

NASKAH PUBLIKASI

**PENGARUH BEBAN LATIHAN-RENANG TUNGGAL DAN BERULANG
YANG BERLEBIHAN TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI
HEPAR PADA TIKUS (*Rattus norvegicus*) JANTAN GALUR WISTAR**

AGUNG PRASETYO

I1011131069



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS TANJUNGPURA
PONTIANAK
2016**

**LEMBAR PENGESAHAN
NASKAH PUBLIKASI**

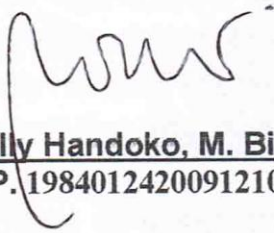
**PENGARUH BEBAN LATIHAN-RENANG TUNGGAL DAN BERULANG
YANG BERLEBIHAN TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI
HEPAR PADA TIKUS (*Rattus norvegicus*) JANTAN GALUR WISTAR**

Tanggung Jawab Yuridis Material Pada

AGUNG PRASETYO
11011131069

Disetujui Oleh

Pembimbing Utama



dr. Willy Handoko, M. Biomed
NIP. 198401242009121005

Pembimbing Kedua



dr. M. In'am Ilimiawan, M. Biomed
NIP. 197910182006041002

Penguji Pertama



dr. Mitra Handini, M. Biomed
NIP. 198509082009122005

Penguji Kedua



dr. Diana Natalia, M. Biomed
NIP. 197912242008122002

**Mengetahui,
Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Tanjungpura**



dr. Arif Wicaksono, M. Biomed
NIP. 198310302008121002

PENGARUH BEBAN LATIHAN-RENANG TUNGGAL DAN BERULANG YANG BERLEBIHAN TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI HEPAR PADA TIKUS (*Rattus norvegicus*) JANTAN GALUR WISTAR

Agung Prasetyo¹, Willy Handoko², Muhammad In'am Ilmiawan³

ABSTRAK

Latar Belakang: Latihan fisik merupakan pergerakan tubuh yang terstruktur dan dilakukan berulang-ulang, bertujuan untuk meningkatkan atau mempertahankan kebugaran fisik. Tetapi latihan fisik yang berlebihan dapat menyebabkan peningkatan stres oksidatif yang menyebabkan kerusakan sel di tubuh, termasuk hepatosit. **Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh beban latihan-renang tunggal dan berulang yang berlebihan terhadap gambaran histopatologi hepar pada tikus (*Rattus norvegicus*) jantan galur wistar. **Metodologi:** Penelitian ini merupakan eksperimen murni secara dengan rancangan acak lengkap *posttest only control group design*. Dua puluh tujuh tikus galur wistar dibagi menjadi tiga kelompok: kelompok kontrol, kelompok beban latihan-renang tunggal dan kelompok beban latihan-renang berulang. Latihan-renang tunggal diberikan selama satu hari dan latihan-renang berulang diberikan selama tujuh hari dengan durasi 45 menit per hari. Pada akhir perlakuan, organ hepar diambil untuk dianalisis secara histopatologi dengan pewarnaan *hematoxylin-eosin*. Rerata hasil perhitungan skoring kerusakan hepatosit kemudian dianalisis dengan *One-way anova* yang dilanjutkan dengan *Post hoc LSD*. **Hasil:** Analisis menunjukkan terdapat perbedaan yang bermakna rerata derajat kerusakan hepatosit antara kelompok perlakuan ($p=0,000$). Derajat kerusakan hepatosit tertinggi terdapat pada kelompok beban latihan-renang tunggal. **Kesimpulan:** Beban latihan-renang tunggal dan berulang yang berlebihan menyebabkan kerusakan hepatosit.

Kata Kunci: Beban latihan-renang tunggal dan berulang, histopatologi hepar, tikus jantan galur wistar

-
- 1) Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura Pontianak, Kalimantan Barat.
 - 2) Departemen Fisiologi, Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura Pontianak, Kalimantan Barat
 - 3) Dapertemen Biologi dan Patobiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura Pontianak, Kalimantan Barat.

**EFFECT OF SINGLE- AND REPEATED- EXCESSIVE SWIMMING
EXERCISE ON LIVER HISTOPATHOLOGY IN MALE WISTAR RATS
(*Rattus norvegicus*)**

Agung Prasetyo¹, Willy Handoko², Muhammad In'am Ilmiawan³

ABSTRACT

Background: Exercise is structured and repetitive body movement to improve or maintain physical fitness. However, excessive exercise may cause the increase of oxidative stress that can lead to cellular injury in the body, including hepatocytes. **Objective:** This study aimed to determine the effect of single- and repeated- excessive swimming exercise on liver histopathology in male wistar rats (*Rattus norvegicus*). **Methods:** This study was an experimental study with a randomized and posttest only control group design. Twenty-seven wistar rats were divided into three groups: control group, single-swimming exercise and repeated-swimming exercise. Single-swimming exercise were given for one days dan repeated-swimming exercise were given for seven days with a duration of 45 minutes per day. At the end of the exercise, the liver were dissected to be analyzed histopathologically with hematoxylin-eosin staining. Score of hepatocyte injury were analyzed by One-way ANOVA followed by Post hoc LSD. **Results:** The analysis showed that there were significant difference in score of hepatocyte injury between groups ($p = 0.000$). The highest score of hepatocyte injury was in single swimming group. **Conclusions:** Single- and repeated- excessive swimming exercise cause hepatocytes injury.

