

Artikel Penelitian

Pengaruh Latihan Hatha Yoga terhadap Kadar *Nitric Oxide* pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2

Effects of Hatha Yoga Exercise on Nitric Oxide Blood Level in Type 2 Diabetes Mellitus

Erna Setiawati¹, Suhartono², Endang Ambarwati³

¹Program Studi Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

²Program Studi Magister Ilmu Kesehatan Masyarakat Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

³Program Studi Ilmu Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

ABSTRAK

Angka kesakitan dan kematian akibat diabetes melitus di Indonesia cenderung berfluktuasi setiap tahunnya. Tujuan penelitian untuk mengetahui pengaruh latihan Hatha Yoga terhadap peningkatan kadar *Nitric Oxide* (NO) pada penderita diabetes melitus tipe 2. Metode penelitian adalah *experimental* dengan *pre-post with control group design*. Sebanyak 34 subjek diabetes melitus tipe 2 yang berusia antara 45-75 tahun dibagi menjadi 2 kelompok secara acak. Kelompok I mendapatkan latihan Hatha Yoga dan kelompok II tidak mendapat latihan Hatha Yoga. Subjek pada kelompok I melakukan 18 kali latihan dengan frekuensi tiga kali seminggu selama enam minggu dengan durasi 45 menit setiap sesi. Hasil menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna kadar NO setelah intervensi antara kedua kelompok ($p=0,856$). Terdapat perbedaan bermakna pada perubahan glukosa darah puasa ($p=0,000$) dan glukosa darah 2 jam post prandial ($p=0,010$) antara kedua kelompok, dengan perubahan pada kelompok intervensi lebih baik daripada kelompok kontrol. Latihan Hatha Yoga terbukti dapat memberikan perbaikan perubahan kadar glukosa darah puasa dan glukosa darah 2 jam post prandial namun dampak pada kadar NO belum terbukti.

Kata Kunci: Diabetes melitus tipe 2, Hatha Yoga, glukosa darah 2 jam post prandial, glukosa darah puasa, *Nitric Oxide*

ABSTRACT

Morbidity and mortality index caused by Diabetes Mellitus in Indonesia has been fluctuated each year. Objective to indicate the effectiveness of Hatha Yoga exercise on Nitric Oxide (NO) level increase of type 2 DM patients. Experimental pre-post with control group design. Thirty four patients with type 2 Diabetes Mellitus aged range 45-75 years old, divided in two groups randomly. Intervention group underwent Hatha Yoga exercise, otherwise controlled group did not undergo any intervention. Subjects in intervention group underwent 18 times exercise, three times a week for six weeks, with duration 45 minutes each session. Before intervention, there was no significant difference on NO and Post Prandial Blood Sugar level but there was significant difference on Fasting Blood Sugar between two groups. There were no significant differences on NO level in both group before and after intervention and also after intervention between two groups ($p=0,856$). There was significant difference on delta Fasting Blood Sugar between two groups ($p=0,000$), whereas improvement in intervention group was better than control group. There were significant differences on delta fasting and post prandial blood sugar between two groups, whereas improvement in intervertion group was better than control group. Hatha Yoga exercise is leading to improvement of fasting and post prandial blood sugar, but not on NO level.

Keywords: Fasting Blood Sugar, Hatha Yoga, Nitric Oxide, Post Prandial Blood Sugar, Type 2 Diabetes Mellitus

Korespondensi: Erna Setiawati. Program Studi Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang, Jl. dr. Sutomo 14 GSG Lt. II, Semarang 50231 Tel. (024) 8412311 Email: roswithaerna@gmail.com

DOI: <http://dx.doi.org/10.21776/ub.jkb.2017.029.03.8>

PENDAHULUAN

Diabetes Mellitus (DM) merupakan urutan keempat prioritas penelitian nasional untuk penyakit degeneratif setelah penyakit kardiovaskuler, serebrovaskuler, dan geriatrik. Angka kesakitan dan kematian akibat DM di Indonesia cenderung berfluktuasi setiap tahunnya. Jumlah penderita DM pada tahun 2000 di Indonesia menempati urutan ke-4 terbesar di dunia. Pada tahun 2012 di Propinsi Jawa Tengah, prevalensi DM tipe 2 lebih besar daripada DM tipe 1 (1-3).

