

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Latihan fisik merupakan hal yang penting untuk menjaga tubuh agar tetap sehat.¹ Menurut *World Health Organization* (WHO) 2010, sehat adalah keadaan sejahtera jasmani, rohani, dan sosial, tidak hanya terbebas dari penyakit atau cacat.² Kegiatan aktifitas fisik dikategorikan cukup apabila kegiatan dilakukan terus-menerus sekurangnya 10 menit dalam satu kegiatan tanpa henti dan secara kumulatif 150 menit selama lima hari dalam satu minggu.³ Keadaan fisik yang tidak aktif merupakan faktor risiko keempat kematian di dunia.⁴ Berdasarkan hasil Riset Kesehatan Daerah (RISKESDAS) tahun 2013, di Indonesia prevalensi nasional penduduk yang kurang melakukan aktivitas fisik adalah sebesar 26,1%.³

Latihan fisik didefinisikan sebagai pergerakan tubuh akibat dari kontraksi otot skelet yang meningkatkan pengeluaran energi.¹ Latihan fisik secara teratur diketahui dapat meningkatkan kebugaran jasmani/performa fisik dan menghindarkan dari berbagai penyakit seperti penyakit jantung koroner, stroke, diabetes, hipertensi, obesitas, osteoporosis, kanker, depresi, serta meningkatkan sistem imun. Latihan fisik juga sangat penting untuk keseimbangan energi dan pengendalian berat badan.⁴ Dalam tubuh manusia, otot skelet mewakili 40-45% massa tubuh pada individu yang sehat. Otot memiliki kapasitas yang besar untuk beradaptasi, sehingga menjadi penentu yang penting untuk kapasitas fungsional tubuh dan status metabolik. Latihan fisik dapat menimbulkan adaptasi pada otot skelet yang meliputi biogenesis mitokondria, angiogenesis, transformasi serabut otot, dan peningkatan sensitivitas insulin. Adaptasi ini menandakan terjadinya efek positif dari latihan fisik reguler.⁵

Adaptasi otot terhadap latihan fisik membutuhkan penambahan dan pengurangan komponen seluler.⁵ Salah satu proses adaptasi otot, yaitu autofagi, penting untuk mencegah akumulasi protein dan organel yang rusak yang dapat

merugikan bagi sel. Ada tiga jenis autofagi, yaitu makroautofagi, mikroautofagi, dan *chaperone-mediated autophagy*, yang mempromosikan degradasi proteolitik komponen sitosol pada lisosom.⁶ Makroautofagi atau yang lebih dikenal sebagai autofagi adalah proses katabolik untuk degradasi selektif dari protein dan organel yang teragregasi atau rusak. Proses autofagi terdiri dari induksi, pembentukan fagofor, pembentukan autofagosom, fusi dengan lisosom membentuk autofagolisosom, dan degradasi. Proses autofagi merupakan proses adaptasi sel yang berbeda dari proses adaptasi sel yang lain, karena hasil akhir dari proses ini akan ditransfer ke sitoplasma, dan dapat digunakan kembali.⁵

Proses autofagi dapat dinilai menggunakan marker molekuler seperti *unc-51-like kinase* (ULK-1), *adenosine monophosphate-activated kinase* (AMPK), *sequestosome 1* (p62/SQSTM1) dan *microtubule-associated protein 1A/1B-Light Chain 3* (LC3). Salah satu protein penting yang berperan dalam fusi membran dan pemilihan substrat untuk degradasi pada autofagi adalah protein LC3.⁷ Konversi LC3 (LC3-1 menjadi LC3-2) mencerminkan progresivitas dari autofagi.⁶ Selama proses autofagi, sel/ agregat protein yang sudah tidak berfungsi akan dikenali oleh *ubiquitin* (Ub) yang selanjutnya akan berikatan dengan gen p62/ *sequestosome 1* (SQSTM1), dan akan didegradasi oleh autofagosom melalui interaksi dengan LC3.⁸ Jumlah LC3 yang terbentuk tergantung dari formasi autofagosom dan degradasi autofagosom setelah berikatan dengan lisosom.⁶

Berdasarkan penelitian Schwalm *et al* (2015), aktivitas fisik dapat meningkatkan aktivitas autofagi yang ditandai dengan perubahan ekspresi gen autofagi. Salah satu gen autofagi yang diteliti adalah LC3, dan pada penelitian ini terjadi penurunan ekspresi gen LC3. Namun, penelitian ini hanya dilakukan pada aktivitas fisik intensitas ringan dan berat.⁹ Menurut Martin *et al* (2017), aktivitas autofagi akan semakin meningkat seiring dengan meningkatnya intensitas latihan fisik yang dilakukan.¹⁰ Oleh karena itu melalui penelitian ini, peneliti ingin menunjukkan adanya pengaruh latihan fisik berbagai intensitas (ringan, sedang, dan berat) terhadap perubahan ekspresi gen LC3 pada otot soleus tikus galur Wistar.

