

PENGARUH GEN *Peroxisome proliferator-activated receptor γ* (PPAR γ) *coactivator-1 α* (PGC-1 α) TERHADAP PERKEMBANGAN PENYAKIT KARDIOVASKULAR

Tri Setyawati¹, Jumriana², Rabiatal Adawiyah¹, Ryka Marina Walanda¹

¹Departemen Biokimia, Fakultas Kedokteran, Universitas Tadulako Palu, Indonesia, 94118

²Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Tadulako Palu, Indonesia, 94118

*Corresponding author: Telp: ++62 812-4278-253, email: tridentist@gmail.com

ABSTRAK

Gen PGC-1 α sebagai pengatur metabolisme sel, biogenesis mitokondria, mempengaruhi regulasi sel endotel dan sel otot polos yang berkaitan dengan perkembangan penyakit vaskular terutama penyakit aterosklerosis. PGC-1 α dapat mengontrol beberapa aspek fungsi otot terkait dengan olahraga, karena PGC-1 α dapat mengontrol paralisis otot, menekan respon inflamasi yang luas dan memediasi efek baik akibat olahraga. Peningkatan PGC-1 α dapat mencegah dan mempengaruhi regresi lesi penyakit terutama aterosklerosis. Ekspresi PGC-1 α yang rendah berhubungan dengan kejadian gagal jantung akibat stres dan kematian sel kardiomyosit. Disfungsi PGC-1 α kemungkinan mendasari patologi penyebab berbagai penyakit degeneratif, termasuk kardiovaskular, penyakit degenerasi saraf, dan kanker.

Kata Kunci: PGC-1 α , Penyakit Degeneratif, Kardiovaskular

ABSTRACT

Gene of PGC-1 α functions as a regulator of cell metabolism, mitochondrial biogenesis, affects the regulation of endothelial cells and smooth muscle cells that are related to the development of vascular diseases, especially atherosclerosis. PGC-1 α can control several aspects of muscle function related to exercise, as PGC-1 α can control muscle paralysis, suppress extensive inflammatory responses and mediate exercise-induced good effects. Increased PGC-1 α may prevent and influence regression of disease lesions especially atherosclerosis, whereas lack of PGC-1 α levels are associated with the incidence of stress-induced heart failure and cardiomyocyte cell death. PGC-1 α dysfunction likely underlies the causative pathology of various degenerative diseases, including cardiovascular, neurodegenerative diseases, and cancer.

Keywords: PGC-1 α , Degenerative disease, Cardiovascular.

PENDAHULUAN

Penyakit kardiovaskular masih menjadi masalah kesehatan global yang perlu penanganan segera.¹ Penyakit kardiovaskular adalah gangguan yang terjadi pada jantung dan pembuluh darah, yang menjadi salah satu penyebab utama kematian didunia.² Salah satu faktor yang berperan utama dalam perkembangan penyakit kardiovaskular adalah disfungsi endotel, yang bermanifestasi

sebagai respons terganggunya vasodilatasi, atau agonis farmakologis, ataupun suatu kelainan yang biasanya berkaitan dengan inflamasi endotel dan stres oksidatif.¹ World Health Organization (WHO) mengatakan, sekitar lebih dari 17 juta jiwa di dunia meninggal dunia akibat penyakit kardiovaskular. Menurut Data Survei Kesehatan tahun 2018 dalam penelitian Pane JP, et. al. (2022) kejadian penyakit kardiovaskular dari tahun ke tahun jumlahnya

semakin meningkat. Di Indonesia, 15 dari 1000 orang atau sekitar lebih dari 2 juta menderita penyakit jantung. Menurut beberapa referensi sebagian besar penyakit kardiovaskular terjadi pada kelompok usia 45-65 tahun. Hal ini menunjukkan bahwa kejadian penyakit kardiovaskular meningkat setelah usia 45 tahun.²

Berdasarkan data di Indonesia, penyakit kardiovaskular merupakan penyebab kematian sekitar lebih dari 30% kematian pada semua usia dengan proporsi kematian akibat: stroke sebesar 15,4%, hipertensi sebesar 6,8%, penyakit jantung coroner sebesar 5,1% dan penyakit jantung sebesar 4,6%. Jika tidak dilakukan tindakan pencegahan terhadap beberapa faktor resiko penyakit kardiovaskular, maka kemungkinan pada tahun 2030 jumlah kematian akan semakin banyak terutama di wilayah Asia Tenggara.³

