

Online: <https://jurnal.fk.uisu.ac.id/index.php/ibnusina>Ibnu Sina: Jurnal Kedokteran dan Kesehatan-Fakultas Kedokteran Universitas
Islam Sumatera Utara

ISSN 1411-9986 (Print) | ISSN 2614-2996 (Online)



Kajian Sistematis

**HUBUNGAN LATIHAN RESISTENSI TERHADAP FSTL1, MTOR, DAN BDNF DALAM
PATOGENESIS SARKOPENIA PADA PROSES PENUAAN OTOT****RELATIONSHIP OF RESISTANCE TRAINING WITH FSTL1, MTOR, AND BDNF IN SARCOPENIA
PATHOGENESIS DURING AGING PROCESS****Juwita Ninda Suherman^{a*}, Sri Utami^a, Maya Genisa^a, Karimullah^a**^aUniversitas YARSI, Jakarta Pusat, DKI Jakarta 10510**Histori Artikel**Diterima:
8 Desember 2025Revisi:
19 Januari 2026Terbit:
1 Juli 2026**Kata Kunci**Sarkopenia,
Dikir/DLK1,
FSTL1, mTOR,
BDNF**Keywords***Sarcopenia,*
Dikir/DLK1,
FSTL1, mTOR,
*BDNF****Korespondensi**Email:
Juwitaninda
@gmail.com**A B S T R A K**

Sarkopenia merupakan sindrom geriatri terkait penuaan yang ditandai oleh penurunan massa, kekuatan, dan fungsi otot rangka. Beberapa jalur molekuler, termasuk FSTL1, mTOR, dan BDNF, berperan penting dalam regenerasi, metabolisme, inflamasi, dan fungsi neuromuskular otot. Studi ini bertujuan untuk secara sistematis mengkaji hubungan keempat biomolekul tersebut dalam proses patogenesis sarkopenia serta keterkaitannya dengan intervensi latihan fisik, terutama latihan ketahanan dan latihan fleksibilitas. Pencarian bahan literatur dilakukan melalui PubMed, Scopus, dan ScienceDirect dengan memilih penelitian eksperimental, klinis, dan tinjauan yang relevan. Hasil analisis menunjukkan bahwa berkurangnya latihan fisik berhubungan dengan terganggunya miogenesis, sementara peningkatan FSTL1 akibat latihan berfungsi sebagai myokine yang melindungi melalui aktivasi jalur PI3K/Akt dan AMPK. Disregulasi mTOR berkontribusi pada resistensi anabolik pada orang lanjut usia, sementara penurunan BDNF memperburuk masalah neuromuskular dan metabolisme pada mitokondria. Latihan ketahanan terbukti paling ampuh dalam meningkatkan mTORC1, sintesis protein otot, serta merangsang pelepasan myokines, sedangkan latihan fleksibilitas membantu meningkatkan aliran darah, elastisitas jaringan, dan ketersediaan bio NO. Sebagai kesimpulan, interaksi FSTL1, mTOR, dan BDNF berperan penting dalam patogenesis sarkopenia. Latihan fisik terstruktur berpotensi menjadi terapi nonfarmakologis untuk memperlambat progresi kondisi ini.

A B S T R A C T

Sarcopenia is a pathological process resulting from aging. It defined by an age-related deterioration in muscle mass, strength, and functional performance. Several signaling pathways underlie muscle loss, including FSTL1, mTOR, and BDNF. These influence regeneration, inflammation, metabolism, and neuromuscular health. This study systematically reviews the relationships among these three biomolecules in sarcopenia and their associations with physical exercise interventions. It focuses particularly on resistance and flexibility training. Literature was sourced from PubMed, Scopus, and ScienceDirect. The review included relevant experimental, clinical, and review studies. The analysis shows that reduced physical activity is tied to impaired myogenesis. Increased FSTL1 from exercise acts as a protective myokine by stimulating the PI3K/Akt and AMPK signaling cascades. Dysregulated mTOR causes anabolic resistance in older adults. Decreased BDNF worsens neuromuscular and mitochondrial metabolic dysfunction. Resistance training most effectively enhances mTORC1 activity, muscle protein synthesis, and stimulates myokine release. Flexibility training improves blood flow, tissue elasticity, and nitric oxide bioavailability. In conclusion, the interactions among FSTL1, mTOR, and BDNF are critical in sarcopenia pathogenesis. Structured physical exercise has strong potential as a non-pharmacological therapy to slow its progression.

DOI: <http://doi.org/10.30743/ibnusina.v25i2.1088>This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

PENDAHULUAN

Sarkopenia dalam Konteks Penuaan dan Beban Kesehatan Global

Latar Belakang

Sarkopenia merupakan sindrom geriatrik yang ditandai oleh penurunan progresif massa, kekuatan, dan fungsi otot rangka akibat proses penuaan. Penurunan kondisi fisik tidak hanya melibatkan perubahan struktural otot, tetapi juga gangguan molekuler dan neuromuskular. Sarkopenia telah diakui dalam kriteria EWGSOP dan klasifikasi ICD-10, serta meningkatkan risiko jatuh, fraktur, disabilitas, dan mortalitas pada lansia.^{1,2}

Secara epidemiologis, prevalensi sarkopenia bervariasi tergantung pada kriteria diagnostik dan karakteristik populasi. Pada lansia yang tinggal di komunitas, prevalensi sarkopenia dilaporkan berkisar antara 1–29%, sedangkan pada fasilitas perawatan jangka panjang meningkat menjadi 14–33%, dan dapat lebih tinggi pada individu dengan penyakit kronis². Secara global, sekitar 10–27% populasi usia lanjut diperkirakan mengalami sarcopenia.³ Insidensi sarkopenia meningkat seiring bertambahnya usia, dengan penurunan massa otot hingga sekitar 30% antara usia 20 hingga 80 tahun akibat berkurangnya jumlah dan ukuran serat otot.^{4,5} Proses ini berkaitan dengan perubahan molekuler akibat penuaan, termasuk gangguan keseimbangan sintesis dan degradasi protein serta disfungsi mitokondria yang berperan penting dalam patogenesis sarkopenia.

