



**UNIVERSITAS INDONESIA**

**Pengaruh Latihan Fisik Erobik dan *Detraining*  
terhadap Ekspresi Protein Connexin43 Pada Sel Otot Jantung Tikus**

**TESIS**

**Fransisca Chondro  
NPM : 1006785755**

**FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS INDONESIA  
PROGRAM MAGISTER ILMU BIOMEDIK  
JAKARTA  
JUNI 2013**



**UNIVERSITAS INDONESIA**

**Pengaruh Latihan Fisik Erobik dan *Detraining*  
terhadap Ekspresi Protein Connexin43 Pada Sel Otot Jantung Tikus**

**TESIS**

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar master dalam  
bidang ilmu biomedik**

**Fransisca Chondro  
NPM : 1006785755**

**FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS INDONESIA  
PROGRAM MAGISTER ILMU BIOMEDIK  
KEKHUSUSAN FISILOGI  
JAKARTA  
JUNI 2013**

## HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Tesis ini adalah hasil karya saya sendiri, dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan dengan benar.

Nama : Fransisca Chondro

NPM : 1006785755

Tanda Tangan :



Tanggal : 28/06/13

## HALAMAN PENGESAHAN

Tesis ini diajukkan oleh :  
Nama : Francisca Chondro  
NPM : 1006785755  
Program Studi : Ilmu Biomedik  
Judul Tesis : Pengaruh latihan fisik erobik dan *detraining* terhadap ekspresi protein Connexin43 pada sel otot jantung tikus.

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Magister Biomedik pada Program Studi Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia.

### DEWAN PENGUJI

Pembimbing I : DR. dr. Minartha Siagian, MS, AIFM



Pembimbing II : dr. Dewi Irawati S.S, MS



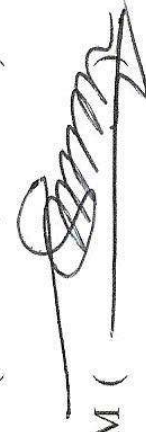
Penguji : DR. drg. Sri Redjeki, MS



Penguji : DR. dr. Ani Retno Prijanti, MS



Penguji : dr. Sally Aman Nasution, SpPD-KKV, FINASIM (



Ditetapkan di : Jakarta

Tanggal :

Ketua Program Magister Ilmu Biomedik FKUI :

Dr. rer. physiol. dr. Septelia Inawati Wanandi (



## KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa atas kasih dan karuniaNya maka penulis dapat menyelesaikan tesis ini. Penulisan tesis ini adalah sebagai salah satu syarat untuk menyelesaikan pendidikan tingkat magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Disamping itu, penulisan tesis ini merupakan laporan hasil penelitian “Pengaruh latihan fisik erobik dan *detraining* terhadap ekspresi protein Connexin43 pada sel otot jantung tikus”.

Hasil dari penelitian ini adalah mengetahui berapa besar pengaruh yang ditimbulkan pada keadaan hipertrofi jantung fisiologis akibat latihan fisik erobik terhadap ekspresi dan distribusi protein Connexin43 pada sel otot jantung tikus.

Selama pelaksanaan penelitian dan penyusunan tesis ini, penulis mendapatkan bantuan dan dukungan yang sangat berharga dari berbagai pihak. Oleh karena itu pada kesempatan ini penulis ingin mengucapkan terima kasih sebesar-besarnya kepada :

1. DR. dr. Minarna Siagian, MS, AIFM dan dr. Dewi Irawati SS, MS sebagai pembimbing penelitian dan tesis yang telah memberikan bimbingan, pengarahan, serta dukungan dana untuk penelitian ini.
2. DR. drg. Sri Redjeki, MS dan dr. Ani Retno Prijanti, MS sebagai dewan penguji yang telah berkenan menguji, memberikan koreksi, saran dan masukan yang bermakna bagi tesis ini.
3. Dr.rer.Physiol.,dr. Septelia Inawati Wanandi, selaku Ketua Program Studi Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, atas ilmu dan petunjuk yang penulis dapatkan selama menjalani pendidikan di Universitas Indonesia.
4. Seluruh staf dosen program Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia yang telah memberikan bekal ilmu dan pengetahuan selama penulis menempuh pendidikan pascasarjana.

5. Ibu Ria Kodariah, MS yang telah memberikan banyak bantuan, bimbingan serta wejangan selama proses penelitian.
6. Seluruh staf departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia yang telah memberikan bantuan selama proses penelitian.
7. DR. Heri Wibowo, Mbiomed atas bantuan dan bimbingan selama proses pengolahan data dan statistik.
8. Pimpinan dan segenap staf Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti, yang telah senantiasa memberikan dukungan dan doa agar penelitian ini dapat terselesaikan dengan baik.
9. Keluarga besar penulis yang tak henti-hentinya memberikan semangat, dukungan dan doa.
10. Rekan-rekan di program magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia angkatan 2010 yang telah memberikan dukungan serta semangat kepada penulis
11. Seluruh staf sekretariat biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia yang telah mendukung pelaksanaan ujian penulis

Harapan penulis, tesis ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan dan masyarakat luas khususnya dalam bidang ilmu biomedik

Jakarta,

Fransisca Chondro

# HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

---

Sebagai sivitas akademik Universitas Indonesia, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Fransisca Chondro  
NPM : 1006785755  
Program Studi : Ilmu Biomedik  
Kekhususan : Fisiologi  
Fakultas : Kedokteran  
Jenis karya : Tesis

demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Indonesia **Hak Bebas Royalti Noneksklusif (Non-exclusive Royalty-Free Right)** atas karya ilmiah saya yang berjudul :

“Pengaruh latihan fisik erobik dan *detraining* terhadap ekspresi protein Connexin43 pada sel otot jantung tikus”  
berserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Indonesia berhak menyimpan, mengalihmedia/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat dan mempublikasikan tugas akhir saya tanpa menerima izin dari saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Jakarta

Pada tanggal : 28/06/13

Yang menyatakan



(Fransisca Chondro)

## ABSTRAK

Nama : Fransisca Chondro  
Program Studi : Magister Ilmu Biomedik  
Judul : Pengaruh latihan fisik erobik dan *detraining* terhadap ekspresi protein Connexin43 pada sel otot jantung tikus

**Latar Belakang :** Komunikasi antar sel otot jantung terjadi dengan bantuan protein connexin, terutama connexin43, yang merupakan protein utama penyusun gap junction pada sel otot jantung. Pada penyakit jantung yang disertai dengan hipertrofi, adanya perubahan ukuran pada jantung ini akan mempengaruhi produksi dan distribusi protein connexin43 pada sel otot jantung. Semakin besar ukuran sel, maka ekspresi connexin akan meningkat disertai dengan peningkatan distribusi connexin ke lateral. Lateralisasi connexin ini dapat mengganggu hantaran impuls listrik antar sel otot jantung. Latihan fisik erobik juga dapat mengakibatkan timbulnya adaptasi organ jantung berupa peningkatan ukuran dan kerja ventrikel kiri dalam upaya untuk memenuhi kebutuhan oksigen dan metabolisme tubuh yang meningkat. Penelitian ini dilakukan untuk melihat bagaimana pengaruh keadaan hipertrofi fisiologis yang terjadi akibat latihan fisik, dalam hal ini latihan fisik erobik, terhadap produksi dan distribusi protein connexin43.

**Tujuan :** Melihat bagaimana pengaruh latihan fisik erobik dan *detraining* terhadap ekspresi dan distribusi protein connexin43.

**Desain :** Penelitian ini menggunakan studi eksperimental in vivo pada tikus

**Metode :** Pada jaringan jantung tikus dilakukan pemeriksaan imunohistokimia untuk melihat bagaimana jumlah dan distribusi dari protein connexin43 serta dilakukan perbandingan antara tikus yang tidak diberi latihan fisik dengan tikus yang diberi latihan fisik erobik dan *detraining*.