Beberapa faktor dapat mempengaruhi terjadinya penyakit kardiovaskular antaralain faktor usia (40-65 tahun), jenis kelamin, genetik dan gaya hidup. Berdasarkan penelitian, jenis kelamin laki-laki lebih cenderung terkena penyakit kardiovaskular dibandingkan perempuan yang disebabkan karena kebiasaan merokok yang lebih sering pada laki-laki. Seseorang dengan riwayat merokok berat memiliki peluang sekitar 2-4 kali lebih besar terkena penyakit kardiovaskular. Penyakit diabetes mellitus, kurang beraktivitas, dan pola makan yang kurang sehat juga berkontribusi sebagai faktor risiko penyakit jantung.²

Perilaku kurangnya beraktivitas fisik dan obesitas merupakan faktor utama penyakit kardiovaskular. Aktivitas fisik yang teratur memiliki efek pelindung tersendiri pada sistem kardiovaskular, namun mekanismenya masih sulit dipahami. Studi terbaru menunjukkan bahwa protein peroksisom proliferasi yang diaktifkan *reseptor gamma coactivator 1-alpha* (PGC-1 α) berpartisipasi

dalam respons terhadap latihan olahraga.⁽⁴⁾ Selain itu, beberapa penyakit kronis ditemukan berhubungan dengan inflamasi. Aktivitas fisik, inflamasi, dan imunitas berkaitan erat dengan penyakit kronis termasuk penyakit kardiovaskular.⁵

Olahraga yang teratur dapat mengurangi mediator inflamasi, namun masih belum diketahui secara jelas; beberapa mekanisme telah diidentifikasi. Pertama olahraga meningkatkan pelepasan epinefrin, kortisol, hormone pertumbuhan, prolaktin, dan faktor-faktor yang memiliki efek imunomodulator. Secara mekanis, latihan fisik dapat mengaktifkan jalur sinyal dan menghasilkan adaptasi spesifik pada otot rangka.⁵

Salah satu efek penting dari olahraga bagi kesehatan manusia adalah mencegah katabolisme otot dan penyusutan otot. Imobilisasi tungkai, rawat inap dalam waktu yang lama dan berbagai kondisi yang menyebabkan distrofi otot adalah kondisi yang menyebabkan meningkatnya kesakitan pasien dan mempengaruhi kualitas hidup pasien. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa PGC-1 α dapat mencegah katabolisme protein dan penyusutan otot.⁵

Gen PGC-1 α merupakan koaktivator transkripsi yang mengikat reseptor nukleus atau faktor transkripsi untuk mengatur transkripsi gen hilir di nukleus dan mitokondria.⁽⁶⁾ Secara umum, *reseptor proliferasi peroksisom γ koaktivator 1-alpha* (PGC-1 α), mengatur metabolisme lipid dan oksidasi asam lemak rantai Panjang dengan mengatur ekspresi beberapa gen dari siklus trikarboksilat dan mitokondria. Selain itu, PGC-1 α mengatur ekspresi gen mitokondria untuk mengontrol replikasi DNA mitokondria dan metabolisme oksidatif seluler, serta berperan dalam regulasi biogenesis mitokondria dan metabolisme jantung.^{7,8} Disfungsi mitokondria dikaitkan dengan perkembangan berbagai penyakit jantung seperti aterosklerosis, cedera iskemia-

reperfusi (I/R), hipertensi, diabetes, hipertrofi jantung dan gagal jantung (HF).⁹

Promotor PGC-1 α secara selektif aktif dalam jaringan yang berbeda dalam menanggapi rangsangan tertentu. Hingga saat ini, lebih dari sepuluh isoform PGC-1 α baru telah dilaporkan diekspresikan dari promotor baru (PGC-1 α -b, PGC-1 α c), untuk menjalani penyambungan alternatif (NT-PGC-1 α) atau keduanya (PGC-1 α 2, PGC-1 α 3, PGC-1 α 4).¹⁰ Namun, dalam literatur review ini hanya membahas mengenai PGC-1 α saja, terutama pengaruhnya terhadap penyakit kardiovaskular.