Keywords: Single- and repeated- excessive swimming exercise, liver histopathology, male wistar rats

-
- 1) Medical School, Faculty of Medicine, Tanjungpura University, Pontianak, West Borneo.
 - 2) Departement of Physiology, Faculty of Medicine, Tanjungpura University, Pontianak, West Borneo.
 - 3) Departement of Biology and Pathobiology, Faculty of Medicine, Tanjungpura University, Pontianak, West Borneo.

LATAR BELAKANG

Latihan fisik merupakan pergerakan tubuh yang terencana, terstruktur dan dilakukan berulang-ulang, bertujuan untuk meningkatkan atau mempertahankan satu atau lebih komponen kebugaran fisik. Latihan fisik yang dilakukan secara teratur terbukti dapat menurunkan resiko penyakit kardiovaskular, hipertensi, stroke, osteoporosis, diabetes melitus tipe 2, obesitas, kanker kolon dan depresi.¹ Akan tetapi, latihan fisik yang berlebihan dapat memberikan efek yang buruk terhadap kesehatan tubuh.²

Studi menunjukkan bahwa <0,1% dari total populasi dan 37% dari kelompok atlet profesional dari berbagai cabang olahraga dilaporkan pernah melakukan latihan fisik secara berlebihan setidaknya sekali dalam sepanjang karir atletik mereka.^{3,4} Penelitian lain juga melaporkan bahwa sebanyak 35% perenang dewasa pernah melakukan latihan fisik secara berlebihan setidaknya sekali.⁵ Latihan fisik yang berlebihan menyebabkan terjadinya stres oksidatif yang dapat merusak berbagai sel-sel di tubuh, termasuk hepatosit.^{6,7}

Hepar merupakan organ terbesar dalam tubuh yang memiliki peran penting dalam berbagai metabolisme, antara lain metabolisme karbohidrat, metabolisme lipid dan juga metabolisme protein. Hepar juga berperan dalam detoksifikasi serta aktivasi vitamin D. Jika hepar mengalami kerusakan, maka akan memberikan dampak yang sangat buruk bagi tubuh.⁸

Pengaruh latihan fisik terhadap hepar yang pertama kali diteliti oleh Fojt E *et al*⁹ menemukan bahwa latihan fisik intensitas berat menurunkan aliran darah pada hepar secara sementara sehingga menyebabkan keadaan hipoksia. Penelitian lain yang dilakukan oleh Hu Y *et al*¹⁰ menemukan bahwa latihan renang yang dilakukan sebanyak sekali dan tujuh kali pada hewan coba tikus menyebabkan peningkatan peroksidasi lipid pada jaringan hepar. Sedangkan penelitian yang dilakukan oleh Jawi *et al*⁷ menemukan bahwa aktivitas fisik maksimal akut berupa renang

hingga kelelahan yang dilakukan sebanyak satu kali pada mencit dapat meningkatkan secara bermakna kadar SGOT dan SGPT serta menimbulkan degenerasi hingga nekrosis hepatosit. Berdasarkan uraian diatas, peneliti ingin mengetahui mengenai pengaruh beban latihan-renang tunggal dan berulang terhadap gambaran histopatologi hepar pada tikus (*Rattus norvegicus*) jantan galur wistar.

METODE

Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan jenis penelitian eksperimental rancang acak lengkap (RAL) dengan desain *post test only control group*. Peneliti memberikan perlakuan terhadap subjek berupa hewan coba di laboratorium.

Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Farmakologi dan Farmasi Klinis (pemeliharaan hewan uji dan pemberian perlakuan), Laboratorium Patologi Anatomi RSUD Dr Soedarso (pembuatan sediaan histopatologi) dan Laboratorium Mikroskopik Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura (pembacaan preparat histopatologi). Penelitian dilakukan dari Oktober 2015 hingga Januari 2016.

Tahap Penelitian

Aklimatisasi Hewan Coba

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur wistar sebanyak 27 ekor yang berumur 2 – 3 bulan dengan berat badan 180 – 220 gr diaklimatisasi dengan lingkungan laboratorium selama 3 hari dan diberi makan pakan standar dan minum *ad libitum*.

