

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit tidak menular atau *Non Communicable Disease* (NCD) meliputi Penyakit kardiovaskular, kanker, diabetes melitus, dan penyakit paru kronik merupakan penyebab utama dari kematian global, mencapai 36 juta (63%) dari 57 juta kematian di seluruh dunia. Di antara penyakit tidak menular, penyakit kardiovaskular merupakan penyebab yang paling banyak menyebabkan kematian. Secara global kematian akibat penyakit kardiovaskular terjadi pada negara berpenghasilan rendah dan sedang.¹ Di Indonesia, prevalensi penyakit jantung pada penduduk semua umur menurut provinsi tahun 2018 pada umumnya 1,5 persen, provinsi tertinggi adalah Kalimantan utara (2,2%) dan terendah NTT (0,7%).² Berdasarkan diagnosis dokter, prevalensi penyakit jantung koroner di Indonesia tahun 2013 sebesar 0,5% atau diperkirakan sekitar 883.447 orang, kurangnya latihan fisik adalah salah satu penyebab dari penyakit tidak menular.³

Secara global pada tahun 2010, sekitar 23 persen orang dewasa berusia lebih dari 18 tahun tidak cukup aktif dalam melakukan latihan fisik.⁴ Proporsi latihan fisik di Indonesia tergolong kurang aktif, menurut Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) tahun 2018 di Indonesia proporsi latihan fisik secara umum adalah 33,5 persen terdapat 22 provinsi dengan penduduk yang latihan fisiknya tergolong kurang aktif di Indonesia, provinsi tertinggi latihan fisik adalah DKI Jakarta (47,8%) dan terendah NTT (25,2%).²

Strategi untuk menurunkan risiko penyakit kardiovaskular salah satunya dengan latihan fisik. Latihan fisik adalah gerakan tubuh yang dihasilkan otot rangka yang membutuhkan pengeluaran energi.⁵ Berdasarkan *metabolic equivalent* (MET) latihan fisik dibagi menjadi 3 intensitas yaitu intensitas ringan, sedang dan berat. Latihan fisik intensitas sedang menurut *Centers for Disease Controls and Prevention* (CDC) dan *The American College of Sport Medicine* (ACSM)

jantan.^{15,16} Aktivitas yang mendasari kardioprotektif ini adalah ditemukan efek antioksidan, pencegahan peroksidasi lipid, dan perlindungan histopatologi dan ultrastruktur yang disebabkan oleh isoproterenol.¹⁷ Buah dan daun *Moringa Oleifera* memiliki sifat antioksidan. Ekstrak daun memiliki kandungan *glutathione* yang bergantung pada konsentrasi dan penurunan kadar malondialdehyde, ekstrak buah menunjukkan hasil yang bermanfaat dalam menghilangkan radikal bebas, ekstrak akar secara signifikan mengurangi zat besi dan peroksidasi lipid mikrosomal yang diinduksi FeSO₄. Selain itu kandungan pada ekstrak daun *Moringa Oleifera*, yaitu stigmasterol, β -sitosterol, avenasterol, vitamin A, dan prekursor beta-karotennya telah terbukti berkontribusi untuk sifat antioksidan.¹⁷ Penelitian mengenai autofagi sudah diteliti sebelumnya, menurut Gunadi JW (2019) intensitas sedang dapat meningkatkan autofagi pada otot jantung yang diberikan latihan fisik intensitas sedang selama 8 minggu, penelitian tersebut membahas pengaruh latihan fisik kronis intensitas ringan, sedang, berat terhadap proses hipertrofi jantung.¹⁸ Namun, penelitian mengenai efek moringa dan latihan fisik intensitas sedang terhadap autofagi masih belum diketahui. Berdasarkan latar belakang tersebut peneliti tertarik melakukan penelitian mengenai pengaruh ekstrak moringa dan latihan fisik intensitas sedang terhadap ekspresi gen autofagi pada jantung tikus galur Wistar.