METODOLOGI

Metode yang digunakan dalam literature review ini menggunakan strategi pencarian artikel dalam database jurnal penelitian, pencarian melalui internet, tinjauan ulang artikel. Pencarian database yang digunakan meliputi Elsevier, Pubmed, Goofole Scholar dan Proquest. Kata kunci yang digunakan dalam pencarian artikel yaitu “PGC-1 α ”, dan “penyakit kardiovaskular”.

Peneliti	Judul	Output
Kadlec AO, et. al. (2017)	<i>PGC-1α (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ Coactivator 1-α) Overexpression in Coronary Artery Disease Recruits NO and Hydrogen Peroxide during Flow-Mediated Dilation and Protects Against Increased Intraluminal Pressure</i>	Penelitian ini menunjukkan bahwa hilangnya PGC-1 α berhubungan secara fungsional dengan <i>flow-mediated dilation</i> (FMD), sehingga ada hubungan antara penurunan PGC-1 α dengan pathogenesis CAD. Ekspresi berlebih dari PGC-1 α memiliki efek yang menguntungkan pada pembuluh darah dari pasien CAD.
Kadlec AO, et. al.	<i>Microvascular Adaptations to Exercise: Protective</i>	Penelitian ini mengatakan atlet dapat

(2017)	<i>Effect of PGC-1 Alpha</i>	mempertahankan pelebaran arteriol, tetapi berkurangnya kadar PGC-1 α membuat pembuluh darah rentan terhadap hambatan jalur vasodilator tunggal.
Spiegelman CH, et. al. (2008)	<i>The Role of Exercise and PGC-1α in Inflammation and Chronic Disease</i>	Pada artikel ini mengatakan: tikus yang tidak memiliki satu atau dua gen PGC-1 α khususnya pada otot rangka akan lebih rentan terhadap penyakit kanker, jantung dan otak.
Kadlec AO, et. al. (2016)	<i>Role of PGC-1α in Vascular Regulation: Implications for Atherosclerosis</i>	Pada studi ini mengatakan bahwa kemampuan PGC-1 α dalam mempengaruhi regulasi sel endotel dan sel otot polos relevan dengan perkembangan penyakit vascular terutama penyakit aterosklerosis, dimana peningkatan PGC-1 α dapat mencegah dan mempengaruhi regresi lesi penyakit terutama aterosklerosis. Selain itu PGC-1 α dapat dijadikan pilihan terapeutik untuk aterosklerosis.
Cheng CF, et. al. (2018)	<i>PGC-1α as A Pivotal Factor in Lipid and Metabolic Regulation</i>	Penelitian ini menerangkan bahwa PGC-1 α memainkan peran sentral dalam mengkoordinasikan ekspresi gen dari komponen utama biogenesis mitokondria dan sebagai pengatur metabolisme di banyak organ vital, termasuk jaringan adiposa putih dan coklat, otot rangka, jantung, hati dan ginjal.
Di W, et.	<i>PGC-1: The</i>	PGC-1 α berperan

