

**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 (*VO2 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

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 (VO₂max) 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 (VO₂max) 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 VO₂max 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 VO₂max again without intervention.

The results of this study show that there is a relationship of gene expression NRF2 with physical fitness (VO₂max) with a value of the significance $p < 0001$.

Physical fitness Level (VO₂max) 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 VO₂max 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_{2max}) of PKHI candidates after the 5-week Rockport training program and physical fitness level (VO₂max) is able to withstand constantly over the course of a week after exercise.

Keyword: NRF2 (Nuclear Respiratory Factor 2) Physical fitness, VO₂max, 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 _{2max})	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 α 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 _{2max}	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 _{2max}	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 _{2max}) 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 _{2max}) 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 _{2max} sebelum dan setelah latihan fisik	79
Gambar 4.7 Boxplot perbandingan nilai VO _{2max} pada laki – laki dan perempuan sebelum dan setelah latihan fisik	80
Gambar 4.8 Boxplot perbandingan perubahan nilai VO _{2max} 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 _{2max}	: 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 ₂	: Oksigen
SA	: Saturasi
IGF	: Insulin growth factor
BDNF	: Brain Derived Neurotrophic Factor
A-VO ₂ 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
Δ 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 Mekkah dan Madinah sampai nanti kembali ke tanah air Indonesia (Debarbasi). (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 β* (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*) atlit adalah gen *Nuclear respiratory factor 2* (*nrf2*) disebut juga sebagai *GA-binding protein transcription factor sub unit β* (*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 α (*peroxisome proliferative activated receptor gamma, coactivator 1 alfa*) yang teriduksi sinyal dari kontraksi otot. PGC-1 α 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 β (GABPB1) 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 β 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

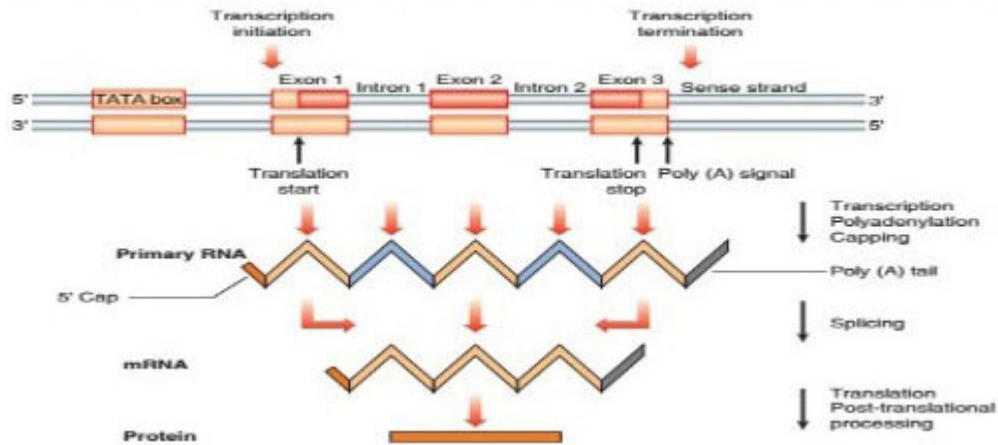
TINJAUAN PUSTAKA

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)



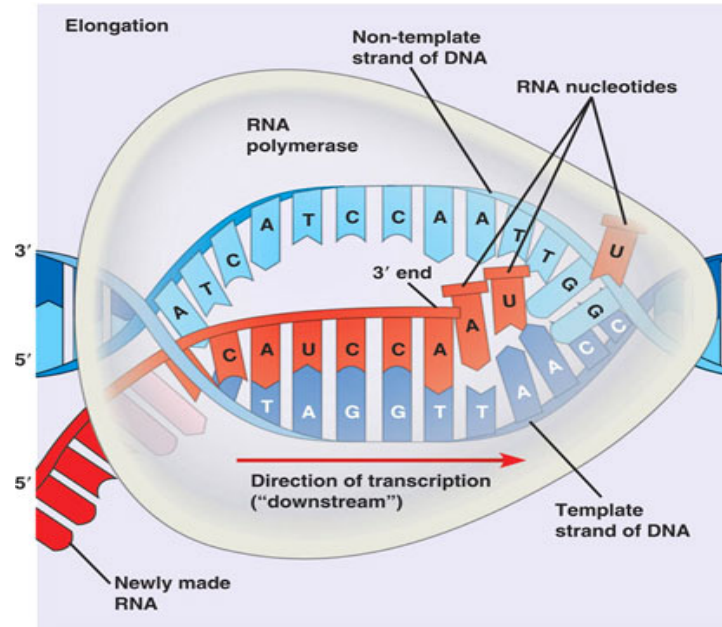
Gambar 2.1 Regulasi dari Ekspresi Gen (Plank and Dean, 2014)

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 DNA 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.

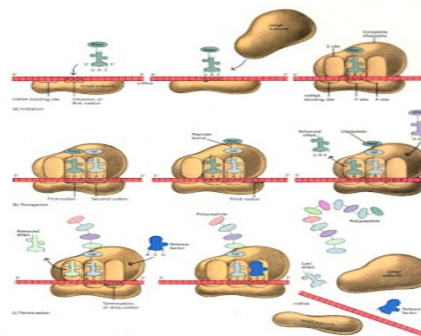
4) Pengolahan

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

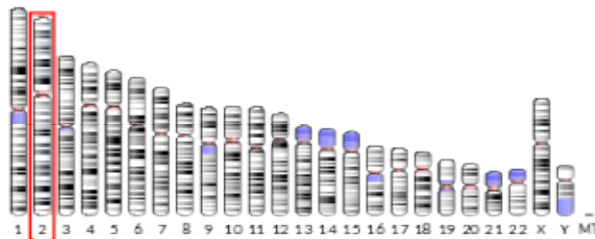
ekspresi gen dapat terjadi pada berbagai tahap, misalnya transkripsi, prosesing mRNA, atau translasi. Akan tetapi, sejumlah data hasil penelitian menunjukkan bahwa pengaturan ekspresi gen, khususnya pada prokariot, paling banyak terjadi pada tahap transkripsi.

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 elektrofilik 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)

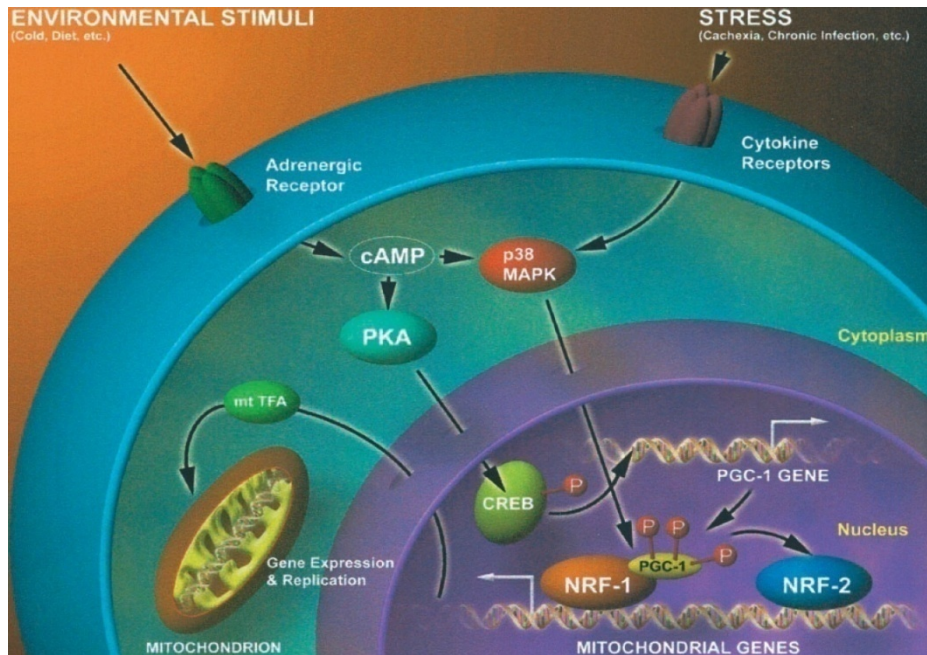
Nuclear Respiratory Factor 2 (nrf2), juga disebut sebagai *GA-binding protein* (GABP), adalah aktivator transkripsi kunci dari beberapa gen nuklear yang menyandi berbagai enzim mitokondria. nrf2 adalah protein kompleks, terdiri dari subunit α dan β yang dikodekan oleh gen GABPA dan GABPB1. nrf2 merupakan 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 β 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)

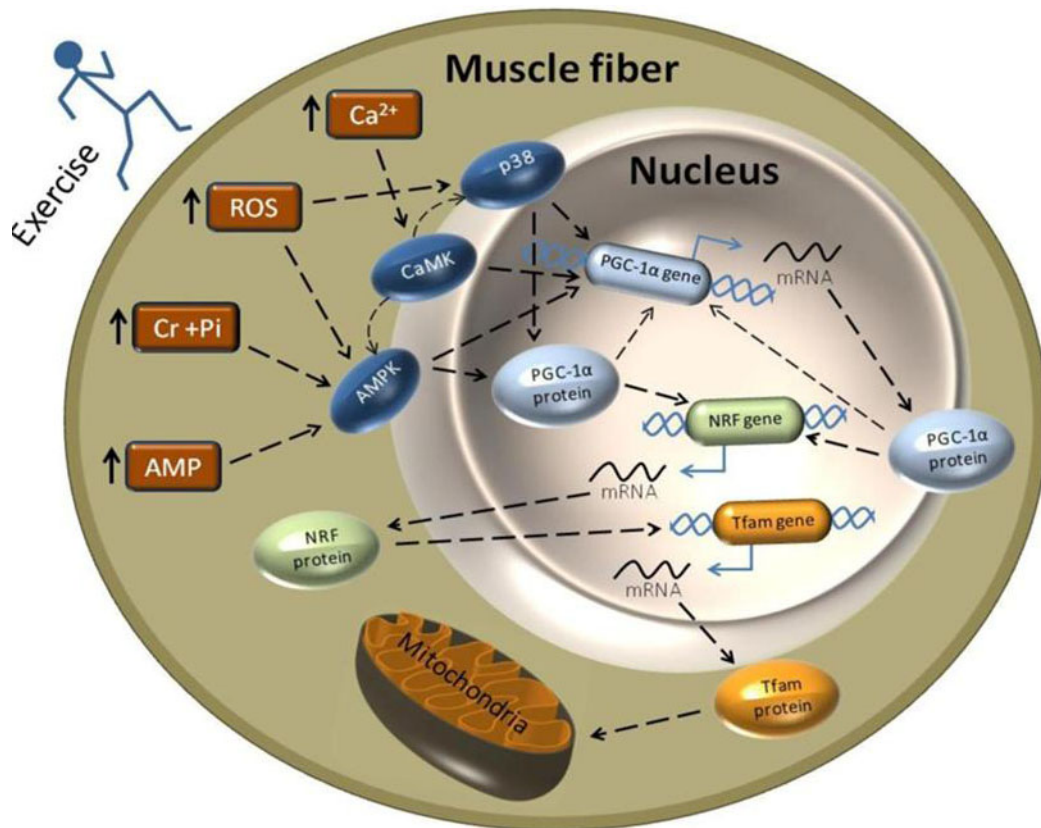
Latihan *endurance* menstimulasi biogenesis mitokondria pada jaringan otot skeletal, yang menghasilkan peningkatan kapasitas pernapasan dan peningkatan laju pembentukan ATP selama latihan. (Damirchi et al., 2012) Biogenesis mitokondria membutuhkan ekspresi gen yang banyak, sebagian besar berada dalam 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 α 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 kontraktil 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_{2max})*** 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 H₂O₂, 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.

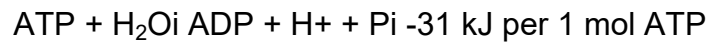
c) Pada orang dewasa dapat dimanfaatkan untuk memperkuat massa tulang, mengurangi nyeri sendi kronis pada daerah-daerah tertentu serta mencegah terjadinya osteoporosis (Depkes RI, 2006).

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 (O₂) 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 (O₂). 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)

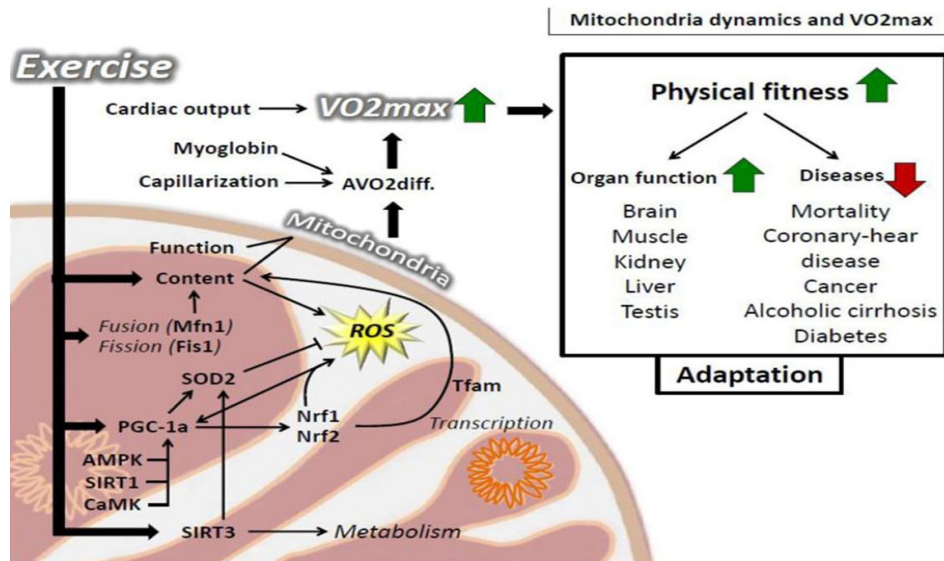
5. Efek olahraga terhadap fungsi fisiologi pada proses aging

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

hemo-hidro-limpatik atau transport O₂, CO₂ dan nutrisi pada setiap menit, (Billat et al., 2002).

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

Hubungan antara VO_{2max}, fungsi organ dan *mitochondrial dynamics*. Peningkatan tingkat kebugaran kardiovaskular, VO_{2max} 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_{2max} , (Radak et al., 2018)

Hubungan antara VO_{2max} , fungsi organ dan *mitochondrial dynamics*. Peningkatan tingkat kebugaran kardiovaskular, VO_{2max} 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_{2max} adalah derajat metabolisme aerob maksimum dalam aktivitas fisik dinamis yang dapat dicapai seseorang. VO_{2max} 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_{2max} . VO_{2max} 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 (LO₂) 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. Prosedur 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 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

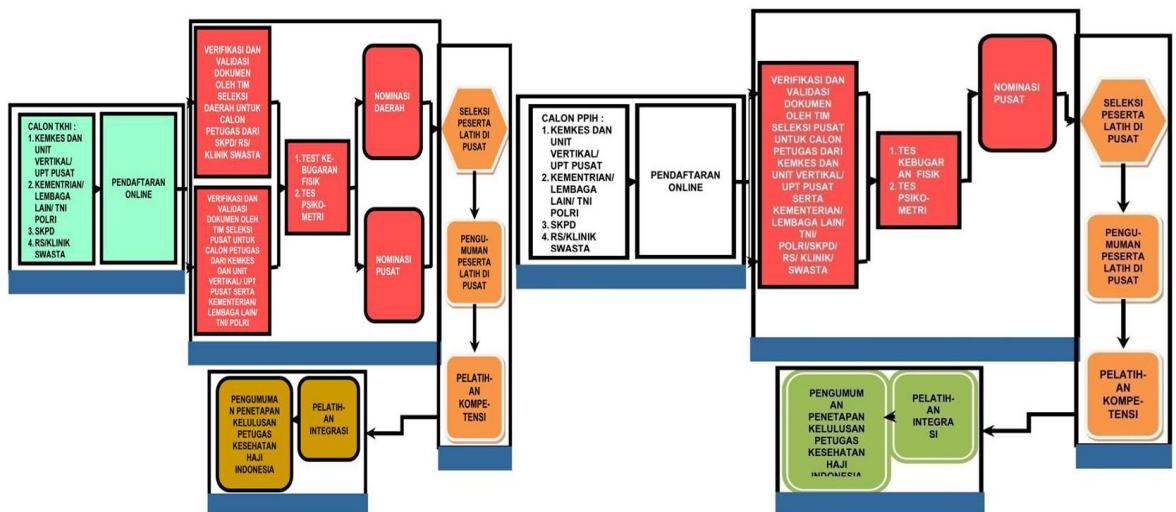
sesuai ketentuan yang telah diatur dan ditetapkan oleh panitia pelatihan;

- 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/ 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.