**Hasil :** Pada perbandingan antara kelompok kasus dan perlakuan, terdapat perbedaan bermakna pada parameter total Cx43, Cx43 diskus interkalatus, Cx43 lateral, dan presentase Cx43 diskus interkalatus dan Cx43 lateral ( $p < 0,05$ ). Pada perbandingan antara kelompok kontrol, perbedaan bermakna hanya ditemukan pada perbandingan antara kelompok 8 dan 12 minggu untuk parameter total Cx43 dan jumlah Cx43 diskus interkalatus. Pada perbandingan antara kelompok perlakuan, ditemukan perbedaan bermakna untuk parameter total Cx43 pada kelompok latihan erobik 4 minggu dengan kelompok latihan erobik 4 minggu yang diikuti proses *detraining* 4 minggu.

**Kesimpulan :** Latihan fisik erobik memberikan perbedaan bermakna antara kelompok kontrol dan perlakuan. Pada perbandingan antara perlakuan, diketahui bahwa terdapat perbedaan bermakna antar kelompok latihan fisik yang disertai/tidak disertai proses detrain.

**Kata kunci :** connexin43, gap junction, erobik, lateralisasi.



## ABSTRACT

Nama : Fransisca Chondro  
Program Studi : Biomedical Science  
Judul : Effect of aerobic physical training and detraining on the expression of Connexin43 in Wistar rat's cardiomyocyte

### **Background:**

Communication between cardiomyocyte happens in the gap junction located on intercalated disk. In patologically hypertrophied heart, the bigger cardiomyocyte become, the more protein expressed and distributed to lateral side of cardiomyocyte. It will cause disturbance in electrical and metabolic coupling between cardiomyocyte. Aerobic training will also cause hypertrophy, especially left ventricle, because the heart has to pump more blood that carry oxygen that is needed in the cell. This research is done in order to analyze the effect of physiologically hypertrophied heart, cause by aerobic training, on the expression and distribution of connexin43.

### **Objective :**

To see the effect of aerobic training and detraining to the expression and distribution of connexin43 in heart.

### **Design :**

This research is using experimental study on rat

### **Methods :**

Expression and distribution of connexin43 from rat's ventricle tissue is detected using immunohistochemistry then analyzed with imageJ program. The results are compared between control group and group that's given aerobic training and detraining.

### **Results :**

Significant differences in the amount of total Cx43, Cx43 in intercalated disc, lateralized Cx43, Cx43 intercalated disc percentage, and lateralized Cx43 percentage was found in all the aerobic groups compared with controls. Comparison between control groups show significant differences of total Cx43 and Cx43 in intercalated disc only between 8 weeks control and 12 weeks control group. Comparison between aerobic groups shows significant differences in amount of total Cx43 between 4 weeks aerobic training and 4 weeks aerobic training followed by 4 weeks detraining period.

### **Conclusion :**

Aerobic training causes an increase in amount of total Cx43, Cx43 in intercalated disc, lateralized Cx43. The increase in the amount of Cx43 will diminish during detraining period.

### **Keyword :**

connexin43, gap junction, aerobic, lateralized

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
KATA PENGANTAR.....	iv
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI.....	vi
ABSTRAK.....	vii
ABSTRACT.....	viii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR SINGKATAN.....	xiv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xv

<b>1. PENDAHULUAN.....</b>	<b>1</b>
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Permasalahan Penelitian.....	4
1.3. Tujuan Penelitian.....	5
1.3.1. Tujuan Umum Penelitian.....	5
1.3.2. Tujuan Khusus Penelitian.....	6
1.4. Hipotesis Penelitian.....	6
1.5. Manfaat Penelitian.....	7
1.6. Kerangka Teori.....	7
1.7. Kerangka Konsep.....	8
<b>2. TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>9</b>
2.1. Gap junction.....	9
2.2. Connexin.....	12
2.2.1. Struktur.....	12
2.2.2. Penamaan.....	15
2.2.3. Ekspresi protein gap junction di jantung.....	16
2.2.4. Biosintesis dan internalisasi.....	17
2.3. Lateralisasi connexin43.....	22
2.3.1. Connexin43 dan aritmia.....	24
2.4. Latihan fisik erobik.....	26
2.5. Latihan fisik erobik dan connexin43.....	31
<b>3. METODE PENELITIAN.....</b>	<b>34</b>
3.1. Tempat Penelitian.....	34
3.2. Desain Penelitian.....	34
3.3. Subyek Penelitian.....	34
3.4. Besar Sampel.....	35
3.5. Identifikasi variabel.....	36
3.6. Definisi operasional.....	37

3.7. Cara Kerja Penelitian.....	38
3.7.1. Pemeriksaan imunohistokimia .....	38
3.7.2. Penilaian hasil imunohistokimia dengan imageJ .....	40
3.7.3. Analisis statistik .....	41
3.8. Alur Penelitian.....	42
<b>4. HASIL.....</b>	<b>43</b>
4.1. Deskripsi subyek penelitian.....	43
4.2. Distribusi kasus dan kontrol berdasarkan karakteristik.....	44
4.2.1. Distribusi data kasus dan kontrol berdasarkan luas area total protein Connexin43 .....	44
4.2.2. Distribusi data kasus dan kontrol berdasarkan luas area protein Connexin43 diskus interkalaris .....	45
4.2.3. Distribusi data kasus dan kontrol berdasarkan luas area protein Connexin43 lateral.....	45
4.2.4. Distribusi data kasus dan kontrol berdasarkan presentase protein Connexin43 diskus interkalaris.....	46
4.2.5. Distribusi data kasus dan kontrol berdasarkan presentase protein Connexin43 lateral .....	46
4.3. Perbandingan antara kelompok kontrol dan perlakuan .....	47
4.3.1. Perbandingan protein Connexin43 kelompok kontrol dan perlakuan latihan fisik erobik 4 minggu.....	47
4.3.2. Perbandingan protein Connexin43 kelompok kontrol dan perlakuan latihan fisik erobik 4 minggu diikuti detrain 4 minggu .....	48
4.3.3. Perbandingan protein Connexin43 kelompok kontrol dan perlakuan latihan fisik erobik 12 minggu.....	49
4.3.4. Perbandingan protein Connexin43 kelompok kontrol dan perlakuan latihan fisik erobik 12 minggu diikuti detrain 4 minggu .....	50
4.4. Perbandingan antara kelompok kontrol .....	52
4.4.1. Perbandingan total Connexin43 .....	52
4.4.2. Perbandingan Connexin43 diskus interkalaris .....	53
4.4.3. Perbandingan Connexin43 lateral .....	54
4.4.4. Perbandingan presentase Connexin43 diskus interkalaris.....	55
4.4.5. Perbandingan presentase Connexin43 lateral .....	55
4.5. Perbandingan antara kelompok perlakuan .....	56
4.5.1. Perbandingan total Connexin43 .....	56
4.5.2. Perbandingan Connexin43 diskus interkalaris .....	57
4.5.3. Perbandingan Connexin43 lateral .....	58
4.5.4. Perbandingan presentase Connexin43 diskus interkalaris.....	59
4.5.5. Perbandingan presentase Connexin43 lateral .....	59

<b>5. PEMBAHASAN .....</b>	<b>61</b>
<b>6. KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>66</b>
6.1. Kesimpulan.....	66
6.2. Saran.....	66

<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>67</b>
<b>LAMPIRAN .....</b>	<b>73</b>
<b>RIWAYAT HIDUP</b>	
<b>DRAFT ARTIKEL</b>	

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.1. Perubahan pada protein Connexin43 pada latihan fisik erobik .....	7
Gambar 2.1. Letak gap junction pada diskus interkalaris.....	10
Gambar 2.2. Tipe connexon dan gap junction .....	11
Gambar 2.3. Struktur gen connexin .....	13
Gambar 2.4. Struktur connexin.....	14
Gambar 2.5. Hipotesis “Ball and chain” .....	15
Gambar 2.6. Variasi ekspresi connexin di jantung .....	16
Gambar 2.7. Proses transpor connexon ke membran plasma .....	19
Gambar 2.8. Jalur degradasi connexin .....	22
Gambar 2.9. Kolokalisasi Cx43 dan N-cadherin .....	23
Gambar 2.10. Distribusi protein Cx43 pada pasien dengan irama sinus dan fibrilasi atrium.....	25
Gambar 2.11. Gambar skematik jalur yang terlibat dalam regulasi ekspresi protein connexin43.....	33
Gambar 3.1. Contoh penghitungan luas area menggunakan program imageJ.....	41
Gambar 3.2. Alur Penelitian .....	42
Gambar 4.1. Grafik perbandingan luas area total connexin43 antara kelompok kontrol dan perlakuan.....	51
Gambar 4.2 Grafik perbandingan luas area connexin43 diskus interkalaris dan lateral antara kelompok kontrol dan perlakuan.....	51
Gambar 4.3 Grafik perbandingan presentase connexin43 diskus interkalaris dan lateral antara kelompok kontrol dan perlakuan.....	52