Penuaan mengganggu jalur BDNF/TrkB yang penting untuk stabilitas neuromuscular junction, sehingga berkontribusi pada denervasi dan atrofi otot. Studi terbaru juga menunjukkan

ekspresi BDNF perifer (termasuk otot rangka) dipengaruhi faktor genetik/lingkungan dan berkorelasi dengan kadar serum, menegaskan perannya dalam regulasi neuromuskular lokal dan sistemik.^{6,7}

Penuaan mempengaruhi ekspresi BDNF perifer. Wang et al tahun 2025 membuktikan bahwa ekspresi BDNF di jaringan perifer, termasuk otot rangka dipengaruhi oleh faktor genetik dan lingkungan serta berkorelasi dengan kadar BDNF dalam serum dan jaringan lain.^{7,8} Temuan ini menegaskan bahwa BDNF berperan dalam regulasi neuromuskular lokal dan sistemik selama proses penuaan.^{9,10}

Bukti terkini menunjukkan bahwa sarkopenia juga melibatkan gangguan faktor sekresi otot (*myokine*), salah satunya *follicle-stimulating-like protein 1* (FSTL1).¹¹ FSTL1 merupakan myokine yang diekspresikan oleh otot rangka dan berperan dalam angiogenesis, regulasi inflamasi, serta homeostasis jaringan.¹² Di samping itu, penelitian sistematis terkini menyatakan bahwa FSTL1 berfungsi sebagai mediator molekuler yang signifikan melalui pengaktifan jalur Adenosine Monofosfat-Protein Kinase Yang Diaktivasi /AMPK, Protein Kinase B (PKB)/ Target dari Rapamycin mekanistik (atau mamalia) (Akt/mTOR), dan TGF- β /Smad2/3. Mekanisme ini berpotensi memberikan efek protektif terhadap perkembangan sarkopenia.¹³

Pada penuaan, jalur mTOR mengalami *anabolic resistance* yang mengganggu proteostasis dan fungsi neuromuskular, sementara inhibisi mTORC1 jangka panjang dilaporkan memperbaiki fungsi otot pada model hewan lanjut usia.^{14,15} Penyakit kronik yang

menyertai penuaan, seperti penyakit ginjal kronik, dapat mempercepat sarkopenia melalui stres metabolik dan inflamasi yang memodulasi jalur mTOR. Temuan ini menegaskan bahwa mTOR merupakan jalur kunci dalam patogenesis sarkopenia dan target potensial intervensi pada lansia.¹⁶

Latihan resistensi merupakan stimulus mekanik utama yang memperlambat progresi sarkopenia melalui aktivasi jalur molekuler pengatur sintesis protein dan fungsi neuromuskular. Salah satu jalur sentral yang diaktifkan adalah mTORC1, yang berperan dalam peningkatan sintesis protein dan adaptasi hipertrofi otot.¹⁷ Selain itu, latihan resistensi menaikkan kadar BDNF, suatu neurotropin beraksi dalam plastisitas neuromuskular dan kelangsungan hidup neuron motorik, dengan respons yang dipengaruhi oleh volume kerja dan massa otot yang terlibat selama latihan.¹⁸ Di sisi lain, bukti eksperimental menunjukkan bahwa FSTL1, sebagai *myokine* yang disekresikan oleh otot rangka, berperan dalam regulasi angiogenesis, respons anti-fibrotik, dan homeostasis jaringan melalui interaksi dengan jalur anabolik dan inflamasi, sehingga diduga turut berkontribusi dalam efek protektif latihan resistensi terhadap degenerasi otot terkait penuaan.¹⁹ Secara keseluruhan, regulasi terkoordinasi mTOR, BDNF, dan FSTL1 melalui latihan resistensi merupakan mekanisme biologis penting yang mendasari adaptasi otot dan pencegahan sarkopenia pada proses penuaan.

Masalah Penelitian

Walaupun sarkopenia sudah diakui sebagai penyakit yang sedang berkembang di seluruh dunia, tetap saja memberikan dampak bagi morbiditas dan mortalitas di kalangan orang tua. Namun, mekanisme molekuler yang menjadi dasar dari terjadinya sarkopenia masih belum sepenuhnya jelas. Bukti ilmiah menunjukkan bahwa sarkopenia melibatkan gangguan jalur anabolik dan neuromuskular, termasuk disregulasi mTOR, penurunan dukungan neurotropik BDNF, serta perubahan sekresi *myokine* seperti FSTL1.^{7,12,14} Di sisi lain, latihan resistensi diketahui sebagai intervensi efektif untuk mencegah sarkopenia, namun hubungan spesifik antara latihan resistensi dengan modulasi mTOR, BDNF, dan FSTL1 dalam konteks penuaan otot masih terbatas dan belum terintegrasi secara komprehensif.¹⁷⁻¹⁹

Kurangnya pemahaman mengenai keterkaitan ketiga jalur molekuler tersebut menyebabkan belum optimalnya pemanfaatan latihan resistensi sebagai strategi berbasis mekanisme dalam pencegahan dan penatalaksanaan sarkopenia. Kesenjangan inilah yang menyebabkan perlunya kajian sistematis mengenai peran biomolekul tersebut secara terpadu.

Tujuan Penelitian

Tujuan tinjauan ini adalah merangkum bukti tentang pengaruh latihan resistensi terhadap jalur mTOR, BDNF, dan FSTL1 pada sarkopenia terkait penuaan, sebagai dasar intervensi nonfarmakologis berbasis mekanisme.

Kesimpulan dari penelitian diharapkan dapat memberikan bukti ilmiah yang lebih kuat mengenai mekanisme perlindungan latihan resistensi terhadap sarkopenia, sekaligus menjadi dasar untuk mengembangkan strategi intervensi non-farmakologis yang efektif dan berbasis molekuler bagi masyarakat lanjut usia.

METODE

Tinjauan Literatur Sistematis (TLS) adalah pendekatan yang dipakai untuk menganalisis keterkaitan antara latihan beban dengan pengaturan mTOR, BDNF, dan FSTL1 dalam proses terjadinya sarkopenia selama penuaan. Artikel yang disertakan dibatasi pada publikasi berbahasa Inggris dengan desain penelitian eksperimental, observasional, atau review sistematis yang relevan dan diterbitkan dalam rentang waktu 2020-2025, untuk memastikan relevansi terhadap perkembangan terkini terkait mekanisme molekuler sarkopenia dan latihan. Penyaringan artikel dilakukan melalui tahap pengenalan, klasifikasi, dan penerimaan berdasarkan pedoman PRISMA. Data yang diekstraksi meliputi karakteristik studi, subjek penelitian, jenis intervensi latihan resistensi, serta temuan terkait perubahan mTOR, BDNF, dan FSTL1. Kriteria eksklusi dalam tinjauan ini meliputi:

(1) artikel yang tidak membahas sarkopenia atau penuaan otot; (2) studi yang tidak mengaitkan latihan fisik dengan jalur molekuler mTOR, BDNF, atau FSTL1; (3) publikasi non-ilmiah seperti editorial, surat pembaca, atau opini; (4) artikel dengan teks lengkap yang tidak dapat diakses; serta (5) publikasi dalam bahasa selain Bahasa Inggris.

