

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Penelitian

Menurut *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2010, aktivitas fisik adalah setiap gerakan tubuh yang dihasilkan oleh otot yang memerlukan pengeluaran energi. Latihan fisik merupakan subkategori dari aktivitas fisik yang direncanakan, terstruktur, berulang, dan bertujuan untuk meningkatkan dan memelihara kebugaran fisik. Kurangnya latihan fisik merupakan faktor risiko utama keempat yang dapat menyebabkan kematian secara global sebanyak 6 persen. Latihan fisik dapat mengurangi risiko hipertensi, penyakit jantung koroner, stroke, diabetes, kanker payudara, kanker usus besar dan depresi.¹ Oleh karena itu, latihan fisik diperlukan untuk mencapai kualitas hidup yang sehat

Proporsi aktivitas fisik di Indonesia yang tergolong kurang aktif (*sedentary lifestyle*) menurut Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) pada tahun 2013 secara umum adalah 26,1 persen. Terdapat 22 provinsi dengan penduduk yang aktivitas fisiknya tergolong kurang aktif di Indonesia. Lima tertinggi adalah provinsi penduduk DKI Jakarta (44,2%), Papua (38,9%), Papua Barat (37,8%), Sulawesi Tenggara dan Aceh (masing-masing 37,2%) sedangkan, di provinsi Jawa Barat terdapat 25,4%.²

Latihan aerobik dan anaerobik merupakan dua jenis latihan fisik yang berbeda berdasarkan intensitas dan interval. Menurut *American College of Sports Medicine* (ACSM), latihan aerobik merupakan latihan yang memerlukan oksigen untuk pembentukan energinya yang dilakukan secara terus menerus, ritmis dan melibatkan kelompok otot-otot besar.³ *American Health Association* (AHA) merekomendasikan latihan fisik setidaknya 150 menit setiap minggu untuk intensitas sedang. Latihan intensitas sedang juga merupakan bagian dari latihan *cardio* yang dapat dilakukan dengan *treadmill* (jalan dan lari) dan bersepeda dengan

kecepatan lebih lambat dari 10 mil per jam. Latihan fisik aerobik dengan intensitas sedang meningkatkan indeks kebugaran kardiorespirasi karena terjadi adaptasi dari sistem kardiovaskular berupa peningkatan aktivitas jantung dan adaptasi dari sistem respirasi berupa peningkatan konsumsi oksigen.⁴ Adaptasi otot tercapai apabila didapatkan homeostasis otot antara proses katabolik dan anabolik. Salah satu proses katabolik yang utama adalah makroautofagi atau yang dikenal dengan autofagi.⁵

Latihan fisik akut menginduksi autofagi pada otot rangka dan otot jantung.⁶ Latihan fisik dapat meningkatkan *autophagic flux* sehingga proses dan fungsi sel akan meningkat dengan mengurangi jumlah agregat protein toksik dan organel yang sudah tidak berfungsi.⁷ Oleh karena itu, latihan fisik dapat memberikan manfaat terhadap sel dan menurunkan apoptosis pada otot rangka dan jantung.⁵

Makroautofagi atau autofagi adalah proses katabolik untuk degradasi komponen seluler seperti protein agregat, organel yang sudah tidak berfungsi atau rusak dan patogen intraseluler melalui fusi antara autofagosom dan lisosom.⁸ Semua proses autofagi terjadi di dalam lisosom dan vakuola. Autofagi dibagi menjadi tiga jenis, yaitu makroautofagi, mikroautofagi dan *capherone-mediated autophagy*. Setiap proses fisiologis maupun patologis melibatkan autofagi.⁹

Autophagy-related protein (Protein ATG) yang dikaitkan dengan autofagosom adalah LC3.¹⁰ Phosphatidylethanolamine konjugasi LC3 sitosol (LC3-I) menjadi LC3-II yang akan mengikat membran isolasi untuk menyelesaikan proses autofagosom. Oleh karena itu, LC3 secara luas digunakan sebagai marker autofagi. Selama proses autofagi, protein agregat atau yang sudah tidak berfungsi akan dikenali oleh *ubiquitin* (Ub) yang selanjutnya akan berikatan dengan gen p62/*sequestosome 1* (SQSTM1), dan akan didegradasi oleh autofagosom dengan interaksi LC3.¹¹

Menurut penelitian Yuji Ogura pada tahun 2011, latihan fisik menginduksi autofagi. Salah satu marker autofagi adalah LC3 sehingga apabila terjadi induksi autofagi maka terdapat penurunan LC3.¹² Proses autofagi merupakan suatu proses yang dinamis maka, peneliti ingin mengetahui kurva atau grafik yang dihasilkan autofagi pada latihan fisik intensitas sedang dalam fase akut yaitu, selama 3 hari, 6 hari dan 15 hari terhadap ekspresi gen LC3 pada jantung.