## DAFTAR TABEL

Tabel 3.1. Pembagian kelompok subjek penelitian.....	35
Tabel 3.2. Matriks identifikasi variabel.....	36
Tabel 4.1. Distribusi jumlah subyek penelitian menurut lama perlakuan.....	43
Tabel 4.2. Luas area total protein Connexin43 rata-rata tiap kelompok.....	44
Tabel 4.3. Luas area Connexin43 diskus interkalaris.....	45
Tabel 4.4. Luas area Connexin43 lateral.....	45
Tabel 4.5. Presentase Connexin43 diskus interkalaris.....	46
Tabel 4.6. Presentase Connexin43 lateral.....	46
Tabel 4.7. Perbandingan protein Connexin43 kontrol dan perlakuan latihan fisik erobik 4 minggu.....	47
Tabel 4.8. Perbandingan protein Connexin43 kontrol dan perlakuan latihan fisik erobik 4 minggu diikuti detrain 4 minggu.....	48
Tabel 4.9. Perbandingan Connexin43 kontrol dan perlakuan latihan fisik erobik 12 minggu.....	49
Tabel 4.10. Perbandingan Connexin43 kontrol dan perlakuan latihan fisik erobik 12 minggu diikuti dengan detrain 4 minggu.....	50
Tabel 4.11. Nilai p untuk perbandingan total luas area Connexin43 antar kelompok kontrol .....	53
Tabel 4.12. Nilai p untuk perbandingan luas area Connexin43 diskus interkalaris antar kelompok kontrol.....	54
Tabel 4.13. Nilai p untuk perbandingan luas area Connexin43 lateral antar kelompok kontrol.....	54
Tabel 4.14. Nilai p untuk perbandingan % Connexin43 diskus Interkalaris antar kelompok kontrol.....	55
Tabel 4.15. Nilai p untuk perbandingan % Connexin43 lateral antar kelompok kontrol.....	55
Tabel 4.16. Nilai p untuk perbandingan total luas area Connexin43 antar kelompok perlakuan .....	57
Tabel 4.17. Nilai p untuk perbandingan luas area Connexin43 diskus interkalaris antar kelompok perlakuan .....	57
Tabel 4.18. Nilai p untuk perbandingan luas area Connexin43 lateral antar kelompok perlakuan .....	58
Tabel 4.19. Nilai p untuk perbandingan % Connexin43 diskus Interkalaris antar kelompok perlakuan.....	59
Tabel 4.20. Nilai p untuk perbandingan % Connexin43 lateral antar kelompok perlakuan.....	60

## DAFTAR SINGKATAN

Acetyl-CoA	: Acetylcoenzyme A
ATP	: Adenosine triphosphate
CIP	: <i>Connexin Interacting Protein</i>
CT	: <i>carboxyl terminal</i>
Cx	: Connexin
ER	: <i>Endoplasmic Reticulum</i>
ERAD	: <i>Endoplasmic Reticulum associated degradation</i>
ERK	: Extracellular signal-regulated Kinase
HRR	: <i>Heart Rate Reserve</i>
IKK	: IkappaB Kinase
JNK	: c-Jun N-terminal Kinase
LC3	: <i>Microtubule-associated protein 1 light chain 3</i>
MAPK	: Mitogen-activated Protein Kinase
NFAT	: Nuclear factor of activated T-cells
NFkB	: Nuclear factor kappa-light chain-enhancer of activated B cells
NT	: N-terminal
PDZ	: <i>class II postsynaptic density 95/Drosophila disk large/ZO-1</i>
PKC	: Protein Kinase C
TGN	: <i>Trans-Golgi-Network</i>
ZO-1	: Zona occludens-1

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Tabel pemeriksaan normalitas data .....	73
Lampiran 2. Tabel pemeriksaan homogenitas data.....	76
Lampiran 3. Tabel uji T .....	77
Lampiran 4. Tabel uji Anova .....	87



## BAB 1 PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Penyakit kardiovaskuler adalah salah satu penyebab utama kematian di dunia. Diperkirakan kurang lebih 300.000 sampai 400.000 kematian yang terjadi di Amerika Serikat setiap tahunnya disebabkan karena kematian mendadak akibat penyakit jantung. Di Indonesia sendiri, penderita penyakit jantung dan pembuluh darah terus mengalami peningkatan menjadi 26,8% dan semakin mendekati penyakit penyebab kematian tertinggi. Pada umumnya, penyakit jantung disebabkan karena gangguan fungsi dari miokardium. Pada jantung manusia, terdapat kurang lebih 2 sampai 3 milyar sel otot jantung. Jantung memiliki kerja yang sangat kompleks. Salah satu faktor yang memungkinkan terjadinya kerja jantung adalah adanya komunikasi antar sel. Banyak rute yang dapat ditempuh untuk memungkinkan terjadinya komunikasi antar sel, misalnya dengan bantuan sel endokrin, parakrin, autokrin, melalui kontak fisik (misalnya dengan pembentukan kompleks *ligand-reseptor*, dan melalui pembentukan kompleks adhesi), serta bisa juga melalui kontak antara sel dengan matriks ekstraseluler. Salah satu cara komunikasi secara langsung antar sel otot jantung adalah melalui *gap junction*.<sup>1,2</sup>

Komunikasi antar sel otot jantung melalui kanal *gap junction* memungkinkan hantaran impuls yang cepat dan memungkinkan terjadinya kontraksi jantung yang sinkron sebagai satu kesatuan. *Gap junction* memungkinkan terjadinya pertukaran ion dan molekul kecil lainnya antara sitoplasma sel yang melekat. Penghantaran potensial aksi di dalam jantung dimungkinkan oleh adanya *gap junction* sehingga dapat terjadi aliran listrik diantara sel otot jantung. Oleh karena itu, upaya untuk mempertahankan fungsi dari *gap junction* sangatlah penting untuk memastikan fungsi jantung yang normal.<sup>3,4,5</sup>

Latihan fisik merupakan suatu kegiatan yang jika dilakukan dengan teratur akan mengakibatkan perubahan fisiologis pada tubuh, yang pengaruhnya

dapat diamati setelah dua sampai tiga minggu. Terdapat dua macam latihan fisik yakni latihan fisik erobik seperti berenang, *jogging*, dan latihan fisik anerobik seperti angkat beban. Respon jangka pendek dari latihan erobik antara lain peningkatan konsumsi oksigen, curah jantung, volume sekuncup, tekanan darah sistolik, sedangkan respons jangka panjang yang terjadi pada sistem kardiovaskular berupa peningkatan ukuran atau massa sel otot jantung (hipertrofi otot jantung).<sup>6,7</sup>

Hipertrofi otot jantung, baik akibat olahraga ataupun hipertrofi patologis, selain menimbulkan perubahan pada ukuran sel otot jantung juga mengakibatkan perubahan pada struktur *gap junction* yang terdapat pada diskus interkalaris. Perubahan pada *gap junction* terutama terjadi pada protein utama penyusunnya yakni protein connexin43 (Cx43). Cx43 memainkan peranan penting dalam proses penghantaran listrik dan *metabolic coupling* di antara dua sel otot jantung yang saling berdekatan. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Siedel et al diketahui bahwa hantaran impuls jantung dipengaruhi oleh ukuran sel otot jantung serta beberapa faktor lainnya. Hubungan antara kecepatan hantaran, ukuran sel otot jantung, dan efektivitas hantaran *gap junction* adalah suatu hal yang kompleks dan masih belum diketahui dengan pasti. Pada hipertrofi jantung, selain terjadi perubahan ukuran dan bentuk sel otot jantung, sering pula terjadi lateralisasi dari protein connexin.<sup>8,9,10</sup>

