

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Latihan fisik adalah aktivitas olahraga sistematis yang dilakukan berulang-ulang dalam jangka waktu lama, dengan peningkatan beban secara bertahap dan terus-menerus sesuai dengan kemampuan masing-masing individu.<sup>1</sup> Kurangnya latihan fisik diidentifikasi sebagai faktor risiko utama keempat yang dapat menyebabkan kematian di seluruh dunia. Bukti ilmiah menunjukkan bahwa kurangnya latihan fisik meningkatkan risiko cukup tinggi mengalami kondisi kesehatan yang merugikan, termasuk penyakit tidak menular.<sup>2,3</sup> Kurangnya latihan fisik dapat menyebabkan akumulasi lemak hepar yang berlebihan. Akumulasi lemak pada hepar dapat menyebabkan penyakit kronis salah satunya adalah *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD).<sup>4,5</sup>

Secara global, pada 2010 sekitar 23% orang dewasa yang berusia lebih dari 18 tahun tidak aktif latihan fisik (pria 20% dan wanita 27%). Di negara-negara berpenghasilan tinggi, 26% pria dan 35% wanita tidak aktif latihan fisik dan di negara berpenghasilan rendah, 12% pria dan 24% wanita tidak aktif latihan fisik.<sup>6</sup> Berdasarkan data *Non-Communicable Disease Country Profiles* (2011), latihan fisik rendah di Indonesia sebesar 31,9% pada laki-laki dan 27,9% pada perempuan dengan total 29,9% dari keseluruhan penduduk pada tahun 2010.<sup>7</sup> Berdasarkan data Riskesdas (2007) Sumatera Barat merupakan salah satu dari 16 provinsi yang mempunyai prevalensi kurang latihan fisik di atas prevalensi nasional.<sup>8</sup> Sedangkan berdasarkan data dari Riskesdas (2013), penduduk usia yang lebih dari 10 tahun di Provinsi Sumatera Barat dilaporkan 71,2 % aktif latihan fisik dan 28,8 % tidak aktif latihan fisik.<sup>9</sup>

Latihan fisik berdasarkan intensitas, interval, dan jenis serat otot yang terlibat, latihan fisik dibagi menjadi latihan fisik aerobik dan anaerobik.<sup>10</sup> Contoh-contoh

latihan aerobik yaitu bersepeda, menari, jogging/lari jarak jauh, berenang dan berjalan.<sup>11</sup> Contoh-contoh latihan anaerobik yaitu lari *sprint* jarak pendek dan angkat beban.<sup>12</sup> Latihan fisik berdasarkan durasinya dapat dibagi menjadi akut (durasi jangka pendek) dan kronik (durasi jangka panjang). Latihan fisik akut berlangsung dari beberapa hari hingga beberapa minggu, sedangkan latihan fisik kronik berlangsung dari beberapa minggu (minimal 6-8 minggu) hingga beberapa bulan.<sup>13</sup> Latihan fisik berdasarkan intensitasnya terbagi tiga, yaitu latihan fisik intensitas ringan, sedang, dan berat yang diukur dengan *Metabolic Equivalent of Task* (MET). Latihan fisik ringan bila MET < 3, seperti tidur, nonton televisi, dan mengetik. Latihan fisik sedang bila MET 3-6 seperti menyapu dan mengepel. Sedangkan, latihan fisik berat bila MET > 6 seperti jogging, olahraga berat, dan lari.<sup>14</sup> Berdasarkan ambang laktat, pada kecepatan < 20 meter/menit tidak terjadi perubahan laktat, pada kecepatan 20 meter/menit laktat mulai meningkat setelah 20 menit latihan fisik. Sehingga pada penelitian ini, dilakukan latihan fisik menggunakan *treadmill* pada tikus Galur Wistar dengan intensitas ringan (kecepatan 10-15 meter/menit), intensitas sedang (kecepatan 20 meter/menit), dan intensitas berat (kecepatan 25-30 meter/menit) selama 30 menit.<sup>15</sup>

Latihan fisik bertujuan untuk membentuk serta mengembangkan fungsi fisiologis tubuh.<sup>1</sup> Latihan fisik yang teratur juga memiliki peran penting bagi homeostasis hepar dengan mengurangi kadar lemak intrahepatik, meningkatkan  $\beta$ -oksidasi asam lemak, menurunkan apoptosis hepatosit, serta meningkatkan *hepatoprotective autophagy*.<sup>16</sup>

