

DISERTASI

**ANALISIS KADAR *MALONDIALDEHYDE* (MDA), *SUPEROXIDE DISMUTASE* (SOD) DAN *TRANSFORMING GROWTH FACTOR BETA-1* (TGF- β 1) PADA PESEPEDA
DI KOMUNITAS SEPEDA KOTA MATARAM
NUSA TENGGARA BARAT**

ANALYSIS OF MALONDIALDEHYDE (MDA),
SUPEROXIDE DISMUTASE (SOD) AND TRANSFORMING GROWTH
FACTOR BETA-1 (TGF-B1) LEVELS ON CYCLISTS IN THE CYCLING
COMMUNITY OF MATARAM CITY,
WEST NUSA TENGGARA



**IDA AYU EKA WIDIASTUTI
C013181009**

**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

**ANALISIS KADAR *MALONDIALDEHYDE* (MDA),
SUPEROXIDE DISMUTASE (SOD) DAN *TRANSFORMING
GROWTH FACTOR BETA-1* (TGF- β 1) PADA PESEPEDA
DI KOMUNITAS SEPEDA KOTA MATARAM
NUSA TENGGARA BARAT**

ANALYSIS OF *MALONDIALDEHYDE* (MDA),
SUPEROXIDE DISMUTASE (SOD) AND *TRANSFORMING GROWTH
FACTOR BETA-1* (TGF-B1) LEVELS ON CYCLISTS IN THE CYCLING
COMMUNITY OF MATARAM CITY,
WEST NUSA TENGGARA

Disertasi

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Doktor
Program Studi Ilmu Kedokteran

Disusun dan diajukan oleh

Ida Ayu Eka Widiastuti
C013181009



**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

DISERTASI

ANALISIS KADAR MALONDIALDEHYDE (MDA), SUPEROXIDE DISMUTASE (SOD) DAN TRANSFORMING GROWTH FACTOR BETA-1 (TGF- β 1) PADA PESEPEDA DI KOMUNITAS SEPEDA KOTA MATARAM NUSA TENGGARA BARAT

Disusun dan diajukan oleh

IDA AYU EKA WIDIASTUTI
C013181009

Telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Ujian Disertasi dalam rangka Penyelesaian Studi pada Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal, 17 Januari 2022 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

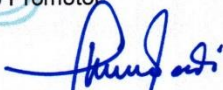
Menyetujui
Promotor


Dr. dr. Ilhamjaya Patellongi, M.Kes
NIP. 195801281989031002


Co Promotor


Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes
NIP. 196711031998021001

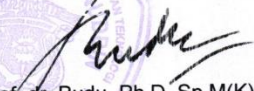
Co Promotor


dr. M. Arsyad, M.Biomed.Sc, Ph.D
NIP. 197608202002121003

Ketua Program Studi Doktor
Ilmu Kedokteran,


dr. Agus Sa'im Bukhari, M.Med.Ph.D.Sp.GK(K)
NIP. 19700821 199903 1 001

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin,


Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.Med.Ed
NIP. 19661213 199503 1 009



KEMENTERIAN PENDIDIKAN, KEBUDAYAAN, RISET DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
FAKULTAS KEDOKTERAN

PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN

Jl. Perintis Kemerdekaan Km. 10 Makassar 90245 Telp.(0411)586010,(0411)586297
EMAIL : s3kedokteranunhas@gmail.com

3

PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Ida Ayu Eka Widiastuti
NIM : C013181009
Program Studi : Doktor Ilmu Kedokteran
Jenjang : S3

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul :

ANALISIS KADAR MALONDIALDEHYDE (MDA), SUPEROXIDE DISMUTASE (SOD), DAN TRANSFORMING GROWTH FACTOR BETA-1 (TGF- β 1) PADA PESEPEDA DI KOMUNITAS SEPEDA KOTA MATARAM NUSA TENGGARA BARAT

Adalah karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambilan alihan tulisan orang lain, bahwa Disertasi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan Disertasi ini hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 15 Desember 2021

Yang menyatakan,



Ida Ayu Eka Widiastuti

PRAKATA

Assalamu'alaikum, Om Swastiastu, Shalom, Nammo Budaya, Salam Kebajikan.

Puji syukur Penulis panjatkan kehadapan Tuhan Yang Maha Esa, karena atas bimbingan dan limpahan karunia-Nya, Penulis dapat menyelesaikan tugas akhir disertasi ini, dengan judul “**Analisis Kadar Malondialdehyde (MDA), Superoxide Dismutase (SOD) dan Transforming Growth Factor Beta-1 (TGF-β1) pada Pesepeda di Komunitas Sepeda Kota Mataram Nusa Tenggara Barat**”, sebagai salah satu persyaratan mencapai gelar Doktor pada Program Studi S3 Ilmu Kedokteran Pascasarjana Universitas Hasanuddin.

Pertama-tama penulis menghaturkan rasa hormat dan terima kasih yang setulus-tulusnya kepada ibu saya tercinta, Dra. Sri Purwanti, S., yang telah mendidik, merawat, dan membesarkan saya dengan penuh kasih sayang, selalu mendukung dan memotivasi penulis untuk menyelesaikan pendidikan hingga jenjang tertinggi. Kepada Almarhum Bapak, yang semasa hidup, Beliau selalu menanamkan tanggung jawab atas kewajiban yang diemban dan tidak pernah putus asa, karena pesan Beliau tidak ada masalah yang tidak bisa diselesaikan asalkan mau berusaha. Teruntuk suami saya terkasih yang selalu mendokan, mendukung, mengingatkan, dan menyemangati saya dengan caranya, penasihat sekaligus teman terbaik untuk berdiskusi. Rasa terima kasih saya sampaikan pula kepada kedua anak saya, Nanda dan Wahyu, karena mereka jualah yang menyebabkan saya memiliki kekuatan besar untuk menyelesaikan studi S3 ini.

Penyusunan dan penyelesaian disertasi ini tidak terlepas dari keterlibatan dan bantuan dari berbagai pihak. Dalam kesempatan ini, penulis dengan tulus menyampaikan rasa hormat dan terima kasih yang tak terhingga kepada:

1. Prof. Dr. Dwia Aries Tina Pulubuhu, M.A., selaku Rektor Universitas Hasanuddin. Prof. Dr. Budu, Ph.D, SpM-KVR, M.Med.Ed, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
2. dr. Agussalim Bukhari, M.Clin.Med, Ph.D, Sp.GK(K), selaku Ketua Program Studi S3 Ilmu Kedokteran UNHAS dan sekaligus sebagai Penguji. Terima kasih atas segala arahan, bimbingan, dan masukannya, menyadarkan saya untuk lebih banyak membaca dan mengikuti perkembangan ilmu sehingga mampu menganalisis dengan lebih baik.
3. Dr. dr. Ilhamjaya Patellongi, M.Kes, selaku Promotor, yang dengan sabar telah membimbing, baik terkait materi disertasi maupun metodologi, mengarahkan serta memberikan banyak masukan, mendukung dan menguatkan saya secara moril, dan mengajarkan saya untuk percaya pada kemampuan diri sendiri. Mohon maaf saya sampaikan apabila selama bimbingan ada kesalahan dan kekhilafan yang penulis perbuat, semoga Tuhan Yang Maha Esa senantiasa memberikan rahmat-Nya.
4. Dr. Irfan Idris, M.Kes, selaku co-Promotor, yang telah banyak meluangkan waktu untuk memberikan arahan dan bimbingan, serta ide dalam penulisan tugas akhir ini, memotivasi untuk tidak mudah menyerah, demikian pula saran untuk perbaikan disertasi ini. Saya mohon maaf apabila selama bimbingan ada kesalahan atau kekhilafan yang penulis perbuat, semoga Tuhan Yang Maha Esa senantiasa memberikan rahmat-Nya.
5. dr. Aryadi Arsyad, M.Biomed. Sc., Ph.D, selaku co-Promotor, yang telah meluangkan waktu memberikan arahan dan masukan, mematangkan ide penulisan, dan memberikan kritik untuk penyempurnaan tugas akhir ini. Mohon maaf saya sampaikan apabila selama bimbingan ada kesalahan dan kekhilafan saya, semoga Tuhan Yang Maha Esa senantiasa memberikan rahmat-Nya.

6. Dr. H. Nurkhrani Nawir, M.Kes-AIFO, selaku Penguji Eksternal, yang telah berkenan meluangkan waktu, membimbing, dan memberikan saran untuk perbaikan disertasi ini.
7. Prof. Dr. dr. Andi Asadul Islam, Sp.BS-FICS, selaku Penguji. Terima kasih telah memberikan ide penulisan, memberikan informasi tentang pesepeda dan Strava, memberikan banyak masukan untuk perbaikan disertasi ini, menginspirasi untuk rajin berolahraga.
8. Prof. dr. Irawan Yusuf, Ph.D, selaku Penguji. Terima kasih untuk segala saran yang diberikan, memberikan kesadaran bagi Penulis untuk memperkaya wawasan keilmuan dan tidak cepat puas. Terima kasih untuk konsep homeostasis adaptif yang disampaikan.
9. Prof. Dr. dr. A. Wardihan Sinrang, MS., Sp.And, selaku Penguji. Terima kasih atas segala kritisi yang disampaikan, telah dengan penuh kesabaran meluangkan waktu dalam mengarahkan Penulis, dan memberikan kepercayaan diri bagi Penulis.
10. dr. Sitti Wahyuni, Ph.D, selaku Penguji. Terima kasih atas segala masukan yang diberikan selama ujian hasil dan ujian promosi, menyadarkan Penulis untuk membaca dan mengelaborasi referensi dengan lebih baik.
11. Prof. Mulyanto, Ketua Laboratorium Hepatika NTB, yang telah banyak memberikan pemikiran, dukungan, bantuan, motivasi, serta nasihat tak ternilai kepada saya. Akan selalu saya ingat, Prof.
12. dr. Mohammad Rizki, Sp.PK., M.Pd.Ked., dr. Ida Made Hrisikesa, yang telah banyak membantu Penulis dalam pemeriksaan sampel, pengolahan dan analisis data. Terima kasih “kunci”nya.
13. Rektor Universitas Mataram Prof. M. Husni S.H., M.H. dan jajarannya atas dukungan baik moril maupun materiil. Dekan FK Universitas Mataram dan jajarannya atas dukungan baik moril maupun materiil, terutama bantuan dana selama Pendidikan dan Penelitian, dari awal pendidikan hingga selesainya disertasi ini.

14. Teman seperjuangan S3 Ilmu Kedokteran Angkatan 2018 terima kasih atas dukungan, motivasi, dan kebersamaan yang terjalin walaupun singkat. Tetap semangat.
15. Keluarga Besar Fakultas Kedokteran Universitas Mataram, Guru Besar, para Dosen dan seluruh staf yang selama ini mendoakan dan memotivasi hingga selesainya disertasi ini. Terima kasih yang tak terhingga, semoga Tuhan Yang Maha Esa membalas semua amal kebaikan Bapak dan Ibu.
16. Direktur Rumah Sakit Pendidikan Universitas Hasanuddin dan jajarannya, Direktur Rumah Sakit Universitas Mataram dan jajarannya, Direktur Rumah Sakit Biomedika dan jajarannya yang telah memberikan tempat dan memfasilitasi Penulis dalam proses pengambilan data.
17. Mas Hendra, Mbak Ulik, Mbak Itha, Mas Awan, yang telah banyak meluangkan waktu dan dengan sabar membantu Penulis saat proses pengambilan data dan pemeriksaan sampel.
18. Staf Program S3 Ilmu Kedokteran UNHAS: Pak Akmal, Pak Mumu, Pak Rahmad, dan Ibu Nur, atas dukungan dan bantuannya baik secara moril maupun secara administratif.
19. Spesial untuk para pesepeda, subjek penelitian saya, dari komunitas sepeda LMG, RCC, TnT, GKD, dan TbM. Kesediaan Bapak/Saudara sebagai subjek adalah anugerah bagi saya sehingga bisa menghasilkan tulisan ini dan menyelesaikan studi S3 saya. Salam sehat selalu.
20. Kepada seluruh pihak yang telah membantu dalam penyelesaian Pendidikan Doktor dan penerbitan disertasi ini, yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu, dengan ketulusan hati saya sampaikan penghargaan yang setinggi-tingginya. Semoga Tuhan Yang Maha Esa membalas kebaikan Bapak/Ibu/Saudara dengan pahala yang berlipat ganda.

Saya menyadari bahwa disertasi ini tidak luput dari kekurangan dan keterbatasan, karena itu kritikan dan saran membangun sangat diharapkan

dari berbagai pihak untuk penyempurnaan disertasi ini. Akhir kata, semoga dengan terbitnya disertasi ini dapat bermanfaat untuk kepentingan ilmu pengetahuan, terutama di bidang Fisiologi Olahraga dan bagi masyarakat, khususnya bagi para pesepeda.

Wassalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh.

Om Shanti, Shanti, Shanti, Om...

Makassar, Maret 2022

Ida Ayu Eka Widiastuti

ABSTRAK

IDA AYU EKA WIDIASTUTI. *Analisis Kadar Malondialdehyde (MDA), Superoxide Dismutase (SOD) dan Transforming Growth Factor Beta-1 (TGF- β 1) pada Pesepeda di Komunitas Sepeda Kota Mataram Nusa Tenggara Barat (dibimbing oleh Ilhamjaya Patellongi, Irfan Idris, dan Aryadi Arsyad).*

Penelitian ini bertujuan menganalisis hubungan antara jarak tempuh bersepeda dengan kadar MDA, SOD, dan TGF- β 1 pesepeda. Bersepeda merupakan aktivitas fisik yang digemari. Aktivitas fisik yang lama dan terus menerus menimbulkan adaptasi berupa peningkatan kapasitas enzim antioksidan yang menurunkan pembentukan ROS sehingga dikatakan mampu mencegah pengaktifan TGF- β 1.

Penelitian ini melibatkan 34 pesepeda dari 5 komunitas sepeda di Kota Mataram. Kadar SOD diperoleh dengan metode kolorimetrik, sedangkan MDA dan TGF- β 1 dinilai dari hasil pemeriksaan serum dengan metode ELISA. Respons aktivitas fisik terhadap MDA dan TGF- β 1 diperoleh setelah subjek melakukan latihan *treadmill* dengan Protokol Bruce, bersamaan dengan pencatatan nilai VO_{2maks} .

Hasil penelitian menunjukkan bahwa jarak tempuh tidak berkorelasi signifikan dengan kadar MDA, SOD, dan TGF- β 1 serta perubahan kadar MDA dan TGF- β 1 pasca latihan *treadmill*, kecuali korelasi jarak tempuh dengan perubahan kadar TGF- β 1 pada pesepeda berusia <40 tahun ($r=-0.569$; $p=0.017$). Di samping itu jarak tempuh memiliki korelasi yang signifikan dengan VO_{2maks} ($r=0.471$; $p=0.005$). Peningkatan jarak tempuh tidak menunjukkan korelasi yang bermakna dengan proses adaptasi karena latihan fisik berdasarkan indikator stres oksidatif dan pertahanan antioksidan internal. Peningkatan jarak tempuh dengan bersepeda secara rutin meningkatkan VO_{2maks} .

Kata kunci: bersepeda, jarak tempuh, VO_{2maks} , MDA, SOD, TGF- β 1, adaptasi, respons



ABSTRACT

IDA AYU EKA WIDIASTUTI. *The Analysis of Malondialdehyde (MDA), Superoxide Dismutase (SOD) and Transforming Growth Factor Beta-1 (TGF-β1) Contents on Cyclists in Cycling Community of Mataram City, West Nusa Tenggara* (supervised by Ilhamjaya Patellongi, Irfan Idris and Aryadi Arsyad).

The research aims at elaborating the relationship between the mileage and the cyclists' MDA, SOD, and TGF-β1 contents.

The research involved 34 cyclists from 5 cycling communities in Mataram City. SOD content was obtained using the colorimetric method, MDA and TGF-β1 were assessed from the serum examination results using the ELISA method. The physical activity responses on MDA and TGF-β1 were obtained after the subjects performed the treadmill exercises with Bruce Protocol along with VO_{2max} score recording.

The research result indicates that the mileage does not correlate significantly with MDA, SOD, TGF-β1 contents as well as MDA and TGF-β1 content changes after the treadmill exercises, except the correlation between the mileage and TGF-β1 content change on the cyclists of ≤ 40 years old ($r=0.569$; $p=0.017$). Moreover, the mileage has the significant correlation with VO_{2max} ($r=0.471$; $p=0.005$). The mileage increase does not indicate the significant correlation with the adaptation process because the physical exercises are based on the oxidative stress indicator and internal antioxidant resistance. The mileage by cycling regularly increases VO_{2max} .