1.1 Identifikasi Masalah

Apakah latihan fisik berbagai intensitas dapat menurunkan ekspresi gen LC3 pada otot soleus tikus galur Wistar yang diberikan latihan fisik berbagai intensitas dibandingkan dengan yang tidak diberikan latihan fisik.

1.2 Maksud dan Tujuan Penelitian

Maksud dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh latihan fisik berbagai intensitas terhadap ekspresi gen LC3 pada otot soleus tikus galur Wistar.

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui apakah latihan fisik berbagai intensitas dapat menurunkan ekspresi gen LC3 pada otot soleus tikus galur Wistar.

1.3 Manfaat Penelitian

Manfaat akademis dari penelitian ini adalah agar dapat menambah wawasan pengetahuan mahasiswa kedokteran dalam bidang biologi molekuler mengenai hubungan antara latihan fisik berbagai intensitas dengan perubahan ekspresi gen LC3 pada otot soleus tikus galur Wistar.

Manfaat praktis dari penelitian ini adalah untuk memberikan informasi kepada dokter, praktisi kesehatan, dan masyarakat mengenai latihan fisik yang optimum yang berguna untuk kesehatan tubuh dilihat dari intensitasnya.

1.4 Kerangka Pemikiran

Latihan fisik secara teratur dapat meningkatkan kebugaran jasmani/performa fisik dan menghindarkan kita dari berbagai penyakit seperti penyakit jantung koroner, stroke, diabetes, hipertensi, obesitas, osteoporosis, kanker, depresi, serta meningkatkan sistem imun.⁴ Walaupun latihan fisik banyak memberi pengaruh terhadap kesehatan, tapi latihan fisik juga dapat mengakibatkan kerusakan struktur

sel, sehingga dibutuhkan suatu proses yang penting untuk mencegah akumulasi protein dan organel yang rusak yang dapat merugikan sel, proses ini disebut proses autofagi.⁶

Kontraksi otot skelet saat latihan fisik dapat meningkatkan kadar *adenosine monophosphate-activated protein* (AMP), dan akan mengaktifasi pengeluaran *adenosine monophosphate-activated protein kinase* (AMPK). AMPK dapat mengaktifasi induksi kompleks autofagi oleh fosforilasi *unc-51-like kinase* (ULK-1). Selanjutnya terjadi proses nukleasi dan ekspansi dari autofagosom yang dimediasi oleh Beclin-1 dan proses lipidisasi dari LC3-1 menjadi LC3-2 oleh reaksi konjugasi yang disebut kompleks lipidisasi LC3. Selanjutnya, sel/agregat protein yang sudah tidak berfungsi akan dikenali oleh *ubiquitin* (Ub) yang akan berikatan dengan protein p62, dan akan didegradasi oleh autofagosom melalui interaksi dengan LC3. Autofagosom akan mengelilingi sel-sel yang tidak berfungsi tersebut dan menjadi matur. Autofagosom matur akan berfusi dengan lisosom menjadi autofagolisosom, yang mendegradasi sel-sel yang tidak berfungsi tersebut dengan bantuan enzim hidrolase.⁸

Dalam proses ini, LC3 merupakan salah satu gen yang dapat dijadikan penanda dalam aktivitas autofagi. Berdasarkan kerangka pemikiran tersebut, penulis melakukan penelitian untuk mengetahui apakah latihan fisik berbagai intensitas dapat memengaruhi ekspresi gen LC3 pada otot soleus tikus galur Wistar.

1.5 Hipotesis Penelitian

Latihan fisik berbagai intensitas dapat menurunkan ekspresi gen LC3 pada otot soleus tikus galur Wistar yang dibandingkan dengan yang tidak diberikan latihan fisik.