Autofagi adalah jalur katabolik *self-eating* yang berkontribusi pada homeostasis hepar melalui perannya dalam keseimbangan energi dan kontrol kualitas sitoplasma, dengan mendegradasi struktur protein yang salah dan organel yang rusak. Salah satu marker autofagi adalah *p62* yang berinteraksi dengan LC3 *Interaction Region* (LIR) untuk memfasilitasi interaksi langsung dengan LC3 yang menyebabkan *p62* secara khusus terdegradasi oleh proses autofagi.<sup>17,18</sup>

Gunadi JW (2019) melakukan penelitian mengenai pengaruh latihan fisik kronik terhadap proses autofagi pada otot jantung tikus galur Wistar yang diberi latihan fisik intensitas ringan, sedang, dan berat selama 8 minggu.<sup>19</sup> Namun, penelitian mengenai pengaruh latihan fisik berbagai intensitas (intensitas ringan, sedang, dan berat) terhadap autofagi pada hepar masih belum banyak diketahui. Maka dari itu, karena adanya latar belakang tersebut, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian tentang pengaruh latihan fisik berbagai intensitas terhadap ekspresi protein autofagi pada hepar tikus galur Wistar.

## **1.2. Identifikasi Masalah**

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

1. Apakah terdapat pengaruh latihan fisik kronik intensitas ringan terhadap ekspresi protein autofagi pada hepar tikus galur Wistar
2. Apakah terdapat pengaruh latihan fisik kronik intensitas sedang terhadap ekspresi protein autofagi pada hepar tikus galur Wistar
3. Apakah terdapat pengaruh latihan fisik kronik intensitas berat terhadap ekspresi protein autofagi pada hepar tikus galur Wistar

## **1.3. Tujuan**

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh latihan fisik kronik berbagai intensitas terhadap ekspresi protein autofagi pada hepar tikus galur Wistar.

## **1.4. Manfaat Karya Tulis Ilmiah**

Manfaat akademis dari penelitian ini adalah untuk menambah pengetahuan di bidang biologi molekuler mengenai pengaruh latihan fisik kronik berbagai intensitas dengan perubahan ekspresi protein autofagi pada hepar tikus galur Wistar.

Manfaat praktis dari penelitian ini adalah untuk memberi informasi kepada dokter, tenaga kesehatan, dan masyarakat mengenai pengaruh latihan fisik berbagai intensitas yang bermanfaat terhadap kesehatan terutama pada hepar.

## **1.5. Kerangka Pemikiran dan Hipotesis**

### **1.5.1. Kerangka Pemikiran**

Latihan fisik menginduksi serangkaian peristiwa seperti peningkatan stres oksidatif, ketidakseimbangan energi, peningkatan kalsium intraseluler, dan *protein misfolding* yang dapat menyebabkan aktivasi dari autofagi. Autofagi memiliki peran penting sebagai sistem respons adaptif yang bermanfaat bagi kelangsungan hidup sel dan pemeliharaan vitalitas seluler. Adaptasi yang terjadi akibat proses autofagi dapat meningkatkan kemampuan homeostasis glukosa dan lipid. Proses autofagi dapat terjadi saat latihan fisik sebagai respon adaptif, karena kontraksi otot merupakan bentuk stres energik sama halnya seperti kekurangan nutrisi. Saat latihan fisik, terjadi kontraksi dari otot skelet yang menyebabkan perubahan pada *molecular messenger* seperti kalsium, AMP, NAD<sup>+</sup> dan *Reactive Oxygen Spesies* (ROS). Selanjutnya terjadi aktivasi dari masing-masing efektor yang berpuncak pada respon autofagi yang ditujukan untuk memulihkan homeostasis.<sup>20</sup>