Pada penderita DM, adanya hiperglikemia, peningkatan asam lemak bebas dan resistensi insulin mengakibatkan disfungsi endotel dengan inhibisi *endothelial NOS* (eNOS) atau meningkatkan katabolisme *Nitric Oxide* (NO). Transduksi sinyal dengan insulin melalui jalur *Phosphatidylinositol 3 Kinase* (PI3K) pada penderita resistensi insulin terganggu. Insulin menstimulasi eNOS menjadi lebih sedikit dan produksi NO menurun, akibatnya endotelin diproduksi lebih banyak dan terjadi peningkatan inflamasi dan trombosis. Disfungsi endotel akan menyebabkan terjadinya komplikasi vaskuler (4,5).

Komplikasi DM dapat terjadi pada berbagai organ. Kematian pada DM terjadi tidak secara langsung akibat hiperglikeminya, tetapi berhubungan dengan komplikasi yang terjadi. Hal ini berkaitan dengan jumlah populasi meningkat, pola hidup, prevalensi obesitas meningkat dan kegiatan fisik kurang. Pencegahan dan pengelolaan yang tepat perlu dilakukan untuk mengatasi hal tersebut (1,3,5-8).

Beberapa penelitian menyebutkan bahwa latihan aerobik dapat meningkatkan kadar NO (9,10). Yoga merupakan salah satu bentuk latihan ketahanan bersifat aerobik, yang berfungsi untuk meningkatkan kebugaran fisik, mental maupun spiritual serta meningkatkan kekebalan tubuh. Bentuk yoga yang terkenal dan semakin sering dipraktikkan di dunia Barat adalah Hatha Yoga atau yoga kesehatan (11-15). Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh latihan Hatha Yoga terhadap peningkatan kadar NO pada penderita DM tipe 2.

METODE

Metode penelitian adalah *experimental* dengan *pre-post with control group design*. *Ethical clearance* diperoleh dari Komisi Etik Fakultas Kedokteran UNDIP/RSUP dr. Kariadi Semarang. Persetujuan pasien atau keluarga pasien untuk diikuti dalam penelitian dilakukan secara tertulis (*informed consent*).

Sampel penelitian adalah penderita DM tipe 2 di Puskesmas Halmahera, Jl. Halmahera Raya 38 Semarang. Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah penderita berusia 45-75 tahun pada saat penelitian dilakukan, memenuhi kriteria Diabetes Mellitus menurut *American Diabetes Association* (ADA) 2011 dan Konsensus Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI) 2011, mengisi *informed consent* untuk diikutsertakan dalam penelitian, dapat memahami instruksi dalam latihan Hatha Yoga. Kriteria eksklusi adalah menderita kelainan anggota gerak tubuh bermakna yang menimbulkan hambatan dalam latihan Hatha Yoga, denyut jantung istirahat <60 kali/menit atau >120 kali/menit, tekanan darah sistolik <80mmHg atau >180mmHg dan/atau diastolik <50mmHg atau >100mmHg, konsumsi vitamin C, vitamin E, omega 3 atau asam folat. Kriteria *drop out* adalah jumlah kehadiran latihan Hatha Yoga kurang dari 80% atau kehadiran kurang dari sepuluh kali.

Berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi tersebut, sebanyak 34 orang terlibat dalam penelitian ini. Dua subjek perempuan dari kelompok I (kelompok yang mendapat latihan Hatha Yoga) *drop out* karena tidak datang lagi setelah dua kali latihan karena sakit dan ada keperluan di luar kota. Pada akhir penelitian terdapat data dari 28 orang, kelompok I berjumlah lima belas orang dan kelompok II (kontrol) berjumlah tiga belas orang, karena enam orang (dua orang dari kelompok I dan empat orang dari kelompok II) tidak hadir pada saat pengambilan darah.

Hatha Yoga merupakan cabang dari yoga yang berkonsentrasi pada kesehatan fisik, mental dan kontrol pernapasan. Latihan dilakukan selama 30 menit, terdiri dari teknik pernapasan (*pranayama*) (10 menit), postur (*asana*) (25 menit), meditasi (*dyana*) (10 menit) (11,16). Latihan Hatha Yoga dipandu oleh guru dan dilakukan tiga kali seminggu selama enam minggu.