Key words: Cycling, mileage, VO_{2max} , MDA<SOD, TGF-β1, adaptation, response



DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL	
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI	iii
PRAKATA	iv
ABSTRAK	ix
<i>ABSTRACT</i>	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xviii
DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN	xix
BAB I. PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang Masalah	1
1.2. Rumusan Masalah	8
1.3. Tujuan Penelitian	9
1.3.1. Tujuan Umum	9
1.3.2. Tujuan Khusus	9
1.4. Manfaat Penelitian	10
1.4.1. Manfaat pada aspek pengembangan ilmu	10
1.4.2. Manfaat pada aspek aplikasi dalam Keolahragaan	11
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	12
2.1. Latihan Fisik	12
2.1.1 Definisi	12
2.1.2 Manfaat	12
2.1.3 Dosis Latihan Fisik	12
2.2. Metabolisme Energi selama Latihan Fisik	16
2.2.1 Metabolisme Anaerobik	16

2.2.2 Glikolisis Anaerobik	17
2.2.3 Oksidasi Aerobik	18
2.3 Adaptasi yang Diinduksi Latihan Fisik Teratur	20
2.4 Ambilan Oksigen Maksimal ($VO_{2maks.}$)	21
2.4.1 Definisi	21
2.4.2 Faktor-faktor Fisiologis yang Membatasi $VO_{2maks.}$	22
2.4.3 Faktor-faktor yang Memengaruhi Nilai $VO_{2maks.}$	24
2.4.4 Pengukuran $VO_{2maks.}$	25
2.5 Stres Oksidatif	28
2.5.1 Definisi	28
2.5.2 <i>Reactive Oxygen Species</i> (ROS)	28
2.5.3 Peran <i>Reactive Oxygen Species</i> (ROS)	29
2.5.4 Sumber <i>Reactive Oxygen Species</i> (ROS)	30
2.5.5 Pembentukan Radikal Bebas	31
2.5.5.1 Pembentukan radikal bebas superoksida oleh mitokondria	33
2.5.5.2 Pembentukan radikal bebas superoksida oleh <i>xanthine oxidase</i>	34
2.5.5.3 Pembentukan radikal bebas superoksida oleh netrofil dan fagosit lainnya	35
2.6 <i>Malondialdehyde</i> (MDA)	36
2.7 <i>Superoxide Dismutase</i> (SOD)	37
2.8 Antioksidan	38
2.9 Latihan Fisik dan Stres Oksidatif	42
2.10 Adaptasi terhadap Stres Oksidatif yang Diinduksi Latihan	44
2.11 <i>Transforming Growth Factor Beta 1</i> (TGF- β 1)	46
2.11.1 Definisi	46
2.10.2 Sintesis dan Aktivasi TGF- β	46
2.10.3 Fungsi	48
2.12 Latihan Fisik dan TGF- β 1	48
2.13 Kerangka Teori	52

BAB III. KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN	53
3.1 Kerangka Konsep	53
3.2 Hipotesis Penelitian	54
BAB IV. METODE PENELITIAN	55
4.1 Desain Penelitian	55
4.2 Populasi	55
4.2.1 Populasi Target	55
4.2.2 Populasi Terjangkau	55
4.3 Tempat dan Waktu Penelitian	55
4.4 Sampel Penelitian	56
4.4.1 Teknik sampling	56
4.4.2 Besar sampel	56
4.4.3 Kriteria sampel	57
4.4.3.1 Kriteria inklusi Subjek Penelitian	57
4.4.3.2 Kriteria eksklusi Subjek Penelitian	57
4.5 Variabel Penelitian	57
4.5.1 Variabel Independen	57
4.5.2 Variabel Dependen	57
4.6 Definisi Operasional Variabel	58
4.7 Cara kerja	59
4.7.1 Pemilihan Subjek Penelitian	59
4.7.2 Pengumpulan Data Penelitian	60
4.7.2.1 Pengukuran Antropometrik	60
4.7.2.2 Pengukuran VO _{2maks}	60
4.7.2.3 Pengambilan dan Persiapan Sampel Darah	61
4.7.2.4 Pemeriksaan Kadar SOD	62
4.7.2.5 Pemeriksaan Kadar MDA	64
4.7.2.6 Pemeriksaan Kadar TGF-β1	65
4.8 Etika Penelitian	69
4.7 Alur Penelitian	70
4.8 Metode Analisis Data	71

BAB V HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	72
5.1 Hasil Penelitian	72
5.1.1 Karakteristik Subjek	72
5.1.2 Gambaran Nilai VO _{2maks.} Subjek Penelitian	74
5.1.2.1 Distribusi kategori VO _{2maks.} berdasarkan kelompok usia	74
5.1.2.2 Korelasi jarak tempuh bersepeda dan VO _{2maks.}	75
5.1.2.3 Korelasi jarak tempuh bersepeda dan kadar SOD	77
5.1.2.4 Korelasi jarak tempuh bersepeda dan kadar MDA	79
5.1.2.5 Korelasi jarak tempuh bersepeda dan kadar TGF-β1	81
5.1.2.6 Korelasi kecepatan bersepeda dan VO _{2maks.}	83
5.1.2.7 Korelasi kecepatan bersepeda dan Kadar SOD	86
5.1.2.8 Korelasi kecepatan bersepeda dan Kadar MDA	87
5.1.2.9 Korelasi kecepatan bersepeda dan Kadar TGF-β1	89
5.2 Pembahasan	91
5.2.1 Karakteristik Subjek Penelitian	93
5.2.2 Hasil Pengukuran Variabel yang Diteliti	96
5.2.2.1 Nilai konsumsi oksigen maksimal (VO _{2maks.})	97
5.2.2.2 Kadar enzim <i>superoxide dismutase</i> (SOD)	104
5.2.2.3 Kadar <i>Malondialdehyde</i> (MDA)	106
5.2.2.4 Kadar <i>Transforming Growth Factor Beta 1</i> (TGF-β1)	110
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	117
6.1 Kesimpulan	117
6.2 Saran	118
DAFTAR PUSTAKA	119
LAMPIRAN-LAMPIRAN	132

DAFTAR TABEL

Nomor	Halaman
1. Perbandingan Peresepan Latihan Fisik untuk Kesehatan dan Performa Olahraga Aerobik	13
2. Karakteristik Subjek	72
3. Data Deskriptif Subjek Penelitian Berdasarkan Kelompok Usia	73
4. Distribusi Kategori $VO_{2maks.}$ Berdasarkan Kelompok Usia	74
5. Korelasi antara Jarak Tempuh dengan $VO_{2maks.}$ Berdasarkan Kelompok Usia	75
6. Korelasi Jarak Tempuh dan Kadar SOD Berdasarkan Kelompok Usia	77
7. Korelasi Jarak Tempuh dengan Kadar MDA Berdasarkan Kelompok Usia	79
8. Korelasi Jarak Tempuh dan Kadar TGF- β 1 Berdasarkan Kelompok Usia	81
9. Korelasi Kecepatan Bersepeda dan $VO_{2maks.}$ Berdasarkan Kelompok Usia	84
10. Korelasi Kecepatan Bersepeda dan Kadar SOD Berdasarkan Kelompok Usia	86
11. Korelasi Kecepatan Bersepeda dan Kadar MDA Berdasarkan Kelompok Usia	88
12. Korelasi Kecepatan Bersepeda dan Kadar TGF- β 1 Berdasarkan Kelompok Usia	89

DAFTAR GAMBAR

Nomor	Halaman
1. Metabolisme Anaerobik Alaktat	17
2. Metabolisme Anaerobik Laktat	18
3. Metabolisme Aerobik	19
4. Jalur Produksi dan Pemindahan ROS	29
5. Jalur Produksi Radikal Bebas	33
6. Pembentukan Superoksida oleh <i>Xanthine Oxidase</i>	35
7. Kerja Antioksidan terhadap ROS	39
8. Pertahanan Antioksidan Lini Pertama	41
9. Sintesis dan Aktivasi TGF- β	47
10. Hubungan antara ROS dengan TGF- β 1	51
11. Grafik Korelasi Jarak Tempuh dan $VO_{2maks.}$ pada Kelompok Pesepeda Usia <40 Tahun	76
12. Grafik Korelasi Jarak Tempuh dan $VO_{2maks.}$ pada Kelompok Pesepeda Usia 40-50 Tahun	76
13. Grafik Korelasi Jarak Tempuh dan $VO_{2maks.}$ pada Kelompok Pesepeda Usia 40-50 Tahun	76
14. Grafik Korelasi Jarak Tempuh dan Kadar SOD pada Kelompok Pesepeda Usia <40 Tahun	78
15. Grafik Korelasi Jarak Tempuh dan Kadar SOD pada Kelompok Pesepeda Usia 40-50 Tahun	78
16. Grafik Korelasi Jarak Tempuh dan Kadar SOD pada Kelompok Pesepeda Usia >50 Tahun	78
17. Grafik Korelasi Jarak Tempuh dan Kadar MDA pada Kelompok Pesepeda Usia <40 Tahun	80
18. Grafik Korelasi Jarak Tempuh dan Kadar MDA pada Kelompok Pesepeda Usia 40-50 Tahun	80
19. Grafik Korelasi Jarak Tempuh dan Kadar MDA pada	

Kelompok Pesepeda Usia >50 Tahun	80
20. Grafik Korelasi Jarak Tempuh dan Kadar TGF- β 1 pada Kelompok Pesepeda Usia <40 Tahun	82
21. Grafik Korelasi Jarak Tempuh dan Kadar TGF- β 1 pada Kelompok Pesepeda Usia 40-50 Tahun	82
22. Grafik Korelasi Jarak Tempuh dan Kadar TGF- β 1 pada Kelompok Pesepeda Usia >50 Tahun	83
23. Grafik Korelasi Kecepatan Bersepeda dan $VO_{2maks.}$ pada Kelompok Pesepeda Usia <40 Tahun	84
24. Grafik Korelasi Kecepatan Bersepeda dan $VO_{2maks.}$ pada Kelompok Pesepeda Usia 40-50 Tahun	85
25. Grafik Korelasi Kecepatan Bersepeda dan $VO_{2maks.}$ pada Kelompok Pesepeda Usia >50 Tahun	85
26. Grafik Korelasi Kecepatan Bersepeda dan Kadar SOD pada Kelompok Pesepeda Usia <40 Tahun	86
27. Grafik Korelasi Kecepatan Bersepeda dan Kadar SOD pada Kelompok Pesepeda Usia 40-50 Tahun	87
28. Grafik Korelasi Kecepatan Bersepeda dan Kadar SOD pada Kelompok Pesepeda Usia >50 Tahun	87
29. Grafik Korelasi Kecepatan Bersepeda dan Kadar MDA pada Kelompok Pesepeda Usia <40 Tahun	88
30. Grafik Korelasi Kecepatan Bersepeda dan Kadar MDA pada Kelompok Pesepeda Usia 40-50 Tahun	88
31. Grafik Korelasi Kecepatan Bersepeda dan Kadar MDA pada Kelompok Pesepeda Usia >50 Tahun	89
32. Grafik Korelasi Kecepatan Bersepeda dan Kadar TGF- β 1 pada Kelompok Pesepeda Usia <40 Tahun	90
33. Grafik Korelasi Kecepatan Bersepeda dan Kadar TGF- β 1 pada Kelompok Pesepeda Usia 40-50 Tahun	90
34. Grafik Korelasi Kecepatan Bersepeda dan Kadar TGF- β 1 pada Kelompok Pesepeda Usia >50 Tahun	90

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor	Halaman
1. Surat Rekomendasi Persetujuan Etik dari Komisi Etik Penelitian	130
2. Penjelasan Sebelum Penelitian	131
3. Formulir Persetujuan sebagai Subjek Penelitian	133
4. Formulir Data Subjek Penelitian	134
5. Hasil Analisis Statistik	136

DAFTAR LAMBANG DAN SINGKATAN

SOD	<i>Superoxide dismutase</i>
MDA	<i>Malondyaldehyde</i>
TGF- β 1	<i>Transforming Growth Factor-beta 1</i>
VO _{2maks.}	volume maksimal O ₂ yang diproses oleh tubuh manusia pada saat melakukan kegiatan yang intensif
O ₂	Oksigen
ROS	<i>Reactive Oxygen Species</i>
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i>
ATP	<i>Adenosin Triphosphate</i>
CAT	<i>Catalase</i>
GPx	<i>Glutathione Peroxidase</i>
NADPH	Nikotinamid Adenin Dinukleotida Fosfat
FITT	<i>Frequency, Intensity, Time, Type</i>
ATP-CP	<i>Adenosin Triphosphate-Creatinephosphate</i>
GAS	<i>General Adaptation Syndrome</i>
NF- κ B	<i>Nuclear Factor-kappa B</i>
AP-1	<i>Aktivator Protein-1</i>
MAPKs	<i>Mitogen Activated Protein Kinases</i>
H ₂ O ₂	Hidrogen peroksida
HOCl	Asam hipoklorus
MPO	Mieloperoksidase
ETC	<i>Electron Transport Chain</i>
O ₂ ^{•-}	Ion superoksida
·OH	Hidroksil
XD	<i>Xanthine dehydrogenase</i>
XO	<i>Xanthine oxidase</i>
NAD ⁺	Nikotinamida Adenin dinukleotida
CuZn-SOD	Copper/Zinc-Superoxide Dismutase
Mn-SOD	Mangan-Superoxide Dismutase

EC-SOD	<i>Extracellular-Superoxide Dismutase</i>
TAC	<i>Total Antioxidant Capacity</i>
TBARS	<i>Thiobarbituric Acid Reactive Substances</i>
kDa	Kilo Dalton
LAP	<i>Latency-Associated Protein</i>
LTBP	<i>Latent-TGF-β-Binding Protein</i>
TGF- β RI	TGF- β tipe I
TGF- β RII	TGF- β tipe II
Nox	<i>NADPH oxidase</i>
Duox	<i>Dual oxidase</i>
RNS	<i>Reactive Nitrogen Species</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Bersepeda merupakan salah satu aktivitas fisik yang saat ini tengah digemari. Bersepeda termasuk ke dalam jenis olahraga rekreasi, yaitu olahraga yang tujuan untuk memperoleh kesehatan, kebugaran jasmani, dan kegembiraan, membangun hubungan sosial, dan/atau melestarikan dan meningkatkan kekayaan budaya daerah dan nasional (Undang-Undang Keolahragaan Nasional, 2005).

Olahraga rekreasi mengurangi mortalitas akibat penyakit kardiovaskular melalui perubahan tekanan darah dan kontrol autonomik sirkulasi (Iwasaki, Zhang, Zuckerman, *and* Levine, 2003). Sebuah penelitian kohort yang dilakukan di Kopenhagen Denmark dengan melibatkan 13.375 responden perempuan dan 17.265 laki-laki serta diikuti selama 14,5 tahun menyimpulkan bahwa dengan bersepeda ke tempat kerja mengurangi semua penyebab kematian hingga 28% (Andersen, Schnohr, Schroll, *and* Hein, 2000). Penelitian lainnya di Kopenhagen Denmark menemukan bahwa intensitas relatif lebih penting dibandingkan dengan durasi bersepeda dalam hubungannya dengan semua penyebab kematian akibat penyakit jantung koroner (Schnohr, Marott, Jensen, *and* Jensen, 2011). Sebuah penelitian di Inggris menunjukkan bahwa bersepeda selama setidaknya 60 menit per minggu dikaitkan dengan risiko penurunan 9% dari semua penyebab kematian, namun dengan menggunakan pengukuran bersepeda yang tepat (Sahlqvist *et al.*, 2013). Diperlukan lebih banyak penelitian untuk mengeksplorasi berapa dosis minimum bersepeda yang diperlukan. Hingga saat ini belum ada kesepakatan tentang 'dosis' bersepeda (Bonham *and* Johnson, 2015) Ditinjau dari segi psikososial, bersepeda memberikan rasa senang dan gembira (Whitaker, 2005; Daley, Rissel, *and* Lloyd, 2007; Zander, Passmore, Mason, *and* Rissel, 2013 dalam

Bonham *and* Johnson, 2015), dan ini berkontribusi pada kesejahteraan para pesepeda serta memberikan motivasi untuk melanjutkan kegiatan bersepeda. Besarnya manfaat yang diperoleh melalui olahraga bersepeda, menyebabkan banyak bermunculan komunitas sepeda, terutama di kota-kota besar, termasuk di Kota Mataram Nusa Tenggara Barat.

Kurangnya waktu merupakan salah satu penyebab tersering seseorang terkendala untuk melakukan latihan fisik di negara-negara berkembang (Reichert, *et al.*, 2007). Latihan interval dengan intensitas tinggi, menjadi fokus, tidak hanya sebagai metode pelatihan yang efisien untuk atlet tetapi juga sebagai metode latihan yang tepat untuk kesehatan masyarakat (Kessler, Sesson, *and* Short., 2012).

Ambilan oksigen maksimal ($VO_{2maks.}$) meningkat dengan latihan. Nilai $VO_{2maks.}$ menentukan kemampuan sistem kardiovaskuler dalam menghantarkan oksigen. Mekanisme utama terjadinya peningkatan $VO_{2maks.}$ pada latihan adalah akibat peningkatan aliran darah dan penghantaran oksigen (Bassett *and* Howley, 2000). Perbaikan $VO_{2maks.}$ ditentukan oleh intensitas latihan (Kemi *et al.*, 2005). Pengaruh latihan intensitas tinggi (HIIT) reguler, pada 85 – 90% $VO_{2maks.}$ kurang lebih dua kali lipat jika dibandingkan dengan latihan dengan intensitas sedang, 65 – 70% $VO_{2maks.}$ (Wisloff, Ellingson, *and* Kemi, 2009). Pada HIAT (*high intensity aerobic training*) perbaikan nilai persentase $VO_{2maks.}$ lebih besar dibandingkan CAT (*continuous aerobic training*) (Matsuo, 2013). Secara substansial persentase peningkatan $VO_{2maks.}$ yang diperoleh dari latihan interval lebih besar dibandingkan *continuous exercise*, yaitu masing-masing 46% dibanding 14% (Wisloff *et al.*, 2007).

Kapasitas fungsional sistem kardiovaskular, yang dinilai dengan konsumsi oksigen maksimal ($VO_{2maks.}$), menurun seiring bertambahnya usia. $VO_{2maks.}$ menurun secara bertahap dengan tingkat penurunan sekitar 10% per dekade setelah usia 25 tahun, dan diperkirakan menjadi 15% antara usia 50 dan 75 tahun (Hawkins *and* Wiswell, 2003). Studi melaporkan bahwa latihan fisik atau olahraga mampu mengurangi

penurunan kapasitas fungsional akibat penuaan. Penelitian yang dilakukan oleh Rogers *et al.*, (1990), menyimpulkan bahwa penurunan nilai $VO_{2maks.}$ seiring dengan bertambahnya usia, lebih besar pada individu sedenter dibandingkan terlatih. Pada sedenter kecepatan penurunan $VO_{2maks.}$ adalah $0,44 \pm 0,13$ ml/kg/menit/tahun, yang ekuivalen dengan penurunan sebesar 12% per dekade sedangkan pada mantan atlet *endurance* kecepatan penurunan yang terjadi sebesar $0,32 \pm 0,09$ ml/kg/menit/tahun, setara dengan penurunan sebanyak 5,5% per dekade. Buskirk *and* Hudgson, (1987) menyimpulkan hal serupa bahwa $VO_{2maks.}$ pada individu yang aktif menurun secara perlahan selama mereka mempertahankan program olahraga teratur, sementara individu yang tidak aktif $VO_{2maks.}$ menurun dengan cepat selama usia 20-an dan 30-an, diikuti oleh tingkat penurunan yang lebih lambat seiring bertambahnya usia. Performa daya tahan puncak dipertahankan hingga usia 35 tahun, diikuti dengan penurunan sedang hingga usia 50-60 tahun, dengan penurunan yang semakin tajam setelahnya (Tanaka *and* Seals, 2008).

