

**PENGARUH PENGGUNAAN KAFEIN TERHADAP
KADAR ASAM LEMAK BEBAS, FREKUENSI PERNAFASAN
DAN TINGKAT KELELAHAN SELAMA KERJA FISIK
RINGAN BERDURASI PANJANG PADA MANUSIA DEWASA**

TESIS

**LANY MELIANY
NPM: 0706170803**



**UNIVERSITAS INDONESIA
FAKULTAS KEDOKTERAN
PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK
KEKHUSUSAN FISILOGI
JAKARTA
JUNI 2009**

**PENGARUH PENGGUNAAN KAFEIN TERHADAP
KADAR ASAM LEMAK BEBAS, FREKUENSI PERNAFASAN
DAN TINGKAT KELELAHAN SELAMA KERJA FISIK
RINGAN BERDURASI PANJANG PADA MANUSIA DEWASA**

TESIS

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
MAGISTER ILMU BIOMEDIK (M.Biomedik)**

**LANY MELIANY
NPM: 0706170803**



**UNIVERSITAS INDONESIA
FAKULTAS KEDOKTERAN
PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK
KEKHUSUSAN FISILOGI
JAKARTA**

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

**Tesis ini adalah hasil karya sendiri,
dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk
telah saya nyatakan dengan benar.**

Nama : Lany Meliany

NPM : 0706170803

Tanda Tangan :



Tanggal : 22 Juni 2009

HALAMAN PENGESAHAN

Tesis ini diajukan oleh

Nama : Lany Meliany
NPM : 0706170803
Program Studi : Ilmu Biomedik Kekhususan Fisiologi
Judul Tesis : Pengaruh penggunaan kafein terhadap kadar asam lemak bebas, frekuensi pernafasan dan tingkat kelelahan selama kerja fisik ringan berdurasi panjang pada manusia dewasa

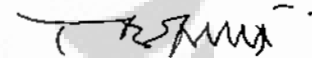
Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Magister Biomedik pada Program Studi Ilmu Biomedik Kekhususan Fisiologi Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia

DEWAN PENGUJI

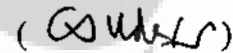
Pembimbing I : dr. H.M. Djauhari Widjajakusumah, PFK



Pembimbing II : dr. Ani Retno Prijanti, MS



Penguji I : dr. Nani Cahyani Sudarsono, SpKO



Penguji II : drg. Dwirini Retno Gunarti, MS

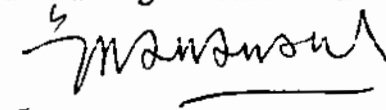


Penguji III : Prof. dr. Frans D. Suyatna, SpFK, PhD



Ditetapkan di : Jakarta
Tanggal : Juni 2009

Mengetahui
Ketua Program Studi Ilmu Biomedik



(Dr. rer. physiol. dr. Septelia Inawati Wanandi)

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah, dengan segala kerendahan hati penulis panjatkan segala puji dan syukur ke hadirat Allah SWT atas kasih dan kuasaNya, sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini. Tesis ini disusun sebagai syarat untuk meraih gelar Magister Ilmu Biomedik, Kekhususan Fisiologi, Program Pasca Sarjana, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.

Pada kesempatan ini penulis menyampaikan terimakasih kepada segenap pihak yang telah membimbing, mendukung dan membantu baik secara langsung maupun tidak langsung dalam penelitian dan penyusunan laporan. Dengan segala hormat, penulis menyampaikan penghargaan dan ucapan terimakasih dengan tulus kepada:

1. Dr. dr. Ratna Sitompul, SpM (K) sebagai Dekan FKUI dan Prof. dr. Menaldi Rasmin, Sp.P (K), FCCP sebagai Dekan FKUI terdahulu, yang memberi kesempatan penulis menuntut ilmu di FKUI.
2. Dr. rer. Physiol. dr. Septelia Inawati W. sebagai Ketua Program studi Magister Ilmu Biomedik.
3. dr. Ermita I. Ilyas, MS sebagai Kepala Departemen Fisiologi FKUI, dr. Nurhadi Ibrahim, PhD, sebagai ketua kekhususan Fisiologi yang telah memberikan dukungan selama masa studi.
4. dr. H. M. Djauhari Widjajakusumah, PFK sebagai pembimbing I, dr. Ani Retno Prijanti, MS sebagai pembimbing II, atas kesabaran, kasih dan dukungan yang besar telah diberikan kepada penulis selama masa bimbingan hingga penulisan tesis ini selesai.
5. Dr. dr. Saptawati Bardosono, M.Sc atas bimbingannya dibidang metodologi penelitian dan statistik.

6. Seluruh dosen serta staf administrasi Program Magister Ilmu Biomedik dan Departemen Fisiologi FKUI atas segala bantuan selama proses pendidikan.
7. Suamiku, *you are the reason i love you.*
8. Orangtuaku, kakak-kakakku, adik-adikku, atas kesabaran, pengertian, keikhlasan, do'a dan dukungannya selama penulis melaksanakan pendidikan.
9. Teman-teman Program Magister Ilmu Biomedik, Devi, Mbak Kokom, *i can think of nothing more that i could wisely do, than know a friend, be a friend, and have a friend like you.*

Semoga tesis ini dapat bermanfaat dan dapat memberikan sumbangan bagi ilmu pengetahuan. Amin.

Jakarta, 22 Juni 2009

Penulis

**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI
TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai sivitas akademik Universitas Indonesia, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Lany Meliany
NPM : 0706170803
Program Studi : Pasca Sarjana Ilmu Biomedik
Departemen : Fisiologi
Fakultas : Kedokteran
Jenis Karya : Tesis

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Indonesia Hak Bebas Royalti Noneksklusif (*Non-exclusive Royalty-Free Right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul:

Pengaruh penggunaan kafein terhadap kadar asam lemak bebas, frekuensi pernafasan dan tingkat kelelahan selama kerja fisik ringan berdurasi panjang pada manusia dewasa.

beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Indonesia berhak menyimpan, mengalih media/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir saya tanpa meminta izin dari saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Jakarta

Pada tanggal : 22 Juni 2009

Yang Menyatakan



(Lany Meliany)

**PENGARUH PENGGUNAAN KAFEIN TERHADAP
KADAR ASAM LEMAK BEBAS, FREKUENSI PERNAFASAN
DAN TINGKAT KELELAHAN SELAMA KERJA FISIK RINGAN
BERDURASI PANJANG PADA MANUSIA DEWASA**

Lany Meliany
Magister Ilmu Biomedik Kekhususan Fisiologi
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
Jakarta, Juni 2009

ABSTRAK

Latar Belakang : Kafein merupakan substansi yang paling banyak digunakan di seluruh dunia, hampir 80 % dari populasi merupakan pengguna rutin. Efek dari penggunaan kafein bergantung kepada beberapa faktor, antara lain jenis, intensitas dan durasi dari kerja fisik, dosis kafein. Pada suatu populasi, 75% orang dewasa dalam melakukan aktivitas sehari-hari menggunakan energi yang sama pada saat melakukan kerja fisik ringan. Tubuh manusia memiliki kemampuan untuk menyimpan kelebihan energi. Cadangan energi tersebut akan dipergunakan melalui proses penguraian kembali kreatin fosfat menjadi ATP serta lipolisis, glikogenolisis dan glukoneogenesis. Kafein adalah inhibitor kompetitif dari reseptor dengan ligan adenosine di adiposit. Kafein menghilangkan efek penekanan adenosin terhadap lipolisis. Kafein bersama hormon-hormon lipolitik (epinefrin, norepinefrin, glukagon dan hormon pertumbuhan) bersinergi dalam meningkatkan kadar asam lemak bebas. Kafein dapat meningkatkan ketersediaan oksigen melalui mekanisme blok reseptor adenosin, sehingga efek penekanan adenosin terhadap neuron-neuron di PreBöttinger kompleks dalam pembentukan irama pernafasan hilang, dan menyebabkan peningkatan frekuensi pernafasan. Kondisi tersebut, membuat kafein dikenal sebagai substansi yang dapat meningkatkan kemampuan fisik dan menurunkan tingkat kelelahan

Tujuan : Mengetahui pengaruh kafein terhadap kadar asam lemak bebas, frekuensi pernafasan dan tingkat kelelahan.

Metode : Penelitian menggunakan disain *cross over*, pada 8 laki-laki dewasa yang terbagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok yang mendapat kafein 3 mg/kg.bb dan kelompok kontrol yang mendapatkan plasebo. Kadar asam lemak dan frekuensi pernafasan diukur pada saat sebelum perlakuan, sesudah perlakuan dan sesudah kerja fisik. Tingkat kelelahan diukur selama kerja fisik.

Hasil : Setelah kerja fisik kadar asam lemak bebas kelompok kafein mengalami peningkatan yang bermakna dibandingkan kelompok plasebo, frekuensi pernafasan pada kelompok kafein meningkat tetapi tidak berbeda bermakna dibanding kelompok plasebo, tingkat kelelahan pada kelompok kafein lebih rendah dibanding kelompok plasebo dan berbeda bermakna secara statistik.

Kesimpulan : Penggunaan kafein 3 mg/kg.bb secara bermakna dapat meningkatkan kadar asam lemak bebas sesudah kerja fisik dan menurunkan tingkat kelelahan selama kerja fisik. Tetapi tidak meningkatkan frekuensi pernafasan secara bermakna

Kata kunci: kafein, asam lemak bebas, frekuensi pernafasan, tingkat kelelahan

THE EFFECT OF THE USE OF CAFFEINE ON THE LEVELS OF FREE FATTY ACIDS, BREATHING FREQUENCY, AND LEVEL OF FATIGUE DURING LONG-DURATION LIGHT EXERCISE IN HUMAN

Lany Meliany

Master in Biomedical Sciences Specializing in Physiology

Faculty of Medicine, University of Indonesia

Jakarta, June 2009

ABSTRACT

Background : Caffeine is the most widely used substance in the world, its regular users comprise almost 80% of the population. The effects of using caffeine depend on a number of factors such as the type, intensity, and duration of physical work, and the dose of caffeine. In a particular population, 75% of adults in doing their daily routine spend as much as energy as when they do light exercise. Human body processes the ability to store extra energy. The stored energy will be utilized through decomposition of creatine phosphate into ATP and lipolysis, glycogenolysis and gluconeogenesis. Caffeine is a competitive inhibitor of a receptor with ligand adenosine in adipocyte. Caffeine binds to the receptor, but since it inhibits the adenosine effect, caffeine increases lipolysis. Caffeine along with lipolytic hormones (epinephrine, norepinephrine, glucagons and growth hormone) increases the levels of free fatty acids. Caffeine can increase the availability of oxygen through adenosine receptor blockade mechanism, which results in the disappearance of the pressing effect of adenosine against neurons of PreBöttinger complex in the formation of breathing pattern, and it can increase breathing frequency. That condition makes caffeine known as a substance which can increase physical ability and reduce the level of fatigue.

Objective : To discover the effects of caffeine on the levels of free fatty acids, breathing frequency, and the level of fatigue.

Method : The research used the cross-over design in 8 males, conducted in two groups: the group receiving 3 mg/kg body weight and the control group receiving placebo. The levels of fatty acids and breathing frequency were measured prior to the procedure, after the procedure and after exercise. The level of fatigue was measured during exercise.

Results : After exercise, levels of free fatty acids in the group with the caffeine increased significantly than that in the group receiving placebo, the breathing frequency in the caffeine group increased but it was not significantly than that in the placebo group, and the level of fatigue in the caffeine group was lower significantly than that in the placebo group.

Conclusion : The use of caffeine 3 mg/kg body weight significantly increases the levels of free fatty acids after exercise and reduces level of fatigue during exercise. However, it does not cause a significant increase in the breathing frequency.

Key words : caffeine, free fatty acids, breathing frequency, level of fatigue.

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS	ii
LEMBAR PENGESAHAN	iii
KATA PENGANTAR	iv
LEMBAR PERSETUJUAN PUBLIKASI ILMIAH	vi
ABSTRAK	vii
ABSTRACT	viii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xv
1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan	3
1.4 Hipotesis	4
1.5 Manfaat	4
2. TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Metabolisma Lemak	5
2.1.1 Sintesis triasilgliserol di jaringan adiposa	5
2.1.2 Degradasi	7
2.1.2.1 Lipolisis	7
2.1.2.2 Oksidasi lemak	8
2.2 Kerja Fisik Ringan	10
2.3 Kelelahan	11
2.3.1 <i>Central fatigue</i>	11
2.3.2 <i>Peripheral fatigue</i>	13
2.4 Kafein	14
2.4.1 Farmakokinetik	14
2.4.1.1 Absorpsi	14
2.4.1.2 Distribusi	15
2.4.1.3 Metabolisme	15
2.4.1.4 Ekskresi	16
2.4.2 Efek fisiologis kafein	16
2.4.2.1 Peningkatan lipolisis	18
2.4.2.2 Peningkatan frekuensi pernafasan	18
2.4.2.3 Menurunkan <i>central fatigue</i>	20
2.4.2.4 Menghambat aktivitas enzim hlikogen fosforilase	20
2.5 Kerangka Teori	22
2.6 Kerangka Konsep	23

3. METODE PENELITIAN	24
3.1 Rancangan Penelitian	24
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian	24
3.3 Variabel, Populasi dan Sampel Penelitian	24
3.3.1 Variabel	24
3.3.2 Populasi	25
3.3.3 Sampel.....	25
3.3.4 Kriteria subyek penelitian	25
3.3.4.1 Kriteria penerimaan	25
3.3.4.2 Kriteria penolakan	26
3.3.4.3 Kriteria <i>drop out</i>	26
3.4 Bahan dan Alat Penelitian	26
3.4.1 Bahan penelitian	26
3.4.2 Alat penelitian	27
3.5 Alur Penelitian	27
3.6 Cara Kerja	28
3.6.1 Persiapan pengumpulan data	28
3.6.2 Prosedur pengumpulan data	29
3.6.2.1 Seleksi subyek penelitian	29
3.6.2.2 Pemeriksaan kadar asam lemak bebas	29
3.6.2.3 Pengukuran frekuensi pernafasan	31
3.6.2.4 Pengukuran tingkat kelelahan	31
3.7 Batasan Operasional	32
4. HASIL PENELITIAN	35
5. PEMBAHASAN	43
6. KESIMPULAN DAN SARAN	51
6.1 Kesimpulan	51
6.2 Saran	51
DAFTAR PUSTAKA	52
LAMPIRAN	55
DAFTAR RIWAYAT HIDUP	64
DRAFT ARTIKEL	65

DAFTAR TABEL

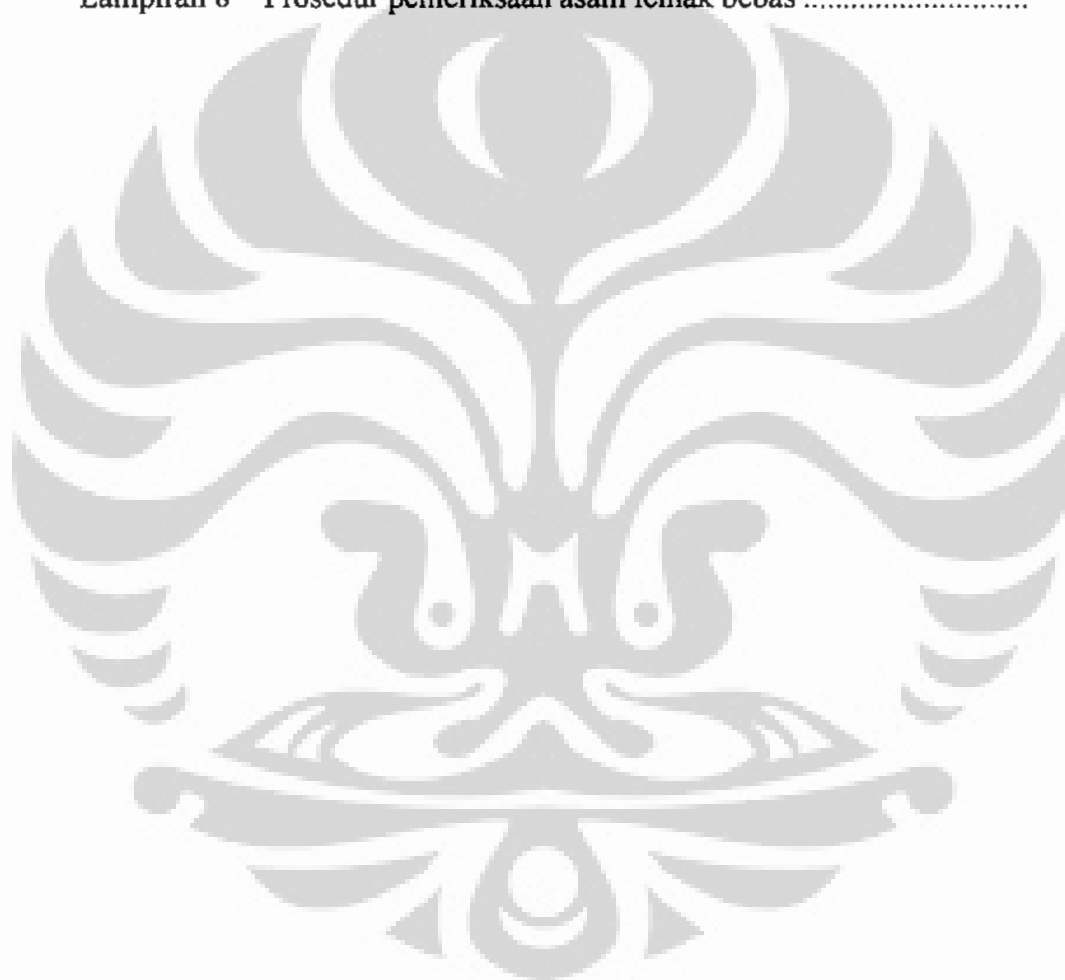
Tabel 1	Klasifikasi aktivitas fisik berdasarkan intensitas kerja	11
Tabel 2	Data subyek penelitian yang lolos seleksi	35
Tabel 3	Karakteristik umum subyek sebelum penelitian	36
Tabel 4	Kadar asam lemak bebas sebelum dan sesudah perlakuan pada kelompok kafein dan kelompok plasebo	36
Tabel 5	Perubahan kadar asam lemak bebas sesudah perlakuan pada kelompok kafein dan kelompok plasebo	37
Tabel 6	Kadar asam lemak bebas sebelum dan sesudah kerja fisik pada kelompok kafein dan kelompok plasebo	37
Tabel 7	Perubahan asam lemak bebas sesudah kerja fisik pada kelompok kafein dan kelompok plasebo	38
Tabel 8	Frekuensi pernafasan sebelum dan sesudah perlakuan pada kelompok kafein dan kelompok plasebo	39
Tabel 9	Perubahan frekuensi pernafasan sesudah perlakuan pada kelompok kafein dan kelompok plasebo	39
Tabel 10	Frekuensi pernafasan sebelum dan sesudah kerja fisik pada kelompok kafein dan kelompok plasebo	40
Tabel 11	Peningkatan frekuensi pernafasan sesudah kerja fisik pada kelompok kafein dan kelompok plasebo	41
Tabel 12	Tingkat kelelahan selama kerja fisik pada kelompok kafein dan kelompok plasebo	42

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1	Sintesis asam lemak di hati	6
Gambar 2	Konversi asam lemak dari TG kilomikron dan VLDL menjadi TG yang tersimpan di sel adiposit	7
Gambar 3	Mobilisasi TG adiposa	7
Gambar 4	Transport asam lemak dari sitosol menuju mitokondria untuk dioksidasi	9
Gambar 5	Tahapan proses β -Oksidasi	10
Gambar 6	Lokasi dan kemungkinan penyebab kelelahan	12
Gambar 7	Komponen utama terjadinya <i>central fatigue</i> selama kerja fisik	13
Gambar 8	Metabolit utama dari kafein pada manusia	16
Gambar 9	Degradasi ATP menjadi adenosin	17
Gambar 10	Kafein sebagai kompetitif inhibitor untuk reseptor adenosine A ₁	18
Gambar 11	Timbangan analitik untuk menimbang kafein dan plasebo	26
Gambar 12	Alur penelitian	28
Gambar 13	Kadar asam lemak bebas	45
Gambar 14	Frekuensi pernafasan	47
Gambar 15	Tingkat kelelahan	49

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Keterangan lolos kaji etik	55
Lampiran 2	Lembar informasi penelitian	56
Lampiran 3	Formulir persetujuan menjadi subyek	57
Lampiran 4	Formulir karakteristik sosio-demografik dan data umum subjek penelitian	58
Lampiran 5	Formulir pemeriksaan fisik	59
Lampiran 6	Hasil pemeriksaan asam lemak bebas	60
Lampiran 7	Skala Borg CR 10	61
Lampiran 8	Prosedur pemeriksaan asam lemak bebas	62



DAFTAR SINGKATAN

ACS	:	<i>Acyl CoA synthase</i>
ACBP	:	<i>Cytoplasmic acyl CoA binding protein</i>
ACh	:	<i>Acetylcholine</i>
ATP	:	<i>Adenosine triphosphate</i>
AMP	:	<i>Adenosine monophosphate</i>
BCAA	:	<i>Branched-chain amino acid</i>
cAMP	:	<i>Cyclic adenosine monophosphate</i>
CPT I	:	<i>Carnitine palmitoyltransferase I</i>
CPT II	:	<i>Carnitine palmitoyltransferase II</i>
DM	:	<i>Diabetes mellitus</i>
DHAP	:	<i>Dihidroksiaseton</i>
FABPpm	:	<i>Plasma membrane-bound fatty acid binding protein</i>
FAT	:	<i>Fatty acid translocase</i>
FATP	:	<i>Fatty acid transport protein</i>
FABPc	:	<i>Cytoplasmic fatty acid binding protein</i>
F-TRP	:	<i>Free tryptophan</i>
HSL	:	<i>Hormone sensitive lipase</i>
Hb	:	<i>Hemoglobin</i>
IMT	:	<i>Indeks massa tubuh</i>
LPL	:	<i>Lipoprotein lipase</i>
MPH	:	<i>Mile per hour</i>
OAA	:	<i>Oxaloacetat</i>
PKA	:	<i>Protein kinase A</i>
PAR	:	<i>Physical activity ratio</i>
TG	:	<i>Triasilgliserol</i>
TRP	:	<i>Tryptophan</i>
VLDL	:	<i>Very low density lipoprotein</i>
WHO	:	<i>World Health Organizatin</i>
5-HT	:	<i>5-hydroxytryptamine</i>

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Kafein merupakan substansi yang paling banyak digunakan di seluruh dunia, hampir 80 % dari populasi merupakan pengguna rutin. Sumber utama dari kafein adalah biji kopi, daun teh dan buah coklat. Setelah secara kimia kafein dapat diisolasi dan disintesis, kafein juga ditemukan dalam bentuk sediaan tablet atau kapsul.¹

Efek ergogenik dari penggunaan kafein bergantung kepada beberapa faktor, antara lain jenis, intensitas dan durasi dari kerja fisik, serta dosis kafein.² Pada suatu populasi, 75% orang dewasa dalam melakukan aktivitas sehari-hari, rata-rata menghabiskan energi sebanyak 2700-3000 kkal/hari pada laki-laki dan 2000-2100 kkal/hari pada perempuan, jumlah energi yang sama dengan yang dihabiskan pada saat melakukan kerja fisik ringan.³

Tubuh manusia memiliki kemampuan untuk menyediakan energi dengan melalui metabolisme karbohidrat, lemak dan protein.⁴ Kelebihan energi disimpan didalam tubuh sebagai senyawa-senyawa fosfat kaya energi yaitu ATP dan kreatinin fosfat serta dalam bentuk lemak, protein dan karbohidrat kompleks.^{4, 5} Pada kondisi kerja fisik, cadangan energi tersebut akan dipergunakan melalui proses penguraian kembali kreatinin fosfat menjadi ATP, serta lipolisis, glikogenolisis dan glukoneogenesis.