Prosedur Pemeriksaan

Darah sebanyak 5cc diambil dari vena *mediana cubiti* kemudian dimasukkan ke tabung tanpa antikoagulan, dibiarkan menjendal selama 30 menit kemudian disentrifugasi selama 15 menit dengan kecepatan 1000g. Serum yang diperoleh, segera diperiksa kadar NOnya atau disimpan pada suhu $\leq -20^{\circ}\text{C}$. Pemeriksaan NO dilakukan dengan teknik kolorimetrik, kadar dinyatakan dalam satuan $\mu\text{mol/liter}$. Sampel serum memerlukan pengenceran dua kali lipat yaitu 100 μL *filtered sample* ditambah 100 μL *reaction diluent* (1x). Pengambilan darah dilakukan dua kali yaitu sebelum latihan Hatha Yoga dan setelah menyelesaikan seluruh latihan Hatha Yoga pada minggu keenam.

Prosedur pemeriksaan kadar *nitric oxide* dilakukan dengan menambahkan 50 μL *reaction diluent* (1x) ke dalam *blank wells*, 50 μL sampel ke *wells* yang tersisa, 50 μL *reaction diluent* (1x) ke semua *wells*, 50 μL *griess reagent I* ke semua *wells*, dan 50 μL *griess reagent II* ke semua *wells*. Selanjutnya dilakukan *tapping* pada sisi luar dari *plate*. Sediaan kemudian diinkubasi pada suhu kamar selama 10 menit. *Optical density* dari masing-masing *well* dibaca menggunakan *microplate reader set* pada 540nm. Data *optical density* dikonversi ke konsentrasi ($\mu\text{mol/L}$) dengan menggunakan *software* komputer.

Data dikumpulkan dalam lembar pengumpul data dan diberi kode, ditabulasi dan dimasukkan ke dalam komputer. Sebelum dilakukan uji hipotesis, dilakukan normalitas distribusi dan diperiksa dengan uji Shapiro-Wilk. Apabila data berdistribusi normal maka uji hipotesis menggunakan uji t-tidak berpasangan, sedangkan data yang distribusinya tidak normal menggunakan uji Mann-Whitney. Perbedaan sebelum dan sesudah perlakuan diuji dengan uji t-berpasangan. Nilai *p* dianggap bermakna apabila nilai $p < 0,05$ dengan 95% interval kepercayaan. Semua data diolah dengan komputer menggunakan perangkat lunak *SPSS for Windows 17.0*.

HASIL

Tabel 1 menggambarkan perbedaan karakteristik subjek berdasarkan kelompok perlakuan. Berdasarkan uji statistik pada Tabel 1, tidak dijumpai perbedaan karakteristik subjek penelitian yang bermakna diantara kedua kelompok pada variabel umur; jenis kelamin; kebiasaan merokok, konsumsi alkohol, stress; konsumsi vitamin C, vitamin E, omega 3 dan asam folat; retinopati; GD2PP dan

kadar NO. Data menunjukkan kadar IMT dan GDP terdapat perbedaan bermakna diantara kedua kelompok.

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

Variabel	Kelompok I Perlakuan (n=15)	Kelompok II Kontrol (n=13)	p
Umur (tahun)	59,73 ± 4,45	62,70 ± 6,99	0,175 ^{b)}
Jenis kelamin :			
- Laki-laki	8 (53,3%)	9 (69,2%)	
- Perempuan	7 (46,7%)	4 (30,8%)	
IMT (kg/m ²)	25,60 ± 3,28	26,67 ± 5,63	0,000 ^{a)}
Kebiasaan merokok	20 %	0 %	0,274 ^{c)}
Konsumsi alkohol	6,67 %	0 %	1,000 ^{c)}
Stres	6,67 %	23,08 %	0,486 ^{c)}
Konsumsi vitamin C	0 %	0 %	konstan
Konsumsi vitamin E	0 %	0 %	konstan
Konsumsi omega 3	0 %	0 %	konstan
Konsumsi asam folat	0 %	0 %	konstan
Retinopati	33,33 %	46,15 %	0,761 ^{c)}
GDP	165,20 ± 47,28	139,92 ± 53,78	0,037 ^{b)}
GD2PP	237,93 ± 72,97	218,69 ± 56,49	0,448 ^{a)}
Kadar NO	10,70 ± 3,17	10,83 ± 4,47	0,930 ^{b)}