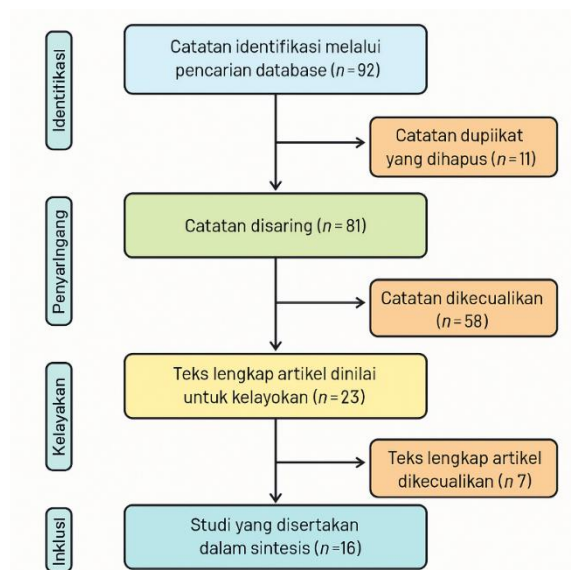
Analisis dilakukan secara deskriptif dan naratif untuk mensintesis bukti ilmiah yang tersedia. Strategi pencarian literatur dilakukan secara sistematis pada *PubMed*, *Scopus*, dan *ScienceDirect* menggunakan kombinasi kata kunci dan operator *Boolean* sebagai berikut: ("sarcopenia" OR "aging muscle") AND ("resistance training" OR "strength exercise") AND ("mTOR" OR "BDNF" OR "FSTL1"). Penyesuaian istilah dilakukan sesuai *Medical Subject Headings* (MeSH) bila tersedia untuk meningkatkan sensitivitas dan spesifisitas hasil pencarian.

HASIL

Pencarian Sistematis Literature Review

Pencarian literatur secara sistematis menghasilkan 92 artikel yang diperoleh dari basis data *PubMed*, *Scopus*, *ScienceDirect*, dan *Google Scholar* yang membahas mTOR, BDNF, latihan resistensi, serta intervensi spiritual seperti dzikir atau meditasi religius. Setelah dilakukan proses penyaringan awal dan penghapusan artikel duplikat, tersisa 81 artikel yang selanjutnya diseleksi berdasarkan judul dan abstrak. Dari tahap ini, 58 artikel dieliminasi karena tidak relevan dengan fokus penelitian, tidak membahas jalur molekuler utama, atau tidak mengaitkan latihan resistensi dengan regulasi mTOR dan BDNF. Selanjutnya, dilakukan penilaian *full-text* terhadap 23 artikel, yang menghasilkan 16 artikel memenuhi kriteria inklusi dan dianalisis secara naratif dalam review ini. Artikel-artikel yang terinklusi mencakup studi eksperimental, observasional, dan review sistematis yang membahas efek latihan resistensi, regulasi biomolekuler mTOR

dan BDNF, serta peran modulasi stres termasuk pendekatan spiritual dalam menjaga homeostasis neuromuskular pada proses penuaan.^{10,13,15,17}



Gambar 1. Prisma Diagram SLR

Karakteristik Studi yang Disertakan

Karakteristik umum studi menunjukkan keragaman desain, namun didominasi oleh intervensi terkontrol pada populasi lansia (komunitas maupun lansia dengan gangguan kognitif ringan). Misalnya, *Randomized Controlled Trial* /RCT tiga lengan oleh Hola et al. (2024) merekrut 77 lansia mandiri (usia rata-rata ± 70 tahun) dan membandingkan kelompok tari, seni bela diri, serta kontrol untuk melihat perubahan eksirkine (termasuk BDNF) dan luaran kebugaran/kognitif.²⁰

Selain itu ada studi latihan berbasis rumah dengan supervisi jarak jauh pada lansia MCI (pilot RCT 6 bulan) yang membandingkan *aerobic exercise vs resistance exercise* vs kontrol, dengan penilaian kognisi global dan performa fisik pada *baseline*, 3 bulan, dan 6 bulan. Studi lain berfokus pada perempuan

lansia sedentari/aktif komunitas, termasuk uji latihan air 16 minggu pada perempuan 68–80 tahun yang dibagi acak menjadi kontrol vs latihan air.²¹

Dari sisi karakteristik intervensi, durasi program umumnya 12–26 minggu dengan frekuensi 2–3 sesi per minggu, dan beberapa studi menekankan komponen koordinasi-kognitif (tari/bela diri) atau pencegahan jatuh. Pada RCT Hola et al., intervensi tari dan bela diri berlangsung 2×/minggu, 90 menit/sesi selama 12 minggu dengan struktur sesi yang jelas (pemanasan, inti latihan, relaksasi/*cool-down*), serta pengambilan darah pre–post untuk analisis BDNF serum menggunakan ELISA.^{20,22}

Pada studi latihan air, program dilakukan 3×/minggu selama 16 minggu (*warm-up* 10 menit, latihan 40 menit, *cool-down* 10 menit) dengan intensitas meningkat bertahap berdasarkan *Heart Rate Reserve*/HRR. Sementara itu, salah satu uji klinis pada perempuan lansia menempatkan BDNF sebagai mekanisme yang dievaluasi dalam konteks adaptasi latihan resistensi dan variasi protokol (termasuk periode intervensi yang panjang, total 26 minggu dengan 22 minggu latihan).²³