Pada kerja fisik berdurasi panjang, faktor yang sangat penting untuk diperhatikan adalah ketersediaan sumber energi dan oksigen.³ Kafein dapat menghemat glikogen, dengan cara berkompetisi dengan AMP pada *allosteric activator site*, sehingga aktivasi enzim glikogen fosforilase terhambat.^{6,7} Kondisi tersebut menyebabkan kecepatan glikogenolisis menurun dan glikogen dapat dihemat.

Selama kerja fisik, terjadi peningkatan kadar hormon-hormon lipolitik (epinefrin, norepinefrin, glukagon dan hormon pertumbuhan) di dalam plasma.^{3,8} Hormon-hormon tersebut dapat meningkatkan mobilisasi asam lemak bebas dari jaringan adiposa.^{3,8} Kafein adalah inhibitor kompetitif dari reseptor dengan ligan adenosine.^{9,10} Ketika kafein berikatan dengan reseptor adenosin di sel adiposa, efek penekanan adenosin terhadap aktivitas adenilil siklase hilang, sehingga aktivitas adenilil siklase meningkat dan menyebabkan peningkatan jumlah siklik AMP (cAMP).¹¹ cAMP memiliki peranan dalam aktivasi protein kinase A (PKA), yang selanjutnya akan mengaktifkan *hormone-sensitive lipase* (HSL) untuk memecah lebih banyak triasilgliserol menjadi asam lemak dan gliserol.^{4,5} Kafein dapat meningkatkan lipolisis dan oksidasi lemak.^{12,13,14}

Asam lemak selanjutnya akan mengalami oksidasi, setelah sebelumnya mengalami aktivasi. Oksidasi asam lemak merupakan proses aerobik, proses yang bergantung oksigen.^{4,5} Kafein dapat meningkatkan ketersediaan oksigen melalui mekanisme blok reseptor adenosin di presinaptik dan postsinaptik neuron-neuron di kompleks PreBöttinger, sehingga efek penekanan adenosin terhadap neuron-neuron di kompleks PreBöttinger dalam pembentukan irama pernafasan menurun, dan menyebabkan peningkatan frekuensi pernafasan.^{15,16} Setelah asam lemak mengalami oksidasi secara lengkap, maka akan dihasilkan 8 molekul Asetil KoA dan 28 mol ATP,^{4,5} jumlah energi yang jauh lebih besar jika dibandingkan dengan energi yang dihasilkan dari oksidasi glukosa atau protein. Kondisi tersebut membuat kafein dikenal sebagai substansi yang dapat meningkatkan kemampuan fisik dan menurunkan tingkat kelelahan.^{17,18}

Pada penelitian yang akan dilakukan ini, kafein akan dipergunakan pada saat subjek melakukan kerja fisik ringan, sebagai gambaran subjek dalam melakukan aktivitas sehari-hari. Pada kondisi tersebut diharapkan kafein bersama dengan peningkatan hormon-hormon lipolitik yang terjadi selama kerja fisik, secara sinergis dapat meningkatkan kadar asam lemak bebas, didukung dengan adanya peningkatan ketersediaan oksigen, karena adanya peningkatan

frekuensi pernafasan, sehingga dapat meningkatkan penyediaan energi dan menurunkan tingkat kelelahan.

1.2. Rumusan Masalah

1. Bagaimanakah pengaruh penggunaan kafein terhadap kadar asam lemak bebas sebelum dan sesudah kerja fisik ringan?
2. Bagaimanakah pengaruh penggunaan kafein terhadap frekuensi pernafasan sebelum dan sesudah kerja fisik ringan?
3. Bagaimanakah pengaruh penggunaan kafein terhadap tingkat kelelahan selama melakukan kerja fisik ringan?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan umum

Mengetahui pengaruh penggunaan kafein dosis rendah (3 mg/kg.bb) yang merupakan dosis harian penggunaan kafein pada masyarakat terhadap kadar asam lemak bebas dan frekuensi pernafasan, yang berdampak terhadap rendahnya tingkat kelelahan yang dirasakan.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Mendapatkan kadar asam lemak dan frekuensi pernafasan sebelum mendapatkan kafein atau plasebo.
2. Mendapatkan kadar asam lemak kelompok yang mendapatkan kafein dan plasebo sebelum dan sesudah kerja fisik ringan
3. Mendapatkan nilai frekuensi pernafasan kelompok yang mendapatkan kafein dan plasebo sebelum dan sesudah kerja fisik ringan
4. Mendapatkan nilai tingkat kelelahan kelompok yang mendapatkan kafein dan plasebo sebelum dan sesudah kerja fisik ringan.
5. Membandingkan kadar asam lemak bebas, frekuensi pernafasan kelompok yang mendapatkan kafein dengan kelompok yang mendapat plasebo sebelum dan sesudah kerja fisik ringan
6. Membandingkan tingkat kelelahan kelompok yang mendapat kafein & plasebo selama kerja fisik ringan.

7. Membandingkan peningkatan kadar asam lemak bebas dan frekuensi pernafasan kelompok yang mendapatkan kafein dengan kelompok yang mendapat plasebo sebelum dan sesudah kerja fisik ringan

1.4. Hipotesis

1. Kadar asam lemak bebas sebelum kerja pada kelompok yang mendapat kafein lebih tinggi dari kelompok plasebo.
2. Kadar asam lemak bebas setelah kerja pada kelompok yang mendapat kafein lebih tinggi dari kelompok plasebo.
3. Frekuensi pernafasan sebelum kerja pada kelompok yang mendapat kafein lebih tinggi dari kelompok plasebo.
4. Frekuensi pernafasan setelah kerja pada kelompok yang mendapat kafein lebih tinggi dari kelompok plasebo.
5. Tingkat kelelahan pada kelompok yang mendapat kafein dan melakukan kerja fisik ringan lebih rendah dibandingkan dengan kelompok yang mendapat plasebo dan melakukan kerja fisik ringan.

1.5. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi kepada pengguna kafein mengenai pengaruh penggunaan kafein selama melakukan aktifitas sehari-hari, terhadap kadar asam lemak bebas, frekuensi pernafasan dan tingkat kelelahan.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

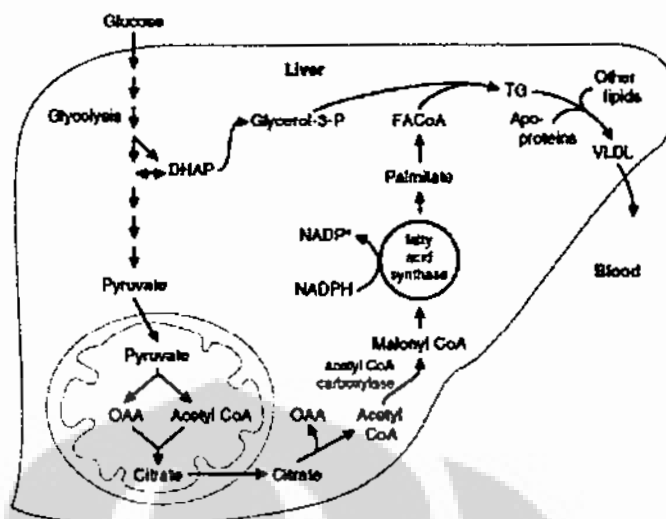
2.1. Metabolisme Lemak

Lemak memiliki peranan penting sebagai sumber energi selama kerja fisik. Sumber lemak yang dikirimkan ke otot rangka sebagai sumber energi terutama diperoleh dari plasma dalam bentuk asam lemak bebas yang berikatan dengan albumin.¹⁹

2.1.1. Sintesis triasilgliserol di jaringan adiposa

Asam lemak terutama disintesis di hati dengan glukosa sebagai sumber utama (Gambar 1).⁵ Glukosa diubah menjadi piruvat melalui proses glikolisis, piruvat kemudian masuk ke dalam mitokondria dan diubah menjadi bentuk oksaloasetat (OAA) dan asetil KoA, kedua senyawa tersebut kemudian bergabung membentuk sitrat, kemudian sitrat memasuki sitosol dan mengalami pemisahan sehingga kembali menjadi bentuk oksaloasetat (OAA) dan asetil KoA. Asetil KoA kemudian diubah menjadi malonil KoA oleh enzim asetil KoA karboksilase. Malonil KoA akan memberikan 2 unit karbon, kemudian mengalami kondensasi melalui serangkaian reaksi yang terjadi di *fatty acid synthase complex* (di sitosol), dan menghasilkan palmitat, kemudian palmitat diubah menjadi asam-asam lemak lainnya.⁵

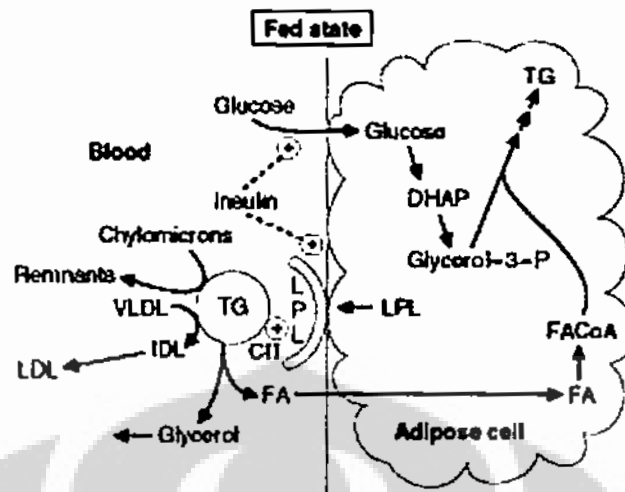
Gliserol diperoleh dari hasil fosforilasi gliserol oleh enzim gliserol kinase menjadi gliserol-3-P atau dari proses reduksi dihidroksiaseton (DHAP) yang diperoleh dari proses glikolisis. Asam lemak berikatan dengan gliserol-3-P menghasilkan triasilgliserol (TG). TG tidak disimpan di hati, tetapi disekresikan ke darah, setelah sebelumnya dikemas bersama-sama dengan apoprotein dan lipid lainnya di dalam *very low density lipoprotein* (VLDL).⁵



Gambar 1. Sintesis asam lemak di hati.⁵

Selain itu, asam lemak diperoleh dari lemak yang berasal dari makanan, setelah mengalami proses digesti dan emulsifikasi oleh garam empedu, kemudian mengalami reesterifikasi sehingga terbentuk TG dan selanjutnya membentuk formasi kilomikron.^{5,19}

Lipoprotein lipase (LPL) yang disintesis oleh sel adiposit, disekresikan ke kapiler pada saat kadar insulin plasma meningkat, kemudian akan terikat pada membran proteoglikan dari sel-sel endotelial kapiler di jaringan adiposa, untuk menghidrolisis TG yang ada di kilomikron dan yang berada di dalam VLDL untuk kembali membentuk asam lemak dan gliserol (Gambar 2).⁵ Kemudian, asam lemak memasuki sel adiposit, dan diaktifkan menjadi bentuk *fatty acyl CoA*, yang bereaksi dengan gliserol-3-P untuk membentuk TG dengan jalur yang sama seperti yang terjadi di hati. Karena jaringan adiposa tidak memiliki enzim gliserol kinase, maka gliserol-3-P hanya diperoleh dari glukosa. Selain menstimulasi sintesis dan pelepasan LPL, insulin juga menstimulasi metabolisme glukosa di sel adiposit.⁵

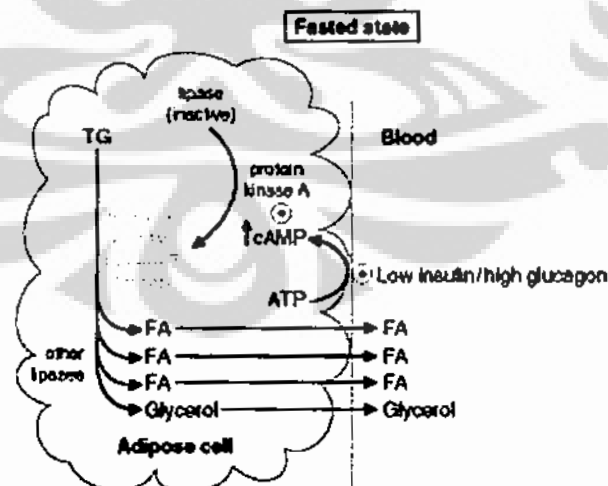


Gambar 2. Konversi asam lemak dari TG kilomikron dan VLDL menjadi TG yang tersimpan di sel adiposit.⁵

2.1.2. Degradasi

2.1.2.1. Lipolisis

Selama *fasting*, terjadi penurunan kadar insulin, dan peningkatan kadar glukagon, yang akan menstimulasi terjadinya lipolisis. Protein kinase A (PKA) menfosforilasi *hormone-sensitive lipase* (HSL), dan bentuk aktif dari HSL ini akan memecah TG kembali menjadi asam lemak dan gliserol (Gambar 3).⁵



Gambar 3. Mobilisasi TG adiposa.⁵

Asam lemak dan gliserol dilepaskan ke plasma, gliserol akan mengalami gliseroneogenesis, dan asam lemak akan membentuk kompleks dengan albumin.⁵

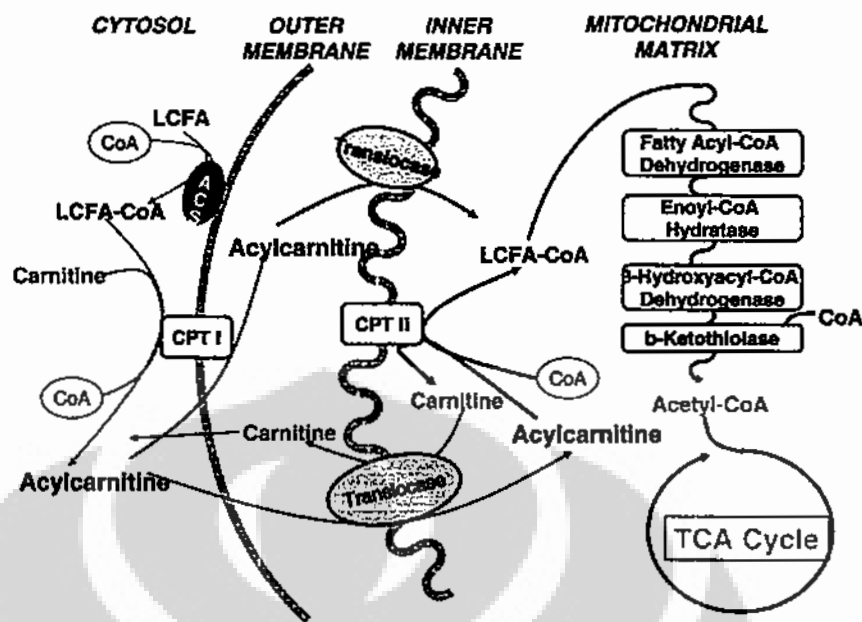
Asam lemak kemudian masuk ke jaringan otot dan jaringan lainnya untuk mengalami oksidasi sehingga dihasilkan CO₂, air dan energi.^{5,19}

Selain glukagon, epinefrin dan norepinefrin juga dapat meningkatkan lipolisis dengan kemampuannya mengaktifkan HSL. Konsentrasi hormon ini meningkat selama kerja fisik, dan menyebabkan pemecahan TG dan mobilisasi asam lemak dengan cepat. Hormon pertumbuhan juga memiliki peranan yang sama dalam mengaktifkan HSL, tetapi pengaruhnya lebih ringan.^{3,8}

2.1.2.2. Oksidasi Lemak

Asam lemak masuk ke sel otot melalui dua mekanisme, yaitu secara pasif atau melalui *plasma membrane-mediated transport* (FABPpm, FAT/CD36 dan FATP).¹⁹ Di sitosol, asam lemak mengalami aktivasi menjadi bentuk *fatty acyl CoA* oleh enzim *acyl CoA synthase* (ACS). Transpor intraseluler *fatty acyl CoA* dimediasi oleh *cytoplasmic fatty acid binding protein* (FABPc) dan *cytoplasmic acyl CoA binding protein* (ACBP). Sangat sedikit *fatty acyl CoA* yang berada dalam kondisi bebas atau tidak terikat dengan molekul FABPc dan ACBP. *Fatty acyl CoA* merupakan molekul amfipatik yang dapat membentuk ikatan kuat dengan fosfolipid membran, FABPc dan ACBP mencegah terjadinya ikatan tersebut agar *fatty acyl CoA* selanjutnya akan mengalami oksidasi di mitokondria untuk menghasilkan energi.¹⁹

Fatty acyl CoA yang berada di sitosol tidak dapat secara langsung masuk ke mitokondria, tetapi harus melalui beberapa tahapan proses agar dapat masuk ke mitokondria dan mengalami β -oksidasi.^{5,19} pertama, *fatty acyl CoA* harus diubah menjadi bentuk *acylcarnitine*, dengan cara bereaksi dengan carnitine dan prosesnya tersebut dikatalis oleh enzim *carnitine palmitoyltransferase I* (CPT I) yang terdapat di membran luar mitokondria. Kemudian, *acylcarnitine* menembus membran dalam mitokondria melalui *carnitine translocase system*. Selanjutnya, *acylcarnitine* yang telah berada di matriks mitokondria, akan kembali diubah menjadi bentuk *fatty acyl CoA*, proses ini dikatalisis oleh enzim *carnitine palmitoyltransferase II* (CPT II) (Gambar 4).^{5,19}

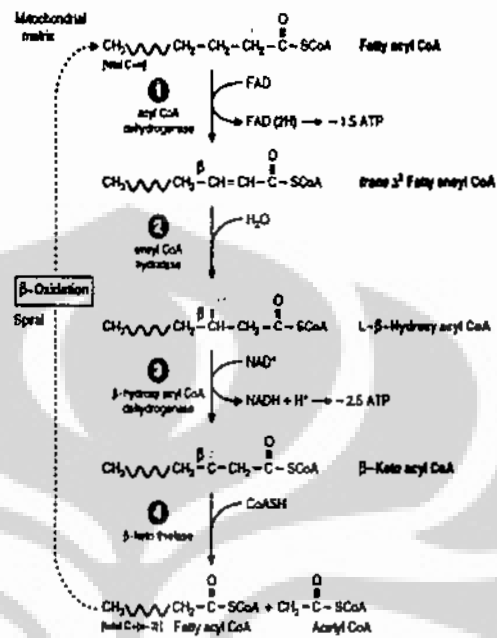


Gambar 4. Transpor asam lemak dari sitosol menuju mitokondria untuk dioksidasi. CPT I dan II, *carnitine plamitoyl transferase I & II*; TCA, *tricarboxylic acid cycle*.¹⁹

Fatty acyl CoA akan mengalami proses β -oksidasi, dan menghasilkan molekul acetyl CoA melalui empat langkah reaksi (Gambar 5), yaitu : langkah pertama, dibentuknya ikatan rangkap antara karbon α dan β oleh enzim *acyl CoA dehydrogenase*, pada proses ini terjadi transfer elektron ke FAD dan menghasilkan 1,5 ATP. Ikatan rangkap yang terbentuk berada dalam konfigurasi trans (Δ^2 trans). Langkah kedua, OH dan H yang berasal dari air, ditambahkan ke karbon β , proses ini dikatalisis oleh enzim *enoyl CoA hydratase*.⁵ Langkah ketiga, gugus hidroksil pada karbon β mengalami oksidasi menjadi bentuk keton oleh β -*hydroxy acyl CoA dehydrogenase*, pada reaksi ini menjadi transfer elektron dari NAD^+ agar terbentuk NADH dan menghasilkan 2,5 ATP.⁵

Langkah terakhir dari proses β -oksidasi, ikatan antara ikatan karbon α dan β terpotong melalui suatu reaksi yang mengikatkan CoASH ke karbon β dan dilepaskannya asetil KoA, reaksi ini disebut sebagai reaksi thiolisis, yang dikatalisis oleh enzim β -ketothiolase. Dilepaskannya 2 karbon dari ujung rantai karboksil *fatty acyl CoA*, menghasilkan 2 asetil KoA dan *fatty acyl CoA* yang lebih pendek 2 karbon dibanding sebelumnya. Keempat tahapan β -oksidasi ini

akan diulang sebanyak tujuh kali pada oksidasi palmitoil KoA, sehingga pada akhirnya akan menghasilkan 8 asetil KoA dan 28 mol ATP.⁵



Gambar 5. Satu tahap pemotongan pada β -oksidasi untuk menghasilkan asetil KoA.⁵

2.2. Kerja Fisik Intensitas Ringan

Terdapat beberapa sistem yang dipergunakan untuk mengklasifikasikan tingkatan beratnya kerja fisik. Salah satunya adalah dengan menggunakan rasio kebutuhan energi suatu kerja dengan kebutuhan energi selama istirahat. sistem ini disebut sebagai *physical activity ratio* (PAR).³ Dengan menggunakan sistem ini, kerja fisik intensitas ringan didefinisikan sebagai kerja fisik yang memerlukan energi tiga kali lebih banyak dari kebutuhan energi selama istirahat.³

Berdasarkan suatu penelitian, rata-rata seorang laki-laki menggunakan energi sebanyak 2700-3000 kkal/hari, dan perempuan 2000-2100 kkal/hari, setara dengan energi yang digunakan selama kerja fisik intensitas ringan (tabel 1). Berdasarkan penelitian yang sama diperoleh hasil bahwa 75% populasi orang dewasa dalam melakukan aktivitas fisik sehari-hari termasuk dalam kategori kerja fisik intensitas ringan.³

Tabel 1. Klasifikasi aktivitas fisik berdasarkan intensitas kerja.³

Jenis kelamin	Intensitas	<i>Energy expenditure</i> (kkal/mnt)
Laki-laki	Ringan	2,0 – 4,9
	Sedang	5,0 – 7,4
	Berat	7,5 – 9,9
Perempuan	Ringan	1,5 – 3,4
	Sedang	3,5 – 5,4
	Berat	5,5 – 7,4

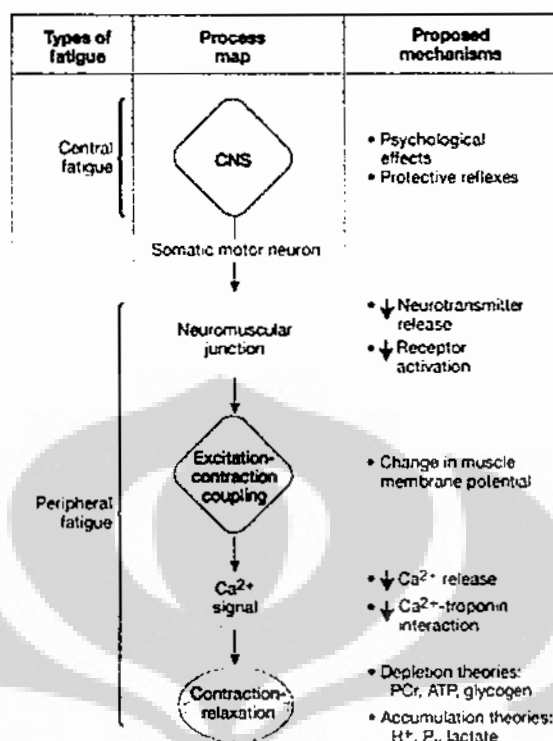
2.3. Kelelahan

Kelelahan (*fatigue*) merupakan pengalaman subjektif yang bersifat multidimensional.²⁰ Secara fisiologi, kelelahan dapat didefinisikan sebagai ketidakmampuan mempertahankan keluaran energi, dan dirasakan sebagai sensasi kelemahan, dan atau sebagai sensasi diperlukannya usaha yang lebih keras dalam upaya menyelesaikan suatu tugas.²⁰ Kelelahan menggambarkan suatu kondisi dimana otot tidak dapat lebih lama lagi menghasilkan atau mempertahankan kekuatan sesuai dengan yang diharapkan.²¹ Kelelahan dipengaruhi oleh intensitas dan durasi kerja fisik, jenis metabolisme, komposisi otot dan tingkat kebugaran individu.²¹

Banyak faktor yang memiliki peranan dalam timbulnya kelelahan (Gambar 6). Kelelahan diklasifikasikan menjadi dua jenis, yaitu *central fatigue* dan *peripheral fatigue*.