1.2 Identifikasi Masalah

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

1. Apakah latihan fisik intensitas sedang selama 3 hari menurunkan ekspresi gen LC3 pada jantung tikus galur wistar jantan.
2. Apakah latihan fisik intensitas sedang selama 6 hari menurunkan ekspresi gen LC3 pada jantung tikus galur wistar jantan.
3. Apakah latihan fisik intensitas sedang selama 15 hari menurunkan ekspresi gen LC3 pada jantung tikus galur wistar jantan.

1.3 Tujuan

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui apakah latihan fisik akut intensitas sedang selama 3 hari, 6 hari dan 15 hari dapat menurunkan ekspresi gen LC3 pada jantung tikus galur wistar jantan.

1.4 Manfaat Karya Tulis Ilmiah

Manfaat akademis dari penelitian ini adalah untuk menambah pengetahuan dan wawasan mahasiswa kedokteran dalam bidang biologi molekuler mengenai pengaruh latihan fisik akut intensitas sedang terhadap perubahan ekspresi gen LC3 pada otot jantung tikus galur Wistar jantan.

Manfaat praktis dari penelitian ini adalah untuk memberikan informasi kepada dokter, praktisi kesehatan, dan masyarakat mengenai pengaruh latihan fisik akut intensitas sedang yang bermanfaat juga untuk kesehatan tubuh dikarenakan proses

autofagi yang dinamis. Latihan fisik intensitas sedang dapat dilakukan dengan cara melakukan *treadmill* setidaknya 150 menit per minggu. Latihan fisik intensitas sedang juga dapat dilakukan dengan jalan cepat (setidaknya 40 km/jam), tenis ganda dan bersepeda kurang dari 16 km/jam.

1.5 Kerangka Pemikiran dan Hipotesis

1.5.1 Kerangka Pemikiran

Latihan fisik mempengaruhi sinyal autofagi. Kadar kalsium, NAD, AMP, dan ROS meningkat selama otot berkontraksi. NAD, AMP, dan ROS mengaktifkan *downstream effectors* masing-masing yaitu SIRT1, AMPK, dan p38. AMPK juga diaktifkan oleh peningkatan NAD dan ROS saat melakukan latihan fisik. Proses aktivasi tersebut memulai proses autofagi akut. AMPK menginduksi autofagi dengan fosforilasi ULK1 dan penghambatan mTOR, yang biasanya bertindak untuk menghambat autofagi. Induksi autofagi diikuti oleh nukleasi dan perluasan atau ekspansi autofagosom yang dimediasi oleh kompleks *beclin-1* dan lipidasi LC3 menjadi LC3-II. LC3 awalnya ada dalam bentuk tidak aktif dan bebas dalam sitosol. Kemudian, LC3 harus dibelah oleh enzim protease Atg4 sehingga terbentuk LC3-1. Lipidasi LC3 disebabkan oleh serangkaian reaksi konjugasi yang berhubungan dengan autofagi yaitu, kompleks lipidasi LC3. Kompleks *beclin-1* juga dapat dihambat oleh *Bcl-2*. Selama *cargo selection*, disfungsi organel dan protein agregat yang berbahaya akan ditandai untuk didegradasi oleh *ubiquitin* (Ub) dan kemudian dikenali oleh p62 yang berikatan dengan Ub. Selanjutnya, ikatan tersebut menyatukan bahan yang akan terdegradasi ke dalam autofagosom yang sedang berkembang dengan interaksi LC3. Setelah disfungsi organel ditelan, autofagosom matur akan menutup dan dikirim ke lisosom. Autofagosom tersebut akan berfusi dengan lisosom dan isinya terdegradasi oleh enzim hidrolase didalam lumen

lisosom. LC3, p62, dan Ub akan ikut terdegradasi oleh enzim hidrolase melalui autofagolisosom. Kemudian, asam amino (AAs) akan dilepaskan dan dapat memberi umpan balik negatif dengan mengaktifkan kembali mTOR.¹¹

Autofagi dapat dilihat dari dua hal yang berbeda yaitu pengamatan langsung terhadap struktur yang berhubungan dengan autofagi dan kuantifikasi marker autofagi yang terdegradasi. LC3 yang terdegradasi dalam autofagolisosom penting untuk mengukur *autophagic flux*. Jadi, peningkatan aktivitas autofagi dapat dilihat dari adanya penurunan LC3 yang disebabkan proses degradasi oleh autofagolisosom.¹³

1.5.2 Hipotesis Penelitian

1. Latihan fisik intensitas sedang selama 3 hari menurunkan ekspresi gen LC3 pada jantung tikus galur wistar jantan.
2. Latihan fisik intensitas sedang selama 6 hari menurunkan ekspresi gen LC3 pada jantung tikus galur wistar jantan.
3. Latihan fisik intensitas sedang selama 15 hari menurunkan ekspresi gen LC3 pada jantung tikus galur wistar jantan.