Perlakuan pada Hewan Coba

Setelah diaklimatisasi selama 3 hari, tikus dikelompokkan secara acak menjadi 3 kelompok perlakuan, meliputi kelompok kontrol (K), kelompok beban latihan-renang tunggal berlebihan (P1) dan beban latihan renang berulang berlebihan (P2). Latihan-renang tunggal diberikan selama satu hari dan latihan-renang berulang diberikan selama tujuh hari dengan durasi 45 menit per hari.

Pebuatan Sediaan Histopatologi

Pada hari ke-8, masing-masing tikus dieutanasia dengan cara dimasukkan ke dalam wadah tertutup berisi eter jenuh, selanjutnya dilakukan pengambilan organ hepar. Hepar dicelupkan ke dalam larutan NaCl 0,9% sebanyak 100 mL untuk penghilangan darah yang menempel. Selanjutnya hepar dikeringkan dengan kertas saring dan ditimbang dengan timbangan digital. Amati bentuk dan keadaan organ, kemudian ambil/potong organ yang diperkirakan dapat menghasilkan sediaan secukupnya. Kemudian dilakukan pembuatan preparat dengan pewarnaan *hematoxylin eosin* di laboratorium patologi anatomi RSUD dr. Soedarso.

Parameter Pengamatan

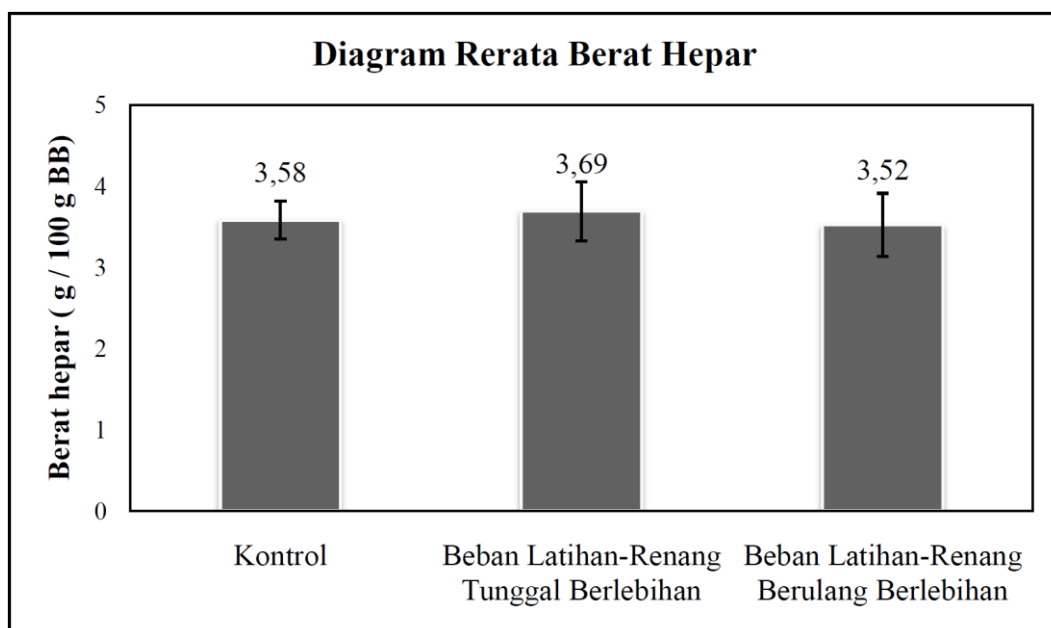
Pengamatan gambaran histopatologis hepar dilakukan di daerah sekitar vena sentralis dengan mikroskop cahaya dengan pembesaran 400x pada 10 lapangan pandang. Pengamatan dilakukan secara semikualitatif dengan menjumlahkan skor degenerasi parenkimatosia, degenerasi hidropik dan nekrosis pada 10 lapang pandang.

HASIL

Hasil Pengukuran Berat Hepar

Pengukuran berat hepar dilakukan pada akhir perlakuan. Hasil pengukuran berat hepar tikus dapat dilihat pada gambar 4.1. Hasil uji *One-way Anova* menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna antar

