

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1 Latar Belakang Penelitian**

*Non-Alcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD) adalah spektrum kelainan hati yang disebabkan oleh akumulasi lemak (steatosis) di hati baik dengan pencitraan atau dengan histologi dan tidak disebabkan oleh konsumsi alkohol yang signifikan, penggunaan obat steatogenik, atau genetik. Faktor risiko pada pasien NAFLD adalah obesitas, diabetes melitus tipe 2 dan dislipidemia. Secara histologis, NAFLD dikategorikan menjadi *Non-Alcoholic Fatty Liver* (NAFL) dan *Non-Alcoholic Steatohepatitis* (NASH). NAFLD merupakan steatosis hati sedangkan NASH terdapat steatosis hati disertai inflamasi hepatosit.<sup>1</sup>

*Non-Alcoholic Fatty Liver Disease* merupakan penyakit hati yang paling umum di dunia, dan NASH merupakan indikasi umum untuk transplantasi hati. Prevalensi NAFLD tertinggi di Timur Tengah (31%), Amerika Selatan (32%) dan terendah di Afrika (13,5).<sup>2</sup> Selain itu, dilaporkan di Korea Selatan (18%), Jepang (9-30%), China (5-24%) dan Indonesia (30%).<sup>3</sup> Sedangkan menurut jenis kelamin, mayoritas pasien yang mengalami NAFLD adalah laki-laki (81,1%) dibandingkan wanita, dengan usia rata-rata 44-54 tahun.<sup>4</sup> Prevalensi NAFLD meningkat secara cepat di seluruh dunia dan sebanding dengan peningkatan obesitas, diabetes melitus tipe 2 dan sindrom metabolik. Namun obesitas dalam berbagai derajat, seringkali dikatakan sebagai satu-satunya kondisi yang paling sering ditemukan pada pasien NAFLD.<sup>2,5</sup> Di Indonesia berdasarkan data Riskesdas tahun 2018, prevalensi nasional status gizi lebih pada dewasa lebih dari 18 tahun yaitu 13,6% untuk *overweight* dan 21,8% untuk obesitas. Sedangkan untuk obesitas sentral dengan indikator lingkaran perut perempuan >80cm dan laki-laki >90cm pada usia lebih dari 15 tahun adalah 31%.<sup>6</sup>

Aktivitas fisik yang rutin, dengan frekuensi yang teratur terbukti memiliki efek yang menguntungkan pada pasien NAFLD.<sup>7</sup> Menurut *World Health Organization* (2015), aktivitas fisik adalah semua gerakan tubuh yang dihasilkan oleh otot skelet yang membutuhkan pengeluaran energi. Aktivitas fisik tidak sama dengan latihan fisik. Latihan fisik adalah subkategori aktivitas fisik yang terencana, terstruktur, berulang dan bertujuan untuk peningkatan atau pemeliharaan satu atau lebih komponen kebugaran fisik.<sup>8</sup>

Kurangnya latihan fisik meningkatkan risiko terjadinya penyakit tidak menular seperti diabetes melitus, yang merupakan salah satu faktor risiko terjadinya NAFLD. Secara global, sekitar 23% orang dewasa berusia 18 tahun ke atas tidak cukup aktif pada tahun 2010 dengan perbandingan pria 20% dan wanita 27%. Dan sekitar 81% remaja berusia 11-17 tahun tidak cukup aktif secara fisik pada 2010 dengan perbandingan perempuan 84% dan laki-laki 78%.<sup>9</sup>

