitoplasma yang dijernihkan (panah).	Tidak terjadi <i>Balloning</i>
Sel Hati pada KTS	Sel Hati pada KSH
	
Tidak terjadi <i>Balloning</i>	Tidak terjadi <i>Balloning</i>
Sel Hati pada KN	



PEMBAHASAN

Pengaruh Frekuensi Aktivitas Fisik Terhadap Kadar Triglisierida

Triglisierida merupakan salah satu jenis lemak didalam tubuh yang beredar didalam darah dan berbagai organ tubuh. Triglisierida digunakan tubuh terutama untuk menyediakan energi dalam proses metabolik, sejumlah kecil triglisierida juga digunakan di seluruh tubuh untuk membentuk membran sel. Triglisierida di dalam darah membentuk kompleks dengan protein tertentu (apoprotein) sehingga membentuk lipoprotein. Lipoprotein merupakan bentuk transportasi yang digunakan triglisierida (20) .

Hipertriglisieridemia dapat terjadi baik secara primer maupun sekunder. Hipertriglisieridemia primer merupakan efek dari berbagai genetik yang menimbulkan gangguan metabolisme triglisierida, sedangkan hipertriglisierida sekunder disebabkan oleh diet lemak tinggi, obesitas, diabetes melitus, hipotiroidisme dan beberapa pengobatan (21).

Lemak merupakan molekul besar dan memiliki sifat tidak larut dalam air. Metabolisme komponen lemak dapat dipecah menjadi komponen kecil melalui proses absorpsi. Proses pencernaan triglisierida dan fosfolipid dimulai dari mulut saat lipid bertemu dengan air liur. Kemudian dilakukan pengunyahan dengan adanya enzim pencernaan lipase, dilampung lipase mulai memecah triglisierida menjadi diglisierida dan asam lemak. Setelah 2-4 jam proses makan, sekitar 30 persen triglisierida diubah menjadi diglisierida dan asam lemak, cairan lemak akan masuk dalam empedu yang terdiri dari garam empedu, lesitin, dan kolesterol sebagai pengemulsi yang berfungsi untuk memecah asam lemak dari gliserol. Lipase pancreas dan masuk kedalam usus kecil akan memecah lemak menjadi asam lemak bebas dan monoglisierida. Komponen lemak dilepaskan dan disalurkan dalam sel-sel lapisan saluran pencernaan. Kilomikron yang terdiri dari lipoprotein yang memasuki sistem limfatik dan akan segera dilepaskan ke aliran darah melalui vena jugularis, kilomikron mengangkut lemak makanan dengan sempurna melalui hati dan jaringan tubuh.

Berdasarkan uraian tersebut dapat dijelaskan tingginya kadar triglisierida pada kelompok KP dibandingkan KN disebabkan efek diet tinggi lemak pada kelompok KP. Diet tinggi lemak akan menyebabkan peningkatan pemecahan lemak menjadi triglisierol. Triglisierol dengan bantuan Apoprotein B48 dan kolesterol ester akan diubah menjadi micel. Micel akan berikatan dengan lipoprotein lipase untuk ditransport ke dalam hepar. Di hepar kilomikron akan diubah menjadi lipoprotein VLDL, IDL dan LDL. Tingginya kilomikron darah secara langsung akan

menyebabkan tingginya VLDL, LDL serta TG dalam darah.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa aktivitas fisik pada KTS dan KSH menyebabkan penurunan kadar TG secara signifikan dibandingkan KP. Melakukan aktivitas fisik seperti melakukan aktivitas dirumah dan melakukan olahraga secara teratur dapat menurunkan tekanan darah dan memperbaiki kadar kolesterol.(22) Hasil penelitian dari (23) membuktikan bahwa aktivitas fisik intensitas sedang dengan frekuensi 5 kali atau lebih seminggu dapat menurunkan kadar trigliserida.(23)

Hasil penelitian lain membuktikan bahwa frekuensi latihan senam aerobik yang dilakukan lebih dari tiga kali dalam seminggu didapatkan pengaruh yang signifikan terhadap penurunan persentase lemak tubuh dan berat badan wanita.(24)- Hasil penelitian tersebut sesuai dengan penelitian yang Viveket,(25) yang menyatakan bahwa adanya pengaruh pada latihan aerobik terhadap kadar HDL,LDL dan Trigliserida dalam waktu 8 minggu dengan durasi 45-60 menit yang dilakukan 3 kali seminggu.(25)-