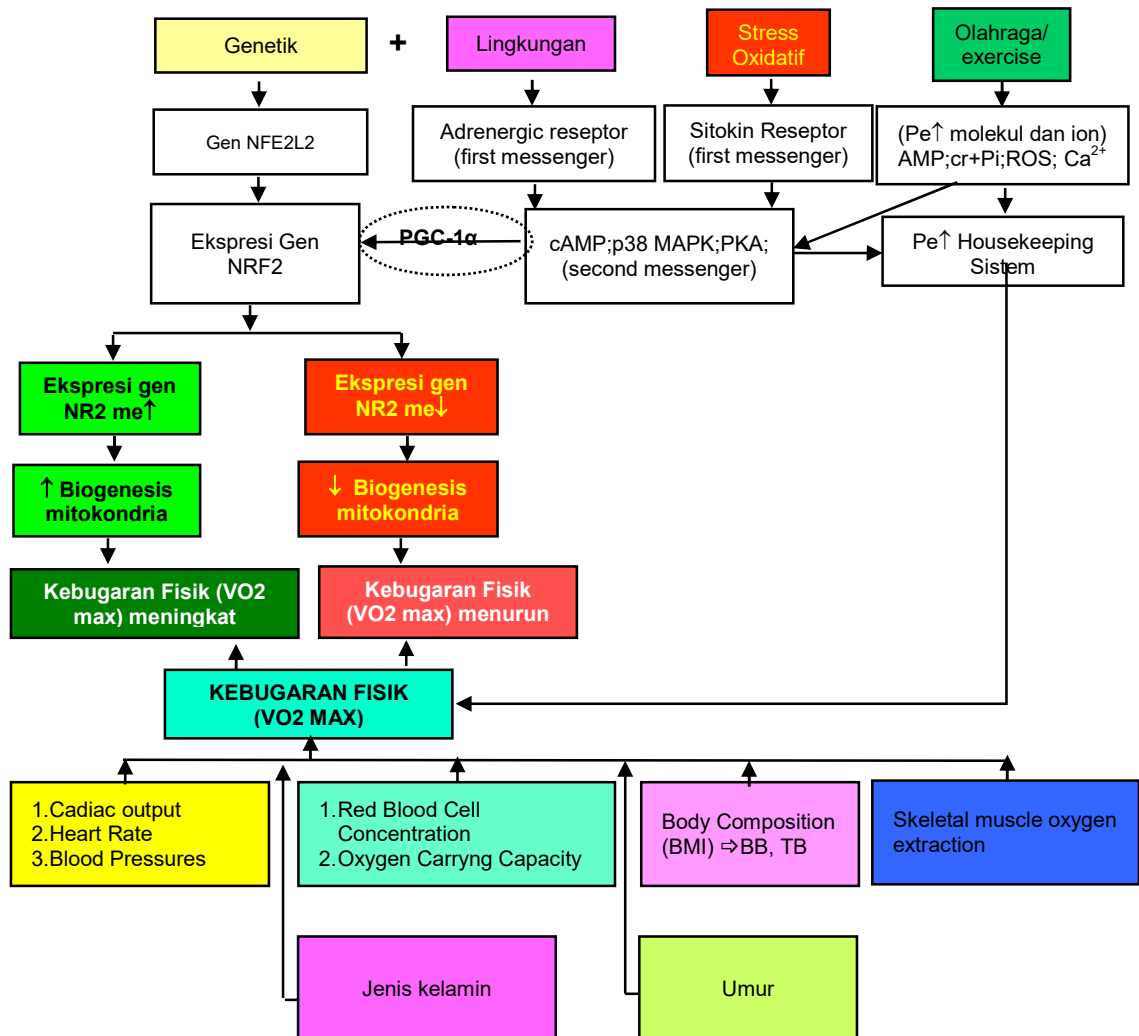
f. Alur Rekrutmen PKHI



Gambar 2.9 Alur rekrutmen TKHI

Gambar 2.10 Alur rekrutmen PPIH Arab Saudi Bidang Kesehatan

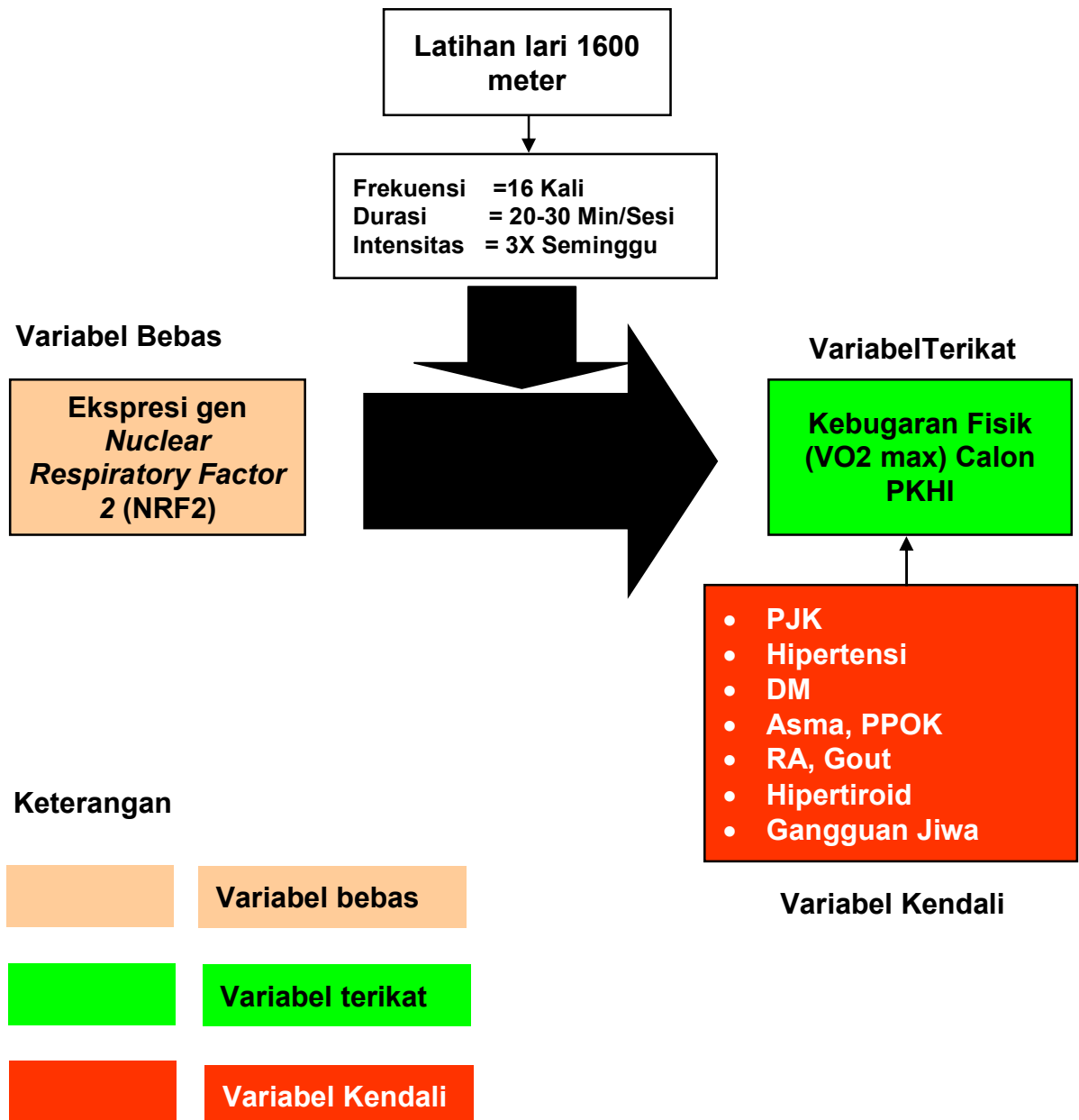
F. Kerangka Teori



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

BAB III METODE PENELITIAN

A. Desain Penelitian

Jenis penelitian ini adalah penelitian kuantitatif. Desain penelitian yang digunakan adalah eksperimental semu (*quasy experiment*) dengan model *pre test and post test with only control design*. (Hammack-Brown, 2016) yang bertujuan mengetahui efektifitas suatu program intervensi dengan membandingkan hasil dari (*outcome*) kelompok intervensi yaitu efek intervensi latihan fisik diukur sebelum dan setelah intervensi.

Berikut desain penelitian digambarkan sebagai berikut :

O1 X O2 O3

Keterangan :

O1 = Pengukuran sebelum intervensi latihan fisik

X = Intervensi latihan fisik

O2 = Pengukuran setelah intervensi latihan fisik

O3 = Pengukuran setelah pemulihan latihan fisik

B. Lokasi dan Waktu

Penelitian dilakukan di Balai Besar Pelatihan Kesehatan (BBPK) Kementerian Kesehatan RI di Makassar dan di Asrama Haji Sudiang Makassar mulai Maret – Mei 2019.

C. Populasi dan Teknik Sampel

1. Populasi penelitian

Adalah seluruh calon Petugas Kesehatan Haji Indonesia (PKHI) yang mendaftarkan di tahun 1440 H/ 2019 M.

2. Subyek Penelitian

Subyek penelitian adalah Calon Petugas Kesehatan Haji Indonesia (PKHI) dari profesi Perawat di Embarkasi Makassar.

Kriteria Inklusi dan Eksklusi

a. Kriteria Inklusi

- 1) Subyek pria atau wanita berusia 30-39 tahun.
- 2) Melampirkan hasil medical chek-up
- 3) Bersedia ikut serta dalam penelitian dan bersedia mengikuti segala ketentuan penelitian
- 4) Bersedia menandatangani surat persetujuan tertulis.

b. Kriteria Eksklusi

- 1) Subyek mengidap Penyakit Jantung Koroner
- 2) Subyek mengidap penyakit diabetes mellitus (DM) atau riwayat menderita DM
- 3) Subyek mengidap peny. gangguan pernapasan , misalnya Asma, PPOK
- 4) Subyek mengidap Penyakit Rheumatoid Arthritis (RA), Gout
- 5) Subyek mengidap penyakit Hipertiroid
- 6) Subyek mengidap penyakit gangguan jiwa

3. Besar Subyek penelitian

Jumlah sampel yang diperoleh sebanyak 30 orang, yang dihitung berdasarkan rumus besar sampel.

Perkiraan besar sampel dihitung berdasarkan rumus:

$$n = \left\lceil \frac{(z\alpha + z\beta)s}{X1 - X2} \right\rceil$$

Keterangan:

$Z\alpha$ = Tingkat kemaknaan alfa 1,645 (CI :95%)

Z_{β} = Tingkat kemaknaan beta 1,282 (CI : 90%)

S = 10 (Simpang baku)

$X_1 - X_2$ = Selisih minimal rerata yang dianggap bermakna (2)

Jumlah sampel minimal:

Sehingga jumlah sampel yang dibutuhkan minimal **30** sampel.

4. Cara pemilihan subyek penelitian

Pemilihan subyek penelitian menggunakan metode *consecutive sampling* sampai jumlah sampel penelitian terpenuhi.

D. Persiapan Alat dan Bahan

1. Alat terdiri dari: Mesin real time PCR seri CFX96 touch (Bio-Rad Laboratories, Inc); Refrigerate centrifuge (Thermo, US); Vortex (Bio-Rad Laboratories, Inc); Spindown (Bio-Rad Laboratories, Inc); Laminar / PCR cabinet (Esco Micro Pte,Ltd); Micropipet, 1000 uL, 100 uL, 10 uL (Bio-Rad Laboratories, Inc)
2. Bahan terdiri dari: Kit RNA isolation kit “ RNAPrep pure kit for blood” (Tiangen Biotech, Beijing); Kit cDNA “iScript cDNA sythesis kit” (Bio-Rad Laboratories, Inc); qPCR master mix “Ssofast evagreen supermix” (Bio-Rad Laboratories, Inc); primer nrf2 1) Forward : GAGAGCCCAGTCTTCATTGC; 2) Primer nrf2 Reverse : TTGGCTTCTGGACTTGGAAC; Primer GADPH: 1) Forward : AACGTGTCAGTGGTGGACCTG; 2) Reverse : AGTGGGTGTCGCTGTTGAAGT(Zhao et al., 2015) *Nuclease free water* (Norgen biotech, Inc); Tube 1,5 mL; Tube 0.2 ml; Plate/strip tube qPCR; Tips 1000 ul/ 100 uL/ 10 uL

1. Prosedur Kerja

- a. Proses Ekstraksi RNA sebagai berikut: Masukkan 200 μ L whole blood dengan 1 ml 1x red cell lysis buffer ke dalam tube 1.5 mL; Inkubasi dalam es selama 15 menit; Sentrifuse dengan kecepatan 2100 rpm selama 10 menit pada suhu 4°C dan buang supernatant; Tambahkan 1x Red cell lysis buffer, vortex; Sentrifuse dengan kecepatan 2100 rpm selama 10 menit pada suhu 4°C dan buang supernatant; Tambahkan 350 μ L buffer RL yang sudah di campur dengan β -mercaptoethanol, vortex; Pindahkan ke dalam spin column CS, sentrifuse dengan kecepatan 12000 rpm selama 2 menit, buang spin column CS; Tambahkan 200 μ L ethanol 70% kedalam supernatant, kemudian pindahkan ke dalam RNase-free spin column CR2, sentrifuse dengan kecepatan 12000 rpm selama 1 menit; Buang supernatant, tambahkan 350 μ L buffer RW1 ke dalam spin column CR2, sentrifuse dengan kecepatan 12000 rpm selama 1 menit; Tambahkan 80 μ L DNase I, inkubasi pada suhu ruang selama 15 menit; Tambahkan 350 μ L buffer RW1 ke dalam spin column CR2, sentrifuse dengan kecepatan 12000 rpm selama 1 menit, buang supernatant; Tambahkan 500 μ L buffer RW ke dalam spin column CR2, sentrifuse dengan kecepatan 12000 rpm selama 1 menit, buang supernatant; Sentrifuse spin column CR2 dengan kecepatan 12000 rpm selama 2 menit, buang supernatant; Pindahkan spin column ke dalam tube 1.5 mL steril; Tambahkan 50 μ L RNase free water, inkubasi selama 2 menit pada suhu ruang; Sentrifuse dengan kecepatan 12000 rpm selama 2 menit; Buang spin column, RNA siap digunakan atau simpan dalam -70°C

- b. Proses Ekstraksi RNA sebagai berikut: Proses Reverse transcriptase; Siapkan reagen RT dan RNA hasil isolasi; Siapkan tube 0.2 mL/ tube PCR; Buat komposisi mastermix meliputi: komponen dan volume 5x iScript Reaction Mix 4 uL; iScript reverse transcriptase 1 uL; Nuclease free water 14 uL; RNA template (1 ug) 1 uL; total 20 uL. Selanjutnya Inkubasi di dalam mesin *thermal cycler* dengan kondisi priming pada 5 menit pada suhu 25°C yakni Reverse Transcriptase 20 menit pada suhu 46°C; RT Inaktivasi 1 menit pada suhu 95°C; cooling Hold, suhu 4°C; cDNA siap untuk di analisa/ simpan dalam -20°C
- c. Proses amplifikasi Gen nrf2 dan GADPH terdiri dari: Siapkan reagen master mix Realtime serta primer nrf2 (gen target) dan GADPH (*reference gene*); Siapkan plate/ strip tube qPCR; Buat komposisi mastermix meliputi komponen dan volume Ssofast Evagreen supermix 10 uL; Primer Forward Nrf2/GADPH (10 pmol) 1uL; Primer Reverse Nrf2/GADPH (10 pmol) 1 uL; Nuclease Free water 7 uL; cDNA 1 uL, total 20 uL. Berikut Inkubasi di dalam mesin *thermal cycler* dengan kondisi enzim aktivasi 30 detik pada suhu 95°C: Denaturation 5 detik pada suhu 95°C; Annealing 5 detik pada suhu 60°C; Melting curve 65-96°C , 2-5 detik/step (in 0,5°C inc); Data siap di analisa (Zhao et al., 2015).
- d. Analisa data Quantitative *real-time Polymerase chain reaction* (qPCR)
Ada dua metode untuk menganalisis data qPCR dalam rangka mengukur tingkat ekspresi gen yakni absolut dan relative quantification. *Absolute quantification* mengidentifikasi jumlah input gene berdasarkan

kurva standar. Sebaliknya, *relative quantification* menentukan perubahan ekspresi gene terhadap reference sample. *Relative quantification* lebih mudah dilakukan daripada *absolute quantification*, dan itu membutuhkan reagents lebih sedikit, karena tidak perlu menghasilkan standard curve. Oleh karena itu pada penelitian ini kami menggunakan relative quantification. Metode $2^{-\Delta\Delta^{CT}}$ adalah metode relative quantification yang paling sering ditemukan dalam popular software packages untuk percobaan qPCR (1,5–6). CT adalah siklus dimana tingkat fluorescence mencapai jumlah level tertentu (ambang batas). Metode ini secara langsung menggunakan informasi CT yang dihasilkan dari sistem qPCR untuk menghitung relative gene expression dalam gen target and reference, dimana gen reference sebagai gen normal. Sampel target misalnya sampel pos treatment, sedangkan sampel reference adalah sampel sebelum treatment. Untuk mengoreksi perbedaan jumlah DNA/RNA setiap sampel ditambah dan untuk mengurangi variasi yang disebabkan oleh proses set-up dan siklus PCR, digunakan gen reference atau internal kontrol genes untuk menormalkan PCRs. Housekeeping genes, seperti glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase (GAPDH), (β -actin, and 18S rRNA, umumnya digunakan sebagai gen reference karena tingkat ekspresinya relative stabil dalam merespon setiap treatment. Dengan perkalian kuadrat metode $\Delta\Delta^{CT}$ menjadi $2^{-\Delta\Delta^{CT}}$, dimana Δ^{CT} pertama mengalami perbedaan CT antara gen target dan reference dengan rumus sebagai berikut:

$$\Delta^{CT} = CT (\text{gen target}) - (CT (\text{gen reference}))$$

Menggunakan catatan Table 1, Δ^{CT} untuk sampel target adalah CTD -CTB, and Δ^{CT} untuk sampel reference adalah CTC -CTA. $\Delta\Delta^{CT}$ adalah perbedaan dalam Δ^{CT} yang dijelaskan dalam rumus diatas antara sampel target and reference yaitu:

$$\Delta\Delta^{CT} = \Delta^{CT} (\text{sampel target}) - \Delta^{CT} (\text{sampel reference}) = (CTD - CTB) - (CTC - CTA)$$

Hasil akhir dari metode ini disajikan sebagai fold change pada ekspresi gen target dalam sampel target relative terhadap sampel reference, di normalisasi menjadi gen reference. Ekspresi relative gene biasanya ditetapkan ke 1 untuk sampel reference karena $\Delta\Delta^{CT} = 0$ dan karena itu $2^{-\Delta\Delta^{CT}} = 1$. Metode $2^{-\Delta\Delta^{CT}}$ mengasumsikan efisiensi amplification PCR seragam sebesar 100% di semua samples. Nilai 2 adalah 1 ditambah efisiensi PCR amplification 1 (100%). Asumsi ini membuat metode mudah dilakukan, dan dapat valid dalam kondisi optimal. Namun, Efisiensi PCR tidak 100% karena beberapa faktor seperti adanya PCR inhibitors atau penggunaan RNA extraction, dan berbagai penggunaan primers, dan enzymes. (Rao et al., 2013); (Erlich et al., 2018)

E. Jenis dan cara Pengumpulan Data

Tabel 3.1 Jenis dan Cara Pengumpulan Data

Jenis data	Cara Pengumpulan	Pemeriksaan
Ekspresi gen nrf2	Pengambilan sampel darah	<i>Real Time PCR</i>
Kebugaran fisik (VO _{2max})	Pengukuran dengan metode Bleep tes	<i>Multi Fitness Test (MFT)</i>

(Horner et al., 2013), (DR et al., 2008)

F. Analisis Data

Data yang diperoleh dianalisis melalui program SPSS versi 21 dengan terlebih dahulu melakukan uji normalitas data, selanjutnya data berdistribusi normal diuji dengan *Paired Sample Test*, sedangkan untuk data yang tidak

berdistribusi normal diuji dengan 2 metode uji yakni *Mann Whitney test*, dan *Wilcoxon sign rank test*.

Analisis univariat jenis data kategorikal dijelaskan dengan nilai jumlah dan persentase masing-masing kelompok, sedangkan jenis data numerik digunakan nilai minimal, maksimal, mean dan standar deviasi. Pada penelitian ini untuk melihat perbedaan ekspresi gen nrf2 dan kebugaran fisik (VO_{2max}) sebelum dan setelah intervensi latihan fisik serta trend perubahan retensi kebugaran fisik (VO_{2max}) pada calon Petugas Kesehatan Haji Indonesia.

Untuk menganalisis perbedaan rerata dua nilai yakni ekspresi gen nrf2 dan kebugaran fisik (VO_{2max}) pada calon PKHI sebelum dan sesudah intervensi latihan fisik dengan menggunakan uji *Mann Whitney*.

Untuk mengetahui pengaruh ekspresi gen nrf2 terhadap tingkat kebugaran fisik (VO_{2max}) pada calon PKHI sebelum dan sesudah intervensi latihan fisik dengan menggunakan uji *wilcoxon sign rank test*.

Untuk melihat perbedaan variasi yakni perubahan retensi dengan nilai kebugaran fisik (VO_{2max}) setelah latihan fisik dan pemulihan latihan fisik digunakan uji *Mann Whitney test*.

Pengambilan kesimpulan terhadap uji hipotesis menggunakan tingkat kepercayaan 95% ($\alpha=0,05$). Hipotesis ditolak jika $p<0,05$.

G. Persetujuan Etika Penelitian

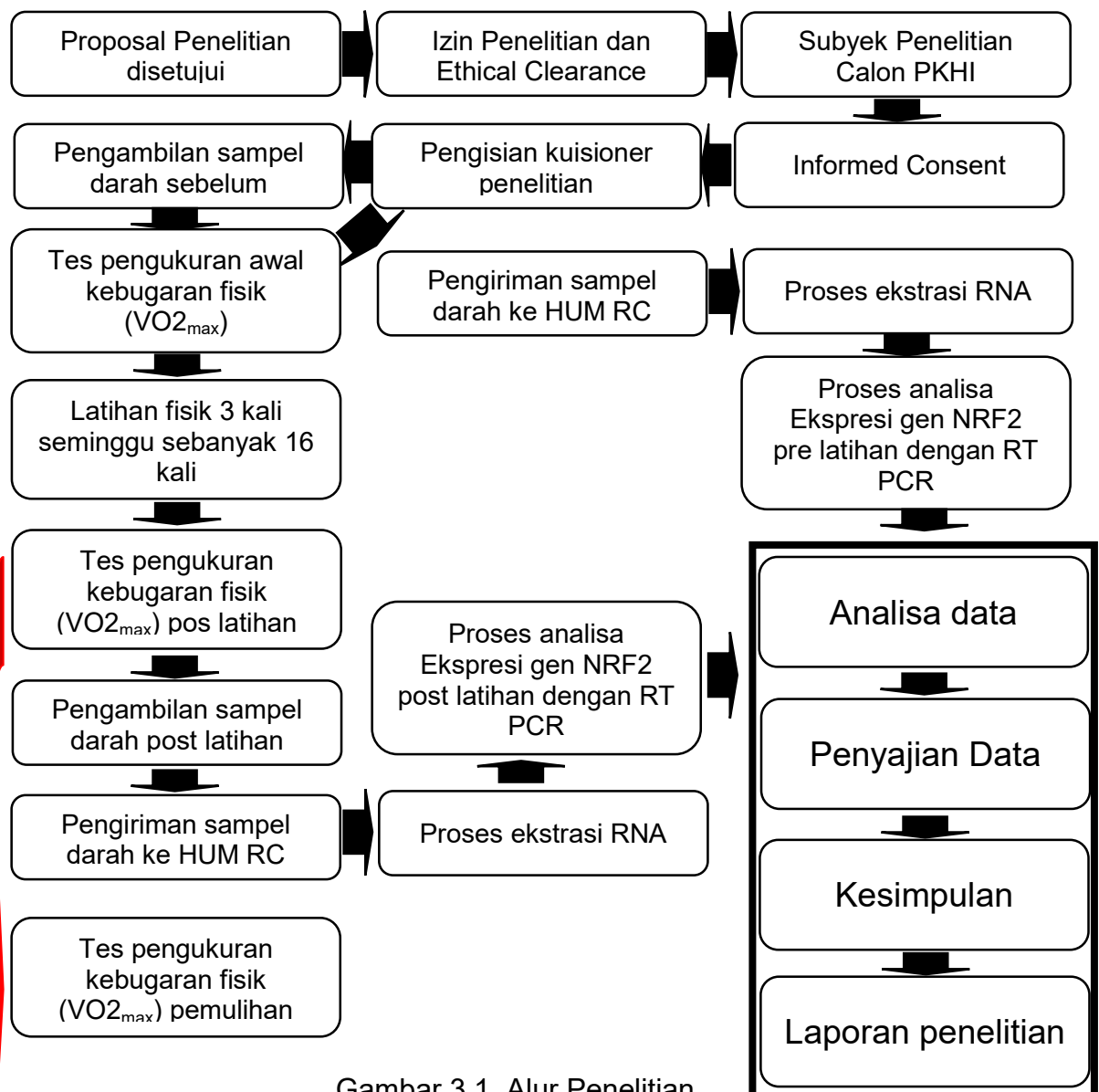
Penelitian dilaksanakan setelah mendapat surat rekomendasi persetujuan etik (*ethical clearence*) dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan pada Manusia, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

H. Keterbatasan Penelitian

Beberapa keterbatasan yang dirasakan peneliti selama melaksanakan penelitian adalah sebagai berikut :

1. Penelitian dilakukan dengan skala kecil (*Single center analysis sampel*) dengan sampel yang sama baik sebelum intervensi maupun setelah intervensi dilakukan
2. Pengukuran tingkat kebugaran (VO_{2max}) calon PKHI hanya dilakukan di Indonesia belum dilakukan di Arab Saudi sehingga hasilnya belum dapat digeneralisasi.
3. Running sampel GADPH pada penelitian ini dilakukan sebanyak 2 kali sebaiknya dilakukan hanya 1 kali running sampel GADPH saja

I. Alur Penelitian



Gambar 3.1. Alur Penelitian

BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

A. Hasil Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di Balai Besar Pelatihan Kesehatan (BBPK) Makassar dan Asrama Haji Sudiang Makassar dari bulan Maret sampai dengan Juni 2019, sebanyak 30 responden yang terdiri dari 17 laki laki dan 13 perempuan. Pemeriksaan ekspresi gen *nrf2* pada bahan mRNA dengan RT-PCR dilakukan di laboratorium Biomedik-Biomolekuler *Hasanuddin University Medical Research Center* (HUM-RC) Makassar. Uji *Bleep Test* dengan metode *multistage fitness test* (MFT) untuk menilai tingkat kebugaran fisik (VO_{2max}) setelah mengikuti program latihan fisik metode rockport 5 minggu serta pemulihan latihan fisik. (Lockie et al., 2019)

1. Karakteristik demografi subjek penelitian

Tabel.4.1 Karakteristik demografi subjek penelitian

Karakteristik subjek	Jumlah (Σ)	Persentase (%)
Umur		
30 – 35 Tahun	17	56,7
36 – 39 Tahun	13	43,3
Jenis kelamin		
Laki – laki	17	56,7
Perempuan	13	43,3
Tinggi badan		
150 – 160 cm	12	40
>160 cm	18	60
Berat badan		
45 – 65 kg	17	56,7
66 – 85 kg	13	43,3
Indeks massa tubuh (kg/mg²)		
<18.4 (Kurus)	1	3,3
18,5 – 24.9 (Ideal)	18	60,0
25.0 – 29.9 (Berat Badan Lebih)	10	33,4
30.0 – 39.9 (Gemuk)	1	3.3
Kebiasaan berolahraga		

Karakteristik subjek	Jumlah (Σ)	Persentase (%)
Teratur	13	43,3
Tidak teratur	17	56,7
Kebiasaan merokok		
Ya	1	3,3
Tidak	29	96,7

Sumber : Data Primer tahun 2019

Tabel 4.1. menampilkan karakteristik demografi subjek penelitian dalam bentuk distribusi frekuensi, yang terdiri dari : umur berada pada rentang 30 – 39 tahun, jenis kelamin didominasi oleh laki laki, tinggi badan terbanyak > 160 cm, berat badan pada rentang 45 – 85 kg, indeks massa tubuh pada umumnya berada pada range 18,5 – 24,9 (normal), kebiasaan berolahraga pada umumnya tidak teratur dan kebiasaan merokok pada umumnya tidak merokok.