1.2 Identifikasi Masalah

- Apakah terdapat pengaruh latihan fisik intensitas sedang terhadap peningkatan ekspresi gen autofagi pada jantung tikus galur wistar.
- Apakah terdapat pengaruh ekstrak moringa terhadap peningkatan ekspresi gen autofagi pada jantung tikus galur wistar.
- Apakah terdapat pengaruh ekstrak moringa dan latihan fisik intensitas sedang terhadap peningkatan ekspresi gen autofagi pada jantung tikus galur wistar.

1.3 Tujuan

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui apakah ekstrak moringa dan latihan fisik intensitas sedang meningkatkan ekspresi gen autofagi pada otot jantung tikus galur wistar.

1.4 Manfaat Karya Tulis Ilmiah

Manfaat akademis dari penelitian ini adalah untuk menambah pengetahuan dan wawasan di bidang biologi molekuler mengenai pengaruh ekstrak moringa dan latihan fisik intensitas sedang terhadap perubahan ekspresi gen autofagi pada otot jantung tikus galur wistar.

Manfaat praktis dari penelitian ini adalah untuk memberi informasi kepada dokter, tenaga kesehatan, dan masyarakat mengenai pengaruh ekstrak moringa dan latihan fisik intensitas sedang terhadap perubahan ekspresi gen autofagi pada otot jantung tikus galur wistar.

1.5 Kerangka Pemikiran dan Hipotesis

1.5.1 Kerangka Pemikiran

Penyakit kardiovaskular khususnya penyakit jantung coroner (PJK) sering diakibatkan oleh aterosklerosis. Kurangnya latihan fisik, merokok, hiperkolesterolemia merupakan faktor risiko utama terjadinya aterosklerosis. Faktor risiko tersebut dapat mengakibatkan oksidasi dan proses inflamasi yang seiring waktu dapat mengakibatkan terbentuknya *fatty streak* di ruang sub-endotelial yang kemudian akan membentuk plak aterosklerotik. Plak akan mengakibatkan hambatan aliran darah menuju jantung yang disebut *stenosis*, *stenosis* dapat mengakibatkan jantung mengalami iskemik yang seiring berjalannya

waktu dapat mengakibatkan penyakit kardiovaskular. Latihan fisik merupakan salah satu bentuk pencegahan agar terhindar dari penyakit kardiovaskular.^{19,20}

Penelitian dari El-sayed et.al menyatakan latihan fisik dapat menurunkan konsentrasi plasma fibrinogen dari $266,3 \pm 14,5$ mg/ dL menjadi $222,2 \pm 23,9$ mg/dL ($p < 0,05$) dalam latihan fisik yang optimum (VO_2 max untuk 30 menit), hasil tersebut menunjukkan efek positif dari latihan fisik. Semakin rendah konsentrasi kandungan fibrinogen, semakin rendah risiko pembentukan trombus, yang akibatnya mengurangi risiko kemungkinan kejadian jantung iskemik.²¹ Penelitian lain mengatakan dengan latihan fisik dapat menyebabkan terbentuknya angiogenesis sehingga terjadi peningkatan transportasi oksigen yang lebih baik, berkurangnya waktu difusi dan peningkatan pengambilan glukosa oleh jaringan otot jantung.²²

Latihan fisik berdampak pada perubahan sistem metabolisme yang berpengaruh terhadap fungsi mitokondria. Selama latihan fisik terdapat peningkatan biogenesis mitokondria yang signifikan. Proses katabolik melalui autofagi diperlukan untuk menghilangkan organel yang rusak, jika tidak dapat mengakibatkan kematian sel. Protein Drp1 ditranslokasikan ke mitokondria yang terdepolarisasi lalu memisahkan komponen yang rusak dari sisa mitokondria yang sehat.^{23,24} Kemudian PINK1 (PTEN diinduksi kinase 1) terakumulasi pada mitokondria, PINK1 akan merekrut reseptor autofagi seperti NDP52 dan optineurin yang kemudian membawa mitokondria menuju lisosom untuk didegradasi.²⁴⁻²⁶ Selain kaskade pensinyalan PINK1, NIX (protein mirip-NIP3), BNIP3 (protein yang berinteraksi dengan BCL2), FUNDC1, dan kardioliipin dapat menargetkan mitokondria ke autophagosome melalui pengikatan dengan LC3.^{27,28} Penanda biologis penting digunakan untuk mengidentifikasi autofagi dalam sistem mamalia yaitu protein 1A /1B-light chain 3 (LC3) terkait mikrotubulus, yang membentuk membran autofagosomal. Selama autofagi, LC3-1 sitosol terkonjugasi menjadi *phosphatidylethanolamine* untuk membentuk LC3-II, LC3-II kemudian dimasukkan ke dalam membran autofagosomal. Penanda lain yang banyak digunakan untuk fluks autofagi adalah reseptor autofagi sequestosome 1 (SQSTM1, p62) yang secara fisik menghubungkan muatan autofagi ke membran autofagi.^{29,30}