Secara pola hasil, sebagian besar studi melaporkan BDNF meningkat pada kelompok intervensi (terutama ketika program cukup lama/terstruktur) dan disertai perbaikan fungsi fisik/kognitif tertentu, meski besar efek bervariasi antar jenis latihan.^{24,25} Pada RCT Hola et al. (2024), BDNF meningkat signifikan pada kelompok tari dan bela diri, sementara kelompok kontrol justru menurun; perbedaan antar-kelompok untuk BDNF juga bermakna, dan beberapa domain kognitif (misalnya,

perhatian/fleksibilitas mental) membaik khususnya pada kelompok tari.²⁶

Pada studi latihan air 16 minggu, penulis menyimpulkan program dapat meningkatkan ekspresi BDNF dan IGF-1 sehingga berpotensi mendukung pemeliharaan fungsi kognitif pada perempuan lansia. Studi pencegahan jatuh (*program Square-Stepping Exercise/SSE* 12 minggu) juga menunjukkan BDNF meningkat signifikan pada kelompok latihan dan menurun pada kontrol, sejalan dengan perbaikan kekuatan terkait risiko jatuh.^{21,27}

Adapun pilot RCT jarak jauh pada lansia *Mild Cognitive Impairment/MCI* menonjolkan aspek kelayakan/kepatuhan (kepatuhan *Resistance Exercise / RE* lebih tinggi) dan tren perbaikan kognitif tertentu, namun beberapa luaran belum mencapai signifikansi kuat karena keterbatasan ukuran sampel.^{28,29}

Latihan fisik meningkatkan sekresi FSTL1 sebagai *myokine/adipo-myokine* yang melindungi otot dan sistem vaskular. Studi menunjukkan latihan aerobik intensitas sedang menaikkan FSTL1 sirkulasi segera setelah aktivitas, yang memperbaiki fungsi endotel melalui peningkatan NO, aktivasi AMPK, dan penekanan proliferasi sel otot polos vaskular, sehingga membantu menurunkan kekakuan arteri terutama pada inflamasi kronis dan penuaan.³⁰

Aktivitas fisik sekitar 45 menit meningkatkan kadar FSTL1 sirkulasi, menegaskan FSTL1 sebagai adipo-myokine yang responsif terhadap kontraksi otot dan perubahan metabolik. FSTL1 juga bersifat

antiinflamasi (menekan aktivasi *Toll-Like Receptor 4 /TLR4*) dan memperbaiki metabolisme energi melalui jalur PI3K–Akt–eNOS dan AMPK. Pada lansia, latihan resistensi/fungsional memperkuat adaptasi ini dengan meningkatkan biomarker anabolik otot serta rasio follistatin–myostatin, sehingga mendukung perlindungan terhadap sarkopenia dan gangguan metabolik terkait penuaan.^{29,30}

Kajian literatur menunjukkan bahwa *resistance exercise* merupakan stimulus mekanik paling efektif dalam mengaktivasi jalur Akt–mTORC1–70-kilodalton ribosomal protein *S6 kinase/70S6K* yang berperan sentral dalam sintesis protein dan hipertrofi otot rangka. Mekanisme ini diawali oleh *mechanotransduction* selama kontraksi otot, yang mengaktifkan PI3K dan Akt, diikuti fosforilasi mTORC1 dan p70S6K, sehingga meningkatkan translasi protein dan akumulasi massa otot.

Bukti eksperimental pada manusia dan hewan menunjukkan bahwa latihan resistensi akut maupun kronis secara konsisten meningkatkan fosforilasi *terfosforilasi pada residu serin ke-2448/mTORSer2448* dan *p70 ribosomal S6 kinase yang terfosforilasi pada residu treonin ke-389 / p70S6KThr389*, dengan respons yang lebih kuat dibandingkan latihan aerobik. Aktivasi ini berkontribusi langsung pada perbaikan fungsi mitokondria dan peningkatan kapasitas anabolik otot, yang sangat penting dalam mencegah penurunan massa dan kekuatan otot pada proses penuaan.^{33–35}

Tabel 1. Temuan Utama Dari Jurnal dan Relevansinya Terhadap Sarkopenia

Penulis (Tahun)	Desain & Subjek	Intervensi / Latihan	Biomolekuler Utama	Implikasi terhadap Penuaan / Sarkopenia
Kon et al. (2020)	Eksperimental hewan (tikus jantan)	Acute endurance exercise (treadmill 35 menit)	↑ FSTL1 & apelin serum; ↑ laktat & FFA	Latihan akut memicu sekresi sistemik FSTL1 sebagai adipomyokine metabolik
Pazokian et al. (2022)	RCT pria lansia	Functional training ± BFR (6 minggu)	↓ myostatin; ↑ follistatin; ↑ rasio F:M	Lingkungan anabolik otot → pencegahan sarkopenia
Mazo et al. (2021)	RCT cross-over pria muda	Acute aerobic vs resistance exercise	RE → ↑ mTOR, p70S6K, 4E-BP1	Resistance exercise stimulus anabolik lebih kuat
Horii et al. (2020)	Eksperimental hewan (DM tipe 2)	Acute resistance exercise	↑ Akt–mTOR–p70S6K; ↑ GLUT4	Perbaikan metabolisme & sintesis protein otot
Lai et al. (2023)	RCT lansia frail	Resistance training (dose–response)	—	Kekuatan & fungsi fisik ↑ sesuai intensitas
Yin et al. (2020)	Eksperimental hewan	Resistance vs endurance training	IGF-1/PI3K/Akt–mTOR ↑	Jalur mTOR mediator utama hipertrofi
Purnomo et al. (2025)	Quasi-eksperimental wanita obesitas	Intermittent fasting (20 hari)	Tren ↓ mTOR; ↑ AMPK	Potensi modulasi metabolik penuaan
Coelho-Júnior et al. (2020)	RCT wanita lansia sehat	Resistance & power RT (22 minggu)	BDNF serum tidak berubah	Adaptasi kognitif tanpa ↑ BDNF perifer
Cha et al. (2022)	RCT lansia Korea	Square-stepping exercise (12 minggu)	↑ BDNF	Keseimbangan & kontrol motorik ↑
Roh et al. (2020)	RCT wanita lansia obesitas	Resistance band exercise (12 minggu)	↑ BDNF & VEGF; ↓ inflamasi	Proteksi otot & neurotropik
Kang et al. (2020)	RCT wanita lansia	Aquatic exercise (16 minggu)	↑ BDNF & IGF-1	Latihan low-impact efektif untuk aging sehat
Nilsson et al. (2020)	RCT lansia sehat	Aerobic exercise ± cognitive training	Lonjakan BDNF pasca-exercise	Timing latihan penting untuk neuroplastisitas
Chung et al. (2021)	Protokol RCT lansia	Resistance training (16 minggu)	—	Proyeksi peningkatan resiliensi fisik
Jamrasi et al. (2025)	RCT lansia komunitas	Walking vs RT + walking	↑ Metrn1; ↓ inflamasi	Exerkine protektif terhadap sarkopenia
CIA – Dance & Martial Arts (2023)	RCT lansia	Dance & martial arts (12 minggu)	↓ stres; BDNF tidak langsung	Integritas neuromuskular ↑
IJERPH (2022–2023)	Intervensi komunitas lansia	Motor-cognitive / dance-based	↑ BDNF & IGF-1	Pencegahan penurunan fungsi usia lanjut

