

**HUBUNGAN EKSPRESI GEN *NUCLEAR RESPIRATORY FACTOR 2*  
(*NRF 2*) DENGAN KEBUGARAN FISIK (*VO2 MAX*) CALON  
PETUGAS KESEHATAN HAJI INDONESIA**

**ISMAIL  
C013172001**



**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2020**

**HUBUNGAN EKSPRESI GEN *NUCLEAR RESPIRATORY FACTOR 2*  
(*NRF 2*) DENGAN KEBUGARAN FISIK (VO<sub>2</sub> MAX) CALON  
PETUGAS KESEHATAN HAJI INDONESIA**

Disertasi

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Doktor

Program Studi

Ilmu Kedokteran

**ISMAIL**

Kepada

**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR**

**2020**

ii

## DISERTASI

### HUBUNGAN EKSPRESI GEN *NUCLEAR RESPIRATORY FACTOR 2 (NRF 2)* DENGAN KEBUGARAN FISIK (VO2 MAX) PADA CALON PETUGAS KESEHATAN HAJI INDONESIA

Disusun dan diajukan oleh

**ISMAIL**  
**C013172001**

telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Disertasi  
Pada tanggal 19 Agustus 2020  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

#### Menyetujui

Komisi Penasehat,

  
Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.Med, Ed  
Promotor

  
Prof. dr. Mochammad Hatta, Ph.D, Sp.MK(K)  
Ko-promotor

  
Prof. Dr. Andi Ihsan, M.Kes  
Ko-promotor

Ketua Program Studi  
S3 Ilmu Kedokteran

  
Dr. Agussalim Bukhari, M.Med, Ph.D, Sp.GK(K)

Dekan Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin

  
Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.Med, Ed

## KATA PENGANTAR

Bismillahi Rahmanirrahim

Alhamdulillah Rabbil Aalamin Puji Syukur senantiasa Penulis Panjatkan kehadiran Allah Swt atas segala berkah, rahmat, Hidayah dan NikmatNya, serta salam dan salawat semoga tercurahkan kepada Junjungan kita Rasulullah Muhammad SAW sehingga Penulis dapat menyelesaikan disertasi ini dengan baik sebagai salah satu persyaratan untuk mencapai gelar pendidikan akademik tertinggi sebagai Doktor.

Pertama-tama saya haturkan ucapan terima kasih yang tulus kepada orang tua saya yang tercinta almarhum dan almarhuma (**Ayahanda Paridong Ahmad dan Ibunda I Raba**) yang telah memelihara, menjaga, membesarkan dan mendidik saya dengan penuh kasih sayang serta menanamkan nilai – nilai agama dan kehidupan dalam diri pribadi saya sehingga mampu menjadi insane seperti ini. Serta Istri tercinta (**Hj. Marwida, S.ST**) dan anak – anakku (**Ade Nurkhotimah, Muhammad Aqmal Ismail dan Muhammad Fikri Ismail**) yang senantiasa memberikan motivasi dan dukungan moril kepada saya.

Penyusunan dan penyelesaian disertasi ini tidak lepas dari bantuan dan dukungan berbagai pihak, sehingga Penulis dengan rasa syukur menyampaikan terima kasih yang tulus dan penghargaan yang setinggi – tingginya kepada : **Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.Med.Ed** selaku Promotor dan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar, **Prof. dr. Mochammad Hatta, Ph.D, Sp.MK(K)** dan **Prof. Dr.**

**Andi Ihsan M.Kes** selaku ko-promoto, **Prof. Oslan Jumadi, Ph.D, S.Si, M.Phil, Prof. Dr. Ridwan Amiruddin, SKM, M.Kes, M.Sc.PH, Prof. Dr. Dirayah R. Husain, DEA, Prof. Ahmad Ahyar, Ph.D, Dr. dr. Burhanuddin Bahar, MS dan Dr. Takdir Tahir, S.Kep, Ns, M.Kes** selaku penguji yang telah memberikan bimbingan dan ilmunya dengan ikhlas sehingga disertasi ini dapat saya selesaikan dengan baik dan tepat waktu.

Penghargaan rasa hormat dan terima kasih yang setinggi-tingginya juga Penulis sampaikan kepada **Prof. Dr. Dwia Aries Tina Pulubuhu, MA** selaku Rektor Universitas Hasanuddin, **Prof. Dr. Jamaluddin Jompa, M.Sc**, selaku direktur Sekolah Pascasarjana dan dr. **Agussalim Bukhari, M.Clin,Med, Ph.D,Sp.GK(K)** selaku Ketua Program Studi S3 Ilmu Kedokteran atas kesempatan yang diberikan kepada Penulis untuk mengikuti pendidikan Program Doktorat.

Kepala Pusat Kesehatan Haji Kemenkes RI **Dr. dr. H. Eka Jusup Singka, MSc** , atas dukungan izin penelitian, Kepala Badan PPSDM Kemenkes RI **Prof. dr. Abdul Kadir, Ph.D, Sp.THT-KL(K)MARS**, Direktur Politeknik Kesehatan Kemenkes Makassar **Dr. Ir. H. Agustian Ipa, M.Kes**, Ketua Jurusan Keperawatan **Hj. Harliani, SKp, M.Kes** dan seluruh civitas akademika Jurusan Keperawatan Makassar atas bantuan biaya tugas belajar, motivasi dan dukungannya selama ini sehingga saya dapat menyelesaikan studi saya dengan baik.

Akhirnya kepada semua pihak yang telah membantu Penulis dalam menyelesaikan pendidikan dan penyusunan serta penulisan disertasi ini

dan tidak sempat saya tuliskan satu persatu, Penulis sampaikan rasa terima kasih dan penghargaan yang setinggi tingginya. Semoga Allah SWT selalu melimpahkan rahmat dan hidayahNya kepada kita semua.

Makassar, 19 Agustus 2020

**Ismail**

## PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI

Yang bertanda tangan di bawah ini

**Nama : ISMAIL**

Nomor mahasiswa : C013172001

Program studi : S3 Ilmu Kedokteran

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa disertasi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan disertasi ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 19 Agustus 2020

Yang Menyatakan



*ISMAIL*  
**ISMAIL**

## ABSTRAK

**ISMAIL**, Hubungan Ekspresi mRNA gen *Nuclear Respiratory Factor 2* (*NRF2*) dengan Kebugaran Fisik ( $VO_{2max}$ ) Calon Petugas Kesehatan Haji Indonesia (Buduh, Mochammad Hatta, Andi Ihsan)

Tujuan Penelitian ini adalah menganalisis hubungan ekspresi gen *NRF2* dengan kebugaran fisik ( $VO_{2max}$ ) pada calon PKHI.

Metode penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah eksperimental semu (*quasy experiment*) dengan model pre test and post test with only control design, dimana Calon Petugas PKHI (n=30), diambil sampel darah sebanyak 3 ml sebelum dan setelah latihan untuk pemeriksaan ekspresi gen *NRF2* dan diukur  $VO_{2max}$  dengan menggunakan teknik Multistage Fitness Test (MFT) metode Bleep Test sebelum dan setelah intervensi, setelah itu diberi intervensi lari 1600 meter 3 kali seminggu sebanyak 16 kali kemudian selang waktu 1 minggu diukur  $VO_{2max}$  lagi tanpa intervensi.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat hubungan ekspresi gen *NRF2* dengan kebugaran fisik ( $VO_{2max}$ ) dengan nilai kemaknaan  $p < 0,0001$ . Tingkat kebugaran fisik ( $VO_{2max}$ ) calon PKHI tidak mengalami perubahan bermakna selama kurun waktu satu minggu setelah latihan dengan tingkat kemaknaan ( $p > 0,164$ ). Setiap kenaikan nilai ekspresi gen *nrf2*  $1,01 \Delta\Delta^{CT}$  akan berkontribusi dengan kenaikan  $VO_{2max}$  2,28 ml/kg/min. Dari hasil penelitian tersebut dapat disimpulkan bahwa ekspresi gen *nrf2* berpengaruh signifikan terhadap peningkatan kebugaran fisik ( $VO_{2max}$ ) pada calon PKHI setelah mengikuti program latihan rockport selama 5 minggu dan tingkat kebugaran fisik ( $VO_{2max}$ ) mampu bertahan secara konstan selama kurun waktu seminggu setelah latihan.

Kata Kunci: *NRF2* (*Nuclear Respiratory Factor 2*) Kebugaran Fisik,  $VO_{2max}$ , *PKHI* (*Petugas Kesehatan Haji Indonesia*)



## ABSTRACT

**ISMAIL**, relationship of expression mRNA Gen Nuclear Respiratory Factor 2 (NRF2) with physical fitness (VO<sub>2</sub>max) candidate for medical Hajj Indonesia (Budu, Mochammad Hatta, Andi Ihsan) The purpose of this research is to analyse gene expression relationship NRF2 with physical fitness (VO<sub>2</sub>max) in PKHI candidates.

The research methods used in this research are quasy experiment with pre test and post test with only control design models, where the Pkhi candidate (n = 30), blood samples were taken 3 ml before and after the exercises for examination of gene expression NRF2 and measured VO<sub>2</sub>max using the technique of multistage Fitness test (MFT) Bleep test method before and after intervention , after it was given a run intervention 1600 meters 3 times a week as much as 16 times then the interval 1 week time measured VO<sub>2</sub>max again without intervention.

The results of this study show that there is a relationship of gene expression NRF2 with physical fitness (VO<sub>2</sub>max) with a value of the significance  $p < 0001$ .

Physical fitness Level (VO<sub>2</sub>max) the candidate for PKHI did not undergo significant changes over the period of one week after an exercise with a level of infertility ( $p > 0.164$ ). Each increase in gene expression value Nrf2  $1.01 \Delta\Delta^{CT}$  will contribute with an increase of VO<sub>2</sub>max 2.28 ml/kg/min.

The results of the study can be concluded that NRF2 gene expression significantly affects the increase in physical fitness (VO<sub>2max</sub>) of PKHI candidates after the 5-week Rockport training program and physical fitness level (VO<sub>2</sub>max) is able to withstand constantly over the course of a week after exercise.

Keyword: NRF2 (Nuclear Respiratory Factor 2) Physical fitness, VO<sub>2</sub>max, PKHI (Indonesian Hajj health officers)

## DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL .....	i
LEMBAR PENGESAHAN .....	ii
KATA PENGANTAR .....	iii
LEMBAR PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN .....	vi
ABSTRAK .....	vii
DAFTAR ISI .....	ix
DAFTAR TABEL .....	xii
DAFTAR GAMBAR .....	xiii
DAFTAR GRAFIK .....	xiv
DAFTAR SINGKATAN .....	xv
I. PENDAHULUAN .....	1
A. Latar Belakang .....	1
B. Rumusan Masalah .....	9
C. Tujuan Penelitian .....	9
D. Manfaat Penelitian .....	10
E. Ruang Lingkup .....	10
F. Organisasi/Sistematika .....	11
II. TINJAUAN PUSTAKA .....	12
A. Konsep Ekspresi Gen .....	12

B. Konsep Nuclear Respiratory Factor 2 (NRF 2) .....	18
C. Konsep Latihan Fisik.....	32
D. Konsep Volume Oxygen Maximum (VO <sub>2max</sub> ) .....	38
E. Konsep Petugas Kesehatan Haji Indonesia (PKHI) .....	48
F. Kerangka Teori.....	57
G. Kerangka Konsep.....	58
H. Hipotesis .....	59
I. Definisi Operasional .....	59
III. METODE PENELITIAN .....	61
A. Desain Penelitian .....	61
B. Lokasi dan Waktu .....	61
C. Populasi dan Teknik Sampel .....	61
D. Persiapan Alat/Bahan .....	63
E. Jenis dan Cara Pengumpulan Data .....	67
F. Analisis Data .....	67
G. Persetujuan Etik Penelitian .....	68
H. Alur Penelitian .....	69
IV. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN .....	70
A. Hasil Penelitian .....	70
B. Pembahasan .....	85
C. Informasi baru yang didapatkan .....	102

V. PENUTUP .....	105
A. Kesimpulan .....	105
B. Saran .....	105

DAFTAR PUSTAKA

## DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 3.1 Jenis dan cara pengumpulan data .....	67
Tabel 4.1 Karakteristik demografi subjek penelitian .....	70
Tabel 4.2 Deskripsi hasil pemeriksaan gen nrf2 sebelum dan setelah latihan .....	71
Tabel 4.3 Deskripsi tingkat kebugaran fisik ( $VO_{2max}$ ) sebelum dan Setelah latihan serta tingkat pemulihan .....	73
Tabel 4.4 Perbedaan ekspresi gen nrf2 dan tingkat kebugaran fisik ( $VO_{2max}$ ) sebelum dan setelah latihan .....	75
Tabel 4.5 Korelasi antara ekspresi gen nrf2 terhadap tingkat kebugaran fisik ( $VO_{2max}$ ) .....	81
Tabel 4.6 Perubahan retensi tingkat kebugaran fisik ( $VO_{2max}$ ) .....	83

## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Regulasi dan ekspresi gen .....	13
Gambar 2.2 Transkripsi DNA .....	14
Gambar 2.3 Langkah – langkah translasi .....	17
Gambar 2.4 Letak kromosom pada gen nrf2 .....	18
Gambar 2.5 Biogenesis mitokondria dan ekspresi gen .....	25
Gambar 2.6 Jalur exercise yang mengatur aktivitas dan ekspresi gen PGC-1 $\alpha$ dan gen nrf2 .....	28
Gambar 2.7 Olahraga teratur meningkatkan efisiensi system house- Keeping seluler .....	38
Gambar 2.8 Pola hubungan adaptasi latihan-mitokondria dinamik-VO <sub>2max</sub>	40
Gambar 2.9 Alur rekrutmen TKHI .....	56
Gambar 2.10 Alur rekrutmen PPIH Arab Saudi Bidang Kesehatan ...	56
Gambar 2.11 Kerangka teori .....	57
Gambar 2.12 Kerangka konsep .....	58
Gambar 3.1 Alur penelitian .....	69
Gambar 4.1 Model aktivasi nrf2 dari jalur metabolik .....	88
Gambar 4.2 Pola hubungan adaptasi latihan-mitokondria dinamik-VO <sub>2max</sub>	92
Gambar 4.3 Latihan fisik menginduksi adaptasi mitokondria dalam otot rangka .....	95

## DAFTAR GRAFIK

	Halaman
Gambar 4.1 Deskripsi ekspresi gen nrf2 dan tingkat kebugaran fisik (VO <sub>2max</sub> ) sebelum dan setelah latihan .....	72
Gambar 4.2 Kurva amplifikasi ekspresi gen nrf2 sebelum dan setelah latihan serta <i>melting curve</i> .....	72
Gambar 4.3 Deskripsi tingkat kebugaran fisik (VO <sub>2max</sub> ) sebelum dan setelah latihan serta pemulihan latihan .....	74
Gambar 4.4 Boxplot perbandingan ekspresi gen nrf2 sebelum dan setelah latihan fisik .....	76
Gambar 4.5 Boxplot perbandingan ekspresi gen nrf2 pada laki - laki dan perempuan sebelum dan setelah latihan fisik .....	77
Gambar 4.6 Boxplot perbandingan nilai VO <sub>2max</sub> sebelum dan setelah latihan fisik .....	79
Gambar 4.7 Boxplot perbandingan nilai VO <sub>2max</sub> pada laki – laki dan perempuan sebelum dan setelah latihan fisik .....	80
Gambar 4.8 Boxplot perbandingan perubahan nilai VO <sub>2max</sub> pada laki – laki dan perempuan setelah latihan fisik dan pemulihan .....	83

## DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

PKHI	: Petugas kesehatan haji indonesia
TKHI	: Tim kesehatan haji indonesia
PPIH	: Panitia pelaksana ibadah haji
VO <sub>2max</sub>	: Volume oksigen maksimal
NRF1	: Nuclear respiratory factor 1
NRF2	: Nuclear respiratory factor 2
GABPBI	: GA-binding protein transcription factor sub unit β
ATP	: Adenosin triphosfat
ETC	: (electron transport chain)
mtDNA	: mitochondria deoxy nucleic acid
tRNA	: Transfer ribonucleic acid
rRNA	: ribosome-Ribonucleic Acid
PGC 1α	: Peroxisome proliferasor-activated receptor-gamma coactivator
PPARs	: peroxisome proliferasor-activated receptors
mtTFB	: Mitochondrial Transcription Factor B1
tFAM	: mitochondrial transcription factor A
mRNA	: messenger ribonucleic acid
SHAR'I	: Sigap, Handal, Amanah, Responsif dan Inovatif
NFE2L2	: Nuclear Factor, Erythroid 2 Like 2
bZIP	: Basic Leucine Zipper
maff	: maf transcription factor
ARE	: Antioxidant respons element
NADPH	: nicotinamide adenine dinucleotide phosphate
Nq01	: quinone oxidoreductase1
GCLC	: Glutamate-Cysteine Ligase Catalytic Subunit
GCLM	: Glutamate-Cysteine Ligase Modifier Subunit
GCH	: Guanosine triphosphate cyclohydrolase
SRXN	: Sulfiredoxin
TXNRD1	: Thioredoxin Reductase 1
GST	: Glutathione S-transferase
GSTs	: Glutathione S-transferase syntesis
UGT	: UDP-glucuronosyltransferase
Mrps	: Synthesis of Different Types of Maillard Reaction Products
CNC	: Cap N" Collar
CREB	: cAMP Respon Element Binding Protein
HDL	: High density lipoprotein
O <sub>2</sub>	: Oksigen
SA	: Saturasi
IGF	: Insulin growth factor
BDNF	: Brain Derived Neurotrophic Factor
A-VO <sub>2</sub> diff	: Arteria-venous oksigen different



