

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Penelitian

Latihan fisik adalah setiap gerakan tubuh yang dihasilkan oleh otot dan memerlukan pengeluaran energi dengan intensitas, durasi, dan frekuensi yang meningkat secara bertahap sehingga dapat meningkatkan kebugaran fisik.¹ Menurut WHO 2010, kurangnya latihan fisik merupakan faktor risiko utama ke-4 yang diperkirakan dapat menyebabkan kematian secara global.² Latihan fisik secara teratur memberikan efek yang menguntungkan bagi kesehatan termasuk mencegah diri dari berbagai penyakit seperti penyakit kardiovaskular, sindroma metabolik (diabetes melitus, hipertensi, obesitas) dan osteoporosis.³ Berdasarkan proses biokimia pembentukan energi, latihan fisik dibagi menjadi dua, yaitu latihan fisik aerobik dan anaerobik.⁴ Contoh-contoh latihan aerobik ialah berjalan, *jogging*, berenang, bersepeda, loncat-tali, senam aerobik dan lain sebagainya.⁵ Periodisasi latihan fisik dapat dibagi menjadi akut (periodisasi jangka pendek) dan kronik (periodisasi jangka panjang). Latihan fisik akut menggambarkan latihan fisik beberapa hari hingga beberapa minggu, sedangkan latihan fisik kronik berlangsung dari beberapa minggu (minimal 6-8 minggu) hingga beberapa bulan.⁶

Latihan fisik mengakibatkan perubahan fisiologis hampir seluruh sistem tubuh, khususnya pada sistem otot dan kardiovaskular. Latihan fisik akan mempengaruhi metabolisme dan fungsi dari sejumlah jaringan yang meningkatkan homeostasis metabolik seluruh tubuh dan mengurangi risiko penyakit secara keseluruhan. Otot jantung merupakan salah satu organ yang bekerja keras saat latihan fisik berlangsung.⁴ Menurut Clausen (1977), latihan fisik akan meningkatkan kebutuhan oksigen dan curah jantung selama latihan fisik maksimal.⁷ Untuk menjaga homeostasis otot perlu adanya keseimbangan antara proses katabolik dan anabolik, salah satu proses katabolik adalah *autophagy*.⁸

Autophagy adalah proses seluler yang sering disebut sebagai “*self-eating process*”.⁹ *Autophagy* merupakan proses katabolik berupa degradasi komponen

sitoplasmik yang terlebih dahulu diantar ke lisosom. Terdapat 3 jenis *autophagy* : *macroautophagy*, *microautophagy* dan *chaperone-mediated autophagy*.¹⁰ Proses *autophagy* meliputi inisiasi, pembentukan *phagophore* (nukleasi), pembentukan *autophagosome* (ekspansi), fusi dengan lisosom membentuk *autophagolysosome*, dan *nutrient recycling*.⁹ *Autophagy* memberikan fungsi fisiologis yang penting dalam pergantian protein, pengendalian kualitas organel dengan mempertahankan jumlah organel yang sesuai, dan membuang organel yang telah rusak. Selain untuk homeostasis sel, fungsi *autophagy* ialah sebagai respon yang dapat diinduksi oleh respon stres selular yang disebabkan oleh paparan berbagai bahan kimia dan fisik.¹⁰ Aktivitas *autophagy* yang optimal sangat penting untuk pemeliharaan homeostasis dan fungsi kardiovaskular.¹¹

Aktivitas *autophagy* dapat diamati dengan dua cara yang berbeda yaitu pengamatan langsung terhadap struktur yang berhubungan dengan proses *autophagy* dan kuantifikasi degradasi protein dan organel yang bergantung *autophagosome* serta lisosom. Salah satu penanda *autophagy* yang berperan dalam proses *autophagy* adalah *p62* disebut juga *SQSTM1* yang berinteraksi dengan LIR untuk memfasilitasi interaksi langsung dengan *LC3* dan *GABARAP* dan menyebabkan *p62* secara khusus terdegradasi oleh proses *autophagy*. Menurut *Marino et al.* (2008), degradasi protein bergantung pada proses *autophagy*, maka *p62* yang meningkat merupakan respon terhadap penghambatan *autophagy*, sedangkan penurunan *p62* merupakan penanda adanya induksi proses *autophagy*.¹²