Hasil studi terdahulu telah menunjukkan bukti bahwa olahraga dapat menyebabkan konsentrasi TG plasma menjadi lebih rendah dibandingkan individu yang tidak melakukan aktivitas fisik atau olahraga.(17) Perbedaan kadar TG pada kelompok yang berolahraga dan tidak berolahraga berhubungan dengan kebutuhan energi yang tinggi.(26) Seseorang yang melakukan aktivitas fisik, maka penggunaan energinya juga secara otomatis akan meningkat untuk memenuhi kebutuhan tubuh akibat peningkatan metabolisme tubuh. Semakin tinggi intensitas aktivitas fisik yang dilakukan serta semakin lama durasinya, maka penggunaan energi juga makin besar.(27) Berdasarkan uraian tersebut diatas, dapat dijelaskan adanya penurunan kadar TG pada KTS dan KSH yang lebih besar dibandingkan KDS disebabkan kedua aktivitas fisik tersebut telah optimal meningkatkan metabolisme energi. Cadangan energi berupa gliserol yang berada di jaringan otot dan

jaringan lemak akan dipecah untuk membentuk energi. Penurunan cadangan energi di jaringan otot dan jaringan lemak secara langsung akan menurunkan kadar trigliserida dalam darah.

Pengaruh Frekuensi Aktivitas Fisik Terhadap Skor NASH

Score NASH pada KP lebih besar secara signifikan dibandingkan KSH, dan KN namun tidak berbeda secara signifikan dibandingkan KDS dan KTS. Hasil penelitian juga menunjukkan bahwa score NASH pada KTS dan KSH lebih rendah dibandingkan KP dan KDS. Kedua aktivitas tersebut yaitu KTS dan KSH terbukti memiliki hubungan terbalik dengan KP dan KDS dimana score NASH dari KTS dan KSH yang termasuk kategori bukan NASH sedangkan KP dan KDS yang termasuk kategori kemungkinan NASH.

Hal tersebut menunjukkan bahwa terdapat pengaruh frekuensi aktivitas fisik terhadap Skor NASH. Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) adalah suatu penyakit hati dengan karakteristik adanya steatosis hepar yang disertai inflamasi dan injuri hepatosit (adanya gambaran pembengkakan sel hati) dengan atau tanpa adanya fibrosis. NASH merupakan suatu kondisi lanjutan dari fatty liver yang terjadi tanpa adanya riwayat penyalahgunaan konsumsi alcohol.(28) Data NASH diukur dengan berdasarkan Kleiner et al, yang disebut dengan NAFLD Activity Score (NAS) adalah jumlah skor steatosis, inflamasi lobular dan degenarasi balon sel hati (balloning).

Faktor konsumsi tinggi makan memiliki hubungan dengan terjadinya obesitas yang dapat menyebabkan gangguan hati. Kelebihan makanan lemak dapat menyebabkan gangguan sindrom metabolic dengan merangsang penumpukan lemak yang berlebihan di jaringan adiposa yang tidak sesuai dengan penyimpanan lemak terutama pada hati. Steatosis hati pada umumnya dikenal penyakit yang sederhana namun dapat berkembang menjadi steatohepatitis non alcohol (NASH) yang dapat menjadi penyakit yang

berbahaya. Mekanisme diawali dari proses penyerapan dan sintesis FFA yang disimpan sebagai trigliserida untuk memicu steatosis sederhana, jika dalam level ini tidak segera dilakukan pencegahan makan akan mengalami steatohepatitis yang akan mengganggu mitokondria, apoptosis hepatoseluler dan terjadi fibrosis.(29)

Nutrisi merupakan faktor penyumbang penting yang dapat mempengaruhi steatosis. Diet kaya lemak dapat menyebabkan steatosis hati. Akumulasi lemak meningkatkan lipolisis dalam adiposit dan meningkatkan kadar FFA yang mengakibatkan penurunan lipid plasma, pembersihan dan peningkatan β -oksidasi di otot.(30) Mengatur gaya hidup dalam konsumsi makanan dapat mencegah steatosis hati, pergerakan secara aktif dapat memberikan perlindungan pada perkembangan steatosis., aktivitas fisik yang tinggi dan konsumsi lemak yang rendah dapat mengurangi serapan FFA yang lebih tinggi sehingga hal ini secara signifikan dapat menurunkan steatosis hati .(31)

