

Peningkatan Kadar Serum Trk-B Akibat Latihan Fisik di Bawah UV-B dan Diet Minyak Ikan pada Tikus Wistar

(Increased Serum Trk-B Levels Due to Physical Exercise Under UV-B and Fish Oil Diet in Wistar Rats)

Zahreni Hamzah^{1*}, Tantlin Ermawati¹, Musa Janka Dausat²

¹Departemen Biomedik dan Patologi Mulut dan Maksilofasial, Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember, Indonesia

²Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Jember, Indonesia

Abstrak

Penuaan adalah proses biologis kompleks yang melibatkan perubahan sistemik pada struktur dan fungsi tubuh, termasuk serum Trk-B untuk peningkatan fungsi kognitif. Penurunan fungsi kognitif pada proses penuaan sering diakibatkan oleh berkurangnya pembentukan Vit.D akibat paparan UV-B. Kombinasi aktivitas fisik di bawah paparan UV-B (ORUV) dan diet minyak ikan diharapkan dapat meningkatkan fungsi kognitif. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi pengaruh latihan fisik di bawah paparan sinar UV-B dan konsumsi diet minyak ikan lemur terhadap peningkatan kadar Trk-B dalam fungsi kognitif. Penelitian ini dilakukan secara eksperimental di lab.hewan menggunakan tikus Wistar jantan dengan berat antara 250-350 gram dan berusia 3-4 bulan. Pengamatan dilakukan pada hari ke-0, ke-14, dan ke-28. Tikus dibagi menjadi tiga kelompok (n=4): kelompok kontrol (K0, K14, K28), kelompok latihan fisik dengan paparan sinar UV-B (ORUV), dan kelompok yang diberikan suplementasi diet minyak ikan (OM) 1,5ml/hari. Hasil yang diperoleh diuji beda menggunakan uji ANOVA menggunakan SPSS ver 26. Uji statistik menunjukkan perbedaan signifikan ($p < 0,05$) antar kelompok. Namun, perbedaan signifikan ditemukan antara K0 dan ORUV14, K14 dan K28, OM14 dan OM28, serta antara OM14 dan ORUV28. Kombinasi latihan fisik dengan paparan UV-B dan diet minyak ikan secara signifikan meningkatkan kadar TrkB. Kombinasi Olahraga dengan paparan UV-B dan diet minyak ikan (OM) terbukti dapat saling melengkapi dalam meningkatkan kadar serum Trk-B, sehingga kombinasi keduanya dapat mengaktifkan jalur BDNF/Trk-B untuk mendukung neuroplastisitas, yang berpotensi mencegah penurunan fungsi kognitif dan oromaksilofasial, sehingga dapat dipertimbangkan sebagai strategi untuk menjaga kesehatan otak dan fungsi oromaksilofasial pada lansia.

Kata Kunci: Diet Minyak Ikan, Latihan Fisik, Paparan UV-B, Trk-B

Abstract

Ageing is a complex biological process involving systemic changes in body structure and function, including serum Trk-B for improved cognitive function. Declining cognitive function during ageing is often caused by reduced vitamin D production due to UV-B exposure. A combination of physical activity under UV-B exposure (ORUV) and a fish oil diet is expected to improve cognitive function. This study aims to evaluate the effect of physical exercise under UV-B exposure and consumption of lemur fish oil diet on increasing Trk-B levels in cognitive function. This study was conducted experimentally in an animal laboratory using male Wistar rats weighing between 250-350 grams and aged 3-4 months. Observations were made on days 0, 14, and 28. The rats were divided into three groups (n=4): the control group (K0, K14, K28), the physical exercise group with UV-B exposure (ORUV), and the group given fish oil supplementation (OM) 1.5 ml/day. The results were tested for differences using ANOVA with SPSS ver 26. Statistical tests showed significant differences ($p < 0.05$) between groups. However, significant differences were found between K0 and ORUV14, K14 and K28, OM14 and OM28, and between OM14 and ORUV28. The combination of physical exercise with UV-B exposure and fish oil diet significantly increased TrkB levels. The combination of exercise with UV-B exposure and fish oil diet (OM) has been proven to complement each other in increasing serum Trk-B levels, so that the combination of the two can activate the BDNF/Trk-B pathway to support neuroplasticity, which has the potential to prevent cognitive and oromaxillofacial function decline, so that it can be considered as a strategy to maintain brain health and oromaxillofacial function in the elderly.

Keywords: Fish oil, Physical exercise, Trk-B, UV-B exposure

Korespondensi (Correspondence): Zahreni Hamzah, ¹Departemen Biomedik dan Patologi Mulut dan Maksilofasial. Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember, Jl. Kalimantan 37, Jember, Indonesia. E-mail: zahreni.fkg@unej.ac.id.

Penuaan merupakan proses biologis alami yang ditandai dengan penurunan bertahap fungsi tubuh, termasuk sistem oromaksilofasial yang berperan penting dalam aktivitas dasar seperti mengunyah, menelan, dan berbicara. Kemunduran pada gigi, gusi, otot wajah, sendi temporomandibular, serta kelenjar saliva menyebabkan berkurangnya efisiensi fungsi oral, yang sering diperburuk oleh kondisi patologis seperti kehilangan gigi dan penyakit periodontal^{1,2}. Penurunan fungsi oromaksilofasial ini tidak hanya berdampak pada kualitas hidup, tetapi juga berkorelasi dengan penurunan fungsi kognitif, mengingat aktivitas oral-motor melibatkan koordinasi kompleks antara saraf kranialis, neuromuskular, dan mekanisme plastisitas otak. Oleh karena itu, menjaga fungsi oromaksilofasial pada lansia memiliki implikasi penting terhadap kesehatan kognitif secara keseluruhan^{3,4}.

