

ADAPTASI **REDOKS** PADA DIABETES

Latihan Fisik dan Nutrisi
dalam Pendekatan Integratif



HS Muhammad Nurfatony, S.Pd., M.Kes

Prof. Dr. dr. Oktia Woro Kasmini Handayani, M.Kes

Prof. Dr. M. E. Winarno, M.Pd • Prof. Dr. Bambang Priyono, M.Pd

Dr. Drs. Cahyo Yuwono, M.Pd • Prof. Dr. Heny Setyowati, M.Pd

Palmadi Putri Surya Negara, S.T., M.T

ADAPTASI REDOKS PADA DIABETES

Latihan Fisik dan Nutrisi dalam Pendekatan Integratif

HS Muhammad Nurfatony, S.Pd., M.Kes.

Prof. Dr. dr. Oktia Woro Kasmini Handayani, M.Kes

Prof. Dr. M. E. Winarno, M.Pd

Prof. Dr. Bambang Priyono, M.Pd

Dr. Drs. Cahyo Yuwono, M.Pd

Prof. Dr. Heny Setyowati, M.Si

Palmadi Putri Surya Negara, M.T



GET PRESS INDONESIA

ADAPTASI REDOKS PADA DIABETES

Latihan Fisik dan Nutrisi dalam Pendekatan Integratif

Penulis : HS Muhammad Nurfatony, S.Pd., M.Kes.
Prof. Dr. dr. Oktia Woro Kasmini Handayani, M.Kes
Prof. Dr. M. E. Winarno, M.Pd
Prof. Dr. Bambang Priyono, M.Pd
Dr. Drs. Cahyo Yuwono, M.Pd
Prof. Dr. Heny Setyowati, M.Si
Palmadi Putri Surya Negara, M.T

ISBN : 978-634-255-375-6

Editor : Dr. Oktavianis, M.Biomed.

Desain Sampul dan Tata Letak : Atyka Trianisa, S.Pd.

PENERBIT GET PRESS INDONESIA

Anggota IKAPI No. 033/SBA/2022

Jl. Palarik RT 01 RW 06 Kelurahan Air Pacah
Kecamatan Koto Tangah Padang Sumatera Barat
website: www.getpress.co.id
email: adm.getpress@gmail.com

Cetakan Pertama, Februari 2026

Hak cipta dilindungi undang-undang.

Dilarang memperbanyak karya tulis ini dalam bentuk
dan dengan cara apapun tanpa izin tertulis dari penerbit.

*Undang Undang Republik Indonesia Nomor 19 Tahun 2002
Tentang Hak Cipta*

Ketentuan Pidana:

Pasal 72

1. Barangsiapa dengan sengaja dan tanpa hak melakukan perbuatan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 2 ayat (1) atau Pasal 49 ayat (1) dan ayat (2) dipidana dengan pidana penjara masing-masing paling singkat 1 (satu) bulan dan/atau denda paling sedikit Rp 1.000.000,00 (satu juta rupiah), atau pidana penjara paling lama 7 (tujuh) tahun dan/ atau denda paling banyak Rp 5.000.000.000,00 (lima miliar rupiah).
2. Barangsiapa dengan sengaja menyiarkan, memamerkan, mengedarkan, atau menjual kepada umum suatu Ciptaan atau barang hasil pelanggaran Hak Cipta atau Hak Terkait sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dipidana dengan pidana penjara paling lama 5 (lima) tahun dan/ atau denda paling banyak Rp 500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).

KATA PENGANTAR

Diabetes mellitus tipe 2 merupakan tantangan kesehatan global yang terus berkembang, tidak hanya karena prevalensinya yang meningkat, tetapi juga karena kompleksitas mekanisme biologis yang mendasarinya. Di balik gangguan metabolisme glukosa, diabetes ditandai oleh stres oksidatif kronis, disfungsi mitokondria, dan kegagalan adaptasi fisiologis yang berkontribusi pada progresi penyakit dan komplikasi jangka panjang. Dalam konteks ini, pendekatan non-farmakologis, khususnya latihan fisik dan nutrisi, sering direkomendasikan, namun belum selalu dipahami secara mendalam dari sudut pandang mekanisme dan interaksi biologisnya.

Buku ini disusun berdasarkan hasil penelitian eksperimental yang secara sistematis mengkaji hubungan antara intensitas latihan fisik, waktu latihan, dan nutrisi fungsional (teh hijau) dalam mengendalikan stres oksidatif pada kondisi diabetes. Alih-alih menyajikan latihan dan nutrisi sebagai intervensi terpisah, buku ini mengajukan kerangka integratif yang menempatkan tubuh sebagai sistem adaptif, di mana respons biologis ditentukan oleh interaksi stimulus mekanik, modulasi nutrisi, dan konteks temporal. Pendekatan ini berangkat dari keyakinan bahwa pemahaman mekanisme adaptasi lebih penting daripada sekadar pengukuran hasil akhir.

Tujuan utama buku ini adalah menjembatani hasil riset laboratorium dan eksperimen terkontrol dengan implikasi praktis dan klinis, khususnya dalam bidang ilmu keolahragaan, kesehatan, dan metabolisme. Buku ini tidak dimaksudkan sebagai panduan praktis instan, melainkan sebagai referensi ilmiah yang membantu pembaca, peneliti, dosen, mahasiswa pascasarjana, dan praktisi, memahami mengapa dan bagaimana intervensi gaya hidup bekerja pada tingkat biologis.

Penulis menyadari bahwa setiap karya ilmiah memiliki keterbatasan. Oleh karena itu, buku ini juga secara terbuka membahas batasan penelitian dan agenda riset lanjutan, dengan harapan dapat mendorong diskusi ilmiah yang konstruktif dan pengembangan penelitian translasi di masa depan. Semoga buku ini dapat berkontribusi dalam memperkaya literatur ilmiah dan menjadi bagian

dari upaya kolektif menuju pengelolaan diabetes yang lebih rasional, manusiawi, dan berbasis bukti.

Padang, Oktober 2025

Penulis

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR.....	i
DAFTAR ISI	iii
DAFTAR GAMBAR.....	viii
DAFTAR TABEL	x
BAB 1 DIABETES MELITUS DAN STRES OKSIDATIF:	
TANTANGAN GLOBAL.....	1
1.1 Definisi dan Epidemiologi Diabetes Melitus	1
1.2 Stres Oksidatif sebagai Komponen Patogenetik dalam Diabetes	2
1.3 Mekanisme Molekuler: Hubungan Hiperglikemia, ROS, dan Disfungsi Seluler.....	3
BAB 2 LATIHAN FISIK SEBAGAI MODULATOR STRES OKSIDATIF PADA DIABETES	
2.1 Latihan Fisik dalam Konteks Diabetes Melitus	7
2.2 Produksi ROS Selama Latihan Fisik: Paradoks Biologis	8
2.3 Konsep Hormesis Oksidatif dalam Latihan Fisik.....	10
2.4 Intensitas Latihan sebagai Determinan Utama Respons Redoks.....	12
2.5 Latihan Fisik dan Diabetes: Kerentanan terhadap Stres Oksidatif	14
BAB 3 RITME Sirkadian, WAKTU LATIHAN, DAN METABOLISME REDOKS	
3.1 Ritme Sirkadian sebagai Pengatur Homeostatis Metabolik.....	15
3.2 Ritme Sirkadian dan Regulasi Stres Oksidatif	17
3.3 Konsep <i>Chrono-Exercise</i> : latihan dalam Perspektif Waktu Biologis	19
3.4 Model Hewan Nokturnal dan Implikasi Interpretasi Waktu Latihan.....	21
3.5 Posisi waktu latihan dalam Hierarchy Faktor Biologis	23

BAB 4 TEH HIJAU SEBAGAI NUTRISI FUNGSIONAL

ANTIOKSIDAN 25

- 4.1 Teh Hijau dalam Perspektif Nutrisi Fungsional dan Homeostatis Redoks 25
- 4.2 Komposisi Bioaktif Teh Hijau dan Mekanisme Molekuler Antioksidan 26
- 4.3 Bioavailabilitas katekin: Tantangan Kemajuan Formulasi Modern..... 27
- 4.4 Mekanisme Antioksidan Teh Hijau dalam Konteks Diabetes Melitus..... 29
- 4.5 Interaksi antara Teh Hijau dan Latihan Fisik dalam Regulasi Redoks 31
- 4.6 Posisi Teh Hijau dalam Kerangka Integratif dan Implikasi Klinis 33

BAB 5 MODEL EKSPERIMEN DIABETES DAN RASIONAL

DESAIN FAKTORIAL 35

- 5.1 Model Tikus Diabetes Tipe 2 sebagai Representasi Gangguan Metabolik..... 35
- 5.2 Rasional Pemilihan *Malondialdehida* (MDA) sebagai *Outcome* Utama..... 38
- 5.3 Rasional Desain Faktorial 2 x 2 x 2 40
- 5.4 Alasan Ilmiah Penggunaan ANOVA Tiga Arah..... 43

BAB 6 PENDEKATAN STATISTIK DAN VALIDITAS ANALISIS 45

- 6.1 Statistik Deskriptif dan *Estimated Marginal Means* (EMMeans) 45
- 6.2 Uji Normalitas dan Homogenitas Varians 46
- 6.3 *Robustness* ANOVA terhadap Pelanggaran Asumsi 49
- 6.4 Makna Biologis *Partial Eta Squared* (*Effect Size*) 50

BAB 7 POLA UMUM STRES OKSIDATIF PASCA INTERVENSI 54

- 7.1 Distribusi Umum *Malondialdehida* (MDA) Antar Kelompok Perlakuan 54
- 7.2 Perbandingan Latihan Pagi dan Malam: Gambaran Awal Respons Redoks 56

7.3 Visualisasi Interaksi Tiga Faktor: Intensitas, Waktu, dan Teh Hijau	58
7.4 Ringkasan Pola Umum dan Implikasi Awal	60
BAB 8 INTENSITAS LATIHAN SEBAGAI DETERMINAN KUNCI STRES OKSIDATIF	62
8.1 Efek Utama Intensitas latihan terhadap Stres Oksidatif.....	62
8.2 Mekanisme adaptasi Redoks yang Dipicu oleh Intensitas Latihan	63
8.3 Intensitas Moderat sebagai “Zona Adaptasi Optimal”	65
8.4 Implikasi Biologis Intensitas Latihan pada Diabetes	68
BAB 9 EFEKTIFITAS TEH HIJAU MODERN DALAM MENEKAN STRES OKSIDATIF	70
9.1 Perbandingan Empiris Teh Hijau Tradisional dan Modern	70
9.2 Bioavailabilitas dan Stabilitas katekin sebagai Penentu Efektivitas	71
9.3 Antioksidan Eksogen dan Kelelahan Sistem Antioksidan Endogen.....	73
9.4 Teh Hijau sebagai Modulator, Bukan Determinan Utama	75
BAB 10 WAKTU LATIHAN: FAKTOR KONDISIONAL, BUKAN DETERMINAN TUNGGAL.....	77
10.1 Tidak Signifikannya <i>Main Effect</i> Waktu Latihan	77
10.3 Kesalahan Interpretasi Waktu Latihan dalam Literatur Populer.....	81
BAB 11 INTERAKSI INTENSITAS LATIHAN DAN TEH HIJAU: SINERGI ADAPTIF	84
11.1 Bukti Statistik Interaksi Dua Arah antara Intensitas Latihan dan Teh Hijau	84
11.2 Latihan Fisik sebagai “Primer Adaptasi” Redoks.....	87
11.3 Teh Hijau sebagai “Amplifier Biologis” Adaptasi Redoks.....	89
11.4 Makna Biologis Sinergi Adaptif Intensitas Latihan dan Teh Hijau	91

BAB 12 MENGAPA WAKTU LATIHAN BARU BERMAKNA DALAM INTERAKSI TIGA ARAH.....	93
12.1 Analisis Interaksi <i>Effect Exercise_Time x Intensity x Tea</i> : Bukti Empiris dan Interpretasi Statistik.....	93
12.2 Integrasi <i>Exercise Science</i> dan <i>Chronobiology</i> : Mekanisme Molekuler yang Menjelaskan Konteks Temporal.....	95
12.3 Mengapa Efek Waktu Bersifat Kontekstual: Implikasi untuk Desain Intervensi dan Translasi Klinis	96
BAB 13 MODEL KONSEPTUAL STRES OKSIDATIF PADA DIABETES.....	99
13.1 Sintesis Seluruh Temuan Penelitian	99
13.2 Model biologis Berbasis Hasil Penelitian.....	100
13.3 Hierarki Pengaruh: Intensitas, Nutrisi, dan Waktu.....	102
13.4 Implikasi Konseptual dan Translasional Model.....	103
BAB 14 IMPLIKASI PRAKTIS UNTUK ILMU KEOLAHRAGAAN DAN KESEHATAN.....	105
14.1 Prinsip Praktis untuk Ilmu Keolahragaan dan Kesehatan	105
14.2 Relevansi untuk <i>Exercise Perscription</i> dalam Praktik Klinis	106
14.3 Peran Nutrisi dan gaya Hidup dalam Mendukung Latihan	109
14.4 Peran Multidisiplin dan Kolaborasi Profesional	110
14.5 Integrasi <i>Evidence-Based Practice</i> dalam Pendidikan Profesi Keolahragaan	113
BAB 15 IMPLIKASI KLINIS DAN TRANSLASI KE MANUSIA	115
15.1 Relevansi Temuan Latihan terhadap Stres Oksidatif pada Pasien dengan Diabetes Tipe 2	115
15.2 Penyesuaian Program Latihan untuk Populasi Klinis.....	116
15.3 Peran Nutrisi dan Intervensi Diet dalam Konteks Klinis.....	119
15.4 Tantangan dan Agenda Riset Klinis Lanjutan	120
15.5 Integrasi ke Pedoman Klinis dan Kebijakan Kesehatan.....	121

BAB 16 MENUJU PENDEKATAN INTEGRATIF NON-FARMAKOLOGIS DIABETES	122
16.1 Dari Temuan Eksperimental Menuju Kerangka Integratif.....	122
16.2 Pergeseran Paradigma: Dari Penekanan ke Adaptasi.....	123
16.3 Implikasi Ilmiah dan Klinis dari Pendekatan Integratif.....	124
16.4 Menuju Masa Depan: Personalisasi dan Integrasi Ilmu	124
DAFTAR PUSTAKA	127
PROFIL PENULIS	140

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. 1. <i>Skema jalur metabolik glukosa dan kontribusinya terhadap ROS</i>	4
Gambar 1. 2. <i>Alur stres oksidatif yang terkait dengan diabetes melitus</i>	5
Gambar 2. 1. <i>Produksi ROS Selama Latihan Fisik</i>	9
Gambar 2. 2. <i>Kurva Hormesis Oksidatif latihan</i>	11
Gambar 2. 3. <i>Perbandingan Respons Redoks Berdasarkan Intensitas latihan</i>	13
Gambar 3. 1. <i>Skema Sistem Ritme Sirkadian Pusat dan Perifer</i>	16
Gambar 3. 2. <i>Fluktuasi harian Produksi ROS dan Kapasitas Antioksidan</i>	18
Gambar 3. 3. <i>Chrono-Exercise dan Respons Metabolik</i>	20
Gambar 3. 4. <i>Perbandingan Ritme Diurnal Manusia dan Nokturnal Tikus</i>	22
Gambar 4. 1. <i>Koposisi Katekin Teh Hijau dan Mekannisme Antioksidan</i>	28
Gambar 4. 2. <i>Perbedaan Bioavailabilitas Katekin dari Teh Hijau dalam Bentuk Seduhan</i>	30
Gambar 4. 3. <i>Interaksi Fisik dan Teh Hijau dalam Regulasi Redoks</i>	32
Gambar 5. 1. <i>Model tikus diabetes tipe 2 dan karakteristik gangguan metabolik serta stres oksidatif</i>	37
Gambar 5. 2. <i>Jalur Peroksidasi Lipid dan Pembentukan MDA sebagai Indikator Stres Oksidatif</i>	39
Gambar 7. 1. <i>Distribusi nilai MDA seluruh kelompok perlakuan (ringkasan visual non-SPSS)</i>	55
Gambar 7. 2. <i>Perbandingan rerata MDA antara latihan pagi dan malam (interpretatif)</i>	57
Gambar 7. 3. <i>Plot interaksi tiga arah (Exercise Intensity x Exercise Time x Green Tea)</i>	59
Gambar 8. 1. <i>Hubungan intensitas latihan dengan produksi ROS dan aktivasi jalur adaptasi antioksidan</i>	64

Gambar 8. 2. <i>Kurva hormesis oksidatif dan posisi intensitas moderat sebagai zoba adaptasi optimal</i>	67
Gambar 9. 1. <i>Perbandingan bioavailabilitas katekin teh hijau tradisional dan modern serta implikasinya terhadap stres oksidatif</i>	72
Gambar 9. 2. <i>Adaptasi interaksi intensitas, teh hijau, dan stres oksidatif</i>	74
Gambar 10. 1. <i>Tidak Signifikannya main effect latihan terhadap stres oksidatif</i>	79
Gambar 10. 2. <i>Peran waktu latihan sebagai faktor kondisional dalam stres oksidatif</i>	82
Gambar 11. 1. <i>Interaksi Intensitas Latihan dan Teh Hijau terhadap Kadar MDA</i>	86
Gambar 11. 2. <i>Latihan Fisik sebagai “Primer Adaptasi” yang Memicu Adptasi Redoks</i>	88
Gambar 11. 3. <i>Teh Hijau sebagai “Amplifier Biologis” Adaptasi Redoks</i>	90
Gambar 13. 1. <i>Grand Conceptual Model Pengendalian Stres Oksidatif pada Diabetes</i>	101
Gambar 14. 1. <i>Exercise Prescription Berbasis Model Konseptual Pengendalian Stres Oksidatif</i>	108
Gambar 14. 2. <i>Integrasi Latihan, Nutrisi, dan Kolaborasi Profesional dalam Pengelolaan Disbetes Adaptif</i>	112
Gambar 15. 1. <i>Model Translasi Klinis Latihan dan Nutrisi pada Diabetes Tipe 2</i>	117

DAFTAR TABEL

Tabel 5. 1. <i>Skema Desain Faktorial 2 x 2 x 2</i>	41
Tabel 6. 1. <i>Uji Asumsi Statistik dan Implikasinya terhadap Analisis</i>	48
Tabel 6. 2. <i>Kerangka Analisis Statistik dan Makna biologis yang Dievaluasi</i>	51

BAB 1

DIABETES MELITUS DAN STRES OKSIDATIF: TANTANGAN GLOBAL

1.1 Definisi dan Epidemiologi Diabetes Melitus

Diabetes Melitus (DM) merupakan penyakit metabolik kronis yang ditandai oleh hiperglikemia persisten akibat gangguan sekresi insulin, resistensi insulin, atau keduanya (Lima *et al.*, 2022; Wibowo *et al.*, 2024). Kondisi ini tergolong sebagai salah satu penyakit tidak menular (PTM) dengan angka prevalensi yang terus meningkat secara global, sehingga menimbulkan beban kesehatan masyarakat yang signifikan di berbagai negara maju maupun berkembang (Nie *et al.*, 2023; Taufiqurrohman, 2015). DM tidak hanya berimplikasi pada gangguan metabolik tetapi juga merupakan faktor risiko utama untuk komplikasi kardiovaskuler, gangguan vaskuler mikro, nefropati, dan neuropati (Nishimura *et al.*, 2024). Epidemiologi penyakit ini menunjukkan tren peningkatan kasus yang tajam seiring dengan bertambahnya usia, pola hidup tidak sehat, obesitas, dan faktor genetik. DM tipe 2, khususnya, menyumbang sebagian besar kasus diabetes di seluruh dunia dan diperkirakan akan terus meningkat dalam dekade mendatang.

1.2 Stres Oksidatif sebagai Komponen Patogenetik dalam Diabetes

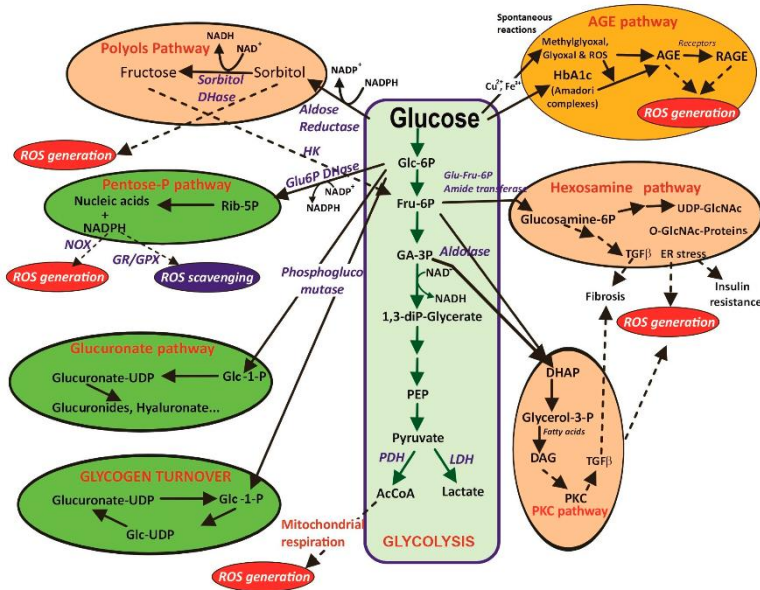
Konsep stres oksidatif telah menjadi landasan penting dalam memahami pathogenesis diabetes dan komplikasinya. Stres oksidatif didefinisikan sebagai ketidak seimbangan antara produksi *reactive oxygen species* (ROS) dan kapasitas sistem antioksidan endogen untuk menetralkan radikal bebas tersebut. ROS yang dihasilkan secara berlebihan dapat menyerang berbagai komponen sel, termasuk lipid, protein, dan DNA, sehingga memicu disfungsi seluler dan kerusakan jaringan. Dalam konteks diabetes, hiperglikemia kronis merangsang peningkatan produksi ROS melalui jalur metabolik seperti respirasi mitokondria yang meningkat, aktivitas NADPH oxidase, autooksidasi glukosa, dan pembentukan produk akhir glikasi lanjutan (*advanced glycation endproducts* / AGEs). Akumulasi ROS yang terus menerus menghasilkan tekanan oksidatif yang berkontribusi pada progresivitas penyakit serta pembentukan komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular (X. Chen *et al.*, 2025).

Salah satu indikator biologis yang sering digunakan untuk menilai tingkat stres oksidatif adalah *malondialdehid* (MDA), produk akhir peroksidasi lipid, yang mencerminkan kerusakan membran sel akibat radikal bebas. Peningkatan MDA secara konsisten ditemukan pada individu dengan diabetes, yang menunjukkan tingginya tingkat tekanan oksidatif terkait hiperglikemia (Awang *et al.*, 2022; Thirupathi *et al.*, 2021).

1.3 Mekanisme Molekuler: Hubungan Hiperglikemia, ROS, dan Disfungsi Seluler

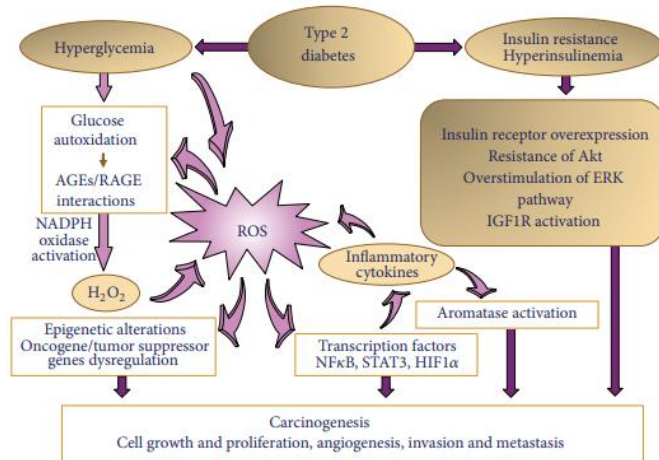
Mekanisme molekuler yang menghubungkan hiperglikemia dengan stres oksidatif sangat kompleks dan melibatkan multifactor. Hiperglikemia kronis mempercepat aliran metabolit glukosa melalui jalur metabolik yang meningkatkan ROS, seperti jalur poliol, jalur protein kinase C, pembentukan AGEs, dan aktivitas *hexisamine*. ROS yang terbentuk kemudian menghambat fungsi insulin melalui berbagai mekanisme: mengganggu sekresi insulin dari sel β pankreas, merusak jaringan target insulin melalui jalur sinyal yang terganggu, serta menstimulasi aktivasi pro-inflamasi seperti NF- κ B. Efek kumulatif dari gangguan ini memperburuk resistensi insulin dan menghambat pengaturan glukosa yang adekuat (X. Chen *et al.*, 2025).

Selain itu, stres oksidatif juga mendorong fenomena *metabolic memory* atau “ingatan hiperglikemik,” di mana dampak jangka panjang hiperglikemia tetap berlanjut meskipun kadar glukosa darah telah dinormalisasi. Kondisi ini disebabkan oleh perubahan epigenetik dan akumulasi ROS yang terus menerus, yang mempertahankan siklus peradangan dan disfungsi sel.



Gambar 1. 1. Skema jalur metabolik glukosa dan kontribusinya terhadap ROS

Diagram ini memperlihatkan jalur metabolik glukosa yang abnormal akibat hiperglikemia, termasuk peningkatan aliran melalui jalur poliol, jalur protein kinase C, formasi *Advanced Glycation End-Products* (AGEs), dan disfungsi rantai transport elektron mitokondria yang semuanya menjadi sumber utama *reactive oxygen species* (ROS) (Osman *et al.*, 2025).



Gambar 1. 2. Alur stres oksidatif yang terkait dengan diabetes melitus

mekanisme karsinogenesis. Diabetes tipe 2 (T2D) menyebabkan hiperglikemia maupun hiperinsulinemia/IR. Hiperglikemia dapat menginduksi produksi spesies oksigen reaktif (ROS) secara langsung melalui metabolisme glukosa dan autooksidasi serta secara tidak langsung melalui pembentukan produk akhir glikasi lanjut (AGE) dan pengikatan reseptornya (RAGE). ROS, pada gilirannya, dapat memberikan efeknya pada DNA, melalui aktivasi molekul pensinyalan (yaitu, faktor transkripsi nuklir- β —NF- β) dan transkripsi gen selanjutnya yang mengkode sitokin dan protein adhesi. Hiperinsulinemia, resistensi insulin (IR) dan faktor pertumbuhan seperti insulin-1 (IGF-1) mengaktifkan jalur pensinyalan, seperti jalur pensinyalan mitogen-activated protein kinase (MAPK) dan AKT, yang mengarah pada karsinogenesis (Ferroni *et al.*, 2015).

Produksi ROS sebagai akibat langsung dari hiperglikemia: jalur metabolik glukosa yang abnormal menyebabkan peningkatan elektron bocor di mitokondria, aktivasi NADPH oxidase, dan jalur lain yang menghasilkan radikal bebas (Kang & Yang, 2020). Peran jalur polimerik dan AGEs: pembentukan AGEs mengikat reseptor RAGE dan mengaktifkan transduksi sinyal pro-oksidatif yang memperkuat produksi ROS (Osman *et al.*, 2025). Dampak pada disfungsi sel: akumulasi ROS tidak hanya merusak biomolekul, tetapi juga mengganggu fungsi sel, termasuk sinyal insulin dan homeostasis NO di endotel (Kang & Yang, 2020).

BAB 2

LATIHAN FISIK SEBAGAI MODULATOR STRES OKSIDATIF PADA DIABETES

2.1 Latihan Fisik dalam Konteks Diabetes Melitus

latihan fisik merupakan salah satu pilar utama dalam manajemen diabetes melitus, baik sebagai strategi pencegahan maupun sebagai terapi non-farmakologis pendamping (Yiwen Li *et al.*, 2023). Berbagai studi menunjukkan bahwa latihan fisik mampu memperbaiki sensitivitas insulin, meningkatkan pengambilan glukosa oleh jaringan perifer, serta menurunkan risiko komplikasi metabolik jangka panjang. Namun, dalam konteks diabetes. latihan fisik tidak dapat dipahami semata-mata sebagai aktivitas yang selalu bersifat protektif. Respons biologis terhadap latihan sangat dipengaruhi oleh karakteristik latihan, terutama intensitas, durasi, dan frekuensi (Nobari *et al.*, 2022).

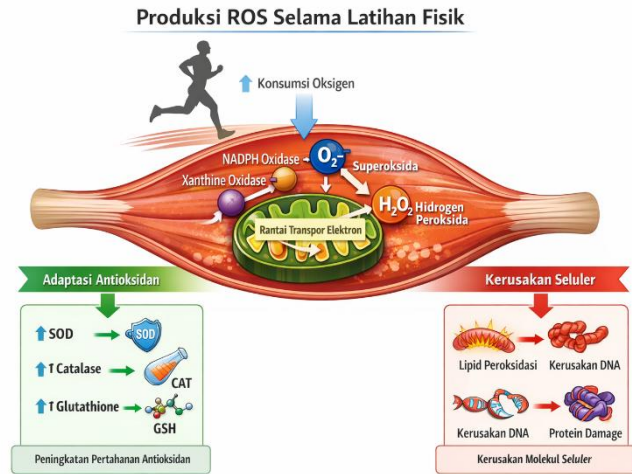
Dalam beberapa dekade terakhir, perhatian ilmiah bergeser dari sekedar “apakah latihan bermanfaat” menjadi “bagaimana dan pada intensitas apa latihan memberikan manfaat biologis optimal”, khususnya dalam kaitannya dengan stres oksidatif. hal ini penting mengingat latihan fisik itu sendiri merupakan stimulus yang dapat meningkatkan

produksi *reactive oxygen species* (ROS), baik sebagai sinyal adaptif maupun sebagai faktor perusak apabila melebihi kapasitas pertahanan antioksidan tubuh (Wu *et al.*, 2022).