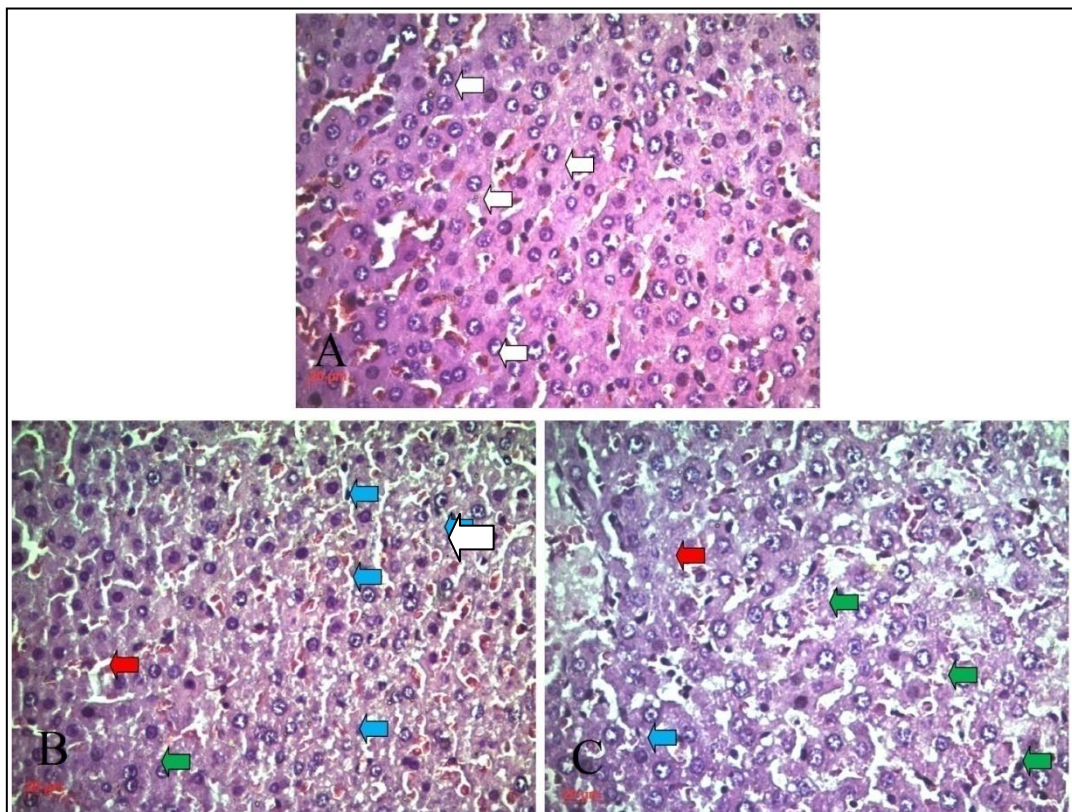
kelompok ($p=0,569$). Hal ini menunjukkan bahwa beban latihan-renang yang dilakukan secara tunggal dan berulang tidak memiliki efek terhadap berat organ hepar.



Gambar 1 Hasil pengukuran berat hepar tikus.

Hasil Pengamatan Histopatologi Hepar pada Hewan Coba

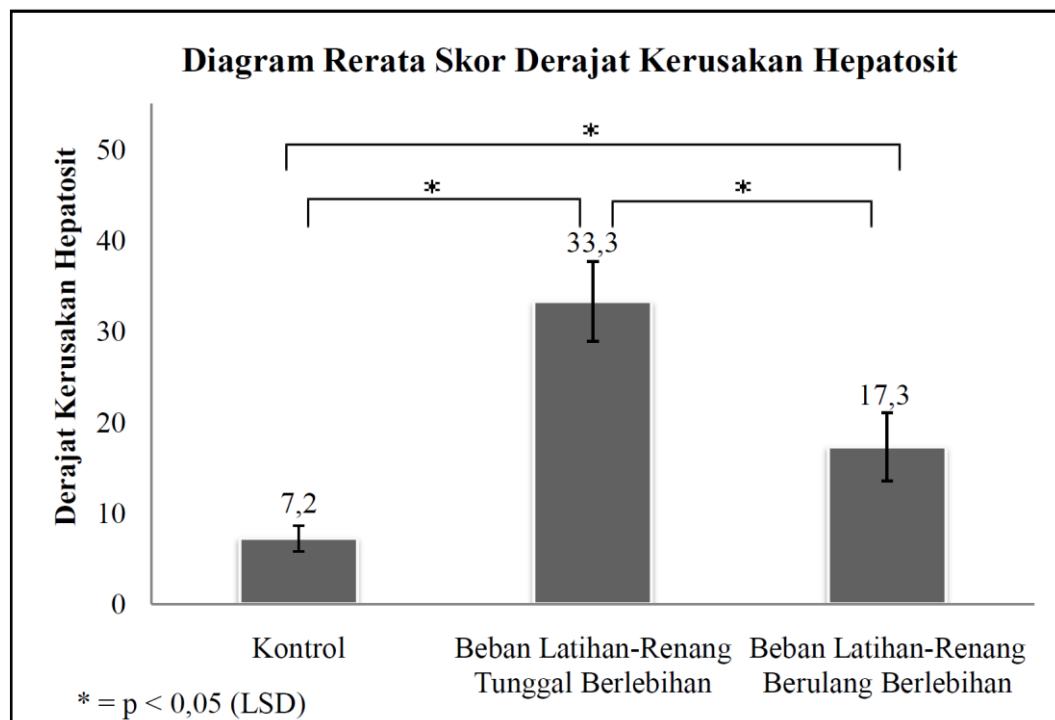
Hasil pengamatan histopatologi hepar pada hewan coba kelompok kontrol dapat dilihat pada gambar 2.