HR	: Hearth rate
SV	: Stroke volume
DM	: Diabetes mellitus
RA	: Rheumatoid arthritis
PPOK	: Penyakit paru obstruksi menahun
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
BBPK	: Balai besar pelatihan kesehatan
RT PCR	: Real time polymerase chain reaction
HUM-RC	: Hasanuddin University Medical – Research Center
$\Delta$ CT	: Delta Cycler threshold
$\Delta\Delta$ CT	: Delta Delta Cycler threshold
ml/kg/min	: milliliter/kilogram/menit
GADPH	: Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase
IE	: Intensive exercise
EE	: Endurance exercise

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang**

Petugas Kesehatan Haji Indonesia yang disingkat PKHI mempunyai tanggung jawab dan peran yang sangat penting dalam memberikan pelayanan kesehatan jamaah haji Indonesia selama masa embarkasi dan debarkasi. Pemberian pelayanan kesehatan tersebut dimaksudkan untuk memastikan kondisi istithaah kesehatan haji secara komprehensif agar jamaah haji Indonesia dapat melaksanakan seluruh rangkaian ibadah haji baik ibadah rukun, wajib maupun sunat selama berada di Arab Saudi, (Depkes RI, 2017)

Petugas Kesehatan Haji Indonesia adalah tenaga kesehatan yang ditugaskan oleh Menteri Kesehatan Republik Indonesia untuk memberikan pelayanan, pembinaan, dan perlindungan kesehatan kepada jamaah haji selama penyelenggaraan ibadah haji, tidak hanya cukup memiliki kompetensi kerja dari aspek pengetahuan, keterampilan, dan sikap kerja yang sesuai standar yang telah ditetapkan, akan tetapi sangat dituntut untuk memiliki ketahanan fisik yang prima.(Depkes RI, 2017)

Petugas Kesehatan Haji Indonesia mempunyai peran penting untuk mewujudkan penyelenggaraan haji yang baik. Tim Petugas Kesehatan Haji Indonesia yang nantinya akan melayani tamu Allah (jamaah haji Indonesia) tentunya dituntut untuk selalu tetap sehat dan bugar, mengingat pekerjaan sebagai Tim Kesehatan Haji Indonesia sangatlah berat mulai dari embarkasi, saat berada di Makkah dan Madinah sampai nanti kembali ke tanah air Indonesia (Debariasi). (Rohani, 2017a)

Kondisi istithaah Kesehatan Jamaah Haji Indonesia secara komprehensif hanya bisa diwujudkan apabila para Petugas Kesehatan Haji Indonesia dapat melaksanakan tugas dan tanggung jawab yang diberikan dengan sebaik-baiknya sesuai dengan standar operasional prosedur pelayanan kesehatan haji, yang ditetapkan oleh Pemerintah.(Depkes RI, 2017)

Seorang Petugas Kesehatan Haji Indonesia dituntut memiliki 3 (tiga) kemampuan dalam melaksanakan tugas dan tanggung jawabnya di bidang kesehatan, yakni 1) kemampuan manajerial, (Slipicevic and Masic, 2012) 2) kemampuan skill (Du et al., 2019) dan 3) kemampuan fisik yang prima. (Jakobsen et al., 2015)

Kemampuan fisik yang prima menjadi salah satu kunci utama keberhasilan dalam memberikan pelayanan kesehatan kepada Jamaah Haji Indonesia, hal ini dimungkinkan karena jumlah Jamaah Haji Indonesia sangat banyak dan lama waktu bertugas PKHI selama kurang lebih 39 hari untuk TKHI (Petugas Kloter) dan 76 hari untuk PPIH (Petugas Non Kloter).

Berdasarkan data Jumlah Jamaah Haji Indonesia 3 (tiga) tahun terakhir yakni 2016 sebanyak 168.100 orang; 2017 sebanyak 210.000 orang dan 2018 sebanyak 220.000 orang, mengalami peningkatan rata-rata 12,5%. (Kemenag RI, 2018)

Data jumlah Petugas Kesehatan Haji Indonesia 3 (tiga) tahun terakhir yakni 2016 sebanyak 1413 orang (1107 orang Petugas Kloter dan 306 orang Petugas Non Kloter); 2017 sebanyak 1672 orang (1386 Petugas Kloter dan 286 orang Petugas Non Kloter) dan 2018 sebanyak 1758 orang (1452 orang Petugas Kloter dan 306 Petugas Non Kloter). Jumlah jamaah Haji Indonesia

dibandingkan Jumlah Petugas Kesehatan dapat digambarkan sebagai berikut:

1) TKHI (Petugas Kloter) yakni 1 : 150 dan 2) PPIH Bidang Kesehatan (Petugas Non Kloter) yakni 1 : 455.(Indonesia, 2018)

Berdasarkan hasil survey awal tentang tingkat kebugaran Fisik ( $VO_{2max}$ ) Calon Petugas Kesehatan Haji Indonesia (PKHI) Embarkasi Makassar tahun 2018 ditemukan bahwa dari 30 orang calon PKHI terdapat 20 orang (67%) yang memiliki tingkat kebugaran fisik ( $VO_{2max}$ ) kategori **cukup/rendah**, hanya 10 orang (33 %) berada pada kategori **baik**.(Sul-Sel, 2018)

Dengan melihat data epidemiologi tersebut di atas, terlihat dengan sangat jelas bahwa rendahnya tingkat kebugaran fisik ( $VO_{2max}$ ) calon Petugas Kesehatan Haji Indonesia akan sangat berdampak pada pelayanan kesehatan kepada jemaah haji Indonesia yang jumlahnya sangat banyak.

Kemampuan fisik yang prima seorang Petugas Kesehatan Haji salah satu indikatornya adalah kebugaran fisik (*Physical Fitness*). Kebugaran fisik (*Physical Fitness*) seseorang dapat dibedakan menjadi 3 segmen (bagian) yakni; 1) Kebugaran Fisik umum; 2) Kebugaran fisik atlet; 3) Kebugaran fisik Petugas Kesehatan. Standarisasi Kebugaran Fisik spesifik (khusus) seorang Petugas Kesehatan Haji sampai saat ini belum ada

Kebugaran fisik seorang Petugas Kesehatan Haji dituntut selain bugar secara umum juga mereka harus dituntut kebugaran fisik spesifik (khusus). Standarisasi Kebugaran Fisik individu secara umum dapat diukur dengan tingkat pemakaian oksigen secara maksimal ( $VO_{2max}$ ).  $VO_{2max}$  adalah salah satu *markers* kebugaran fisik dan peningkatan  $VO_{2max}$  menurunkan tingkat mortalitas.(Radak et al., 2018). Semakin tinggi  $VO_{2max}$  seseorang, juga

memiliki daya tahan (endurance) yang baik. Daya tahan (endurance) terdiri dari dua kelompok yaitu daya tahan kardiorespirasi ( umum) dan daya tahan otot (lokal). Salah satu instrumen untuk mengukur daya tahan kardiorespirasi adalah tingkat ambilan oksigen maksimal ( $VO_{2max}$ ). (S. M. Dyrstad, S. A. Anderssen, E. Edvardsen, 2015)

$VO_{2max}$  adalah tingkat kemampuan pemakaian oksigen secara maksimal yang diproses oleh tubuh manusia pada saat melakukan kegiatan yang intensif, yang dinyatakan dalam satuan liter/menit atau milliliter/menit/kg berat badan (Kemenkes RI, 2017). Nilai  $VO_{2max}$  lebih ditentukan oleh kemampuan sistem kardiovaskular untuk mengirimkan oksigen daripada kemampuan otot untuk menggunakannya. Bukti peran otot dalam menentukan  $VO_{2max}$  mencakup fakta bahwa setiap individu pada dasarnya memiliki kandungan mitokondria yang sama tapi mempunyai nilai  $VO_{2max}$  yang sangat berbeda. Sebaliknya individu dengan nilai  $VO_{2max}$  yang sama memiliki kadar enzim mitokondria yang berbeda.(Jones and Carter, 2000)

Tingkat  $VO_{2max}$  Petugas Kesehatan Haji Indonesia merupakan elemen mendasar dalam ketahanan dan kekuatan fisik yang pada akhirnya akan mempengaruhi pelayanan kesehatan yang optimal kepada jemaah haji Indonesia. Kebugaran merupakan salah satu di antara berbagai faktor yang menentukan derajat kesehatan. Kebugaran tidak semata-mata dinilai secara fisik tetapi meliputi seluruh tubuh, pikiran dan emosi. Kebugaran fisik dapat mencegah atau mengobati banyak penyakit yang dihasilkan oleh gaya hidup tidak sehat atau penuaan. Selanjutnya kebugaran fisik sangat penting untuk membantu meminimalkan masalah kesehatan seperti gangguan jantung dan

obesitas yang semuanya dapat mempengaruhi kehidupan dan fungsi pekerjaan sehari-hari sebagai Petugas Kesehatan Haji Indonesia. (Rohani, 2017b)

Olahraga secara teratur dapat meningkatkan kadar  $VO_{2max}$ . (Radak et al., 2018). Sehingga semakin tinggi  $VO_{2max}$  seseorang, juga memiliki daya tahan (*endurance*) yang baik. Daya tahan (*endurance*) terdiri dari dua kelompok yaitu daya tahan kardiorespirasi ( umum) dan daya tahan otot (lokal). Untuk pengukuran daya tahan kardiorespirasi dengan mengukur ambilan oksigen maksimal ( $VO_{2max}$ ). Beberapa hasil penelitian di bidang biomolekuler tentang marker genetik untuk daya tahan (*endurance*) salah satunya adalah gen *Nuclear respiratory factor 2* (*nrf2*) disebut juga sebagai *GA-binding protein transcription factor sub unit  $\beta$*  (GABPBI), yang merupakan faktor transkripsi dalam biogenesis mitokondria. (Ahmetov et al., 2015)

Hasil penelitian serupa juga menjelaskan bahwa latihan fisik akan meningkatkan kadar  $VO_{2max}$  seseorang yang berhubungan dengan erat biogenesis mitokondria dan nukleus yang diekspresikan oleh salah satu *human gen mRNA Nuclear Respiratory Factor 2* (*nrf2*) yang dikode oleh gen GABPB1, terletak di kromosom 15q212, (Z. He et al., 2007); (Sigal Ben-Zaken et al., 2013). Penelitian serupa juga telah melaporkan bahwa faktor genetika menyumbang 20 sampai 30 persen dari  $VO_{2max}$ . (Cerrito, 2016); (Williams et al., 2017)

Oksigen secara terus menerus dibutuhkan oleh tubuh melalui kapasitas sistem energi aerobik, bersama sama dengan karbohidrat, lemak dan protein, serta mineral yang disalurkan ke serabut otot sebagai bahan dasar

metabolisme aerob untuk diubah menjadi energi siap dipakai dalam tubuh dalam bentuk *Adenosin Tripospat* (ATP) yang jumlahnya terbatas. Untuk itu diperlukan resintesis ATP melalui metabolisme aerob dan anaerob agar energi cukup untuk dipakai beraktivitas secara berkesinambungan.(Bonora et al., 2012)

Mekanisme produksi ATP melalui sistem aerobik yang terjadi di mitokondria, dan sistem aerobik membutuhkan oksigen untuk menghasilkan ATP, sehingga konsumsi oksigen maksimal ( $VO_{2max}$ ) turut mempengaruhi kerja sistem ini.  $VO_{2max}$  diproses oleh tubuh pada saat melakukan kegiatan intensif. Besarnya nilai  $VO_{2max}$  merupakan salah satu prediktor utama dari kinerja daya tahan (*endurance*).(Bonora et al., 2012); (Sumanta, 2017)

Daya tahan (*endurance*) dibagi dalam dua kelompok yaitu daya tahan kardiorespirasi ( umum) dan daya tahan otot (lokal). Untuk pengukuran daya tahan kardiorespirasi dengan mengukur ambilan oksigen maksimal ( $VO_{2max}$ ). Salah satu varian gen yang terkait dengan daya tahan (*endurance*) atlet adalah gen *Nuclear respiratory factor 2* (*nrf2*) disebut juga sebagai *GA-binding protein transcription factor sub unit  $\beta$*  (*GABPBI*), yang merupakan faktor transkripsi dalam biogenesis mitokondria.(Ahmetov et al., 2015)

Mitokondria adalah organel semi otonom yang mengandung genom sendiri, DNA mitokondria (mtDNA) mempunyai 13 polipeptida untuk rantai pernapasan yang bertanggung jawab untuk transfer elektron (ETC) dan sintesis ATP, 22 tRNA, dan 2 rRNA.(Garnier and Veksler, 2008). Mitokondria memainkan peran penting dalam metabolisme energi sel, untuk memasok sebagian besar energi pada otot rangka. Mitokondria menggunakan

karbohidrat, lemak, dan protein sebagai bahan oksidasi untuk menghasilkan energi dalam bentuk ATP. Mekanisme produksi ATP melalui proses fosforilasi oksidatif, yang memerlukan oksigen dan melibatkan lima kompleks enzim rantai respirasi sehingga energi ini dapat dipakai untuk proses seluler. Semakin banyak sel yang membutuhkan energi maka mitokondria juga semakin bertambah, seperti pada serabut otot jantung secara kontinyu membutuhkan ATP, maka serat otot jantung memiliki mitokondria > 25%.(Drake et al., 2015) Sedangkan otot skelet pada individu sendentary memiliki mitokondria 3-6%, namun pada individu yang terlatih memiliki jumlah mitokondria 12%.(Hoppeler and Flu, 2003).

Penelitian menunjukkan bahwa ada hubungan erat antara jumlah mitokondria dan kapasitas daya tahan (*endurance*). Individu yang sangat terlatih memiliki kandungan mitokondria 3-4 kali lebih tinggi dari yang tidak terlatih. Perubahan jumlah dan ukuran mitokondria dipengaruhi oleh factor latihan fisik disebut biogenesis mitokondria.(Jornayvaz, 2014)

Regulasi biogenesis mitokondria pada sel otot diaktivasi oleh PGC-1 $\alpha$  (*peroxisome proliferative activated receptor gamma, coactivator 1 alfa*) yang teriduksi sinyal dari kontraksi otot. PGC-1 $\alpha$  akan berinteraksi dengan PPAR (*peroxisome proliferator activated receptor*) dan NRF1 (*nuclear respiratory factor 1*) dan nrf2 (*nuclear respiratory factor 2*) untuk mengatur ekspresi gen dan mengawali transkripsi serta translasi mitokondria, (Di et al., 2018); (C. Yang et al., 2014)

Nrf1 memiliki fungsi potensial dalam koordinasi bigenomik ekspresi sub unit rantai respirasi dan sebagai kontrol terhadap regulator utama pada



transkripsi mitokondria, misalnya Tfam, isoform gen mtTFB, akan tetapi NRF1 tidak dapat berperan langsung dalam fungsi spesifik rantai respirasi. Sedangkan nrf2 diidentifikasi berdasarkan ikatan spesifik elemen ini merupakan promotor pada sitokrom oksidasi sub unit IV (COX IV) pada sistem rantai respirasi. Tempat pengenal nrf2 merupakan wilayah spesifik ETC (*electron transport chain*) yang merupakan domain family transkripsi faktor, (Virbasius and Scarpulla, 1994), (Scarpulla, 2012)

*GA-binding protein transcription factor sub unit  $\beta$*  (GABPBI juga dikenal sebagai gen *Nuclear respiratory factor 2* (nrf2) yang merupakan activator ekspresi sitokrom oksidasi, (Scarpulla 2008)(Scarpulla, 2008). Gen nrf2 A/G ini terletak pada kromosom 15q21.2, dan menurut study Heritage family wilayah ini berhubungan dengan peningkatan maksimal pengambilan oksigen ( $VO_{2max}$ ) pada latihan daya tahan (*endurance*).