Selain jalur mTOR, latihan resistensi juga berperan penting dalam modulasi BDNF, terutama melalui peningkatan metabolisme energi dan sinyal neurotropik. Bukti molekuler menunjukkan bahwa aktivitas fisik meningkatkan ekspresi BDNF melalui tiga jalur utama, yaitu aktivasi *Phospholipase C-gamma* /PLC-γ–MAPK/ Ekstraseluler Sinyal yang diregulasi oleh kinase /ERK– *cAMP Responsi Elemen yang bergabung dengan* /CREB, aktivasi PI3K/Akt–mTOR, serta regulasi epigenetik melalui metabolit latihan seperti β -

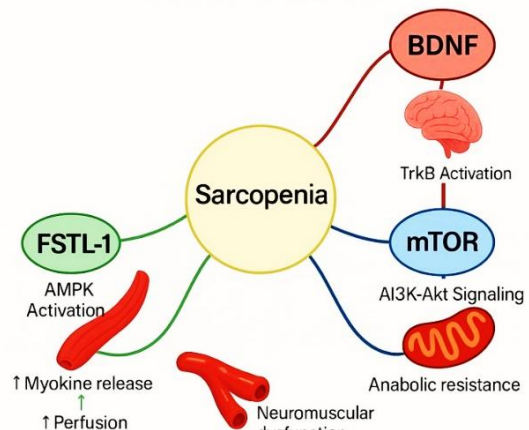
hydroxybutyrate yang menekan *Histone Deacetylase 2* dan *Histone Deacetylase 3/HDAC2/3* dan meningkatkan transkripsi gen BDNF. Integrasi antara BDNF, PGC-1 α , dan mTOR menghasilkan perbaikan fungsi seluler yang mencakup peningkatan neurogenesis, plastisitas sinaps, aksonal sprouting, dan mielinisasi, yang secara kolektif mendukung konektivitas neuromuskular dan fungsi motorik pada populasi lansia.^{29,30}

Lebih lanjut, efektivitas respons mTOR dan BDNF sangat dipengaruhi oleh intensitas

dan dosis latihan resistensi. Studi intervensi pada lansia rapuh menunjukkan bahwa latihan resistensi intensitas sedang hingga tinggi, dengan volume terkontrol, memberikan peningkatan kekuatan otot dan fungsi fisik secara dosis-responsif, tanpa memicu stres metabolik berlebih. Sebaliknya, latihan dengan intensitas sangat tinggi dan durasi panjang berpotensi meningkatkan kortisol dan stres oksidatif yang dapat menekan aktivasi mTOR dan menurunkan kadar BDNF. Oleh karena itu, *resistance exercise* yang terstruktur dan progresif terbukti mampu mengoptimalkan aktivasi jalur anabolik otot sekaligus menjaga homeostasis neuromuskular, menjadikannya terapi nonfarmakologis utama dalam pencegahan sarkopenia dan penurunan fungsi motorik terkait penuaan.²³

Beberapa penelitian sebelumnya melaporkan bahwa individu yang melakukan latihan resistensi secara teratur menunjukkan aktivasi jalur anabolik otot yang jauh lebih baik dibandingkan kelompok sedentari. Latihan resistensi terbukti meningkatkan aktivasi mTORC1, fosforilasi p70S6K, serta memperbaiki fungsi mitokondria pada jaringan otot rangka. Mekanotransduksi yang terjadi saat kontraksi otot merangsang jalur Akt-mTOR, sementara peningkatan asupan *Branched-Chain Amino Acids/BCAA*, terutama leusin, memperkuat respons sintesis protein. Namun demikian, latihan dengan intensitas yang terlalu tinggi dapat meningkatkan kadar kortisol dan stres oksidatif sehingga menghambat aktivasi mTOR. Dengan demikian, besarnya respons anabolik sangat bergantung pada intensitas,

durasi, serta frekuensi latihan resistensi yang dilakukan.^{28,29}



Gambar 2. Mekanisme Pensinyalan Pada Sarcopenia terkait Dikir, Bdnf, Mtor dan FSTL-1

Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa aktivitas fisik, khususnya latihan resistensi dan latihan dengan komponen regulasi pernapasan, berperan penting dalam meningkatkan kadar BDNF baik pada sistem saraf pusat maupun perifer. Latihan dengan intensitas sedang hingga tinggi yang melibatkan massa otot besar terbukti meningkatkan pelepasan BDNF sirkulasi, yang berkaitan dengan peningkatan metabolik seperti produksi laktat dan aktivasi jalur imunometabolik, serta berkontribusi pada peningkatan neuroplastisitas dan koordinasi neuromuskular. Selain itu, pendekatan latihan yang disertai teknik relaksasi berbasis pernapasan termasuk meditasi dan praktik spiritual—dilaporkan meningkatkan aktivitas parasimpatis dan menurunkan aktivasi *hypothalamic-pituitary-adrenal* (HPA) axis, sehingga menciptakan lingkungan neuroendokrin yang mendukung peningkatan BDNF. Aktivasi BDNF selanjutnya berinteraksi dengan jalur PI3K/Akt, yang berperan dalam kelangsungan hidup neuron dan secara tidak

langsung memperkuat aktivasi mTOR yang diperlukan untuk pemeliharaan kesehatan serabut otot dan *motor unit*. Secara keseluruhan, temuan-temuan ini menunjukkan bahwa kombinasi latihan resistensi dan relaksasi berbasis pernapasan atau spiritual berpotensi memberikan efek protektif terhadap penuaan neuromuskular melalui peningkatan BDNF sebagai faktor neuroprotektif dan dukungan terhadap jalur anabolik mTOR dalam menjaga homeostasis neuromuscular.¹⁷⁻¹⁹