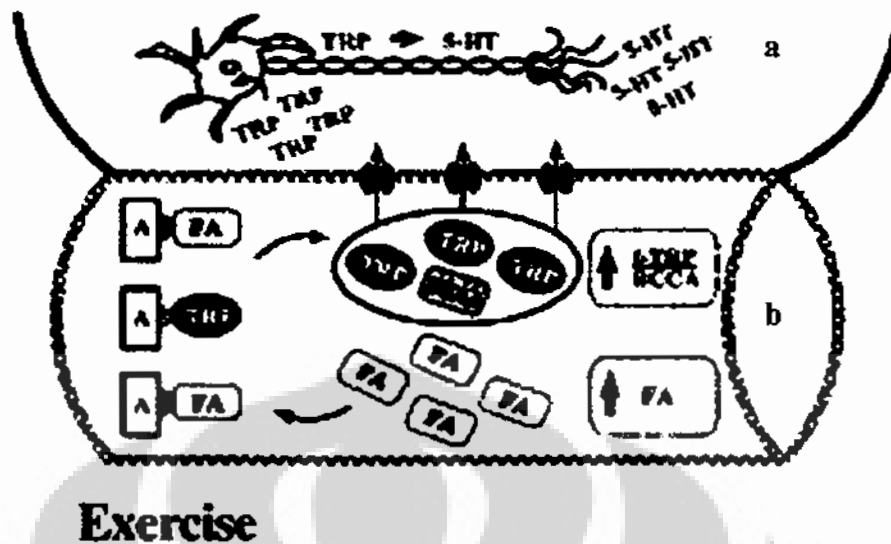
2.3.1 *Central fatigue*

Central fatigue adalah kelelahan yang mekanismenya terjadi di sistem saraf pusat.²¹ *Central fatigue* meliputi perasaan subjektif akan adanya kelelahan, dan adanya keinginan untuk menghentikan aktivitas. Beberapa kajian menunjukkan bahwa jenis kelelahan ini mendahului kelelahan yang fisiologis pada otot, dan diduga merupakan suatu mekanisme protektif.²¹



Gambar 6. Tipe kelelahan, lokasi yang terkait dan kemungkinan mekanismenya.²¹

Mekanisme *central fatigue* terjadi di sistem saraf pusat dengan melibatkan serotonin (5-hydroxytryptamine; 5-HT) otak. Sistem serotonergik berkaitan dengan beberapa fungsi otak yang dapat mempengaruhi ketahanan (*endurance*). Kerja fisik durasi panjang menyebabkan peningkatan sintesis, konsentrasi dan metabolisme serotonin di otak.²² Peningkatan sintesis serotonin di otak meningkat bila terjadi peningkatan pengiriman tryptophan (TRP) dan asam amino yang merupakan prekursor serotonin.²³ Sebagian besar TRP di plasma berikatan dengan albumin, TRP yang tidak berikatan dengan albumin (*free TRP (f-TRP)*) ditransport menembus sawar otak. Proses transport tersebut melalui reseptor yang juga merupakan reseptor yang sama dengan beberapa asam amino netral yang seringkali disebut sebagai *branched-chain amino acid (BCAA)*. Sintesis serotonin meningkat pada saat terjadi peningkatan rasio konsentrasi f-TRP plasma dengan konsentrasi BCAA. Peningkatan tersebut terjadi selama kerja fisik durasi panjang yang disebabkan oleh : 1) Terjadi uptake dan oksidasi BCAA di otot rangka selama kontraksi, 2) asam lemak plasma meningkat, sehingga terjadi peningkatan f-TRP karena asam lemak menempati *binding site* f-TRP pada albumin.²³



Gambar 7. Komponen utama terjadinya *central fatigue* selama kerja fisik. a, otak; b, kapiler; BCAA, branched-chain amino acid; FA, fatty acid, f-TRP, free tryptophan; 5-HT, 5-hydroxytryptamine (serotonin); TRP, tryptophan.²³

Peningkatan konsentrasi serotonin otak berhubungan dengan munculnya beberapa gejala akibat terjadinya *central fatigue* yaitu penurunan motivasi, letargi, rasa lelah (*tiredness*), hilangnya koordinasi motorik dan munculnya perasaan (sensasi) adanya penurunan kapasitas melakukan kerja fisik.²⁴ Bagian otak yang menyebabkan peningkatan pembentukan serotonin pada manusia selama melakukan kerja belum diketahui.²⁰ Sampai saat ini, sedikit informasi yang diketahui mengenai mekanisme *central fatigue* di sistem saraf pusat, meskipun *central fatigue* merupakan penyebab kelelahan sebagian besar orang pada saat melakukan aktivitas sehari-hari.²³

2.3.2 *Peripheral fatigue*

Peripheral fatigue yaitu kelelahan yang mekanismenya terjadi di hubungan saraf otot dan elemen-elemen kontraktile pada otot, yang disebabkan oleh adanya perubahan di hubungan saraf otot, akumulasi metabolit, deplesi sumber energi.²⁵

Menurunnya kadar glikogen otot yang signifikan terkait dengan terjadinya kelelahan selama kerja fisik submaksimal berdurasi panjang.^{3,21} Kelelahan ini

terjadi meskipun tersedia oksigen yang mencukupi untuk menghasilkan energi melalui jalur aerobik. Beberapa kajian menunjukkan bahwa berkurangnya kadar glikogen otot dapat mempengaruhi beberapa aspek dalam proses kontraksi, salah satunya proses pelepasan Ca^{2+} dari retikulum sarkoplasma.²¹

Kelelahan yang terjadi selama kerja fisik maksimal berdurasi pendek disebabkan karena kurangnya oksigen dan tingginya kadar laktat di otot dan darah. Seiring terjadinya akumulasi laktat, terjadi peningkatan konsentrasi H^+ di otot yang aktif dan mempengaruhi lingkungan intraseluler. Peningkatan proton (H^+) dapat mempengaruhi fungsi otot melalui sejumlah mekanisme, antara lain: 1) mengurangi pelepasan Ca^{2+} dari retikulum sarkoplasma,^{3,26} 2) menurunkan aktivitas aktomiosin ATPase,⁴ dan 3) menurunkan aktivitas enzim fosfofruktokinase.^{3,4,26}

Selain itu, selama kerja fisik maksimal berdurasi pendek kelelahan bisa disebabkan oleh faktor lain, yaitu kelelahan yang terjadi sebagai akibat peningkatan produksi *inorganic phosphate* (Pi) dari hasil pemecahan ATP dan fosfokreatin. Peningkatan Pi dapat menurunkan pelepasan Ca^{2+} , karena Pi berikatan dengan Ca^{2+} membentuk Kalsiumfosfat.²¹

Kelelahan juga dapat terjadi karena mekanisme yang terjadi di hubungan saraf otot (*neural fatigue*), yaitu ketika potensial aksi dari motor neuron gagal mencapai serat otot. *Neural fatigue* bisa disebabkan karena sintesis ACh (*Acetylcholine*) yang lambat, sehingga terjadi penurunan pelepasan neurotransmitter di sinaps, dan kegagalan terjadinya *end-plate potential*, akibatnya gagal terjadi kontraksi otot. Kondisi tersebut bukan disebabkan oleh kerja fisik, tetapi berkaitan dengan adanya penyakit neuromuskular.²¹

2.4. Kafein

2.4.1. Farmakokinetik

2.4.1.1. Absorpsi

Kafein secara lengkap diabsorpsi di traktus gastrointestinal setelah 30-60 menit.¹ Kafein murni lebih cepat diabsorpsi dibanding kafein dari sediaan kopi, dan mendatangkan efek ergogenik yang lebih kuat.¹⁷ Jadi bila suatu sediaan kafein memiliki dosis dan volume yang sama, maka yang akan menentukan kecepatan absorpsi adalah tipe formulasinya.¹

2.4.1.2. Distribusi

Pada manusia telah dapat dipastikan bahwa setelah mengkonsumsi kafein per oral sebesar 1 mg/kg.BB, akan diperoleh kadar kafein plasma sebanyak 5-10 $\mu\text{mol/l}$.¹ Asupan kafein dengan dosis yang berbeda sekalipun, tetap menunjukkan adanya peningkatan kadar kafein di plasma, baik dalam kondisi istirahat maupun saat sedang melakukan kerja fisik.¹

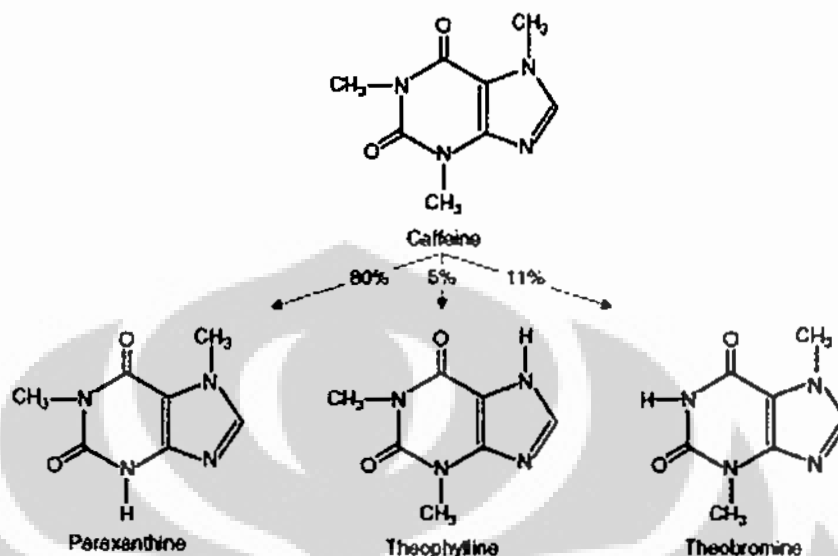
Sementara itu, beberapa kajian yang dilakukan pada tikus menunjukkan bahwa konsentrasi kafein di plasma identik dengan konsentrasi kafein di cairan ekstraselular beberapa jaringan seperti adiposa, hati, otot dan otak.¹ Kafein bersifat lipofilik sehingga mudah menembus membran sel bahkan sawar darah otak (*blood brain barrier*).²⁷

2.4.1.3. Metabolisme

Kafein (1,3,7-trimethylxanthine dengan berat molekul 194) merupakan jenis purin alkaloid. Seperti substansi *xenobiotic* lainnya, kafein mengalami metabolisme yang panjang di mikrosom hepar oleh enzim sitokrom P450 oksidase.¹

Sedikitnya ada 25 metabolit kafein yang telah teridentifikasi. Setelah melalui reaksi demetilasi (jalur metabolisme kafein yang paling berperan) ditemukan tiga metabolit utama, yaitu N3-demethelation (paraxanthine) 80%, N1-

demethelation (theobromine) 11% dan N7-demethelation (theophylline) 5% dari total kafein yang dieliminasi oleh manusia (Gambar 8).¹



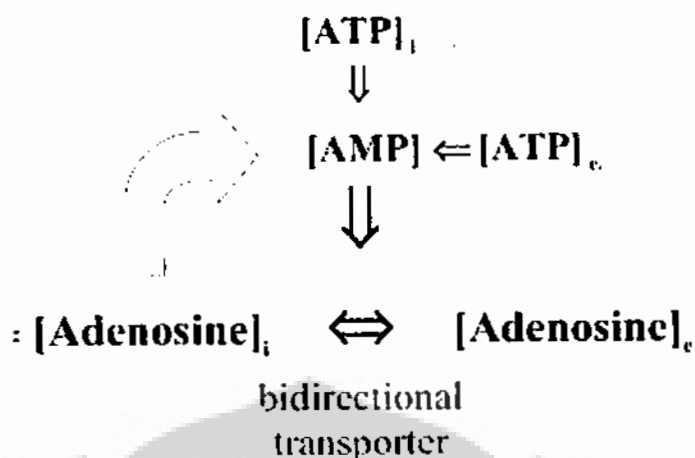
Gambar 8. Metabolit utama dari kafein pada manusia.¹

2.4.1.4. Ekskresi

Waktu paruh untuk mengeliminasi kafein dengan dosis kurang dari 10mg/kg berkisar 2,5 – 10 jam, dengan *clearance rates* mencapai 1-3 ml/kg/menit.¹ Ekskresi kafein lewat urin diperkirakan kurang dari 5% (0,5 – 3 %) dari total kafein yang dikonsumsi secara oral.¹ Konsentrasi kafein di urin mencapai puncaknya pada 3-5 jam setelah konsumsi.¹

2.4.2. Efek Fisiologis Kafein

Kafein merupakan inhibitor kompetitif dari ligan adenosin di reseptor adenosin. Adenosin merupakan hasil defosforilasi dari *adenosine monophosphate* (AMP) (Gambar 9).¹⁶ Degradasi ATP di ekstra dan intrasel merupakan sumber utama adenosin ekstrasel. Adenosin merupakan konstituen dari seluruh cairan tubuh, dan memiliki peranan sebagai modulator.¹⁶ Dalam kondisi basal kadarnya 30-300 nM, dan akan meningkat karena adanya stimuli berupa ketidakseimbangan antara sintesis dan pemecahan ATP.¹⁶ Konsentrasi adenosin di otot dan plasma meningkat selama kontraksi otot.²⁷



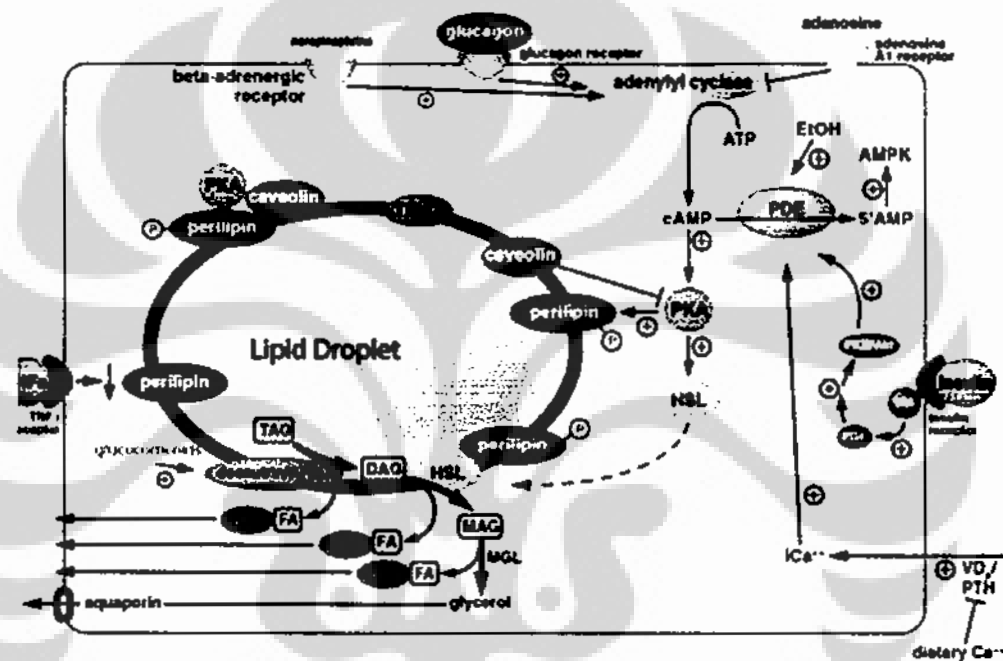
Gambar 9. Degradasi ATP menjadi adenosin. ATP, *adenosine triphosphate*; AMP, *adenosine monophosphate*.¹⁶

Adenosin bekerja pada empat sub tipe reseptor, yaitu reseptor adenosin A_1 , A_{2a} , A_{2b} dan A_3 .^{9,16} Keempat sub tipe reseptor tersebut merupakan famili dari reseptor *G-protein-coupled*. Konsentrasi basal dari adenosin dapat bekerja di reseptor A_1 dan A_{2a} , sedangkan A_{2b} dan A_3 hanya akan teraktivasi pada konsentrasi adenosin yang patologis.¹⁶ Reseptor adenosin A_{2a} berpasangan dengan G-protein tipe G_s , dan menyebabkan efek stimulasi terhadap adenilil siklase dan beberapa kanal Ca^{2+} , reseptor ini terutama diekspresikan di area yang kaya dengan dopamin.^{9,16} Reseptor adenosin A_1 berpasangan dengan G-protein tipe G_i , yang menyebabkan efek inhibisi terhadap adenilil siklase dan kanal Ca^{2+} , banyak diekspresikan di semua bagian tubuh, salah satunya di jaringan adiposa dan di pusat pernafasan (medula oblongata).¹¹

Adenosin merupakan purin nukleosida endogen berperan sebagai modulator pada berbagai proses fisiologis.¹⁰ Secara struktural, kafein juga tersusun dari senyawa purin, sehingga kafein sering disebut sebagai purin alkaloid.¹⁰ Persamaan struktur yang dimiliki kafein dengan adenosin, menyebabkan kafein dapat berikatan dengan reseptor adenosin pada target yang sama dengan adenosin, tetapi struktur kafein tidak sama persis dengan struktur adenosin sehingga kafein tidak dapat mengaktifkan reseptor adenosin, dan efek utama dari kafein adalah memblok reseptor adenosin, sehingga efek stimulasi atau inhibisi adenosin melalui reseptor adenosin dapat dihilangkan.²⁸

2.4.2.1. Peningkatan lipolisis

Kafein dapat meningkatkan lipolisis dan kadar asam lemak plasma dengan meningkatkan kadar cAMP selular melalui mekanisme blok reseptor adenosin (A_1) yang ada di jaringan adiposa.^{11,13,14} Reseptor ini menghambat adenilil siklase dan menekan lipolisis (reseptor antilipolisis). Kafein bersifat antagonis terhadap reseptor A_1 , yang berdampak terhadap peningkatan aktivitas adenilil siklase.¹¹



Gambar 10. Kafein sebagai kompetitif inhibitor untuk reseptor adenosine A_1 . ATP, *adenosine triphosphate*; cAMP, *cyclic adenosine monophosphate*; PKA, *protein kinase A*; HSL, *hormone sensitive lipase*; TAG, *triacylglycerol*; FA, *fatty acids*.¹¹

Peningkatan aktivitas adenilil siklase, menyebabkan meningkatnya jumlah cAMP, kemudian berdampak terhadap peningkatan aktivitas protein kinase A, sehingga terjadi peningkatan jumlah enzim lipase sensitif hormon aktif yang akan memecah TG adiposa kembali menjadi asam lemak dan gliserol.^{4,5}

2.4.2.2. Peningkatan frekuensi pernafasan

Daerah medula oblongata yang berhubungan dengan pernafasan secara umum dikenal dengan sebutan pusat respirasi, yang sebenarnya terdiri dari dua

kelompok neuron respirasi.²⁹ Neuron pada kelompok dorsal terletak di dalam dan di dekat nukleus traktus solitarius, dimana kelompok ini yang terutama terdiri dari neuron inspirasi. Beberapa neuronnya diproyeksikan secara monosinaptik menuju neuron motorik nervus frenikus.²⁹ Kelompok dorsal menerima input aferen dari paru-paru, baro dan kemoreseptor perifer.^{16,29} Kelompok ventral merupakan kolom neuron panjang yang membentang melalui nukleus ambiguus dan nukleus retroambiguus di bagian ventrolateral medula oblongata.²⁹ Kelompok ventral mengandung neuron ekspirasi pada ujung kaudal dan kranial, neuron inspirasi pada bagian tengah. Sejumlah neuron ini diproyeksikan ke neuron motorik otot pernafasan.

Baik kelompok dorsal maupun ventral bukan merupakan bagian utama generator pengendalian pernafasan, karena lesi pada salah satu kelompok tersebut hanya menurunkan amplitudo tetapi tidak menghilangkannya.²⁹ Beberapa bukti menunjukkan bahwa pernafasan berirama dimulai dari kelompok kecil pasangan sinaps sel pemicu pada kompleks Pre-Böttinger (PreBöt), yang merupakan bagian terpenting dalam pembentukan irama pernafasan (*rhythmogenesis*).¹⁶ Neuron neuron tersebut melepaskan impuls secara berirama dan menghasilkan lepas muatan berirama di neuron motorik nervus frenikus dan neuron hipoglosal.²⁹

Salah satu modulator pembentukan irama pernafasan adalah adenosin.^{15,16} Adenosin memodulasi irama pernafasan dengan cara memodulasi potensial listrik membran sel-sel saraf di PreBöt, berupa terjadinya hiperpolarisasi dan menurunkan pelepasan neurotransmitter.¹⁵ Adenosin menekan pernafasan dan menyebabkan menurunnya frekuensi pernafasan melalui mekanisme di reseptor adenosin A₁. Adenosin di reseptor A₁ presinaptik menyebabkan penurunan influx Ca²⁺ presinaptik, dengan cara menghambat *G-protein dependent* di kanal Ca²⁺ tipe-N, menyebabkan menurunnya pelepasan transmitter (glutamat) sehingga menekan timbulnya glutamatergik EPSP pada neuron motorik frenik dan hipoglosal.^{15,30} Selain itu, Adenosin yang dimediasi oleh reseptor A₁ postsinaptik menekan pembentukan irama pernafasan pada neuron-neuron di

PreBöt, melalui mekanisme pengaktifkan kanal K^+ sehingga terjadi hiperpolarisasi.¹⁵

Kafein dapat meningkatkan frekuensi pernafasan dengan peranannya sebagai inhibitor kompetitif reseptor adenosin A_1 . Kafein memblokir reseptor adenosin A_1 dan menyebabkan efek penekanan adenosin terhadap pernafasan menurun, sehingga frekuensi pernafasan meningkat.