2.2 Produksi ROS Selama Latihan Fisik: Paradoks Biologis

Latihan fisik memicu peningkatan kebutuhan energi seluler yang diikuti oleh peningkatan aktivitas mitokondria. Peningkatan aliran elektron pada rantai transpor elektron mitokondria secara fisiologis akan meningkatkan kebocoran elektron dan pembentukan ROS, terutama superoksida (O_2^-). Selain mitokondria, sumber ROS selama latihan juga berasal dari aktivasi NADPH oxidase, *xanthine oxidase*, serta proses inflamasi mikro pada jaringan otot yang berkontraksi.

Paradoks biologis muncul karena ROS yang dihasilkan selama latihan memiliki dua wajah yang berlawanan. Pada tingkat moderat, ROS berfungsi sebagai molekul sinyal (*redox signaling*) yang mengaktifkan jalur adaptasi seluler, termasuk peningkatan ekspresi enzim antioksidan endogen seperti *superoxide dismutase* (SOD), *catalase* (CAT), dan *glutathione peroxidase* (GPx). Sebaliknya, produksi ROS yang berlebihan, terutama pada individu dengan diabetes, dapat memperburuk stres oksidatif dan menyebabkan kerusakan biomolekuler.



Gambar 2. 1. *Produksi ROS Selama Latihan Fisik*

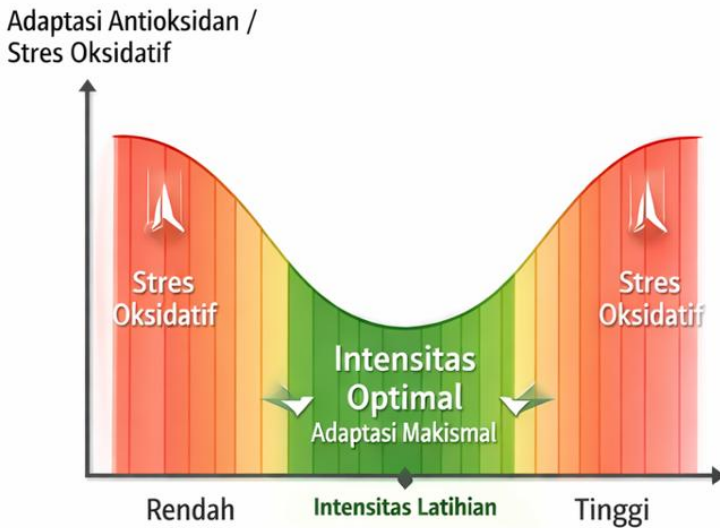
Gambar 2.1 menunjukkan mekanisme biologis produksi *reactive oxygen species* (ROS) selama latihan fisik. Dalam aktivitas kontraksi otot, mitokondria meningkatkan konsumsi oksigen sehingga elektron bocor dari rantai transpor elektron, menghasilkan ROS seperti superoksida (O_2^-) dan hidrogen peroksida (H_2O_2). Selain itu, enzim pro-oksidan seperti NADPH oxidase juga berkontribusi terhadap pembentukan ROS selama latihan moderat, yang berperan sebagai *redox signaling* untuk meningkatkan pengambilan glukosa oleh otot dan memperbaiki metabolisme energi. Namun, jika ROS diproduksi secara berlebihan, kapasitas antioksidan endogen tidak cukup menetralkan radikal bebas sehingga terjadi kerusakan pada biomolekul seperti lipid, protein, dan DNA. Oleh karena itu, ROS selama latihan menjadi dua arah: sinyal adaptasi antioksidan maupun sumber stres oksidatif yang merusak, tergantung pada intensitas dan kapasitas pertahanan seluler individu. Sitasi

penelitian terbaru mendukung bahwa ROS yang diinduksi latihan berperan penting dalam modulasi redoks dan peningkatan sensitivitas insulin, tetapi juga menunjukkan potensi kerusakan jika dikelola secara berlebihan. (Wu *et al.*, 2022).

2.3 Konsep Hormesis Oksidatif dalam Latihan Fisik

Konsep *oxidative hormesis* atau *mitohormesis* menjadi kerangka teoritik utama dalam menjelaskan efek ganda ROS selama latihan fisik (Militello *et al.*, 2024). Hormesis menggambarkan fenomena di mana paparan stres ringan hingga sedang justru menghasilkan adaptasi biologis yang menguntungkan, sedangkan paparan stres yang berlebihan bersifat merusak. Dalam konteks latihan, intensitas rendah hingga sedang menghasilkan peningkatan ROS dalam rentang fisiologis yang cukup untuk menginduksi adaptasi antioksidan, tanpa menimbulkan kerusakan struktural sel (Mohsin *et al.*, 2023).

Pada individu dengan diabetes, sistem antioksidan endogen sering kali berada dalam kondisi terganggu akibat hiperglikemia kronis. Oleh karena itu, ambang batas antara ROS adaptif dan ROS patologis menjadi lebih sempit. Kondisi ini menjadikan intensitas latihan sebagai faktor penentu utama apakah latihan akan bersifat protektif atau justru memperburuk stres oksidatif.



Gambar 2. 2. Kurva Hormesis Oksidatif latihan

Gambar 2.2 menggambarkan prinsip *oxidative hormesis* dalam kerangka respons biologis terhadap latihan fisik. Kurva U-terbalik menunjukkan bahwa pada intensitas latihan rendah, produksi ROS relatif rendah sehingga hanya memberikan stimulus minimal terhadap adaptasi antioksidan. Sebaliknya, pada intensitas latihan tinggi, produksi ROS yang berlebihan dapat melampaui kapasitas pertahanan antioksidan sel sehingga memicu stres oksidatif dan kerusakan biomolekul. Zona tengah pada intensitas sedang menandai titik di mana produksi ROS cukup untuk mengaktifkan jalur adaptatif seperti Nrf2 dan ekspresi antioksidan endogen tanpa menyebabkan kerusakan oksidatif, yang menghasilkan peningkatan kapasitas antioksidan dan respons metabolik yang positif. Konsep hormesis oksidatif ini merupakan landasan teoretis adaptasi

redoks terhadap latihan yang telah dikonfirmasi oleh penelitian hewan dan manusia bahwa respons redoks mengikuti pola dosis-respon berdasarkan intensitas dan durasi latihan (Wu *et al.*, 2022).

2.4 Intensitas Latihan sebagai Determinan Utama Respons Redoks

Berbagai bukti eksperimental menunjukkan bahwa intensitas latihan memiliki pengaruh yang lebih dominan dibandingkan durasi atau waktu pelaksanaan dalam menentukan respons stres oksidatif (Paes *et al.*, 2020; Thirupathi *et al.*, 2021). Latihan intensitas rendah cenderung menghasilkan ROS dalam jumlah minimal sehingga adaptasi antioksidan yang terbentuk relatif terbatas. Sebaliknya, latihan intensitas tinggi menghasilkan lonjakan ROS yang signifikan dan berpotensi melampaui kapasitas sistem antioksidan, terutama pada kondisi diabetes (Nizar & Mohamed, 2025).

Latihan intensitas sedang menempati posisi unik karena mampu menstimulasi produksi ROS yang cukup untuk mengaktifkan jalur adaptasi tanpa menyebabkan akumulasi stres oksidatif (Andriana *et al.*, 2025). Aktivasi faktor transkripsi sensitif redoks seperti Nrf2 berperan penting dalam meningkatkan ekspresi enzim antioksidan dan memperbaiki homeostasis redoks seluler (Brodjonegoro *et al.*, 2021).



Gambar 2. 3. Perbandingan Respons Redoks Berdasarkan Intensitas latihan

Gambar 2.3 memperlihatkan perbandingan respons redoks seluler pada tiga intensitas latihan: rendah, sedang, dan tinggi. Pada intensitas rendah, latihan memicu sedikit peningkatan ROS, sehingga adaptasi antioksidan yang terstimulasi bersifat minimal. Pada intensitas sedang, lonjakan ROS yang terkendali merangsang jalur transduksi sinyal redoks seperti aktivasi Nrf2 dan AMPK, yang meningkatkan produksi enzim antioksidan seperti SOD, GPx, dan katalase, serta memperbaiki sensitivitas insulin melalui mekanisme adaptif. Di sisi lain, intensitas tinggi menghasilkan ROS dalam jumlah besar yang melampaui kapasitas antioksidan, meningkatkan biomarker stres oksidatif seperti malondialdehid (MDA), dan berpotensi

mengakibatkan kerusakan seluler. Penelitian sistematis baru juga menunjukkan bahwa latihan modulasi stres oksidatif tidak hanya dipengaruhi oleh intensitas tetapi juga oleh respon adaptif jaringan otot melalui modulasi ekspresi gen antioksidan dan peningkatan kapasitas mitokondrial.

2.5 Latihan Fisik dan Diabetes: Kerentanan terhadap Stres Oksidatif

Pada kondisi diabetes, hiperglikemia kronis meningkatkan ROS basal sehingga latihan fisik ditambahkan di atas kondisi stres oksidatif yang sudah ada. Hal ini menjelaskan mengapa latihan dengan intensitas yang tidak tepat dapat memperburuk kondisi oksidatif pada individu diabetes. Oleh karena itu, pemilihan intensitas latihan menjadi krusial dalam desain intervensi berbasis olahraga untuk penderita diabetes.

Bab ini secara konseptual menegaskan bahwa latihan fisik bukan sekadar “ya atau tidak”, melainkan “berapa intensitasnya”. Kerangka ini menjadi fondasi utama untuk memahami hasil penelitian pada bab-bab selanjutnya, di mana intensitas latihan terbukti sebagai faktor paling dominan dalam menurunkan biomarker stres oksidatif dibandingkan faktor waktu latihan atau intervensi nutrisi tunggal.

BAB 3

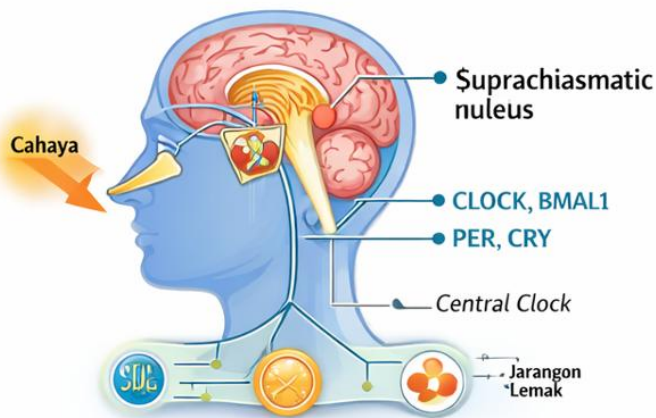
RITME SIRKADIAN, WAKTU LATIHAN, DAN METABOLISME REDOKS

3.1 Ritme Sirkadian sebagai Pengatur Homeostatis Metabolik

Ritme sirkadian merupakan sistem biologis endogen yang mengatur hampir seluruh proses fisiologis organisme dalam siklus ± 24 jam, termasuk metabolisme energi, sekresi hormon, fungsi kardiovaskular, serta keseimbangan redoks (Hafiz *et al.*, 2025). Sistem ini dikendalikan oleh *central biological clock* yang terletak di *suprachiasmatic nucleus* (SCN) hipotalamus, yang menerima sinyal cahaya dari retina dan menyinkronkan jam biologis perifer di berbagai jaringan seperti otot rangka, hati, pankreas, dan jaringan adiposa (Pekovic-vaughan *et al.*, 2014). Melalui regulasi ritmik ekspresi gen jam inti (*clock genes* seperti CLOCK, BMAL1, PER, dan CRY), ritme sirkadian menentukan kapan suatu jaringan berada dalam kondisi optimal untuk aktivitas metabolik, perbaikan sel, atau penyimpanan energi (Sutton & Pekovic-vaughan, 2025).

Dalam konteks metabolisme glukosa, ritme sirkadian berperan penting dalam mengatur sensitivitas insulin, toleransi glukosa, serta fluktuasi hormon metabolik seperti

kortisol, melatonin, dan insulin (Cheikh *et al.*, 2019). Gangguan ritme sirkadian, baik akibat paparan cahaya yang tidak sesuai, pola tidur yang buruk, maupun waktu aktivitas fisik yang tidak sinkron, telah dikaitkan dengan peningkatan risiko resistensi insulin, diabetes melitus tipe 2, dan stres oksidatif kronis. Oleh karena itu, ritme sirkadian tidak dapat dipisahkan dari pembahasan latihan fisik dan respons metabolik, khususnya dalam kondisi patologis seperti diabetes.



Gambar 3. 1. Skema Sistem Ritme Sirkadian Pusat dan Perifer

Gambar 3.1 menyajikan ilustrasi terintegrasi dari *central clock* di *suprachiasmatic nucleus* (SCN) yang menerima input cahaya melalui retina dan kemudian mengoordinasikan ritme harian jaringan perifer seperti otot rangka, hati, pankreas, dan jaringan adiposa dengan sinyal hormonal dan saraf. Setiap jaringan perifer memiliki *clock genes* yang berosilasi, menghasilkan ritme ekspresi gen yang

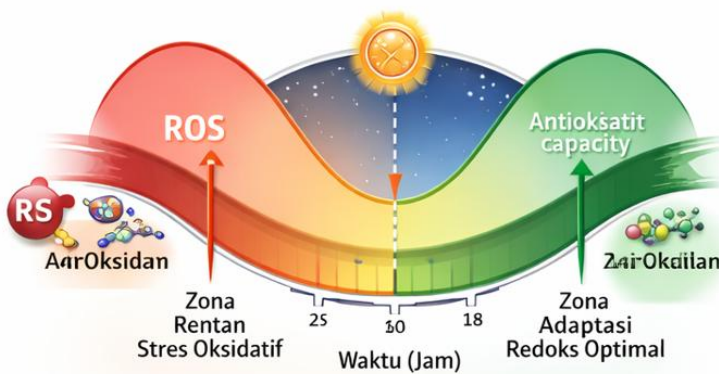
mempengaruhi metabolisme glukosa, sensitivitas insulin, dan kapasitas antioksidan. Jalur sinyal ini menunjukkan bahwa ritme biologis bukan hanya fenomena saraf pusat, melainkan sistem hierarkis yang mengatur homeostasis metabolik dan redoks pada seluruh tubuh. Penelitian terbaru menegaskan bahwa waktu sehari memengaruhi ekspresi gen antioksidan dan modulasi stres oksidatif melalui sinkronisasi ritme sirkadian, yang berimplikasi signifikan pada respons fisiologis terhadap latihan fisik. Sitasi tersebut memperkuat bahwa sinkronisasi *circadian-metabolic coupling* memengaruhi metabolisme glukosa dan kapasitas antioksidan secara ritmik (Bennett & Sato, 2023; Hesketh, 2025).

3.2 Ritme Sirkadian dan Regulasi Stres Oksidatif

Selain mengatur metabolisme energi, ritme sirkadian juga memiliki peran sentral dalam pengendalian stres oksidatif. Produksi ROS, kapasitas antioksidan endogen, dan aktivitas enzim redoks menunjukkan fluktuasi harian yang bergantung pada fase biologis. Pada fase tertentu, ekspresi enzim antioksidan seperti *superoxide dismutase* (SOD), *catalase*, dan *glutathione peroxidase* (GPx) berada pada tingkat optimal, sedangkan pada fase lain kapasitas pertahanan redoks relatif menurun (Saber *et al.*, 2024). Kondisi ini menunjukkan bahwa kerentanan terhadap stres oksidatif bersifat waktu-spesifik.

Dalam keadaan diabetes, regulasi ritmik ini sering mengalami gangguan akibat hiperglikemia kronis dan inflamasi sistemik, yang menyebabkan peningkatan ROS

basal dan melemahnya sistem antioksidan (Abels *et al.*, 2022). Akibatnya, variasi fisiologis ritme sirkadian terhadap stres oksidatif menjadi semakin sempit, dan jaringan menjadi lebih rentan terhadap tambahan stres, termasuk yang berasal dari latihan fisik. Dengan demikian, waktu pelaksanaan latihan berpotensi memodulasi respons redoks, tetapi efek ini sangat bergantung pada kondisi metabolik awal dan karakteristik latihan itu sendiri.



Gambar 3. 2. Fluktuasi harian Produksi ROS dan Kapasitas Antioksidan

Gambar 3.2 memvisualisasikan fluktuasi ritme 24 jam dari produksi *reactive oxygen species* (ROS) dan kapasitas antioksidan endogen seperti *superoxide dismutase* (SOD), katalase (CAT), dan *glutathione peroxidase* (GPx). Kurva pada ilustrasi menunjukkan bahwa ROS dan sistem antioksidan tidak konstan sepanjang hari, melainkan mengalami ritme yang berlawanan. Pada fase tertentu, produksi ROS meningkat sementara kapasitas antioksidan relatif menurun, menciptakan “fase rentan” terhadap stres

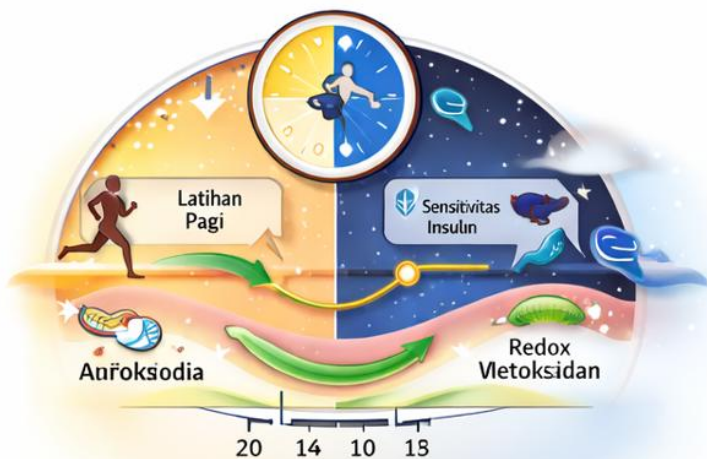
oksidatif; sedangkan pada fase lain kapasitas antioksidan berada pada puncaknya, meminimalkan kerusakan oleh radikal bebas. Penelitian terkini mendukung bahwa ritme sirkadian mempengaruhi ekspresi enzim antioksidan dan keseimbangan redoks, sehingga waktu pelaksanaan aktivitas fisik atau pemulihan dapat berbeda-beda efeknya terhadap homeostasis oksidatif. Temuan ini relevan untuk memahami bagaimana ritme biologis tubuh dapat menambah atau menurunkan kerentanan terhadap stres oksidatif sepanjang hari.

3.3 Konsep *Chrono-Exercise*: latihan dalam Perspektif Waktu Biologis

Konsep *chrono-exercise* berkembang dari pemahaman bahwa respons fisiologis terhadap latihan fisik dapat berbeda tergantung pada waktu biologis pelaksanaannya. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa latihan pada waktu tertentu dapat menghasilkan adaptasi metabolik yang lebih baik, termasuk peningkatan sensitivitas insulin dan kapasitas oksidatif mitokondria (Kim *et al.*, 2023). Namun, temuan ini tidak selalu konsisten, terutama pada individu dengan gangguan metabolik seperti diabetes.

Perbedaan ini disebabkan oleh fakta bahwa waktu latihan bukan stimulus biologis independen, melainkan berinteraksi dengan faktor lain seperti intensitas, durasi, status nutrisi, dan kondisi metabolik individu (Ozan, Öztaşyonar, Buzdağlı, Kılıç Baygutalp, *et al.*, 2025). Dalam konteks stres oksidatif, latihan yang dilakukan pada fase biologis dengan kapasitas antioksidan yang rendah berpotensi meningkatkan ROS

secara berlebihan, sementara latihan pada fase dengan sistem pertahanan redoks yang lebih siap dapat menghasilkan adaptasi yang lebih menguntungkan (Brito *et al.*, 2022). Hal ini menempatkan waktu latihan sebagai faktor kondisional yang memodulasi, tetapi tidak mendominasi, respons biologis terhadap latihan.



Gambar 3. 3. Chrono-Exercise dan Respons Metabolik

Gambar 3.3 menggambarkan konsep *chrono-exercise*, yaitu bagaimana waktu biologis relatif terhadap ritme sirkadian dapat memodulasi respons metabolik terhadap latihan fisik. Ilustrasi ini menunjukkan perbandingan antara latihan yang dilakukan pada fase pagi (aktif secara biologis untuk manusia diurnal) dan fase sore/malam, dengan fokus pada dampaknya terhadap sensitivitas insulin, produksi ROS, dan respon antioksidan. Visualisasi juga menonjolkan interaksi antara intensitas latihan dan fase ritme biologis, menandai bahwa respons adaptif redoks tidak hanya tergantung pada kapan (jam kronologis) latihan dilakukan, tetapi pada

keselarasan waktu pelaksanaan dengan ritme internal tubuh. Bukti empiris terbaru menunjukkan (Magalhães *et al.*, 2024) bahwa waktu latihan dapat memodulasi ekspresi gen metabolik dan kapasitas antioksidan jaringan otot, meskipun efeknya sering kali bergantung pada intensitas latihan dan status metabolik individu. Ilustrasi ini membantu menjelaskan mengapa waktu latihan dapat memberikan variasi respons redoks yang substansial di antara individu yang berbeda.

3.4 Model Hewan Nokturnal dan Implikasi Interpretasi Waktu Latihan

Dalam penelitian eksperimental, penggunaan model hewan nokturnal seperti tikus memerlukan interpretasi yang hati-hati terhadap konsep waktu latihan (Jensen *et al.*, 2016). Pada hewan nokturnal, fase terang (*light phase*) merupakan fase istirahat biologis, sedangkan fase gelap (*dark phase*) merupakan fase aktif (Tarigan *et al.*, 2024). Oleh karena itu, latihan yang dilakukan pada pagi hari dalam penelitian hewan merepresentasikan latihan pada fase istirahat biologis, bukan fase aktif, sebagaimana pada manusia yang bersifat diurnal (Jiang *et al.*, 2024; Refinetti, 2004).

Perbedaan ini memiliki implikasi penting terhadap metabolisme redoks. Latihan yang dilakukan pada fase istirahat biologis berpotensi meningkatkan stres fisiologis karena sistem metabolik dan antioksidan tidak berada pada kondisi optimal (Mendoza *et al.*, 2021). Sebaliknya, latihan pada fase aktif biologis cenderung lebih selaras dengan ritme metabolik, meskipun tidak serta-merta menghasilkan

respons redoks yang lebih baik apabila intensitas latihan tidak terkontrol. Oleh karena itu, hasil penelitian berbasis waktu latihan harus selalu ditafsirkan dalam kerangka ritme biologis, bukan semata waktu kronologis.



Gambar 3. 4. Perbandingan Ritme Diurnal Manusia dan Nokturnal Tikus

Gambar 3.4 memperlihatkan dua jam biologis paralel untuk manusia (*diurnal*) dan tikus laboratorium (*nocturnal*), dengan menunjukkan fase aktif dan istirahat masing-masing spesies serta lokasi waktu latihan relatif terhadap fase metabolik dan redoks. Pada manusia diurnal, fase aktif biologis terjadi pada siang hari sedangkan fase istirahat pada malam hari; sedangkan pada tikus nokturnal, fase aktif biologis terjadi pada malam hari. Ilustrasi ini penting untuk memahami mengapa hasil penelitian hewan dapat berbeda bila diterjemahkan ke manusia, terutama dalam konteks latihan dan respons redoks. Perbedaan ritme sirkadian antara spesies menyebabkan pergeseran fase metabolik,

sensitivitas insulin, dan kapasitas antioksidan, sehingga interpretasi waktu latihan pada model hewan harus disesuaikan dengan kronobiologi spesiesnya. Literatur terbaru menekankan bahwa perbedaan ritme biologis ini dapat mempengaruhi efek fisiologis dari intervensi latihan, sehingga memerlukan adaptasi interpretatif saat mengaplikasikan temuan hewan ke populasi manusia.

Dalam konteks perbandingan ritme sirkadian antarspesies, penting untuk dipahami bahwa fase metabolisme basal ringan (*basal metabolic state*) pada tikus nokturnal yang terjadi pada malam hari (*dark phase*) secara biologis setara dengan fase metabolisme basal pada pagi hari pada manusia yang bersifat diurnal. Kesetaraan ini didasarkan pada kesamaan fase aktif biologis, di mana sistem metabolik, sensitivitas insulin, dan kapasitas redoks berada pada kondisi fisiologis yang relatif optimal untuk aktivitas dan respons adaptif. Oleh karena itu, latihan atau intervensi metabolik yang diberikan pada tikus pada fase malam hari secara konseptual merepresentasikan kondisi latihan pada pagi hari pada manusia, bukan berdasarkan waktu kronologis, melainkan berdasarkan kesetaraan fase biologis sirkadian.

3.5 Posisi waktu latihan dalam Hirarki Faktor Biologis

Bab ini menegaskan bahwa waktu latihan memiliki peran biologis yang nyata, tetapi tidak berdiri sendiri sebagai determinan utama respons stres oksidatif. Dalam hierarki faktor biologis, intensitas latihan menempati posisi dominan

karena secara langsung menentukan besarnya produksi ROS dan aktivasi jalur adaptasi redoks. Waktu latihan berfungsi sebagai faktor modulasi yang dapat memperkuat atau memperlemah respons tersebut, tergantung pada keselarasan dengan ritme sirkadian dan kondisi metabolik individu.

Kerangka ini menjadi sangat penting untuk memahami hasil penelitian pada bab selanjutnya, di mana waktu latihan tidak menunjukkan efek utama yang signifikan terhadap stres oksidatif, tetapi berperan dalam interaksi kompleks dengan intensitas latihan dan intervensi nutrisi. Dengan demikian, pendekatan integratif yang mempertimbangkan intensitas sebagai stimulus utama dan waktu sebagai konteks biologis menjadi kunci dalam desain intervensi olahraga berbasis bukti ilmiah pada diabetes melitus.

BAB 4

TEH HIJAU SEBAGAI NUTRISI FUNGSIONAL ANTIOKSIDAN

4.1 Teh Hijau dalam Perspektif Nutrisi Fungsional dan Homeostatis Redoks

Teh hijau (*Camellia sinensis*) merupakan salah satu sumber nutrisi fungsional yang paling banyak diteliti dalam biomedis modern karena komposisi polifenolnya yang sangat kaya, khususnya katekin. Polifenol adalah senyawa sekunder tumbuhan yang memiliki struktur aromatik dengan gugus hidroksil yang mampu berperan sebagai antioksidan dengan menetralkan radikal bebas dan memodulasi jalur sinyal seluler yang berhubungan dengan homeostatis redoks. Analisis literatur teranyar menunjukkan bahwa katekin teh hijau berkontribusi pada peningkatan kapasitas antioksidan total dan pengurangan efek merusak radikal bebas pada berbagai model biologis, meskipun konsistensi efek tersebut dalam intervensi klinis pada manusia masih memerlukan kajian lanjutan yang lebih kuat (Sasaki *et al.*, 2022).

Selain itu, mekanisme antioksidan teh hijau tidak hanya bersifat *scavenging* langsung terhadap ROS, tetapi juga melalui aktivitas anti-inflamasi, aktivitas prebiotik terhadap mikrobiota usus yang juga mempengaruhi metabolisme redoks, serta modulasi ekspresi enzim antioksidan endogen. Hal ini menempatkan teh hijau dalam kategori nutrisi

fungsional yang memiliki potensi lebih luas dibandingkan sekadar sumber antioksidan, karena juga dapat berinteraksi dengan jalur fisiologis lain yang berkontribusi pada pengembangan atau mitigasi faktor risiko penyakit kronis seperti diabetes (Nain *et al.*, 2022; Sasaki *et al.*, 2022).

4.2 Komposisi Bioaktif Teh Hijau dan Mekanisme Molekuler Antioksidan

Komposisi bioaktif teh hijau terutama ditentukan oleh katekin, yaitu polifenol flavan-3-ol yang meliputi epigallocatechin-3-gallate (EGCG), epigallocatechin (EGC), epicatechin gallate (ECG), dan epicatechin (EC). Di antara komponen ini, EGCG merupakan yang dominan dan paling banyak dikaitkan dengan aktivitas antioksidan dan anti-inflamasi. EGCG memiliki struktur molekul yang memungkinkan menangkap radikal bebas (*free radical scavenging*) serta berinteraksi dengan protein dan enzim dalam jalur sinyal seluler yang mengatur respons redoks dan ekspresi antioksidan endogen, termasuk aktivasi jalur regulator seperti Nrf2 (*nuclear factor erythroid-2-related factor 2*) yang memainkan peran penting dalam regulasi ekspresi gen antioksidan seperti SOD, CAT, dan GPx (Radeva-ilieva & Stoeva, 2025).