*GA Binding Protein Transcription Factor  $\beta$  subunit 1* (GABPB1), juga dikenal sebagai *Nuclear Respiratory Factor 2* (nrf2) adalah salah satu dari 2 (dua) gen NRF, yang memicu biogenesis mitokondria. (Z.-F. Yang et al., 2014)

Latihan fisik (*endurance*) menstimulasi biogenesis mitokondria untuk meningkatkan ekspresi gen nrf2. Nrf2 berfungsi mengatur gen yang terlibat dalam fungsi mitokondria, mempengaruhi kapasitas pernapasan dan tingkat produksi ATP selama latihan. Selain itu nrf2 juga mengatur *mitochondrial transcription factor A* (TFAM), *sitokrom c*, dan *biosintesis heme protein*, (Puigserver and Spiegelman, 2003).

Hasil Penelitian yang lain Wang et al 2016, juga menemukan bahwa ekspresi nrf2 mRNA secara signifikan meningkat pada tikus yang dilatih

selama 90, 120 atau 150 menit, dibandingkan dengan kelompok kontrol ( $P < 0,01$ ). (Wang et al., 2016)

Mengingat peran Petugas Kesehatan Haji Indonesia sangatlah penting dalam melakukan tugasnya memberikan pelayanan kesehatan dengan tagline prinsip *SHARI'* (sigap, handal, amanah, responsive dan inisiatif) dalam melayani jemaah haji, maka perlu dilakukan tes kebugaran fisik dengan indikator utama  $VO_{2max}$ . (Ratko Pavlović, Mensur Vrcić, Sid Solaković, Martin Pupiš, 2017)

Dengan merujuk dari beberapa hasil penelitian sebelumnya bahwa salah satu marker genetik kebugaran fisik ( $VO_{2max}$ ) adalah gen *Nuclear respiratory factor 2* (*nrf2*).

## **B. Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Bagaimana ekspresi gen *nrf2* Pada Calon Petugas Kesehatan Haji Indonesia ?
2. Bagaimana tingkat kebugaran fisik ( $VO_{2max}$ ) Pada Calon Petugas Kesehatan Haji Indonesia ?
3. Bagaimana ekspresi gen *nrf2* berhubungan dengan Kebugaran fisik ( $VO_{2max}$ ) Pada Calon Petugas Kesehatan Haji Indonesia ?

## **C. Tujuan Penelitian**

1. Tujuan umum

Menganalisis ekspresi *gen nrf2* dan hubungannya dengan kebugaran fisik ( $VO_{2max}$ ) Pada Calon Petugas Kesehatan Haji Indonesia

2. Tujuan khusus

- a. Menganalisis ekspresi *gen nrf2* pada Calon PKHI
- b. Menganalisis kebugaran fisik ( $VO_{2max}$ ) pada calon PKHI
- c. Menganalisis perbedaan ekspresi *gen nrf2* dan tingkat kebugaran Fisik ( $VO_{2max}$ ) setelah mengikuti program latihan fisik metode rockport 5 minggu pada calon PKHI
- d. Menganalisis hubungan ekspresi *gen nrf2* dengan Kebugaran fisik ( $VO_{2max}$ ) setelah mengikuti program latihan fisik metode rockport 5 minggu pada calon PKHI
- e. Menganalisis perubahan retensi kebugaran fisik ( $VO_{2max}$ ) setelah latihan fisik dan fase pemulihan.

#### **D. Manfaat Penelitian**

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat sebagai berikut :

##### a) Manfaat Akademis

Melihat peranan ekspresi *gen nuclear respiratory factor 2 (nrf2)* dalam meningkatkan kebugaran fisik ( $VO_{2max}$ ) sebagai dasar pengembangan ilmu kesehatan olahraga, terutama dalam penerapan ilmu biomedik biomolekuler ke dalam *physical Fitness*.

##### b) Manfaat Klinis

Menciptakan standarisasi baku khususnya dalam menentukan kondisi kebugaran fisik ( $VO_{2max}$ ) yang selanjutnya akan digunakan dalam mekanisme seleksi/ rekrutmen calon Petugas Kesehatan Haji Indonesia di masa masa mendatang. Informasi yang diperoleh dari penelitian ini diharapkan dapat menambah referensi untuk penelitian berkelanjutan

tentang aspek kebugaran fisik khususnya  $VO_{2max}$  pada Calon Petugas Kesehatan Haji Indonesia.

### **E. Ruang Lingkup**

Adapun ruang lingkup yang dibahas dalam penelitian mencakup ekspresi gen *nrf2* dan tingkat kebugaran fisik ( $VO_{2max}$ ) calon Petugas Kesehatan Haji Indonesia dari unsur Perawat yang  $VO_{2max}$  ada di wilayah Embarkasi Makassar.

### **F. Organisasi /Sistematika**

Sistematika dan organisasi disertasi ini memuat 5 (lima) bab, meliputi bab I Pendahuluan, bab II Tinjauan Pustaka yang membahas kerangka teori dan kerangka konsep gen *nrf2* dan  $VO_{2max}$  calon PKHI, hipotesis dan definisi operasional, bab III membahas metode penelitian yang mencakup Desain Penelitian, lokasi dan waktu, populasi dan teknik sampel, instrument pengumpul data serta analisi data, bab IV membahas Hasil penelitian dan Pembahasan dan terakhir bab V penutup yang merangkum kesimpulan dan saran penelitian.

## **BAB II**

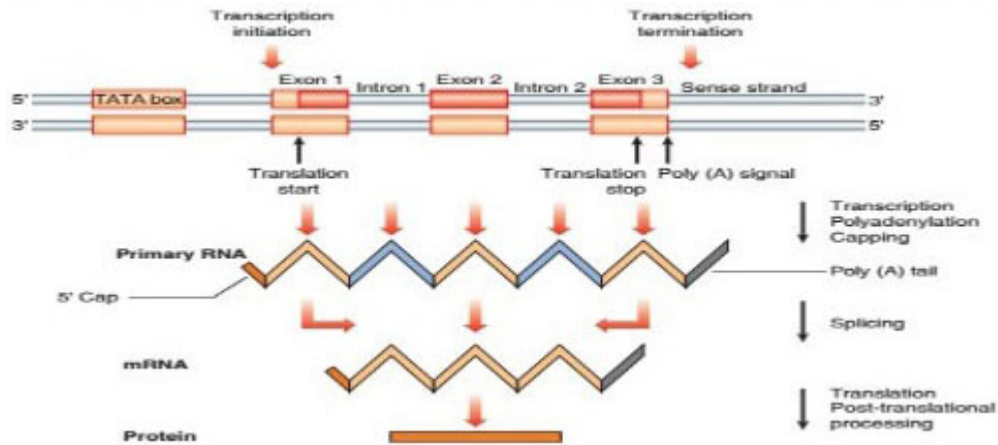
### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Konsep Ekspresi Gen**

##### **1. Pendahuluan**

Ekspresi gen merupakan rangkaian proses penerjemahan informasi genetik (dalam bentuk urutan basa pada DNA atau RNA) menjadi protein, dan fenotipe. (Rush, 2002) Informasi yang dibawa oleh bahan genetik tidak bermakna apa pun bagi suatu organisme jika tidak diekspresikan menjadi fenotipe. Ekspresi gen adalah proses penentuan sifat suatu organisme oleh gen. Suatu sifat yang dimiliki oleh organisme merupakan hasil metabolisme yang terjadi di dalam sel. Gen tersusun dari molekul DNA, sehingga gen menentukan sifat suatu organisme. Langkah pertama dalam ekspresi gen adalah transkripsi DNA menjadi RNA. (Irene Gallego Romero, Ilya Ruvinsky, 2014)

Ekspresi suatu gen secara molekuler dapat dideteksi pada tahap transkripsi (mRNA) maupun translasi (protein). Deteksi ekspresi gen pada tingkat mRNA lebih sulit dibandingkan pada tahap protein karena memerlukan tahapan isolasi mRNA pada fase atau bagian yang mengekspresikan gen tersebut, selain memerlukan alat yang sensitif. Real-Time PCR merupakan alat PCR yang paling sensitif untuk mendeteksi dan mengukur kuantitas mRNA. (Hershey et al., 2012)



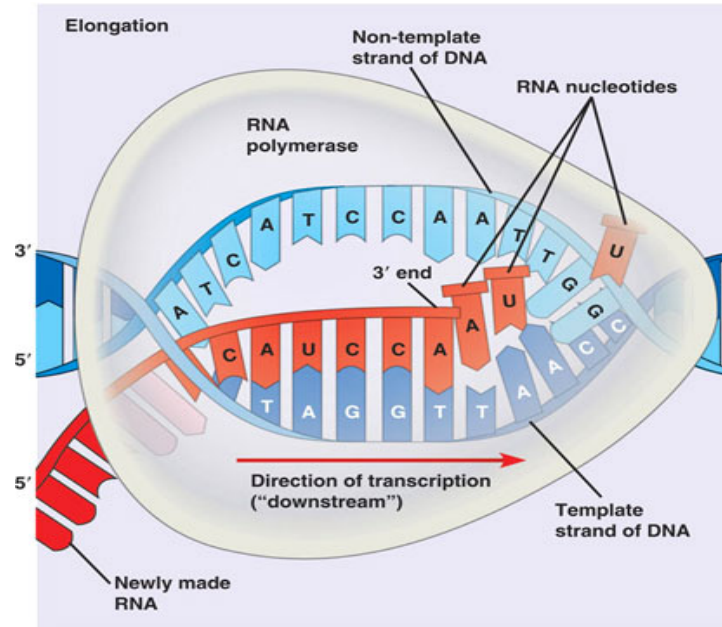
Gambar 2.1 Regulasi dari Ekspresi Gen (Plank and Dean, 2014)

## 2. Tahapan Ekspresi Gen (Plank and Dean, 2014)

Tahapan pada ekspresi gen terdiri dari 2 tahap yaitu:

### a. Transkripsi

Transkripsi merupakan proses penyalinan / pencetakan kode-kode genetik yang ada pada urutan DNA menjadi molekul RNA. Pada proses transkripsi hanya 1 untai DNA yang disalin ke RNA. Sintesis RNA : 5' → 3'. Proses tersebut berlangsung di dalam inti sel dan dimulai dengan adanya pembukaan rantai DNA yang dilakukan oleh enzim bernama helikase. Setelahnya, terjadi penempelan enzim polymerase di wilayah promotor sekuen gen. Barulah kemudian enzim polimerasi ini aktif menyalin kode-kode genetik yang ada di rantai sense DNA sampai bagian triplet basa nitrogen terakhir yang mengandung informasi yang kemudian akan menghentikan proses penyalinan data.



Gambar 2.2 Transkripsi DNA. (Plank and Dean, 2014)

Proses transkripsi dikatalis oleh enzim transcriptase atau RNA polymerase. Pada organism eukariot, terdapat tiga jenis RNA polymerase, yaitu: RNA polymerase I yang berfungsi untuk mengkatalis pembentukan RNA, RNA polymerase II yang berperan dalam sintesis tRNA dan beberapa molekul rRNA, dan RNA polymerase III yang bertugas mengkatalis proses sintesis mRNA.

Tahapan transkripsi RNA terdiri dari 4 yaitu :(Plank and Dean, 2014)

#### 1) Inisiasi

Tahap inisiasi terjadi karena adanya tiga komponen yaitu mRNA, sebuah tRNA yang memuat asam amino pertama dari polipeptida, dan dua sub unit ribosom mRNA yang keluar dari nukleus menuju sitoplasma selanjutnya didatangi oleh ribosom, kemudian mRNA masuk ke dalam “celah” ribosom. Ketika mRNA masuk ke ribosom, ribosom “membaca” kodon yang masuk.

Pembacaan dilakukan untuk setiap 3 urutan basa hingga selesai seluruhnya. Sebagai catatan ribosom yang datang untuk membaca kodon biasanya tidak hanya satu, melainkan beberapa ribosom yang dikenal sebagai polisom membentuk rangkaian mirip tusuk satu, di mana tusuknya adalah "mRNA" dan daging adalah "ribosomnya".

Dengan demikian, proses pembacaan kodon dapat berlangsung secara berurutan. Ketika kodon I terbaca ribosom (misal kodonnya AUG), tRNA yang membawa antikodon UAC dan asam amino metionin datang tRNA masuk ke celah ribosom. Ribosom di sini berfungsi untuk memudahkan perlekatan yang spesifik antara antikodon tRNA dengan kodon mRNA selama sintesis protein. Sub unit ribosom dibangun oleh protein-protein dan molekul-molekul RNA ribosomal.

## 2) Elongasi

Tahap elongasi merupakan tahap pemanjangan rantai asam amino. Pada tahap ini asam amino - asam amino ditambahkan satu per satu pada asam amino pertama (metionin). Ribosom terus bergeser agar mRNA lebih masuk, guna membaca kodon II. Misalnya kodon II UCA, yang segera diterjemahkan oleh tRNA berarti kodon AGU sambil membawa asam amino serine. Di dalam ribosom, metionin yang pertama kali masuk dirangkaikan dengan serine membentuk dipeptida.

Ribosom terus bergeser, membaca kodon III. Misalkan kodon III GAG, segera diterjemahkan oleh antikodon CUC sambil membawa asam amino glisin tRNA tersebut masuk ke ribosom. Asam amino glisin dirangkaikan dengan dipeptida yang telah terbentuk sehingga membentuk



tripeptida. Demikian seterusnya proses pembacaan kode genetika itu berlangsung di dalam ribosom, yang diterjemahkan ke dalam bentuk asam amino guna dirangkai menjadi polipeptida.

Kodon mRNA pada ribosom membentuk ikatan hidrogen dengan antikodon molekul tRNA yang baru masuk yang membawa asam amino yang tepat. Molekul mRNA yang telah melepaskan asam amino akan kembali ke sitoplasma untuk mengulangi kembali pengangkutan asam amino. Molekul rRNA dari sub unit ribosom besar berfungsi sebagai enzim, yaitu mengkatalisis pembentukan ikatan peptida yang menggabungkan polipeptida yang memanjang ke asam amino yang baru tiba.

### 3) Terminasi

Tahap akhir dari translasi adalah terminasi. Elongasi berlanjut hingga kodon stop mencapai ribosom. Triplet basa kodon stop adalah UAA, UAG, dan UGA. Kodon stop tidak mengkode suatu asam amino melainkan bertindak sinyal untuk menghentikan translasi. Polipeptida yang dibentuk kemudian “diproses” menjadi protein.

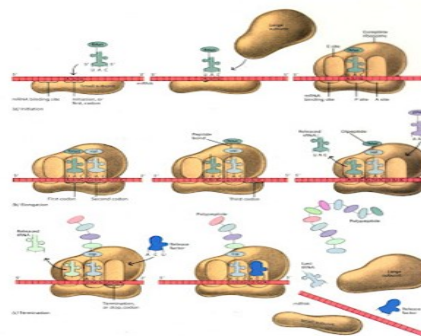
### 4) Pengolahan

Setelah transkripsi, molekul RNA diproses dalam beberapa cara: intron dihilangkan dan ekson disambungkan bersama untuk membentuk molekul mRNA matang yang terdiri dari urutan pengkodean protein tunggal. Sintesis RNA melibatkan aturan pasangan basa normal, tetapi Timin basa diganti dengan **Urasil** basa

## **b. Translasi**

Translasi adalah proses penerjemahan kode genetik oleh tRNA ke

dalam urutan asam amino. Proses translasi dalam sintesis protein ini sendiri mencakup serangkaian penerjemahan mRNA atau kodon menjadi senyawa asam amino. Termasuk pula penyambungan setiap asam amino yang cocok dengan mRNA dengan gugus peptide yang kemudian menjadi protein. Organ sel atau organel yang bertugas secara aktif melakukan proses penerjemahan tersebut adalah ribosom. Apabila ribosom telah melekat pada triplet mRNA atau kodon maka t-RNA yang ada di bagian sitoplasma sel selanjutnya membawa asam amino yang cocok atau sesuai dengan mRNA atau kodon.



(Michelle, Lopez, 2011) Gambar 2.3 Langkah-langkah translasi

### 3. Regulasi Ekspresi Gen

Ekspresi gen atau sintesis protein dapat diatur, dihidupkan, atau dimatikan. Keberadaan enzim sebagai katalisator akan menentukan berjalannya proses metabolisme. Ketika suatu produk metabolisme di dalam sel sudah mencukupi maka reaksi metabolisme tersebut harus dihentikan. (Alper Yilmaz, 2010)

Proses pengaturan ini dilakukan dengan cara menghentikan produksi enzim, melalui penghentian ekspresi gen pengkodennya. Mekanisme pengaturan ekspresi gen disebut sebagai regulasi ekspresi gen. Pengaturan

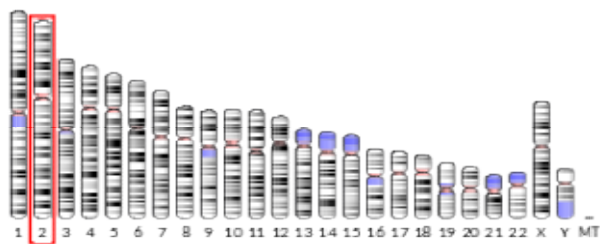
ekspresi gen dapat terjadi pada berbagai tahap, misalnya transkripsi, prosesing mRNA, atau translasi. Akan tetapi, sejumlah data hasil penelitian menunjukkan bahwa pengaturan ekspresi gen, khususnya pada prokariot, paling banyak terjadi pada tahap transkripsi.

