

**PENGARUH LATIHAN FISIK ANAEROBIK DAN
DETRAINING TERHADAP MORFOLOGI
MIOKARDIUM VENTRIKEL KIRI TIKUS WISTAR
JANTAN**

TESIS



**Susy Olivia Lontoh
0906575640**



**UNIVERSITAS INDONESIA
FAKULTAS KEDOKTERAN
PROGRAM MAGISTER ILMU BIOMEDIK
JAKARTA
MARET 2013**

**PENGARUH LATIHAN FISIK ANAEROBIK DAN
DETRAINING TERHADAP MORFOLOGI
MIOKARDIUM VENTRIKEL KIRI TIKUS WISTAR
JANTAN**

TESIS

Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Magister Biomedik

**Susy Olivia Lontoh
0906575640**



**UNIVERSITAS INDONESIA
FAKULTAS KEDOKTERAN
PROGRAM MAGISTER ILMU BIOMEDIK
KEKHUSUSAN FISILOGI
JAKARTA
MARET 2013**

PERNYATAAN ORISINALITAS

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

Nama : Susy Olivia Lontoh

NPM : 0906575640

Tanda Tangan :



Tanggal : 25 Maret 2013

PERPUSTAKAAN P.K. UNTAR	
NO. TIDUR :	2014/2363
	NOVEMBER
NO. KELOMPOK :	610.5
	LON
PEROLEHAN :	P
	HAQIAH

HALAMAN PENGESAHAN

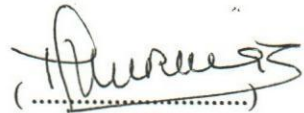
Tesis ini diajukan oleh :

Nama : Susy Olivia Lontoh
NPM : 0906575640
Program Studi : Ilmu Biomedik
Judul Skripsi : Pengaruh latihan fisik anaerobik dan *detrain* terhadap morfologi miokardium ventrikel kiri tikus Wistar jantan

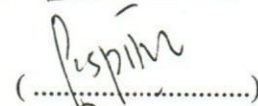
Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Magister Biomedik pada Program Studi Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.

DEWAN PENGUJI

Pembimbing I : Dr.dr.Minarma Siagian, MS AIFM

()

Pembimbing II : dra.Puspita Eka Wuyung,MS

()

Penguji I : dr.Dewi Irawati S.S,MS

()

Penguji II : Dr.dr. Ani Retno Prijanti.M.biomed

()

Penguji III : dr. Nur Rahadiani,PhD

()

Ditetapkan di : Jakarta

Tanggal : 25 Maret 2013

Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik

Dr.rer.physiol.dr.Septelia Inawati Wanandi



KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa, karena atas berkat dan rahmat-Nya, saya dapat menyelesaikan tesis ini. Penulisan tesis ini dilakukan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk memperoleh gelar Magister Ilmu Biomedik pada Kekhususan Fisiologi Program Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Saya menyadari bahwa tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, dari masa perkuliahan hingga sampai pada penyusunan tesis ini, sangatlah sulit bagi saya untuk menyelesaikan tesis ini. Oleh karena itu, saya mengucapkan terima kasih kepada:

Dr. dr. Minarma Siagian,MS, AIFM, selaku dosen pembimbing I dan ketua program studi kekhususan Fisiologi FKUI yang telah menyediakan waktu, tenaga, pikiran dan dengan kesabarannya membimbing dan mengarahkan saya dalam menyelesaikan tesis ini, serta memperhatikan kemajuan proses pendidikan saya. dra Puspita Eka Wuyung,MS, selaku dosen pembimbing II, yang senantiasa memberikan dukungan, bimbingan, serta arahan bagi saya dalam menyelesaikan tesis ini.

Dr. dr. Ermita Ilyas,MS, AIFO Ketua Departemen Fisiologi FKUI atas dukungan dan kesempatan yang diberikan kepada saya untuk dapat belajar di bagian Fisiologi FKUI. Dr. rer. physiol.dr Septelia Inawati Wanandi, Ketua Program Biomedik FKUI atas kesempatan yang diberikan kepada saya sehingga saya dapat menyelesaikan tesis dan proses pendidikan saya. dr. Dewi Irawati S.S,MS yang telah memberikan ide dan kesempatan saya untuk melakukan penelitian tentang olahraga dan jantung. Dr.Sutjahjo Endardjo,MS,SpPA(K), yang telah menyediakan waktu dan keahliannya dalam membantu pembacaan hasil histopatologi. Dr.Rostika Flora, Skep, MS yang telah berkenan meminjamkan *animal treadmill* sehingga penelitian ini dapat terlaksana.

Seluruh jajaran Pimpinan di Lingkungan Untar, Prof. Ir. Roesdiman Soegiarso,MSc,PHd (Rektor Universitas Tarumanagara), yang telah memberikan kesempatan untuk mengikuti program studi ini. Prof.Dr.dr Bambang Sutrisna, MHSc (Epid) (Dekan FK. Univ.Tarumanagara) dan beserta Staff yang telah banyak memberikan perhatian dan semangat dalam penyelesaian tesis.

dr. Tom Surjadi, MPH yang telah memberikan saya kesempatan untuk tugas belajar. dr. Susilodinata Halim, MPd, selaku Kepala Bagian, beserta seluruh staf Fisiologi FK UNTAR: Alm.dr. Daniel H.T, MS, dr. Tjahjadi Saputra, MS, dr. Freddy Ciptono, dr. Enny dan dr. Alya, serta dr. Irmawati Hasan, Sp.PA beserta staf Patologi Anatomi FK UNTAR dan Prof.Dr.dr.Frans Ferdinal, MS atas dukungan dan semangat dalam penyelesaian tesis.

Seluruh staf pengajar Departemen Fisiologi FKUI, atas bimbingan dan pengarahan cara belajar aktif yang telah diberikan kepada saya sejak awal perkuliahan hingga dapat menyelesaikan pendidikan. Seluruh Staf administrasi dan staf laboratorium baik bagian Fisiologi, Biokimia Biologi Molekuler dan Patologi Anatomi FKUI atas bantuan untuk penelitian ini. Seluruh staf pengajar beserta staf administrasi dan staf perpustakaan FK UNTAR atas doa, dukungan dan semangat yang diberikan.

Kepada teman-teman kuliah Biomedik 2009 dan di kekhususan fisiologi Dewi Nirmalasari, Indra Kusuma, Yenni Lukita dan Sudrajat atas diskusi dan kerjasamanya selama kuliah di Biomedik. Kepada dr.Chrismerry Song, MBIomed, dr.Sari Maryati, MBIomed, dr.Sudiro Tirta dan dr. Julius C.Y, MKes terimakasih atas semangat dan sarannya.

Suami, dr.Lukman Susanto dan Shellya Olivia Lontoh atas kesabaran, pengertian, dukungan serta doanya agar saya dapat menyelesaikan pendidikan ini. Bapak Rudhy Abraham Lontoh, S.H beserta keluarga dan Bapak Teddy Sudianna, S.E beserta keluarga atas dukungan, doa dan semangat dalam proses penyelesaian tesis ini. Semua pihak yang tidak dapat saya sebut satu persatu, atas bantuan, dukungan dan doanya selama saya menyelesaikan pendidikan.

Semoga Tuhan Yang Maha Esa berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Semoga Tesis ini membawa manfaat bagi pengembangan ilmu.

Jakarta, Maret 2013

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

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

Nama : Susy Olivia Lontoh
NPM : 0906575640
Program Studi : Ilmu Biomedik
Departemen : Fisiologi
Fakultas : Kedokteran
Jenis karya : Tesis

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

Pengaruh latihan fisik anaerobik dan *detrain* terhadap struktur miokardium ventrikel kiri tikus Wistar jantan

Beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Indonesia berhak menyimpan, mengalihmedia/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta. Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di: Jakarta

Pada tanggal: 25 Maret 2013

Yang menyatakan



Sy Olivia Lontoh)

ABSTRAK

Nama : Susy Olivia Iontoh
Program Studi : Ilmu Biomedik
Judul : Pengaruh Latihan Fisik Anaerobik dan
Detraining Terhadap Morfologi Miokardium
Ventrikel Kiri Tikus Wistar

Latihan fisik intensif dan berkepanjangan menimbulkan adaptasi sistem kardio-vaskuler berupa hipertrofi ventrikel kiri (*Left ventricle hypertrophy* = LVH), yang merupakan ciri khas respons adaptasi atau kompensasi jantung terhadap peningkatan tekanan maupun volume berlebih pada ventrikel kiri. Hipertrofi ventrikel kiri ini dikategorikan sebagai *athlete's heart* dan dianggap sebagai remodeling jantung yang fisiologis, tetapi beberapa penelitian menganggap perubahan ini juga dikaitkan dengan konsep maladaptif hipertrofi jantung. Penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh latihan fisik anaerobik dan *detraining* terhadap morfologi miokardium ventrikel kiri jantung tikus Wistar. Penelitian ini menggunakan tikus galur Wistar jantan (8 minggu), dibagi menjadi 2 kelompok yaitu kelompok kontrol dan perlakuan. Kelompok perlakuan latihan fisik anaerobik dibagi menjadi kelompok perlakuan latihan fisik anaerobik 4 minggu, 12 minggu, 4 minggu latihan anaerobik *detraining* 4 minggu dan 12 minggu latihan anaerobik *detraining* 4 minggu. Latihan anaerobik dilakukan selama 4 minggu dan 12 minggu dengan kecepatan 35 m/mnt selama 15 menit dengan diberikan selang waktu istirahat selama 90 detik setiap 5 menit berlari. Pada akhir perlakuan dilakukan pemeriksaan morfometrik dan struktur histopatologi miokardium. Hasil penelitian menunjukkan bahwa latihan anaerobik selama 4 maupun 12 minggu serta kelompok *detraining* menyebabkan perubahan morfologi miokardium ventrikel kiri tikus Wistar.

Kata kunci : latihan anaerobik, *detraining*, morfologi miokardium

ABSTRACT

Name : Susy Olivia Lontoh
Study Program : Biomedical Science
Title : Effect of anaerobic physical training and detraining in the morphologic myocardial of the left ventricle in Wistar Rats

Regular physical training induces cardiovascular adaptation such as left ventricular hypertrophy (LVH), which is a characteristic adaptive response of the heart towards pressure or volume overload. This left ventricular hypertrophy is called "athlete's heart" and also determines physiologic remodelling heart, but in a few study findings myocardial hypertrophy was maladaptive forms of hypertrophy. The purpose of this experiment is to study the morphologic changes of the left ventricular myocardium in anaerobic physical training and detraining. This experiment uses young adult Wistar rats (8 weeks old) and were divided into 2 groups: control group and anaerobic exercise group. Each anaerobic exercise group was divided into 4 weeks exercise, 4 weeks exercise followed by 4 weeks detraining, 12 weeks exercise and 12 weeks exercise followed by detraining respectively. The anaerobic group was exercised on a treadmill with a speed of 35 m/minutes for 15 minutes, with a 90 seconds period of rest after 5 minutes running. The morphometric and histopathologic myocardial structures were examined, then conclusion anaerobic physical training during 4 and 12 weeks exercise with detraining group have caused morphologic changes of the left ventricular myocardium.

Key word: anaerobic training, detraining, myocardium morphologic

DAFTAR ISI

halaman

HALAMAN JUDUL	i
PERNYATAAN ORISINALITAS	ii
LEMBAR PENGESAHAN	iii
KATA PENGANTAR.....	iv
LEMBAR PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH	vi
ABSTRAK	vii
ABSTRACT.....	viii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
DAFTAR SINGKATAN.....	xv
BAB I. PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Pertanyaan penelitian.....	3
1.3 Hipotesis.....	4
1.4 Tujuan Penelitian	4
1.5 Manfaat Penelitian	5
1.6 Kerangka Teori	6
1.7 Kerangka Konsep	7
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA.....	8
2.1 Latihan Fisik Anaerobik.....	8
2.2 Metabolisme Energi Pada Latihan Fisik	11
2.3 Laktat	13
2.4 Otot Jantung.....	16
2.5 Adaptasi Otot Jantung Terhadap Latihan Fisik Anaerobik.....	20
2.6 Detraining	26
2.7 Pembentukan jaringan ikat (fibrosis).....	28
BAB III. METODE PENELITIAN	30
3.1 Desain penelitian	30
3.2 Tempat dan waktu penelitian.....	30
3.3 Penetapan jumlah hewan coba.....	32
3.4 Alat penelitian.....	31
3.5 Definisi Operasional	32
3.6 Alur Penelitian.....	33
3.7 Prosedur Penelitian.....	33
3.7.1. Uji Pendahuluan.....	33
3.7.2 Perlakuan Terhadap Hewan Coba.....	34
3.7.3 Pemeriksaan Kadar Laktat Darah.....	35
3.8 Pengukuran Parameter Penelitian.....	36
3.8.1 Pemeriksaan Morfometrik Jantung.....	36
3.8.2 Pemeriksaan Histopatologi Jantung.....	36
3.8.2.1 Pewarnaan HE Sediaan Otot Ventrikel Kiri.....	36

DAFTAR TABEL

	halaman
Tabel 4.1 Evaluasi Morfometrik Jantung Sesudah Perlakuan Latihan Fisik Anaerobik 4 minggu dan <i>detraining</i> 4 minggu.....	46
Tabel 4.2 Evaluasi Morfometrik Jantung sesudah Perlakuan Latihan Fisik Anaerobik 12 minggu dan <i>detraining</i> 4 minggu.....	48

3.8.2.2 Pewarnaan Masson's Trichrome Sediaan Otot Ventrikel kiri.....	38
3.10 Analisa dan Penyajian Data.....	42
BAB IV HASIL PENELITIAN.....	44
4.1 Pemeriksaan Kadar Laktat Darah.....	44
4.1.1 Uji Pendahuluan Penelitian.....	45
4.1.2 Kadar Laktat Darah.....	47
4.2 Evaluasi Morfometrik Jantung.....	46
4.3 Ukuran Panjang dan Lebar Sel Otot Jantung Ventrikel Kiri.....	50
4.4 Luas Daerah Fibrosis pada Miokardium Ventrikel Kiri.....	53
BAB V PEMBAHASAN.....	58
5.1 Pemeriksaan Kadar Laktat Darah	58
5.2 Evaluasi Morfometrik Jantung.....	60
5.3 Ukuran Panjang dan Lebar Sel Otot Jantung Ventrikel Kiri.....	66
5.4 Luas Daerah Fibrosis pada Miokardium Ventrikel Kiri.....	67
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	70
6.1 Kesimpulan.....	70
6.2 Saran.....	70
DAFTAR PUSTAKA	71
LAMPIRAN.....	75
DAFTAR RIWAYAT HIDUP	90

DAFTAR GAMBAR

	halaman
Gambar 2.1. Bagan reaksi metabolisme energi untuk kontraksi otot.....	12
Gambar 2.2 Anatomi jantung.....	17
Gambar 2.3. Struktur otot jantung.....	19
Gambar 2.4 Mekanisme kontraksi-eksitasi otot jantung.....	20
Gambar 2.5. Kiri : keadaan jantung normal, kanan : hipertrofi konsentrik.....	22
Gambar 2.6. Hipertrofi konsentrik terjadi karena <i>pressure overload</i>	23
Gambar 2.7 Respon biomekanik dan neurohumoral pada regulasi hipertrofi.....	25
Gambar 2.8. Jalur sinyal hipertrofi adaptif dan maladaptif.....	26
Gambar 2.9 Efek angiotensin II pada fibroblast jantung.....	29
Gambar 3.1 Set skala pada <i>image J</i>	40
Gambar 3.2 Penentuan pengukuran pada program <i>imageJ</i>	40
Gambar 3.3 Cara menentukan analisa partikel software <i>image J</i>	41
Gambar 3.4 Pengukuran panjang dan lebar miosit mempergunakan software <i>image J</i>	41
Gambar 3.5 RGB stack pada <i>image J</i>	42
Gambar 3.6 Hasil pengukuran persentase area fibrosis pada <i>image J</i>	42
Gambar 4.1 Perubahan kadar laktat darah <i>post exercise</i> pada berbagai macam kecepatan treadmill.....	45
Gambar 4.2 Kadar laktat darah kontrol dan sesudah perlakuan.....	45
Gambar 4.3 Ukuran panjang dan lebar sel otot Jantung ventrikel kiri tikus Wistar sesudah perlakuan latihan fisik anaerobik 4 minggu dan <i>detraining</i> 4 minggu.....	50
Gambar 4.4 Gambar histopatologi HE otot jantung tikus Wistar 4 minggu dan <i>detraining</i> 4 minggu	51
Gambar 4.5 Ukuran panjang dan lebar sel otot jantung ventrikel kiri tikus Wistar jantan sesudah perlakuan latihan fisik anaerobik 12 minggu dan <i>detraining</i> 4 minggu.....	52
Gambar 4.6 Gambar histopatologi HE otot jantung tikus Wistar 12 minggu dan <i>detraining</i> 4 minggu.....	53

Gambar 4.7 Persentase luas daerah fibrosis pada miokardium ventrikel kiri sesudah perlakuan latihan fisik anaerobik 4 minggu dan <i>detraning</i> 4 minggu.....	54
Gambar 4.8 Daerah fibrosis kelompok 4 minggu dan <i>detraining</i> 4 minggu	55
Gambar 4.9 Persentase luas daerah fibrosis pada miokardium ventrikel kiri sesudah perlakuan latihan fisik anaerobik 12 minggu dan <i>detraining</i> 4 minggu	56
Gambar 4.10 Daerah fibrosis kelompok 12 minggu dan <i>detraining</i> 4 minggu.....	57

DAFTAR LAMPIRAN

	halaman
Lampiran 1. Analisis Kadar Laktat.....	75
Lampiran 2. Analisis Berat Jantung, Diameter dan Tebal Ventrikel Kiri.....	77
Lampiran 3. Analisis Panjang dan Lebar Miosit Jantung.....	80
Lampiran 4. Analisis Luas Fibrosis.....	83
Lampiran 5. Keterangan Kelola Kaji Etik.....	86
Lampiran 6. Tabel Definisi Operasional.....	87
Lampiran 7. Perangkat pada <i>Image j</i>	89

DAFTAR SINGKATAN

ADP	: Adenosine diphosphate
ATP	: Adenosine triphosphate
ATR1	: Angiotensin reseptor
BB	: Berat badan
BMR	: Basal Metabolism Rate
cAMP	: Cyclic adenosine monophosphate
ECM	: Extracellular matrix protein
Egr	: Early growth response factor
ERKs	: Extracellular signal regulated kinases
ET	: Endothelin
FG	: Fast-twitch oxidative
G6P	: Glucose 6 phosphatase
Gr	:gram
IGF	: Insulin growth factor
Il	:Interleukin
IRS	: Insulin receptor substrate
JNKs	: c-Jun NH(2) terminal kinases
LDH	: Lactate dehydrogenase
LPL	: Lipoprotein lipase
LT	: Lactat threshold
M	: Meter
MAPK	: Mitogen activated protein kinase
MCTs	: Monocarboxylate transporters
MDH	: Malate dehydrogenase
METs	: Metabolic Equivalent
Mg	:Milligram
Mgg	: minggu
Mm	: milimeter
MMPs	:Matrix metalloproteinases
Mnt	:menit

NF- κ B	: Nuclear factor- κ B
PDH	: Pirvat dehydrogrogenase
PKA	: Protein kinase A
PKB	: Protein kinase B
TGF	:Transforming growth factor
TNF	:Tumour necrosis factor
STAT-3	:Signal transducer and activator of transcription-3

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 LATAR BELAKANG

Olahraga (*exercise*) adalah suatu kegiatan fisik yang bertujuan untuk meningkatkan atau memperbaiki kesehatan dan kebugaran tubuh. Selama melakukan olahraga terjadi perubahan fisiologis baik secara cepat maupun lambat di dalam sistem tubuh, terutama pada sistem kardiovaskular. Respons yang terjadi pada sistem kardiovaskular bertujuan untuk mempertahankan aliran darah ke organ vital seperti otak dan memenuhi kebutuhan oksigen di jaringan otot.¹

Latihan fisik (*training*) merupakan suatu kegiatan atau aktivitas fisik berulang, terencana dan terstruktur. Latihan fisik bermanfaat untuk memperbaiki atau mempertahankan kebugaran fisik serta memberi dampak positif bagi kesehatan tubuh, seperti mencegah penyakit jantung koroner dan diabetes melitus. Latihan fisik yang teratur meningkatkan suplai oksigen ke miokardium dan kontraktilitas miokardium, hal ini berperan terhadap *performance* atlet.^{1,2}

Latihan fisik jangka panjang menimbulkan adaptasi sistem kardiovaskular berupa peningkatan curah jantung maksimal, vasodilatasi perifer, bradikardi pada keadaan istirahat, peningkatan volume akhir diastolik dan hipertrofi ventrikel kiri. Hipertrofi ventrikel kiri ini dikategorikan sebagai *athlete's heart* dan dianggap sebagai remodeling jantung yang fisiologis. Hipertrofi ventrikel kiri ini digambarkan oleh peningkatan diameter rongga ventrikel kiri, tebal dinding ventrikel kiri dan massa jantung. Hipertrofi ventrikel kiri ini merupakan ciri khas respons adaptasi atau kompensasi jantung terhadap peningkatan tekanan maupun volume pada ventrikel kiri.^{3,4}

Hipertrofi jantung pada atlet sering dikaitkan dengan penyebab kematian mendadak pada atlet muda. Latihan fisik jangka panjang dengan intensitas tinggi dan terus menerus, menyebabkan tekanan yang berlebihan terhadap otot jantung menyebabkan disproporsional pada peningkatan ketebalan

dinding *posterior* ventrikel kiri dan septum intraventrikuler, serta hipertrofi miosit disertai kekacauan tatanan miofibril dan fibrosis interstisial. Keadaan ini diduga mengakibatkan hipertrofi yang maladaptif. Hipertrofi jantung maladaptif pada atlet dikaitkan dengan tekanan dan beban volume berlebihan pada miokardium.²⁻⁶

Penelitian observasional yang dilakukan Siscovick dkk (1984) pada atlet yang dilatih dengan intensitas tinggi (*vigorous exercise*), terjadi peningkatan resiko aritmia jantung dan henti jantung, hal ini dikaitkan dengan hipertrofi jantung ke arah maladaptif.⁷ Studi epidemiologi yang dilakukan Baldesberger dkk (2008) pada atlet profesional balap sepeda, dilaporkan banyak atlet tersebut menderita aritmia jantung.⁸ Benito (2011) menyatakan latihan fisik menggunakan treadmill dengan kecepatan 60cm/detik selama 60 menit yang dilakukan selama 8 minggu pada tikus Wistar jantan menyebabkan hipertrofi konsentrik, hipertrofi eksentrik dan peningkatan fibrosis setelah dilatih 16 minggu.⁹

Perubahan struktur jantung atlet akibat latihan fisik anaerobik seperti *sprinters* yaitu peningkatan ketebalan septum antara ventrikel kanan-kiri, dinding ventrikel kiri tanpa disertai perubahan diameter ventrikel kiri, namun beberapa penelitian lainnya mengatakan bahwa tidak terjadi perubahan struktur ventrikel kiri pada *sprinter*. Sedangkan Flora (2011) melaporkan bahwa aktifitas anaerobik dengan kecepatan 35 m/menit selama 20 menit, dilakukan setiap hari pada tikus Wistar tanpa diselingi waktu istirahat selama 10 hari menimbulkan kerusakan pada sel otot jantung.¹⁰⁻¹²

Atlet yang melakukan olahraga anaerobik isometrik atau statis, contoh angkat beban terjadi penambahan ukuran dinding dan ketebalan otot jantung ventrikel kiri. Keadaan tersebut dihubungkan dengan peningkatan tekanan darah sistemik selama melakukan olahraga dengan resistensi tinggi. Tekanan darah yang tinggi menyebabkan stress pada dinding ventrikel kiri.^{3,4,11-13}

Pengurangan atau penghentian latihan fisik (*detraining*) dapat mengakibatkan regresi hipertrofi jantung pada atlet yang terlatih dan menghindari kematian pada atlet. Periode *detraining* pada atlet yang berlangsung dua sampai tiga minggu mengakibatkan penurunan ketebalan

dinding posterior ventrikel kiri dan massa ventrikel kiri, tetapi beberapa data menyatakan bahwa *detraining* tidak menimbulkan regresi hipertrofi miokardium.^{1,14} Pada mantan atlet dan atlet *detraining* ditemukan kelainan irama jantung seperti aritmia supraventrikuler, sehingga masih diperdebatkan apakah *detraining* akan menimbulkan perubahan struktur miokardium ke arah adaptasi atau maladaptasi.^{7,8,14}

Pemberian periode istirahat selang latihan fisik (*interval training*) dianggap memberikan keuntungan dibandingkan dengan latihan fisik secara terus menerus (*continous training*). Dengan memberikan periode istirahat selang latihan fisik diduga akan mengurangi stres terhadap dinding miokardium, namun hal ini masih diperdebatkan. Tingginya intensitas, lama durasi dan berlangsung jangka panjang pada latihan fisik berpotensi penyebab kematian atlet, hal ini diduga karena terjadi hipertrofi ventrikel jantung bersifat maladaptif dan penghentian latihan fisik dapat menurunkan risiko kematian akibat latihan fisik masih dipertanyakan.¹⁵⁻¹⁸

Berdasarkan uraian tersebut perlu dilakukan penelitian mengenai hipertrofi dan perubahan sel otot ventrikel kiri pada latihan fisik anaerobik dengan waktu istirahat apakah mengakibatkan respon adaptif atau maladaptif secara morfometrik dan pengaruh *detraining* terhadap reorganisasi struktur miokardium ventrikel kiri akibat latihan fisik.

1.2 PERTANYAAN PENELITIAN

Dari latar belakang yang telah dikemukakan, maka dilakukan penelitian dengan menggunakan tikus Wistar sebagai model percobaan yang diberi latihan fisik anaerobik selama 4 dan 12 minggu dengan periode istirahat. Pada penelitian ini diamati pengaruh latihan fisik dan *detraining* 4 minggu terhadap perubahan morfologi miokardium ventrikel kiri tikus Wistar.

Berdasarkan uraian di atas maka pertanyaan penelitian adalah:

1. Apakah latihan fisik anaerobik selama 4 dan 12 minggu dengan periode istirahat menyebabkan perubahan morfologi miokardium ventrikel kiri tikus Wistar?

2. Apakah *detraining* selama 4 minggu menyebabkan perubahan morfologi miokardium ventrikel kiri tikus Wistar yang telah dilatih fisik anaerobik 4 dan 12 minggu dengan periode istirahat kembali keadaan awal?

1.3 HIPOTESIS

1. Latihan fisik anaerobik selama 4 dan 12 minggu dengan periode istirahat mengakibatkan perubahan morfologi miokardium ventrikel kiri tikus Wistar menuju ke hipertrofi ventrikel kiri.
2. *Detraining* selama 4 minggu menyebabkan perubahan morfologi miokardium ventrikel kiri kembali ke keadaan awal sebelum latihan fisik pada tikus Wistar yang telah dilatih fisik anaerobik 4 dan 12 minggu dengan periode istirahat.

1.4 TUJUAN PENELITIAN

1.4.1 Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh latihan fisik anaerobik dan *detraining* terhadap morfologi miokardium ventrikel kiri jantung tikus Wistar.

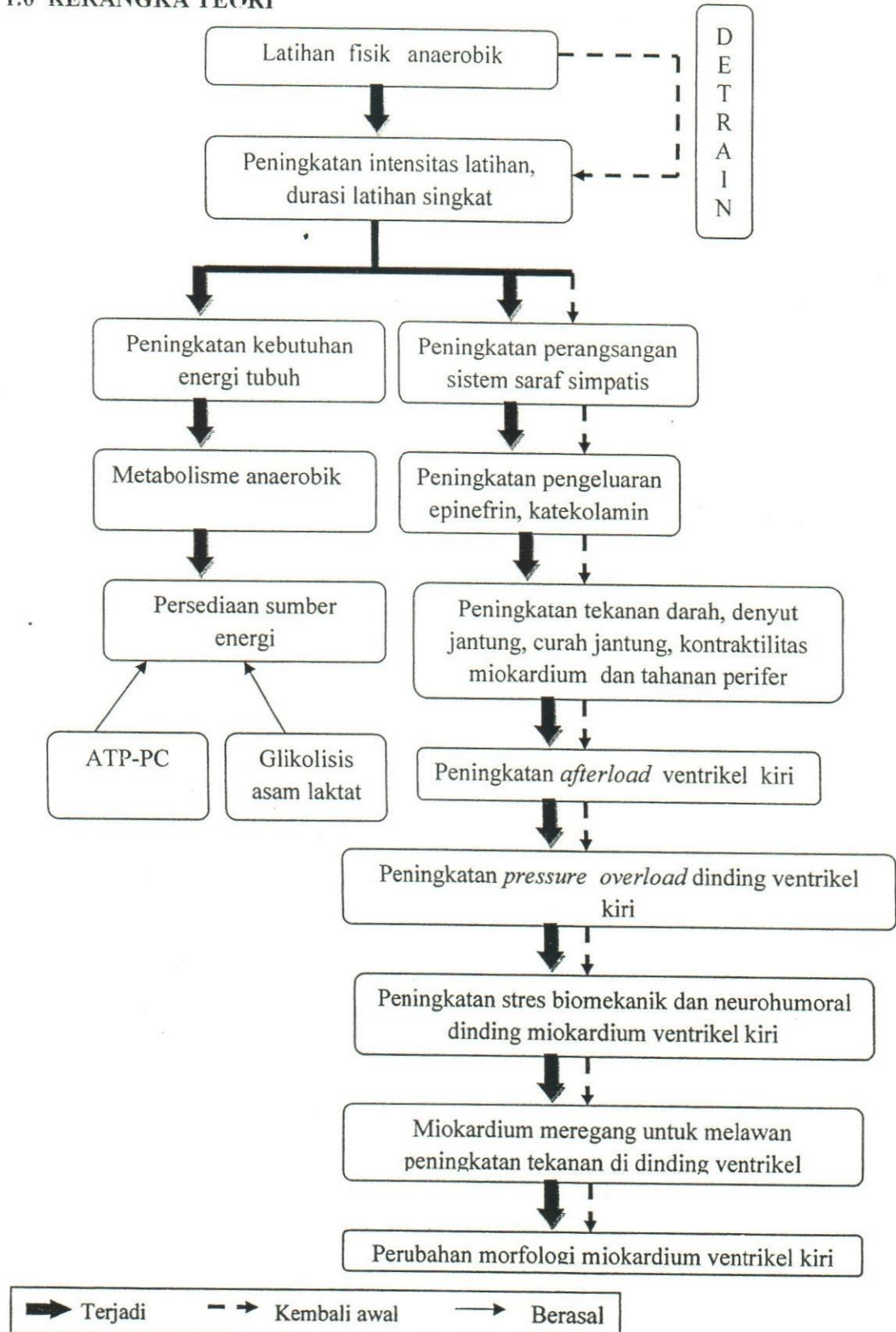
1.4.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisis perubahan tebal miokardium, diameter rongga ventrikel kiri, rasio tebal miokardium ventrikel kiri dengan diameter rongga ventrikel kiri, ukuran miosit dan luas fibrosis miokardium ventrikel kiri tikus Wistar yang dilatih fisik anaerobik selama 4 dan 12 minggu dengan periode istirahat.
2. Menganalisis pengaruh *detraining* 4 minggu terhadap perubahan tebal miokardium, diameter rongga ventrikel kiri, rasio tebal miokardium ventrikel kiri dengan diameter rongga ventrikel kiri, ukuran miosit dan luas fibrosis miokardium ventrikel kiri jantung tikus Wistar yang telah dilatih fisik anaerobik selama 4 dan 12 minggu dengan periode istirahat.

1.5 MANFAAT PENELITIAN

1. Menambah pemahaman mengenai perubahan struktur miokardium ventrikel kiri akibat latihan fisik anaerobik dengan periode istirahat.
2. Menambah pengetahuan tentang pengaruh *detraining* terhadap perubahan struktur miokardium akibat latihan fisik anaerobik.