Salah satu molekul kunci yang

menghubungkan fungsi oromaksilofasial dengan fungsi kognitif adalah *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF). Protein ini berperan dalam mendukung kelangsungan hidup neuron, diferensiasi, serta plastisitas sinaptik, yang esensial untuk proses belajar dan memori. BDNF diproduksi di sistem saraf pusat, terutama hipokampus dan korteks frontal, serta di sistem saraf perifer melalui ganglia sensorik, simpatis, sel glial, dan jaringan non-neuronal seperti otot rangka, sel endotel, sel imun, trombosit, dan kelenjar saliva^{5,6,7}. Produksi BDNF perifer berperan sebagai penghubung dengan sistem saraf pusat, di mana aktivitas fisik atau stimulasi oral-motor, seperti mengunyah, terbukti dapat meningkatkan kadarnya dan menstimulasi neuroplastisitas. Penurunan kadar BDNF akibat penuaan atau faktor lingkungan berkontribusi pada melemahnya fungsi kognitif dan oromaksilofasial, sementara peningkatannya dapat menunda proses degeneratif dan

mempertahankan kualitas hidup pada lansia ^{8,9}.

Salah satu neurotrophin reseptor adalah *Tropomyosin receptor kinase-B* (Trk-B) yang merupakan reseptor utama dari BDNF. Peningkatan kadar Trk-B berperan penting dalam menjaga fungsi kognitif. Ikatan BDNF/Trk-B dapat merangsang berbagai jalur molekuler dalam neuron yang memperkuat koneksi antar sel dan memperbaiki plastisitas sinaptik. Ikatan BDNF/Trk-B dapat mendukung pembentukan *short term memory* dan perkembangan neuron, terutama dendrit. Aktivasi jalur ikatan BDNF/Trk-B berperan untuk kelangsungan hidup neuron, plastisitas sinaptik, dan peningkatan fungsi kognitif ^{10,11,12}.

Aktivitas fisik, dapat meningkatkan ekspresi BDNF dan Trk-B, yang berperan penting dalam neuroproteksi dan neurogenesis. Ikatan BDNF/Trk-B mendukung kelangsungan hidup dan diferensiasi neuron, meningkatkan plastisitas sinaptik, serta membantu pembelajaran dan memori. Olahraga dapat merangsang peningkatan aliran darah dan oksigenasi ke otak, aktivasi molekul pensinyalan, dan ekspresi gen yang terkait dengan produksi BDNF, dan mendukung neurogenesis terutama di hipokampus. Efek ini tidak hanya melindungi neuron dari kerusakan akibat stres oksidatif dan peradangan, tetapi juga memperlambat penurunan fungsi otak yang terkait dengan penuaan dan penyakit neurodegeneratif. olahraga akan mengakibatkan hipoglikemia dan peningkatan ROS dalam kadar fisiologis. Hal ini dapat mengaktifkan faktor transkripsi *cAMP response element-binding protein* yang akan menginduksi ekspresi BDNF ^{13,14,15,16}.

Aktivitas fisik mengakibatkan kontraksi otot rangka dan memicu pelepasan myokines (seperti irisin dan cathepsin B) yang dapat melintasi sawar darah otak (BBB) dan merangsang ekspresi BDNF di hipokampus, korteks otak, dan korteks frontal, selanjutnya akan meningkatkan ikatan BDNF/Trk-B. Ikatan BDNF/Trk-B mengaktifkan beberapa jalur penting, seperti ikatan PI3K/Akt pathway yang dapat mendukung kelangsungan hidup neuron (anti-apoptotik), mengaktifkan jalur MAPK/ERK, yang berperan meningkatkan plastisitas sinaptik dan diferensiasi neuron, dan peningkatan jalur PLC γ untuk peningkatan pelepasan neurotransmitter, dan penguatan memori jangka pendek ^{17,18,19,20}.

Paparan sinar matahari, terutama sinar UV-B, diketahui dapat merangsang produksi, dan ekspresi BDNF, yang berperan penting dalam neurogenesis, plastisitas sinaptik, dan fungsi kognitif, yang pada gilirannya mendukung proses pembelajaran, memori, dan dapat melindungi neuron dari stres oksidatif serta peradangan. Paparan sinar UV-B dapat memengaruhi fungsi otak seperti pembelajaran dan memori, perilaku adiktif, dan hipokampus neurogenesis, melalui aktivasi persinyalan BDNF, khususnya dapat mempengaruhi suasana hati, kecanduan, kognisi, dan memori ^{10,11}. Paparan sinar UV-B penting dalam meningkatkan produksi Vitamin D, yang berperan penting dalam mendukung kesehatan otak dan fungsi kognitif. Vitamin D berperan dalam peningkatan ekspresi BDNF, menghambat neurodegenerasi, inflamasi, dan stres oksidatif,

melindungi neuron, berhubungan peningkatan kualitas tidur dan fungsi kognitif yang lebih baik. Paparan sinar UV-B bersama aktivitas fisik, dapat menjadi faktor protektif untuk menjaga kesehatan otak dan meningkatkan fungsi kognitif ¹².