Latihan fisik dibagi menjadi dua yaitu, akut yang berlangsung selama beberapa hari hingga 2 minggu, dan latihan fisik kronik yang berlangsung dari minimal 6 minggu.<sup>10</sup> Berdasarkan proses biokimia pembentukan energi, latihan fisik dibagi menjadi dua, yaitu latihan fisik aerobik dan anaerobik. Latihan fisik aerobik bersifat ketahanan seperti jogging, marathon, dan bersepeda jarak jauh. Sedangkan latihan fisik anaerobik membutuhkan tenaga besar dalam waktu singkat seperti angkat berat, *push-up*, *sprint*, atau lonjat jauh.<sup>11</sup> Selain itu, latihan fisik juga dikategorikan menjadi ringan, sedang dan berat berdasarkan intensitasnya yang diukur dengan *Metabolic Equivalent of Task* (MET). Latihan fisik ringan bila MET < 3, seperti tidur, nonton televisi, menyetik. Latihan fisik sedang bila MET 3-6 seperti menyapu, dan mengepel. Dan latihan fisik berat bila MET >6 seperti jogging, olahraga berat, lari.<sup>12</sup> Selain menggunakan MET, pada penelitian sebelumnya, dilakukan pemeriksaan laktat darah pada tikus percobaan yang melakukan lari pada *treadmill* hewan dengan intensitas ringan (kecepatan 10-15 meter/menit), intensitas sedang (kecepatan 20meter/menit) dan intensitas berat (kecepatan 25-30 meter/menit) selama 30 menit.<sup>13</sup>

Dalam melakukan aktivitas fisik, lipid merupakan salah satu substrat yang sangat penting sebagai sumber energi. Di dalam tubuh, lipid disimpan sebagai

trigliserida di jaringan adiposa. Bila dibutuhkan, trigliserida akan dipecah menjadi asam lemak bebas dan gliserol untuk dioksidasi sehingga membentuk energi.<sup>14</sup> Oksidasi asam lemak untuk menghasilkan energi disebut beta-oksidasi. Enzim yang berperan dalam beta-oksidasi adalah *Carnitine Palmitoyltransferase 1* (CPT1) yang dikenal juga dengan *carnitine acyltransferase I* (CAT) dan *Carnitine Palmitoyltransferase 2* (CPT2).<sup>15,16</sup> Enzim CPT1 terletak di luar mitokondria yang berfungsi untuk mengkatalisasi pembentukan *acylcarnitine* dari *carnitine* dan *AcylCoA* sedangkan CPT2 terletak di dalam mitokondria yang berfungsi mengkatalisasi pembentukan *AcylCoA* dari *acylcarnitine* dan CoA. Proses oksidasi asam lemak di mitokondria terutama melibatkan CPT1. Pada *hepar*, CPT1 mengatur perpindahan asam lemak melalui proses esterifikasi dan oksidasi dikarenakan sensitivitasnya terhadap *malonyl-CoA* yang merupakan inhibitor fisiologis CPT1. Sedangkan peran CPT2 dalam oksidasi asam lemak belum mendapatkan penjelasan yang lebih lanjut.<sup>17</sup> Enzim CPT1 dikodekan oleh tiga gen berbeda yang diekspresikan dalam kompartemen jaringan yang berbeda yaitu CPT1a atau CPT1L yang terletak di *hepar*, CPT1b atau CPT1M terletak di otot, dan CPT1c yang terletak di otak.<sup>15,16,18</sup>

Pada penelitian sebelumnya telah dibuktikan bahwa latihan fisik berperan penting untuk meningkatkan oksidasi asam lemak, menurunkan sintesis asam lemak, dan mencegah kerusakan mitokondria.<sup>19</sup> Namun pada penelitian sebelumnya belum membahas secara detail mengenai pengaruh intensitas latihan fisik terhadap ekspresi gen CPT1a.<sup>20</sup> Melalui penelitian ini, peneliti ingin mengetahui lebih dalam mengenai pengaruh latihan fisik berbagai intensitas (ringan, sedang, dan berat) terhadap ekspresi gen CPT1a pada *hepar* tikus galur Wistar.

## 1.2 Identifikasi Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah disampaikan, peneliti merumuskan masalah apakah terdapat pengaruh latihan fisik kronik berbagai intensitas terhadap ekspresi gen CPT1a pada *hepar* tikus galur Wistar.

### 1.3 Tujuan

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh latihan fisik kronik berbagai intensitas terhadap ekspresi gen CPT1a pada hepar tikus galur Wistar.