Keterangan: ^{a)}Uji t-tidak berpasangan; ^{b)}Uji Mann-Whitney; ^{c)}Chi-Square

Dari Tabel 2 dapat dilihat bahwa tidak ada perbedaan yang bermakna pada profil aktivitas fisik dan profil konsumsi makanan antar kedua kelompok.

Tabel 2. Profil aktivitas fisik dan konsumsi makanan dalam 24 jam selama periode penelitian pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol

Variabel	Rerata±SD		p ^{a)}
	Kelompok I Perlakuan (n=15)	Kelompok II Kontrol (n=13)	
Aktivitas fisik (Kcal)	1731,46 ± 527,70	1781,43 ± 750,66	0,838
Konsumsi makanan (Kcal)	1604,78 ± 372,20	1806,03 ± 244,97	0,109

Keterangan: ^{a)}Uji t-tidak berpasangan

Hasil pada kedua kelompok menunjukkan bahwa kadar NO mengalami peningkatan setelah perlakuan tetapi berdasarkan uji statistik, tidak didapatkan perbedaan bermakna. Kadar NO sebelum perlakuan pada kedua kelompok berdasarkan uji statistik tidak terdapat perbedaan bermakna, begitu pula pada kadar NO setelah perlakuan. Tabel 3 juga menunjukkan bahwa perubahan kadar NO pada kelompok I lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok II meskipun secara statistik tidak bermakna.

Tabel 3. Perbedaan kadar NO sebelum, setelah dan selisih perubahannya menurut kelompok penelitian

Kadar NO	Rerata±SD		p ^{a)}
	Kelompok I Perlakuan (n=15)	Kelompok II Kontrol (n=13)	
• Pre	10,70 ± 3,17	10,83 ± 4,47	0,930
• Post	22,94 ± 23,09	12,36 ± 4,83	0,856
p ^{b)}	0,532	0,463	
• Delta (post-pre)	12,24 ± 24,51	1,54 ± 6,82	0,964

Keterangan: ^{a)}Uji t-tidak berpasangan; ^{b)}Uji t-berpasangan

Hasil menunjukkan terdapat perbaikan kadar GDP yang signifikan pada kelompok perlakuan dan tidak pada kelompok kontrol. Penurunan kadar GDP pada kelompok perlakuan secara statistik berbeda bila dibandingkan dengan kelompok kontrol yang justru mengalami peningkatan.

Tabel 4. Perbedaan kadar GDP sebelum, setelah dan selisih perubahannya menurut kelompok penelitian

Kadar GDP	Rerata±SD		p ^{a)}
	Kelompok I Perlakuan (n=15)	Kelompok II Kontrol (n=13)	
• Pre	165,20 ± 47,28	139,92 ± 53,78	0,037
• Post	131,40 ± 47,52	183,92 ± 98,79	0,099
p ^{b)}	0,006	0,117	
• Delta (post-pre)	-33,80 ± 33,15	44,00 ± 98,06	0,000

Keterangan: ^{a)}Uji t-tidak berpasangan; ^{b)}Uji t-berpasangan

Pada kelompok I menunjukkan bahwa kadar GD2PP mengalami penurunan setelah perlakuan dan berdasarkan uji statistik, terdapat perbedaan bermakna. Pada kelompok II terlihat bahwa kadar GD2PP mengalami peningkatan setelah perlakuan tetapi berdasarkan uji statistik, tidak terdapat perbedaan bermakna. Kadar GD2PP sebelum perlakuan pada kedua kelompok berdasarkan uji statistik tidak terdapat perbedaan bermakna begitu pula setelah perlakuan. Tabel 5 juga menunjukkan bahwa perubahan kadar GD2PP pada kelompok I lebih baik dibandingkan dengan kelompok II dan berdasarkan uji statistik, terdapat perbedaan bermakna.