2. Ekspresi gen Nrf2 setelah mengikuti program latihan fisik metode rockport 5 minggu

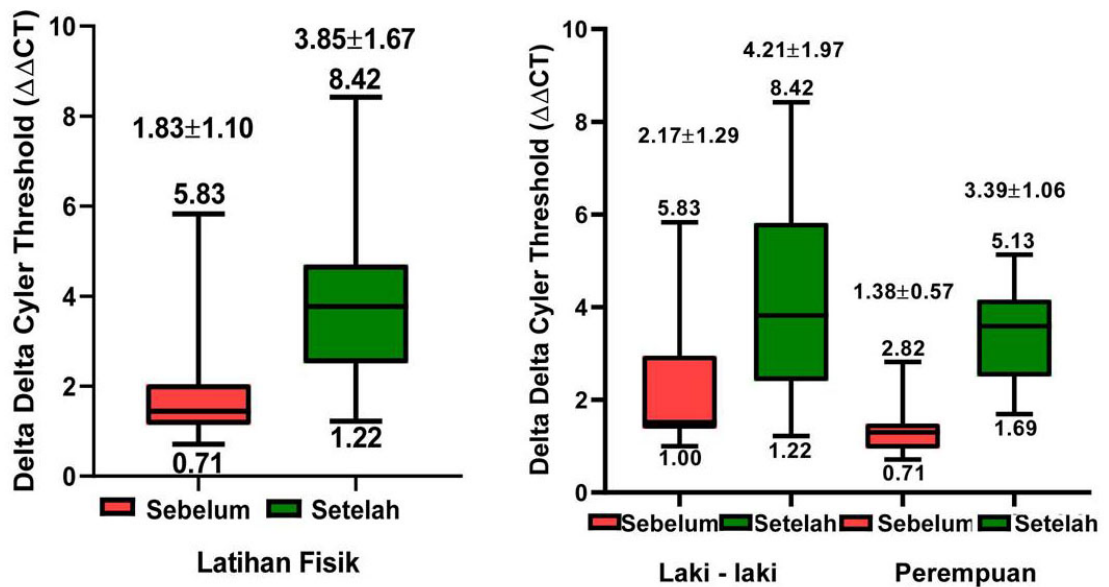
a. Deskripsi Hasil Pemeriksaan nrf2 sebelum dan setelah latihan fisik calon PKHI tahun 2019

Tabel 4.2 Deskripsi Hasil pemeriksaan gen nrf2 sebelum dan setelah latihan

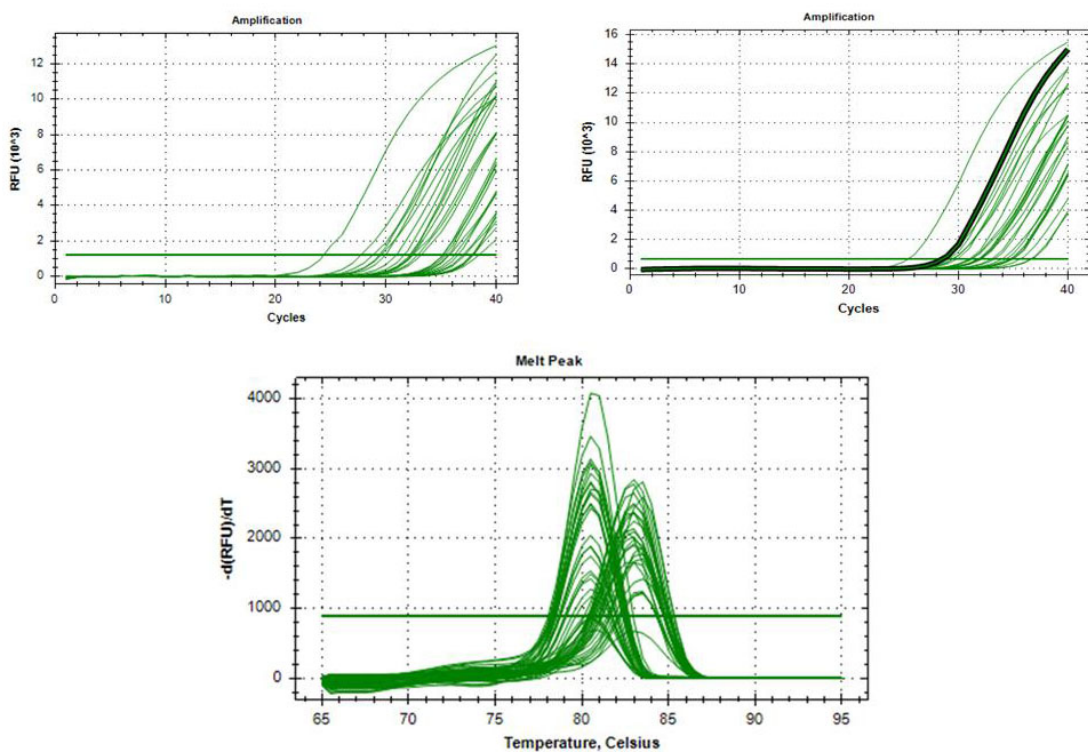
Variabel (30)	Sebelum latihan				Setelah latihan			
	min	max	mean	\pm	min	max	mean	\pm
$\Delta\Delta$ CT nrf2	0,71	5,83	1,83	1,10	1,22	8,42	3,85	1,67
Laki laki (17)	1,00	5,83	2,17	1,29	1,22	8,42	4,21	1,97
Perempuan (13)	0,71	2,82	1,38	0,57	1,69	5,13	3,39	1,06

Ket : nrf2= Nuclear Respiratory Factor 2; Δ = Delta; CT= Cycler Threshold; \pm = standar deviasi

Sumber : Data primer 2019



Grafik.4.1 Deskripsi ekspresi gen nrf2 dan Tingkat kebugaran fisik (VO_{2max}) sebelum dan setelah latihan



Grafik 4.2 Kurva amplifikasi ekspresi gen nrf2 sebelum dan setelah latihan serta melting curve

Ekspresi gen nrf2 melalui hasil pemeriksaan relative RT-PCR yang dihitung dengan mesin *real time PCR* seri CFX96 touch (*Bio-Rad Laboratories*,

Inc) dalam satuan $\Delta\Delta^{CT}$ (*delta cycler threshold*) dari total sampel 30 yang ditemukan diperoleh nilai ekspresi nrf2 sebelum latihan fisik rerata 1,83 $\Delta\Delta^{CT}$ dan 3,85 $\Delta\Delta^{CT}$ setelah latihan fisik, kemudian dimasukkan ke dalam rumus relative RT – PCR (Nilai ekspresi nrf2 $\Delta\Delta^{CT}$ setelah latihan – Nilai ekspresi nrf2 $\Delta\Delta^{CT}$ sebelum latihan = Nilai ekspresi nrf2 $\Delta\Delta^{CT}$), sehingga diperoleh nilai ekspresi nrf2 2,02 $\Delta\Delta^{CT}$. (Rao et al., 2013). Dengan demikian hasil ini menunjukkan bahwa ekspresi gen target nrf2 sebelum dan setelah latihan fisik mengalami peningkatan 2,02 $\Delta\Delta^{CT}$.

Sementara itu juga tabel 4.3 dan grafik 4.3 juga menunjukkan bahwa Ekspresi gen target nrf2 pada laki – laki sebelum dan setelah latihan fisik meningkat 2,04 $\Delta\Delta^{CT}$, selanjutnya pada perempuan sebelum dan setelah latihan fisik juga meningkat 2,01 $\Delta\Delta^{CT}$.

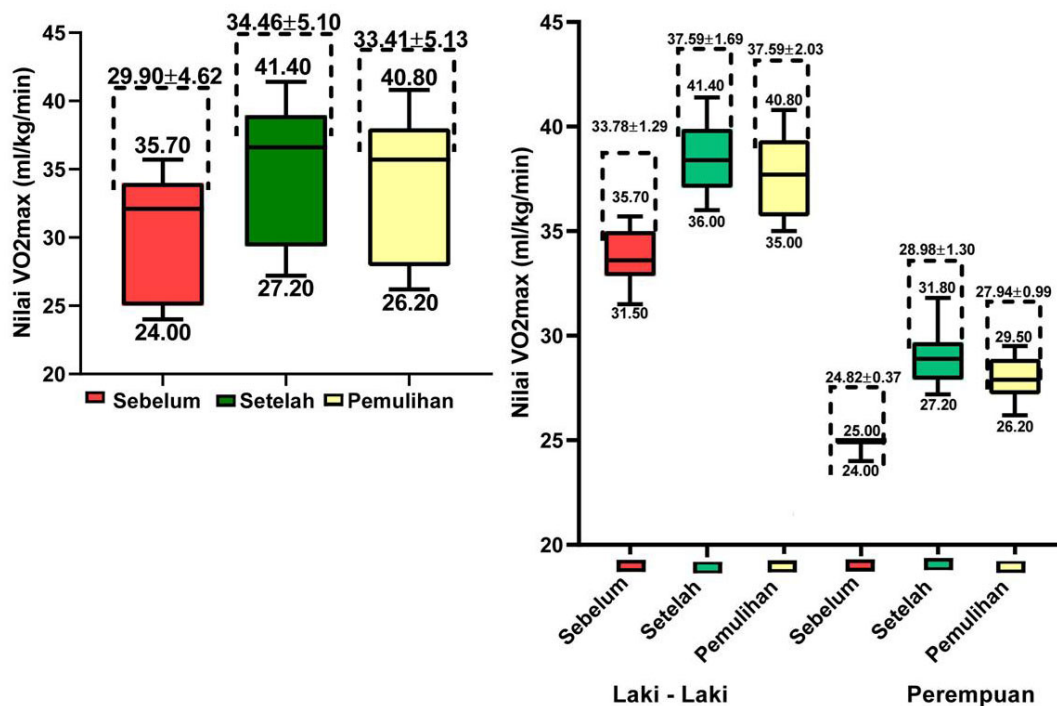
b. Deskripsi Tingkat Kebugaran (VO_{2max}) setelah mengikuti program latihan rockport 5 minggu serta tingkat pemulihan calon PKHI tahun 2019

Tabel 4.3 Deskripsi Tingkat kebugaran fisik (VO_{2max}) sebelum dan setelah latihan serta tingkat pemulihan

Variabel (30)	Sebelum			Setelah			Pemulihan		
	Min	Max	Mean±SD	Min	Max	Mean±SD	Min	Max	Mean±SD
VO_{2max} (ml/kg/min)	24,00	35,70	29,90±4,62	27,20	41,40	34,4±5,10	26,20	40,80	33,41±5,13
Laki laki (17)	31,50	35,70	33,78±1,29	36,00	41,40	38,65±1,69	35,00	40,80	37,59±2,03
Perempuan (13)	24,00	25,00	24,82±0,37	27,20	31,80	28,98±0,99	26,20	29,50	27,94±0,99

Ket : VO_{2max} = Volume Oksigen Maximal; SD= standar deviasi

Sumber : Data primer 2019



Grafik.4.3 Deskripsi tingkat kebugaran fisik (VO_{2max}) sebelum dan setelah latihan serta pemulihan latihan

Hasil pengukuran tingkat kebugaran fisik (VO_{2max}) pada tabel 4.3 dan grafik 4.3 dengan menggunakan *multistage fitness test* (MFT) teknik Bleep test dari total sampel 30 yang ditemukan, diperoleh nilai VO_{2max} sebelum latihan fisik rerata 29,90 ml/kg/min (**cukup**) dan 34,46 ml/kg/min (**baik**) setelah latihan fisik. Kemudian dilanjutkan dengan pengukuran tingkat kebugaran fisik (VO_{2max}) satu minggu setelah latihan fisik teratur yang disebut fase pemulihan latihan/retensi didapatkan nilai rerata VO_{2max} 34,41 ml/kg/min (**baik**).

Dengan demikian hasil ini menunjukkan bahwa tingkat kebugaran fisik (VO_{2max}) sebelum dan setelah latihan fisik juga mengalami peningkatan nilai VO_{2max} 4,56 ml/kg/min, selanjutnya tingkat kebugaran fisik (VO_{2max}) satu minggu setelah latihan menurun 0,05 ml/kg/min, meskipun demikian penurunan ini tidak bermakna karena nilai VO_{2max} tetap berada pada kategori **baik**.

Sementara itu tabel dan grafik yang sama juga memperlihatkan bahwa tingkat kebugaran fisik (VO_{2max}) pada laki – laki sebelum dan setelah latihan fisik meningkat 4,88 ml/kg/min serta tingkat retensi VO_{2max} 1,06 ml/kg/min selanjutnya pada perempuan sebelum dan setelah latihan fisik juga meningkat 4,16 ml/kg/min serta tingkat retensinya 1,04 ml/kg/min.

3. Analisis Ekspresi gen Nrf2 dan tingkat kebugaran fisik (VO_{2max}) setelah mengikuti program latihan fisik metode rockport 5 minggu

Analisis ekspresi gen nrf2 dengan tingkat kebugaran fisik (VO_{2max}) pada calon Petugas Kesehatan Haji Indonesia. Analisa ekspresi gen nrf2 dan pengukuran tingkat kebugaran fisik (VO_{2max}), menggunakan 4 (empat) jenis uji statistik yakni Uji *Mann Whitney Test*, *Wilcoxon sign rank test*, *Spearman rho* dan *Regresi linier*.

a. Perbedaan ekspresi gen Nrf2 dan tingkat kebugaran fisik (VO_{2max}) setelah mengikuti program latihan fisik metode rockport 5 minggu

Hasil uji beda ekspresi gen nrf2 ditemukan lebih tinggi (meningkat) setelah latihan fisik teratur baik pada laki laki maupun pada perempuan dapat dilihat dari mean dan standar deviasi dari masing masing variabel yang ditampilkan pada tabel 4.4

Tabel 4.4 Perbedaan ekspresi gen nrf2 dan tingkat kebugaran fisik (VO_{2max}) sebelum dan setelah latihan

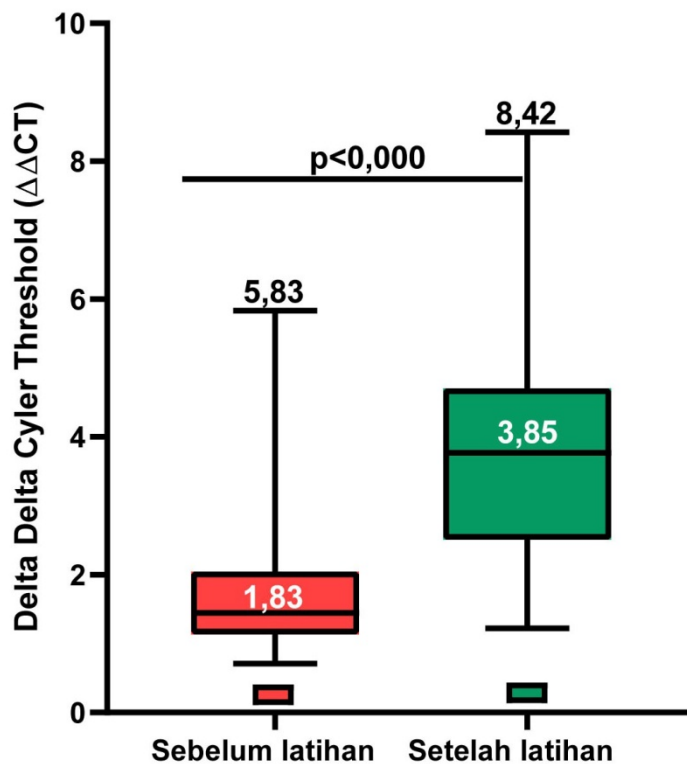
Variabel (n=30)	Sebelum Mean±SD	Setelah Mean±SD	Perubahan Mean±SD	P
Nrf2 ($\Delta\Delta^{CT}$)	1,83±1,10	3,85±1,67	2,02±1,01	0,000 ^{**}
Laki laki (17)	2,17±1.29	4,21±1,97	2.04±1.02	0.000 ^{**}
Perempuan (13)	1,38±0,57	3,39±1.06	2.01±1.005	0.001 ^{**}
VO_{2max} (ml/kg/min)	29,90±4,62	34,46±5,10	4,56±2,28	0,001 ^{***}
Laki laki (17)	33.78±1.29	38.65±1.69	4.88±1.49	0,000 ^{***}
Perempuan (13)	24.82±0.37	28.98±1.30	4.16±0.84	0,000 ^{***}

Keterangan : Nrf2= Nuclear Respiratory Factor 2; $\Delta\Delta^{CT}$ = Delta; Cyclor Threshold; SD= standar deviasi ; ^{**}) Uji Wilcoxon Sign Rank Test; ^{***}) Uji Mann-Whitney Test

Sumber : Data primer 2019

Nilai rerata ekspresi gen nrf2 (tabel 4.4) setelah latihan fisik ($3,85 \pm 1,67 \Delta\Delta^{CT}$) lebih tinggi dari sebelum latihan fisik ($1,83 \pm 1,10 \Delta\Delta^{CT}$) dengan kemaknaan secara statistik $p < 0,000$. Demikian halnya setelah latihan fisik pada laki laki dan perempuan lebih tinggi daripada sebelum latihan fisik masing – masing ($4,21 \pm 1,97$ vs $2,17 \pm 1,29 \Delta\Delta^{CT}$) dan ($3,39 \pm 1,06$ vs $1,38 \pm 0,57 \Delta\Delta^{CT}$) dengan nilai masing – masing $p < 0,000$ dan $p < 0,001$. Jika dilihat dari nilai rerata masing – masing variabel diperoleh bahwa ekspresi gen nrf2 setelah latihan fisik mengalami peningkatan masing – masing 2,02, 2,04, dan 2,01 kali lipat dari sebelum latihan fisik.

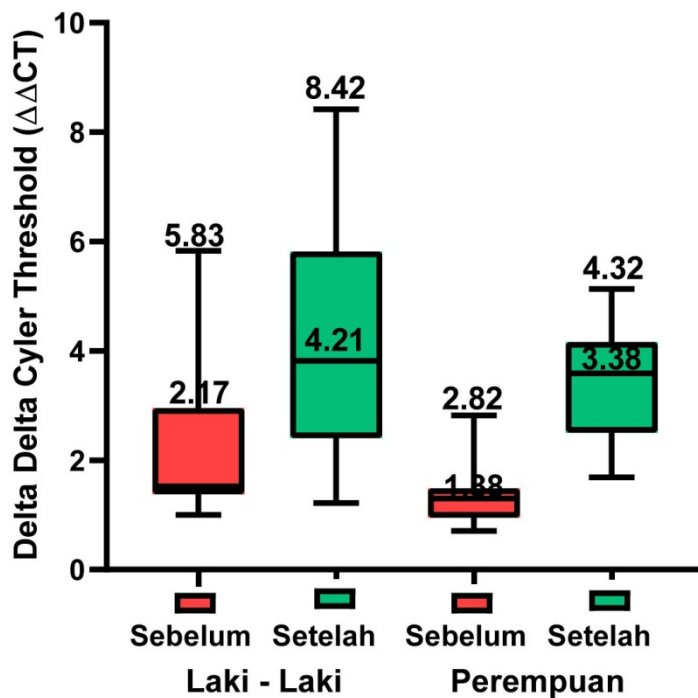
Data tersebut memperlihatkan bahwa terdapat peningkatan ekspresi gen nrf2 yang signifikan setelah latihan fisik teratur selama 5 minggu. Secara visual dapat dilihat melalui grafik 4.4



Grafik 4.4. Boxplot Perbandingan ekspresi Gen nrf2 sebelum dan setelah latihan fisik

Boxplot pada grafik 4.4 menunjukkan terbanyak setelah latihan fisik berada antara 3,85 hingga 8,42 $\Delta\Delta^{CT}$, sementara pada boxplot sebelum latihan berada antara 1,83 hingga 5,83 $\Delta\Delta^{CT}$.