DISKUSI

Systematic review ini menunjukkan latihan fisik terstruktur terutama latihan resistensi dan latihan koordinatif/mind body memodulasi biomolekul kunci penuaan otot dan neuromuskular, termasuk mTOR dan BDNF. Uji acak terkontrol melaporkan latihan resistensi mengaktifasi jalur PI3K–Akt–mTORC1 sehingga mendukung sintesis protein/hipertrofi otot dan membantu mempertahankan kapasitas fungsional pada lansia. Selain itu, latihan resistensi menekan inflamasi kronis (penurunan *Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*/NF-κB dan sitokin proinflamasi) sehingga menciptakan lingkungan anabolik yang lebih kondusif bagi regenerasi otot.²⁵

Selain efek perifer pada otot, *review* ini menunjukkan bahwa BDNF merupakan penghubung utama antara latihan fisik dan kesehatan neuromuskular serta kognitif pada lansia. Studi intervensi menunjukkan bahwa latihan dengan komponen koordinatif dan kognitif, seperti *square-stepping exercise*, *Baduanjin*, serta *aquatic exercise*, secara

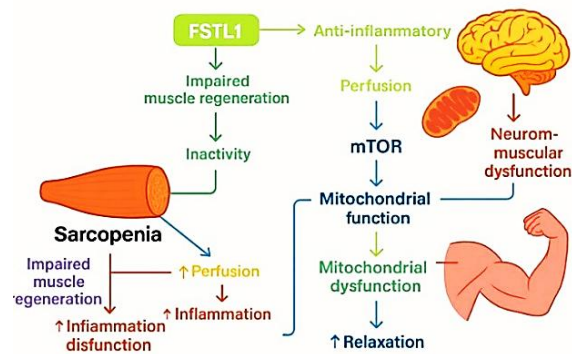
konsisten meningkatkan proporsi BDNF perifer yang berkenan secara positif dengan pemulihan fungsi kognisi dan keseimbangan^{21,23,24}. Peningkatan BDNF diperkirakan dimediasi aktivasi jalur TrkB–CREB, peningkatan perfusi serebral, serta dukungan metabolik melalui IGF-1 dan VEGF. Nilsson et al. Pada tahun 2020 menunjukkan respons BDNF pasca-latihan bersifat bergantung waktu; peningkatan BDNF yang terjadi sebelum stimulasi kognitif dapat mengoptimalkan efek belajar, sehingga urutan intervensi penting pada lansia.

Temuan terbaru menyoroti eksokin *Meteorin-like* (*Metrl*) sebagai mediator adaptasi latihan pada penuaan. Jamrasi et al. Pada tahun 2025 melaporkan kombinasi latihan resistensi dan berjalan selama 12 minggu meningkatkan *Metrl* dan berasosiasi dengan penurunan inflamasi (IL-6, TNF-α) serta perbaikan kekuatan genggam dan mobilitas. Ini menunjukkan latihan tidak hanya memengaruhi mTOR dan BDNF, tetapi juga memperkuat komunikasi otot–imun–otak; karena itu, latihan resistensi intensitas sedang yang dipadukan komponen koordinatif/kognitif berpotensi menjadi strategi nonfarmakologis untuk memperlambat sarkopenia dan mendukung *healthy aging*.^{22,26,28}

Selain itu, BDNF memegang peran penting dalam menjaga kesehatan neuromuskular, sinaps motorik, dan metabolisme mitokondria. Aktivitas fisik intensitas sedang meningkatkan BDNF melalui aktivasi jalur PLCγ, MAPK, CREB, PI3K, Akt, mTOR,^{3,8,12,14} serta mekanisme epigenetik melalui β-*hydroxybutyrate*. Peningkatan BDNF berkontribusi pada neuroplastisitas, regenerasi

saraf, perbaikan *neuromuscular junction*, serta peningkatan koordinasi motorik, faktor-faktor yang sangat dibutuhkan untuk mempertahankan fungsi otot saat menua. Temuan menarik lainnya adalah bahwa intervensi relaksasi berbasis dzikir dan pernapasan ritmis juga dapat meningkatkan BDNF melalui penurunan kortisol dan stabilisasi HPA-axis, sehingga memberikan efek sinergis antara stimulasi fisik dan spiritual terhadap kesehatan neuromuskular.

Di sisi lain, FSTL1 menunjukkan pola respons yang berbeda dibandingkan biomolekul anabolik lainnya, yaitu meningkat secara signifikan setelah stimulus aktivitas fisik, terutama latihan intensitas sedang. Studi eksperimental oleh Kon et al. (2020)³² menunjukkan bahwa satu sesi endurance exercise selama 35 menit mampu meningkatkan kadar FSTL1 sirkulasi secara signifikan, meskipun tanpa peningkatan ekspresi jaringan otot, adiposa, jantung, maupun hati. Temuan ini menguatkan konsep FSTL1 sebagai adipomyokine sistemik yang disekresikan sebagai respons terhadap kontraksi otot dan perubahan metabolik. Secara fungsional, FSTL1 diketahui mengaktifasi jalur PI3K/Akt/eNOS untuk meningkatkan produksi NO, memperbaiki perfusi jaringan, serta menekan stres oksidatif melalui peningkatan aktivitas enzim antioksidan. Selain itu, FSTL1 juga berperan dalam menekan inflamasi kronis dengan menginaktivasi TLR4 dan menghambat proliferasi sel otot polos vaskular melalui jalur AMPK, sehingga berkontribusi pada perlindungan vaskular dan jaringan otot pada proses penuaan³⁰



Gambar 3. Mekanisme Patogenesis Sarkopenia Pada Proses Penuaan Terkait Peran Dikir, FSTL-1, Mtor, dan BDNF

Selanjutnya, mTOR diidentifikasi sebagai biomolekul sentral dalam pengaturan anabolisme otot dan menjadi target utama dalam pencegahan sarkopenia. Pada lansia, terjadi fenomena resistensi anabolik, yaitu menurunnya sensitivitas jalur mTORC1 terhadap stimulus nutrisi dan hormon, yang berujung pada penurunan sintesis protein otot. Bukti kuat menunjukkan bahwa *resistance exercise* merupakan intervensi paling efektif untuk mengatasi disfungsi ini, karena mampu mengaktifasi PI3K–Akt–mTORC1, meningkatkan fosforilasi p70S6K, serta memperbaiki kapasitas mitokondria melalui peningkatan PGC-1 α . Adaptasi molekuler ini diperkuat oleh temuan Pazokian et al. (2022),²⁷ yang menunjukkan bahwa latihan fungsional, terutama bila dikombinasikan dengan *blood flow restriction*, menciptakan lingkungan anabolik melalui peningkatan follistatin dan penurunan myostatin, yang secara tidak langsung memperkuat aktivasi jalur mTOR dan meningkatkan kekuatan otot pada lansia. Secara keseluruhan, mekanisme ini menjelaskan dasar biologis mengapa latihan resistensi

direkomendasikan sebagai intervensi nonfarmakologis utama dalam mempertahankan kondisi otot dan kekuatannya pada populasi lansia.²⁶