1.6 KERANGKA TEORI



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 LATIHAN FISIK ANAEROBIK

Latihan fisik merupakan suatu kegiatan atau aktivitas fisik yang dilakukan secara teratur dengan intensitas, durasi dan jangka waktu tertentu serta dapat menimbulkan respon fisiologis terhadap tubuh. Intensitas latihan menggambarkan kebutuhan energi yang dibutuhkan persatuan waktu, serta sistem energi spesifik yang terlibat. Durasi latihan ditentukan berapa lama kerja suatu otot berlangsung. Secara umum, makin pendek durasi suatu latihan fisik, maka makin besar intensitasnya, sedangkan frekuensi latihan adalah berapa kali melakukan latihan secara teratur dalam jangka waktu tertentu.^{1,2,15,16}

Prinsip latihan fisik adalah bersifat individu, spesifik, reversibel, peningkatan secara bertahap dan bervariasi. Latihan fisik bersifat individu karena pengaruh latihan fisik pada setiap orang berbeda-beda. Faktor genetik berperan dalam menentukan respon tubuh seseorang terhadap latihan fisik yang dilakukan. Berbagai variasi dalam kecepatan pertumbuhan sel, metabolisme, regulasi dalam kardiovaskuler dan pernapasan dalam tubuh seseorang serta pengaruh saraf dan sistem endokrin juga mempunyai respon berbeda-beda pada setiap individu terhadap latihan fisik. Hal ini menjelaskan mengapa beberapa individu dapat meningkatkan performa yang sangat tinggi, sedangkan lainnya hanya memiliki pengaruh kecil bahkan tidak ada sama sekali setelah dilakukan aktifitas fisik yang sama.¹⁶

Program latihan fisik yang spesifik difokuskan terhadap sistem tubuh, secara fisiologis dapat meningkatkan performa atlet secara optimal. Jenis latihan fisik yang diberikan adalah latihan fisik khusus yang diperlukan untuk mencapai adaptasi latihan secara spesifik. Reversibel adalah suatu keadaan jika latihan fisik dihentikan atau diturunkan intensitasnya, maka peningkatan

performa yang telah tercapai selama latihan fisik tersebut akan kembali ke keadaan normal ataupun mengalami penurunan.¹⁶

Peningkatan latihan fisi secara bertahap merupakan pencapaian performa yang tidak dapat dicapai dengan melakukan latihan fisik secara langsung. Latihan fisik tersebut harus dilakukan secara bertahap, kemudian ditingkatkan secara bertahap sampai target yang telah ditentukan. Latihan fisik yang dilakukan secara berkesinambungan dan bervariasi, karena tubuh tidak dapat melakukan latihan fisik secara terus menerus dengan kapasitas maksimal. Latihan fisik haruslah dilakukan dengan bervariasi, suatu saat latihan fisik dilakukan secara maksimal, tetapi ada waktunya latihan fisik dilakukan dengan intensitas dan durasi yang ringan.¹⁶

Jenis latihan fisik dapat dibedakan berdasarkan kebutuhan energi (aerobik dan anaerobik), kerja otot utama (*continuous and rhythmical, dynamic resistance or static*) atau kombinasi keduanya. Latihan fisik berdasarkan waktu istirahat dikelompokkan menjadi dua jenis yaitu latihan kontinu dan latihan intermiten. Latihan kontinu adalah latihan fisik yang dilakukan secara berkelanjutan tanpa adanya masa interval istirahat dalam durasi tertentu. Latihan intermiten adalah latihan fisik yang dilakukan dengan perulangan latihan dalam durasi tertentu, setiap periode diselingi dengan masa istirahat ataupun intensitas dikurangi selama beberapa waktu. Masa istirahat minimal selama 30 detik dan paling lama 6 menit.^{16,21}

Hal-hal yang harus diperhatikan dalam pelaksanaan intermiten pada latihan fisik adalah kecepatan latihan fisik, jarak tempuh dalam melakukan satu periode pada latihan fisik, jumlah perulangan (periode) dalam tiap sesi latihan fisik, lamanya waktu istirahat yang ditetapkan dan frekuensi latihan fisik dalam seminggu.^{16,21}

Proses produksi energi di dalam tubuh dapat berjalan melalui dua proses metabolisme yaitu aerobik dan anaerobik. Metabolisme energi yang berasal dari pembakaran lemak dan karbohidrat dengan bantuan oksigen yang diperoleh dari proses pernafasan disebut dengan metabolisme aerobik.

Sedangkan metabolisme anaerobik adalah proses metabolisme energi tanpa menggunakan oksigen atau jumlah oksigen yang tidak mencukupi.^{15,18}

Latihan fisik berdasarkan sumber energi yang dominan dibagi menjadi latihan fisik anaerobik dan aerobik. Latihan fisik membutuhkan sistem metabolisme energi, serta penyediaan oksigen yang dibutuhkan untuk kontraksi otot. Sumber energi terpenting pada latihan fisik ialah *high-energy molecule*, dikenal sebagai *adenosine triphosphate* (ATP). ATP adalah senyawa fosfat berenergi tinggi yang dapat digunakan dengan cepat untuk aktifitas otot. ATP paling banyak terdapat di otot dibandingkan jaringan tubuh lainnya, tetapi ATP yang tertimbun dalam otot jumlahnya terbatas sekitar 4-6 mmol/kg otot. ATP yang tersedia di otot hanya cukup untuk aktifitas cepat dan berat yang berlangsung selama 15-20 detik.

ATP di dalam tubuh dibentuk melalui 3 sistem energi, yaitu sistem fosfagen (ATP-*phosphocreatin* atau ATP-PC), sistem asam laktat (*lactic acid* atau LA atau glikolisis anaerobik) dan sistem oksigen (sistem aerobik). Selama latihan fisik ATP dibentuk baik pada sistem metabolisme aerobik maupun anaerobik. Latihan fisik aerobik adalah suatu bentuk latihan yang menggunakan energi *adenosine triphosphate* (ATP). ATP merupakan hasil proses oksidasi fosforilasi glikogen dan asam lemak bebas, proses ini bergantung pada tersedianya oksigen.^{15,16,21,34-35}

Latihan fisik anaerobik adalah suatu bentuk latihan yang pada awal metabolisme menggunakan oksigen untuk pembentukan energi, tetapi jumlah oksigen yang dipakai tidak mencukupi proses metabolisme tersebut. Pada latihan fisik anaerobik terjadi peningkatan intensitas latihan yang membutuhkan energi tinggi dalam waktu singkat dan oksigen tidak dapat memenuhi kebutuhan energi tersebut, maka sumber energi berasal dari sistem ATP-PC dan sistem glikolisis anaerobik.^{13,15,34-35}

Olahraga yang dominan menggunakan energi anaerobik diantaranya angkat beban, lari cepat 100 meter, loncat jauh, lari cepat dalam sepak bola dan lari cepat 400 meter. Lari sprint membutuhkan energi besar secara cepat dalam waktu yang singkat (kurang dari dua menit). Ada beberapa jenis

olahraga anaerobik menggunakan dua sistem energi gabungan, seperti lari cepat 200 meter menggunakan sistem fosfagen dan glikogen-asam laktat.^{15,16}

Latihan fisik anaerobik disebut *resistance training* karena melibatkan kontraksi otot yang cukup banyak untuk menghasilkan kekuatan yang dapat melawan resistensi yang timbul pada otot. *Resistance training* dapat dibedakan menjadi *isotonic (dynamic constant) resistance training*, *isometric (static) resistance training*, *isokinetic resistance training*, *variable resistance training*, *plyometric training (explosive jump training)* dan *weight lifting*.^{1,13,16,17,21}

2.2 METABOLISME ENERGI PADA LATIHAN FISIK ANAEROBIK

Sistem metabolisme energi terdiri dari 3 jenis yaitu fosfokreatin, glikolisis anaerob dan aerobik. Latihan fisik tidak hanya mempergunakan salah satu dari ketiga sistem metabolisme ini, sistem ini saling tumpang-tindih (overlap) satu sama lain, tetapi dari ketiga sistem ini terdapat satu sistem metabolisme yang paling dominan pada jenis latihan fisik. Penggunaan sumber energi pada latihan fisik tergantung pada intensitas dan lama latihan.^{13,15,21}

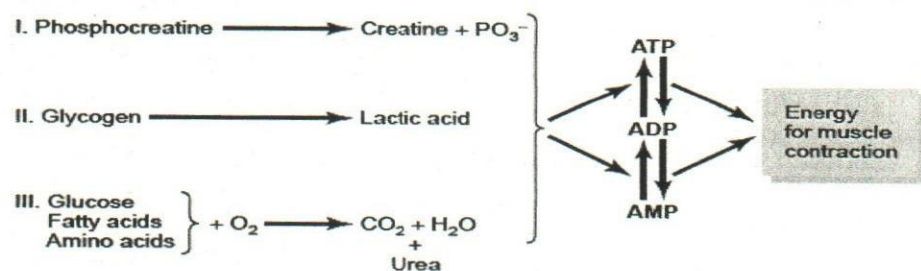
Sistem ATP-PC merupakan sistem energi anaerobik yang mensintesis ATP dari energi yang dibebaskan melalui pemecahan fosfokreatin (PC). Fosfokreatin adalah suatu senyawa kimia dengan ikatan fosfat berenergi tinggi, dengan rumus kimia: kreatin- PO_3^- . Senyawa ini dapat dihancurkan menjadi kreatin dan ion fosfat (gambar 2.1). Pada saat proses pemecahan fosfokreatin akan melepaskan energi dalam jumlah besar sekitar 10.300 kal permol dibandingkan energi dari ATP yang hanya 7300 kal permol, oleh karena itu kreatin fosfat menyediakan energi yang cukup untuk membentuk kembali ikatan fosfat berenergi tinggi dari ATP.^{13,15,35}

Karakteristik khusus energi yang dihantarkan oleh fosfokreatin ke ATP terjadi dalam waktu singkat untuk menghasilkan energi besar. Sistem energi fosfagen menghasilkan daya otot maksimal selama 8-10 detik, sehingga energi ini digunakan untuk ledakan singkat tenaga otot yang maksimal,

misalnya pada olah raga berdurasi pendek dengan intensitas tinggi seperti lari 100 meter.^{13,35}

Pada sistem glikogen-asam laktat mensintesis ATP dari energi yang dibebaskan pada pemecahan glikogen tanpa adanya oksigen, maka disebut glikolisis anaerobik. Glikogen yang disimpan di dalam otot dapat dipecah menjadi glukosa, kemudian digunakan kembali sebagai sumber energi.^{13,35}

Selama glikolisis, setiap molekul glukosa dipecahkan menjadi dua molekul asam piruvat dan energi yang dilepaskan membentuk empat molekul ATP. Asam piruvat akan masuk ke mitokondria sel otot dan bereaksi dengan oksigen untuk membentuk lebih banyak molekul ATP. Akan tetapi, bila terjadi kekurangan oksigen pada tahap oksidatif metabolisme glukosa, sebagian besar asam piruvat akan diubah menjadi asam laktat yang kemudian berdifusi keluar dari sel otot masuk ke dalam cairan interstisial dan darah. Karakteristik dari sistem glikogen-asam laktat adalah terbentuknya molekul ATP kira-kira 2,5 kali lebih cepat daripada mekanisme oksidatif mitokondria. ATP yang dihasilkan dapat dipakai untuk kontraksi otot dalam waktu singkat sampai sedang. Mekanisme glikolisis anaerob ini digunakan sebagai sumber energi yang cepat. Kecepatan sistem ini kira-kira setengah kecepatan sistem fosfagen. Dalam kondisi optimal, sistem glikogen-asam laktat dapat menyediakan aktifitas otot maksimal selama 1,3-1,6 menit. Sistem glikogen-asam laktat merupakan sumber ATP pada olah raga durasi pendek dengan intensitas sedang sampai tinggi, seperti pada lari 400 meter dan 800 meter.^{13,15-17,21}



Gambar 2.1. Bagan reaksi metabolisme energi untuk kontraksi otot¹³

2.3 LAKTAT

Pada aktifitas fisik yang berat, proses pembentukan energi menggunakan metabolisme anaerob dan keadaan ini menyebabkan peningkatan kadar laktat darah. Glukosa yang digunakan untuk menghasilkan ATP berasal dari glukosa darah dan glikogen. Glukosa diubah menjadi piruvat dengan menghasilkan 2 molekul ATP dan 2 molekul NADH melalui mekanisme glikolisis. Pada saat tersedia oksigen, piruvat *dehidrogenase* (PDH) akan mengoksidasi piruvat untuk membentuk Asetil KoA yang kemudian masuk ke siklus Krebs.^{15,16,21}

Saat oksigen tidak tersedia secara adekuat maka piruvat akan diubah menjadi laktat oleh enzim *lactate dehydrogenase* (LDH) untuk menghasilkan kembali NAD^+ yang dibutuhkan untuk mekanisme glikolisis. Laktat secara terus menerus diproduksi dan dikeluarkan dari berbagai jaringan seperti otot rangka, kulit dan sel darah merah. Laktat merupakan hasil akhir dari proses glikolisis anaerobik yang dihasilkan oleh sel otot yang aktif. Laktat terbentuk dalam jumlah kecil tapi konstan dalam darah (10mg/100ml darah) karena adanya LDH, enzim yang selalu mengkatalisasi asam piruvat sebagai asam laktat. Laktat juga berfungsi sebagai sumber energi pada jaringan oksidatif seperti jantung dan sebagai *precursor gluconeogenic* pada hati.^{15,16,21}

Laktat terbentuk dari piruvat di sitoplasma akan masuk ke dalam mitokondria. Pertukaran laktat (*lactate exchanges*) antar sel difasilitasi oleh *monocarboxylate transporters* (MCTs). MCT1 banyak terdapat di serat otot rangka oksidatif dan otot jantung serta membran mitokondria, sedangkan MCT4 lebih banyak ditemukan di membran sel dari serat otot rangka glikolitik.^{15-17,21}

Lima faktor yang berperan dalam produksi laktat yaitu kontraksi otot, aktivitas enzim, tipe serat otot dan kerja neurohormonal. Selama latihan fisik, aktifitas otot meningkat, melibatkan pengeluaran ion Ca^{2+} dari retikulum sarkoplasma. Ca^{2+} selain berperan dalam proses *coupling* aktin dan miosin juga menyebabkan glikogenolisis dengan mengaktifkan enzim *glycogen*

phosphorylase. Glikogen yang diproses oleh glikolisis cepat akan menghasilkan asam laktat tanpa terpengaruh dengan cukup atau tidaknya oksigen.

Konversi piruvat dan $\text{NADH} + \text{H}^+$ menjadi laktat dikatalisis oleh enzim *lactate dehydrogenase* (PDH), sedangkan perubahan piruvat menjadi Asetil KoA dan masuk ke siklus Krebs dikatalisis oleh enzim *pyruvat dehydrogenase* (PDH). Tipe serat otot *fast-twitch glycolytic* (FG)/ serat otot tipe II memiliki afinitas tinggi untuk memproduksi laktat sedangkan serat otot tipe I (*slow-twitch oxidative*) memiliki afinitas yang rendah terhadap produksi laktat tetapi afinitasnya tinggi untuk mengonsumsi laktat. Kerja neurohormonal simpatis selama latihan fisik terjadi ketika sistem saraf simpatis menstimulasi pengeluaran epinefrin dan glukagon serta menekan pengeluaran insulin, sehingga terjadi glikogenolisis yang meningkatkan G6P. G6P meningkatkan piruvat sehingga produksi asam laktat meningkat.^{16,17,21}

Kadar laktat di dalam darah saat istirahat maupun latihan fisik dipengaruhi oleh kecepatan produksi dan proses penyingkiran (*clearance*) laktat. *Clearance* laktat melalui 3 proses yaitu oksidasi (50-70%), glukoneogenesis/glikoneogenesis (10-25%) dan transaminasi (5-10%). Laktat di dalam pembuluh darah selain ditransport ke sel otot jantung juga masuk ke hati untuk diubah menjadi asam piruvat. Lima perenam asam piruvat yang dibentuk diubah menjadi *glucose 6 phosphatase*, sedangkan 1/6 nya diubah menjadi Asetil KoA yang akan masuk ke dalam siklus asam sitrat dan akan membentuk *glucose 6 phosphate* melalui proses glukoneogenesis.^{16,17,29}

Pada olahraga dengan intensitas tinggi dengan durasi singkat atau olahraga mendekati maksimal atau kontraksi statis, maka terjadi gangguan pengangkutan oksigen ke mitokondria dan kemampuan oksigen sebagai akseptor oksigen dirantai pernapasan. Hal ini menyebabkan proses glikolisis banyak menghasilkan $\text{NADH} + \text{H}^+$ dibandingkan kadar oksigen di mitokondria, akibatnya jumlah oksigen untuk mengikat H^+ kurang, maka kadar H^+ akan mengubah asam piruvat menjadi asam laktat.^{16,29}

Pada latihan fisik akumulasi laktat di dalam darah terjadi karena produksi laktat darah berlangsung cepat dibandingkan kemampuan tubuh untuk menghilangkannya. Selama latihan fisik anaerobik, laktat yang terbentuk pada kontraksi otot rangka akan berdifusi keluar dan beredar di sirkulasi darah. Laktat yang berada dalam sirkulasi darah akan di ambil oleh sel jaringan lain (terutama hati, jantung dan otot rangka) dan akan dioksidasi menjadi piruvat. Peningkatan laktat selama latihan fisik dapat juga disebabkan kekurangan O_2 untuk memenuhi kebutuhan energi selama kontraksi otot.^{16-18, 21,29}

Lactate threshold merupakan titik mulai terjadi akumulasi laktat darah di atas konsentrasi laktat istirahat, hal ini terjadi selama peningkatan intensitas aktifitas fisik. Penelitian Kiendermann dalam artikel Manchado, dkk (2005) menyatakan bahwa transisi metabolisme antara aerobik dan anaerobik pada konsentrasi laktat darah 2-4 mmol/L dengan *anaerobic treshold* adalah 4 mmol/L. Pillis, dkk (1993) melakukan penelitian kadar laktat darah dengan melakukan olahraga *treadmill* dengan berbagai kecepatan menggunakan tikus sebagai hewan percobaan. Hasil dari penelitian tersebut didapatkan kecepatan *treadmill* 25m/menit merupakan batas ambang anaerobik (*anaerobic treshold*), dengan kadar laktat 4,0 mmol/L.^{24,25,29}

Manchado FB, dkk (2005) melaporkan semakin tinggi kecepatan *treadmill* pada tikus, maka kadar laktat darah semakin meningkat serta sebagian besar hewan percobaan mengalami kelelahan pada menit ke-25 latihan. Kadar laktat darah pada kecepatan 20m/menit sekitar 3,9 mmol/L. Soya, dkk (2007) mengatakan bahwa kecepatan *treadmill* 20m/menit selama 30 menit merupakan batas ambang laktat. Kadar laktat darah meningkat sampai 10 mMol/L, pada aktifitas fisik menggunakan *treadmill* dengan kecepatan 35m/menit pada hewan percobaan. Variasi kadar laktat dalam penelitian bergantung pada pola latihan.^{25, 34-36}

2.4 OTOT JANTUNG

Jantung adalah organ muskular yang berkontraksi secara ritmik dan berfungsi memompa darah ke dalam sistem sirkulasi. Secara anatomi jantung terletak di rongga toraks. Jantung dibedakan menjadi jantung kanan dan kiri, serta memiliki 4 ruang yaitu atrium kanan, ventrikel kanan, atrium kiri dan ventrikel kiri. Jantung kanan berfungsi memompa darah ke paru-paru (sirkulasi paru-paru) dan sebelah kiri memompa darah ke seluruh tubuh (sirkulasi sistemik). Darah dikeluarkan dari ventrikel kanan ke arteri pulmonalis dan ventrikel kiri menuju ke aorta.

Atrium berfungsi sebagai pompa primer ke ventrikel. Ventrikel berfungsi menyediakan tenaga utama yang digunakan untuk mendorong darah ke sirkulasi pulmonal atau sirkulasi perifer. Antara ruang jantung dipisahkan oleh katup. Katup atrioventrikel kanan-kiri terletak di antara atrium dan ventrikel kanan-kiri. Katup trikuspid memisahkan atrium dan ventrikel jantung sebelah kanan.

Katup bikuspid atau mitral memisahkan atrium dan ventrikel jantung sebelah kiri. Katup semilunar mengatur aliran darah dari ventrikel, katup semilunar aorta menyebabkan darah mengalir dari ventrikel kiri ke aorta, dan katup semilunar paru menyebabkan darah mengalir dari ventrikel kanan ke arteri pulmonalis.^{13,18,19,35}

Katup jantung dapat terbuka dan tertutup secara pasif, tergantung pada perbedaan tekanan, contohnya katup semilunaris aorta dan pulmonal dapat terbuka disebabkan tekanan di ventrikel kanan dan kiri lebih tinggi dibandingkan tekanan di aorta dan arteri pulmonalis dan ventrikel berkontraksi. Katup semilunaris aorta dan pulmonal tertutup karena tekanan di ventrikel lebih rendah dibandingkan tekanan di aorta dan arteri pulmonalis, serta ventrikel berhenti berkontraksi.^{16,19,28} (Gambar 2.2)

Jantung dilapisi oleh epikardium merupakan lapisan paling luar yang membungkus jantung, miokardium merupakan lapisan tengah yang terdiri dari sel-sel otot jantung (miosit) dan membentuk sebagian besar dinding jantung, serta endokardium merupakan lapisan dalam jantung. Jantung

tonus arterioli meningkat. Peningkatan aliran balik vena menyebabkan *end diastolic volume* meningkat. Peningkatan *end diastolic volume* menyebabkan peningkatan peregangan dinding miokardium ventrikel, sehingga terjadi peningkatan kontraksi miokardium dan *stroke volume* meningkat.^{19,21}

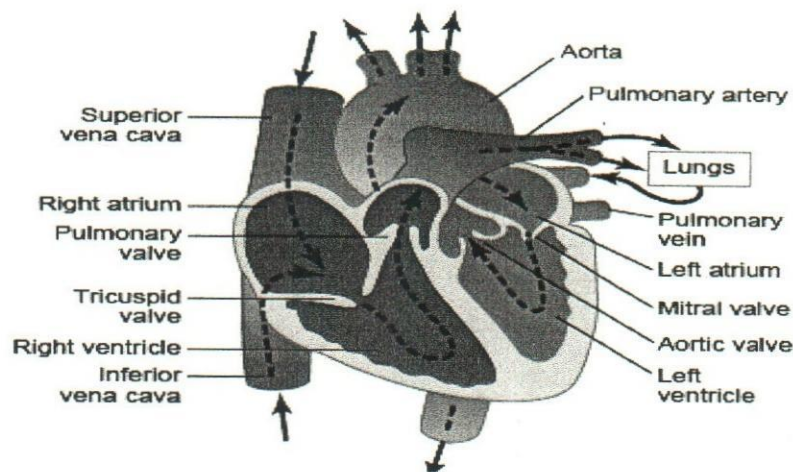
Aktifitas fisik anaerobik menstimulus sistem saraf simpatis. Stimulus saraf simpatis akan merangsang pengeluaran epinefrin dan norepinefrin di kelenjar medula adrenal. Epinefrin akan berikatan dengan reseptor β_1 -adrenergik di permukaan membran sel miokardium. Ikatan reseptor dengan G α s mengaktifkan adenilat siklase dan menghasilkan cAMP. cAMP akan mengaktifkan protein kinase A (PKA). PKA merangsang retikulum sarkoplasmik untuk mengeluarkan ion kalsium. PKA merangsang kanal ion kalsium di permukaan membran miokardium terbuka, akibatnya konsentrasi ion kalsium di dalam miokardium meningkat.^{16-19,21}

Peningkatan konsentrasi ion kalsium di dalam miokardium akan merangsang pelepasan ion kalsium dari retikulum sarkoplasmik. Pelepasan Ca^{2+} dari retikulum endoplasma akan berikatan dengan protein kalmodulin. Ikatan tersebut akan mengaktifkan *calmodulin-dependent protein kinase* dan meningkatkan kekuatan dan kecepatan kontraksi otot jantung. Hasil dari mekanisme tersebut terjadi peningkatan kontraksi jantung (inotropik positif) dan kronotropik positif (peningkatan frekuensi jantung). Peningkatan kekuatan kontraksi otot jantung akan meningkatkan curah jantung.^{13,15-17,19}

Peningkatan curah jantung dan tahanan perifer yang tinggi pada latihan fisik anaerobik menyebabkan peningkatan tekanan darah. Pada saat latihan maksimal tekanan darah sistolik maksimal pada individu yang terlatih dapat lebih tinggi daripada individu tidak terlatih, dapat meningkat lebih dari 200 mmHg. Latihan fisik anaerobik yang dilakukan secara teratur dalam jangka waktu dan intensitas tertentu, akan menimbulkan adaptasi fisiologis tubuh. Umumnya respon adaptasi dapat dilihat setelah 2 sampai 3 minggu melakukan latihan fisik.^{1,28}

Pada latihan fisik anaerobik terjadi peningkatan tekanan hemodinamik dalam jangka panjang. Peningkatan tekanan hemodinamik ini menyebabkan

tersusun atas kompartemen seluler dan ekstraseluler. Komponen seluler jantung terdiri atas kardiomiosit, sel interstisial termasuk sel endotel kapiler, fibroblast, sel monosit dan sel vaskuler dari arteri dan vena koronaria. Komponen ekstraseluler terdiri dari matriks periseluler (fibronektin dan proteoglikan), lamina dan kolagen.¹⁹



Gambar 2.2 Anatomi jantung¹³

Otot jantung terdiri atas tiga tipe otot yang utama yaitu: otot atrium, otot ventrikel, dan serat otot khusus penghantar rangsangan dan pencetus rangsangan. Otot ventrikel lebih tebal dibandingkan otot atrium. Antara atrium dan ventrikel dipisahkan oleh jaringan fibrosa yang mengelilingi katup valvular yang terletak antara atrium dan ventrikel.

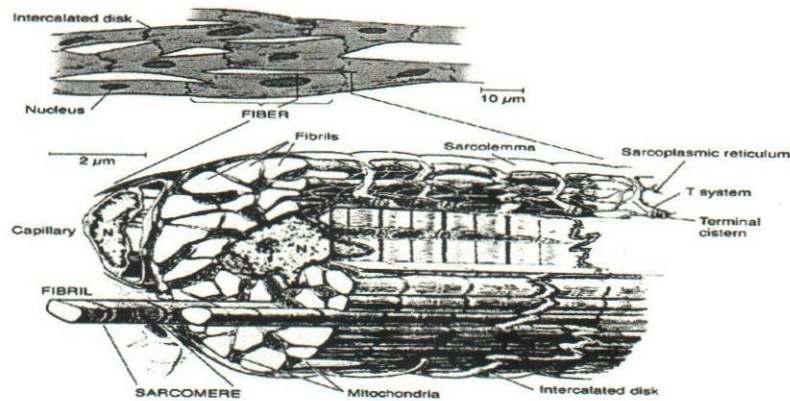
Secara histologi otot jantung merupakan jaringan otot yang khusus, serat-serat otot jantung tersusun seperti suatu kisi-kisi seratnya terpisah, kemudian bergabung kembali dan menyebar kembali. Otot jantung bergaris-garis dengan pola yang sama dengan otot rangka. Otot jantung mempunyai miofibril yang mengandung filament aktin dan miosin, filamen ini saling bertautan dan saling menyisip terhadap satu dengan yang lainnya. Otot jantung mempunyai tubulus T dan retikulum sarkoplasmik yang berperan dalam rangkaian kontraksi dan eksitasi otot jantung. Serat otot jantung terdiri

dari sel-sel otot jantung (miosit) yang saling berhubungan satu dengan lain membentuk rangkaian. Setiap sel otot jantung saling berhubungan dan membentuk serat yang bercabang-cabang dengan sel yang berdekatan dan antara sel otot jantung dipisahkan oleh suatu membran sel yang disebut *diskus interkalatus*.

Didalam diskus interkalatus terdapat pertautan antar membran yang disebut *gap junction*. *Gap junction* mempunyai tahanan listrik yang rendah dan bersifat permeabel terhadap ion Na^+ dan Ca^{+} . Tahanan listrik sepanjang diskus interkalatus hanya 1/400 dari tahanan yang melewati bagian luar membran serat otot jantung. Hal ini mempermudah dan mempercepat Bergeraknya ion-ion sepanjang sumbu longitudinal serat jantung, sehingga potensial aksi antar serabut otot jantung dapat mudah terjadi dan menyebar dari satu sel otot jantung ke sel yang didekatnya. Otot jantung merupakan suatu sinsitium dari sel-sel otot jantung, sehingga bila satu sel otot terangsang, potensial aksi akan menyebar dari satu sel otot jantung ke sel yang lain melalui *diskus interkalatus* (gambar 2.3).^{13,19,35}

Sekitar 90% volume sel-sel otot jantung banyak mengandung mitokondria dan hal ini menunjukkan otot jantung merupakan organ aerob. Pada keadaan aerob, otot jantung melakukan fosforilisasi oksidasi dan membentuk ATP sebagai sumber energi yang diperlukan saat berkontraksi. Otot jantung menggunakan sumber energi utama yang berasal dari asam lemak dan trigliserida sebanyak 60%, sisanya 35% karbohidrat dan 5% dari asam amino dan badan keton. Pada metabolisme anerobik otot jantung menghasilkan asam laktat. Asam laktat dioksidasi menjadi piruvat. Piruvat masuk ke dalam siklus asam sitrat dan menghasilkan 14 ATP sebagai sumber energi.^{13,15,17}

Jantung berkontraksi secara berirama akibat potensial aksi yang ditimbulkan sendiri, keadaan ini disebut otoritmis. Kontraksi sel otot jantung dicetuskan oleh potensial aksi yang menyebar melalui membran sel-sel otot jantung.^{13,35} Potensial aksi di sel otot jantung akan merambat menuju tubulus T, akibatnya terjadi potensial aksi lokal di tubulus T. Potensial aksi lokal di

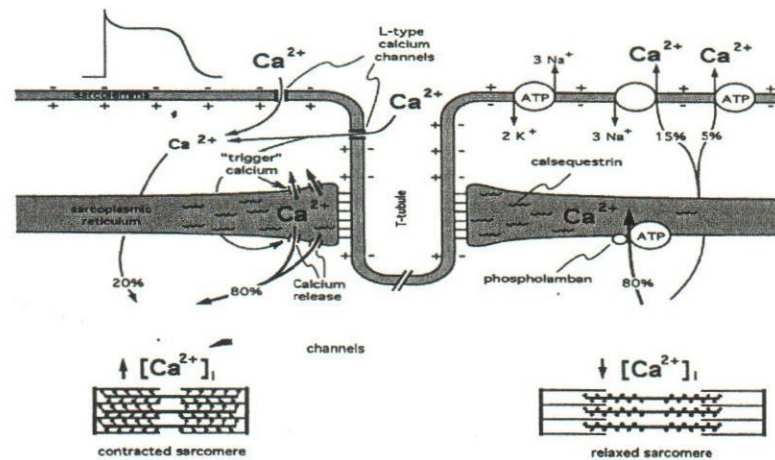


Gambar 2.3. Struktur otot jantung³⁵

Jantung berkontraksi secara berirama akibat potensial aksi yang ditimbulkan sendiri, keadaan ini disebut otoritmis. Kontraksi sel otot jantung dicetuskan oleh potensial aksi yang menyebar melalui membran sel-sel otot jantung.^{13,35} Potensial aksi di sel otot jantung akan merambat menuju tubulus T, akibatnya terjadi potensial aksi lokal di tubulus T. Potensial aksi lokal di tubulus T mengakibatkan terbukanya pintu kanal Ca^{2+} tipe L. Hal ini menyebabkan ion dengan mudah berdifusi dari cairan ekstrasel ke dalam sitosol. Keadaan ini menyebabkan konsentrasi Ca^{2+} di dalam sitosol meningkat. Peningkatan konsentrasi Ca^{2+} di dalam sitosol akan merangsang terbukanya kanal Ca^{2+} di retikulum sarkoplasma. Hal ini menyebabkan konsentrasi Ca^{2+} dalam sitosol semakin meningkat. Ca^{2+} akan berikatan dengan kompleks troponin-tropomiosin, akibatnya kompleks troponin dan tropomiosin di filamen tipis bergeser dan membentuk jembatan silang (*cross-bridge*). Jembatan silang terbentuk ketika kepala miosin dari filamen tebal bertemu dengan aktin filamen tipis, sehingga terjadi pemendekkan sarkomer dan terjadilah kontraksi otot jantung.^{13,19}

Relaksasi otot jantung terjadi karena Ca^{2+} masuk kedalam retikulum sarkoplasma melalui pompa Ca^{2+} -ATPase dan ion kalsium keluar dari sel menuju cairan ekstrasel, melalui pertukaran ion Na^+ - Ca^{2+} atau pompa Ca^{2+} -ATPase yang terletak di sarkolema. Dengan demikian konsentrasi Ca^{2+} di

sitosol menurun, sehingga Ca^{2+} terlepas dari troponin dan ikatan aktin miosin terlepas (gambar 2.4).^{19,21,28}



Gambar 2.4 Mekanisme kontraksi-eksitasi otot jantung¹⁹

2.5 ADAPTASI OTOT JANTUNG TERHADAP LATIHAN FISIK ANAEROBIK

Seseorang setelah melakukan aktifitas fisik anaerobik akan segera menimbulkan respon fisiologis tubuh pada sistem kardiovaskular yaitu peningkatan denyut jantung, tekanan darah, isi sekuncup dan curah jantung. Respon ini berlangsung cepat dengan tujuan untuk mempertahankan aliran darah ke organ vital seperti otak dan memenuhi kebutuhan oksigen di jaringan yang aktif.^{16,17,22}