Penelitian mengenai pengaruh latihan fisik teratur terhadap *autophagy* pada otot jantung masih belum banyak diketahui.¹³ Berdasarkan latar belakang tersebut, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian tentang pengaruh latihan fisik akut intensitas sedang terhadap ekspresi gen *p62* pada otot jantung.

1.2 Identifikasi Masalah

Identifikasi masalah dari penelitian ini adalah apakah terdapat penurunan ekspresi gen *p62* pada otot jantung tikus galur wistar yang diberikan latihan fisik akut intensitas sedang selama 3 hari, 6 hari, dan 15 hari.

1.3 Tujuan

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui apakah latihan fisik akut intensitas sedang menurunkan ekspresi gen *p62* pada otot jantung tikus galur wistar.

1.4 Manfaat Karya Tulis Ilmiah

Manfaat akademik dari penelitian ini adalah untuk menambah wawasan di bidang biologi molekuler mengenai pengaruh latihan fisik akut intensitas sedang dengan perubahan ekspresi gen *p62* pada otot jantung tikus galur wistar.

Manfaat praktis dari penelitian ini adalah untuk memberi informasi kepada dokter, tenaga kesehatan, dan masyarakat mengenai pengaruh latihan fisik akut intensitas sedang terhadap kesehatan.

1.5 Kerangka Pemikiran dan Hipotesis

1.5.1 Kerangka Pemikiran

Autophagy adalah mekanisme daur ulang seluler yang bertanggung jawab untuk pembuangan agregat protein serta disfungsi organel. Pada saat latihan fisik, otot akan berkontraksi dan selama kontraksi otot, kadar kalsium, NAD, AMP, dan ROS meningkat. AMPK, yang memainkan peran penting dan merupakan aktivator penting dari proses *autophagy*. AMPK diaktivasi oleh *Thr172* saat rasio AMP / ATP meningkat. Fosforilasi AMPK α *Thr172* dipicu oleh latihan fisik tergantung pada karakteristik latihan. AMPK akan menghambat kompleks *mTORC1* oleh fosforilasi *TSC2*. Dengan demikian, AMPK menginduksi proses *autophagy* dengan

mengaktifkan *ULK1*. Ketika diaktifkan, *ULK1* memfosforilasi dan mengaktifkan protein *beclin-1*. Nukleasi dan ekspansi memerlukan fungsi yang baik dari kompleks yang dibentuk oleh *beclin-1*, *Vps34* dan *Vps15*, *AMBRA1* dan *ATG14* yang menginduksi lipidasi *LC3* menjadi *LC3-II*. Melalui LIR, *p62/SQSTM1* berikatan langsung dengan protein keluarga *LC3/GABARAP*. Protein *LC3 / GABARAP* adalah ortolog *Atg8* yang berperan dalam pembentukan *autophagosome* dan degradasi kargo secara otomatis. Sehingga, disfungsi organel (seperti mitokondria) atau agregat protein ditandai oleh *Ub* dan juga pengaruh *p62/SQSTM1* yang berikatan dengan *Ub* sehingga didegradasi oleh *autophagosome*. Gen *p62* akan terdegradasi saat proses *autophagy* dan berfungsi sebagai penanda untuk “*autophagic flux*”. Ketika *autophagy* dihambat, terdapat akumulasi gen *p62*, dan ketika *autophagy* diinduksi, ekspresi gen *p62* menurun.^{14,15,16,31}

1.5.2 Hipotesis Penelitian

Terdapat penurunan ekspresi gen *p62* pada otot jantung tikus galur wistar yang diberikan latihan fisik akut intensitas sedang selama 3 hari, 6 hari, dan 15 hari.