Asupan oksigen maksimal telah lama diteliti dalam hubungannya dengan kecepatan. Pada tahun 1923, Hill dan Lupton menunjukkan bahwa laju asupan oksigen karena latihan meningkat seiring dengan peningkatan kecepatan, mencapai maksimum untuk kecepatan di atas sekitar 256 ml/menit. Pada kecepatan ini, tidak ada peningkatan lebih lanjut asupan O_2 ; jantung, paru-paru, sirkulasi, dan difusi oksigen ke serat-serat otot yang aktif telah mencapai aktivitas maksimumnya. Pada kecepatan yang lebih tinggi, kebutuhan tubuh akan oksigen jauh lebih tinggi tetapi tidak dapat dipenuhi, dengan demikian hutang oksigen terus meningkat (Billat *and* Koralsztein, 1996). Pugh (1974), dari hasil penelitiannya menunjukkan hubungan kurva linier antara kecepatan bersepeda dan nilai $VO_{2maks.}$, yaitu meningkat dari 0,88 L/menit pada kecepatan 12,5 km/jam menjadi 5,12 L/menit pada kecepatan 41 km/jam, pada subjek dengan rata-rata berat badan 72,9 kg.

Pada saat melakukan latihan fisik terjadi stres fisiologik, namun seperti halnya semua bentuk stres fisiologis, akan ada reaksi homeostasis. Adanya reaksi homeostasis menyebabkan perubahan fisiologis dan metabolisme sementara yang terjadi selama olahraga akan kembali ke kondisi istirahat sebelum latihan selama periode pemulihan ketika sesi latihan selesai. Latihan olahraga yang dilakukan berulang akan menginduksi terjadinya adaptasi yang dikenal dengan istilah adaptasi latihan (*training adaptations*) (Boveris, 2018). Adaptasi latihan menyebabkan perubahan metabolisme (Coyle, 2000), perubahan pola rekrutmen neuromuskuler selama latihan, dan remodeling jaringan (Valkeinen and Ha, 2003). Tipe spesifik perubahan yang terjadi setelah latihan tergantung dari tipe stimulus, yang meliputi: model, intensitas, dan volume latihan (Boveris, 2018)

Latihan akan meningkatkan fungsi semua organ serta biogenesis mitokondria dan pertahanan antioksidan, dan pada saat yang sama pula akan mengurangi kerusakan oksidatif. Latihan dapat membawa efek sistemik dengan cara menginduksi densitas dan fungsi mitokondria (Boveris and Navarro, 2008). Peningkatan jumlah dan fungsi mitokondria hanya bisa terjadi jika latihan dilakukan secara teratur (Radak and Taylor, 2018).

Peningkatan kecepatan metabolisme akibat latihan akan meningkatkan konsumsi oksigen pada otot-otot yang aktif dan otot jantung, serta jaringan lainnya (Ji, 1999). Beberapa penelitian telah menyimpulkan bahwa latihan berat akan menyebabkan ketidakseimbangan antara ROS (*reactive oxygen species*) dan antioksidan, yang menyebabkan stres oksidatif bagi tubuh (Jenkins, 1988; Sjodin, Westing, and Apple, 1990; Ji, 1995; Sen, 2018). Pada *strenuous exercise*, kecepatan metabolisme pada otot skeletal meningkat hingga 100 kali dari nilai istirahatnya, yang ditandai dengan peningkatan konsumsi oksigen dan produksi anion superoksida dalam mitokondria (Davies, *et al.*, 1982; Jenkins, 1988).

Stres oksidatif didefinisikan sebagai suatu keadaan oksidasi melebihi sistem antioksidan dalam tubuh akibat hilangnya keseimbangan di antara

keduanya. Lipid merupakan biomolekul yang paling banyak terlibat sebagai target biologik stres oksidatif. Oksidasi lipid menyebabkan peningkatan *malondialdehyde* (MDA). *Malondialdehyde* merupakan produk dari peroksidasi asam lemak tak jenuh ganda (*polyunsaturated fatty acid*), yang merupakan penyusun membran sel. MDA merupakan molekul yang sangat toksik dan perlu diwaspadai lebih dari sekedar sebagai penanda adanya peroksidasi lipid (Del Rio, Stewart, and Pallegriani, 2005). Stres oksidatif tidak hanya menyebabkan material berbahaya seperti peroksidasi lipid dan kerusakan pada DNA. Di sisi lain stres oksidatif juga menyebabkan terjadinya fenomena adaptasi fisiologik dan regulasi transduksi sinyal intraseluler (Yoshikawa and Naito, 2002).

Reactive oxygen species (ROS), dapat diklasifikasikan menjadi 2, yaitu radikal bebas dan nonradikal. Molekul yang mengandung satu atau lebih elektron tidak berpasangan sehingga menyebabkan reaktivitas pada molekul disebut radikal bebas, sedangkan bentuk nonradikal terjadi ketika dua radikal bebas berbagi elektron tidak berpasangan. ROS utama yang secara fisiologis berpengaruh signifikan adalah: radikal superoksida, radikal hidroksil, dan hidrogen peroksida (Birben, *et al.*, 2012).

Konsentrasi ROS intraseluler tergantung pada produksi dan penghilangan oleh sistem antioksidan. Sel mengandung sejumlah besar antioksidan untuk mencegah atau memperbaiki kerusakan yang disebabkan oleh ROS, dan untuk mengatur jalur pensinyalan redoks-sensitif. Tiga dari enzim antioksidan utama yang terkandung dalam sel mamalia yang diperlukan untuk kehidupan di semua sel yang membutuhkan oksigen dalam metabolismenya adalah: *superoxide dismutase* (SOD), katalase dan substrat peroksidase spesifik, *glutathione peroxidase* (GPx). *Superoxide dismutase* (SOD) mengubah superoksida radikal menjadi hidrogen peroksida dan molekul oksigen (O_2), katalase mengubah hidrogen peroksida menjadi oksigen dan air, sedangkan peroksidase mengubah hidrogen peroksida menjadi air. Hasil akhirnya adalah bahwa dua spesies yang berpotensi berbahaya, yaitu superoksida dan hidrogen peroksida,

dikonversi menjadi air (Weydert *and* Cullen, 2009). SOD adalah garis pertahanan pertama melawan radikal bebas oksigen (Wang, *et al.*, 2018).

Selama melakukan latihan fisik atau olahraga berat, maka konsumsi oksigen di semua tubuh meningkat tajam. Latihan fisik berkorelasi dengan peningkatan kebutuhan ATP dan peningkatan metabolisme aerobik dan/atau anaerobik, yang menyebabkan peningkatan pembentukan ROS (Radak, Chung, *and* Goto, 2007). Konsumsi oksigen selama latihan maksimal meningkat 20 kali lipat sedangkan ambilan oksigen pada serabut otot diperkirakan meningkat 100 kali lipat. Produksi ROS meningkat secara proporsional (Ji, 1999). Walaupun produksi ROS dapat menyebabkan kerusakan oksidatif, tetapi dalam waktu yang bersamaan juga menstimulasi pertahanan antioksidan dan perbaikan terhadap kerusakan oksidatif yang terjadi (Radak *and* Taylor, 2018). Latihan *single bout*, terutama latihan daya tahan menyebabkan peningkatan aktivitas proteasom. Induksi proteasom ini merupakan pemicu terjadinya respons adaptif (Stefanetti, *et al.*, 2015).

Namun demikian, data epidemiologi membuktikan bahwa latihan fisik yang dilakukan secara teratur menurunkan insidensi penyakit-penyakit yang berhubungan dengan produksi ROS, seperti penyakit jantung, diabetes melitus tipe 2, artritis rheumatoid, Alzheimer, Parkinson, dan beberapa jenis kanker (Radak, Chung, *and* Goto, 2007). Hal ini disebabkan karena terjadinya adaptasi yang diinduksi oleh latihan fisik. Proses adaptasi ini terutama disebabkan oleh peningkatan aktivitas antioksidan dan enzim-enzim yang berperan, terutama *superoxide dismutase* (SOD), *catalase* (CAT), dan *glutathione peroxidase* (GPX) (Radak, Chung, *and* Goto, 2007; Plowman *and* Smith, 2008).

Di sisi lain latihan fisik yang berat akan menginduksi kerusakan serabut-serabut otot dan respons inflamasi nonspesifik, yang manifestasinya berupa peningkatan konsentrasi sitokin proinflamasi dalam sirkulasi, seperti IL-1, TNF- α , dan IL-6 (Moldoveanu, Shepard, *and* Shek, 2000). Sel-sel yang teraktivasi akibat respon inflamasi, seperti: makrofag, trombosit, sel endotel, dan sel jaringan ikat dapat berfungsi sebagai sumber

mediator inflamasi lainnya dan faktor pertumbuhan, salah satunya adalah *Transforming Growth Factor- β* (TGF- β) (Blobe, Schiemann, and Lodish, 2000).

Transforming growth factor beta (TGF- β), merupakan polipeptida dimerik multifungsional dengan berat 25-kDa, yang memiliki 3 isoform yang berbeda pada mamalia, yaitu TGF- β 1, TGF- β 2, dan TGF- β 3 (Gleizes, *et al.*, 1997). Sebagai respon terhadap latihan dengan berlari di atas *treadmill*, konsentrasi TGF- β 1 dalam plasma meningkat, dari 992 pg/ml menjadi 1301 pg/ml (Heinemeyer, Langberg, and Kjaer, 2003).

TGF- β 1 merupakan salah satu dari 3 isoform TGF- β , yang berperan dalam proliferasi sel, fungsi imun, dan produksi matriks ekstraseluler (*Extracellular Cell Matrix/ECM*). Kadar TGF- β 1 dalam sirkulasi memberikan kegunaan potensial sebagai penanda prognostik terhadap penyakit-penyakit tertentu (Lin *et al.*, 2009).

Berbagai penelitian yang dilakukan menunjukkan bahwa TGF- β 1 dapat meningkatkan produksi ROS mitokondria pada berbagai tipe sel (Liu and Desai, 2015). TGF- β 1 meningkatkan produksi ROS dengan menginduksi NADPH oksidase dan menekan aktivitas enzim antioksidan, yang menyebabkan ketidakseimbangan redoks. Di sisi lain ketidakseimbangan redoks akibat peningkatan ROS dan/atau penurunan antioksidan akan mengaktifasi TGF- β 1 dalam bentuk laten dan menginduksi ekspresi gen TGF- β 1, yang menyebabkan peningkatan aktivitas TGF- β 1 (Liu and Desai, 2015).

Di Kota Mataram Nusa Tenggara Barat terdapat cukup banyak komunitas/perkumpulan para pesepeda rekreasi. Berdasarkan hasil wawancara yang dilakukan para pesepeda anggota komunitas sepeda rekreasi tersebut diperoleh informasi bahwa tujuan kegiatan bersepeda yang dilakukan oleh masing-masing komunitas tidaklah seragam. Namun demikian tujuan utamanya tetap sama, yaitu untuk mempertahankan kebugaran jasmani dan membina hubungan sosial, yang sejalan dengan tujuan dari olahraga rekreasi. Parameter latihan ketika mereka melakukan

aktivitas bersepeda, tercatat pada alat *speedometer* yang sebelumnya telah terhubung dengan aplikasi khusus yang diunduh pada telepon pintar mereka, yaitu *Strava*. Dengan menggunakan aplikasi ini, maka beberapa parameter akan tercatat secara otomatis, antara lain: waktu latihan, jarak tempuh, kecepatan, denyut nadi, serta ketinggian.

Para pesepeda yang tergabung dalam komunitas rata-rata sudah bergabung lebih dari 1 tahun. Rata-rata mereka melakukan aktivitas bersepeda 3-4 kali seminggu, dengan jarak tempuh kurang lebih 20-40 kilometer, bahkan di waktu tertentu mereka dapat menempuh jarak yang lebih jauh. Penelitian yang dilakukan pada 50 pesepeda elit di India yang rata-rata bersepeda dengan jarak tempuh 90 km/minggu, menunjukkan aktivitas enzim SOD yang lebih tinggi jika dibandingkan dengan kelompok kontrol (Lekhi, Gupta, and Singh, 2007). Belum banyak penelitian terkait hubungan jarak tempuh dan kecepatan bersepeda dengan aktivitas enzim superoksida dismutase, kadar malondialdehid, dan kadar *transforming growth factor beta 1* (TGF- β 1), demikian pula tentang aktivitas bersepeda dalam meningkatkan nilai $VO_{2maks.}$, lebih khusus lagi jika dikaitkan dengan faktor usia.

1.2 Rumusan Masalah

Bertitik tolak dari latar belakang masalah di atas, dapat dibuat rumusan masalah penelitian sebagai berikut:

1. Apakah ada korelasi antara jarak tempuh bersepeda dengan nilai $VO_{2maks.}$ pada pesepeda di komunitas sepeda Kota Mataram Nusa Tenggara Barat?
2. Apakah ada korelasi antara jarak tempuh bersepeda dengan kadar *malondialdehyde* (MDA) serum pada pesepeda di komunitas sepeda Kota Mataram Nusa Tenggara Barat?
3. Apakah ada korelasi antara jarak tempuh bersepeda dengan kadar enzim *superoxide dismutase* (SOD) eritrosit pada pesepeda di komunitas sepeda Kota Mataram Nusa Tenggara Barat?

4. Apakah ada korelasi antara jarak tempuh bersepeda dengan kadar *transforming growth factor beta 1* (TGF- β 1) serum pada pesepeda di komunitas sepeda Kota Mataram Nusa Tenggara Barat?
5. Apakah ada korelasi antara kecepatan bersepeda dengan nilai $VO_{2maks.}$ pada pesepeda di komunitas sepeda Kota Mataram Nusa Tenggara Barat?
6. Apakah ada korelasi antara kecepatan bersepeda dengan kadar *malondialdehyde* (MDA) serum pada pesepeda di komunitas sepeda Kota Mataram Nusa Tenggara Barat?
7. Apakah ada korelasi antara kecepatan bersepeda dengan kadar enzim *superoxide dismutase* (SOD) eritrosit pada pesepeda di komunitas sepeda Kota Mataram Nusa Tenggara Barat?
8. Apakah ada korelasi antara kecepatan bersepeda dengan kadar *transforming growth factor beta 1* (TGF- β 1) serum pada pesepeda di komunitas sepeda Kota Mataram Nusa Tenggara Barat?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis korelasi antara jarak tempuh dan kecepatan bersepeda dengan kadar *malondialdehyde* (MDA), enzim *superoxide dismutase* (SOD) dan *transforming growth factor beta 1* (TGF- β 1) serta efek latihan fisik terhadap kadar *malondialdehyde* (MDA) dan *transforming growth factor beta 1* (TGF- β 1) pada pesepeda di komunitas sepeda Kota Mataram Nusa Tenggara Barat.

1.3.2 Tujuan Khusus

- 1 Mengetahui korelasi antara jarak tempuh bersepeda dengan nilai $VO_{2maks.}$ pada pesepeda di komunitas sepeda Kota Mataram Nusa Tenggara Barat.

- 2 Mengetahui korelasi antara jarak tempuh bersepeda dengan kadar *malondialdehyde* (MDA) serum pada pesepeda di komunitas sepeda Kota Mataram Nusa Tenggara Barat.
- 3 Mengetahui korelasi antara jarak tempuh bersepeda dengan kadar enzim *superoxide dismutase* (SOD) eritrosit pada pesepeda di komunitas sepeda Kota Mataram Nusa Tenggara Barat.
- 4 Mengetahui korelasi antara jarak tempuh bersepeda dengan kadar *transforming growth factor beta 1* (TGF- β 1) serum pada pesepeda di komunitas sepeda Kota Mataram Nusa Tenggara Barat.
- 5 Mengetahui korelasi antara kecepatan bersepeda dengan nilai $VO_{2maks.}$ pada pesepeda di komunitas sepeda Kota Mataram Nusa Tenggara Barat.
- 6 Mengetahui korelasi antara kecepatan bersepeda dengan kadar *malondialdehyde* (MDA) serum pada pesepeda di komunitas sepeda Kota Mataram Nusa Tenggara Barat.
- 7 Mengetahui korelasi antara kecepatan bersepeda dengan kadar enzim *superoxide dismutase* (SOD) eritrosit pada pesepeda di komunitas sepeda Kota Mataram Nusa Tenggara Barat.
- 8 Mengetahui korelasi antara kecepatan bersepeda dengan kadar *transforming growth factor beta 1* (TGF- β 1) serum pada pesepeda di komunitas sepeda Kota Mataram Nusa Tenggara Barat.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat sebagai berikut:

1.4.1 Manfaat pada Aspek Pengembangan Ilmu

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi tentang mekanisme aktivasi TGF- β 1 akibat latihan fisik yang dilakukan dengan dosis tertentu dan kaitannya dengan penanda stres oksidatif (MDA) serta aktivitas enzim superoksida dismutase (SOD). Hasil penelitian ini diharapkan dapat ditindaklanjuti dengan penelitian-penelitian sejenis,

terutama di bidang fisiologi keolahragaan sehingga dapat dilakukan pengembangan berbagai metode atau strategi latihan untuk mendapatkan manfaat maksimal atau dengan kata lain menghindari kemungkinan efek negatif dari melakukan latihan fisik yang tidak menerapkan prinsip FITT (*Frequency, Intensity, Time, dan Type*).

1.4.2 Manfaat dalam Aplikasi Kegiatan Keolahragaan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat membantu para pelatih, atlet, atau masyarakat luas, khususnya pesepeda rekreasi dalam menentukan jenis dan beban latihan fisik untuk mendapatkan kebugaran jasmani yang optimal, dengan memahami mekanisme adaptasi terhadap latihan fisik yang dilakukan secara rutin dan dengan teratur. Melalui mekanisme adaptasi fisiologis ini, maka dampak negatif dari stres oksidatif dengan *malondialdehyde* (MDA) sebagai penanda stres oksidatif dapat dihindari atau diminimalkan dengan melibatkan peran antioksidan enzimatik, seperti *superoxide dismutase* (SOD).

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Latihan Fisik

2.1.1 Definisi

Latihan fisik adalah aktivitas fisik yang terencana, terstruktur, berulang, dan bertujuan untuk meningkatkan atau memelihara satu atau lebih komponen kebugaran fisik. Dengan demikian latihan fisik merupakan bagian dari aktivitas fisik dan dapat merupakan seluruh atau sebagian dari setiap kategori aktivitas sehari-hari, kecuali tidur (Caspersen, Powell, and Christenson, 1985).

Aktivitas dan latihan fisik yang teratur dapat membantu untuk tetap sehat, bersemangat, dan mandiri saat menjadi lebih tua. Latihan fisik memainkan peran penting dalam mencegah berbagai penyakit (Elmagd, 2016).