Pada aktifitas fisik anaerobik menyebabkan peningkatan metabolisme otot rangka, sehingga terjadi akumulasi metabolit vasodilator di jaringan otot rangka. Akumulasi metabolit ini merangsang kemoreseptor dan mekanoreseptor di otot rangka dan menurunkan tahanan perifer pembuluh darah otot rangka. Keadaan ini merangsang pusat kardiovaskular di medula oblongata, sehingga terjadi peningkatan aktifitas simpatis dan penurunan aktifitas parasimpatis akibatnya terjadi peningkatan denyut jantung dan kontraksi miokardium, disertai tonus vena akibatnya aliran balik vena dan

tonus arterioli meningkat. Peningkatan aliran balik vena menyebabkan *end diastolic volume* meningkat. Peningkatan *end diastolic volume* menyebabkan peningkatan peregangan dinding miokardium ventrikel, sehingga terjadi peningkatan kontraksi miokardium dan *stroke volume* meningkat.^{19,21}

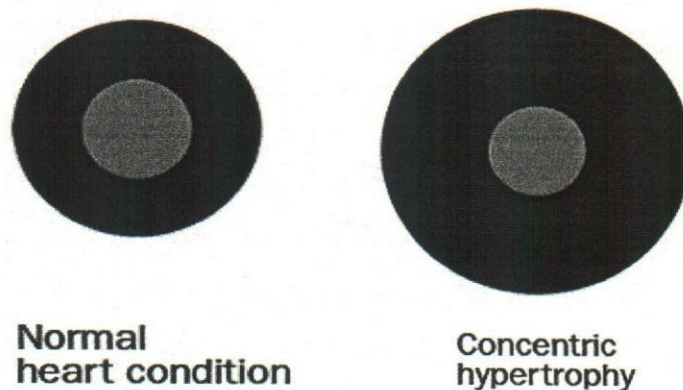
Aktifitas fisik anaerobik menstimulus sistem saraf simpatis. Stimulus saraf simpatis akan merangsang pengeluaran epinefrin dan norepinefrin di kelenjar medula adrenal. Epinefrin akan berikatan dengan reseptor β_1 -adrenergik di permukaan membran sel miokardium. Ikatan reseptor dengan $G_{\alpha s}$ mengaktifkan adenilat siklase dan menghasilkan cAMP. cAMP akan mengaktifkan protein kinase A (PKA). PKA merangsang retikulum sarkoplasmik untuk mengeluarkan ion kalsium. PKA merangsang kanal ion kalsium di permukaan membran miokardium terbuka, akibatnya konsentrasi ion kalsium di dalam miokardium meningkat.^{16-19,21}

Peningkatan konsentrasi ion kalsium di dalam miokardium akan merangsang pelepasan ion kalsium dari retikulum sarkoplasmik. Pelepasan Ca^{2+} dari retikulum endoplasma akan berikatan dengan protein kalmodulin. Ikatan tersebut akan mengaktifkan *calmodulin-dependent protein kinase* dan meningkatkan kekuatan dan kecepatan kontraksi otot jantung. Hasil dari mekanisme tersebut terjadi peningkatan kontraksi jantung (inotropik positif) dan kronotropik positif (peningkatan frekuensi jantung). Peningkatan kekuatan kontraksi otot jantung akan meningkatkan curah jantung.^{13,15-17,19}

Peningkatan curah jantung dan tahanan perifer yang tinggi pada latihan fisik anaerobik menyebabkan peningkatan tekanan darah. Pada saat latihan maksimal tekanan darah sistolik maksimal pada individu yang terlatih dapat lebih tinggi daripada individu tidak terlatih, dapat meningkat lebih dari 200 mmHg. Latihan fisik anaerobik yang dilakukan secara teratur dalam jangka waktu dan intensitas tertentu, akan menimbulkan adaptasi fisiologis tubuh. Umumnya respon adaptasi dapat dilihat setelah 2 sampai 3 minggu melakukan latihan fisik.^{1,28}

Pada latihan fisik anaerobik terjadi peningkatan tekanan hemodinamik dalam jangka panjang. Peningkatan tekanan hemodinamik ini menyebabkan

perubahan ukuran, bentuk dan fungsi jantung, yang disebut sebagai adaptasi jantung. Adaptasi jantung sering disebut remodeling jantung fisiologis berkaitan dengan perubahan ekspresi gen, molekuler, seluler dan interstitial. Remodeling jantung fisiologis terjadi karena kompensasi terhadap perubahan fungsi jantung akibat latihan fisik. Miosit merupakan sel jantung utama yang terlibat dalam remodeling jantung, komponen lainnya meliputi interstitium, fibroblast dan kolagen.^{1,14,34,36,39}



Gambar 2.5. Kiri : keadaan jantung normal, kanan : hipertrofi konsentrik.³³

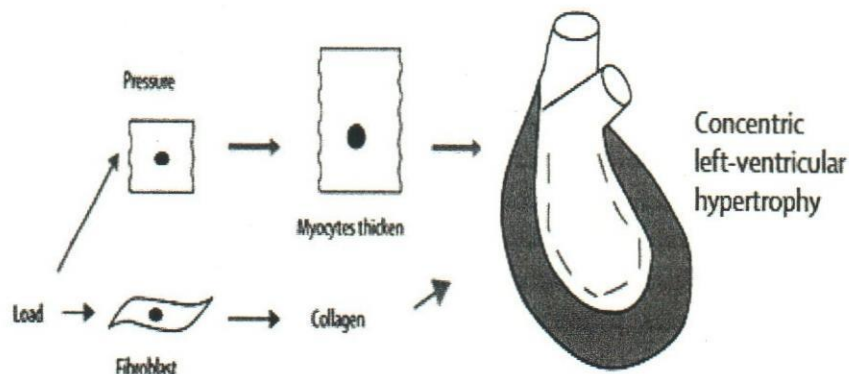
Secara klinik, remodeling jantung dinilai dari terjadinya hipertrofi jantung. Adaptasi jantung berupa peningkatan massa otot (hipertrofi) jantung. Peningkatan massa otot jantung terjadi melalui peningkatan ukuran sel, baik dimensi longitudinal maupun diameter sel. Fagard (2003) dan Muhl (2008) menyatakan bahwa perubahan yang terjadi pada hipertrofi jantung meliputi rasio berat jantung dan berat badan, perubahan diameter ventrikel, penebalan dinding ventrikel, pembesaran ukuran panjang dan lebar miosit serta pembentukan jaringan ikat.^{3,22}

Latihan fisik anaerobik menimbulkan perubahan struktur otot jantung yaitu meningkatnya ketebalan dinding ventrikel kiri tanpa perubahan diameter rongga ventrikel kiri. Perubahan morfologi jantung ini merupakan

hipertrofi ventrikel kiri konsentrik. Pada hipertrofi konsentrik digambarkan terjadi peningkatan ratio ketebalan dinding ventrikel kiri dengan jari-jari ventrikel kiri (gambar 2.5).^{5-6,19,22,33,39,47}

Pada latihan fisik anaerobik terjadi peningkatan tekanan darah (sistolik dan diastolik), frekuensi denyut jantung, curah jantung dan tahanan perifer akibatnya tekanan intraventrikuler meningkat terutama pada ventrikel kiri. Tahanan perifer yang tinggi disertai peningkatan tekanan darah merupakan beban yang harus dilawan oleh jantung (*afterload*), sehingga ventrikel jantung kiri berkontraksi dengan kuat agar tetap dapat berkontraksi untuk memompakan darah ke seluruh tubuh.^{27,28,34}

Peningkatan *afterload* jantung mengakibatkan dibutuhkannya tekanan intraventrikular tinggi, untuk membuka katup aorta. Selama ejeksi jantung, peningkatan *afterload* dan tekanan intraventrikular menyebabkan peningkatan stress pada dinding miokard. Peningkatan tekanan intarventrikuler yang tinggi menyebabkan peningkatan tekanan (*pressure overload*) pada dinding miokardium. Dinding miokardium yang teregang akan mengkompensasi untuk mengurangi tegangan di dinding miokardium, dengan cara menambah sarkomer baru. Sarkomer tersebut tersusun secara paralel diantara sarkomer yang telah ada dan menyebabkan peningkatan ketebalan dinding miokardium dan luas penampang miosit, sehingga terjadi hipertrofi konsentrik (gambar 2.6).^{5,22,27,33,39}



Gambar 2.6. Hipertrofi konsentrik terjadi karena *pressure overload*³³

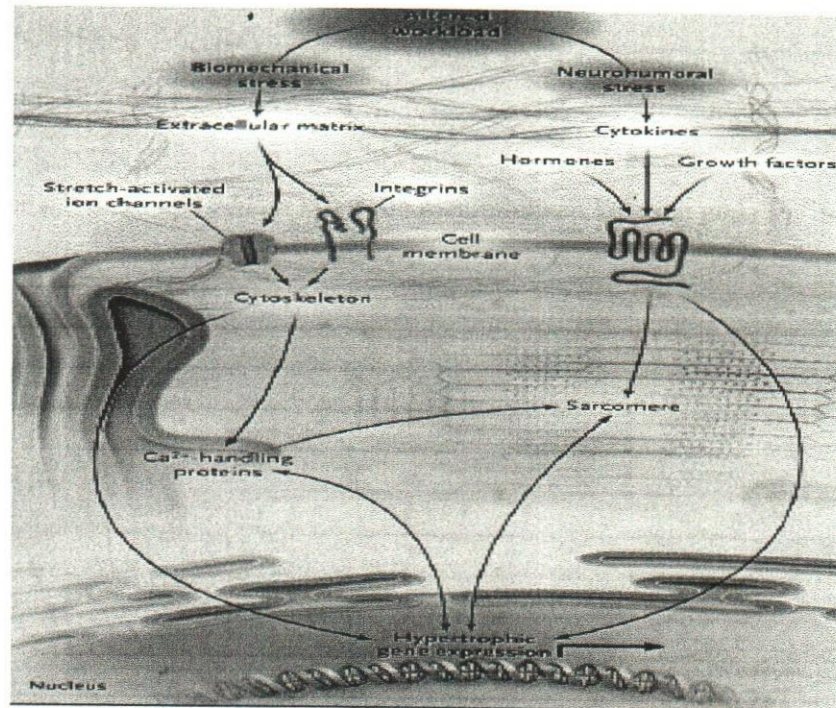
Penelitian latihan fisik *treadmill* dan berenang dengan menggunakan tikus sebagai binatang percobaan, melaporkan bahwa latihan fisik dengan intensitas tinggi menyebabkan hipertrofi kardiomyosit. Hipertrofi jantung ditandai dengan bertambahnya berat jantung, berat ventrikel dan ketebalan dinding miokardium ventrikel kiri. Meningkatnya ketebalan dinding miokardium ditandai dengan pertumbuhan panjang dan lebar myosit. Indeks yang paling umum untuk menilai hipertrofi jantung adalah berat jantung atau ventrikel yang dihubungkan dengan berat badan.^{9,10,34,36,46}

Pressure overload jangka panjang akan menimbulkan stres yang berkepanjangan pada dinding miokardium, mengakibatkan terjadi perubahan struktur miokardium seperti bertambahnya serat miokardium, fibrosis miokardium sehingga dapat menimbulkan disfungsi miokardium. Keadaan ini diduga karena stimulus sistem saraf simpatis dan sistem renin angiotensin serta sekresi berbagai vasoaktif seperti TGF- β .^{34,36,46}

Pada latihan fisik anaerobik terjadi peningkatan kontraktilitas miokardium sebagai respon untuk menurunkan tekanan yang berlebihan pada ventrikel kiri. *Pressure overload* pada miokardium merangsang saraf simpatis adrenergik untuk meningkatkan kontraktilitas miokardium melalui ion kalsium. Ca^{2+} /calmodulin dependent PKII dan Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein phosphatase (*calcineurin*) merupakan protein kinase tergantung ion kalsium yang terlibat pada hipertrofi kardiomyosit.^{34,39}

Pada tingkat seluler hipertrofi miokardium merupakan respon terhadap stres biomekanik dan neurohumoral. Kedua faktor ini akan mengirimkan transduksi sinyal intraseluler melalui *protein kinase*, *insulin growth factor* (IGF-1) dan MAPK (*mitogen-activated protein kinase*), transkripsi RNA, sintesis dan stabilitas protein serta ekspresi gen hipertrofi akibatnya terjadilah hipertrofi kardiomyosit. Mekanisme transduksi sinyal biomekanik melewati membran sel miokardium melibatkan kanal ion regang (*stretch-activated ion channel*), integrin dan struktur protein lain yang berhubungan dalam matriks ekstraseluler, sitoskeleton, sarkomer, ion Ca^{++} dan nukleus. Stres mekanik secara parakrin dan autokrin yang mengirimkan sinyal transduksi dengan

mensintesis dan mensekresi faktor pertumbuhan yaitu *insulin like growth factor I*, angiotensin II dan endotelin-1. Signal transduksi hipertrofi miokardium dapat melalui molekul signal protein *kinase* dan MAPK (*mitogen-activated protein kinase*) (gambar 2.7).^{33,36,39}



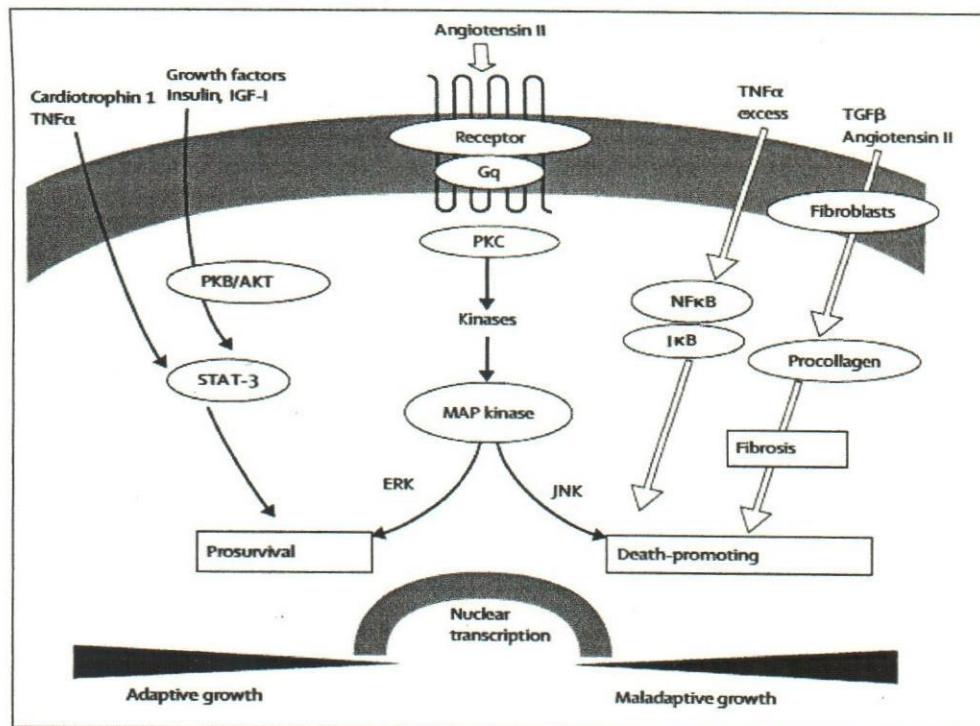
Gambar 2.7 Respon biomekanik dan neurohumoral pada regulasi hipertrofi³⁶

Pada hipertrofi jantung adaptif (gambar 2.8) karena latihan anaerobik, *pressure overload* akan menstimulus *insulin growth factor* (IGF-1) mengirimkan sinyal melalui *protein kinase B* (PKB atau AKT) dan STAT-3 (*signal transducer and activator of transcription-3*). TNF α (*tumour necrosis factor- α*) seperti *cardiotropin* akan mengirimkan sinyal melalui STAT-3 sehingga menimbulkan efek *prosurvival* menimbulkan keadaan adaptif.

Angiotensin II yang dilepaskan karena regangan di dinding miokardium meningkatkan sistem saraf simpatis. Angiotensin II akan berikatan dengan reseptor angiotensin I (ATR1) mengaktifkan G protein (Gq) dan protein *kinase-C* akan mengirimkan sinyal melalui jalur MAPK (*mitogen activated protein*

kinase). Terdapat 2 jalur MAPK yaitu jalur adaptif melalui ERK (*ekstracellular regulated kinase*) dan maladaptif melalui JNK (*janus kinase*).

Angiotensin II, aldosteron dan TGF β (*transforming growth factor β*) melalui angiotensin reseptor 1 menstimulasi fibroblast, merangsang pembentukan kolagen dan menimbulkan fibrosis pada miokardium. Sitokin seperti TNF α pada konsentrasi rendah akan memberikan respon adaptif melalui STAT-3 (*signal transducer and activator of transcription*) dan TNF α dengan konsentrasi tinggi akan mengirimkan signal melalui NF κ B (*nuclear factor κ B*) dan I κ B (*inhibin κ B*) akan menimbulkan keadaan maladaptif.³⁹



Gambar 2.8. Jalur sinyal hipertrofi adaptif dan maladaptif³⁹

2.6 DETRAINING

Detraining adalah penghentian latihan fisik baik secara total atau sebagian. *Detraining* juga didefinisikan pengurangan beban latihan yang dilakukan secara bertahap dalam beberapa hari atau beberapa minggu. *Detraining*

dibedakan menjadi *short-term detraining* dan *long-term detraining*. *Short-term detraining* adalah *detraining* yang dilakukan kurang dari 3 minggu dan *long term detraining* adalah *detraining* yang dilakukan selama 3 sampai 12 minggu.

Detraining pada seorang atlet akan menimbulkan perubahan anatomi, fisiologi dan *performance* akibat proses adaptasi selama latihan fisik. *Detraining* yang dilakukan selama 1 atau 2 minggu dapat mengurangi metabolisme dan kapasitas olah raga. *Detraining* yang dilakukan pada atlet usia tua selama 4 bulan menyebabkan berkurangnya proses adaptasi fungsi kardiovaskular dan distribusi cairan tubuh. *Detraining* yang dilakukan selama 3 minggu dapat menurunkan VO_2 maks sebanyak 16% dan curah jantung sebanyak 8%.^{1,16,14,43}

Detraining akan menyebabkan penurunan isi sekuncup, curah jantung dan VO_2 maks. Keadaan ini menyebabkan penurunan volume plasma, kontraktilitas ventrikel dan volume jantung. *Detraining* juga menyebabkan terjadinya regresi hipertrofi kardiomiosit, hal ini dilakukan penelitian pada tikus yang yang dihentikan latihan berenang setelah 2 minggu dilakukan *detraining* terjadi penurunan berat jantung sekitar 80% dan penurunan berat jantung sekitar 100% setelah 3 minggu *detraining*. Hal ini menunjukkan bahwa *detraining* menyebabkan penurunan berat jantung dan diduga terjadi perubahan ukuran kardiomiosit.^{2,21-23,43}

Menurut Maron (2009) latihan fisik beresiko meningkatkan aritmia ventrikel, yang disebabkan aktivitas *sympathoadrenergic* dan irama vagal meningkat. Dengan melakukan *detraining* selama beberapa waktu diharapkan akan mengembalikan daya konduksi jantung. Hasil penelitian Bifi, dkk (2004) menyatakan bahwa 71% atlet mengalami penurunan kejadian aritmia ventrikel setelah dilakukan penghentian latihan selama minimal 3 bulan. Hal tersebut diduga berkaitan hipertrofi jantung yang terjadi akibat latihan fisik akan kembali ke keadaan awal setelah dilakukan *detrain*, keadaan ini terjadi karena pada saat latihan dihentikan maka jalur signal pembentukan hipertrofi jantung tidak teraktivasi lagi.^{41,42} Studi klinis yang dilakukan Pellicia, dkk (2002) melaporkan terjadi regresi morfologi jantung atlet setelah *detraining* jangka

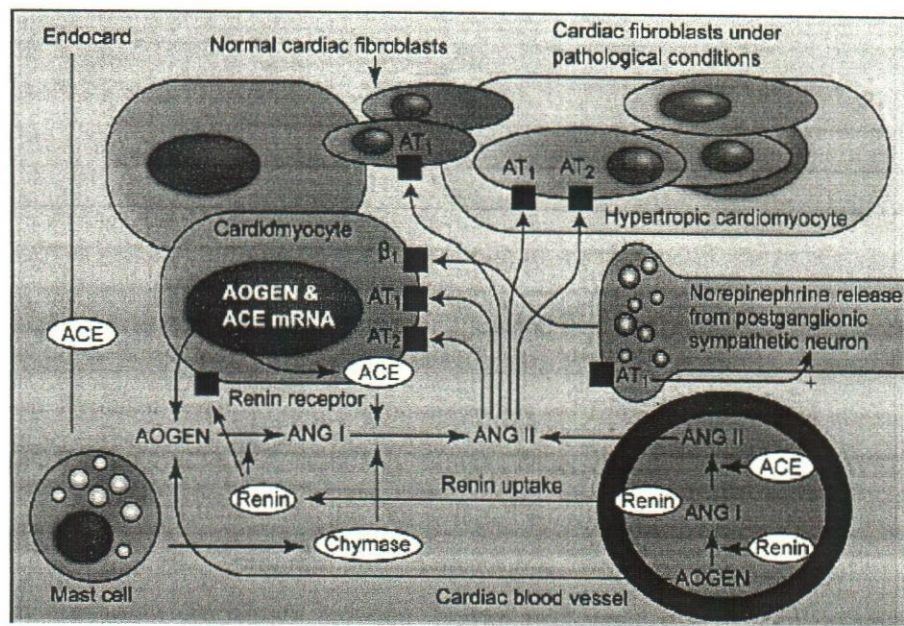
panjang, yaitu berkurangnya ukuran rongga sekitar 7% dan ketebalan dinding jantung sekitar 25%, tetapi selain itu ditemukan sekitar 20% pembesaran jantung atlet yang persisten setelah masa detraining.¹⁴

2.7 PEMBENTUKKAN JARINGAN IKAT (FIBROSIS)

Miokardium terdiri dari miosit dan mikrosirkulasi koronaria, kedua dikelilingi dan disokong oleh daerah interstitial yang struktur utama adalah kolagen. Perubahan struktur jantung melibatkan produksi dan penghancur protein matriks ekstraseluler (ECM), proliferasi dan migrasi sel, apoptosis serta nekrosis sel. Proses tersebut melibatkan fibroblast. Pada miokardium, fibroblast jantung sebagian besar memproduksi ECM yang terbentuk dari kolagen, fibrillar, proteoglikan dan glikosaminglikan. Protein utama ECM adalah kolagen I dan III. Kolagen didegradasi oleh *matrix metalloproteinases* (MMPs) yang diproduksi juga oleh fibroblast jantung. Apabila produksi dan degradasi terjadi tidak proposional pada ECM maka akan menimbulkan fibrosis.³⁸

Fibrosis terbagi menjadi dua macam yaitu *reparative* fibrosis yang berhubungan kematian miosit dan *reactive* fibrosis merupakan fibrosis interstitial ataupun perivaskuler dan tidak berhubungan dengan kematian miosit. Fibrosis jantung juga terjadi pada manusia maupun hewan merupakan proses alamiah. *Phenotype* dan fungsi fibroblast jantung dipengaruhi oleh stimulus yang berasal dari hormon (sistem renin angiotensin-aldosteron, katekolamin, IGF-1 dan *transforming growth factor* β (TGF- β) dan stimulus karena hemodinamik.^{38,44,45}

RAS (renin angiotensin sistem) timbul karena rangsangan simpatis akibat tekanan yang berlebihan pada dinding otot jantung. Peningkatan aktifitas simpatis akan menurunkan aliran darah ke ginjal dan merangsang pengeluaran renin. Renin akan mengubah angiotensinogen menjadi angiotensin I dan angiotensin I diubah menjadi angiotensin II oleh ACE (*angiotensin converting enzyme*).⁴⁴



Gambar 2.9 Efek angiotensin II pada fibroblast jantung ⁴⁴

Angiotensin II pada tingkat seluler akan menginduksi kardiomiosit dan sel interstisial. Angiotensin II akan berinteraksi dengan angiotensin reseptor I (AT I) di kardiomiosit, akan memicu pertumbuhan kardiomiosit. Angiotensin I akan berinteraksi pada angiotensin reseptor I (AT-I) di sel fibroblast, akan memicu proliferasi fibroblast dan menimbulkan fibrosis (gambar 2.9).^{38,44}

BAB III

METODOLOGI PENELITIAN

3.1 DESAIN PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan desain eksperimental *in vivo*. Subjek penelitian ini adalah tikus jantan dewasa muda yang sehat galur Wistar (*Rattus norvegicus*), usia 8 minggu pada awal penelitian, dengan berat badan berkisar antara 90-153 gram. Tikus diperoleh dari Departemen Gizi FKUI. Sebelum dan selama perlakuan, kesehatan tikus dijaga, serta tikus diberi makanan standar termasuk vitamin dan minuman secara *ad libitum*. Suhu lingkungan sekitar kandang $23\pm 1^{\circ}\text{C}$, kandang dijaga kebersihannya serta dilakukan pengaturan 12 jam terang dan 12 jam gelap. Tikus yang sakit atau tikus yang tidak dapat mengikuti program latihan anaerobik dengan baik tidak diikutkan dalam penelitian. Perlakuan terhadap hewan percobaan disesuaikan dengan kode etik penanganan dan penggunaan hewan coba. Tikus dibagi secara acak menjadi dua kelompok utama yaitu kelompok kontrol dan kelompok perlakuan latihan fisik anaerobik. Kelompok kontrol adalah kelompok yang tidak diberi latihan fisik anaerobik, dibagi menjadi empat kelompok yaitu kelompok kontrol 4, 8, 12 dan 16 minggu. Kelompok perlakuan latihan fisik anaerobik dibagi menjadi kelompok perlakuan latihan fisik anaerobik 4 dan 12 minggu, serta 4 minggu latihan anaerobik *detraining* 4 minggu dan 12 minggu latihan anaerobik *detraining* 4 minggu.

3.2 TEMPAT DAN WAKTU PENELITIAN

Penelitian dilakukan di laboratorium Departemen Biokimia dan Biologi Molekuler dan Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia antara bulan September 2010 sampai Juli 2011.

3.3 PENETAPAN JUMLAH SAMPEL HEWAN COBA

Berdasarkan rumus Federer, apabila t merupakan jumlah perlakuan yaitu 8 kelompok, sedangkan n merupakan jumlah tikus tiap kelompok, maka n dapat dihitung dengan rumus:³⁷

$$(t-1)(n-1) \geq 15 \rightarrow (8-1)(n-1) \geq 15 \rightarrow 7(n-1) \geq 15$$

$$7n-7 \geq 15 \rightarrow 7n \geq 22 \rightarrow n \geq 22/7 \rightarrow n \geq 3$$

Dengan demikian jumlah sampel hewan coba minimal 3 ekor tikus. Pada penelitian menggunakan 4 ekor tikus untuk setiap perlakuan, sehingga total sampel adalah 32 sampel. Kriteria inklusi adalah tikus Wistar jantan, berat badan 90-150 gram, berusia 8 minggu pada awal penelitian, sehat dan dapat mengikuti program latihan fisik anaerobik. Kriteria eksklusi adalah tikus Wistar yang tidak memenuhi kriteria inklusi.

3.4 ALAT PENELITIAN

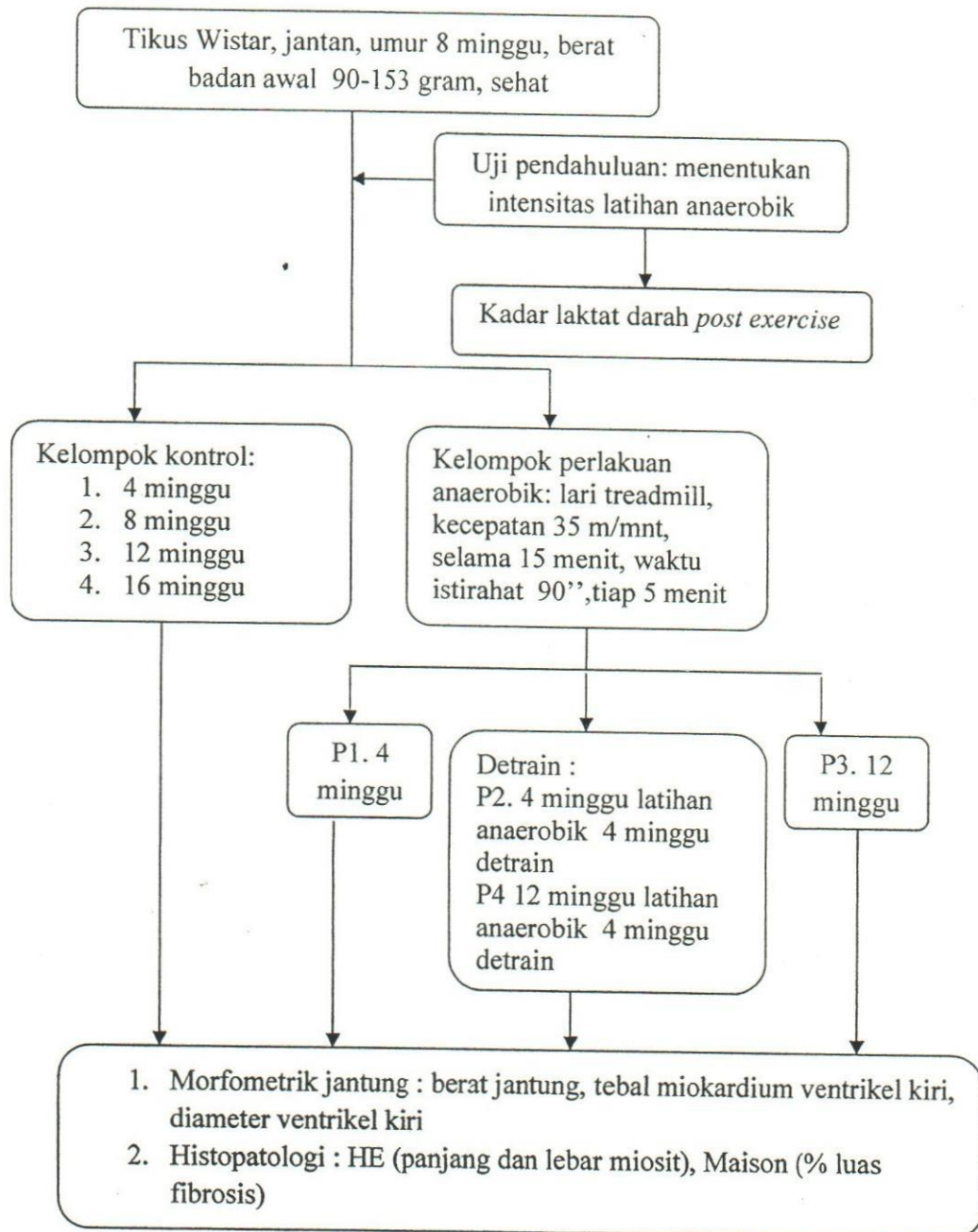
- *Animal treadmill* (T-6000) untuk tikus, dengan kapasitas 6 ekor tikus.
- Kandang tikus
- Timbangan berat badan (Digital Ohaus 1-2000 g)
- Timbangan analitik (Sartorius, type BP 160 P, 0.1 mg-160 g)
- Kaliper digital dengan ketelitian 0,01 mm (Krisbow 06-351)
- Alat bedah minor (pisau, gunting, pinset, jarum, klem arteri)
- Spektrofotometer (Genesis 10 UV)
- *Refrigerator Centrifugasi* (Universal 32 R Hettich)
- Kit pengukur laktat : *L-Lactate* (PAP) Randox (LC 2389)
- Mikroskop elektrik binokuler (*Olympus* CH 20 binokuler)
- Kamera *Olympus* C 5060
- Bahan pewarna untuk pewarnaan *Hematoxylin-Eosin* dan *Masson's Trichome*
- Alkohol, kapas dan *sprit* 3 cc
- *Stopwatch*
- Heparin iodoasetat
- Tip biru, kuning, putih

- Automatis pipet (Scorex 0.5 μ l -10 μ l, 10 μ l-100 μ l, 100 μ l-1000 μ l)
- *Cuvet disposable* 1 ml
- Test tube 1 ml dan 2 ml
- Kamar hitung *Improved Neubauer*

3.5. DEFINISI OPERASIONAL:

1. Latihan fisik anaerobik : Aktivitas fisik yang dilakukan secara teratur selama 5x/minggu, hewan coba berlari menggunakan *animal treadmill*, dengan kecepatan 35 m/menit selama 15 menit dengan istirahat 90 detik setiap 5 menit berlari. Latihan fisik dilakukan selama 4 dan 12 minggu
2. Kadar laktat darah *post-exercise anaerobik* : Perubahan kadar laktat yang terjadi setelah aktivitas fisik anaerobik
3. *Detraining* : Penghentian latihan fisik anaerobik yang telah dilakukan selama waktu yang ditetapkan yaitu 4 minggu
4. Perubahan morfologi jantung akibat latihan fisik anaerobik dan *detrain* : Perubahan struktur jantung akibat latihan fisik anaerobik dan *detraining*, dengan melihat: tebal miokardium ventrikel kiri, diameter rongga ventrikel kiri, rasio tebal dan rongga miokardium, ukuran kardiomyosit dan pembentukan fibrosis
5. Tebal miokardium ventrikel kiri: penebalan dinding miokardium ventrikel kiri
6. Diameter rongga ventrikel kiri : besarnya rongga ventrikel kiri jantung yang dipotong secara horisontal
7. Rasio tebal miokardium ventrikel kiri dengan diameter rongga ventrikel kiri: perbandingan hasil pengukuran tebal miokardium ventrikel kiri dan diameter rongga ventrikel kiri
8. Ukuran kardiomyosit : sel otot ventrikel kiri, diukur dengan parameter: ukuran garis terpanjang (major) dan ukuran garis terpendek (minor)
9. Fibrosis: jaringan ikat pada otot jantung
10. Berat Badan tikus Wistar: berat badan awal hewan coba sebelum perlakuan dan berat badan akhir hewan coba tersebut setelah perlakuan

3.6 Alur Penelitian



3.7 PROSEDUR PENELITIAN

3.7.1 Uji Pendahuluan

Pada awal penelitian dilakukan uji pendahuluan untuk menentukan intensitas dan lamanya latihan *treadmill*. Hasil yang diukur adalah kadar laktat darah

post-exercise. Tikus Wistar dilatih di *treadmill* dengan kecepatan yang berbeda-beda dalam waktu yang sama. Setelah 4 minggu latihan dilakukan dekapitasi dan diperiksa kadar laktat darah *post-exercise*

3.7.2 Perlakuan Terhadap Hewan Coba

Pada hewan coba dilakukan adaptasi selama 1 minggu untuk penyesuaian tikus dengan kondisi lingkungan tempat penelitian. Adaptasi ini dilakukan pada semua kelompok. Dilakukan adaptasi alat pada kelompok perlakuan latihan fisik anaerobik, tikus diperkenalkan dengan alat *treadmill*, selanjutnya tikus dilatih untuk berlari di *treadmill* setiap hari dengan kecepatan dan waktu yang secara bertahap ditingkatkan.