Tabel 5. Perbedaan kadar GD2PP sebelum, setelah dan selisih perubahannya menurut kelompok penelitian

Kadar GD2PP	Rerata±SD		p ^{a)}
	Kelompok I Perlakuan (n=15)	Kelompok II Kontrol (n=13)	
• Pre	237,93 ± 72,97	218,69 ± 56,49	0,448
• Post	213,27 ± 69,47	225,62 ± 45,87	0,590
p ^{b)}	0,001	0,463	
• Delta (post-pre)	-24,67 ± 30,53	6,92 ± 41,02	0,010

Keterangan: ^{a)}Uji t-tidak berpasangan; ^{b)}Uji t-berpasangan

DISKUSI

Karakteristik Subjek Penelitian

Diabetes Mellitus dapat mengakibatkan berbagai komplikasi yang cukup serius ke berbagai organ sehingga penting untuk melakukan pencegahan dan pengelolaan yang tepat. Penderita DM tipe 2 secara signifikan mempunyai kadar NO yang lebih rendah daripada individu normal (1,3,17-19). Penelitian menunjukkan jenis kelamin laki-laki lebih banyak daripada perempuan. Profil ini sesuai dengan penelitian yang pernah dilakukan pada tahun 2014 di Puskesmas Kedungmundu, bahwa prevalensi DM tipe 2 sebesar 51,2% pada laki-laki dengan rentang usia ≥45 tahun (83,8%) (20).

Karakteristik subjek yang mungkin mempengaruhi hasil penelitian seperti umur; kebiasaan merokok, konsumsi

alkohol, stres; konsumsi vitamin C, vitamin E, omega 3, asam folat; pada saat sebelum perlakuan tidak berbeda bermakna secara perhitungan statistik antara kedua kelompok. Dengan demikian variabel-variabel tersebut diharapkan tidak memberikan pengaruh terhadap hasil penelitian ini. Pada penentuan stres dan kebiasaan merokok, peneliti hanya menanyakan langsung kepada subjek, tidak menggunakan kuesioner penilaian khusus sehingga hal ini menjadi keterbatasan dalam penelitian. Penelitian ini juga mempertimbangkan dua variabel perancu yang mungkin dapat secara bermakna mempengaruhi hasil penelitian yaitu tingkat aktivitas fisik dan asupan makanan. Setelah dilakukan analisis, terbukti bahwa selama periode penelitian pada kedua kelompok tidak berbeda bermakna. Kedua variabel perancu ini cukup penting untuk dipertimbangkan karena akan mempengaruhi kadar NO. Sebelum perlakuan didapatkan rerata kadar NO pada kelompok II yang lebih besar daripada kelompok I dan berdasarkan uji statistik, tidak dijumpai perbedaan bermakna diantara kedua kelompok sehingga pada penelitian ini melihat adanya perbedaan peningkatan kadar NO pada kedua kelompok.

Efek Hatha Yoga pada Kadar NO

Hasil menunjukkan adanya peningkatan kadar NO pada akhir perlakuan namun secara statistik masih belum bermakna. Hal ini mungkin dikarenakan subjek belum mampu melakukan gerakan Hatha Yoga dengan sempurna sehingga hasil yang didapatkan belum maksimal. Studi sebelumnya menunjukkan bahwa latihan dapat merangsang peningkatan produksi NO dan penurunan inaktivasi NO, melalui peningkatan pada bioavailabilitasnya. Respon sel-sel endotel untuk *shear stress* mengaktifasi tyrosine kinase c-Src (*cellular origin*) menunjukkan bahwa c-Src berperan penting pada modulasi ekspresi gen eNOS selama latihan. Molekul sinyal dari c-Src, Raf/Ras/MEK/ERK, Akt, molekul pendamping *Heat shock proteins* (HSP) dan *hypoxia-inducible factor-1* (HIF-1) diinduksi VEGF menyebabkan peningkatan aktivitas eNOS; dan VEGF diinduksi angiogenesis sehingga meningkatkan produksi NO (21-23). Penelitian oleh Lewis *et al* membuktikan pada pasien-pasien hiperkolesterolemia, program latihan di rumah dapat meningkatkan produksi NO basal (9). Penelitian oleh Kingwell BA *et al* membuktikan pada orang sehat, produksi NO akan meningkat setelah latihan dengan sepeda selama empat minggu. Penelitian lain membuktikan pada latihan aerobik jangka panjang dapat meningkatkan fungsi endotel melalui peningkatan *vascular shear stress* akibat peningkatan aliran darah (10).