Gambar 2. Gambaran histopatologi hepar kelompok kontrol (A), beban latihan-renang tunggal (B) dan beban latihan-renang berulang (C). Terdapat gambaran hepatosit normal (panah putih), hepatosit yang mengalami degenerasi parenkimatososa (panah hijau), degenerasi hidropik (panah biru) dan nekrosis (panah merah). HE, objektif 40x.

Hasil Skoring Derajat Kerusakan Hepatosit

Hasil rerata derajat kerusakan hepatosit dapat dilihat pada gambar 4.5 berikut ini. Uji homogenitas menunjukkan bahwa varians data tidak homogen. Oleh karena itu, data ditransformasi agar varians data homogen. Hasil uji *One-way Anova* menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna antar kelompok ($p=0,00$) dan dilanjutkan ke uji *Post-Hoc LSD*.



Gambar 4.5. * = p < 0,05 Derajat kerusakan hepatosit semua kelompok (n=27)

Dari hasil rerata skoring derajat kerusakan hepatosit pada gambar 4.5, derajat kerusakan hepatosit tertinggi terdapat pada kelompok beban latihan-renang tunggal berlebihan. Kelompok beban latihan-renang berulang berlebihan memiliki skor derajat kerusakan hepatosit yang lebih rendah dibandingkan dengan kelompok beban latihan-renang tunggal berlebihan ($p=0,00$). Derajat kerusakan hepar terendah terdapat pada kelompok kontrol serta terdapat perbedaan bermakna dengan kelompok beban latihan-renang tunggal berlebihan ($p=0,00$) dan kelompok beban latihan-renang berulang berlebihan ($p=0,00$).

PEMBAHASAN

Latihan fisik merupakan pergerakan tubuh yang terencana, terstruktur dan dilakukan berulang-ulang yang bertujuan untuk meningkatkan atau mempertahankan satu atau lebih komponen kebugaran fisik.¹ Latihan fisik yang intensif biasanya digunakan oleh atlet dalam upaya untuk meningkatkan performa tubuh. Latihan fisik yang

intensif dapat menyebabkan peningkatan produksi radikal bebas.^{11,12} Penelitian yang dilakukan oleh Thirumalai *et al*¹³ melaporkan bahwa latihan renang intensif meningkatkan produksi ROS di otot. Penelitian lain yang dilakukan oleh Lima *et al*¹⁴ melaporkan bahwa latihan renang yang dilakukan hingga kelelahan menyebabkan peningkatan ROS pada organ hepar.

Pada penelitian ini, hewan coba diberi beban latihan-renang yang dilakukan sebanyak satu hari dan tujuh hari selama 45 menit per hari. Latihan renang yang diberikan merupakan suatu stressor yang dapat meningkatkan kadar glukokortikoid dalam plasma. Glukokortikoid merupakan hormon yang berperan penting dalam proses glukoneogenesis di hepar, degradasi protein di otot, lipolisis, serta proses adaptasi terhadap stres.¹⁵ Pada penelitian yang dilakukan oleh Hu *et al*¹⁰, terjadi peningkatan glukokortikoid dalam plasma hingga kadar maksimal setelah latihan renang selama 45 menit. Oleh karena itu, pada penelitian ini digunakan latihan renang selama 45 menit.

Pada penelitian ini dilakukan pengukuran berat hepar. Berat organ hepar dihitung per 100 g berat badan. Hal ini dilakukan karena berat organ hepar juga dipengaruhi oleh berat badan tikus. Pembesaran organ hepar dapat terjadi akibat akumulasi kolagen dan matrik ekstraseluler pada jaringan hepar, yang disebabkan oleh kerusakan hepar akibat zat racun atau stres oksidatif.¹⁶ Hasil penelitian menunjukkan bahwa beban latihan-renang tunggal dan berulang yang berlebihan tidak menyebabkan perubahan berat pada organ hepar. Hal ini sejalan dengan penelitian Hu *et al*¹⁰ yang melaporkan bahwa tidak terjadi perubahan bermakna pada berat organ hepar tikus setelah diberikan beban latihan-renang tunggal dan berulang. Penelitian lain yang dilakukan oleh Huang *et al*¹⁷ melaporkan bahwa tidak terdapat perubahan berat organ hepar pada tikus yang diberi latihan renang selama 12 minggu. Hal ini menunjukkan bahwa beban latihan-renang yang berlebihan tidak menyebabkan pembesaran organ hepar.

