

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Penelitian

Latihan fisik adalah setiap gerakan tubuh yang dihasilkan oleh otot yang membutuhkan pengeluaran energi yang bertujuan untuk meningkatkan atau mempertahankan kebugaran fisik. Latihan fisik merupakan subkategori dari bentuk aktivitas fisik yang terencana, terstruktur, dan berulang. Menurut *World Health Organization* (WHO), kurangnya latihan fisik dianggap sebagai faktor risiko utama keempat penyebab kematian di seluruh dunia sebanyak 6%.¹ Penelitian sebelumnya melaporkan bahwa kurangnya latihan fisik dikaitkan dengan peningkatan kejadian dan tingkat keparahan dari *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD). NAFLD ditandai dengan peningkatan akumulasi trigliserida hati (TG) tanpa adanya konsumsi alkohol berlebih (>20 g/hari) yang dianggap sebagai penyebab paling umum dari penyakit kronis pada hepar.²

Prevalensi NAFLD di seluruh dunia diperkirakan mencapai 33,9%, 5% - 24% di Cina, 20% - 40% di Eropa, 9% - 30% di Jepang. Tingkat prevalensi terendah di negara-negara Asia adalah 5% di Singapura. Di Indonesia sendiri prevalensi NAFLD sebesar 30%. Hasil penelitian menunjukkan bahwa NAFLD lebih sering pada pria, obesitas, orang tua, penderita hipertensi, hipertrigliseridemia, dan sindrom metabolik. NAFLD dapat mempengaruhi struktur dan fungsi hepar serta menyebabkan morbiditas dan mortalitas dari sirosis hati, gagal hati, dan karsinoma hepatoseluler.³

Pencegahan atau terapi yang dapat diberikan untuk memperbaiki NAFLD salah satunya dengan latihan fisik. Pada saat melakukan latihan fisik melalui olahraga, di hepar terjadi peningkatan oksidasi asam lemak, dan penurunan sintesis asam lemak.⁴ Periodisasi latihan fisik dibagi menjadi 2 yaitu, akut (periodisasi jangka pendek) dan kronik (periodisasi jangka panjang). Latihan fisik akut berlangsung beberapa hari hingga 2 minggu, sedangkan latihan fisik kronik berlangsung dari minimal 6 minggu.⁵ Berdasarkan *Metabolic Equivalent of Task* (METs), intensitas

latihan dapat dibagi menjadi intensitas *sedentary* : <1,6 METs, intensitas ringan : 1,6 - < 3 METs, intensitas sedang : 3 - < 6 METs, intensitas *vigorous* : 6 – 9 METs, dan intensitas berat : >9 METs.⁶ Berdasarkan ambang laktat, pada kecepatan 15 meter/menit, level laktat tidak berubah secara signifikan selama 30 menit, sedangkan pada kecepatan 20 meter/menit, level laktat mulai meningkat setelah 20 menit latihan. Sehingga dilakukan latihan fisik menggunakan *treadmill* pada tikus galur Wistar dengan intensitas ringan lari pada *treadmill* dengan kecepatan 7-15 meter/menit, intensitas sedang lari pada *treadmill* dengan kecepatan 16-23 meter/menit, dan intensitas berat lari pada *treadmill* dengan kecepatan 24-33 meter/menit.^{7,8,9}

Latihan fisik dapat meningkatkan kebugaran yang mengarah pada peningkatan status kesehatan. Latihan fisik juga dikaitkan dengan perubahan biologis dan metabolisme dalam tubuh.¹⁰ Menjaga metabolisme dan homeostasis otot tubuh diatur dengan baik oleh keseimbangan antara proses katabolik dan anabolik. Salah satu proses katabolik adalah autofagi.¹¹ Autofagi adalah mekanisme daur ulang seluler yang bertanggung jawab untuk membuang agregat protein beracun yang akan dibawa menuju ke lisosom atau vakuola dan juga berperan dalam pembentukan organel yang baru.¹² Autofagi diklasifikasikan menjadi 3 jenis : *macroautophagy*, *microautophagy*, *chaperonin mediated autophagy* (CMA).¹³ Pada *macroautophagy*, terbentuk formasi fagofor dan elongasi untuk membentuk autofagosom. Selanjutnya autofagosom akan berfusi dengan lisosom membentuk autolisosom dan oleh hidrosilase lisosom makromolekul akan didegradasi. Komponen yang telah terdegradasi akan kembali ke sitoplasma untuk digunakan kembali.¹⁴ LC3 dan *Sequestosome 1* (*p62/SQSTM1*) adalah salah satu di antara beberapa penanda yang paling banyak digunakan untuk memantau autofagi. LC3 berperan sebagai marker dari autofagosom dan *p62* berperan sebagai marker dari autolisosom yang terdegradasi.¹⁵

Menurut penelitian Khambu B (2017), disfungsi autofagi di hepar telah terbukti secara langsung berdampak pada fisiologi hepar dan menyebabkan berbagai penyakit pada hepar, sehingga autofagi penting untuk mempertahankan

homeostasis hepar.¹³ Berdasarkan latar belakang tersebut, maka peneliti ingin mengetahui pengaruh latihan fisik berbagai intensitas terhadap ekspresi gen autofagi (gen LC3 dan gen *p62*) pada hepar tikus galur Wistar.