2.4.2.3. Menurunkan *central fatigue*

Selama kerja fisik terjadi peningkatan konsentrasi adenosin di otak. Adenosin bekerja melalui reseptor A_{2a} meningkatkan sintesis serotonin pada neuron-neuron serotonergik. Reseptor A_{2a} berpasangan G-protein tipe Gs, sehingga pada saat adenosin berikatan dengan reseptor adenosin, akan membangkitkan efek stimulasi terhadap adenilil siklase dan meningkatkan jumlah cAMP. Tryptophan merupakan prekursor sintesis serotonin, dan *tryptophan hydroxylase* adalah enzim yang mengkatalisis konversi *tryptophan* menjadi 5-hydroxitryptamine (serotonin). aktivasi enzim *tryptophan hydroxylase* dimodulasi oleh kadar cAMP intrasel.³¹

Kafein merupakan inhibitor kompetitif adenosin di reseptor adenosin. Blok reseptor adenosin merupakan mekanisme yang mendasari efek kafein di sistem saraf pusat. Kafein berikatan dengan reseptor A_{2a} menyebabkan reseptor adenosin A_{2a} menjadi tidak dapat diaktifkan adenosin, sehingga efek stimulasi terhadap adenilil siklase hilang, sehingga terjadi penurunan kadar cAMP intrasel dan menurunkan aktivitas enzim *tryptophan hydroxylase*, yang akan mengakibatkan kecepatan sintesis serotonin menurun. Penurunan konsentrasi serotonin berhubungan dengan penurunan tingkat *central fatigue*.^{27,31}

2.4.2.4. Efek kafein dalam menghambat aktivitas enzim glikogen fosforilase

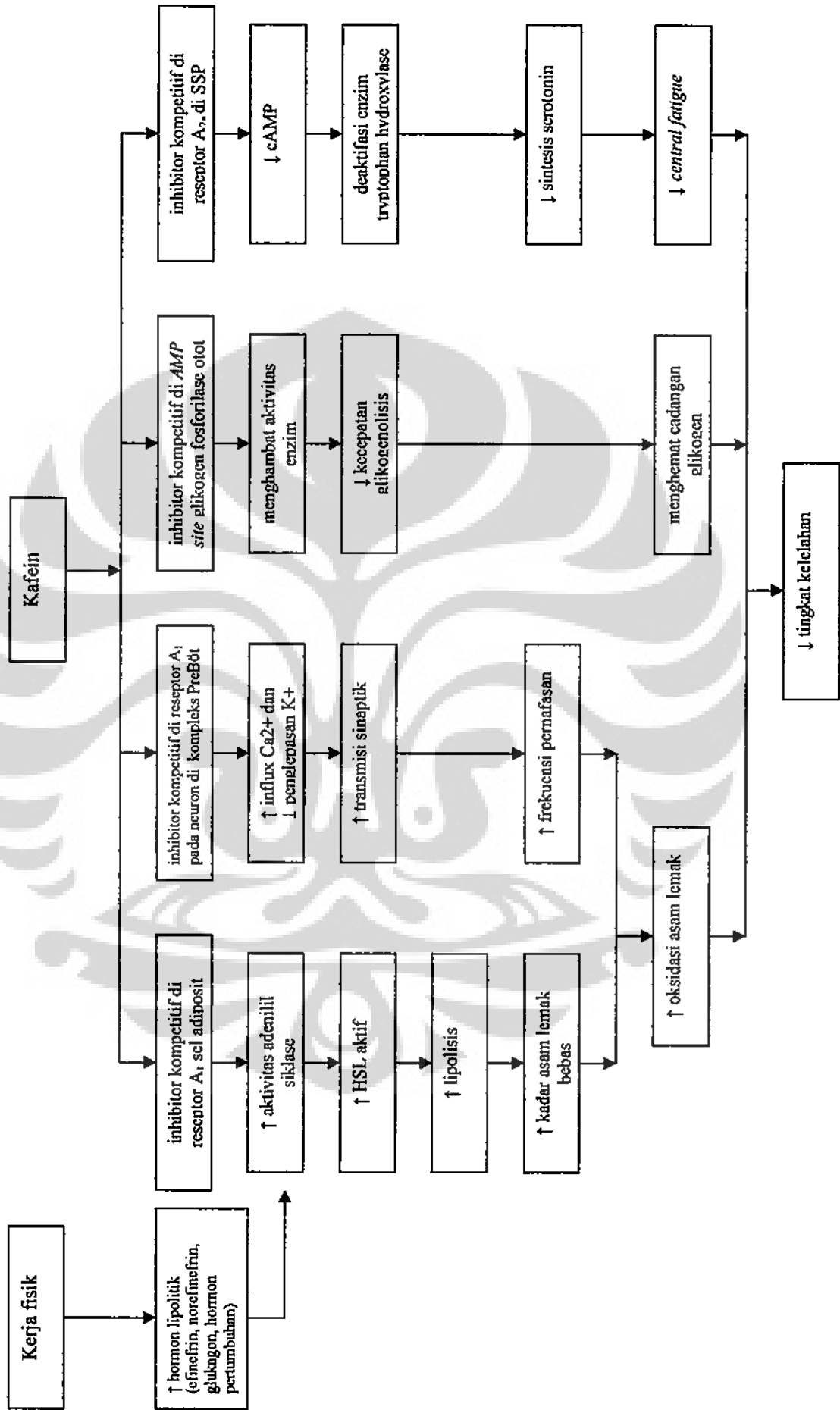
Glikogenolisis yang terjadi di otot rangka ditentukan oleh kecepatan katalisis dari enzim glikogen fosforilase.⁷ Aktivitas enzim glikogen fosforilase diregulasi melalui tiga mekanisme yaitu : *phosphorylation-dependent activation of*

latent enzyme, efek substrat (ketersediaan Pi) dan efek allosterik (AMP). AMP merupakan aktivator allosterik enzim glikogen fosforilase yang kuat. AMP dapat mengaktifkan enzim glikogen fosforilase dengan cara meningkatkan sensitifitas enzim terhadap Pi.⁷

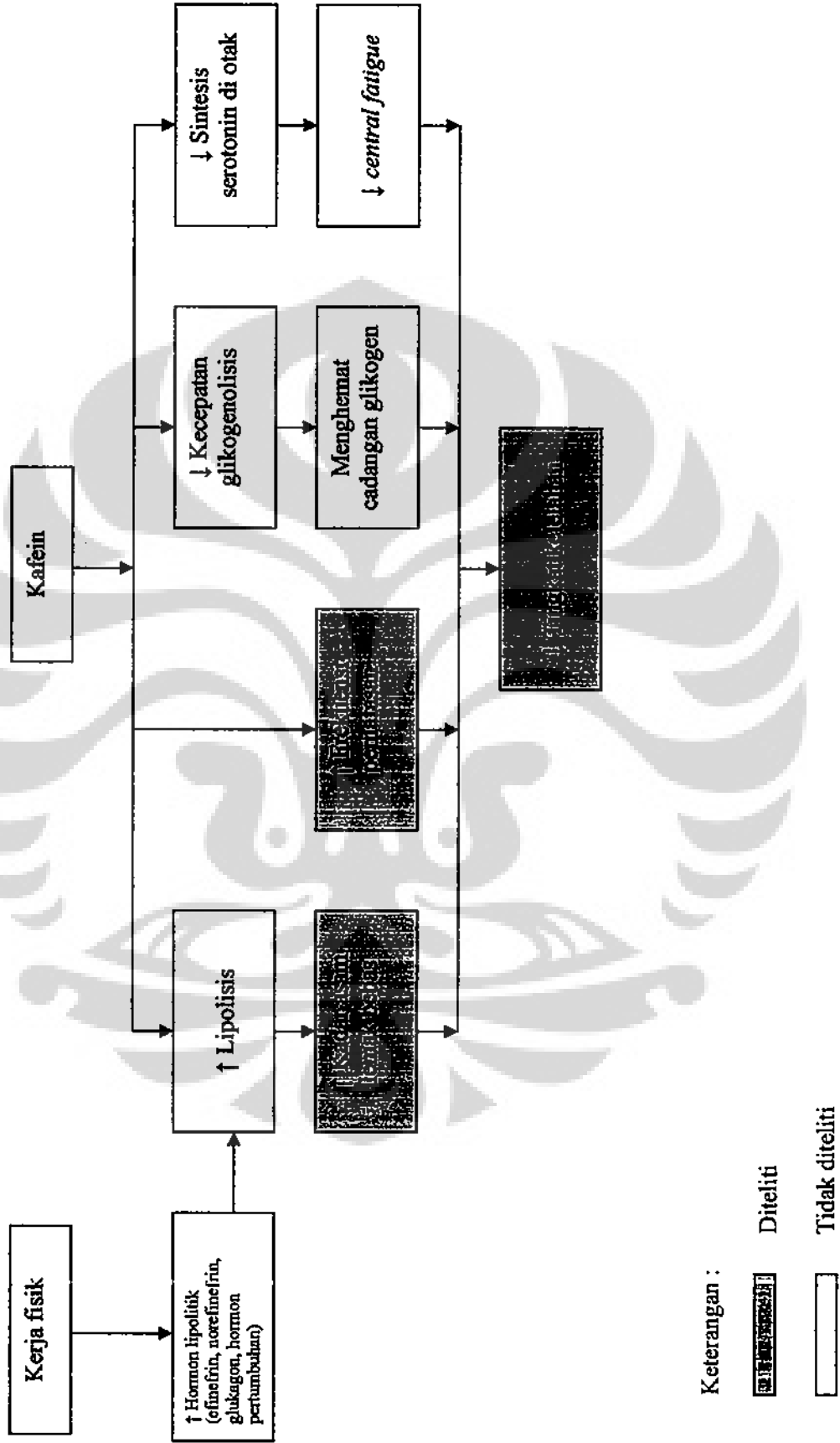
Kafein merupakan efektor negatif yang kuat terhadap enzim glikogen fosforilase. Kafein dapat menghambat aktivasi dari enzim glikogen fosforilase dengan cara menurunkan sensitifitas enzim glikogen fosforilase terhadap Pi. Kafein berkompetisi dengan aktivator allosterik AMP pada *allosteric activator site*, sehingga aktivasi enzim glikogen fosforilase terhambat.⁷



2.5. Kerangka Teori



2.6. Kerangka Konsep



BAB 3

METODOLOGI PENELITIAN

3.1. Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan menggunakan disain *cross over*, acak dan tersamar ganda (*Double blind*), untuk mengetahui pengaruh kafein terhadap kadar asam lemak bebas, serta pengaruhnya terhadap frekuensi pernafasan dan tingkat kelelahan.

Data yang telah dikumpulkan, dikelompokkan dan dimasukkan data entri. Pengolahan data dilakukan dengan menggunakan program komputer *Statistical Program for Social science* (SPSS).

Semua data hasil penelitian dihitung nilai rerata dan simpangan baku agar dapat melihat normalitas distribusi data. Jika distribusi normal, uji statistik menggunakan uji t. Jika distribusi tidak normal, uji statistik menggunakan uji Mann Whitney. Batas kemaknaan yang digunakan adalah tidak bermakna bila $p \geq 0,05$ dan bermakna bila $p < 0,05$.

3.2. Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Departemen Fisiologi dibantu oleh Laboratorium Prodia Bagian Penelitian, dari tanggal 18 sampai 28 Maret 2009.

3.3. Variabel, populasi dan sampel penelitian

3.3.1. Variabel

Pada penelitian ini, variabel yang diukur adalah kadar asam lemak bebas, frekuensi pernafasan dan tingkat kelelahan.

3.3.2. Populasi

Populasi penelitian adalah semua mahasiswa laki-laki tingkat 3 Prodi D-III Keperawatan STIKES Kharisma.

3.3.3. Sampel

Subjek penelitian diambil dari populasi penelitian yang memenuhi kriteria penerimaan dan kriteria penolakan, secara tertulis bersedia ikut serta dalam penelitian ini dengan menandatangani formulir persetujuan. Besar sampel dalam penelitian diperoleh dengan menggunakan rumus³² :

$$n_1 = n_2 = 2 \left[\frac{(z_\alpha + z_\beta)S}{(x_1 - x_2)} \right]^2$$

n = total jumlah sampel untuk kelompok suplementasi (kafein) + kelompok kontrol

S = simpangan baku kedua kelompok = 0,06.²

X₁-X₂ = perbedaan klinis yg diinginkan = 10%.

Z_α = tingkat kemaknaan 5% = 1,96.

Z_β = power 90% = 1,282.

Jumlah sampel yang dipakai pada penelitian ini adalah 8 Orang.

Pengambilan sampel dilakukan dengan cara *purposive sampling*, yaitu yang memenuhi syarat penelitian diambil menjadi subjek penelitian, sampai jumlah sampel terpenuhi, selanjutnya dilakukan randomisasi.

3.3.4. Kriteria subjek penelitian

3.3.4.1. Kriteria penerimaan :

- a. Laki-laki
- b. Usia 19-24 tahun
- c. Berat badan 47-92 Kg
- d. Indeks massa tubuh normal
- e. Bukan atlet dan tidak aktif olahraga
- f. Bersedia secara tertulis untuk mengikuti penelitian

3.3.4.2. Kriteria penolakan :

- a. Merokok
- b. Memiliki penyakit diabetes mellitus, hipertensi dan gangguan lambung
- c. Menderita gangguan fungsi ginjal dan hati
- d. Menderita anemia

3.3.4.3. Kriteria *drop out* :

- a. Jika subjek mengkonsumsi makanan, minuman atau obat mengandung kafein satu minggu sebelum penelitian dimulai dan selama periode *wash out*.
- b. Jika subjek tidak datang pada pengambilan data tahap 2.

3.4. Bahan dan alat penelitian

3.4.1. Bahan penelitian

1. Kafein

Kafein yang dipergunakan dalam penelitian ini diperoleh dari perusahaan farmasi PT. Glaxosmithkline. Kafein dan plasebo (maltodekstrin) ditimbang dengan menggunakan timbangan analitik dengan dosis 3 mg/kg.BB, dosis efektif untuk mendapatkan efek ergogenik.²⁷ Kemudian kafein dan plasebo dikemas dengan menggunakan kapsul yang sama (ukuran dan warna). Penimbangan dan pengemasan kafein dan plasebo dilakukan di Laboratorium Departemen Farmasi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.



Gambar 11. Timbangan analitik untuk menimbang kafein dan plasebo.

2. Serum yang diperoleh dari darah vena
3. KIT pemeriksaan asam lemak bebas (Roche, German, cat. no. 11.383. 175 001).

3.4.2. Alat penelitian

1. Formulir

- a. Lembar informasi peserta
- b. Persetujuan menjadi subjek penelitian
- c. Karakteristik sosio-demografik dan data umum subjek penelitian
- d. Pemeriksaan fisik
- e. Skala Borg CR 10.³³

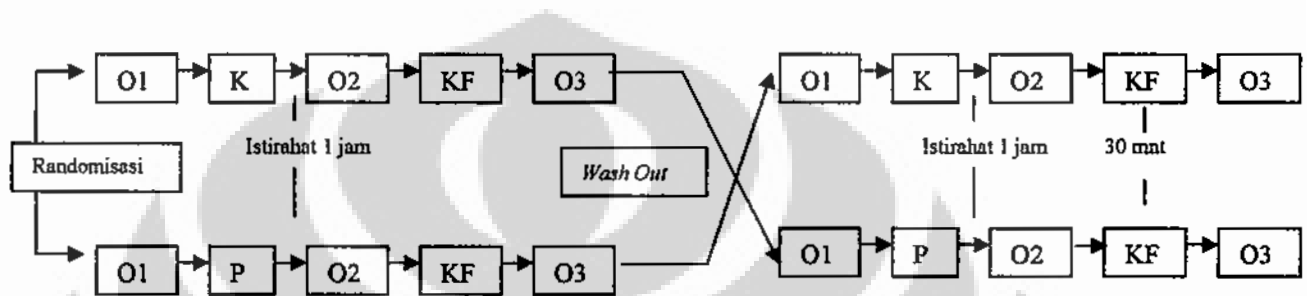
2. Peralatan

- a. Timbangan analitik Mettler
- b. Timbangan berat badan
- c. *Motorized Treadmill Sportop MT8000*
- d. Sput
- e. Tabung
- f. Alat *sentrifuse Hurricane*
- h. *Hitachi Boehringer Mannheim Automatic Analyzer 717* untuk pemeriksaan kreatinin, SGOT, SGPT.
- g. TRX 7071 untuk pemeriksaan kadar asam lemak bebas.

3.5. Alur penelitian

Pada penelitian ini, semua subyek penelitian tiba di tempat pelaksanaan penelitian 15 menit sebelum penelitian dimulai. Sebelum perlakuan (kafein/plasebo) dilakukan pengambilan darah untuk pemeriksaan kadar asam lemak bebas dan pengukuran frekuensi pernafasan (Observasi 1), kemudian subyek mengkonsumsi kafein atau plasebo. Setelah itu, subyek penelitian dalam kondisi istirahat, satu jam kemudian, dilakukan pengambilan darah dan pengukuran frekuensi pernafasan (Observasi 2). setelah itu, subyek melakukan kerja fisik selama 30 mnt, menggunakan treadmill datar dengan kecepatan 2 mph,

yang merupakan kerja fisik intensitas ringan (menggunakan energi sebesar 2,0 - 4,9 Kkal/mnt) untuk subyek dengan berat badan 47-92 Kg.³ Selama melakukan kerja fisik, dilakukan pengukuran tingkat kelelahan dengan menggunakan skala Borg CR10 pada sepuluh menit pertama, kedua dan ketiga.¹⁷ Setelah kerja fisik selesai, kembali dilakukan pengambilan darah dan pengukuran frekuensi pernafasan (observasi 3).



Gambar 12. Alur penelitian

Keterangan :

O1 = Observasi 1 = Pemeriksaan asam lemak bebas dan frekuensi pernafasan

K = Pemberian kafein 3mg/kg.BB

P = Pemberian plasebo

O2 = Observasi 2 = Pemeriksaan asam lemak bebas dan frekuensi pernafasan

KF = Kerja fisik selama 30 menit, tingkat kelelahan diukur setiap 10 menit sekali

O3 = Observasi 3 = Pemeriksaan asam lemak bebas dan frekuensi pernafasan

Wash out = satu minggu

3.6. Cara Kerja

3.6.1. Persiapan pengumpulan data

Setelah mendapat persetujuan dari komisi etik penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia maka subjek yang memenuhi kriteria penerimaan dan penolakan diberi lembar informasi serta dijelaskan mengenai tujuan, manfaat dan kerugian menjadi subjek penelitian. Kemudian subjek diminta persetujuannya untuk menjadi subjek penelitian dan menandatangani lembar persetujuan sebagai peserta.

3.6.2. Prosedur pengumpulan data

3.6.2.1. Seleksi subjek penelitian

a. Wawancara

Wawancara dilakukan dengan menggunakan formulir yang telah disiapkan untuk melihat karakteristik sosio-demografi subjek meliputi umur, pendidikan, pekerjaan dan penyakit yang pernah diderita.

b. Pengukuran antropometri

Pengukuran antropometri dilakukan pada masing-masing kelompok. Pengukuran meliputi berat badan (BB) dan tinggi badan (TB). Kemudian hasil pengukuran BB dan TB dipergunakan untuk menghitung indeks massa tubuh (IMT) dengan menggunakan rumus $IMT = BB/TB^2$.³⁴

c. Pemeriksaan fisik

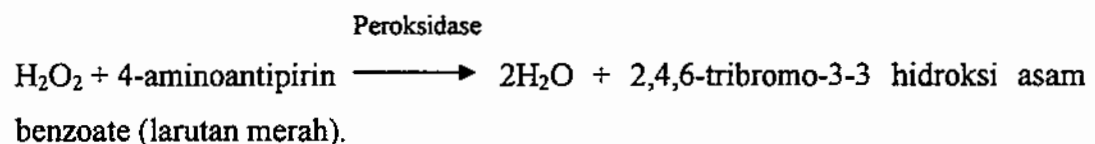
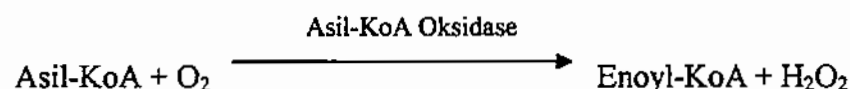
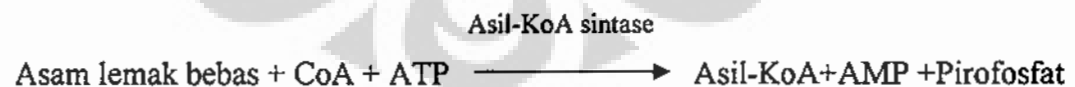
Pemeriksaan fisik dilakukan untuk mengukur tekanan darah, nadi dan frekuensi pernafasan.

d. Pemeriksaan laboratorium

Pemeriksaan laboratorium untuk penapisan (SGOT, SGPT, kreatinin, dan Hb) dilakukan satu minggu sebelum pengambilan data dimulai.

3.6.2.2. Pemeriksaan kadar asam lemak bebas

Pemeriksaan kadar asam lemak bebas dilakukan sebanyak tiga kali, yaitu sebelum perlakuan (kafein atau plasebo), sesudah perlakuan dan sesudah kerja fisik. Pemeriksaan kadar asam lemak bebas dilakukan secara duplo oleh laboratorium Prodia bagian penelitian dengan prinsip sebagai berikut :



Pada pemeriksaan asam lemak ini dipergunakan beberapa reagen, yaitu :

- a. Botol 1 berisi bufer kalium fosfat
- b. Botol 2 berisi tablet yang mengandung ATP, Koenzim A, enzim asil KoA sintetase, peroksidase dan askorbat oksidase
- c. Botol 3 berisi larutan N-etil-maleinimid
- d. Botol 4 berisi larutan untuk melarutkan enzim asil KoA oksidase
- e. Botol 5 berisi tablet yang berisi enzim asil KoA oksidase

Prosedur Kerja :

- a. Mengambil darah vena sebanyak 5 ml, dimasukkan kedalam tabung plain (tanpa antikoagulan), kemudian disentrifugasi dengan kecepatan 3000 rpm selama 15 menit untuk memperoleh serum.
- b. Buat campuran reagen. Untuk campuran A, larutkan tablet dari botol 2 ke dalam satu botol no 1, sedangkan untuk campuran B didapat dengan melarutkan satu tablet dari botol no 5 kedalam satu botol no 4 (karena pemeriksaan menggunakan alat TRX 7071 maka untuk setiap 0,06 ml campuran B ditambahkan 0,06 ml botol 3 sehingga diperoleh hasil reagen B).
- c. Pemeriksaan menggunakan alat TRX 7071 dengan panjang gelombang 546 nm
- d. Sediakan tabung reaksi dan berikan etiket blanko dan sampel. Kedalam tabung blanko masukan 1 ml campuran reagen A dan 0,05 aquadest, sedangkan ke dalam tabung sampel masukan 1 ml reagen A dan 0,05 serum. aduk dengan baik dan letakan pada suhu 25°C selama 10 menit.
- e. Ke dalam kedua tabung tambahkan masing-masing 0,05 ml larutan N-etil-maleinimid. Aduk dan baca absorben dari larutan tersebut (A_1).
- f. Reaksi dimulai dengan menambahkan 0,05 ml campuran reagen B ke dalam tiap tabung dan diaduk. Biarkan selama 15 menit pada suhu 25°C dan kemudian dibaca absorben dari larutan tersebut (A_2).