Pada mekanisme sirkuit/rangkaian, produk suatu gen akan menekan transkripsi gen itu sendiri dan sekaligus memacu transkripsi gen kedua, produk gen kedua akan menekan transkripsi gen kedua dan memacu transkripsi gen ketiga, demikian seterusnya. Ekspresi gen yang berurutan ini telah terprogram secara genetik sehingga gen-gen tersebut tidak akan dapat diekspresikan di luar urutan. Oleh karena urutan ekspresinya berupa sirkuit, maka mekanisme tersebut dinamakan sirkuit ekspresi gen. (Xiao et al., 2019)

## B. Konsep *Nuclear Respiratory Factor 2* (NRF 2)

### 1. Definisi *Nuclear Respiratory Factor* (Nrf2)

Nuclear factor (erythroid-derived 2) -like 2, juga dikenal sebagai **NFE2L2** atau nrf2, adalah faktor transkripsi pada manusia yang dikode oleh gen **NFE2L2**. (Taylor et al., 2008)



Gambar 2.4 Letak kromosom pada gen nrf2

Dalam biologi molekuler, faktor transkripsi (TF) adalah protein yang mengontrol laju transkripsi informasi genetik dari DNA ke mRNA, dengan mengikat urutan DNA tertentu. Fungsi TF sintesis adalah mengatur *turn on* and *turn off* gen untuk memastikan bahwa mereka diekspresikan dalam

waktu dan jumlah yang tepat sepanjang hidup sel dan organisme.(Dong et al., 2008)

Nrf2 adalah *basic leucine zipper* (bZIP) protein yang mengatur ekspresi protein antioksidan sebagai perlindungan terhadap kerusakan oksidatif yang dipicu oleh cedera dan peradangan. Beberapa obat yang merangsang jalur NFE2L2 sedang dipelajari untuk pengobatan penyakit yang disebabkan oleh stres oksidatif.(Fox et al., 2012), (Wang et al., 2015)

## 2. Fungsi Nrf2

NFE2L2 dan gen lainnya, seperti NFE2, NFE2L1 dan NFE2L3, menyandi *basic leucine zipper* (bZIP). Mereka bekerja di area yang berbeda dari kelompok bZIP lainnya. Dalam kondisi normal, nrf2 disimpan di sitoplasma oleh sekelompok protein dengan cepat. Di bawah Stres oksidatif, nrf2 tidak terdegradasi, melainkan bergerak ke nucleus di mana ia mengikat promotor DNA dan mengawali transkripsi gen antioksidan protein (Tonelli et al., 2018).

Nrf2 disimpan dalam sitoplasma oleh Kelch E3-associated protein 1 (Keap1)(Canning et al., 2015), dan Cullin 3 menurunkan nrf2 oleh small regulator protein (*ubiquitination*), sementara Keap1 adalah substrat protein adaptor yang memicu reaksi. Setelah nrf2 tersebar di mana-mana, ia diangkut ke proteasome, di mana ia terdegradasi dan komponennya didaur ulang. Dalam kondisi normal, nrf2 memiliki waktu paruh hanya 20 menit (Ma, 2013).

Stres oksidatif atau stres elektofilik mengganggu *critical cysteine residues* di Keap1, Sistem ubiquitinasi Keap1-Cul3 terganggu, ketika nrf2

tidak tersebar ia menumpuk di sitoplasma,(Jiang et al., 2015) dan melakukan translokasi ke dalam nukleus. Dalam nukleus, ia membentuk heterodimer dengan salah satu *small maf* protein (MAFF, MAFG, MAFK) dan mengikat ARE di wilayah region promotor yang banyak gen antioksidan, untuk memulai transkripsi mereka (Fumiki Katsuokaa,\* and Masayuki Yamamotoa, 2016).

### 3. Target Gen Nrf2

Aktivasi hasil nrf2 dalam menginduksi banyak protein sitoprotektif adalah sebagai berikut:

- a. **NADPH quinone oxidoreductase 1 (Nqo1)** adalah gen target nrf2 prototipikal yang mengkatalisis reduksi dan detoksifikasi *quinone* sangat reaktif yang dapat menyebabkan siklus redoks dan stres oksidatif (Morrissy et al., 2012).
- b. **Glutamate-cysteine ligase, catalytic (Gclc) and glutamate-cysteine ligase, modifier (Gclm)** subunit membentuk sebuah heterodimer, yang merupakan pembatas laju dalam sintesis glutathione (GSH), antioksidan endogen yang sangat kuat. Baik Gclc dan Gclm keduanya adalah gen target nrf2 yang khas, membentuk nrf2 sebagai regulator glutathione, salah satu antioksidan terpenting dalam tubuh.(Solis et al., 2002)
- c. **Sulfiredoxin 1 (SRXN1) dan Thioredoxin reductase 1 (TXNRD1)** mendukung pengurangan dan pemulihan peroksiredoksin, protein penting dalam detoksifikasi peroksida yang sangat reaktif, termasuk hidrogen peroksida dan peroksinitrit.(Neumann et al., 2009); (Soriano et al., 2009)

- d. Heme oxygenase-1 (HMOX1, HO-1)** adalah enzim yang mengkatalisis pemecahan heme menjadi antioksidan biliverdin, **agen anti-inflamasi karbon monoksida**, dan **zat besi**. HO-1 adalah gen target nrf2 yang telah terbukti melindungi berbagai macam kondisi patologi, termasuk sepsis, hipertensi, aterosklerosis, cedera paru akut, cedera ginjal, dan nyeri.(Jarmi and Agarwal, 2009) Dalam penelitian terbaru, yakni induksi HO-1 telah terbukti memperburuk cedera otak dini setelah perdarahan intraserebral.(Wang and Doré, 2007)
- e. Kelompok glutathione S-transferase (GST)** termasuk sitosol, mitokondria, dan enzim mikrosomal yang mengkatalisis konjugasi GSH dengan endogenous, dan xenobiotik elektrofil. Setelah didetoksifikasi oleh glutathione (GSH) konjugasi dikatalisis oleh GSTs, tubuh menghilangkan sejumlah senyawa yang berbahaya dan toksik. GST diinduksi oleh aktivasi nrf2 sebagai detoksifikasi.(Wolfrz, 2000)
- f. Kelompok UDP-glucuronosyltransferase (UGT)** mengkatalisis konjugasi asam glukuronat ke berbagai substansi zat endogen dan eksogen, membuatnya lebih mudah larut dalam air dan siap diekskresikan. Substrat penting untuk glucuronidation yakni bilirubin dan acetaminophen.(Petter I, 1997);(Strassburg et al., 1998) nrf2 telah terbukti menginduksi UGT1A1 dan UGT1A6.(Yueh and Tukey, 2007)
- g. Multidrug resistance terhadap protein (Mrps)** adalah transporter membran penting yang mengeluarkan berbagai senyawa dari berbagai organ menuju empedu atau plasma, dengan ekskresi selanjutnya dalam feses atau urin, masing-masing.(Zhang et al., 2015) Mrps telah terbukti

diregulasi oleh nrf2 dan perubahan dalam ekspresinya secara dramatis mengubah farmakokinetik dan toksisitas senyawa.(Maher et al., 2007); (Reisman et al., 2009)

#### **4. Struktur Gen Nrf2**

Nrf2 adalah *basic leucine zipper* (bZip dengan struktur “Cap N” Collar (CNC). Nrf2 memiliki enam domain yang disebut domain nrf2-ECH homology (Neh).(Moi et al., 1994). Domain Neh1 adalah domain CNC-bZIP yang memungkinkan nrf2 melakukan heterodimerisasi dengan *small Maf proteins* (MAFF, MAFG, MAFK).(Motohashi et al., 2004). Domain Neh2 memungkinkan pengikatan Nrf2 ke repressor cytosolic Keap1.(Motohashi and Yamamoto, 2004). Domain Neh3 memainkan peran dalam stabilitas nrf2 protein dan dapat bertindak sebagai domain transaktivasi, berinteraksi dengan komponen alat transkripsional.(Ministerio de Energía y Minas (MINEM), 2017). Domain Neh4 dan Neh5 juga bertindak sebagai domain transaktivasi, tetapi mengikat ke protein yang berbeda yang disebut cAMP Respon Element Binding Protein (CREB), yang memiliki aktivitas histone acetyltransferase intrinsik.(Motohashi and Yamamoto, 2004). Domain Neh6 mengandung degron yang terlibat dalam degradasi nrf2, bahkan stres sel, di mana waktu paruh nrf2 protein lebih lama daripada kondisi eustres sel.(McMahon et al., 2004)

#### **5. Aktivasi gen Nrf2**

Aktivasi genetik nrf2 dapat meningkatkan perkembangan kanker de novo,(Denicola et al., 2011) serta perkembangan aterosklerosis dengan

meningkatkan kadar kolesterol plasma dan kadar kolesterol di hati.(Barajas et al., 2011)

## **6. Hubungan gen Nrf2 dengan Latihan Fisik**

Mitokondria adalah bagian organel sel yang mengubah piruvat menjadi energi untuk kontraksi otot. Kemampuan organisme untuk memproduksi energi biasanya disesuaikan dengan kebutuhan energi. (Wang et al., 2016) Latihan endurance yang sistematis memicu peningkatan kapasitas otot manusia untuk memproduksi energi oksidatif, seperti yang ditunjukkan oleh pengukuran densitas mitokondria pada sel-sel tertentu.(MacInnis and Gibala, 2017) Namun, proses dimana latihan endurance sistematis merangsang biogenesis mitokondria belum sepenuhnya dipahami.(Barbieri et al., 2015)

Mitokondria memiliki genom sendiri, yang hanya mengkode 13 subunit pernapasan dari hampir 100 protein yang membentuk rantai *enzyme complex of the mitochondrial respiratory*.(Tońska, 2018) Akibatnya, gen nuklear harus menyediakan sebagian besar produk yang diperlukan untuk fungsi oksidatif mitokondria dan biogenesis mitokondria. Selain itu, mereka menyandi faktor yang mengontrol transkripsi, translasi, dan replikasi DNA mitokondria.(D'Souza and Minczuk, 2018). Dalam serangkaian penelitian sebelumnya, (I and Scarpulla, 1990) dan rekan-rekannya, mengidentifikasi dua faktor transkripsi yang disebut sebagai *nuclear respiratory factor 1 (NRF1)* dan *nuclear respiratory factor 2 (nrf2)* . Keduanya sebagai aktivator transkripsi kunci dari gen nuklear yang menyandi berbagai enzim mitokondria.(Ramachandran et al., 2008)



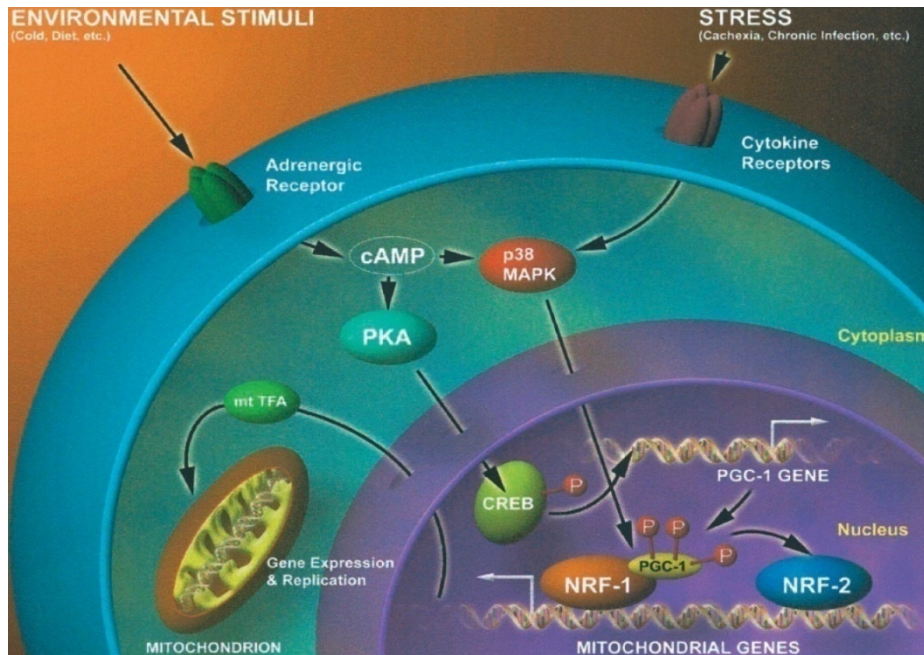
*Nuclear Respiratory Factor 2* (nrf2), juga disebut sebagai *GA-binding protein* (GABP), adalah aktivator transkripsi kunci dari beberapa gen nuklear yang menyandi berbagai enzim mitokondria. nrf2 adalah protein kompleks, terdiri dari subunit  $\alpha$  dan  $\beta$  yang dikodekan oleh gen GABPA dan GABPB1. nrf2 merupakan golongan faktor transkripsi *Cap-N-Collar* yang mengenali *Antioxidant Response Element* (ARE) di beberapa gen target (Maclejewska-Karłowska et al., 2012). Tempat ikatan protein nrf2 telah diidentifikasi dalam beberapa gen nuklear termasuk gen pernapasan, biosintesis heme, sumber protein mitokondria, serta transkripsi, translasi dan replikasi DNA mitokondria yang melibatkan nrf2 dalam pengaturan biogenesis mitokondria, (Baar, 2002).

*GA Binding Protein Transcription Factor  $\beta$  subunit 1* (GABPB1), juga dikenal sebagai *Nuclear Respiratory Factor 2* (nrf2) adalah salah satu dari 2 (dua) gen NRF, yang memicu biogenesis mitokondria. Nrf2 berfungsi mengatur gen yang terlibat dalam fungsi mitokondria, mempengaruhi kapasitas pernapasan dan tingkat produksi ATP selama latihan. (Kasai et al., 2020)

Latihan fisik (*endurance*) menstimulasi biogenesis mitokondria untuk meningkatkan ekspresi gen nrf2. (Vargas-Mendoza et al., 2019) Gen nrf2 juga mengatur *mitochondrial transcription factor A* (TFAM), sitokrom c, dan biosintesis heme protein, (Ostrander et al., 2009); (Craig and Meyersfeld, 2017)

*Nuclear Respiratory Factor* (NRF) adalah merupakan Faktor transkripsi protein yang ditemukan pada manusia dan juga pada hewan

sebagai protein pengikat pada rantai GABP (GA-Binding Protein) yang dikodekan oleh gen GABPA.(Eynon et al., 2013)



Gambar. 2.5 Biogenesis mitkondria dan ekspresi gen, (Puigserver and Spiegelman, 2003)

*Nuclear Respiratory Factor 2* (nrf2) adalah faktor transkripsi yang pertama kali ditemukan manusia dari protein pengikat GA (GABP) tikus. Analisis struktur dari subunit nrf2 mengungkapkan determinan urutan tingkat tinggi pada subunit GABP tikus. Sehingga dengan demikian diupayakan nrf2 bersama dengan NRF1 menginduksi biogenesis mitokondria mempunyai peran penting dalam interaksi nukleus-mitokondria. Subunit gen nrf2 (GABPB1) terletak pada kromosom 15q212. Pemindaian genome untuk pengambilan oksigen maksimal ( $VO_{2max}$ ) menunjukkan bahwa lokasi kromosom ini berkaitan dengan peningkatan  $VO_{2max}$  sebagai respons terhadap latihan endurance. (Williams et al., 2017)

Tempat ikatan nrf2 ditemukan di beberapa *promoter regions* gen *encoding mitochondrial proteins*, termasuk sitokrom c, komponen dari lima

kompleks rantai transpor elektron, *mitochondrial import proteins*, dan *heme biosynthesis proteins*. Selain itu, nrf2 mengatur faktor transkripsi A, yang memiliki kode nuklear faktor transkripsi utama untuk replikasi dan transkripsi DNA mitokondria.(He et al., 2008).