1.2 Identifikasi Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah disampaikan, identifikasi masalah dari penelitian ini adalah apakah terdapat pengaruh latihan fisik kronik berbagai intensitas terhadap peningkatan ekspresi gen autofagi pada hepar tikus galur Wistar.

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui apakah latihan fisik dengan berbagai intensitas dapat meningkatkan ekspresi gen autofagi pada hepar tikus galur Wistar.

1.4 Manfaat Karya Tulis Ilmiah

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

Manfaat praktis dari penelitian ini adalah untuk memberi informasi kepada dokter, tenaga kesehatan, dan masyarakat mengenai intensitas latihan fisik yang dapat memberikan manfaat kesehatan terbaik pada hati.

1.5 Kerangka Pemikiran dan Hipotesis

1.5.1 Kerangka Pemikiran

Autofagi adalah proses biologis yang berfungsi untuk mendaur ulang agregat protein dan organel yang sudah tidak berfungsi. Aktivasi autofagi dapat dirangsang dengan sejumlah cara termasuk infeksi, pembatasan kalori, dan latihan fisik.¹⁶ Autofagi terdiri dari beberapa proses penting yaitu induksi dan nukleasi, elongasi dan ekspansi, fusi, dan degradasi. Latihan fisik menginduksi signal autofagi. Selama otot berkontraksi, kadar dari Kalsium, *Nicotinamide Adenine Dinucleotide* (NAD), *Adenosine Monophosphate* (AMP) dan *Reactive Oxygen Species* (ROS) meningkat. Lalu *molecular messengers* ini mengaktifkan masing-masing efektor CaMK/calcineurin, *Sirtuin 1* (SIRT1), *Adenosine Monophosphate-Activated Protein Kinase* (AMPK), dan p38. AMPK dapat mengaktifkan kompleks induksi autofagi oleh fosforilasi *Unc-51-like kinase* (ULK-1), dan menghambat *Mammalian Target of Rapamycin Complex 1* (mTOR1), yang fungsi normalnya adalah untuk menghambat autofagi.¹²

Induksi autofagi diikuti oleh nukleasi dan ekspansi dari autofagosome yang dimediasi oleh kompleks *beclin-1* dan lipidasi dari LC3- I menjadi LC3-II oleh reaksi konjugasi dari serangkaian protein yang berhubungan dengan autofagi yang dinamakan kompleks lipidasi LC3. Selanjutnya, disfungsi organel (seperti mitokondria) atau agregat protein akan dikenali dan ditandai oleh *Ubiquitin* (Ub) yang kemudian akan berikatan dengan protein *p62/sequestosome 1* (SQSTM1), dan akan didegradasi oleh autofagosom melalui interaksi dengan LC3.¹² Protein LC3 dan *p62* sendiri terdegradasi oleh autofagi dan berfungsi sebagai penanda untuk “*autophagic flux*”. Ketika autofagi dihambat, terdapat akumulasi LC3 dan *p62*, dan ketika autofagi diinduksi, jumlah LC3 dan *p62* menurun yang disebabkan proses degradasi oleh autofagolisosom.¹⁷

Fungsi autofagi di dalam hepar adalah untuk menjaga homeostasis hepar melalui perannya dalam menyeimbangkan energi dan mengontrol kualitas sitoplasma, dengan menghilangkan protein dan organel yang telah rusak. Selain itu, melalui lipofagi (bentuk selektif dari autofagi yang targetnya *lipid droplets* autofagi berperan dalam metabolisme lipid.¹⁸ Peran autofagi dalam hepatosit adalah mendegradasi cadangan lipid intraseluler. Fungsi lipolitik dari lisosom telah diketahui sebelumnya, tetapi mekanisme pengiriman lipid ke dalam lisosom masih

tidak jelas. Lisosom mengandung banyak hidrolase dan lipase yang berfungsi dalam suasana asam ($\text{pH} < 5,2$) untuk memecah muatan yang dikirim. Menurut penelitian (Singh et al. 2009a), menyatakan bahwa pengiriman *lipid droplets* ke lisosom terjadi melalui penyerapan *lipid droplets* oleh autofagosom dan selanjutnya autofagosom ini akan berfusi dengan lisosom untuk mendegradasi *lipid droplets*.¹⁹

1.5.2 Hipotesis Penelitian

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