Selain itu, penelitian modern menunjukkan bahwa interaksi katekin dengan target biologis bersifat multifaset; katekin tidak hanya menangkap ROS secara langsung tetapi juga menghambat enzim pro-oksidan seperti NADPH oksidase dan mempengaruhi jalur sinyal pro-inflamasi seperti NF- κ B, sehingga memberikan efek antioksidan dan anti-inflamasi

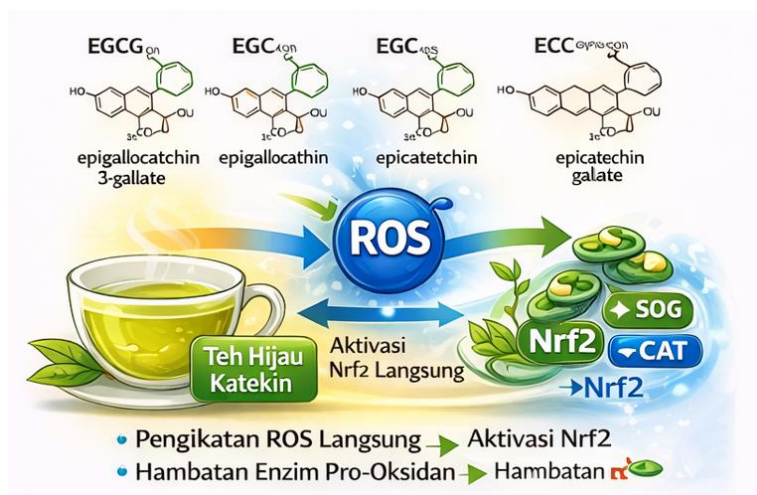
secara bersamaan. Walaupun aktivitas antioksidan ini telah didemonstrasikan secara kuat *in vitro* dan pada model hewan, tantangan utama tetap pada penerjemahan klinis karena variasi bioavailabilitas dan metabolisme katekin dalam tubuh manusia (Mushab *et al.*, 2025; Radeva-ilieva & Stoeva, 2025).

4.3 Bioavailabilitas katekin: Tantangan Kemajuan Formulasi Modern

Meskipun potretnya menjanjikan, salah satu keterbatasan utama dalam penggunaan katekin teh hijau sebagai nutrisi fungsional adalah bioavailabilitasnya yang rendah. Setelah dikonsumsi, katekin terdegradasi di saluran gastrointestinal dan mengalami metabolisme oleh mikrobiota usus sebelum mencapai sirkulasi sistemik, yang secara signifikan mempengaruhi konsentrasi katekin yang tersedia untuk bekerja di jaringan target (Liu *et al.*, 2024). Kajian pada bioavailabilitas katekin menunjukkan bahwa kondisi metabolik seperti obesitas dan disbiosis usus dapat memperburuk penyerapan katekin (Mahdi *et al.*, 2025), sehingga efikasi biologisnya menjadi beragam antar individu (Su *et al.*, 2024).

Untuk mengatasi kendala ini, formulasi modern teh hijau—seperti *green tea extract* (GTE) terstandarisasi atau teknologi pengiriman bioaktif yang ditingkatkan (*bio-delivery* seperti enkapsulasi nanopartikel)—telah dikembangkan untuk meningkatkan stabilitas dan absorpsi katekin di saluran pencernaan sehingga lebih banyak mencapai sirkulasi sistemik. Pendekatan formulasi ini

menunjukkan potensi untuk meningkatkan efek antioksidan secara klinis dan menurunkan variabilitas respon antar individu, meskipun penelitian klinis lanjutan masih diperlukan untuk menetapkan dosis optimal dan keamanan jangka panjangnya (Radeva-ilieva & Stoeva, 2025).



Gambar 4. 1. Koposisi Katekin Teh Hijau dan Mekannisme Antioksidan

Gambar 4.1 memperlihatkan struktur komponen bioaktif utama teh hijau—katekin seperti *epigallocatechin-3-gallate* (EGCG), *epigallocatechin* (EGC), *epicatechin gallate* (ECG) dan *epicatechin* (EC)—serta mekanisme molekuler antioksidannya. Katekin merupakan polifenol yang dominan dalam daun *Camellia sinensis* dan dilaporkan mampu mengikat serta menetralkan *reactive oxygen species* (ROS) melalui gugus fenoliknya serta meningkatkan aktivitas jalur pertahanan seluler. Secara molekuler, katekin dapat memicu aktivasi faktor transkripsi Nrf2, yang kemudian

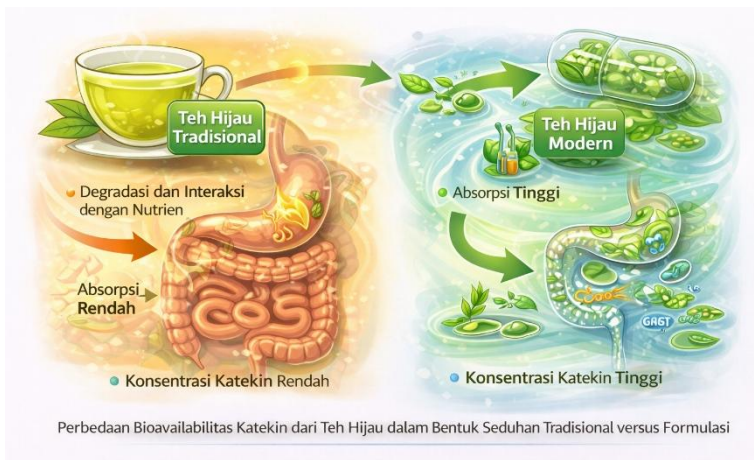
meningkatkan ekspresi enzim antioksidan seperti *superoxide dismutase* (SOD), katalase (CAT), dan *glutathione peroxidase* (GPx), sehingga membantu pemulihan keseimbangan redoks seluler yang terganggu pada stres oksidatif. Literatur terbaru juga menegaskan bahwa katekin tidak hanya bekerja melalui pengikatan ROS langsung tetapi juga memodulasi jalur sinyal anti-inflamasi dan pertahanan seluler yang luas, meskipun terdapat variasi efek pada manusia karena perbedaan bioavailabilitas di jaringan target (Radeva-ilieva & Stoeva, 2025).

4.4 Mekanisme Antioksidan Teh Hijau dalam Konteks Diabetes Melitus

Dalam konteks diabetes melitus, hiperglikemia kronis memicu peningkatan produksi *reactive oxygen species* (ROS) dan stres oksidatif sistemik yang berkontribusi pada disfungsi sel dan komplikasi metabolik. Bukti mikro-biologis menunjukkan bahwa katekin teh hijau mampu menurunkan indikator stres oksidatif seperti produk peroksidasi lipid (contoh: MDA) dan meningkatkan kapasitas antioksidan total (TAC) dalam model metabolik yang stres oksidatif. Systematic review dan meta-analisis terbaru menunjukkan bahwa suplementasi *green tea extract* dapat meningkatkan TAC dalam darah, meskipun pengaruhnya terhadap MDA bersifat heterogen dan dipengaruhi oleh dosis dan durasi intervensi (Rasaei *et al.*, 2021).

Mekanisme ini melibatkan tidak hanya aktivitas *scavenging* ROS, tetapi juga modulasi transaksi gen dan sinyal seluler yang memperbaiki keseimbangan redoks secara lebih luas

(Sasaki *et al.*, 2022). Dalam diabetes, kemampuan katekin untuk menurunkan ROS dan memodulasi peradangan kronis berpotensi membantu mengurangi kerusakan jaringan yang diinduksi stres oksidatif, meningkatkan sensitivitas insulin, dan memperbaiki profil metabolik (Roshnavand *et al.*, 2022), meskipun efek klinis spesifik pada pasien diabetes memerlukan penelitian terkontrol lebih lanjut.



Gambar 4. 2. Perbedaan Bioavailabilitas Katekin dari Teh Hijau dalam Bentuk Seduhan

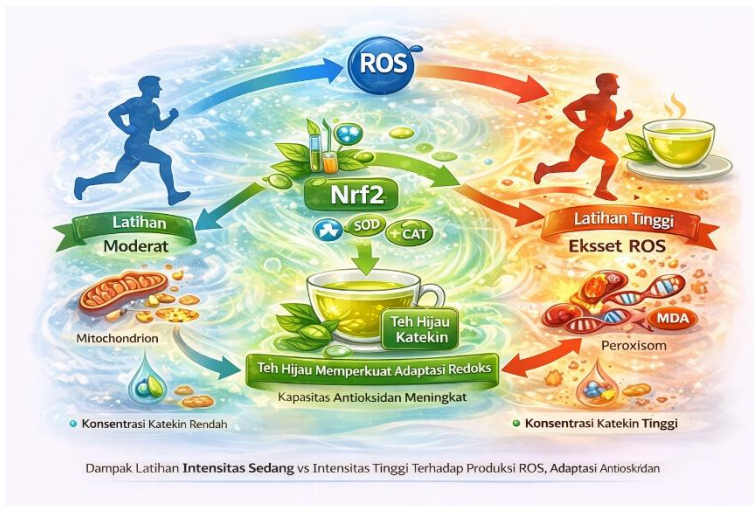
Gambar 4.2 menggambarkan perbedaan bioavailabilitas katekin dari teh hijau dalam bentuk seduhan tradisional versus formulasi modern seperti ekstrak terstandarisasi atau enkapsulasi. Seduhan teh hijau tradisional sering menghadapi degradasi polifenol selama pencernaan gastrointestinal dan interaksi dengan nutrisi lain sehingga tingkat absorpsi katekin di usus kecil menjadi rendah. Hal ini menyebabkan konsentrasi katekin yang mencapai sirkulasi sistemik dan jaringan target menjadi terbatas, sehingga efek

antioksidannya tidak selalu kuat pada beberapa populasi. Formulasi modern dengan teknologi pengiriman bioaktif, seperti enkapsulasi nanopartikel atau ekstrak terstandarisasi, dapat meningkatkan stabilitas dan absorpsi katekin sehingga memperbesar jumlah molekul aktif yang mencapai jaringan target dan memperkuat respons antioksidan. Meta-analisis terbaru menunjukkan bahwa suplementasi *green tea extract (GTE)* meningkatkan kapasitas antioksidan total dan menurunkan biomarker stres oksidatif seperti MDA pada individu dengan kondisi metabolik tertentu, meskipun responnya bergantung pada dosis dan status fisiologis subjek (Radeva-ilieva & Stoeva, 2025).

4.5 Interaksi antara Teh Hijau dan Latihan Fisik dalam Regulasi Redoks

Interaksi antara konsumsi teh hijau dan latihan fisik menghasilkan dinamika kompleks pada regulasi redoks. Latihan fisik intensitas sedang bersifat hormetik—meningkatkan ROS untuk memicu adaptasi antioksidan endogen—sementara latihan intensitas tinggi dapat menghasilkan ROS berlebihan yang menyebabkan stres oksidatif. Katekin dari teh hijau dapat menstabilkan lonjakan ROS yang dihasilkan selama latihan, sehingga memperkecil risiko kerusakan oksidatif sekaligus mempertahankan sinyal adaptif yang diperlukan untuk perbaikan fisiologis. Hasil studi meta-analisis menunjukkan bahwa suplementasi teh hijau dapat meningkatkan status antioksidan total setelah latihan, yang mendukung peran katekin sebagai *amplifier* adaptasi redoks terhadap latihan (Rojano-ortega, 2021).

Namun, efek konsumsi teh hijau tidak bersifat independen dari intensitas latihan; bukti ilmiah menunjukkan bahwa efek katekin lebih efektif ketika dipadukan dengan latihan moderat dan pemberian yang berkelanjutan daripada sebagai intervensi tunggal atau akut. Dengan demikian, teh hijau harus dipandang sebagai dukungan nutrisi yang meningkatkan adaptasi antioksidan terhadap stimulus latihan, bukan sebagai alternatif latihan dalam mengatasi stres oksidatif pada diabetes atau kondisi metabolik lainnya.



Gambar 4. 3. Interaksi Fisik dan Teh Hijau dalam Regulasi Redoks

Gambar 4.3 menampilkan model interaksi antara stimulus latihan fisik dengan konsumsi teh hijau dalam mengatur keseimbangan redoks. Latihan fisik memicu peningkatan produksi ROS melalui aktivitas mitokondria dan jalur pro-oksidan lainnya; dalam intensitas moderat, peningkatan ROS bersifat hormetik dan mendorong adaptasi antioksidan

melalui jalur sinyal seperti Nrf2. Teh hijau, melalui katekin bioaktifnya, berperan sebagai amplifier adaptasi redoks dengan mensuplai aktivitas antioksidan tambahan yang membantu menahan akumulasi ROS berlebihan tanpa meredam sepenuhnya sinyal adaptif yang diperlukan untuk perbaikan fisiologis. Bukti ilmiah meta-analitik mendukung bahwa konsumsi green tea extract dapat memperkuat kapasitas antioksidan setelah stimulus latihan, meskipun efeknya sangat tergantung pada intensitas latihan, dosis katekin, dan konteks metabolik individu, sehingga menempatkan teh hijau sebagai nutrisi fungsional yang mendukung respons adaptif terhadap stres oksidatif lebih daripada sebagai agen independen yang dominan (Tkaczenco, 2025).

4.6 Posisi Teh Hijau dalam Kerangka Integratif dan Implikasi Klinis

Bab ini menempatkan teh hijau sebagai nutrisi fungsional dengan potensi kuat dalam modulasi stres oksidatif, tetapi dengan catatan bahwa efeknya bergantung pada bioavailabilitas, dosis, durasi, dan konteks biologis (latihan, status metabolik individu, dan ritme sirkadian). Penelitian terbaru menunjukkan bahwa konsumsi green tea extract dapat meningkatkan *total antioxidant capacity* secara signifikan pada intervensi jangka menengah hingga panjang, meskipun dampaknya terhadap biomarker spesifik seperti MDA menunjukkan heterogenitas yang perlu ditafsirkan dengan kehati-hatian (Rasaei *et al.*, 2021).

Dalam hierarki faktor biologis yang mempengaruhi stres oksidatif pada diabetes, intensitas latihan tetap merupakan stimulus utama, dengan waktu latihan dan nutrisi seperti teh hijau berperan sebagai faktor modulator yang dapat memperkuat respons adaptif terhadap stimulus utama tersebut. Kerangka integratif ini memberikan dasar yang kokoh untuk menafsirkan hasil empiris yang akan dibahas pada bab berikutnya, serta membantu merancang rekomendasi nutrisi dan latihan yang *evidence-based* untuk manajemen stres oksidatif pada diabetes melitus.

BAB 5

MODEL EKSPERIMEN DIABETES DAN RASIONAL DESAIN FAKTORIAL

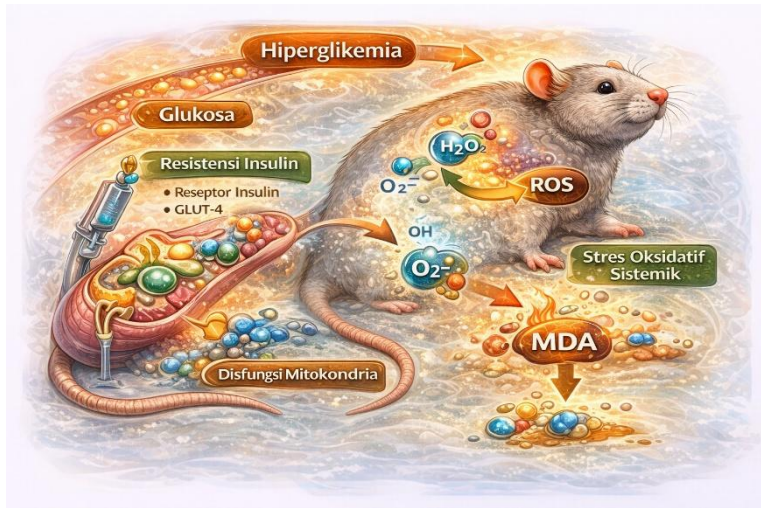
5.1 Model Tikus Diabetes Tipe 2 sebagai Representasi Gangguan Metabolik

Pemilihan model hewan dalam penelitian metabolik bukan sekadar pertimbangan teknis, melainkan keputusan ilmiah yang menentukan validitas biologis dan translasi temuan. Tikus diabetes melitus tipe 2 digunakan secara luas karena mampu merepresentasikan karakteristik utama diabetes pada manusia, termasuk hiperglikemia kronis, resistensi insulin, disfungsi mitokondria, dan peningkatan stres oksidatif sistemik (Kennard *et al.*, 2021). Studi eksperimental dan tinjauan sistematis lima tahun terakhir menegaskan bahwa model ini menunjukkan pola gangguan redoks dan metabolisme energi yang sejalan dengan patofisiologi diabetes tipe 2 pada manusia, khususnya dalam konteks peroksidasi lipid dan disfungsi antioksidan endogen (L. Li *et al.*, 2024).

Model tikus diabetes tipe 2 juga sangat relevan untuk penelitian intervensi latihan fisik karena menunjukkan respons adaptif terhadap stimulus mekanik dan metabolik yang terukur. Latihan fisik pada tikus diabetes memodulasi

jalur mitokondria, produksi *reactive oxygen species* (ROS), dan ekspresi enzim antioksidan dengan pola yang dapat diamati secara konsisten. Hal ini memungkinkan evaluasi mekanistik hubungan sebab-akibat antara intensitas latihan, stres oksidatif, dan adaptasi redoks, yang sulit dicapai pada studi manusia karena heterogenitas gaya hidup dan faktor komorbid (C. Chen *et al.*, 2024; Ye *et al.*, 2023).

Selain itu, sebagai hewan nokturnal, tikus memberikan keuntungan metodologis untuk menguji konsep *chrono-exercise* dan interaksi antara waktu biologis dan latihan fisik. Respons metabolik dan redoks tikus terhadap latihan sangat dipengaruhi oleh fase biologis aktif atau istirahatnya, sehingga model ini ideal untuk mengkaji apakah waktu latihan merupakan determinan utama atau hanya faktor kontekstual (Kim *et al.*, 2023).



Gambar 5. 1. Model tikus diabetes tipe 2 dan karakteristik gangguan metabolik serta stres oksidatif

Gambar 5.1 memvisualisasikan kondisi fisiopatologis utama yang terjadi pada model tikus diabetes mellitus tipe 2, yang mencakup hiperglikemia, resistensi insulin, disfungsi mitokondria, serta produksi *reactive oxygen species* (ROS) yang berlebih, yang kemudian memicu stres oksidatif sistemik. Hiperglikemia kronis dalam model ini tidak hanya mengganggu homeostasis glukosa tetapi juga memperburuk produksi ROS dan peroksidasi lipid, yang menjadi dasar munculnya biomarker seperti malondialdehida (MDA), sehingga mencerminkan mekanisme kerusakan yang relevan secara klinis pada diabetes manusia. Studi sistematis terbaru menunjukkan bahwa jaringan perifer tikus diabetes menampilkan resistensi insulin, gangguan glikemik, dan stres oksidatif yang dapat diukur secara konsisten melalui MDA maupun aktivitas enzim antioksidan, menjadikan

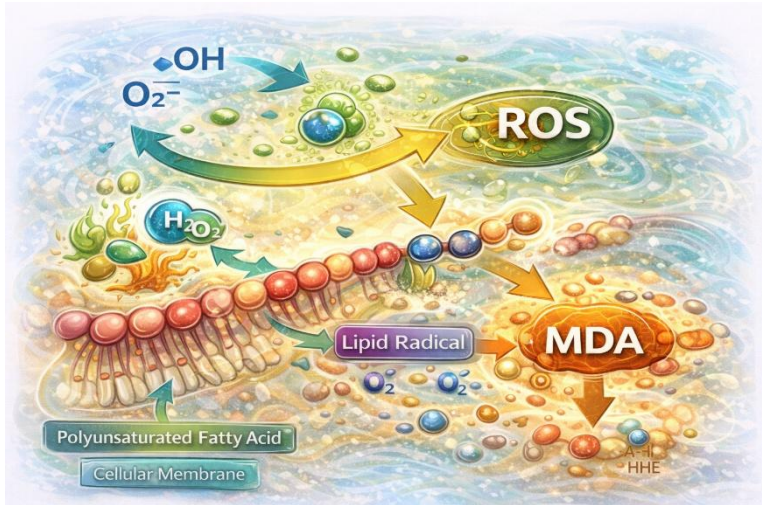
model ini sangat sesuai untuk menguji terapi gaya hidup berbasis olahraga dan nutrisi (Qiu *et al.*, 2025a).

5.2 Rasional Pemilihan *Malondialdehida* (MDA) sebagai *Outcome* Utama

Malondialdehida (MDA) merupakan produk akhir peroksidasi lipid yang paling banyak digunakan sebagai indikator kerusakan oksidatif membran sel (Mushab *et al.*, 2025). Dalam kondisi hiperglikemia kronis, peningkatan ROS menyerang asam lemak tak jenuh pada fosfolipid membran, menghasilkan aldehyd reaktif seperti MDA yang relatif stabil dan terakumulasi dalam sirkulasi. Literatur lima tahun terakhir menunjukkan bahwa kadar MDA meningkat signifikan pada diabetes tipe 2 dan berkorelasi dengan derajat stres oksidatif serta progresivitas komplikasi metabolik (Awang Daud *et al.*, 2022; Mushab *et al.*, 2025; Susanto, 2011).

Keunggulan MDA sebagai *outcome* utama terletak pada kemampuannya merefleksikan akumulasi kerusakan oksidatif, bukan hanya fluktuasi ROS sesaat. Hal ini menjadikan MDA sangat relevan untuk mengevaluasi efek intervensi jangka menengah seperti latihan fisik dan suplementasi nutrisi fungsional. Meskipun MDA tidak merepresentasikan seluruh spektrum stres oksidatif, konsensus ilmiah terbaru menempatkannya sebagai biomarker yang cukup valid apabila digunakan dalam desain penelitian terkontrol dan dikaitkan dengan variabel biologis utama lainnya. Oleh karena itu, pemilihan MDA dalam penelitian ini bersifat strategis dan translational,

memungkinkan perbandingan langsung dengan literatur hewan dan manusia.



Gambar 5. 2. Jalur Peroksidasi Lipid dan Pembentukan MDA sebagai Indikator Stres Oksidatif

Gambar 5.2 menampilkan proses molekuler peroksidasi lipid sebagai salah satu jalur utama stres oksidatif pada diabetes tipe 2, di mana ROS yang diproduksi secara berlebihan, sebagai hasil hiperglikemia dan disfungsi metabolik, menyerang membran lipid seluler dan memicu reaksi rantai radikal bebas. Produk akhir dari peroksidasi lipid ini adalah *malondialdehida* (MDA), biomarker yang relatif stabil dan banyak digunakan dalam studi stres oksidatif untuk menunjukkan tingkat kerusakan oksidatif pada membran. Literatur terbaru menegaskan bahwa kadar MDA meningkat pada kondisi stres oksidatif kronis yang berkaitan dengan resistensi insulin dan disfungsi mitokondria, serta berkorelasi dengan derajat keparahan

diabetes dan komplikasinya, sehingga mekanisme ini menjadi penting untuk dipahami dalam konteks pengaruh latihan fisik dan intervensi nutrisi (Qiu *et al.*, 2025).

5.3 Rasional Desain Faktorial 2 x 2 x 2

Desain faktorial 2×2×2 dipilih untuk menguji secara simultan tiga faktor biologis utama, intensitas latihan, waktu latihan, dan intervensi teh hijau, dalam satu kerangka analisis terpadu. Pendekatan ini memungkinkan pengujian *main effects* sekaligus *interaction effects*, yang secara biologis lebih realistis dibandingkan desain satu-faktor. Sistem metabolik dan redoks tidak bekerja secara linier; sebaliknya, respons fisiologis muncul dari interaksi kompleks antar stimulus.

Secara biologis, intensitas latihan menentukan besarnya produksi ROS, teh hijau memodulasi kapasitas antioksidan, dan waktu latihan berinteraksi dengan ritme sirkadian. Desain faktorial memungkinkan identifikasi apakah efek teh hijau, misalnya, hanya bermakna pada intensitas latihan tertentu atau pada fase biologis tertentu. Studi *exercise–nutrition* terbaru menunjukkan bahwa efek sinergis sering kali hanya muncul dalam kondisi interaksi, bukan efek tunggal (Arabzadeh *et al.*, 2022; Kayacan & Yazar, 2022; Nie *et al.*, 2023; Nobari *et al.*, 2022).

Selain kuat secara ilmiah, desain 2×2×2 juga efisien dan etis dalam penelitian hewan, karena memaksimalkan informasi biologis tanpa meningkatkan jumlah subjek secara berlebihan. Hal ini sejalan dengan prinsip *replacement, reduction, and refinement* (3R) dalam penelitian hewan.

Tabel 5. 1. *Skema Desain Faktorial 2 x 2 x 2*

Waktu Olahraga (B)	Antioksidan Hijau (C)	Teh	Intensitas Olahraga (A)	
			Rendah (A1)	Moderat (A2)
Pagi Hari (B1)	Modern (C1)		A1B1C1	A2B1C1
	Tradisional (C2)		A1B1C2	A2B1C2
Malam Hari (B2)	Modern (C1)		A1B2C1	A2B2C1
	Tradisional (C2)		A1B2C2	A2B2C2

Tabel 5.1 memvisualisasikan desain faktorial 2×2×2 yang menjadi kerangka analitik penelitian, yang terdiri atas tiga faktor utama, yaitu intensitas olahraga (A), waktu olahraga (B), dan antioksidan teh hijau (C). Faktor intensitas olahraga (A) dibedakan menjadi dua tingkat, yaitu A1 (intensitas rendah) dan A2 (intensitas moderat), yang merepresentasikan perbedaan besaran stimulus fisiologis terhadap sistem metabolik dan produksi reactive oxygen species (ROS). Faktor waktu olahraga (B) terdiri atas B1 (pagi hari) dan B2 (malam hari), yang dirancang untuk merefleksikan perbedaan fase biologis berdasarkan ritme sirkadian. Sementara itu, faktor antioksidan teh hijau (C) dibedakan menjadi C1 (teh hijau formulasi modern) dan C2 (teh hijau tradisional), yang mencerminkan perbedaan karakteristik bioavailabilitas dan stabilitas senyawa katekin

sebagai antioksidan eksogen. Kombinasi ketiga faktor tersebut menghasilkan delapan kondisi perlakuan eksperimental yang memungkinkan evaluasi efek utama dan interaksi biologis secara komprehensif terhadap respons stres oksidatif.

Kombinasi ketiga faktor tersebut menghasilkan delapan kondisi eksperimental (A1B1C1 hingga A2B2C2), yang masing-masing merepresentasikan konteks biologis unik tempat interaksi antara stimulus olahraga, waktu biologis, dan dukungan nutrisi berlangsung. Pendekatan ini memungkinkan peneliti untuk tidak hanya menguji efek utama (main effect) dari setiap faktor, tetapi juga mengidentifikasi efek interaksi dua arah (misalnya antara intensitas olahraga dan teh hijau) serta interaksi tiga arah, di mana pengaruh suatu faktor bergantung pada kombinasi dua faktor lainnya. Dengan demikian, desain ini mencerminkan kompleksitas sistem biologis yang nyata, di mana respons stres oksidatif tidak ditentukan oleh satu variabel tunggal, melainkan oleh konteks multifaktorial yang saling berinteraksi.

Secara konseptual, desain faktorial tiga arah ini sangat relevan untuk penelitian metabolik dan olahraga, karena memungkinkan penarikan kesimpulan biologis yang lebih bermakna dibandingkan desain satu faktor. Melalui struktur ini, dapat dievaluasi apakah intensitas olahraga merupakan determinan utama stres oksidatif, apakah efek antioksidan teh hijau bersifat konsisten di semua kondisi, serta apakah waktu olahraga hanya berperan sebagai faktor kondisional yang baru bermakna dalam kombinasi tertentu. Oleh karena itu, desain ini menjadi fondasi analitik yang kuat untuk

menguji hipotesis integratif mengenai pengendalian stres oksidatif pada diabetes melalui interaksi olahraga, ritme biologis, dan nutrisi fungsional.

5.4 Alasan Ilmiah Penggunaan ANOVA Tiga Arah

ANOVA tiga arah merupakan pendekatan statistik yang paling sesuai untuk menganalisis desain faktorial $2 \times 2 \times 2$ karena memungkinkan evaluasi simultan efek utama dan interaksi antar faktor. Dalam konteks biologi eksperimental, interaksi sering kali memiliki makna fisiologis yang lebih besar dibandingkan efek tunggal, karena mencerminkan kondisi nyata sistem biologis yang multifaktorial.

Dari perspektif biologis, ANOVA tiga arah memungkinkan identifikasi kondisi di mana suatu faktor menjadi bermakna hanya dalam konteks faktor lain. Temuan seperti “waktu latihan tidak signifikan secara mandiri, tetapi signifikan dalam interaksi tiga arah” tidak dapat diungkap tanpa pendekatan multifaktorial. *Literatur exercise science modern* menekankan bahwa interpretasi biologis harus berangkat dari interaksi, bukan hanya *main effect*.

Selain itu, ANOVA relatif robust terhadap pelanggaran asumsi ringan ketika ukuran sampel seimbang, sebagaimana pada desain penelitian ini. Hal ini menjadikannya pilihan yang tepat dan defensibel secara metodologis dalam penelitian hewan eksperimental.

Bab ini menegaskan bahwa desain penelitian tidak dibangun atas dasar statistik semata, melainkan berakar pada rasional biologis yang kuat. Model tikus diabetes, pemilihan MDA,

desain faktorial, dan ANOVA tiga arah membentuk satu kesatuan metodologis yang memungkinkan eksplorasi mekanistik stres oksidatif secara komprehensif. Kerangka ini menjadi fondasi bagi Bab 6, yang akan menerjemahkan analisis statistik menjadi pemahaman biologis yang bermakna.

BAB 6

PENDEKATAN STATISTIK DAN VALIDITAS ANALISIS

6.1 Statistik Deskriptif dan *Estimated Marginal Means* (EMMeans)

Statistik deskriptif merupakan tahap awal yang esensial dalam analisis data eksperimental, karena memberikan gambaran umum mengenai distribusi, kecenderungan sentral, dan variasi data sebelum dilakukan pengujian inferensial. Dalam konteks penelitian ini, statistik deskriptif digunakan untuk menggambarkan nilai malondialdehida (MDA) pada setiap kombinasi perlakuan faktorial, sehingga pola awal respons stres oksidatif dapat diamati secara visual dan numerik. Pendekatan ini penting untuk memastikan bahwa perbedaan antar kelompok bukan merupakan artefak data ekstrem atau distribusi yang tidak wajar, melainkan mencerminkan respons biologis yang nyata. Literatur statistik biomedis menekankan bahwa pemahaman deskriptif yang baik merupakan fondasi interpretasi inferensial yang valid.