Paparan sinar UV-B yang meningkatkan produksi Vitamin D, bersama dengan diet kaya omega-3 (minyak ikan), dapat melindungi otak dan meningkatkan fungsi kognitif. Vitamin D mendukung ekspresi BDNF yang berperan dalam neurogenesis dan plastisitas sinaptik, sementara omega-3 (EPA dan DHA) memperkuat efek ini dengan meningkatkan neuroplastisitas, sinaptogenesis, dan mengurangi peradangan ¹³. Omega-3 juga memodulasi jalur transduksi sinyal pada sel saraf dan mencegah penurunan kognitif. Suplementasi minyak ikan meningkatkan ketersediaan hayati dan memberikan manfaat neuroprotektif, memperkuat ikatan BDNF/Trk-B dalam melindungi otak dari stres oksidatif dan neurodegenerasi. Kombinasi ini diharapkan memberikan perlindungan maksimal terhadap fungsi otak dan kognisi. Mengingat saat ini, lansia mengutamakan olahraga saja, sedangkan minyak ikan tampaknya juga mempunyai potensi yang besar untuk menjaga fungsi kognitif ¹⁴.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengkaji efek kombinasi aktivitas fisik di bawah paparan sinar UV-B dengan diet minyak ikan terhadap peningkatan kadar Trk-B serum, yang penting dalam menjaga fungsi kognitif dan juga fungsi oromaksilofasial. Penelitian ini diharapkan dapat dimanfaatkan sebagai panduan untuk meningkatkan atau menjaga kesehatan lanjut usia yang mulai mengalami penurunan fungsi tubuh.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember pada Juni-Oktober 2024, dengan desain eksperimen laboratorium dengan rancangan post test only control group design. Hewan coba yang digunakan adalah tikus putih Wistar jantan (*Rattus norvegicus*), umur 3-4 bulan, berat 250-350 gram, yang dibagi secara random dalam 9 kelompok, 3 kelompok (kontrol, olahraga dengan paparan sinar UV-B) masing-masing 4 ekor (rumus Federer, Siregar, 2024).⁽¹⁵⁾ Pengamatan dilakukan pada hari ke-0, 14, dan 28 hari. Aktivitas olahraga dalam 3 tahap (pemanasan, aktivitas fisik, dan pendinginan) selama 28 hari (30 menit/hari, 5 hari/minggu) dengan kecepatan treadmill 5 m/menit saat sesi pemanasan dan pendinginan, dan kecepatan 16 m/menit saat sesi aktivitas fisik/olahraga. Selain itu, pada kelompok ORUV akan diberi latihan di bawah paparan sinar ultraviolet B menggunakan lampu dengan indeks 5.0 dan daya 26 W selama 30 menit/hari. Untuk mengetahui kadar BDNF diambil dari serum darah tikus Wistar sebanyak 3-5 cc kemudian diukur setelah hari ke 0,14, dan 28 menggunakan metode ELISA. Adapun kelompok ke-3, diet minyak ikan dengan dosis 1.5 ml/day melalui sondase lambung setiap hari. Tikus diberi pakan dan minum ad libitum, serta diaklimatisasi selama 1 minggu. Aktivitas fisik dilakukan dengan intensitas sedang menggunakan treadmill tikus, dan

paparan UV-B menggunakan lampu Nomoypet UV 5.0 (26 Watt), suhu ruang 23°C. Minyak ikan lemuru, yang diberikan melalui sondase lambung. Sehari setelah perlakuan selesai tikus dikorbankan dan diambil darahnya intracardial, sebanyak 3-5 ml. Sebelum pengambilan darah, tikus dianestesi dengan ketamin dan xylazine, kemudian darah diambil secara intra-cardial. Penelitian ini telah disetujui oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK), dengan nomor surat No.2908/UN25.8/KEPK/DL/2024.

Pemeriksaan kadar Trk-B dari serum darah karena lebih stabil dibanding plasma, kadar Trk-B dari plasma dipengaruhi oleh faktor koagulasi dan degradasi protein saat pengambilan sampel. Trk-B serum dilepaskan dari jaringan perifer dari trombosit, sel imun, dan jaringan perifer, sehingga dapat mencerminkan aktivitas sistemik BDNF dan Trk-B. Dalam konteks oromaksilofasial, kadar serum Trk-B juga lebih penting karena menunjukkan kontribusi BDNF/Trk-B dari perifer (misalnya otot orofasial, ganglion trigeminal, kelenjar saliva), yang memengaruhi koordinasi motorik oral (mengunyah, menelan, artikulasi bicara). Plasma Trk-B lebih sensitif, bisa mendeteksi fluktuasi kadar Trk-B lebih cepat, namun hasilnya kurang konsisten dibanding serum. Sehingga, kadar Trk-plasma jarang digunakan sebagai standar klinis untuk menilai fungsi kognitif maupun oromaksilofasial^(16, 17). Pembuatan serum Trk-B, dilakukan di Laboratorium Fisiologi-Biomedik, Oral Pathologi dan Maksilofasial, Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember. Adapun, metode analisis ELISA yang dilakukan adalah Sandwich Elisa, di Bagian Fisiologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawija Elisa. Data hasil penelitian diuji menggunakan Uji Mann-Whitney, karena data tidak mengikuti distribusi normal, dengan koreksi Holm, untuk mengurangi kesalahan tipe I yang terjadi akibat banyaknya perbandingan, menggunakan SPSS ver.26.

HASIL

Hasil pengukuran kadar serum Trk-B dengan metode ELISA (*Enzyme-linked immunosorbent assay*) ditunjukkan pada Tabel 1. Metode ini digunakan karena memiliki sensitivitas dan spesifisitas tinggi dalam mendeteksi kadar protein pada sampel biologis. Data yang diperoleh dapat memberikan gambaran mengenai peran Trk-B dalam mendukung fungsi kognitif maupun oromaksilofasial.