Setelah dilakukan prosedur diatas, selanjutnya dilakukan penghitungan perbedaan absorben ($A_2 - A_1$) baik untuk blanko (ΔA_b) maupun untuk sampel (ΔA_s), sehingga didapatkan $\Delta A = \Delta A_s - \Delta A_b$. Setelah diperoleh ΔA maka

dilakukan perhitungan untuk memperoleh kadar asam lemak bebas. Perhitungan dengan menggunakan rumus :

$$c = \frac{V}{\epsilon \times d \times v} \times \Delta A$$

- c = kadar asam lemak bebas (mM)
 V = volume akhir (ml)
 v = volume sampel (ml)
 d = *light path* (cm)
 ε = koefisien absorpsi untuk panjang gelombang 546 nm : 19,3

Pada penelitian ini pemeriksaan kadar asam lemak bebas menggunakan reagen Triton X-100, Ethanol (absolut) asam palmitat sebagai larutan standar. Pembuatan larutan standar dilakukan dengan cara sebagai berikut :

- a. Larutkan 6 gram Triton X-100 hingga mencapai volume 80 ml (larutan 1)
- b. Masukkan 9 mg asam palmitat kedalam gelas kimia 100ml, kemudian larutkan 6 ml etanol hangat (larutan 2).
- c. Tambahkan 80 ml larutan 1 kedalam larutan 2, kemudian lakukan pengocokan (*stirring*) selama 30 menit dengan menggunakan *magnetic stirrer*.
- d. Lakukan pemeriksaan seperti pada pemeriksaan sampel hingga diperoleh konsentrasi standar 0,35 mM.

3.6.2.3. Mengukur frekuensi pernafasan

Frekuensi pernafasan dilakukan sebanyak tiga kali, yaitu sebelum perlakuan (kafein atau plasebo), sesudah perlakuan dan sesudah kerja fisik. Pengukuran frekuensi pernafasan dilakukan secara manual selama 60 detik.

3.6.2.4. Mengukur Tingkat kelelahan

Tingkat kelelahan subjek penelitian diukur dengan menggunakan skala Borg CR10 setiap sepuluh menit sekali.^{17,33} Pengukuran dilakukan sebanyak tiga kali, yaitu pada sepuluh menit pertama, kedua dan ketiga kerja fisik.

3.7. Batasan Operasional

1. Subyek penelitian

Subyek penelitian adalah semua mahasiswa laki-laki tingkat III Prodi D-III Keperawatan yang memenuhi kriteria penolakan dan tidak memenuhi kriteria penolakan.

2. Usia

Usia yang digunakan ialah berdasarkan tanggal lahir yang tertera pada kartu tanda penduduk (KTP) dan ditentukan berdasarkan hari ulang tahun terakhir.

3. Pendidikan

Pendidikan adalah tingkat pendidikan formal terakhir yang pernah diikuti oleh subyek penelitian. Tingkat pendidikan dikatakan : 1) Rendah : tidak sekolah, tamat/tidak tamat sekolah dasar (SD) atau yang sederajat, tamat/tidak tamat sekolah lanjutan tingkat pertama (SLTP) atau yang sederajat dan tidak tamat sekolah lanjutan tingkat atas (SLTA) atau yang sederajat. 2) Sedang : tamat sekolah lanjutan tingkat atas (SLTA) atau yang sederajat, tidak tamat perguruan tinggi/akademi. 3) Tinggi : tamat perguruan tinggi/akademi.

4. Status gizi

Subyek penelitian adalah orang yang memiliki status gizi normal yang diklasifikasikan berdasarkan IMT melalui perhitungan berat badan dalam kilogram per tinggi badan per meter kuadrat.³⁴

5. Asam lemak bebas

Asam lemak bebas/*free fatty acid* adalah asam lemak dalam plasma yang merupakan hasil lipolisis cadangan lemak di jaringan adiposa.⁵ Pada penelitian ini pemeriksaan kadar asam dilakukan dengan metode *enzymatic calorimetric assay*.

6. Kerja fisik intensitas ringan

Kerja fisik intensitas ringan adalah kerja fisik yang menggunakan energi sebesar 2,0 - 4,9 Kkal/mnt,³ setara dengan berjalan menggunakan treadmill mendatar dengan kecepatan 2 MPH untuk orang dengan berat badan 47-92 Kg.³

7. Perlakuan

Perlakuan adalah pemberian kafein atau plasebo dengan dosis 3 mg/kg.bb.²⁷

8. Gangguan fungsi ginjal

Gangguan fungsi ginjal didefinisikan pada penelitian ini sebagai penurunan fungsi ginjal yang dinilai dari pemeriksaan kreatinin. Batasan normal kreatinin serum yang digunakan adalah 0,5-0,9 mg/dl.

9. Gangguan fungsi hati

Gangguan fungsi hati dinilai dengan pemeriksaan enzim aminotransferase (SGOT dan SGPT), dengan batas normal <27 UL untuk SGOT dan <34 untuk SGPT.

10. Anemia

Anemia adalah kadar hemoglobin (Hb) kurang dari normal, WHO menetapkan kriteria anemia untuk laki-laki dewasa adalah Hb < 13 g/dl.

11. Hipertensi

Hipertensi adalah bila tekanan darah lebih tinggi dari 140/90 mm/Hg, tanpa membedakan usia dan jenis kelamin (WHO).

12. Diabetes mellitus

Diabetes mellitus (DM) adalah penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemi disertai poliuria, poliphagi, polidipsi dan penurunan berat badan, yang disebabkan penurunan sekresi insulin.³⁵

13. Hipertiroid

Hipertiroid adalah penyakit yang disebabkan oleh kelebihan hormon kelenjar tiroid, dengan gejala yang bervariasi, bergantung kepada usia pasien dan banyaknya kelebihan hormon.³⁶

14. Gangguan lambung

Gangguan lambung adalah beberapa keluhan yang disebabkan adanya peningkatan asam lambung seperti : mual, muntah, kembung, nyeri ulu hati dan rasa terbakar.



BAB 4 HASIL PENELITIAN

Pengumpulan data dilakukan dari tanggal 18 sampai 28 maret 2009. populasi penelitian adalah mahasiswa laki-laki tingkat 3 prodi D-III Keperawatan STIKES Kharisma. Dari 28 orang mahasiswa, yang mendaftar secara sukarela untuk mengikuti penelitian adalah sebanyak 13 orang. Pada tahap seleksi awal berdasarkan kriteria penerimaan dan penolakan, 5 orang dikeluarkan karena satu orang menderita hipertiroid, 3 orang menderita gangguan lambung dan merokok, serta 1 orang aktif berolahraga. Semua subyek penelitian yang lolos seleksi adalah sebanyak delapan orang (Tabel 2), dibagi menjadi dua kelompok perlakuan dengan cara alokasi random dan mendapat perlakuan secara tersamar ganda (*double blind*), dan mengikuti sampai akhir penelitian.

Tabel 2. Data subyek penelitian yang lolos seleksi

	Subyek Penelitian (Kelompok Kafein dan Plasebo) $n = 8$
Sistole	108,75 (100 – 115)*
Diastole	75 (60 – 80)*
Nadi	78,56 (76 – 80)*
Frekuensi pernafasan	18 (17 – 20)*
Hb	15,62 ± 0,599
SGOT	20,25 ± 4,864
SGPT	22,50 ± 11,44
Kreatinin	0,78 (0,70 – 1,00)*

* Data dalam bentuk nilai tengah (minimum – maksimum)

4.1. Karakteristik Umum Subyek Penelitian

Tabel 3 menggambarkan karakteristik umum subyek sebelum penelitian. Subyek penelitian dengan usia 21,13 (20 – 23). Usia terendah 20 tahun dan usia

tertinggi adalah 23 tahun. Subyek penelitian memiliki berat badan 57 (51 - 61). Berdasarkan IMT, subyek penelitian memiliki IMT 20,81 (20,15 – 22,03).

Tabel 3. Karakteristik umum subyek sebelum penelitian

Subyek Penelitian (Kelompok Kafein dan Plasebo)	
n = 8	
Usia (Tahun)	21,13 (20 – 23)*
Berat badan (Kg)	57 (51 - 61)
IMT (Kg/m ²)	20,81 (20,15 – 22,03)*

* Data dalam bentuk nilai tengah (minimum – maksimum)

4.2. Kadar Asam Lemak Bebas Sebelum dan Sesudah Perlakuan pada Kelompok Kafein dan Kelompok Plasebo

Tabel 4 menggambarkan bahwa rerata kadar asam lemak bebas kelompok kafein dan kelompok plasebo pada saat sebelum perlakuan, dengan menggunakan uji t diperoleh hasil tidak berbeda bermakna ($p = 0,323$). Demikian juga pada saat sesudah perlakuan, rerata frekuensi pernafasan kelompok kafein dan kelompok plasebo, dengan menggunakan uji t adalah tidak berbeda bermakna ($p = 0,061$).

Tabel 4. Kadar asam lemak bebas sebelum dan sesudah perlakuan pada kelompok kafein dan kelompok plasebo

	Kelompok kafein	Kelompok plasebo	p
	n = 8	n = 8	
Sebelum perlakuan	$0,256 \pm 0,148$	$0,195 \pm 0,077$	0,323 TB
Sesudah perlakuan	$0,332 \pm 0,187$	$0,180 \pm 0,073$	0,061 TB

TB = tidak bermakna

4.3. Perubahan Kadar Asam Lemak Bebas Sesudah Perlakuan pada Kelompok Kafein dan Kelompok Plasebo

Tabel 5 menggambarkan rerata nilai tengah kadar asam lemak bebas pada kelompok kafein mengalami peningkatan dan rerata kadar asam lemak bebas kelompok plasebo mengalami penurunan setelah diberikan perlakuan.

Tabel 5. Perubahan asam lemak bebas sesudah perlakuan pada kelompok kafein dan kelompok plasebo

	Kelompok kafein	Kelompok plasebo	p
	n = 8	n = 8	
Δ Asam lemak bebas	$0,076 \pm 0,210$	$-0,015 \pm 0,092$	0,281 TB

TB = tidak bermakna

4.4. Kadar Asam Lemak Bebas Sebelum dan Sesudah Kerja fisik pada Kelompok Kafein dan Kelompok Plasebo

Tabel 6 menggambarkan bahwa rerata kadar asam lemak bebas kelompok kafein dan kelompok plasebo pada saat sebelum kerja fisik, dengan menggunakan uji t adalah tidak berbeda bermakna ($p = 0,061$). Pada saat sesudah kerja fisik, rerata frekuensi pernafasan kelompok kafein dan kelompok plasebo, dengan menggunakan uji t adalah berbeda bermakna ($p = 0,025$).

Tabel 6. Kadar asam lemak bebas sebelum dan sesudah kerja fisik pada kelompok kafein dan kelompok plasebo

	Kelompok kafein	Kelompok plasebo	p
	n = 8	n = 8	
Sebelum kerja	$0,332 \pm 0,187$	$0,180 \pm 0,073$	0,061 TB
Sesudah kerja	$0,432 \pm 0,094$	$0,302 \pm 0,112$	0,025 B

TB = tidak bermakna; B = bermakna

4.5. Perubahan Kadar Asam Lemak Bebas Sesudah kerja Fisik pada Kelompok Kafein dan Kelompok Plasebo

Tabel 7 menggambarkan bahwa rerata kadar asam lemak bebas pada kelompok kafein dan kelompok plasebo mengalami peningkatan sesudah kerja fisik. Peningkatan kelompok plasebo lebih tinggi dibandingkan peningkatan kelompok kafein, tetapi setelah dianalisis dengan menggunakan uji t, peningkatan rerata kadar asam lemak bebas pada kelompok kafein dan kelompok plasebo adalah tidak berbeda bermakna ($p = 0,765$).

Tabel 7. Perubahan asam lemak bebas sesudah kerja fisik pada kelompok kafein dan kelompok plasebo.

	Kelompok kafein	Kelompok plasebo	p
	n = 8	n = 8	
Δ Asam lemak bebas	0,101 \pm 0,187	0,122 \pm 0,078	0,765 TB

TB = tidak bermakna

4.6. Frekuensi pernafasan sebelum dan sesudah perlakuan pada kelompok kafein dan kelompok plasebo

Tabel 8 menggambarkan bahwa rerata frekuensi pernafasan kelompok kafein dan kelompok plasebo sebelum perlakuan, dengan menggunakan uji Mann-Whitney adalah tidak berbeda bermakna ($p = 0,745$). Demikian juga pada saat sesudah perlakuan, rerata frekuensi pernafasan kelompok kafein dan kelompok plasebo, dengan menggunakan uji Mann-Whitney adalah tidak berbeda bermakna ($p = 0,480$).

Tabel 8. Frekuensi pernafasan sebelum dan sesudah perlakuan pada kelompok kafein dan kelompok plasebo

	Kelompok kafein	Kelompok plasebo	p
	n = 8	n = 8	
Sebelum perlakuan	17,75 (13-21)*	17,88 (16-22)*	0,745 TB
Sesudah perlakuan	18,88 (17-22)*	18,25 (16-23)*	0,480 TB

TB = tidak bermakna

* Data dalam bentuk nilai tengah (minimum – maksimum)

4.7. Perubahan frekuensi pernafasan sesudah perlakuan pada kelompok kafein dan kelompok plasebo

Tabel 9 menggambarkan bahwa rerata frekuensi pernafasan pada kelompok kafein dan kelompok plasebo mengalami peningkatan setelah diberikan perlakuan. Peningkatan kelompok kafein lebih tinggi dibandingkan peningkatan kelompok plasebo, tetapi setelah dianalisis dengan menggunakan uji Mann-Whitney, peningkatan rerata frekuensi pernafasan pada kelompok kafein dan kelompok plasebo adalah tidak berbeda bermakna ($p = 0,263$).

Tabel 9. Perubahan frekuensi pernafasan sesudah perlakuan pada kelompok kafein dan kelompok plasebo

	Kelompok kafein	Kelompok plasebo	p
	n = 8	n = 8	
Δ Frekuensi pernafasan	1,12 (0-5)*	0,372 (0-1)*	0,263 TB

TB = tidak bermakna

* Data dalam bentuk nilai tengah (minimum – maksimum)

4.8. Frekuensi pernafasan sebelum dan sesudah kerja fisik pada kelompok kafein dan kelompok plasebo

Tabel 10 menggambarkan rerata frekuensi pernafasan kelompok kafein dan kelompok plasebo pada saat sebelum kerja fisik, dengan menggunakan uji Mann-Whitney adalah tidak berbeda bermakna ($p = 0,480$). Demikian juga pada saat sesudah kerja fisik, rerata frekuensi pernafasan kelompok kafein dan kelompok plasebo, dengan menggunakan uji Mann-Whitney adalah tidak berbeda bermakna ($p = 0,223$).

Tabel 10. Frekuensi pernafasan sebelum dan sesudah kerja fisik pada kelompok kafein dan kelompok plasebo

	Kelompok kafein	Kelompok plasebo	p
	n = 8	n = 8	
Sebelum kerja	18,88 (17-22)*	18,25 (16-23)*	0,480 TB
Sesudah kerja	22,5 ± 2,56	20,88 ± 2,53	0,223 TB

TB = tidak bermakna

* Data dalam bentuk nilai tengah (minimum – maksimum)

4.9. Perubahan frekuensi pernafasan sesudah kerja fisik pada kelompok kafein dan kelompok plasebo

Tabel 11 menggambarkan rerata frekuensi pernafasan pada kelompok kafein dan kelompok plasebo mengalami peningkatan sesudah kerja fisik. Peningkatan kelompok kafein lebih tinggi dibandingkan peningkatan kelompok plasebo, tetapi setelah dianalisis dengan menggunakan uji Mann-Whitney, peningkatan rerata frekuensi pernafasan pada kelompok kafein dan kelompok plasebo adalah tidak berbeda bermakna ($p = 0,263$).

Tabel 11. Peningkatan frekuensi pernafasan sesudah kerja fisik pada kelompok kafein dan kelompok plasebo

	Kelompok kafein	Kelompok plasebo	p
	n = 8	n = 8	
Δ Frekuensi pernafasan	3,62 (1-10)*	2,60 (1-6)*	0,263 TB

TB = tidak bermakna

* Data dalam bentuk nilai tengah (minimum – maksimum)

4.10. Tingkat Kelelahan Selama Kerja pada Kelompok Kafein dan Kelompok Plasebo

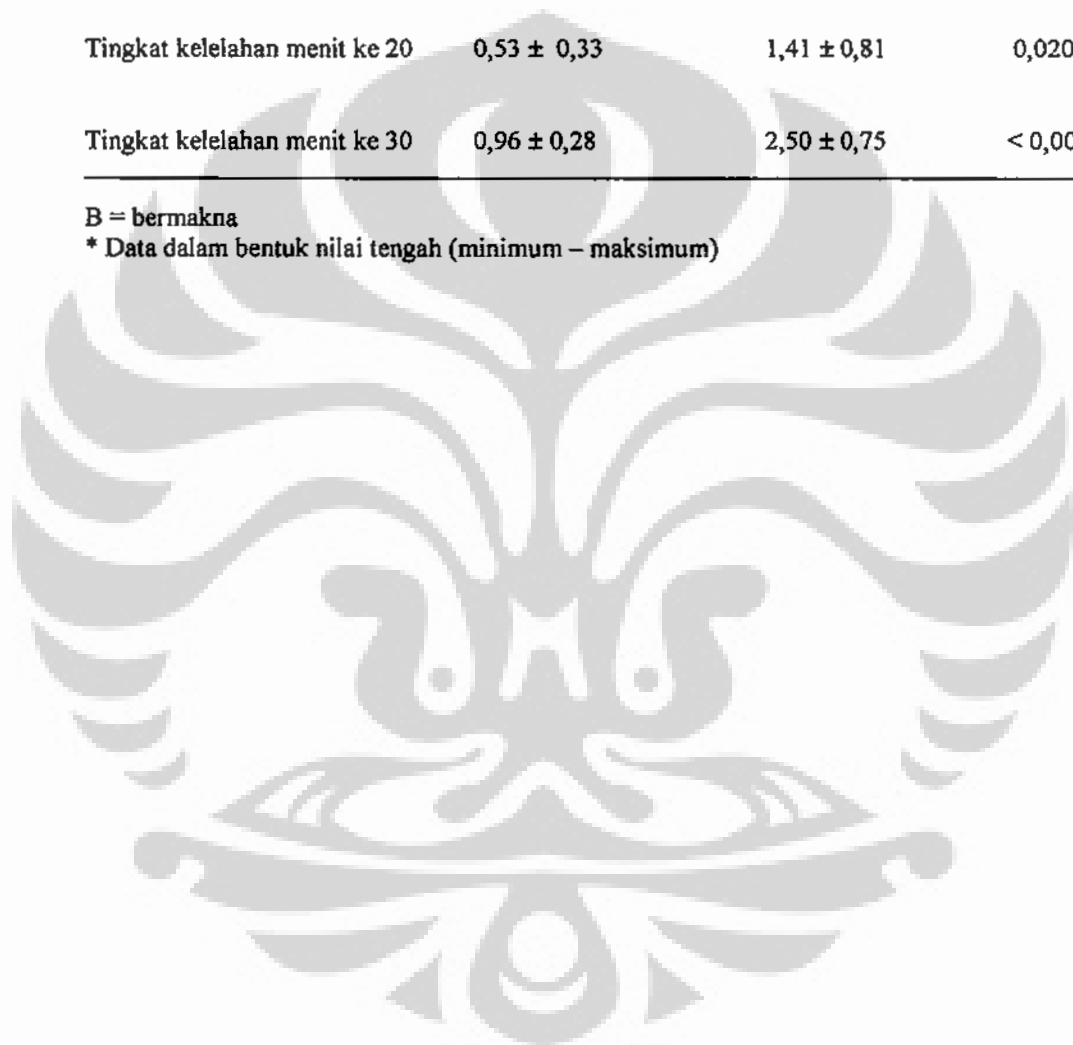
Tabel 12 menggambarkan bahwa terdapat perbedaan bermakna tingkat kelelahan pada kelompok kafein dan kelompok plasebo. Tingkat kelelahan 10 diukur pada sepuluh menit pertama kerja fisik, dengan menggunakan uji Mann-Whitney diperoleh perbedaan bermakna ($p = 0,013$) antara kelompok kafein dengan kelompok plasebo. Tingkat kelelahan 20 diukur pada sepuluh menit kedua kerja fisik, dengan menggunakan uji-t diperoleh perbedaan bermakna ($p = 0,02$) antara kelompok kafein dan kelompok plasebo. Tingkat kelelahan 30 diukur pada sepuluh menit ketiga kerja fisik, dengan menggunakan uji-t diperoleh perbedaan bermakna ($p < 0,001$) antara kelompok kafein dan kelompok plasebo.

Tabel 12. Tingkat kelelahan selama kerja fisik pada kelompok kafein dan kelompok plasebo

	Kelompok Kafein	Kelompok plasebo	p
	n = 8	n = 8	
Tingkat kelelahan menit ke 10	0,10 (0,0-0,5)*	0,63 (0,0-2,0)*	0,013 B
Tingkat kelelahan menit ke 20	0,53 ± 0,33	1,41 ± 0,81	0,020 B
Tingkat kelelahan menit ke 30	0,96 ± 0,28	2,50 ± 0,75	< 0,001 B

B = bermakna

* Data dalam bentuk nilai tengah (minimum – maksimum)



BAB 5

PEMBAHASAN

Penelitian menggunakan disain *cross over* pada dua kelompok perlakuan secara tersamar ganda (*double blind*), untuk mengetahui pengaruh kafein terhadap kadar asam lemak bebas, frekuensi pernafasan dan tingkat kelelahan.

