

DAFTAR ISI

JUDUL	i
PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN	iii
ABSTRAK	iv
ABSTRACT	v
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR GRAFIK	xv
DAFTAR SINGKATAN	xvi

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Penelitian	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
1.4.1 Aspek Teoritis	4
1.4.2 Aspek Praktis	5

BAB II KAJIAN PUSTAKA, KERANGKA PEMIKIRAN, HIPOTESIS

2.1 Kajian Pustaka	6
2.1.1 Penyakit Tidak Menular	6
2.1.2 Gaya Hidup Sedentari sebagai Faktor Risiko yang dapat Dimodifikasi	7
2.1.3 Adaptasi pada Olahraga	9
2.1.3.1 Efek Intensitas Olahraga terhadap Jantung	12
2.1.3.2 Efek Metabolik Olahraga	13
2.1.3.3 Metabolisme Glukosa dan Lipid selama Olahraga	14

2.1.3.4 Homeostasis Oksigen saat Olahraga	15
2.1.4 Reaktif Oksigen Spesies (ROS)	16
2.1.4.1 Peran ROS dalam Olahraga	18
2.1.4.2 ROS terhadap Siklus Sel	21
2.1.5 Olahraga sebagai Kardioprotektif	22
2.1.6 FSTL1	24
2.1.6.1 Efek FSTL1 terhadap Kardiovaskular	25
2.1.6.2 Efek FSTL1 terhadap Organ Lain	27
2.1.7 FSTL1 Memodulasi Siklus Sel	28
2.1.7.1 DIP2A sebagai Reseptor FSTL1	28
2.1.7.2 Jalur PI3K-Akt-mTOR	30
2.1.7.3 Sintesis Protein Regulator Siklus Sel melalui mTORC1	33
2.1.8 Overview Siklus Sel	34
2.1.8.1 Tahapan Siklus Sel	36
2.1.8.2 Siklus Sel pada Jantung	39
2.2 Kerangka Pemikiran	41
2.3 Premis	45
2.4 Hipotesis	46

BAB III METODE PENELITIAN

3.1 Desain Penelitian	47
3.2 Objek Penelitian	47
3.2.1 Kriteria Inklusi	48
3.2.2 Kriteria Eksklusi	48
3.2.3 Kriteria <i>Drop Out</i>	48
3.2.4 Pembagian Kelompok Perlakuan	48
3.2.5 Besar Sampel	49
3.3 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	49
3.3.1 Variabel Bebas	49
3.3.2 Variabel Terikat	49
3.3.3 Variabel Terkendali	50

3.3.4 Definisi Operasional	50
3.4 Instrumen Penelitian.....	51
3.4.1 Alat Penelitian	51
3.4.2 Alat dan Bahan Ekstraksi dan Isolasi RNA	51
3.4.3 Alat dan Bahan Pemeriksaan <i>Polymerase Chain Reaction</i>	51
3.5 Lokasi dan Waktu Penelitian	52
3.6 Prosedur Penelitian	52
3.6.1 Persiapan Model Tikus	52
3.6.2 Protokol Olahraga	52
3.6.3 Terminasi Model Tikus	53
3.6.4 Protokol Ekstraksi RNA	53
3.6.5 Protokol <i>Real Time</i> PCR	55
3.7 Alur Penelitian	56
3.8 Analisis Data	56
3.9 Aspek Etik Penelitian	57

BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian	59
4.1.1 Profil Hewan Coba	59
4.1.2 Data Hasil Pemeriksaan qPCR FSTL1, Cyclin D1, dan CDK4 pada Jantung Tikus	62
4.1.3 Uji Normalitas Data Ekspresi mRNA FSTL1, Cyclin D1, CDK4	63
4.1.4 Uji Homogenitas Data Ekspresi mRNA FSTL1, Cyclin D1, CDK4	64
4.1.5 Uji Perbandingan Rerata dan Uji Lanjut Ekspresi mRNA FSTL1	64
4.1.6 Uji Perbandingan Rerata dan Uji Lanjut Ekspresi mRNA Cyclin D1	66
4.1.7 Uji Perbandingan Rerata dan Uji Lanjut Ekspresi mRNA CDK4	69

4.2 Uji Hipotesis	71
4.2.1 Hipotesis 1	71
4.2.2 Hipotesis 2	71
4.2.3 Hipotesis 3	72
4.3 Pembahasan	72
4.3.1 Profil Hewan Coba	72
4.3.2 Perbedaan Ekspresi mRNA FSTL1 pada Kelompok Olahraga Intensitas Ringan, Sedang, Berat	73
4.3.3 Perbedaan Ekspresi mRNA Cyclin D1 pada Kelompok Olahraga Intensitas Ringan, Sedang, Berat	74
4.3.4 Perbedaan Ekspresi mRNA CDk4 pada Kelompok Olahraga Intensitas Ringan, Sedang, Berat	74
4.4 Ketebatasan Penelitian	75
BAB V SIMPULAN DAN SARAN	
5.1 Simpulan	76
5.2 Saran	76
5.2.1 Saran Teoritis	76
5.2.2 Saran Praktis	76
DAFTAR PUSTAKA	77
LAMPIRAN	95