Peningkatan ekspresi gen nrf2 secara spesifik juga signifikan pada laki laki dibanding perempuan dapat dilihat pada grafik boxplot 4.5



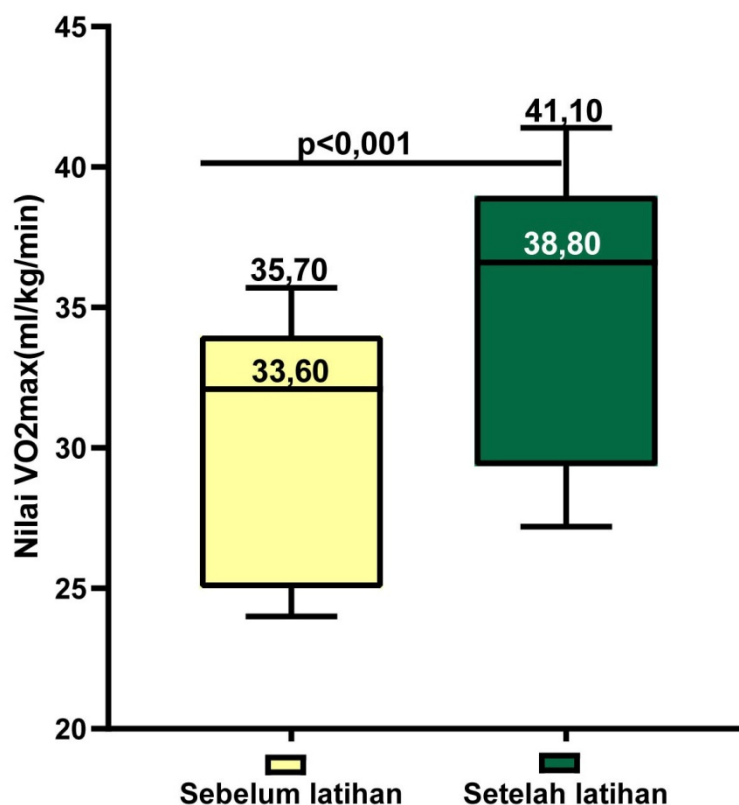
Grafik 4.5. Boxplot perbandingan ekspresi gen nrf2 pada laki laki dan perempuan sebelum dan setelah latihan fisik

Boxplot pada grafik 4.5 menunjukkan terbanyak setelah latihan fisik berada pada laki – laki antara 4,21 hingga 8,42 $\Delta\Delta^{CT}$, sementara pada boxplot sebelum latihan berada antara 2,17 hingga 5,83 $\Delta\Delta^{CT}$. sedangkan pada perempuan berada sedikit di bawah laki laki setelah latihan antara 3,38 $\Delta\Delta^{CT}$ hingga 4,32 $\Delta\Delta^{CT}$, sementara boxplot sebelum latihan juga sedikit di bawah laki laki berada antara 1,38 hingga 2,82 $\Delta\Delta^{CT}$. Uji statistik menunjukkan adanya perbedaan bermakna antara sebelum dan setelah latihan ($p < 0,000$) untuk laki laki dan ($p < 0,001$) pada perempuan.

Selanjutnya Nilai rerata tingkat kebugaran (VO_{2max}) (tabel 4.4) setelah latihan fisik ($34,46 \pm 5,10$ ml/kg/min) lebih tinggi dari sebelum latihan fisik ($29,90 \pm 4,62$ ml/kg/min) dengan kemaknaan secara statistik $p < 0,001$. Demikian halnya setelah latihan fisik pada laki laki dan perempuan lebih tinggi daripada sebelum latihan fisik masing – masing ($38,65 \pm 1,69$ vs $33,78 \pm 1,29$ ml/kg/min) dan ($28,98 \pm 1,30$ vs $24,82 \pm 0,37$ ml/kg/min) dengan nilai signifikansi sama $p < 0,000$. Jika dilihat dari nilai rerata masing – masing variabel diperoleh bahwa tingkat kebugaran (VO_{2max}) setelah latihan fisik mengalami peningkatan masing – masing 4,56, 4,88, dan 4,16 ml/kg/min dari sebelum latihan fisik.

Data tersebut memperlihatkan bahwa terdapat peningkatan VO_{2max} yang signifikan setelah latihan fisik teratur selama ± 5 minggu. Secara visual dapat dilihat melalui grafik 4.6 .

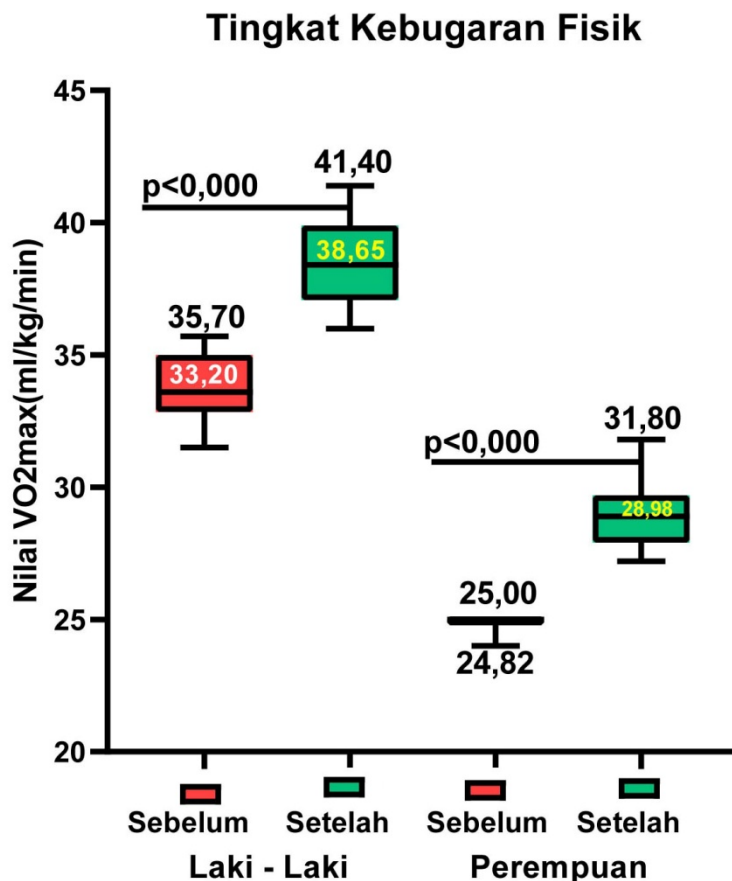
Tingkat Kebugaran Fisik (VO₂max)



Grafik 4.6. Boxplot Perbandingan Nilai VO₂max sebelum dan setelah latihan fisik

Boxplot pada grafik 4.6 menunjukkan terbanyak setelah latihan fisik berada antara 38,80 hingga 41,10 ml/kg/min, sementara pada boxplot sebelum latihan berada antara 33,60 hingga 35,70 ml/kg/min.

Peningkatan nilai kebugaran fisik (VO₂max) secara spesifik juga signifikan pada laki laki dibandingkan dengan perempuan dapat dilihat pada grafik 4.7.



Grafik 4.7. Boxplot perbandingan Nilai VO_{2max} pada laki laki dan perempuan sebelum dan setelah latihan fisik

Boxplot pada grafik 4.7 menunjukkan terbanyak setelah latihan fisik berada pada laki – laki antara 38,65 hingga 41,40 ml/kg/min, sementara pada boxplot sebelum latihan berada antara 33,20 hingga 35,70 ml/kg/min. sedangkan pada perempuan berada di bawah laki laki setelah latihan antara 28,98 ml/kg/min hingga 31,80 ml/kg/min, sementara boxplot sebelum latihan berada antara 24,82 hingga 25,00 ml/kg/min. Uji statistik menunjukkan adanya perbedaan bermakna antara sebelum dan setelah latihan baik laki laki maupun perempuan ($p < 0,000$).

b. Hubungan Ekspresi gen Nrf2 dengan tingkat kebugaran fisik (VO_{2max}) setelah mengikuti program latihan fisik metode rockport 5 minggu

1) Uji korelasi Pearson

Hasil analisis uji korelasi antara ekspresi gen nrf2 terhadap tingkat kebugaran fisik (VO_{2max}) calon Petugas Kesehatan Haji Indonesia, dapat dilihat pada tabel.4.5

Tabel 4.5 Korelasi antara ekspresi gen nrf2 terhadap tingkat kebugaran fisik (VO_{2max})

Variabel	Laki Laki				Perempuan			
	Nrf2		VO_{2max}		Nrf2		VO_{2max}	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Laki Laki								
Nrf2	0.916	<0.000						
VO_{2max}			0.916	<0.000				
Umur	-0,005	>0,984						
Tinggi Badan	0,242	>0,349						
Berat Badan	-0,502	<0,040						
Indeks massa tubuh	-0,146	>0,577						
Tekanan darah sistolik	0,861	<0,000						
Tekanan darah diastolik	0,845	<0,000						
Denyut nadi	0,973	<0,000						
Hemoglobin	0,982	<0,000						
Kebiasaan olahraga	-0,318	>0,213						
Kebiasaan merokok	-0,272	>0,290						
Perempuan								
Nrf2					0.934	<0.000		
VO_{2max}							0.934	<0.000
Umur					0,083	>0,787		
Tinggi Badan					-0,030	>0,921		
Berat Badan					0,192	>0,529		
Indeks massa tubuh					-0,089	>0,771		
Tekanan darah sistolik					0,741	<0,004		
Tekanan darah diastolik					0,821	<0,001		
Denyut nadi					0,847	<0,000		
Hemoglobin					0,899	<0,000		
Kebiasaan olahraga					-0,693	<0,009		

Sumber : Data primer 2019

Uji korelasi dilakukan untuk menilai hubungan antara variabel yang diuji dengan menggunakan uji korelasi Pearson sebagaimana tampak pada tabel 4.6. Hasil uji korelasi tersebut menunjukkan bahwa ekspresi gen nrf2 pada laki laki dan perempuan keduanya berkorelasi positif sangat kuat

dengan tingkat kebugaran fisik (VO_{2max}) masing – masing ($p<0,000$, $r=0,916$) dan ($p<0,000$, $r=0,934$) . Hal ini menunjukkan bahwa semakin tinggi ekspresi gen nrf2 pada seseorang akan semakin tinggi pula tingkat kebugaran fisik (VO_{2max}).

2) Uji regresi linier untuk Prediksi Ekspresi gen Nrf2 terhadap tingkat kebugaran fisik (VO_{2max})

Uji regresi linier untuk melihat besaran kontribusi ekspresi gen nrf2 terhadap tingkat kebugaran fisik (VO_{2max}). Hasil korelasi Pearson pada tabel 4.6 menunjukkan $p<0.000$ sehingga dianggap layak untuk dilakukan uji tersebut. Analisis uji regresi linier selanjutnya antara ekspresi gen nrf2 dengan tingkat kebugaran fisik (VO_{2max}) menghasilkan formula (model) dengan melihat hasil uji ANOVA dan model *summary*. Model *summary* diperoleh nilai *R square* pada laki laki 0,872, dan pada perempuan sebesar 0,840, hal ini menunjukkan bahwa kontribusi ekspresi gen nrf2 terhadap peningkatan kebugaran fisik (VO_{2max}) masing - masing sebesar 87,2% dan 84% dengan baik/tepat, sedangkan 16% dan 12,8% sisanya merupakan kontribusi dari variabel lain yang tidak dimasukkan dalam penelitian.

Dengan demikian dapat ditarik kesimpulan bahwa ekspresi gen nrf2 berpengaruh signifikan terhadap peningkatan kebugaran fisik (VO_{2max}) pada calon PKHI setelah mengikuti program latihan rockport selama 5 minggu.

c. Perubahan retensi tingkat kebugaran fisik (VO_{2max}) antara latihan fisik dan pemulihan

Hasil analisis perbandingan antara tingkat kebugaran fisik (VO_{2max}) setelah latihan fisik dan pemulihan latihan fisik dapat dilihat pada tabel 4.6 di bawah ini.

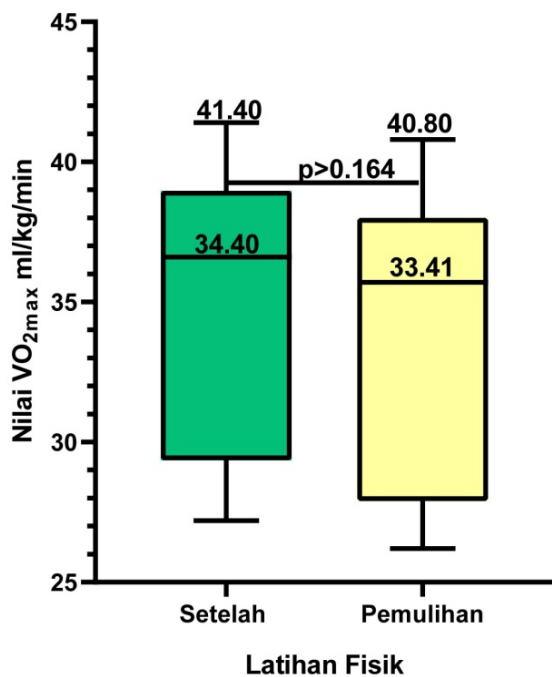
Tabel 4.6 Perubahan retensi tingkat kebugaran fisik (VO_{2max})

Variabel (n=30)	Setelah Mean±SD	Pemulihan Mean±SD	Perubahan Mean±SD	P
VO_{2max} (ml/kg/min)	34,46±5,10	33,41±5,13	1,05±5,12	0,164 [*])
Laki laki	38.65±1.69	37.59±2.03	1.06±1.86	0.067 [*])
Perempuan	28.98±1.30	27.94±0.99	1.04±1.15	0.034 [*])

Keterangan: SD=Standar Deviasi; ^{*}) Uji Mann whitney test

Sumber : Data primer 2019

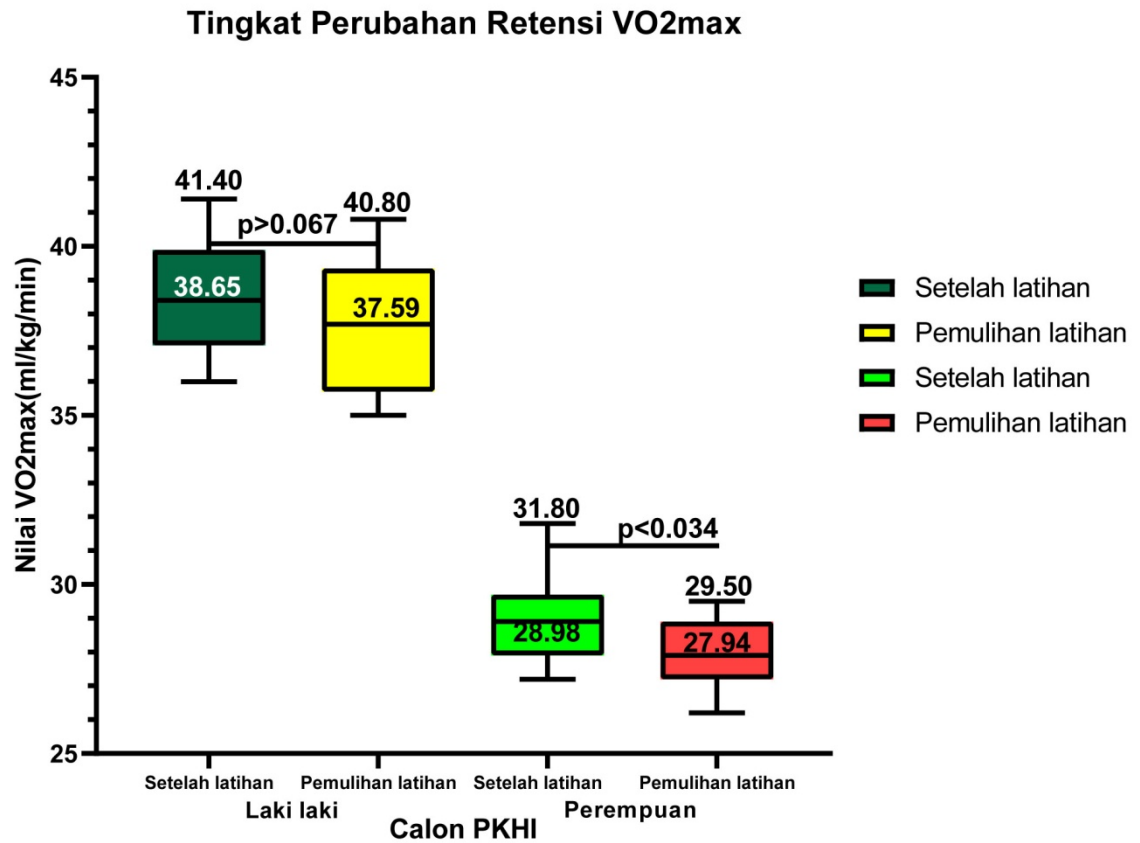
Uji *Mann Whitney Test* dilakukan untuk melihat trend perubahan retensi tingkat kebugaran fisik (VO_{2max}) satu minggu setelah latihan fisik. Hasil tersebut menunjukkan bahwa tingkat kebugaran fisik (VO_{2max}) tidak mengalami perubahan bermakna ($p>0,164$)



Grafik 4.8. Boxplot perbandingan Perubahan Nilai VO_{2max} setelah latihan fisik dan pemulihan

Boxplot pada grafik 4.8 menunjukkan trend perubahan nilai VO_{2max} fase pemulihan latihan fisik antara 33,41 hingga 40,80 ml/kg/min,

sementara pada boxplot setelah latihan berada antara 34,40 hingga 41,40 ml/kg/min.



Grafik 4.9. Boxplot perbandingan Perubahan Nilai VO₂max pada laki laki dan perempuan setelah latihan fisik dan pemulihan

Boxplot pada grafik 4.9 menunjukkan trend perubahan nilai VO₂max setelah pemulihan latihan fisik pada laki – laki antara 37,59 hingga 40,80 ml/kg/min, sementara pada boxplot setelah latihan berada antara 38,65 hingga 41,40 ml/kg/min. sedangkan pada perempuan berada di bawah laki laki setelah pemulihan latihan antara 27,94 ml/kg/min hingga 29,50 ml/kg/min, sementara boxplot setelah latihan berada antara 28,98 hingga 31,80 ml/kg/min. Uji statistik menunjukkan bahwa pada laki – laki tidak ada perbedaan bermakna antara setelah latihan dan pemulihan latihan ($p > 0,67$), sedangkan pada perempuan ditemukan ada perbedaan tingkat

kebugaran fisik (VO_{2max}) antara setelah latihan dan pemulihan latihan ($p < 0,034$).

Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa tingkat kebugaran fisik (VO_{2max}) calon Petugas Kesehatan Haji Indonesia pada subjek laki laki tidak mengalami perubahan bermakna selama kurun waktu 1 (satu) minggu pasca latihan fisik teratur. Sebaliknya pada subjek perempuan mengalami perubahan selama kurun waktu 1 (satu) minggu pasca latihan fisik teratur.