Pada penyakit jantung manusia, terjadi penurunan ekspresi Cx43 dan perubahan distribusi Cx43 dari *gap junction* disertai kompensasi berupa peningkatan ekspresi protein connexin lainnya. Ko-lokalisasi dari connexin yang berbeda ini tercermin dalam pembentukan *gap junction* baik yang heteromerik ataupun heterotipik. Pada penyakit jantung, Cx43 seringkali mengalami penurunan ekspresi, redistribusi, dan hilang dari diskus interkalaris. Gangguan distribusi dan penurunan kadar Cx43 ini tidak hanya berkaitan dengan pembentukan jaringan parut, namun juga terjadi setelah infark atau iskemia. Perubahan ekspresi connexin dan *remodeling gap junction* ini akan mengakibatkan perlambatan hantaran impuls serta terjadinya hantaran impuls heterogen yang dapat mengakibatkan aritmia. Selain itu,

adanya gangguan dan perubahan penyusunan protein *gap junction* secara luas merupakan konsekuensi yang tidak dapat dihindari pada kasus hipertrofi jantung.<sup>11,12</sup>

Pada kasus fibrilasi atrium, terlihat adanya perubahan ekspresi Cx43 disertai dengan perubahan daerah distribusinya membentuk pola yang ireguler (lateralisasi dari Cx43). Pada penelitian yang dilakukan oleh Kostin et al, diketahui bahwa pada jantung yang mengalami hipertrofi karena stenosis aorta ditemukan lateralisasi Cx43 pada tahap awal yang diikuti dengan penurunan ekspresi dan distribusi heterogen Cx43 pada tahap lanjut. Perubahan tingkat ekspresi, rasio connexin tertentu (Cx43/Cx40), atau distribusi subseluler jaringan tersebut akan mengakibatkan pembentukan fokus ektopik. Moreno dalam penelitiannya menjelaskan bahwa setiap protein connexin yang berbeda memiliki kecepatan hantaran, sistem *gating*, dan sensitivitas terhadap muatan listrik yang berbeda pula. Jika terjadi perubahan pada *gap junction* berupa pembentukan kanal *gap junction* homomerik dan heteromerik maka akan terjadi perubahan hantaran impuls listrik pula.<sup>12</sup>

Berdasarkan penelitian oleh Polontchouk et al, Nygren et al, dan Salameh et al diketahui bahwa pada lateralisasi connexin, terjadi baik pembentukan *gap junction* baru maupun redistribusi dari *gap junction* yang telah ada sebelumnya. Pada penelitian yang dilakukan oleh Salameh et al dan Kostin et al ditemukan bahwa pada jantung yang mengalami gangguan, connexin yang terletak pada sisi lateral dapat meningkat sampai dengan lima kali lipat nilai normal.<sup>10,13,14</sup>

Diperkirakan pada 60% atlet, hipertrofi jantung fisiologis yang terjadi disertai dengan perubahan pada gambaran EKG. Adapun perubahan EKG yang dapat ditemukan pada atlet antara lain sinus bradikardi, sinus aritmia, blok atrioventrikuler derajat 1, repolarisasi awal, hipertrofi ventrikel kiri, dan RBBB inkomplet. Perubahan hantaran impuls listrik atau aritmia ini dapat bertambah berat seiring dengan meningkatnya hipertrofi fisiologis akibat latihan fisik. Jika hipertrofi fisiologis ini bertambah berat, maka jantung dapat masuk ke keadaan dekompensasi dan terjadi perubahan pada ekspresi connexin43 berupa penurunan ekspresi. Hal ini akan mengakibatkan aritmia

bahkan sampai mengakibatkan kematian. Sudden cardiac death (SCD) merupakan penyebab utama kematian pada atlet usia muda. Sampai saat ini, angka pasti insiden SCD masih belum diketahui dengan pasti. Di Amerika Serikat, diperkirakan angka kematian akibat SCD adalah berkisar antara 1:160.000 sampai 1:300.000 kematian setiap tahunnya.<sup>15,16</sup>

Adanya gangguan dalam fungsi *gap junction* dapat mengakibatkan timbulnya gangguan hantaran impuls jantung, bahkan mengakibatkan kematian. Oleh karena itu, sangatlah penting untuk memahami lebih lanjut mengenai *gap junction* dan protein penyusunnya yakni protein connexin sehingga kita dapat mencegah terjadinya hal yang dapat mencetuskan gangguan fungsi hantaran impuls jantung. Melalui penelitian ini, peneliti ingin mencoba melihat bagaimana pengaruh latihan fisik erobik dan *detraining* terhadap pola penyebaran protein connexin<sup>43</sup>. Penelitian ini tidak dilakukan pada manusia karena memerlukan tindakan yang invasif. Penelitian ini dilakukan pada hewan coba tikus Wistar strain albino species Rattus Novregicus karena tikus ini berperilaku lebih aktif dibandingkan dengan strain jenis yang lain. Penelitian ini dilakukan menggunakan tikus karena harga serta biaya yang tidak terlalu mahal. Karakteristik struktur dan pola pertumbuhan organ jantung mirip dengan manusia, memiliki penyakit jantung yang mirip dengan manusia, dapat memberikan gejala yang dapat diprediksi dan dikontrol dalam pelaksanaan perlakuan dan memiliki parameter yang relevan dari penelitian yang akan diukur terhadap manusia.<sup>1,2</sup>

## 1.2. Permasalahan penelitian

Bagaimana pengaruh latihan fisik erobik 4 dan 12 minggu terhadap :

- Luas area total connexin<sup>43</sup>
- Luas area connexin<sup>43</sup> diskus interkalaris
- Luas area connexin<sup>43</sup> lateral
- Presentase connexin<sup>43</sup> diskus interkalaris
- Presentase connexin<sup>43</sup> lateral

Bagaimana pengaruh *detraining* setelah latihan fisik erobik 4 dan 12 minggu terhadap:

- Luas area total connexin<sub>43</sub>
- Luas area connexin<sub>43</sub> diskus interkalaris
- Luas area connexin<sub>43</sub> lateral
- Presentase connexin<sub>43</sub> diskus interkalaris
- Presentase connexin<sub>43</sub> lateral

### **1.3. Tujuan penelitian**

#### **1.3.1. Tujuan umum penelitian**

Mengetahui pengaruh latihan fisik erobik dan *detraining* terhadap ekspresi dan distribusi protein Connexin<sub>43</sub> sel otot jantung tikus.

#### **1.3.2. Tujuan khusus penelitian**

- 1.3.2.1. Membandingkan dan menganalisis ekspresi protein connexin<sub>43</sub> sel otot jantung tikus yang diberikan latihan fisik erobik selama 4 dan 12 minggu dengan tikus yang tidak diberi latihan fisik
- 1.3.2.2. Membandingkan dan menganalisis lateralisasi protein connexin<sub>43</sub> sel otot jantung tikus yang diberikan latihan fisik erobik selama 4 dan 12 minggu dengan tikus yang tidak diberi latihan fisik
- 1.3.2.3. Membandingkan dan menganalisis ekspresi protein connexin<sub>43</sub> sel otot jantung tikus yang mengalami *detraining* setelah latihan fisik erobik dengan kelompok yang diberikan latihan fisik erobik saja.
- 1.3.2.4. Membandingkan dan menganalisis lateralisasi protein connexin<sub>43</sub> sel otot jantung tikus yang mengalami *detraining* setelah latihan fisik erobik dengan kelompok yang diberikan latihan fisik erobik saja.

#### 1.4. Hipotesis penelitian

Hipertrofi sel otot jantung akibat latihan fisik erobik selama 4 dan 12 minggu akan mengakibatkan peningkatan ekspresi dan lateralisasi protein connexin43 pada sel otot jantung tikus.

*Detraining* akan mengakibatkan berkurangnya ekspresi dan lateralisasi protein connexin43.