Pada penelitian ini juga dilakukan perhitungan skor derajat kerusakan hepatosit dimana terdapat perbedaan bermakna pada semua kelompok perlakuan. Kelompok beban latihan-renang tunggal berlebihan mengalami kerusakan hepatosit yang paling tinggi dan kelompok kontrol mengalami kerusakan hepatosit yang paling rendah. Hasil uji statistik menunjukkan bahwa beban latihan-renang tunggal berlebihan menyebabkan kerusakan hepatosit, hasil ini didapat dengan membandingkan kelompok beban latihan renang-tunggal berlebihan dengan kelompok kontrol. Beban latihan-renang berulang berlebihan juga menyebabkan kerusakan hepatosit, karena terdapat perbedaan bermakna dengan kelompok kontrol.

Kerusakan hepatosit yang terjadi akibat beban latihan-renang berlebihan kemungkinan disebabkan oleh keadaan iskemia yang terjadi selama latihan fisik berat.^{18,19} Penelitian yang dilakukan oleh Fojt *et al*⁹ menemukan bahwa latihan fisik berat menyebabkan penurunan aliran darah ke hepar sebanyak 80%. Penelitian lain yang dilakukan oleh Yano *et al*²⁰ melaporkan bahwa terjadi penurunan signifikan aliran darah ke hepar pada kelompok latihan intensitas berat dibandingkan dengan kelompok kontrol. Penurunan aliran darah ke hepar menyebabkan keadaan iskemia pada hepatosit. Keadaan iskemia tersebut menyebabkan terjadinya kegagalan fosforilasi oksidatif yang akan menurunkan produksi ATP. Penurunan jumlah ATP akan menyebabkan terjadinya penumpukan Na^+ intraseluler akibat kegagalan pompa Na^+K^+ ATPase dalam mempertahankan keseimbangan ion sehingga menyebabkan pembengkakan sel. Jika keadaan iskemia berlangsung lama, kerusakan sel yang ireversibel akan terjadi.²¹

Kerusakan hepatosit juga dapat disebabkan oleh stres oksidatif yang terjadi selama latihan fisik berat. Penelitian yang dilakukan oleh Meo & Venditi¹⁹ melaporkan bahwa ketika latihan fisik berat berhenti, aliran darah ke hepar akan kembali normal. Kembalinya suplai O_2 ke hepar setelah keadaan iskemia menyebabkan jejas iskemia reperfusi diketahui

dapat meningkatkan produksi *reactive oxygen species* (ROS). Peningkatan ROS ini disebabkan oleh disfungsi mitokondria yang terjadi pada hepatosit selama keadaan iskemia, sehingga menyebabkan reduksi oksigen yang tidak sempurna. Peningkatan ROS menyebabkan terjadinya peroksidasi lipid membran hepatosit sehingga terjadi kerusakan sel.²²

Kerusakan hepatosit yang terjadi pada hepar setelah latihan-renang berlebihan berupa degenerasi parenkimatososa, degenerasi hidropik dan nekrosis. Degenerasi parenkimatososa merupakan bentuk degenerasi paling ringan. Gambaran mikroskopik degenerasi parenkimatososa berupa pembengkakan sel dan kekeruhan sitoplasma. Degenerasi hidropik merupakan bentuk degenerasi lanjutan dari degenerasi parenkimatososa. Gambaran mikroskopik dari degenerasi hidropik berupa vakuola-vakuola kecil yang terdapat di sitoplasma sel. Degenerasi parenkimatososa dan degenerasi hidropik disebabkan oleh kegagalan pompa Na^+K^+ ATPase akibat penurunan jumlah ATP. Kegagalan pompa ion yang ada di membran plasma akan menyebabkan gangguan pada keseimbangan cairan dan ion di dalam sel, sehingga terjadi pembengkakan sel dan timbulnya gambaran vakuola – vakuola kecil di setiplasma.²³ Degenerasi parenkimatososa dan degenerasi hidropik merupakan kerusakan sel yang reversibel. Nekrosis merupakan kerusakan sel ireversibel yang disebabkan oleh kekurangan ATP yang berkepanjangan dan peroksidasi lipid akibat peningkatan ROS. Gambaran mikroskopik dari nekrosis berupa inti sel kecil berwarna gelap (piknotik), fragmentasi inti sel menjadi beberapa bagian (karioreksis) dan inti sel menghilang (kariolisis).²²

Skor derajat kerusakan hepatosit pada kelompok beban latihan-renang tunggal berlebihan lebih tinggi secara bermakna dibandingkan dengan kelompok beban latihan-renang berulang berlebihan. Hal ini mungkin disebabkan oleh peroksidasi lipid hepar yang terjadi pada kelompok beban latihan-renang tunggal berlebihan lebih tinggi dibandingkan kelompok beban latihan-renang berulang berlebihan. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Hu *et al*¹⁰ yang melaporkan

bahwa peroksidasi lipid yang terjadi pada kelompok latihan renang tunggal lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok latihan renang berulang. Penelitian yang dilakukan oleh Liu *et al*²⁴ menemukan bahwa latihan fisik akut menyebabkan peningkatan peroksidasi lipid hepar yang ditandai oleh peningkatan kadar MDA di hepar, sedangkan latihan fisik kronik tidak meningkatkan peroksidasi lipid di hepar. Peningkatan peroksidasi lipid ini menandakan bahwa telah terjadi kerusakan pada membran hepatosit.²¹