Tabel 1. Hasil Pengukuran Rata-Rata Kadar serum Trk-B (pg/ml)

Hari ke-	Perlakuan		
	Kontrol (X $\pm$ SD)	ORUV (X $\pm$ SD)	OM (X $\pm$ SD)
0	0,701 $\pm$ 0,065	0,701 $\pm$ 0,065	0,701 $\pm$ 0,065
14	0,951 $\pm$ 0,117	0,383 $\pm$ 0,190	1,628 $\pm$ 0,244
28	0,894 $\pm$ 0,134	1,495 $\pm$ 0,053	1,965 $\pm$ 0,307

Keterangan: ORUV = perlakuan latihan fisik di bawah paparan sinar UV-B; OM = perlakuan diet minyak ikan

Pada hari ke-0, kadar serum Trk-B di semua kelompok (0,701 pg/ml) sama. Pada hari ke-14, kelompok kontrol sedikit meningkat (0,951

pg/ml), OROV menurun drastis (0,383 pg/ml), dan OM meningkat signifikan (1,628 pg/ml). Pada hari ke-28, kelompok kontrol (0,894 pg/ml) dan OROV (1,495 pg/ml) meningkat, tetapi OM terus meningkat lebih tinggi (1,965 pg/ml). Diet minyak ikan (OM) memberikan peningkatan serum Trk-B yang paling konsisten dan signifikan, sementara OROV menunjukkan fluktuasi dengan penurunan pada hari ke-14.

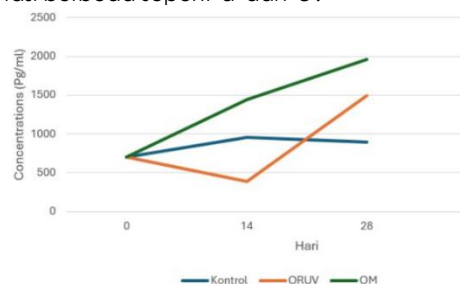
Diet minyak ikan (OM) memberikan peningkatan Trk-B yang paling konsisten dan signifikan, berpotensi mendukung fungsi kognitif dan neurogenesis. Pada kelompok kontrol menunjukkan sedikit peningkatan, namun tidak signifikan. Kelompok OROV mengalami penurunan drastis pada hari ke-14, meskipun ada pemulihan pada hari ke-28, yang mengindikasikan bahwa latihan fisik di bawah paparan UV-B memiliki efek yang lebih fluktuatif pada kadar Trk-B (Tabel 2 dan Gambar 1).

Tabel 2. Rangkuman Uji Post-hoc Mann-Whitney dengan koreksi Holm

Kelompok	Rata-rata $\pm$ SD	Notasi Signifikan
K0	0,701 $\pm$ 0,060	a
K14	0,951 $\pm$ 0,120	a
K28	0,894 $\pm$ 0,140	a
OROV-0	0,701 $\pm$ 0,060	a
OROV-14	0,383 $\pm$ 0,170	b
OROV-28	1,495 $\pm$ 0,050	c
OM-0	0,701 $\pm$ 0,060	a
OM-14	1,628 $\pm$ 0,200	d
OM-28	1,965 $\pm$ 0,290	d

Keterangan: Angka dengan huruf berbeda menunjukkan perbedaan signifikan pada uji post-hoc Mann-Whitney dengan koreksi Holm ($p < 0,05$)

Tabel 2 di atas menunjukkan hasil perbandingan antar kelompok eksperimen menggunakan uji post-hoc Mann-Whitney dengan koreksi Holm. Kelompok dengan notasi yang sama tidak memiliki perbedaan signifikan, sedang yang berbeda menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan. Hasil analisis menunjukkan bahwa kelompok K0, K14, dan K28 tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan satu sama lain, semua memiliki notasi 'a'. Sementara itu, kelompok OM-28 dan OROV-28 memiliki nilai rata-rata yang lebih tinggi dan perbedaan yang signifikan terhadap beberapa kelompok lain, yang ditunjukkan dengan notasi berbeda seperti 'd' dan 'c'.



Gambar 1. Kadar serum Trk-B pada perlakuan kontrol, olahraga dengan paparan UV-B, Diet minyak ikan pada pengamatan hari ke 0, 14, dan 28

Berdasarkan Gambar 1, terlihat bahwa kelompok diet minyak ikan (OM) menunjukkan peningkatan kadar serum Trk-B yang konsisten dan paling tinggi dibandingkan kelompok kontrol maupun kelompok olahraga dengan paparan UV-B. Peningkatan signifikan mulai terlihat pada hari ke-14, dan semakin jelas pada hari ke-28, menandakan bahwa suplementasi minyak ikan memberikan efek positif terhadap regulasi kadar serum Trk-B yang berhubungan dengan neurogenesis dan plastisitas sinaptik. Sementara itu, kelompok olahraga dengan paparan UV-B (ORUV) menunjukkan penurunan kadar Trk-B pada hari ke-14, namun meningkat kembali secara bermakna pada hari ke-28, meskipun masih lebih rendah dibandingkan kelompok diet minyak ikan. Sebaliknya, kelompok kontrol hanya memperlihatkan sedikit peningkatan kadar Trk-B sepanjang periode pengamatan.