#### 1.5. Manfaat penelitian

- Untuk Institusi

Hasil penelitian ini diharapkan mampu menambah pengetahuan di bidang kesehatan jantung dan olahraga

- Untuk peneliti lain

Hasil penelitian ini diharapkan dapat membuka kesempatan untuk penelitian lanjutan yang terkait dengan latihan fisik dan penyebaran protein connexin43 sel otot jantung

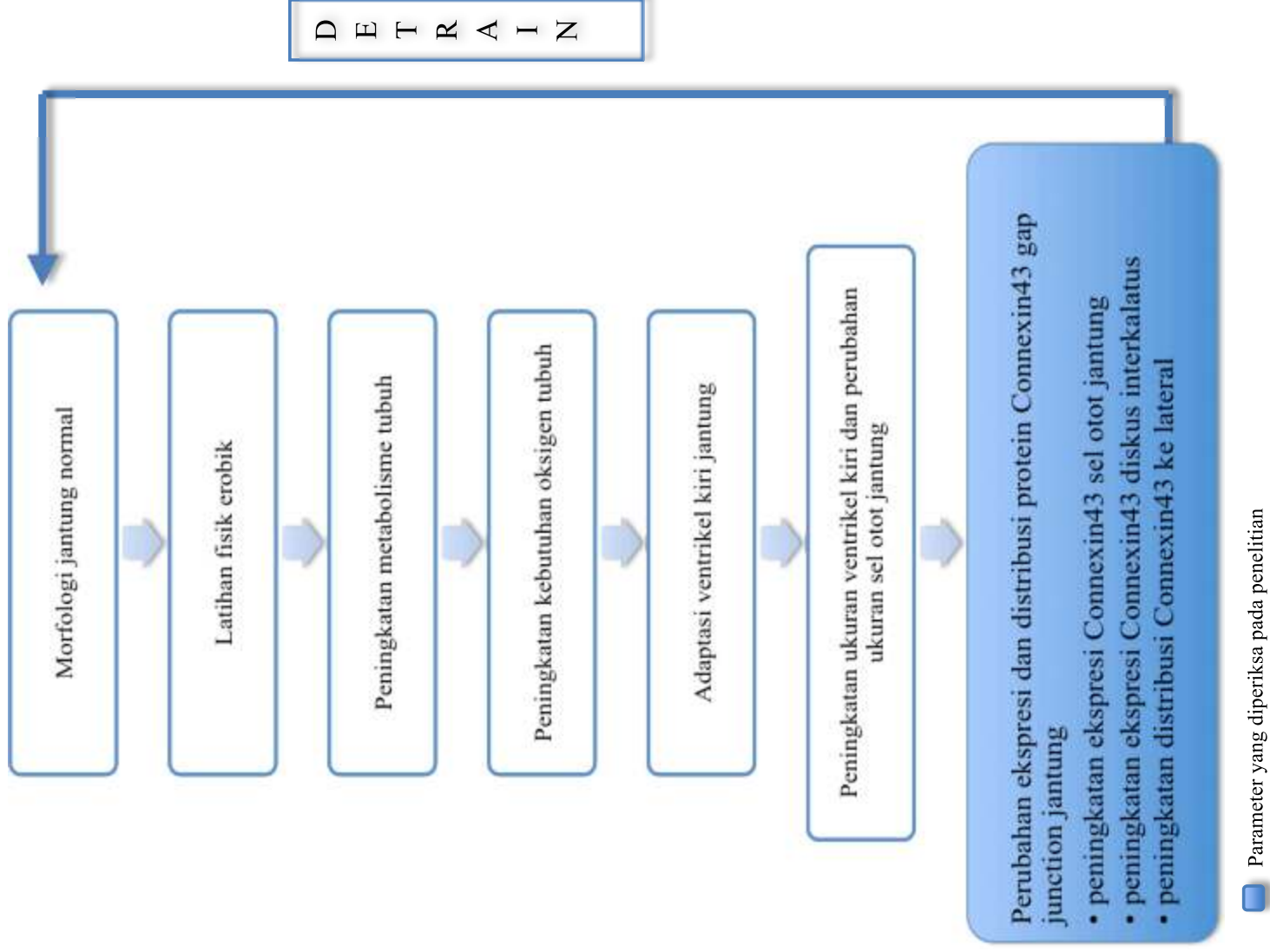
- Untuk keilmuan

Hasil penelitian ini dapat menambah perbendaharaan ilmu kesehatan dan biomedik

- Untuk praktisi kesehatan

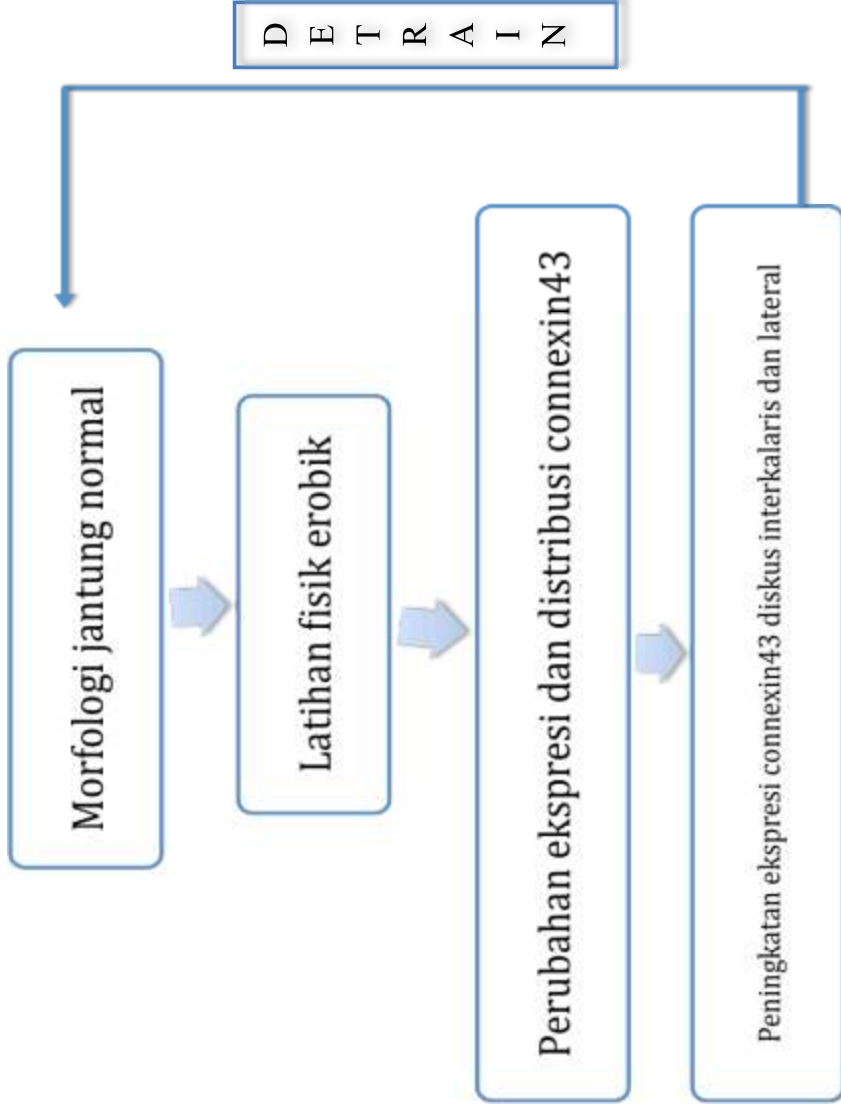
Memberikan informasi mengenai pengaruh latihan fisik terhadap penyebaran susunan protein connexin43 pada tikus