Latihan endurance memicu peningkatan beberapa komponen rantai *mitochondrial respiratory* dan enzim yang terlibat dalam oksidasi asam lemak. Perubahan ini dipicu oleh peningkatan protein sintesis mitokondria dan menghasilkan density dan ukuran mitokondria yang tinggi pada otot rangka. (Heden et al., 2019)

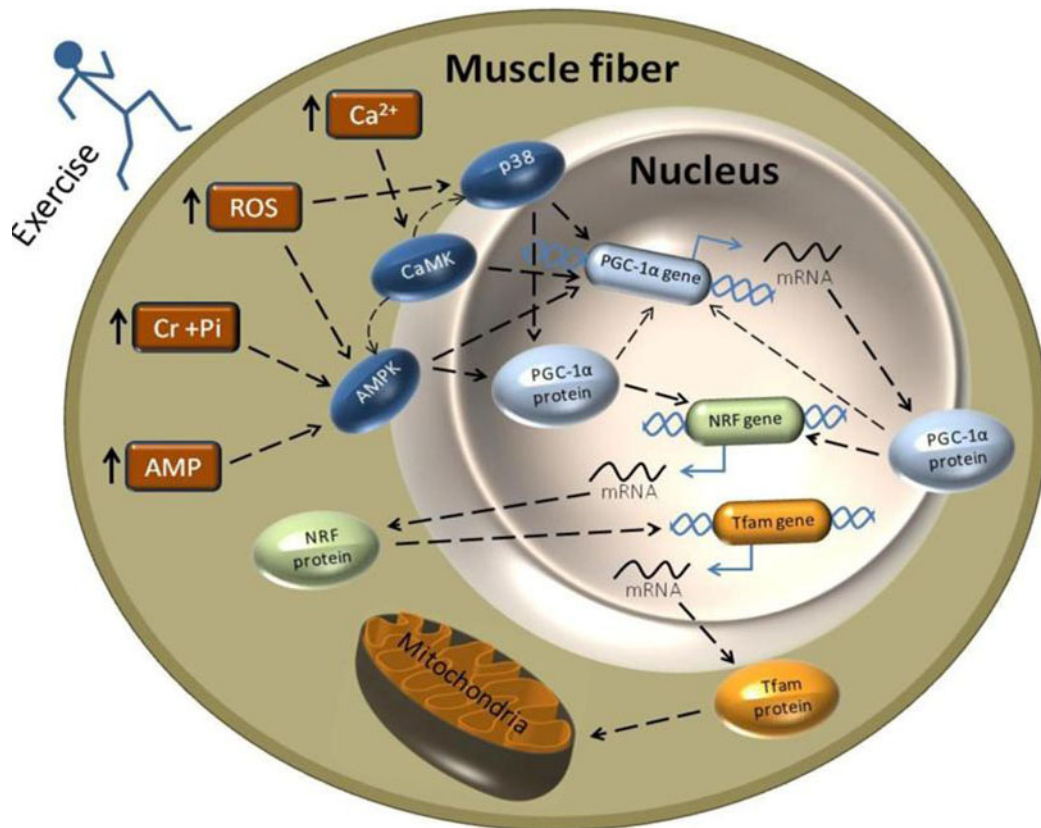
Latihan *endurance* menstimulasi biogenesis mitokondria pada jaringan otot skeletal, yang menghasilkan peningkatan kapasitas pernapasan dan peningkatan laju pembentukan ATP selama latihan. (Damirchi et al., 2012) Biogenesis mitokondria membutuhkan ekspresi gen yang banyak, sebagian besar berada dalam genom nuklear. Kapasitas koding protein mtDNA terbatas pada 13 subunit pernapasan yang mengharuskan *regulatory factors* memainkan peran penting dalam mengatur interaksi nucleo-mitokondria. Salah satu faktor yang disebutkan di atas adalah *Nuclear Respiratory Factor 1 (NRF-1)* yang bekerja pada gen *encoding respiratory subunits* dan komponen dari transkripsi mitokondria serta mesin replikasi. Di antara gen target *NRF-1* yang paling penting adalah *d-5'aminolevulinate synthase (ALAS) mitokondria transkripsi faktor A (TFAM)*. Gen ALAS mengatur pasokan heme untuk sitokrom respirasi dan dengan demikian ekspresinya sangat penting untuk mempengaruhi peningkatan kapasitas sel respirasi sedangkan TFAM adalah faktor

transkripsi yang dikodekan oleh nukleus yang dapat memberikan titik kontrol yang penting untuk kedua mitokondria dan aktivitas transkripsi. (Kang et al., 2019)

*Nuclear Respiratory Factor 1* (NRF-1) adalah komponen penting dari mekanisme *energi sensing* dalam sel mamalia, yaitu dengan menerjemahkan *signal fisiologis* (terutama, yang diinduksi oleh latihan) ke dalam peningkatan kapasitas untuk biogenesis mitokondria dan fosforilasi oksidatif. (He et al., 2008)

*Nuclear respiratory factor 1* (NRF1) dan *nuclear factor (erythroid-derived 2) -like 2* (NFE2L2), berkontribusi terhadap biogenesis mitokondria dan *oxidative phosphorylation*. (Camilla J, et al., 2016). NRF1 dan nrf2 adalah *intermediate transcription factors* yang merangsang sintesis *Mitochondrial Transcription Factor A* (TFAM), sebagai efektor akhir untuk mengaktifkan replikasi molekul DNA mitokondria. (Eynon et al., 2009)(Arora et al., 2003)

Pada penelitian sebelumnya tentang faktor-faktor yang dapat mempengaruhi jalur *PPARGC1A-NRF-TFAM* bahwa latihan fisik dan proses aging mempengaruhi jalur ini, yang mengarah terjadinya penurunan kapasitas otot aerobik, kecenderungan peningkatan apoptosis di mitokondria, dan otot sarcopenia. (Psilander; Niklas, 2014).



Gambar 2. 6 Jalur *exercise* yang mengatur aktivitas dan ekspresi PGC-1 $\alpha$  dan gen *nrf2* (Psilander;Niklas, 2014)

Sejumlah faktor transkripsi berperan dalam mengatur ekspresi gen yang terlibat dalam biogenesis mitokondria. Sementara tidak ada faktor transkripsi tunggal yang ditemukan bertanggung jawab untuk koordinasi ekspresi gen mitokondria. Respon *early growth response gen-1* (Egr-1) dan NRF-1 dan . Egr-1 dihubungkan dengan peningkatan transkripsi protein rantai transpor elektron sitokrom C oksidase (COX). Sementara *nrf1* dan *nrf2* terlibat dalam kontrol transkripsional gen mitokondria termasuk mitokondria transkripsi faktor A (Tfam) dan mitokondria yang baru diidentifikasi sebagai faktor spesifisitas transkripsi. Yang penting, faktor transkripsi Egr-1 dan NRF tampak meningkat sebagai respons terhadap

aktivitas kontraktile dan latihan ketahanan jangka pendek dan panjang.(Coffey and Hawley, 2007).

Gen *nrf2* berperan sebagai *transcriptional control* dari beberapa gen yang terlibat dalam fungsi mitokondria secara biogenesis melalui interaksi nukleus-mitokondria yang meningkatkan kadar DNA mitokondria (mtDNA) dan aktivitas fosforilasi oksidatif. *nrf2* memainkan peran kunci dalam mengatur biogenesis mitokondria, seperti gen *nrf2* dalam mencapai ketahanan fisik atlet secara optimal.(Gureev et al., 2019)

Beberapa peneliti menemukan bahwa kelompok gen *nrf2* memainkan peran dalam mengatur kontraksi dan relaksasi otot skeletal selama latihan. Ekspresi mRNA gen (*nrf1*) dan *nrf2* diinduksi sebagai bagian dari adaptasi otot rangka selama latihan fisik.(Crilly et al., 2016)

Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa subunit  $\beta 1$  dari gen *nrf2*, terletak pada kromosom. 15q21.2, dikaitkan dengan ***peningkatan konsumsi oksigen maksimal (VO<sub>2max</sub>)*** sebagai respons terhadap latihan fisik *endurance*. *nrf2* mengatur mekanisme signal energi, dan mengontrol konsumsi oksigen dalam sel.(Bouchard, 2000) (Maclejewska-Karłowska et al., 2012).

Pemahaman lebih lanjut tentang mekanisme *acute exercise-induced modulation* dari produksi H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, hubungan *Nrf2 signaling* dan jalur antioksidan dapat membantu dalam pengembangan intervensi untuk meningkatkan outcomes latihan dan mengontrol stress oksidative yang berhubungan penyakit, (Wang et al., 2016)

Gen *nrf2* yang ditetapkan sebagai NFE2L2, adalah *master transcriptional activator* gen yang menyandi berbagai enzim sitoprotektif sebagai respons terhadap agen oksidatif / elektrofilik yang berasal dari lingkungan dan endogen. mRNA gen *nrf2* juga terdeteksi pada makrofag alveolar. (SASAKI et al., 2013).

Ekspresi gen di mitokondria diatur oleh *Transcription Factor A Mitochondrial* (TFAM), sementara ekspresi gen DNA Nuclear yang dikode protein mitokondria yang dikontrol oleh mRNA *nrf2* yang sensitif terhadap keseimbangan redoks dan diinduksi oleh ROS, yang menyebabkan peningkatan biogenesis mitokondria pada latihan fisik. Latihan fisik menghasilkan peningkatan produksi ATP dan ROS oleh mitokondria otot skeletal pada seseorang dengan toleransi glukosa normal dan gangguan toleransi glukosa yang diinduksi oleh TFAM dan *nrf2*. (Radak et al., 2013)

Peran *nrf2* sebagai pengatur utama enzim antioksidan dan resistensi *cellular stress*. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa jalur Nrf2 memainkan peran kunci dalam mengatur stres oksidatif dan efek positif dari latihan fisik. Peningkatan episodik dalam stres oksidatif yang diinduksi melalui latihan akut merangsang aktivasi *nrf2* dengan olahraga teratur, ini dapat menyebabkan peningkatan regulasi pertahanan antioksidan endogen dan kemampuan untuk menangkal efek negatif dari oksidasi (asam nukleat, protein, dan lipid), (Done and Traustadóttir, 2016).

Faktor transkripsi *nrf2*, (dikodekan pada manusia oleh gen NFE2L2) adalah master regulator pertahanan antioksidan, yang mengatur lebih dari

200 gen sitoprotektif sebagai respons terhadap stres oksidatif,(Tebay et al., 2015);(Done and Traustadóttir, 2016)

Nrf2 adalah anggota dari *basic leucine zipper* (bZIP) kelompok faktor transkripsi yang direpresi melalui pengikatan protein homodimerik *Kelch-like erythroid cell-derived protein* dengan homologi CNC yang berhubungan *Kelch-like ECH-Associated Protein 1* (Keap1) di sitosol dalam kondisi unstressed,(Kaspar et al., 2009);(Done and Traustadóttir, 2016)

Interaksi antara nrf2 dan Keap1 sangat tinggi lintas spesies, menunjukkan peran pengaturan yang sangat penting. Dalam keadaan ini, Keap1 berfungsi sebagai adaptor untuk Cul3 / Rbx1, degradasi nrf2 dimediasi dengan meningkatkan ubiquitinasi dan degradasi nrf2 berikutnya oleh proteasome 26 s. Keap1 / Cul3 / Rbx1 juga ada di nukleus sebagai regulator negatif tambahan,(Effects et al., 2002);(Done and Traustadóttir, 2016)

Dalam merespon stimulus oksidatif atau elektrofilik, *cysteine residues* dimodifikasi dalam bentuk yang unik, di mana inducer struktural berbeda bereaksi dengan kombinasi yang berbeda dari *cysteine residues* pada Keap1 yang menghasilkan respons biologis yang sama secara khusus dari nrf2 dan aktivasi nrf2 dari *Antioxidant Response Element* (ARE), atau dengan stabilisasi penurunan degradasi kompleks Keap1- nrf2 pada proteasome. Setelah dilepaskan dari Keap1, nrf2 ditranslokasi ke dalam nukleus di mana ia memiliki kapasitas untuk heterodimerisasi dengan protein MAF kecil dan berikatan dengan *Cis-acting ARE*, secara efektif mengaktivasi transkripsi enzim detoksifikasi fase II.(Kobayashi et al.,



2004);(Kobayashi et al., 2006);(Kobayashi et al., 2009);(Kobayashi and Yamamoto, 2006);(Done and Traustadóttir, 2016)

Hal istilah potensi terapeutik, kode sistein ini menawarkan minat yang besar karena berbagai senyawa dan rangsangan bertindak sebagai penginduksi nrf2 yang kuat yang independen satu sama lain. Sebagai contoh, aktivasi ROS yang diinduksi oleh latihan nrf2 mungkin terjadi melalui oksidasi residu sistein ini. Demikian pula fitonutrien tertentu telah ditunjukkan untuk mengaktifkan nrf2 dan proses ini dapat terjadi melalui modifikasi residu sistein yang berbeda dari yang ditargetkan melalui latihan, (Done and Traustadóttir, 2016)

## **C. Konsep Latihan Fisik**

### **1. Definisi**

Latihan fisik merupakan suatu kegiatan fisik yang dapat meningkatkan kesehatan jasmani, sebab latihan fisik tidak hanya melibatkan sistem muskuloskeletal saja, namun juga mengikutsertakan sistem lain dalam tubuh, seperti sistem kardiovaskuler, sistem respirasi, sistem endokrin, sistem saraf, dan sebagainya.(Darren E.R. Warburton, Crystal Whitney Nicol, 2006) Aktivitas fisik yang kurang telah diidentifikasi sebagai faktor resiko mortalitas di dunia dan menempati urutan ke empat (6%) setelah hipertensi (13%), merokok (9%) dan glukosa darah tinggi (6%). (Asia and Mediterranean, 2010)

### **2. Manfaat**

Apabila seseorang telah melakukan latihan fisik secara teratur sesuai dengan kebutuhan, maka akan diperoleh beberapa efek positif terhadap sistem tubuh, antara lain :

a. Sistem saraf dan kesehatan mental

- 1) Meningkatkan kemampuan kognitif (Winter et al., 2007); (Domingo and Arbelo, 2007),
- 2) Mencegah penurunan memori terkait usia (Van Praag, 2008)
- 3) Memperlambat onset penyakit-penyakit neurodegeneratif (Radak et al., 2013)
- 4) Membantu penyembuhan kerusakan otak akibat trauma, (Van Praag, 2008)
- 5) Membantu proses penyembuhan demensia (Wood et al., 2009).

b. Sistem kardiovaskuler

Meningkatkan kerja dan fungsi jantung serta pembuluh darah yang ditandai dengan :

- a) Denyut nadi istirahat menurun
- b) Volume sekuncup jantung bertambah
- c) Penurunan penimbunan asam laktat
- d) Meningkatkan pembuluh darah kolateral
- e) Meningkatkan kadar kolesterol HDL
- f) Mengurangi aterosklerosis
- g) Menurunkan tekanan darah sistolik dan diastolik pada penderita hipertensi (Jones et al., 2014)

c. Sistem respirasi

Meningkatkan kemampuan fungsi paru, yang ditandai dengan  $pe \uparrow$  kapasitas ventilasi paru serta  $VO_{2max}$  (Maqsalmina, 2007).

d. Sistem endokrin dan metabolik

a) Meningkatkan metabolisme tubuh untuk mencegah terjadinya obesitas dan mempertahankan berat badan ideal.

b) Memperbaiki resistensi insulin pada penderita diabetes mellitus serta meningkatkan metabolisme glukosa (Moyes, 2003),

e. Sistem muskuloskeletal

a) Meningkatkan kelenturan (fleksibilitas) tubuh, sehingga dapat membantu mengurangi terjadinya resiko cedera.

b) Meningkatkan kekuatan otot dan kepadatan tulang untuk pengoptimalan pertumbuhan anak-anak.

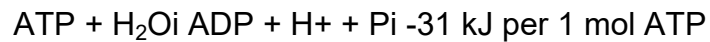
c) Pada orang dewasa dapat dimanfaatkan untuk memperkuat massa tulang, mengurangi nyeri sendi kronis pada daerah-daerah tertentu serta mencegah terjadinya osteoporosis (Depkes RI, 2006).

f. Sistem imunitas

Meningkatkan aktivitas sistem imun terhadap berbagai macam penyakit melalui peningkatan pengaturan kekebalan tubuh (Wood et al., 2009).

### 3. Metabolisme Energi Selama Latihan Fisik

Prinsip seluruh proses metabolisme energi di dalam tubuh adalah untuk meresintesis molekul ATP, yang prosesnya dapat berjalan secara aerobik maupun aneorobik. Proses hidrolisis ATP yang akan menghasilkan energi ini dapat dituliskan melalui persamaan reaksi kimia sederhana sebagai berikut:



Dalam jaringan otot, hidrolisis 1 mol ATP akan menghasilkan energi sebesar 31 kJ (7.3 kkal) serta akan menghasilkan produk lain berupa ADP (adenosine diphosphate) dan Pi (inorganik fosfat). Saat melakukan latihan fisik, terdapat 3 jalur metabolisme energi yang dapat digunakan oleh tubuh untuk menghasilkan ATP yaitu hidrolisis phosphocreatine (PCr), glikolisis anaerobik serta glikolisis aerobik. (Muller et al., 2012)

Kegiatan latihan fisik dengan aktivitas aerobik yang dominan, metabolisme energi untuk memproduksi ATP (*adenosine triphosphate*) akan berjalan melalui glikolisis aerobik berupa pembakaran simpanan karbohidrat, lemak dan sebagian kecil dari pemecahan simpanan protein yang terdapat di dalam tubuh. (Mul et al., 2015)

Proses metabolisme ketiga sumber energi ini akan berjalan dengan ketersediaan oksigen (O<sub>2</sub>) yang diperoleh melalui proses pernafasan.