PEMBAHASAN

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kombinasi olahraga dengan paparan UV-B (ORUV) dan intervensi minyak ikan (OM) berpengaruh signifikan terhadap kadar serum Trk-B pada tikus Wistar. Pada hari ke-14, kelompok OM menunjukkan peningkatan tajam kadar serum Trk-B, yang menandakan efek cepat minyak ikan dalam memperbaiki membran neuron dan menekan inflamasi, sedangkan kelompok ORUV mengalami penurunan awal akibat stres oksidatif yang ditimbulkan oleh olahraga di siang hari dan UV-B pada hewan nokturnal^{18,19,20}. Mekanisme ini memiliki implikasi penting pada fungsi oromaksilofasial, karena peningkatan Trk-B melalui asupan minyak ikan dapat memperkuat transmisi neuromuskular saraf kranialis yang mengatur fungsi mengunyah, menelan, dan artikulasi bicara, sementara penurunan awal pada kelompok ORUV berpotensi mengganggu koordinasi oral-motorik secara sementara^{6,7,20}.

Secara fisiologis, selama perkembangan dan penuaan sistem saraf, neuron sangat bergantung pada kemampuan akson untuk menjalin koneksi ke sel target. Proses ini dikontrol oleh neurotrophin, seperti BDNF, melalui ikatan dengan reseptor Trk-B yang penting bagi neuroplastisitas, neurogenesis, serta peningkatan fungsi kognitif, seperti memori, pembelajaran, dan pengambilan keputusan.^{21,22,23} Disfungsi jalur ini berkait dengan kondisi neurodegeneratif pada lansia^{8,9,10}. Mudjihartini (2021) menegaskan bahwa ikatan BDNF/Trk-B mendukung pembentukan *short-term memory* dan perkembangan neuron, khususnya dendrit^{4,5,13}.

Analisis statistik menunjukkan perbedaan bermakna antar kelompok ($p < 0,05$), meskipun tidak semua perbandingan signifikan mencerminkan dinamika biologis, sebagian respons memerlukan waktu stabilisasi sebelum mencapai efek maksimal. Kadar serum Trk-B kelompok OM tetap lebih tinggi dibanding kontrol dan ORUV, memperkuat bukti bahwa suplementasi minyak ikan memberikan efek yang lebih konsisten dan berkelanjutan^{4,8,9}. Sedang, dalam konteks oromaksilofasial, kestabilan serum Trk-B berperan penting dalam mempertahankan

transmisi neuromuskular saraf kranialis, sehingga mendukung fungsi mengunyah, menelan, dan artikulasi bicara, sejalan dengan temuan bahwa omega-3 mampu meningkatkan kesehatan neuromuskular perifer^{1,2,4,30,31,32}.

Pada hari ke-0, kadar Trk-B pada seluruh kelompok (Kontrol, ORUV, dan OM) berada pada nilai yang sama, yakni 0,701. Hal ini menunjukkan homogenitas awal antar kelompok sebelum intervensi, yang memperkuat validitas internal penelitian^{1,7,33}. Setelah intervensi dimulai, terjadi perbedaan yang mencolok. Pada hari ke-14, kelompok kontrol (K14) mengalami peningkatan kadar Trk-B menjadi 0,951, menunjukkan respons biologis alami^{21,23}. Namun, kelompok ORUV14 mengalami penurunan kadar Trk-B menjadi 0,383, diduga akibat stres oksidatif atau gangguan jalur sinyal Trk-B akibat paparan UV-B dan aktivitas fisik^{25,26,27}. Sebaliknya, kelompok OM14 mengalami peningkatan signifikan menjadi 1,628, mengindikasikan potensi omega-3 dalam mendukung ekspresi Trk-B secara optimal²⁸.

Kelompok kontrol (K-0, K-14, K-28) stabil, menegaskan bahwa perubahan pada OM dan ORUV berasal dari intervensi. Secara metodologis, penggunaan Trk-B sirkulasi sebagai proksi perifer dapat diterima; studi terbaru bahkan menunjukkan fosforilasi Trk-B pada ekstraseluler vesikel serum berkorelasi dengan peningkatan kognitif, memperkuat relevansi biomarker perifer untuk menaksir status neurotropik.^{34,35} Diet minyak ikan memberikan efek lebih cepat dan stabil pada aktivasi BDNF/Trk-B (kognitif), sedangkan olahraga-UVB memerlukan waktu adaptasi untuk memperoleh manfaat.³⁶ Kombinasi nutrisi-latihan patut dieksplorasi sebagai strategi sinergis pada modulasi Trk-B dan fungsi kognitif.^{37,38}

Stabilitas efektivitas perlakuan ORUV yang diamati antara hari ke-14 dan ke-28 menunjukkan bahwa respons fisiologis terhadap kombinasi intervensi latihan fisik dan paparan UV-B telah mencapai titik maksimal pada fase awal perlakuan. Fenomena ini selaras dengan teori adaptasi neurofisiologis awal terhadap stresor lingkungan, yang menyatakan bahwa sistem saraf menunjukkan respons adaptif yang cepat namun cenderung tidak berkembang setelah mencapai ambang tertentu.^{35,39,40} Tidak ditemukannya perbedaan yang signifikan antara kelompok ORUV14 dan ORUV28 memperkuat dugaan bahwa efektivitas perlakuan telah mencapai puncaknya pada hari ke-14 dan tidak mengalami peningkatan lebih lanjut yang berarti pada periode berikutnya, yang mengindikasikan bahwa tubuh telah beradaptasi sepenuhnya terhadap intervensi yang diberikan. Waktu pengamatan pada hari ke-14 dan ke-28 dipilih untuk menggambarkan dua fase penting dari respons tubuh terhadap perlakuan. Hari ke-14 mewakili tahap awal adaptasi biologis, di mana respons mulai muncul, sedangkan hari ke-28 menunjukkan efek lanjut atau berkelanjutan yang lebih stabil. Perkembangan otak mulai menunjukkan perubahan pada waktu ini, hari ke-14 dan ke-28 tersebut, kedua waktu ini penting untuk menilai perubahan ekspresi Trk-B. Oleh karena itu, pengamatan pada hari ke-14 dan ke-28 dianggap tepat untuk melihat perubahan bertahap dan

konsisten akibat intervensi ^{36,40,41}.