2.1.2 Manfaat

Latihan fisik yang dilakukan secara teratur, sesuai dengan kebutuhan masing-masing individu dan dengan menerapkan prinsip dasar latihan, maka akan diperoleh berbagai manfaat bagi tubuh. Manfaat yang diperoleh berkaitan erat dengan tipe atau jenis latihan olahraga yang dilakukan, sebagai berikut:

1. Latihan kekuatan/ketahanan (*strength or resistance training*)
 - a. Meningkatkan sensitivitas insulin
 - b. Meningkatkan massa otot tanpa lemak
 - c. Mencegah penurunan fungsi tubuh terkait usia
 - d. Lebih aman untuk orang dengan risiko tinggi terhadap penyakit kardiovaskuler
 - e. Mengurangi tekanan darah

- f. Meningkatkan kepadatan mineral tulang
 - g. Menurunkan berat badan
2. Latihan Aerobik
 - a. Meningkatkan kontrol glikemik.
 - b. Memperbaiki suasana hati (*mood*)
 - c. Memperbaiki profil lipid/ risiko penyakit kardiovaskuler.
 - d. Aktivitas aerobik yang intens paling efektif untuk menurunkan berat badan.
 - e. Meningkatkan fungsi kognitif
 3. Latihan Keseimbangan
 - a. Mengurangi risiko terjatuh
 - b. Meningkatkan kekuatan dan stabilitas tubuh
 - c. Meningkatkan mobilitas dan penyembuhan pasca bedah ortopedi
 4. Semua jenis latihan fisik
 - a. Meningkatkan kontrol glikemik di samping penurunan berat badan
 - b. Mengurangi risiko diabetes, kanker, dan penyakit jantung
 - c. Mengurangi stres.

2.1.3 Dosis Latihan Fisik

Secara khusus, latihan fisik untuk meningkatkan performa olahraga berbeda dengan latihan fisik yang bertujuan untuk meningkatkan atau mempertahankan kesehatan. Latihan fisik yang bertujuan untuk meningkatkan performa olahraga, umumnya dengan menggunakan intensitas yang lebih tinggi, yang dilakukan tiap hari, bahkan 2 kali sehari. Prinsip FITT (*Frequency, Intensity, Time, Type*), merupakan akronim yang lazim digunakan dalam peresepan latihan fisik. Perbandingan peresepan latihan fisik untuk tujuan kesehatan dan meningkatkan performa dengan prinsip FITT tersaji dalam tabel 1 berikut ini:

Tabel 1. Perbandingan Peresepan Latihan Fisik untuk Kesehatan dan Performa Olahraga Aerobik

Faktor Latihan	Kesehatan	Performa Olahraga Aerobik
<i>Frequency</i>	Setiap hari	5-7 kali per minggu
<i>Intensity</i>	Sedang, 50%-70% dari denyut nadi maksimal	85%-95% dari denyut nadi maksimal
<i>Time (duration)</i>	≥ 30 menit	30 menit - 1 jam
<i>Type</i>	Melibatkan penggunaan ritmis kelompok otot besar	Aktivitas spesifik sesuai jenis olahraga

Sumber: Foss *and* Kateyian, 1998

Adapun penjelasan dari keempat prinsip tersebut di atas adalah sebagai berikut:

a. Frekuensi

Frekuensi mengacu pada seberapa sering seseorang terlibat dalam suatu kegiatan, biasanya jumlah hari per minggu. Secara khusus, frekuensi harus diprioritaskan ketika tujuan kesehatan terkait dengan pencegahan penyakit kronis (Oberg, 2007).

b. Intensitas

Intensitas adalah tingkat aktivitas selama melakukan aktivitas fisik. Individu dapat memonitor aktivitas yang dirasakan dengan menggunakan skala 10 poin subyektif dengan skala 1 setara dengan jumlah aktivitas yang sama dengan ketika duduk dan skala 10 adalah intensitas maksimum. Tingkat intensitas sedang digambarkan dalam skala 5-6, dan skala 7-8, merupakan tingkat intensitas kuat. Seseorang juga dapat menggunakan skala definitif dengan menghitung denyut jantung. Latihan fisik dengan intensitas sedang memiliki detak jantung yang ditargetkan sekitar 55% hingga 65% dari denyut jantung maksimum. Latihan fisik dengan intensitas tinggi memiliki denyut

jantung yang ditargetkan sekitar 65% hingga 75% dari denyut jantung maksimum. Intensitas memiliki dampak besar pada penurunan berat badan dan pengondisian atlet (Oberg, 2007).

c. Waktu

Waktu mengacu pada waktu, hari ketika suatu kegiatan dilakukan. Pengaturan waktu sangat relevan bagi penderita diabetes dan disregulasi gula darah. Untuk memaksimalkan kepatuhan pasien disarankan untuk menemukan waktu yang konsisten untuk berolahraga yang sesuai dengan jadwal mereka. Pagi adalah waktu yang paling ideal untuk berolahraga. Berolahraga di pagi hari memastikan bahwa tidak akan terganggu dengan prioritas kegiatan lain dan adanya keuntungan metabolisme. Pertama, ritme sirkadian menentukan sekresi kortisol. Selain itu, hormon yang mengatur kadar gula darah (glukoregulatori) paling tinggi kadarnya pada pagi hari. Olahraga pagi, baik sebelum atau sesudah sarapan, meningkatkan pengaturan glukosa dan insulin dan oksidasi lemak lebih daripada olahraga di waktu yang lain (Derave, *et al.*, 2007). Aktivitas fisik yang terlalu dekat dengan tidur dapat mengganggu pola tidur.

d. Tipe (Model)

Jenis aktivitas fisik, termasuk di dalamnya latihan aerobik, keseimbangan, fleksibilitas, dan resistensi (kekuatan), diperuntukkan bagi individu untuk mencapai tujuan kesehatan yang berbeda. Faktor-faktor yang perlu dipertimbangkan, seperti kenyamanan dan pengurangan stres lebih menentukan tipe aktivitas fisik, latihan fisik yang dipilih, sehingga mampu mendorong pasien untuk terlibat dalam aktivitas yang mereka sukai (seperti menari sebagai aktivitas aerobik). Selain itu, pemberi resep dapat menargetkan sasaran kesehatan individu dan membantu memotivasi pasien untuk berolahraga dengan menjelaskan manfaat kesehatan tertentu yang ditawarkan oleh setiap tipe latihan (Oberg, 2007).

2.2 Metabolise Energi selama Latihan Fisik

Energi adalah suatu kapasitas atau sumber yang dapat dipergunakan untuk melakukan kerja atau aktivitas (Fox, 1984). Giriwijoyo dan Muchtamaji (2005) menyatakan upaya penyediaan energi untuk gerak ditinjau dari keterlibatan oksigen terdiri dari dua mekanisme, yaitu metabolisme aerobik dan anaerobik.

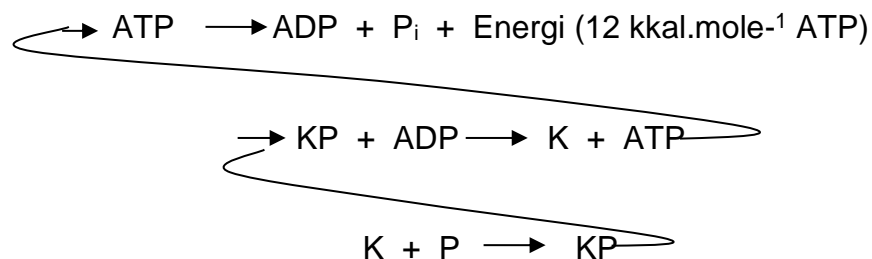
ATP merupakan sumber energi utama untuk semua kerja tubuh manusia (Plowman *and* Smith, 2008). Metabolisme anaerobik tidak membutuhkan oksigen untuk memproduksi ATP, sementara metabolisme aerobik memerlukan oksigen. Kedua sistem ini dapat atau biasanya bekerja secara bersamaan. Dalam hal olahraga, terminologi aerobik dan anaerobik merujuk pada sistem mana yang predominan (Plowman *and* Smith, 2008).

Terdapat 3 (tiga) sumber ATP dalam tubuh kita, yaitu: 1) metabolisme anaerobik alaktat atau biasa disebut sistem ATP-KP (adenosin trifosfat-kreatinfosfat) atau sistem fosfagen, 2) glikolisis anaerobik, yang disebut juga sistem asam laktat dan 3) oksidasi aerobik atau disebut juga sistem aerobik (Plowman *and* Smith, 2008).

2.2.1 Metabolisme Anaerobik Alaktat

Gambar 1 menggambarkan metabolisme anaerobik alaktat, atau sering pula disebut dengan sistem fosfagen atau sistem adenosin trifosfat-kreatinfosfat (ATP-KP). Pada sistem ini, sekali ATP diproduksi akan disimpan dalam otot. Jumlahnya relatif kecil dan menyediakan energi hanya untuk usaha maksimal 1-2 detik (Plowman *and* Smith, 2008). Jumlah ATP yang terdapat di dalam otot, bahkan di dalam otot seorang atlet yang berlatih baik, hanya cukup untuk mempertahankan daya otot yang maksimal selama kira-kira 3 detik, mungkin hanya cukup untuk satu setengah bagian lari cepat 50 meter. Oleh karena itu, kecuali untuk beberapa detik, penting bahwa ATP yang baru terus-menerus harus dibentuk (Guyton *and* Hall, 2007).

Sementara itu ikatan energi tinggi lainnya, yaitu fosfokreatin, dikenal juga dengan kreatinfosfat dapat digunakan untuk meresintesis ATP dari ADP dengan segera. Jumlah fosfokreatin dalam otot kurang lebih 3 (tiga) kali dibandingkan dengan ATP. Jumlah fosfokreatin yang disimpan di otot berbeda-beda tergantung pada jenis serabut otot. Suatu karakteristik khusus dari energi yang dihantarkan oleh fosfokreatin ke ATP adalah bahwa penghantaran tersebut terjadi dalam waktu yang sangat singkat. Oleh karena itu, sebenarnya semua energi yang disimpan di dalam fosfokreatin otot dengan segera tersedia untuk kontraksi otot (Guyton *and* Hall, 2007). Suplai energi dari ATP-KP hanya memenuhi aktivitas maksimal yang kurang dari 10 detik. Sistem ini tidak menggunakan oksigen dan tidak memproduksi asam laktat sehingga dinamakan anaerobik alaktat (Plowman *and* Smith, 2008).

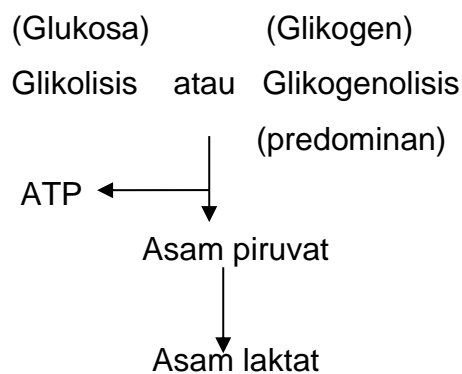


Gambar 1. Metabolisme Anaerobik Alaktat

2.2.2 Glikolisis Anaerobik

Gambar 2 menunjukkan metabolisme anaerobik laktat. Pada sistem ini, glikogen yang disimpan di dalam otot dapat dipecah menjadi glukosa, melalui proses glikogenolisis, yang kemudian digunakan untuk membentuk energi. Tahap awal dari proses ini disebut glikolisis, terjadi tanpa menggunakan oksigen dan oleh karenanya disebut sebagai metabolisme anaerobik. Sistem ini dapat membentuk molekul ATP kira-kira 2,5 kali lebih cepat daripada yang dapat dilakukan oleh mekanisme oksidatif mitokondria. Oleh karena itu, bila sejumlah besar ATP dibutuhkan untuk kontraksi otot dalam waktu singkat sampai sedang, mekanisme glikolisis anaerob ini

dapat digunakan sebagai suatu sumber energi yang cepat. Sistem ini tidak sama cepat dengan sistem fosfagen, tetapi kira-kira setengah cepatnya dari sistem fosfagen. Di bawah kondisi optimal, sistem ini dapat menyediakan aktivitas otot yang maksimal selama 1,3 sampai 1,6 menit sebagai tambahan terhadap waktu 8 sampai 10 detik yang disediakan oleh sistem fosfagen, walaupun pada beberapa kesempatan mengurangi tenaga otot (Guyton *and* Hall, 2007). Kerugiannya adalah produksi asam laktat yang berasal dari asam piruvat seringkali cukup banyak sehingga terjadi akumulasi laktat. Oleh karena sistem ini tidak melibatkan penggunaan oksigen tetapi menghasilkan asam laktat, maka disebut sistem anaerobik laktat (Plowman *and* Smith, 2008).

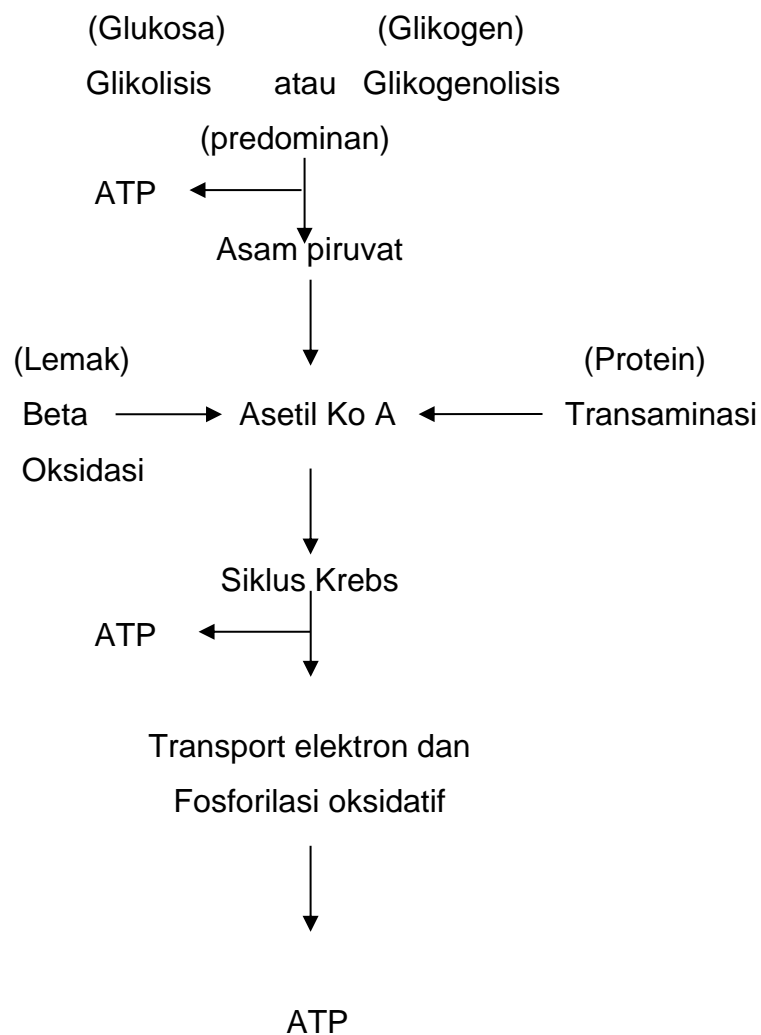


Gambar 2. Metabolisme Anaerobik Laktat

2.2.3 Oksidasi Aerobik

Gambar 3 menjelaskan tentang metabolisme aerobik. Sistem aerobik berarti oksidasi dari bahan makanan (glukosa, asam lemak, dan asam amino) di dalam mitokondria untuk menghasilkan energi (Guyton *and* Hall, 2007). Dalam kondisi istirahat sistem ini menyediakan semua kebutuhan energi. Ketika aktivitas dimulai atau terjadi pada tingkat intensitas sedang, oksidasi meningkat secara cepat dan membutuhkan persediaan ATP. Apabila beban kerja meningkat secara terus-menerus, maka oksidasi aerobik akan meningkat sampai batas maksimal. Jumlah

oksigen tertinggi yang dikonsumsi selama olahraga/latihan dinamis yang berat disebut ambilan oksigen maksimal (*maximal oxygen uptake/VO₂ maks.*). Oleh karena sistem ini melibatkan penggunaan oksigen melalui fosforilasi oksidatif, maka disebut sistem aerobik atau oksidatif (Plowman and Smith, 2008).



Gambar 3. Metabolisme Aerobik

Pengklasifikasian pemakaian energi berdasarkan aktivitas olahraga dikemukakan oleh Fox (1984), sebagai berikut:

1. Pemakaian energi lebih kecil dari 30 detik, menggunakan adenosin trifosfat-kreatinfosfat (ATP-KP) atau sistem fosfagen.
2. Pemakaian energi antara 30-90 detik, menggunakan ATP-KP dan asam laktat.
3. Pemakaian energi antara 90-180 detik, menggunakan asam laktat dan oksigen.
4. Pemakaian energi lebih besar dari 180 detik, menggunakan oksigen.

2.3 Adaptasi yang Diinduksi Latihan Fisik Teratur

Latihan fisik yang dilakukan secara teratur telah terbukti meningkatkan rata-rata masa hidup, namun latihan fisik sendiri berperan sebagai pemicu stres (Radak, Chung, and Goto, 2007). Dalam teorinya tentang stres, Selye mendefinisikan stres sebagai suatu keadaan yang dimanifestasikan dengan sindrom spesifik yang terdiri dari perubahan-perubahan nonspesifik dalam sistem biologik dalam tubuh manusia. Sindrom spesifik ini dikenal dengan *General Adaptation Syndrome* (GAS), berupa tahapan-tahapan yang menggambarkan reaksi tubuh terhadap stresor. Tahapan dimaksud, terdiri dari: (1) reaksi alarm (*the alarm-reactions*), yang meliputi *shock* dan *countershock*, (2) tahap resisten, dan (3) tahap kelelahan (*exhaustion*) (Plowman and Smith, 2008).

Teori stres menurut Selye menyebutkan bahwa pola respons terhadap stres yang ditunjukkan oleh variabel-variabel fisiologik selama melakukan suatu latihan merupakan akibat langsung dari gangguan homeostasis dan aktivasi neuroendokrin. Homeostasis terganggu sebagai respons sistem neuroendokrin dalam mengatur semua proses fisiologis yang diperlukan untuk mempertahankan latihan. Ini merupakan fase *shock* dari tahapan reaksi alarm. Pada banyak proses fisiologis, respons inisial ini berupa peningkatan fungsi. Derajat peningkatan dan kekonstanan peningkatannya tergantung pada intensitas dan durasi latihan. Pencapaian perubahan yang sesuai dengan fungsi fisiologis dimulai pada fase

countershock dari tahapan reaksi alarm dan menjadi stabil pada tahap resisten apabila intensitas latihan yang sama dipertahankan selama minimal 1-3 menit, yang disebut *steady state* atau *steady rate* fisiologik. Pada tahap kelelahan (*exhaustion stage*), ditandai dengan terjadinya kelelahan dan pengurangan kapasitas dalam merespons stimulus, yang disertai rasa lelah. Kelelahan ini bersifat temporer dan akan kembali dengan istirahat dan nutrisi yang cukup (Plowman *and* Smith, 2008).