Skor derajat kerusakan hepatosit pada kelompok beban latihan-renang berulang berlebihan lebih rendah dibandingkan dengan kelompok beban latihan-renang tunggal berlebihan mungkin disebabkan oleh peningkatan aktivitas enzim antioksidan setelah melakukan latihan fisik berulang. Enzim antioksidan merupakan suatu bentuk pertahanan seluler yang berfungsi untuk menetralkan radikal bebas.²¹ Penelitian lain yang dilakukan oleh Botezelli *et al*²⁵ melaporkan bahwa terjadi peningkatan aktivitas enzim katalase (CAT) dan superoksida dismutase (SOD) di hepar pada tikus yang diberi latihan renang berulang sebanyak lima kali. Penelitian yang dilakukan oleh Lima *et al*¹⁴ juga menemukan bahwa latihan renang berulang selama 6 minggu dapat meningkatkan glutathion (GSH) dan aktivitas enzim superoksida dismutase (SOD). Peningkatan aktivitas enzim antioksidan disebabkan oleh pajanan ROS berulang yang dapat menyebabkan adaptasi mitokondria hepatosit pada latihan renang berulang, tetapi mekanisme adaptasi tersebut masih belum diketahui. Peningkatan enzim antioksidan ini akan menghambat terjadinya peroksidasi lipid pada hepatosit sehingga hepatosit yang mengalami kerusakan pada kelompok beban latihan-renang berulang lebih sedikit. Latihan fisik yang dilakukan secara berulang dalam jangka waktu yang lama pada manusia menyebabkan adaptasi kardiovaskular berupa peningkatan curah jantung hingga 6 – 8 kali mencapai 40 L/menit.²⁶ Peningkatan curah jantung tersebut akan meningkatkan aliran darah ke hepar, yang akan mencegah kerusakan hepatosit akibat iskemia.

KESIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa beban latihan-renang tunggal dan berulang yang berlebihan menyebabkan kerusakan hepatosit. Derajat kerusakan hepatosit tertinggi terdapat pada kelompok beban latihan-renang tunggal berlebihan.

Dengan mempertimbangkan hasil penelitian ini, disarankan kepada peneliti selanjutnya untuk melakukan penelitian lanjutan untuk melihat pengaruh beban latihan-renang tunggal dan berulang terhadap aktivitas enzim antioksidan di hepar dan gambaran histopatologi organ lain.

DAFTAR PUSTAKA

1. Thompson W, Gordon N, Pescatello. ACSM's guidelines for exercise testing and prescription. 8th ed. Michigan: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
2. Kreher JB, Schwartz JB. Overtraining syndrome: a practical guide. *Sports Health Multidiscip Approach*. 2012;4(2):128–38.
3. Shephard R. Chronic fatigue syndrome: an update. *Sports Med*. 2001;31(3):167–94.
4. Kenttä G, Hassmén P, Raglin JS. Training practices and overtraining syndrome in Swedish age-group athletes. *Int J Sports Med*. 2001;22(6):460–5.
5. Raglin J, Sawamura S, Alexiou S, Hassmen P, Kentta G. Training practices and staleness in 13-18-year-old swimmers: a cross-cultural study. *Pediatr Exerc Sci*. 2000;12(1):61–70.
6. Fogarty M, Hughes C, Burke G, Brown J, Trinick T. Exercise-induced lipid peroxidation: implication for deoxyriibonucleic acid damage and systemic free radical generation. *Env Mol Mutagen*. 2011;52:35–42.
7. Jawi I, Ngurah I, Sutirta-Yasa I, Manuaba IR. Aktivitas fisik maksimal akut dapat meningkatkan kadar SGOT SGPT dan menimbulkan degenerasi sel hati mencit. *J Kedokt Yarsi*. 2006;14(3):204–7.

