

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Menurut *World Health Organization* (WHO) latihan fisik adalah bagian dari aktivitas fisik yang terencana, terstruktur, repetitif, dan memiliki maksud tertentu untuk mempertahankan atau meningkatkan kebugaran fisik. Keuntungan latihan fisik tidak hanya dari segi keindahan tubuh, namun juga membantu mencegah penyakit kronik seperti jantung, stroke, diabetes, serta depresi, juga menurunkan tekanan darah, mengurangi rasa stres, memperkuat otot, tulang, sendi, sistem imun dan meningkatkan metabolisme energi, serta densitas tulang sehingga membantu mencegah osteoporosis, salah satu dari latihan fisik yang direkomendasikan untuk kesehatan yang optimal yaitu latihan fisik aerobik contohnya seperti *treadmill*, berenang, bersepeda dan lainnya.^{1,2}

Latihan fisik aerobik membantu menguatkan jantung dan paru-paru, faktor yang mempengaruhi latihan aerobik yaitu seberapa sering dilakukannya latihan fisik dan waktu yang dihabiskan setiap latihannya serta intensitas dari nadi maksimal. Seiring waktu dengan semakin meningkatnya kondisi tubuh, semakin meningkatnya pula jumlah latihan per minggu serta waktu dan intensitas tiap latihan.²

Pada latihan fisik, otot mengalami adaptasi yang membutuhkan penambahan dan pengurangan komponen seluler. Penelitian mengenai penambahan komponen seluler tersebut telah banyak dilakukan, sementara penelitian mengenai relevansi dari pembersihan pada adaptasi otot belum banyak dilakukan. Salah satu proses pembersihan yang terjadi pada otot yaitu proses autofagi. Autofagi adalah proses seluler yang digunakan oleh sel untuk degradasi dan daur ulang yang mengacu pada proses pencernaannya yang terjadi di dalam lisosom.^{3,4}

Proses autofagi terdiri atas induksi, pembentukan fagofor, pembentukan autofagosom, fusi dengan lisosom membentuk autofagolisosom, dan degradasi. Terdapat tiga tipe autofagi yaitu makroautofagi, mikroautofagi dan *chaperone-mediated autophagy* (CMA). Makroautofagi adalah proses katabolik untuk

degradasi selektif dari protein dan organel yang teragregasi atau rusak. Pada otot skelet, autofagi basal penting untuk mencegah akumulasi protein dan organel yang rusak/ disfungsi yang dapat merugikan sel.^{3,4}

Pada proses autofagi terdapat suatu protein penting yaitu protein *Microtubule-associated protein 1A/1B-light chain 3* (LC3), yang berperan dalam fusi membran dan pemilihan substrat untuk degradasi dalam proses autofagi. Pada proses autofagi LC3 akan dipecah oleh protease Atg4 menjadi LC3-I lalu berikatan dengan lipid *phosphatidylethanolamine* (PE) menjadi LC3-II. LC3-II dapat digunakan sebagai marker autofagi, namun LC3 sangat bergantung pada keseimbangan antara pembentukan dan degradasi lisosom. Hal ini menyebabkan hubungan jumlah dari LC3 dengan autofagi masih belum jelas. Jadi sebagai penentu apakah autofagi naik atau turun diperlukan kombinasi dengan ekspresi gen autofagi lain yaitu p62 dengan LC3. Pada penelitian ini hanya dilakukan pemeriksaan gen LC3 saja.^{5,6}

Pada penelitian sebelumnya belum ada yang membahas lebih lanjut mengenai perbandingan antara latihan fisik berbagai intensitas terhadap ekspresi gen LC3. Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk mengetahui bagaimana pengaruh latihan fisik *treadmill* dengan berbagai intensitas selama 8 minggu terhadap ekspresi gen LC3 pada otot skelet *gastrocnemius*.

1.2 Identifikasi Masalah

Berdasarkan yang telah dijelaskan dalam latar belakang di atas, maka dapat dikemukakan beberapa masalah penelitian ini yaitu:

Apakah latihan fisik menurunkan ekspresi gen LC3 pada otot *gastrocnemius* tikus Wistar?

1.3 Maksud dan Tujuan Penelitian

1.3.1 Maksud Penelitian

Maksud penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh latihan fisik berbagai intensitas terhadap ekspresi gen LC3 pada otot *gastrocnemius*.

1.3.2 Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui apakah latihan fisik berbagai intensitas menurunkan ekspresi gen LC3 pada otot *gastrocnemius*.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan dua manfaat yang dikategorikan sebagai manfaat ilmiah dan manfaat praktis yaitu:

1.4.1 Manfaat Akademis

Dapat menambah wawasan pengetahuan mengenai hubungan antara latihan fisik berbagai intensitas terhadap ekspresi gen LC3 pada otot *gastrocnemius* tikus Wistar.

1.4.2 Manfaat Praktis

Memberikan informasi kepada masyarakat mengenai pengaruh latihan fisik terhadap kesehatan otot *gastrocnemius* tikus Wistar.

1.5 Kerangka Pemikiran

Latihan fisik merupakan aktivitas fisik yang terencana, terstruktur, repetitif, dan memiliki maksud tertentu untuk mempertahankan atau meningkatkan kebugaran fisik. Pada latihan fisik terjadi adaptasi dalam otot yaitu berupa pembersihan dari akumulasi protein atau organel yang rusak/difungsi akibat dari latihan fisik melalui proses autofagi.^{1,3}

Latihan fisik dapat menginduksi sinyal autofagi, yaitu *Adenosine Monophosphate* (AMP). Saat otot kontraksi, AMP akan meningkat sehingga mengaktifkan AMPK. *Adenosine Monophosphate Kinase* (AMPK) menyebabkan aktivasi induksi autofagi melalui fosforilasi *Unc-51 Like Autophagy Activating Kinase 1* (ULK1), serta menghambat mTOR yang berperan untuk memblokir autofagi. Setelah induksi autofagi, terjadi nukleasi dan perluasan fagofor menjadi autofagosom yang dimediasi oleh beclin-1, protein-protein Atg dan LC3, protein yang akan didegradasi akan dikirimkan oleh protein p62 ke autofagosom melalui interaksi dengan LC3, selanjutnya autofagosom akan bergabung bersama lisosom

membentuk autofagolisosom kemudian akan terjadi degradasi oleh hidrolase dari lisosom.⁷

Pada proses autofagi LC3 akan dipecah oleh protease Atg4 menjadi LC3-I lalu berikatan dengan lipid *phosphatidylethanolamine* (PE) menjadi LC3-II, LC3-II dapat digunakan sebagai marker autofagi. Otot gastrocnemius adalah otot campuran antara glikolitik dan oksidatif, latihan fisik menyebabkan otot gastrocnemius menjadi lebih oksidatif, sehingga autofagi dapat meningkat, yang ditunjukkan dengan peningkatan autofagosom pada tahap awal, dan penurunan autofagosom pada tahap lanjut. Jumlah autofagosom sendiri berkorelasi dengan ekspresi gen LC3 pada otot.^{3,5,6}

1.6 Hipotesis

- Latihan fisik intensitas ringan dapat menurunkan ekspresi gen LC3 pada otot *gastrocnemius* tikus Wistar.
- Latihan fisik intensitas sedang dapat menurunkan ekspresi gen LC3 pada otot *gastrocnemius* tikus Wistar.
- Latihan fisik intensitas berat dapat menurunkan ekspresi gen LC3 pada otot *gastrocnemius* tikus Wistar.