Hiperglikemi meningkatkan produksi anion superoksida oleh karena transport elektron mitokondria. Superoksida mengaktifasi protein kinase C. Aktivasi protein kinase C, menstimulasi *Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate* oksidase yang terikat pada membran untuk

menghasilkan superoksida lebih banyak lagi. Reaktivitas superoksida dan NO mengakibatkan produksi peroksinitrit. Peroksinitrit mengoksidasi BH4 yang merupakan suatu kofaktor untuk NOS. Situasi ini mengakibatkan NOS untuk menghasilkan superoksida daripada menghasilkan NO. Anion superoksida juga meningkatkan produksi *advanced glycation end products* (AGEs). AGE meningkatkan produksi superoksida dan radikal oksigen reaktif. Lebih jauh lagi, stres oksidatif yang disebabkan oleh hiperglikemi akan menghambat *dimethyl-arginine dimethylaminohydrolase* (DDAH). Hal ini akan meningkatkan kadar *asymmetric dimethylarginine* (ADMA), sebagai akibatnya sintesis NO menurun. Peningkatan jumlah asam lemak bebas yang terlihat pada DM, mempengaruhi keseimbangan NO secara berlawanan dengan meningkatkan oksigen radikal bebas, mengaktifasi protein kinase C dan mengakibatkan dislipidemi (4,24,25).

Pada kondisi resistensi insulin terganggu, insulin menstimulasi eNOS menjadi lebih sedikit dan produksi NO menurun, akibatnya endotelin diproduksi lebih banyak dan terjadi peningkatan inflamasi dan trombosis (4). Hatha Yoga dapat menurunkan kadar-kadar dari penanda inflamasi tersebut sehingga dapat memperbaiki respon inflamasi (26,27). Hatha Yoga memungkinkan adanya peningkatan kadar NO dengan memperbaiki fungsi endotel. Masalah mendasar pada disfungsi endotel adalah defisiensi pada bioavailabilitas NO, maka strategi yang bertarget pada peningkatan bioavailabilitas NO akan membantu dalam pencegahan DM dengan terapi terhadap disfungsi endotel (28-30).

Efek Latihan Hatha Yoga pada Kadar GDP dan GD2PP

Kadar kortisol yang tinggi dapat meningkatkan kadar glukosa darah dan dapat menyebabkan resistensi insulin. Penelitian sebelumnya menyatakan bahwa yoga dapat menurunkan kadar kortisol. Hatha Yoga mempunyai pengaruh pada sel pankreas dan juga peningkatan sensitivitas insulin. Hatha Yoga juga dapat menyebabkan peningkatan suplai darah ke otot yang mungkin meningkatkan ekspresi reseptor insulin pada otot yang menyebabkan penyerapan glukosa meningkat (31-34).

Keterbatasan pada penelitian ini adalah pemeriksaan kadar NO hanya dapat dilakukan pada sebelum dan setelah enam minggu perlakuan sehingga kapan mulai kadar NO meningkat tidak dapat diketahui. Untuk penilaian stress dan kebiasaan merokok pada subjek hanya secara subjektif sehingga dapat mempengaruhi hasil penelitian. Vitamin C, vitamin E, omega 3 dan asam folat yang terdapat dalam makanan belum terukur sehingga dapat mempengaruhi hasil penelitian. Penelitian ini membuktikan bahwa latihan Hatha Yoga memberikan perbaikan GDP, GD2P, dan kadar NO, meskipun perbaikan kadar NO tidak signifikan secara statistik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sumangkut S, Supit W, and Onibala F. *Hubungan Pola Makan dengan Kejadian Penyakit Diabetes Melitus Tipe-2 di Poli Interna BLU RSUP Prof.DR.R.D.Kandou Manado*. Jurnal Keperawatan. 2013; 1(1): 1-6.
2. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI. *Riset Kesehatan Dasar 2013*. (Online). <http://www.depkes.go.id> [accessed on 15 Desember 2014].
3. Dinas Kesehatan Propinsi Jawa Tengah. *Profil Kesehatan 2012*. Semarang: Dinas Kesehatan Propinsi Jawa Tengah. (Online) 2014. http://www.dinkesjatengprov.go.id/dokumen/2013/SDK/Mibangkes/profil2012/BAB_I-VI_2012_fix.pdf [accessed on 15 Desember 2014].
4. Lin KY, Ito A, Asagami T, *et al*. *Impaired Nitric Oxide Synthase Pathway in Diabetes Mellitus: Role of*

