

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Penelitian

Penyakit tidak menular (PTM) atau *non-communicable disease* (NCD) menjadi penyebab kematian terbanyak dengan 41.1 juta orang per tahun atau setara dengan 73.4% dari seluruh penyebab kematian di dunia.^{1,2} Peringkat pertama diduduki oleh penyakit kardiovaskular (CVD) dengan 17.8 juta kematian diikuti oleh kanker, penyakit saluran napas kronik, dan diabetes.^{1,3} Mortalitas akibat PTM meningkat 21% secara global dalam sepuluh tahun terakhir diikuti dengan angka morbiditas yang semakin melonjak tiap tahunnya, di Indonesia pun terjadi peningkatan mortalitas 41% menjadi 71%.^{2,4} Masalah lainnya adalah prevalensi usia terjadinya PTM bergeser ke usia lebih muda terbukti dengan 1.7 juta (4%) kematian terjadi pada usia kurang dari 30 tahun dan 15 juta kematian terjadi pada usia 30 hingga 69 tahun.^{1,5} Hal ini berdampak pada peningkatan beban ekonomi baik di negara dengan pendapatan tinggi dan rendah-menengah, seperti Indonesia.^{2,4,6,7} Kerugian 64 miliar rupiah diprediksi akan melanda Indonesia dalam periode 2012-2030 dan 33% dari dana Badan Penyelenggara Jaminan Sosial (BPJS) Kesehatan akan habis untuk pengobatan PTM dengan beragam sekuelnya.⁴

PTM dengan segala sekuelnya sangat dipengaruhi oleh faktor gaya hidup sedentari^{4,8-11}, kegiatan duduk atau berbaring dengan penggunaan energi ≤ 1.5 *metabolic equivalent* (MET).^{12,13} Standard MET, energi yang digunakan saat istirahat berdasarkan konsumsi oksigen per berat badan, menjadi salah satu patokan dalam menentukan intensitas aktivitas fisik seseorang.^{14,15} Tiga puluh satu persen penduduk dunia berusia lebih dari 15 tahun menjalani gaya hidup sedentari, persentase ini semakin bertambah dengan adanya pembatasan sosial akibat pandemik dalam dua tahun terakhir.^{14,16,17} Tidak ada atau minimnya aktivitas fisik rata-rata per hari dapat meningkatkan angka mortalitas dan insidensi CVD serta risiko kematian prematur.^{10,14,17} Faktor ini juga memberikan beban ekonomi terhadap negara termasuk negara maju.¹⁷

Gaya hidup sedentari tidak secara langsung menyebabkan PTM, tetapi berefek jangka panjang dan akumulatif.

Peningkatan aktivitas fisik dengan olahraga menjadi solusi dalam pencegahan dan penurunan insidensi PTM.^{4,7-11,14,18,19} Tidak hanya bermanfaat bagi individu dengan penyakit, tetapi juga bagi individu sehat.^{20,21} Olahraga dapat menurunkan 15% risiko CVD dengan meningkatkan kebugaran jantung paru (*cardiorespiratory fitness/CRF*).^{18,20,22,23} Menurut *European Society of Cardiology* (ESC), olahraga lima belas menit per hari tanpa interupsi dapat memberikan efek lebih baik pada status kesehatan.⁹

Manfaat olahraga sebagai kardioprotektif sudah banyak terbukti.²⁴⁻³⁰ Perubahan adaptif sistem kardiovaskular akibat olahraga disebut *exercise pre-conditioning* dimana jantung bersifat resisten terhadap kerusakan akibat iskemia-reperfusi^{31,32} dan stress oksidatif.³³ Respon adaptif ini dapat terjadi dengan stimulasi olahraga kronis yang berhubungan erat dengan dosis olahraga yang diberikan.³⁴ Hipertrofi jantung baik secara makroskopis dan mikroskopis terjadi setelah melakukan olahraga intensitas berat secara kronis.^{35,36} Secara mikroskopis ditemukan perubahan ukuran kardiomyosit³⁵ dan peningkatan jumlah kardiomyosit tanpa peningkatan *atrial natriuretic peptide* (ANP) dan *brain natriuretic peptide* (BNP)³⁶ sebagai penanda kerusakan jantung. Hal ini menjadi menarik terutama secara biomolekular yang berperan dalam hipertrofi fisiologis jantung yang diinduksi olahraga.