Review ini menegaskan sarkopenia sebagai kondisi multisistem yang melibatkan otot, saraf, metabolik, dan regulasi stres sehingga membutuhkan pendekatan holistik. Latihan resistensi memperbaiki anabolisme otot melalui aktivasi PI3K–Akt–mTORC1 dan peningkatan fungsi mitokondria (PGC-1 α), serta memodulasi myokine protektif seperti FSTL1 yang mendukung perfusi dan menekan inflamasi. Sementara itu, latihan koordinatif/*mind–body* dan relaksasi (termasuk dzikir) dapat meningkatkan BDNF dan menurunkan aktivasi HPA-axis, sehingga bersama latihan resistensi membentuk strategi nonfarmakologis terpadu untuk memperlambat progresi sarkopenia dan mendukung *healthy aging*.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil *systematic review* ini, dapat disimpulkan bahwa latihan fisik terstruktur terutama latihan resistensi dan latihan berbasis koordinasi, *mind*, *body* memiliki peran fundamental dalam pencegahan dan perlambatan sarkopenia pada lansia. Latihan resistensi terbukti secara konsisten mengaktifkan jalur anabolik otot utama melalui PI3K–Akt–mTORC1, meningkatkan sintesis protein, memperbaiki fungsi mitokondria, serta menekan inflamasi kronis. Selain itu, respons adaptif terhadap latihan juga dimediasi oleh *myokine* protektif seperti FSTL1 dan eksokin baru seperti Metrnl, yang berperan dalam meningkatkan perfusi jaringan, menurunkan stres oksidatif dan

inflamasi, serta memperkuat komunikasi sistemik antara otot, sistem imun, dan metabolik. Temuan ini menegaskan bahwa sarkopenia tidak semata-mata disebabkan oleh penurunan massa otot, melainkan merupakan gangguan kompleks yang melibatkan disfungsi molekuler dan sistemik.

Lebih lanjut, *review* ini menunjukkan bahwa kesehatan neuromuskular dan fungsi motorik lansia sangat dipengaruhi oleh regulasi neurotropik, khususnya melalui BDNF, yang ditingkatkan oleh aktivitas fisik intensitas sedang serta intervensi relaksasi dan spiritual seperti dzikir dan pernapasan ritmis. Peningkatan BDNF berkontribusi pada neuroplastisitas, stabilitas *neuromuscular junction*, dan koordinasi motorik, serta bekerja sinergis dengan jalur anabolik otot. Oleh karena itu, integrasi latihan resistensi dengan pendekatan relaksasi–spiritual dapat dipandang sebagai strategi nonfarmakologis yang komprehensif dan berkelanjutan untuk mendukung *healthy aging*, mempertahankan kemandirian fungsional, dan mengembangkan derajat kesehatan lanjut usia. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengetahui hubungan kausal antara latihan resistensi dan perubahan biomolekuler mTOR, BDNF, serta FSTL-1 melalui desain longitudinal dan uji klinis terkontrol dengan ukuran sampel yang lebih besar. Diperlukan studi lebih lanjut yang membahas dosis, intensitas ringan, sedang dan berat serta durasi latihan resistensi yang lebih optimal untuk memaksimalkan respon molekuler pada semua tingkatan usia lansia. Integrasikan latihan resistensi dengan intervensi nutrisi dalam termasuk aspek makronutrient dan

micronutrient yang penting untuk mendalami efek sinergis terhadap pencegahan sarcopenia secara komprehensif.

UCAPAN TERIMA KASIH

Berbagai Ungkapan rasa syukur dan penghargaan dari penulis kepada semua yang telah memberikan dukungan, bimbingan, dan bantuan selama penyusunan jurnal artikel ilmiah berikut. Rasa terima kasih dicurahkan kepada lembaga begitupula dengan rekan-rekan peneliti yang telah menyediakan fasilitas dan akses ke literatur yang memungkinkan kajian ini selesai dengan baik.

DAFTAR REFERENSI

1. Wu J, Ding P, Wu H, et al. Sarcopenia: Molecular regulatory network for loss of muscle mass and function. *Front Nutr.Frontiers Media S.A.* 2023;10. doi:10.3389/fnut.2023.1037200
2. Wiedmer P, Jung T, Castro JP, et al. Sarcopenia – Molecular mechanisms and open questions. *Ageing Res Rev.Elsevier Ireland Ltd.* 2021;65. doi:10.1016/j.arr.2020.101200
3. Wang N, Zheng A, Yan Y, et al. Aging induces sarcopenia by disrupting the crosstalk between the skeletal muscle microenvironment and myofibers. *J Adv Res.Elsevier B.V.* Preprint posted online 2025. doi:10.1016/j.jare.2025.07.004
4. Kamarulzaman NT, Makpol S. The link between Mitochondria and Sarcopenia. *J Physiol Biochem.Springer Science and Business Media B.V.* 2025;81(1):1-20. doi:10.1007/s13105-024-01062-7
5. Dao T, Green AE, Kim YA, et al. Sarcopenia and muscle aging: A brief overview. *Endocrinology and Metabolism.Korean Endocrine Society.* 2020;35(4):716-732. doi:10.3803/ENM.2020.405
6. Balanyà-Segura M, Polishchuk A, Just-Borràs L, et al. Molecular Adaptations of BDNF/NT-4 Neurotrophic and Muscarinic Pathways in Ageing Neuromuscular Synapses. *Int J Mol Sci.* 2024;25(15). doi:10.3390/ijms25158018
7. Wang J, Schupp W, Sakata K. Peripheral tissue BDNF expression is affected by promoter IV defect and enriched environments in mice: negative hippocampus-intestine and positive thymus-serum-muscle correlations. *Molecular Medicine.* 2025;31(1). doi:10.1186/s10020-025-01196-4
8. Pratt J, Motanova E, Narici M V., Boreham C, De Vito G. Plasma brain-derived neurotrophic factor concentrations are elevated in community-dwelling adults with sarcopenia. *Age Ageing.* 2025;54(2). doi:10.1093/ageing/afaf024
9. Iu ECY, Chan CB. Is Brain-Derived Neurotrophic Factor a Metabolic Hormone in Peripheral Tissues? *Biology (Basel).MDPI.* 2022;11(7). doi:10.3390/biology11071063
10. Azman KF, Zakaria R. Recent Advances on the Role of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in Neurodegenerative Diseases. *Int J Mol Sci.MDPI.* 2022;23(12). doi:10.3390/ijms23126827
11. Fang D, Shi X, Jia X, et al. Ups and downs: The PPAR γ /p-PPAR γ seesaw of follistatin-like 1 and integrin receptor signaling in adipogenesis. *Mol Metab.* 2022;55. doi:10.1016/j.molmet.2021.101400
12. Jiang H, Zhang L, Liu X, et al. Angiocrine FSTL1 (Follistatin-Like Protein 1) Insufficiency Leads to Atrial and Venous Wall Fibrosis via SMAD3 Activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40(4):958-972. doi:10.1161/ATVBAHA.119.313901
13. Karisa P, Sylviana N, Fitria N, Setiawan S. FSTL-1 as a Novel Cardiokine of Cardiac Angiogenesis: A Systematic Review. *Vasc Health Risk Manag.Dove Medical Press Ltd.* 2025;21:437-449. doi:10.2147/VHRM.S509482
14. Sirago G, Picca A, Calvani R, Coelho-Júnior HJ, Marzetti E. Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) Signaling at the Crossroad of Muscle Fiber Fate in