- Asymmetric Dimethylarginine and Dimethylarginine Dimethylaminohydrolase*. *Circulation*. 2002; 106(8): 987-992.
5. Rosyada A dan Trihandini I. *Determinan Komplikasi Kronik Diabetes Melitus pada Lanjut Usia*. *Jurnal Kesehatan Masyarakat Nasional*. 2013; 7(9): 395-401.
 6. Soewondo P, Soegondo S, Suastika K, Pranoto A, Soeatmaji DW, and Tjokroprawiro A. *The Diabcare Asia 2008 Study-Outcomes on Control and Complications of Type 2 Diabetic Patients in Indonesia*. *Medical Journal of Indonesia*. 2010; 19(4): 235-244.
 7. Betteng R, Pangemanan D, dan Mayulu N. *Analisis Faktor Risiko Penyebab Terjadinya Diabetes Melitus Tipe 2 pada Wanita Usia Produktif di Puskesmas Wawonasa*. *Jurnal e-Biomedik*. 2014; 2(2): 404-412.
 8. Putri NHK dan Isfandiari MA. *Hubungan Empat Pilar Pengendalian DM Tipe 2 dengan Rerata Kadar Gula Darah*. *Jurnal Berkala Epidemiologi*. 2013; 1(2): 234-243.
 9. Lewis TV, Dart AM, Chin-Dusting JP, and Kingwell BA. *Exercise Training Increases Basal Nitric Oxide Production from the Forearm in Hypercholesterolemic Patients*. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology*. 1999; 19(11): 2782-2787.
 10. Kingwell BA, Sherrard B, Jennings GL, and Dart AM. *Four Weeks of Cycle Training Increases Basal Production of Nitric Oxide from the Forearm*. *The American Journal of Physiology*. 1997; 272(3-2): 1070-1077.
 11. Hagins M, Moore W, and Rundle A. *Does Practicing Hatha Yoga Satisfy Recommendations for Intensity of Physical Activity which Improves and Maintains Health and Cardiovascular Fitness?* *BioMed Central Complementary and Alternative Medicine*. 2007; 7: 40-49.
 12. Suchetha KN, Damodara GKM, Sukesh N, Madhu LN, and Kathyayani. *Effect of Yoga Therapy on Body Mass Index and Oxidative Status*. *Nitte University Journal of Health Science*. 2011; 1(1-3): 10-14.
 13. Gard T, Brach N, Hölzel BK, Noggle JJ, Conboy LA, and Lazar SW. *Effects of a Yoga-Based Intervention for Young Adults on Quality of Life and Perceived Stress: The Potential Mediating Roles of Mindfulness and Self-Compassion*. *The Journal of Positive Psychology*. 2012; 7(3): 165-175.
 14. Bijlani RL, Vempati RP, Yadav RK, et al. *A Brief but Comprehensive Lifestyle Education Program Based on Yoga Reduces Risk Factors for Cardiovascular Disease and Diabetes Mellitus*. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 2005; 11(2): 267-274.
 15. Cohen BE, Chang AA, Grady D, and Kanaya AM. *Restorative Yoga in Adults with Metabolic Syndrome: A Randomized, Controlled Pilot Trial*. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. 2008; 6(3): 223-229.
 16. Ray US, Pathak A, and Tomer OS. *Hatha Yoga Practices: Energy Expenditure, Respiratory Changes and Intensity of Exercise*. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2011; 2011: 1-12.
 17. Sherwin RS, Anderson RM, Buse JB, et al. *Prevention or Delay of Type 2 Diabetes*. *Diabetes Care*. 2004; 27(Suppl. 1): 47-54.
 18. Dudzinski DM and Michel T. *The Vascular Biology of Nitric Oxide and Nitric Oxide Synthase*. Di dalam: Colman RW, Marder V, Clowes AW, George JN, Goldhaber SZ (Eds). *Hemostasis and Thrombosis*. 5th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006: pp. 653-655.