Aktivitas anaerobik yang membutuhkan energi secara cepat. Aktivitas ini memperoleh energi melalui hidrolisis phosphocreatine (PCr) serta melalui glikolisis glukosa secara anaerobik. Proses metabolisme energi secara anaerobik ini dapat berjalan tanpa ketersediaan oksigen (O<sub>2</sub>). Proses metabolisme energi secara anaerobik dapat menghasilkan ATP dengan laju yang lebih cepat jika dibandingkan dengan metabolisme energi secara aerobik. Sehingga untuk gerakan-gerakan dalam latihan fisik yang membutuhkan tenaga yang besar dalam waktu yang singkat, proses metabolisme energi secara anaerobik dapat menyediakan ATP dengan cepat namun hanya untuk waktu yang terbatas yaitu hanya sekitar ±90

detik. Walaupun prosesnya dapat berjalan secara cepat, namun metabolisme energi secara anaerobik ini hanya menghasilkan molekul ATP yang lebih sedikit jika dibandingkan dengan metabolisme energi secara aerobik (2 ATP vs 36 ATP per 1 molekul glukosa).(Baker et al., 2010)

#### **4. Respon Kardiovaskuler pada orang yang Melakukan Latihan fisik**

Selama latihan fisik berlangsung, terjadi berbagai metabolisme di dalam organ-organ tubuh. Semakin besar metabolisme dalam suatu organ, maka semakin besar kebutuhan darahnya. Hal ini akan dikompensasi jantung dengan terjadinya perubahan pada sistem kardiovaskuler berupa peningkatan curah jantung dan redistribusi darah dari organ yang kurang aktif ke organ yang aktif. Peningkatan curah jantung ini dilakukan dengan meningkatkan isi sekuncup dan denyut jantung. Peningkatan denyut jantung selama melakukan latihan fisik terjadi akibat peningkatan aktivitas simpatis dan penurunan aktivitas parasimpatis pada nodus sinoatrial.(Nystoriak and Bhatnagar, 2018)

Latihan fisik yang teratur selain menyebabkan hipertrofi pada otot rangka ternyata juga menyebabkan hipertrofi pada miokardium sehingga ruang jantung juga akan membesar. Hal tersebut akan menyebabkan peningkatan kapasitas pompa jantung yang mempengaruhi peningkatan isi sekuncup. Walaupun jantung pada orang yang terlatih lebih besar dari orang normal, curah jantungnya selama istirahat ternyata hampir sama dengan orang normal. (Mihl et al., 2008)

Latihan fisik juga mampu meningkatkan proliferasi sel-sel endotel dan angiogenesis pembuluh darah otak. Efek angiogenik dan neurogenik

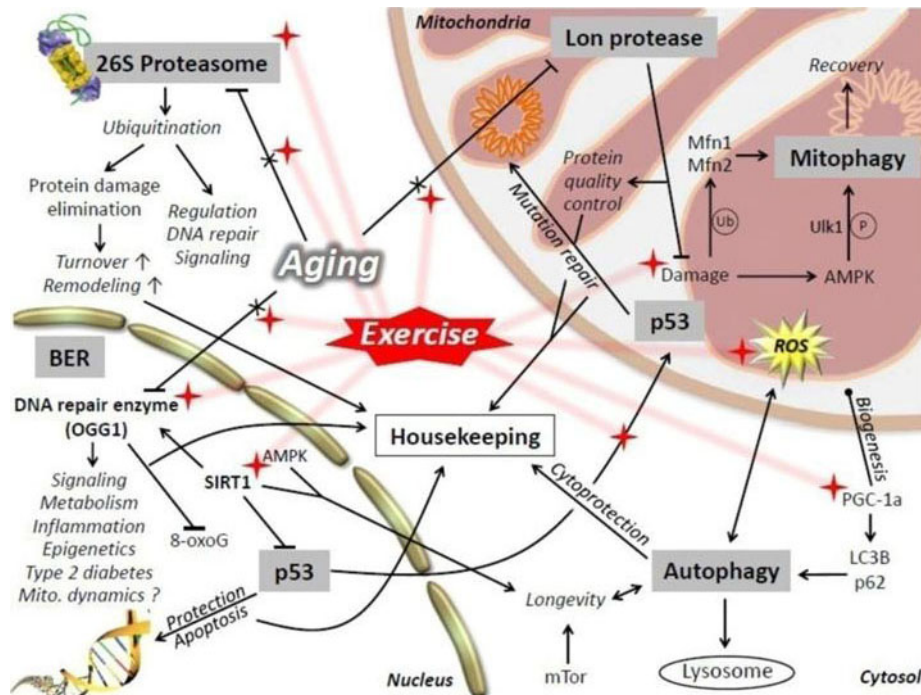
akibat latihan fisik diperankan oleh faktor- faktor pertumbuhan seperti insulin-like growth factor (IGF) dan nuclear respiratory factor 2 (nrf2). Beberapa jenis latihan fisik seperti berlari, diketahui mampu menyebabkan peningkatan ekspresi gen IGF di hipokampus serta peningkatan kadar IGF dan nrf2 serum, (Carro et al., 2000);(Fabel et al., 2003);(Cao et al., 2004). Selain efeknya pada otot, tulang dan hati, IGF-1 juga telah diketahui memiliki peranan dalam sistem saraf pusat, antara lain mendukung proses regenerasi selama masa perkembangan, menjaga plastisitas sinaps pada dewasa, memperbaiki kognisi setelah trauma otak, serta mengurangi defisit kognisi yang berhubungan dengan proses degeneratif. Fungsi kognitif yang meningkat tersebut turut meningkatkan kecepatan psikomotorik melalui proses koordinasi.(Mangiola et al., 2015)

Aktivasi reseptor serotonin meningkatkan ekspresi BDNF (*brain derived neurotrophic factor*) pada sel-sel hipokampus. BDNF sebagai metabotrophin berperan dalam proses metabolisme di hipokampus dimana metabolisme yang terjadi tersebut dapat menjadi mediator utama dari neurogenesis, pertumbuhan neuron, ketahanan neuron, efikasi sinaptik, penghubungan neuron dan plastisitas sinaps (Martínez-Pinilla et al., 2017)

## **5. Efek olahraga terhadap fungsi fisiologi pada proses aging**

Aging sering dikaitkan dengan penurunan sistem *cellular housekeeping* yang mengakibatkan akumulasi kerusakan dan gangguan fungsi tubuh. Sistem *cellular housekeeping* utama, seperti autophagy, mitophagy, proteasome, Lon protease, p53 dan *base excision repair* semuanya bermanfaat dilakukan dengan olahraga teratur. Peningkatan

*housekeeping* sangat perlu untuk meningkatkan fungsi sel dan organ serta untuk memperlambat proses penuaan. (Radak et al., 2018).



Gambar 2.7. Olahraga Teratur Meningkatkan Efisiensi sistem housekeeping seluler, (Radak et al., 2018).

## D. Konsep Volume Oxygen Maximum ( $VO_{2max}$ )

### 1. Definisi

Volume oksigen maksimum adalah kapasitas maksimum tubuh seseorang untuk menyalurkan dan menggunakan oksigen selama olahraga berintensitas tinggi.  $VO_{2max}$  bisa diketahui dengan menghitung jumlah oksigen dalam liter per menit (l/menit) atau nilai relatif oksigen dalam mililiter per kilogram berat tubuh per menit (ml/kg/min). (Z. He et al., 2007)

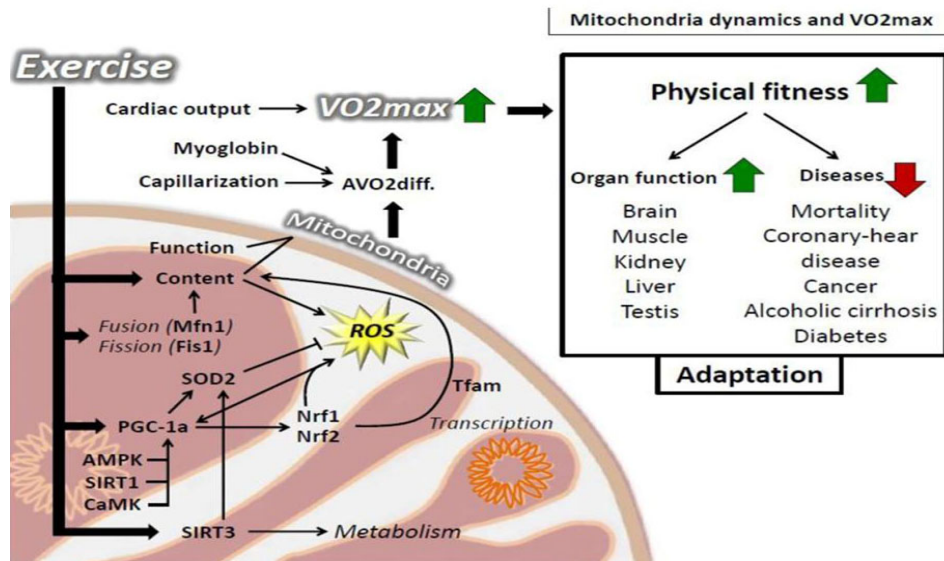
Kemampuan aerobik ( $VO_{2max}$ ) adalah kemampuan olahdaya aerobik terbesar yang dimiliki seseorang. Hal ini ditentukan oleh jumlah zat asam ( $O_2$ ) yang paling banyak dapat dipasok oleh jantung, pernapasan, dan

hemo-hidro-limpatik atau transport O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub> dan nutrisi pada setiap menit, (Billat et al., 2002).

VO<sub>2max</sub> adalah salah satu *markers* kebugaran fisik yang terkenal dan peningkatan VO<sub>2max</sub> menurunkan tingkat kematian. Selain itu, olahraga teratur meningkatkan fungsi otak dan aktivitas fisik ringan seperti berjalan dapat mengurangi risiko demensia, namun, hubungan antara VO<sub>2max</sub> dan fungsi otak pada manusia belum diuji secara mekanis. (Watz et al., 2014); (Park et al., 2013); (Radak et al., 2018).

Hubungan antara VO<sub>2max</sub>, fungsi organ dan *mitochondrial dynamics*. Peningkatan tingkat kebugaran kardiovaskular, VO<sub>2max</sub> dikaitkan dengan penurunan mortalitas dan peningkatan fungsi organ, menunjukkan respons sistemik terhadap olahraga teratur. Peningkatan tingkat kebugaran sering dikaitkan dengan mitokondria biogenesis dan *mitochondrial dynamics*. Respon adaptif SIRT3 terhadap latihan dapat menurunkan usia sel dalam metabolisme seluler dan peningkatan produksi ROS mitokondria. Latihan menurunkan stres oksidatif dan menghambat kerusakan fungsi mitokondria terkait usia, sebagaimana dijelaskan pada gambar 2.8 di bawah ini.





Gambar 2.8 Pola hubungan adaptasi latihan fisik – mitokondria dinamik - VO<sub>2</sub>max, (Radak et al., 2018)

Hubungan antara VO<sub>2</sub>max, fungsi organ dan *mitochondrial dynamics*. Peningkatan tingkat kebugaran kardiovaskular, VO<sub>2</sub>max dikaitkan dengan penurunan mortalitas dan peningkatan fungsi organ, menunjukkan respons sistemik terhadap olahraga teratur. Peningkatan tingkat kebugaran sering dikaitkan dengan mitokondria biogenesis dan *mitochondrial dynamics*. yang seimbang. Respon adaptif SIRT3 terhadap latihan dapat mengurangi proses aging dalam metabolisme seluler dan meningkatkan produksi ROS di mitokondria. Latihan fisik *endurance* dapat menurunkan stres oksidatif dan menghambat kerusakan fungsi sel mitokondria. (Simioni et al., 2018)

VO<sub>2</sub>max adalah derajat metabolisme aerob maksimum dalam aktivitas fisik dinamis yang dapat dicapai seseorang. VO<sub>2</sub>max adalah: "Daya tangkap aerobik maksimal menggambarkan jumlah oksigen maksimum yang dikonsumsi per satuan waktu oleh seseorang selama latihan atau tes, dengan latihan yang makin lama makin berat sampai kelelahan. Ukurannya disebut VO<sub>2</sub>max. VO<sub>2</sub>max adalah ambilan oksigen (oxygen intake) selama

upaya maksimal”; kapasitas kerja fisik dinamis yang dapat dilakukan dalam waktu yang lama dapat diukur dari konsumsi oksigen maksimalnya ( $VO_{2max}$  atau maximal oxygen uptake)” (Firstbeat Technologies, 2014).

$VO_{2max}$  adalah suatu indikator yang baik dari capaian daya tahan aerobik. Individu yang terlatih dengan  $VO_{2max}$  yang lebih tinggi akan cenderung dapat melaksanakan lebih baik di dalam aktivitas daya tahan dibanding dengan orang-orang yang mempunyai  $VO_{2max}$  lebih rendah untuk aktivitas daya tahan aerobik. (Ranković et al., 2010)

Hubungan antara olahraga dengan kesegaran jasmani ia mendapatkan bahwa orang-orang yang mempunyai daya tahan yang tinggi karena melakukan olahraga, ternyata paru-paru mereka mempunyai kesanggupan untuk menampung 1,5 lebih banyak oksigen daripada orang biasa. (Pedersen and Saltin, 2015)

Sementara kita berlatih, paru-paru akan dapat mengambil lebih banyak oksigen dari pembuluh darah kapiler. Dengan demikian mereka yang mempunyai  $VO_{2max}$  tinggi adalah orang yang mempunyai kesegaran jasmaninya baik, sedangkan yang  $VO_{2max}$  nya rendah adalah orang yang kebugaran jasmaninya jelek. (Mairbäurl, 2013)

Untuk pengukuran volume oksigen maksimum ( $VO_{2max}$ ) dapat dilakukan dengan dua cara: **(1) dengan cara langsung, (2) dengan cara tidak langsung**. Pengukuran dengan cara langsung dapat dilakukan di laboratorium akan tetapi memerlukan biaya yang sangat mahal. Pada umumnya tes kapasitas aerobik ( $VO_{2max}$ ) dilakukan dengan cara tidak langsung supaya biayanya tidak mahal, misalnya dengan: step test, lari 12

menit, lari 2,4 km, dan tes jalan cepat satu mil. Cooper mendapatkan bahwa keadaan seseorang setelah lari 2,4 km sangat erat hubungannya dengan ukuran langsung dari volume oksigen maksimum seseorang. (Sigal Ben-Zaken et All, 2013), (Macinnis, 2018)

## **2. Faktor yang Mempengaruhi $VO_{2max}$** (Salehi et al., 2014)

### a. Jenis kelamin

Setelah masa pubertas wanita dalam usianya yang sama dengan pria umumnya mempunyai konsumsi oksigen maksimal yang lebih rendah dari pria.

### b. Usia

Setelah usia 20-an  $VO_{2max}$  menurun dengan perlahan-lahan. Dalam usia 55 tahun,  $VO_{2max}$  lebih kurang 27% lebih rendah dari usia 25 tahun. Dengan sendirinya hal ini berbeda dari orang yang satu dengan orang yang lain. Mereka yang mempunyai banyak kegiatan  $VO_{2max}$  akan menurun secara perlahan.

### c. Keturunan

Seseorang mungkin saja mempunyai potensi yang lebih besar dari orang lain untuk mengkonsumsi oksigen yang lebih tinggi, dan mempunyai suplai pembuluh darah kapiler yang lebih baik terhadap otot-otot, mempunyai kapasitas paru-paru yang lebih besar, dapat mensuplai haemoglobin dan sel darah merah yang lebih banyak dan jantung yang lebih kuat. Dilaporkan bahwa konsumsi oksigen maksimum bagi mereka yang kembar identik sangat sama.

### d. Komposisi tubuh

Walaupun  $VO_{2max}$  dinyatakan dalam beberapa milliliter oksigen yang di konsumsi per kg berat badan, perbedaan komposisi tubuh seseorang menyebabkan konsumsi yang berbeda. Misalnya tubuh mereka yang mempunyai lemak dengan persentasi tinggi mempunyai konsumsi oksigen maksimum yang lebih rendah. Bila tubuh berotot kuat,  $VO_{2max}$  akan lebih tinggi. Sebab itu, jika dapat mengurangi lemak dalam tubuh, konsumsi oksigen maksimal dapat bertambah tanpa tambahan latihan.

e. Latihan/olahraga

Kita dapat memperbaiki  $VO_{2max}$  dengan olahraga atau latihan. Dengan latihan daya tahan yang sistematis, akan memperbaiki konsumsi oksigen maksimal dari 5% sampai 25%. Proses berlatih yang dilakukan secara teratur, terencana berulang-ulang dan semakin lama semakin bertambah bebannya, serta dimulai dari yang sederhana ke yang lebih kompleks. Penelitian menunjukkan bahwa laki-laki usia 65-74 tahun dapat meningkatkan  $VO_{2max}$  sekitar 18 % setelah berolahraga secara teratur selama 6 bulan.