Kelompok diet minyak ikan (OM-14/OM-28) menunjukkan dapat meningkatkan kadar Trk-B serum paling konsisten. Secara biologis, minyak ikan mengandung omega-3 yang dapat meningkatkan ekspresi/aktivasi BDNF/TrkB, menstabilkan membran neuron, serta menekan inflamasi, mekanisme yang menjelaskan kenaikan cepat sejak hari ke-14 dan efek kumulatif di hari ke-28. Temuan ini sejalan dengan bukti intervensi omega-3 yang menaikkan BDNF sirkulasi dan menguatkan sinyal Trk-B.⁴²

Perbandingan antara OM28 dan ORUV14 yang tidak signifikan ($p=0,057$) menunjukkan bahwa efektivitas kedua perlakuan mungkin serupa dalam jangka waktu berbeda. ORUV menunjukkan respons lebih awal, sedangkan OM membutuhkan waktu lebih panjang untuk mencapai efektivitas maksimal. Hal ini menunjukkan perbedaan mekanisme kerja, di mana OM bekerja melalui jalur metabolik jangka panjang, sementara ORUV memicu respons cepat melalui stimulasi langsung sinyal neurotropik.^{5,42,43}

Pada hari ke-28, semua kelompok menunjukkan peningkatan Trk-B, dengan efek paling besar dan stabil pada kelompok OM, yang menandakan potensi jangka panjang omega-3 dalam mendukung jalur neurotropik. Hal ini sesuai dengan pendapat ^{27,28}. Kelompok ORUV juga menunjukkan peningkatan bermakna setelah fase adaptasi, mencerminkan respons fisiologis terhadap stres yang awalnya menurunkan fungsi, tetapi kemudian menguatkan sistem neuromuskular ^{24,25,26,27}. Pandangan pakar mendukung temuan ini, yang menegaskan bahwa omega-3 diperlukan untuk mendukung plastisitas sinaptik dan transmisi neuromuskular ^{3,4,7,11}. Sedangkan, kritik datang dari peneliti lain yang menyatakan bahwa bukti klinis dampak langsung minyak ikan terhadap fungsi oromaksilofasial masih terbatas penelitiannya ^{4,26}. Dengan demikian, olahraga dibawah paparan UV-B dan intervensi minyak ikan memiliki potensi besar dalam mempertahankan fungsi kognitif sekaligus mendukung aktivitas oromaksilofasial pada penuaan ^{1,4}.

Minyak ikan mengandung asam lemak omega-3, yang memiliki manfaat signifikan bagi kesehatan otak. Beberapa studi menunjukkan bahwa asam lemak omega-3 dapat meningkatkan ekspresi BDNF sebagai molekul pertumbuhan dan kesehatan neuron. DHA, khususnya, telah diketahui memainkan peran dalam memodulasi plastisitas sinaptik dan mempengaruhi ekspresi Trk-B. Kombinasi paparan UV-B yang memicu produksi vitamin D dan diet minyak ikan dapat saling melengkapi dalam meningkatkan kadar Trk-B. Vitamin D yang dihasilkan oleh paparan UV-B dapat meningkatkan ekspresi BDNF dan Trk-B di otak. Di sisi lain, asam lemak omega-3 dalam minyak ikan dapat memfasilitasi peningkatan sintesis BDNF dan pengaktifan Trk-B lebih stabil, yang berkontribusi pada neuroproteksi dan pembelajaran serta memori yang lebih baik.^{29,40,41}

Penelitian ini belum meneliti masih dilakukan dalam jangka pendek mungkin hasilnya tidak cukup untuk menggambarkan efek jangka

panjang olahraga atau diet minyak ikan terhadap kadar Trk-B. Kebutuhan untuk mempelajari dampak jangka panjang dari intervensi ini sangat penting. Efek jangka panjang bisa sangat berbeda, dan hasil penelitian jangka pendek mungkin tidak mencakup perubahan yang terjadi seiring waktu. Selain itu, dalam penelitian ini belum dapat dikontrol dengan baik, faktor lain yang mempengaruhi, seperti stres, waktu tidur hewan coba, karena kesulitan mengisolasi efek spesifik dari olahraga dan diet minyak ikan terhadap Trk-B, karena banyak faktor lain yang mungkin turut berperan.^{42,43}

Berdasarkan temuan di atas, tampak bahwa diet minyak ikan terbukti lebih efektif dan stabil dalam meningkatkan kadar serum Trk-B dibanding olahraga dibawah paparan UV-B (ORUV), yang cenderung memberikan respons lebih lambat melalui jalur stres adaptif dan regulasi vitamin D. Secara biologis, omega-3 memperbaiki integritas membran neuron, mengurangi peradangan, dan meningkatkan ekspresi BDNF/Trk-B melalui aktivasi jalur IRS1/2–PI3K–Akt–CREB, yang penting untuk kelangsungan hidup neuron dan fungsi memori. Penelitian meta-analisis juga menunjukkan bahwa suplementasi omega-3 secara konsisten meningkatkan kadar BDNF. Dalam konteks oromaksilofasial, kestabilan Trk-B sangat penting untuk menjaga fungsi neuromuskular saraf kranialis, mempertahankan koordinasi mengunyah, menelan, dan artikulasi bicara ^{29,32,33,34,43}.