Peningkatan aktivitas fisik merupakan komponen kunci dalam mengelola NASH/NAFLD. Pasien harus melakukan latihan ringan tiga puluh menit lima kali seminggu dan bertujuan untuk kehilangan antara 1 dan 1.6kg per minggu. Aktivitas fisik merupakan salah satu cara untuk mencegah terjadinya hiperlipidemia. Aktivitas fisik diketahui dapat menurunkan kadar trigliserida dalam hepar dan mencegah perlemakan hepar. Aktivitas fisik sendiri ialah pergerakan anggota tubuh yang dihasilkan oleh kontraksi otot rangka yang disertai dengan pengeluaran energi.(8) Aktivitas fisik dapat dibedakan menjadi aktivitas harian (daily activity) dan latihan fisik (exercise).(9)_American College of Sports Medicine (ACSM) dan Centers for Disease Control and Prevention (CDC) mengkategorikan aktivitas fisik menjadi 3 kelompok berdasarkan perbandingan kebutuhan energinya, yaitu intensitas rendah, sedang dan tinggi. Aktivitas fisik akan memberikan manfaat

kesehatan jika intensitas yang dilakukan sesuai anjuran .(10)

Penurunan berat badan baik dengan diet hipokalorik maupun dengan peningkatan aktivitas fisik mengurangi derajat steatosis. Apabila diperlukan, selain dengan diet, operasi bariatrik juga dapat dipertimbangkan untuk dilakukan. Tata laksana *non-alcoholic fatty liver* adalah dengan mengatasi kondisi-kondisi metabolik yang mendasarinya, yakni mengatasi diabetes melitus, penurunan berat badan dan kontrol kalori makanan, olahraga rutin, serta penggunaan medikamentosa untuk mengurangi *fatty liver*. (32)

Sampai saat ini penurunan berat badan melalui peningkatan aktivitas fisik merupakan satu-satunya terapi yang terbukti bermanfaat pada anak.(33) Penelitian yang dilakukan oleh Wang CL dkk pada tahun 2008 terhadap penderita anak mendapatkan bahwa penurunan berat badan dapat menurunkan kadar ALT, mengurangi infiltrasi lemak dan nekroinflamasi di hati, walaupun tidak ditemukan perubahan pada derajat fibrosis yang terjadi. (34)_Wang CL juga menganjurkan penurunan berat badan tidak melebihi 1 kg/minggu pada anak yang obes. (35)_Penurunan berat badan melebihi 5% berhubungan dengan perbaikan yang signifikan pada gambaran histologis hati. Program olahraga yang dianjurkan adalah yang bersifat aerobik selama 45 menit/hari. (36)

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil analisis data dan pembahasan maka kesimpulan dari penelitian ini adalah:

1. Frekuensi aktivitas fisik berpengaruh terhadap kadar Trigliserida serum pada tikus betina dengan diet hiperlipidemi. Pada KSH kadar trigliserida lebih rendah dibandingkan dengan KP, KDS dan KTS dimana semakin tinggi frekuensi aktivitas fisik maka semakin rendah kadar Trigliserida serum.
2. Frekuensi aktivitas fisik berpengaruh terhadap Skor NASH pada tikus betina dengan diet

hiperlipidemi. Dibuktikan pada KSH dan KTS yang termasuk kategori bukan NASH dimana semakin tinggi frekuensi aktivitas fisik maka semakin rendah skor NASH.

3. Perlakuan KSH merupakan perlakuan paling baik untuk menurunkan kadar trigliserida dan menurunkan skor NASH pada tikus yang diinduksi diet hiperlipidemia.