Proses adaptasi dilakukan dengan cara, hari ke-1 tikus diletakkan di *animal treadmill* selama 5 menit dengan alat dimatikan, hari ke-2 tikus diletakkan di *animal treadmill* selama 5 menit dengan alat dihidupkan dalam kecepatan 5 m/menit, hari ke-3 tikus diletakkan di *animal treadmill* selama 10 menit dengan alat dihidupkan dalam kecepatan 10 m/menit serta dilakukan istirahat 90 detik tiap 5 menit berlari, hari ke-4 tikus diletakkan di *animal treadmill* selama 10 menit dengan alat dihidupkan dalam kecepatan 15 m/ menit serta dilakukan istirahat 90 detik tiap 5 menit berlari. Hari ke-5 tikus diletakkan di *animal treadmill* selama 10 menit dengan alat dihidupkan dalam kecepatan 20 m/menit, hari ke-6 tikus diletakkan di *animal treadmill* selama 10 menit dengan alat dihidupkan dalam kecepatan 25 m/menit serta dilakukan istirahat 90 detik tiap 5 menit berlari dan hari-7 tikus diletakkan di *animal treadmill* selama 10 menit dengan alat dihidupkan dalam kecepatan 30 m/menit serta dilakukan istirahat 90 detik tiap 5 menit berlari. Setelah dilakukan adaptasi alat selama 1 minggu, maka kelompok perlakuan anaerobik dilatih menggunakan *animal treadmill* dengan kecepatan 35 m/mnt selama 15 menit dan diberi selang waktu istirahat selama 90 detik setiap 5 menit berlari.

Latihan ini dilakukan secara teratur dengan frekuensi latihan 5 kali/minggu selama 4 dan 12 minggu, setelah dilatih selama 4 dan 12

minggu maka kelompok perlakuan latihan anaerobik 4 dan 12 minggu serta kelompok kontrol 4 dan 12 minggu dilakukan dekapitasi.

Sedangkan pada kelompok *detraining*, setelah latihan fisik anaerobik selama 4 dan 12 minggu akan *detraining* selama 4 minggu. Setelah *detraining* 4 minggu dilakukan dekapitasi. Dekapitasi juga dilakukan pada kelompok kontrol 12 dan 16 minggu. Setelah dekapitasi pada semua kelompok dilakukan organ jantung.

Tikus didekapitasi dengan cara servikal dislokasi, kulit bagian dada dibasahi alkohol dan dilakukan insisi mulai dari kulit di atas perut, lapisan peritoneum dan otot abdomen. Insisi diarahkan ke rongga toraks sampai terlihat jantung dan dilakukan torakotomi (pemotongan tulang rawan iga di *midsternum*), setelah rongga dada terbuka dilakukan identifikasi jantung tikus. Jantung tikus dipisahkan dari pembuluh darah dan selaput jantung kemudian organ jantung diangkat dan ditimbang.

Dalam penelitian ini dilakukan pengukuran berat badan serta kadar laktat darah *post exercise* sebagai variabel kontrol. Penimbangan berat badan dilakukan pada semua kelompok, setiap kelompok ditimbang berat badannya pada saat awal penelitian (berat badan awal tikus). Penimbangan berat badan dilakukan kembali pada saat waktu penelitian masing-masing kelompok berakhir (berat badan akhir tikus). Pengukuran kadar laktat darah dilakukan pada semua kelompok kontrol dan perlakuan setelah dilakukan dekapitasi.

3.7.3 PEMERIKSAAN KADAR LAKTAT DARAH

Kadar laktat diukur dengan menggunakan *L-Lactate* (PAP) Randox (LC 2389) didasarkan pada prinsip reaksi sebagai berikut (lampiran):



Untuk pemeriksaan kadar laktat darah, darah diambil dari vena *cava inferior* di rongga atrium kanan baik pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Pada kelompok perlakuan latihan anaerobik darah

diambil segera setelah latihan fisik anaerobik dihentikan (*post-exercise*). Darah diambil dengan menggunakan *sput* 3 cc yang telah diberi antikoagulan heparin iodoasetat 10%. Darah disimpan di suhu 4°C dan dilakukan pemeriksaan kadar laktat darah. Darah disentrifugasi dengan kecepatan 3.500 rpm selama 10 menit dan plasma dipisahkan dari endapan darah. Untuk membuat *reagent blank*, 10 µl larutan H₂O dicampur dengan 1000 µl larutan reagent ke dalam kuvet, selanjutnya 10 µl larutan standar dicampur dengan 1000 µl larutan reagent ke dalam kuvet, akhirnya 10 µl larutan sampel dicampur dengan 1000 µl reagent ke dalam kuvet. Selanjutnya diinkubasi pada suhu ruangan selama 10 menit dan dilakukan pembacaan absorban sampel, blanko dan standar menggunakan spektrofotometri dengan panjang gelombang 550 nm.

Konsentrasi kadar laktat darah diukur dengan rumus :

$$\frac{\text{AbU}-\text{AbB}}{\text{AbS}-\text{AbB}} \times \text{konsentrasi standard (4,4 mMol/L)}$$

Keterangan :

AbU : absorban uji

AbB: absorban blanko

AbS : absorban standard

3.8 PENGUKURAN PARAMETER PENELITIAN

3.8.1 Pemeriksaan Morfometrik Jantung

Jantung ditimbang dengan timbangan analitik dengan ketelitian 0,1 mg-160 g, selanjutnya jantung dipotong secara horizontal (diantara atrium-ventrikel) lalu diambil ventrikel kiri dan dilakukan pengukuran diameter rongga ventrikel kiri serta tebal dinding miokardium ventrikel kiri sebanyak tiga kali dengan menggunakan kaliper dengan kepekaan 0,01 mm. Potongan jantung diletakkan dalam wadah berisi cairan formalin buffer 10% dan didiamkan dalam suhu ruangan selama 24 jam.

3.8.2 Pemeriksaan Histopatologi Jantung

3.8.2.1 Pewarnaan HE untuk Sediaan Otot Ventrikel Kiri

Setelah jaringan terfiksasi, selanjutnya dilakukan proses pengolahan jaringan dimulai dengan dehidrasi, *clearing*, *impregnasi* lalu dilakukan pembuatan blok parafin (*embedding*). Blok parafin didinginkan pada lempeng pendingin atau es batu dan blok parafin dipotong dengan mikrotom dengan ketebalan 4-5 mikrometer. Potongan jaringan ventrikel kiri direkatkan pada kaca obyek. Sediaan pada kaca objek diwarnai dengan HE, langkah pertama dilakukan deparafinisasi dengan menggunakan *xylol* selama 2x5 menit, rehidrasi dalam larutan alkohol dengan konsentrasi menurun dari 100%-95%-90%-80%-70%, lalu dibilas dengan aquadest selama 5 menit. Sediaan jaringan diwarnai dengan *Hematoksilin Mayer* 5-10 menit, lalu dibilas dalam air mengalir selama 5-10 menit dan diwarnai dengan eosin, selanjutnya dilakukan dehidrasi dalam alkohol dengan konsentrasi yang meningkat, masing-masing selama dua menit dan *diclearing* dengan *xylol* selama 2x2 menit. Akhirnya diberi entelan dan ditutup dengan kaca penutup. Pewarnaan HE pada sediaan otot ventrikel kiri untuk melihat miosit dengan gambaran inti sel biru, sitoplasma merah muda dengan serabut otot jantung tampak merah.

Pengukuran panjang dan lebar miosit ventrikel kiri dilakukan dengan cara slide otot jantung ventrikel kiri yang dipulas dengan pewarnaan HE diamati di bawah mikroskop elektrik binokuler (*Olympus CH-20* binokuler) dengan pembesaran 10x40 dan dipotret dengan kamera digital (*Olympus C5060*). Seluruh hasil mikrofotografi dimasukkan ke dalam arsip komputer dalam format jpg. Panjang dan lebar miosit dianalisa menggunakan program *image J*. *Image J* adalah program yang diciptakan National Institutes of Health untuk menganalisis suatu gambar. Teknik pengukuran panjang dan lebar miosit dengan *image J* dimulai dengan melakukan kalibrasi satuan dengan cara menggunakan skala pengukuran yang ditetapkan berdasarkan panjang sisi kamar hitung leukosit *improved Neubauer*. Program *image J* dibuka, pilih gambar kamar hitung leukosit *improved Neubauer*, pilih *straight-line tools*, buat garis lurus pada salah satu kamar hitung leukosit *improved Neubauer*, kemudian pilih *analyze*, set scale, diisi dengan jarak yang diketahui (*known distance*)

yaitu 50, satuan pengukuran(*unit length*) mikrometer (μm) dan *check list* (skala ditetapkan untuk semua hasil pengukuran) global (gambar 3.1). Selanjutnya ditentukan jenis pengukuran (*set measurement*) yaitu *shape description* (gambaran bentuk sel yang akan diukur), *fit ellipse* (ukuran diameter terpanjang dan terpendek) dan *decimal place* (banyaknya desimal dari hasil perhitungan) dan *display tabel*, lalu klik oke (gambar 3.2). Pengukuran miosit dilakukan dengan cara pilih gambar miosit pada otot ventrikel kiri pada file mikrofotografi, pilih *free hand selection*, kemudian dilakukan pengukuran miosit, setelah itu pilih *analyze* dilanjutkan dengan *measure* (gambar 3.3).

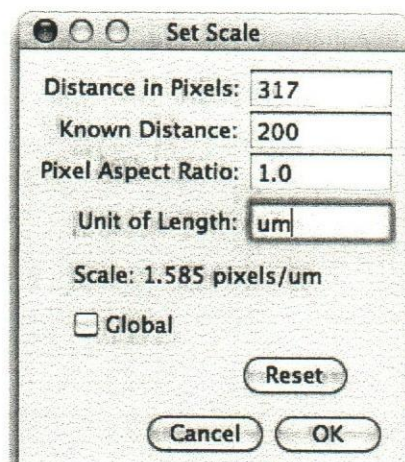
Pengukuran miosit dilakukan pada semua kelompok, menggunakan 10 lapang pandang dan tiap lapang pandang diambil 5 sel miosit tiap-tiap kelompok, sehingga jumlah miosit jantung yang diukur untuk tiap kelompok adalah 200 sel miosit dengan tingkat *circularity* mendekati 1. Kriteria miosit yang dipergunakan dalam perhitungan adalah miosit dengan potongan melintang, mempunyai inti dan dinding sel miosit yang jelas dan kebulatan miosit pada hasil *image J* > 0.90 (mendekati /sama dengan 1) (gambar 3.4).³⁰

3.8.2.2 Pewarnaan *Masson's Trichrome* untuk Sediaan Otot Ventrikel Kiri

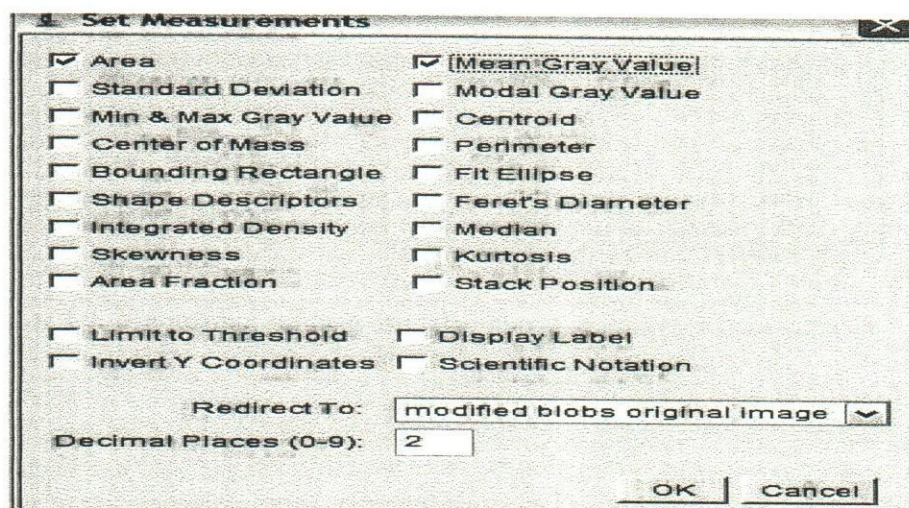
Potongan jaringan ventrikel kiri dilakukan deparafinisasi dengan menggunakan *xylol* I, II selama 5 menit dan dihidrasi dalam larutan alkohol dengan konsentrasi menurun dari 100%-95%-80%-70% selama 5 menit. Potongan jaringan ventrikel kiri diwarnai dengan *Eisenhematoxylin Weigert* (A+B) selama 5 menit dan dibilas dalam air mengalir selama 5 menit, selanjutnya dibilas dengan HCl 1% dan bilas kembali dalam air mengalir selama 5 menit. Potongan jaringan ventrikel kiri diwarnai dengan *Masson Goldner* I selama 5 menit dan dibilas dengan *asetic acid* 1% selama 1 menit, lalu diwarnai dengan *Masson Goldner* II selama 5 menit dan dibilas dengan *asetic acid* 1% selama 1 menit, selanjutnya diwarnai dengan *Masson Goldner* III selama 5 menit dan dibilas dengan *asetic acid* 1% selama 1 menit. Akhirnya dilakukan

pengeringan lalu dimasukkan ke *xylol* dan ditutup dengan kaca penutup yang diberi entellan. Pewarnaan *Trichrome-Masson* ini akan memperlihatkan warna sebagai berikut: warna merah untuk menunjukkan otot, sitoplasma dan fibrin. Warna hitam atau biru menunjukkan nuklei dan kolagen ditunjukkan oleh warna hijau.

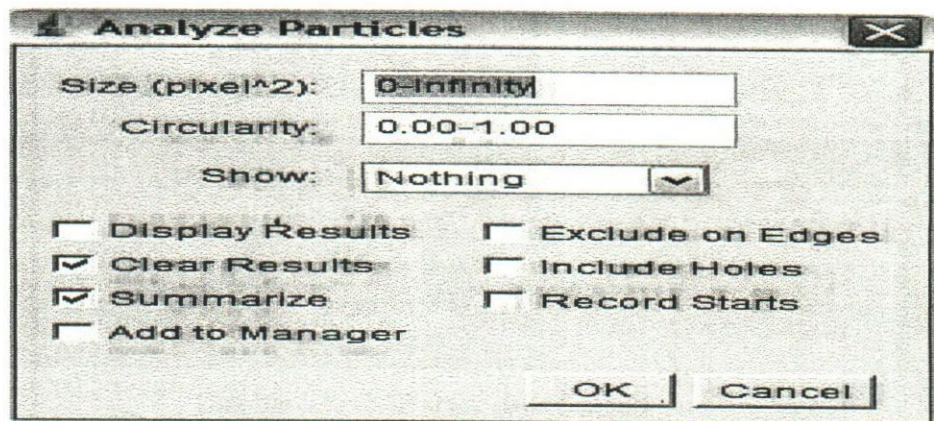
Pengukuran persentase luas area fibrosis pada miokardium ventrikel kiri dilakukan dengan cara slide otot jantung ventrikel kiri yang diwarnai *Masson's Trichrome* diamati di bawah mikroskop elektrik binokuler (*Olympus CH-20* binokuler), menggunakan pembesaran 10x40 dan dipotret dengan kamera digital (*Olympus C5060*). Seluruh hasil mikrofotografi dimasukkan ke dalam arsip komputer dalam format jpg dan dianalisa persentase luas area fibrosis dengan menggunakan program *image J*. Program *image J* dibuka, lalu pilih gambar kamar hitung leukosit *improved Neubauer*, lalu pilih *straight-line tools*, buat garis lurus pada salah satu kamar hitung leukosit *improved Neubauer*, kemudian pilih *analyze*, pilih *set scale*, lalu diisi dengan jarak yang diketahui (*known distance*) yaitu 50, satuan pengukuran(*unit length*) mikrometer (μm) dan *check list* (skala ditetapkan untuk semua hasil pengukuran) global. Selanjutnya ditentukan jenis pengukuran (*set measurement*) yaitu *area* (daerah yang akan diukur), *area fraction* (persentase daerah yang akan diukur) dan *decimal place* (banyaknya desimal dari hasil perhitungan), *limit to threshold* dan *display label*. Kemudian dipilih *Type RGB Stack* sehingga gambar otot jantung dipisahkan menjadi 3 tipe yaitu merah, hijau dan biru, pada tahap ini maka dipilih tipe hijau (gambar 3.5). Lalu dipilih *threshold* (batas ambang warna), selanjutnya pilih *analyze*, lalu pilih *measurement* (gambar 3.6). Maka persen area yang fibrosis pada daerah otot jantung (hijau) akan ditampilkan.³⁰ Gambaran fibrosis otot jantung kelompok kontrol dan perlakuan dilakukan perhitungan persentase luas daerah fibrosis. Perhitungan persentase luas daerah dilakukan pada 10 luas lapang pandang tiapkelompok.



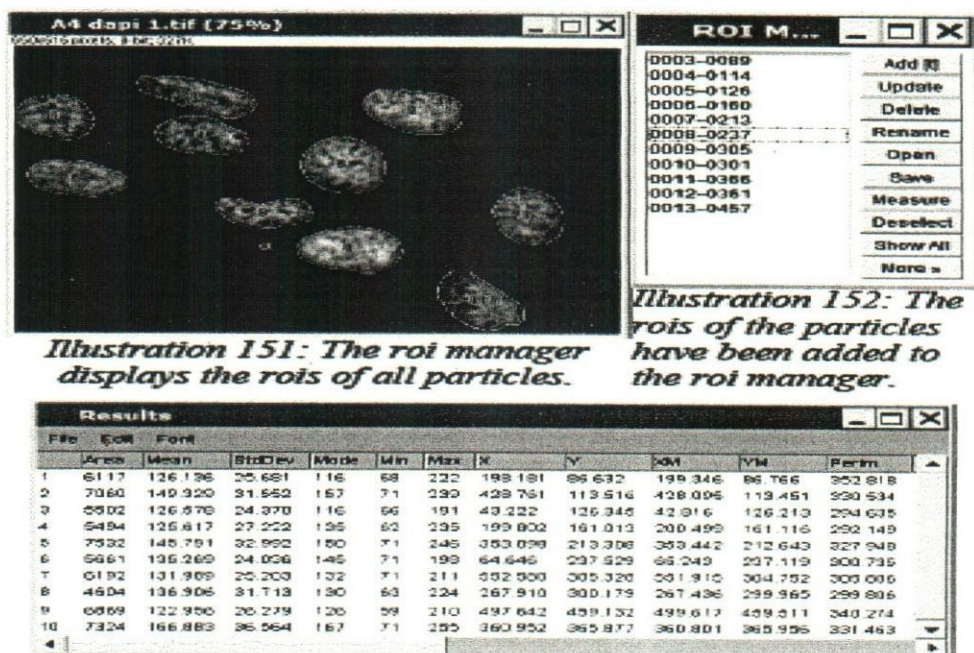
Gambar 3.1 Set skala pada *image J*



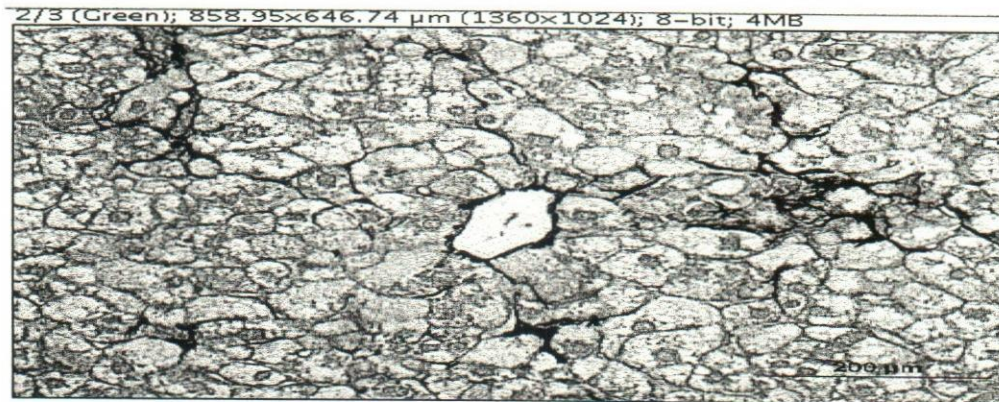
Gambar 3.2 Penentuan pengukuran pada program *imageJ*



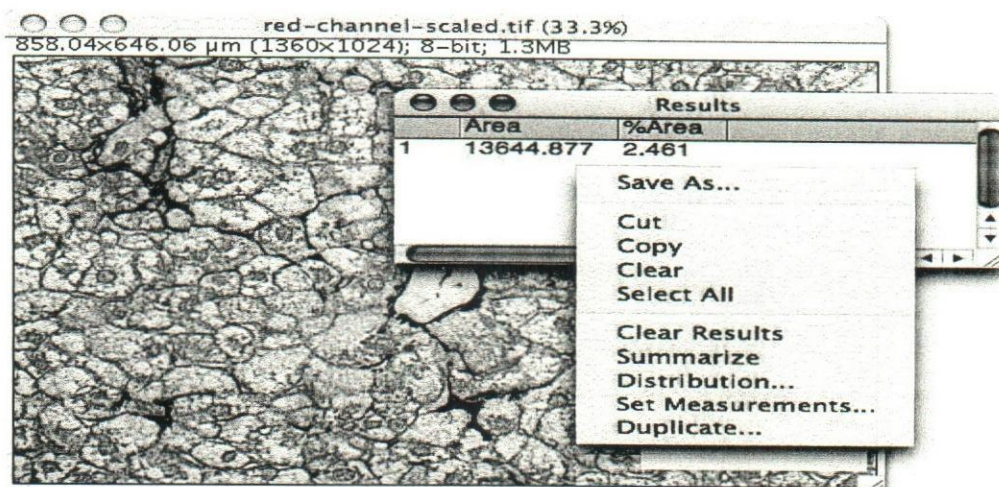
Gambar 3.3 Cara menentukan analisa partikel software *image J*



Gambar 3.4 Pengukuran panjang dan lebar miosit mempergunakan software *image J*



Gambar 3.5 RGB stack pada *image J*



Gambar 3.6 Hasil pengukuran persentase area fibrosis pada *image J*

3.9. ANALISA DAN PENYAJIAN DATA

Hasil pengukuran data merupakan data numerik, maka dilakukan uji normalitas untuk menilai sebaran rerata data yang digunakan dalam penelitian berdistribusi normal atau tidak. Penilaian sebaran data uji normalitas dengan Kolmogorov-Smirnov (sampel lebih dari 50) atau Shapiro-Wilk (sampel kurang atau sama dengan dari 50) dengan tingkat signifikansi $p \geq 0,05$. Jika hasil uji normalitas distribusi data tidak normal maka dilakukan transformasi data. Sebaran rerata data (berat jantung, kadar laktat plasma *post exercise*, tebal miokardium, diameter rongga ventrikel kiri, rasio tebal miokardium ventrikel kiri dengan diameter rongga ventrikel kiri, panjang dan lebar miosit serta persentase luas daerah fibrosis) mempunyai distribusi normal, maka

digunakan uji t test tidak berpasangan untuk mengetahui perbedaan rerata antara 2 kelompok berbeda, jika sebaran rerata data mempunyai distribusi data tidak normal dilakukan transformasi data. Apabila rerata data setelah dilakukan transformasi data tetap menunjukkan distribusi data tidak normal, maka uji statistik non parametrik yaitu uji Mann-Whitney. Batas kemaknaan yang digunakan, bermakna jika $p < 0,05$ dan tidak bermakna jika $p \geq 0,05$. Data yang didapat dari setiap parameter, dinyatakan dalam nilai rerata $\pm$ SEM. Data disajikan dalam bentuk tabular dan grafikal, serta dilaporkan dalam bentuk tesis.

BAB IV

HASIL PENELITIAN

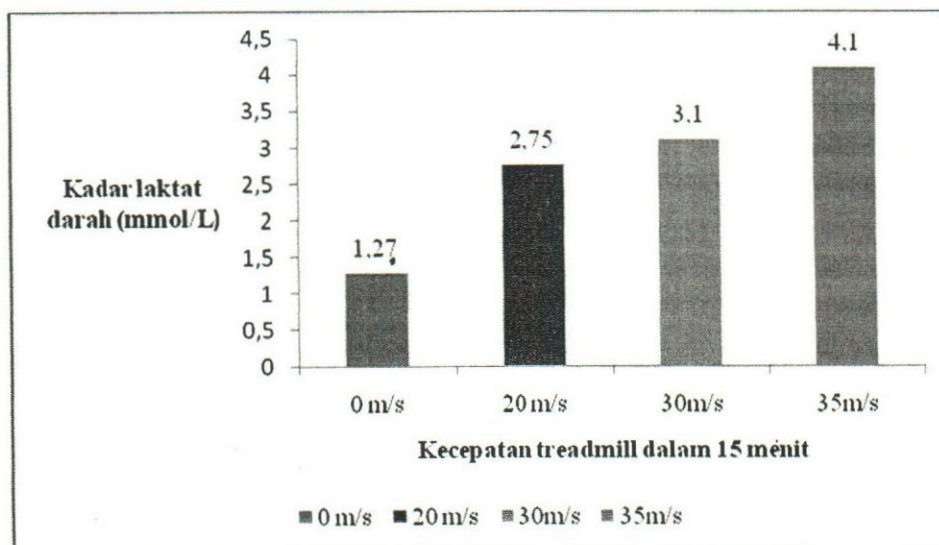
Penelitian ini telah lolos kaji etik dari komisi etik penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia dengan nomor 153/PT02.FK/ETIK/2011. Uji pendahuluan pada penelitian ini dilakukan untuk mengukur kadar laktat *post exercise* dari berbagai macam intensitas latihan *animal treadmill*. Hasil uji ini akan menjadi tolak ukur intensitas dan lama latihan di *animal treadmill*, selain itu juga dilakukan pengukuran kadar laktat darah *post-exercise* untuk mengetahui apakah tikus Wistar yang dilatih di *animal treadmill* telah mencapai keadaan anaerobik.

Pengukuran berat badan tikus dalam penelitian hanya sebagai asumsi bahwa pada awal dan akhir penelitian tidak terdapat perbedaan berat badan yang signifikan antara kelompok kontrol dan perlakuan sehingga tikus penelitian dalam keadaan homogen. Parameter penelitian ini meliputi berat jantung, tebal miokardium ventrikel kiri, diameter rongga ventrikel kiri, rasio tebal miokardium ventrikel kiri dengan diameter rongga ventrikel kiri, panjang dan lebar miosit serta persentase luas daerah fibrosis. Parameter ini penting untuk mendapatkan hasil morfometrik jantung dan digunakan untuk menjawab hipotesis pada penelitian ini

4.1. PEMERIKSAAN KADAR LAKTAT DARAH

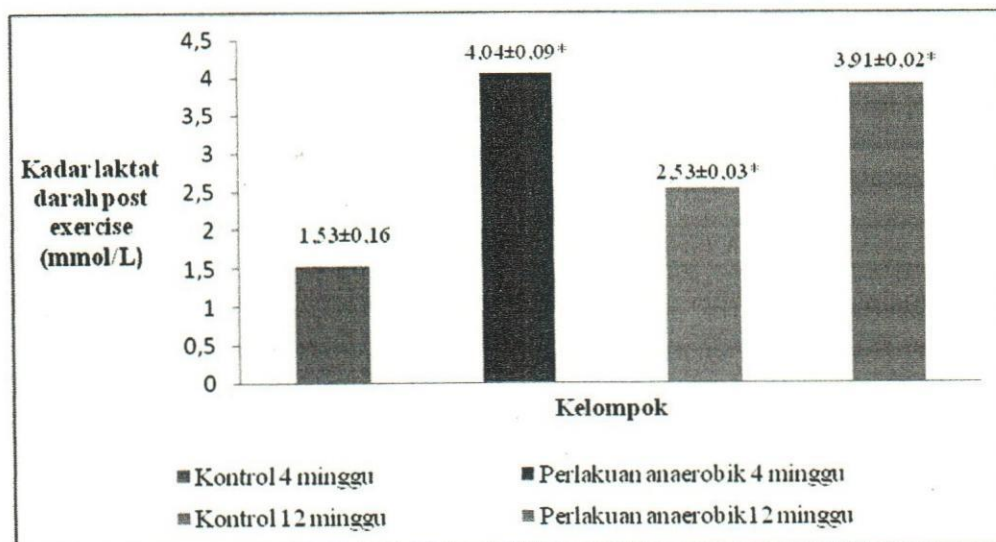
4.1.1 Uji Pendahuluan Penelitian

Perubahan kadar laktat darah *post exercise* dengan berbagai tingkat kecepatan treadmill dapat dilihat pada grafik 4.1. Kadar laktat darah pada kelompok tikus dilatih menggunakan treadmill selama 15 menit dengan diberikan selang waktu istirahat selama 90 detik setiap 5 menit berlari meningkat seiring dengan peningkatan kecepatan treadmill. Pada kelompok kontrol kadar laktat darah 1,27mmol/L dan terjadi peningkatan kadar laktat darah paling tinggi *post exercise* pada kecepatan 35m/menit sekitar 4.1mmol/L (gambar 4.1).



Gambar 4.1. Perubahan Kadar Laktat Darah *Post Exercise* pada Berbagai Macam Kecepatan Treadmill

4.1.2 Kadar laktat Darah



Nilai rerata ± SEM, * perbedaan bermakna dibanding kelompok kontrol ($p < 0.05$, uji t tidak berpasangan)

Gambar 4.2 Kadar Laktat Darah Kontrol dan Sesudah Perlakuan

Perubahan kadar laktat darah *post exercise* kelompok perlakuan anaerobik dibandingkan kelompok kontrol memperlihatkan peningkatan yang bermakna (gambar 4.2). Berdasarkan hasil uji t tidak berpasangan nilai

rerata kadar laktat darah *post exercise*, kelompok perlakuan latihan fisik anaerobik 4 minggu mengalami peningkatan yang bermakna ($p=0.000$; $p<0.05$) dibandingkan kelompok kontrolnya ($4.04\pm0.09\text{mmol/L}$ dibanding $1.53\pm0.16\text{mmol/L}$).