Suatu program latihan dilakukan dengan tujuan berlatih secara bergantian antara tahap I dan II serta menghindari tahap III (*exhaustion stage*) Cara utama yang ditempuh untuk mencapainya adalah melalui interaksi siklis antara adaptasi (perubahan yang terjadi sebagai respons terhadap beban lebih) dan progresi (perubahan pada beban lebih sebagai respons terhadap adaptasi). Setiap progresi dari beban yang berlebih akan menyebabkan terjadinya adaptasi (Plowman *and* Smith, 2008).

Tujuan dari latihan yang optimal adalah tercapainya kebugaran dan/atau performa yang maksimal. Namun apabila beban suatu latihan berlebih atau tidak sesuai, maka dapat terjadi maladaptasi. Sebelum terjadi kondisi maladaptasi, terjadi suatu keadaan yang disebut *overreaching*, yaitu pengurangan kapasitas performa jangka pendek yang dapat segera membaik hanya dalam jangka waktu beberapa hari hingga 2 minggu. Apabila *overreaching* ini direncanakan dan masa pemulihannya memadai, akan terjadi adaptasi positif dan meningkatkan performa (Plowman *and* Smith, 2008).

2.4 Ambilan Oksigen Maksimal ($VO_{2maks.}$)

2.4.1 Definisi

Menurut Bassett *and* Howley (2000), ambilan oksigen maksimal ($VO_{2maks.}$) adalah nilai tertinggi oksigen yang dapat diambil dan dimanfaatkan oleh tubuh selama latihan berat. $VO_{2maks.}$ meningkat dengan latihan. Peningkatan $VO_{2maks.}$ berhubungan dengan peningkatan atau pemeliharaan fungsi jantung, otot, otak, paru, hati, dan ginjal (Radak, *et al.*,

2019). Walaupun pengukuran ini merupakan pengukuran jumlah oksigen yang digunakan pada tingkat otot, VO_{2maks} . lebih ditentukan oleh kemampuan sistem kardiovaskular dalam menghantarkan oksigen dibandingkan kemampuan otot menggunakannya. Hal ini dapat dibuktikan bahwa beberapa orang dapat memiliki kandungan mitokondria yang sama namun memiliki nilai VO_{2maks} . yang berbeda. Sebaliknya individu-individu dengan nilai VO_{2maks} . yang sama dapat memiliki kadar enzim mitokondria yang berbeda. Latihan dapat mengubah salah satu dari aktivitas mitokondria atau VO_{2maks} ., namun umumnya keduanya akan meningkat beriringan (Holloszy and Coyle, 1984 dalam Powman and Smith, 2008)

2.4.2 Faktor-faktor Fisiologis yang Membatasi VO_{2maks} .

Terdapat 4 faktor yang dapat membatasi ambilan oksigen maksimal, yaitu:

a. Kapasitas difusi pulmoner

Pada saat seseorang melakukan latihan fisik pada rata-rata ketinggian permukaan air laut, paru mampu melakukan fungsi saturasi oksigen pada darah arteri dengan baik, bahkan selama melakukan latihan maksimal, saturasi oksigen pada darah arteri tetap dipertahankan pada sekitar 95% (Powers, *et al.*, 1989). Individu yang terlatih, memiliki curah jantung yang lebih tinggi dibandingkan dengan yang tidak terlatih, masing-masing 40 L/menit dan 25 L/menit. Dengan demikian pada individu yang terlatih, waktu transit sel darah merah pada kapiler pulmoner akan berkurang yang mengakibatkan tidak memiliki cukup waktu untuk menjenuhkan darah dengan O_2 sebelum keluar dari kapiler paru (Bassett and Howley, 2000).

b. Curah jantung maksimal

Pengamatan yang dilakukan pada laki-laki dan perempuan terlatih dan sedenter dengan usia yang sama, didapatkan bahwa rentang nilai VO_{2maks} . terutama disebabkan oleh variasi volume sekuncup (*stroke volume*), yang sangat dipengaruhi oleh denyut jantung dan ekstraksi

oksigen sistemik. Selama melakukan latihan fisik maksimal, hampir semua oksigen yang ada diekstraksi dari darah menuju otot-otot yang aktif (Shepard, 1977 dalam Bassett *and* Howley, 2000). Mekanisme utama terjadinya peningkatan VO_{2maks} . pada latihan adalah akibat peningkatan aliran darah dan penghantaran oksigen (Bassett *and* Howley, 2000).

c. Kapasitas pengangkutan oksigen oleh darah

Jumlah oksigen yang ditransport menuju otot yang aktif ditentukan oleh kadar hemoglobin dalam eritrosit. Pemberian doping darah mampu meningkatkan volume eritrosit. Pemberian 900-1.350 ml darah mampu meningkatkan kapasitas pengangkutan oksigen, dan meningkatkan 4-9% VO_{2maks} . (Gledhill, 1985).

d. Karakteristik otot skelet

Karakteristik otot skelet ini meliputi gradien difusi perifer, kadar enzim mitokondria, dan densitas kapiler otot. Ambilan oksigen tidak akan meningkat apabila tidak terdapat gradien difusi perifer. Nilai VO_{2maks} . bergantung pada interaksi antara transport oksigen dan ambilan oksigen oleh mitokondria (Honig, Connett, *and* Gayeski, 1992).

Kadar enzim mitokondria merupakan faktor pembatas VO_{2maks} . Di dalam mitokondria serabut otot, oksigen akan digunakan hingga pada tahap akhir, yaitu transport rantai elektron. Penelitian pada manusia menunjukkan bahwa hanya ada sedikit peningkatan VO_{2maks} . (20-40%) meskipun ada peningkatan 2,2 kali lipat pada enzim mitokondria (Saltin, et al., 1977 dalam Bassett *and* Howley, 2000). Efek utama peningkatan enzim mitokondria adalah meningkatkan kinerja daya tahan daripada meningkatkan VO_{2maks} . Peningkatan mitokondria otot memungkinkan ekstraksi O_2 yang sedikit lebih besar dari darah oleh otot-otot yang bekerja, sehingga hanya sedikit berkontribusi pada peningkatan nilai VO_{2maks} . (Holloszy *and* Coyle, 1984 dalam Bassett *and* Howley, 2000). Faktor mitokondria lebih memengaruhi kapasitas daya tahan dibandingkan VO_{2maks} . (Vollard, *et al.*, 2009). Pada individu yang memiliki nilai VO_{2maks} . yang sama namun dengan aktivitas fisik yang berbeda, maka ditemukan bahwa pada individu yang melakukan

latihan fisik secara teratur memiliki profil metabolik yang lebih baik. Di samping itu ketika dilakukan tes latihan, individu yang teratur melakukan aktivitas fisik memiliki performa yang lebih baik dibandingkan dengan individu yang memiliki $VO_{2maks.}$ yang sama namun tidak terlatih (Laye, *et al.*, 2015).

Sebuah penelitian menunjukkan korelasi yang kuat antara jumlah kapiler tiap serabut otot vastus lateralis dengan nilai $VO_{2maks.}$ yang diukur selama mengayuh ergometer sepeda. Signifikansi utama dari peningkatan kepadatan kapiler yang diinduksi oleh pelatihan bukanlah untuk mengakomodasi aliran darah tetapi untuk memertahankan atau memperpanjang rata-rata waktu transit. Ini meningkatkan pengiriman oksigen dengan mempertahankan ekstraksi oksigen (perbedaan oksigen $a-v$), bahkan pada aliran darah ke otot yang cepat (Saltin, 1985 dalam Bassett and Howley, 2000).

2.4.3 Faktor-faktor yang Memengaruhi Nilai $VO_{2maks.}$

Wiesseman (dalam Kuntaraf, 1992), menyebutkan bahwa terdapat lima faktor yang memengaruhi $VO_{2maks.}$. Kelima faktor tersebut adalah:

a. Jenis kelamin

Setelah masa pubertas, perempuan dengan usia yang sama dengan laki-laki umumnya memiliki nilai $VO_{2maks.}$ yang lebih rendah.

b. Usia

Ambilan oksigen maksimal menurun secara perlahan setelah memasuki usia 20 tahunan. Pada usia 55 tahun, nilai $VO_{2maks.}$ menjadi berkurang sekitar 27% dibandingkan usia 25 tahun. Terdapat variasi dalam penurunannya. Individu yang rutin melakukan aktivitas fisik atau latihan fisik, $VO_{2maks.}$ akan menurun secara perlahan.

c. Genetik

Seseorang dapat memiliki potensi yang lebih besar untuk mengonsumsi oksigen yang lebih tinggi dibandingkan dengan individu lain. Hal ini dimungkinkan dari suplai darah kapiler yang lebih baik ke otot,

kapasitas paru-paru yang lebih besar, jumlah hemoglobin dan sel darah merah yang lebih banyak, serta kemampuan memompa jantung yang lebih kuat.

d. Komposisi Tubuh

Perbedaan komposisi tubuh seseorang akan menyebabkan perbedaan konsumsi oksigen yang berbeda. Tubuh yang memiliki persentase lemak yang tinggi mempunyai nilai $VO_{2maks.}$ yang lebih rendah. Pada individu yang memiliki massa otot yang besar menunjukkan $VO_{2maks.}$ yang lebih tinggi.

e. Latihan/olahraga

Konsumsi oksigen maksimal dapat ditingkatkan dengan latihan fisik/olahraga. Dengan melakukan latihan daya tahan kardiorespirasi yang teratur dan sistematis, akan memperbaiki konsumsi oksigen maksimal dari 5% sampai dengan 25%. Latihan yang dilakukan harus dilakukan secara teratur, terencana, berulang-ulang, dengan penambahan beban latihan secara bertahap.

2.4.4 Pengukuran $VO_{2maks.}$

Ambilan oksigen maksimal ($VO_{2maks.}$) secara tidak langsung dapat dilakukan dengan menggunakan beberapa metode, sebagai berikut:

a. Lari 1,5 mil (2,4 km)

Tes ini dikembangkan bagi individu, baik laki-laki maupun perempuan usia kuliah. Tes ini tidak valid bagi kelompok usia lainnya. Tes dilakukan dengan berlari sejauh 1,5 mil (sekitar 2,4 km), dan dicatat waktu yang diperlukan untuk menyelesaikan jarak tempuh tersebut. Nilai $VO_{2maks.}$ dihitung dengan menggunakan persamaan sebagai berikut (George, *et al.*, 1993).

$$VO_{2maks.} \text{ (ml/kg/menit)} = 88.02 + (3.716 \times \text{jenis kelamin}) - (0.0753 \times \text{berat badan dalam pon}) - (2.767 \times \text{waktu tempuh lari 1,5 mil dalam menit dan fraksi menit})$$

Jenis kelamin: laki-laki = 1; perempuan = 0

b. *Rockport Walking Test*

Tes ini dikembangkan dan memberikan hasil yang valid bagi individu yang berusia 30-69 tahun. Pada tes ini, subjek diminta berjalan secepat mungkin sejauh 1 mil (1,6 km). Saat selesai, maka dilakukan pencatatan waktu yang ditempuh dan frekuensi denyut jantung. Nilai $VO_{2maks.}$ dihitung dengan menggunakan rumus sebagai berikut (Dolgener, *et al.*, 1994).

$$VO_{2maks.} \text{ (ml/kg/menit)} = 132.853 - (0.0769 \times \text{berat badan}) - (0.3877 \times \text{umur}) + (6.315 \times \text{jenis kelamin}) - (3.2649 \times \text{waktu tempuh berjalan}) - (0.1565 \times \text{denyut jantung akhir})$$

Dengan:

Jenis kelamin laki-laki = 1; perempuan = 0

Berat badan dalam pon

Waktu tempuh dalam menit dan fraksi menit

c. *Single-Stage Submaximal Treadmill Walking Test*

Tes ini diperuntukkan bagi laki-laki dan perempuan berusia 20-59 tahun. Subjek berjalan di atas *treadmill* pada kemiringan 5% selama 4 menit dengan kecepatan 4 mph (mil per jam). Denyut jantung diukur pada akhir tes sebelum berhenti berjalan. Nilai $VO_{2maks.}$ diperoleh dengan menggunakan rumus sebagai berikut (Ebbeling, *et al.*, 1991).

$$VO_{2maks.} \text{ (ml/kg/menit)} = 15.1 + (21.8 \times \text{kecepatan dalam mph}) - (0.327 \times \text{frekuensi denyut jantung}) - (0.263 \times \text{kecepatan} \times \text{umur}) + (5.98 \times \text{jenis kelamin}) + (0.00504 \times \text{frekuensi denyut jantung} \times \text{umur})$$

Dengan: laki-laki = 1 dan perempuan = 0

d. *Step Test* (naik turun bangku)

Terdapat beberapa metode *step test* untuk pengukuran $VO_{2maks.}$, yang disesuaikan dengan tujuan dan subjek yang diukur. Beberapa metode yang sering digunakan adalah: *Harvard step test*, *YMCA 3-minute step test*, dan *Queens college step test*.

e. *Bruce Protocol*

Protokol ini dikembangkan pada tahun 1950-an oleh Dr. Robert A. Bruce sebagai uji klinis untuk mengevaluasi kebugaran kardiovaskular pasien dengan dugaan penyakit jantung koroner. Saat ini, ini adalah tes stres latihan yang paling umum digunakan yang dilakukan di *treadmill*. Subjek berjalan dan atau berlari di atas *treadmill* sesuai dengan ketentuan tahapan dalam Protokol Bruce, dengan penambahan kecepatan dan kemiringan pada tiap tahapannya dan setiap tahapan memerlukan durasi tiga menit. Durasi total untuk tes ini adalah 21 menit atau 7 tahapan. Skor tes adalah waktu yang berhasil dicapai oleh subjek, dalam menit.

Adapun tahapan Protokol Bruce adalah sebagai berikut:

Tahap	Kecepatan (km/jam)	Kemiringan (%)	Waktu
1	2,7	10	3
2	4,0	12	3
3	5,5	14	3
4	6,8	16	3
5	8,0	18	3
6	8,9	20	3
7	9,7	22	3

Nilai $VO_{2\text{maks}}$ dihitung dengan menggunakan rumus sebagai berikut:

$$VO_2 \text{ max} = 14.8 - (1.379 \times T) + (0.451 \times T^2) - (0.012 \times T^3)$$

Dengan T adalah total waktu yang dicapai oleh subjek hingga tidak sanggup lagi melanjutkan *exercise* dengan cara mengangkat tangan dan atau denyut nadinya telah mencapai nilai denyut nadi maksimal (220 – umur). T dinyatakan dalam menit dan pecahan menit, misalnya 9 menit 15 detik = 9,25 menit.

2.5 Stres Oksidatif

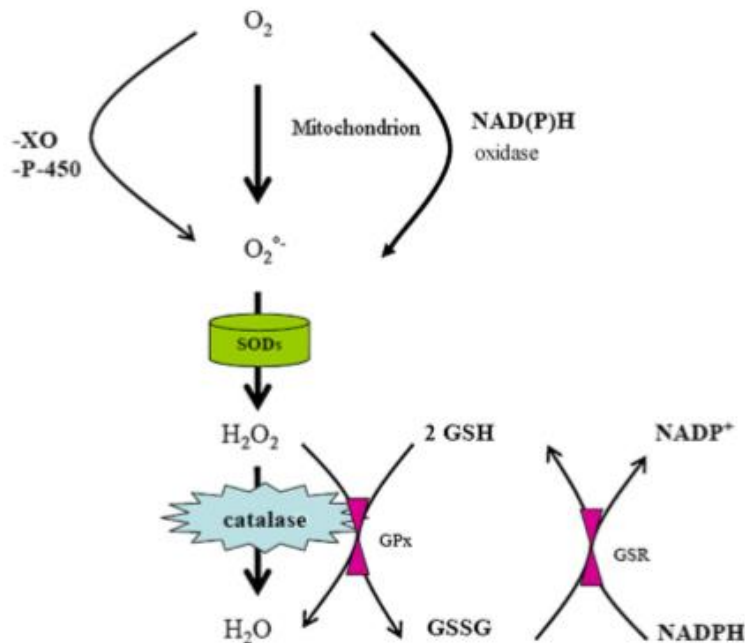
2.5.1 Definisi

Stres oksidatif didefinisikan sebagai keadaan ketika oksidasi melebihi sistem antioksidan dalam tubuh, sekunder karena hilangnya keseimbangan di antara keduanya (Yoshikawa *and* Naito, 2002). Menurut Halliwell (1991), stres oksidatif didefinisikan sebagai gangguan keseimbangan antara produksi spesies oksigen reaktif (radikal bebas) dan pertahanan antioksidan, yang dapat menyebabkan cedera jaringan.

Radikal bebas terbentuk dalam jumlah besar sebagai produk sampingan dari berbagai proses biokimia dalam tubuh. Selain itu, radikal bebas dapat dihasilkan sebagai respons terhadap radiasi elektromagnetik dari lingkungan yang diperoleh secara langsung sebagai polutan pengoksidasi seperti ozon dan nitrogen dioksida. Jika pertahanan antioksidan kurang maka kerusakan dapat terjadi pada berbagai jaringan (Betteridge, 2000). Radikal bebas oksigen dapat merusak molekul biologik, seperti: lipid, protein, dan DNA (Yoshikawa *and* Naito, 2002).

2.5.2 *Reactive Oxygen Species* (ROS)

adalah terminologi kolektif yang digunakan untuk oksigen yang mengandung radikal bebas, tergantung pada reaktivitas dan kemampuan pengoksidasi. ROS merupakan atom atau molekul kecil yang memiliki lapisan elektron valensi yang tidak berpasangan. ROS bersifat dapat menerima elektron lain atau mentransfer elektronnya yang tidak berpasangan ke molekul lain. ROS merupakan produk normal yang dihasilkan dari proses metabolisme seluler. Konsentrasi ROS diatur oleh keseimbangan antara produksi ROS dan eliminasinya oleh antioksidan. Antioksidan merupakan substansi yang mampu bersaing secara efektif dengan substrat-substrat hasil oksidasi meskipun dalam konsentrasi yang rendah. Keseimbangan yang tepat sangat penting artinya bagi sel normal dan kerusakan jaringan (Afonso, *et al.*, 2007).