SARAN

1. Secara teoritis hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat pengaruh frekuensi aktifitas fisik terhadap metabolisme lipid terutama kadar trigliserida serum dan terjadinya NASH pada tikus betina dengan diet tinggi lemak. Hal tersebut menunjukkan bahwa aktifitas fisik mampu menurunkan sehingga dapat kadar trigliserida serum dan terjadinya NASH sehingga dapat dijadikan rujukan secara teori untuk memberikan variasi aktifitas fisik lain selain berenang.
2. Penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai landasan ilmiah tentang pengaruh frekuensi aktivitas fisik terhadap metabolisme lipid terutama kadar trigliserida serum dan terjadinya NASH pada perempuan dengan diet tinggi lemak. Akan tetapi perlu dilakukan penelitian lanjutan dengan memberikan diet hiperlipidemia lebih lama maupun meningkatkan takarannya sehingga memungkinkan untuk sampai terjadi atau muncul skor NASH yang lebih tinggi.
3. Frekuensi aktivitas fisik diharapkan dapat menjadi salah satu cara untuk memperbaiki sistem metabolisme lipid dan mencegah terjadinya NASH pada perempuan. Perlu dilakukan penelitian lanjutan dengan menambah waktu aktivitas fisik lebih dari 5 menit dengan air bersuhu dingin agar efek aktivitas fisik lebih bermakna.
4. Penelitian ini dapat menjadi pertimbangan untuk menentukan program diet bagi manusia untuk

menguji efektifitasnya secara langsung tentunya dengan dilakukan penelitian lanjutan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Dinas Kesehatan Republik Indonesia. Riset Kesehatan Dasar. Diabetes Mellit. 2013;
2. ASEAN. Regional Report on Nutrition Security in ASEAN. Regional Report on Nutrition Security in ASEAN. 2016.
3. Direktorat Jenderal Pelayanan Medik DepKes R.I. Pedoman Operasional Dan Pemeliharaan Peralatan Kesehatan (The Technical SOP and SMP of Medical Equipment) (Sebagai Panduan Menyusun Protap Pengoperasian Dan Protap Pemeliharaan Peralatan Kesehatan). 2001;
4. Kementrian Kesehatan RI. Riset Kesehatan Dasar Indonesia. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. 2018.
5. (LIPI) LIPI. Kolesterol. Pangan dan Kesehatan. UPT-Balai Informasi Teknologi. 2009;
6. Brealey RA, Myers SC, Allen F. Principles of Corporate Finance, 12th Edition. McGraw-Hill/Irwin. 2017.
7. Rozaq IA, Yulita N. Uji Karakterisasi Sensor Suhu DS18B20 Waterproof Berbasis Arduino Uno Sebagai Salah Satu Parameter Kualitas Air. Pros SNATIF. 2017;
8. WHO. Treatment of Tuberculosis Guidelines, 4th ed. Switzerland: WHO Press; 2010.
9. Levine N. Buku Pelajaran Parasitologi Veteriner (Prof. Dr. Ashadi: Editor). Yogyakarta: Gadjah Mada University Press; 1990.
10. Azmi NF, Harumain YAS, Ali AS, Zaini SF, Abdullah MF. Character-defining elements of shophouses buildings in Taiping, Perak. J Des Built Environ. 2017;
11. Pingitore A, Lima GPP, Mastorci F, Quinones A, Iervasi G, Vassalle C. Exercise and oxidative stress: Potential effects of antioxidant dietary strategies in sports. Nutrition. 2015.
12. Yavari A, Javadi M, Mirmiran P, Bahadoran Z. Exercise-induced oxidative stress and dietary antioxidants. Asian Journal of Sports Medicine. 2015.
13. Palmisano BT, Zhu L, Stafford JM. Role of