Di samping banyak manfaat dari latihan fisik, ternyata latihan fisik juga dapat menginduksi stres oksidatif yang merupakan hasil proses metabolisme tubuh.¹⁷

Peningkatan radikal bebas selama latihan fisik dapat menyebabkan stres oksidatif yang dikaitkan dengan penurunan antioksidan khususnya dalam miokardium dan mempunyai peranan penting dalam penyakit kardiovaskular. Kerusakan sel-sel miokardium muncul karena adanya *reactive oxygen species (ROS)* seperti *superoxide radical*, hidrogen peroksidase dan *hydroxyl radical*. Isoproterenol, katekolamin, β -adrenergik menyebabkan stres oksidatif berat pada miokardium, yang mengakibatkan nekrosis otot jantung. *Phytopharmaceuticals* penting dalam pengobatan tradisional karena sifatnya yang tidak membuat ketagihan dan tingkat toksisitas yang rendah. Antioksidan merupakan cara yang efektif dan aman untuk menangkal beberapa masalah dan memperkuat pertahanan tubuh terhadap radikal bebas dan penyakit kardiovaskular.¹⁷ Sejumlah penelitian telah meneliti sifat antioksidan pada ekstrak tumbuhan moringa (*Moringa oleifera*), ekstrak daun moringa memiliki kemampuan membersihkan radikal bebas, menghambat peroksidasi lipid, sedangkan kandungan ekstrak daun, buah, dan bijinya memiliki kemampuan menghambat kerusakan oksidatif DNA.³¹ Manfaat antioksidan tertinggi terkandung dalam ekstrak daun moringa karena memiliki kandungan fenolik total tertinggi (105mg asetat ekuivalen/100g), flavonoid tertinggi (31mg *quercetin equivalents*/100g) dan kandungan asam askorbat (107mg/100g).³² Kandungan lainnya yaitu hidroalkohol memiliki kemampuan sebagai kardioprotetif, antioksidan dan anti-peroksidatif sebagai respon terhadap isoproterenol. Ekstrak daun moringa dapat mencegah perubahan biokimiawi, histopatologi, dan perubahan jantung yang disebabkan oleh isoproterenol.¹⁷ Dalam studi yang lebih baru ekstrak daun moringa dengan kandungan *α -L-rhamnopyranosyl, vincosamide* yang merupakan sebuah alkaloid, kandungan alkaloid tersebut mengurangi kardiotoxikitas yang diinduksi isoproterenol pada tikus. Efek kardioprotektif ditunjukkan oleh penurunan biomarker jantung, pencegahan nekrosis jantung, penurunan peroksidase lipid, dan penurunan histopatologi.³³ Menurut penelitian xie et al (2011) melaporkan bahwa ekstrak moringa dapat mengaktifasi AMPK *pathway*.³⁴ Selain itu menurut penelitian Egan

et al (2011) dan Kim et al (2011) menunjukkan bahwa energi stres memicu autofagi dalam sel mamalia dengan mengaktifkan AMPK, yang kemudian secara langsung memfosforilasi ULK1 lalu mengaktifkan autofagi.^{35,36}

1.5.2 Hipotesis Penelitian

- Latihan fisik intensitas sedang dapat meningkatkan ekspresi gen autofagi pada jantung tikus galur wistar.
- Ekstrak moringa dapat meningkatkan ekspresi gen autofagi pada jantung tikus galur wistar.
- Latihan fisik intensitas sedang dan ekstrak moringa dapat meningkatkan ekspresi gen autofagi pada jantung tikus galur wistar.