Gambar 4. Jalur Produksi dan Pemindahan ROS

ROS berpartisipasi dalam berbagai reaksi kimia dengan biomolekul yang mengarah ke kondisi patologis yang dikenal sebagai stres oksidatif. Antioksidan berperan melindungi biomolekul dari efek merusak dari ROS (Kunwar *and* Priyadarsini, 2011).

2.5.3 Peran *Reactive Oxygen Species* (ROS)

Pada konsentrasi yang rendah, ROS dibutuhkan untuk fungsi fisiologis normal, seperti ekspresi gen, pertumbuhan seluler, dan pertahanan melawan infeksi. Di samping itu, ROS dapat berperan sebagai agen penstimulasi bagi proses-prose biokimia dalam sel (Droge, 2002).

ROS menimbulkan efeknya melalui oksidasi reversibel sisi aktif pada faktor transkripsi, seperti *nuclear factor-kappa B* (NF- κ B) dan *aktivator protein-1* (AP-1) yang mengarah pada ekspresi gen dan pertumbuhan sel. ROS juga dapat menyebabkan induksi tidak langsung faktor-faktor transkripsi dengan mengaktivasi jalur transduksi sinyal. Salah satu contoh transduksi sinyal molekul yang diaktivasi oleh ROS adalah *mitogen activated protein kinases* (MAPKs) (Schreck *and* Baeuerle, 1991).

ROS diduga berperan dalam perkembangan embrionik dan prenatal pada mamalia. Di samping itu ROS juga berperan dalam biosintesis molekul, seperti tiroksin dan prostaglandin, yang terlibat dalam proses akselerasi perkembangan (Schreck *and* Baeuerle, 1991).

Dalam sistem imun, ROS telah terbukti mencetuskan proliferasi sel T melalui aktivasi NF- κ B. Makrofag dan neutrofil menghasilkan ROS untuk membunuh bakteri yang terfagositosis. *Tumor necrosis factor* (TNF- α) memediasi sitotoksitas sel-sel tumor dan sel-sel yang terinfeksi virus melalui pembentukan ROS dan induksi apoptosis (Droge, 2002; Schreck *and* Baeuerle, 1991).

Bergantung pada sifatnya, ROS akan bereaksi dengan biomolekul seperti lipid, protein, dan DNA, menghasilkan berbagai jenis radikal sekunder seperti radikal lipid, radikal gula dan basa, radikal asam amino dan radikal *thiyl*. Dengan adanya oksigen, maka radikal-radikal tersebut dikonversi menjadi radikal peroksil. Radikal peroksil sangat penting dalam biosistem, dengan memicu reaksi berantai (Winterbourn, 2008).

2.5.4 Sumber *Reactive Oxygen Species* (ROS)

Sumber ROS dapat berasal dari dalam maupun luar tubuh. ROS endogen diproduksi dari molekul oksigen sebagai hasil metabolisme seluler, meliputi: anion superoksida, hidrogen peroksida, hidroksil radikal, asam hipoklorus, radikal peroksil, dan radikal hidroperoksil. Berdasarkan sifatnya, ROS dapat dibagi menjadi 2 kelompok: radikal bebas dan non-radikal. Molekul yang mengandung satu atau lebih elektron tidak berpasangan sehingga memberikan reaktivitas pada molekul tersebut disebut radikal bebas, sementara saat 2 radikal bebas berbagi elektronnya yang tidak berpasangan, maka akan terbentuk jenis nonradikal. Terdapat tiga ROS utama yang signifikan secara fisiologis, yaitu: anion superoksida, radikal hidroksil, dan hidrogen peroksida (Birben, *et al.*, 2012).

Sumber oksidan eksogen dapat berasal dari rokok sigaret, paparan ozon, hiperoksia, radiasi pengion, dan ion logam berat (Birben, *et al.*, 2012).

Rokok sigaret terdiri dari banyak oksida dan radikal bebas, seperti superoksida dan *nitric oxide* (Church *and* Pryor, 1985). Paparan ozon dapat menyebabkan terjadinya peroksidasi lipid dan menginduksi influks neutrofil ke dalam epitel saluran napas (Hiltermann, *et al.*, 1999). Keadaan hiperoksia menyebabkan peningkatan produksi oksigen reaktif dan spesies nitrogen (Comhair, Thomassen, *and* Erzurum, 2000). Dengan adanya oksigen, radiasi pengion akan mengubah radikal hidroksil, superoksida, dan radikal organik menjadi hidrogen peroksida dan hidroperoksida organik (Birben, *et al.*, 2012). Ion logam berat, seperti besi, tembaga, cadmium, merkuri, nikel, plumbum, dan arsen dapat menginduksi pembentukan radikal bebas dan menyebabkan kerusakan seluler dengan berkurangnya aktivitas enzim melalui peroksidasi lipid dan reaksi dengan protein nukleus dan DNA (Stohs *and* Bagchi, 1995).

2.5.5 Pembentukan Radikal Bebas

Pada organisme aerobik, untuk setiap 25 molekul yang berkurang akibat respirasi mitokondria yang normal, maka akan terjadi reduksi inkomplet pada satu molekul. Kondisi ini akan menyebabkan dihasilkannya ROS, seperti: superoksida, hydrogen peroksida, dan radikal hidroksil, yang merupakan molekul dengan reaktivitas yang tinggi yang mampu menyebabkan kerusakan struktur seluler (Mc Cord, 1979 dalam Azizbeigi, *et al.*, 2014).

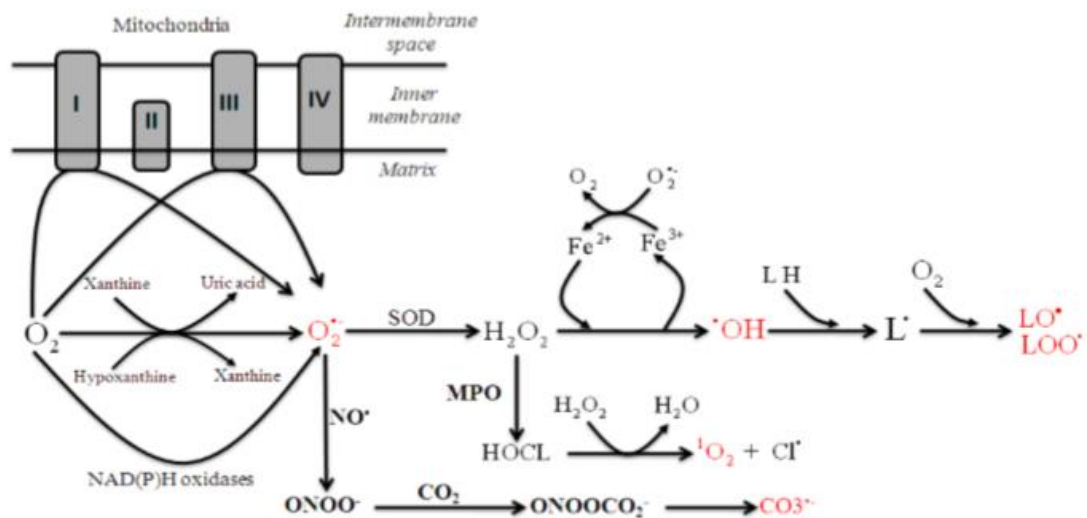
Anion superoksida dibentuk dengan penambahan 1 elektron ke oksigen molekuler (Miller, Buettner, *and* Aust, 1990). Proses ini dimediasi oleh nikotin adenin dinukleotida fosfat [NAD(P)H] oksidase atau xantin oksidase atau dengan sistem transportasi elektron mitokondria. Lokasi utama untuk memproduksi anion superoksida adalah mitokondria, mesin sel untuk menghasilkan adenosin trifosfat (ATP). Pada umumnya, elektron ditransfer melalui rantai transpor elektron mitokondria untuk mereduksi oksigen menjadi air, namun kurang lebih 1 hingga 3% dari semua elektron bocor dari sistem dan menghasilkan superoksida. NAD(P)H oksidase

ditemukan dalam leukosit polimorfonuklear, monosit, dan makrofag. Setelah fagositosis, sel-sel ini menghasilkan ledakan superoksida yang menyebabkan aktivitas bakterisida. Superoksida dikonversi menjadi hidrogen peroksida (H_2O_2) oleh kerja superoksida dismutase (SOD). Hidrogen peroksida mudah berdifusi melintasi membran plasma. Hidrogen peroksida juga diproduksi oleh *xanthine oxidase*, asam amino oksidase, dan NAD(P)H oksidase (Granger, 1988). Superoksida juga dapat bereaksi dengan peroksida, membentuk hidroksil. Radikal hidroksil merupakan ROS yang paling reaktif yang dapat merusak protein, lipid, karbohidrat, dan DNA (Birben, *et al.*, 2012).

Enzim-enzim granulositik akan memperluas reaktivitas H_2O_2 melalui eosinofil peroksidase dan mieloperoksidase (MPO). Dengan adanya ion klorida, H_2O_2 dikonversi menjadi asam hipoklorus (HOCl). HOCl sangat oksidatif dan memainkan peran penting dalam membunuh patogen di saluran udara (Klebanoff, 2005). Asam hipoklorus (HOCl) juga dapat bereaksi dengan DNA dan menginduksi interaksi DNA-protein, menghasilkan produk oksidasi pirimidin serta menambahkan klorida pada basa DNA. Eosinofil peroksidase dan MPO juga berkontribusi terhadap stres oksidatif dengan memodifikasi protein melalui halogenasi, nitrasasi, dan tautan silang protein melalui radikal tirosil (Eiserich, *et al.*, 2002; Denzler, *et al.*, 2001; Van Dalen, *et al.*, 2000).

Radikal bebas lainnya adalah radikal peroksil. Bentuk paling sederhana dari radikal ini adalah radikal hidroperoksil yang memiliki peran dalam peroksidasi asam lemak. Radikal bebas dapat memicu reaksi berantai peroksidasi lipid. Radikal lipid selanjutnya akan bereaksi dengan oksigen untuk menghasilkan radikal peroksil. Radikal peroksil menginisiasi reaksi berantai dan mengubah asam lemak tak jenuh ganda menjadi hidroperoksida lipid. Hidroperoksida lipid sangat tidak stabil dan mudah terurai menjadi produk sekunder, seperti aldehid (misalnya *4-hydroxy-2,3-nonenal*) dan malondialdehid (MDA). Isoprostan adalah kelompok lain dari produk peroksidasi lipid yang dihasilkan melalui peroksidasi asam

arakidonat. Peroksidasi lipid akan menyebabkan gangguan integritas membran sel (Wood, *et al.*, 2000; Montuschi, *et al.*, 1999). Gambar 5 berikut ini menggambarkan produksi radikal bebas melalui berbagai jalur.



Sumber: Kunwar, *et al.*, 2011

Gambar 5. Jalur Produksi Radikal Bebas

2.5.5.1 Pembentukan radikal bebas superoksida oleh mitokondria

Salah satu mekanisme dasar pembentukan radikal bebas selama latihan fisik adalah karena adanya "kebocoran" dalam rantai transpor elektron mitokondria (*electron transport chain/ETC*). Bahkan selama metabolisme basal (dalam keadaan istirahat / tidak berolahraga) efek samping yang tidak diinginkan yang terjadi di rantai transport electron mitokondria dapat menyebabkan produksi radikal. Dalam reaksi ini, molekul oksigen umumnya bereaksi dengan spesies yang dihasilkan oleh transfer elektron tunggal, seperti gugus antara Fe-S dan *ubiquinone/ubisemiquinone* (Davies, *et al.*, 1982).

Dalam reaksi tersebut, molekul oksigen direduksi oleh satu elektron untuk membentuk (O₂^{•-}). ETC menyebabkan transpor vektor proton keluar dari matriks mitokondria dan masuk ke ruang antarmembran, yang menyeimbangkannya dengan sitoplasma sel. Hal ini menyebabkan pH yang relatif basa di dalam matriks, dan pH yang agak asam di ruang

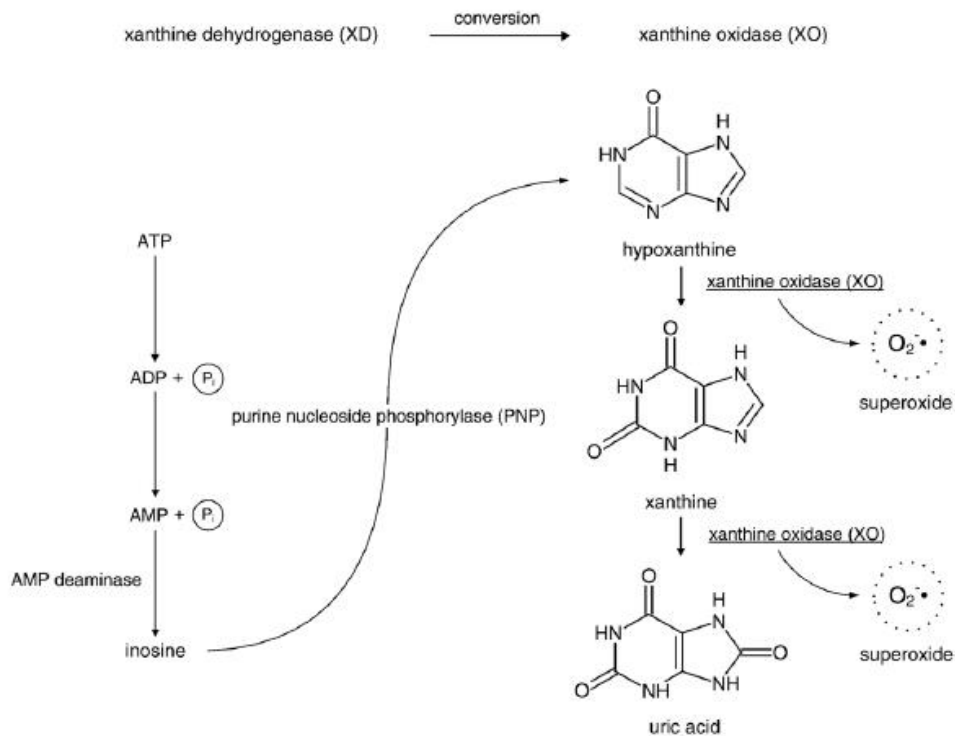
antarmembran. Karena pKa $O_2^{\cdot-}$ adalah 4,8, sebagian kecil akan ada sebagai bentuk hidrodiksil terprotonasi, $HO_2\cdot$, di ruang antarmembran, tetapi setiap superoksida yang dihasilkan pada permukaan bagian dalam membran mitokondria bagian dalam akan tetap dalam bentuk $O_2^{\cdot-}$ yang tidak terprotonasi. Dismutasi $O_2^{\cdot-}$ atau $HO_2\cdot$ membentuk hidrogen peroksida (H_2O_2), yang dapat dipecah secara homolitik (dalam reaksi Fenton) oleh logam transisi, untuk membentuk radikal hidroksil yang sangat reaktif ($\cdot OH$) yang merupakan oksidan paling kuat yang diproduksi oleh sistem biologis.

Diperkirakan sekitar 2–4% oksigen yang dikonsumsi manusia direduksi menjadi $O_2^{\cdot-}$ oleh mitokondria. Seberapa banyak $O_2^{\cdot-}$ yang akhirnya diubah menjadi H_2O_2 atau $\cdot OH$ tergantung pada apakah $O_2^{\cdot-}$ dihasilkan di permukaan dalam atau luar membran mitokondria bagian dalam, dari aktivitas superoksida dismutase dan *glutathione* peroksidase (Sachdev and Davies, 2008).

2.5.5.2 Pembentukan radikal bebas superoksida oleh *xanthine oxidase*

Produksi radikal bebas selama latihan yang melelahkan juga dapat disebabkan oleh enzim, *xanthine oxidase*. Periode latihan intensif dapat menyebabkan iskemia atau hipoksia sementara di daerah tertentu pada tubuh yang menyebabkan ATP diubah menjadi ADP, AMP, inosin, dan akhirnya hipoksantin. Dalam kondisi iskemik tersebut, *xanthine dehydrogenase* (XD) intraseluler dapat diubah menjadi *xanthine oxidase* (XO) dengan modifikasi residu sistein dan/atau proteolisis parsial. Dalam kondisi fisiologis normal, *xanthine dehydrogenase* enzim yang dominan akan mengoksidasi hipoksantin dan xantin menjadi asam urat dan secara bersamaan, mereduksi NAD^+ menjadi NADH. Di sisi lain *xanthine oxidase* tidak dapat lagi menggunakan NAD^+ sebagai akseptor elektron, namun sebaliknya mereduksi oksigen secara langsung menjadi superoksida dan hidrogen peroksida. Selama iskemia, konsentrasi oksigen rendah sedangkan konsentrasi intraseluler XO dan hipoksantin dapat meningkat. Ketika oksigen akhirnya dimasukkan kembali (reperfusi), akan terjadi

ledakan $O_2^{\cdot-}$ dan H_2O_2 . Xanthine oxidase menghasilkan $O_2^{\cdot-}$ dan H_2O_2 secara langsung (Davies *and* Hochstein, 1982). Pengurangan molekul oksigen menjadi ini $O_2^{\cdot-}$ dan H_2O_2 dapat menghasilkan reaksi merusak yang lebih lanjut termasuk peroksidasi lipid dan oksidasi *glutathione* ((Sachdev *and* Davies, 2008).



Gambar 6. Pembentukan Superoksida oleh Xanthine Oxidase

2.5.5.3 Pembentukan radikal bebas superoksida oleh netrofil dan fagosit lainnya

Hipotesis lain tentang produksi radikal bebas, terutama pada latihan fisik yang melelahkan, eksentrik, atau berkepanjangan adalah bahwa produksi radikal bebas merupakan hasil dari neutrofil dan sel fagositik lainnya yang mengalahkan pertahanan antioksidan tubuh sebagai bagian dari respons imun yang meningkat dan ekstensif terhadap cedera jaringan yang disebabkan oleh latihan intensif atau berkepanjangan. (Sachdev *and* Davies, 2008). Berbagai penelitian telah dilakukan untuk melihat respon imun dan aktivitas enzim sistem kekebalan setelah

melakukan latihan fisik. Pada latihan fisik akut dan latihan fisik yang melelahkan ditemukan adanya peningkatan jumlah neutrofil, yang berkorelasi dengan durasi dan intensitas latihan. Terjadi peningkatan produksi HOCl, produk myeloperoxidase yang merupakan oksidan yang sangat kuat (Quindry *et al.*, 2003; Yamada, *et al.*, 2000).