Semua tipe olahraga menyebabkan peningkatan kebutuhan oksigen jaringan disertai peningkatan produksi spesies oksigen reaktif (ROS).^{34,37-42} Paparan ROS secara akumulatif dan kronis tidak sepenuhnya dianggap berbahaya terhadap tubuh, sebaliknya berperan penting dalam mencapai respon adaptasi fisiologis optimal.³⁴ Efek ini dipengaruhi oleh intensitas dan durasi (takaran) olahraga terhadap pembentukan ROS.³⁴

Pembentukan ROS akibat stress iskemia/hipoksia menginduksi faktor molekular, seperti *Follistatin-like 1* (FSTL1).⁴³⁻⁴⁵ FSTL1 ditemukan pertama kali oleh Shibamura *et al* (1993) dengan nama TSC-36 karena ditemukan bersama dengan *transforming growth factor-β1 clone 36*.⁴⁶ Glikoprotein ini

bersifat endokrin dan autokrin/parakrin yang disekresikan oleh banyak organ termasuk otot jantung, otot skeletal, dan jaringan adiposit sehingga dikenal sebagai adipo-kardio-miokin.⁴⁷⁻⁵²

Stress iskemia/hipoksia⁴² dan stress oksidatif⁵³ pada sistem kardiovaskular menginduksi sekresi FSTL1 sebagai bentuk proteksi dengan merangsang regenerasi kardiomyosit^{26,54,55}, mencegah remodeling patologis dan apoptosis kardiomyosit^{56,57}, mereduksi area infark/fibrosis^{26,58}, menginduksi angiogenesis²⁶, proliferasi fibroblast⁵⁹, sebagai anti-inflamasi⁶⁰, dan berpotensi sebagai terapi untuk MI.^{54,61-64}

Berbagai tipe, intensitas, dan durasi olahraga diketahui dapat menginduksi sekresi FSTL1 jantung yang dapat meningkatkan fungsi sistem kardiovaskular.^{26,50-52,58,65,66} Akan tetapi, elaborasi hubungan intensitas olahraga terhadap efek kardioprotektif FSTL1 jantung belum secara spesifik ditelaah terutama dalam konteks kardiomiogenesis. Dogma bahwa kardiomyosit adalah sel permanen yang tidak dapat beregenerasi sudah ditinggalkan, terbukti dengan ditemukannya aktivitas siklus sel dari kardiomyosit dengan peningkatan faktor regulator cyclin D1.⁶⁷⁻⁶⁹ Akumulasi cyclin D1 akibat perangsangan jalur PI3K-Akt-mTORC1 (*phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B/mammalian target of rapamycin complex 1*) oleh FSTL1 mendorong post-mitotik kardiomyosit masuk kembali ke dalam siklus sel.^{67,70-72} Kompleks cyclin D1 dengan pasangan katalitiknya *cyclin-dependent kinase 4* (CDK4) berperan penting sebagai inisiator siklus sel pada fase G1 untuk translasi protein regulator lainnya sehingga proses siklus sel terus berlanjut.^{67,70-72}

Berdasarkan penjelasan di atas, olahraga dengan berbagai intensitas menyebabkan terjadinya intermitten iskemia/hipoksia jaringan dan peningkatan produksi ROS yang dapat merangsang sekresi kardiokin, FSTL1, untuk menginduksi kardiomiogenesis sebagai adaptasi kardioprotektif. Oleh karena itu, perlu diuji pengaruh perbedaan intensitas olahraga terhadap peningkatan ekspresi FSTL1 jantung serta ekspresi cyclin D1 dan CDK4 sebagai respon adaptasi kardiomyosit dalam aktivasi siklus sel.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang penelitian di atas, dapat dirumuskan permasalahan sebagai berikut:

- 1) Apakah peningkatan ekspresi mRNA FSTL1 paling tinggi pada jantung tikus galur Wistar yang melakukan olahraga intensitas berat dibandingkan dengan kelompok yang melakukan olahraga intensitas ringan dan sedang?
- 2) Apakah peningkatan ekspresi mRNA Cyclin D1 paling tinggi pada jantung tikus galur Wistar yang melakukan olahraga intensitas berat dibandingkan dengan kelompok yang melakukan olahraga intensitas ringan dan sedang?
- 3) Apakah peningkatan ekspresi mRNA CDK4 paling tinggi pada jantung tikus galur Wistar yang melakukan olahraga intensitas berat dibandingkan dengan kelompok yang melakukan olahraga intensitas ringan dan sedang?

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah, tujuan penelitian ini adalah untuk menganalisis:

- 1) Peningkatan ekspresi mRNA FSTL1 paling tinggi pada jantung tikus galur Wistar yang melakukan olahraga intensitas berat dibandingkan dengan kelompok yang melakukan olahraga intensitas ringan dan sedang.
- 2) Peningkatan ekspresi mRNA Cyclin D1 paling tinggi pada jantung tikus galur Wistar yang melakukan olahraga intensitas berat dibandingkan dengan kelompok yang melakukan olahraga intensitas ringan dan sedang.
- 3) Peningkatan ekspresi mRNA CDK4 paling tinggi pada jantung tikus galur Wistar yang melakukan olahraga intensitas berat dibandingkan dengan kelompok yang melakukan olahraga intensitas ringan dan sedang.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Aspek Teoritis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memperkuat dan memberikan pengetahuan tambahan mengenai peran olahraga berbagai intensitas terhadap FSTL1 sebagai kardioprotektif dilihat dari segi proliferasi sel.

1.4.2 Aspek Praktis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi dan sumbangan praktis yang bermanfaat mengenai intensitas olahraga paling optimal dalam memaksimalkan efek kardioprotektif.