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Cyclin/CDK dalam siklus sel	35
Tabel 3.1. Variabel dan Definisi Operasional	50
Tabel 3.2. Primer yang digunakan untuk qPCR	55
Tabel 4.1. Data Berat Badan Tikus Sebelum dan Setelah Perlakuan	59
Tabel 4.2. Hasil Uji ANOVA untuk Menganalisis Pengaruh Perlakuan P0, P1, P2, dan P3 terhadap Data Berat Badan Tikus Sebelum dan Setelah Perlakuan	60
Tabel 4.3. Data Berat Jantung Tikus Setelah Perlakuan dan Rasio Berat Jantung dengan Berat Badan Tikus	61
Tabel 4.4. Hasil Pengulangan qPCR FSTL1, Cyclin D1, dan CDK4 pada Jantung Tikus Kelompok P0, P1, P2, P3	62
Tabel 4.5. Hasil Uji Normalitas Data Ekspresi mRNA FSTL1, Cyclin D1, dan CDK4 pada Jantung Tikus Kelompok P0, P1, P2, P3 ...	63
Tabel 4.6. Hasil Uji Homogenitas Data Ekspresi mRNA FSTL1, Cyclin D1, dan CDK4 pada Jantung Tikus Kelompok P0, P1, P2, P3 ...	64
Tabel 4.7. Uji <i>Kruskal-Wallis</i> untuk Menganalisis Pengaruh Perlakuan P0, P1, P2, dan P3 terhadap Kadar Ekspresi mRNA FSTL1 Jantung Tikus	65
Tabel 4.8. Uji <i>Post Hoc</i> untuk Menganalisis Perbedaan Kadar Ekspresi mRNA FSTL1 Jantung Tikus antara Perlakuan P0, P1, P2, dan P3	65
Tabel 4.9. Uji <i>Kruskal-Wallis</i> untuk Menganalisis Pengaruh Perlakuan P0, P1, P2, dan P3 terhadap Kadar Ekspresi mRNA Cyclin D1 Jantung Tikus	66
Tabel 4.10. Perbandingan Ekspresi mRNA Cyclin D1 Dua Kelompok Perlakuan	68
Tabel 4.11. Uji ANOVA untuk Menganalisis Pengaruh Perlakuan P0, P1, P2, dan P3 terhadap Kadar Ekspresi mRNA CDK4 Jantung Tikus.....	69

Tabel 4.12. Perbandingan Ekspresi mRNA CDK4 Dua	
Kelompok Perlakuan	70

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Estimasi intensitas berdasarkan berbagai metode pengukuran	11
Gambar 2.2. Proses Radikal Bebas	17
Gambar 2.3. Model keseimbangan dinamis dalam homeostasis redoks terkait olahraga	21
Gambar 2.4. Domain pada protein FSTL1	24
Gambar 2.5. Jalur sinyal PI3K-Akt-mTOR pada sel mamalia	32
Gambar 2.6. Siklus sel dan checkpoint	39
Gambar 2.7. Kerangka Pemikiran	44
Gambar 3.1. Skema Rancangan Penelitian	47
Gambar 3.2. Bagan Alur Penelitian	56
Gambar 4.1. Mekanisme yang Berpotensi Menggambar Bagaimana Olahraga Menginduksi Sekresi FSTL1	56

DAFTAR GRAFIK

Gambar 4.1. <i>Fold Change</i> mRNA FSTL1 pada Kelompok Perlakuan ..	66
Gambar 4.2. <i>Fold Change</i> mRNA Cyclin D1 pada Kelompok Perlakuan	67
Gambar 4.3. <i>Fold Change</i> mRNA CDK4 pada Kelompok Perlakuan ..	69

