

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Penelitian

Penyakit Jantung Koroner (PJK) adalah keadaan dimana terjadi penumpukan plak di dinding arteri yang menyuplai jantung dan bagian tubuh lain.¹ Survei *Sample Registration System* (SRS) tahun 2014 menunjukkan bahwa PJK di Indonesia menjadi penyebab kematian tertinggi pada semua umur setelah stroke. Jumlahnya mencapai 12,9%.²

Latihan fisik dapat menurunkan risiko berbagai penyakit seperti penyakit jantung koroner, stroke, diabetes, hipertensi, obesitas, osteoporosis, kanker, depresi, serta kematian dengan cara mengaktivasi proses autofagi.^{3,4}

Latihan fisik menurut *World Health Organization* adalah bagian dari aktivitas fisik yang direncanakan, terstruktur, berulang, dan terarah yang memiliki tujuan untuk meningkatkan atau memelihara kebugaran fisik.⁴ Dari hasil Riset Kesehatan Daerah (Riskesdas) tahun 2018, penduduk Indonesia berumur lebih dari 9 tahun yang melakukan latihan fisik hanya 33,5%.⁵ Studi oleh Sharma *et al* (2000) melaporkan bahwa latihan fisik yang teratur menyebabkan perubahan pada struktur dan fungsi jantung dimana terjadi peningkatan dimensi dan ketebalan dinding ventrikel kiri serta curah jantung. Hal ini merupakan fenomena yang fisiologis.⁶

Latihan fisik merupakan salah satu cara untuk menginduksi autofagi. Autofagi adalah mekanisme daur ulang seluler yang bertanggung jawab atas pembuangan agregat protein beracun yang kemudian diantarkan ke lisosom dan vakuola serta bertanggung jawab atas pembentukan organel baru.^{7,8} Hal ini penting dalam homeostasis, kelangsungan hidup, dan adaptasi terhadap stres. Autofagi pada jantung memiliki peran dalam mempertahankan struktur dan fungsi jantung, membatasi kerusakan dalam berbagai kondisi sehingga mampu mengurangi cedera, dan mediasi adaptasi jantung terhadap tekanan yang berlebihan dengan cara membatasi disfungsi mitokondria dan stres oksidatif.⁹ Autofagi terbagi menjadi 3 jenis, yaitu makrofagi, mikrofagi, autofagi *chaperone-mediated*. Makrofagi atau

biasa disebut autofagi berperan penting dalam proses kontrol kualitas seluler, degradasi organel, dan adaptasi terhadap stres. Mikrofagi dan autofagi *chaperone-mediated* berperan dalam fungsi seluler yang lebih khusus.⁹

Proses autofagi dipengaruhi oleh intensitas dan periode dari latihan fisik.⁶ Intensitas latihan fisik adalah besarnya usaha yang diperlukan untuk melakukan kegiatan atau latihan.⁴ Intensitas latihan fisik berdasarkan ambang laktat dibagi menjadi tiga kategori, yaitu ringan (7-15m/menit), sedang (16-23m/menit), dan berat (24-33m/menit) yang dilakukan selama 30 menit.¹⁰ Latihan fisik berdasarkan periodenya dibagi menjadi dua kategori, yaitu akut (2 minggu hingga 6 minggu) dan kronik (7 minggu hingga beberapa bulan).^{11,12}

Selama proses autofagi, disfungsi organel (seperti mitokondria)/agregat protein yang sudah tidak berfungsi akan dikenali dan ditandai oleh *ubiquitin* (Ub) yang selanjutnya akan berikatan dengan adaptor protein *p62/sequestosome 1* (SQSTM1), dan akan didegradasi oleh autofagosom melalui interaksi dengan *Light Chain 3* (LC3).⁷

Jumlah LC3 yang terbentuk diatur oleh formasi autofagosom dan degradasi autofagosom setelah berikatan dengan lisosom. Progresivitas dari autofagi dicerminkan oleh degradasi LC3-2 dan konversi LC3 (LC3-1 menjadi LC3-2).^{7,8}

Berdasarkan penelitian Tarawan *et al* (2019), latihan fisik dapat mempengaruhi 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 pada latihan fisik kronik intensitas ringan, sedang, dan berat pada otot soleus dan otot gastrocnemius tikus galur Wistar.¹³ Melalui penelitian ini, peneliti ingin mengetahui pengaruh latihan fisik kronik berbagai intensitas (ringan, sedang, dan berat) terhadap perubahan ekspresi gen LC3 pada jantung tikus galur Wistar.

1.2 Identifikasi Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah disampaikan, peneliti merumuskan masalah sebagai berikut:

1. Apakah latihan fisik kronik intensitas ringan menurunkan ekspresi gen LC3 pada jantung tikus galur Wistar.
2. Apakah latihan fisik kronik intensitas sedang menurunkan ekspresi gen LC3 pada jantung tikus galur Wistar.
3. Apakah latihan fisik kronik intensitas berat menurunkan ekspresi gen LC3 pada jantung tikus galur Wistar.

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui apakah latihan fisik kronik berbagai intensitas dapat memengaruhi ekspresi gen LC3 pada jantung tikus galur Wistar.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat akademis dari penelitian ini adalah untuk menambah wawasan pengetahuan mahasiswa kedokteran dalam bidang biologi molekuler mengenai pengaruh latihan fisik kronik berbagai intensitas terhadap perubahan ekspresi gen LC3 pada jantung 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 intensitas dan periodenya.

1.5 Kerangka Pemikiran

Saat latihan fisik, terjadi peningkatan kadar *Adenosine Monophosphate-activated Protein* (AMP) dan akan mengaktifasi pengeluaran *Adenosine Monophosphate-Activated Protein Kinase* (AMPK) sehingga dapat menginduksi autofagi dengan menghambat *Mammalian Target of Rapamycin Complex 1* (mTORC1) melalui fosforilasi *Tuberous Sclerosis Complex 2* (TSC2). Selain itu, AMPK dapat mengaktifasi induksi autofagi oleh fosforilasi *Unc-51-likekinase*

(ULK- 1) dan induksi autofagi juga dimediasi oleh kompleks regulator (mengandung Vps34, Beclin1, Vps15, Ambra1, dan Atg14) yang menginduksi perekrutan LC3. 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, disfungsi organel (seperti mitokondria)/agregat protein yang sudah tidak berfungsi akan dikenali dan ditandai oleh *ubiquitin* (Ub) yang selanjutnya akan berikatan dengan protein *p62/sequestosome 1* (SQSTM1), 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.⁶

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 kronik berbagai intensitas dapat memengaruhi ekspresi gen LC3 pada jantung tikus galur Wistar.

1.6 Hipotesis Penelitian

1. Latihan fisik kronik intensitas ringan menurunkan ekspresi gen LC3 pada jantung tikus galur Wistar.
2. Latihan fisik kronik intensitas sedang menurunkan ekspresi gen LC3 pada jantung tikus galur Wistar.
3. Latihan fisik kronik intensitas berat menurunkan ekspresi gen LC3 pada jantung tikus galur Wistar.