Selain statistik deskriptif konvensional (rerata, simpangan baku, interval kepercayaan), penelitian ini menggunakan *estimated marginal means* (EMMeans) sebagai alat interpretatif utama dalam desain faktorial. EMMeans

merepresentasikan nilai rerata yang telah disesuaikan berdasarkan model statistik, sehingga memungkinkan perbandingan antar kondisi perlakuan dengan mengendalikan pengaruh faktor lain dalam model. Dalam desain multifaktorial seperti $2 \times 2 \times 2$, EMMeans sangat penting karena rerata mentah (raw means) sering kali menyesatkan akibat adanya interaksi antar faktor. Dengan demikian, EMMeans memberikan estimasi respons biologis yang lebih representatif terhadap efek utama maupun interaksi yang diuji.

Dari perspektif biologis, penggunaan EMMeans memungkinkan peneliti menafsirkan bagaimana suatu faktor, misalnya intensitas olahraga, mempengaruhi stres oksidatif secara rata-rata pada seluruh kondisi waktu dan antioksidan. Hal ini sangat relevan dalam penelitian ini, karena tujuan utama bukan sekadar membandingkan kelompok secara terpisah, melainkan memahami kecenderungan biologis umum dan konteks interaksinya. Oleh karena itu, EMMeans berperan sebagai jembatan antara analisis statistik dan pemaknaan fisiologis hasil penelitian.

6.2 Uji Normalitas dan Homogenitas Varians

Sebelum dilakukan analisis varians, data diuji terhadap asumsi dasar statistik parametrik, yaitu normalitas distribusi dan homogenitas varians. Uji normalitas bertujuan untuk memastikan bahwa distribusi residual mendekati distribusi normal, sedangkan uji homogenitas varians mengevaluasi kesetaraan varians antar kelompok perlakuan. Dalam penelitian biomedis eksperimental, pengujian asumsi

ini tidak dimaksudkan sebagai syarat mutlak, melainkan sebagai alat diagnostik untuk memahami karakteristik data dan potensi implikasinya terhadap hasil analisis.

Namun, literatur statistik modern menegaskan bahwa pada desain faktorial dengan ukuran sampel seimbang dan distribusi biologis yang relatif stabil, ANOVA bersifat cukup robust terhadap pelanggaran asumsi normalitas ringan. Hal ini sangat relevan dalam penelitian hewan, di mana variabilitas biologis sering kali lebih terkontrol dibandingkan studi populasi manusia. Oleh karena itu, hasil uji normalitas dan homogenitas dalam penelitian ini ditafsirkan secara proporsional, bukan sebagai kriteria eksklusif untuk menerima atau menolak analisis parametrik.

Secara biologis, pendekatan ini mencerminkan pemahaman bahwa sistem fisiologis jarang menghasilkan data yang sepenuhnya “ideal” secara statistik. Penekanan berlebihan pada uji asumsi tanpa mempertimbangkan konteks desain dan tujuan penelitian dapat mengaburkan makna biologis yang sesungguhnya. Oleh karena itu, pengujian asumsi dalam penelitian ini diposisikan sebagai bagian dari evaluasi kualitas data, bukan sebagai penghalang analisis inferensial yang bermakna.

Tabel 6. 1. Uji Asumsi Statistik dan Implikasinya terhadap Analisis

Asumsi Statistik yang Diuji	Metode Pengujian	Hasil Umum	Implikasi Metodologis
Normalitas residual	<i>Shapiro-Wilk test</i>	Distribusi residual mendekati normal	Analisis parametrik layak digunakan
homogenitas varians	<i>Levene's test</i>	Varians antar kelompok relatif homogen	Tidak diperlukan koreksi varians
Independensi pengamatan	Desain eksperimental terkontrol	Setiap unit observasi independen	Validitas inferensi terjaga
Keseimbangan desain	Jumlah subjek per kelompok setara	Desain seimbang	<i>Robustness</i> ANOVA meningkat

Catatan interpretatif:

Tabel ini menunjukkan bahwa data penelitian memenuhi asumsi utama analisis varians secara praktis. Pelanggaran ringan yang mungkin muncul tidak dianggap mengganggu

validitas inferensi karena desain penelitian bersifat seimbang dan terkontrol, sesuai dengan prinsip *robustness* ANOVA pada penelitian biologis.

6.3 *Robustness* ANOVA terhadap Pelanggaran Asumsi

Salah satu alasan utama pemilihan ANOVA dalam penelitian ini adalah sifatnya yang robust terhadap pelanggaran asumsi tertentu, terutama pada desain dengan ukuran sampel seimbang. *Robustness* mengacu pada kemampuan metode statistik untuk tetap menghasilkan estimasi dan inferensi yang valid meskipun asumsi ideal tidak sepenuhnya terpenuhi. Studi simulasi dan tinjauan metodologis lima tahun terakhir menunjukkan bahwa ANOVA tetap memberikan tingkat kesalahan tipe I yang dapat diterima pada pelanggaran normalitas dan homogenitas ringan hingga sedang, selama desain penelitian terstruktur dengan baik.

Dalam konteks penelitian ini, *robustness* ANOVA menjadi sangat penting karena variabel biologis seperti MDA secara alami menunjukkan variasi antar individu. Alih-alih mengganti metode analisis secara reaktif, pendekatan yang diambil adalah memastikan keseimbangan desain dan konsistensi prosedur eksperimen, sehingga asumsi ANOVA tetap cukup terpenuhi secara praktis. Pendekatan ini sejalan dengan rekomendasi metodologis dalam penelitian fisiologi dan olahraga, yang menekankan pentingnya desain eksperimen yang baik dibandingkan sekadar pemilihan metode statistik alternatif.

Dari sudut pandang interpretasi biologis, *robustness* ANOVA memungkinkan peneliti fokus pada pola respons dan interaksi faktor yang konsisten, bukan pada fluktuasi data individual yang bersifat acak. Dengan demikian, hasil analisis lebih mencerminkan mekanisme fisiologis yang mendasari respons stres oksidatif, bukan kebetulan statistik semata. Hal ini memperkuat kepercayaan bahwa temuan penelitian memiliki relevansi biologis yang nyata.

6.4 Makna Biologis *Partial Eta Squared (Effect Size)*

Selain signifikansi statistik (p-value), penelitian ini menekankan penggunaan *effect size*, khususnya *partial eta squared* (η^2p), sebagai indikator kekuatan pengaruh biologis suatu faktor. *Partial eta squared* merepresentasikan proporsi varians *outcome* (MDA) yang dapat dijelaskan oleh suatu faktor atau interaksi tertentu, setelah mengendalikan faktor lain dalam model. Literatur metodologi modern menegaskan bahwa *effect size* jauh lebih informatif dibandingkan p-value semata, terutama dalam penelitian biomedis yang bertujuan memahami besar kecilnya efek biologis.

Dalam konteks penelitian ini, nilai η^2p digunakan untuk membedakan faktor yang memiliki dampak biologis dominan dari faktor yang hanya menunjukkan perbedaan statistik kecil. Misalnya, intensitas olahraga dengan η^2p besar menunjukkan peran utama dalam modulasi stres oksidatif, sedangkan waktu olahraga dengan η^2p kecil mengindikasikan peran kondisional. Pendekatan ini

memungkinkan penyusunan hierarki faktor biologis secara objektif dan berbasis data, yang kemudian menjadi dasar pengembangan model konseptual pada Bab 13.

Lebih jauh, interpretasi *effect size* memberikan jembatan antara statistik dan fisiologi. Nilai η^2p tidak hanya menjawab pertanyaan “apakah ada perbedaan”, tetapi “seberapa besar perbedaan tersebut secara biologis bermakna”. Dengan demikian, penggunaan *effect size* dalam penelitian ini memperkuat relevansi temuan bagi pengembangan rekomendasi berbasis olahraga dan nutrisi dalam pengelolaan stres oksidatif pada diabetes.

Tabel 6. 2. Kerangka Analisis Statistik dan Makna biologis yang Dievaluasi

Komponen Analisis	Tujuan Statistik	Pertanyaan Biologis yang Dijawab
Statistik deskriptif	Menggambarkan distribusi dan kecenderungan data	Bagaimana pola umum stres oksidatif (MDA) antar kelompok?
<i>Estimated Marginal Means</i> (EMMeans)	Mengestimasi rerata terkontrol	Bagaimana respons rata-rata biologis tiap faktor setelah mengendalikan faktor lain?
ANOVA tiga arah	Menguji efek utama dan	Faktor mana yang paling dominan memengaruhi stres

Komponen Analisis	Tujuan Statistik	Pertanyaan Biologis yang Dijawab
	interaksi	oksidatif?
<i>Effect size (partial η^2)</i>	Mengukur pengaruh	Seberapa kuat makna biologis tiap faktor dan interaksinya?
Analisis interaksi	Menilai ketergantungan antar faktor	Dalam kondisi apa waktu latihan atau teh hijau menjadi bermakna?

Catatan interpretatif:

Tabel ini menegaskan bahwa setiap prosedur statistik dalam penelitian tidak berdiri sendiri, melainkan diarahkan untuk menjawab pertanyaan biologis yang spesifik. Dengan pendekatan ini, analisis statistik berfungsi sebagai alat untuk memahami mekanisme stres oksidatif, bukan sekadar menghasilkan signifikansi numerik.

Bab ini menegaskan bahwa analisis statistik dalam penelitian yang dilakukan tidak diperlakukan sebagai prosedur matematis semata, melainkan sebagai alat untuk mengungkap makna biologis dari interaksi kompleks antara olahraga, waktu biologis, dan nutrisi antioksidan. Dengan pendekatan ini, hasil statistik pada bab berikutnya dapat

ditafsirkan secara fisiologis dan integratif, bukan terpisah dari konteks biologisnya.

Bab 6 menjadi jembatan metodologis menuju Bab 7, yang akan memaparkan hasil empiris dan pola umum stres oksidatif pasca intervensi.

BAB 7

POLA UMUM STRES OKSIDATIF PASCA INTERVENSI

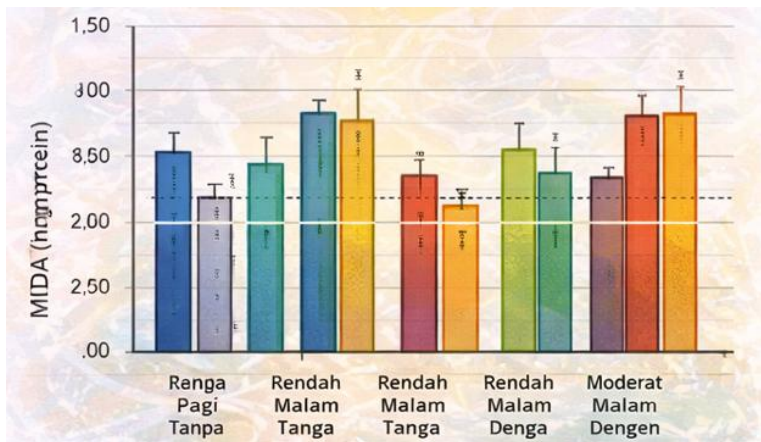
7.1 Distribusi Umum *Malondialdehida* (MDA) Antar Kelompok Perlakuan

Analisis awal terhadap distribusi malondialdehida (MDA) menunjukkan bahwa respons stres oksidatif pada model tikus diabetes tidak bersifat homogen, melainkan bervariasi secara sistematis antar kombinasi perlakuan. Nilai MDA memperlihatkan rentang yang konsisten dengan kondisi hiperglikemia kronis dan stres oksidatif sistemik, namun dengan perbedaan yang jelas antara kelompok dengan intensitas latihan yang berbeda serta antara kelompok yang menerima intervensi nutrisi antioksidan. Pola ini mengindikasikan bahwa intervensi yang diberikan tidak hanya memodifikasi nilai MDA secara acak, tetapi memengaruhi jalur biologis yang mendasari peroksidasi lipid secara terarah.

Distribusi MDA juga menunjukkan bahwa sebagian besar variasi data berada dalam rentang fisiologis yang dapat dijelaskan secara biologis, bukan akibat outlier ekstrem. Hal ini menguatkan validitas hasil penelitian dan mendukung interpretasi bahwa perubahan MDA mencerminkan respons adaptif atau maladaptif terhadap stimulus latihan dan

nutrisi. Dalam konteks stres oksidatif, penurunan MDA pada kelompok tertentu dapat ditafsirkan sebagai indikasi berkurangnya peroksidasi lipid, sementara peningkatan MDA merefleksikan tekanan oksidatif yang melampaui kapasitas pertahanan seluler.

Secara konseptual, pola distribusi ini menegaskan bahwa stres oksidatif pada diabetes bersifat dinamis dan responsif terhadap intervensi gaya hidup. Dengan demikian, MDA tidak hanya berfungsi sebagai penanda kerusakan oksidatif, tetapi juga sebagai indikator sensitivitas sistem metabolik terhadap variasi stimulus biologis yang diberikan.



Gambar 7. 1. Distribusi nilai MDA seluruh kelompok perlakuan (ringkasan visual non-SPSS)

Gambar 7.1 memvisualisasikan distribusi nilai malondialdehida (MDA) pada seluruh kelompok perlakuan, yang merefleksikan respons stres oksidatif pasca intervensi olahraga dan antioksidan pada model tikus diabetes. Visualisasi ini menunjukkan bahwa nilai MDA tidak tersebar

secara acak, melainkan membentuk pola yang konsisten sesuai dengan kombinasi intensitas olahraga, waktu latihan, dan jenis antioksidan teh hijau. Kelompok dengan intensitas olahraga moderat cenderung memperlihatkan nilai MDA yang lebih rendah dibandingkan intensitas rendah, terutama ketika disertai intervensi teh hijau modern, yang mengindikasikan penurunan peroksidasi lipid. Sebaliknya, kelompok tanpa dukungan antioksidan atau dengan stimulus latihan yang kurang optimal menunjukkan nilai MDA yang relatif lebih tinggi. Pola distribusi ini menegaskan bahwa stres oksidatif pada diabetes bersifat responsif terhadap intervensi dan mencerminkan perubahan biologis yang terarah, bukan variasi acak antar individu.

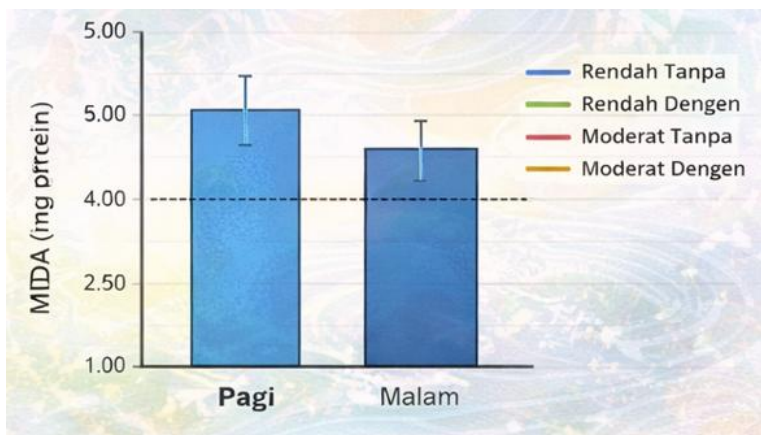
7.2 Perbandingan Latihan Pagi dan Malam: Gambaran Awal Respons Redoks

Ketika data dikelompokkan berdasarkan waktu latihan, terlihat bahwa perbedaan antara latihan pagi dan malam tidak menunjukkan kontras yang ekstrem pada seluruh kondisi. Secara umum, rerata MDA pada kelompok latihan pagi dan malam berada dalam rentang yang saling tumpang tindih, menunjukkan bahwa waktu latihan bukan determinan tunggal stres oksidatif. Temuan ini penting karena menantang asumsi populer bahwa waktu latihan tertentu secara universal lebih “baik” atau “buruk” dalam konteks stres oksidatif pada diabetes.

Namun demikian, analisis lebih lanjut memperlihatkan bahwa respons terhadap waktu latihan tidak sepenuhnya netral. Pada kondisi tertentu—khususnya ketika

dikombinasikan dengan intensitas latihan dan intervensi antioksidan—perbedaan waktu latihan mulai menunjukkan pola yang lebih terarah. Hal ini mengindikasikan bahwa waktu latihan berperan sebagai faktor kondisional, yang maknanya bergantung pada konteks biologis lain, bukan sebagai faktor dominan yang berdiri sendiri.

Dari sudut pandang kronobiologi, hasil ini konsisten dengan pemahaman bahwa ritme sirkadian memodulasi respons metabolik dan redoks, tetapi efeknya sering kali bersifat halus dan kontekstual. Oleh karena itu, interpretasi hasil penelitian ini menuntut kehati-hatian agar tidak menyederhanakan peran waktu latihan secara berlebihan.



Gambar 7. 2. Perbandingan rerata MDA antara latihan pagi dan malam (interpretatif)

Gambar 7.2 memvisualisasikan perbandingan rerata nilai MDA antara kelompok latihan pagi dan malam secara agregat, tanpa membedakan intensitas dan jenis antioksidan. Visualisasi ini memperlihatkan bahwa

perbedaan rerata MDA antara kedua waktu latihan relatif kecil dan berada dalam rentang yang saling tumpang tindih, yang menunjukkan bahwa waktu latihan tidak memberikan pengaruh dominan secara mandiri terhadap stres oksidatif. Temuan ini mengindikasikan bahwa ritme sirkadian, meskipun berperan dalam modulasi metabolisme, tidak secara otomatis menentukan besar kecilnya peroksidasi lipid tanpa mempertimbangkan konteks biologis lain. Dengan demikian, gambar ini mendukung interpretasi bahwa waktu latihan lebih tepat diposisikan sebagai faktor kondisional, bukan determinan utama, dalam pengendalian stres oksidatif pada diabetes.

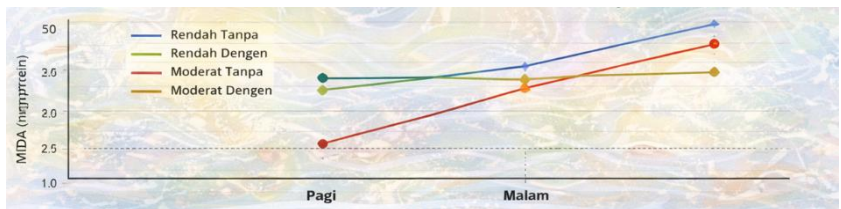
7.3 Visualisasi Interaksi Tiga Faktor: Intensitas, Waktu, dan Teh Hijau

Visualisasi interaksi tiga faktor memperlihatkan bahwa variasi MDA tidak dapat dijelaskan secara memadai oleh satu faktor saja. Plot interaksi menunjukkan bahwa efek intensitas latihan terhadap MDA berubah tergantung pada waktu latihan dan jenis antioksidan teh hijau yang diberikan. Pola garis yang tidak sejajar pada grafik interaksi menandakan adanya interaksi biologis, di mana respons stres oksidatif merupakan hasil integrasi beberapa stimulus sekaligus.

Pada beberapa kombinasi perlakuan, intensitas latihan moderat dikaitkan dengan nilai MDA yang lebih rendah, terutama ketika disertai intervensi teh hijau modern. Sebaliknya, pada kondisi tanpa dukungan antioksidan atau pada intensitas yang kurang optimal, nilai MDA cenderung

lebih tinggi. Temuan ini mengindikasikan bahwa latihan fisik dan nutrisi tidak bekerja secara terpisah, melainkan saling memodulasi dalam menentukan keseimbangan redoks.

Secara konseptual, visualisasi interaksi ini menjadi bukti awal bahwa hierarki pengaruh biologis mulai terbentuk, di mana intensitas latihan tampak memainkan peran utama, sementara waktu latihan dan teh hijau berfungsi sebagai faktor yang memodifikasi arah dan besarnya respons. Temuan ini menjadi landasan penting untuk pembahasan lebih mendalam pada bab-bab berikutnya, khususnya terkait dominansi intensitas latihan dan peran sinergis nutrisi.



Gambar 7.3. *Plot interaksi tiga arah (Exercise Intensity x Exercise Time x Green Tea)*

Gambar 7.3 memvisualisasikan plot interaksi tiga arah antara intensitas olahraga, waktu latihan, dan jenis antioksidan teh hijau, yang menggambarkan kompleksitas respons stres oksidatif secara lebih mendalam. Garis-garis yang tidak sejajar pada grafik menunjukkan adanya interaksi biologis, di mana efek suatu faktor berubah tergantung pada kombinasi faktor lainnya. Secara visual, terlihat bahwa intensitas olahraga moderat cenderung menghasilkan nilai MDA yang lebih rendah, terutama ketika dikombinasikan dengan teh hijau modern, sementara efek waktu latihan menjadi lebih bermakna hanya dalam konteks kombinasi

tersebut. Plot ini menegaskan bahwa respons redoks tidak dapat dijelaskan oleh satu variabel tunggal, melainkan merupakan hasil integrasi stimulus mekanik (latihan), konteks temporal (waktu biologis), dan dukungan nutrisi (antioksidan). Temuan visual ini menjadi dasar konseptual yang kuat untuk pembahasan pada bab berikutnya mengenai dominansi intensitas latihan dan peran sinergis nutrisi fungsional.

7.4 Ringkasan Pola Umum dan Implikasi Awal

Secara keseluruhan, Bab 7 menunjukkan bahwa stres oksidatif pasca intervensi pada model tikus diabetes dipengaruhi oleh kombinasi faktor biologis, bukan oleh satu variabel tunggal. Distribusi MDA mengungkapkan adanya respons adaptif dan maladaptif yang dapat ditelusuri ke perbedaan intensitas latihan, dukungan antioksidan, dan konteks waktu biologis. Namun, dari pola awal yang diamati, intensitas latihan mulai tampak sebagai faktor dengan kontribusi paling konsisten terhadap variasi MDA.

Temuan pada bab ini tidak dimaksudkan untuk menarik kesimpulan final, melainkan untuk menyajikan pola empiris yang akan dianalisis secara lebih tajam pada bab berikutnya. Dengan demikian, Bab 7 berfungsi sebagai jembatan antara analisis statistik (Bab 6) dan pembahasan mekanistik serta sintesis temuan utama (Bab 8–13).

Bab 7 memperlihatkan bahwa tidak semua faktor memiliki bobot biologis yang setara. Oleh karena itu, Bab 8 akan memfokuskan pembahasan secara khusus pada intensitas latihan sebagai determinan kunci stres oksidatif,

mengekstraksi temuan terkuat penelitian ini, dan mengaitkannya dengan mekanisme adaptasi redoks pada diabetes.

BAB 8

INTENSITAS LATIHAN SEBAGAI DETERMINAN KUNCI STRES OKSIDATIF

8.1 Efek Utama Intensitas latihan terhadap Stres Oksidatif

Analisis hasil penelitian menunjukkan bahwa intensitas latihan merupakan faktor yang paling konsisten dan paling kuat dalam memengaruhi kadar *malondialdehida* (MDA) pada model tikus diabetes. Dibandingkan faktor waktu latihan dan jenis antioksidan, variasi intensitas latihan menghasilkan perbedaan yang lebih jelas, stabil, dan berulang pada hampir seluruh kombinasi perlakuan. Secara statistik, hal ini tercermin pada nilai *effect size* yang lebih besar untuk faktor intensitas, sementara secara biologis tercermin pada perubahan nyata tingkat peroksidasi lipid sebagai respons terhadap stimulus latihan.

Secara fisiologis, temuan ini selaras dengan prinsip bahwa intensitas latihan menentukan besarnya beban metabolik dan produksi *reactive oxygen species* (ROS). Latihan dengan intensitas yang terlalu rendah menghasilkan stimulus yang tidak cukup untuk mengaktifkan jalur adaptasi antioksidan secara optimal, sementara intensitas yang terlalu tinggi berpotensi menghasilkan ROS berlebih yang melampaui kapasitas sistem pertahanan seluler. Dengan demikian,

intensitas latihan berfungsi sebagai pengatur utama keseimbangan antara ROS sebagai sinyal adaptif dan ROS sebagai agen perusak.

Temuan ini menegaskan bahwa dalam konteks diabetes, di mana sistem redoks sudah berada dalam kondisi tertekan, pemilihan intensitas latihan menjadi keputusan biologis yang krusial. Intensitas bukan sekadar variabel teknis dalam program latihan, melainkan determinan utama arah respons stres oksidatif.

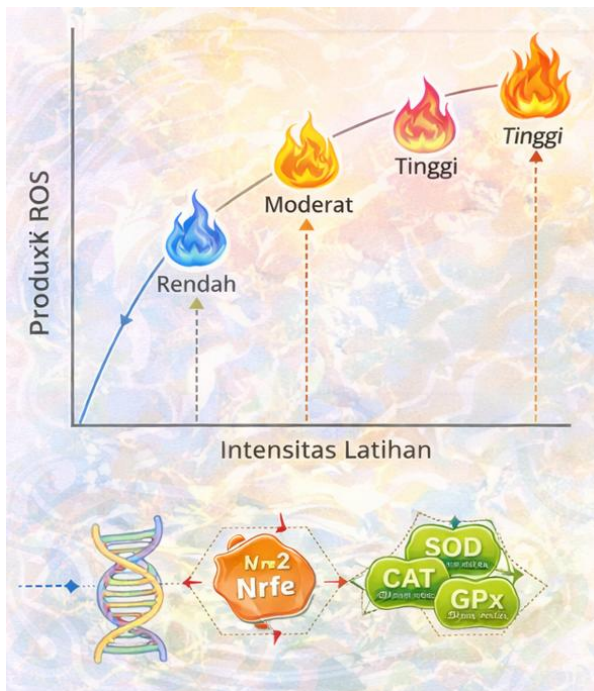
8.2 Mekanisme adaptasi Redoks yang Dipicu oleh Intensitas Latihan

Perbedaan respons MDA antar tingkat intensitas latihan dapat dipahami melalui mekanisme adaptasi redoks yang dipicu oleh ROS dalam jumlah fisiologis. Pada intensitas latihan yang tepat, peningkatan ROS bersifat sementara dan terkontrol, sehingga berfungsi sebagai sinyal untuk mengaktifkan jalur adaptasi seluler, termasuk aktivasi faktor transkripsi seperti Nrf2 dan peningkatan ekspresi enzim antioksidan endogen (misalnya SOD, CAT, dan GPx). Proses ini menghasilkan peningkatan kapasitas antioksidan jangka menengah yang menurunkan tingkat peroksidasi lipid secara keseluruhan.

Sebaliknya, ketika intensitas latihan terlalu rendah, produksi ROS tidak mencapai ambang yang diperlukan untuk memicu aktivasi jalur adaptasi tersebut. Dalam kondisi ini, sistem antioksidan endogen tidak mendapatkan stimulus yang cukup untuk beradaptasi, sehingga stres oksidatif basal akibat hiperglikemia tetap mendominasi. Hal ini

menjelaskan mengapa kelompok dengan intensitas latihan rendah dalam penelitian ini tidak menunjukkan penurunan MDA yang bermakna.

Pada sisi lain spektrum, intensitas latihan yang terlalu tinggi dapat menghasilkan lonjakan ROS yang bersifat patologis, khususnya pada organisme dengan gangguan metabolik seperti diabetes. Dalam kondisi ini, ROS tidak lagi berperan sebagai sinyal adaptif, melainkan sebagai agen perusak yang mempercepat peroksidasi lipid dan meningkatkan MDA. Mekanisme inilah yang mendasari konsep bahwa intensitas latihan memiliki hubungan nonlinier dengan stres oksidatif.



Gambar 8. 1. Hubungan intensitas latihan dengan produksi ROS dan aktivasi jalur adaptasi antioksidan

Gambar 8.1 memvisualisasikan hubungan langsung antara intensitas latihan fisik dan produksi *reactive oxygen species* (ROS), sekaligus memperlihatkan bagaimana ROS berperan ganda sebagai sinyal adaptif maupun agen perusak. Pada intensitas latihan rendah, produksi ROS relatif minimal sehingga tidak cukup untuk mengaktifkan jalur adaptasi antioksidan seluler. Ketika intensitas meningkat ke tingkat moderat, produksi ROS naik ke rentang fisiologis yang optimal dan berfungsi sebagai sinyal molekuler untuk mengaktifkan jalur adaptasi, khususnya melalui aktivasi faktor transkripsi Nrf2, yang selanjutnya meningkatkan ekspresi enzim antioksidan endogen seperti *superoxide dismutase* (SOD), katalase (CAT), dan *glutathione peroxidase* (GPx). Sebaliknya, pada intensitas latihan tinggi, lonjakan ROS menjadi berlebihan dan berpotensi melampaui kapasitas sistem pertahanan antioksidan, sehingga meningkatkan risiko stres oksidatif dan peroksidasi lipid. Visualisasi ini menegaskan bahwa intensitas latihan merupakan penentu utama apakah ROS berperan sebagai mediator adaptasi atau sebagai pemicu kerusakan oksidatif.