## 1.6. Kerangka Teori



Gambar 1.1. Perubahan pada protein Connexin43 akibat latihan fisik erobik

### 1.7.Kerangka Konsep



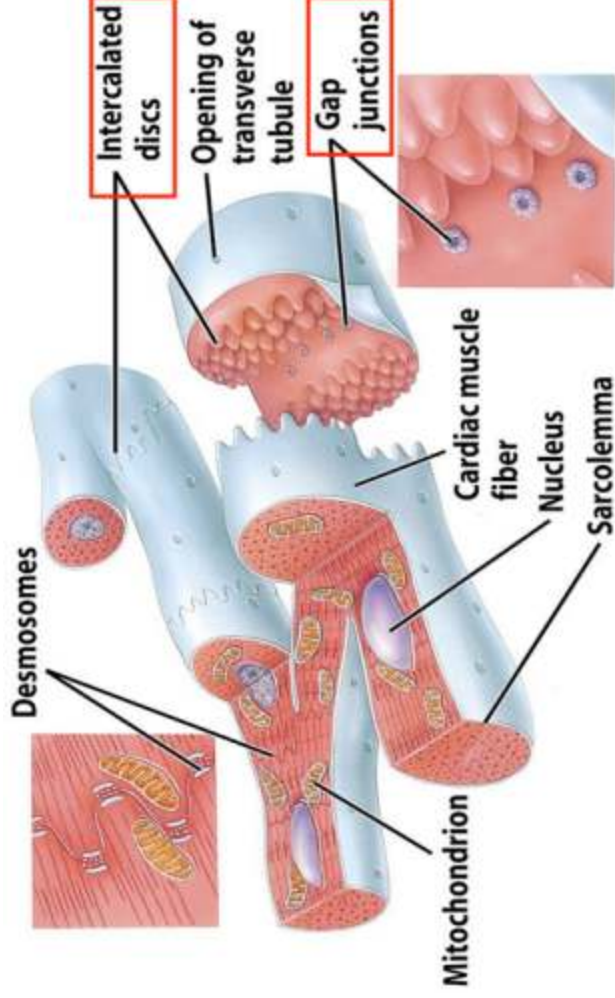


**BAB 2**  
**TINJAUAN PUSTAKA**

**II.1. GAP JUNCTION**

Pertumbuhan dan perkembangan fungsi normal dari berbagai jaringan dipengaruhi oleh regulasi komunikasi antar sel yang antara lain dapat terjadi melalui *gap junction*. *Gap junction* pada jantung manusia terletak pada diskus interkalaris, yakni persambungan antara dua sel otot jantung. *Gap junction* berupa plak menghubungkan sitoplasma dari sel yang berkontak sehingga akan membentuk poros dengan tahanan rendah antar sel. *Gap junction* yang tersusun dari protein subunit yang dikenal dengan connexin ini memiliki peran dalam hantaran impuls dan *metabolic coupling*. Peranan dalam hantaran impuls ini penting sekali terutama pada sel peka rangsang (contohnya sel otot jantung) dimana hantaran impuls listrik dimediasi oleh perpindahan ion melalui *gap junction*.<sup>2,17-22</sup>

Pada manusia terdapat 21 tipe connexin. Selain connexin43 (Cx43), pada jantung manusia ditemukan pula Cx30.2, Cx37, Cx40, dan Cx45. Adanya hubungan yang erat antara penurunan kecepatan hantaran dan perubahan ekspresi protein *gap junction*, modifikasi post translasi, dan lokalisasi dengan penyakit jantung, mengarahkan pada kesimpulan bahwa perubahan ekspresi protein pada *gap junction* memainkan peranan pada penurunan kecepatan konduksi dan tercetusnya aritmia.<sup>22-24</sup>

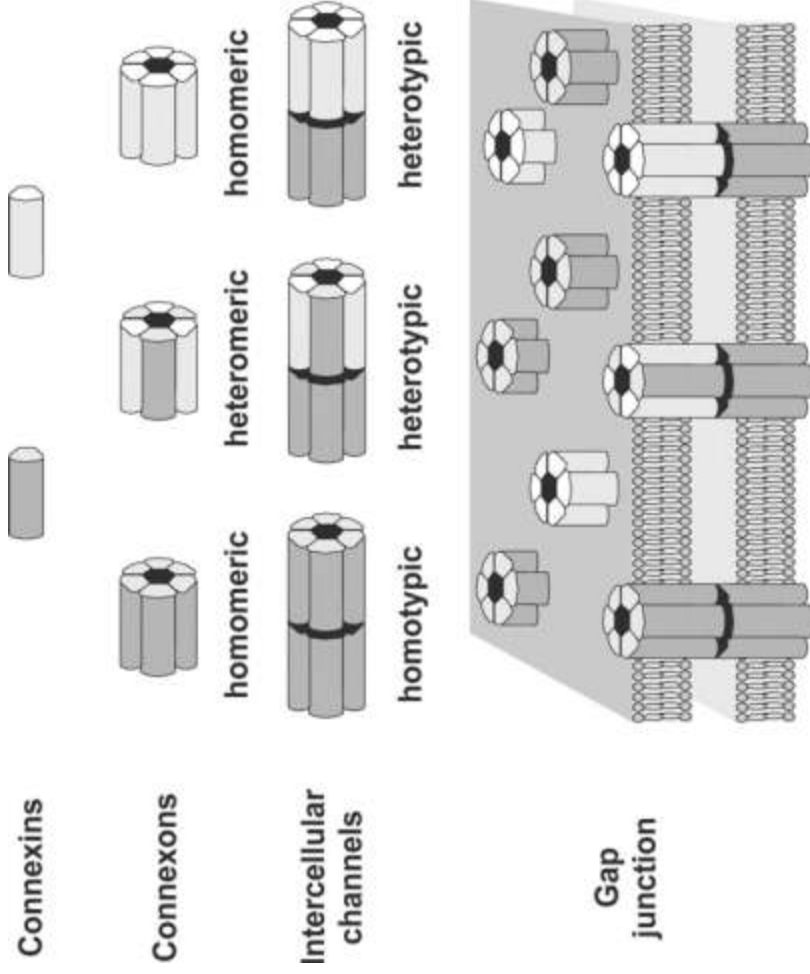


### Cardiac muscle fibers

Figure 20-9a Principles of Anatomy and Physiology, 11/e  
© 2006 John Wiley & Sons

Gambar 2.1.1. Letak *gap junction* pada diskus interkalari<sup>2,5</sup>

Connexin pada *gap junction* hanya ditemukan pada vertebrata. Connexon yang tersusun dari satu jenis connexin dikenal sebagai homomerik connexon, sedangkan yang tersusun dari dua macam atau lebih connexin dikenal sebagai heteromerik connexon. Masing-masing connexon memiliki fungsi yang berbeda dipengaruhi oleh kemampuan hantaran porus *gap junction*, selektivitas ukuran molekul yang dihantarkan, selektivitas muatan molekul yang dihantarkan, *voltage gating*, dan *chemical gating*. *Gap junction* channel yang tersusun dari dua connexon yang identik dikenal sebagai kanal homotipik sedangkan yang tersusun dari dua connexon yang berbeda dikenal sebagai kanal heterotipik.<sup>21,23</sup>



Gambar 2.2. Tipe connexon dan *gap junction*<sup>26</sup>

Kanal *gap junction* akan bergabung bersama dalam suatu *semicrystalline array* yang bervariasi dari sepuluh hingga ribuan kanal, membentuk plak *gap junction*. *Gap junction* ini memungkinkan pertukaran ion dan molekul kecil diantara sel yang berpasangan. Kemampuan hantaran dan selektivitas dari setiap *gap junction* bervariasi dipengaruhi isoform connexin yang menyusun kanal *gap junction*. *Gap junction* dapat membuka dan menutup sebagai respons terhadap stimulus fisiologis termasuk potensial listrik, konsentrasi ion, pH, dan interaksi antara lipid lokal dan protein.<sup>2,17,18,23</sup>

*Gap junction* memegang peranan dalam beberapa proses, antara lain<sup>23,27</sup> :

1. transmisi cepat potensial aksi di jantung dan jaringan saraf melalui sinaps listrik
2. difusi metabolit dan nutrien seperti nukleotida dan glukosa. Namun hal ini dipengaruhi oleh jenis kanal, misalnya Cx32 lebih permeabel terhadap