**3. Faktor-Faktor yang Menentukan Nilai  $VO_{2max}$  (Pearson School and FE Colleges, 2006)**

**a. Fungsi paru**

Pada saat melakukan aktivitas fisik yang intens, terjadi peningkatan kebutuhan oksigen oleh otot yang sedang bekerja. Kebutuhan oksigen ini didapat dari ventilasi dan pertukaran oksigen dalam paru-paru. Ventilasi merupakan proses mekanik untuk memasukkan atau mengeluarkan udara dari dalam paru.

Proses ini berlanjut dengan pertukaran oksigen dalam alveoli paru dengan cara difusi. Oksigen yang terdifusi masuk dalam kapiler paru untuk selanjutnya diedarkan melalui pembuluh darah ke seluruh tubuh. Untuk dapat memasok kebutuhan oksigen yang adekuat, dibutuhkan paru-paru yang berfungsi dengan baik, termasuk juga kapiler dan pembuluh pulmonalnya. Pada seorang atlet yang terlatih dengan baik, konsumsi oksigen dan ventilasi paru total meningkat sekitar 20 kali pada saat ia melakukan latihan dengan intensitas maksimal. Dalam fungsi paru, dikenal juga istilah perbedaan oksigen arteri-vena ( $A-VO_2\text{diff}$ ).

Selama aktivitas fisik yang intens,  $A - V O_2$  akan meningkat karena oksigen darah lebih banyak dilepas ke otot yang sedang bekerja, sehingga oksigen darah vena berkurang. Hal ini menyebabkan pengiriman oksigen ke jaringan naik hingga tiga kali lipat daripada kondisi biasa. Peningkatan  $A-VO_2$  diff terjadi serentak dengan peningkatan cardiac output dan pertukaran udara sebagai respon terhadap olah raga berat.

#### **b. Fungsi kardiovaskuler**

Respon kardiovaskuler yang paling utama terhadap aktivitas fisik adalah peningkatan *cardiac output*. Peningkatan ini disebabkan oleh peningkatan isi sekuncup jantung maupun *heart rate* yang dapat mencapaisekitar 95% dari tingkat maksimalnya. Karena pemakaian oksigen oleh tubuh tidak dapat lebih dari kecepatan sistem kardiovaskuler menghantarkan oksigen ke jaringan, maka dapat dikatakan bahwa sistem kardiovaskuler dapat membatasi nilai  $VO_{2\text{max}}$ .

### c. Sel darah merah (Hemoglobin)

Karena dalam darah oksigen berikatan dengan hemoglobin, maka kadar oksigen dalam darah juga ditentukan oleh kadar hemoglobin yang tersedia. Jika kadar hemoglobin berada di bawah normal, misalnya pada anemia, maka jumlah oksigen dalam darah juga lebih rendah. Sebaliknya, bila kadar hemoglobin lebih tinggi dari normal, seperti pada keadaan polisitemia, maka kadar oksigen dalam darah akan meningkat. Hal ini juga bisa terjadi sebagai respon adaptasi pada orang-orang yang hidup ditempat tinggi. Kadar hemoglobin rupanya juga dipengaruhi oleh hormone androgen melalui peningkatan pembentukan sel darah merah. Laki-laki memiliki kadar hemoglobin sekitar 1-2 gr per 100 ml lebih tinggi dibanding wanita.

### d. Komposisi tubuh

Jaringan lemak menambah berat badan, tapi tidak mendukung kemampuan untuk secara langsung menggunakan oksigen selama olahraga berat. Maka, jika  $VO_{2max}$  dinyatakan relatif terhadap berat badan, berat lemak cenderung menaikkan angka penyebut tanpa menimbulkan akibat pada pembilang  $VO_2$ ;  $VO_2$  (ml/kg/menit) =  $VO_2$  (LO<sub>2</sub>) x 1000 Berat badan (kg) Jadi, kegemukan cenderung mengurangi  $VO_{2max}$

## 4. Latihan Menjaga dan Meningkatkan $VO_{2max}$

### a. Intensitas Latihan

Sebaiknya para atlet diberi latihan hingga denyut jantungnya mencapai 80-95% dari denyut jantung maksimal. Sedangkan

denyut jantung maksimal yang boleh dicapai pada saat melakukan latihan adalah  $220 - \text{umur}$  (dalam tahun). Denyut jantung yang 80-95% dari denyut jantung maksimal tersebut dinamakan **target zone**. Jika intensitas latihan yang diberikan kurang dari target zone ini, maka hasilnya tidak banyak memperbaiki *endurance*. Selain itu, kenaikan intensitas latihan akan meningkatkan HR dan SV. Karena  $CO = HR \times SV$ , maka CO juga akan meningkat seiring dengan peningkatan intensitas latihan. CO secara langsung mencerminkan hasil latihan, karena CO mewakili besarnya distribusi oksigen pada otot yang sedang beraktivitas. Setelah intensitas latihan melebihi 40-60%  $VO_{2max}$ .

SV akan mencapai nilai tetap. Peningkatan lebih lanjut dari CO merupakan akibat dari kenaikan HR. Atlet yang terbiasa melakukan latihan secara intens akan memiliki nilai SV lebih tinggi, dan dengan demikian nilai CO-nya pun juga lebih tinggi. Ini berarti distribusi oksigen juga meningkat

b. Durasi

Latihan Durasi latihan sebaiknya berkisar antara 40-45 menit di dalam target zone bila ingin mendapatkan perbaikan *endurance*. Ini belum termasuk waktu pemanasan dan pendinginan

c. Frekuensi Latihan

Sebaiknya berlatih minimal 3 kali seminggu untuk mendapat hasil yang baik karena daya tahan seseorang akan mulai turun setelah 48 jam jika tidak menjalani latihan. Bagi seorang atlet, semakin tinggi faktor

endurance yang diperlukan dalam cabanganya, semakin tinggi pula angka  $VO_{2max}$  yang harus dimilikinya.

d. Fungsi kardiovaskuler

Respon kardiovaskuler yang paling utama terhadap aktivitas fisik adalah peningkatan *cardiac output*. Peningkatan ini disebabkan oleh peningkatan isi sekuncup jantung maupun heart rate yang dapat mencapai sekitar 95% dari tingkat maksimalnya. Karena pemakaian oksigen oleh tubuh tidak dapat lebih dari kecepatan sistem kardiovaskuler menghantarkan oksigen ke jaringan, maka dapat dikatakan bahwa sistem kardiovaskuler dapat membatasi nilai  $VO_{2max}$ .

e. Sel darah merah (Hemoglobin)

Karena dalam darah oksigen berikatan dengan hemoglobin, maka kadar oksigen dalam darah juga ditentukan oleh kadar hemoglobin yang tersedia. Jika kadar hemoglobin berada di bawah normal, misalnya pada anemia, maka jumlah oksigen dalam darah juga lebih rendah. Sebaliknya, bila kadar hemoglobin lebih tinggi dari normal, seperti pada keadaan polisitemia, maka kadar oksigen dalam darah akan meningkat. Hal ini juga bisa terjadi sebagai respon adaptasi pada orang-orang yang hidup ditempat tinggi. Kadar hemoglobin rupanya juga dipengaruhi oleh hormon androgen melalui peningkatan pembentukan sel darah merah. Laki-laki memiliki kadar hemoglobin sekitar 1-2 gr per 100 ml lebih tinggi dibanding wanita.

f. Komposisi tubuh



Jaringan lemak menambah berat badan, tapi tidak mendukung kemampuan untuk secara langsung menggunakan oksigen selama olahraga berat. Maka, jika  $VO_{2max}$  dinyatakan relatif terhadap berat badan, berat lemak cenderung menaikkan angka penyebut tanpa menimbulkan akibat pada pembilang  $VO_2$ ;  $VO_2$  (ml/kg/menit) =  $VO_2$  (L) x 1000 Berat badan (kg) Jadi, kegemukan cenderung mengurangi  $VO_{2max}$ , (Richards et al., 2009).

## E. Petugas Kesehatan Haji Indonesia (PKHI)

### 1. Konsep Petugas Kesehatan Haji Indonesia

Pembangunan kesehatan bertujuan untuk meningkatkan kesadaran, kemauan, dan kemampuan hidup sehat bagi setiap orang agar terwujud derajat kesehatan masyarakat yang setinggi-tingginya. (Depkes RI, 2009)

Salah satu upaya untuk mewujudkan derajat kesehatan yang setinggi-tingginya bagi masyarakat adalah pelaksanaan kesehatan mata, diantaranya termasuk **kesehatan haji** yang diselenggarakan agar jemaah haji tetap berada dalam keadaan sehat atau kondisi yang optimal (Depkes RI, 2009)

Penyelenggaraan ibadah haji yang bertujuan untuk memberikan pembinaan, pelayanan, dan perlindungan yang sebaik-baiknya melalui sistem dan manajemen penyelenggaraan yang baik agar pelaksanaan ibadah haji dapat berjalan dengan aman, tertib, lancar dan nyaman sesuai dengan tuntunan agama serta jemaah haji dapat melaksanakan ibadah haji secara mandiri sehingga diperoleh haji yang mabrur. (Kementerian Agama, 2008)

Pelayanan kesehatan haji di Arab Saudi tidak terlepas dari kesediaan sumber daya manusia yang memberikan pelayanan kesehatan di Arab Saudi. Dalam rangka pemenuhan sumber daya manusia perlu dilakukan rekrutmen **Petugas Kesehatan Haji Indonesia (PKHI)**.

Berkaitan dengan Penyelenggaraan Ibadah Haji maka petugas kesehatan haji harus memenuhi persyaratan kompetensi, **kebugaran fisik/** mental pengalaman, integritas, dan dedikasi yang dilakukan melalui seleksi secara professional, oleh karena itu pelaksanaan rekrutmen PKHI dilaksanakan berdasarkan asas keadilan, transparan, profesionalitas, dan akuntabilitas.

Untuk memperoleh PKHI yang sesuai dengan yang diharapkan, maka diperlukan standar baku sebagai acuan atau pedoman yang ditetapkan oleh Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Berdasarkan acuan tersebut, tim rekrutmen PKHI dapat melaksanakan proses rekrutmen secara transparan, akuntabel, dan berkeadilan

## **2. Persyaratan PKHI (Pusat Kesehatan Haji Kemenkes RI, 2008)**

Persyaratan Petugas Kesehatan haji Indonesia (PKHI) terdiri dari:

### **a. Persyaratan umum**

- 1) Beragama Islam;
- 2) **Sehat jasmani** dan rohani, dan khusus wanita tidak dalam keadaan hamil;
- 3) Tidak terlibat dalam proses hukum pidana maupun perdata yang sedang berlangsung;
- 4) Memiliki kartu identitas yang sah;

- 5) Surat ijin dari atasan atau majikan;
- 6) Usia paling rendah 18 (delapan belas) tahun dan paling Tinggi 56 (lima puluh enam) tahun pada saat pendaftaran; dan
- 7) Mampu berbahasa Indonesia/Arab/Inggris.

b. Persyaratan khusus

**1) Tim Kesehatan Haji Indonesia (TKHI)**

a) Dokter, dengan persyaratan sebagai berikut:

- (1) Memiliki sertifikat kegawat daruratan medik (ATLS, ACLS, ATCLS, ALS, GELS);
- (2) Memiliki kompetensi yang dibuktikan dengan Surat Tanda Registrasi (STR);
- (3) Memiliki Surat Izin Praktik (SIP);
- (4) Memiliki Integritas yang dibuktikan dengan Surat Keterangan dari Organisasi Profesi;
- (5) Mahir menggunakan komputer dengan program MS Word, MS Excel dan Internet.

b) Perawat, dengan persyaratan sebagai berikut:

- (1) Pendidikan minimal Sekolah Perawat Kesehatan (SPK);
- (2) Memiliki sertifikat kegawat daruratan keperawatan (BTLS, BCLS, BTCLS, BLS, PPGD, Emergency Nursing);
- (3) Memiliki kompetensi yang dibuktikan dengan STR;
- (4) Memiliki Surat Izin Praktik (SIP) atau Surat Izin Kerja (SIK) yang masih berlaku;

(5) Memiliki Integritas yang dibuktikan dengan Surat Keterangan dari Organisasi Profesi.

(6) Mahir menggunakan komputer dengan program MS Word, MS Excel dan Internet.

## **2) Panitia Penyelenggara Ibadah Haji (PPIH) Arab Saudi Bidang Kesehatan**

a) Tim Manajerial, terdiri dari:

(1) Kepala Bidang, Sekretaris, Kasie Sanitasi dan Surveilans, Kasie Bidang Farmasi dan Perbekalan Kesehatan, dan Bendahara

b) PPIH yang berkedudukan di Daerah Kerja, terdiri dari:

1) Kasie Kesehatan, Kasie Kesehatan, Kasubsie BPHI Daker, Penanggung Jawab Pelayanan Medik, Penanggung Jawab Keperawatan dan Penanggung jawab Penunjang Medik.

2) Dokter BPHI Daker, terdiri dari:

(a) Dokter umum;

(b) Dokter gigi;

(c) Dokter spesialis jantung dan pembuluh darah, penyakit dalam, paru, syaraf, kesehatan jiwa, dan bedah;

3) Tenaga Keperawatan BPHI Daker,

4) Analis Kesehatan,

5) Teknisi Elektromedik,

6) Nutrisionis dan Dietisien,

7) Penanggung jawab Depo,

- 8) Penanggung jawab Apotek,
  - 9) Staf Apotek,
  - 10) Anggota Depo Farmasi dan Perbekalan kesehatan,
  - 11) Kasubsi Sanitasi-Surveilans (Sansur),
  - 12) Staf Sansur,
  - 13) Petugas Sistem Komputerisasi Haji Terpadu (Siskohat)  
Bidang Kesehatan,
- c) PPIH yang berkedudukan di Sektor, terdiri dari: Wakil Ketua Sektor, Staf Sektor, Dokter spesialis penyakit dalam atau paru, Staf Tenaga Keperawatan, Kefarmasian dan Perbekalan Kesehatan, Sansur:

### **3. Sistem Rekrutmen Petugas Kesehatan Haji Indonesia**

#### **a. Kebijakan Rekrutmen PKHI antara lain:**

- 1) Rekrutmen dilakukan dengan azas keadilan, transparan, profesionalitas, dan akuntabilitas;
- 2) Seleksi administrasi dilakukan berdasarkan hasil verifikasi dan validasi dokumen yang lengkap dan nominasi di tingkat pusat dan daerah;
- 3) Setiap pendaftar hanya mendapatkan 1 nomor registrasi, bagi pendaftar yang melakukan pendaftaran online lebih dari satu kali dan mempunyai 2 atau lebih nomor registrasi akan langsung dinyatakan gugur;
- 4) Besarnya kuota TKHI untuk pusat 25% dan untuk provinsi 75% dari kuota kloter provinsi;

- 5) Nominasi TKHI Pusat berasal dari unit utama di lingkungan Kementerian Kesehatan dan unit vertikal/UPT Pusat, serta kementerian/lembaga lain/TNI/POLRI dilakukan oleh tim rekrutmen PKHI pusat;
- 6) Nominasi TKHI Provinsi berasal dari Satuan Kerja Pemerintah Daerah (SKPD), PNS daerah dan pegawai tetap di rumah sakit/klinik swasta dilakukan oleh tim rekrutmen TKHI provinsi;
- 7) Seleksi PPIH dilakukan di pusat;
- 8) Pemeriksaan kesehatan dan Test psikometri, pelatihan kompetensi dan pembekalan terintegrasi adalah bagian yang tidak terpisahkan dari rangkaian kegiatan seleksi PKHI yang akan menentukan kelulusan sebagai petugas kesehatan haji Indonesia;
- 9) Penetapan PKHI (TKHI dan PPIH) dilakukan oleh Menteri Kesehatan.