2.6 Malondialdehyde (MDA)

Malondialdehyde (MDA) merupakan produk yang secara alami dihasilkan dari peroksidasi lipid dan biosintesis prostaglandin yang mutagenik dan karsinogenik akibat bereaksi dengan protein dan DNA. Produk awal dari reaksi oksidasi asam lemak tak jenuh ganda, yang merupakan komponen penyusun membran sel adalah radikal peroksil. Proses yang selanjutnya terjadi pada radikal peroksil tergantung pada posisinya dalam rantai karbon asam lemak. Apabila radikal peroksil ada di salah satu dari dua ujung sistem ikatan rangkap, maka akan direduksi menjadi hidroperoksida. Hidroperoksida *diane* terkonjugasi merupakan produk yang paling sederhana dari peroksidasi lipid dan relatif stabil tanpa adanya logam (Marnett, 1999). Namun demikian, kompleks logam dan metaloprotein jumlahnya sangat banyak di dalam sel dan keberadaannya dapat dengan cepat mengurangi semua asam lemak hidroperoksida oleh satu elektron menjadi radikal alkoksil, yang akan mengalami beberapa reaksi kimia untuk menghasilkan berbagai macam produk (Dix *and* Aikens, 1993). Produk peroksidasi lipid awal yang paling sederhana pun menghasilkan serangkaian kompleks epoksida, hidroperoksida, dan senyawa karbonil.

Pada membran fosfolipid, molekul asam lemak lainnya dan vitamin E mampu mereduksi radikal peroksil menjadi hidroperoksida. Jika molekul asam lemak lain mengurangi radikal peroksil, maka akan dihasilkan radikal berpusat karbon baru yang mampu menjalarkan proses oksidasi asam lemak. Dengan demikian, melalui proses rantai radikal ini, maka satu bahan pengoksidasi dapat menyebabkan banyak molekul asam lemak menjadi

teroksidasi. Panjang rantai radikal yang terjadi di dalam sel dipengaruhi banyak faktor, tetapi dalam sistem kimia murni sekitar 60 molekul asam linoleat dan 200 molekul asam arakidonat diperlukan untuk setiap peristiwa inisiasi (Pryor, 1986).

Apabila radikal peroksil terletak dalam posisi internal pada rantai asam lemak, siklisasi ke ikatan rangkap yang berdekatan akan berkompetisi dengan pengurangan menjadi hidroperoksida. Produk siklisasi adalah peroksida siklik yang berdekatan dengan radikal berpusat karbon. Radikal berpusat karbon ini akan mengalami dua kemungkinan. Pertama akan berikatan dengan oksigen yang akan membentuk radikal peroksil, yang selanjutnya menjadi hidroperoksida. Alternatifnya adalah radikal berpusat karbon dapat mengalami siklisasi kedua untuk membentuk peroksida bisiklik, setelah berikatan dengan oksigen dan mengalami pengurangan molekul. Secara struktur analog dengan endoperoksida prostaglandin (PGG₂), walaupun tanpa adanya kontrol stereokimia yang berlaku pada reaksi enzimatik (Pryor *and* Stanley, 1975 dalam Marnett, 1999). Senyawa-senyawa isomer multipel yang dihasilkan melalui proses siklisasi kedua berperan sebagai perantara utama untuk memproduksi isoprostan dan *malondialdehyde* (MDA) melalui konversi kimia kelompok peroksida bisiklik. Fragmentasi yang memproduksi MDA akan menghasilkan asam lemak dengan 17 rantai karbon, sebagai produk lainnya. *Malondialdehyde* (MDA) telah digunakan selama bertahun-tahun sebagai biomarker yang mudah digunakan untuk menandai proses terjadinya peroksidasi lipid (Janero, 1990).

2.7 *Superoxide Dismutase* (SOD)

Enzim *superoxide dismutase* (SOD) adalah keluarga enzim yang berperan dalam mengatalisis dismutasi anion superoksida menjadi oksigen (O₂) dan hidrogen peroksida (H₂O₂). (Afonso *et al.*, 2007; Zelko, Mariani, *and* Folz, 2002).



Selanjutnya H_2O_2 akan dieliminasi oleh *glutathione peroxidase* atau katalase. *Glutathione peroxidase* juga memetabolisme hidroperoksida yang terbentuk dari peroksidasi asal lemak tak jenuh ganda (asam linoleik, asam linolenik, dan asam arakidonat). Stres oksidatif dapat meningkatkan kerja enzim-enzim tersebut.

Terdapat 3 isoform dari SOD, dua di antaranya terdapat di dalam sel, sedangkan yang lain terletak di ruang ekstraseluler. Khusus pada sel otot rangka, persentase tertinggi SOD (65-85%) ditemukan di sitosol, dan sisanya (15–35%) ada di mitokondria (Gomez, Silva, and Oliveira, 2012).

Superoxide dismutase (SOD) merupakan sistem pertahanan enzim antioksidan lini pertama dan paling penting terhadap ROS, dari sistem pertahanan enzim antioksidan lainnya terhadap ROS, khususnya radikal anion superoksida. Telah teridentifikasi 3 (tiga) jenis SOD pada mamalia, yang memiliki karakteristik biokimia dan molekuler yang berbeda. Ketiga jenis SOD tersebut adalah (1) SOD1 atau CuZn-SOD; enzim pertama yang dikarakterisasi dan merupakan homodimer yang mengandung tembaga dan seng yang ditemukan hampir secara eksklusif di ruang sitoplasma intraseluler; (2) SOD2 atau Mn-SOD, sebagai tetramer, yang secara eksklusif terdapat di ruang mitokondria; (3) SOD3 atau EC-SOD, ada sebagai tetramer yang mengandung tembaga dan seng, mengandung peptida sinyal yang mengarahkan enzim ini secara eksklusif ke ruang ekstraseluler (Zelko, Mariani, and Folz, 2002).

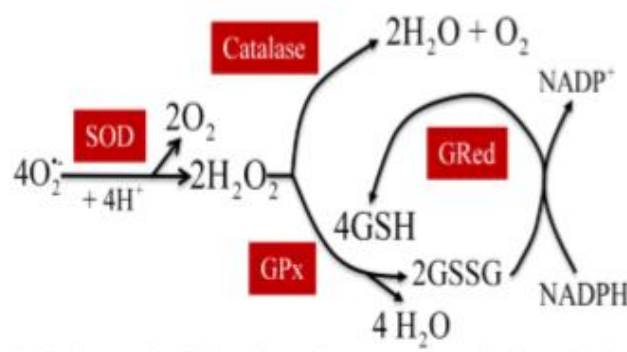
2.8 Antioksidan

Pembentukan ROS yang tidak terkontrol dapat menyebabkan akumulasi, yang menyebabkan stres oksidatif. Sel melakukan mekanisme pertahanan untuk perlindungan terhadap kerusakan oksidatif yang dimediasi ROS, melalui pertahanan antioksidan.

Antioksidan adalah substansi yang dalam konsentrasi rendah berperan untuk menunda atau mencegah oksidasi substrat teroksidasi secara signifikan. Antioksidan efektif karena mampu menyumbangkan elektronnya pada ROS, sehingga menetralkan efek buruk yang dapat terjadi.

Sistem antioksidan diklasifikasikan menjadi dua kelompok besar, yaitu antioksidan enzimatik dan antioksidan non enzimatik. Antioksidan enzimatik terdapat di dalam tubuh. Yang tergolong ke dalam antioksidan enzimatik adalah: superoksida dismutase (SOD), katalase, dan *glutathione peroxidase* (GPx) yang bertindak sebagai garis pertahanan pertama tubuh terhadap ROS dengan mengkatalisis konversi ROS menjadi spesies yang kurang reaktif atau inert (Mates, 2000).

Beberapa molekul yang memiliki berat molekul rendah mampu memberikan pertahanan sekunder melawan radikal bebas. *Glutathione* (GSH), α -tokoferol, askorbat, dan bilirubin, merupakan contoh antioksidan nonenzimatik yang berperan dalam menangkal radikal bebas (Kohen and Nyska, 2002). Agen-agen ini mengeleminasi ROS secara langsung atau mencegah produksi ROS melalui penyerapan logam-logam aktif redoks, seperti besi dan tembaga (Kunwar and Priyadarsini, 2011). Gambar 6 berikut ini menunjukkan berbagai cara menghilangkan spesies oksigen reaktif akibat kerja antioksidan.



Sumber: Kunwar, *et al.*, 2011

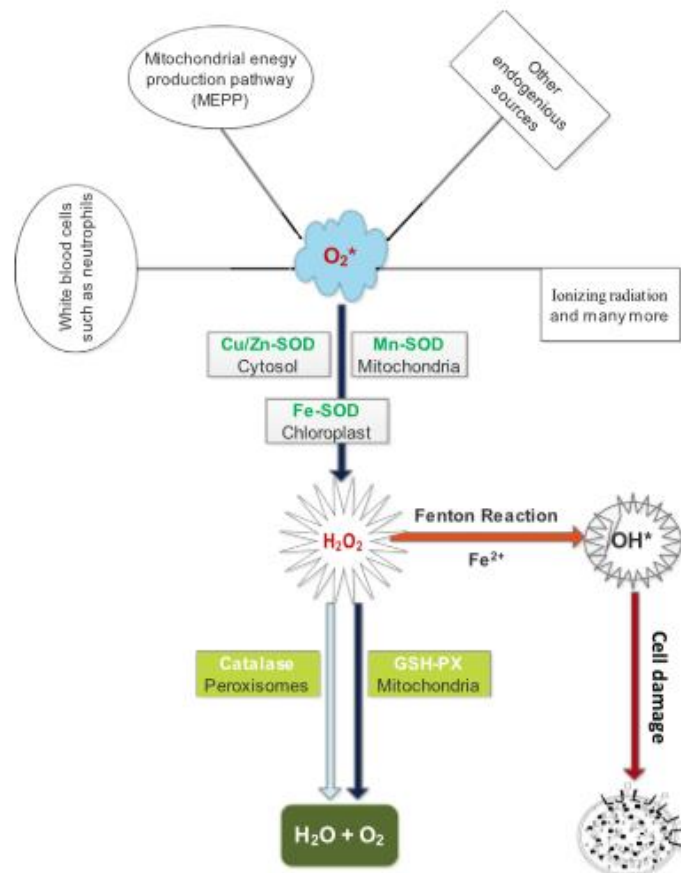
Gambar 7. Kerja Antioksidan terhadap ROS

Secara umum, antioksidan di dalam tubuh bekerja pada tiga tingkatan berbeda, yaitu: (a) pencegahan; bertujuan untuk menjaga pembentukan spesies reaktif seminimal mungkin, misalnya *desferrioxamine*, (b) intersepsi; berguna untuk membersihkan spesies reaktif, baik dengan menggunakan molekul katalitik maupun nonkatalitik, contohnya: asam askorbat, alfatokoferol, dan (c) perbaikan; dengan maksud untuk memperbaiki molekul target yang rusak, misalnya *glutathione* (Kohen *and* Nyska, 2002).

Berdasarkan garis pertahanan, antioksidan dapat dikategorikan menjadi: pertahanan antioksidan lini pertama, lini kedua, ketiga, dan pertahanan antioksidan lini keempat.

a. Pertahanan antioksidan lini pertama

Merupakan antioksidan yang bekerja dengan menekan atau mencegah pembentukan radikal bebas atau spesies reaktif di dalam sel. Antioksidan ini bekerja cepat menetralkan berbagai molekul yang berpotensi menjadi radikal bebas atau radikal bebas yang memiliki kemampuan untuk menginduksi pembentukan radikal bebas lainnya. Tiga enzim utama yang berperan sebagai pertahanan antioksidan lini pertama ini, yaitu: *superoxide dismutase* (SOD), *catalase* (CAT), dan *glutathione peroxidase* (GPx). Ketiga enzim ini masing-masing mendismutasi radikal superoksida, memecah hidrogen peroksida, dan hidroperoksida, menjadi molekul yang tidak berbahaya (H_2O_2 /alkohol dan O_2). Di samping itu yang termasuk golongan ini adalah protein yang berikatan dengan ion logam, seperti transferrin dan seruloplasmin, yang masing-masing mensekuestrasi besi (Fe) dan tembaga (Cu), sehingga tidak terbentuk radikal bebas. Gambar 7 berikut ini menunjukkan pertahanan antioksidan lini pertama dalam melawan ROS.



Sumber: Ighodaro and Akinloye, 2018

Gambar 8. Pertahanan Antioksidan Lini Pertama

b. Pertahanan antioksidan lini kedua

Antioksidan yang termasuk dalam kategori ini sering disebut dengan *scavenging antioxidant*. Mereka mencari radikal aktif untuk menghambat rantai inisiasi dan memutus rantai reaksi penyebaran. Di samping itu antioksidan lini kedua juga menetralkan radikal bebas melalui donasi elektron. Apabila dalam prosesnya terbentuk radikal bebas, maka akan memiliki daya merusak yang rendah dan mudah untuk dinetralkan. Sebagian besar antioksidan, seperti: asam askorbat, asam urat, *glutathione*, alfatokoferol (vitamin E), dan ubiquinol, termasuk dalam kategori ini.

c. Pertahanan antioksidan lini ketiga

Antioksidan yang termasuk dalam golongan ini hanya berperan setelah kerusakan akibat radikal bebas terjadi. Yang termasuk dalam kategori

ini adalah enzim *de novo*, yang bertugas memperbaiki kerusakan akibat radikal bebas serta menyusun kembali membran sel yang rusak. Termasuk di dalamnya adalah kelompok enzim untuk memperbaiki kerusakan DNA, protein, dan lipid, yaitu: sistem enzim yang memperbaiki DNA (polimerase, glikosilase, dan nuklease), enzim proteolitik (proteinase, protease, dan peptidase), yang berlokasi baik di dalam sitosol maupun mitokondria sel mamalia.

d. Pertahanan antioksidan lini keempat

Kerja antioksidan golongan ini melibatkan mekanisme adaptasi dengan memanfaatkan sinyal yang diperlukan untuk reaksi dan produksi radikal bebas guna mencegah pembentukan atau reaksi radikal bebas tersebut. Sinyal yang dihasilkan dari radikal bebas akan menginduksi pembentukan dan pengangkutan antioksidan yang tepat ke tempat yang tepat (Niki, 1993 dalam Ighodaro *and* Akinloye, 2018).

2.9 Latihan Fisik dan Stres Oksidatif

Aktivitas fisik merupakan sumber alami ROS, yang berhubungan dengan kerusakan berbagai molekul dalam tubuh (Halliwell, 1994). Pada saat melakukan aktivitas fisik akan terjadi peningkatan kebutuhan transport oksigen ke jaringan. Konsumsi oksigen dapat meningkat beberapa kali lipat. Hal ini menyebabkan peningkatan produksi ROS. Terdapat korelasi positif antara produksi ROS dengan penggunaan metabolisme aerobik (Lovlin, *et al.*, 1987).

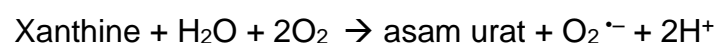
Latihan fisik yang berat berhubungan dengan percepatan pembentukan *reactive oxygen species* (ROS), yang dapat menginduksi terjadinya efek yang membahayakan bagi kesehatan (Ji, 1999; Sjodin, Hellsten *and* Westing, 1990). Pada aktivitas fisik dengan intensitas tinggi, dengan adanya redistribusi darah selama latihan, maka jaringan otot untuk sementara waktu dalam keadaan iskemia, yang selanjutnya akan mengalami reperfusi oksigen yang tinggi selama pemulihan, suatu fenomena yang dikenal dengan nama reperfusi iskemia, sehingga rentan

terhadap peroksidasi (Kanter, Nolte, *and* Holloszy, 1993; Satchek *and* Blumberg, 2001). Bahkan pada latihan fisik dengan intensitas yang sedang dapat terjadi peningkatan produksi ROS yang melebihi kapasitas pertahanan antioksidan (Alessio, 1993; Ji, *et al.*, 1993).

Faktor lain yang berhubungan dengan intensitas latihan yang memengaruhi pembentukan ROS adalah produksi asam laktat, yang dapat mengubah radikal bebas dengan efek merusak yang kecil (radikal superoksida) menjadi radikal bebas dengan potensi merusak yang lebih besar (*perhydroxide*). Hal ini terjadi akibat interaksinya dengan proton yang berasal dari asam laktat (Groussard, *et al.*, 2003). Di samping itu radikal bebas yang dihasilkan selama latihan fisik dapat berasal dari autooksidasi katekolamin (Ramel, Wagner, *and* Elmadfa, 2004).

Produksi oksidan yang berkaitan dengan latihan fisik dapat terjadi melalui beberapa jalur, yaitu:

1. Kebocoran elektron dari rantai transfer elektron mitokondria yang menyebabkan produksi anion superoksida. Produksi radikal yang diukur dengan menggunakan *electron spin resonance spectroscopy* menunjukkan korelasi yang kuat dengan konsumsi oksigen maksimal (Ashton, *et al.*, 1998).
2. *Xantine dehydrogenase* mengoksidasi *hypoxanthine* menjadi *xanthine*, selanjutnya *xanthine* menjadi asam urat menggunakan NAD^+ sebagai penerima elektron, membentuk NADH. Selama latihan yang intens, serabut otot pada otot-otot yang aktif menjadi hipoksia (Packer, 1997). Dalam keadaan iskemia, *xanthine* dibentuk melalui metabolisme anaerobik dan *xanthine dehydrogenase* dikonversi menjadi *xanthine oxidase* (Kanter, 1998). Saat terjadi reperfusi, dengan hasil peningkatan beban oksigen, *xanthine oxidase* tetap mengubah *hypoxanthine* menjadi asam urat, namun dengan menggunakan oksigen sebagai akseptor elektron untuk membentuk superoksida (Heunks *and* Dekhuijzen, 2000)



3. Kerusakan jaringan akibat latihan fisik dapat mengaktivasi sel-sel inflamasi, seperti neutrofil, yang selanjutnya memproduksi radikal bebas oleh NADPH *oxidase* (Kanter, 1998).
4. Peningkatan katekolamin selama melakukan latihan fisik dan ROS dapat dihasilkan melalui autooksidasi katekolamin (Sealy, *et al.*, 1984). Kadar katekolamin dalam sirkulasi meningkat pada latihan fisik yang berlangsung lama. Katekolamin meningkatkan metabolisme otot jantung dan otot skelet, melalui aktivasi reseptor β -adrenergik, sehingga potensial meningkatkan produksi ROS dalam mitokondria (Ji, 1999).
5. Pembentukan superoksida pada mitokondria otot, akibat peningkatan temperatur. Hipertermia yang diinduksi oleh latihan fisik dapat menyebabkan stres oksidatif.
6. Autooksidasi oksihemoglobin menjadi methemoglobin, menyebabkan produksi superoksida. Kecepatan pembentukan methemoglobin dapat meningkat dengan latihan fisik (Gohil, *et al.*, 1988).