B. Pembahasan

Kebugaran fisik (VO_{2max}) dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor salah satunya adalah ekspresi gen *Nuclear Respiratory Factor 2* (*nrf2*) dikaitkan dengan penelitian ini yang bertujuan untuk mengetahui Peranan Ekspresi gen *nrf2* dalam meningkatkan kebugaran fisik (VO_{2max}) calon Petugas Kesehatan Haji Indonesia yang telah diberikan intervensi latihan lari 1600 meter selama 3 kali seminggu dengan frekuensi 16 kali latihan yang akan dibahas sebagai berikut:

1. Ekspresi Gen Nrf2 setelah mengikuti program latihan fisik metode rockport 5 minggu

Pemeriksaan RT-PCR menggunakan 2 (dua) jenis metode pemeriksaan yakni 1) kuantifikasi RT-PCR untuk ekspresi gen absolute dengan kurva standard dalam satuan kopi/uL dan 2) kuantifikasi RT-PCR untuk ekspresi gen relatif dalam satuan $\Delta\Delta^{CT}$. Kedua metode tersebut dipercaya dapat mendeteksi ekspresi mRNA dengan baik. Pada penelitian ini menggunakan menggunakan metode pemeriksaan kualitatif RT-PCR menggunakan satuan $\Delta\Delta^{CT}$. Dengan menggunakan metode ini diperoleh

rata – rata mRNA nrf2 mengalami peningkatan setelah mengikuti program latihan rockport 5 minggu baik untuk laki – laki maupun untuk perempuan ($2,04 \Delta\Delta^{CT}$; $2,01 \Delta\Delta^{CT}$). Perubahan ekspresi nrf2 dan kadar protein nrf2 setelah latihan juga telah dilaporkan dalam suatu penelitian bahwa latihan aerobik mempengaruhi kadar nrf2 protein dan jumlah mRNA nrf2, dimana peningkatan bermakna ditemukan pada kadar nrf2 protein setelah 12 – 18 jam latihan berenang.(Baar, 2004)

Berdasarkan hasil penelitian dengan menggunakan pendekatan *cross sectional study* tentang analisis perbandingan struktur mitokondria yang terbagi dalam 3 kelompok subjek laki laki, yakni **kelompok *young fit* (YF)** (19-33 tahun **n=5**) \pm 5 kali seminggu, **kelompok *older sedentary* (OS)** (lansia sehat aktif latihan rutin sehari-hari =65-74 tahun **n=9**) dan **kelompok *older fit* (OF)** (atlit senior aktif latihan rutin >3 seminggu 65-79 **n=15**), variabel yang diukur meliputi volume mitokondria (%) dan Jumlah mitokondria/ $100 \pm \mu m^2$ dimana kelompok I $5,3 \pm 2,9$ dan $50,0 \pm 20,1$, kelompok II $3,4 \pm 1,7$ dan $37,1 \pm 18,3$ dan kelompok III $6,3 \pm 3,0$; $52,0 \pm 21,3$. Hasil ini juga menemukan ke ekspresi mRNA gen *nrf2* pada kelompok subjek OS lebih tinggi dari YF dan OF ; selanjutnya kelompok subjek OF lebih tinggi dari YF. Hasil ini menunjukkan bahwa semakin tinggi intensitas latihan fisik semakin besar volume dan jumlah mitokondria yang dihasilkan.(Zampieri et al., 2015)

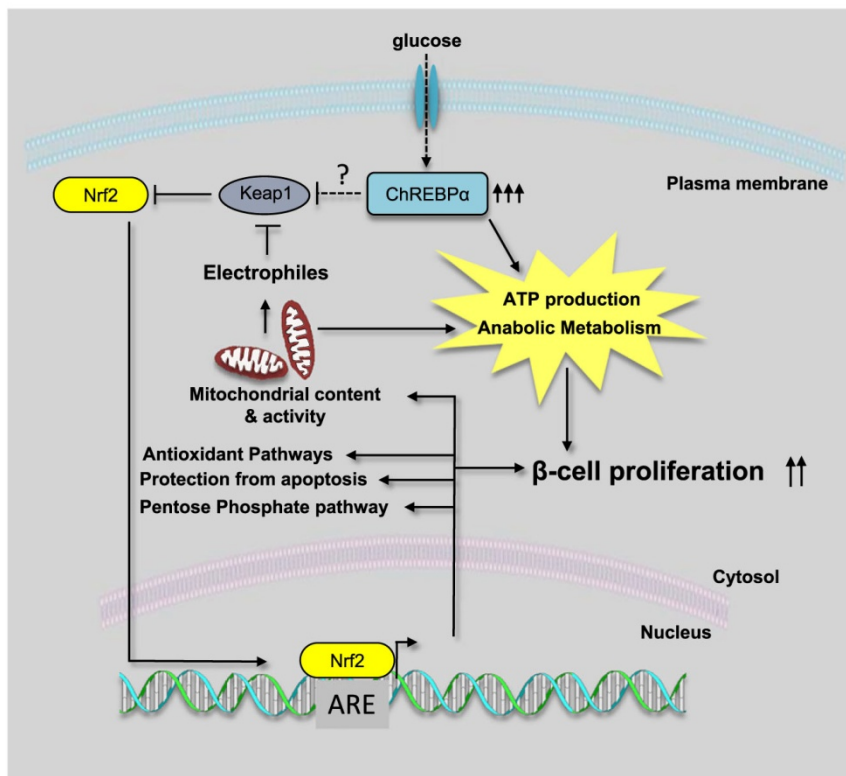
Latihan fisik akan mempengaruhi jumlah dan ukuran mitokondria (*biogenesis mitokondria*).(Barbieri et al., 2015) Latihan fisik teratur mampu meningkatkan 3 – 4 kali lipat jumlah dan ukuran mitokondria di sel otot

rangka dibandingkan tidak melakukan latihan.(Menshikova et al., 2006)
Gen *nrf2* memicu aktivasi biogenesis mitokondria untuk meningkatkan ekspresi gen dan mengawali proses transkripsi dan translasi di mitokondria. (Naito et al., 2018)

GA-binding protein transcription factor sub unit β (*GABPBI*) juga dikenal sebagai gen *Nuclear respiratory factor 2* (*nrf2*) yang merupakan activator ekspresi sitokrom oksidasi,(Scarpulla, 2008). Gen *nrf2* adalah salah satu dari 2 (dua) gen yang memicu peningkatan volume mitokondria (*biogenesis mitokondria*), meningkatkan kapasitas sel otot untuk menghasilkan ATP melalui fosforilasi oksidatif.

Latihan fisik menghasilkan peningkatan produksi *adenosine triphosfat* (ATP) dan *reactive oxygen spesies* (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)

Peningkatan ekspresi gen *nrf2* melalui *signal transduction nrf2 pathway* akan menurunkan *NADPH oxidase* yang selanjutnya meningkatkan kapasitas antioksidan yang sangat menunjang performance latihan.(Bowtell and Kelly, 2019)



Gambar 4.1 Model aktivasi nrf2 dari jalur metabolik. Nrf2 berikatan dengan AREs, yang mendorong ekspresi gen enzim antioksidan dan metabolisme. Biogenesis dan aktivitas mitokondria meningkat, menghasilkan peningkatan produksi ATP dan metabolisme anabolik, (Kumar et al., 2018)

Biogenesis mitokondria membutuhkan ekspresi gen yang salah satunya adalah gen *nuclear respiratory factor 2* (nrf2). Biogenesis mitokondria pada jaringan otot skeletal dipicu oleh stimulasi latihan daya tahan, yang menghasilkan peningkatan kapasitas pernapasan dan peningkatan laju pembentukan ATP, (He et al., 2008)

Olahraga mencegah degenerasi sel dengan meningkatkan jumlah mitokondria yang fungsi utamanya adalah untuk menghasilkan *adenosin trifosfat* (ATP) yang mengangkut energi kimia ke dalam sel. (Hyochol Ahn, et al, 2017)

Adenosina trifosfat (ATP) adalah suatu nukleotida dengan tiga komponen utama yaitu, gula ribosa, gugus trifosfat dan basa adenine. Molekul ATP mengandung energi tinggi dalam molekul yang digunakan untuk menyimpan dan mentranspor energi kimia dalam sel. ATP juga berperan penting dalam sintesis asam nukleat. ATP adalah molekul yang tidak stabil. Ketika gugus terminal fosfat dikeluarkan dari molekul $ATP \rightarrow Adenosina\ difosfat\ (ADP)$. Konversi ini melepaskan **31 kJ / mol** energi ke sel. $ADP \rightarrow ATP$ segera di dalam mitokondria oleh enzim yang disebut ATP sintase selama respirasi sel. Sel menghasilkan ATP melalui beberapa proses seperti fosforilasi tingkat-substrat, fosforilasi oksidatif, dan fotofosforilasi. (Muller et al., 2012); (Meyrat and von Ballmoos, 2019)

Gen *nrf2* mengatur secara langsung kompleks pernapasan mitokondria untuk meningkatkan regulasi subunit α ATP synthase terhadap faktor lain yang menurunkan produksi ATP dalam sel. Mitokondria memainkan peran penting dalam bioenergi seluler, biosintesis, dan apoptosis. Selama proses respirasi dan fosforilasi oksidatif, mitokondria memanfaatkan oksigen untuk menghasilkan ATP. Nrf2 adalah faktor transkripsi utama untuk mengatur homeostasis redoks mitokondria dengan menyediakan bentuk glutathione (GSH) yang berkurang; reduksi kofaktor NADPH; dan enzim antioksidan mitokondria seperti GSH peroksidase 1, superoksida dismutase 2, dan peroxiredoxin 3/5. (Ryoo & Kwak., 2018).

Merujuk dari hasil hasil penelitian sebelumnya dan fakta empirik yang ditemukan dari penelitian ini menunjukkan bahwa latihan fisik (frekuensi-durasi-intensitas) metode rockport 5 minggu mampu

meningkatkan ekspresi gen *nrf2* di nukleus dengan memicu kenaikan 3 – 4 kali lipat jumlah mitokondria (*biogenesis mitokondria*) di otot rangka melalui proses transkripsi dan replikasi mitokondria DNA (mtDNA) untuk menghasilkan *adenosin trifosfat* (ATP) yang mengangkut energi kimia ke dalam sel.

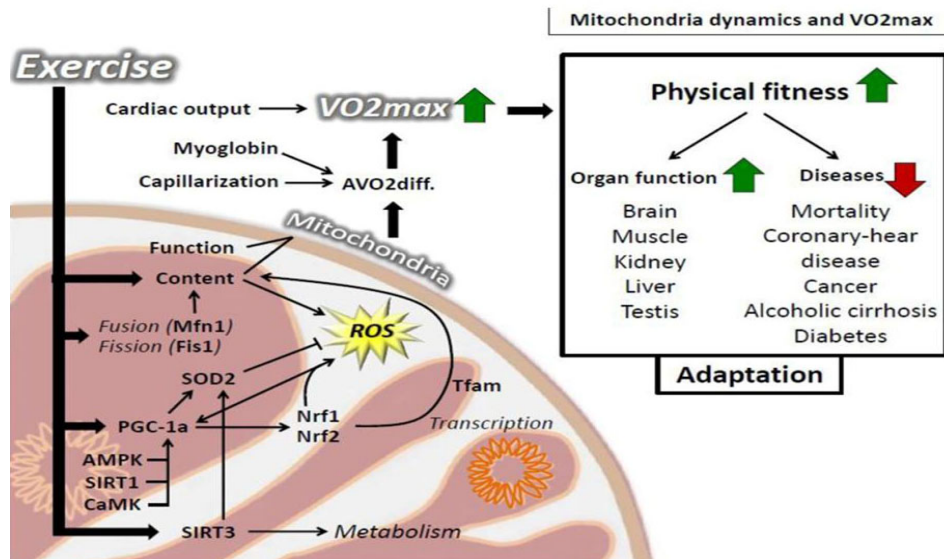
2. Tingkat kebugaran fisik (VO_{2max}) setelah mengikuti program latihan fisik metode rockport 5 minggu

Latihan fisik menyebabkan perubahan terhadap berbagai sistem yang bekerja dalam tubuh, salah satunya adalah kemampuan aerobik (VO_{2max}) tubuh yang melibatkan besarnya jumlah zat asam (O_2) yang dipasok oleh jantung, pernapasan. Berdasarkan hasil penelitian yang telah diuraikan di atas tingkat kebugaran fisik (VO_{2max}) menunjukkan peningkatan secara bermakna baik pada subjek laki laki maupun pada subjek perempuan $p < 0,000$ setelah mengikuti program latihan fisik rockport 5 minggu. Penelitian ini senada dengan penelitian bahwa VO_{2max} meningkat sebesar 14% selama 3 minggu latihan fisik dan meningkat 23% selama 9 minggu latihan fisik. (Morton and Billat, 2000); (TRISHA D. SCRIBBANS†, STEPHAN VECSEY*, PAUL B. HANKINSON*, WILLIAM S. FOSTER*, 2016); (Sylta et al., 2017)

Hasil Penelitian serupa juga dilaporkan bahwa terdapat peningkatan kebugaran fisik (VO_{2max}) pada populasi Han di China sebelum dan setelah latihan yakni dari 3.44 ± 0.38 (ml/kg/min) menjadi 3.49 ± 0.40 (ml/kg/min) dengan peningkatan rata-rata sebesar 0.05 ml/kg/min, (Z He et al., 2007). Hal yang sama juga dilaporkan bahwa VO_{2max} meningkat 5-10% ($47,9 \pm 8,4$; 52.2 ± 2.7) selama 3 – 5 kali perminggu dengan durasi 20-30, (Jones and

Carter, 2000). Hasil penelitian lain mengungkapkan hal yang sama bahwa latihan fisik selama 24 – 44 minggu dengan frekuensi 3 – 4 kali perminggu, durasi latihan per sesi 40 – 55 menit, mampu meningkatkan kapasitas VO_{2max} sebesar 65 – 80%. (Fikenzer et al., 2018).

Latihan fisik menyebabkan peningkatan jumlah dan ukuran mitokondria di sel otot rangka. Peningkatan ini disebabkan karena meningkatnya kebutuhan darah yang mengangkut oksigen ke seluruh jaringan tubuh yang aktif. Makin meningkat intensitas latihan, maka akan meningkatkan pula jumlah dan ukuran mitokondria di sel otot rangka. Perubahan ini akan mempengaruhi cardiac output jantung dan kapilarisasi pembuluh darah serta ikatan myoglobin darah melalui rasio pembuluh darah arteri : vena (AVO_{2diff}), yang pada akhirnya akan meningkatkan kebugaran fisik (VO_{2max}), sebaliknya semakin menurun intensitas latihan maka tingkat kebugaran fisik (VO_{2max}) semakin menurun. Mekanisme perubahan ini diatur oleh pola adaptasi latihan fisik, dynamics mitokondria dan VO_{2max} . sebagaimana dijelaskan lebih rinci pada gambar di bawah ini (Radak et al., 2018)



Gambar 4.2 pola hubungan adaptasi latihan fisik-mitondria dinamik – VO_{2max}, (Radak et al., 2018)

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); (James et al., 2017)

Merujuk dari hasil hasil penelitian sebelumnya dan fakta empirik yang ditemukan dari penelitian ini menunjukkan bahwa latihan fisik metode rockport 5 minggu mampu meningkatkan adaptasi mitokondria dinamik dan memelihara housekeeping seluler sistem yang berdampak pada meningkatnya kebugaran fisik (VO_{2max}) secara signifikan.

3. Perbedaan ekspresi gen Nrf2 dan Tingkat Kebugaran Fisik (VO_{2max}) setelah mengikuti program latihan fisik metode rockport 5 minggu

Mitochondria adalah unit organel yang menyediakan energi (ATP) untuk kelangsungan hidup sel. Mereka terdiri dari sekitar 1200 protein dalam matriks, membran dalam dan luar, dan kompartemen ruang intermembran (Calvo et al., 2016). Ketika organel ini menjadi disfungsi, mereka menghasilkan lebih sedikit energi (ATP) serta kadar ROS meningkat yang dapat memicu atrofi otot, kelemahan dan hilangnya daya tahan. Bukti molekuler menunjukkan bahwa latihan fisik berfungsi sebagai penanggulangan terapeutik yang berguna untuk mengatasi disfungsi mitokondria, bahkan ketika regulator kunci organel biogenesis tidak ada. Temuan ini menggambarkan kompleksitas dan sifat kompensasi dari latihan fisik menginduksi signal molekuler untuk transkripsi, dan pasca-transkripsi dalam sintesis dan degradasi mitokondria (Oliveira and Hood, 2019).

Aktivasi Nrf2 terjadi selama evolusi dari degradasi proteasomal yang dimediasi Keap1 di cytosol atau degradasi proteasomal yang dimediasi GSK3 β dalam nukleus (Itoh et al., 2004). Berbagai hasil penelitian menunjukkan bahwa mitokondria ROS (mtROS) yang dimediasi oleh protein kinase mengaktifkan Nrf2 selanjutnya nrf2 menginduksi ekspresi gen antioksidan dan gen yang terlibat dalam biogenesis mitokondria (kuantitas / kuantitas). Latihan fisik menginduksi ekspresi NOX4 di jantung, yang mengaktifkan Nrf2 dan meningkatkan kapasitas daya tahan. (Kasai et al., 2020)

Hasil penelitian sebagaimana telah diuraikan sebelumnya bahwa terdapat perbedaan bermakna ekspresi Gen Nrf2 dan tingkat kebugaran fisik (VO_{2max}) sebelum dan setelah latihan fisik dengan tingkat kemaknaan

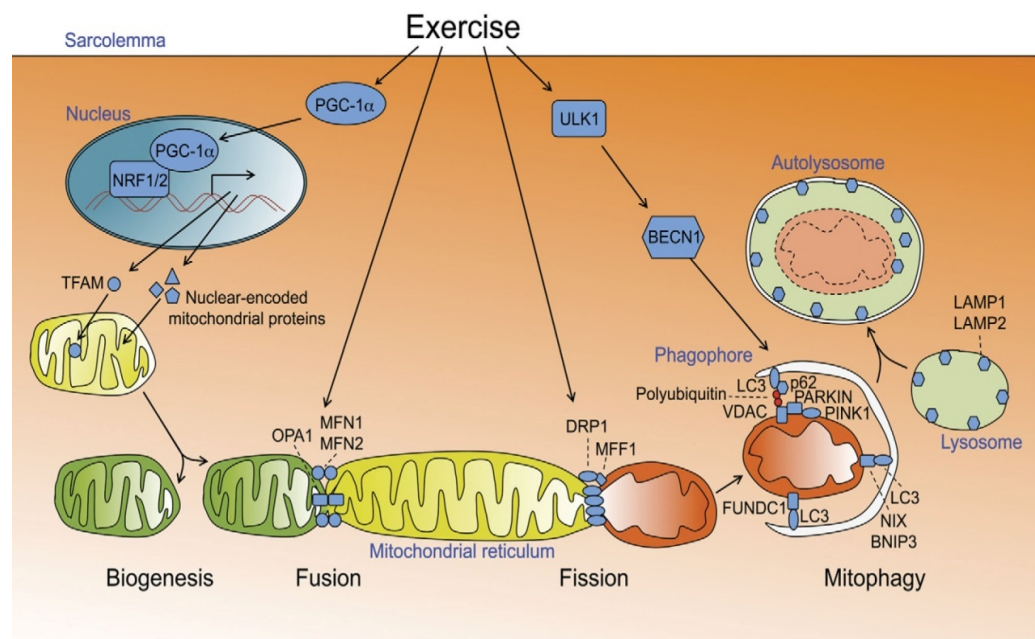
$p < 0,000$. Perubahan ini dipicu oleh peningkatan protein sintesis mitokondria dan menghasilkan densitas dan ukuran mitokondria yang tinggi pada otot rangka pada saat latihan. Peranan mitokondria dalam latihan fisik telah dilaporkan oleh suatu penelitian case control pada 2 kelompok yakni kelompok *trained* (TR) dan *untrained* (UN) dan dilakukan randomisasi selama 30 menit, 2 jam dan 16 jam setelah latihan. Program latihan treadmill 4 – 5 hari/minggu, durasi 30 – 60 menit/hari, jarak tempuh 10-15 meter/menit. Hasilnya pada kelompok TR $3,0 \Delta\Delta^{CT}$ dan kelompok UN $1,5 \Delta\Delta^{CT}$, sehingga disimpulkan bahwa mRNA gen *nrf2* ekspresinya 2 kali lipat lebih tinggi pada kelompok TR dibandingkan kelompok UN dengan tingkat kemaknaan $p < 0,05$, (Merry and Ristow, 2016).

Hasil penelitian lain yang serupa dengan menggunakan pendekatan studi komparasi pada 2 kelompok mencit jantan muda berusia 8 minggu yakni kelompok *sedentary* (SED) dan *exercise* (EX) dengan program latihan treadmill 5 hari/minggu, jarak tempuh 16 meter/menit, dengan peningkatan 2 meter/menit sampai lelah, didapatkan hasil bahwa kelompok EX ekspresi gen *nrf2* lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok SED dengan tingkat kemaknaan $p < 0,05$, (Aguiar et al., 2016)

Hasil penelitian serupa juga dilaporkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara 2 kelompok yakni kelompok yang tidak mengikuti latihan (*untrained*) rerata nilai $V_{O_{2max}}$ yang diperoleh $37,20 \pm 3,8$ ml/kg/min dan kelompok yang mengikuti latihan (*trained*) rerata nilai VO_{2max} $67,20 \pm 8,9$ ml/kg/min dengan tingkat kemaknaan $p < 0,001$, (Qiu et al., 2018).

Latihan fisik teratur akan membantu mengoptimalkan aktivator transkripsi kunci dari gen *nrf2* yang menyandi berbagai enzim mitokondria untuk menjaga kondisi homeostasis mitokondria di sel otot rangka yang terlibat dalam produksi ATP dalam rangka menjaga kebugaran fisik (VO_{2max}). (Bowtell and Kelly, 2019) Pemindaian genome sebagai subunit gen *nrf2* (*GABPB1*) terletak pada kromosom 15q212 untuk pengambilan oksigen maksimal (VO_{2max}) menunjukkan bahwa lokasi kromosom ini berkaitan dengan peningkatan VO_{2max} sebagai respons terhadap latihan, (He et al., 2008)

Peningkatan volume mitokondria di otot rangka akan meningkatkan produksi ATP untuk menghasilkan energi yang lebih banyak sesuai kebutuhan sel.



Gambar 4.3 Latihan fisik menginduksi adaptasi mitokondria dalam otot rangka, (Drake et al., 2015)

Merujuk dari hasil penelitian sebelumnya dan fakta empirik yang ditemukan dari penelitian ini menunjukkan bahwa adanya perbedaan seorang yang melakukan latihan fisik teratur dibandingkan dengan yang tidak melakukan latihan fisik, dimana ekspresi gen *nrf2* dan tingkat kebugaran fisik (VO_{2max}) lebih tinggi setelah menjalani latihan fisik. Perbedaan tersebut dipicu oleh stimulasi biogenesis mitokondria pada gen *nrf2* dan proses adaptasi mitokondria dinamik pada kebugaran fisik (VO_{2max}).