8. Tortora GJ, Derrickson B. Principles of anatomy & physiology. 13th ed. Hoboken, NJ: Wiley; 2012.
9. Fojt E, Ekelund L-G, Hultman E. Enzyme activities in hepatic venous blood under strenuous physical exercise. *Pflugers Arch.* 1976;361(3):287–96.
10. Hu Y, Gursoy E, Cardounel A, Kalimi M. Biological effects of single and repeated swimming stress in male rats: beneficial effects of glucocorticoids. *Endocrine.* 2000;13(1):123–30.
11. Finaud J, Lac G, Filaire E. Oxidative Stress: Relationship with Exercise and Training. *Sport Med.* 2006;36(4):327–58.
12. Bloomer R, Goldfarb A, Wideman L, McKenzie M, Consitt L. Effect of acute aerobic and anaerobic exercise on blood markers of oxidative stress. *J Strength Cond Res.* 2005;19(2):276–85.
13. Thirumalai T, Therasa SV, Elumalai E, David E. Intense and exhaustive exercise induce oxidative stress in skeletal muscle. *Asian Pac J Trop Dis.* 2011;1(1):63–6.
14. Lima FD, Stamm DN, Della-Pace ID, Dobrachinski F, de Carvalho NR, Royes LFF, et al. Swimming Training Induces Liver Mitochondrial Adaptations to Oxidative Stress in Rats Submitted to Repeated Exhaustive Swimming Bouts. Sastre J, editor. *PLoS ONE.* 2013;8(2):e55668.
15. Sherwood L. Human physiology: from cells to systems. 9th edition. Boston, MA, USA: Cengage Learning; 2016.
16. Pinzani M, Rombouts K. Liver fibrosis: from the bench to clinical targets. *Dig Liver Dis.* 2004 Apr;36(4):231–42.
17. Huang C-C, Chiang W-D, Huang W-C, Huang C-Y, Hsu M-C, Lin W-T. Hepatoprotective Effects of Swimming Exercise against D-Galactose-Induced Senescence Rat Model. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013;2013:1–9.
18. Schoemaker, Burggraaf, Cohen. Assessment of hepatic blood flow using continuous infusion of high clearance drugs: Continuous

- assessment of hepatic blood flow. *Br J Clin Pharmacol*. 2002 Jan 4;45(5):463–9.
19. Di Meo S, Venditti P. Mitochondria in exercise-induced oxidative stress. *Neurosignals*. 2001;10(1–2):125–40.
 20. Yano L, Yano H, Taketa K. Electromagnetic determination of portal venous flow in rats during exercise. *Int Hepatol Commun*. 1996 Jul;5(3):184–90.
 21. Lieberman M, Marks AD, Peet A. *Marks' basic medical biochemistry: a clinical approach*. 4th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
 22. Kumar V, Abbas AK, Aster JC, Robbins SL, editors. *Robbins basic pathology*. 9th ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2013.
 23. Abdelhalim MAK, Jarrar BM. Gold nanoparticles induced cloudy swelling to hydropic degeneration, cytoplasmic hyaline vacuolation, polymorphism, binucleation, karyopyknosis, karyolysis, karyorrhexis and necrosis in the liver. *Lipids Health Dis*. 2011;10(1):166.
 24. Liu J, Yeo HC, Overvik-Douki E, Hagen T, Doniger SJ, Chu DW, et al. Chronically and acutely exercised rats: biomarkers of oxidative stress and endogenous antioxidants. *J Appl Physiol*. 2000;89(1):21–8.
 25. Botezelli JD, Cambri LT, Ghezzi AC, Dalia RA, M Scariot PP, Ribeiro C, et al. Different exercise protocols improve metabolic syndrome markers, tissue triglycerides content and antioxidant status in rats. *Diabetol Metab Syndr*. 2011;3(1):35.
 26. Silverthorn DU, Johnson BR, Ober WC, Garrison CW, Silverthorn AC. *Human physiology: an integrated approach*. 6th ed. Boston: Pearson Education; 2013.

Lampiran

Surat Keterangan Lolos Kaji Etik



KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI DAN PENDIDIKAN TINGGI
UNIVERSITAS TANJUNGPURA
FAKULTAS KEDOKTERAN
 Jalan Prof. Dr. H. Hadari Nawawi Pontianak 78124
 Telp (0561) 765342, 583865, 732500 Fax (0561) 765342, 583865, 732500 Kotak Pos 1049
 E-mail : kedokteran@untan.ac.id website : http://www.kedokteran.untan.ac.id

KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK (*ETHICAL – CLEARANCE*)

No : 5632 /UN22.9/DT/2015

Divisi Kaji Etik Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura dalam upaya melindungi kesejahteraan hewan coba subyek penelitian kedokteran dan kesehatan, telah mengkaji dengan teliti protokol penelitian berjudul:

Ethical Clearance Division of the Faculty of Medicine University of Tanjungpura, with regards of the animal welfare in medical and health research, has carefully reviewed the proposal entitled:

Efek Beban Latihan – Renang Tunggal dan Berulang Terhadap Gambaran Histopatologi Hepar pada Tikus (*Rattus novergicus*) Jantan Galur Wistar

Peneliti utama (*Principal Researcher*) : **Agung Prasetyo**
 Nama institusi (*Institution*) : **Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Untan**

dan telah menyetujui protokol penelitian tersebut di atas.
and approved the mentioned proposal.

Pontianak, 08 Desember 2015
 Ketua (*Chairman*),

dr. Heru Fajar Trianto, M.Biomed
 NIP. 19841013 200912 1 005

*Keterangan Lolos Etik (*Ethical-clearance*) berlaku satu tahun dari tanggal persetujuan