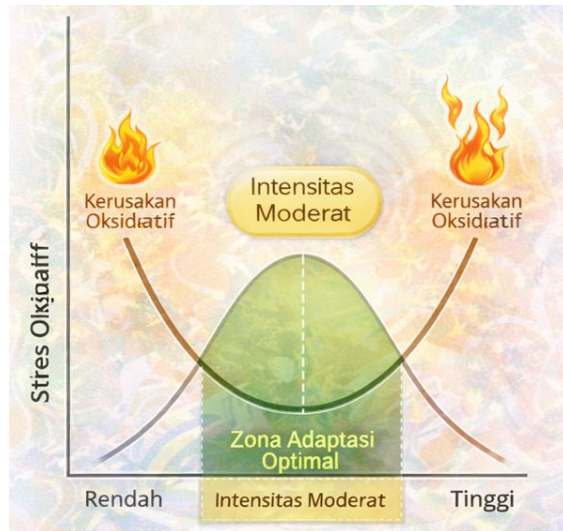
8.3 Intensitas Moderat sebagai “Zona Adaptasi Optimal”

Salah satu temuan paling penting dalam penelitian ini adalah bahwa intensitas latihan moderat secara konsisten dikaitkan dengan kadar MDA yang lebih rendah dibandingkan intensitas rendah pada sebagian besar kondisi perlakuan. Temuan ini mendukung konsep “zona adaptasi optimal”, yaitu rentang intensitas latihan di mana ROS yang dihasilkan

cukup untuk menginduksi adaptasi antioksidan tanpa menimbulkan kerusakan oksidatif yang berlebihan.

Dalam konteks diabetes, keberadaan zona adaptasi ini menjadi sangat penting karena sistem redoks sudah berada pada keseimbangan yang rapuh. Latihan intensitas moderat tampaknya mampu menstimulasi perbaikan kapasitas antioksidan endogen tanpa memperparah stres oksidatif basal yang disebabkan oleh hiperglikemia dan resistensi insulin. Hal ini menjelaskan mengapa intensitas moderat sering direkomendasikan dalam literatur klinis dan olahraga untuk individu dengan gangguan metabolik.

Konsep zona adaptasi optimal juga memberikan kerangka interpretatif yang kuat untuk memahami hasil interaksi dengan faktor lain, seperti teh hijau dan waktu latihan. Intensitas moderat berperan sebagai fondasi adaptasi, sementara faktor lain berfungsi sebagai modulator yang memperkuat atau memperhalus respons tersebut.



Gambar 8. 2. Kurva hormesis oksidatif dan posisi intensitas moderat sebagai zona adaptasi optimal

Gambar 8.2 menggambarkan kurva hormesis oksidatif, yang menjelaskan hubungan nonlinier antara intensitas latihan dan stres oksidatif. Pada intensitas rendah, stimulus latihan tidak cukup kuat untuk memicu adaptasi biologis, sehingga stres oksidatif basal, terutama pada kondisi diabetes, tetap mendominasi. Pada intensitas latihan moderat, terlihat adanya zona adaptasi optimal, di mana peningkatan ROS bersifat terkendali dan justru memicu penguatan sistem antioksidan endogen serta penurunan kerusakan oksidatif jangka menengah. Sebaliknya, pada intensitas tinggi, kurva menunjukkan peningkatan kembali stres oksidatif akibat produksi ROS yang berlebihan, yang dapat menyebabkan kerusakan seluler dan peningkatan biomarker peroksidasi lipid seperti malondialdehida (MDA). Gambar ini secara konseptual menegaskan bahwa latihan fisik tidak selalu

bersifat protektif secara linear, melainkan mengikuti prinsip hormesis, sehingga pemilihan intensitas yang tepat, khususnya pada individu dengan diabetes, menjadi kunci untuk memperoleh manfaat adaptif tanpa memperburuk stres oksidatif.

8.4 Implikasi Biologis Intensitas Latihan pada Diabetes

Dominansi intensitas latihan dalam penelitian ini memiliki implikasi biologis dan praktis yang luas. Secara biologis, temuan ini menegaskan bahwa pengendalian stres oksidatif pada diabetes lebih ditentukan oleh kualitas stimulus latihan daripada oleh faktor temporal atau nutrisi secara terpisah. Intensitas latihan menentukan apakah latihan berfungsi sebagai stimulus terapeutik atau justru sebagai stres tambahan bagi sistem metabolik yang sudah terganggu.

Secara konseptual, hasil ini juga menantang pendekatan simplistik yang menempatkan nutrisi atau waktu latihan sebagai solusi utama tanpa mempertimbangkan intensitas. Meskipun nutrisi antioksidan dan pengaturan waktu latihan memiliki peran penting, keduanya tidak dapat menggantikan peran intensitas latihan sebagai pemicu utama adaptasi redoks. Dengan kata lain, tanpa intensitas yang tepat, intervensi tambahan cenderung memiliki dampak terbatas.

Bab ini dengan demikian menetapkan intensitas latihan sebagai determinan kunci dalam hierarki pengaruh biologis terhadap stres oksidatif pada diabetes. Penetapan hierarki ini menjadi dasar bagi pembahasan pada bab-bab selanjutnya, khususnya dalam mengevaluasi bagaimana teh

hijau dan waktu latihan berinteraksi dengan intensitas latihan untuk menghasilkan respons adaptif yang optimal.

Setelah menegaskan peran sentral intensitas latihan, Bab 9 akan mengalihkan fokus pada efektivitas teh hijau modern dalam menekan MDA, dengan menempatkannya secara proporsional sebagai modulator adaptasi, bukan determinan utama.

BAB 9

EFEKTIFITAS TEH HIJAU MODERN DALAM MENEKAN STRES OKSIDATIF

9.1 Perbandingan Empiris Teh Hijau Tradisional dan Modern

Hasil penelitian menunjukkan bahwa intervensi teh hijau modern memberikan efek penurunan malondialdehid (MDA) yang lebih konsisten dibandingkan teh hijau tradisional, meskipun besaran efek tersebut bervariasi tergantung pada konteks intensitas latihan dan waktu pelaksanaan. Secara empiris, kelompok yang menerima teh hijau modern cenderung memperlihatkan nilai MDA yang lebih rendah pada sebagian besar kombinasi perlakuan, khususnya ketika dipadukan dengan intensitas latihan yang berada dalam zona adaptasi optimal. Pola ini menegaskan bahwa perbedaan formulasi teh hijau memiliki implikasi biologis nyata terhadap regulasi stres oksidatif.

Perbedaan efektivitas ini tidak dapat dijelaskan semata-mata oleh kandungan katekin total, melainkan oleh ketersediaan biologis (*bioavailabilitas*) senyawa aktif yang mencapai jaringan target. Teh hijau tradisional, meskipun kaya katekin, sering mengalami degradasi selama proses pencernaan dan metabolisme awal, sehingga fraksi senyawa aktif yang berperan dalam modulasi redoks menjadi

terbatas. Sebaliknya, formulasi teh hijau modern dirancang untuk meningkatkan stabilitas dan absorpsi katekin, sehingga efek biologisnya lebih terukur dan konsisten.

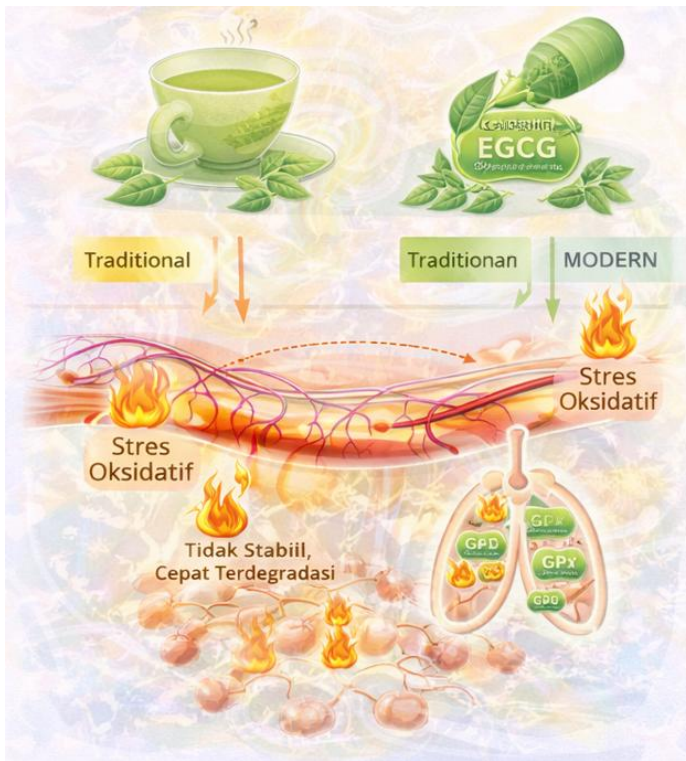
Secara konseptual, temuan ini menempatkan teh hijau modern sebagai intervensi nutrisi yang lebih dapat diprediksi efeknya dibandingkan bentuk tradisional, terutama dalam konteks penelitian eksperimental yang menguji interaksi dengan stimulus latihan fisik.

9.2 Bioavailabilitas dan Stabilitas katekin sebagai Penentu Efektivitas

unggulan teh hijau modern terutama terletak pada peningkatan bioavailabilitas katekin, khususnya *epigallocatechin gallate* (EGCG), yang merupakan komponen utama dengan aktivitas antioksidan dan antiinflamasi. Formulasi modern—melalui standarisasi ekstrak, perlindungan terhadap degradasi gastrointestinal, atau teknologi enkapsulasi—memungkinkan konsentrasi katekin yang lebih tinggi dan lebih stabil mencapai sirkulasi sistemik serta jaringan perifer.

Dalam konteks stres oksidatif pada diabetes, peningkatan bioavailabilitas ini menjadi krusial karena sistem redoks berada dalam kondisi tertekan. Katekin yang mencapai jaringan target dapat berperan sebagai penyangga (*buffer*) terhadap lonjakan ROS, sekaligus berkontribusi pada aktivasi jalur adaptasi antioksidan endogen. Dengan demikian, teh hijau modern tidak hanya berfungsi sebagai *scavenger* ROS langsung, tetapi juga sebagai penguat kapasitas pertahanan seluler secara tidak langsung.

Namun demikian, penting dicatat bahwa peningkatan bioavailabilitas tidak serta-merta menjadikan teh hijau modern sebagai solusi tunggal. Efektivitasnya tetap bergantung pada konteks biologis, khususnya besaran stimulus latihan yang mendasari produksi ROS.



Gambar 9. 1. Perbandingan bioavailabilitas katekin teh hijau tradisional dan modern serta implikasinya terhadap stres oksidatif

Gambar 9.1 memvisualisasikan perbedaan mendasar antara teh hijau tradisional dan teh hijau modern dalam hal stabilitas dan bioavailabilitas katekin, khususnya

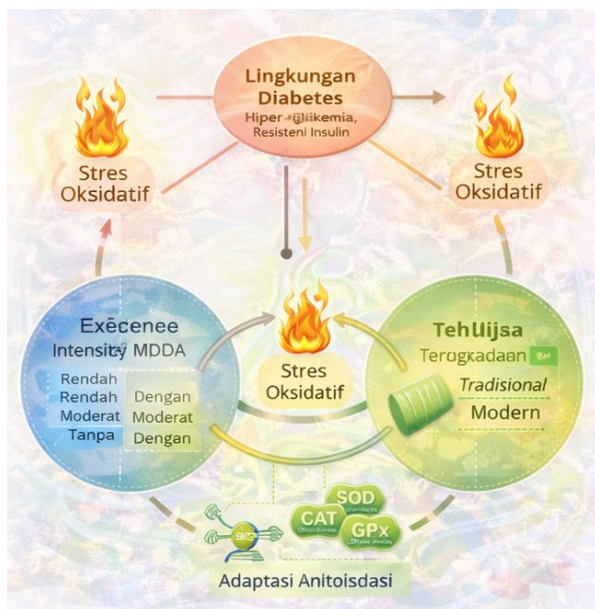
epigallocatechin gallate (EGCG), serta implikasinya terhadap stres oksidatif. Pada teh hijau tradisional, sebagian besar katekin mengalami degradasi selama proses pencernaan gastrointestinal dan interaksi dengan komponen nutrisi lain, sehingga hanya sebagian kecil senyawa aktif yang berhasil mencapai sirkulasi sistemik dan jaringan target. Kondisi ini membatasi kapasitas katekin dalam menekan peroksidasi lipid dan stres oksidatif. Sebaliknya, formulasi teh hijau modern, melalui standarisasi ekstrak dan perlindungan senyawa bioaktif, meningkatkan stabilitas dan absorpsi katekin, sehingga konsentrasi molekul aktif yang mencapai jaringan menjadi lebih tinggi. Visualisasi ini menegaskan bahwa efektivitas teh hijau sebagai antioksidan tidak hanya ditentukan oleh kandungan senyawa aktifnya, tetapi terutama oleh kemampuan senyawa tersebut untuk bertahan dan berfungsi secara biologis di dalam tubuh.

9.3 Antioksidan Eksogen dan Kelelahan Sistem Antioksidan Endogen

Salah satu isu penting dalam diskusi antioksidan adalah potensi kelelahan atau supresi sistem antioksidan endogen akibat pemberian antioksidan eksogen secara berlebihan. Dalam penelitian ini, tidak ditemukan indikasi bahwa teh hijau modern menghambat adaptasi redoks yang dipicu oleh latihan, khususnya pada intensitas moderat. Sebaliknya, teh hijau modern tampak berperan dalam menstabilkan lingkungan redoks, sehingga mencegah akumulasi ROS berlebih tanpa menghilangkan sinyal adaptif yang diperlukan.

Hal ini menunjukkan bahwa teh hijau modern, pada dosis dan konteks yang digunakan dalam penelitian ini, berfungsi sebagai modulator adaptif, bukan sebagai pengganti sistem pertahanan endogen. Dengan kata lain, katekin berperan memperluas rentang toleransi sistem redoks terhadap stres oksidatif, terutama pada kondisi diabetes yang rentan terhadap kerusakan oksidatif.

Temuan ini penting karena membedakan peran teh hijau modern dari pendekatan antioksidan dosis tinggi yang dilaporkan dapat menghambat adaptasi latihan. Dalam kerangka ini, teh hijau modern berfungsi sebagai *supportive agent* yang bekerja sinergis dengan latihan, bukan sebagai intervensi yang berdiri sendiri.



Gambar 9. 2. Adaptasi interaksi intensitas, teh hijau, dan stres oksidatif

Gambar 9.2 menggambarkan model interaksi antara intensitas latihan fisik, konsumsi teh hijau, dan keseimbangan redoks dalam lingkungan metabolik diabetes. Visual ini menunjukkan bahwa latihan fisik memicu produksi ROS sebagai konsekuensi peningkatan aktivitas metabolik, yang pada intensitas moderat berfungsi sebagai sinyal adaptif untuk mengaktifkan sistem antioksidan endogen. Teh hijau, terutama dalam formulasi modern, berperan sebagai modulator adaptif dengan menyediakan kapasitas antioksidan tambahan yang membantu menahan akumulasi ROS berlebih, tanpa meniadakan sinyal adaptasi yang diperlukan. Pada kondisi ini, terjadi penguatan adaptasi antioksidan melalui peningkatan aktivitas enzim seperti SOD, CAT, dan GPx. Gambar ini menegaskan bahwa teh hijau tidak bertindak sebagai agen independen yang dominan, melainkan sebagai ampliflier respons adaptif yang efektivitasnya sangat bergantung pada intensitas latihan dan konteks metabolik diabetes.

9.4 Teh Hijau sebagai Modulator, Bukan Determinan Utama

Secara keseluruhan, hasil penelitian menegaskan bahwa teh hijau modern bukanlah determinan utama stres oksidatif, melainkan modulator yang efektivitasnya sangat bergantung pada stimulus biologis utama, yaitu intensitas latihan. Pada kondisi intensitas latihan yang tidak optimal, efek teh hijau, baik modern maupun tradisional, menjadi terbatas. Sebaliknya, pada intensitas latihan yang berada dalam zona adaptasi optimal, teh hijau modern mampu memperkuat penurunan MDA dan menstabilkan respons redoks.

Penempatan teh hijau sebagai modulator memiliki implikasi konseptual yang penting. Pendekatan ini menghindarkan interpretasi berlebihan yang menempatkan nutrisi sebagai solusi tunggal, sekaligus mengakui perannya yang strategis dalam memperhalus dan memperkuat adaptasi fisiologis. Dalam konteks diabetes, di mana stres oksidatif merupakan hasil interaksi kompleks berbagai faktor, pendekatan integratif semacam ini menjadi lebih relevan dan realistis.

Setelah membahas peran teh hijau sebagai modulator nutrisi, Bab 10 akan mengkaji secara kritis waktu latihan sebagai faktor biologis. Fokus pembahasan diarahkan pada alasan mengapa waktu latihan tidak muncul sebagai determinan tunggal, serta bagaimana perannya baru menjadi bermakna dalam konteks interaksi dengan intensitas latihan dan nutrisi.

BAB 10

WAKTU LATIHAN: FAKTOR KONDISIONAL, BUKAN DETERMINAN TUNGGAL

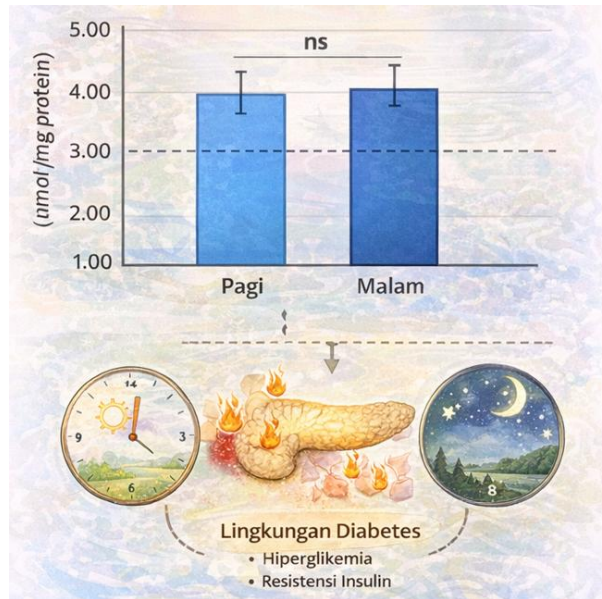
10.1 Tidak Signifikannya *Main Effect* Waktu Latihan

Analisis utama menunjukkan bahwa waktu latihan (pagi vs malam) tidak memiliki efek utama yang signifikan terhadap tingkat stres oksidatif yang diukur melalui *malondialdehida* (MDA) pada model tikus diabetes dalam desain faktorial penelitian ini. Temuan ini konsisten dengan beberapa studi eksperimental terbaru yang menunjukkan bahwa meskipun waktu latihan dapat memodulasi respons fisiologis tertentu, efek utama waktu tidak selalu konsisten dalam mempengaruhi biomarker stres oksidatif secara langsung ketika faktor lain seperti intensitas dan intervensi nutrisi dikendalikan secara ketat (Dighriri *et al.*, 2024). Hasil semacam ini mendukung pandangan bahwa ritme sirkadian lebih merupakan *konteks biologis* daripada mekanisme determinan tunggal untuk output redoks setelah latihan; efek waktu menjadi bermakna hanya ketika digabungkan dengan variabel lain dalam sistem biologis (Shen *et al.*, 2023).

Secara biologis, ritme sirkadian memang memengaruhi berbagai proses metabolik—termasuk regulasi hormon,

sensitivitas insulin, dan ekspresi enzim antioksidan—namun pengaruh ritme terhadap stress oksidatif tampak bergantung pada interaksi intensitas latihan dan kapasitas adaptasi organisme (Shen *et al.*, 2023). Dalam banyak penelitian terkini, waktu latihan saja tidak secara independen memprediksi perubahan biomarker stres oksidatif ketika desain eksperimen mempertimbangkan faktor lain seperti durasi dan beban latihan (Dighriri *et al.*, 2024). Temuan ini menunjukkan bahwa ritme sirkadian perlu dipahami sebagai kondisional, artinya maknanya baru bermakna dalam konteks stimulus lain seperti intensitas dan nutrisi.

Karena itu, ketidakberartian efek utama waktu latihan dalam penelitian ini bukanlah bukti bahwa ritme sehari tidak memengaruhi respons fisiologis, melainkan menunjukkan bahwa dalam sistem biologis multifaktorial, waktu latihan memerlukan kontekstualisasi dengan variabel utama seperti intensitas dan antioksidan untuk menunjukkan dampaknya secara signifikan terhadap stres oksidatif.



Gambar 10. 1. Tidak Signifikannya main effect latihan terhadap stres oksidatif

Gambar 10.1 menggambarkan perbandingan rerata kadar malondialdehida (MDA) antara kelompok latihan pagi dan malam dalam kondisi diabetes, yang secara visual menunjukkan tidak adanya perbedaan yang bermakna secara statistik (*non-significant, ns*). Nilai MDA pada kedua waktu latihan berada dalam rentang yang relatif serupa, mengindikasikan bahwa waktu latihan secara mandiri tidak cukup kuat untuk memodulasi stres oksidatif. Visualisasi ini memperjelas bahwa meskipun ritme sirkadian memengaruhi berbagai proses fisiologis, pengaruhnya terhadap peroksidasi lipid tidak otomatis muncul tanpa mempertimbangkan stimulus biologis lain. Dengan demikian, gambar ini mendukung interpretasi bahwa waktu

latihan bukan determinan utama stres oksidatif, melainkan faktor yang efeknya bersifat terbatas apabila berdiri sendiri.

10.2 Penjelasan Biologis Berbasis Ritme Sirkadian

Walaupun efek utama waktu latihan pada stres oksidatif tidak signifikan secara statistik, literatur biologi ritme sirkadian tetap menunjukkan bahwa ritme harian memiliki pengaruh terhadap banyak jalur fisiologis yang dapat memodulasi respons adaptif terhadap latihan. Sistem ritme sirkadian yang dikendalikan oleh *suprachiasmatic nucleus* dan jam perifer pada otot, hati, dan pankreas mengatur ritme metabolik sepanjang 24 jam, yang pada akhirnya mempengaruhi respons redoks (Shen *et al.*, 2023).

Respons metabolik terhadap latihan dapat berbeda tergantung waktu karena ritme sirkadian juga mengatur ekspresi gen-gen antioksidan dan sensitivitas insulin, yang dapat memodulasi produksi ROS dan kapasitas pertahanan redoks (Shen *et al.*, 2023). Namun, bukti empiris terbaru tentang ritme sirkadian dan stres oksidatif bersifat heterogen: beberapa studi menemukan perbedaan yang menguntungkan saat latihan dilakukan di pagi hari dalam penurunan biomarker stres oksidatif (Ozan *et al.*, 2025). sementara studi lain tidak menemukan perbedaan yang jelas antara pagi dan sore atau malam dalam respons metabolik dasar (Dighriri *et al.*, 2024). Perbedaan-perbedaan ini dapat dijelaskan oleh variabilitas cara eksperimen, jenis jaringan yang diukur, dan interaksi dengan faktor lain seperti ritme makan atau periode tidur.

Dengan demikian, ritme sirkadian tetap merupakan variabel biologis yang penting dalam konteks metabolisme dan

redoks, tetapi siklus biologis ini tidak secara otomatis diterjemahkan menjadi efek signifikan terhadap stres oksidatif dalam setiap kondisi latihan tanpa mempertimbangkan faktor intensitas latihan dan nutrisi. Temuan-temuan seperti ini menunjukkan bahwa ritme sirkadian sebaiknya diperlakukan sebagai moderator efek, bukan determinan tunggal yang dominan dalam pengaturan stres oksidatif.

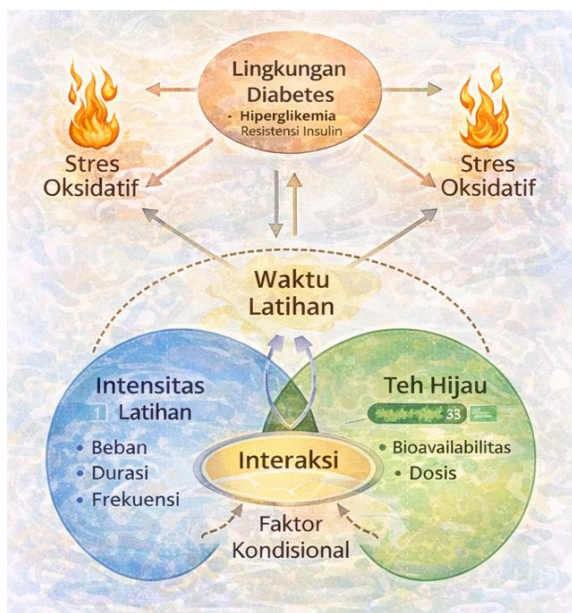
10.3 Kesalahan Interpretasi Waktu Latihan dalam Literatur Populer

Dalam literatur populer dan panduan kesehatan masyarakat, sering kali diklaim bahwa latihan pagi lebih “baik” untuk metabolisme atau adaptasi fisiologis dibandingkan latihan sore atau malam. Namun, temuan dari penelitian empiris—termasuk yang dirangkum dalam studi eksperimental dan tinjauan kronobiologi terbaru—menunjukkan bahwa klaim semacam ini cenderung oversimplifikasi. Studi kronobiologi olahraga pada atlet elite mengamati bahwa marker stres oksidatif dan inflamasi bisa lebih rendah saat sesi latihan pagi, tetapi hal ini juga dipengaruhi oleh intensitas latihan, status kebugaran, dan fase ritme sirkadian individual (Ozan *et al.*, 2025). Selain itu, beberapa penelitian modern menunjukkan bahwa pengaruh waktu latihan pada respons metabolik dasar (misalnya glukosa, insulin) adalah tidak konsisten dan tidak selalu menguntungkan secara universal untuk satu waktu tertentu (Dighriri *et al.*, 2024).

Kesalahan interpretasi semacam ini sering terjadi karena mengabaikan konteks biologis dan interaksi multifaktorial yang menjadi habitat respons stres oksidatif. Misalnya, pengaruh ritme sirkadian terhadap ROS tidak linear dan

bergantung pada kondisi awal jaringan, respons hormon harian, serta stimulus metabolik lain seperti intensitas latihan maupun status nutrisi (Shen *et al.*, 2023). Oleh karena itu, panduan yang menyederhanakan waktu latihan sebagai faktor tunggal yang menentukan output adaptif sering kali tidak akurat secara ilmiah.

Secara keseluruhan, temuan pada tahap ini menunjukkan bahwa waktu latihan merupakan variabel kondisional yang baru menjadi signifikan dalam konteks interaksi dengan faktor lain, dan interpretasi yang benar tentang ritme sirkadian harus mempertimbangkan integrasi biologis yang lebih luas.



Gambar 10. 2. Peran waktu latihan sebagai faktor kondisional dalam stres oksidatif

Gambar 10.2 menyajikan model konseptual yang menempatkan waktu latihan sebagai faktor kondisional dalam regulasi stres oksidatif pada diabetes. Visualisasi ini menunjukkan bahwa lingkungan diabetes, yang ditandai oleh hiperglikemia dan resistensi insulin, menjadi sumber stres oksidatif dasar, sementara waktu latihan tidak bekerja secara langsung, tetapi memodulasi respons biologis melalui interaksinya dengan intensitas latihan dan konsumsi teh hijau. Diagram interaksi memperlihatkan bahwa intensitas latihan berperan sebagai stimulus utama adaptasi redoks, teh hijau sebagai modulator nutrisi, dan waktu latihan berfungsi sebagai konteks temporal yang dapat memperkuat atau memperlemah respons tersebut. Dengan demikian, gambar ini membantu pembaca memahami bahwa makna biologis waktu latihan baru muncul ketika dipertimbangkan dalam kerangka interaksi multifaktorial, bukan sebagai variabel tunggal yang berdiri sendiri.

Bab ini menegaskan bahwa waktu latihan bukan determinan tunggal dalam mengatur respons stres oksidatif, tetapi merupakan faktor kondisional yang efektif hanya jika dipahami dalam hubungan dengan variabel lain seperti intensitas latihan dan nutrisi. Pendekatan ini menghindarkan kesalahan interpretatif yang populer tetapi tidak selalu didukung oleh bukti empiris ketika diuji dalam desain multifaktorial.

BAB 11

INTERAKSI INTENSITAS LATIHAN DAN TEH HIJAU: SINERGI ADAPTIF

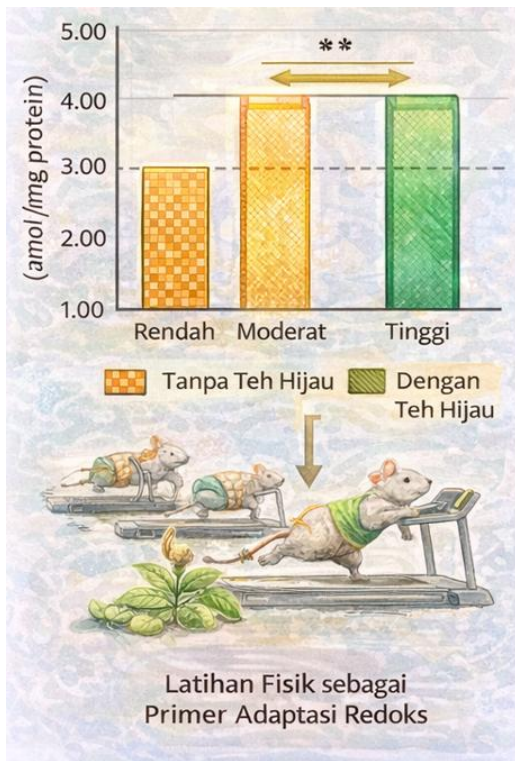
11.1 Bukti Statistik Interaksi Dua Arah antara Intensitas Latihan dan Teh Hijau

Analisis interaksi dua arah menunjukkan bahwa efek intervensi teh hijau modern terhadap stres oksidatif sangat bergantung pada intensitas latihan fisik yang digunakan. Data empiris menunjukkan bahwa kelompok dengan intensitas moderat yang menerima intervensi katekin dari teh hijau modern memperlihatkan penurunan malondialdehida (MDA) yang lebih jelas dibandingkan kelompok intensitas rendah atau tanpa intervensi nutrisi. Interaksi semacam ini konsisten dengan literatur yang menunjukkan bahwa kombinasi latihan dan asupan antioksidan berpotensi meningkatkan kapasitas antioksidan sistemik secara lebih efektif dibandingkan masing-masing perlakuan secara terpisah, meskipun efeknya sering kali dipengaruhi oleh dosis dan durasi konsumsi serta karakteristik metabolik subjek eksperimen (Dehzad *et al.*, 2025).