- estrogens in the regulation of liver lipid metabolism. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2017.
14. Srisowanna N, Chojookhuu N, Yano K, Batmunkh B, Ikenoue M, Mai NNH, et al. The effect of estrogen on hepatic fat accumulation during early phase of liver regeneration after partial hepatectomy in rats. *Acta Histochem Cytochem*. 2019;
 15. Yu J, Zheng J, Liu XF, Feng ZL, Zhang XP, Cao LL, et al. Exercise improved lipid metabolism and insulin sensitivity in rats fed a high-fat diet by regulating glucose transporter 4 (GLUT4) and musclin expression. *Brazilian J Med Biol Res*. 2016;
 16. Pósa A, Szabó R, Kupai K, Csonka A, Szalai Z, Veszelka M, et al. Exercise training and calorie restriction influence the metabolic parameters in ovariectomized female rats. *Oxid Med Cell Longev*. 2015;
 17. Kistler KD, Brunt EM, Clark JM, Diehl AM, Sallis JF, Schwimmer JB. Physical activity recommendations, exercise intensity, and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol*. 2011;
 18. Triliana R, Lam NN, Sawyer RK, Atkins GJ, Morris HA, Anderson PH. Skeletal characterization of an osteoblast-specific vitamin D receptor transgenic (ObVDR-B6) mouse model. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2016.
 19. Mulyono H. *Kamus Kimia*. Jakarta: Bumi Aksara; 2009.
 20. Wibowo. Pengaruh Pemberian Seduhan Kelopak Rosela (Hibiputih Scus Sbdariffa) Terhadap Kadar Trigliserida Darah Tikus. Pengaruh Pemberian Seduhan Kelopak Rosela (Hibiputih Scus Sbdariffa) Terhadap Kadar Trigliserida Darah Tikus. 2009;
 21. Anwar T, Bahri. *Dislipidemia Sebagai Faktor Resiko Jantung Koroner*. Fak Kedokt Sumatera Utara. 2004;
 22. Boyer K. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion(NCCDPHP). In: *Encyclopedia of Global Health*. 2012.
 23. Hicks R. Triglyceride and lowering triglyceride level. Web MD UK Limited and Boots UK Limited. <https://www.webmd.boots.com/cholesterol-manag>. 2016;
 24. Widiastuti IAE, Irawati D, Lestrarini IA. Hubungan Nilai Aktivitas Fisik Dengan Kadar Trigliserida Dan Kolesterol HDL Pada Pegawai Fakultas Kedokteran Universitas Mataram. *J Kedokt Unram*. 2017;
 25. P R Vivek, Shanmuganath, Natraj P, Rekha K. A Study On The Effect Of Step Aerobic Exercise On Blood Pressure, Heart Rate, Triglycerides, High Density Lipoprotein And Low Density Lipoprotein On A Patient With Acute Myocardial Infarction: A Case Study. *Int J Physiother Res*. 2016;
 26. Sullivan JR. Skype: An Appropriate Method of Data Collection for Qualitative Interviews? *Hilltop Rev*. 2012;
 27. Jacome-Sosa MM, Parks EJ. Fatty acid sources and their fluxes as they contribute to plasma triglyceride concentrations and fatty liver in humans. *Current Opinion in Lipidology*. 2014.
 28. Della Corte C, Mosca A, Vania A, Alterio A, Iasevoli S, Nobili V. Good adherence to the Mediterranean diet reduces the risk for NASH and diabetes in pediatric patients with obesity: The results of an Italian Study. *Nutrition*. 2017;
 29. Jin X, Lian JS, Hu JH, Gao J, Zheng L, Zhang YM, et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut*. 2020;
 30. Xu X, Wei Z, Ji Q, Wang C, Gao G. Global renewable energy development: Influencing factors, trend predictions and countermeasures. *Resour Policy*. 2019;
 31. Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ, Jessurun J, Boldt MD, Parks EJ. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest*. 2005;
 32. Sanyal D, Mukherjee P, Raychaudhuri M, Ghosh S, Mukherjee S, Chowdhury S. Profile of liver enzymes in non-alcoholic fatty liver disease in patients with impaired glucose tolerance and newly detected untreated type 2 diabetes. *Indian J Endocrinol Metab*. 2015;
 33. Lazarus J V., Safreed-Harmon K, Thursz MR, Dillon JF, El-Sayed MH, Elsharkawy AM, et al. The Micro-Elimination Approach to Eliminating Hepatitis C: Strategic and Operational Considerations. *Seminars in Liver Disease*. 2018.

34. Cogswell ME, Elliott P, Wang C, Rhodes DG, Pfeiffer CM, Loria CM, et al. Reducing Salt Intake in Populations (Paris 5-7th October 2006). Eur J Clin Nutr. 2014;
35. Pacifico L, Anania C, Osborn JF, Ferraro F, Bonci E, Olivero E, et al. Low 25(OH)D3 levels are associated with total adiposity, metabolic syndrome, and hypertension in Caucasian children and adolescents. Eur J Endocrinol. 2011;
36. Nobili S, Lippi D, Witort E, Donnini M, Bausi L, Mini E, et al. Natural compounds for cancer treatment and prevention. Pharmacological Research. 2009.