### 1.4 Manfaat Karya Tulis Ilmiah

Manfaat akademis dari penelitian ini adalah untuk menambah wawasan mahasiswa kedokteran dalam bidang biologi molekuler mengenai pengaruh latihan fisik kronik berbagai intensitas terhadap perubahan ekspresi gen CPT1a pada hepar tikus galur Wistar.

Manfaat praktis dari penelitian ini adalah untuk memberikan informasi kepada dokter, praktisi kesehatan, dan masyarakat mengenai pengaruh latihan fisik kronik berbagai jenis intensitas yang berguna untuk kesehatan tubuh.

### 1.5 Kerangka Pemikiran dan Hipotesis

#### 1.5.1 Kerangka Pemikiran

Pada NAFLD terjadi peningkatan *Oxidative Stress* (OS) yang disebabkan oleh peningkatan *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan peradangan. Abnormalitas mitokondria, penurunan regulasi enzim antioksidan, dan peradangan hati adalah sumber utama kelebihan produksi ROS pada NAFLD. Salah satu cara yang efektif mengobati NAFLD adalah melakukan latihan fisik yang teratur.<sup>21</sup> Aktivitas fisik yang dilakukan secara teratur dalam jangka waktu yang lama dapat meningkatkan antioksidan sehingga menurunkan stress oksidatif dalam tubuh.<sup>22</sup>

Saat latihan fisik, tubuh melakukan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein untuk menghasilkan energi. Metabolisme lemak disebut beta-oksidasi. Saat melakukan beta-oksidasi, tubuh membutuhkan gen CPT1a untuk menghasilkan karnitin yang berguna untuk membantu proses oksidasi asam lemak sehingga dapat diubah menjadi energi yang dapat digunakan saat melakukan aktifitas fisik. Pada beta-oksidasi, CPT1a menghasilkan enzim *karnitin palmitoiltransferase-I* yang

terletak di membran luar mitokondria. Enzim ini berguna untuk memindahkan gugus asil rantai panjang dari KoA ke karnitin sehingga membentuk asilkarnitin serta membebaskan KoA. Asilkarnitin dapat menembus membran dalam dan masuk ke dalam system enzim beta-oksidasi melalui transporter *karnitin-asilkarnitin translocase* membran dalam. Gugus asil kemudian dipindahkan ke KoA sehingga asil-KoA terbentuk dan karnitin dibebaskan. Reaksi ini dikatalisis oleh *karnitin palmitoiltransferase-II* di dalam membran mitokondria. Setelah itu, pada jalur beta-oksidasi, terjadi pemotongan tiap dua karbon dari molekul Asil-KoA. Unit dua karbon yang terbentuk adalah Asetil-KoA. Selanjutnya, asetil KoA dari hasil metabolisme lemak, protein, dan karbohidrat akan menyatu dan masuk ke siklus asam sitrat untuk menghasilkan energi.<sup>14</sup>

Latihan fisik yang teratur dapat mengobati NAFLD karena latihan fisik dapat mengurangi kadar lemak intrahepatik, meningkatkan beta-oksidasi asam lemak bersamaan dengan peningkatan enzim CPT1a, mengurangi apoptosis hepatosit, dan mengurangi produksi ROS dan OS melalui pengaturan beberapa enzim antioksidan dan mediator anti-inflamasi.<sup>21</sup> Selain itu, latihan fisik juga dapat meningkatkan fungsi mitokondria pada hepar.<sup>19</sup> Namun, belum diketahui secara pasti intensitas latihan yang berpengaruh terhadap oksidasi asam lemak.<sup>20</sup> Oleh karena itu, melalui penelitian ini, peneliti ingin mengetahui adanya pengaruh latihan fisik kronik berbagai intensitas (ringan, sedang, berat) terhadap ekspresi gen CPT1a pada hepar tikus galur Wistar.

### **1.5.2 Hipotesis Penelitian**

Latihan fisik kronik berbagai intensitas berpengaruh terhadap ekspresi gen CPT1a pada hepar tikus galur Wistar.