 19. De Caterina R, Libby P, Peng HB, et al. *Nitric Oxide Decreases Cytokine-Induced Endothelial Activation. Nitric Oxide Selectively Reduced Endothelial Expression of Adhesion Molecules and Proinflammatory Cytokines*. *The Journal of Clinical Investigation*. 1995; 96(1): 60-68.
 20. Azhara N. *Faktor Risiko Diabetes Melitus Tipe 2 di Wilayah Kerja Puskesmas Kedungmundu Kota Semarang Tahun 2014*. [Skripsi]. Universitas Dian Nuswantoro, Semarang. 2014.
 21. Davis ME, Cai H, Drummond GR, and Harrison DG. *Shear Stress Regulates Endothelial Nitric Oxide Synthase Expression through c-Src by Divergent Signaling Pathways*. *Circulation Research*. 2001; 89(11): 1073-1080.
 22. Davis ME, Cai H, McCann L, Fukui T, and Harrison DG. *Role of c-Src in Regulation of Endothelial Nitric Oxide Synthase Expression during Exercise Training*. *The American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*. 2003; 284(4): 1449-1453.
 23. Garcia-Cardena G, Fan R, Shah V, et al. *Dynamic Activation of Endothelial Nitric Oxide Synthase by Hsp90*. *Nature*. 1998; 392(6678): 821-824.
 24. Traub O and Van Bibber R. *Role of Nitric Oxide in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus-Related Vascular Complications*. *The Western Journal of Medicine*. 1995; 162(5): 439-445.
 25. Vlassara H. *Recent Progress in Advanced Glycation End Product and Diabetic Complications*. *Diabetes*. 1999; 46(2): 19-25.
 26. Loevinger BL, Muller D, Alonso C, and Coe CL. *Metabolic Syndrome in Women with Chronic Pain*. *Metabolism* 2007; 56(1): 87-93.
 27. Ross A and Thomas S. *The Health Benefits of Yoga and Exercise: A Review of Comparison Studies*. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 2010; 16(1): 3-12.
 28. Ghosh A, Sherpa ML, Bhutia Y, Pal R, and Dahal S. *Serum Nitric Oxide Status in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in Sikkim*. *International Journal of Applied and Basic Medical Research*. 2011; 1(1): 31-35.
 29. Tuck ML. *Nitric Oxide In Diabetes Mellitus*. *Journal of Hypertension*. 2003; 21(6): 1081-1083.
 30. Chataigneau T, Faletau M, Huang PL, Fishman MC, Duhault J, and Vanhoutte PM. *Acetylcholine Induced Relaxation in Blood Vessels from Endothelial Nitric Oxide Synthase Knockout Mice*. *British Journal of Pharmacology*. 1999; 126(1): 219-226.

31. Tran MD, Holly RG, Lashbrook J, and Amsterdam EA. *Effects of Hatha Yoga Practice on The Health-Related Aspects of Physical Fitness*. Preventive Cardiology. 2001; 4(4): 165-170.
32. Ray US, Sinha B, Tomer OS, Pathak A, Dasgupta T, and Selvamurthy W. *Aerobic Capacity and Perceived Exertion after Practice of Hatha Yogic Exercises*. The Indian Journal of Medical Research. 2001; 114: 215-221.
33. Yang K, Bernardo LM, Sereika SM, Conroy MB, Balk J, and Burke LE. *Utilization of 3-Month Yoga Program for Adults at High Risk for Type 2 Diabetes: A Pilot Study*. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2009; 2011: 1-6.
34. Biljani RL, Vempati RP, Yadav RK, et al. *A Brief but Comprehensive Lifestyle Education Program Based on Yoga Reduces Risk Factors for Cardiovascular Disease and Diabetes Mellitus*. The Journal of Alternative and Complementary Medicine. 2005; 11(2): 267-274.