4. Hubungan ekspresi gen *Nrf2* terhadap Tingkat Kebugaran fisik (VO_{2max})

Hasil uji korelasi *Pearson product moment*. menunjukkan bahwa ekspresi gen *nrf2* pada laki laki dan perempuan keduanya berkorelasi positif sangat kuat dengan tingkat kebugaran fisik (VO_{2max}) masing – masing ($p < 0,000$, $r = 0,916$) dan ($r < 0,000$, $p = 0,934$) . Hal ini menunjukkan bahwa semakin tinggi ekspresi gen *nrf2* pada seseorang akan semakin tinggi pula tingkat kebugaran fisik (VO_{2max}).

Uji regresi liner membuktikan bahwa kontribusi ekspresi gen *nrf2* terhadap peningkatan kebugaran fisik (VO_{2max}) pada laki – laki sebesar 87,2% dan dan pada perempuan 84 % dengan baik/tepat, sedangkan 16% dan 12,8% sisanya merupakan kontribusi dari variabel lain yang tidak dimasukkan dalam penelitian. Salah satu variabel lain tersebut adalah faktor kebiasaan berolahraga secara teratur laki laki lebih banyak daripada perempuan.

Peningkatan ekspresi gen *nrf2* yang diikuti dengan tingkat kebugaran fisik (VO_{2max}) dipicu oleh latihan fisik telah dilaporkan suatu penelitian bahwa

latihan fisik menginduksi peningkatan otot respirasi, untuk menghasilkan ATP serta meningkatkan kontraksi otot skelet. Penentuan penilaian latihan fisik diawali dengan pengukuran kebugaran fisik (VO_{2max}) dan latihan ini mempengaruhi perubahan mitokondria. Perubahan jumlah dan ukuran mitokondria yang dipengaruhi oleh faktor latihan, (Menshikova et al., 2006); (Psilander; Niklas, 2014)

Penelitian lain sebelumnya juga sejalan penelitian pada pemuda China dilakukan program latihan endurance, dengan berlari sepanjang 5000 meter dalam 3 kali dalam seminggu selama 18 minggu. Kemudian dinilai VO_{2max} dan dihubungkan mRNA gen *nrf2*. Hasil yang ditemukan bahwa ekspresi gen *nrf2* berhubungan dengan volume oksigen maksimum, (Z He et al., 2007).

Mitokondria menggunakan karbohidrat, lemak dan protein sebagai bahan bakar untuk menghasilkan energi dalam bentuk ATP (adenosine tripospat). Pembentukan ATP ini melalui proses fosfolilasi oksidatif, yang membutuhkan oksigen dan melibatkan lima kompleks enzim rantai pernafasan sehingga energi ini dapat digunakan untuk proses selular yang berbeda seperti kontraksi otot. Semakin banyak sel yang membutuhkan energi maka mitokondria juga semakin bertambah, misalnya pada serabut otot jantung terus membutuhkan ATP maka serat otot jantung ini memiliki mitokondria lebih dari 25%, (Drake et al., 2015), sedangkan otot rangka pada individu yang kurang aktivitas memiliki mitokondria 3-6%, namun pada individu yang terlatih memiliki mitokondria 12%, (Fl and Hoppeler, 2003).

Sejumlah hasil penelitian yang mendukung temuan tersebut diatas, diantaranya seorang Peneliti dari Amerika Serikat *Cerritos College* di California melaporkan bahwa faktor genetika mampu menaikkan 20 - 30 % dari VO_{2max} .

Peningkatan nilai VO_{2max} pasca latihan rata-rata sebesar 4.75 ± 5.13 sejalan dengan hasil penelitian oleh Fikenzer et al bahwa latihan fisik *endurance* selama 24 – 44 minggu dengan frekuensi 3 – 4 kali perminggu, durasi latihan per sesi 40 – 55 menit, mampu meningkatkan kapasitas VO_{2max} sebesar 65 – 80%. (Fikenzer et al., 2018).

Dengan demikian dapat ditarik kesimpulan bahwa ekspresi gen *nrf2* berpengaruh signifikan terhadap peningkatan kebugaran fisik (VO_{2max}) pada calon PKHI setelah mengikuti program latihan rockport selama 5 minggu.

Merujuk dari hasil penelitian sebelumnya dan fakta empirik yang ditemukan dari penelitian ini menunjukkan bahwa latihan fisik (frekuensi-durasi-intensitas) metode rockport 5 minggu berhubungan dengan peningkatan kebugaran fisik (VO_{2max}) pada calon PKHI. Hal tersebut diawali meningkatnya ekspresi gen *nrf2* di nukleus dengan memicu kenaikan 3 – 4 kali lipat jumlah mitokondria (*biogenesis mitokondria*) di otot rangka melalui proses transkripsi dan replikasi mitokondria DNA (mtDNA). Dampaknya terjadi perubahan pada sintesis protein *nrf2* dan sintesis protein mitokondria serta merangsang metabolisme aerobik untuk menghasilkan *adenosin trifosfat* (ATP) yang mengangkut energi kimia ke dalam sel. Pembentukan ATP akan merangsang proses adaptasi mitokondria dinamik dan memelihara housekeeping seluler sistem yang berdampak pada meningkatnya kebugaran fisik (VO_{2max}) secara signifikan.

5. Perubahan retensi kebugaran fisik (VO_{2max}) calon PKHI

Hasil penelitian menunjukkan bahwa tidak ada penurunan retensi tingkat kebugaran fisik VO_{2max} secara bermakna pada calon PKHI setelah menjalani latihan fisik.

Perubahan retensi kebugaran fisik (VO_{2max}) dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor salah satunya adalah latihan fisik dikaitkan dengan penelitian ini yang bertujuan untuk mengetahui tingkat kebugaran fisik (VO_{2max}) sebelum dan setelah diberikan intervensi latihan fisik lari selama 3 minggu durasi 20 – 30 menit setiap sesi dengan frekuensi latihan 16 kali.

Latihan fisik merupakan aktivitas fisik yang terencana, terstruktur dan berulang, serta bertujuan untuk meningkatkan atau mempertahankan satu atau beberapa komponen dari kebugaran fisik. 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. (Winter et al., 2007); (Domingo and Arbelo, 2007)

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. (Baar, 2004)

Mempertahakan kebugaran fisik pasca latihan juga telah dilaporkan oleh suatu penelitian bahwa seseorang berlatih minimal 3 kali seminggu

untuk mendapat hasil yang baik karena daya tahan seseorang akan mulai turun setelah 48 jam jika tidak menjalani latihan fisik *endurance*.(Richards, Magin and Callister, 2009).

Penelitian serupa menunjukkan bahwa laki-laki usia 65-74 tahun dapat meningkatkan VO_{2max} sekitar 18 % setelah berolahraga secara teratur selama 6 bulan. Hasil penelitian yang lain menjelaskan bahwa setelah 2 minggu tidak melakukan latihan fisik maka kapasitas aerobik (VO_{2max}) akan turun 7%.(TRISHA D. SCRIBBANS†, STEPHAN VECSEY*, PAUL B. HANKINSON*, WILLIAM S. FOSTER*, 2016)

Peningkatan kebugaran fisik (VO_{2max}) pasca latihan, hal ini terjadi karena tubuh melakukan proses adaptasi secara fisiologi dengan menyerap oksigen, serta mendistribusikannya kepada otot yang mengalami kelelahan. Kecepatan tubuh dalam melakukan proses recovery sangat ditentukan oleh kapasitas VO_{2max} seseorang, semakin baik kapasitas VO_{2max} seseorang maka semakin cepat tubuh melakukan recovery. Hasil penelitian ini juga diperkuat oleh suatu penelitian yang dilaksanakan pada mahasiswa Ulm, Giessen Tubingen German berumur di bawah 40 tahun yang menemukan adanya perbedaan VO_{2max} yang signifikan antara mereka yang tidak diberi latihan (*untrained*) $37,2 \pm 7.8$ dan diberi latihan (*trained*) 67.2 ± 8.9 dengan perbedaan rata-rata sebesar 30 (mg/kg/mt).(Qiu et al., 2018)

Untuk menjadi calon Petugas Kesehatan Haji Indonesia, kebugaran fisik (VO_{2max}) yang baik merupakan salah satu unsur penting yang harus dimiliki seorang calon PKHI saat menjalankan tugas. Saat melakukan aktivitas fisik intensif 1 x 24 jam melayani calon jamaah haji, maka sistem energi aerob yang

digunakan. Sistem energi aerob banyak membutuhkan oksigen terus-menerus, disalurkan pada serabut otot sebagai bahan metabolisme aerob bersama dengan karbohidrat, lemak, protein dan mineral untuk diubah menjadi energi (ATP). Dengan adanya kemampuan kebugaran fisik (VO_{2max}) yang baik maka calon PKHI akan mampu mempertahankan kondisi fisiknya selama menjalankan tugas melayani tamu Allah.

Selama pengamatan penelitian tidak ditemukan latihan fisik khusus selain yang telah direkomendasikan yakni lari 1600 meter 3 kali seminggu sebanyak 16 kali untuk meningkatkan daya tahan (*endurance*) kebugaran fisik (VO_{2max}). Selain itu beberapa faktor yang mempengaruhi daya tahan (*endurance*) kebugaran fisik (VO_{2max}) antara lain, makanan, istirahat dan kebiasaan hidup dan lingkungan. Makanan yang bergizi mempengaruhi daya (*endurance*) kebugaran fisik (VO_{2max}) atau kebugaran seseorang, dengan asupan gizi yang seimbang maka kecukupan energi pun akan seimbang.

Merujuk dari hasil hasil penelitian sebelumnya dan fakta empirik yang ditemukan dari penelitian ini menunjukkan bahwa ada penurunan retensi tingkat kebugaran fisik VO_{2max} pada calon PKHI setelah istirahat 1 minggu tanpa latihan fisik, akan tetapi penurunan tersebut tidak signifikan. Hal ini menunjukkan bahwa tingkat kebugaran fisik (VO_{2max}) seseorang mampu bertahan tetap (konstan) selama kurun waktu seminggu setelah latihan. Kontinuitas latihan fisik yang dilakukan menyebabkan munculnya adaptasi fisiologi tubuh terhadap respon kardiovaskuler dan respirasi sehingga tingkat kebugaran fisik (VO_{2max}) tetap terjaga dengan baik.

C. Informasi Baru Yang Didapatkan

Berdasarkan data hasil penelitian didapatkan nilai rerata ekspresi gen nrf2 dan tingkat kebugaran fisik (VO_{2max}) sebelum dan setelah latihan sebagai berikut:

1. Laki – laki

- a. Nrf2 : $2,04 \Delta\Delta^{CT}$
- b. VO_{2max} : $4,88 \text{ ml/kg/min}$
- c. Tingkat kemaknaan : $p < 0,000$

2. Perempuan

- a. Nrf2 : $2,01 \Delta\Delta^{CT}$
- b. VO_{2max} : $4,15 \text{ ml/kg/min}$
- c. Tingkat kemaknaan : $p < 0,000$

3. Gabungan

- a. Nrf2 : $2,02 \Delta\Delta^{CT}$
- b. VO_{2max} : $4,56 \text{ ml/kg/min}$
- c. Tingkat kemaknaan : $p < 0,001$

4. Kesimpulan temuan

- a. Setiap kenaikan nilai ekspresi gen nrf2 $2,04 \Delta\Delta^{CT}$ pada laki laki akan berkontribusi dengan kenaikan VO_{2max} $4,88 \text{ ml/kg/min}$ dengan persamaan bilangan $2,04 \Delta\Delta^{CT} = 1,02 \Delta\Delta^{CT}$ dan $4,88 \text{ ml/kg/min} = 2,44 \text{ ml/kg/min}$.
- b. Setiap kenaikan nilai ekspresi gen nrf2 $2,01 \Delta\Delta^{CT}$ pada perempuan akan berkontribusi dengan kenaikan VO_{2max} $4,15 \text{ ml/kg/min}$ dengan

persamaan bilangan $2,01 \Delta\Delta^{CT} = 1,005 \Delta\Delta^{CT}$ dan $4,15 \text{ ml/kg/min} = 2,075 \text{ ml/kg/min}$

- c. Setiap kenaikan nilai ekspresi gen nrf2 $2,02 \Delta\Delta^{CT}$ akan berkontribusi dengan kenaikan VO_{2max} $4,56 \text{ ml/kg/min}$ dengan persamaan bilangan $2,02 \Delta\Delta^{CT} = 1,01 \Delta\Delta^{CT}$ dan $4,56 \text{ ml/kg/min} = 2,28 \text{ ml/kg/min}$
- d. Tingkat kebugaran fisik (VO_{2max}) calon Petugas Kesehatan Haji Indonesia pada subjek laki laki tidak mengalami perubahan bermakna selama kurun waktu 1 (satu) minggu pasca latihan fisik teratur. Sebaliknya pada subjek perempuan mengalami perubahan selama kurun waktu 1 (satu) minggu pasca latihan fisik teratur.
- e. Tingkat kebugaran fisik (VO_{2max}) calon Petugas Kesehatan Haji Indonesia tidak mengalami perubahan bermakna selama kurun waktu 1 (satu) minggu pasca latihan fisik teratur.

5. Rekomendasi temuan

- a. Bagi calon PKHI laki laki yang tidak melakukan olahraga teratur (**pasif**) nilai ekspresi nrf2 yang harus dicapai $2,04 - 3,19 \Delta\Delta^{CT}$ dan nilai VO_{2max} $36,21 - 37,00 \text{ ml/kg/min}$ sedangkan yang melakukan olahraga teratur (**aktif**) nilai ekspresi nrf2 $4,21 - 7,4 \Delta\Delta^{CT}$ dan nilai VO_{2max} $38,65 - 43,53 \text{ ml/kg/min}$
- b. Bagi calon PKHI perempuan yang tidak melakukan olahraga teratur (**pasif**) nilai ekspresi nrf2 yang harus dicapai $2,01 - 2,38 \Delta\Delta^{CT}$ dan nilai VO_{2max} $26,90 - 27,94 \text{ ml/kg/min}$ sedangkan yang melakukan olahraga teratur (**aktif**) nilai ekspresi nrf2 $3,38 - 5,39 \Delta\Delta^{CT}$ dan nilai VO_{2max} $28,98 - 33,13 \text{ ml/kg/min}$

- c. Bagi calon PKHI yang tidak melakukan olahraga teratur (**pasif**) nilai ekspresi nrf2 yang harus dicapai 2,02 - 2,84 $\Delta\Delta^{\text{CT}}$ dan nilai $\text{VO}_{2\text{max}}$ 32,15 – 32,78 ml/kg/min sedangkan yang melakukan olahraga teratur (**aktif**) nilai ekspresi nrf2 3,85 – 5,68 $\Delta\Delta^{\text{CT}}$ dan nilai $\text{VO}_{2\text{max}}$ 34,40 – 38,90 ml/kg/min.

KESIMPULAN DAN SARAN

A. KESIMPULAN

Dalam penelitian ini kami melakukan melakukan program latihan lari 1600 meter selama 5 minggu, dengan frekuensi 3 kali seminggu, durasi 20 – 30 menit setiap sesi latihan sebanyak 16 kali latihan pada calon Petugas Kesehatan Haji Indonesia dengan kesimpulan sebagai berikut:

1. Terdapat perbedaan bermakna ekspresi gen *nrf2* terhadap tingkat kebugaran fisik (VO_{2max}) setelah mengikuti program latihan fisik metode rockport 5 minggu
2. Terdapat hubungan bermakna ekspresi gen *nrf2* dengan tingkat kebugaran fisik (VO_{2max}) setelah mengikuti program latihan fisik metode rockport 5 minggu
3. Tidak ada perubahan retensi kebugaran fisik (VO_{2max}) secara bermakna selama kurun waktu 1 (satu) minggu pasca latihan fisik teratur

B. SARAN

Berdasarkan kesimpulan yang telah diuraikan diatas maka dapat diberikan saran sebagai berikut:

1. Bagi Pusat Kesehatan Haji Indonesia (Puskeshaji) Kemkes RI
 - a. Bagi calon PKHI yang tidak melakukan olahraga teratur (**pasif**) nilai ekspresi *nrf2* yang harus dicapai 2,02 - 2,84 $\Delta\Delta CT$ dan nilai VO_{2max} 32,15 – 32,78 ml/kg/min sedangkan yang melakukan olahraga teratur (**aktif**) nilai ekspresi *nrf2* 3,85 – 5,68 $\Delta\Delta CT$ dan nilai VO_{2max} 34,40 – 38,90 ml/kg/min

- b. Pemilihan program latihan lari 1600 meter frekuensi 3 kali seminggu, durasi 20-30 menit setiap sesi dapat dijadikan standarisasi baku dalam menentukan kondisi kebugaran fisik (VO_{2max}) calon PKHI di masa mendatang.
 - c. Pemilihan teknik pengukuran kebugaran fisik (VO_{2max}) calon PKHI sebaiknya menggunakan *multistage fitness test* metode *bleep test*.
 - d. Pengumuman hasil rekrutmen calon PKHI dilakukan secepat mungkin minimal 6 bulan menjelang masa embarkasi.
 - e. Surat keterangan bukti melakukan latihan fisik (*endurance exercise*) minimal 3 bulan terakhir sebagai salah satu dokumen persyaratan rekrutmen calon PKHI
2. Bagi calon Petugas Kesehatan Haji Indonesia

Sebaiknya melakukan kebiasaan latihan fisik (*endurance exercise*) dan terprogram minimal 6 bulan sebelum bertugas untuk meningkatkan kebugaran fisik (VO_{2max}) secara prima dalam rangka pelayanan kesehatan secara optimal kepada calon jamaah haji Indonesia baik di tanah air maupun di Arab Saudi.

3. Bagi peneliti selanjutnya

Sebaiknya dilakukan penelitian lanjutan faktor transkripsi dan biomarker gen lain selain gen *nuclear respiratory faktor 2 (NRF2)* yang berkaitan dengan kebugaran fisik (VO_{2max}) sebagai dasar pengembangan ilmu kesehatan olahraga, terutama dalam penerapan ilmu biomedik biomolekuler ke dalam *physical fitness*.