**b. Prosedure Rekrutmen Petugas Kesehatan Haji Indonesia**

Prosedur rekrutmen PKHI meliputi:

**1) Pengajuan Permohonan**

Calon mengajukan permohonan sebagai TKHI atau PPIH dengan cara registrasi online pada website

[www.puskeshaji.depkes.go.id/rekrutmen](http://www.puskeshaji.depkes.go.id/rekrutmen) dengan langkah-langkah sebagai berikut:

**2) Proses Seleksi**

Ketentuan proses seleksi sebagai berikut:

- a) Tim rekrutmen tenaga kesehatan haji provinsi melakukan verifikasi dan validasi kelengkapan dan keabsahan dokumen serta nominasi provinsi terhadap calon TKHI asal provinsi masing-masing sesuai kriteria penilaian;
- b) Nominasi provinsi sebagaimana dimaksud pada huruf a merupakan pemilihan calon TKHI yang dilaksanakan oleh tim rekrutmen tenaga kesehatan haji provinsi yang dikoordinasikan oleh dinas kesehatan provinsi berdasarkan kriteria penilaian sesuai pedoman, kondisi kesehatan fisik dan mental, perilaku, kinerja, kuota jemaah haji per kabupaten/kota, perimbangan asal unit kerja/instansi, indikator pengerahan tenaga kesehatan, sertifikat-sertifikat yang menunjang kinerja sebagai TKHI dan calon TKHI telah dinyatakan memiliki dokumen lengkap dan sah;
- c) Tim Rekrutmen PKHI pusat akan melakukan nominasi terhadap calon petugas TKHI yang berasal dari unit utama di lingkungan Kementerian Kesehatan dan unit vertikal/UPT Pusat, serta kementerian/lembaga lain/TNI/POLRI;
- d) Tim rekrutmen PKHI pusat akan melakukan nominasi terhadap calon petugas PPIH baik yang berasal dari daerah seperti Satuan Kerja Pemerintah Daerah (SKPD), pegawai tetap di rumah sakit/klinik swasta, maupun unit utama di lingkungan Kementerian Kesehatan dan unit vertikal/UPT Pusat, kementerian/lembaga lain/TNI/POLRI;

- e) Seluruh pendaftar yang telah lulus seleksi administrasi, baik sebagai TKHI maupun sebagai PPIH wajib mengikuti test psikometri yang diadakan sebelum nominasi;
- f) Tim rekrutmen PKHI akan menentukan peserta pelatihan kompetensi dan pembekalan terintegrasi berdasarkan hasil nominasi;
- g) Penetapan PKHI oleh Menteri Kesehatan.

### **c. Pemeriksaan Kesehatan**

Ketentuan pemeriksaan kesehatan sebagai berikut:

- 1) Pemeriksaan kesehatan dilakukan sebagai salah satu syarat pendaftaran dan tes psikometri dilaksanakan setelah peserta dinyatakan lulus berkas sebagai bahan pertimbangan nominasi;
- 2) Hasil pemeriksaan kesehatan menjadi lampiran berkas pendaftaran dan hasil test psikometri untuk calon pendaftar dari Organisasi Perangkat Daerah (OPD), pegawai tetap di rumah sakit/klinik swasta diserahkan kepada tim rekrutmen TKHI Provinsi, sedangkan calon pendaftar dari unit utama di lingkungan Kementerian Kesehatan dan unit vertikal/UPT pusat, kementerian/lembaga lain/TNI/POLRI diserahkan ke Tim rekrutmen PKHI Pusat;
- 3) Biaya pemeriksaan kesehatan dan tes psikometri dibebankan kepada calon PKHI;

### **d. Pelatihan**

Pelatihan calon PKHI dilakukan dengan ketentuan sebagai berikut:

- 1) Setiap calon PKHI yang telah di seleksi oleh tim rekrutmen diumumkan untuk mengikuti pelatihan dan wajib mengikuti pelatihan



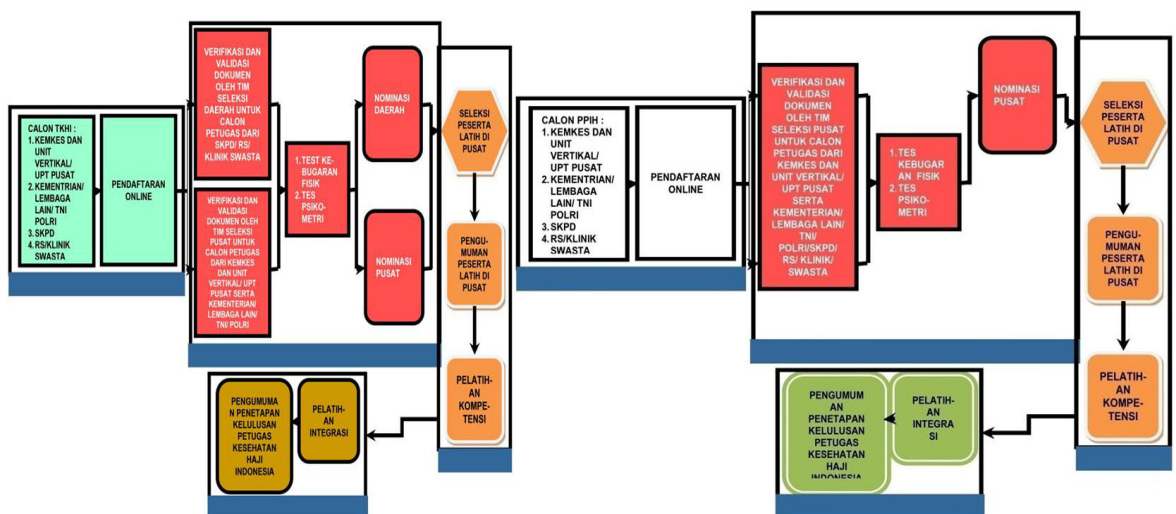
sesuai ketentuan yang telah diatur dan ditetapkan oleh panitia pelatihan;

- 2) Pengumuman hasil seleksi calon PKHI yang akan mengikuti pelatihan akan dikirimkan melalui e-mail kepada calon peserta terpilih;
- 3) Pelatihan PKHI terdiri dari pelatihan kompetensi yang dilaksanakan oleh Pusat Pendidikan dan Pelatihan Aparatur dan pembekalan operasional secara terintegrasi yang dilaksanakan oleh Pusat Kesehatan Haji;
- 4) Pelatihan TKHI dilaksanakan di masing-masing embarkasi dan pelatihan PPIH dilaksanakan di pusat;
- 5) Hasil pelatihan merupakan salah satu faktor penentu dalam penetapan petugas kesehatan haji;
- 6) Seluruh informasi yang berkaitan dengan pelatihan akan diinformasikan melalui website [www.puskesmas.haji.depkes.go.id/](http://www.puskesmas.haji.depkes.go.id/) rekrutmen.

#### e. Pengumuman Kelulusan dan Penetapan PKHI

Pengumuman kelulusan seleksi calon PKHI tahun berjalan dilakukan melalui email. Penetapan PKHI dilakukan oleh Menteri Kesehatan dalam bentuk Surat Keputusan Menteri Kesehatan.

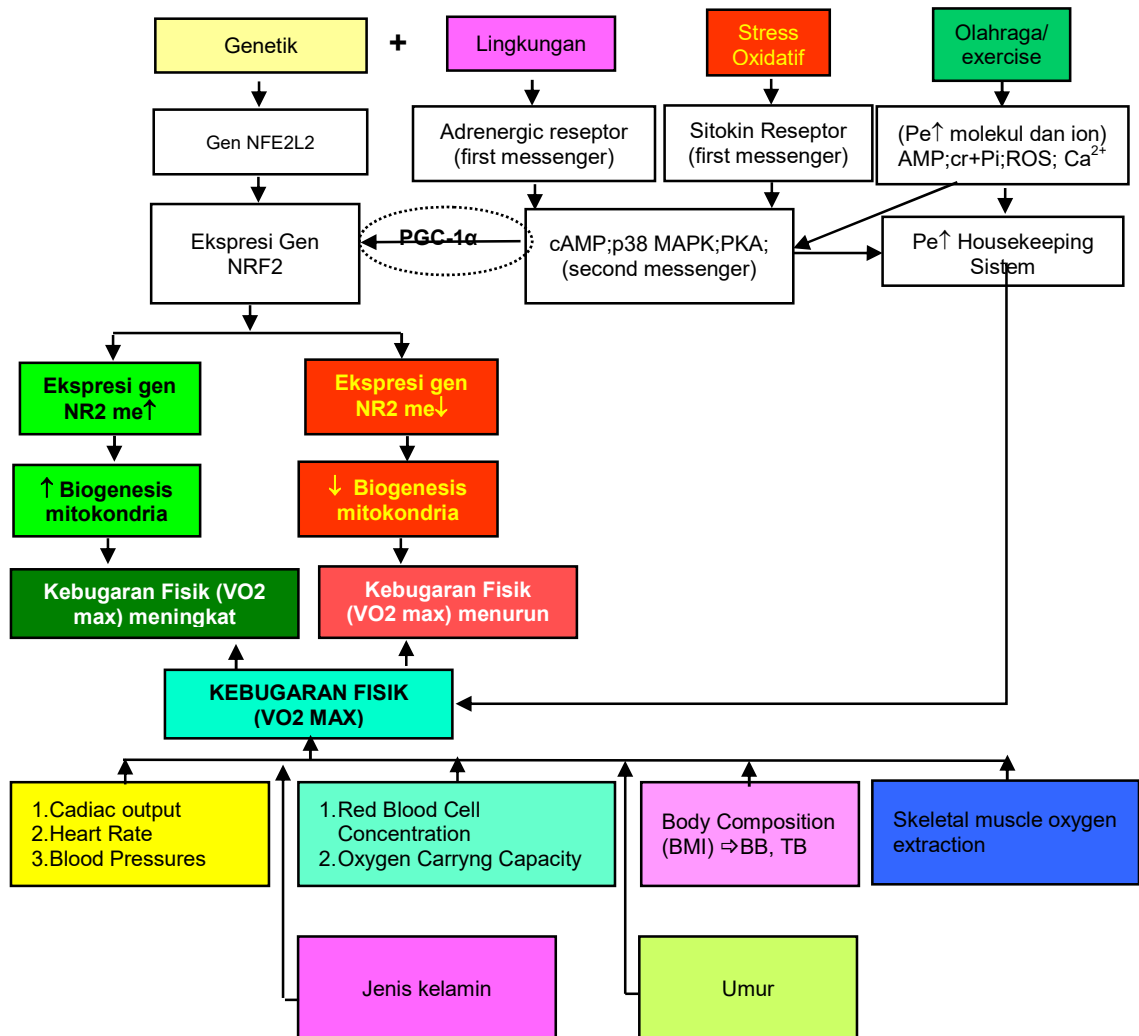
#### f. Alur Rekrutmen PKHI



Gambar 2.9 Alur rekrutmen TKHI

Gambar 2.10 Alur rekrutmen PPIH Arab Saudi Bidang Kesehatan

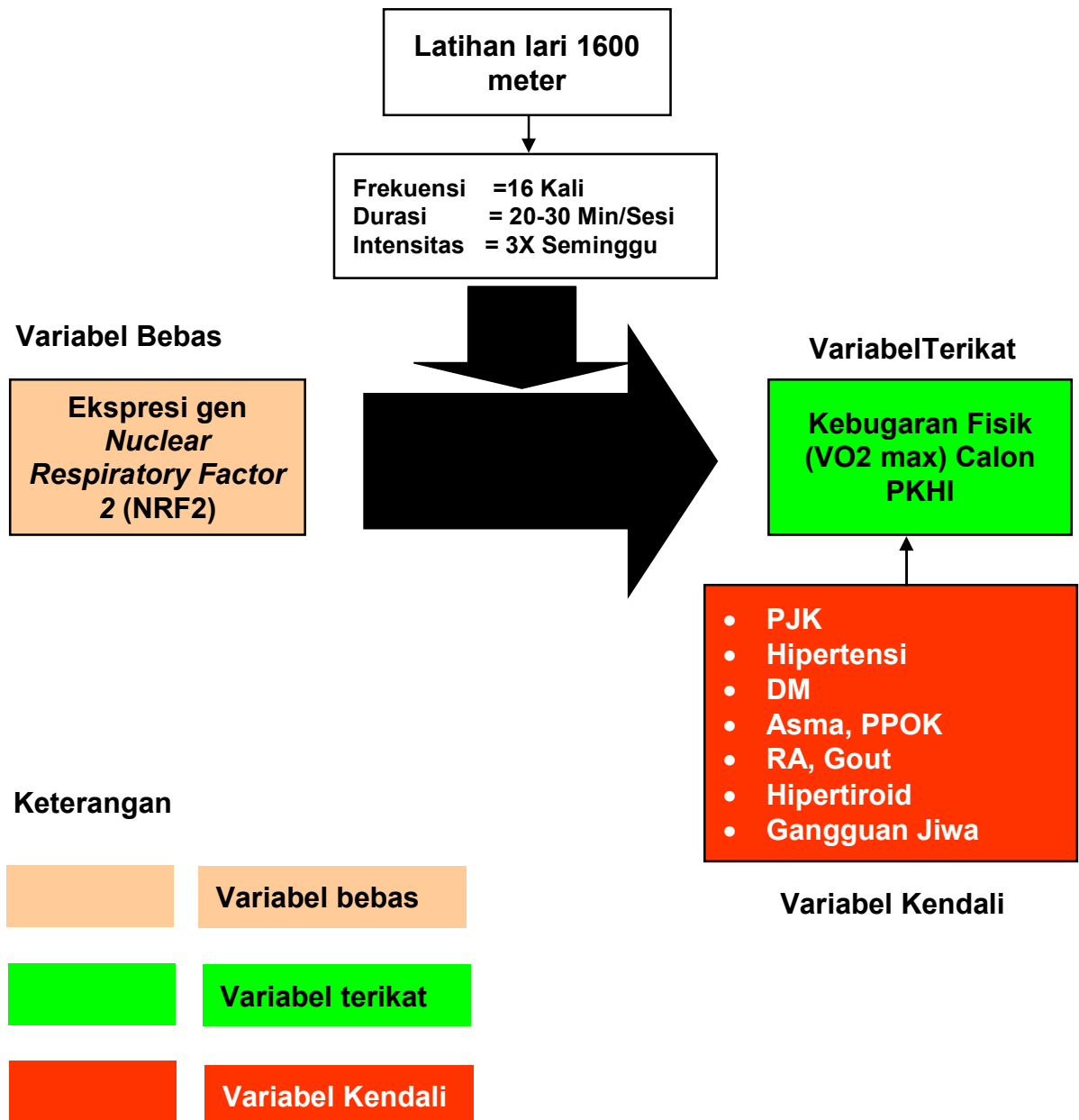
## F. Kerangka Teori



Gambar 2.11 Kerangka Teori

(Done and Traustadóttir, 2016)(Radak et al., 2013)(Chen et al., 2018)

## G. Kerangka Konsep



Gambar 2.12 Kerangka Konsep

## H. Hipotesis

1. Ada perbedaan ekspresi gen *nrf2* dan kebugaran fisik ( $VO_{2max}$ ) setelah mengikuti program latihan fisik metode *rockport* 5 minggu
2. Ada hubungan ekspresi gen *nrf2* terhadap kebugaran fisik ( $VO_{2max}$ ) setelah mengikuti program latihan fisik metode *rockport* 5 minggu.
3. Ada perubahan retensi kebugaran fisik ( $VO_{2max}$ ) antara latihan fisik dan pemulihan latihan fisik.

## I. Definisi Operasional

### 1. Ekspresi Gen Nrf2

Adalah level ekspresi gen *nuclear respiratory factor 2* (*nrf2*) yang diukur dengan pemeriksaan DNA plasma calon PKHI dengan menggunakan metode *quantitative Real Time Polymerase chain Reaction* (qRT-PCR).

Kriteria obyektif :

Ekspresi gen *Nuclear Respiratory Factor 2* (*nrf2*) diukur dan dinyatakan sebagai ekspresi relative mRNA dalam satuan  $\Delta\Delta^{CT}$  yang disertakan dalam kit pengujian mesin RT-PCR seri CFX96 touch (Bio-Rad Laboratories, Inc).

### 2. Subyek penelitian

Calon Petugas Kesehatan Haji Indonesia (PKHI) yang memenuhi syarat menurut ketentuan dari Menteri Kesehatan Republik Indonesia untuk memberikan pelayanan, pembinaan, dan perlindungan kesehatan kepada jemaah haji selama penyelenggaraan ibadah haji

Kriteria obyektif :

Calon Petugas Kesehatan Kesehatan Haji Indonesia yang mengikuti pelatihan kompetensi, memenuhi kriteria inklusi dan tidak memenuhi kriteria eksklusi.

3. Kebugaran fisik ( $VO_{2max}$ )

Banyaknya oksigen maksimum yang dapat dikonsumsi dalam satuan ml/kg/menit oleh calon Petugas Kesehatan Haji Indonesia (PKHI)

Kriteria obyektif :

a. Istimewa

- 1) Laki-laki : >49.4
- 2) Perempuan : >40,0

b. Baik Sekali

- 1) Laki-laki : 45.0 – 49.4
- 2) Perempuan : 35.7 – 40.0

c. Baik

- 1) Laki-laki : 41.0 – 44.9
- 2) Perempuan : 31.5 – 35.6

d. Sedang

- 1) Laki-laki : 35.5 – 40.9
- 2) Perempuan : 27.0 – 31.4

e. Kurang

- 1) Laki-laki : 31,5 – 35,4
- 2) Perempuan : 22.8 – 26.9