Demikian pula nilai rerata kadar laktat darah *post exercise* kelompok perlakuan anaerobik 12 minggu mengalami peningkatan bermakna ($p=0.000$; $p<0.05$) dibandingkan kelompok kontrol 12 minggu ($3.91\pm0.03\text{mmol/L}$ dibanding $2.53\pm0.03\text{mmol/L}$, $\Delta=1.38\text{mmol/L}$). Nilai rerata kadar laktat darah kelompok perlakuan latihan fisik anaerobik 12 minggu mengalami penurunan sedikit ($\Delta=0.13\text{mmol/L}$) dibandingkan kelompok perlakuan anaerobik 4 minggu.

4.2 EVALUASI MORFOMETRIK JANTUNG

Tabel 4.1 Evaluasi Morfometrik Jantung Sesudah Perlakuan Latihan Fisik Anaerobik 4 minggu dan Detraining 4 minggu

Parameter	Kontrol 4 minggu	Perlakuan Anaerobik 4 minggu	Kontrol 8 minggu	Perlakuan Anaerobik 4 minggu detrain 4 minggu
Berat jantung (mg)	577.5 ± 24.62	$805.00\pm11.90^*$	765.00 ± 78.36	800.00 ± 47.43
Diameter Rongga Ventrikel Kiri (mm)	2.82 ± 0.17	2.81 ± 0.24	2.52 ± 0.27	2.87 ± 0.15
Tebal Miokardium Ventrikel kiri (mm)	2.77 ± 0.01	$3.17\pm0.13^*$	2.92 ± 0.09	2.94 ± 0.05
Rasio Tebal Miokardium / Diameter Rongga Ventrikel kiri	0.98 ± 0.005	1.45 ± 0.005	1.15 ± 0.003	1.02 ± 0.003

Nilai rerata $\pm$ SEM, *perbedaan bermakna dibanding kelompok kontrol ($p<0.05$, uji t tidak berpasangan)

Hasil pengukuran berat jantung, tebal miokardium ventrikel kiri dan rasio tebal miokardium /diameter rongga ventrikel kiri dapat dilihat pada tabel 4.1. Peningkatan berat jantung dan tebal miokardium ventrikel kiri terdapat pada kelompok perlakuan anaerobik 4 minggu dibandingkan kelompok kontrol 4 minggu, hasil uji statistik ($p=0.001$, $p=0.04$, $p<0.05$) menunjukkan perbedaan bermakna kelompok kontrol 4 minggu ($577.5\pm24.62\text{mg}$ dibanding $805.00\pm11.90\text{mg}$ dan $3.17\pm0.13\text{ mm}$ dibanding $2.77\pm0.01\text{ mm}$).

Penurunan diameter rongga ventrikel kiri kelompok perlakuan anaerobik 4 minggu dibandingkan kelompok kontrol 4 minggu ($2.81\pm0.24\text{mm}$ dibanding $2.82\pm0.17\text{mm}$) dan secara uji statistik tidak bermakna ($p=0.98$). Pada kelompok yang menjalani periode *detraining* selama 4 minggu setelah latihan fisik anaerobik selama 4 minggu, terjadi penurunan berat jantung dibandingkan kelompok perlakuan latihan fisik anaerobik 4 minggu ($800.00\pm47.43\text{mg}$ dibanding $805.00\pm11.90\text{mg}$) dan tebal miokardium ventrikel kiri dibandingkan kelompok perlakuan latihan fisik anaerobik 4 minggu ($3.17\pm0.13\text{mm}$ dibanding $2.94\pm0.05\text{ mm}$) dan penurunan tersebut tidak bermakna ($p=0.17$). Tampak peningkatan sedikit diameter rongga ventrikel kiri dan tebal miokardium kelompok yang menjalani periode *detraining* selama 4 minggu setelah latihan fisik anaerobik selama 4 minggu dibandingkan kelompok kontrol 8 minggu ($2.87\pm0.15\text{mm}$ dibanding $2.52\pm0.27\text{mm}$, $2.94\pm0.05\text{mm}$ dibanding $2.92\pm0.09\text{mm}$) dan uji statistik tidak berbeda bermakna. Terjadi penurunan rasio tebal miokardium/diameter rongga ventrikel kiri kelompok *detraining* 4 minggu setelah latihan fisik 4 minggu dibanding kelompok perlakuan latihan fisik 4 minggu dan kontrol 8 minggu (1.02 ± 0.003 dibanding 1.45 ± 0.005 dan 1.02 ± 0.003 dibanding 1.15 ± 0.003). Pada kelompok perlakuan anaerobik 4 minggu terjadi peningkatan tebal miokardium ventrikel kiri sebesar 14,44 % dibandingkan kelompok kontrol 4 minggu dan tidak terjadi perubahan diameter bermakna rongga ventrikel kiri kelompok anaerobik 4 minggu dibandingkan kelompok kontrol 4 minggu.

Tabel 4.2 Evaluasi Morfometrik Jantung sesudah Perlakuan Latihan Fisik Anaerobik 12 minggu dan *detraining* 4 minggu

Parameter	Kontrol	Perlakuan Anaerobik	Kontrol	Perlakuan Anaerobik
	12 minggu	12 minggu	16 minggu	12 minggu <i>detraining</i> 4 minggu
Berat jantung (mg)	822.5±70.04	1145.00±38.62*	867.5±60.74	1117.50±75.98*
Diameter Rongga Ventrikel Kiri (mm)	2.78±0.20	3.55±0.18*	2.96±0.32	3.78±0.49
Tebal Miokardium Ventrikel kiri (mm)	3.07±0.17	3.79±0.11*	3.26±0.05	3.29±0.32
Rasio Tebal Miokardium / Diameter Rongga Ventrikel kiri	1.1±0.008	1.1±0.006	1.1 ±0.001	0.87±0.65

Nilai rerata±SEM, *perbedaan bermakna dibanding kelompok kontrol ($p<0.05$, uji t tidak berpasangan)

Pada tabel 4.2 menunjukkan berat jantung kelompok perlakuan latihan fisik anaerobik 12 minggu mengalami peningkatan dan hasil uji statistik menunjukkan perbedaan bermakna ($p=0.006$, $p<0.05$) dibandingkan kelompok kontrol 12 minggu (1145.00±38.62mg dibanding 822.5±70.04mg). Pada kelompok perlakuan latihan fisik anaerobik 12 minggu *detraining* 4 minggu terjadi penurunan berat jantung dibandingkan kelompok perlakuan latihan fisik anaerobik 12 minggu (1117.50±75.98mg dibanding 1145.00±38.62mg), walaupun hasil uji statistik tidak bermakna ($p=0.73$). Hasil uji statistik menunjukkan perbedaan bermakna peningkatan berat jantung kelompok perlakuan yang menjalani *detraining* 4 minggu setelah perlakuan latihan fisik anaerobik 12 minggu dibandingkan kelompok kontrol 16 minggu (1117.50±75.98 mg dibanding 867.5±60.74 mg, $p=0.04$).

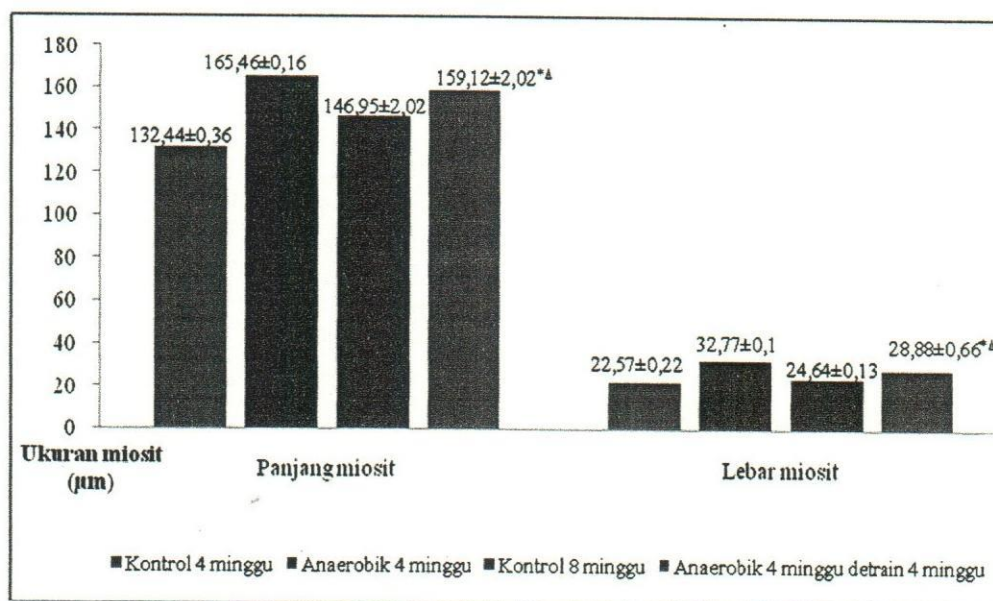
Diameter rongga ventrikel kiri kelompok perlakuan latihan fisik anaerobik 12 minggu mengalami peningkatan dan hasil uji statistik menunjukkan perbedaan bermakna ($p=0.03$, $p<0.05$) pada kelompok perlakuan latihan fisik anaerobik 12 minggu ($3.55\pm0.18\text{mm}$) dibandingkan kelompok kontrol ($2.78\pm0.20\text{mm}$). Pada kelompok perlakuan latihan fisik anaerobik 12 minggu *detraining* 4 minggu diameter rongga ventrikel kiri ($3.78\pm0.49\text{mm}$) meningkat dibandingkan kelompok perlakuan latihan fisik anaerobik 12 minggu ($3.55\pm0.18\text{mm}$) dan kontrol 16 minggu ($2.96\pm0.32\text{mm}$), walaupun hasil uji statistik tidak bermakna ($p=0.83$ dan $p=0.21$).

Tebal miokardium ventrikel kiri kelompok perlakuan latihan fisik anaerobik 12 minggu mengalami peningkatan ($3.79\pm0.11\text{mm}$) dan hasil uji statistik ($p=0.04$, $p<0.05$) menunjukkan perbedaan bermakna dibandingkan kelompok kontrol 12 minggu ($3.07\pm0.17\text{mm}$). Terjadi peningkatan tebal miokardium ventrikel kiri dan diameter rongga ventrikel kiri sebesar 23,45% dan 27,69% pada kelompok perlakuan latihan fisik anaerobik 12 minggu dibandingkan kelompok kontrol 12 minggu. Tebal miokardium ventrikel kiri kelompok perlakuan *detraining* 4 minggu setelah latihan fisik anaerobik 12 minggu mengalami penurunan dibandingkan kelompok perlakuan latihan fisik anaerobik 12 minggu ($3.29\pm0.11\text{mm}$ dibanding $3.79\pm0.17\text{mm}$), sedangkan tebal miokardium ventrikel kiri kelompok perlakuan *detraining* 4 minggu setelah latihan fisik anaerobik 12 minggu mengalami peningkatan sedikit dibandingkan kelompok kontrol 16 minggu ($3.29\pm0.11\text{mm}$ dibanding $3.26\pm0.05\text{mm}$).

Rasio tebal miokardium /diameter rongga ventrikel kiri pada kelompok perlakuan latihan fisik anaerobik 12 minggu dibandingkan kelompok kontrol 12 minggu hampir sama (1.1 ± 0.006 dibanding 1.1 ± 0.008). Rasio tebal miokardium/diameter rongga ventrikel kiri mengalami penurunan sedikit dikelompok perlakuan anaerobik 12 minggu *detraining* 4 minggu (0.87 ± 0.65) dibandingkan kelompok perlakuan latihan fisik anaerobik 12 minggu (1.1 ± 0.006) dan kelompok kontrol 16 minggu (1.1 ± 0.001).

4.3 UKURAN PANJANG DAN LEBAR SEL OTOT JANTUNG VENTRIKEL KIRI

Berdasarkan pemeriksaan histologik miosit ventrikel kiri, pada gambar 4.3 memperlihatkan hasil uji statistik didapatkan penambahan panjang yang bermakna secara statistik ($p=0.000$) antara sel otot jantung kelompok perlakuan latihan fisik anaerobik 4 minggu dibandingkan kelompok kontrol 4 minggu ($165.46 \pm 0.16 \mu\text{m}$ dibanding $132.44 \pm 0.36 \mu\text{m}$).

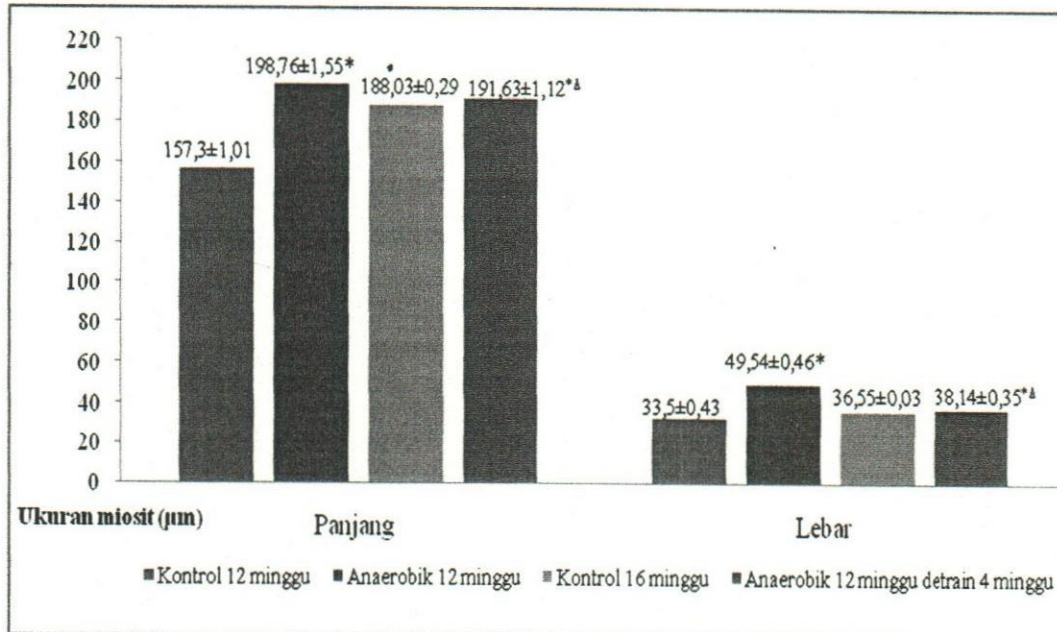


Nilai rerata ± SEM, *perbedaan bermakna dibanding kelompok kontrol ($p < 0.05$), ^Δ perbedaan bermakna dibanding kelompok perlakuan anaerobik ($p < 0.05$), uji *t independent*

Gambar 4.3 Ukuran Panjang dan Lebar Sel Otot Jantung Ventrikel Kiri Tikus Wistar Sesudah Perlakuan Latihan Fisik Anaerobik 4 minggu Dan *Detraining* 4 minggu

Lebar sel otot jantung kelompok perlakuan latihan fisik anaerobik 4 minggu menunjukkan peningkatan bermakna ($p=0.000$) dibandingkan kelompok kontrol 4 minggu ($32.77 \pm 0.10 \mu\text{m}$ dibanding $22.57 \pm 0.22 \mu\text{m}$). Panjang maupun lebar sel otot jantung kelompok *detraining* selama 4 minggu setelah latihan fisik anaerobik 4 minggu menurun dibandingkan kelompok perlakuan latihan fisik anaerobik 4 minggu ($165.46 \pm 0.11 \mu\text{m}$ dibanding $159.12 \pm 2.02 \mu\text{m}$ dan $32.77 \pm 1.10 \mu\text{m}$ dibanding $28.88 \pm 0.66 \mu\text{m}$) dan

fisik anaerobik 12 minggu dibandingkan kelompok kontrol 12 minggu ($38.14 \pm 0.35 \mu\text{m}$ dibanding $33.50 \pm 0.43 \mu\text{m}$).



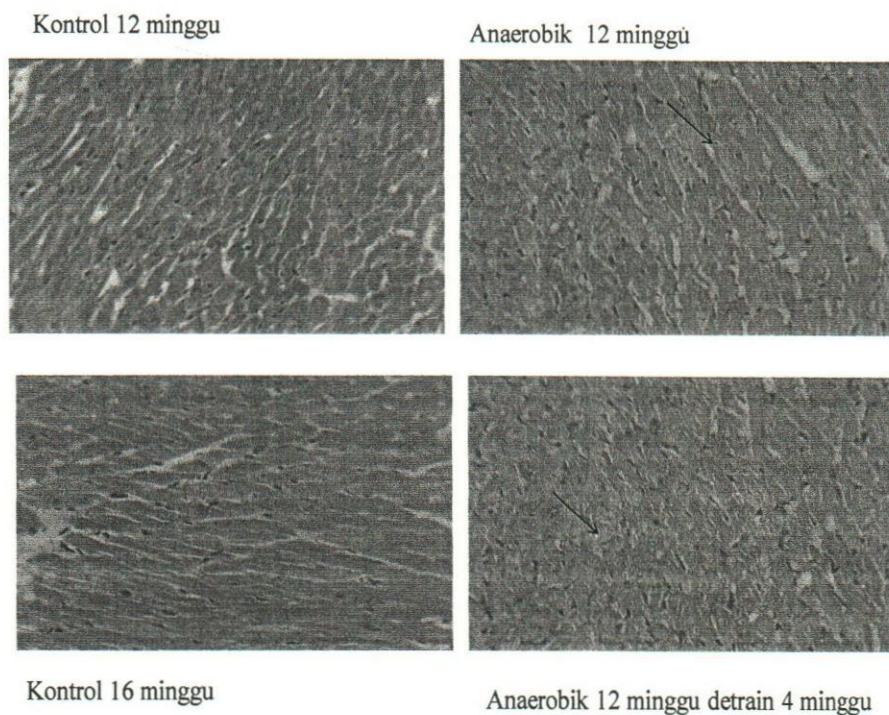
Nilai rerata $\pm$ SEM, *perbedaan bermakna dibanding kelompok kontrol ($p < 0.05$) $^{\Delta}$ perbedaan bermakna dibanding kelompok perlakuan anaerobik ($p < 0.05$), uji *t independent*

Gambar 4.5 Ukuran Panjang dan Lebar Sel Otot Jantung Ventrikel Kiri Tikus Wistar Jantan Sesudah Perlakuan Latihan Fisik Anaerobik 12 minggu Dan *Detraining* 4 minggu

Kelompok tikus yang menjalani periode *detraining* 4 minggu setelah perlakuan latihan fisik anaerobik 12 minggu tampak penurunan panjang dan lebar sel otot jantung dibandingkan kelompok perlakuan latihan fisik anaerobik 12 minggu dan hasil uji statistik menunjukkan penurunan bermakna ($p = 0.02$ dan $p = 0.01$), panjang sel otot jantung kelompok perlakuan anaerobik 12 minggu *detraining* dibandingkan kelompok perlakuan latihan fisik anaerobik 12 minggu ($191.63 \pm 1.12 \mu\text{m}$ dibanding $198.43 \pm 0.76 \mu\text{m}$) dan lebar sel otot jantung kelompok perlakuan anaerobik 12 minggu *detraining* dibandingkan kelompok perlakuan latihan fisik anaerobik 12 minggu ($38.14 \pm 0.35 \mu\text{m}$ dibanding $49.54 \pm 0.46 \mu\text{m}$).

Kelompok tikus yang menjalani periode *detraining* 4 minggu setelah perlakuan latihan fisik anaerobik 12 minggu tampak peningkatan panjang dan

lebar sel otot jantung dibandingkan kelompok kontrol 16 minggu ($191.63 \pm 1.12 \mu\text{m}$ dibanding $188.03 \pm 0.29 \mu\text{m}$ dan $38.14 \pm 0.35 \mu\text{m}$ dibanding $36.50 \pm 0.30 \mu\text{m}$). Gambaran histopatologi sel miosit pada gambar 4.6 tampak peningkatan panjang dan lebar sel otot jantung kelompok latihan anaerobik 12 minggu dan penurunan panjang dan lebar sel otot jantung kelompok latihan anaerobik 12 minggu *detraining* 4 minggu.

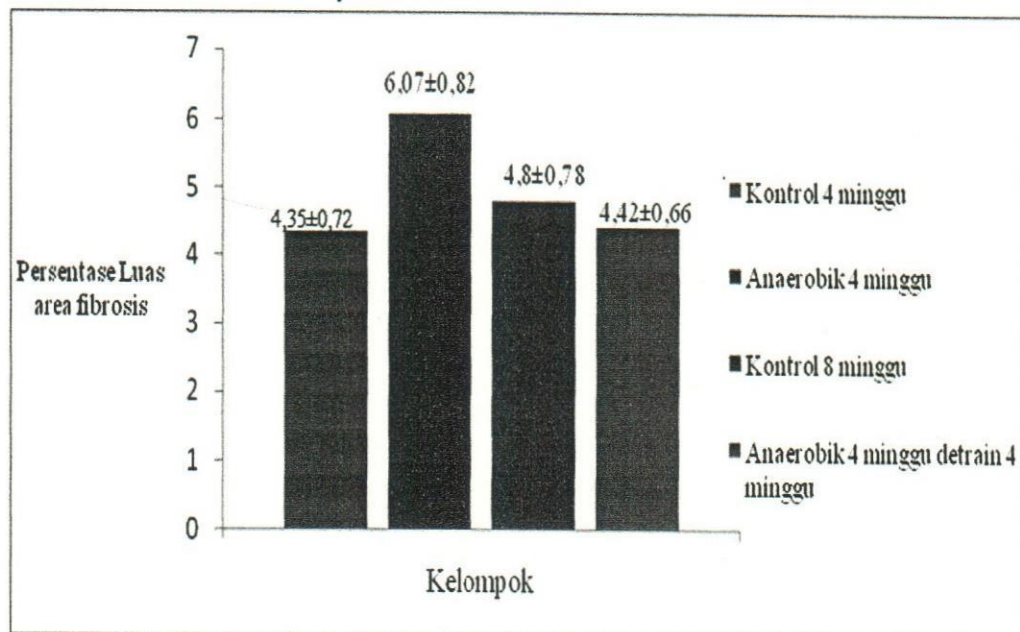


Gambar 4.6 Gambar histopatologi HE otot jantung tikus Wistar 12 minggu dan *detraining* 4 minggu

4.4 LUAS DAERAH FIBROSIS MIOKARDIUM VENTRIKEL KIRI

Gambar 4.7 menunjukkan peningkatan fibrosis kelompok perlakuan latihan fisik anaerobik 4 minggu dibandingkan kelompok kontrol 4 minggu dan uji statistik tidak berbeda bermakna ($p=0.06$). Periode *detraining* 4 minggu setelah latihan fisik anaerobik 4 minggu menunjukkan penurunan persentase luas daerah fibrosis dibandingkan kelompok perlakuan latihan fisik anaerobik

4 minggu dan uji statistik tidak berbeda bermakna ($p=1.03$). Tampak penurunan persentase luas daerah fibrosis kelompok *detraining* 4 minggu setelah latihan fisik anaerobik 4 minggu dibandingkan kelompok kontrol 8 minggu dan uji statistik tidak didapatkan perbedaan bermakna ($p=0.94$).

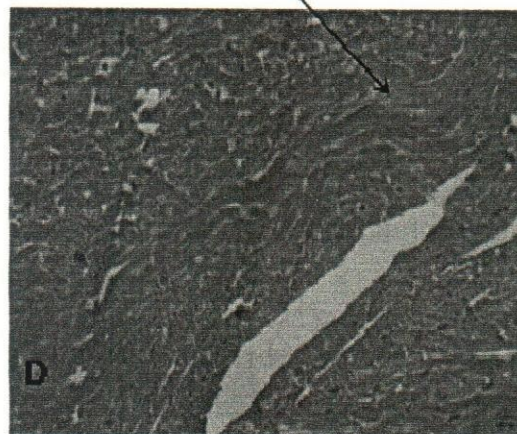
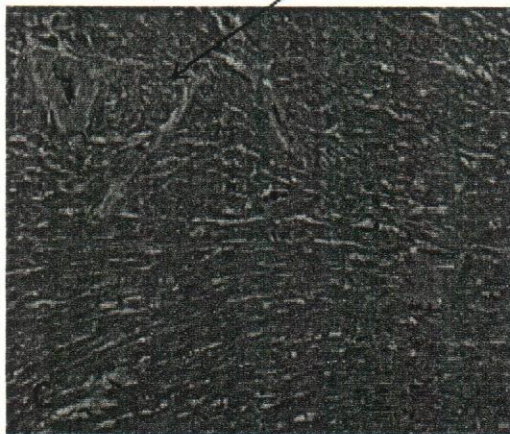
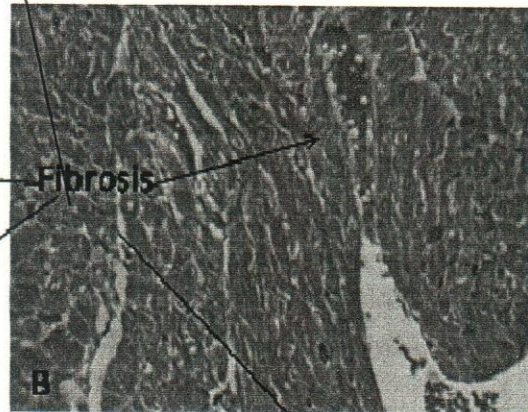


Nilai rerata ± SEM, *perbedaan bermakna dibanding kelompok kontrol ($p<0.05$), ^a perbedaan bermakna dibanding kelompok perlakuan anaerobik ($p<0.05$)

Gambar 4.7 Persentase Luas Daerah Fibrosis pada Miokardium Ventrikel Kiri sesudah Perlakuan Latihan Fisik Anaerobik 4 minggu dan *detraining* 4 minggu

Latihan fisik mempengaruhi pertumbuhan jaringan ikat pada miokardium, tampak peningkatan luas daerah fibrosis kelompok perlakuan latihan fisik anaerobik 4 minggu dibandingkan kelompok kontrol 4 minggu. *Detraining* 4 minggu setelah latihan fisik anaerobik 4 minggu menunjukkan penurunan luas daerah fibrosis dibandingkan kelompok perlakuan latihan fisik anaerobik 4 minggu. Tampak luas daerah fibrosis kelompok *detraining* 4 minggu setelah latihan fisik anaerobik 4 minggu hampir sama dengan kelompok kontrol 8 minggu. Kontrol positif pewarnaan fibrosis merupakan kontrol warna untuk fibrosis yang terlihat biru kehijauan (diambil dari sel hepar dengan pewarnaan masson) (gambar 4.8)

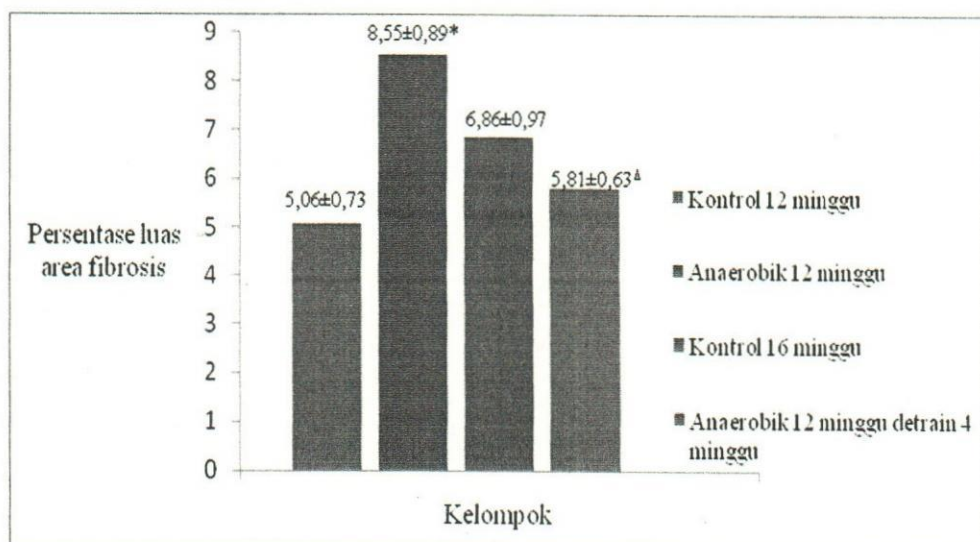
Kontrol positif pewarnaan untuk fibrosis



Gambar 4.8 Daerah fibrosis kelompok perlakuan 4 minggu dan *detraining* 4 minggu
A kelompok kontrol 4 minggu, B kelompok anaerobik 4 minggu, C Kelompok kontrol 8 minggu, D kelompok anaerobik 4 minggu *detraining* 4 minggu

Hasil perhitungan rerata persentase luas daerah fibrosis pada miokardium ventrikel kiri sesudah perlakuan latihan fisik anaerobik 12 minggu dan latihan fisik anaerobik 12 minggu *detraining* 4 minggu diperlihatkan pada gambar 4.8 tampak peningkatan fibrosis pada kelompok perlakuan latihan fisik anaerobik 12 minggu dibandingkan kelompok kontrol 12 minggu dan uji statistik didapatkan perbedaan bermakna ($p=0.001$).

Periode *detraining* selama 4 minggu setelah latihan fisik anaerobik 12 minggu menunjukkan penurunan persentase luas daerah fibrosis dibandingkan kelompok perlakuan latihan fisik anaerobik 12 minggu dan uji statistik didapatkan perbedaan bermakna ($p=0.03$). Tampak penurunan luas daerah fibrosis kelompok *detraining* 4 minggu setelah latihan fisik anaerobik 12 minggu dibandingkan kelompok kontrol 16 minggu dan uji statistik tidak didapatkan perbedaan bermakna ($p=0.77$).

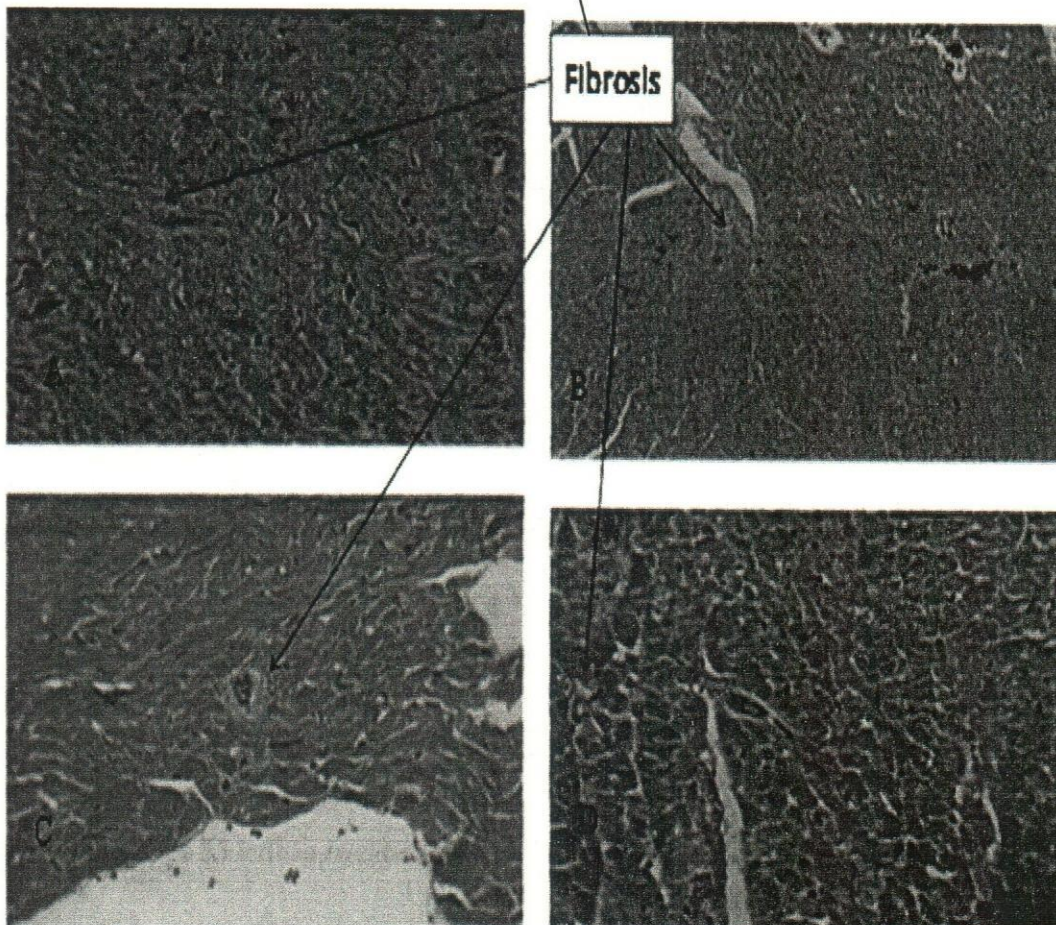


Nilai rerata ± SEM, *perbedaan bermakna dibanding kelompok kontrol ($p<0.05$), ^A perbedaan bermakna dibanding kelompok perlakuan anaerobik ($p<0.05$).