al. (2018)	<i>Energetic Regulator in Cardiac Metabolism</i>	dalam mengatur biogenesis mitokondria, selain itu PGC-1 α juga memediasi pergeseran bahan bakar dari oksidasi glukosa menuju FAO, yang menjadi bagian dari proses perjalanan penyakit jantung melalui regulasi target yang dikoaktivasi PPAR. PGC-1 α juga mempengaruhi ekspresi enzim anti oksidatif dan efisien mengais ROS, sehingga mengurangi stress oksidatif di mitokondria; dengan demikian, mereka memainkan peran protektif terhadap kerusakan miokard.	(2012)	<i>Heart Failure</i>	transisi menjadi gagal jantung setelah kelebihan tekanan. Meskipun bukti definitif tidak ada, efek positif dari latihan olahraga pada pasien dengan gagal jantung kemungkinan melibatkan induksi ekspresi PGC-1 α .
Svensson K, et. al. (2014)	<i>Modulation of PGC-1α Activity as a Treatment for Metabolic and Muscle-related Diseases</i>	Peningkatan kadar PGC-1 α dalam otot rangka telah terbukti dapat memperbaiki penurunan fungsi otot pada model tikus yang berkaitan dengan penyakit akibat atrofi otot seperti penyakit DMD dan ALS, serta penuaan.	Chen L & Qin Y, et. al. (2022)	<i>PGC-1α-Mediated Mitochondrial Quality Control: Molecular Mechanisms and Implications for Heart Failure</i>	Disregulasi PGC-1 α berkaitan erat dengan timbulnya dan perkembangan gagal jantung. Kekurangan PGC-1 α pada tikus dapat menyebabkan fungsi jantung yang menurun pada kelebihan tekanan.
Jones AWE, et. al. (2012)	<i>PGC-1 Family Coactivators and Cell Fate: Roles in Cancer, Neurodegeneration, Cardiovascular Disease and Retrograde Mitochondria-Nucleus Signalling</i>	Aktivasi atau represi fungsi transaktivasi PGC-1 α dapat mengubah aktivitas metabolisme seluler baik secara langsung maupun tidak langsung terkait dengan mitokondria. Disfungsi PGC-1 α mungkin mendasari patologi yang terkait dengan berbagai penyakit, termasuk kardiovaskular, penyakit degenerasi saraf, dan kanker.	Andrés OF, et. al. (2015)	<i>Blood PGC-1α Concentration Predicts Myocardial Salvage and Ventricular Remodeling After ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction</i>	Perbaikan miokard yang lebih banyak terlihat pada pasien dengan kadar PGC-1 α yang terdeteksi saat masuk 18,3%. Pemberian PGC-1 α selama 72 jam berkorelasi dengan perbaikan ventrikel yang lebih baik.
Riehle C, et. al.	<i>PGC-1 Proteins and</i>	Kurangnya kadar PGC-1 mempercepat	Oka SI, et. al. (2020)	<i>Multiple Levels of PGC-1α Dysregulation in Heart Failure</i>	PGC-1 α berperan sebagai sensor metabolik, yang bertanggung jawab untuk menyempurnakan transkripsi respons terhadap sejumlah besar rangsangan. Telah terbukti menunjukkan bahwa gagal jantung sebagian besar disebabkan oleh disregulasi PGC-1 α
Teixeira RB, et. al. (2018)	<i>Decreased PGC1-A Levels And Increased Apoptotic Protein Signaling Are</i>	Penelitian menunjukkan bahwa penurunan PGC1-a dan IL-10, serta			

	<i>Associated With The Maladaptive Cardiac Hypertrophy In Hyperthyroidism</i>	peningkatan ekspresi protein TLR4 dapat terlibat dalam penurunan biogenesis mitokondria dan respons anti-inflamasi, serta sinyal kematian sel, dalam pembentukan hipertiroidisme yang diinduksi oleh hipertiroidisme dan hipertrofi jantung.
Craige SM, et. (2016)	<i>PGC-1α Dictates Endothelial Function Through Regulation of Enos Expression</i>	Ekspresi PGC-1α endotel melindungi dari disfungsi vaskular dengan meningkatkan bioaktivitas NO melalui ekspresi yang diinduksi ERRα eNOS.
Oehler et. (2022)	<i>D, Full-Length Transcriptomic Analysis in Murine and Human Heart Reveals Diversity Of PGC-1α Promoters and Isoforms Regulated Distinctly in Myocardial Ischemia and Obesity</i>	Diet tinggi lemak dan cedera iskemia/reperfusi untuk sementara waktu mengurangi ekspresi PGC-1α di jantung, dengan efek yang paling menonjol ada di area infark.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penyakit kardiovaskular masih menjadi penyebab kematian di seluruh dunia. Penyakit kardiovaskular merupakan sekelompok penyakit jantung dan pembuluh darah meliputi: penyakit jantung coroner, penyakit serebrovaskular, penyakit arteri perifer, penyakit jantung rematik, penyakit jantung bawaan, thrombosis vena dalam, dan emboli pulmonasl. Menurut ICD-10 Penyakit kardiovaskular digolongkan sebagai penyakit sistem sirkulasi darah dan termasuk penyakit tidak menular.³

Koaktivator PGC-1α memiliki peran dalam menjaga fungsi jantung. Selain itu, kurangnya kadar PGC-1α berkorelasi dengan kejadian gagal jantung akibat stress dan kematian sel kardiomyosit pada model tikus yang mengalami gagal jantung kongestif. PGC-1α telah disarankan untuk memainkan peran penting dalam metabolisme dan pertumbuhan kardiomyosit secara fisiologi.

Peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPARγ) coactivator-1α (PGC-1α) dapat menginduksi ekspresi beberapa gen hilir yang memainkan peran penting dalam regulasi biogenesis mitokondria dan metabolisme di jantung. Selain itu, jalur pensinyalan PGC-1α juga telah dilaporkan memainkan peran penting dalam melindungi jantung.^{8,15} Namun, mekanisme gangguan ekspresi PGC-1α dan target hilir PGC-1α pada kondisi berlebih dan gagal jantung masih belum sepenuhnya dipahami.¹¹

PGC-1α dipicu oleh olahraga, paparan dingin dan puasa, yang merupakan kondisi yang mendukung metabolisme oksidatif. Jalur pensinyalan yang terkait dengan rangsangan tersebut termasuk NO, AMPK, p38 MAPK, pensinyalan reseptor β-adrenergik/cAMP, dan kalsium-kalmodulin kinase, yang semuanya meningkatkan ekspresi atau transaktivasi PGC-1α.¹¹

Menurut penelitian yang dilakukan oleh Jones AWE di 2012 mengatakan bahwa PGC-1α berfungsi sebagai pengatur utama metabolisme sel dan biogenesis mitokondria, dan berada di pusat pensinyalan seluler. Aktivasi atau represi fungsi transaktivasi PGC-1α dapat mengubah aktivitas metabolisme seluler baik secara langsung maupun tidak langsung terkait dengan mitokondria. Disfungsi PGC-1α kemungkinan mendasari patologi penyebab berbagai penyakit, termasuk kardiovaskular, penyakit degenerasi saraf, dan kanker.¹⁸ Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Di W, di tahun 2018 bahwa PGC-1α berperan dalam mengatur biogenesis mitokondria. PGC-1α juga mempengaruhi ekspresi enzim

anti oksidatif dan efisien mengais ROS, sehingga mengurangi stress oksidatif di mitokondria; dengan demikian, mereka memainkan peran protektif terhadap kerusakan miokard.⁸

Penelitian Riehle di tahun 2012 juga mengatakan bahwa kurangnya kadar PGC-1 dapat mempercepat transisi menjadi gagal jantung setelah terjadi kelebihan tekanan.¹¹ Sama hal dengan penelitian yang dilakukan oleh Cheng L & Qin Y, di 2022 dan penelitian Oka SI & Sabry AD 2020 bahwa Disregulasi PGC-1 α berkaitan erat dengan timbulnya dan perkembangan gagal jantung.^{7,14}

Kekurangan PGC-1 α pada tikus dapat menyebabkan fungsi jantung. Menurut penelitian Andrés di 2015, Ekspresi PGC-1a dasar dan respons sistemik yang dikurangi setelah infark miokard akut dikaitkan dengan pemulihan miokard.¹³ Sedangkan menurut penelitian Oehler D 2022 bahwa diet tinggi lemak dan cedera iskemia/reperfusion untuk sementara waktu mengurangi ekspresi PGC-1 α di jantung, dengan efek yang paling menonjol ada di area infark.¹⁷

Selain itu, PGC-1 α memainkan peran sentral dalam mengkoordinasikan ekspresi gen dari komponen utama biogenesis mitokondria dan sebagai pengatur metabolisme di banyak organ vital, termasuk jaringan adiposa putih dan coklat, otot rangka, jantung, hati dan ginjal.⁷ Mitokondria dalam susunan struktural dan fungsional sangat penting untuk menjaga fungsi mitokondria dan homeostasis jantung.¹²

Salah satu faktor yang berperan utama dalam perkembangan penyakit kardiovaskular adalah disfungsi endotel, yang bermanifestasi sebagai respons terganggunya vasodilatasi, atau agonis farmakologis, ataupun suatu kelainan yang biasanya berkaitan dengan inflamasi endotel dan stres oksidatif.⁶ Selain itu, perilaku kurangnya beraktivitas fisik dan obesitas juga termasuk salah satu faktor utama penyakit kardiovaskular. Aktivitas fisik yang teratur memiliki efek pelindung

tersendiri pada sistem kardiovaskular. Studi terbaru menunjukkan bahwa protein peroksisom proliferasi yang diaktifkan *reseptor gamma coactivator 1-alpha* (PGC-1 α) berpartisipasi dalam respons terhadap latihan olahraga.⁴