DAFTAR SINGKATAN

PTM	Penyakit tidak menular
NCD	<i>Non-communicable disease</i>
CVD	<i>Cardiovascular disease</i>
BPJS	Badan Penyelenggara Jaminan Sosial
MET	<i>Metabolic equivalent of task</i>
CRF	<i>Cardiorespiratory fitness</i>
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
ANP	<i>Atrial natriuretic peptide</i>
BNP	<i>Brain natriuretic peptide</i>
ROS	<i>Reactive oxygen species</i>
FSTL1	<i>Follistatin like-1</i>
TSC-36	<i>Transforming growth factor-β1 clone 36</i>
PI3K	<i>Phosphoinositide 3-kinase</i>
Akt / PKB	<i>Protein kinase B</i>
mTORC1	<i>mammalian target of rapamycin complex 1</i>
CDK4	<i>Cyclin-dependent kinase 4</i>
SDGs	<i>the Sustainable Development Goals</i>
TPB	Tujuan Pengembangan Berkelanjutan
AHA	<i>American Heart Association</i>
FITT	<i>Frequency, intensity, time, type</i>
VO ₂ max	<i>Maximum rate of oxygen</i>
HR max	<i>Heart rate maximum</i>
THR	<i>Targeted heart rate</i>
VO ₂ peak	<i>Peak oxygen consumption</i>
ADP	<i>Adenosine diphosphate</i>
ATP	<i>Adenosine triphosphate</i>
CO ₂	<i>Carbon dioxide</i>
LDH	<i>Lactate Dehydrogenase</i>
AMPK	<i>5'-adenosine monophosphate-activated protein kinase</i>

PPAR	<i>Peroxisome proliferator-activated receptor</i>
PGC-1 α	<i>PPAR-γ coactivator 1α</i>
HIF-1 α	<i>Hypoxia-inducible factor-1α</i>
REDD1	<i>Regulated in Development and DNA damage response-1</i>
GLUT4	<i>Glucose transporter type 4</i>
LCFA	<i>Long chain fatty acid</i>
VEGF	<i>Vascular endothelial growth factor</i>
EPAS1	<i>Endothelial PAS domain-containing protein 1</i>
ARNT	<i>Aryl hydrocarbon nuclear translocator</i>
ERR α	<i>Estrogen-related receptor alpha</i>
NO \cdot	<i>Nitric Oxide</i>
O $_2^{\cdot-}$	<i>Superoxide</i>
H $_2$ O $_2$	<i>Hydrogen peroxide</i>
H $_2$ O	<i>Water</i>
ONOO $^{\cdot-}$	<i>Peroxynitrite anion</i>
eNOS	<i>Endothelial nitric oxide synthase</i>
SOD	<i>Superoxide dismutase</i>
GPx	<i>Glutathione peroxidase</i>
CAT	<i>Catalase enzyme</i>
DTD	<i>DT- diaphorase</i>
NADPH	<i>Nicotinamide Adenine Dinucleotide</i>
NOX/DUOX	<i>NAPDH oxidase</i>
XO	<i>Xanthine oxidase</i>
AK	<i>Adenylate kinase</i>
IMP	<i>Inosine monophosphate</i>
MDA	<i>Malondialdehyde</i>
EF	<i>Ejection fraction</i>
TGF- β 1	<i>Transforming growth factor-beta 1</i>
SPARC	<i>Secreted protein acidic and cystein-rich</i>
FRP	<i>Follistatin related protein</i>
MI	<i>Myocardial infarct</i>

IFN- γ	<i>Interferon gamma</i>
DMT2	<i>Diabetes mellitus type 2</i>
SLE	<i>Systemic lupus erythematosus</i>
IRS-1	<i>Insulin Receptor Substrate-1</i>
CIA	<i>Collagen-induced arthritis</i>
TNF- α	<i>Tumour necrosis factor alpha</i>
MAPK	<i>Mitogen-activated protein kinase</i>
ERK	<i>Extracellular signal-regulated kinase</i>
DIP2A	<i>Disco-interacting protein 2A</i>
DMAP	<i>DNA methyltransferase 1 associated protein</i>
CaiC	<i>acyl-CoA synthetase (AMP-forming)/ AMP-acid ligase I)</i>
PSORT	<i>Protein Subcellular Localization Prediction Tool</i>
PKA	<i>Protein kinase A</i>
PKC	<i>Protein kinase C</i>
eIF4E	<i>Eukaryotic translation initiation factor 4E</i>
4EBP1	<i>eIF4E binding protein 1</i>
HSPs	<i>Heat shock proteins</i>
IGF	<i>Insulin-like growth factor</i>
PDK	<i>Phosphoinositide-dependent kinase</i>
PIP2	<i>Phosphatidylinositol 4,5-biphosphate</i>
PIP3	<i>Phosphatidylinositol 3,4,5-triphosphate</i>
TSC2/1	<i>Tuberous sclerosis 2/1 complex</i>
CDKs	<i>Cyclin-dependent kinases</i>
CDKIs	<i>Cyclin-dependent kinase inhibitors</i>
Rb	<i>Retinoblastoma protein</i>
ATM	<i>Ataxia telangiectasia mutated</i>
ATR	<i>Ataxia telangiectasia and Rad-3-related</i>
CHK2	<i>Checkpoint-kinase 2</i>
VSMC	<i>Vascular smooth muscle cell</i>