Gambar 4.9 Persentase Luas Daerah Fibrosis pada Miokardium Ventrikel Kiri sesudah Perlakuan Latihan Fisik Anaerobik 12 minggu dan *detraining* 4 minggu

Pada gambar 4.10 tampak peningkatan luas daerah fibrosis kelompok perlakuan latihan fisik anaerobik 12 minggu dibandingkan kelompok kontrol. *Detraining* 4 minggu setelah latihan fisik anaerobik 12 minggu menunjukkan penurunan luas daerah fibrosis dibandingkan kelompok latihan fisik anaerobik 12 minggu.

Kontrol positif pewarnaan untuk fibrosis



Gambar 4.10 Daerah fibrosis kelompok 12 minggu dan *detraining* 4 minggu A. kelompok kontrol 12 minggu, B kelompok anaerobik 12 minggu, C Kelompok kontrol 16 minggu, D kelompok anaerobik 12 minggu *detraining* 4 minggu

BAB V

PEMBAHASAN

5.1 PEMERIKSAAN KADAR LAKTAT DARAH

Pada hasil penelitian awal diperoleh kadar laktat *post exercise* pada berbagai tingkat kecepatan berlari di *animal treadmill* selama 15 menit dengan selang istirahat 90 detik tiap 5 menit latihan. Hasil kadar laktat darah *post exercise* mencapai keadaan anaerobik adalah 4.1 mmol/L sehingga latihan *treadmill* menggunakan kecepatan 35 m/menit selama 15 menit dengan selang istirahat 90 detik tiap 5 menit latihan telah mencapai keadaan anaerobik sesuai dengan rancangan penelitian ini.

Keterbatasan pada penelitian ini adalah menetapkan kecepatan *treadmill* yang dipakai untuk mencapai latihan fisik anaerobik dan penelitian ini tidak dapat menentukan intensitas latihan fisik secara langsung karena tidak dapat mengukur METs (*Metabolic Equivalent*), selain itu kesulitan untuk mengestimasi latihan fisik anaerobik dengan interval latihan yang dilakukan pada tikus Wistar ke kehidupan manusia. Bila masa hidup tikus Wistar adalah 2-3 tahun, maka perkiraan estimasi latihan fisik anaerobik selama 4 minggu adalah 3 tahun dan latihan fisik anaerobik selama 12 minggu diestimasi manusia dalam melakukan aktifitas fisik tersebut selama 9 tahun.

Penelitian awal ini dilakukan karena tidak adanya ketentuan baku tentang kecepatan *treadmill* untuk mencapai keadaan anaerobik, sehingga maka penelitian awal ini didasarkan pada penelitian yang dilakukan Soya,dkk (2007)²⁵ dan Manchado,dkk (2005)²⁶. Manchado,dkk (2005) melatih tikus berlari di *treadmill* dengan berbagai kecepatan dan melaporkan semakin tinggi kecepatan *treadmill*, maka kadar laktat darah semakin meningkat dan didapatkan kadar laktat darah pada kecepatan 20 m/menit sekitar 3,9 mmol/L serta sebagian besar hewan percobaan mengalami kelelahan pada menit ke 25 latihan *treadmill*.²⁵

Pillis,dkk (1993) melaporkan bahwa kecepatan treadmill 25m/menit merupakan batas ambang anaerobik (*anaerobic treshold*), dengan kadar laktat 4,0 mmol/L.²⁴ Soya,dkk (2007) melaporkan tikus yang berlari di treadmill dengan kecepatan 20 m/menit selama 30 menit merupakan batas ambang kadar laktat darah dan kadar laktat darah pada hewan percobaan dapat meningkat sampai 10 mmol/L jika aktifitas fisik yang dilakukan terus menerus dan kecepatan treadmill melebihi 35m/menit.²⁶

Terjadi peningkatan kadar laktat kelompok perlakuan latihan fisik anaerobik 4 minggu dengan waktu istirahat sebesar 2,51mmol/L dibandingkan kontrol 4 minggu dan peningkatan kadar laktat darah sebesar 1,38mmol/L pada kelompok perlakuan latihan fisik anaerobik 12 minggu dengan waktu istirahat dibandingkan kelompok kontrol 12 minggu. Keadaan ini menunjukkan terjadi akumulasi kadar laktat darah. *Lactat threshold* merupakan titik mulai terjadi akumulasi laktat darah di atas konsentrasi laktat istirahat, hal ini terjadi selama peningkatan intensitas saat aktifitas fisik dan batas ambang laktat anaerobik adalah 4 mmol/L. Akumulasi laktat di dalam darah terjadi karena produksi laktat darah berlangsung cepat dibandingkan kemampuan tubuh untuk menghilangkannya.^{15,16,21}

Pada aktifitas fisik yang berat, proses pembentukan energi menggunakan metabolisme anaerob, pada keadaan ini dapat menyebabkan peningkatan kadar laktat darah. Saat oksigen tidak tersedia secara adekuat maka piruvat akan diubah menjadi laktat oleh enzim *lactate dehydrogenase* (LDH) untuk menghasilkan kembali NAD^+ yang dibutuhkan untuk mekanisme glikolisis. Pada olahraga dengan intensitas tinggi durasi singkat atau olahraga mendekati maksimal atau kontraksi statis sesuai penelitian ini maka terjadi gangguan pengangkutan oksigen ke mitokondria dan kemampuan oksigen sebagai akseptor oksigen dirantai pernapasan. Hal ini menyebabkan proses glikolisis banyak menghasilkan $\text{NADH}+\text{H}^+$ dibandingkan kadar oksigen di mitokondria, akibatnya jumlah oksigen untuk mengikat H^+ kurang, maka kadar H^+ akan mengubah asam piruvat menjadi asam laktat.^{16,29}

Selama latihan fisik anaerobik, laktat yang terbentuk pada kontraksi otot rangka akan berdifusi keluar dan beredar di sirkulasi darah. Laktat yang berada dalam sirkulasi darah akan diambil oleh sel jaringan lain (terutama hati, jantung dan otot rangka) dan akan dioksidasi menjadi piruvat. Peningkatan laktat selama latihan fisik dapat juga disebabkan karena kurangnya O_2 untuk memenuhi kebutuhan energi selama kontraksi otot.

Pada aktifitas dengan intensitas tinggi dan durasi singkat banyak menggunakan serat otot cepat (*fast-twitch glycolytic*(FG)). Kontraksi serat otot ini menghasilkan asam laktat, pada serat otot ini terdapat enzim *laktat dehidrogenase* spesifik yaitu LDH isoenzim 4 dan 5 terdapat pada *fast-twitch fiber* dan memfasilitasi perubahan piruvat menjadi laktat.^{16-18, 21,29}

5.2 EVALUASI MORFOMETRIK JANTUNG

Hewan coba pada penelitian ini adalah tikus wistar strain albino species *Rattus Novergicus*. Berat badan dewasa jantan berkisar 250-300 gram dengan usia dewasa dimulai 8-10 minggu. Tikus Wistar memiliki masa hidup selama 2-3 tahun. Kebutuhan makan perhari berkisar 15-30 gram, sedangkan konsumsi air sebesar 20-45 ml/hr. Pada usia 12 minggu berat badan dapat mencapai 350-400 gram. Penelitian ini menggunakan tikus wistar karena tikus ini berperilaku lebih aktif dibandingkan tikus dengan strain jenis lain seperti Sprague Dawley. Penelitian ini menggunakan tikus Wistar karena harga serta perawatan tidak terlalu mahal. Karakteristik struktur dan pola pertumbuhan organ jantung mirip dengan manusia, memiliki penyakit jantung mirip manusia, memberikan gejala yang dapat diprediksi dan dikontrol dalam pelaksanaan perlakuan dan memiliki parameter yang relevan dari penelitian yang akan diukur terhadap manusia. Faktor yang mempengaruhi latihan fisik dalam menstimulasi terjadinya perubahan morfometrik pada jantung dengan menggunakan tikus sebagai hewan coba adalah usia, jenis kelamin, strain, genetik dan intensitas latihan.^{31,37,46}

Terjadi perbedaan bermakna ($p=0.001$) berat jantung pada kelompok perlakuan latihan fisik anaerobik 4 minggu dibanding kelompok kontrol. Tolak ukur paling mudah untuk mengukur hipertrofi jantung adalah berat jantung. Pada latihan fisik terjadi peningkatan isi sekuncup dan curah jantung akibatnya terjadi hipertrofi miokardium dengan ditandai peningkatan berat jantung. Penelitian yang dilakukan Benito (2011) menggunakan hewan coba tikus yang dilatih fisik berlari selama 8 minggu dan 16 minggu menunjukkan terjadi peningkatan berat badan dan berat jantung dan hal ini dihubungkan dengan hipertrofi miokardium dan keadaan fisiologis pertumbuhan tikus.^{9,27}

Tebal miokardium ventrikel kiri menunjukkan peningkatan sebesar 14,44% pada kelompok perlakuan anaerobik 4 minggu dibandingkan kelompok kontrol 4 minggu, tampak pula penurunan sedikit ($p=0.17$) diameter rongga ventrikel kiri kelompok perlakuan anaerobik 4 minggu dibandingkan kelompok kontrol 4 minggu. Pada kelompok perlakuan latihan fisik anaerobik 12 minggu terjadi peningkatan tebal miokardium ventrikel kiri sebesar 23,45% dan diameter rongga 27,69% dibanding kelompok kontrol 12 minggu. Latihan fisik anaerobik menggunakan *treadmill* menyebabkan peningkatan rasio tebal dinding/diameter rongga ventrikel untuk latihan 4 minggu diikuti penurunan rasio setelah latihan 12 minggu bila dibandingkan dengan kontrol, akibat pembesaran diameter rongga ventrikel, sehingga dapat disimpulkan bahwa penebalan dinding ventrikel terjadi lebih awal dibandingkan pembesaran rongga ventrikel. Keadaan ini menunjukkan terjadi hipertrofi ventrikel kiri yang ditandai dengan bertambah tebalnya miokardium ventrikel dan diikuti pembesaran rongga ventrikel kiri.

Craig,dkk (1991) melaporkan hasil penelitiannya terjadi peningkatan tebal miokardium tikus sebagai respon terhadap latihan *treadmill* dengan kecepatan tinggi dan durasi singkat. Benito,dkk (2011) juga melaporkan penambahan tebal dinding miokardium ventrikel kiri pada tikus yang dilatih berlari selama 8 minggu, sedangkan tikus yang dilatih 16 minggu dengan

kecepatan tinggi menunjukkan penambahan tebal miokardium disertai penambahan diameter rongga ventrikel kiri dan hal ini menyebabkan perubahan struktur jantung sehingga terjadi remodelling jantung akibat adaptasi latihan fisik jangka panjang. Penelitian yang dilakukan oleh Barauna,dkk (2007) pada tikus yang dilatih angkat beban selama 4 dan 12 minggu, terdapat penambahan tebal dinding miokardium ventrikel kiri, disertai pengurangan diameter rongga ventrikel kiri.^{9,27,47}

Fagard RH (1996) melaporkan terjadi penambahan ukuran ventrikel kiri sekitar 2,5% dan ketebalan dinding ventrikel kiri bertambah sekitar 12% pada atlet dengan latihan anaerobik. Kasikcioglu,dkk (2004) menemukan ketebalan dinding ventrikel kiri >13 mm pada atlet angkat beban dan diduga karena tekanan darah yang tinggi selama melakukan *resistance training*.^{4,12}

Pada latihan fisik anaerobik yang teratur terjadi peningkatan tekanan darah (sistolik dan diastolik), frekuensi denyut jantung, curah jantung dan tahanan perifer, akibatnya tekanan intraventrikuler meningkat terutama pada ventrikel kiri. Peningkatan *afterload* jantung mengakibatkan dibutuhkannya tekanan yang tinggi pada intraventrikular untuk membuka katup aorta. Selama ejeksi jantung, peningkatan *afterload* dan tekanan intraventrikular menyebabkan peningkatan stres pada dinding miokard. Peningkatan tekanan intraventrikular yang tinggi juga menyebabkan peningkatan tekanan (*pressure overload*) pada dinding miokardium, akibatnya dinding miokardium teregang usaha yang dilakukan untuk mengurangi tegangan di dinding miokardium, dengan cara menambah sarkomer baru, akibatnya terjadi peningkatan ketebalan dinding miokardium. Peningkatan beban hemodinamik ini menimbulkan respon adaptasi jantung berupa peningkatan massa otot (hipertrofi) jantung, penebalan dinding ventrikel dengan atau tanpa dilatasi rongga ventrikel yang nyata.^{5,22,33}

Pada latihan fisik anaerobik terjadi peningkatan kontraktilitas miokardium sebagai respon untuk menurunkan tekanan yang berlebihan pada ventrikel kiri. *Pressure overload* pada miokardium merangsang saraf simpatis

adrenergik untuk meningkatkan kontraktilitas miokardium melalui ion kalsium. Ca^{2+} /calmodulin dependent PKII dan Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein phosphatase (calcineurin) merupakan protein kinase tergantung ion kalsium yang terlibat pada hipertrofi kardiomyosit. Pada tingkat seluler hipertrofi miokardium merupakan respon terhadap stres biomekanik dan neurohumoral. Kedua faktor ini akan mengirimkan transduksi sinyal intraseluler melalui protein kinase, insulin growth factor (IGF-1) dan MAPK (mitogen-activated protein kinase), transkripsi RNA, sintesis dan stabilitas protein.³⁶

Pada kelompok yang menjalani periode *detraining* selama 4 minggu setelah latihan fisik anaerobik selama 4 minggu, terjadi penurunan berat jantung dibandingkan kelompok perlakuan latihan fisik anaerobik 4 minggu (800.00 ± 47.43 mg dibanding 805.00 ± 11.90 mg). Pada kelompok perlakuan latihan fisik anaerobik 12 minggu *detraining* 4 minggu terjadi penurunan berat jantung sekitar 2.44% dibandingkan kelompok perlakuan latihan fisik anaerobik 12 minggu (1117.50 ± 75.98 mg dibanding 1145.00 ± 38.62 mg, sedangkan kelompok perlakuan yang menjalani *detraining* 4 minggu setelah perlakuan latihan fisik anaerobik 12 minggu dibandingkan kelompok kontrol 16 minggu peningkatan berat jantung sekitar 11.88% (1117.50 ± 75.98 mg dibanding 867.5 ± 60.74 mg).

Pada data berat jantung, tampaknya penambahan berat jantung sampai dengan usia 20 minggu tidak sepenuhnya dipengaruhi oleh pengaruh latihan fisik, tetapi juga dipengaruhi oleh pertumbuhan usia dan penambahan berat badan tikus. Penurunan berat jantung terlihat pada kelompok perlakuan latihan fisik anaerobik 12 minggu yang menjalani periode *detrain* 4 minggu. Pengaruh *detraining* pada berat jantung tikus Wistar setelah melakukan latihan fisik anaerobik selama 12 minggu terjadi penurunan tetapi penurunan tersebut tidak mencapai ke arah berat badan sebelum latihan. Latihan selama 12 minggu bagi tikus dapat dianggap sebagai latihan jangka panjang mengingat usia rata-rata tikus Wistar adalah 2-2,5 tahun. Craig,dkk (1991) melaporkan tikus yang *detraining* selama 4 minggu setelah dilatih

fisik 8 minggu terjadi penurunan berat jantung, rasio berat jantung/berat badan, walaupun ada sedikit peningkatan berat badan.²⁷

Pada kelompok yang menjalani periode *detraining* selama 4 minggu setelah latihan fisik anaerobik selama 4 minggu terjadi penurunan sebesar 7,25% tebal miokardium ventrikel kiri dibandingkan kelompok perlakuan latihan fisik anaerobik 4 minggu. Tampak peningkatan sebesar 0,01 mm diameter rongga ventrikel kiri periode *detraining* selama 4 minggu setelah latihan fisik anaerobik selama 4 minggu dibandingkan kelompok perlakuan latihan fisik anaerobik 4 minggu.

Tebal miokardium dan diameter rongga ventrikel kiri kelompok yang menjalani periode *detraining* selama 4 minggu setelah latihan fisik anaerobik selama 4 minggu lebih besar sekitar 0,02mm dan 0,35mm dibandingkan kelompok kontrol 8 minggu. Terjadi penurunan rasio tebal miokardium ventrikel kiri /diameter rongga ventrikel kiri kelompok *detraining* 4 minggu setelah latihan fisik anaerobik 4 minggu dibanding kelompok perlakuan latihan fisik anaerobik 4 minggu dan kontrol 8 minggu (1.02 ± 0.003 dibanding 1.45 ± 0.005 dan 1.02 ± 0.003 dibanding 1.15 ± 0.003).

Pada kelompok perlakuan latihan fisik anaerobik 12 minggu *detraining* 4 minggu diameter rongga ventrikel kiri meningkat sebesar 0,23mm dibandingkan kelompok perlakuan latihan fisik anaerobik 12 minggu, sedangkan tebal miokardium ventrikel kiri kelompok perlakuan *detraining* 4 minggu setelah latihan fisik anaerobik 12 minggu mengalami penurunan 13.19% dibandingkan kelompok perlakuan latihan fisik anaerobik 12 minggu. Tebal miokardium ventrikel kiri kelompok perlakuan *detraining* 4 minggu setelah latihan fisik anaerobik 12 minggu mengalami peningkatan 0,03mm dibandingkan kelompok kontrol 16 minggu.

Diameter rongga ventrikel kiri kelompok perlakuan *detraining* 4 minggu setelah latihan fisik anaerobik 12 minggu mengalami peningkatan 0,82mm dibandingkan kelompok kontrol 16 minggu. Tampak rasio tebal miokardium/diameter rongga ventrikel kiri kelompok *detraining* 4 minggu setelah mengalami perlakuan fisik 12 minggu mengalami penurunan yang

jelas jika dibanding kelompok perlakuan lain, hal ini dapat disebabkan penurunan tebal miokardium ventrikel kiri kelompok *detraining* terjadi lebih awal, lalu diikuti penambahan diameter rongga ventrikel kiri. Keadaan ini menunjukkan *detraining* 4 minggu yang dilakukan pada kelompok perlakuan latihan fisik anaerobik 12 minggu, menyebabkan terjadinya regresi pada penebalan miokardium ventrikel, bertambahnya rongga ventrikel kiri dan penurunan ratio miokardium/diameter rongga ventrikel kiri. Hal ini diduga terjadi perubahan morfologi ke arah maladaptif dan hal ini perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk menilai fungsi jantung tersebut. Diduga *detraining* yang dilakukan secara mendadak menimbulkan keadaan maladaptif pada morfologi jantung, oleh karena itu perlu dilakukan penelitian tentang waktu *detraining* secara bertahap. Seyogyanya latihan jangka panjang pada atlet tidak boleh langsung dilakukan *detraining* secara mendadak. *Detraining* adalah pengurangan beban latihan yang dilakukan secara bertahap dalam beberapa hari atau beberapa minggu. *Detraining* menyebabkan penurunan isi sekuncup dan curah jantung keadaan ini menyebabkan penurunan volume plasma, kontraktilitas ventrikel dan volume jantung. *Detraining* menyebabkan pengurangan tekanan pada dinding miokardium jantung sehingga menyebabkan regresi dinding miokardium, hal ini dilakukan penelitian pada tikus yang yang dihentikan latihan berenang, setelah 2 minggu *detraining* terjadi penurunan berat jantung sekitar 80% dan penurunan berat jantung sekitar 100 persen setelah 3 minggu *detraining*.^{12,21-23,37}

Studi klinis yang dilakukan Pellicia,dkk (2002) melaporkan terjadi regresi morfologi jantung atlet setelah *detraining* jangka panjang, yaitu berkurangnya ukuran rongga dan ketebalan dinding jantung, tetapi juga ditemukan sekitar 20% pembesaran jantung atlet yang persisten setelah masa *detraining*.¹¹ Benito,dkk (2011) melaporkan terjadi perubahan parameter remodeling miokardium abnormal mendekati normal setelah melakukan *detraining* selama 8 minggu.⁹ Menurut Maron BJ,dkk (1993) penurunan ukuran ketebalan ventrikel kiri setelah latihan fisik dihentikan

merupakan salah satu petanda bahwa hipertrofi yang terjadi adalah proses adaptasi akibat latihan fisik. Beberapa penelitian juga mengatakan bahwa penurunan ukuran ketebalan dinding miokardium dan rongga ventrikel kiri juga dipengaruhi oleh faktor genetik yang ada dalam diri atlet.^{14,40}

5.3 UKURAN PANJANG DAN LEBAR SEL OTOT JANTUNG VENTRIKEL KIRI

Berdasarkan pemeriksaan histologik miosit ventrikel kiri memperlihatkan penambahan panjang dan lebar ($13,02\mu\text{m}$ dan $10,22\mu\text{m}$) antara sel otot jantung kelompok perlakuan latihan fisik anaerobik 4 minggu dibandingkan kelompok kontrol 4 minggu. Kelompok perlakuan latihan fisik anaerobik 12 minggu juga menunjukkan pertambahan panjang sekitar $41,43\mu\text{m}$ dan lebar sel otot jantung sekitar $6,04\mu\text{m}$ dibandingkan dengan kelompok kontrol 12 minggu. Latihan fisik yang dilakukan teratur lebih dari 4 minggu mempengaruhi pertumbuhan panjang dan lebar kardiomiosit, hal ini dihubungkan dengan peningkatan berat jantung dan tebal dinding miokardium. Peningkatan panjang dan lebar sel otot jantung pada latihan anaerobik 4 dan latihan 12 minggu menunjang terjadinya penebalan dinding ventrikel kiri akibat latihan fisik. Pada latihan fisik anaerobik terjadi peningkatan kontraktilitas miokardium sebagai respon untuk menurunkan tekanan yang berlebihan pada ventrikel kiri.

Panjang maupun lebar sel otot jantung kelompok *detraining* selama 4 minggu setelah latihan fisik anaerobik 4 minggu menurun sekitar $4,34\mu\text{m}$ dan $3,89\mu\text{m}$ dibandingkan kelompok perlakuan latihan fisik anaerobik 4 minggu. Tampak peningkatan pada hasil pengukuran panjang maupun lebar sel otot jantung sekitar $12,17\mu\text{m}$ dan $4,24\mu\text{m}$ kelompok *detraining* selama 4 minggu setelah latihan fisik anaerobik 4 minggu dibandingkan kelompok kontrol 8 minggu. Kelompok tikus yang menjalani periode *detraining* selama 4 minggu setelah perlakuan latihan fisik anaerobik 12 minggu tampak penurunan panjang $7,13\mu\text{m}$ dan lebar sel otot jantung $1,4\mu\text{m}$ dibandingkan kelompok perlakuan latihan fisik anaerobik 12 minggu, tetapi

kelompok tikus yang menjalani periode *detraining* selama 4 minggu setelah perlakuan latihan fisik anaerobik 12 minggu tampak peningkatan panjang dan lebar sel otot jantung ($\Delta = 3,63\mu\text{m}$ dan $1,64\mu\text{m}$) dibandingkan kelompok kontrol 16 minggu.

Periode *detraining* mengurangi pengaruh latihan fisik anaerobik terhadap panjang dan lebar sel otot. Penurunan panjang dan lebar sel otot jantung pada kelompok *detraining* menyebabkan terjadinya penurunan tebal miokardium ventrikel kiri. Hal ini juga diperlihatkan bahwa terjadi penurunan rasio tebal miokardium/diameter rongga ventrikel kiri setelah periode *detraining* terutama pada kelompok anaerobik setelah latihan selama 12 minggu. Tetapi *detraining* yang dilakukan pada kelompok perlakuan latihan fisik anaerobik 4 dan 12 minggu tidak mengembalikan panjang dan lebar miosit ke ukuran awal sebelum latihan. Besarnya penurunan ukuran kardiomyosit dari hasil penelitian ini mungkin dipengaruhi oleh frekuensi latihan fisik, jenis dan durasi latihan fisik serta lamanya *detraining* dilakukan dan aktivitas sehari-hari yang dilakukan oleh sampel selama *detraining*.

5.4 LUAS DAERAH FIBROSIS MIOKARDIUM VENTRIKEL KIRI

Latihan fisik mempengaruhi pertumbuhan jaringan ikat pada miokardium, tampak peningkatan luas daerah fibrosis kelompok perlakuan latihan fisik anaerobik 4 dan anaerobik 12 minggu dibandingkan kelompok kontrol 4 minggu dan 12 minggu ($\Delta = 1,72\%$ dan $3,49\%$). Luas area fibrosis kelompok perlakuan latihan fisik anaerobik 12 minggu lebih tinggi dibandingkan kelompok perlakuan lain. Hal ini menunjukkan bahwa latihan fisik yang dilakukan jangka panjang dapat menyebabkan bertambahnya fibrosis pada miokardium ventrikel kiri.

Periode *detraining* selama 4 minggu setelah latihan fisik anaerobik 4 minggu menunjukkan penurunan persentase luas daerah fibrosis sebesar $1,65\%$ dibandingkan kelompok perlakuan latihan fisik anaerobik 4 minggu. Tampak luas daerah fibrosis kelompok *detraining* 4 minggu setelah latihan

fisik anaerobik 4 minggu hampir sama dengan kelompok kontrol 8 minggu. Hal ini menunjukkan *detraining* menurunkan luas daerah fibrosis mendekati nilai kontrol. Periode *detraining* selama 4 minggu setelah latihan fisik anaerobik 12 minggu menunjukkan penurunan bermakna persentase luas daerah fibrosis sebesar 2,74% dibandingkan kelompok perlakuan latihan fisik anaerobik 12 minggu. Tampak peningkatan sedikit luas daerah fibrosis ($\Delta=1,05\%$) kelompok *detraining* selama 4 minggu setelah latihan fisik anaerobik 12 minggu dibandingkan kelompok kontrol 16 minggu. Hal ini menunjukkan bahwa *detraining* dapat mengurangi luas fibrosis pada miokardium ventrikel kiri tikus Wistar akibat latihan fisik anaerobik.

Berdasarkan usia tikus maka luas daerah fibrosis mengalami peningkatan pada kelompok kontrol 16 minggu (usia 20 minggu) dibandingkan kontrol 12 minggu (usia 16 minggu). Luas daerah fibrosis mengalami peningkatan pada kelompok kontrol 16 minggu (usia 20 minggu) sebesar dibandingkan kelompok kontrol 4 minggu (usia 8 minggu). Hal ini menggambarkan bahwa semakin bertambah usia maka luas fibrosis pada miokardium ventrikel kiri juga ikut bertambah.

Fibrosis yang terjadi pada latihan fisik anaerobik disebabkan *pressure overload* pada dinding miokardium. *Pressure overload* jangka panjang menimbulkan stres yang berkepanjangan pada dinding miokardium, mengakibatkan perubahan struktur miokardium seperti bertambahnya fibrosis miokardium dan menyebabkan keadaan maladaptasi miokardium. Keadaan ini diduga karena stimulus sistem saraf simpatis dan sistem renin angiotensin serta sekresi berbagai vasoaktif seperti TGF- β . RAS (Renin angiotensin sistem) timbul karena rangsangan simpatis akibat tekanan yang berlebihan pada dinding otot jantung, angiotensin I akan berinteraksi pada angiotensin reseptor I (ATI) di sel fibroblast, akan memicu proliferasi fibroblast dan menimbulkan fibrosis Angiotensin II, aldosteron dan TGF β (*transforming growth factor* β) melalui angiotensin reseptor 1 menstimulasi fibroblast, merangsang pembentukan kolagen dan menimbulkan fibrosis

pada miokardium. Produksi dan degradasi terjadi tidak proposional pada ECM maka akan menimbulkan fibrosis.^{38,44,45}

Benito,dkk (2011) melaporkan latihan fisik jangka panjang menyebabkan peningkatan deposit kolagen pada dinding miokardium jantung sehingga menyebabkan gangguan irama jantung, hal ini disebabkan karena ECM mengalami perubahan yang signifikan setelah mengalami latihan jangka panjang (16 minggu), ditandai dengan peningkatan kadar TGF- β 1, MMP-2 dan kolagen I. Latihan fisik yang dihentikan selama 8 minggu menyebabkan presentase area jantung yang mengalami fibrosis akan kembali kekeadaan semula, hal ini diduga *detraining* dapat mengurangi deposit kolagen.⁹ Pertambahan usia tikus juga mempengaruhi pertumbuhan fibrosis tikus. Peningkatan fibrosis dipengaruhi oleh usia karena ekspresi gen kolagen akan meningkat seiring peningkatan usia.²⁷

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

6.1 KESIMPULAN

Dari hasil penelitian diatas maka dapat disimpulkan bahwa:

1. Latihan fisik anaerobik selama 4 dan 12 minggu dengan periode istirahat mengakibatkan perubahan morfologi miokardium ventrikel kiri tikus Wistar menuju ke hipertrofi ventrikel kiri.
2. *Detraining* selama 4 minggu tidak mengembalikan perubahan morfologi miokardium ventrikel kiri ke keadaan awal sebelum latihan fisik pada tikus Wistar yang telah dilatih fisik anaerobik 4 dan 12 minggu dengan periode istirahat. *Detraining* selama 4 minggu pada tikus Wistar yang telah dilatih fisik anaerobik 4 dan 12 minggu dengan periode istirahat cenderung menurunkan ukuran morfometrik, hipertrofi kardiomyosit dan fibrosis miokardium ventrikel kiri. Terjadi dilatasi rongga ventrikel kiri pada tikus Wistar *detraining* selama 4 minggu yang telah dilatih fisik anaerobik 12 minggu dengan periode istirahat

6.2 SARAN :

1. Penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh variasi waktu *detrain* pada latihan fisik anaerobik terhadap morfologi dan fungsi jantung
2. Penelitian menggunakan jenis latihan anaerobik yang bersifat *resistance*, untuk melihat pengaruh latihan tersebut terhadap struktur miokardium ventrikel kiri
3. Latihan fisik dengan masa istirahat untuk menghindari kerusakan sel otot jantung

DAFTAR PUSTAKA

1. Astrand P.O, Rodahl K, Dahl HA. Textbook of work physiology: physiological basis of exercise, 4thed. United States: Mc Graw-Hill; 2003.
2. Tanasescu M, Leitzmann MF, Rimm EB, Willett WC, Stampfer MJ, Hu FB. Exercise type and intensity in relation to coronary heart disease in men. *JAMA* 2002; 288:1994 –2000.
3. Pluim BM, Zwinderman AH, van der Laarse A, van der Wall EE. The athlete's heart: a meta-analysis of cardiac structure and function. *Circulation* 2000;101:336–44.
4. Fagard R. Athlete's heart. *Heart* 2003; 89:1455–61.
5. Marron BJ, Pelliccia A: The heart of trained athletes: cardiac remodeling and the risks of sports, including sudden death. *Circulation* 2006;114:1633-44.
6. Rowland T. Sudden unexpected death in young athletes: reconsidering "Hypertrophic Cardiomyopathy". *Pediatrics* 2009;123:1217–22.
7. Siscovick DS, Weiss NS, Fletcher RH, Lasky T. The incidence of primary cardiac arrest during vigorous exercise. *N Engl J Med* 1984;311: 874–77.
8. Baldesberger S, Bauersfeld U, Candinas R, Seifert B, Zuber M, Ritter M et al. Sinus node disease and arrhythmias in the long-term follow-up of former professional cyclists. *Eur Heart J* 2008;29:71–78.
9. Benito B, Gay-Jordi G, Serrano-Mollar A, Guasch E, Shi Y, Tardif JC et al. Cardiac arrhythmogenic remodeling in a rat Model of long-term intensive exercise training. *Circulation* 2011;123:13-22.
10. Flora R. Perbedaan mekanisme adaptasi molekuler otot jantung tikus wistar terhadap pembebanan aktivitas fisik aerobik dan anaerobik tanpa hari istirahat. Disertasi, FKUI. 2011
11. Pelliccia A, Culasso F, Di Paolo FM and Maron BJ. Physiologic left ventricular cavity dilatation in elite athletes. *Ann Intern Med* 1999;130(1): 23-31.
12. Kasikcioglu E, Oflaz H, Kayseriliglu A, Mercanoglu F, Umman B, Bugra Z. Left ventricular remodeling and aortic distensibility in elite power athletes. *Heart Vessels* 2004;19: 183-88.
13. Guyton AC, Hall JE. Textbook of medical physiology. 11th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders 2006. p.79-82; 530; 1056-60.