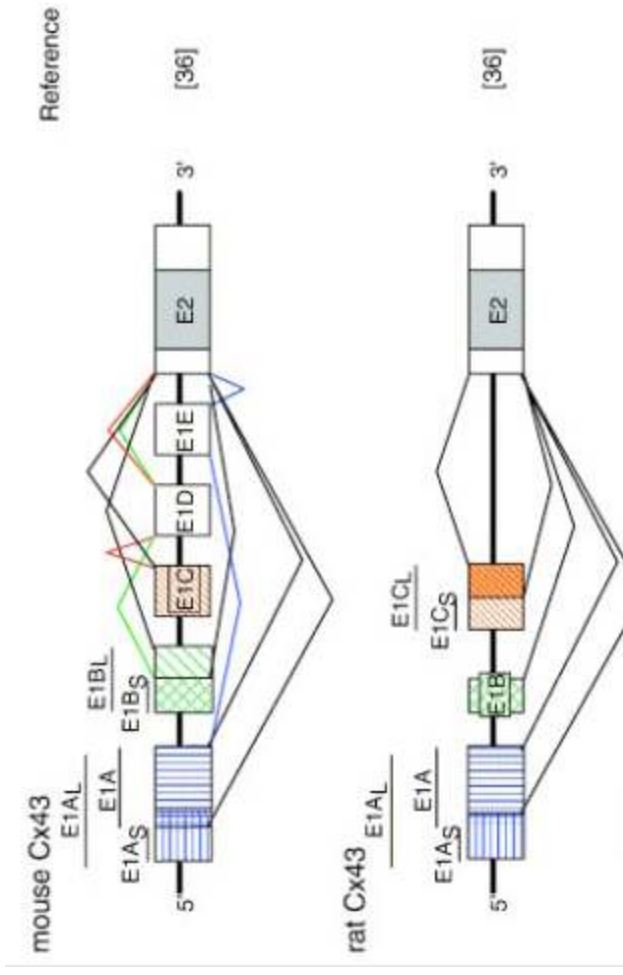
adenosine dibandingkan dengan kanal Cx43, tetapi ATP lebih permeabel bagi Cx43.

3. Difusi *second messenger* seperti  $Ca^{2+}$ , inositol-triphosphate (IP3), dan *cyclic nucleotida*.

## II.2. CONNEXIN

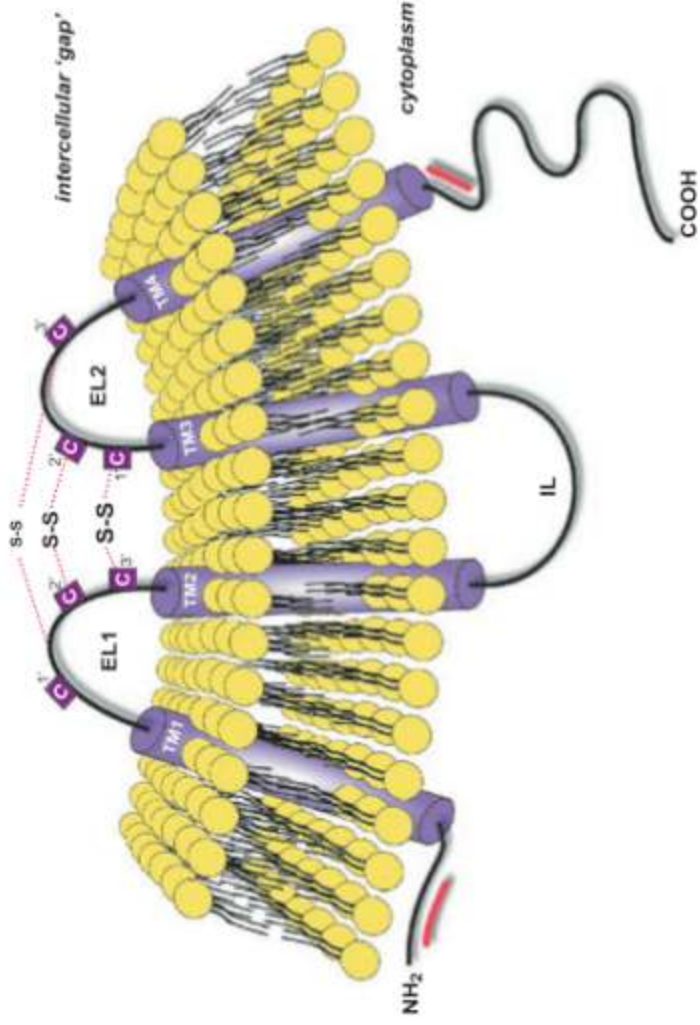
### II.2.1. Struktur

Gen connexin (Cx) memiliki berat antara 26 – 60 kDa, dan memiliki panjang rata-rata 380 asam amino. Sebagian besar connexin memiliki struktur gen yang mirip, yakni terdiri dari dua ekson yang terpisah oleh satu sekuens intron. Sekuens intron pada connexin memiliki panjang yang bervariasi dan terletak diantara *5'-untranslated region* dan *coding region*. Namun, pada penelitian yang dilakukan oleh Pfeifer et al dilaporkan bahwa pada mencit terdapat 4 ekson tambahan. Jadi pada mencit terdapat 6 ekson, 5 ekson (ekson 1A – 1E) mengkode 5-UTR sedangkan 1 ekson merupakan regio *coding* (ekson 2), dan 3 regio promoter. Ketiga promoter ini memiliki peranan yang khas yakni promoter 1 (P1) bekerja pada keseluruhan organ jantung, P2 hanya bekerja pada atrium dan septum jantung, dan P3 hanya bekerja pada ventrikel jantung. Pada tikus juga ditemukan 3 regio promoter, namun hanya memiliki 4 regio ekson (ekson 1A-1C, dan ekson 2). Pada manusia hanya ditemukan 1 ekson yang mengandung 5-UTR. Pada penelitian yang dilakukan oleh Carystinos et al diketahui bahwa promoter P2 yang berperan pada *upregulation* Cx43 melalui jalur sinyal Ras juga dapat ditemukan pada gen Cx43 manusia, mencit dan tikus. Cx43 adalah satu-satunya connexin yang memiliki pseudogen. Pseudogen Cx43 yang tidak memiliki intron gen Cx43 ditemukan pada kromosom 5 manusia, sedangkan gen Cx43 sendiri terdapat pada kromosom 6 manusia. Kandouz et al mengemukakan bahwa produk dari pseudogen Cx43 ini dapat menghambat pertumbuhan sel tanpa mempengaruhi komunikasi antar sel yang terjadi melalui *gap junction*.<sup>21,28,29</sup>



Gambar 2.3. Struktur gen connexin<sup>29</sup>

Protein connexin terdiri dari sembilan domain utama yakni empat segmen transmembran (M1-M4), dua loop ekstraseluler (E1 dan E2), satu loop intraseluler (CL), dan satu *cytoplasmic amino* dan *carboxy terminus*. Tiga dari empat transmembran (yakni M1, M2, dan M4) terdiri dari asam amino hidrofobik, sedangkan segmen transmembran M3 bersifat amfifatik sehingga M3 inilah yang berperan sebagai pembentuk *aqueous pore*. Kedua loop ekstrasel masing-masing terdiri dari 3 molekul sistin yang memegang peranan penting dalam proses perlekatan kedua *hemichannels*. Ikatan disulfida diantara sistin yang terdapat pada E1 dan E2, serta adanya ikatan antara sistin antara E1 dan E2 memungkinkan terbentuknya konformasi *b-sheet* yang diperlukan untuk interaksi antara dua connexon yang saling berhadapan.<sup>20,21</sup>



Gambar 2.4. Struktur connexin<sup>30</sup>

Domain *loop* sitoplasmik dan domain C-terminus sangat divergen dan bervariasi baik dalam hal panjang dan sekuens, sehingga memungkinkan adanya perbedaan fungsi pada tipe connexin yang berbeda. Ujung N-terminus, *loop* sitoplasmik, dan C-terminus terletak di sitosol, dan memungkinkan interaksi antara ketiga domain ini. Karakteristik biokimia dan elektrik dari kanal *gap junction* dipengaruhi oleh sifat connexin penyusunnya. Perubahan jumlah kanal dapat terjadi dipengaruhi oleh perubahan tingkat ekspresi protein connexin, rasio *turnover*, dan distribusinya (yang dipengaruhi oleh tingkat fosforilasi kanal itu sendiri).<sup>20</sup>