DAFTAR PUSTAKA

- Aguiar, A.S., Duzzioni, M., Remor, A.P., Tristão, F.S.M., Matheus, F.C., Raisman-Vozari, R., Latini, A., Prediger, R.D., 2016. Moderate-intensity physical exercise protects against experimental 6-hydroxydopamine-induced hemiparkinsonism through Nrf2-antioxidant response element pathway. *Neurochemical Research* 41, 64–72. doi:10.1007/s11064-015-1709-8
- Ahmetov, I.I., Fedotovskaya, O.N., Allele, A.G., 2015. *Current Progress in Sports Genomics*, 1st ed, *Advances in Clinical Chemistry*. Elsevier Inc. doi:10.1016/bs.acc.2015.03.003
- Alper Yilmaz, E.G., 2010. Components and Mechanisms of Regulation of Gene Expression. *Methods in Molecular Biology* 674. doi:10.1007/978-1-60761-854-6_2
- Arora, S., Yang, J.M., Kinzy, T.G., Utsumi, R., Okamoto, T., Kitayama, T., Ortiz, P.A., Hait, W.N., 2003. Identification and Characterization of an Inhibitor of Eukaryotic Elongation Factor 2 Kinase against Human Cancer Cell Lines. *Cancer Research* 63, 6894–6899. doi:10.1152/advan.00052.2006.
- Asia, S., Mediterranean, E., 2010. Burden: mortality, morbidity and risk factors. *Handbook of Disease Burdens and Quality of Life Measures* 1–31. doi:10.1007/978-0-387-78665-0_5231
- Baar, K., 2004. Involvement of PPAR γ co-activator-1, nuclear respiratory factors 1 and 2, and PPAR α in the adaptive response to endurance exercise. *Proceedings of the Nutrition Society* 63, 269–273. doi:10.1079/pns2004334
- Baar, K., 2002. Adaptations of skeletal muscle to exercise: rapid increase in the transcriptional coactivator PGC-1. *The FASEB Journal* 16, 1879–1886. doi:10.1096/fj.02-0367com
- Baker, J.S., McCormick, M.C., Robergs, R.A., 2010. Interaction among skeletal muscle metabolic energy systems during intense exercise. *Journal of Nutrition and Metabolism* 2010, 1–12. doi:10.1155/2010/905612
- Barajas, B., Che, N., Yin, F., Rowshanrad, A., Orozco, L.D., Gong, K.W., Wang, X., Castellani, L.W., Reue, K., Lusic, A.J., Araujo, J.A., 2011. NF-E2-related factor 2 promotes atherosclerosis by effects on plasma lipoproteins and cholesterol transport that overshadow antioxidant protection. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 31, 58–66. doi:10.1161/ATVBAHA.110.210906
- Barbieri, E., Agostini, D., Polidori, E., Potenza, L., Guescini, M., Lucertini, F., Annibalini, G., Stocchi, L., De Santi, M., Stocchi, V., 2015. The pleiotropic effect of physical exercise on mitochondrial dynamics in aging skeletal muscle. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2015. doi:10.1155/2015/917085
- Billat, V.L., Hamard, L., Koralsztein, J.P., 2002. The Influence of Exercise Duration at $\dot{V}O_2$ max on the Offtransient Pulmonary Oxygen Uptake Phase During High Intensity Running Activity. *Archives of Physiology and Biochemistry* 110, 383–

392. doi:10.1076/apab.110.5.383.11831

- Bonora, M., Patergnani, S., Rimessi, A., de Marchi, E., Suski, J.M., Bononi, A., Giorgi, C., Marchi, S., Missiroli, S., Poletti, F., Wieckowski, M.R., Pinton, P., 2012. ATP synthesis and storage. *Purinergic Signalling* 8. doi:10.1007/s11302-012-9305-8
- Bouchard, C., 2000. Genomic scan for maximal oxygen uptake and its response to training in the HERITAGE Family Study. *Journal of Applied Physiology* 88.
- Bowtell, J., Kelly, V., 2019. Fruit-Derived Polyphenol Supplementation for Athlete Recovery and Performance. *Sports Medicine*. doi:10.1007/s40279-018-0998-x
- Calvo, S.E., Clauser, K.R., Mootha, V.K., 2016. MitoCarta2.0: An updated inventory of mammalian mitochondrial proteins. *Nucleic Acids Research* 44, D1251–D1257. doi:10.1093/nar/gkv1003
- Canning, P., Sorrell, F.J., Bullock, A.N., 2015. Structural basis of Keap1 interactions with Nrf2. *Free Radical Biology and Medicine* 88, 101–107. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2015.05.034
- Cao, Q., Mak, K.M., Ren, C., Lieber, C.S., 2004. Leptin stimulates tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in human hepatic stellate cells. Respective roles of the JAK/STAT and JAK-mediated H₂O₂-dependent MAPK pathways. *Journal of Biological Chemistry* 279, 4292–4304. doi:10.1074/jbc.M308351200
- Carro, E., Nunez, A., Busiguina, S., 2000. Circulating insulin-like growth factor 1 mediates effects of exercise on the brain. *The Journal of Neuroscience* 20, 2926–2933. doi:10.1016/j.tins.2006.06.011
- Cerrito, C., 2016. Factors Influencing VO₂ max. *Carla Cantrell* 1, 1.
- Chen, P.B., Yang, J.S., Park, Y., 2018. Adaptations of Skeletal Muscle Mitochondria to Obesity, Exercise, and Polyunsaturated Fatty Acids. *Lipids* 53, 271–278. doi:10.1002/lipd.12037
- Coffey, V.G., Hawley, J. a, 2007. The Molecular Basis of Training Adaptation. *Sports Medicine* 37, 737–763. doi:10.2165/00007256-200737090-00001
- Craig, I., Meyersfeld, D., 2017. The Genetics of Athletic Performance 1–31.
- Crilly, M.J., Tryon, L.D., Erlich, A.T., Hood, D.A., 2016. The role of Nrf2 in skeletal muscle contractile and mitochondrial function. *Journal of Applied Physiology* 121, 730–740. doi:10.1152/jappphysiol.00042.2016
- D'Souza, A.R., Minczuk, M., 2018. Mitochondrial transcription and translation: Overview. *Essays in Biochemistry* 62, 309–320. doi:10.1042/EBC20170102
- Damirchi, A., Babaei, P., Gholamali, M., Ranjbar, K., 2012. Mitochondrial Biogenesis in Skeletal Muscle: Exercise and Aging. *Skeletal Muscle - From Myogenesis to Clinical Relations* 10, 220–237. doi:10.5772/47292
- Darren E.R. Warburton, Crystal Whitney Nicol, S.S.D.B.A., 2006. Review Health benefits of physical activity: the evidence Darren. *Family Medicine and Primary Care Review* 8, 1110–1115. doi:10.1503/cmaj.051351

- Denicola, G.M., Karreth, F.A., Humpton, T.J., Gopinathan, A., Wei, C., Frese, K., Mangal, D., Yu, K.H., Yeo, C.J., Calhoun, E.S., Scrimieri, F., Winter, J.M., Hruban, R.H., Iacobuzio-Donahue, C., Kern, S.E., Blair, I.A., Tuveson, D.A., 2011. Oncogene-induced Nrf2 transcription promotes ROS detoxification and tumorigenesis. *Nature* 475, 106–110. doi:10.1038/nature10189
- Depkes RI, 2017. Pemeriksaan Dan Pembinaan Kesehatan Haji Mencapai Istithaah Kesehatan Jemaah Haji Untuk Menuju Keluarga Sehat, in: *Petunjuk Teknis Permenkes Nomor 15 Tahun 2016*. p. 119.
- Depkes RI, 2009. Undang Undang No. 36 Tahun 2009 Tentang Kesehatan.
- Di, W., Lv, J., Jiang, S., Lu, C., Yang, Z., Ma, Z., Hu, W., Yang, Y., Xu, B., 2018. PGC-1: The energetic regulator in cardiac metabolism. *Current Issues in Molecular Biology* 28, 29–46. doi:10.21775/cimb.028.029
- Domingo, D.R., Arbelo, T.F., 2007. Síndrome de vómitos cíclicos. *Revista Cubana de Pediatría* 79, 111–131. doi:10.1007/s10648-007-9057-0.Exercise
- Done, A.J., Traustadóttir, T., 2016. Nrf2 mediates redox adaptations to exercise. *Redox Biology* 10, 191–199. doi:10.1016/j.redox.2016.10.003
- Dong, J., Sulik, K.K., Chen, S.Y., 2008. Nrf2-mediated transcriptional induction of antioxidant response in mouse embryos exposed to ethanol in vivo: Implications for the prevention of fetal alcohol spectrum disorders. *Antioxidants and Redox Signaling* 10, 2023–2033. doi:10.1089/ars.2007.2019
- DR, L., PJ, M., Callister, R., CE, C., 2008. The relationship between pedometer step counts and estimated VO₂Max as determined by a submaximal fitness test in adolescents. *Pediatric Exercise Science* 20, 273–284. doi:10.1123/pes.20.3.273
- Drake, J.C., Wilson, R.J., Yan, Z., 2015. Molecular mechanisms for mitochondrial adaptation to exercise training in skeletal muscle. *FASEB Journal* 1–10. doi:10.1096/fj.15-276337
- Du, S., Cao, Y., Zhou, T., Setiawan, A., Thandar, M., Koy, V., Nurumal, M.S. Bin, Anh, H., Kunaviktikul, W., Hu, Y., 2019. The knowledge, ability, and skills of primary health care providers in SEANERN countries: A multi-national cross-sectional study. *BMC Health Services Research* 19, 1–8. doi:10.1186/s12913-019-4402-9
- Effects, S., Encyclopedia, T.I., Reactions, A.D., Edition, S., 2002. Identification of the interactive interface and phylogenetic conservation of the Nrf2-Keap1 system 1, 807–820.
- Erlich, A.T., Brownlee, D.M., Beyfuss, K., Hood, D.A., 2018. Exercise induces TFEB expression and activity in skeletal muscle in a pgc-1 α -dependent manner. *American Journal of Physiology - Cell Physiology* 314, C62–C72. doi:10.1152/ajpcell.00162.2017
- Eynon, N., Hanson, E.D., Lucia, A., Houweling, P.J., Garton, F., North, K.N., Bishop, D.J., 2013. Genes for elite power and sprint performance: ACTN3 leads the way. *Sports Medicine* 43, 803–817. doi:10.1007/s40279-013-0059-4
- Eynon, N., Sagiv, M., Meckel, Y., Duarte, J.A., Alves, A.J., Yamin, C., Sagiv, M.,

- Goldhammer, E., Oliveira, J., 2009. NRF2 intron 3 A/G polymorphism is associated with endurance athletes' status. *Journal of Applied Physiology* (Bethesda, Md. : 1985) 107, 76–9. doi:10.1152/jappphysiol.00310.2009
- Fabel, K., Fabel, K., Tam, B., Kaufer, D., Baiker, A., Simmons, N., Kuo, C.J., Palmer, T.D., Elisa, S., 2003. 5_First-experimental-results-comparing-a-photolytic-versus-photocatalytic-reactor-working-in-real-indoor-air-conditions_2011_12th-International-Conference-on-Indoor-Air-Quality-and-Climate-2011 18. doi:10.1046/j.1460-9568.2003.03041.x
- Fikenzer, K., Fikenzer, S., Laufs, U., Werner, C., 2018. Effects of endurance training on serum lipids. *Vascular Pharmacology* 101, 9–20. doi:10.1016/j.vph.2017.11.005
- Firstbeat Technologies, L., 2014. Automated Fitness Level (VO 2 max) Estimation with Heart Rate and Speed Data. *Firstbeat* 1–9. doi:doi:10.2514/6.2009-3382
- Fl, M., Hoppeler, H., 2003. Molecular basis of skeletal muscle plasticity-from gene to form and function 159–216. doi:10.1007/s10254-002-0004-7
- Fox, R.J., Miller, D.H., Phillips, J.T., Hutchinson, M., Havrdova, E., Kita, M., Yang, M., Raghupathi, K., Novas, M., Sweetser, M.T., Vigiuetta, V., Dawson, K.T., 2012. Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 or Glatiramer in Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine* 367, 1087–1097. doi:10.1056/NEJMoa1206328
- Fumiki Katsuokaa,* and Masayuki Yamamotoa, B., 2016. Small Maf proteins (MafF, MafG, MafK): History, structure and function. *HHS Public Access* 586, 1–24. doi:10.1016/j.gene.2016.03.058.
- Garnier, A., Veksler, V., 2008. Transcriptional control of mitochondrial biogenesis : the central role of PGC-1 a 208–217. doi:10.1093/cvr/cvn098
- Gureev, A.P., Shaforostova, E.A., Popov, V.N., 2019. Regulation of mitochondrial biogenesis as a way for active longevity: Interaction between the Nrf2 and PGC-1 α signaling pathways. *Frontiers in Genetics* 10, 1–12. doi:10.3389/fgene.2019.00435
- Hammack-Brown, L.Z.K.N.B., 2016. Analyzing data from a pretest-posttest control group design: Understanding the importance of statistical assumptions. *European Journal of Training and Development* 40, 1–39. doi:10.1108/EJTD-08-2015-0066
- He, Z., Hu, Y., Feng, L., Li, Y., Liu, G., Xi, Y., Wen, L., Lucia, A., 2008. NRF-1 genotypes and endurance exercise capacity in young Chinese men. *British Journal of Sports Medicine* 42, 361–366. doi:10.1136/bjism.2007.042945
- He, Z., Hu, Y., Feng, L., Lu, Y., Liu, C., Xi, Y., Wen, L., McNaughton, L.R., 2007. NRF2 genotype improves endurance capacity in response to training. *International Journal of Sports Medicine* 28, 717–721. doi:10.1055/s-2007-964913
- He, Z., Hu, Y., Feng, L., Lu, Y., Liu, G., Xi, Y., Wen, L., Mcnaughton, L.R., Science, E., Kingdom, U., 2007. NRF2 Genotype Improves Endurance Capacity in Response to Training 717–721. doi:10.1055/s-2007-964913

- Heden, T.D., Johnson, J.M., Ferrara, P.J., Eshima, H., Verkerke, A.R.P., Wentzler, E.J., Siripoksup, P., Narowski, T.M., Coleman, C.B., Lin, C. Te, Ryan, T.E., Reidy, P.T., de Castro Brás, L.E., Karner, C.M., Burant, C.F., Alan Maschek, J., Cox, J.E., Mashek, D.G., Kardon, G., Boudina, S., Zeczycki, T.N., Rutter, J., Shaikh, S.R., Vance, J.E., Drummond, M.J., Darrell Neuffer, P., Funai, K., 2019. Mitochondrial PE potentiates respiratory enzymes to amplify skeletal muscle aerobic capacity. *Science Advances* 5, 1–11. doi:10.1126/sciadv.aax8352
- Hershey, J.W.B., Sonenberg, N., Mathews, M.B., 2012. Principles of translational control: An overview. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* 4, 1–10. doi:10.1101/cshperspect.a009829
- Hoppeler, H., Flu, M., 2003. Plasticity of Skeletal Muscle Mitochondria: 95–104. doi:10.1249/01.MSS.0000043292.99104.12
- Horner, F.E., Slade, J., Bilzon, J.L.J., 2013. The Effect of Anatomical Placement and Trunk Adiposity on the Reliability and Validity of Triaxial Accelerometer Output During Treadmill Exercise. *Physical Activity & Health* 1, 1193–1200.
- Hyochol Ahn, et al, 2017, 2017. Understanding D-Ribose and Mitochondrial Function. *Physiology & Behavior* 176, 139–148. doi:10.1016/j.physbeh.2017.03.040
- I, M.J.E., Scarpulla, R.C., 1990. NRF-1: a trans-activator of nuclear- encoded respiratory genes in animal cells.
- Indonesia, P.K.H., 2018. www.puskeshaji.kemkes.go.id [WWW Document]. PKHI.
- Irene Gallego Romero, Ilya Ruvinsky, and Y.G. 1Department, 2014. Comparative studies of gene expression and the evolution of gene regulatio. *National Institutes of Health* 13, 1–27. doi:10.1038/nrg3229.
- Itoh, K., Tong, K.I., Yamamoto, M., 2004. Molecular mechanism activating Nrf2-Keap1 pathway in regulation of adaptive response to electrophiles. *Free Radical Biology and Medicine* 36, 1208–1213. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2004.02.075
- Jakobsen, M.D., Sundstrup, E., Brandt, M., Jay, K., Aagaard, P., Andersen, L.L., 2015. Physical exercise at the workplace prevents deterioration of work ability among healthcare workers: Cluster randomized controlled trial. *BMC Public Health* 15, 1–9. doi:10.1186/s12889-015-2448-0
- James, C.A., Hayes, M., Willmott, A.G.B., Gibson, O.R., Flouris, A.D., Schlader, Z.J., Maxwell, N.S., 2017. Defining the determinants of endurance running performance in the heat. *Temperature* 4, 314–329. doi:10.1080/23328940.2017.1333189
- Jarmi, T., Agarwal, A., 2009. Heme oxygenase and renal disease. *Current Hypertension Reports* 11, 56–62. doi:10.1007/s11906-009-0011-z
- Jiang, T., Harder, B., Rojo De La Vega, M., Wong, P.K., Chapman, E., Zhang, D.D., 2015. P62 links autophagy and Nrf2 signaling. *Free Radical Biology and Medicine* 88, 199–204. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2015.06.014
- Jones, A.M., Carter, H., 2000. The Effect of Endurance Training on Parameters of

Aerobic Fitness. *Sports Med* 29, 374–383.

- Jones, C.M., Baker-Groberg, S.M., Cianchetti, F.A., Glynn, J.J., Healy, L.D., Lam, W.Y., Nelson, J.W., Parrish, D.C., Phillips, K.G., Scott-Drechsel, D.E., Tagge, I.J., Zelaya, J.E., Hinds, M.T., McCarty, O.J.T., 2014. Measurement science in the circulatory system. *Cellular and Molecular Bioengineering* 7, 1–14. doi:10.1007/s12195-013-0317-4
- Jornayvaz, F.R. and S.G.I., 2014. Regulation of mitochondrial biogenesis. *Essays Biochem.* 47, 1–15. doi:10.1042/bse0470069.Regulation
- Kang, I., Chu, C.T., Kaufman, B.A., Protein, C., 2019. The mitochondrial transcription factor TFAM in neurodegeneration: Emerging evidence and mechanisms. *FEBS Lett* 592, 793–811. doi:10.1002/1873-3468.12989
- Kasai, S., Shimizu, S., Tatara, Y., Mimura, J., Itoh, K., 2020. Regulation of Nrf2 by mitochondrial reactive oxygen species in physiology and pathology. *Biomolecules* 10, 1–21. doi:10.3390/biom10020320
- Kaspar, J.W., Niture, S.K., Jaiswal, A.K., 2009. Nrf2:Keap1 signaling in oxidative stress. *Free Radical Biology and Medicine* 47, 1304–1309. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2009.07.035
- Kemenag RI, 2018. www.kemenag.go.id [WWW Document]. Data Jumlah Jamaah Haji Indonesia.
- Kementerian Agama, 2008. Undang Undang Republik Indonesia Nomor 13 Tahun 2008. Penyelenggaraan Kesehatan Haji 1, 1–32.
- Kobayashi, A., Kang, M.-I., Okawa, H., Ohtsuji, M., Zenke, Y., Chiba, T., Igarashi, K., Yamamoto, M., 2004. Oxidative Stress Sensor Keap1 Functions as an Adaptor for Cul3-Based E3 Ligase To Regulate Proteasomal Degradation of Nrf2. *Molecular and Cellular Biology* 24, 7130–7139. doi:10.1128/MCB.24.16.7130-7139.2004
- Kobayashi, A., Kang, M.-I., Watai, Y., Tong, K.I., Shibata, T., Uchida, K., Yamamoto, M., 2006. Oxidative and Electrophilic Stresses Activate Nrf2 through Inhibition of Ubiquitination Activity of Keap1. *Molecular and Cellular Biology* 26, 221–229. doi:10.1128/mcb.26.1.221-229.2006
- Kobayashi, M., Li, L., Iwamoto, N., Nakajima-Takagi, Y., Kaneko, H., Nakayama, Y., Eguchi, M., Wada, Y., Kumagai, Y., Yamamoto, M., 2009. The Antioxidant Defense System Keap1-Nrf2 Comprises a Multiple Sensing Mechanism for Responding to a Wide Range of Chemical Compounds. *Molecular and Cellular Biology* 29, 493–502. doi:10.1128/mcb.01080-08
- Kobayashi, M., Yamamoto, M., 2006. Nrf2-Keap1 regulation of cellular defense mechanisms against electrophiles and reactive oxygen species. *Advances in Enzyme Regulation* 46, 113–140. doi:10.1016/j.advenzreg.2006.01.007
- Kumar, A., Katz, L.S., Schulz, A.M., Kim, M., Honig, L.B., Li, L., Davenport, B., Homann, D., Garcia-Ocaña, A., Herman, M.A., Haynes, C.M., Chipuk, J.E., Scott, D.K., 2018. Activation of Nrf2 is required for normal and ChREBPA-augmented glucose-stimulated B-cell proliferation. *Diabetes*. doi:10.2337/db17-0943

- Lockie, R.G., Dawes, J.J., Moreno, M.R., Cesario, K.A., Balfany, K., Stierli, M., Dulla, J.M., Orr, R.M., 2019. Relationship Between the 20-m Multistage Fitness Test and 2.4-km Run in Law Enforcement Recruits. *Journal of Strength and Conditioning Research* 1. doi:10.1519/jsc.0000000000003217
- Ma, Q., 2013. Role of Nrf2 in oxidative stress and toxicity. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 53, 401–426. doi:10.1146/annurev-pharmtox-011112-140320
- Maclejewska-Karłowska, A., Leońska-Duniec, A., Ciężczyk, P., Sawczuk, M., Eider, J., Ficek, K., Sawczyn, S., 2012. The GABPB1 gene A/G polymorphism in polish rowers. *Journal of Human Kinetics* 31, 115–120. doi:10.2478/v10078-012-0012-x
- Macinnis, M., 2018. Note . This article will be published in a forthcoming issue of the *International Journal of Sports Physiology and Performance* . The article appears here in its accepted , peer-reviewed form , as it was provided by the submitting author . It has not been .
- MacInnis, M.J., Gibala, M.J., 2017. Physiological adaptations to interval training and the role of exercise intensity. *Journal of Physiology* 595, 2915–2930. doi:10.1113/JP273196
- Maher, J.M., Dieter, M.Z., Aleksunes, L.M., Slitt, A.L., Guo, G., Tanaka, Y., Scheffer, G.L., Chan, J.Y., Manautou, J.E., Chen, Y., Dalton, T.P., Yamamoto, M., Klaassen, C.D., 2007. Oxidative and electrophilic stress induces multidrug resistance-associated protein transporters via the nuclear factor-E2-related factor-2 transcriptional pathway. *Hepatology* 46, 1597–1610. doi:10.1002/hep.21831
- Mairböurl, H., 2013. Red blood cells in sports: Effects of exercise and training on oxygen supply by red blood cells. *Frontiers in Physiology* 4 NOV, 1–13. doi:10.3389/fphys.2013.00332
- Mangiola, A., Vigo, V., Anile, C., De Bonis, P., Marziali, G., Lofrese, G., 2015. Role and Importance of IGF-1 in Traumatic Brain Injuries. *BioMed Research International* 2015, 1–11. doi:10.1155/2015/736104
- Martínez-Pinilla, E., Varani, K., Reyes-Resina, I., Angelats, E., Vincenzi, F., Ferreiro-Vera, C., Oyarzabal, J., Canela, E.I., Lanciego, J.L., Nadal, X., Navarro, G., Borea, P.A., Franco, R., 2017. Binding and signaling studies disclose a potential allosteric site for cannabidiol in cannabinoid CB2 receptors. *Frontiers in Pharmacology* 8, 1–10. doi:10.3389/fphar.2017.00744
- McMahon, M., Thomas, N., Itoh, K., Yamamoto, M., Hayes, J.D., 2004. Redox-regulated turnover of Nrf2 is determined by at least two separate protein domains, the redox-sensitive Neh2 degron and the redox-insensitive Neh6 degron. *Journal of Biological Chemistry* 279, 31556–31567. doi:10.1074/jbc.M403061200
- Menshikova, E. V., Ritov, V.B., Fairfull, L., Ferrell, R.E., Kelley, D.E., Goodpaster, B.H., 2006. Effects of exercise on mitochondrial content and function in aging human skeletal muscle. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences* 61, 534–540. doi:10.1093/gerona/61.6.534