14. Pelliccia A, Marron BJ, Luca RD, Paolo FD, Spataro A, Culasso F. Remodeling of left ventricular hypertrophy in elite athletes after long-term deconditioning. *Circulation* 2002;105: 944-49.
15. McArdle WD, Katch FI, Katch VL. Exercise physiology: energy, nutrition and human performance. 6th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins 2007. p.45-174; 313-62; 469-548.
16. Plowman SA, Smith DL. Exercise physiology for health, fitness and performance. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2011. p. 26-94; 322-411.
17. Brich K, McLaren D, George K. Sport & exercise physiology. 1st ed. United Kingdom: Taylor & Francis British e- Library 2005. p.1- 32; 75-101; 129-41.
18. Perrino C, Prasad SV, Mao L, Noma T, Yan Z, Kim HS et al. Intermittent pressure overload triggers hypertrophy-independent cardiac dysfunction and vascular rarefaction. *J Clin Invest* 2006;116:1547-60.
19. Mohrman ED, Heller JL. Cardiovascular physiology. 6th ed. USA: The McGraw-Hill Companies; 2006.
20. Elosua R, Arquer A, Mont L, Sambola A, Molina L, Garcia-Moran E et al. Sport practice and the risk of lone atrial fibrillation: a case-control study. *Int J Cardiol.* 2006;108:332-337.
21. Foss ML, Keteyian SJ. Fox's physiological basis for exercise and sport. 6th ed. Singapore: Mc Graw-Hill 1998. p.16-66; 214-90.
22. Muhl C, Dansen WRM, Kuipers H. Cardiac remodelling: concentric versus eccentric hypertrophy in strength and endurance athletes. *Neth Heart J* 2008; vol 164 (4):129-33
23. Venckunas T, Raugaliene R, Mazutaitiene B, Ramoskeviciute S. Endurance rather sprint running training increases left ventricular wall thickness in female athletes. *Eur J Appl Physiol* 2008;102(3): 307-11.
24. Pillis W, Zarzeczny R, Langfort J, Kaciuba-Uscilko H, Nazar K, Wojtyna J. Anaerobic threshold in rats. *Comp Biochem Physiol* 1993;106A; 285-9.
25. Manchado FDB, Gobatto CA, Contarteze RVL, Papoti M, Mello ARD. Maximal lactate steady state in running rats. *J Exerc Physiol* 2005;8:29-35.
26. Soya H, Mukai A, Deocaris, Ohiwa N, Nishijima, Fujikawa T et al. Threshold like pattern of neuronal activation on the hypothalamus during treadmill running: Establishment of minimum running stress (MRS) rat model. *Neuroscience research* 2007;58:341-8.

27. Craig BW, Martin G, Betts J, Lungren M, Lambret V, Kaiserauer S. The influence of training-detraining upon the heart, muscle and adipose tissue of female rats. *Mech Ageing Dev* 1991;57:49-61.
28. Lamb DR. *Physiology of exercise. Responses and adaptation*. 2nded. New York : Mc Millan Publ Co. London: Collier McMillan;1984.
29. Smith C, Marks AD, Lieberman M. *Mark's basic medical biochemistry: a clinical approach*. 2nded. Philadelphia: Lippincott William&Wilkins; 2005.
30. Reinking L. ImageJ basic (version 1.38). (update June 2007; cited Juli 2011). Available from: <http://www.rsweb.nih.gov>
31. Kregel CK, Allen DR, Booth FW, Fleshner PR, Henriksen EJ, Musch TT et al. *Resource book for the design of animal exercise protocols*. AVMA 2006.
32. Dahlan MS. *Statistika untuk kedokteran dan kesehatan. Uji hipotesis*. 4th ed. Jakarta: Salemba Medika 2009.
33. Dorn GW. The fuzzy logic of physiologic cardiac hypertrophy. *Hypertension* 2007; 49:962-70.
34. Sherwood L. *Human physiology: from cell to systems*. 7th ed. Canada Thomson Publishing Inc. Canada 2010. p. 303-84.
35. Ganong F. *Review of medical physiology*. 21sted. San Fracisco: The McGraw-Hill Companies;2003.
36. Opie HL, Commeford JP, Gersh B. Controversies in ventricular remodelling. *Lancet* 2006;367:356-67
37. Federer WT. *Experimental Design: theory and application*. New York: The Macmillan Co;1995.
38. Tirzui D, Giordano JF, Simon M. Cell Communication the Heart. *Circulation* 2010;122: 928-37
39. Hill AJ, Olson NE. Cardiac plasticity. *N Engl J Med* 2008;358: 1370-80
40. Maron B.J, Pelliccia A, Spataro A, Granata M.Reduction in left ventricular wall thickness after deconditioning in highly trained olympic athletes. *Br Heart J* 1993;69:125-8
41. Bifi A,dkk. Impact of deconditioning on ventricular tachyarrhythmias in trained athletes. *J Am Coll Cardiol* 2004;1053-8

42. Maron B.J, Doerer J.J, Haas T.S, Tierney D.M, Mueller F.O. Sudden death in young competitive athletes: analysis of 1866 deaths in The United States, 1980-2006. *Circulation* 2009;119:1085-92
43. Inigo M, Padilla, Sabino. Detraining: Loss of Training-Induced Physiological and Performance Adaptations. Part II: Long Term. Insufficient Training Stimulus. *Sports Med* 2000;30(3):145-54
44. Paul M, Mehr PA, Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin system. *Physiol Rev* 2006;747-803
45. Bujak M, Frangogiannis NG. The role of TGF β signalling in myocardial infarction and cardiac remodelling. *Cardiovasc Res* 2007;74: 184-95
46. Wang Y, Wisloff U, Kemi O.J. Animal models in the study of exercise induced cardiac hypertrophy. *Physiol Res* 2010;59:633-44
47. Barauna VG, Rosa TK, Irigoyen CM, De Oliveira ME. Effects of resistance training on ventricular function and hypertrophy in a rat model. *Clin Med Res* 2007;5(2):114-20.
48. Thomas DP, Zimmerman S.D, Hansen T.R, Martin D.T, McCormick R.J. Collagen gene expression in rat left ventricle; interactive effect of age and exercise training. *J Appl Phys* 2000;41:447-52

Group Statistics

Kelompok		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
kadarlaktat	kontrol laktat 4mgg	3	1.5325	.28517	.16464
	laktat speed 35 4 mg	3	4.0402	.16150	.09324

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	T	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
kadar laktat	Equal variances assumed	1.881	.242	-13.253	4	.000	-2.50770	.18921	-3.03304	-1.98236
	Equal variances not assumed			-13.253	3.163	.001	-2.50770	.18921	-3.09266	-1.92274

Group Statistics

Kelompok		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Kadar laktat	kontrol laktat 12mgg	3	2.5300	.05568	.03215
	laktat speed 35 12 mgg	3	3.9100	.05000	.02887

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	T	Df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
kadar laktat	Equal variances assumed	.087	.783	-31.941	4	.000	-1.38000	.04320	-1.49996	-1.26004
	Equal variances not assumed			-31.941	3.955	.000	-1.38000	.04320	-1.50050	-1.25950

Group Statistics

Kelompok		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
berat jantung tikus (gram)	Kontrol 4 minggu	4	.5775	.04971	.02462
	Anaerobik 4 minggu	4	.8050	.02624	.01190
diameter rongga jantung	Kontrol 4 minggu	4	2.8150	.35632	.17816
	Anaerobik 4 minggu	4	2.8100	.48628	.24314
Tebal miokardium ventrikel kiri	Kontrol 4 minggu	4	2.7650	.19365	.09682
	Anaerobik 4 minggu	4	3.1675	.26349	.13174

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
										95% Confidence Interval of the Difference
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
berat jantung tikus (gram)	Equal variances assumed	.664	.446	-8.172	6	.000	-.22967	.02811	-.29845	-.16090
	Equal variances not assumed			-8.172	4.551	.001	-.22967	.02811	-.30412	-.15523
Diameter ventrikel kiri jantung	Equal variances assumed	.306	.600	.017	6	.987	.00500	.30143	-.73257	.74257
	Equal variances not assumed			.017	5.501	.987	.00500	.30143	-.74910	.75910
Tebal miokardium ventrikel kiri	Equal variances assumed	3.574	.108	-2.462	6	.049	-.40250	.16350	-.80256	-.00244
	Equal variances not assumed			-2.462	5.509	.053	-.40250	.16350	-.81137	.00637

Group Statistics

Kelompok		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
berat jantung tikus(gram)	Kelompok 4 minggu	4	.8050	.02624	.01190
	Kelompok 4mggD4 mgg	4	.7989	.09651	.04743
Diameter rongga jantung kiri	Kelompok 4 minggu	4	2.8100	.48628	.24314
	Kelompok 4mggD4 mgg	4	2.8700	.30865	.15433
Tebal dinding ventrikel kiri	Kelompok 4 minggu	4	3.1675	.26349	.13174
	Kelompok 4mggD4 mgg	4	2.9475	.10500	.05250

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
									95% Confidence Interval of the Difference	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
berat jantung tikus(gram)	Equal variances assumed	7.728	.032	.183	6	.860	.00918	.05001	-.11318	.13153
	Equal variances not assumed			.183	3.441	.865	.00918	.05001	-.13902	.15737
Diameter rongga ventrikel kiri	Equal variances assumed	.442	.531	-.208	6	.842	-.06000	.28798	-.76467	.64467
	Equal variances not assumed			-.208	5.080	.843	-.06000	.28798	-.79680	.67680
Tebal miokardium ventrikel kiri	Equal variances assumed	27.894	.002	1.551	6	.172	.22000	.14182	-.12702	.56702
	Equal variances not assumed			1.551	3.929	.197	.22000	.14182	-.17656	.61656

Independent Samples Test

Group Statistics

Kelompok	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
berat jantung tikus (gram)	Anaerobik 4 minggu detrain	4	.7989	.09651
	Kontrol 8 minggu	4	.7650	.15637
Diameter rongga ventrikel kiri	Anaerobik 4 minggu detrain	4	2.8700	.30865
	Kontrol 8 minggu	4	2.5275	.54267
Tebal miokardium ventrikel kiri	Anaerobik 4 minggu detrain	4	2.9475	.10500
	Kontrol 8 minggu	4	2.9250	.19672

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
									95% Confidence Interval of the Difference	
		F	Sig.	T	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
berat jantung tikus (gram)	Equal variances assumed	7.358	.035	.324	6	.757	.02975	.09188	-.19507	.25457
	Equal variances not assumed			.324	4.996	.759	.02975	.09188	-.20649	.26599
Diameter rongga ventrikel kiri	Equal variances assumed	.852	.392	1.097	6	.315	.34250	.31215	-.42131	1.10631
	Equal variances not assumed			1.097	4.757	.325	.34250	.31215	-.47240	1.15740
Tebal miokardium ventrikel kiri	Equal variances assumed	5.771	.053	.202	6	.847	.02250	.11150	-.25032	.29532
	Equal variances not assumed			.202	4.581	.849	.02250	.11150	-.27218	.31718

Group Statistics

Kelompok		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Diameter rongga ventrikel kiri	Kontrol 12 minggu	4	2.7825	.41137	.20568
	Anaerobik 12minggu	4	3.5500	.48132	.18066
Tebal dinding ventrikel kiri	Kontrol 12 minggu	4	3.0700	.34641	.17321
	Anaerobik 12minggu	4	3.7850	.35754	.11377
berat jantung tikus(gram)	Kontrol 12 minggu	4	.8225	.13811	.07004
	Anaerobik 12minggu	4	1.1450	.07412	.03862

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
										95% Confidence Interval of the Difference
		F	Sig.	t	Df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
Diameter rongga ventrikel kiri	Equal variances assumed	.023	.885	-2.803	6	.031	-.88750	.31658	-1.66214	-.11286
	Equal variances not assumed			-2.803	5.858	.032	-.88750	.31658	-1.66672	-.10828
Tebal miokardium ventrikel kiri	Equal variances assumed	.129	.732	-2.551	6	.043	-.63500	.24891	-1.24407	-.02593
	Equal variances not assumed			-2.551	5.994	.043	-.63500	.24891	-1.24422	-.02578
berat jantung tikus (gram)	Equal variances assumed	.883	.384	-4.158	6	.006	-.32588	.07837	-.51764	-.13411
	Equal variances not assumed			-4.158	4.596	.011	-.32588	.07837	-.53278	-.11897

Group Statistics

Kelompok		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
berat jantung tikus (gram)	Anaerobik 12 minggu	4	1.1450	.07412	.03862
	Anaerobik 12 minggu detrain	4	1.1175	.15342	.07598
Diameter rongga ventrikel kiri	Anaerobik 12 minggu	4	3.5500	.48132	.18066
	Anaerobik 12 minggu detrain	4	3.7875	.99285	.49643
Tebal miokardium ventrikel kiri	Anaerobik 12 minggu	4	3.7850	.35754	.11377
	Anaerobik 12 minggu detrain	4	3.2875	.65322	.32661

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
										95% Confidence Interval of the Difference
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
berat jantung tikus (gram)	Equal variances assumed	1.808	.227	.362	6	.730	.03083	.08519	-.17763	.23928
	Equal variances not assumed			.362	4.328	.734	.03083	.08519	-.19880	.26045
Diameter rongga ventrikel kiri	Equal variances assumed	1.617	.251	-.213	6	.838	-.11750	.55168	-1.46742	1.23242
	Equal variances not assumed			-.213	4.336	.841	-.11750	.55168	-1.60349	1.36849
Tebal miokardium ventrikel kiri	Equal variances assumed	7.299	.036	1.121	6	.305	.41750	.37233	-.49356	1.32856
	Equal variances not assumed			1.121	4.649	.317	.41750	.37233	-.56172	1.39672

Group Statistics

Kelompok		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
berat jantung tikus (gram)	Anaerobik 12minggu detrain	4	1.1175	.15342	.07598
	Kontrol 20 minggu	4	.8675	.12148	.06074
Diameter rongga ventrikel kiri	Anaerobik 12minggu detrain	4	3.7875	.99285	.49643
	Kontrol 20 minggu	4	2.9575	.64917	.32459
Tebal miokardium ventrikel kiri	Anaerobik 12minggu detrain	4	3.2875	.65322	.32661
	Kontrol 20 minggu	4	3.2600	.10801	.05401

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
										95% Confidence Interval of the Difference
		F	Sig.	t	Df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
berat jantung tikus (gram)	Equal variances assumed	.131	.730	2.547	6	.044	.24923	.09784	.00981	.48864
	Equal variances not assumed			2.547	5.700	.046	.24923	.09784	.00672	.49173
Diameter rongga ventrikel kiri	Equal variances assumed	.640	.454	1.399	6	.211	.83000	.59312	-.62132	2.28132
	Equal variances not assumed			1.399	5.169	.219	.83000	.59312	-.67983	2.33983
Tebal miokardium ventrikel kiri	Equal variances assumed	40.256	.001	.083	6	.936	.02750	.33104	-.78253	.83753
	Equal variances not assumed			.083	3.164	.939	.02750	.33104	-.99581	1.05081

Group Statistics

Kelompok		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Panjang miosit (μm)	kontrol 4 mgg	200	132.4399	5.10852	.36123
	anaerobik 4 mgg	200	165.4661	1.52367	.10774
Lebar miosit (μm)	kontrol 4 mgg	200	22.5758	3.15880	.22336
	anaerobik 4 mgg	200	32.7741	1.45676	.10301

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
										95% Confidence Interval of the Difference
		F	Sig.	T	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
Panjang miosit (μm)	Equal variances assumed	53.835	.000	-87.614	398	.000	-33.02620	.37695	-33.76727	-32.28513
	Equal variances not assumed			-87.614	234.128	.000	-33.02620	.37695	-33.76885	-32.28355
Lebar miosit (μm)	Equal variances assumed	47.652	.000	-41.461	398	.000	-10.19825	.24597	-10.68181	-9.71469
	Equal variances not assumed			-41.461	279.984	.000	-10.19825	.24597	-10.68243	-9.71407

Group Statistics

Kelompok		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Panjang miosit (μm)	anaerobik 4 mgg	200	165.4661	1.52367	.10774
	anaerobik 4 mgg detrain 4 mgg	200	159.1215	28.64540	2.02554
Lebar miosit (μm)	anaerobik 4 mgg	200	32.7741	1.45676	.10301
	anaerobik 4 mgg detrain 4 mgg	200	28.8802	9.40966	.66536

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
										95% Confidence Interval of the Difference
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
Panjang miosit (μm)	Equal variances assumed	187.117	.000	3.128	398	.002	6.34460	2.02840	2.35688	10.33232
	Equal variances not assumed			3.128	200.126	.002	6.34460	2.02840	2.34482	10.34438
Lebar miosit (μm)	Equal variances assumed	189.178	.000	5.783	398	.000	3.89380	.67329	2.57015	5.21745
	Equal variances not assumed			5.783	208.534	.000	3.89380	.67329	2.56647	5.22113

Group Statistics

Kelompok	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Panjang miosit (μm) anaerobik 4 mgg detrain 4 mgg	200	159.1215	28.64540	2.02554
kontrol 8 minggu	200	146.9550	10.53958	.74526
Lebar miosit (μm) anaerobik 4 mgg detrain 4 mgg	200	28.8802	9.40966	.66536
kontrol 8 minggu	200	24.6425	1.97784	.13985

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
										95% Confidence Interval of the Difference
		F	Sig.	t	Df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
Panjang miosit (μm)	Equal variances assumed	76.173	.000	5.637	398	.000	12.16655	2.15829	7.92348	16.40962
	Equal variances not assumed			5.637	251.909	.000	12.16655	2.15829	7.91596	16.41714
Lebar miosit (μm)	Equal variances assumed	155.648	.000	6.233	398	.000	4.23780	.67990	2.90115	5.57445
	Equal variances not assumed			6.233	216.550	.000	4.23780		2.89773	5.57787

Group Statistics

Kelompok	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Panjang miosit (μm) kontrol 12 mgg	200	157.3330	14.23852	1.00682
anaerobik 12 mgg	200	198.7670	22.03320	1.55798
Lebar miosit (μm) kontrol 12 mgg	200	33.5025	6.05293	.42801
anaerobik 12 mgg	200	49.5467	6.64578	.46993

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
										95% Confidence Interval of the Difference
		F	Sig.	T	Df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
Panjang miosit (μm)	Equal variances assumed	50.621	.000	-22.336	398	.000	-41.43395	1.85499	-45.08075	-37.78715
	Equal variances not assumed			-22.336	340.528	.000	-41.43395	1.85499	-45.08263	-37.78527
Lebar miosit (μm)	Equal variances assumed	7.069	.008	-25.241	398	.000	-16.04415	.63563	-17.29376	-14.79454
	Equal variances not assumed			-25.241	394.575	.000	-16.04415	.63563	-17.29379	-14.79451

Group Statistics

Kelompok		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Panjang miosit (μm)	anaerobik 12 mgg	200	198.7670	22.03320	1.55798
	anaerobik12 mgg detrain 4 mgg	200	191.6383	15.92817	1.12629
Lebar miosit (μm)	anaerobik 12 mgg	200	49.5467	6.64578	.46993
	anaerobik12 mgg detrain 4 mgg	200	38.1456	5.04770	.35693

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
									95% Confidence Interval of the Difference	
		F	Sig.	T	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
Panjang miosit (μm)	Equal variances assumed	25.099	.000	3.708	398	.000	7.12865	1.92246	3.34921	10.90809
	Equal variances not assumed			3.708	362.377	.000	7.12865	1.92246	3.34808	10.90922
Lebar miosit (μm)	Equal variances assumed	8.018	.005	19.320	398	.000	11.40105	.59011	10.24093	12.56117
	Equal variances not assumed			19.320	371.271	.000	11.40105	.59011	10.24068	12.56142

Group Statistics

Kelompok		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Panjang miosit (μm)	anaerobik12 mgg detrain 4 mgg	200	191.6383	15.92817	1.12629
	kontrol 20 minggu	200	188.0277	4.20236	.29715
Lebar miosit (μm)	anaerobik12 mgg detrain 4 mgg	200	38.1456	5.04770	.35693
	kontrol 20 minggu	200	36.5043	4.28539	.30302

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
									95% Confidence Interval of the Difference	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
Panjang miosit (μm)	Equal variances assumed	104.961	.000	3.100	398	.002	3.61055	1.16483	1.32056	5.90054
	Equal variances not assumed			3.100	226.570	.002	3.61055	1.16483	1.31526	5.90584
Lebar miosit (μm)	Equal variances assumed	19.023	.000	3.505	398	.001	1.64130	.46821	.72083	2.56177
	Equal variances not assumed			3.505	387.788	.001	1.64130	.46821	.72076	2.56184

Group Statistics

kelompok	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
% Fibrosis kontrol 4 mgg	40	4.3550	4.66756	.73801
anaerobik 4 mgg	40	6.0730	5.20218	.82254

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						95% Confidence Interval of the Difference	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference		Lower	Upper
% Fibrosis	Equal variances assumed	.224	.637	-1.555	78	.124	-1.71800	1.10509		-3.91806	.48206
	Equal variances not assumed			-1.555	77.100	.124	-1.71800	1.10509		-3.91847	.48247

Group Statistics

Kelompok	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
% Fibrosis anaerobik 4 mgg	40	6.0730	5.20218	.82254
detrain anaerobik 4 mgg	40	4.4288	4.21674	.66673

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						95% Confidence Interval of the Difference	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference		Lower	Upper
%Fibrosis	Equal variances assumed	.610	.437	1.553	78	.124	1.64425	1.05882		-.46369	3.75219
	Equal variances not assumed			1.553	74.796	.125	1.64425	1.05882		-.46511	3.75361

Group Statistics

Kelompok	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
%fibrosis detrain anaerobik 4 mgg	40	4.4288	4.21674	.66673
kontrol 8 minggu	40	4.8035	4.99091	.78913

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
									95% Confidence Interval of the Difference	
		F	Sig.	t	Df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
% Fibrosis	Equal variances assumed	.282	.597	-.363	78	.718	-.37475	1.03308	-2.43145	1.68195
	Equal variances not assumed			-.363	75.884	.718	-.37475	1.03308	-2.43236	1.68286

Independent Samples Test

Group Statistics

kelompok	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
% Fibrosis kontrol 12 mgg	40	5.0580	4.67813	.73968
anaerobik 12 mgg	40	8.5575	5.66929	.89639

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
									95% Confidence Interval of the Difference	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
% Fibrosis	Equal variances assumed	3.384	.070	-3.011	78	.004	-3.49950	1.16217	-5.81321	-1.18579
	Equal variances not assumed			-3.011	75.287	.004	-3.49950	1.16217	-5.81452	-1.18448

Group Statistics

Kelompok	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Persen anaerobik 12 mgg	40	8.5575	5.66929	.89639
detrain anaerobik 12 mgg	40	5.8190	4.02876	.63700

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
									95% Confidence Interval of the Difference	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
% Fibrosis	Equal variances assumed	3.984	.049	2.490	78	.015	2.73850	1.09968	.54921	4.92779
	Equal variances not assumed			2.490	70.386	.015	2.73850	1.09968	.54547	4.93153

Group Statistics				
kelompok	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
%Fibrosis detrain anaerobik 12 mgg	40	5.8190	4.02876	.63700
kontrol 20 minggu	40	6.8695	6.16381	.97458

Independent Samples Test									
		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means					
									95% Confidence Interval of the Difference
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower Upper
%Fibrosis	Equal variances assumed	4.521	.037	-.902	78	.370	-1.05050	1.16430	-3.36844 1.26744
	Equal variances not assumed			-.902	67.180	.370	-1.05050	1.16430	-3.37433 1.27333



UNIVERSITAS INDONESIA

FAKULTAS KEDOKTERAN

Jalan Salemba Raya No. 6, Jakarta Pusat

Pos Box 1358 Jakarta 10430

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

NOMOR : 153 /PT02.FK/ETIK/2011

KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK

ETHICAL --- CLEARANCE

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

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

"Pengaruh Latihan Fisik Anaerobik Terhadap Otot Jantung Tikus".

Peneliti Utama : dr.Susy Olivia Lontoh
Name of the Principal Investigator.

Nama Institusi : Fisiologi FKUI

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

-Peneliti wajib menjaga kerahasiaan identitas subyek penelitian.

Jakarta, 11 April 2011

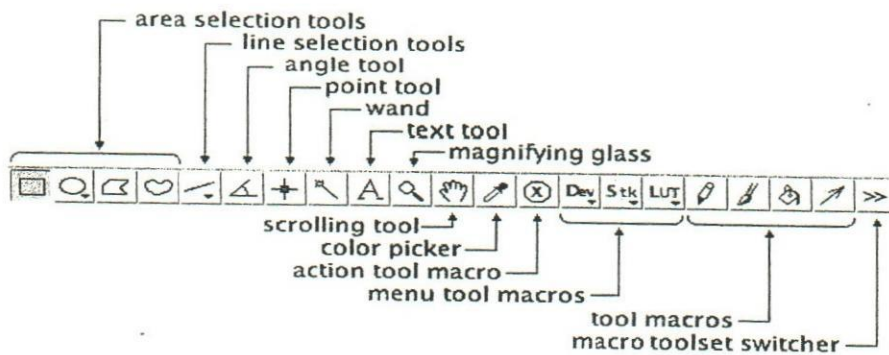
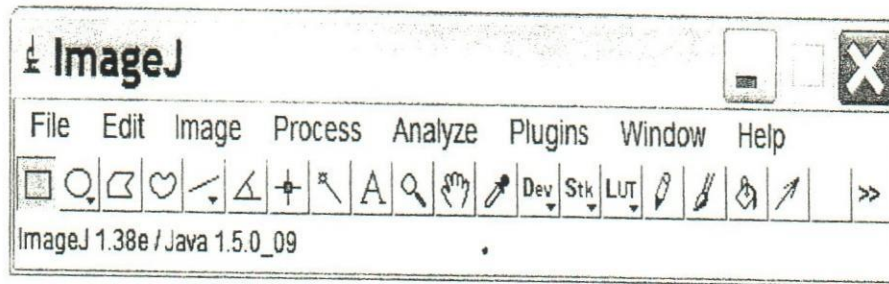
Chairman
Ketua

Prof. Dr. dr. Rianto Setiabudy, SpFK

Semua prosedur persetujuan dilakukan sesuai dengan standar ICH-GCP.
All procedures of Ethical Approval are performed in accordance with ICH-GCP standard procedure.

No	Variabel	Definisi Operasional	Alat ukur	Skala Ukur	Satuan
A 1	Variabel Dependen Latihan fisik anaerobik	Aktifitas fisik yang dilakukan secara teratur 5x/minggu, hewan coba berlari menggunakan animal treadmill, dengan kecepatan 35 m/menit selama 15 menit dengan istirahat 90 detik setiap 5 menit berlari.	<i>Animal treadmill</i> (T-6000)		
2.	Kadar laktat darah <i>post-exercise anaerobik</i>	Perubahan kadar laktat yang terjadi setelah aktifitas fisik anaerobik	<i>L-Lactate</i> (PAP) Randox (LC 2389).	Numerik	mmol/l
3	<i>Detraining</i>	Penghentian latihan fisik anaerobik yang telah dilakukan selama waktu yang ditetapkan yaitu 4 minggu			
B	Variabel Independen Perubahan morfologi jantung akibat latihan fisik anaerobik dan <i>detrain</i>	Perubahan struktur jantung akibat latihan fisik anaerobik dan detraining, : - Tebal miokardium ventrikel kiri - Diameter rongga ventrikel kiri - rasio tebal dan rongga miokardium - Ukuran kardiomyosit - Pembentukan fibrosis			

	Variabel	Definisi Operasional	Alat ukur	Skala Ukur	Satuan
1	Tebal miokardium ventrikel kiri	Penebalan dinding miokardium ventrikel kiri diukur dalam 3 bagian lalu tebal dibuat rata-rata	Kaliper digital dengan ketelitian 0,01 mm (Krisbow 06-351)	Numerik	Milimeter (mm)
2	Diameter rongga ventrikel kiri	Besarnya rongga ventrikel kiri jantung yang dipotong secara horisontal	Kaliper digital dengan ketelitian 0,01 mm (Krisbow 06-351)	Numerik	Milimeter (mm)
3	Rasio tebal miokardium ventrikel kiri dengan diameter rongga ventrikel kiri	Perbandingan hasil pengukuran tebal miokardium ventrikel kiri dan diameter rongga ventrikel kiri	Kalkulator	Numerik	
4	Ukuran kardiomyosit	Sel otot ventrikel kiri, diukur dengan parameter: - panjang : ukuran garis terpanjang (major) - lebar : ukuran garis terpendek (minor)	Software image j (shape description, perimeter, fit ellips)	Numerik	μm
5	Fibrosis	Jaringan ikat pada jantung	Software image j (color treshold)	Numerik	Prosentase (%)

Gambar 1. Perangkat *image J*

Gambar 2. RGB Stack



PENGARUH LATIHAN FISIK ANAEROBIK DAN DETRAIN TERHADAP MORFOLOGI MIOKARDIUM VENTRIKEL KIRI TIKUS WISTAR JANTAN

Susy Olivia Lontoh¹, Puspita Eka Wuyung², Minarma Siagian³, Dewi Irawati⁴

¹ Program Pasca Sarjana Ilmu Biomedik, Jurusan Fisiologi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

² Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia

³ Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia

⁴ Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia

Abstrak

Latar Belakang: Latihan fisik intensif dan berkepanjangan menimbulkan adaptasi sistem kardio-vaskuler berupa hipertrofi ventrikel kiri. Beberapa penelitian perubahan ini dikaitkan dengan konsep maladaptif. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh latihan fisik anaerobik dan *detraining* terhadap morfologi miokardium ventrikel kiri jantung tikus Wistar

Metode: Penelitian ini merupakan eksperimental menggunakan tikus galur Wistar jantan, dibagi menjadi 2 kelompok yaitu kelompok kontrol dan perlakuan. Pada akhir perlakuan dilakukan pemeriksaan morfometrik dan histopatologi miokardium.

Hasil: peningkatan berat jantung dan tebal miokardium ventrikel kiri kelompok anaerobik 4 dan 12 minggu dibandingkan kelompok kontrol (577.5 ± 24.62 mg vs 805.00 ± 11.90 mg dan 3.17 ± 0.13 mm vs 2.77 ± 0.01 mm), (1145.00 ± 38.62 vs 822.5 ± 70.04 mg dan 3.79 ± 0.11 mm vs 3.07 ± 0.17 mm). Peningkatan diameter rongga ventrikel kiri kelompok latihan anaerobik 12 minggu dibandingkan kelompok kontrol. Terdapat penambahan panjang dan lebar sel otot jantung kelompok anaerobik 4 dan 12 minggu dibandingkan kelompok kontrol (165.46 ± 0.16 μ m vs 132.44 ± 0.36 μ m dan 32.77 ± 0.10 μ m vs 22.57 ± 0.22 μ m), (198.63 ± 1.12 μ m vs 157.33 ± 1.01 μ m dan 38.14 ± 0.35 μ m vs 33.50 ± 0.43 μ m). Penurunan berat jantung dan tebal miokardium kelompok anaerobik 4 dan 12 minggu *detraining* 4 minggu dibandingkan kelompok perlakuan (800.00 ± 47.43 mg vs 805.00 ± 11.90 mg dan 3.17 ± 0.13 mm vs 2.94 ± 0.05 mm), (1117.50 ± 75.98 mg vs 1145.00 ± 38.62 mg dan 3.29 ± 0.11 mm vs 3.79 ± 0.17 mm). Tampak penurunan panjang dan lebar sel otot jantung kelompok anaerobik 4 dan 12 minggu *detraining* 4 minggu dibandingkan kelompok perlakuan. Terjadi peningkatan luas daerah fibrosis kelompok latihan anaerobik 4 dan 12 minggu dibandingkan kelompok kontrol. Periode *detraining* 4 minggu setelah latihan anaerobik 4 dan 12 minggu menunjukkan penurunan persentase luas daerah fibrosis dibandingkan kelompok perlakuan.

Kesimpulan: Latihan anaerobik dan *detraining* menyebabkan perubahan morfometrik dan histopatologi miokardium

Kata kunci: latihan anaerobik, hipertrofi ventrikel kiri, *detraining*

PENDAHULUAN

Latihan fisik jangka panjang menimbulkan adaptasi sistem kardiovaskular yaitu hipertrofi ventrikel kiri. Hipertrofi ventrikel kiri dikategorikan sebagai *athlete's heart* dan dianggap sebagai remodeling jantung yang fisiologis. Hipertrofi ventrikel kiri merupakan kompensasi jantung terhadap peningkatan tekanan maupun volume pada ventrikel kiri.^{1,2} Hipertrofi jantung pada atlet sering dikaitkan dengan penyebab kematian mendadak pada atlet muda. Latihan fisik jangka panjang dengan intensitas tinggi dan terus menerus, menyebabkan perubahan struktur miokardium berupa hipertrofi abnormal terutama pada ventrikel kiri hipertrofi miosit disertai kekacauan tatanan miofibril dan fibrosis interstisial. Hal tersebut merupakan perubahan maladaptif pada miokardium jantung.³⁻⁵

Detraining yang dapat mengakibatkan regresi hipertrofi jantung pada atlet yang terlatih dan menghindari kematian pada atlet. Atlet *detraining* sering ditemukan kelainan irama jantung seperti aritmia supraventrikuler, sehingga masih diperdebatkan apakah *detraining* akan menimbulkan

perubahan struktur miokardium ke arah adaptif atau maladaptif.^{6,7}

Flora (2011) melaporkan bahwa aktifitas anaerobik dengan kecepatan 35 m/menit selama 20 menit yang dilakukan setiap hari pada tikus Wistar tanpa diselingi waktu istirahat selama 10 hari menimbulkan kerusakan pada sel otot jantung.⁸ Berdasarkan uraian tersebut perlu dilakukan penelitian mengenai hipertrofi dan perubahan sel otot ventrikel kiri pada latihan fisik anaerobik dengan waktu istirahat dan pengaruh *detraining* terhadap struktur miokardium ventrikel kiri akibat latihan fisik.