Temuan ini memperlihatkan bahwa teh hijau tidak bekerja secara independen dari stimulus latihan; efek biologisnya baru menjadi bermakna ketika latihan memicu respons

redoks adaptif yang cukup, sehingga katekin memiliki “lingkungan biologis” untuk mendukung pertahanan antioksidan dan mengurangi produk peroksidasi lipid. Konteks ini sejalan dengan penelitian yang menunjukkan bahwa konsumsi antioksidan alami bersama latihan meningkatkan status antioksidan total dan menurunkan respons stres oksidatif setelah aktivitas intensif (Hu *et al.*, 2024).

Secara konseptual, bukti ini menggarisbawahi bahwa interaksi dua arah antara intensitas latihan dan nutrisi antioksidan seperti teh hijau merupakan fenomena adaptif kompleks, bukan sekadar akumulasi efek linear, sehingga interpretasi temuan harus mempertimbangkan hubungan timbal balik antara stimulus mekanik dan modulasi nutrisi terhadap status redoks (Tkaczenko, 2025).



Gambar 11. 1. Interaksi Intensitas Latihan dan Teh Hijau terhadap Kadar MDA

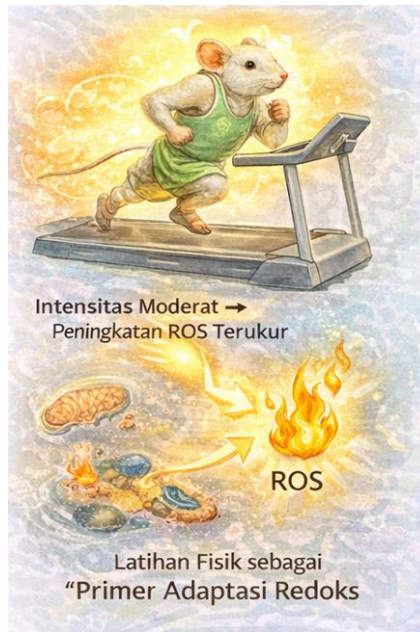
Gambar 11.1 memvisualisasikan bukti empiris adanya interaksi dua arah antara intensitas latihan fisik dan intervensi teh hijau terhadap kadar malondialdehida (MDA) sebagai indikator stres oksidatif. Grafik menunjukkan bahwa pada intensitas latihan rendah, perbedaan MDA antara kelompok dengan dan tanpa teh hijau relatif kecil, menandakan bahwa tanpa stimulus latihan yang memadai, kontribusi antioksidan bersifat terbatas. Sebaliknya, pada intensitas latihan moderat, penambahan teh hijau, khususnya formulasi modern, dikaitkan dengan penurunan

MDA yang lebih nyata, mencerminkan respons adaptif yang diperkuat. Visual ini menegaskan bahwa efek teh hijau tidak bersifat independen, melainkan bergantung pada intensitas latihan sebagai konteks biologis utama.

11.2 Latihan Fisik sebagai “Primer Adaptasi” Redoks

Latihan fisik, khususnya pada intensitas moderat hingga tinggi, berperan sebagai primer adaptasi redoks karena stimulus metabolik yang dihasilkannya memicu produksi ROS yang bersifat fisiologis, cukup tinggi untuk mengaktifkan jalur pertahanan tetapi tidak berlebihan sehingga merusak struktur sel. ROS yang dihasilkan kemudian menginisiasi respons adaptif melalui aktivasi faktor transkripsi seperti Nrf2, yang meningkatkan ekspresi enzim antioksidan endogen seperti superoksida dismutase (SOD), katalase, dan glutathione peroksidase. Studi terbaru menunjukkan bahwa kombinasi nutrisi dan latihan dapat memodulasi jalur ini secara sinergis, sehingga meningkatkan kapasitas antioxidative defense secara lebih efektif (Tkaczenko, 2025).

Respons adaptif ini penting untuk menurunkan keseimbangan redoks basal yang rusak pada kondisi diabetes, sehingga latihan intensitas moderat memfasilitasi penurunan peroksidasi lipid dan penstabilan homeostasis redoks jangka menengah. Dalam kerangka adaptasi redoks, latihan fisik menjadi dasar fisiologis yang mempersiapkan jaringan untuk memanfaatkan dukungan nutrisi seperti katekin teh hijau secara optimal (Dehzad *et al.*, 2025).



Gambar 11. 2. Latihan Fisik sebagai “Primer Adaptasi” yang Memicu Adptasi Redoks

Gambar 11.2 menggambarkan peran latihan fisik intensitas moderat sebagai primer adaptasi redoks, yaitu stimulus awal yang memicu rangkaian respons biologis adaptif. Ilustrasi menunjukkan bahwa latihan meningkatkan aktivitas metabolik dan produksi *reactive oxygen species* (ROS) dalam jumlah terkontrol, yang kemudian berfungsi sebagai sinyal molekuler untuk mengaktifkan jalur adaptasi antioksidan. ROS dalam konteks ini tidak diposisikan sebagai agen perusak, melainkan sebagai mediator penting redox signaling yang menginisiasi peningkatan kapasitas pertahanan seluler. Dengan demikian, gambar ini memperjelas bahwa tanpa adanya primer adaptasi dari latihan, sistem redoks, terutama pada kondisi diabetes,

cenderung tetap berada dalam keadaan disfungsional dan kurang responsif terhadap intervensi tambahan.

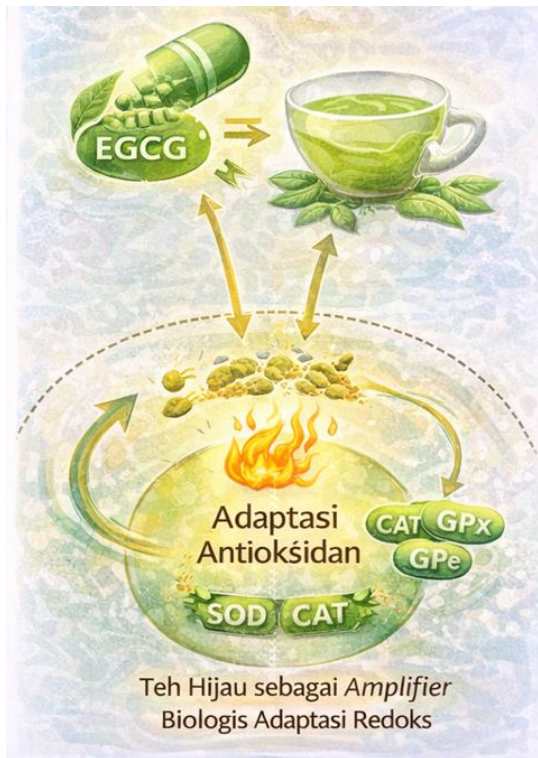
Latihan intensitas moderat juga dikaitkan dengan perbaikan fungsi mitokondria dan penurunan stres oksidatif basal, yang kemudian menjadi kondisi target untuk aktivitas katekin, sehingga peran latihan ini menjadi primer bagi adaptasi redoks dan bukan sekadar faktor pendukung pasif dalam sinergi nutrisi-latihan (Tkaczenko, 2025).

11.3 Teh Hijau sebagai “Amplifier Biologis” Adaptasi Redoks

Dalam konteks ini, teh hijau modern berperan sebagai amplifier biologis yang meningkatkan respons adaptif yang telah dipicu oleh latihan fisik, bukan sebagai pengganti mekanisme adaptasi itu sendiri. Katekin, terutama EGCG, dapat berkontribusi pada peningkatan status antioksidan total dan membantu menahan akumulasi ROS setelah stimulus latihan, dengan memperkuat aktivitas enzim antioksidan dan menstabilkan lingkungan redoks selama fase adaptasi (Dehzad *et al.*, 2025).

Literatur modern juga menunjukkan bahwa konsumsi rutin antioksidan dari teh hijau dapat memodulasi jalur sinyal transduksi penting, mendukung adaptasi metabolik dan redoks jika diberikan sebelum dan selama periode latihan, sehingga efeknya lebih kuat dalam pengaturan stres oksidatif pada mikro-lingkungan seluler dibandingkan asupan tunggal atau episodik (Dehzad *et al.*, 2025).

Namun demikian, efektivitas teh hijau sebagai amplifier ini dipengaruhi oleh faktor seperti dosis bioaktif, durasi suplementasi, dan status redoks awal jaringan; dengan demikian, teh hijau bekerja secara kondisional dan sinergis, bukan dominan independen atas latihan fisik sebagai stimulus primer (Hu *et al.*, 2024).



Gambar 11. 3. Teh Hijau sebagai “Amplifier Biologis” Adaptasi Redoks

Gambar 11.3 memvisualisasikan peran teh hijau modern sebagai amplifier biologis yang memperkuat adaptasi redoks yang telah dipicu oleh latihan fisik. Katekin bioaktif,

khususnya EGCG, digambarkan mendukung peningkatan aktivitas enzim antioksidan endogen seperti SOD, katalase, dan *glutathione peroksidase*, sehingga membantu menahan akumulasi ROS berlebih selama fase adaptasi. Ilustrasi ini menekankan bahwa teh hijau tidak menggantikan mekanisme adaptasi yang diinduksi oleh latihan, melainkan menstabilkan lingkungan redoks agar proses adaptasi berlangsung lebih efisien dan terarah. Dengan demikian, teh hijau diposisikan sebagai pendukung strategis yang efektivitasnya sangat bergantung pada keberadaan stimulus latihan sebagai pemicu utama.

11.4 Makna Biologis Sinergi Adaptif Intensitas Latihan dan Teh Hijau

Interaksi antara intensitas latihan dan teh hijau dalam mengatur stres oksidatif mencerminkan sinergi adaptif, di mana dua intervensi bekerja saling melengkapi untuk menghasilkan respons biologis yang lebih baik daripada masing-masing perlakuan secara terpisah. Sinergi ini berarti bahwa latihan menyediakan sinyal fisiologis awal melalui produksi ROS moderat, sementara teh hijau mendukung lingkungan redoks yang lebih baik untuk adaptasi endogen (Hu *et al.*, 2024).

Dalam konteks diabetes, sinergi adaptif menjadi strategi efektif karena sistem metabolik telah berada dalam keadaan stres oksidatif basal. Latihan intensitas moderat memicu jalur adaptasi yang diperlukan, sedangkan katekin dari teh hijau membantu memperkuat kapasitas pertahanan seluler yang sudah diaktifkan, sehingga menurunkan akumulasi

MDA dan memperbaiki keseimbangan redoks jangka menengah (Dehzad *et al.*, 2025).

Bab ini menguatkan bahwa strategi pengendalian stres oksidatif yang optimal pada diabetes tidak terletak pada latihan atau nutrisi saja, tetapi pada sinergi adaptif kedua pendekatan tersebut, yang bekerja secara komplementer dan kontekstual dalam memodulasi respons redoks. Setelah memahami sinergi adaptif antara intensitas latihan dan teh hijau, Bab 12 akan menguraikan lebih dalam mengapa waktu latihan baru menjadi bermakna dalam konteks interaksi tiga arah, serta bagaimana ritme biologis memodulasi respons adaptif tersebut.

BAB 12

MENGAPA WAKTU LATIHAN BARU BERMAKNA DALAM INTERAKSI TIGA ARAH

12.1 Analisis Interaksi *Effect Exercise_Time x Intensity x Tea*: Bukti Empiris dan Interpretasi Statistik

Dalam analisis multifaktorial, efek interaksi tiga arah (*Exercise_Time* $\times$ *Intensity* $\times$ *Tea*) mengungkap kondisi di mana pengaruh satu faktor hanya muncul dalam kombinasi khusus faktor-faktor lain; secara praktis ini berarti bahwa waktu latihan (pagi vs malam) dapat menjadi signifikan hanya ketika intensitas latihan berada pada level tertentu dan ketika dukungan nutrisi (mis. teh hijau modern) tersedia pada dosis/bioavailabilitas yang memadai. Secara statistik, interaksi tiga arah menunjukkan bahwa garis respons tidak paralel di seluruh panel kondisi, fenomena yang konsisten dengan observasi dalam studi yang mengeksplorasi kombinasi suplemen antioksidan dengan latihan, di mana efek antioksidan sering muncul atau menguat hanya pada kondisi latihan tertentu (Hu *et al.*, 2024).

Secara biologis, interpretasi interaksi tiga arah harus membaca pola tersebut sebagai tanda adanya kondisi permisif: latihan menyediakan sinyal (ROS, perubahan

energi) yang membuka ‘jendela’ biologis di mana antioksidan eksogen dapat memperluas adaptasi, dan ritme sirkadian menentukan sensitivitas jaringan terhadap sinyal tersebut pada waktu tertentu. Oleh karena itu, waktu latihan bukanlah variabel yang berdiri sendiri tetapi menentukan nilai respons yang akan dimodulasi oleh intensitas dan nutrisi, sebuah temuan yang sejalan dengan literatur *chrono-exercise* yang menekankan bahwa efek waktu sering dimediasi oleh besaran stimulus dan status nutrisi/metabolik (Martínez *et al.*, 2023).

Dari sudut pandang desain dan analisis, ketika interaksi tiga arah nyata, interpretasi praktis menuntut pembacaan *simple effects* (analisis efek intensitas pada setiap kombinasi waktu × teh, atau efek teh pada setiap kombinasi intensitas × waktu) untuk menemukan kondisi spesifik di mana waktu menambah atau mengurangi efek. Pendekatan ini menghindarkan kesalahan menyimpulkan bahwa waktu latihan “tidak penting” hanya berdasarkan *main effect*, karena *main effect* yang tidak signifikan dapat menyembunyikan interaksi kuat yang bermakna maupun relevan secara klinis pada kondisi terpilih. Metodologi ini telah direkomendasikan dalam studi-studi kronobiologi olahraga modern untuk menafsirkan hasil multifaktorial secara benar (Shen *et al.*, 2023).

12.2 Integrasi *Exercise Science* dan *Chronobiology*: Mekanisme Molekuler yang Menjelaskan Konteks Temporal

Ritme sirkadian memprogram fluktuasi harian dalam ekspresi gen-gen metabolik dan redoks (mis. jam perifer di otot, enzim mitokondrial, ekspresi Nrf2 dan targetnya), sehingga respons jaringan terhadap stimulus metabolik bervariasi tergantung waktu biologis. Ketika latihan terjadi pada fase yang secara molekuler “sensitif” (mis. fase aktif biologis), kapasitas sel untuk menanggapi ROS dengan aktivasi jalur adaptif bisa lebih besar; namun, jika intensitas latihan tidak mencukupi atau katekin tidak tersedia dalam konsentrasi efektif, keuntungan waktu tersebut tidak akan terejawantahkan. Integrasi ini dijabarkan dalam tinjauan dan studi eksperimen chrono-exercise yang menunjukkan bahwa waktu dapat meningkatkan atau menurunkan efek latihan pada outcome metabolik tergantung pada konteks stimulus (Shen *et al.*, 2023).

Pada level mitokondria dan sinyal seluler, efek waktu dapat tercermin melalui perubahan ritme pada kapasitas fosforilasi oksidatif, NAD⁺/NADH, dan ekspresi protein clock (BMAL1/Clock/PER) yang berinteraksi dengan jalur adaptasi redoks. Ini berarti bahwa respons produksi ROS dan downstream activation of Nrf2 atau mitohormesis bisa berbeda berdasarkan waktu: misalnya, latihan pada fase biologis yang memfavoritkan mitokondrial biogenesis dapat menghasilkan ROS yang lebih hormetik (menguntungkan) dibandingkan fase lain. Studi-studi molekuler serta kajian multi-omics terbaru mendukung gagasan bahwa waktu

memodulasi efek latihan melalui pengaturan state seluler pra-latihan (Río, 2025).

Dari perspektif translasi ke model diabetes, ritme sirkadian yang terganggu (mis. pada obesitas/diabetes) mengubah fase biologis aktif dan respons insulin sehingga waktu latihan yang ideal pada individu sehat mungkin tidak langsung berlaku untuk subjek metabolik. Oleh karena itu, waktu latihan baru menjadi bermakna ketika intensitas yang tepat dapat memicu adaptasi dan ketika nutrisi (mis. katekin bioavailabel) hadir untuk memperkuat respons tersebut; tanpa kedua kondisi ini, perbedaan waktu seringkali tidak memengaruhi outcome redoks secara signifikan. Literatur klinis dan hewan modern menyoroti pentingnya menyesuaikan waktu latihan dengan fase biologis individu untuk memaksimalkan manfaat metabolik, khususnya pada kondisi kronis (Shen *et al.*, 2023).

12.3 Mengapa Efek Waktu Bersifat Kontekstual: Implikasi untuk Desain Intervensi dan Translasi Klinis

Secara praktis, pengaruh waktu latihan yang bersifat kondisional menuntut agar rekomendasi latihan dikomunikasikan dengan nuansa: daripada menyatakan “latihan pagi lebih baik”, pedoman harus menjelaskan bahwa waktu dapat memperkuat atau melemahkan efek latihan tergantung pada intensitas yang diterapkan dan adanya dukungan nutrisi yang sesuai. Hasil riset menunjukkan bahwa pada beberapa endpoint metabolik (mis. glukosa, pengaturan mitokondria), pelatihan pada fase tertentu

memang menguntungkan, tetapi efek-efek ini sering kali bersifat subtile dan memerlukan intensitas latihan yang memadai agar menjadi klinis-signifikan. Oleh karena itu, intervensi klinis harus dirancang sebagai paket: intensitas + timing + nutrisi (Martínez-montoro *et al.*, 2023).

ntuk penelitian lanjutan dan translasi klinis, penting untuk melaporkan *contextual modifiers* (mis. fase biologis subjek, status tidur/puasa, bioavailabilitas suplemen) agar hasil dapat direplikasi dan diinterpretasikan dengan benar. Desain faktorial seperti $2 \times 2 \times 2$ yang Anda gunakan menjadi model ideal karena memungkinkan identifikasi kondisi spesifik di mana waktu menjadi bermakna. Selain itu, aplikasi pendekatan multi-omic dan pengukuran fase biologis (melatonin/DLMO, *core body temperature*, *gene expression*) akan meningkatkan kemampuan untuk menentukan “*windows of responsiveness*” yang valid secara biologis (Shen *et al.*, 2023).

Akhirnya, implikasi bagi praktik klinis adalah pendekatan personalisasi: pasien dengan diabetes mungkin mendapat manfaat terbesar ketika program latihan disetel pada fase biologis dimana mitokondria dan ekspresi gen *redox-defense* paling responsif, selama intensitas latihan ditempatkan dalam zona adaptasi optimal, dan ketika nutrisi fungsional (contoh: teh hijau formulasi modern dengan bioavailabilitas terjamin) dipersonalisasi sesuai kebutuhan. Implementasi semacam ini memerlukan penelitian translasi lebih lanjut, namun bukti yang ada mendukung bahwa waktu dapat menjadi alat tambahan yang efektif bila dipakai dalam konteks interaksi yang tepat (Shen, Zheng, Liu, Chen, & Yang, 2025).

Bab 12 menegaskan bahwa waktu latihan (pagi vs malam) menjadi bermakna terhadap outcome redoks hanya dalam konteks interaksi dengan intensitas latihan dan dukungan nutrisi (teh hijau). Analisis interaksi tiga arah, bukti molekuler dari chrono-exercise, dan implikasi translasi klinis semuanya mendukung pendekatan integratif: intensitas = primer, teh hijau sama dengan *modulator/amplifier*, dan waktu sama dengan faktor kondisional yang hanya mengubah hasil bila kondisi lain telah terpenuhi.

BAB 13

MODEL KONSEPTUAL STRES OKSIDATIF PADA DIABETES

13.1 Sintesis Seluruh Temuan Penelitian

Rangkaian hasil penelitian yang disajikan pada Bab 7 hingga Bab 12 menunjukkan bahwa stres oksidatif pada diabetes mellitus tipe 2 tidak dapat dipahami sebagai fenomena linear yang dikendalikan oleh satu faktor tunggal. Sebaliknya, stres oksidatif muncul sebagai hasil interaksi kompleks antara stimulus metabolik, konteks fisiologis, dan modulasi nutrisi. Temuan empiris penelitian ini secara konsisten mengarah pada satu kesimpulan utama, yaitu bahwa intensitas latihan fisik memainkan peran paling dominan dalam menentukan arah dan besarnya respons redoks, sementara faktor lain berfungsi sebagai penguat atau penyesuaian konteks biologis.

Sintesis ini menjadi penting karena banyak pendekatan sebelumnya—baik dalam literatur populer maupun sebagian literatur ilmiah—cenderung menempatkan waktu latihan atau konsumsi antioksidan sebagai solusi utama secara terpisah. Hasil penelitian ini justru menunjukkan bahwa tanpa stimulus latihan yang memadai, intervensi nutrisi atau pengaturan waktu latihan memiliki dampak yang terbatas terhadap stres oksidatif. Dengan demikian, pengendalian stres oksidatif pada diabetes harus dipahami

sebagai proses hierarkis dan kontekstual, bukan sebagai akumulasi efek aditif.

Oleh karena itu, diperlukan suatu model konseptual yang mampu mengintegrasikan seluruh temuan ini ke dalam satu kerangka biologis yang koheren. Model tersebut harus menjelaskan bagaimana intensitas latihan, nutrisi fungsional, dan waktu latihan saling berinteraksi dalam menentukan keseimbangan redoks pada kondisi diabetes, sekaligus memberikan dasar ilmiah bagi implikasi praktis dan translasi klinis.

13.2 Model biologis Berbasis Hasil Penelitian

Berdasarkan sintesis temuan empiris dan mekanistik, penelitian ini mengusulkan sebuah model konseptual pengendalian stres oksidatif pada diabetes, yang menempatkan intensitas latihan sebagai pusat penggerak adaptasi biologis. Model ini dirancang untuk menjelaskan hubungan sebab-akibat antara stimulus latihan, respons redoks, dan peran faktor modulator dalam lingkungan metabolik yang terganggu.



Gambar 13. 1. *Grand Conceptual Model* Pengendalian Stres Oksidatif pada Diabetes

Gambar 13.1 menyajikan model konseptual integratif yang merangkum seluruh temuan empiris dan mekanistik penelitian ini mengenai pengendalian stres oksidatif pada diabetes mellitus tipe 2. Model ini menempatkan intensitas latihan fisik sebagai penggerak utama adaptasi redoks, di mana stimulus latihan yang tepat memicu peningkatan *reactive oxygen species* (ROS) secara fisiologis dan sementara, sehingga berfungsi sebagai sinyal adaptif untuk mengaktifkan sistem pertahanan antioksidan endogen dan menurunkan peroksidasi lipid. Teh hijau, khususnya dalam formulasi modern, diposisikan sebagai modulator atau amplifier biologis yang memperkuat dan menstabilkan adaptasi redoks tersebut dengan menahan akumulasi ROS berlebihan tanpa meniadakan sinyal adaptif yang diperlukan. Sementara itu, waktu latihan digambarkan sebagai faktor kondisional yang tidak bekerja secara

langsung, tetapi memodulasi efektivitas latihan dan nutrisi melalui konteks ritme biologis. Seluruh interaksi ini berlangsung dalam lingkungan diabetes yang ditandai oleh hiperglikemia dan resistensi insulin, sehingga menghasilkan keseimbangan redoks yang lebih terkendali apabila ketiga faktor bekerja secara hierarkis dan kontekstual. Dengan demikian, model ini menegaskan bahwa pengendalian stres oksidatif pada diabetes tidak bersifat aditif atau linear, melainkan merupakan hasil interaksi biologis terstruktur dengan hierarki pengaruh yang jelas: intensitas latihan sebagai fondasi adaptasi, nutrisi sebagai penguat, dan waktu sebagai penyesuaian konteks fisiologis.

13.3 Hierarki Pengaruh: Intensitas, Nutrisi, dan Waktu

Salah satu kontribusi konseptual utama dari penelitian ini adalah penetapan hierarki pengaruh biologis dalam pengendalian stres oksidatif pada diabetes. Berdasarkan hasil analisis dan integrasi lintas bab, intensitas latihan ditempatkan sebagai faktor dengan pengaruh paling besar dan paling konsisten terhadap perubahan biomarker stres oksidatif. Tanpa intensitas latihan yang berada dalam zona adaptasi optimal, faktor lain tidak mampu menghasilkan perubahan bermakna.

Nutrisi fungsional, dalam hal ini teh hijau, menempati posisi kedua dalam hierarki sebagai faktor penguat adaptasi. Efeknya bersifat kondisional dan bergantung pada keberhasilan latihan dalam memicu respons redoks adaptif. Nutrisi tidak berfungsi sebagai solusi mandiri, tetapi sebagai

elemen strategis yang meningkatkan efisiensi dan stabilitas adaptasi fisiologis.

Sementara itu, waktu latihan ditempatkan sebagai faktor kontekstual. Temuan penelitian menunjukkan bahwa waktu latihan tidak memiliki efek utama yang dominan, tetapi menjadi bermakna dalam kondisi interaksi tertentu, khususnya ketika intensitas latihan dan dukungan nutrisi berada pada tingkat yang optimal. Penempatan waktu latihan pada posisi ini membantu meluruskan interpretasi yang sering keliru dalam literatur populer, serta menegaskan bahwa ritme sirkadian bekerja melalui mekanisme modulasi, bukan determinasi langsung.

13.4 Implikasi Konseptual dan Translasional Model

Model konseptual yang diusulkan dalam Bab ini memiliki implikasi penting bagi pengembangan pendekatan non-farmakologis dalam pengelolaan diabetes. Secara konseptual, model ini menggeser fokus dari pencarian satu faktor “paling efektif” menuju pemahaman tentang interaksi biologis yang terstruktur dan hierarkis. Pendekatan ini lebih sesuai dengan kompleksitas sistem metabolik pada diabetes, yang ditandai oleh stres oksidatif kronis dan gangguan adaptasi.

Dari perspektif translasi, model ini memberikan dasar ilmiah bagi penyusunan program latihan dan nutrisi yang lebih rasional. Alih-alih merekomendasikan waktu latihan tertentu secara universal atau konsumsi antioksidan tanpa mempertimbangkan konteks, model ini menekankan

pentingnya memastikan intensitas latihan berada dalam zona adaptasi optimal sebagai langkah pertama. Nutrisi fungsional dan pengaturan waktu kemudian digunakan sebagai strategi pendukung untuk memaksimalkan manfaat adaptif.

Dengan demikian, Bab 13 berfungsi sebagai jembatan konseptual antara temuan eksperimental dan aplikasi praktis. Model ini tidak dimaksudkan sebagai kerangka final yang kaku, melainkan sebagai dasar ilmiah yang dapat dikembangkan lebih lanjut melalui penelitian lanjutan dan uji translasi pada manusia, sebagaimana akan dibahas pada bagian implikasi dan arah masa depan.

Dengan selesainya Bab 13, Bagian IV menegaskan bahwa pengendalian stres oksidatif pada diabetes memerlukan pendekatan integratif yang menempatkan latihan fisik sebagai fondasi adaptasi, nutrisi sebagai penguat, dan waktu sebagai konteks biologis. Kerangka ini menjadi landasan untuk pembahasan implikasi praktis dan klinis.

BAB 14

IMPLIKASI PRAKTIS UNTUK ILMU KEOLAHRAGAAN DAN KESEHATAN

14.1 Prinsip Praktis untuk Ilmu Keolahragaan dan Kesehatan

Dalam merancang program latihan untuk individu dengan diabetes, bukti ilmiah modern menekankan bahwa latihan fisik teratur dengan intensitas moderat merupakan strategi non-farmakologis yang efektif untuk memperbaiki fungsi metabolik dan menurunkan stres oksidatif. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa olahraga dengan intensitas sedang secara konsisten dikaitkan dengan peningkatan homeostasis redoks, peningkatan sensitivitas insulin, dan perbaikan kapasitas antioksidan endogen pada individu dengan gangguan metabolik, termasuk diabetes tipe 2, sehingga mendukung penurunan produk peroksidasi lipid seperti MDA dan peningkatan parameter metabolik lainnya (Onu *et al.*, 2025).

Selain itu, keteraturan latihan dan struktur program latihan memiliki implikasi praktis yang penting. Latihan reguler yang terprogram, termasuk aerobik, kombinasi aerobik-resistensi, atau aktivitas kardiorespirasi lainnya, telah dilaporkan memperbaiki indikator klinis seperti kontrol

glukosa darah, profil lipid, dan tekanan darah pada pasien diabetes, yang mencerminkan pengaruh latihan pada status metabolik dan risiko kardiometabolik secara keseluruhan (Sudarsono., 2015).