- Merry, T.L., Ristow, M., 2016. Nuclear factor erythroid-derived 2-like 2 (NFE2L2, Nrf2) mediates exercise-induced mitochondrial biogenesis and the anti-oxidant response in mice. *Journal of Physiology* 594, 5195–5207. doi:10.1113/JP271957
- Meyrat, A., von Ballmoos, C., 2019. ATP synthesis at physiological nucleotide concentrations. *Scientific Reports* 9, 1–10. doi:10.1038/s41598-019-38564-0
- Michelle, Lopez, C., 2011. Tahapan Ekspresi Gen. *Riview Article* 32 2.
- Mihl, C., Dassen, W.R.M., Kuipers, H., 2008. Cardiac remodelling: Concentric versus eccentric hypertrophy in strength and endurance athletes. *Netherlands Heart Journal* 16, 129–133. doi:10.1007/BF03086131
- Ministerio de Energía y Minas (MINEM), 2017. The Carboxy-Terminal Neh3 Domain of Nrf2 Is Required for Transcriptional Activation 25, 10895–10906. doi:10.1128/MCB.25.24.10895
- Moi, P., Asunis, I., Cao, A., 1994. Isolation of NF-E2-related factor 2 (Nrf2), a NF-E2-like basic leucine zipper transcriptional activator that binds to the tandem NF-E2/AP1 repeat of the β -globin locus control region 91, 9926–9930.
- Morrissy, S., Strom, J., Purdom-Dickinson, S., Chen, Q.M., 2012. NAD(P)H: Quinone oxidoreductase 1 is induced by progesterone in cardiomyocytes. *Cardiovascular Toxicology* 12, 108–114. doi:10.1007/s12012-011-9144-9
- Morton, R.H., Billat, V., 2000. Maximal endurance time at VO₂max. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 32, 1496–1504. doi:10.1097/00005768-200008000-00020
- Motohashi, H., Katsuoka, F., Engel, J.D., Yamamoto, M., 2004. Small Maf proteins serve as transcriptional cofactors for keratinocyte differentiation in the Keap1-Nrf2 regulatory pathway. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 101, 6379–6384. doi:10.1073/pnas.0305902101
- Motohashi, H., Yamamoto, M., 2004. Nrf2-Keap1 defines a physiologically important stress response mechanism. *Trends in Molecular Medicine* 10, 549–557. doi:10.1016/j.molmed.2004.09.003
- Moyes, C.D., 2003. Controlling muscle mitochondrial content. *Journal of Experimental Biology* 206, 4385–4391. doi:10.1242/jeb.00699
- Mul, J.D., Stanford, K.I., Hirshman, M.F., Goodyear, L.J., 2015. Exercise and Regulation of Carbohydrate Metabolism. *Progress in Molecular Biology and Translational Science* 135, 17–37. doi:10.1016/bs.pmbts.2015.07.020
- Muller, M., Mentel, M., van Hellemond, J.J., Henze, K., Woehle, C., Gould, S.B., Yu, R.-Y., van der Giezen, M., Tielens, A.G.M., Martin, W.F., 2012. Biochemistry and Evolution of Anaerobic Energy Metabolism in Eukaryotes. *Microbiology and Molecular Biology Reviews* 76, 444–495. doi:10.1128/mubr.05024-11
- Naito, Y., Uchiyama, K., Takagi, T., 2018. Dual antiplatelet therapy does not affect the Society for Free Radical Research Japan 10.3164/j6cb .18-16 1880 50860912-0009 JJCBN Original Article Kyj bn18-1 c oto, Japan urnal of Clinical Biochemistry and Nutrition the incidence of low?dose aspirin?ind. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition* 64, 2016–2019.

doi:10.3164/jcbrn.18

- Neumann, C.A., Cao, J., Manevich, Y., 2009. Peroxiredoxin 1 and its role in cell signaling. *Cell Cycle* 8, 4072–4078. doi:10.4161/cc.8.24.10242
- Nystoriak, M.A., Bhatnagar, A., 2018. Cardiovascular Effects and Benefits of Exercise. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 5, 1–11. doi:10.3389/fcvm.2018.00135
- Oliveira, A.N., Hood, D.A., 2019. Exercise is mitochondrial medicine for muscle. *Sports Medicine and Health Science* 1, 11–18. doi:10.1016/j.smhs.2019.08.008
- Ostrander, E.A., Huson, H.J., Ostrander, G.K., 2009. Genetics of Athletic Performance. *Annual Review of Genomics and Human Genetics* 10, 407–429. doi:10.1146/annurev-genom-082908-150058
- Park, M., Ko, Y., Song, S.H., Kim, S., Yoon, H.J., 2013. Association of low aerobic fitness with hyperfiltration and albuminuria in men. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 45, 217–223. doi:10.1249/MSS.0b013e318271b39f
- Pearson School and FE Colleges, 2006. Chapter 3: factors that contribute to successful endurance performance learning outcomes, in: *A2 PE for AQA*. pp. 29–38.
- Pedersen, B.K., Saltin, B., 2015. Exercise as medicine - Evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports* 25, 1–72. doi:10.1111/sms.12581
- Petter I, et al, 1997. The UDP glycosyltransferase gene superfamily recommended nomenclature update based on evolutionary divergence. 1997.pdf.
- Plank, J.L., Dean, A., 2014. Enhancer function: Mechanistic and genome-wide insights come together. *Molecular Cell* 55, 5–14. doi:10.1016/j.molcel.2014.06.015
- Psilander; Niklas, 2014. From the Department of Physiology and the effect of Different Exercise Regimens on Mitochondrial Biogenesis and Performance. Karolinska Institutet, Sweden.
- Puigserver, P., Spiegelman, B.M., 2003. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator 1 α (PGC-1 α): Transcriptional coactivator and metabolic regulator. *Endocrine Reviews* 24, 78–90. doi:10.1210/er.2002-0012
- Pusat Kesehatan Haji Kemenkes RI, 2008. Pedoman Rekrutmen Petugas Kesehatan Haji Indonesia 1–26.
- Qiu, S., Bosnyák, E., Treff, G., Steinacker, J.M., Nieß, M., Krüger, K., Mooren, F.C., Zügel, M., Qiu, S., Bosnyák, E., Treff, G., 2018. Acute exercise-induced irisin release in healthy adults: Associations with training status and exercise mode. *European Journal of Sport Science* 0. doi:10.1080/17461391.2018.1478452
- Radak, Z., Torma, F., Berkes, I., Goto, S., Mimura, T., Posa, A., Balogh, L., Boldogh, I., Suzuki, K., Higuchi, M., Koltai, E., 2018. Exercise effects on physiological function during aging. *Free Radical Biology and Medicine* 1.

doi:S0891584918322731

- Radak, Z., Zhao, Z., Koltai, E., Ohno, H., Atalay, M., 2013. Oxygen consumption and usage during physical exercise: The balance between oxidative stress and ROS-dependent adaptive signaling. *Antioxidants and Redox Signaling* 18, 1208–1246. doi:10.1089/ars.2011.4498
- Ramachandran, B., Yu, G., Gulick, T., 2008. Nuclear respiratory factor 1 controls myocyte enhancer factor 2A transcription to provide a mechanism for coordinate expression of respiratory chain subunits. *Journal of Biological Chemistry* 283, 11935–11946. doi:10.1074/jbc.M707389200
- Ranković, G., Mutavdžić, V., Toskić, D., Preljević, A., Kocić, M., Nedin-Ranković, G., Damjanović, N., 2010. Aerobic capacity as an indicator in different kinds of sports. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences* 10, 44–48. doi:10.17305/bjbms.2010.2734
- Rao, X., Huang, X., Zhou, Z., Lin, X., 2013. An improvement of the $2^{-\Delta\Delta CT}$ method for quantitative real-time polymerase chain reaction data analysis. *Biostatistics, Bioinformatics and Biomathematics* 3, 71–85.
- Ratko Pavlović, Mensur Vrcić, Sid Solaković, Martin Pupiš, N.R., 2017. THE VALUES OF FITNESS INDEX AND VO₂max OF STUDENTS USING THE VALUES OF FITNESS INDEX AND VO₂max OF STUDENTS. *European Journal of Physical Education and Sport Science* 8620, 138–154. doi:10.5281/zenodo.1031979
- Reisman, S.A., Csanaky, I.I., Aleksunes, L.M., Klaassen, C.D., 2009. Altered disposition of acetaminophen in Nrf2-null and keap1-knockdown mice. *Toxicological Sciences* 109, 31–40. doi:10.1093/toxsci/kfp047
- Richards, C.E., Magin, P.J., Callister, R., 2009. Is your prescription of distance running shoes evidence-based? *British Journal of Sports Medicine* 43, 159–162. doi:10.1136/bjsm.2008.046680
- Rohani, 2017a. Gambaran Tingkat Kebugaran Peserta Pelatihan Tim Petugas Kesehatan Haji Indonesia (TKHI) Embarkasi Lombok Tahun 1438/2017M Dengan Metode Rockport di Balai Pelatihan Kesehatan Mataram Provinsi Nusa Tenggara Barat. *Media Bina Ilmiah* 53. doi:10.1017/CBO9781107415324.004
- Rohani, 2017b. Gambaran Tingkat Kebugaran Peserta Pelatihan Tim Petugas Kesehatan Haji Indonesia (TKHI) Embarkasi Lombok Tahun 1438H/2017M Dengan Metode Rockport Di Balai Pelatihan Kesehatan Mataram Provinsi Nusa Tenggara Barat. *Media Bina Ilmiah* 11, 82–90.
- Rush, B., 2002. Concepts and terms in genetic research--a primer. *Alcohol Research & Health: The Journal of the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism* 26, 165–171. doi:PMC6683844
- Ryoo, I. geun, Kwak, M.K., 2018. Regulatory crosstalk between the oxidative stress-related transcription factor Nfe2l2/Nrf2 and mitochondria. *Toxicology and Applied Pharmacology* 359, 24–33. doi:10.1016/j.taap.2018.09.014
- S. M. Dyrstad, S. A. Anderssen, E. Edvardsen, B.H.H., 2015. Cardiorespiratory

- fitness in groups with different physical activity levels. *Scand J Med Sci Sports* 1–8. doi:10.1111/sms.12425
- Salehi, S., Shekari, M.J., Shahpar, F.M., 2014. Factors affecting maximal aerobic capacity (VO₂Max) in Iranian non-athletic women. *Advances in Environmental Biology* 8, 1077–1081. doi:287477511
- SASAKI, H., SUZUKI, A., SHITARA, M., HIKOSAKA, Y., OKUDA, K., MORIYAMA, S., YANO, M., FUJII, Y., 2013. Polymorphisms of NRF2 gene correlated with decreased FEV1 in lung cancers of smokers. *Biomedical Reports* 1, 484–488. doi:10.3892/br.2013.83
- Scarpulla, R.C., 2012. Metabolic control of mitochondrial biogenesis through the PGC-1 family regulatory network. *Biochim Biophys Acta* 1813, 1–22. doi:10.1016/j.bbamcr.2010.09.019.Metabolic
- Scarpulla, R.C., 2008. Transcriptional paradigms in mammalian mitochondrial biogenesis and function. *Physiological Reviews* 88. doi:10.1152/physrev.00025.2007
- Sekhar, K.R., Rachakonda, G., Freeman, M.L., 2010. Cysteine-based regulation of the CUL3 adaptor protein Keap1. *Toxicology and Applied Pharmacology* 244, 21–26. doi:10.1016/j.taap.2009.06.016
- Sigal Ben-Zaken et All, 2013, 2013. Note . This article will be published in a forthcoming issue of the *International Journal of Sports Physiology and Performance* . The article appears here in its accepted , peer-reviewed form , as it was provided by the submitting author . It has not been. *International Journal of Physiology and Performance (Epub) Epub*. doi:10.1123/ijsp.2014-0539
- Simioni, C., Zauli, G., Martelli, A.M., Vitale, M., Gonelli, A., Neri, L.M., 2018. Oxidative stress: role of physical exercise and antioxidant nutraceuticals in adulthood and aging. *Oncotarget* 9, 17181–17198. doi:10.18632/oncotarget.24729
- Slipicevic, O., Masic, I., 2012. Management Knowledge and Skills Required in the Health Care System of the Federation Bosnia and Herzegovina. *Materia Socio Medica* 24, 106. doi:10.5455/msm.2012.24.106-111
- Solis, W.A., Dalton, T.P., Dieter, M.Z., Freshwater, S., Harrer, J.M., He, L., Shertzer, H.G., Nebert, D.W., 2002. Glutamate-cysteine ligase modifier subunit: Mouse Gclm gene structure and regulation by agents that cause oxidative stress. *Biochemical Pharmacology* 63, 1739–1754. doi:10.1016/S0006-2952(02)00897-3
- Soriano, F.X., Baxter, P., Murray, L.M., Sporn, M.B., Gillingwater, T.H., Hardingham, G.E., 2009. Transcriptional regulation of the AP-1 and Nrf2 target gene sulfiredoxin. *Molecules and Cells* 27, 279–282. doi:10.1007/s10059-009-0050-y
- Strassburg, C.P., Manns, M.P., Tukey, R.H., 1998. Expression of the UDP-glucuronosyltransferase 1A locus in human colon. Identification and characterization of the novel extrahepatic UGT1A8. *Journal of Biological*

Chemistry 273, 8719–8726. doi:10.1074/jbc.273.15.8719

Sul-Sel, D., 2018. Seksi Kesehatan Haji.

Sumanta, M., 2017. Bioenergetics. *Biochimica et Biophysica Acta - Bioenergetics* 2, 1–11. doi:10.13140/RG.2.2.25798.78406

Sylta, K., Tknnessen, E., Sandbakk, K., Hammarström, D., Danielsen, J., Skovereng, K., Rknnestad, B.R., Seiler, S., 2017. Effects of high-intensity training on physiological and hormonal adaptations in well-trained cyclists. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 49, 1137–1146. doi:10.1249/MSS.0000000000001214

Taylor, R.C., Acquaaah-Mensah, G., Singhal, M., Malhotra, D., Biswal, S., 2008. Network inference algorithms elucidate Nrf2 regulation of mouse lung oxidative stress. *PLoS Computational Biology* 4, 1–15. doi:10.1371/journal.pcbi.1000166

Tebay, L.E., Robertson, H., Durant, S.T., Vitale, S.R., Penning, T.M., Dinkova-Kostova, A.T., Hayes, J.D., 2015. Mechanisms of activation of the transcription factor Nrf2 by redox stressors, nutrient cues, and energy status and the pathways through which it attenuates degenerative disease. *Free Radical Biology and Medicine* 88, 108–146. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2015.06.021

Tonelli, C., Chio, I.I.C., Tuveson, D.A., 2018. Transcriptional Regulation by Nrf2. *Antioxidants and Redox Signaling* 29, 1727–1745. doi:10.1089/ars.2017.7342

Tońska, J.R. & M.K. & E.B. & K., 2018. Nuclear genes involved in mitochondrial diseases caused by instability of mitochondrial DNA. *Journal of Applied Genetics* 59, 43–57. doi:10.1007/s13353-017-0424-3

TRISHA D. SCRIBBANS†, STEPHAN VECSEY*, PAUL B. HANKINSON*, WILLIAM S. FOSTER*, and B.J.G.‡, 2016. The Effect of Training Intensity on VO₂max in Young Healthy Adults: A Meta-Regression and Meta-Analysis. *International Journal of Exercise Science* 9, 230–247.

Van Praag, H., 2008. Neurogenesis and exercise: Past and future directions. *NeuroMolecular Medicine* 10, 128–140. doi:10.1007/s12017-008-8028-z

Vargas-Mendoza, N., Morales-González, Á., Madrigal-Santillán, E.O., Madrigal-Bujaidar, E., Álvarez-González, I., García-Melo, L.F., Anguiano-Robledo, L., Fregoso-Aguilar, T., Morales-Gonzalez, J.A., 2019. Antioxidant and adaptive response mediated by Nrf2 during physical exercise. *Antioxidants* 8, 1–27. doi:10.3390/antiox8060196

Virbasius, J. V., Scarpulla, R.C., 1994. Activation of the human mitochondrial transcription factor A gene by nuclear respiratory factors: A potential regulatory link between nuclear and mitochondrial gene expression in organelle biogenesis 91.

Wang, J., Doré, S., 2007. Heme oxygenase-1 exacerbates early brain injury after intracerebral haemorrhage. *Brain* 130, 1643–1652. doi:10.1093/brain/awm095

Wang, P., Li, C.G., Qi, Z., Cui, D., Ding, S., 2016. Acute exercise stress promotes Ref1/Nrf2 signalling and increases mitochondrial antioxidant activity in

- skeletal muscle. *Experimental Physiology* 101, 410–420. doi:10.1113/EP085493
- Wang, Z., Cheng, K., Wan, L., Yan, L., Jiang, H., Liu, S., Lei, Y., Liao, B., 2015. Genome-wide analysis of the basic leucine zipper (bZIP) transcription factor gene family in six legume genomes. *BMC Genomics* 16, 1–15. doi:10.1186/s12864-015-2258-x
- Watz, H., Pitta, F., Rochester, C.L., Garcia-Aymerich, J., ZuWallack, R., Troosters, T., Vaes, A.W., Puhan, M.A., Jehn, M., Polkey, M.I., Vogiatzis, I., Clini, E.M., Toth, M., Gimeno-Santos, E., Waschki, B., Esteban, C., Hayot, M., Casaburi, R., Porszasz, J., McAuley, E., Singh, S.J., Langer, D., Wouters, E.F.M., Magnussen, H., Spruit, M.A., 2014. An official European respiratory society statement on physical activity in COPD. *European Respiratory Journal* 44. doi:10.1183/09031936.00046814
- Williams, C.J., Williams, M.G., Eynon, N., Ashton, K.J., Little, J.P., Wisloff, U., Coombes, J.S., 2017. Genes to predict VO₂max trainability: A systematic review. *BMC Genomics* 18. doi:10.1186/s12864-017-4192-6
- Winter, B., Breitenstein, C., Mooren, F.C., Voelker, K., Fobker, M., Lechtermann, A., Krueger, K., Fromme, A., Korsukewitz, C., Floel, A., Knecht, S., 2007. High impact running improves learning. *Neurobiology of Learning and Memory* 87, 597–609. doi:10.1016/j.nlm.2006.11.003
- Wolfrz, C.R., 2000. The Nrf2 transcription factor contributes both to the basal expression of glutathione S-transferases in mouse liver and to their induction by the chemopreventive synthetic antioxidants, butylated hydroxyanisole and ethoxyquin 33–41. doi:10.1042/bst0280033
- Wood, J.J., Drahota, A., Sze, K., Van Dyke, M., Decker, K., Fujii, C., Bahng, C., Renno, P., Hwang, W.C., Spiker, M., 2009. Brief report: Effects of cognitive behavioral therapy on parent-reported autism symptoms in school-age children with high-functioning autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 39, 1608–1612. doi:10.1007/s10803-009-0791-7
- Xiao, L., Zhao, Z., He, F., Du, Z., 2019. Multivariable regulation of gene expression plasticity in metazoans. *Open Biology* 9. doi:10.1098/rsob.190150
- Yang, C., Ko, B., Hensley, C.T., Jiang, L., Wasti, A.T., Kim, J., Sudderth, J., Calvaruso, M.A., Lumata, L., Mitsche, M., Rutter, J., Merritt, M.E., DeBerardinis, R.J., 2014. Glutamine oxidation maintains the TCA cycle and cell survival during impaired mitochondrial pyruvate transport. *Molecular Cell* 56. doi:10.1016/j.molcel.2014.09.025
- Yang, Z.-F., Drumea, K., Mott, S., Wang, J., Rosmarin, A.G., 2014. GABP Transcription Factor (Nuclear Respiratory Factor 2) Is Required for Mitochondrial Biogenesis. *Molecular and Cellular Biology* 34, 3194–3201. doi:10.1128/mcb.00492-12
- Yueh, M.F., Tukey, R.H., 2007. Nrf2-Keap1 Signaling pathway regulates human UGT1A1 expression in vitro and in transgenic UGT1 mice. *Journal of Biological Chemistry* 282, 8749–8758. doi:10.1074/jbc.M610790200

- Zampieri, S., Pietrangelo, L., Loeffler, S., Fruhmann, H., Vogelauer, M., Burggraf, S., Pond, A., Grim-Stieger, M., Cvecka, J., Sedliak, M., Tirpáková, V., Mayr, W., Sarabon, N., Rossini, K., Barberi, L., De Rossi, M., Romanello, V., Boncompagni, S., Musarò, A., Sandri, M., Protasi, F., Carraro, U., Kern, H., 2015. Lifelong physical exercise delays age-associated skeletal muscle decline. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences* 70, 163–173. doi:10.1093/gerona/glu006
- Zhang, Y., Wang, Y., Gupta, P., Chen, Z., 2015. Multidrug Resistance Proteins (MRPs) and Cancer Therapy 17, 802–812. doi:10.1208/s12248-015-9757-1
- Zhao, X.Q., Zhang, Y.F., Xia, Y.F., Zhou, Z.M., Cao, Y.Q., 2015. Promoter demethylation of nuclear factor-erythroid 2-related factor 2 gene in drug-resistant colon cancer cells. *Oncology Letters* 10, 1287–1292. doi:10.3892/ol.2015.3468