METODE

Penelitian ini menggunakan desain eksperimental *in vivo* dilakukan di laboratorium Departemen Biokimia dan Biologi Molekuler dan Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Pada penelitian ini digunakan 32 Tikus jantan dewasa muda yang sehat galur Wistar (*Rattus norvegicus*), usia 8 minggu pada awal penelitian, dengan berat badan berkisar antara 90-153 gram. Tikus dibagi secara acak menjadi dua kelompok utama yaitu kelompok kontrol dan kelompok perlakuan latihan fisik anaerobik. Kelompok

kontrol adalah kelompok yang tidak diberi latihan fisik anaerobik, dibagi menjadi empat kelompok yaitu kelompok kontrol 4, 8, 12 dan 16 minggu. Kelompok perlakuan latihan fisik anaerobik dibagi menjadi, kelompok perlakuan latihan fisik anaerobik 4 minggu, 12 minggu, 4 minggu latihan anaerobik *detraining* 4 dan 12 minggu latihan anaerobik *detraining* 4 minggu. Sebelum dan selama perlakuan, kesehatan tikus dijaga, serta tikus diberi makanan standar termasuk vitamin dan minuman secara *ad libitum*. Suhu lingkungan sekitar kandang $23 \pm 1^\circ\text{C}$, kandang dijaga kebersihannya serta dilakukan pengaturan 12 jam terang dan 12 jam gelap. Pada hewan coba dilakukan adaptasi selama 1 minggu untuk penyesuaian tikus dengan kondisi lingkungan tempat penelitian dan adaptasi ini dilakukan pada semua kelompok.

Alat yang digunakan untuk melakukan latihan anaerobik adalah *animal treadmill* (T-6000) dengan kapasitas untuk 6 ekor setiap *treadmill*.

Kelompok perlakuan anaerobik dilatih menggunakan *animal treadmill* dengan kecepatan 35 m/mnt selama 15 menit dan diberi selang waktu istirahat

selama 90 detik setiap 5 menit berlari. Latihan ini dilakukan secara teratur dengan frekuensi latihan 5 kali/minggu selama 4 dan 12 minggu. Pada akhir perlakuan semua hewan coba dimatikan dengan dekapitasi Tikus didekapitasi dengan cara otot leher ditarik dilakukan torakotomi (pemotongan tulang rawan iga di *midsternum*), setelah rongga dada terbuka dilakukan identifikasi jantung tikus.

Jantung tikus dipisahkan dari pembuluh darah dan selaput jantung dan ditimbang. Jantung dipotong melintang dan dilakukan pengukuran dengan kaliper digital dilakukan pengukuran diameter rongga ventrikel kiri serta tebal dinding miokardium ventrikel kiri sebanyak tiga kali dengan menggunakan kaliper. Potongan jantung diletakkan dalam wadah berisi cairan formalin buffer 10% dan didiamkan dalam suhu ruangan selama 24 jam.

Pewarnaan HE dan Masson Trichrome digunakan dalam pemeriksaan histologik. HE digunakan untuk panjang dan lebar miosit ventrikel kiri, sedangkan pengukuran luas fibrosis menggunakan pewarnaan Masson's Trichrome. Keduanya diamati menggunakan

mikroskop elektrik binokuler dan dianalisis dengan *image J*.

Pengumpulan Data

Hipertrofi ventrikel kiri meliputi peningkatan diameter ventrikel dan tebal dinding ventrikel, pembesaran ukuran panjang dan lebar miosit serta pembentukan jaringan ikat. Analisis panjang dan lebar miosit serta persentase fibrosis menggunakan program *image J*.

Pengukuran miosit dilakukan pada semua kelompok, menggunakan 10 lapang pandang dan tiap lapang pandang diambil 5 sel miosit tiap-tiap kelompok, sehingga jumlah miosit jantung yang diukur untuk tiap kelompok adalah 200 sel miosit dengan tingkat *circularity* mendekati 1. Persentase fibrosis dilakukan pada 15 luas lapang pandang tiap kelompok. Semua data dianalisis dengan menggunakan uji *t* test tidak berpasangan untuk mengetahui perbedaan rerata antara 2 kelompok berbeda. Batas kemaknaan yang digunakan, bermakna jika $p < 0,05$ dan tidak bermakna jika $p \geq 0,05$.

HASIL

1. Ukuran Morfometrik

Hasil pengukuran berat jantung, tebal miokardium ventrikel kiri dan rasio tebal miokardium ventrikel kiri/diameter rongga ventrikel kiri menunjukkan peningkatan pada kelompok perlakuan anaerobik 4 minggu dibandingkan kelompok kontrol 4 minggu (tabel 1). Hasil uji statistik ($p=0.001, p=0.04, p<0.05$) berat jantung dan tebal miokardium ventrikel kiri pada kelompok perlakuan anaerobik 4 minggu dibandingkan kelompok kontrol 4 minggu ($577.5 \pm 24.62 \text{ mg}$ dibanding $805.00 \pm 11.90 \text{ mg}$ dan $3.17 \pm 0.13 \text{ mm}$ dibanding $2.77 \pm 0.01 \text{ mm}$). Pada kelompok yang menjalani periode *detraining* selama 4 minggu setelah latihan fisik anaerobik selama 4 minggu, terjadi penurunan berat jantung dibandingkan kelompok perlakuan latihan fisik anaerobik 4 minggu ($800.00 \pm 47.43 \text{ mg}$ dibanding $805.00 \pm 11.90 \text{ mg}$) dan tebal miokardium ventrikel kiri dibandingkan kelompok perlakuan latihan fisik anaerobik 4 minggu ($3.17 \pm 0.13 \text{ mm}$ dibanding $2.94 \pm 0.05 \text{ mm}$) dan penurunan tersebut tidak bermakna ($p=0.17$).

Tabel 1 Evaluasi Morfometrik Jantung Sesudah Perlakuan Latihan Fisik Anaerobik 4 minggu dan *Detraining* 4 minggu

Parameter	Kontrol	Perlakuan	Kontrol	Perlakuan Anaerobik
	4 minggu	4 minggu	8 minggu	4 minggu detraining 4 minggu
Berat jantung (mg)	577.5 ±24.6 2	805.00±11.9 0*	765.00±78. 36	800.00±47.43
Diameter Rongga Ventrikel Kiri (mm)	2.82± 0.17	2.81±0.24	2.52±0.27	2.87±0.15
Tebal Miokardium Ventrikel kiri (mm)	2.77± 0.01	3.17±0.13*	2.92±0.09	2.94±0.05
Rasio Tebal Miokardium / Diameter Rongga Ventrikel kiri	0.98± 0.005	1.45±0.005	1.15±0.003	1.02±0.003

Nilai rerata±SEM, *perbedaan bermakna dibanding kelompok kontrol ($p<0.05$, uji t tidak berpasangan)

Tampak peningkatan sedikit diameter rongga ventrikel kiri dan tebal miokardium kelompok yang menjalani periode *detraining* selama 4 minggu setelah latihan fisik anaerobik selama 4 minggu dibandingkan kelompok kontrol 8 minggu ($2.87\pm0.15\text{mm}$ dibanding $2.52\pm0.27\text{mm}$, $2.94\pm0.05\text{mm}$ dibanding $2.92\pm0.09\text{mm}$) dan uji statistik tidak berbeda bermakna. Terjadi penurunan rasio tebal miokardium /diameter rongga ventrikel kiri kelompok *detraining* 4 minggu setelah latihan fisik 4 minggu dibanding kelompok perlakuan latihan fisik 4 minggu dan kontrol 8 minggu (1.02 ± 0.003 dibanding 1.45 ± 0.005 dan 1.02 ± 0.003 dibanding 1.15 ± 0.003).

Pada tabel 2 menunjukkan bahwa berat jantung kelompok perlakuan latihan fisik anaerobik 12 minggu mengalami peningkatan dan hasil uji statistik menunjukkan perbedaan bermakna ($p=0.006$, $p<0.05$) pada kelompok anaerobik 12 minggu dibandingkan kelompok kontrol 12 minggu ($1145.00\pm38.62\text{mg}$ dibanding $822.5\pm70.04\text{mg}$). Pada kelompok perlakuan latihan fisik anaerobik 12 minggu *detraining* 4 minggu terjadi penurunan berat jantung dibandingkan kelompok perlakuan latihan fisik anaerobik 12 minggu ($1117.50\pm75.98\text{mg}$ dibanding $1145.00\pm38.62\text{mg}$).

Tabel 2. Evaluasi Morfometrik Jantung Sesudah Perlakuan Latihan Fisik Anaerobik 12 minggu dan Detraining 4 minggu

Parameter	Kontrol	Perlakuan Anaerobik	Kontrol	Perlakuan Anaerobik
	12 minggu	12 minggu	16 minggu	12 minggu detraining 4 minggu
Berat jantung (mg)	822.5±70.0 4	1145.00±38.62*	867.5±60.7 4	1117.50±75.98*
Diameter Rongga Ventrikel Kiri (mm)	2.78±0.20	3.55±0.18*	2.96±0.32	3.78±0.49
Tebal Miokardium Ventrikel kiri (mm)	3.07±0.17	3.79±0.11*	3.26±0.05	3.29±0.32
Rasio Tebal Miokardium / Diameter Rongga Ventrikel kiri	1.1±0.008	1.1±0.006	1.1±0.001	0.87±0.65

Nilai rerata±SEM, *perbedaan bermakna dibanding kelompok kontrol ($p<0.05$, uji t tidak berpasangan)

Diameter rongga ventrikel kiri ($p=0.21$). Tebal miokardium ventrikel kelompok perlakuan latihan fisik kiri kelompok perlakuan latihan fisik anaerobik 12 minggu mengalami peningkatan dan hasil uji statistik menunjukkan perbedaan bermakna ($p=0.03$, $p<0.05$) pada kelompok perlakuan latihan fisik anaerobik 12 minggu ($3.55\pm0.18\text{mm}$) dibandingkan kelompok kontrol ($2.78\pm0.20\text{mm}$). Pada kelompok perlakuan latihan fisik anaerobik 12 minggu detraining 4 minggu diameter rongga ventrikel kiri ($3.78\pm0.49\text{mm}$) meningkat dibandingkan kelompok perlakuan latihan fisik anaerobik 12 minggu ($2.78\pm0.20\text{mm}$) dan kontrol 16 minggu ($2.96\pm0.32\text{mm}$), walaupun hasil uji statistik tidak bermakna ($p=0.83$ dan $p=0.21$). Tebal miokardium ventrikel kelompok perlakuan latihan fisik anaerobik 12 minggu mengalami peningkatan ($3.79\pm0.11\text{mm}$) dan hasil uji statistik ($p=0.04$, $p<0.05$) menunjukkan perbedaan bermakna dibandingkan kelompok kontrol 12 minggu ($3.07\pm0.17\text{mm}$). Terjadi peningkatan tebal miokardium ventrikel kiri dan diameter rongga ventrikel kiri sebesar 23,45% dan 27,69% pada kelompok perlakuan latihan fisik anaerobik 12 minggu dibandingkan kelompok kontrol 12 minggu. Tebal miokardium ventrikel kiri kelompok perlakuan detraining 4 minggu setelah latihan fisik anaerobik 12 minggu mengalami penurunan

dibandingkan kelompok perlakuan penurunan sedikit dikelompok latihan fisik anaerobik 12 minggu perlakuan anaerobik 12 minggu *detrain* ($3.29 \pm 0.11 \text{ mm}$ dibanding 4 minggu (0.87 ± 0.65) dibandingkan $3.79 \pm 0.17 \text{ mm}$), sedangkan tebal kelompok perlakuan latihan fisik miokardium ventrikel kiri kelompok anaerobik 12 minggu (1.1 ± 0.006) dan perlakuan *detrain* 4 minggu setelah kelompok kontrol 16 minggu (1.1 ± 0.001). latihan fisik anaerobik 12 minggu mengalami peningkatan sedikit dibanding kelompok kontrol 16 minggu ($3.29 \pm 0.11 \text{ mm}$ dibanding $3.26 \pm 0.05 \text{ mm}$). Rasio tebal miokardium ventrikel /diameter rongga ventrikel kiri pada kelompok perlakuan latihan fisik anaerobik 12 minggu dibanding kelompok kontrol 12 minggu hampir sama (1.1 ± 0.006 dibanding 1.1 ± 0.008). Rasio tebal miokardium ventrikel kiri/diameter rongga ventrikel kiri mengalami

2. Panjang dan Lebar Miosit

Berdasarkan pemeriksaan histologik miosit ventrikel kiri, pada tabel 3 memperlihatkan hasil uji statistik didapatkan penambahan panjang yang bermakna secara statistik ($p=0.000$) antara sel otot jantung kelompok perlakuan latihan fisik anaerobik 4 minggu dibanding kelompok kontrol 4 minggu ($165.46 \pm 0.16 \mu\text{m}$ dibanding $132.44 \pm 0.36 \mu\text{m}$).

Tabel 3 Ukuran Panjang dan Lebar Sel Otot Jantung Ventrikel Kiri Sesudah Perlakuan Latihan Fisik Anaerobik 4 minggu

Parameter	Kelompok Kontrol		Kelompok Perlakuan Anaerobik	
	4 minggu	8 minggu	4 minggu	4 minggu <i>detrain</i> 4 minggu
Panjang (μm)	132.44 ± 0.36	146.95 ± 2.02	165.46 ± 0.16	$159.12 \pm 2.02^{*\Delta}$
Lebar (μm)	22.57 ± 0.22	24.64 ± 0.13	32.77 ± 0.10	$28.88 \pm 0.66^{*\Delta}$

Nilai rerata $\pm$ SEM, *perbedaan bermakna dibanding kelompok kontrol ($p < 0.05$), Δ perbedaan bermakna dibanding kelompok perlakuan anaerobik ($p < 0.05$), uji t independent

Lebar sel otot jantung kelompok kontrol 4 minggu ($32.77 \pm 0.10 \mu\text{m}$ perlakuan latihan fisik anaerobik 4 dibanding $22.57 \pm 0.22 \mu\text{m}$). Panjang minggu menunjukkan peningkatan maupun lebar sel otot jantung bermakna dibandingkan kelompok kelompok *detrain* selama 4 minggu

setelah latihan fisik anaerobik 4 minggu menurun dibandingkan kelompok perlakuan latihan fisik anaerobik 4 minggu ($165.46 \pm 0.11 \mu\text{m}$ dibanding $159.12 \pm 2.02 \mu\text{m}$ dan $32.77 \pm 1.10 \mu\text{m}$ dibanding $28.88 \pm 0.66 \mu\text{m}$) dan hasil uji statistik menunjukkan penurunan bermakna (masing-masing $p=0.002$). Tampak peningkatan pada hasil pengukuran panjang maupun lebar sel otot jantung kelompok *detrain* selama 4 minggu setelah latihan fisik anaerobik 4 minggu dibandingkan kelompok kontrol 8 minggu ($159.12 \pm 2.02 \mu\text{m}$ dibanding $146.95 \pm 2.02 \mu\text{m}$ dan $28.88 \pm 0.66 \mu\text{m}$ dibanding $24.64 \pm 0.13 \mu\text{m}$) dan uji statistik berbeda bermakna.

Tabel 4 menunjukkan pertambahan panjang sel otot jantung kelompok perlakuan latihan fisik anaerobik 12 minggu dibandingkan dengan kelompok kontrol 12 minggu dan hasil uji statistik ($p=0.000$) menunjukkan perbedaan bermakna ($198.63 \pm 1.12 \mu\text{m}$ dibanding $157.33 \pm 1.01 \mu\text{m}$).

Tabel 4 Ukuran Panjang dan Lebar Sel Otot Jantung Ventrikel Kiri Sesudah Perlakuan Latihan Fisik Anaerobik 12 minggu

Parameter	Kelompok Kontrol		Kelompok Perlakuan Anaerobik	
	12 minggu	16 minggu	12 minggu	12 minggu <i>detrain</i> 4 minggu
Panjang (μm)	157.33 ± 1.01	188.03 ± 0.29	$198.76 \pm 1.55^*$	$191.63 \pm 1.12^{*\Delta}$
Lebar (μm)	33.50 ± 0.43	36.50 ± 0.30	$49.54 \pm 0.46^*$	$38.14 \pm 0.35^{*\Delta}$

Nilai rerata $\pm$ SEM, *perbedaan bermakna dibanding kelompok kontrol ($p<0.05$) Δ perbedaan bermakna dibanding kelompok perlakuan anaerobik ($p<0.05$), uji t independent

Pertambahan lebar sel otot jantung kelompok perlakuan latihan fisik anaerobik 12 minggu dibandingkan dengan kelompok kontrol 12 minggu dan hasil uji statistik ($p=0.000$) menunjukkan perbedaan bermakna kelompok perlakuan latihan fisik anaerobik 12 minggu dibandingkan kelompok kontrol 12 minggu ($38.14 \pm 0.35 \mu\text{m}$ dibanding $33.50 \pm 0.43 \mu\text{m}$). Kelompok tikus yang

menjalani periode *detraining* selama 4 minggu setelah perlakuan latihan fisik anaerobik 12 minggu tampak penurunan panjang dan lebar sel otot jantung dibandingkan kelompok perlakuan latihan fisik anaerobik 12 minggu dan hasil uji statistik menunjukkan penurunan bermakna ($p=0.02$ dan $p=0.01$), panjang sel otot jantung kelompok perlakuan anaerobik

12 minggu *detraining* dibandingkan kelompok perlakuan latihan fisik anaerobik 12 minggu ($191.63 \pm 1.12 \mu\text{m}$ dibanding $198.43 \pm 0.76 \mu\text{m}$) dan lebar sel otot jantung kelompok perlakuan anaerobik 12 minggu *detraining* dibandingkan kelompok perlakuan latihan fisik anaerobik 12 minggu ($38.14 \pm 0.35 \mu\text{m}$ dibanding $49.54 \pm 0.46 \mu\text{m}$). Pada kelompok tikus yang menjalani periode *detraining* selama 4 minggu setelah perlakuan latihan fisik anaerobik 12 minggu tampak peningkatan panjang dan lebar sel otot jantung dibandingkan kelompok kontrol 16 minggu ($191.63 \pm 1.12 \mu\text{m}$ dibanding $188.03 \pm 0.29 \mu\text{m}$ dan $38.14 \pm 0.35 \mu\text{m}$ dibanding $36.50 \pm 0.30 \mu\text{m}$).

3. Luas Daerah Fibrosis

Tampak tabel 5 dan 6 peningkatan luas daerah fibrosis kelompok perlakuan latihan fisik anaerobik 4 dan anaerobik 12 minggu dibandingkan kelompok kontrol 4 dan 12 minggu ($\Delta = 1,72\%$ dan $3,49\%$).

Tabel 5 Persentase Luas Daerah Fibrosis pada Miokardium Ventrikel Kiri sesudah Perlakuan Latihan Fisik Anaerobik 4 minggu dan *detraining* 4 minggu

Parameter	Kelompok Kontrol		Kelompok Perlakuan Anaerobik	
	4 minggu	8 minggu	4 minggu	4 minggu <i>detraining</i> 4 minggu
Luas area fibrosis (%)	4.35 ± 0.72	4.80 ± 0.78	6.07 ± 0.82	4.42 ± 0.66

Nilai rerata $\pm$ SEM, *perbedaan bermakna dibanding kelompok kontrol ($p < 0.05$) ^Δ perbedaan bermakna dibanding kelompok perlakuan anaerobik ($p < 0.05$), uji t independent

Luas area fibrosis kelompok perlakuan latihan fisik anaerobik 12 minggu lebih tinggi dibandingkan kelompok perlakuan lain. Hal ini menunjukkan latihan fisik jangka panjang menyebabkan bertambahnya fibrosis miokardium ventrikel kiri. Periode *detraining* 4 minggu setelah latihan fisik anaerobik 4 minggu menunjukkan penurunan persentase luas daerah fibrosis $1,65\%$ dibandingkan kelompok perlakuan latihan fisik anaerobik 4 minggu. Tampak luas daerah fibrosis kelompok *detraining* 4 minggu setelah latihan fisik anaerobik 4 minggu hampir sama dengan kelompok kontrol 8 minggu. Hal ini menunjukkan *detraining* menurunkan luas daerah fibrosis mendekati nilai kontrol. Periode *detraining* 4 minggu setelah latihan fisik anaerobik 12 minggu menunjukkan penurunan persentase luas daerah fibrosis $2,74\%$

dibandingkan kelompok perlakuan latihan fisik anaerobik 12 minggu.

Tabel 6 Persentase Luas Daerah Fibrosis pada Miokardium Ventrikel Kiri sesudah Perlakuan Latihan Fisik Anaerobik 12 minggu dan detrain 4 minggu

Parameter	Kelompok Kontrol		Kelompok Perlakuan Anaerobik	
	12 minggu	16 minggu	12 minggu	12 minggu detrain 4 minggu
Luas area fibrosis (%)	5.06±0.73	6.86±0.97	8.55±0.89*	5.81±0.63 ^Δ

Nilai rerata ± SEM, *perbedaan bermakna dibanding kelompok kontrol ($p < 0.05$) ^Δ perbedaan bermakna dibanding kelompok perlakuan anaerobik ($p < 0.05$), uji t *independent*

Tampak peningkatan sedikit luas daerah fibrosis ($\Delta = 1,05\%$) kelompok *detraining* 4 minggu setelah latihan fisik anaerobik 12 minggu dibandingkan kelompok kontrol 16 minggu. Hal ini menunjukkan bahwa *detraining* dapat mengurangi luas fibrosis pada miokardium ventrikel kiri tikus Wistar akibat latihan fisik anaerobik.

Berdasarkan usia tikus maka luas daerah fibrosis mengalami peningkatan pada kelompok kontrol 16 minggu (usia 20 minggu) dibandingkan kontrol 12 minggu (usia 16 minggu). Luas daerah fibrosis mengalami peningkatan pada kelompok kontrol 16 minggu (usia 20 minggu) sebesar dibandingkan kelompok kontrol 4 minggu (usia 8 minggu). Hal ini menggambarkan bahwa semakin bertambah usia maka luas fibrosis pada miokardium ventrikel kiri juga ikut bertambah.

DISKUSI

Latihan fisik anaerobik yang teratur terjadi peningkatan tekanan darah (sistolik dan diastolik), frekuensi denyut jantung, curah jantung dan tahanan perifer, akibatnya tekanan intraventrikuler meningkat terutama pada ventrikel kiri. Peningkatan *afterload* jantung mengakibatkan dibutuhkannya tekanan intraventrikular tinggi untuk membuka katup aorta. Selama ejeksi jantung, peningkatan *afterload* dan tekanan intraventrikular menyebabkan peningkatan stress pada dinding miokard. Peningkatan tekanan intraventrikuler yang tinggi juga menyebabkan peningkatan tekanan (*pressure overload*) pada dinding miokardium, akibatnya dinding miokardium teregang dan berusaha untuk mengurangi tegangan di dinding miokardium, dengan cara menambah sarkomer-sarkomer baru, akibatnya terjadi peningkatan ketebalan dinding

miokardium. Peningkatan beban hemodinamik ini menimbulkan respons adaptasi jantung berupa peningkatan massa otot (hipertrofi) jantung, penebalan dinding ventrikel dengan atau tanpa dilatasi rongga ventrikel yang nyata.^{9-12,20}

Pada latihan fisik anaerobik terjadi peningkatan kontraktilitas miokardium sebagai respon untuk menurunkan tekanan yang berlebihan pada ventrikel kiri. *Pressure overload* pada miokardium merangsang saraf simpatis adrenergik untuk meningkatkan kontraktilitas miokardium melalui ion kalsium. Ca^{2+} /calmodulin dependent PKII dan Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein phosphatase (calcineurin) merupakan protein kinase tergantung ion kalsium yang terlibat pada hipertrofi kardiomyosit. Pada tingkat seluler hipertrofi miokardium merupakan respon terhadap stress biomekanik dan neurohumoral. Kedua faktor ini akan mengirimkan transduksi sinyal intraseluler melalui protein kinase, insulin growth factor (IGF-1) dan MAPK (mitogen-activated protein kinase), transkripsi RNA, sintesis dan stabilitas protein.¹¹

Latihan selama 12 minggu bagi tikus dapat dianggap sebagai latihan jangka

panjang mengingat usia rata-rata tikus Wistar adalah 2-2,5 tahun. Craig,dkk (1991) melaporkan tikus yang *detrain* selama 4 minggu setelah dilatih fisik 8 minggu terjadi penurunan berat jantung, rasio berat jantung/berat badan, walaupun ada sedikit peningkatan berat badan.^{20,21}

Detraining adalah pengurangan beban latihan yang dilakukan secara bertahap dalam beberapa hari atau beberapa minggu. *Detraining* menyebabkan penurunan isi sekuncup dan curah jantung keadaan ini menyebabkan penurunan volume plasma, kontraktilitas ventrikel dan volume jantung. *Detraining* menyebabkan pengurangan tekanan pada dinding miokardium jantung sehingga menyebabkan regresi dinding miokardium, hal ini dilakukan penelitian pada tikus yang yang dihentikan latihan berenang, setelah 2 minggu *detraining* terjadi penurunan berat jantung sekitar 80% dan penurunan berat jantung sekitar 100 persen setelah 3 minggu *detraining*.^{9,13}

Studi klinis yang dilakukan Pellicia,dkk (2002) melaporkan terjadi regresi morfologi jantung atlet setelah *detraining* jangka panjang, yaitu berkurangnya ukuran rongga dan

ketebalan dinding jantung, tetapi juga ditemukan sekitar 20% pembesaran jantung atlet yang persisten setelah masa detraining.¹⁶

Benito,dkk (2011) melaporkan terjadi perubahan parameter remodeling miokardium abnormal mendekati normal setelah melakukan *detraining* selama 8 minggu.¹⁴ Menurut Maron BJ,dkk (1993) penurunan ukuran ketebalan ventrikel kiri setelah latihan fisik dihentikan merupakan salah satu petanda bahwa hipertrofi yang terjadi karena proses adaptasi akibat latihan fisik. Beberapa penelitian juga mengatakan bahwa penurunan ukuran ketebalan dinding miokardium dan rongga ventrikel kiri juga dipengaruhi oleh faktor genetik yang ada dalam diri atlet.^{13,15}

Fibrosis yang terjadi pada latihan fisik anaerobik adalah keadaan fisiologis, hal ini disebabkan *pressure overload* pada dinding miokardium. *Pressure overload* jangka panjang menimbulkan stress yang berkepanjangan pada dinding miokardium, mengakibatkan terjadi perubahan struktur miokardium seperti bertambahnya serat miokardium, fibrosis miokardium sehingga dapat menimbulkan disfungsi miokardium. Keadaan ini diduga

karena stimulus sistem saraf simpatis dan sistem renin angiotensin serta sekresi berbagai vasoaktif seperti TGF- β . RAS (Renin angiotensin sistem) timbul karena rangsangan simpatis akibat tekanan yang berlebihan pada dinding otot jantung, angiotensin I akan berinteraksi pada angiotensin reseptor I (ATI) di sel fibroblast, akan memicu proliferasi fibroblast dan menimbulkan fibrosis Angiotensin II, aldosteron dan TGF β (*transforming growth factor* β) melalui angiotensin reseptor 1 menstimulasi fibroblast, merangsang pembentukan kolagen dan menimbulkan fibrosis pada miokardium. Produksi dan degradasi terjadi tidak proposional pada ECM maka akan menimbulkan fibrosis.¹⁷⁻¹⁹

Kesimpulan

Latihan fisik anaerobik dengan waktu istirahat menyebabkan perubahan miokardium ventrikel kiri menuju ke hipertrofi jantung. *Detraining* menyebabkan perubahan ukuran morfometrik jantung, hipertrofi kardiomyosit serta persentase luas fibrosis. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai fungsi ventrikel kiri karena perubahan struktur miokardium ventrikel kiri akibat latihan fisik dan *detraining*

Ucapan terima kasih

Kami mengucapkan terima kasih kepada dr.Dewi Irawati S.S, Ms yang telah berkenan untuk membagi ide dan pemikiran pada penelitian ini. Ucapan terima kepada Dr.Sutjahjo Endardjo,MS,SpPA(K) yang telah menyediakan waktu dan keahliannya dalam membantu pembacaan hasil histopatologi serta Dr.Rostika Flora, Skep,MS yang telah berkenan untuk meminjamkan kami *animal treadmill* serta Departemen biokimia dan biologi molekuler yang telah memungkinkan kami untuk mempergunakan labotatorium dalam penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Pluim BM, Zwinderman AH, van der Laarse A, van der Wall EE. The athlete's heart: a meta-analysis of cardiac structure and function. *Circulation* 2000;100: 336-44.
2. Fagard R. Athlete's heart. *Heart* 2003; 89: 1455-61.
3. Tanasescu M, Leitzmann MF, Rimm EB, Willett WC, Stampfer MJ, Hu FB. Exercise type and intensity in relation to coronary heart disease in men. *JAMA* 2002; 288: 1994-2000
4. Marron BJ, Pellicia A: The heart of trained athletes: cardiac remodeling and the risks of sports, including sudden death. *Circulation* 2006.114: 1633-44.
5. Rowland T. Sudden unexpected death in young athletes: reconsidering "Hypertrophic Cardiomyopathy". *Pediatrics* 2009; 123: 1217-22.
6. Siscovick DS, Weiss NS, Fletcher RH, Lasky T. The incidence of primary cardiac arrest during vigorous exercise. *N Engl J Med* 1984; 311: 874-77.
7. Baldesberger S, Bauersfeld U, Candinas R, Seifert B, Zuber M, Ritter M et al. Sinus node disease and arrhythmias in the long-term follow-up of former professional cyclists. *Eur Heart J* 2008; 29: 71-78.
8. Flora R. Perbedaan mekanisme adaptasi molekuler otot jantung tikus wistar terhadap pembebanan aktivitas fisik aerobik dan anaerobik tanpa hari istirahat. Disertasi, FKUI. 2011
9. Muhl C, Dansen WRM, Kuipers H. Cardiac remodelling: concentric versus eccentric hypertrophy in strength and endurance athletes. *N Heart J* 2008;vol 164 (4):129-33
10. Dorn GW. The fuzzy logic of physiologic cardiac hypertrophy. *Hypertension* 2007; 49: 962-70
11. Opie HL, Commeford JP, Gersh B. Controversies in ventricular remodelling. *Lancet* 2006;367: 356-67
12. Kasikcioglu E, Oflaz H, Kayseriliglu A, Mercanoglu F, Umman B, Bugra Z. Left ventricular remodeling and aortic distensibility in elite power

- athletes. *Heart Vessels* 2004;19: 183-88.
13. Maron BJ, Pelliccia A, Spataro A, Granata M. Reduction in left ventricular wall thickness after deconditioning in highly trained olympic athletes. *Br Heart J* 1993;69:125-8
14. Benito B, Gay-Jordi G, Serrano-Mollar A, Guasch E, Shi Y, Tardif JC et al. Cardiac arrhythmogenic remodeling in a rat Model of long-term intensive exercise training. *Circulation* 2011;123:13-22.
15. Barauna VG, Rosa TK, Irigoyen CM, De Oliveira ME. Effects of resistance training on ventricular function and hypertrophy in a rat model. *Clin Med & Res* 2007; 5(2): 114-20.
16. Pelliccia A, Culasso F, Di Paolo FM and Maron BJ. Physiologic left ventricular cavity dilatation in elite athletes. *Ann Intern Med* 1999; 130(1): 23-31.
17. Tirzui D, Giordano JF, Simon M. Cell Communication the heart. *Circulation* 2010;122:928- 937
18. Bujak M, Frangogiannis NG. The role of TGF β signalling in myocardial infarction and cardiac remodelling. *Cardio Res* 2007;74: 184-95
19. Paul M, Mehr PA, Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin system. *Physiol Rev* 2006;747-803
20. Wang Y, Wisloff U, Kemi O.J. Animal models in the study of exercise induced cardiac hypertrophy. *Physiol Res* 2010;59:633-44
21. Craig BW, Martin G, Betts J, Lungren M, Lambret V, Kaiserauer S. The influence of training-detraining upon the heart, muscle and adipose tissue of female rats. *Mech Ageing Dev* 1991;57: 49-61