

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Dalam tubuh makhluk hidup diperlukan homeostasis antara proses anabolisme dan katabolisme. Salah satu proses katabolisme adalah autofagi, yaitu mekanisme seluler yang bertanggungjawab atas pembuangan agregat protein yang toksin dan daur ulang sel. Proses autofagi tersebut terjadi di dalam lisosom. Setelah pencernaan berlangsung, produk degradasi ditranslokasikan ke sitoplasma dan digunakan untuk mempertahankan homeostasis seluler. Autofagi dibagi menjadi 3 tipe, yaitu makroautofagi, mikroautofagi, dan *chaperone-mediated autofagi* (CMA). Makroautofagi memfasilitasi daur ulang komponen seluler termasuk organel, melalui pembentukan suatu autofagosom. Pada jantung, autofagi sangat penting untuk mencegah akumulasi protein dan organel yang rusak atau disfungsi yang dapat merusak sel.<sup>1,2</sup> Oleh sebab itu, proses katabolisme autofagi baik untuk tubuh dan apabila proses anabolisme nya baik maka akan terjadi homeostasis seluler.

Salah satu upaya untuk mengaktivasi proses autofagi adalah dengan melakukan latihan fisik. Menurut *World Health Organization* (WHO), latihan fisik adalah bagian dari aktivitas fisik yang terencana, terstruktur, berulang, dan terarah yang memiliki maksud untuk mempertahankan atau meningkatkan kebugaran fisik. Pada saat latihan fisik terjadi proses aktivasi autofagi di jantung, sehingga efisiensi kerja jantung menjadi lebih baik dan dapat mengurangi risiko hipertensi, penyakit jantung koroner, stroke, dan metabolisme tubuh.<sup>3</sup>

Marker autofagi yang sering digunakan adalah p62 yang disebut juga *sequestome 1* (SQSTM1) yang mengikat langsung ke LC3 dan GABARAP (Atg8 orthologues) melalui *LC3 interaction region* (LIR). Protein p62 akan terdegradasi oleh autofagi dan berfungsi sebagai penanda dari autofagi. Ketika autofagi dihambat akan terjadi akumulasi p62, sedangkan apabila autofagi diinduksi, kuantitas dari p62 nya menurun.<sup>4</sup>

Pada penelitian Congcong He tahun 2012, yang dilakukan latihan fisik *treadmill* pada otot jantung (ventrikel kiri) menunjukkan bahwa latihan fisik dapat menginduksi autofagi yang ditandai dengan peningkatan LC3-II dan penurunan p62.<sup>25</sup> Namun penelitian mengenai efek latihan fisik berbagai intensitas terhadap ekspresi autofagi pada jantung masih terbatas. Oleh sebab itu, maka peneliti ingin mengetahui pengaruh latihan fisik berbagai jenis intensitas terhadap ekspresi gen p62 pada jantung tikus galur wistar.

## **1.2 Identifikasi Masalah**

- Apakah terdapat penurunan ekspresi gen p62 pada jantung tikus galur wistar yang diberikan latihan fisik intensitas ringan
- Apakah terdapat penurunan ekspresi gen p62 pada jantung tikus galur wistar yang diberikan latihan fisik intensitas sedang
- Apakah terdapat penurunan ekspresi gen p62 pada jantung tikus galur wistar yang diberikan latihan fisik intensitas berat

## **1.3 Maksud dan Tujuan Penelitian**

Maksud dan tujuan penelitian ini adalah mengetahui apakah latihan fisik berbagai intensitas dapat menurunkan ekspresi gen p62 pada jantung tikus galur wistar.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Manfaat Akademik**

Dengan adanya penelitian ini, dapat dijadikan landasan teori bagi penelitian selanjutnya untuk mengetahui dasar fisiologi molekuler mengenai proses autofagi pada berbagai intensitas latihan fisik.

### 1.4.2 Manfaat Praktis

Memberi informasi kepada dokter, praktisi kesehatan dan masyarakat mengenai intensitas latihan fisik yang optimum yang berguna untuk kesehatan tubuh.

## 1.5 Kerangka Pemikiran dan Hipotesis

### 1.5.1 Kerangka Pemikiran

Latihan fisik adalah bagian dari aktivitas fisik yang terencana, terstruktur, berulang, dan terarah yang memiliki maksud untuk mempertahankan atau meningkatkan kebugaran fisik. Pada saat latihan fisik terjadi peningkatan stres oksidatif, ketidakseimbangan energi, dan peningkatan kalsium intraseluler. Hal tersebut dapat menginduksi aktivasi autofagi melalui peningkatan rasio AMP/ATP (*adenosine monophosphate/adenosine triphosphate*) yang mengakibatkan aktivasi dari AMPK (*adenosine monophosphate-activated protein kinase*) sehingga dapat menginduksi autofagi dengan menghambat mTORC1 (*mammalian target of rapamycin complex 1*) melalui fosforilasi TSC2 (*tuberous sclerosis complex 2*). Selain itu, AMPK menginduksi autofagi dengan memicu fosforilasi ULK1 (*serine/threonine kinase complex 1*). Proses autofagi ini diikuti oleh nukleasi dan ekspansi dari autofagosom yang dimediasi oleh kompleks beclin-1 dan lipidasi LC3 menjadi LC3-II. Selama *cargo selection*, disfungsi organel (seperti mitokondria) atau agregat protein ditandai oleh ubiquitin (Ub) untuk didegradasi dan kemudian dikenali oleh protein p62, yang berikatan dengan Ub dan menyatukan materialnya untuk didegradasi oleh autofagosom dengan cara berinteraksi dengan LC3. Protein p62 itu sendiri terdegradasi oleh autofagi dan berfungsi sebagai penanda kenaikan dari autofagi. Apabila autofagi diinduksi, kuantitas dari p62 nya akan menurun.<sup>1,4,5</sup>

### 1.5.2 Hipotesis Penelitian

- Terdapat penurunan ekspresi gen p62 pada jantung tikus galur wistar yang diberikan latihan fisik berbagai intensitas ringan
- Terdapat penurunan ekspresi gen p62 pada jantung tikus galur wistar yang diberikan latihan fisik berbagai intensitas sedang
- Terdapat penurunan ekspresi gen p62 pada jantung tikus galur wistar yang diberikan latihan fisik berbagai intensitas berat