- Sarcopenia. *Int J Mol Sci.MDPI*. 2022;23(22). doi:10.3390/ijms232213823
15. Ham DJ, Börsch A, Lin S, et al. The neuromuscular junction is a focal point of mTORC1 signaling in sarcopenia. *Nat Commun*. 2020;11(1). doi:10.1038/s41467-020-18140-1
 16. Chang J, Liang Y, Sun P, Fang X, Sun Q. Molecular and Cellular Mechanisms Linking Chronic Kidney Disease and Sarcopenia in Aging: An Integrated Perspective. *Clin Interv Aging.Dove Medical Press Ltd*. 2025;20:449-458. doi:10.2147/CIA.S516704
 17. Levitt DE, Luk HY, Vingren JL. Alcohol, Resistance Exercise, and mTOR Pathway Signaling: An Evidence-Based Narrative Review. *Biomolecules.MDPI*. 2023;13(1). doi:10.3390/biom13010002
 18. Lira FS, Conrado M, Freitas DE, et al. *Comparison Between Full-Body Vs. Split-Body Resistance Exercise On The Brain-Derived Neurotrophic Factor And Immunometabolic Response.*; 2018. www.nsca.com
 19. Xi Y, Hao M, Liang Q, Li Y, Gong DW, Tian Z. Dynamic resistance exercise increases skeletal muscle-derived FSTL1 inducing cardiac angiogenesis via DIP2A–Smad2/3 in rats following myocardial infarction. *J Sport Health Sci*. 2021;10(5):594-603. doi:10.1016/j.jshs.2020.11.010
 20. Hola V, Polanska H, Jandova T, et al. The Effect of Two Somatic-Based Practices Dance and Martial Arts on Irisin, BDNF Levels and Cognitive and Physical Fitness in Older Adults: A Randomized Control Trial. *Clin Interv Aging*. 2024;19:1829-1842. doi:10.2147/CIA.S482479
 21. Kang D wang, Bressel E, Kim D yeon. Effects of aquatic exercise on insulin-like growth factor-1, brain-derived neurotrophic factor, vascular endothelial growth factor, and cognitive function in elderly women. *Exp Gerontol*. 2020;132. doi:10.1016/j.exger.2020.110842
 22. Nilsson J, Ekblom Ö, Ekblom M, et al. Acute increases in brain-derived neurotrophic factor in plasma following physical exercise relates to subsequent learning in older adults. *Sci Rep*. 2020;10(1). doi:10.1038/s41598-020-60124-0
 23. Zhou Z, Wang J, Kong F, Zhang Q. Effect of Baduanjin exercise in a blended online-offline model on cognitive function and peripheral blood BDNF levels in older adults. *Front Physiol*. 2025;16. doi:10.3389/fphys.2025.1573674
 24. Cha HJ, Kim KB, Baek SY. Square-Stepping Exercise Program Effects on Fall-Related Fitness and BDNF Levels in Older Adults in Korea: A Randomized Controlled Trial. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(12). doi:10.3390/ijerph19127033
 25. Roh HT, Cho SY, So WY. A cross-sectional study evaluating the effects of resistance exercise on inflammation and neurotrophic factors in elderly women with obesity. *J Clin Med*. 2020;9(3). doi:10.3390/jcm9030842
 26. Jamrasi P, Bae JH, Song W. Effects of 12-week exercise on Meteorin-like levels, inflammation, and functional capacity in older adults: Korean national aging project randomized controlled study. *Eur Geriatr Med*. Published online 2025. doi:10.1007/s41999-025-01272-2
 27. Chung PK, Zhang CQ, Zhao Y, Wong MYC, Hu C. Effectiveness of resistance training on resilience in Hong Kong Chinese older adults: study protocol for a randomized controlled trial. *BMC Geriatr*. 2021;21(1). doi:10.1186/s12877-021-02197-8
 28. Coelho-Júnior HJ, Gonçalves I de O, Sampaio RAC, et al. Effects of combined resistance and power training on cognitive function in older women: A randomized controlled trial. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(10). doi:10.3390/ijerph17103435
 29. Huang X, Zhang S, Zhao X, et al. Feasibility and effects of remotely supervised aerobic training and resistance training in older adults with mild cognitive impairment: A pilot three-arm randomised controlled trial. *Gen Psychiatr*. 2025;38(2). doi:10.1136/gpsych-2024-101858

30. Taheri F, Fathi M, Hejazi K. The Effect of 10 Weeks Core Muscle Training on Levels of Follistatin, Myostatin, and Pain in Elderly Women. *Quarterly of the Horizon of Medical Sciences*. 2021;27(2):164-181. doi:10.32598/hms.27.2.1970.12
31. Pazokian F, Amani-Shalamzari S, Rajabi H. Effects of functional training with blood occlusion on the irisin, follistatin, and myostatin myokines in elderly men. *European Review of Aging and Physical Activity*. 2022;19(1). doi:10.1186/s11556-022-00303-2