Berdasarkan penelitian Kadlec 2016 kemampuan PGC-1 α dalam mempengaruhi regulasi sel endotel dan sel otot polos relevan dengan perkembangan penyakit vaskular terutama penyakit aterosklerosis, dimana peningkatan PGC-1 α dapat mencegah dan mempengaruhi regresi lesi penyakit terutama aterosklerosis.⁶

PGC-1 α memiliki kemampuan sebagai pengatur utama fungsi sel dan menangkal stres oksidatif, perkembangan lesi, disfungsi endotel, proliferasi *vascular smooth muscle cells* (VSMC), dan peradangan. Selain itu PGC-1 α dapat dijadikan pilihan terapeutik untuk aterosklerosis. Dalam hal ini, terbukti bahwa PGC-1 α harus ada dalam mekanisme vaskular untuk mengontrol tingkat dan aktivitas PGC-1 α itu sendiri agar terjadi keseimbangan aliran darah dan pengeluaran energi. Selain itu kadar PGC-1 α berkorelasi dengan produksi hydrogen peroksida, substansi vasodilatasi lainnya, dimana hydrogen peroksida diperlukan untuk meningkatkan kadar PGC-1 α yang diinduksi oleh olahraga pada otot rangka.^{6,16}

Sejalan dengan penelitian Kadlec 2017, ditemukan kandungan protein PGC-1 α lebih rendah pada jaringan penderita penyakit jantung koroner (CAD).⁶

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Spiegelman CH, et. al. (2008) PGC-1 α mengontrol beberapa aspek fungsi otot yang berhubungan dengan olahraga. Hal ini disebabkan karena PGC-1 α dapat mengontrol paralisis otot, menekan respon inflamasi yang luas dan memediasi efek yang menguntungkan akibat olahraga.¹⁹ Sejalan dengan penelitian oleh Svensson 2014 dan Penelitian Kadlec 2018 mengatakan bahwa atlet dapat mempertahankan pelebaran arteriol, tetapi berkurangnya kadar PGC-1 α

membuat pembuluh darah rentan terhadap hambatan jalur vasodilator tunggal. Peningkatan kadar PGC-1 α dalam otot rangka telah terbukti dapat memperbaiki penurunan fungsi otot pada model tikus yang berkaitan dengan penyakit akibat atrofi otot seperti penyakit DMD dan ALS, serta penuaan.^{6,20}

Selain menjadi salah satu penyebab penyakit kardiovaskular dan penyakit lainnya, PGC-1 α juga dapat dijadikan terapi. Berdasarkan penelitian Jones AWE, et. al. (2012) PGC-1 α pada otot rangka dapat menjadi cara yang tepat untuk meningkatkan fungsi otot pada penyakit atrofi otot, tetapi kurang cocok sebagai pengobatan untuk pasien obesitas jika tidak disertai dengan latihan fisik yang tepat.¹⁸