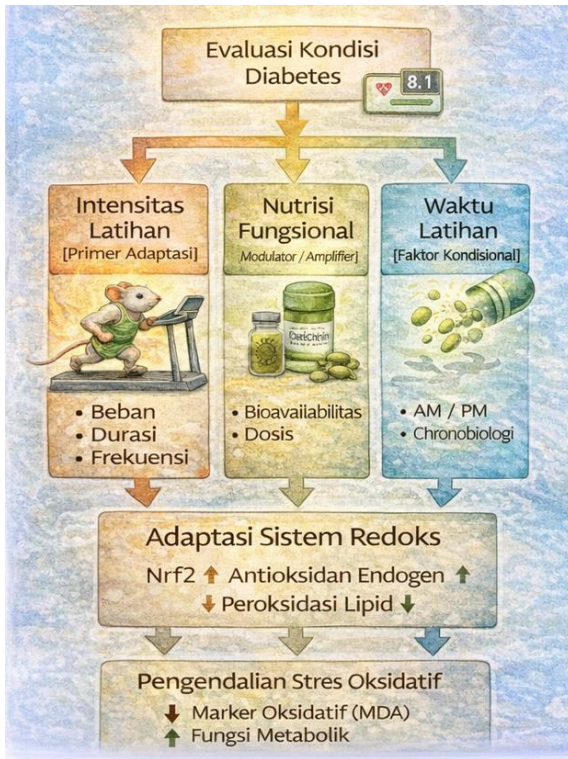
Dalam konteks keolahragaan, prinsip FITSS (*Frequency, Intensity, Time, Type, and Safety*) harus diterapkan secara hati-hati untuk memastikan bahwa program latihan tidak hanya aman tetapi juga efektif secara biologis. Misalnya, intensitas dan durasi latihan harus disesuaikan dengan kondisi individu, termasuk tingkat kebugaran, komorbiditas, dan kemampuan adaptasi redoks, untuk memaksimalkan manfaat latihan tanpa meningkatkan risiko cedera atau stres oksidatif berlebihan (Sudarsono., 2015).

14.2 Relevansi untuk *Exercise Perscription* dalam Praktik Klinis

Konsep *exercise prescription* dalam konteks ilmiah olahraga dan kesehatan harus melampaui rekomendasi generik “latihan 150 menit per minggu” dan mempertimbangkan paramater individualisasi seperti kemampuan adaptasi, status redoks, dan tujuan terapi spesifik. Studi meta-analitik baru menggarisbawahi bahwa program latihan yang disesuaikan secara individual, dengan variasi intensitas, durasi, dan tipe latihan (aerobik vs resistensi), memiliki dampak yang lebih besar dalam menurunkan biomarker kerusakan oksidatif dan meningkatkan kontrol glikemik dibandingkan pendekatan standar tanpa modifikasi (Onu *et al.*, 2025).

Implikasi praktis dari temuan ini adalah bahwa praktisi olahraga dan kesehatan perlu menerapkan pendekatan berbasis bukti yang mempertimbangkan parameter redoks sebagai bagian dari evaluasi awal dan monitoring respons terhadap latihan. Hal ini mencakup penggunaan biomarker seperti MDA, glutathione, atau isoprostanes untuk menilai apakah program latihan menghasilkan adaptasi antioksidan yang diharapkan atau justru memperparah stres oksidatif (Stachteas *et al.*, 2025).

Selain itu, latihan harus dipandang sebagai modul terapeutik yang dapat dimodifikasi sesuai respons fisiologis. Misalnya, jika pengukuran redoks menunjukkan bahwa respon stres oksidatif terlalu tinggi setelah sesi latihan tertentu, frekuensi atau intensitas dapat disesuaikan untuk mengembalikan keseimbangan fisiologis yang optimal, sebagaimana direkomendasikan oleh tinjauan kronobiologi latihan dan metabolisme terbaru (Stachteas *et al.*, 2025).



**Gambar 14. 1. Exercise Prescription Berbasis Model
Konseptual Pengendalian Stres Oksidatif**

Gambar 14.1 menyajikan kerangka exercise prescription berbasis hasil penelitian dan model konseptual yang dikembangkan pada Bab 13, dengan tujuan menerjemahkan temuan ilmiah menjadi panduan praktis yang terstruktur. Kerangka ini menempatkan evaluasi kondisi diabetes sebagai titik awal, menegaskan bahwa perancangan latihan harus didasarkan pada status metabolik dan risiko individual. Selanjutnya, intensitas latihan diposisikan sebagai primer adaptasi, karena stimulus mekanik inilah yang menentukan aktivasi jalur adaptasi redoks melalui

peningkatan ROS fisiologis dan aktivasi sistem antioksidan endogen. Nutrisi fungsional, khususnya teh hijau, ditampilkan sebagai modulator atau amplifier yang memperkuat adaptasi tersebut dengan meningkatkan stabilitas lingkungan redoks tanpa menghilangkan sinyal adaptif. Sementara itu, waktu latihan digambarkan sebagai faktor kondisional yang menyesuaikan efektivitas latihan dan nutrisi berdasarkan konteks kronobiologi. Alur gambar ini menegaskan bahwa pengendalian stres oksidatif dicapai melalui urutan logis: stimulus latihan → adaptasi sistem redoks → perbaikan fungsi metabolik, bukan melalui intervensi tunggal yang berdiri sendiri.

14.3 Peran Nutrisi dan gaya Hidup dalam Mendukung Latihan

Latihan fisik tidak berdiri sendiri dalam mencapai adaptasi fisiologis pada pasien diabetes; nutrisi fungsional memainkan peran komplementer yang signifikan dalam memperkuat respons adaptif terhadap stres oksidatif. Konsumsi nutrisi antioksidan yang tepat, termasuk katekin dari formulasi teh hijau modern seperti yang dibahas pada bab sebelumnya, dapat mensuplai kapasitas antioksidan tambahan tanpa menghambat sinyal adaptif yang diperlukan untuk perbaikan seluler (Onu *et al.*, 2025).

Strategi nutrisi yang efektif tidak hanya mencakup konsumsi antioksidan, tetapi juga pola makan seimbang yang mendukung metabolisme glukosa, lipid, dan energi secara keseluruhan. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa pola hidup sehat—gabungan antara latihan teratur dan pola

makan seimbang—berkaitan dengan penurunan markah epigenetik yang berkaitan dengan risiko diabetes dan komplikasinya, menunjukkan bahwa intervensi gaya hidup memiliki pengaruh jangka panjang terhadap profil metabolik individu (Aspenani M, 2026).

Koordinasi antara latihan dan nutrisi juga mencakup penjadwalan makanan relatif terhadap latihan (misalnya latihan pasca prandial), yang beberapa temuan awal menunjukkan dapat mempengaruhi respons glikemik secara signifikan pada penderita diabetes. Pendekatan pragmatis semacam ini merupakan bagian dari manajemen gaya hidup adaptif yang perlu diperhatikan oleh praktisi olahraga dan kesehatan terutama dalam setting klinis (Stachteas *et al.*, 2025).

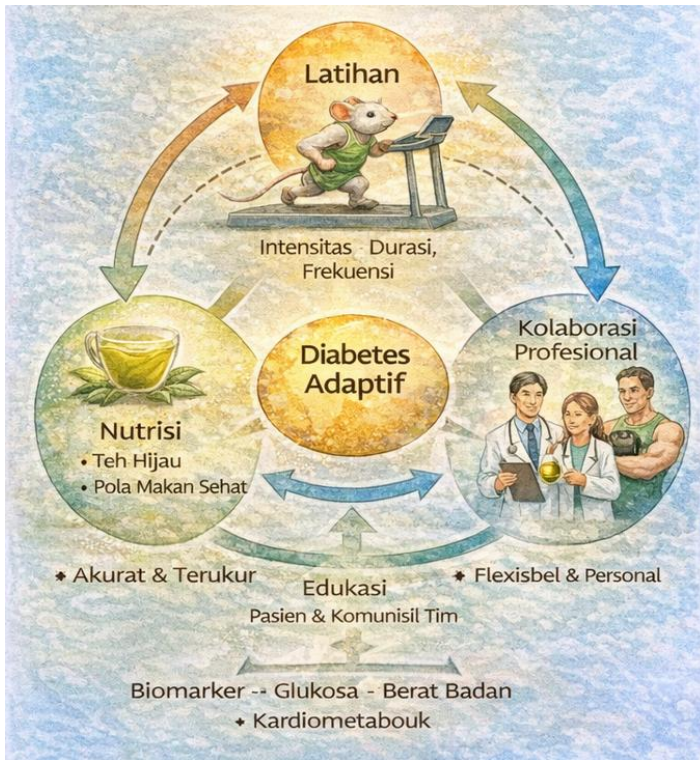
14.4 Peran Multidisiplin dan Kolaborasi Profesional

Program latihan yang efektif untuk pasien diabetes memerlukan kolaborasi multidisiplin antara ahli olahraga, dokter, ahli gizi, dan profesional kesehatan lainnya. Tidak hanya fokus pada latihan fisik saja, kolaborasi ini mencakup pemantauan status glikemik, fungsi kardiovaskular, pengendalian berat badan, serta pendidikan berkelanjutan bagi pasien untuk memahami bagaimana latihan berdampak pada biomarker stres oksidatif dan fungsi fisiologis lainnya (Sudarsono., 2015).

Pendekatan tim semacam ini terbukti meningkatkan kepatuhan jangka panjang terhadap program latihan dan gaya hidup sehat, yang merupakan faktor kritikal dalam

mencapai hasil klinis yang diinginkan pada pasien diabetes tipe 2. Pengalaman klinis menunjukkan bahwa pasien yang mendapatkan dukungan logistik dan edukatif dari tim multidisiplin memiliki peluang lebih baik untuk mempertahankan perubahan perilaku yang mengarah kepada penurunan risiko kardiometabolik (Sudarsono., 2015).

Selain itu, implementasi program interdisipliner memungkinkan penyesuaian real-time berdasarkan respons fisiologis pasien terhadap latihan, sehingga pengaturan intensitas, frekuensi, atau nutrisi dapat dimodifikasi sejalan dengan perubahan biomarker seperti MDA atau sensitivitas insulin. Pendekatan semacam ini meningkatkan efektivitas terapi non-farmakologis dalam pengendalian diabetes secara menyeluruh dan personalisasi (Sudarsono., 2015).



Gambar 14. 2. Integrasi Latihan, Nutrisi, dan Kolaborasi Profesional dalam Pengelolaan Disbetes Adaptif

Gambar 14.2 menggambarkan pendekatan integratif pengelolaan diabetes yang menempatkan latihan fisik, nutrisi, dan kolaborasi profesional dalam hubungan sirkular dan saling memperkuat. Latihan fisik digambarkan sebagai komponen inti yang mengatur intensitas, durasi, dan frekuensi stimulus adaptif, sementara nutrisi berperan mendukung keseimbangan metabolik dan redoks melalui asupan yang terukur dan berbasis bukti. Elemen kolaborasi profesional, yang melibatkan tenaga kesehatan, ahli olahraga, dan edukasi pasien, ditampilkan sebagai faktor

pengikat yang memastikan bahwa intervensi latihan dan nutrisi dapat diterapkan secara aman, fleksibel, dan personal. Dengan menempatkan “diabetes adaptif” di pusat sistem, gambar ini menegaskan bahwa keberhasilan pengelolaan diabetes tidak hanya ditentukan oleh efektivitas biologis intervensi, tetapi juga oleh koordinasi multidisiplin, pemantauan biomarker, dan komunikasi berkelanjutan. Secara argumentatif, ilustrasi ini memperkuat pesan bahwa pendekatan gaya hidup berbasis latihan dan nutrisi harus diimplementasikan sebagai sistem kolaboratif, bukan sebagai rekomendasi terpisah yang terfragmentasi.

14.5 Integrasi *Evidence-Based Practice* dalam Pendidikan Profesi Keolahragaan

Akhirnya, implikasi praktis dari temuan penelitian ini harus meresap ke dalam kurikulum pendidikan profesi keolahragaan dan kesehatan, agar lulusan profesional dilatih untuk tidak hanya memahami teknik latihan, tetapi juga biologinya—termasuk hubungan antara latihan, stres oksidatif, dan metabolisme. Pengetahuan ini diperlukan untuk menyusun program yang aman, efektif, dan berorientasi hasil untuk populasi berisiko tinggi seperti pasien diabetes tipe 2.

Pendidikan berbasis bukti memungkinkan praktisi keolahragaan menerjemahkan hasil riset terbaru ke praktik lapangan, sehingga rekomendasi latihan dapat disesuaikan dengan kebutuhan fisiologis tiap individu. Integrasi ini juga mendorong pemikiran kritis dan adaptasi kreatif dalam topik seperti periodisasi latihan, nutrisi olahraga, dan

kronobiologi, yang semuanya berkontribusi pada hasil klinis jangka panjang (Sudarsono., 2015).

Bab 14 menegaskan bahwa implikasi praktis dari penelitian ini bukan hanya sekadar rekomendasi latihan, melainkan *framework* terpadu yang menggabungkan latihan fisik, nutrisi, disiplin profesional, dan edukasi pasien, yang kesemuanya berbasis bukti untuk mencapai optimalisasi pengendalian stres oksidatif dan kesehatan metabolik pada diabetes tipe 2.

BAB 15

IMPLIKASI KLINIS DAN TRANSLASI KE MANUSIA

15.1 Relevansi Temuan Latihan terhadap Stres Oksidatif pada Pasien dengan Diabetes Tipe 2

Temuan penelitian pada model hewan dan uji klinis terbaru menunjukkan bahwa latihan fisik terstruktur secara konsisten dapat meningkatkan indikator redoks yang terkait dengan stres oksidatif pada pasien diabetes tipe 2, termasuk penurunan *malondialdehida* (MDA) dan peningkatan aktivitas enzim antioksidan seperti *superoksida dismutase* (SOD). Meta-analisis klinis yang mencakup banyak penelitian intervensi latihan secara sistematis menemukan bahwa *exercise interventions* secara signifikan memperbaiki status redoks dan profil metabolik pada pasien dengan T2DM, meskipun efeknya dipengaruhi oleh durasi, frekuensi, dan jenis latihan yang diberikan (Qiu *et al.*, 2025).

Selain efek pada parameter redoks, literatur klinis juga menunjukkan bahwa latihan fisik dapat menurunkan biomarker inflamasi (seperti C-reaktif protein) dan memperbaiki regulasi glukosa pada T2DM, yang menunjukkan bahwa adaptasi fisiologis terhadap latihan tidak hanya terbatas pada perubahan redoks tetapi juga berdampak pada jalur metabolik penting lain yang relevan secara klinis (Yang Li *et al.*, 2025).

Temuan-temuan ini penting secara klinis karena mereka menyediakan bukti translasi langsung bahwa intervensi gaya hidup berbasis latihan, yang dimodelkan dalam penelitian hewan maupun uji klinis terkontrol, dapat digunakan sebagai bagian dari program manajemen diabetes yang bertujuan mengurangi stres oksidatif, meningkatkan kontrol glikemik, dan menurunkan risiko komplikasi kardiometabolik pada pasien manusia (Qiu *et al.*, 2025).

15.2 Penyesuaian Program Latihan untuk Populasi Klinis

Dalam konteks translasi klinis, program latihan yang direkomendasikan untuk pasien dengan diabetes tipe 2 sebaiknya memperhatikan kriteria intensitas, durasi, dan frekuensi yang telah terbukti efektif dalam penelitian manusia. Bukti moderat hingga tinggi dari meta-analisis menunjukkan bahwa latihan aerobik yang dilakukan selama periode lebih dari 12 minggu, dengan intensitas sedang dan frekuensi teratur, menghasilkan penurunan konsisten dalam indikator stres oksidatif serta peningkatan sensitivitas insulin pada pasien dewasa dengan T2DM (Qiu *et al.*, 2025).



Gambar 15. 1. Model Translasi Klinis Latihan dan Nutrisi pada Diabetes Tipe 2

Gambar 15.1 memvisualisasikan kerangka translasi klinis yang menjembatani temuan eksperimental dan konseptual penelitian ini ke dalam praktik pengelolaan diabetes tipe 2 pada manusia. Model ini dimulai dari evaluasi awal pasien, yang mencakup profil biomarker metabolik dan redoks (seperti HbA1c, MDA, dan aktivitas enzim antioksidan), riwayat penyakit dan komorbiditas, serta kapasitas fungsional individu. Tahap ini menegaskan bahwa intervensi latihan dan nutrisi harus didasarkan pada karakteristik klinis spesifik pasien, bukan pendekatan generik. Selanjutnya, pasien diarahkan ke program latihan adaptif yang disesuaikan dengan intensitas, durasi, dan frekuensi yang aman namun cukup untuk memicu respons adaptasi redoks. Evaluasi lanjutan digunakan sebagai titik keputusan untuk menilai perubahan biomarker stres oksidatif dan fungsi metabolik, yang kemudian menentukan apakah

intervensi dilanjutkan, dimodifikasi, atau diperkuat melalui dukungan nutrisi fungsional seperti teh hijau. Alur ini berakhir pada outcome klinis berupa penurunan stres oksidatif, perbaikan kontrol glukosa, dan penurunan risiko komplikasi kardiometabolik. Secara argumentatif, gambar ini menegaskan bahwa translasi ke manusia memerlukan pendekatan dinamis dan iteratif, di mana latihan berperan sebagai fondasi adaptasi fisiologis, nutrisi sebagai penguat respons, dan pemantauan klinis sebagai mekanisme pengendali untuk memastikan efektivitas dan keamanan intervensi.

Penyesuaian ini harus dikombinasikan dengan pemantauan klinis yang komprehensif, termasuk pengukuran biomarker redoks seperti MDA dan SOD, serta parameter klinis seperti HbA1c, tekanan darah, dan profil lipid. Pendekatan ini membantu memastikan bahwa program latihan tidak hanya aman, tetapi juga efektif mengurangi beban stres oksidatif dan meningkatkan homeostasis metabolik secara individual (Qiu *et al.*, 2025).

Selain itu, penyesuaian program dapat mempertimbangkan faktor usia, komorbiditas, dan tujuan fungsional masing-masing pasien, karena bukti klinis menunjukkan bahwa respons adaptif terhadap latihan pada pasien yang lebih tua atau yang memiliki komplikasi diabetes mungkin memerlukan modifikasi tingkat stimulus atau penggunaan pendekatan multimodal (misalnya kombinasi aerobik dan resistensi) (Qiu *et al.*, 2025).

15.3 Peran Nutrisi dan Intervensi Diet dalam Konteks Klinis

Selain latihan, intervensi nutrisi berbasis bukti klinis memiliki peran penting dalam translasi ke manusia, terutama dalam memodulasi stres oksidatif dan metabolisme glukosa. Kajian klinis modern menunjukkan bahwa dukungan nutrisi yang terdiri dari diet seimbang yang kaya antioksidan, baik melalui sumber makanan maupun suplemen dengan bioavailabilitas tinggi, dapat membantu memperkuat respons adaptif terhadap latihan pada pasien diabetes (Qiu *et al.*, 2025).

Secara klinis, nutrisi fungsional seperti formulasi teh hijau modern yang kaya katekin dapat menjadi strategi pelengkap yang efektif ketika dipadukan dengan program latihan terstruktur, karena mereka menyediakan kapasitas antioksidan tambahan tanpa menghambat sinyal adaptif yang diperlukan untuk perbaikan redoks. Integrasi nutrisi dan latihan harus dipandu oleh bukti klinis dan disesuaikan dengan kebutuhan individual untuk memaksimalkan efek terapeutik jangka panjang pada stres oksidatif dan kesehatan metabolik (Qiu *et al.*, 2025).

Pendekatan nutrisi klinis juga mencakup edukasi pasien, pengaturan pola makan harian yang mendukung kontrol glukosa, serta peninjauan potensi interaksi nutrisi-obat, sehingga strategi gaya hidup ini dapat diimplementasikan secara efektif dalam *perawatan terkoordinasi* pasien dengan diabetes (Yang Li *et al.*, 2025).

15.4 Tantangan dan Agenda Riset Klinis Lanjutan

Walaupun temuan klinis menunjukkan efektivitas latihan dan dukungan nutrisi terhadap stres oksidatif pada T2DM, masih terdapat tantangan translasi yang membutuhkan riset lebih lanjut. Salah satunya adalah variabilitas respons individual, di mana beberapa subpopulasi pasien mungkin menunjukkan respon redoks yang berbeda terhadap stimulus latihan atau nutrisi tertentu, sehingga memerlukan pendekatan *personalized medicine* yang lebih tepat (Qiu *et al.*, 2025).

Selain itu, keterbatasan bukti longitudinal yang kuat menuntut studi jangka panjang yang mengevaluasi apakah perubahan dalam biomarker stres oksidatif (seperti MDA dan SOD) benar-benar terkait dengan perbaikan hasil klinis jangka panjang (misalnya penurunan kejadian kardiovaskular atau komplikasi mikrovaskular) pada pasien dengan diabetes tipe 2 (Qiu *et al.*, 2025).

Akhirnya, penelitian translasi klinis perlu mengembangkan algoritma klinis yang mengintegrasikan data biomarker, fungsi metabolik, dan faktor gaya hidup untuk memandu keputusan terapi secara *real-time*, meningkatkan efisiensi perawatan, dan mendukung pembuatan pedoman klinis yang berbasis bukti terbaru untuk pengelolaan stres oksidatif pada pasien diabetes (Qiu *et al.*, 2025).

15.5 Integrasi ke Pedoman Klinis dan Kebijakan Kesehatan

Temuan penelitian ini mengakumulasi bukti penting yang mendukung penyesuaian pedoman klinis yang ada untuk lebih memasukkan parameter stres oksidatif dan adaptasi redoks dalam rekomendasi latihan dan nutrisi. Dokter, ahli endokrinologi, dan praktisi rehabilitasi perlu mempertimbangkan parameter redoks sebagai bagian dari penilaian komprehensif dan *treatment planning*, terutama untuk pasien diabetes dengan profil stres oksidatif tinggi atau komplikasi kardiometabolik.

Di tingkat kebijakan kesehatan, data translasi ini memberi dasar kuat untuk mendorong program kesehatan masyarakat yang mempromosikan latihan fisik terstruktur dan pola makan berbasis bukti sebagai intervensi primer atau sekunder dalam pengelolaan diabetes. Ini termasuk integrasi program latihan komunitas yang aman dan dukungan nutrisi yang dapat diakses luas sebagai bagian dari strategi pencegahan dan kontrol diabetes tipe 2.

Dengan demikian, Bab 15 menyediakan landasan klinis yang kuat yang menghubungkan riset laboratorium dan hewan dengan praktik kesehatan manusia, serta agenda riset yang realistis untuk memperkuat translasi ilmu dalam pengendalian stres oksidatif pada diabetes tipe 2.

BAB 16

MENUJU PENDEKATAN INTEGRATIF NON- FARMAKOLOGIS DIABETES

16.1 Dari Temuan Eksperimental Menuju Kerangka Integratif

Buku ini berangkat dari satu persoalan biologis mendasar dalam diabetes mellitus tipe 2, yaitu stres oksidatif kronis yang berperan dalam progresi gangguan metabolik dan komplikasi jangka panjang. Melalui pendekatan eksperimental terkontrol, penelitian yang menjadi dasar buku ini menunjukkan bahwa stres oksidatif bukanlah fenomena pasif yang hanya perlu ditekan, melainkan respon biologis dinamis yang dapat dimodulasi melalui intervensi gaya hidup yang tepat. Temuan-temuan tersebut menantang paradigma reduksionis yang memandang pengendalian stres oksidatif semata-mata sebagai upaya penekanan radikal bebas, dan mengarahkan perhatian pada pentingnya adaptasi redoks sebagai mekanisme protektif.

Sintesis hasil penelitian mengungkap bahwa latihan fisik dengan intensitas yang sesuai merupakan fondasi utama dalam mengaktifkan adaptasi tersebut, sementara nutrisi fungsional dan waktu intervensi berperan sebagai penguat dan pengatur konteks biologis. Dengan demikian,

pengendalian stres oksidatif pada diabetes harus dipahami sebagai proses integratif yang melibatkan interaksi stimulus mekanik, modulasi nutrisi, dan ritme biologis, bukan sebagai efek tunggal dari satu intervensi terisolasi.

16.2 Pergeseran Paradigma: Dari Penekanan ke Adaptasi

Salah satu pesan utama buku ini adalah perlunya pergeseran paradigma dalam memandang hubungan antara stres oksidatif dan intervensi non-farmakologis. Pendekatan tradisional sering kali menempatkan antioksidan sebagai solusi utama, dengan asumsi bahwa semakin rendah stres oksidatif, semakin baik hasil klinis. Namun, bukti ilmiah yang dikaji dan dihasilkan dalam buku ini menunjukkan bahwa penekanan stres oksidatif secara berlebihan justru berpotensi menghambat adaptasi fisiologis yang diperlukan untuk perbaikan metabolik.

Dalam konteks ini, latihan fisik tidak hanya berfungsi sebagai sarana pembakaran energi atau pengendalian berat badan, tetapi sebagai pemicu sinyal adaptif yang memanfaatkan ROS dalam rentang fisiologis untuk memperkuat sistem pertahanan endogen. Nutrisi fungsional, seperti teh hijau, tidak diposisikan sebagai pengganti mekanisme ini, melainkan sebagai pendamping strategis yang menjaga agar adaptasi berlangsung dalam batas aman dan efisien. Pendekatan ini menempatkan tubuh sebagai sistem adaptif yang aktif, bukan objek pasif dari intervensi terapeutik.

16.3 Implikasi Ilmiah dan Klinis dari Pendekatan Integratif

Pendekatan integratif yang ditawarkan dalam buku ini memiliki implikasi luas bagi ilmu keolahragaan, kesehatan masyarakat, dan praktik klinis. Secara ilmiah, pendekatan ini menegaskan pentingnya desain penelitian multifaktorial untuk memahami kompleksitas respons biologis terhadap intervensi gaya hidup. Secara klinis, kerangka ini mendukung pengembangan program manajemen diabetes yang lebih personal, rasional, dan berkelanjutan, dengan menempatkan latihan fisik sebagai pilar utama yang didukung oleh nutrisi dan penyesuaian temporal.

Lebih jauh, pendekatan non-farmakologis yang integratif tidak dimaksudkan untuk menggantikan terapi medis, melainkan untuk melengkapi dan memperkuat efektivitasnya. Dengan mengurangi beban stres oksidatif dan memperbaiki kapasitas adaptif tubuh, intervensi gaya hidup berbasis latihan dan nutrisi berpotensi menurunkan risiko komplikasi, meningkatkan kualitas hidup, dan mengurangi ketergantungan pada intervensi farmakologis intensif dalam jangka panjang.

16.4 Menuju Masa Depan: Personalisasi dan Integrasi Ilmu

Sebagai penutup, buku ini memandang masa depan pengelolaan diabetes sebagai arena integrasi lintas disiplin, di mana ilmu keolahragaan, nutrisi, kronobiologi, dan kedokteran klinis saling berkontribusi dalam kerangka *personalized lifestyle medicine*. Tantangan ke depan bukan

hanya menemukan intervensi yang “paling efektif” secara umum, tetapi menentukan intervensi yang paling sesuai bagi individu tertentu pada waktu tertentu.

Model konseptual yang dikembangkan dalam buku ini diharapkan menjadi dasar bagi penelitian lanjutan dan aplikasi praktis yang lebih luas. Dengan terus mengembangkan pendekatan berbasis bukti, reflektif terhadap keterbatasan, dan terbuka terhadap integrasi ilmu, pendekatan non-farmakologis dapat bertransformasi dari rekomendasi tambahan menjadi komponen inti dalam strategi pengendalian diabetes yang berkelanjutan dan manusiawi.

Buku ini ditulis dengan keyakinan bahwa pengendalian diabetes tidak hanya bergantung pada kemajuan farmakologi, tetapi juga pada pemahaman yang lebih dalam tentang kapasitas adaptif tubuh manusia. Melalui latihan fisik yang tepat, dukungan nutrisi yang rasional, dan pemanfaatan konteks biologis, pendekatan integratif non-farmakologis menawarkan jalan ilmiah yang menjanjikan menuju pengelolaan diabetes yang lebih efektif, aman, dan berkelanjutan.

Perjalanan ilmiah yang dirangkum dalam buku ini menegaskan satu pelajaran penting: bahwa tubuh manusia, bahkan dalam kondisi penyakit kronis seperti diabetes, tetap memiliki kapasitas adaptif yang luar biasa. Stres oksidatif, yang selama ini dipandang semata-mata sebagai ancaman patologis, ternyata juga merupakan bagian dari bahasa biologis yang digunakan tubuh untuk beradaptasi dan bertahan. Tantangannya bukanlah menghilangkan stres tersebut sepenuhnya, melainkan memahami bagaimana

mengelolanya agar menjadi pemicu adaptasi, bukan sumber kerusakan.

Latihan fisik, nutrisi fungsional, dan pengaturan waktu bukanlah solusi instan atau universal. Buku ini menunjukkan bahwa efektivitas ketiganya bergantung pada konteks biologis dan interaksi yang tepat. Intensitas latihan muncul sebagai fondasi adaptasi, nutrisi sebagai penguat yang bijaksana, dan waktu sebagai penyesuai konteks fisiologis. Kerangka ini mengajak pembaca untuk meninggalkan pendekatan simplistik dan bergerak menuju pemahaman yang lebih holistik dan bernuansa.

Di luar temuan spesifik, buku ini juga merefleksikan pentingnya integrasi ilmu. Pengelolaan diabetes di masa depan tidak dapat bergantung pada satu disiplin saja, tetapi memerlukan dialog berkelanjutan antara ilmu keolahragaan, nutrisi, kronobiologi, dan kedokteran klinis. Pendekatan non-farmakologis yang integratif bukanlah alternatif sekunder, melainkan pilar penting dalam strategi kesehatan yang berkelanjutan.

Akhirnya, buku ini ditutup dengan harapan bahwa pengetahuan yang disajikan tidak berhenti sebagai wacana akademik, tetapi menginspirasi penelitian lanjutan, praktik yang lebih reflektif, dan kebijakan kesehatan yang lebih berpihak pada pendekatan berbasis adaptasi biologis. Dengan terus mengembangkan pemahaman ilmiah dan kolaborasi lintas disiplin, pendekatan integratif non-farmakologis dapat menjadi jalan yang bermakna dalam menghadapi tantangan diabetes di masa kini dan masa depan.