2.10 Adaptasi terhadap Stres Oksidatif yang Diinduksi oleh Latihan

Pembentukan ROS meningkat selama latihan fisik, namun demikian data studi epidemiologik menunjukkan bahwa latihan fisik menurunkan angka kejadian penyakit-penyakit yang berkaitan dengan stres oksidatif. Hal ini disebabkan karena terjadinya adaptasi yang diinduksi oleh latihan fisik yang teratur. Proses adaptasi ini melibatkan aktivasi sistem antioksidan (Radak, Chung, *and* Goto, 2007).

Pada *endurance*, *resistance*, dan *concurrent* training, terjadi peningkatan aktivitas superoksida dismutase (SOD) dan kapasitas antioksidan total (TAC), sedangkan malondialdehid (MDA) sebagai produk dari stres oksidatif menurun. Peningkatan produksi ROS pada ketiga jenis latihan tersebut dapat meningkatkan resistensi membran sel yang kaya akan asam lemak tak jenuh terhadap reaksi perioksidasi lipid (Azizbeigi, *et al.*, 2014). Di samping itu pada *endurance training*, terjadi penurunan

produksi anion superoksida oleh neutrofil (Miyazaki, *et al.*, 2001). *Endurance training* juga dapat menurunkan sensitivitas eritrosit terhadap stres oksidatif (Petibois and Deleris, 2005).

Latihan fisik pada intensitas sedang, menyebabkan adaptasi otot. Adaptasi otot yang terjadi pada latihan fisik yang teratur melibatkan proses biogenesis pada mitokondria dan sintesis komponen baru dari rantai respirasi untuk menyesuaikan terhadap peningkatan kebutuhan energi (Davies, Packer, and Brooks, 1981). Setelah 24 minggu melakukan latihan, terdapat peningkatan aktivitas enzim mitokondria kompleks IV (*cytochrome oxidase*), yang mengkatalisis pengambilan oksigen oleh mitokondria untuk menghasilkan ATP, sebesar 12-32% pada otak, hati, jantung, dan ginjal tikus. Di samping itu latihan fisik sedang akan mengaktivasi sistem perbaikan DNA, yang melibatkan oksoguanin dan urasil DNA-glikosilase, dan meningkatkan resistensi terhadap stres oksidatif dan proses penuaan pada otot skelet tikus (Radak, *et al.*, 2002; Radak, *et al.*, 2007).

Latihan fisik sedang yang kronis menunjukkan efek yang berlawanan dengan latihan fisik akut dengan intensitas tinggi. Pada latihan fisik sedang yang kronis, menyebabkan penurunan produk oksidasi mitokondria, TBARS (*thiobarbituric acid reactive substances*), dan protein karbonil pada otak, hati, jantung, dan ginjal tikus (Navarro, *et al.*, 2004). Aktivitas enzim-enzim antioksidan meningkat sekitar 15-20% setelah melakukan latihan teratur selama 24 minggu pada tikus, namun efek ini hampir semuanya menghilang pada tikus yang tua, setelah latihan selama 50 minggu (Navarro, *et al.*, 2004).

Isoform superoksida dismutase pada mitokondria dan sitosol, yaitu Mn-SOD dan CuZn-SOD pada umumnya akan mengalami upregulasi pada otot, setelah melakukan latihan fisik dengan intensitas tinggi yang teratur atau latihan fisik intensitas sedang yang kronik. Ditemukan peningkatan aktivitas enzim Mn-SOD dan CuZn-SOD pada otak, jantung, hati, dan ginjal tikus, setelah melakukan latihan fisik intensitas sedang yang kronik, yaitu selama 24-50 minggu (Navarro, *et al.*, 2004).

2.11 Transforming Growth Factor Beta 1 (TGF- β 1)

2.11.1 Definisi

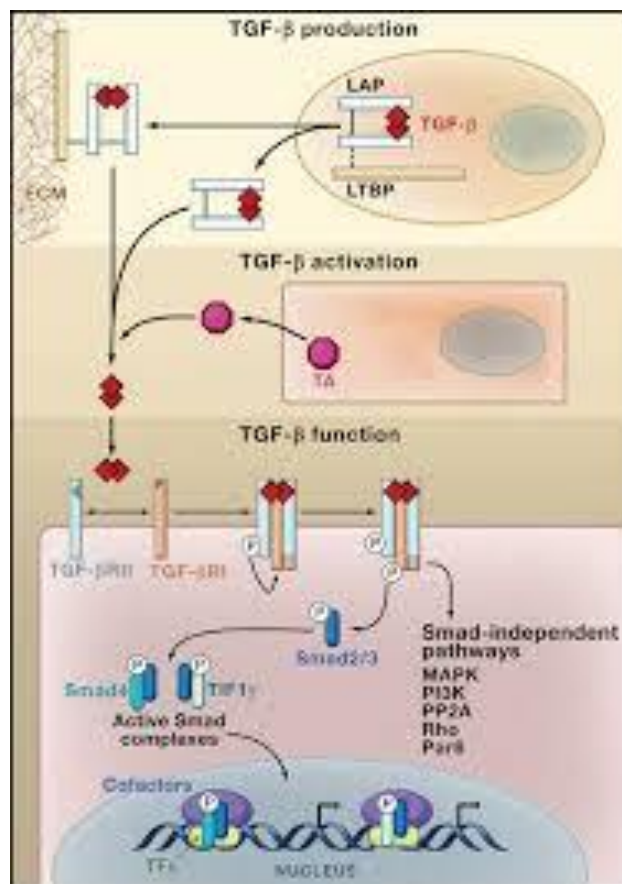
Transforming growth factor beta (TGF- β) merupakan kelompok sitokin peregulator yang secara kolektif disebut 'superfamili TGF- β ', yang mengatur pertumbuhan sel epitel, diferensiasi, motilitas, organisasi, apoptosis, tumorogenesis, dan respon imun (Boyd, *et al.*, 1990; Blobe *et al.*, 2000). TGF- β adalah polipeptida dimer multifungsional dengan berat 25-kDa. Pada mamalia, TGF- β telah diidentifikasi ke dalam 3 golongan, yaitu TGF- β 1, TGF- β 2, dan TGF- β 3 dengan TGF- β 1 sebagai bentuk dominan yang diekspresikan dalam sistem imun (Li *et al.*, 2006).

2.11.2 Sintesis dan Aktivasi TGF- β

TGF- β disintesis sebagai prekursor; pro TGF- β yang diproses dalam Apparatus Golgi oleh *furin-like peptidase* yang menghilangkan terminal N dari protein imatur. Bentuk homodimer dari protein yang baru terbentuk ini, dikenal sebagai *latency-associated protein* (LAP), yang berhubungan secara nonkovalen dengan homodimer dari TGF- β matur. Kompleks laten ini dapat disekresikan atau dapat pula berikatan dengan *latent-TGF- β -binding protein* (LTBP). TGF- β tidak dapat berikatan dengan reseptornya apabila dalam bentuk laten. Dengan demikian TGF- β dalam bentuk laten ini harus dibebaskan dari ikatannya oleh *TGF- β activator* (TA) melalui proteolisis atau perubahan konformasi. Aktivator yang berperan dalam proses ini di antaranya adalah protease, seperti plasmin dan matriks metalloproteinase, *reactive oxygen species* (ROS), protein trombospondin-1, dan integrin $\alpha\beta$ 6 atau $\alpha\beta$ 8 (Annes *et al.*, 2003)

Bentuk TGF- β yang aktif memediasi fungsi-fungsi biologisnya melalui ikatan dengan reseptornya, yaitu TGF- β tipe I (TGF- β RI) dan TGF- β tipe II (TGF- β RII), yang keduanya merupakan *serine/threonine kinase*. Pertemuan TGF- β dengan kompleks reseptor tetramik, yang terdiri dari dua molekul TGF- β RI dan dua molekul TGF- β RII akan mengaktifasi reseptor kinase, menyebabkan terjadinya proses fosforilasi dan mengaktifasi jalur-

jalur pensinyalan yang berbeda. *Output* pensinyalan TGF- β memunculkan bermacam-macam respon seluler, yang terutama dimediasi melalui aksi faktor transkripsi *Smad* (Massague and Gomis, 2006; Shi and Massague, 2003). Kompleks protein aktif *Smad* berikatan dengan DNA secara lemah, sementara ikatan DNA dengan afinitas tinggi diperoleh melalui asosiasi protein *Smad* dengan sejumlah besar faktor transkripsi (Massague and Gomis, 2006). Di samping itu TGF- β mengaktifkan berbagai jalur pensinyalan *cell type-specific Smad-independent*, termasuk yang dimediasi oleh *mitogen-activated protein kinase* (MAPK), PI3K kinase, PP2A *phosphatase*, *Rho family protein*, dan protein Par6 (Derynck and Zhang, 2003; Ozdamar et al., 2005). Plastisitas protein *Smad* dalam regulasi transkripsional dan keragaman jalur *Smad-independent* memungkinkan TGF- β menggunakan aksi pleiotropiknya.



Gambar 9. Sintesis dan Aktivasi TGF- β

2.11.3 Fungsi

Penelitian menunjukkan bahwa sitokin TGF- β merupakan regulator perkembangan sel T timus. Di samping itu TGF- β juga memainkan peranan penting pada homeostasis sel T perifer, toleransi terhadap *self antigen*, dan diferensiasi sel T selama respon imun (Li *and* Flavell, 2008). TGF- β adalah sitokin profibrogenik yang paling kuat, yaitu dengan menstimulasi produksi ROS pada berbagai tipe sel. Selanjutnya ROS akan mengaktivasi TGF- β dan menyebabkan banyak efek fibrogenik (Liu *and* Pravia, 2010).

Transforming growth factor beta-1 (TGF- β 1) yang merupakan salah satu isoform TGF- β mampu memunculkan beragam respon seluler, di antaranya sintesis dan metabolisme matriks ekstraseluler (Massague, 1990). TGF- β 1 diketahui sebagai salah satu faktor osteotrofik yang kuat pada tulang dan memiliki efek yang besar pada sel-sel yang berasal dari jaringan tulang. TGF- β 1 meningkatkan diferensiasi dan proliferasi osteoblast dan sintesis matriks tulang melalui berbagai mekanisme (Bonewald *and* Dallas, 1994). Di samping itu TGF- β 1 memiliki efek penekanan aktivitas osteoklastik dan pemecahan matriks, baik secara in vitro maupun in vivo (Pfeilschifter, Bonewald, *and* Mundy, 1990).

2.12 Latihan Fisik dan TGF- β 1

Pada saat seseorang melakukan latihan atau aktivitas fisik akan terjadi peningkatan penggunaan energi dan denyut jantung. Berdasarkan pada intensitasnya, maka latihan (*exercise*) dapat dikategorikan menjadi aerobik dan anaerobik; dari jenis kontraksi, dibedakan menjadi isometrik, konsentrik, dan eksentrik; serta ditinjau dari frekuensinya dibagi menjadi akut dan kronis. Olahraga dan aktivitas fisik yang berbeda menyebabkan perbedaan sistem penggunaan energi (Gomes, Silva, *and* Oliveira, 2012).

Sumber energi merupakan perbedaan fisiologis utama yang membedakan antara aerobik dan anaerobik. Pada latihan aerobik, maka sumber energi untuk aktivitasnya berasal dari metabolisme aerobik. Bahan utama pada metabolisme aerobik ini adalah lemak yang dengan adanya

oksigen akan menghasilkan energi, tanpa banyak akumulasi asam laktat dalam darah. Di sisi lain, latihan anaerobik ditandai dengan upaya dengan intensitas tinggi hingga maksimal dalam periode yang singkat, yang energinya bersumber dari metabolisme anaerobik. Pada metabolisme anaerobik, tidak ada penggunaan oksigen, sehingga terjadi akumulasi asam laktat yang tinggi dalam darah (Lawrence *and* Hope, 2008; McArdle *and* Katch, 2009 dalam Gomes, Silva, *and* Oliveira, 2012). Contoh latihan daya tahan aerobik adalah: *jogging*, berlari, berenang, mendayung, dan bersepeda yang dilakukan dengan sekitar 50-75% dari kapasitas aerobik maksimal ($VO_{2\text{ maks.}}$) serta dilakukan dalam periode waktu yang relatif lama, sementara yang termasuk latihan anaerobik di antaranya: *sprints*, lompat jauh, angkat berat, dan olahraga lain dengan periode waktu hingga dua menit yang dilakukan di atas ambang laktat partisipan (Gomes, Silva, *and* Oliveira, 2012).

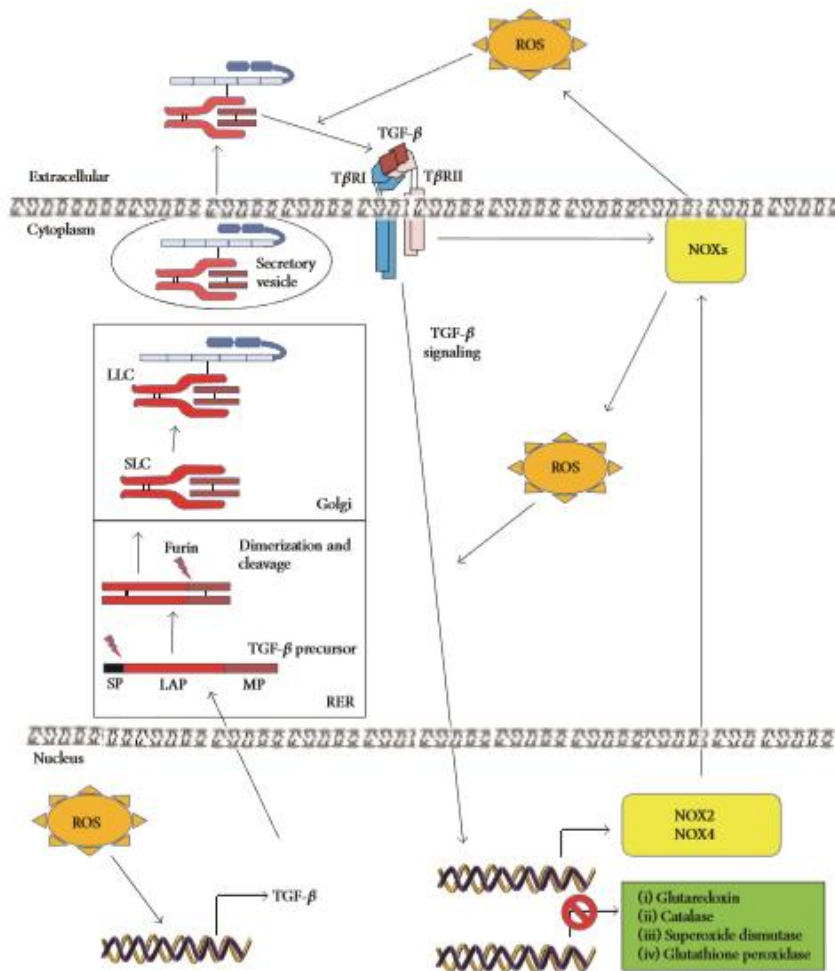
Saat melakukan latihan atau aktivitas fisik maka akan terjadi peningkatan kebutuhan energi, yang didapatkan baik melalui metabolisme aerobik maupun anaerobik, yang dapat menyebabkan peningkatan pembentukan ROS (*reactive oxygen species*) (Radak, Chung, *and* Goto, 2007). ROS merupakan hasil dari metabolisme normal dan paparan xenobiotik. ROS dapat memberikan manfaat atau sebaliknya berbahaya bagi sel dan jaringan, tergantung pada konsentrasinya dalam tubuh. Secara fisiologis, pada konsentrasi rendah, ROS berfungsi sebagai "*redox messengers*" pada pensinyalan dan regulasi intraseluler, sedangkan sebaliknya pada konsentrasi berlebih akan menginduksi modifikasi oksidatif makromolekul seluler, menghambat fungsi protein, dan dapat menyebabkan kematian sel (Circu *and* Ye Aw, 2010).

TGF- β berperan dalam menstimulasi produksi *reactive oxygen species* (ROS) pada berbagai tipe sel nonfagositik, seperti sel endothelial, sel epitel, sel otot polos, dan fibroblast. Walaupun masih kontroversial, beberapa penelitian menunjukkan bahwa TGF- β mampu menstimuli

produksi ROS dari kompartemen seluler yang berbeda pada berbagai tipe sel (Liu *and* Pravia, 2010).

Enzim NADPH oksidase (Nox) merupakan keluarga protein yang mengandung heme dengan fungsi utamanya adalah mentransport elektron dari NADPH ke oksigen, membentuk ROS. Telah diidentifikasi 7 anggota dari Nox, yaitu: Nox1, Nox2, Nox3, Nox4, Nox5, *dual oxidase 1* (Duox1) dan *dual oxidase 2* (Duox2). Masing-masing anggota Nox tersebut diekspresikan pada tipe sel/jaringan/organ yang berbeda. Bukti-bukti menunjukkan bahwa anggota Nox ini merupakan penghasil ROS yang penting, tidak hanya untuk sel-sel fagositik tetapi juga sel-sel nonfagositik. Telah dilaporkan bahwa TGF- β menginduksi Nox4 pada berbagai tipe sel, baik *in vitro* maupun *in vivo*, yang berhubungan dengan stimulasi produksi ROS (Liu *and* Pravia, 2010).

Stimulasi produksi ROS, di samping secara langsung melalui induksi Nox4 dan atau memodulasi fungsi mitokondria dan atau mikrosom, TGF- β dapat meningkatkan kadar ROS atau RNS (*reactive nitrogen species*) dengan cara menekan ekspresi beberapa enzim antioksidan, seperti *glutaredoxin*, *catalase*, *superoxide dismutase* (SOD), dan *glutathione peroxidase* (GPx). Di samping itu TGF- β dapat menurunkan konsentrasi *glutathione*, yang merupakan 'thiol' bebas intraseluler terbanyak dan merupakan antioksidan penting (Liu *and* Pravia, 2010). Pada gambar 9 berikut ini diperlihatkan hubungan antara ROS dengan TGF- β 1 (Krstic, *et al.*, 2015).



Gambar 10. Hubungan antara ROS dengan TGF-β1

2.13 Kerangka Teori