KESIMPULAN

Gen PGC-1 α memiliki peran dalam menjaga fungsi jantung. Salah satu fungsi PGC-1 α dengan mengatur metabolisme sel dan biogenesis mitokondria. PGC-1 α juga mengontrol beberapa aspek fungsi otot. PGC-1 α dapat mengontrol paralisis otot, menekan respon inflamasi akibat kurangnya aktivitas ataupun obesitas sebagai salah satu faktor resiko dari penyakit kardiovaskular.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kadlec AO, Chabowski DS, Ait-Aissa K, Hockenberry JC, Otterson MF, Durand MJ, et al. PGC-1 α (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ Coactivator 1- α) Overexpression in Coronary Artery Disease Recruits NO and Hydrogen Peroxide during Flow-Mediated Dilation and Protects Against Increased Intraluminal Pressure. Hypertension. 2017;70(1):166–73.
2. Pane JP, Simorangkir L, Saragih PISB. Faktor-Faktor Risiko Penyakit Kardivaskular Berbasis Masyarakat. J Penelit Perawat Prof. 2022;4(4):1183–92.
3. Setiadi AP, Halim SV. Penyakit Kardiovaskular. Graha Ilmu. 2018. 1–9 p.
4. Kadlec O, Barnes C, Durand MJ, Gutterman DD. Microvascular Adaptations to Exercise: Protective Effect of PGC-1 Alpha. Am J Hypertens. 2018;31(2):240–6.
5. Spiegelman CH and BM. The role of exercise and PGC1 α in inflammation and chronic disease. NIH Public Acces. 2008;454(7203):463–9.
6. Kadlec AO, Chabowski DS, Ait-Aissa K, Gutterman DD. Role of PGC-1 α in Vascular Regulation: Implications for Atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2016;36(8):1467–74.
7. Cheng CF, Ku HC, Lin H. Pgc-1 α as a pivotal factor in lipid and metabolic regulation. Int J Mol Sci. 2018;19(11):1–21.
8. Di W, Lv J, Jiang S, Lu C, Yang Z, Ma Z, et al. PGC-1: The energetic regulator in cardiac metabolism. Curr Issues Mol Biol. 2018;28:29–46.
9. Siasos G, Tsigkou V, Kosmopoulos M, Theodosiadis D, Simantiris S, Tagkou NM, et al. Mitochondria and cardiovascular diseases—from pathophysiology to treatment. Ann Transl Med. 2018;6(12):256–256.
10. Martínez-Redondo V, Pettersson AT, Ruas JL. The hitchhiker’s guide to PGC-1 α isoform structure and biological functions. Diabetologia. 2015;58(9):1969–77.
11. Christian Riehle EDA. PGC-1 Proteins and Heart Failure. NIH Public Acces. 2012;22(4):98–105.
12. Chen L, Qin Y, Liu B, Gao M, Li A, Li

- X, et al. PGC-1 α -Mediated Mitochondrial Quality Control: Molecular Mechanisms and Implications for Heart Failure. *Front Cell Dev Biol.* 2022;10(May):1–12.
13. Fabregat-Andrés Ó, Ridocci-Soriano F, Estornell-Erill J, Corbí-Pascual M, Valle-Muñoz A, Berenguer-Jofresa A, et al. Blood PGC-1 α concentration predicts myocardial salvage and ventricular remodeling after st-segment elevation acute myocardial infarction. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68(5):408–16.
 14. Oka SI, Sabry AD, Cawley KM, Warren JS. Multiple Levels of PGC-1 α Dysregulation in Heart Failure. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7(January):1–17.
 15. Teixeira RB, Barboza TE, de Araújo CC, Siqueira R, de Castro AL, Bonetto JHP, et al. Decreased PGC1- α levels and increased apoptotic protein signaling are associated with the maladaptive cardiac hypertrophy in hyperthyroidism. *J Biosci.* 2018;43(5):887–95.
 16. Craige SM, Kröller-Schön S, Li C, Kant S, Cai S, Chen K, et al. PGC-1 α dictates endothelial function through regulation of eNOS expression. *Sci Rep.* 2016;6:1–9.
 17. Oehler D, Spsychala A, Gödecke A, Lang A, Gerdes N, Ruas J, et al. Full-length transcriptomic analysis in murine and human heart reveals diversity of PGC-1 α promoters and isoforms regulated distinctly in myocardial ischemia and obesity. *BMC Biol* [Internet]. 2022;20(1):169. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12915-022-01360-w>
 18. Jones AWE, Yao Z, Vicencio JM, Karkucinska-Wieckowska A, Szabadkai G. PGC-1 family coactivators and cell fate: Roles in cancer, neurodegeneration, cardiovascular disease and retrograde mitochondria-nucleus signalling. *Mitochondrion* [Internet]. 2012;12(1):86–99. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mito.2011.09.009>
 19. Institutet K. Structure and Function Relationships in the Pgc-1 Family of Transcriptional. 2018.
 20. Svensson K, Handschin C. Modulation of PGC-1 α activity as a treatment for metabolic and muscle-related diseases. *Drug Discov Today.* 2014;19(7):1024–1029. doi:10.1016/j.drudis.2014.02.013