Kombinasi Olahraga dengan paparan UV-B dan diet minyak ikan terbukti dapat saling melengkapi dalam meningkatkan kadar serum Trk-B dan ikatan BDNF/Trk-B. Aktivasi jalur BDNF/Trk-B dapat mendukung neuroplastisitas, yang berpotensi mencegah penurunan fungsi kognitif dan oromaksilofasial, sehingga dapat dipertimbangkan sebagai strategi untuk menjaga kesehatan otak dan kesehatan oromaksilofasial lanjut usia. Namun demikian, kestabilan Trk-B sangat penting untuk menjaga fungsi neuromuskular saraf kranialis, mempertahankan koordinasi mengunyah, menelan, dan artikulasi bicara.

DAFTAR PUSTAKA

1. Lipsky MS, Singh T, Zakeri G, Hung M. Oral Health and Older Adults: A Narrative Review. *Dent J (Basel)*. 2024, 12(2):30. doi: 10.3390/dj12020030
2. Schaser AJ, Stang K, Connor NP, Behan M. The effect of age and tongue exercise on BDNF and Trk-B in the hypoglossal nucleus of rats. *Behav Brain Res*. 2011; 226(1):235-41.
3. Pei X, Zhou L, Tsang M, Tai WC, Wong SC. The Oral Microbial Ecosystem in Age-Related Xerostomia: A Critical Review. *Int J Mol Sci*. 2024, 28: 25(23):12815. doi: 10.3390/ijms252312815
4. Hasanah U, Sulistyono H. Critical perspectives on neurotrophic interventions for oral motor function: A narrative critique. *J Oral Neurosci*. 2024, 5(2): 101–9.

5. Faraji J, Metz GAS. Harnessing BDNF Signaling to Promote Resilience in Aging. *Aging Dis.* 2024 Sep 3;16(4):1813-1841. doi: 10.14336/AD.2024.0961
6. Tahiroglu V, Yerlikaya E, Erkan REC, Karagecili H, Sagin A & Sagin N. Evaluation of salivary BDNF levels in gingivitis and periodontitis: a preliminary research. *BMC Oral Health.* 2025, 25: Article number: 521.
7. Ninik Mudjihartini. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) dan proses penuaan: sebuah tinjauan. *Jurnal Biomedika dan Kesehatan.* 2021; 4(3):120-129. doi: 10.18051/JbiomedKes.2021.v4.120-129.
8. Garavito AR, Martínez VD, Cortés E, Díaz JVN, Rodríguez LMM. Impact of physical exercise on the regulation of brain-derived neurotrophic factor in people with neurodegenerative diseases. *Front Neurol.* 2025, Jan 28;15:1505879. doi: 10.3389/fneur.2024.1505879.
9. Xu Y., et al. The role of UV-B in the regulation of neurotrophic factors and neuronal health. *Neuroscience Letters.* 2021, 743: 135564. doi:10.1016/j.neulet.2021.135564.
10. Yin W, Gallagher NR, Sawamoto N, Matsuoka N, Holsinger RMD, Miyamoto S, et al. Brain-derived neurotrophic factor/TrkB signaling as a potential therapeutic target for cognitive impairment. *Front Aging Neurosci.* 2024, 16:1356816.
11. Campbell TS, Donoghue KM, Ghosh U, Nelson CM, Roth TL. Early-life stress affects BDNF regulation: A role for exercise interventions. *Int J Mol Sci.* (2022) 23:1–14. doi: 10.3390/ijms231911729.
12. Li Y, Li F, Qin D, Chen H, Wang J, Wang J, et al. The role of brain-derived neurotrophic factor in central nervous system. *Front Aging Neurosci.* 2022, 14:986443. doi: 10.3389/fnagi.2022.986443.
13. Zoladz JA, Pilc A. The effect of physical activity on the brain-derived neurotrophic factor: from animal to human studies. *J Physiol Pharmacol.* 2010, 61(5): 533-41.
14. Cui J, Sun Y, Wang C, et al. Exercise improves learning and memory via enhancing hippocampal BDNF/TrkB signaling in rats. *Neurosci Lett.* 2022, 790:136898.
15. Siregar, R. R. (2023). Edukasi Proses Penuaan dan Perubahan Pada Lansia. *Health Community Service*, 1(1), 18-21.
16. Alsheikh S, Selvaraj P, Babu JR, Uddin MS. Impact of BDNF/TrkB signaling system on cognitive functioning: A review of pathophysiology and therapeutic potential. *Int J Mol Sci.* 2023, 24(4):3992.
17. Wang Y, Zhou H, Luo Q, Cui S. The effect of physical exercise on circulating brain-derived neurotrophic factor in healthy subjects: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Brain Behav.* 2022, 12:e2544. doi: 10.1002/brb3.2544.
18. Andreska T, Patrick Lüningschrör P & Sendtner M. Regulation of TrkB cell surface expression, a mechanism for modulation of neuronal responsiveness to brain-derived neurotrophic factor. *Cell and Tissue.* 2020.
19. Sheikh A, Sinha A, Mohan S, et al. Circulating extracellular vesicle TrkB phosphorylation predicts neurocognitive recovery after intervention. *Front Cell Neurosci.* 2024, 18: 1448394.
20. Ribeiro D, Petrigna L, Pereira FC, Muscella A, Bianco A, Tavares P. The impact of physical exercise on the circulating levels of BDNF and NT 4/5: a review. *Int J Mol Sci.* 2021, 22:8814. doi: 10.3390/ijms22168814.
21. Wang D, Lang Z, Wei S, Wang W, Zhang H. Targeting brain-derived neurotrophic factor in the treatment of neurodegenerative diseases: A review. *Neuroprotection*, 2024, 2 (Issue 2): 67-78. doi: 10.1002/nep3.43
22. Dadkhah M, Saadat M, Ghorbanpour AM, Moradikar N. Experimental and clinical evidence of physical exercise on BDNF and cognitive function: A comprehensive review from molecular basis to therapy. *Brain Behavior and Immunity Integrative*, 2023, 3(July 2023): 10001.
23. He Y, Zhang X, Wang Y, et al. Physical exercise regulates neuroplasticity through BDNF/TrkB pathway: Evidence from animal and clinical studies. *Brain Res Bull.* 2023, 203: 53-62.
24. González L. Combined effects of UV and exercise on cognition. *Neurobiology of Aging.* 2021, 105: 156-164.
25. Xu F, Kajihara, Tadaihiro. UV-B exposure and neurotrophic signaling pathways. *Molecular Brain.* 2023, 16(1): 12–21.
26. Katarzyna A, Joanna M, Anna L, Jaśmina A, Iwona K, Tomasz S, Radosław M: Evaluation of the relationship between vitamin D concentration and cognitive performance in community-dwelling elderly people, *Psychiatria Psychologia Kliniczna*, 2019, 19(1): 19-24, doi:10.15557/PIPK.2019.0003
27. Araneo BA, Givens D, Carter J, et al. Vitamin D supplementation and BDNF