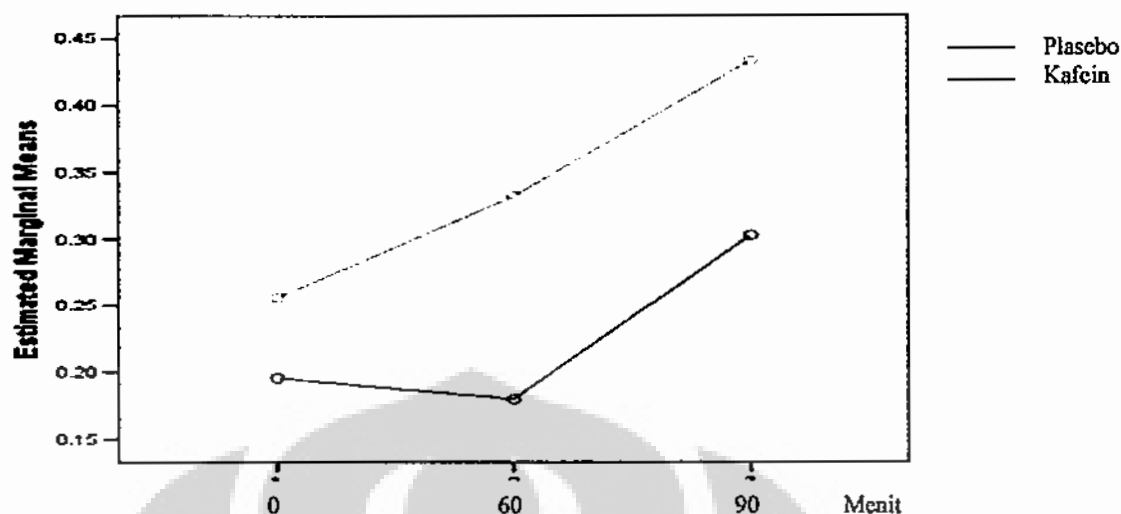
4.1. Karakteristik Umum Subyek Penelitian

Pada penelitian ini, subyek penelitian sejumlah delapan orang laki-laki sehat, jumlah yang sama yang dipergunakan pada penelitian Denadai dan penelitian Acheson.^{2,14} Subyek penelitian berusia 21 (20 - 23), hal ini berbeda dengan subyek penelitian pada penelitian Acheson yaitu $23,1 \pm 2,6$, tetapi keduanya termasuk kedalam kelompok usia dewasa.¹⁴ Dimana 70% pengguna rutin kafein merupakan kelompok usia dewasa.⁴⁰ Semua subyek penelitian memiliki pekerjaan sebagai mahasiswa, sehingga dapat dikategorikan sebagai kelompok yang mamiliki tingkat pendidikan sedang. Tingkat pendidikan subyek dapat menjamin bahwa subyek dapat memahami instruksi selama pelaksanaan penelitian. Berat badan subyek penelitian adalah 57 (51 - 61), subyek dengan berat badan tersebut menggunakan energi setara dengan kerja fisik ringan (2,0 – 4,9 kkal/mnt) pada saat melakukan kerja fisik dengan menggunakan treadmill mendatar dengan kecepatan 2 mph.³ Selain itu, pada penelitian ini subyek penelitian memiliki IMT 20,81 (20,15 – 22,03), yang merupakan nilai IMT normal untuk laki-laki dewasa (20-23 kg/m²).³⁴

4.2. Kadar Asam Lemak Bebas

Pada penelitian ini, rerata kadar asam lemak bebas pada kelompok kafein sebelum perlakuan adalah $0,256 \pm 0,148$, dan pada kelompok plasebo adalah $0,195 \pm 0,077$. Setelah dianalisis secara statistik menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna ($p \geq 0,05$), kondisi tersebut menunjukkan bahwa kadar asam lemak bebas pada kedua kelompok homogen.

Sesudah diberikan perlakuan, rerata kadar asam lemak bebas kelompok plasebo adalah $0,180 \pm 0,073$, dan mengalami penurunan kadar asam lemak bebas sebanyak $0,015 \pm 0,092$. Aktivitas lipolisis di jaringan adiposa diregulasi oleh keseimbangan antara hormon-hormon yang menstimulasi dan hormon yang menghambat aktivitas HSL.³⁷ Selama istirahat terjadi peningkatan kadar insulin plasma,³⁸ insulin merupakan agen antilipolisis yang kuat, dengan kemampuannya menekan aktivitas enzim HSL, enzim utama yang berperan dalam proses lipolisis, dengan cara menurunkan jumlah cAMP.^{5,38} Selain itu, pada saat kebutuhan energi rendah (istirahat) asam lemak masuk ke sel adiposit untuk menjalani proses esterifikasi menjadi triasilgliserol.³ Terdapat pendapat lain yang mengatakan bahwa 90% penyediaan energi otot rangka selama istirahat diperoleh dari metabolisme asam lemak.³⁸ Kondisi tersebut menyebabkan penurunan kadar asam lemak bebas plasma selama istirahat.³⁸ Sedangkan pada kelompok kafein, sesudah diberikan perlakuan rerata kadar asam lemak bebas adalah $0,332 \pm 0,187$, dan mengalami peningkatan sebesar $0,076 \pm 0,210$, kondisi tersebut menunjukkan hipotesis pertama diterima. Selain itu, kondisi tersebut menunjukkan bahwa kecepatan lipolisis lebih tinggi dibandingkan kecepatan penggunaan asam lemak bebas, karena kafein memblok reseptor adenosin A₁, sehingga terjadi peningkatan aktivitas adenilil siklase. Peningkatan adenilil siklase menyebabkan peningkatan cAMP. cAMP memiliki peranan dalam aktivasi protein kinase A (PKA). PKA meningkatkan aktivitas HSL. Peningkatan aktivitas HSL menyebabkan peningkatan lipolisis. Secara statistik perbedaaan kadar asam lemak bebas sesudah perlakuan pada kelompok kafein dan kelompok plasebo tidak bermakna ($p \geq 0,05$). Kondisi tersebut berbeda dengan hasil penelitian Graham yang menggunakan kafein sebesar 6 mg/kg.bb, pada penelitian tersebut kelompok kafein menunjukkan kadar asam lemak bebas lebih tinggi dibandingkan kelompok plasebo dan secara statistik perbedaannya bermakna.¹³



Gambar 13. Kadar asam lemak bebas. 0, rerata kadar asam lemak bebas kelompok kafein dan plasebo sebelum perlakuan; 60, rerata kadar asam lemak bebas kelompok kafein dan plasebo sesudah perlakuan/sebelum kerja fisik; 90, rerata kadar asam lemak bebas kelompok kafein dan plasebo sesudah kerja.

Sesudah kerja fisik, rerata kadar asam lemak bebas pada kelompok plasebo adalah $0,302 \pm 0,112$, sedangkan rerata kadar asam lemak pada kelompok kafein adalah $0,432 \pm 0,094$. Baik pada kelompok plasebo maupun pada kelompok kafein mengalami peningkatan. Peningkatan pada kelompok kafein ($0,101 \pm 0,187$) lebih tinggi dibandingkan kelompok plasebo ($0,122 \pm 0,078$), peningkatan pada dua kelompok tersebut secara statistik tidak berbeda bermakna ($P \geq 0,05$). Kerja fisik menyebabkan penurunan kadar insulin plasma,^{26,38} sehingga efek penekanan aktivitas HSL oleh insulin hilang, dan terjadi peningkatan lipolisis. Selain itu, kerja fisik menyebabkan peningkatan kadar hormon-hormon lipolitik (epinefrin, norepinefrin, glukagon, hormon pertumbuhan) di plasma.^{3,8} Sehingga selama kerja fisik terjadi peningkatan kecepatan penggunaan dan produksi asam lemak bebas yang kontinyu.³⁸ Karena kecepatan lipolisis lebih tinggi dibandingkan kecepatan ambilan oleh otot rangka, maka kadar asam lemak bebas plasma meningkat sampai akhir dilakukannya kerja fisik.³⁸ Pada kelompok kafein kadar asam lemak bebas berbeda bermakna ($p < 0,05$) dibandingkan kelompok plasebo, kondisi tersebut menunjukkan hipotesis kedua diterima. Kondisi tersebut sesuai dengan hasil penelitian Graham yang menggunakan kafein sebesar 6 mg/kg.bb, dimana sesudah kerja fisik kelompok kafein menunjukkan kadar asam lemak bebas lebih tinggi dibandingkan kelompok

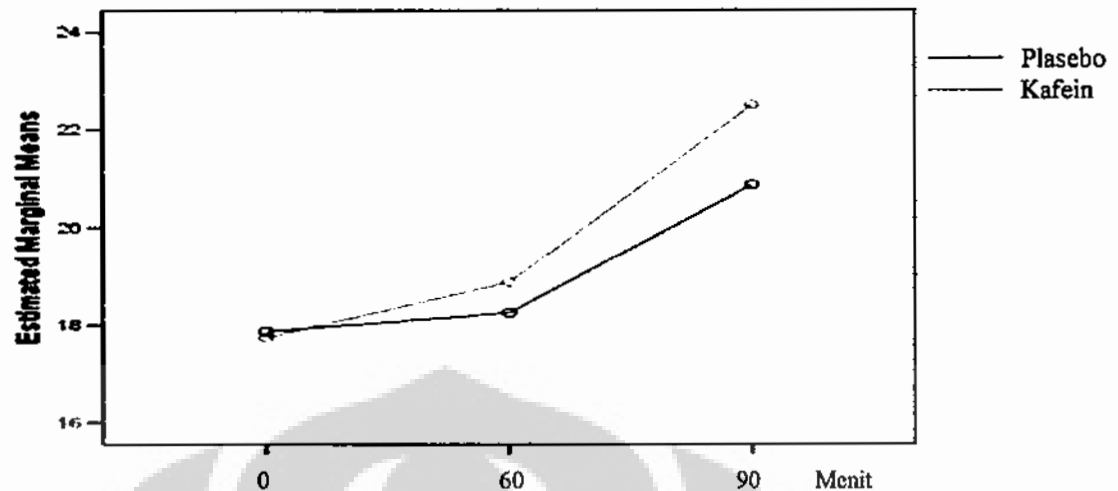
plasebo dan secara statistik perbedaannya bermakna.¹³ Kafein bersama dengan hormon-hormon lipolitik secara sinergis meningkatkan adenilil siklase, sehingga terjadi akumulasi cAMP dan meningkatkan aktivitas enzim HSL, kemudian kecepatan lipolisis meningkat ditandai dengan adanya peningkatan kadar asam lemak bebas plasma.

4.3. Frekuensi Pernafasan

Pada penelitian ini, rerata frekuensi pernafasan pada kelompok kafein sebelum perlakuan adalah 17,75 (13-21) dan kelompok plasebo adalah 17,88 (16-22). setelah dilakukan analisis statistik menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna ($P \geq 0,05$).

Sesudah perlakuan, rerata frekuensi pernafasan pada kelompok plasebo adalah 18,25 (16-23), sedangkan rerata frekuensi pernafasan pada kelompok kafein adalah 18,88 (17-22). Frekuensi pernafasan pada kelompok kafein menunjukkan adanya peningkatan yang lebih tinggi dibandingkan kelompok plasebo, frekuensi pernafasan kelompok plasebo mengalami peningkatan sebanyak 0,375 (0-1) sedangkan pada kelompok kafein peningkatannya adalah 1,125 (0-5), tetapi tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p \geq 0,05$).

Sesudah kerja, rerata frekuensi pernafasan pada kelompok plasebo adalah $20,88 \pm 2,53$, sedangkan rerata frekuensi pernafasan pada kelompok kafein adalah $22,5 \pm 2,56$. Frekuensi pernafasan baik pada kelompok kafein maupun pada kelompok plasebo juga menunjukkan adanya peningkatan. Pada kelompok kafein frekuensi pernafasan meningkat sebanyak 3,62 (1-10), sedangkan pada kelompok plasebo mengalami peningkatan sebanyak 2,60 (1-6). setelah dianalisis statistik menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna ($p \geq 0,05$).



Gambar 14. Frekuensi pernafasan. 0, rerata frekuensi pernafasan kelompok kafein dan plasebo sebelum perlakuan; 60, rerata frekuensi pernafasan kelompok kafein dan plasebo sesudah perlakuan/sebelum kerja; 90, rerata frekuensi pernafasan kelompok kafein dan plasebo sesudah kerja.

Frekuensi pernafasan pada seselum dan sesudah kerja secara statistik tidak berbeda bermakna kondisi tersebut menunjukkan tiga dan empat tidak diterima. Salah satu modulator pembentukan irama pernafasan adalah adenosin.¹⁶ Adenosin memodulasi irama pernafasan dengan cara memodulasi potensial listrik membran sel-sel saraf di PreBöt, berupa terjadinya hiperpolarisasi dan menurunkan penganlepasan neurotransmitter.¹⁵ Adenosin menekan pernafasan dan menyebabkan menurunnya frekuensi pernafasan melalui mekanisme di reseptor adenosin A₁. Adenosin di reseptor A₁ presinaptik menyebabkan penurunan influx Ca²⁺ presinaptik, dengan cara menghambat *G-protein dependent* di kanal Ca²⁺ tipe-N, menyebabkan menurunnya penganlepasan transmitter (glutamat) sehingga menekan timbulnya glutamatergik EPSP pada neuron motorik frenik dan hipoglosal.^{15,39} Selain itu, Adenosin yang dimediasi oleh reseptor A₁ postsinaptik menekan pembentukan irama pernafasan pada neuron-neuron di PreBöt, melalui mekanisme pengaktifkan kanal K⁺ sehingga terjadi hiperpolarisasi.¹⁵

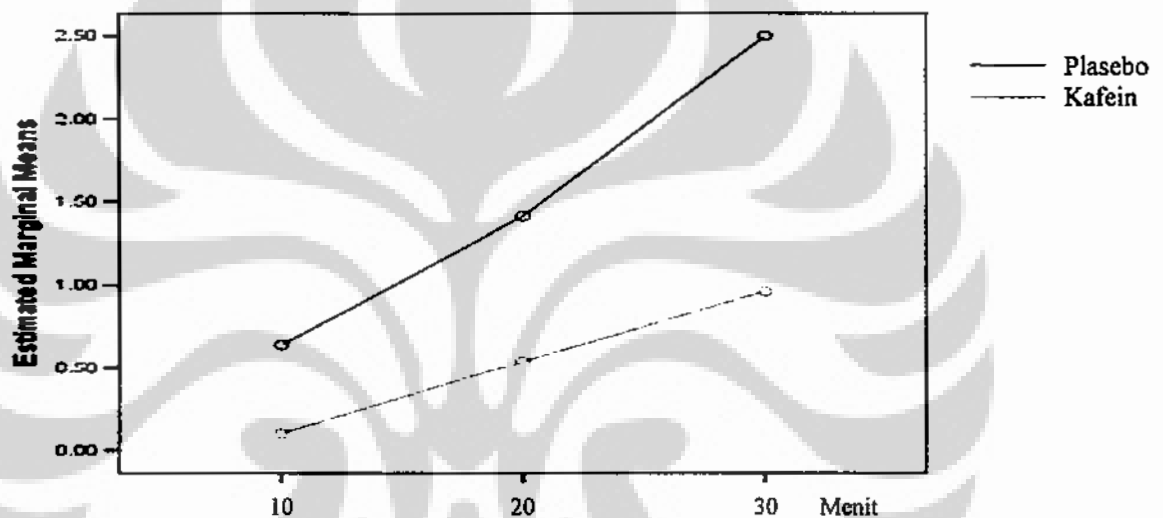
Kafein dapat meningkatkan frekuensi pernafasan dengan peranannya sebagai inhibitor kompetitif reseptor adenosin A₁. Kafein memblok reseptor adenosin A₁ sehingga efek penekanan adenosin terhadap pernafasan hilang, sehingga frekuensi pernafasan meningkat. Tetapi, pada penelitian ini, kelompok

kafein tidak menunjukkan adanya peningkatan frekuensi pernafasan yang bermakna. Pada penelitian ini digunakan kafein sebanyak 3 mg/kg.bb (dosis rendah). Belum ditemukan adanya peningkatan frekuensi pernafasan pada penggunaan kafein sebesar 6 mg/kg.bb.¹⁷ Diperlukan kafein sebesar 10-20 mg/kg.bb (dosis tinggi) untuk memperoleh efek stimulasi terhadap pusat pembentukan irama pernafasan di medula oblongata.³⁹ Kondisi tersebut menunjukkan bahwa efek kafein dipengaruhi dosis.²

4.4. Tingkat Kelelahan

Pada penelitian ini, tingkat kelelahan pada kelompok kafein lebih rendah dibandingkan kelompok plasebo. Pada 10 menit pertama, rerata tingkat kelelahan kelompok plasebo adalah 0,63 (0,0-2,0) dan pada kelompok kafein adalah 0,10 (0,0-0,5). Setelah dianalisis secara statistik, menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$). Pada 10 menit kedua, rerata tingkat kelelahan kelompok plasebo adalah $1,41 \pm 0,81$ dan pada kelompok kafein adalah $0,53 \pm 0,33$. Setelah dianalisis secara statistik, menunjukkan perbedaan yang berbeda bermakna ($p < 0,05$). Pada 10 menit ketiga, rerata tingkat kelelahan kelompok plasebo adalah $2,50 \pm 0,75$ dan pada kelompok kafein adalah $0,96 \pm 0,28$. Setelah dianalisis secara statistik, menunjukkan perbedaan yang berbeda bermakna ($p < 0,05$). Kondisi tersebut menunjukkan hipotesis lima diterima, dan sesuai dengan hasil penelitian Kellawan yang menggunakan kafein sebesar 6 mg/kg.bb menunjukkan bahwa tingkat kelelahan kelompok kafein lebih rendah dibanding kelompok plasebo, secara statistik berbeda bermakna.¹⁷ Kondisi tersebut menunjukkan kafein mampu menurunkan tingkat kelelahan selama kerja fisik.¹⁷ Selama kerja fisik intensitas ringan dan sedang asam lemak merupakan sumber energi utama otot rangka.^{38,40} Metabolisme lemak tidak menghasilkan laktat, sehingga pada kerja fisik ringan kelelahan lebih disebabkan oleh deplesi glikogen.²¹ Kafein meningkatkan kadar dan oksidasi asam lemak. Oksidasi asam lemak merupakan proses yang bergantung pada ketersediaan oksigen, meskipun pada penelitian ini kafein tidak meningkatkan frekuensi pernafasan secara bermakna, tetapi pada penelitian yang dilakukan oleh Kelawan, kafein dapat meningkatkan *tidal volume* (V_t) secara bermakna dibandingkan pada kelompok plasebo, kondisi tersebut

menunjukkan bahwa penggunaan kafein menyebabkan peningkatan volume udara selama inspirasi dan ekspirasi.¹⁷ Oksidasi asam lemak selama kerja fisik durasi panjang memungkinkan dilakukannya aktivitas fisik lebih lama dan menunda terjadinya deplesi glikogen dan hipoglikemi.³⁷ Selain itu, kafein dapat menghemat glikogen dengan cara berkompetisi dengan AMP pada *allosteric activator site*, menyebabkan aktivasi enzim glikogen fosforilase terhambat, sehingga proses glikogenolisis terhambat. Kondisi diatas menyebabkan tingkat kelelahan pada kelompok kafein lebih rendah dibandingkan pada kelompok plasebo.



Gambar 15. Tingkat kelelahan. 10', nilai tengah tingkat kelelahan kelompok kafein dan plasebo pada 10 menit pertama kerja fisik; 20', nilai tengah tingkat kelelahan kelompok kafein dan plasebo pada 10 menit kedua kerja fisik; 30', nilai tengah tingkat kelelahan kelompok kafein dan plasebo pada 10 menit ketiga kerja fisik

Efek ergogenik dari kafein dimodulasi oleh variabel metabolisme dan persarafan,¹⁷ dengan melibatkan mekanisme di sistem saraf pusat.¹⁷ *Tryptophan* merupakan prekursor sintesis serotonin di otak, dan *tryptophan hydroxilase* adalah enzim yang mengkatalisis konversi tryptophan menjadi *5-hydroxytryptamine* (serotonin). aktivasi enzim *tryptophan hydroxilase* dimodulasi oleh kadar cAMP intrasel.³¹ Kafein merupakan inhibitor kompetitif adenosin di reseptor adenosin. Blok reseptor adenosin merupakan mekanisme yang mendasari efek kafein di sistem saraf pusat. Kafein berikatan dengan reseptor A_{2a} menyebabkan reseptor adenosin A_{2a} menjadi tidak aktif, sehingga efek stimulasi terhadap adenilil siklase hilang, dan terjadi penurunan kadar cAMP intrasel dan menurunkan aktivitas

enzim *tryptophan hydroxilase*, mengakibatkan kecepatan sintesis serotonin menurun. Penurunan konsentrasi serotonin berhubungan dengan penurunan tingkat *central fatigue*,^{27,31} yang ditandai dengan adanya peningkatan performa kerja fisik karena meningkatnya motivasi, *arousal*, dan koordinasi neuromuskular yang optimal.^{22,23} Konsumsi kafein dapat menyebabkan penundaan terjadinya kelelahan, karena mengubah persepsi lelah serta meningkatkan performa dan toleransi kerja.¹⁷

4.5. Keterbatasan Penelitian

Pada penelitian ini tidak dilakukan pengukuran tingkat oksidasi lemak, hanya berpatokan pada penelitian yang dilakukan Acheson. Pada penelitian tersebut setelah penggunaan kafein sebesar 4 mg/kg.bb dilakukan pengukuran menggunakan *indirect calorimetry* untuk mengetahui kecepatan metabolisme dan *non-protein respiratory quotient* untuk mengetahui sumber energi yang digunakan. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa penggunaan kafein menyebabkan peningkatan kecepatan metabolisme, *energy expenditure* dan oksidasi lemak.

Pada penelitian ini kafein yang dipergunakan adalah kafein murni, tidak menggunakan kafein dari sediaan kopi yang biasa dikonsumsi sehari-hari. Kafein murni lebih cepat diabsorpsi dibanding kafein dari sediaan kopi,¹ dan mendatangkan efek ergogenik yang lebih kuat.¹⁷

BAB 6

KESIMPULAN DAN SARAN

6.1. Kesimpulan

1. Kadar asam lemak bebas sesudah perlakuan mengalami peningkatan pada kelompok kafein, sedangkan kadar asam lemak bebas pada kelompok plasebo mengalami penurunan.
2. Kadar asam lemak setelah kerja fisik, baik kelompok kafein maupun plasebo mengalami peningkatan, tetapi kelompok kafein menunjukkan peningkatan yang lebih tinggi dibandingkan kelompok plasebo, dan menunjukkan perbedaan yang bermakna secara statistik.
3. Frekuensi pernafasan baik setelah perlakuan maupun setelah kerja fisik, pada kelompok kafein dan pada kelompok plasebo mengalami peningkatan. Setelah dianalisis secara statistik menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna.
4. Tingkat kelelahan pada kelompok kafein lebih rendah dibandingkan dengan kelompok plasebo, serta menunjukkan perbedaan yang bermakna secara statistik, baik pada sepuluh menit pertama, kedua dan ketiga kerja fisik.

6.2. Saran

1. Perlu adanya penelitian untuk mengetahui adanya peningkatan oksidasi asam lemak setelah penggunaan kafein, kaitannya dengan efek kafein dalam meningkatkan kadar asam lemak bebas dan menurunkan tingkat kelelahan.
2. Perlu adanya penelitian untuk mengetahui pengaruh penggunaan kafein terhadap kadar asam lemak bebas, frekuensi pernafasan dan tingkat kelelahan dengan menggunakan kafein dari sediaan kopi yang biasa dikonsumsi sehari-hari.