DAFTAR PUSTAKA

- Abels, M., Riva, M., Shcherbina, L., Fischer, A. H. T., Banke, E., Degerman, E., ... Wierup, N. (2022). Overexpressed beta cell CART increases insulin secretion in mouse models of insulin resistance and diabetes. *Peptides*, 151(January).
<https://doi.org/10.1016/j.peptides.2022.170747>
- Andriana, L. M., Pranoto, A., Bukhori, G. A., Nugroho, J. K., Subagio, I., Kusnanik, N. W., ... Orhan, B. E. (2025). Moderate-intensity training has a better effect on growth factors than high-intensity training in rats. *Retos*, 68, 1395–1403.
<https://doi.org/10.47197/retos.v68.116181>
- Arabzadeh, E., Norouzi Kamareh, M., Ramirez-Campillo, R., Mirnejad, R., Masti, Y., & Shirvani, H. (2022). Twelve weeks of treadmill exercise training with green tea extract reduces myocardial oxidative stress and alleviates cardiomyocyte apoptosis in aging rat: The emerging role of BNIP3 and HIF-1 α /IGFBP3 pathway. *Journal of Food Biochemistry*, 46(12), 1–9.
<https://doi.org/10.1111/jfbc.14397>
- Aspenani M, R. Z. (2026). Oxidative Stress and Metabolic Memory in Diabetes: Focus on the Role of Exercise., 28(2).
- Awang Daud, D. M., Ahmedy, F., Baharuddin, D. M. P., & Zakaria, Z. A. (2022). Oxidative Stress and Antioxidant Enzymes Activity after Cycling at Different Intensity and Duration. *Applied Sciences (Switzerland)*, 12(18).

<https://doi.org/10.3390/app12189161>

Bennett, S., & Sato, S. (2023). Enhancing the metabolic benefits of exercise: Is timing the key?, (February), 1–7. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.987208>

Brito, L., Marin, T., Azevêdo, L., Rosa-Silva, J., Shea, S., & Thosar, S. (2022). Chronobiology of Exercise: Evaluating the Best Time to Exercise for Greater Cardiovascular and Metabolic Benefits. In *Comprehensive Physiology* (Vol. 12, pp. 3621–3639). <https://doi.org/10.1002/cphy.c210036>

Brodjonegoro, S. R., Ghinorawa, T., Kaladius, N., Wonatorey, R., & Zulfiqqar, A. (2021). Effect of hyperglycemia on fertility in streptozotocin-induced diabetic male Wistar rats : focus on glucose transporters and oxidative stress. *Medical Journal of Indonesia*, 177–181. <https://doi.org/10.13181/mji.oa.214635>

Cheikh, M., Makhoulouf, K., Ghattassi, K., Graja, A., Ferchichi, S., Kallel, C., ... Hammouda, O. (2019). Melatonin ingestion after exhaustive late-evening exercise attenuate muscle damage, oxidative stress, and inflammation during intense short term effort in the following day in teenage athletes. *Chronobiology International*, 37, 1–12. <https://doi.org/10.1080/07420528.2019.1692348>

Chen, C., Jiang, C., Lin, T., Hu, Y., Wu, H., Xiang, Q., ... Tao, J. (2024). Landscape of transcriptome-wide m6A modification in diabetic liver reveals rewiring of PI3K-Akt signaling after physical exercise, (June 2023), 1–17. <https://doi.org/10.1111/apha.14154>

- Chen, X., Xie, N., Feng, L., Huang, Y., Wu, Y., Zhu, H., ... Zhang, Y. (2025). Oxidative stress in diabetes mellitus and its complications: From pathophysiology to therapeutic strategies, *138*(1).
- Dehzad, M. J., Ghalandari, H., & Nouri, M. (2025). Effects of green tea supplementation on antioxidant status and inflammatory markers in adults: a grade-assessed systematic review and dose-response meta-analysis of randomised controlled trials, (11). <https://doi.org/10.1017/jns.2025.13>
- Dighriri, A., Timraz, M., Rosaini, N. D., Alkhayl, F. F. A., James, G., Logan, G., & Gray, S. R. (2024). The impact of the time of day on metabolic responses to exercise in adults: A systematic and meta-analysis review. *Chronobiology International*, *41*(11), 1377–1388. <https://doi.org/10.1080/07420528.2024.2419867>
- Ferroni, P., Riondino, S., Buonomo, O., Palmirotta, R., Guadagni, F., & Roselli, M. (2015). Type 2 Diabetes and Breast Cancer: The Interplay between Impaired Glucose Metabolism and Oxidant Stress, *2015*. <https://doi.org/10.1155/2015/183928>
- Hafiz, M., Fairof, Z., Fitri, A., Ludin, M., Anas, N. D., Husna, A., ... Rajab, N. F. (2025). Early Active Exercise Improves MDA, SOD, and GSH Levels without Memory or NO Changes in Wistar Rats, *17*(4), 335–342. <https://doi.org/10.18585/inabj.v17i4.3663>
- Hesketh, S. J. (2025). Resetting Time: The Role of Exercise Timing in Circadian Reprogramming for Metabolic Health, 1–15.

- Hu, Y., Yang, L., & He, J. (2024). Physical activity combined with tea consumption could further reduce all-cause and cancer-specific mortality, 1–14.
- Jensen, M., Garde, A., Kristiansen, J., Nabe-Nielsen, K., & Hansen, Å. M. (2016). The effect of the number of consecutive night shifts on diurnal rhythms in cortisol, melatonin and heart rate variability (HRV): a systematic review of field studies. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 89. <https://doi.org/10.1007/s00420-015-1093-3>
- Jiang, Y., Shi, J., Tai, J., & Yan, L. (2024). Circadian Regulation in Diurnal Mammals: Neural Mechanisms and Implications in Translational Research, (Ld), 1–15.
- Kang, Q., & Yang, C. (2020). Redox Biology Oxidative stress and diabetic retinopathy: Molecular mechanisms , pathogenetic role and therapeutic implications. *Redox Biology*, 37, 101799. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101799>
- Kayacan, Y., & Yazar, H. (2022). Oxidative Stress Biomarkers in Exercise BT - Biomarkers in Nutrition. In V. B. Patel & V. R. Preedy (Eds.) (pp. 819–831). Cham: Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-031-07389-2_48
- Kennard, M. R., Daniels, L. F., Anna, G., White, E. R. P., Nandi, M., & King, A. J. F. (2021). The use of mice in diabetes research: The impact of experimental protocols, (August), 1–12. <https://doi.org/10.1111/dme.14705>
- Kim, H., Radak, Z., Takahashi, M., Inami, T., & Shibata, S.

- (2023). Chrono-exercise : Time-of-day-dependent physiological responses to exercise. *Sports Medicine and Health Science*, 5(1), 50–58.
<https://doi.org/10.1016/j.smhs.2022.11.003>
- Li, L., Guan, X., Huang, Y., Qu, B., Yao, B., & Ding, H. (2024). Identification of key genes and signaling pathways based on transcriptomic studies of aerobic and resistance training interventions in sarcopenia in SAMP8 mice, 6(February), 358–369.
<https://doi.org/10.1016/j.smhs.2024.01.005>
- Li, Yang, Ullah, A., Fang, S., Liu, D., Cui, Z., & Kou, G. (2025). Exercise Interventions for Metabolic Diseases: An Analysis of the Evolution of Aerobic Exercise Bibliometrics in the Field of Type 2 Diabetes Mellitus, 1–21.
- Li, Yiwen, Liu, Y., Liu, S., Gao, M., Wang, W., Chen, K., ... Liu, Y. (2023). Diabetic vascular diseases: molecular mechanisms and therapeutic strategies. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 8(1).
<https://doi.org/10.1038/s41392-023-01400-z>
- Lima, J. E. B. F., Moreira, N. C. S., & Sakamoto-Hojo, E. T. (2022). Mechanisms underlying the pathophysiology of type 2 diabetes: From risk factors to oxidative stress, metabolic dysfunction, and hyperglycemia. *Mutation Research - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 874–875(November 2021), 503437.
<https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2021.503437>
- Liu, C., Gan, R.-Y., Chen, D., Zheng, L., Ng, S. B., & Rietjens, I. M. C. M. (2024). Gut microbiota-mediated metabolism of

green tea catechins and the biological consequences: An updated review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 64(20), 7067–7084. <https://doi.org/10.1080/10408398.2023.2180478>

Magalhães, J. P., Oliveira, E. C., Rauth, M. H., Jesus, F., Rodrigues, M. C., Raposo, J. F., ... Sardinha, L. B. (2024). The Ex - Timing trial : evaluating morning , afternoon , and evening exercise on the circadian clock in individuals with type 2 diabetes and overweight / obesity — a randomized crossover study protocol. <https://doi.org/10.1186/s13063-024-08335-y>

Mahdi, L., Graziani, A., Baffy, G., Mitten, E. K., Portincasa, P., & Khalil, M. (2025). Unlocking Polyphenol Efficacy : The Role of Gut Microbiota in Modulating Bioavailability and Health Effects, 1–35.

Martínez-montoro, J. I., Benítez-porres, J., Murri, M., Tinahones, F. J., & Ortega-g, A. (2023). Effects of exercise timing on metabolic health, (April), 1–17. <https://doi.org/10.1111/obr.13599>

Mendoza, J., & Mendoza, J. (2021). Nighttime Light Hurts Mammalian Physiology : What Diurnal Rodent Models Are Telling Us . To cite this version: HAL Id: hal-03446746 Nighttime Light Hurts Mammalian Physiology : What Diurnal Rodent Models Are Telling Us.

Militello, R., Luti, S., Gamberi, T., Pellegrino, A., Modesti, A., Militello, R., ... Modesti, A. (2024). Physical Activity and Oxidative Stress in Aging Physical Activity and Oxidative Stress in Aging.

<https://doi.org/10.20944/preprints202404.0293.v1>

- Mohsin, S., Saleem, F., Humayun, A., Tanweer, A., & Muddassir, A. (2023). Prospective Nutraceutical Effects of Cinnamon Derivatives Against Insulin Resistance in Type II Diabetes Mellitus-Evidence From the Literature. *Dose-Response : A Publication of International Hormesis Society*, 21, 15593258231200528. <https://doi.org/10.1177/15593258231200527>
- Mushab, M., Hairrudin, H., & Abrori, C. (2025). Perbandingan Peningkatan Kadar Malondialdehid (MDA) Serum setelah Olahraga Pagi dan Malam Hari pada Orang Tidak Terlatih. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 9(2 SE-Research Articles), 211–217. <https://doi.org/10.25077/jka.v9i2.1312>
- Nain, C. W., Mignolet, E., Herent, M., Quetin-leclercq, J., Debier, C., Page, M. M., & Larondelle, Y. (2022). The Catechins Profile of Green Tea Extracts Affects the Antioxidant Activity and Degradation of Catechins in DHA-Rich Oil.
- Nie, Y., Zhou, H., Wang, J., & Kan, H. (2023). Association between systemic immune-inflammation index and diabetes: a population-based study from the NHANES. *Frontiers in Endocrinology*, 14(October), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1245199>
- Nishimura, A., Masuda, C., Murauchi, C., Ishii, M., Murata, Y., Kawasaki, T., ... Harashima, S. I. (2024). Relationship Between Frailty and Diabetic Pharmacologic Therapy in Older Adults with Type 2 Diabetes: A Cross-Sectional Study. *Drugs and Aging*, 41(6), 531–542.

<https://doi.org/10.1007/s40266-024-01119-8>

Nizar, L., & Mohamed, M. (2025). Effect of HIIT versus endurance training on oxidative stress markers How to cite in APA Keywords Resumen Palabras clave Introduction Oxidative stress , defined as an imbalance between the production of reactive oxygen species (ROS) and This study distin, 2025, 1033–1044.

Nobari, H., Saedmocheshi, S., Chung, L. H., Suzuki, K., Maynar-Mariño, M., & Pérez-Gómez, J. (2022). An overview on how exercise with green tea consumption can prevent the production of reactive oxygen species and improve sports performance. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(1). <https://doi.org/10.3390/ijerph19010218>

Onu, A., Trofin, D., Tutu, A., Onu, I., Galaction, A., Sardaru, D., ... Matei, D. (2025). Integrative Strategies for Preventing and Managing Metabolic Syndrome: The Impact of Exercise and Diet on Oxidative Stress Reduction — A Review.

Osman, A. A. M., Seres-bokor, A., & Ducza, E. (2025). Journal of Diabetes and Its Complications Diabetes mellitus therapy in the light of oxidative stress and cardiovascular complications. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 39(2), 108941. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2024.108941>

Ozan, M., Öztaşyonar, Y., Buzdağlı, Y., Baygutalp, N. K., Öğüt, F., Yüce, N., ... Savaş, A. (2025). Chronobiological effects of morning and evening exercise on biochemical responses in elite boxers. *Chronobiology International*,

00(00), 1–20.
<https://doi.org/10.1080/07420528.2025.2556835>

Ozan, M., Öztaşyonar, Y., Buzdağlı, Y., Kılıç Baygutalp, N., Öğüt, F., Yüce, N., ... Baygutalp, F. (2025). Chronobiological effects of morning and evening exercise on biochemical responses in elite boxers. *Chronobiology International*, 42(11), 1508–1527. <https://doi.org/10.1080/07420528.2025.2556835>

Paes, L., Lima, D., Matsuura, C., das Graças de Souza, M., Cyrino, F., Barbosa, C., ... Farinatti, P. (2020). Effects of moderate and high intensity isocaloric aerobic training upon microvascular reactivity and myocardial oxidative stress in rats. *PLoS ONE*, 15(2), 1–15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0218228>

Pekovic-vaughan, V., Gibbs, J., Yoshitane, H., Yang, N., Pathiranage, D., Guo, B., ... Meng, Q. (2014). The circadian clock regulates rhythmic activation of the NRF2 / glutathione- mediated antioxidant defense pathway to modulate pulmonary fibrosis, 548–560. <https://doi.org/10.1101/gad.237081.113>.

Qiu, C., Li, S., Jia, S., Yu, F., Wei, C., Wang, X., & Guo, B. (2025a). The effects of exercise on oxidative stress MDA and SOD in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis, 1–18. <https://doi.org/10.7717/peerj.19814>

Qiu, C., Li, S., Jia, S., Yu, F., Wei, C., Wang, X., & Guo, B. (2025b). The effects of exercise on oxidative stress MDA and SOD in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *PeerJ*, 13, e19814.

<https://doi.org/10.7717/peerj.19814>

Radeva-ilieva, M., & Stoeva, S. (2025). Green Tea : Current Knowledge and Issues.

Rasaei, N., Asbaghi, O., Samadi, M., Setayesh, L., Bagheri, R., Gholami, F., ... Mirzaei, K. (2021). Effect of Green Tea Supplementation on Antioxidant Status in Adults : A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials.

Refinetti, R. (2004). Daily activity patterns of a nocturnal and a diurnal rodent in a seminatural environment. *Physiology & Behavior*, 82, 285–294. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2004.03.015>

Río, E. (2025). Rethinking Osteoarthritis Management : Synergistic Effects of Chronoexercise , Circadian Rhythm , and Chondroprotective Agents.

Rojano-ortega, D. (2021). Regular , but not acute , green tea supplementation increases total antioxidant status and reduces exercise-induced oxidative stress : a systematic review ☆. *Nutrition Research*, 94, 34–43. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2021.08.004>

Roshnavand, F., Hojati, V., Vaezi, G., & Rahbarian, R. (2022). The Comparative Effects of Aqueous Extracts of Green Tea and Catechin on Inflammation, Apoptosis and Oxidative Stress in the Testicular Tissue of Diabetic Rats. *Journal of Biological Studies*, 4(4 SE-Articles), 184–196. <https://doi.org/10.62400/jbs.v4i4.6343>

Saberi, S., Askaripour, M., Khaksari, M., Amin Rajizadeh, M., Abbas Bejeshk, M., Akhbari, M., ... Khoramipour, K.

- (2024). Exercise training improves diabetic renal injury by reducing fetuin-A, oxidative stress and inflammation in type 2 diabetic rats. *Heliyon*, 10(6), e27749. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e27749>
- Sasaki, G. Y., Vodovotz, Y., Yu, Z., & Bruno, R. S. (2022). Catechin Bioavailability Following Consumption of a Green Tea Extract Confection Is Reduced in Obese Persons without Affecting Gut Microbial-Derived Valerolactones.
- Shen, B., Ma, C., Wu, G., Liu, H., Chen, L., & Yang, G. (2023). Effects of exercise on circadian rhythms in humans, (October), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1282357>
- Shen, B., Zheng, H., Liu, H., Chen, L., & Yang, G. (2025). Differential benefits of 12- week morning vs . evening aerobic exercise on sleep and cardiometabolic health : a randomized controlled trial, 1–13.
- Stachteas, C., Chatzinikolaou, P. N., Georgogiannis, N., Nastos, G. G., Dinas, P. C., Theodorou, A. A., ... Margaritelis, N. V. (2025). Optimal timing to assess exercise-induced oxidative stress: A systematic review and meta-analysis, 1–30. <https://doi.org/10.1113/EP092963>
- Su, Y., Hu, K., Li, D., Guo, H., Sun, L., & Xie, Z. (2024). Microbial-Transferred Metabolites and Improvement of Biological Activities of Green Tea Catechins by Human.
- Sudarsono, N. C., & Sudarsono, N. C. (n.d.). Indikator Keberhasilan Pengelolaan Aktivitas Fisik pada Penyandang Diabetes Melitus Tipe 2.

- Susanto, I. H. (2011). Perbedaan Pengaruh Latihan Fisik Submaksimal Sesi Pagi dan Sore Hari Terhadap Derajat Stres Oksidatif: Penelitian Eksperimental Laboratoris.
- Sutton, E., & Pekovic-vaughan, V. (2025). Time to Reset : The Interplay Between Circadian Rhythms and Redox Homeostasis in Skeletal Muscle Ageing and Systemic Health, 1–35.
- Tarigan, R., Makatita, S. H., Maheshwari, H., Santoso, K., & Rita, D. (2024). Circadian Analysis of Behavior Using Animal Activity Meter and Infrared Thermography in Rats, 3(2), 183–187. <https://doi.org/10.47841/icorad.v3i2.255>
- Taufiqurrohman. (2015). Indonesian Bay Leaves As Antidiabetic for Type 2 Diabetes Mellitus. *Jurnal Majority*, 4(3), 101–108. Retrieved from <http://juke.kedokteran.unila.ac.id/index.php/majority/article/viewFile/558/559>
- Thirupathi, A., Wang, M., Lin, J. K., Fekete, G., István, B., Baker, J. S., & Gu, Y. (2021). Effect of Different Exercise Modalities on Oxidative Stress: A Systematic Review. *BioMed Research International*, 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/1947928>
- Tkaczenco, H. (2025). Antioxidant-Rich Functional Foods and Exercise : Unlocking Metabolic Health Through Nrf2 and Related Pathways, 1–42.
- Wibowo, M. R., Rudiyanto, W., Yunianto, A. E., Soleha, T. U., Studi, P., Dokter, P., ... Dokter, P. (2024). Krisis Hiperglikemik : Diabetic Ketoacidosis (DKA) dan

Hyperglycemic Hyperosmolar State (HHS)
Hyperglycemic Crisis : Diabetic Ketoacidosis (DKA)
and Hyperglycemic Hyperosmolar State (HHS). *Medula*,
14(10), 2032–2036.

Wu, M., Zhao, A., Yan, X., Gao, H., & Zhang, C. (2022). Hepatic AMPK signaling dynamic activation in response to REDOX balance are sentinel biomarkers of exercise and antioxidant intervention to improve blood glucose control.

Ye, X., Liu, R., Qiao, Z., Chai, X., & Wang, Y. (2023). Integrative profiling of metabolome and transcriptome of skeletal muscle after acute exercise intervention in mice, (October), 1–11.
<https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1273342>

PROFIL PENULIS



HS Muhammad Nurfatony, S.Pd., M.Kes.

HS Muhammad Nurfatony lahir di Ponorogo, 15 Februari 1991. Ia merupakan mahasiswa doktoral (S3) di Universitas Negeri Semarang. Latar belakang pendidikannya di bidang kesehatan olahraga membentuk keahliannya dalam kajian aktivitas fisik, kesehatan metabolik, dan epidemiologi aktivitas fisik, dengan fokus riset pada peran latihan fisik dalam pencegahan dan pengendalian penyakit.

Nurfatony menyelesaikan pendidikan sarjana di Universitas Negeri Malang (2015) dan magister kesehatan olahraga di Universitas Airlangga (2017). Riset doktoralnya berfokus pada hubungan antara intensitas latihan, stres oksidatif, dan adaptasi fisiologis dalam konteks kesehatan dan olahraga, serta implikasinya bagi kesehatan masyarakat.



**Prof. Dr. dr. Oktia Woro Kasmini Handayani,
M.Kes**

Prof. Dr. dr. Oktia Woro Kasmini Handayani, M.Kes sebagai Guru Besar di bidang gizi Kesehatan Masyarakat, mendalami penelitian terkait potensi-potensi yang ada di Masyarakat berupa antara lain bahan pangan lokal, lingkungan sosial, lingkungan budaya, modal sosial, untuk pemanfaatan Kesehatan Masyarakat terutama untuk preventif dan diet pada kelompok penyakit tidak menular (*Non Communicable Disease*). Prof. Dr. dr. Oktia Woro Kasmini Handayani, M.Kes juga mendalami keterkaitan di bidang Kesehatan Masyarakat lainnya (Epidemiologi, Promosi Kesehatan, Kesehatan Lingkungan, Kesehatan Kerja dan Kebijakan Kesehatan) terhadap kondisi gizi di masyarakat.



Prof. Dr. M. E. Winarno, M.Pd

Lahir di Candipuro, Kabupaten Lumajang, Jawa Timur, Minggu 14 Maret 1964. Penulis merupakan Dosen di Fakultas Ilmu Keolahragaan Universitas Negeri Malang. Kuliah S1 Prodi Pendidikan Olahraga dan Kesehatan (POK) diselesaikan tahun 1989 di IKIP Malang. S2 Pendidikan Olahraga IKIP Jakarta diselesaikan tahun 1994. S3 Prodi Pendidikan Olahraga Universitas Negeri Jakarta Jakarta diselesaikan tahun 2001. Jabatan Profesor dalam bidang Evaluasi Pembelajaran Pendidikan Jasmani dan Olahraga telah dicapai penulis Pada tanggal 1 September 2007. Pengelola/editor/reviewer artikel jurnal telah ditekuni sejak tahun 1991 (1) “Jurnal Gelanggang Pendidikan Jasmani terbitan Prodi Pendidikan Olahraga dan Kesehatan IKIP Malang” sebagai *Chief Editor/Reviewer* (1991-2023), (2) *Reviewer/editor* Mitra Jurnal IPTEK Olahraga Kantor Menpora (2000-2017). *Reviewer* ; (3) *ACTIVE Journal of Physical Education, Sport, Health and Recreation* Unnes Semarang (2016-2023), (4) *Journal of Physical Education and Sports* Unnes Semarang (2016-2023), (5) *JOSSAE: Journal of Sport Science and Education* Unesa Surabaya (2016-2023), (6) *Indonesian Performance Journal* (2016-2022) PKO FIK

UM, (7) *Sport Area* (2016-2022) Universitas Islam Riau, (8) SPORTIF (2017-2023) Univ. Nusantara PGRI Kediri, (9) Jurnal Pendidikan Olahraga Dan Kesehatan (2018-2023) FPOK UPI Bandung.



Prof. Dr. Bambang Priyono, M.Pd

Prof. Bambang Priyono, M.Pd, adalah seorang akademisi dan praktisi pendidikan yang memiliki fokus pada bidang pendidikan jasmani dan pengembangan karakter melalui olahraga. Beliau dikenal sebagai peneliti aktif yang mengkaji berbagai aspek dalam pendidikan jasmani, termasuk nilai karakter dan persepsi terhadap guru pendidikan jasmani. Salah satu karya ilmiahnya yang terkenal adalah penelitian berjudul “Nilai Karakter Dalam Beladiri Tradisional Gongcik” yang diterbitkan dalam Jurnal Global Seni Kemanusiaan dan Sosial Sains pada tahun 2024. Dalam penelitian tersebut, Prof. Bambang meneliti peran penting beladiri tradisional Gongcik dalam membentuk nilai-nilai karakter pada peserta didik.

Selain itu, Prof. Bambang juga melakukan penelitian mengenai “Persepsi Siswa SMA Terhadap Guru Pendidikan Jasmani” yang dipublikasikan dalam Cakrawala Pendidikan pada tahun 2022. Penelitian ini memberikan wawasan mendalam mengenai bagaimana siswa melihat peran guru dalam pendidikan jasmani, serta faktor-faktor yang mempengaruhi proses pembelajaran.

Tidak hanya terbatas pada pengajaran, beliau juga mengkaji topik terkait profil status gizi pendidikan jasmani guru yang diterbitkan di JOSSAE pada tahun 2022, serta masalah pembelajaran pendidikan jasmani pada madrasah swasta Ibtidaiyah yang dibahas dalam SD Sinta 2 pada tahun 2021. Karya-karya ini menunjukkan dedikasi Prof. Bambang terhadap peningkatan kualitas pendidikan jasmani dan pengembangan karakter siswa. Prof. Bambang Priyono, dengan rekam jejak akademik yang solid, terus berkontribusi pada pengembangan ilmu pendidikan jasmani di Indonesia.



Dr. Drs. Cahyo Yuwono, M.Pd

Dr. Drs. Cahyo Yuwono, M.Pd. merupakan Lektor Kepala pada Jurusan Pendidikan Jasmani, Kesehatan, dan Rekreasi (PJKR), Fakultas Ilmu Keolahragaan, Universitas Negeri Semarang. Beliau menyelesaikan pendidikan sarjana di bidang Pendidikan Jasmani, Kesehatan, dan Rekreasi, magister di bidang Pendidikan, serta doktor di bidang Pendidikan Olahraga dari Universitas Negeri Semarang pada tahun 2012. Fokus keahlian dan penelitiannya meliputi pembelajaran pendidikan jasmani, atletik, serta olahraga adaptif, khususnya bagi anak berkebutuhan khusus. Selain aktif mengajar mata kuliah terkait olahraga adaptif dan pendidikan jasmani anak berkebutuhan khusus, beliau juga terlibat dalam berbagai kegiatan pengabdian kepada masyarakat yang berorientasi pada peningkatan kualitas pembelajaran dan pengembangan sumber daya manusia di bidang pendidikan jasmani.



Prof. Dr. Heny Setyawati, M.Si

Prof. Dr. Heny Setyawati, M.Si., lahir di Temanggung, 10 Juni 1967 merupakan dosen di Fakultas Ilmu Keolahragaan UNNES sejak tahun 1992. Ketertarikan terhadap aspek Psikologis atlet dalam olahraga, memotivasinya dengan mengambil Magister Psikologi di Universitas padjadjaran Bandung dan dilanjutkan dengan Program Doktor Pendidikan Olahraga di UNNES. Berbekal ilmu Psikologi dan Olahraga yang dimiliki, ia mengembangkan kepakaran dalam bidang Psikologi Olahraga. Melakukan kajian dan analisis terhadap aspek psikologi yang memberikan pengaruh positif maupun negatif terhadap kinerja atlet pada saat bertanding. Aplikasi kepakaran diwujudkan dalam bentuk pengajaran, penelitian dan pengabdian kepada masyarakat dan mengukuhkan kepakarannya sebagai *Sport Mental Coach*, dengan melakukan pelatihan dan pendampingan kepada atlet secara langsung. Merekonstruksi aspek psikologis negatif yang merugikan atlet menjadi bentuk positif dan mengembangkan potensi pribadi atlet menjadi optimal. Sebagai seorang pakar yang kompeten, sering mendapat tugas sebagai Tim ahli dalam berbagai bidang kegiatan di Kemenpora dan kemdikbudristek.

Peraih Penghargaan 8th *Annual International Scholar Research Exposition* dari *The OHIO State University USA*, juga aktif dalam organisasi olahraga PB Wushu Indonesia dan KONI Jateng. Kiprahnya dalam dunia olahraga tidak terbantahkan dengan menjadi *International Wushu Judge* dan telah bertugas dalam *Asian Games*, *Sea Games* dan kejuaraan Dunia Wushu.



Palmadi Putri Surya Negara, M.T

Palmadi Putri Surya Negara lahir di Ponorogo pada tanggal 10 Juli 1995. Merupakan dosen tetap pada Program Studi Teknologi Industri Pertanian, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Darussalam Gontor. Latar belakang pendidikannya yang kuat di bidang teknik industri membentuk keahliannya dalam pengembangan sistem dan manajemen pada sektor agroindustri.

Palmadi menyelesaikan pendidikan sarjana (S1) pada Program Studi Teknik Industri dan lulus pada tahun 2018. Ia kemudian melanjutkan studi magister (S2) di bidang yang sama dan berhasil menyelesaikannya pada tahun 2021. Fokus keilmuannya meliputi manajemen rantai pasok, produktivitas dan efisiensi sistem industri, serta agroindustri berkelanjutan.

Sebagai akademisi, ia aktif dalam kegiatan pengajaran, penelitian, dan pengabdian masyarakat, khususnya yang berkaitan dengan pengembangan agroindustri halal. Melalui karya tulis dan publikasi ilmiah, berkomitmen untuk turut berkontribusi dalam membangun sistem agroindustri yang tidak hanya efisien, tetapi juga berlandaskan nilai-nilai etika, keberlanjutan, dan kemandirian.