- levels in aging populations: A randomized trial. *Neurobiol Aging*. 2022;110:57–65.
28. Sun X, Chen Y, Luo L, et al. UV-B light and vitamin D status influence hippocampal plasticity through BDNF/TrkB modulation. *Front Nutr*. 2025;12:1476225.
29. Cefis M, Chaney R, Wirtz J, Méloux A, Quirié A, Leger C, et al. Molecular mechanisms underlying physical exercise-induced brain BDNF overproduction. In *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2023, 16: 1275924. Doi: 10.3389/fnmol.2023.1275924.
30. Ziaei S, Mohammadi S, Hasani M, Morvaridi M, Belančić A, Daneshzad E, Saleh AK, Saleh SAK, Adly HM, Heshmati J. A systematic review and meta-analysis of the omega-3 fatty acids effects on brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *Nutr Neurosci*. 2024 Jul; 27(7):715-725. doi: 10.1080/1028415X.2023.2245996.
31. Stavrinou P, Andreou E, Aphasimis G, Pantzaris M, Ioannou M, Patrikios I, et al. The Effects of a 6-Month High-Dose Omega-3 and Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acids and Antioxidant Vitamins Supplementation on Cognitive Function and Functional Capacity in Older Adults with Mild Cognitive Impairment. *Nutrients*. 2020, 12(2):325.
32. Kim J, Choi H, Lee Y, et al. Vitamin D supplementation improves cognitive performance by modulating BDNF and Trk-B signaling in a UV-B exposure model. *Nutrients*. 2024;16(5):1012.
33. Zhao Y, Li Y, Yu Y, Zhang J, Xu M. Omega-3 polyunsaturated fatty acids improve cognitive function via modulating BDNF/Trk-B signaling: Evidence from animal models. *J Nutr Health Aging*. 2025, 29(2): 135–44.
34. González-Rodríguez M, Santos-Baez L, Martín-Lagos F, et al. Omega-3 supplementation enhances hippocampal plasticity and BDNF/Trk-B signaling in aged rats. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(21): 12587.
35. Wang L, Zhang J, Liu H, et al. Synergistic effects of omega-3 fatty acids and exercise on BDNF-Trk-B signaling and cognitive function in aged mice. *Aging Cell*. 2024, 23(1): e13921.
36. Ding X. Synergistic effects of omega-3 and exercise on cognition. *Journal of Molecular Neuroscience*, 2021. 73: 230-240.
37. Kim S, Lee K, & Cho J. BDNF and neuroprotection in neurodegenerative diseases. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2023, 15, 1054321.
38. Miranda AS. Physical exercise and BDNF expression: Neurogenesis effects. *Journal of Neurochemistry*. 2022, 161(4): 543-555.
39. Park H, & Poo MM. Neurotrophic factors and synaptic plasticity. *Annual Review of Neuroscience*. 2022, 45: 15–34.
40. Tan YH, Lin F, Shi Y, Zeng Y. Fish oil supplementation and neuroplasticity. *Nutrients*. 2023, 15(4): 1045.
41. Wu L, Kyeong F, Kim Y, Cui Y, (2021). Effects of BDNF on oxidative stress in neurodegeneration. *Neuroscience Letters*. 748: 135702.
42. Zhang M, Wang S, Mao L, Leak RK, Shi Y, Zhang W, Hu X, & Chen J. Omega-3 fatty acids protect against neurodegeneration and promote neuroplasticity through activation of the BDNF-TrkB signaling pathway: Implications for neurological disorders. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020, 21(1): 136. Doi:10.3390/ijms21010136
43. Kuipers RS, Egert S, Milne AF, Otto C, Bingham M, Roudebush WE, et al. Anti-inflammatory effects of omega-3 fatty acids in the central nervous system on the BDNF/Trk-B pathway in early aging. *J Nutr Biochem*. 2021;89:108i17.