DAFTAR PUSTAKA

1. Mangkos F, Kavouras S. Caffeine. Washington: CRC Press; 2004.p.276-9.
2. Denadai BS. Effects of caffeine on time to exhaustion in exercise performed below and above the anaerobic threshold. *J Medical & Biological Research* 1998; 31: 581-5.
3. McArdle WD. Exercise physiology. 6th ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.p.159,781.
4. Murray RK. Biokimia Harper. Jakarta : EGC ; 2000.hal.698.
5. Smith CS, Marks AD, Lieberman M. Basic medical biochemistry. 2nd ed. Baltimore : Lippincott Williams & Wilkins ; 2005. p.421-5.
6. Laurent D, Schneider EK. Effects of caffeine on muscle glycogen utilization and the neuroendocrine axis during exercise. *J Clinical & Metabolism* 2000; 85 : 216-20.
7. Rush J, Spriet LL. Skeletal muscle glycogen phosphorylase a kinetics: effects of adenine nucleotides and caffeine. *J Appl Physiol* 2001; 91: 2071-8.
8. Guyton AC, Hall JE. Medical Physiology. 11th ed. Philadelphia : Elsevier; 2006.p.846.
9. Nehlig A. Coffee, tea, chocolate, and the brain. Washington : CRC Press; 2004.p.
10. Spiller G. Caffeine. Washington : CRC Press ; 1998.p.2.
11. Duncan RE, Ahmadian M. Regulation of lipolysis in adipocytes. *Annu Rev Nutr* 2007; 27: 79-101.
12. Hoffman JR, Kang J. Thermogenic effect from nutritionally enriched coffee consumption. *J Sport Nutrition* 2006; 3: 35-41.
13. Graham TE, Van Soeren M. Caffeine ingestion and metabolic responses of tetraplegic humans during electrical cycling. *J Appl Physiol* 1998; 85: 979-85.
14. Acheson KJ, Gremaud G. metabolic effect of caffeine in human. *J Clinical Nutr* 2003; 79: 40-6.

15. Vandam RJ, Shields EJ. Rhythm generation by pre-Botzinger complex in medullary slice and island preparation : Effects of adenosine A1 receptor activation. *J Neuroscience* 2008; 9: 95.
16. Herlenius E. Respiratory activity in medulla oblongata and its modulation by adenosine and opioids [Tesis]. Stockholm: Kolinska Institute; 1998.
17. Kellawan JM. The effects of caffeine ingestion on firework tolerance [Tesis]. USA : Victoria Univ. ; 2008.
18. Norager CB, Jensen MB. Caffeine improves endurance in 75-yr-old citizens. *J Appl Physiol* 2005; 99: 2302-6.
19. Kiens B. Skeletal muscle lipid metabolism in exercise and insulin resistance. *Physiol Rev* 2006; 86: 205-43.
20. Ryan JL, Carroll JK. Mechanism of cancer-related fatigue. *J Oncology* 2007; 12: 22-34.
21. Silverthorn DU. Human physiology. 3th ed. San Francisco : Pearson; 2004.p.403-4.
22. Caperuto EC, Santos RVT. Effect of endurance training on hypothalamic serotonin concentration and performance. *J Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 2009; 36: 189-91.
23. Davis JM, Alderson NL. Serotonin and central nervous system fatigue: nutritional considerations. *J Clinical Nutrition* 2000; 72: 573-8.
24. Piccione et al. Central fatigue and nyctermal change of serum tryptophan and serotonin in the athletic horse. *J. Circadian Rhythms* 2005; 3: 6.
25. Schillings ML, Stegeman D. F., Central and peripheral of exercise induced fatigue. *J Neurophysiology*; 113-7.
26. Foss ML, Keteyian SJ. Fox's physiological basis for exercise and sport. 6th ed. Singapore: Mc Graw-Hill; 1998.p.168.
27. Davis JM, Zhao Z, Stock SH. Central nervous system effects of caffeine and adenosine on fatigue. *J Physiol* 2002; 10: 399-403.
28. Hidgon VJ, Frei B. Coffee and health : a review of recent human research. *Critical Review in Food and Science* 2006; 46: 101-23.
29. Ganong WF. Review of Medical Physiology. 21st ed. San Fransisco : McGrawHill ; 2003.p.675.

30. Steenland HW, Liu H, Horner RL. endogenous glutamatergic control of rhythmically active mammalian respiratory motoneurons in vivo. *J Neuroscience* 2008; 28: 6826-35.
31. Wie MB, Park SW, Sim YB. Tryptophan hydroxylase is increase by forskolin or phosphodiesterase inhibitor in culture of fetal rat brainstem. *Korean Biochem J* 1992; 25: 295-9.
32. Sastroasmoro S, Ismail S. Dasar-dasar metodologi penelitian. edisi ke-2. Jakarta : CV Sagung Seto ; 2006.
33. Borg G. The borg CR10 scale folder : a method for measuring intensity of experience. *International Society of Psychophysics* 2003; 124: 165-73.
34. Greger R. *Comprehensive human physiology from cellular mechanism to integration*. Berlin : Berlin Heidelberg ; 1996.p.1430.
35. World Health Organization. *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complication*. Geneva: WHO;1999.p.2-8.
36. Reid JR, Wheeler SF. *Hypertyroidism : Diagnosis and treatment*. University of Luisville school of medicine 2005; 72: 635-6.
37. Horowitz JF, Klein S. Lipid metabolism during endurance exercise. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 55-63.
38. Roy A. *Dinamic moddelling of free fatty acid, glucose and insulin during rest and exercise in IDDM patients [Disertasi]*. Pennsylvania : University of pittsburg ; 2008.
39. Natarajan G, Botica ML, Aranda JV. *Clinical pharmacology of caffeine in the newborns*. Neo review 2007; 8: 214.
40. Smith PF, Smith A, Miners J, McNeil J. *The safety aspects of dietary caffeine*. Australia; Australia New Zealand food authority; 2000.
41. Van Hall G, Sacchetti M, Radegran G. *Human skeletal muscle fatty acid and glycerol metabolism during rest, exercise and recovery*. *J Physiol* 2002; 543: 1047-58.



UNIVERSITAS INDONESIA FAKULTAS KEDOKTERAN

Jalan Salemba Raya No. 6 Jakarta Pusat

Pos Box 1358 Jakarta 10430

Kampus Salemba Telp. 31930371, 31930373, 3922977, 3927360, 3912477, 3153236, Fax. : 31930372, 3157288, e-mail : office@fk.ui.ac.id

NOMOR : 13 /PT02.FK/ETIK/2009

KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK

ETHICAL — CLEARANCE

Panitia Tetap Penilai Etik Penelitian, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia dalam upaya melindungi hak asasi dan kesejahteraan subyek penelitian kedokteran, telah mengkaji dengan teliti protokol berjudul:

The Committee of The Medical research Ethics of the Faculty of Medicine, University of Indonesia, with regards of the Protection of human rights and welfare in medical research, has carefully reviewed the proposal entitled:

"PENGARUH PENGGUNAAN KAFEIN TERHADAP KERJA FISIK RINGAN BERDURASI PANJANG".

Peneliti Utama : LENY MELIANY, S,Kp
Name of the principal investigator

Nama Institusi : ILMU FAAL FKUI

dan telah menyetujui protocol tersebut di atas.
and approved the above mentioned proposal.

Jakarta, 19 Januari 2009



Chairman
Ketua

Prof. Dr. dr. Agus Firmansyah, SpA(K)

-Peneliti wajib menjaga kerahasiaan identitas subyek penelitian.

LAMPIRAN 2

**PENJELASAN MENGENAI PENELITIAN PENGARUH KAFEIN
TERHADAP KADAR ASAM LEMAK BEBAS**

Penelitian ini akan dilaksanakan di laboratorium Departemen Fisiologi, dibawah pengawasan dan bimbingan tim pengajar di Departemen Fisiologi FKUI. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui bagaimana peran kafein dalam memecah cadangan lemak yang ada di dalam tubuh (triasilgliserol) menjadi asam lemak bebas. Asam lemak bebas ini merupakan sumber energi predomnan dalam kondisi seseorang melakukan aktivitas ringan. Untuk itu, maka pada penelitian ini akan dilakukan pemeriksaan kadar asam lemak bebas darah, frekuensi pernafasan dan tingkat kelelahan (menggunakan skala visual analog).

Bila anda bersedia mengikuti penelitian ini, maka akan dilakukan uji penapisan (wawancara, pemeriksaan lab : SGOH, SGPT, Kreatinin, Hb), untuk meyakinkan bahwa anda benar-benar individu sehat. Jika anda lolos dari uji penapisan tersebut, maka anda akan mengikuti proses pengambilan data.

Adapun prosedur dari penelitian ini, adalah : pertama kadar asam lemak bebas anda diperiksa dengan melakukan pengambilan darah intravena sebanyak 5 ml. Selain itu, akan diukur pula frekuensi pernafasan anda. kemudian, anda akan mendapat kafein (3mg/kg.BB) atau placebo, anda tidak akan mengetahui apa yang sebenarnya anda akan dapatkan. selanjutnya anda akan diinstruksikan untuk istirahat dalam posisi berbaring selama 1 (satu) jam. Setelah itu, kembali akan dilakukan pemeriksaan asam lemak bebas dan frekuensi pernafas. setelah itu anda akan melakukan kerja fisik, dengan cara berjalan diatas treadmill selama 30 menit dengan kecepatan 2 mil/jam, selama anda melakukan kerja fisik, setiap 10 menit sekali akan dilakukan pengukuran tingkat kelelahan. Setelah kerja fisik selesai, kembali dilakukan pemeriksaan asam lemak bebas dan frekuensi pernafasan. Semua data hasil penelitian ini akan dirahasiakan, sehingga tidak ada orang lain yang mengetahuinya.

Anda bebas menolak ikut dalam penelitian ini, atau mengundurkan diri dari penelitian ini, dan bila anda tidak mentaati instruksi yang diberikan peneliti, maka anda akan dikeluarkan dari penelitian ini.

Anda diberi kesempatan untuk menanyakan hal-hal yang belum jelas mengenai penelitian ini kepada peneliti (Lany Meliany) melalui telfon (HP : 081317673578, Rumah : 412953).

LAMPIRAN 3

FORMULIR PERSETUJUAN MENJADI SUBYEK PENELITIAN

Semua penjelasan mengenai penelitian ini telah disampaikan kepada saya, dan semua pertanyaan saya telah dijawab oleh peneliti. Saya mengerti bahwa bila memerlukan penjelasan, saya akan mendapat jawaban dari peneliti (Lany Meliany).

Dengan menandatangani formulir ini, dengan sukarela saya setuju ikut dalam penelitian yang berjudul : **“Pengaruh penggunaan kafein terhadap kadar asam lemak bebas, frekuensi pernafasan dan tingkat kelelahan selama kerja fisik ringan berdurasi panjang”**, dan mematuhi semua peraturan yang harus saya lakukan selama pelaksanaan penelitian ini.

Saksi,

....., Maret 2009
Peserta Penelitian,

(

)

(

)

LAMPIRAN 4

**FORMULIR KARAKTERISTIK SOSIO-DEMOGRAFIK DAN
DATA UMUM SUBYEK**

I. Identitas Subyek Penelitian

1. Nama :
2. Tempat/tanggal lahir :
3. Jenis kelamin :
4. Alamat :
5. Telfon :
6. Pendidikan terakhir :
7. Pekerjaan :

II. Riwayat Kesehatan

Apakah dokter pernah menyatakan bahwa anda menderita penyakit dibawah ini :

8. Gangguan ginjal : ya/tidak
9. Gangguan fungsi hati : ya/tidak
10. Tekanan darah tinggi : ya/tidak
11. Kencing manis : ya/tidak
12. Gangguan lambung : ya/tidak
13. Hipertiroid : ya/tidak
14. Penyakit lain :

III. Riwayat Makanan

15. Pernah meminum kopi :
16. Jika ya, berapa kali dalam sehari :
17. Terdapat keluhan jika minum kopi :

LAMPIRAN 5

FORMULIR PEMERIKSAAN FISIK**I. Identitas Subyek**

1. Nama :
2. Tempat/tanggal lahir :
3. Jenis kelamin :
4. Alamat :
5. Telfon :
6. Pendidikan terakhir :
7. Pekerjaan :

II. Pemeriksaan Fisik

8. Berat badan :
9. Tinggi badan :
10. Tekanan darah :
11. Nadi :
12. Frekuensi pernafasan :

LAMPIRAN 6

Penunjang Penelitian
 Laboratorium Klinik Prodia
 Jl. Kramat Raya No. 150, lt. 3, Jakarta 10430
 Telp. (021) 314 4182, Fax. (021) 314 4181

HASIL PEMERIKSAAN FREE FATTY ACID

Tahap 1

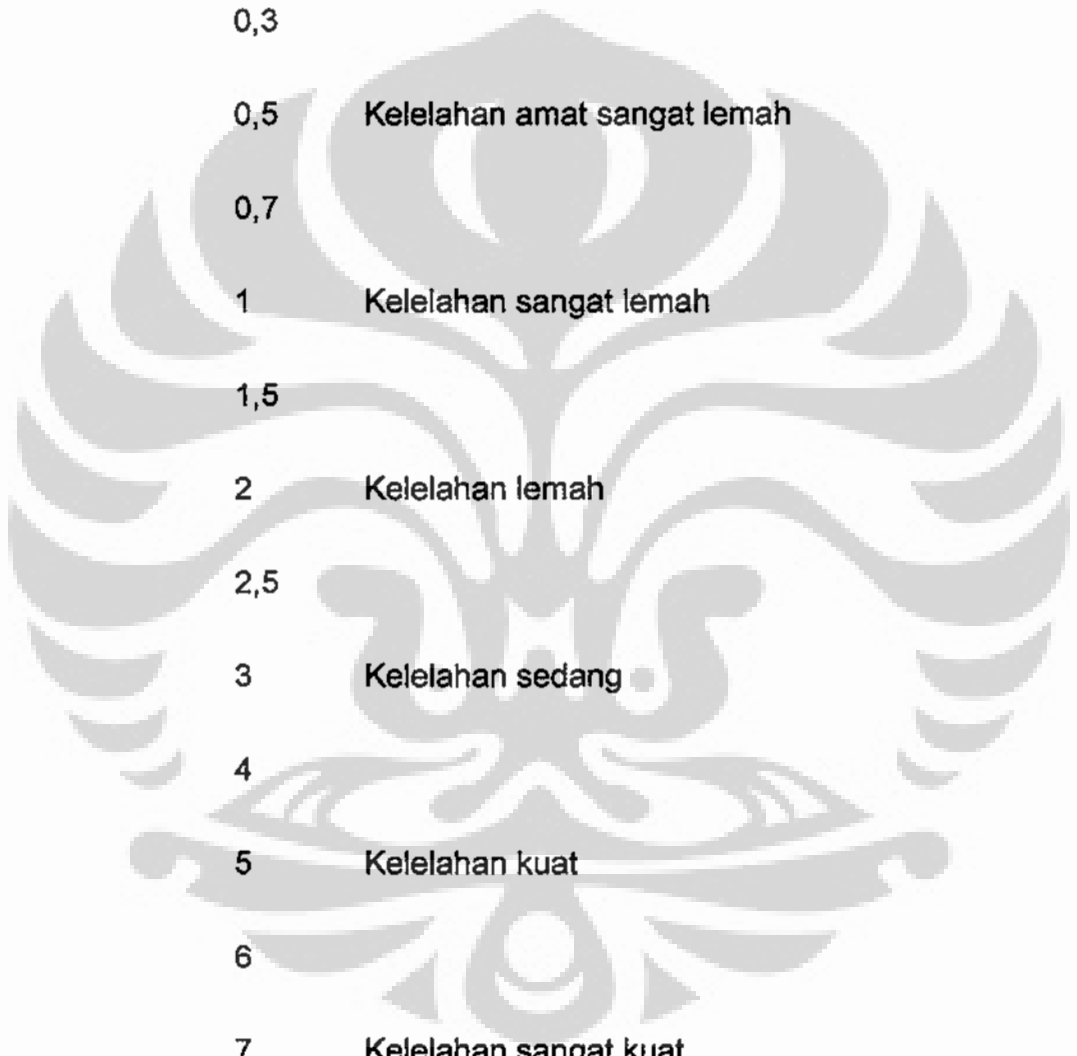
No	Nama	Kadar Asam Lemak Bebas					
		Observasi 1		Observasi 1		Observasi 1	
		1	2	1	2	1	2
1	M	0,34	0,33	0,29	0,26	0,49	0,48
2	D	0,14	0,15	0,25	0,26	0,47	0,50
3	H	0,35	0,33	0,45	0,46	0,48	0,48
4	D	0,12	0,12	0,27	0,28	0,37	0,37
5	D	0,26	0,26	0,14	0,14	0,18	0,18
6	A	0,22	0,21	0,20	0,22	0,37	0,38
7	D	0,15	0,17	0,06	0,07	0,16	0,17
8	E	0,20	0,19	0,15	0,15	0,37	0,36

Tahap 2

No	Nama	Kadar Asam Lemak Bebas					
		Observasi 1		Observasi 2		Observasi 3	
		1	2	1	2	1	2
1	M	0,31	0,31	0,68	0,68	0,37	0,37
2	D	0,11	0,11	0,20	0,19	0,35	0,35
3	H	0,25	0,23	0,22	0,20	0,20	0,22
4	D	0,15	0,17	0,47	0,48	0,53	0,55
5	D	0,17	0,19	0,13	0,13	0,26	0,24
6	A	0,14	0,15	0,13	0,13	0,29	0,28
7	D	0,58	0,56	0,27	0,27	0,50	0,52
8	E	0,13	0,13	0,18	0,18	0,46	0,46

LAMPIRAN 7

SKALA BORG CR 10



0	Tidak terasa lelah
0,3	
0,5	Kelelahan amat sangat lemah
0,7	
1	Kelelahan sangat lemah
1,5	
2	Kelelahan lemah
2,5	
3	Kelelahan sedang
4	
5	Kelelahan kuat
6	
7	Kelelahan sangat kuat
8	
9	
10	Kelelahan amat sangat kuat

Free fatty acids, Half-micro test

Optimized enzymatic colorimetric assay for the determination of free fatty acids (= Non-Esterified Fatty Acids, NEFA) in research samples from serum or plasma.

Cat. No. 11 383 175 001

Version June 2004

Test-Combination for approx. 5 × 10 determinations

Store at 2-8° C

Product overview

Contents

Bottle	Contents
1	• 5 x 11 ml • each of potassium phosphate buffer, pH 7.8
2	• 5 tablets • each tablet contains: ATP, coenzyme A, acyl-CoA-synthetase (Acyl CS), peroxidase, ascorbate oxidase, 4-aminoantipyrine and stabilizers.
3	• 3 ml • ready-to-use! • aqueous N-ethyl-maleinimide solution with stabilizers. Note: The presence of N-ethyl-maleinimide in the test is necessary for the removal of an existing surplus of CoA before the oxidation of the activated fatty acids by ACOD.
4	• 5 x approx. 0.6 ml • each of ACOD dilution solution and stabilizers.
5	• 5 tablets • each tablet contains: acyl-CoA-oxidase (ACOD) and stabilizers

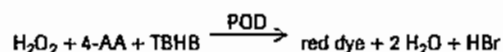
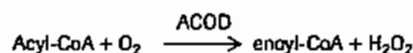
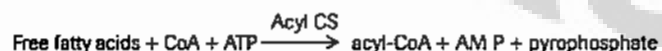
Test principle

In the presence of the enzyme acyl-CoA synthetase (Acyl CS) and adenosine-5'-triphosphate (ATP), free fatty acids are converted into acyl-coenzyme A (acyl-CoA), adenosine-5'-monophosphate (AMP), and pyrophosphate.

Acyl-CoA reacts with oxygen (O₂) in the presence of acyl-CoA oxidase (ACOD) to form 2,3-enoyl-coenzyme A (enoyl-CoA).

The resulting hydrogen peroxide (H₂O₂) converts 2,4,6-tribromo-3-hydroxy-benzoic acid (TBHB) and 4-aminoantipyrine (4-AA) to a red dye in the presence of peroxidase (POD).

The dye is measured in the visible wavelength range at 548 nm.



Application

Determination of free fatty acids (non-esterified fatty acids, NEFA) in serum and plasma in life science research applications.

Interference

Hemoglobin, bilirubin and ascorbic acid do not interfere with the assay if they are present in the normal range.

Storage and stability

The reagents in the unopened bottles are stable at 2-8°C until the expiration date printed on the label.

Note: Reaction mixtures A and B are stable for 5 days at 2-8°C or for 8 h at 15-25°C stored protected from light.

Procedure

Handling instructions

For use with instruments (like Hitachi 704) N-ethyl-maleinimide solution (bottle 3) and Reaction mix B should be mixed at equal volumes. For the assay 0.1 ml of this mixture should be used.

Working solutions

For preparation and stability of working solutions refer to the table below.

Note: Use forceps for taking the tablets out of bottle 2 and 5

Solution	Preparation	Stability
Reaction mixture A	Dissolve one tablet of bottle 2 in one bottle 1, sufficient for 10 assays.	• Stable for 5 days at 2-8°C
Reaction mixture B	Dissolve one tablet of bottle 5 in one bottle 4, sufficient for 10 assays.	• 8 hrs at 15-25°C if stored protected from light.

Sample preparation

• Collect blood from a non-congested vein into a test tube containing EDTA (plasma).

• Prepare serum in the usual way.

Note: Stability of the free fatty acids in serum or plasma: 7 days at 2-8°C or 2 days at 20-25°C.

Assay conditions

Measurement against air (without a cuvette in the light path) or against water.

Note: If desired, commercially available disposable cuvettes may be used instead of glass cuvettes.

Wavelength	548 nm (Hg)
Half micro glass cuvette	1 cm light path
Temperature	25°C ± 1°C
Assay volume	1.15 ml

Protocol

Please refer to the following table.

Note: We recommend to mix the reagents in the cuvettes e.g. with a plastic spatula or by gentle swirling after closing the cuvettes, e.g. with Parafilm¹⁾.

Step	Action												
1	Pipette into cuvettes: <table border="1"><thead><tr><th>Reagent</th><th>Blank</th><th>Sample</th></tr></thead><tbody><tr><td>Reaction mix A</td><td>1.00 ml</td><td>1.00 ml</td></tr><tr><td>Sample</td><td>-</td><td>0.05 ml</td></tr><tr><td>Double dist. water</td><td>0.05 ml</td><td>-</td></tr></tbody></table>	Reagent	Blank	Sample	Reaction mix A	1.00 ml	1.00 ml	Sample	-	0.05 ml	Double dist. water	0.05 ml	-
		Reagent	Blank	Sample									
		Reaction mix A	1.00 ml	1.00 ml									
		Sample	-	0.05 ml									
Double dist. water	0.05 ml	-											
Note: Rinse the enzyme pipette or pipette tip of the piston pipette with the sample solution before use.													
2	<ul style="list-style-type: none">Mix the reagents and bring to 25°CKeep at this temperature for approx. 10 min.												
3	<ul style="list-style-type: none">To each cuvette add 0.05 ml ready-to-use N-ethyl-maleinimide-solution (bottle 3).Mix and read absorbances of the solutions (A_1).												
4	<ul style="list-style-type: none">Start reaction by adding 0.05 ml of Reaction mix B to each cuvette and mix.Wait for the end of the reaction at 25°C (approx. 15 min) and read absorbances of the solutions (A_2).												