Autofagi adalah proses katabolik yang memungkinkan pemeliharaan homeostasis seluler melalui proses daur ulang protein yang tidak diperlukan dan organel yang rusak. Proses ini terjadi pada kondisi fisiologis (kekurangan nutrisi, kekurangan faktor pertumbuhan) atau sebagai respon terhadap berbagai rangsangan stres yang berbeda (kekurangan oksigen, induksi stres oksidatif atau paparan agen toksik).<sup>21</sup> Autofagi memiliki banyak fungsi penting dalam sel dan jaringan. Autofagi basal sangat penting untuk mencegah akumulasi protein dan organel yang rusak, mengurangi stres retikulum endoplasma; dan membatasi produksi *Reactive Oxygen Spesies* (ROS). Selain itu, autofagi memiliki peran penting bagi imunitas dan homeostasis jaringan.<sup>22</sup>

Proses autofagi bertanggung jawab untuk mendegradasi lisosom sel dapat melalui 3 jalur yaitu makroautofagi, mikroautofagi, dan *Chaperone Mediated Autophagy* (CMA).<sup>23</sup> Semua jalur ini bertemu dalam lisosom untuk memastikan degradasi intraseluler. Makroautofagi memfasilitasi daur ulang komponen seluler, termasuk organel, melalui pembentukan autophagosome. Mikroautofagi memerlukan perekrutan protein yang ditargetkan langsung ke lisosom. Sedangkan *chaperone-mediated autophagy*, memungkinkan degradasi protein yang mengandung sekuens protein yang dikenali oleh *chaperones*.<sup>22</sup> Makroautofagi dan mikroautofagi dapat menjadi proses non-selektif, tetapi juga dapat menjadi sangat selektif.<sup>24</sup> Sebagai contoh, *lipid droplets* sebagai salah satu komponen sel akan didegradasi dengan autofagi tipe selektif yaitu lipofagi untuk menyediakan *free fatty acid* endogen yang berguna untuk produksi energi melalui  $\beta$ -oksidasi.<sup>25</sup> Maka dari itu, fungsi autofagi ini sangat penting untuk menjaga homeostasis hepar melalui perannya dalam menyeimbangkan energi dan mengontrol kualitas sitoplasma, dengan mendegradasi protein dan organel yang telah rusak yang dapat diinduksi dengan latihan fisik sehingga pengaktifan proses autofagi dapat mencegah akumulasi lemak di hepar.<sup>26,27</sup>

Proses autofagi terdiri dari empat langkah, yaitu : induksi dan nukleasi, elongasi dan ekspansi, fusi, dan degradasi.<sup>28</sup> Pada tahap induksi, protein akan dikenali dan ditandai oleh *Ubiquitin* (Ub), tahap ini dikendalikan oleh jalur pensinyalan *Mammalian Target of Rapamycin Complex 1* (mTOR1) dan *AMP-activated protein kinase* (AMPK). AMPK dapat mengaktifasi kompleks induksi autofagi oleh fosforilasi *Unc-51-like kinase* (ULK-1) sedangkan mTOR1 yang berfungsi untuk menghambat proses autofagi akan di non-aktifkan.<sup>27,28</sup> Pada tahap nukleasi, terbentuklah membran isolasi dua lapis atau fagofor. Fagofor mengelilingi komponen sitosolik (molekul dan atau organel) yang didesain untuk degradasi. Pada tahap elongasi dan ekspansi, fagofor menyelubungi komponen sitosolik dan membentuk autofagosom karena adanya interaksi antara protein *p62/sequestosome* dengan protein LC3.<sup>27</sup> Pada tahap fusi, autofagosom akan berfusi dengan lisosom untuk membentuk autofagolisosom, dimana hidrolase lisosom akan mendegradasi

makromolekul. Protein LC3 berperan sebagai marker dari autofagosom dan protein *p62* berperan sebagai marker dari yang terdegradasi. Ketika autofagi dihambat, terjadi akumulasi dari LC3 dan *p62*, sedangkan ketika autofagi diinduksi LC3 akan meningkat dan *p62* akan menurun karena adanya proses degradasi oleh autofagolisosom.<sup>29</sup>

### 1.5.2. Hipotesis

1. Terdapat pengaruh latihan fisik kronik intensitas ringan terhadap ekspresi protein autofagi pada hepar tikus galur Wistar
2. Terdapat pengaruh latihan fisik kronik intensitas sedang terhadap ekspresi protein autofagi pada hepar tikus galur Wistar
3. Terdapat pengaruh latihan fisik kronik intensitas berat terhadap ekspresi protein autofagi pada hepar tikus galur Wistar.