Calculation

Calculate the absorbance differences ($A_2 - A_1$) for both blank and sample. Subtract the absorbance difference of the blank (ΔA_b) from the absorbance difference of the sample (ΔA_s).

This gives ΔA .

$$\Delta A = \Delta A_s - \Delta A_b$$

Reference values

In serum obtained from up to 3 days old children values between 0.3 and 0.8 mM have been found (2).

Palmitic acid standard solution

If checking the assay by using a standard solution, this may be prepared as follows.

Additional reagents required

- Triton²⁾ X-100 (Cat. No. 789 704)
- Ethanol, absolute
- Palmitic acid (available from e.g. Fa. Sigma, P0500)

Preparation of solutions

Please refer to the following table.

Solution	Preparation/Composition
1	Dissolve 8.0 g of Triton X-100 in about 80 ml of double dist.water (30°-40°C), allow to cool to 15-25°C and make up to 100 ml in a measuring cylinder.
2	Weigh 9 mg of palmitic acid into a 100 ml beaker and dissolve in about 6 ml of warm ethanol (about 35-40°C). Immediately seal the beaker with Parafilm and allow to cool to 15-25°C.

Preparation of standard solution

- Add about 80 ml of solution 1 to solution 2, stirring slowly to avoid the formation of microcrystals at the point of entry.
- Stir using a magnetic stirrer for a further 30 min, transfer quantitatively to a 100 ml volumetric flask and make up to the mark with solution 1.

Note: Stable for 3 days when stored at 4-8°C (refrigerator). The standard has a concentration of 0.35 mM.

Calculation of the concentration

According to the general formula for calculating the concentration, the equation is:

$$c = \frac{V}{\epsilon \times d \times v} \times \Delta A \text{ [mM sample solution]}, \text{ where:}$$

V = final volume (ml)

v = sample volume (ml)

d = light path (cm)

ϵ = absorption coefficient of the dye at 548 nm:

$$19.3 \text{ [l} \times \text{mmol}^{-1} \times \text{cm}^{-1}\text{]}$$

Note: The absorbance coefficient of the dye depends on the type of buffer, the pH of the assay system and the purity of TBHB. Under the assay conditions stated above, it varies between 19.1 and 19.5 [$\text{l} \times \text{mmol}^{-1} \times \text{cm}^{-1}$].

It follows for free fatty acids:

$$c = \frac{1.15}{19.3 \times 1 \times 0.05} \times \Delta A = 1.192 \times \Delta A \text{ [mM free fatty acids/serum, plasma]}$$

Note: If checking the assay by using a standard solution, pipette 0.05 ml of standard into the cuvette instead of the sample (serum) as shown in the pipetting scheme.

If deproteinized serum is used in the test, the test volume V in the equation must be corrected by multiplying by the factor $F = 0.948$.

Dilution factor

The dilution factor is calculated from the specific gravity of the serum or plasma ($\rho = 1.03 \text{ g/ml}$) and from the liquid fraction of the serum or plasma (92% = 0.92);
 $F = 1.03 \times 0.92 = 0.948$.

Dilution limit

The method shows linearity up to a concentration of 1.5 mM free fatty acids/sample (serum, plasma).

References

- Shimizu, S. et al. (1980) *Anal. Biochem.* 107, 193-198.
- Harris, R. J. (1974). *Pediatr.* 84, 578-584.

*available from Roche Applied Science

- Parafilm is a trademark of the American Can Company, Greenwich, Ct., USA.
- Triton is a trademark of Rohm & Haas, Philadelphia, PA, USA.

How to contact Roche Applied Science:

www.roche-applied-science.com

- to place your order
- find product information
- for answers to technical queries, or,
- contact your local sales representative.

www.roche-applied-science.com/pack-insert/11383175001a.pdf

Please visit our new Online Technical Support Site under
www.roche-applied-science.com/support



Roche Diagnostics GmbH
Roche Applied Science
Nonnenwald 2
62372 Penzberg
Germany

DAFTAR RIWAYAT HIDUP

Nama : Lany Meliany
NPM : 0706170803
TTL : Garut, 2 Februari 1978
Agama : Islam
Alamat : Kp. Paracis No. 41, RT/RW : 03/11,
Kel. Tanjungpura, Kec. Karawang barat,
Kab. Karawang.
Pendidikan : Fakultas Ilmu Keperawatan
Universitas Padjadjaran
Biaya penelitian : Pribadi



**PENGARUH PENGGUNAAN KAFEIN TERHADAP
KADAR ASAM LEMAK BEBAS, FREKUENSI PERNAFASAN
DAN TINGKAT KELELAHAN SELAMA KERJA FISIK RINGAN
BERDURASI PANJANG**

M. Djauhari Widjajakusumah,¹ Lany Meliany,² Ani Retno Prijanti³

¹ Departemen Fisiologi Fakultas kedokteran Universitas Indonesia

² Mahasiswa Program Magister Ilmu Biomedik Kekhususan Fisiologi

³ Departemen Biokimia dan Biologi Molekuler Fakultas kedokteran Universitas Indonesia.

ABSTRAK

Latar Belakang : Kafein merupakan substansi yang paling banyak digunakan di seluruh dunia, hampir 80 % dari populasi merupakan pengguna rutin. Efek dari penggunaan kafein bergantung kepada beberapa faktor, antara lain jenis, intensitas dan durasi dari kerja fisik, dosis kafein. Pada suatu populasi, 75% orang dewasa dalam melakukan aktivitas sehari-hari menggunakan energi yang sama pada saat melakukan kerja fisik ringan. Kafein adalah inhibitor kompetitif dari reseptor dengan ligan adenosine di adiposa. Kafein menghilangkan efek penekanan adenosin terhadap lipolisis. Kafein bersama hormon-hormon lipolitik (epinefrin, norepinefrin, glukagon dan hormon pertumbuhan) bersinergi dalam meningkatkan kadar asam lemak bebas. Kafein dapat meningkatkan ketersediaan oksigen melalui mekanisme blok reseptor adenosin, sehingga efek penekanan adenosin terhadap neuron-neuron di PreBöttinger kompleks dalam pembentukan irama pernafasan hilang, dan menyebabkan peningkatan frekuensi pernafasan. Kondisi tersebut, membuat kafein dikenal sebagai substansi yang dapat meningkatkan kemampuan fisik dan menurunkan tingkat kelelahan

Tujuan : Mengetahui pengaruh kafein terhadap kadar asam lemak bebas, frekuensi pernafasan dan tingkat kelelahan.

Metode : Penelitian menggunakan desain *cross over*, dilakukan pada dua kelompok yaitu kelompok yang mendapat kafein 3 mg/kg.bb dan kelompok kontrol yang mendapatkan plasebo. Kadar asam lemak dan frekuensi pernafasan diukur pada saat sebelum perlakuan, sesudah perlakuan dan sesudah kerja fisik. Tingkat kelelahan diukur selama kerja fisik.

Hasil : Setelah kerja fisik kadar asam lemak bebas kelompok kafein mengalami peningkatan yang bermakna dibandingkan kelompok plasebo, frekuensi pernafasan pada kelompok kafein meningkat tetapi tidak berbeda bermakna dibanding kelompok plasebo, tingkat kelelahan pada kelompok kafein lebih rendah dibanding kelompok plasebo dan berbeda bermakna secara statistik.

Kesimpulan : Penggunaan kafein 3 mg/kg.bb secara bermakna dapat meningkatkan kadar asam lemak bebas sesudah kerja fisik dan menurunkan tingkat kelelahan selama kerja fisik. Tetapi tidak meningkatkan frekuensi pernafasan secara bermakna

Kata kunci: kafein, asam lemak bebas, frekuensi pernafasan, tingkat kelelahan

PENDAHULUAN

Kafein merupakan substansi yang paling banyak digunakan di seluruh dunia, hampir 80 % dari populasi merupakan pengguna rutin. Sumber utama dari kafein adalah biji kopi, daun teh dan buah coklat. Setelah secara kimia kafein dapat diisolasi dan disintesis, kafein juga ditemukan dalam bentuk sediaan tablet atau kapsul.¹

Tubuh manusia memiliki kemampuan untuk menyediakan energi dengan melalui metabolisme karbohidrat, lemak dan protein.^{4,5} Kelebihan energi disimpan didalam tubuh sebagai senyawa-senyawa fosfat kaya energi yaitu ATP dan kreatinin fosfat serta dalam bentuk lemak, protein dan karbohidrat kompleks.⁵ Pada kondisi kerja fisik, cadangan energi tersebut akan dipergunakan melalui proses penguraian kembali kreatinin fosfat menjadi ATP, serta lipolisis, glikogenolisis dan glukoneogenesis.⁵

Pada kerja fisik berdurasi panjang, faktor yang sangat penting untuk diperhatikan adalah ketersediaan sumber energi dan

oksigen. Kafein dapat menghemat glikogenolisis, dengan cara berkompetisi dengan AMP pada *allosteric activator site*, sehingga aktivasi enzim glikogen fosforilase terhambat.^{6,7} Kondisi tersebut menyebabkan kecepatan glikogenolisis menurun dan glikogen dapat dihemat.

Selama kerja fisik, terjadi peningkatan kadar hormon-hormon lipolitik (epinefrin, norepinefrin, glukagon dan hormon pertumbuhan) di dalam plasma.⁸ Hormon-hormon tersebut dapat meningkatkan mobilisasi asam lemak bebas dari jaringan adiposa.^{9,10} Kafein adalah inhibitor kompetitif dari reseptor dengan ligan adenosine. Ketika kafein berikatan dengan reseptor adenosin di sel adiposa, efek penekanan adenosin terhadap aktivitas adenilil siklase hilang, sehingga aktivitas adenilil siklase meningkat dan menyebabkan peningkatan jumlah siklik AMP (cAMP).¹¹ cAMP memiliki peranan dalam aktivasi protein kinase A (PKA), yang selanjutnya akan mengaktifkan

hormone-sensitive lipase (HSL) untuk memecah lebih banyak triasilgliserol menjadi asam lemak dan gliserol. Kafein dapat meningkatkan lipolisis dan oksidasi lemak.^{12,13,14}

Asam lemak selanjutnya akan mengalami oksidasi, setelah sebelumnya mengalami aktivasi. Oksidasi asam lemak merupakan proses aerobik, proses yang bergantung oksigen. Kafein dapat meningkatkan ketersediaan oksigen melalui mekanisme blok reseptor adenosin di presinaptik dan postsinaptik neuron-neuron di kompleks PreBöttinger, sehingga efek penekanan adenosin terhadap neuron-neuron di kompleks PreBöttinger dalam pembentukan irama pernafasan menurun, dan menyebabkan peningkatan frekuensi pernafasan.^{15,16} Setelah asam lemak mengalami oksidasi secara lengkap, maka akan dihasilkan 8 molekul Asetil KoA dan 28 mol ATP, jumlah energi yang jauh lebih besar jika dibandingkan dengan energi yang dihasilkan dari oksidasi glukosa atau protein. Kondisi tersebut, membuat kafein dikenal sebagai

substansi yang dapat meningkatkan kemampuan fisik dan menurunkan tingkat kelelahan.^{17,18}

Pada penelitian yang akan dilakukan ini, kafein akan dipergunakan pada saat subjek melakukan kerja fisik ringan, sebagai gambaran subjek dalam melakukan aktivitas sehari-hari. Pada kondisi tersebut diharapkan kafein bersama dengan peningkatan hormon-hormon lipolitik yang terjadi selama kerja fisik, secara sinergis dapat meningkatkan kadar asam lemak bebas, didukung dengan adanya peningkatan ketersediaan oksigen, karena adanya peningkatan frekuensi pernafasan, sehingga dapat menurunkan tingkat kelelahan.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan menggunakan desain *cross over*, acak dan tersamar ganda (*Double blind*), untuk mengetahui pengaruh kafein terhadap kadar asam lemak bebas, serta pengaruhnya terhadap frekuensi pernafasan dan tingkat kelelahan. Penelitian ini dilakukan

pada dua kelompok perlakuan, pertama kelompok yang mendapatkan kafein 3 mg/kg.BB dan kelompok yang mendapatkan plasebo.

Data yang telah dikumpulkan, dikelompokan dan dimasukkan data entri. Pengolahan data dilakukan dengan menggunakan program komputer *Statistical Program for Social science* (SPSS). Semua data hasil penelitian dihitung nilai rerata dan simpangan baku agar dapat melihat normalitas distribusi data. Jika distribusi normal, uji statistik menggunakan uji t. Jika distribusi tidak normal, uji statistik menggunakan uji Mann Whitney. Batas kemaknaan yang digunakan adalah tidak bermakna bila $p \geq 0,05$ dan bermakna bila $p < 0,05$.

HASIL DAN DISKUSI

Sesudah kerja fisik, rerata kadar asam lemak bebas pada kelompok plasebo adalah $0,180 \pm 0,073$, sedangkan rerata kadar asam lemak pada kelompok kafein adalah $0,332 \pm 0,187$. Baik pada kelompok plasebo maupun pada kelompok

kafein mengalami peningkatan. Meskipun peningkatan pada kelompok kafein ($0,101 \pm 0,187$) lebih tinggi dibandingkan kelompok plasebo ($0,122 \pm 0,078$). Kerja fisik menyebabkan penurunan kadar insulin plasma, sehingga efek penekanan aktivitas HSL oleh insulin hilang, dan terjadi peningkatan lipolisis. Selain itu, kerja fisik menyebabkan peningkatan kadar hormon-hormon lipolitik (epinefrin, norepinefrin, glukagon, hormon pertumbuhan) di plasma. Sehingga selama kerja fisik terjadi peningkatan kecepatan penggunaan dan produksi asam lemak bebas yang kontinyu. Karena kecepatan lipolisis lebih tinggi dibandingkan kecepatan ambilan oleh otot rangka, maka kadar asam lemak bebas plasma meningkat sampai akhir dilakukannya kerja fisik. Pada kelompok kafein kadar asam lemak bebas berbeda bermakna ($p < 0,05$) dibandingkan kelompok plasebo, kondisi tersebut menggambarkan bahwa kafein bersama dengan hormon-hormon lipolitik secara sinergis meningkatkan adenil siklase, sehingga terjadi akumulasi cAMP dan meningkatkan aktivitas

enzim HSL, kemudian kecepatan lipolisis meningkat ditandai dengan adanya peningkatan kadar asam lemak bebas plasma.

Sesudah kerja, rerata frekuensi pernafasan pada kelompok plasebo adalah $20,88 \pm 2,53$, sedangkan rerata frekuensi pernafasan pada kelompok kafein adalah $22,5 \pm 2,56$. Frekuensi pernafasan baik pada kelompok kafein maupun pada kelompok plasebo juga menunjukkan adanya peningkatan. Pada kelompok kafein frekuensi pernafasan meningkat sebanyak 3,62 (1-10), sedangkan pada kelompok plasebo mengalami peningkatan sebanyak 2,60 (1-6). setelah dianalisis statistik menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna ($p \geq 0,05$).

Kafein dapat meningkatkan frekuensi pernafasan dengan peranannya sebagai inhibitor kompetitif reseptor adenosin A_1 . Kafein memblok reseptor adenosin A_1 sehingga efek penekanan adenosin terhadap pernafasan hilang, sehingga frekuensi pernafasan meningkat. Tetapi, pada penelitian ini, kelompok kafein tidak menunjukkan adanya peningkatan

frekuensi pernafasan yang bermakna. Pada penelitian ini digunakan kafein sebanyak 3 mg/kg.bb (dosis rendah). Belum ditemukan adanya peningkatan frekuensi pernafasan pada penggunaan kafein sebesar 6 mg/kg.bb. Diperlukan kafein sebesar 10-20 mg/kg.bb (dosis tinggi) untuk memperoleh efek stimulasi terhadap pusat pembentukan irama pernafasan di medula oblongata.

Pada penelitian ini, tingkat kelelahan pada kelompok kafein lebih rendah dibandingkan kelompok plasebo. Pada 10 menit pertama, rerata tingkat kelelahan kelompok plasebo adalah 0,63 (0,0-2,0) dan pada kelompok kafein adalah 0,10 (0,0-0,5). Setelah dianalisis secara statistik, menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$). Pada 10 menit kedua, rerata tingkat kelelahan kelompok plasebo adalah $1,41 \pm 0,81$ dan pada kelompok kafein adalah $0,53 \pm 0,33$. Setelah dianalisis secara statistik, menunjukkan perbedaan yang berbeda bermakna ($p < 0,05$). Pada 10 menit ketiga, rerata tingkat kelelahan kelompok plasebo adalah $2,50 \pm 0,75$ dan pada kelompok kafein adalah $0,96 \pm 0,28$. Setelah dianalisis secara statistik,

menunjukkan perbedaan yang berbeda bermakna ($p < 0,05$).

Kondisi tersebut menunjukkan kafein mampu menurunkan tingkat kelelahan selama kerja fisik. Selama kerja fisik intensitas ringan dan sedang asam lemak merupakan sumber energi utama otot rangka. Metabolisme lemak tidak menghasilkan laktat, sehingga pada kerja fisik ringan kelelahan lebih disebabkan oleh deplesi glikogen. Kafein meningkatkan kadar dan oksidasi asam lemak. Oksidasi asam lemak merupakan proses yang bergantung pada ketersediaan oksigen, meskipun pada penelitian ini kafein tidak meningkatkan frekuensi pernafasan secara bermakna, tetapi pada penelitian yang dilakukan oleh Kelawan, kafein dapat meningkatkan *tidal volume* (V_t) secara bermakna dibandingkan pada kelompok plasebo, kondisi tersebut menunjukan bahwa penggunaan kafein menyebabkan peningkatan volume udara selama inspirasi dan ekspirasi. Oksidasi asam lemak selama kerja fisik durasi panjang memungkinkan dilakukannya aktivitas fisik lebih lama dan

menunda terjadinya deplesi glikogen dan hipoglikemi. Selain itu, kafein dapat menghemat glikogen dengan cara berkompetisi dengan AMP pada *allosteric activator site*, menyebabkan aktivasi enzim glikogen fosforilase terhambat, sehingga proses glikogenolisis terhambat. Kondisi diatas menyebabkan tingkat kelelahan pada kelompok kafein lebih rendah dibandingkan pada kelompok plasebo.

Efek ergogenik dari kafein dimodulasi oleh variabel metabolisme dan persarafan, dengan melibatkan mekanisme di sistem saraf pusat. *Tryptophan* merupakan prekursor sintesis serotonin di otak, dan *tryptophan hydroxylase* adalah enzim yang mengkatalisis konversi tryptophan menjadi 5-*hydroxytryptamine* (serotonin). aktivasi enzim *tryptophan hydroxylase* dimodulasi oleh kadar cAMP intrasel. Kafein merupakan inhibitor kompetitif adenosin di reseptor adenosin. Blok reseptor adenosin merupakan mekanisme yang mendasari efek kafein di sistem saraf pusat. Kafein berikatan dengan reseptor A_{2a} menyebabkan reseptor

adenosin A_{2a} menjadi tidak aktif, sehingga efek stimulasi terhadap adenilil siklase hilang, dan terjadi penurunan kadar cAMP intrasel dan menurunkan aktivitas enzim *tryptophan hydroxilase*, mengakibatkan kecepatan sintesis serotonin menurun. Penurunan konsentrasi serotonin berhubungan dengan penurunan tingkat *central fatigue*, yang ditandai dengan adanya peningkatan performa kerja fisik karena meningkatnya motivasi, *arousal*, dan koordinasi neuromuskular yang optimal. Konsumsi kafein dapat menyebabkan penundaan terjadinya kelelahan, karena mengubah persepsi lelah serta meningkatkan performa dan toleransi kerja.

KESIMPULAN

Penggunaan kafein 3 mg/kg.bb secara bermakna dapat meningkatkan kadar asam lemak bebas sesudah kerja fisik dan menurunkan tingkat kelelahan selama kerja fisik. Tetapi tidak meningkatkan frekuensi pernafasan secara bermakna.

DAFTAR PUSTAKA

1. Mangkos F, Kavouras S. Caffeine. Washington: CRC Press; 2004.p.276-9.
2. Denadai BS. Effects of caffeine on time to exhaustion in exercise performed below and above the anaerobic threshold. J Medical & Biological Research 1998; 31: 581-5.
3. McArdle WD. Exercise physiology. 6th ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.p.159,781.
4. Murray RK. Biokimia Harper. Jakarta : EGC ; 2000.hal.698.
5. Smith CS, Marks AD, Lieberman M. Basic medical biochemistry. 2nd ed. Baltimore : Lippincott Williams & Wilkins ; 2005. p.421-5.
6. Laurent D, Schneider EK. Effects of caffeine on muscle glycogen utilization and the neuroendocrine axis during exercise. J Clinical & Metabolism 2000; 85 : 216-20.
7. Rush J, Spriet LL. Skeletal muscle glycogen phosphorilase a kinetics: effects of adenine nucleotides and caffeine. J Appl Physiol 2001; 91: 2071-8.

8. Guyton AC, Hall JE. Medical Physiology. 11th ed. Philadelphia : Elsevier; 2006.p.846.
9. Nehlig A. Coffee, tea, chocolate, and the brain. Washington : CRC Press; 2004.p.
10. Spiller G. Caffeine. Washington : CRC Press ; 1998.p.2.
11. Duncan RE, Ahmadian M. Regulation of lipolysis in adipocytes. *Annu Rev Nutr* 2007; 27: 79-101.
12. Hoffman JR, Kang J. Thermogenic effect from nutritionally enriched coffee consumption. *J Sport Nutrition* 2006; 3: 35-41.
13. Graham TE, Van Soeren M. Caffeine ingestion and metabolic responses of tetraplegic humans during electrical cycling. *J Appl Physiol* 1998; 85: 979-85.
14. Acheson KJ, Gremaud G. metabolic effect of caffeine in human. *J Clinical Nutr* 2003; 79: 40-6.
15. Vandam RJ, Shields EJ. Rhythm generation by pre-Botzinger complex in medullary slice and island preparation : Effects of adenosine A1 receptor activation. *J Neuroscience* 2008; 9: 95.
16. Herlenius E. Respiratory activity in medulla oblongata and its modulation by adenosine and opioids [Tesis]. Stockholm: Kolinska Institute; 1998.
17. Kellawan JM. The effects of caffeine ingestion on firework tolerance [Tesis]. USA : Victoria Univ. ; 2008.
18. Norager CB, Jensen MB. Caffeine improves endurance in 75-yr-old citizens. *J Appl Physiol* 2005; 99: 2302-6.