Proses membuka dan menutupnya *hemichannel*, sebagai respon terhadap perubahan potensial membran kanal dan sinyal kimia, dipelajari dengan teliti. Pada awalnya, Unwin dan Zampighi mengusulkan bahwa membuka dan menutupnya *gap junction* disebabkan karena rotasi *hemichannel* yang saling berhubungan sehingga mengakibatkan mengecilnya diameter porus. Baru-baru ini, Thimm et al mengemukakan ide adanya *calcium dependent folding/refolding* dari *loop* ekstraseluler sehingga mengakibatkan penutupan atau membukanya porus

kanal. Delmar et al mengemukakan adanya hipotesis partikel-reseptor atau yang dikenal juga sebagai “*ball and chain*”. Hipotesis ini merupakan konsensus dimana regio *carboxyl terminal* (CT) dari Cx43 berperan sebagai *domain regulator*. Diketahui bahwa hipotesis ini menjadi dasar dari fungsi Cx43 sebagai *voltage gate* ataupun *pH gate*. Dalam keadaan pH normal, partikel *gate* akan terletak jauh dari porus dan kanal membuka. Pada keadaan asam, partikel tersebut akan berikatan dengan bagian terpisah dari protein yang disebut sebagai reseptor dan menutup porus. Berdasarkan penelitian diketahui bahwa *domain CT* berperan sebagai partikel *gate* yang berikatan dengan reseptor yang kemudian akan menutup porus dalam regulasi kanal Cx43. Berdasarkan hipotesis ini, rantai *cytoplasmic tail* yang panjang akan melipat membentuk “bola” atau partikel penutup gerbang kanal, dan berikatan dengan *domain loop* sitoplasmik (reseptor) dan mengakibatkan penutupan kanal. Namun, hipotesis ini masih diteliti lebih lanjut.<sup>27,28,31</sup>



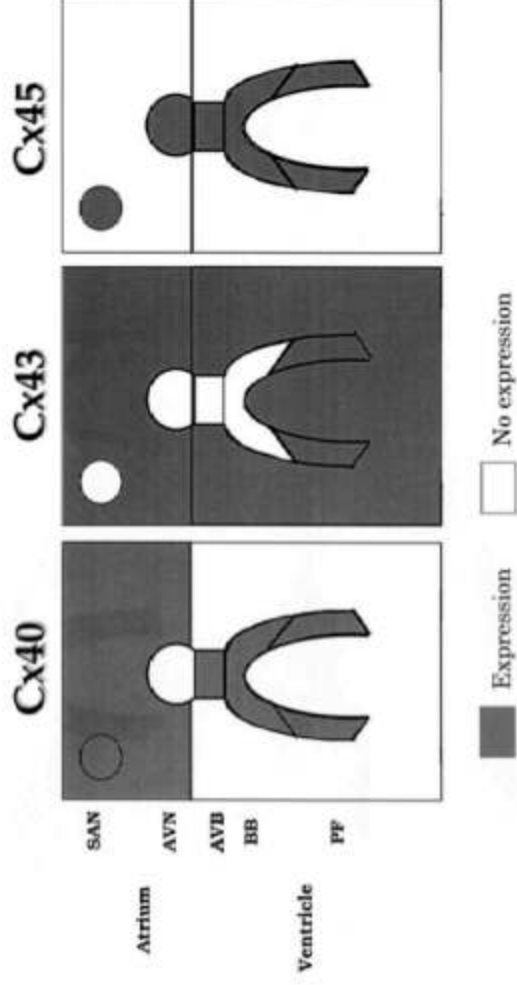
Gambar 2.5. Hipotesis “Ball and chain”<sup>31</sup>

### II.2.2. Penamaan

Nomenklatur dari connexin didasarkan pada dua sistem, yakni<sup>24</sup> :

- a. berdasarkan nomor sistem dimana berat molekul diprediksi dari sekuensi cDNA dari connexin. Sebagai contoh Cx26, Cx32, Cx43 dimaksudkan untuk connexin dengan berat molekul 26 kDa, 32 kDa, dan 43 kDa.
- b. Berdasarkan kemiripan sekuensi dan panjang dari domain sitoplasmik dari connexin. Dengan dasar ini connexin diklasifikasikan menjadi subgrup  $\alpha$ ,  $\beta$ , dan  $\gamma$ . Pada sistem yang kedua, connexin disingkat sebagai GJ dan

diberi penomoran serial berdasarkan urutan penemuannya dalam setiap sub grup. Sebagai contoh, Cx43 merupakan connexin pertama yang ditemukan pada subgroup  $\alpha$  dan diberi nama sebagai Gja1, sedangkan Cx32 yang ditemukan pertama kali dalam subgroup  $\beta$  dan diberi nama Gjb1.



Gambar 2.6. Variasi ekspresi connexin di jantung.<sup>20</sup>

### II.2.3. Ekspresi protein *gap junction* di jantung

Hantaran potensial aksi dari satu sel otot jantung ke sel otot jantung lainnya dimediasi oleh aliran impuls listrik melalui kanal *gap junction*, terutama yang terletak pada diskus interkalaris. Pada jantung mamalia, sel otot jantung paling banyak mengekspresikan *gap junction* yang tersusun dari Cx40, Cx43, dan Cx45. Pada jantung mamalia, Cx43 diekspresikan hampir pada semua sel otot jantung atrium dan ventrikel, namun tidak ditemukan pada nodus SA dan AV. Pada sistem konduksi ventrikel pada mencit dan tikus, Cx43 juga tidak ditemukan pada berkas His dan pada kedua *bundle branch* proksimal. Namun pada spesies yang berukuran lebih besar seperti pada sapi, anjing, babi, dan manusia, Cx43 diekspresikan pada semua bagian sistem konduksi ventrikel.<sup>20</sup>



#### II.2.4. Biosintesis dan Internalisasi

Pada keadaan normal sintesis dan degradasi protein dipertahankan pada keadaan yang seimbang. Salah satu hal yang penting untuk diperhatikan adalah bahwa Cx43 memiliki waktu paruh yang relatif singkat yakni hanya 1 – 3 jam, bahkan penelitian yang dilakukan oleh Beardslee et al menemukan bahwa waktu paruh dari Cx43 adalah 1,3 jam. Hal ini membuat siklus sintesis dan penggantian Cx43 terjadi sangat cepat. Siklus hidup dari *gap junction* ini melibatkan berbagai tahap termasuk sintesis dan oligomerisasi connexin, translokasi *hemichannel* ke plasma membran untuk pembentukan *gap junction*, dan proses degradasi.<sup>32-34</sup>

##### Penyusunan *gap junction*

Retikulum endoplasmik ke apparatus golgi

Seperti sebagian besar protein membran integral, connexin secara ko-translasi dimasukkan ke dalam membran retikulum endoplasmik untuk ditranspor melalui jalur sekresi. Untuk membentuk *hemichannel*, connexin harus mengalami oligomerisasi membentuk heksamer pada tahap tertentu pada jalur sekresi dan terjadi perbedaan spesifik untuk tiap isoform pada tahap oligomerisasi ini. Cx43 mengalami oligomerisasi pada tahap akhir jalur sekresi pada *trans-Golgi Network*. Tidak terjadinya oligomerisasi Cx43 di retikulum endoplasmik ini konsisten dengan keberadaan mekanisme kendali yang mencegah terjadinya oligomerisasi sebelum mencapai jaringan trans-Golgi. Selain itu juga terdapat bukti yang mengatakan terdapat determinan struktural spesifik di dalam connexin yang menentukan pada tahap mana connexin itu akan mengalami oligomerisasi dan menentukan kompatibilitasnya untuk mengalami oligomerisasi bersama dengan connexin tipe lain.<sup>21,23,34</sup>

Oligomerisasi connexin menjadi connexon terjadi secara sekuensial selama transpor connexin di dalam retikulum endoplasmik sampai ke jaringan trans-Golgi, dimana proses oligomerisasi ini selesai dan lengkap. Proses oligomerisasi connexin ini penting untuk ekspresi fungsi normal dimana mutasi yang menyebabkan penyakit diketahui menghambat proses oligomerisasi connexin sehingga mengakibatkan penghancuran connexin ini melalui *ER-associated*

### *degradation pathway (ERAD).*<sup>23,34</sup>

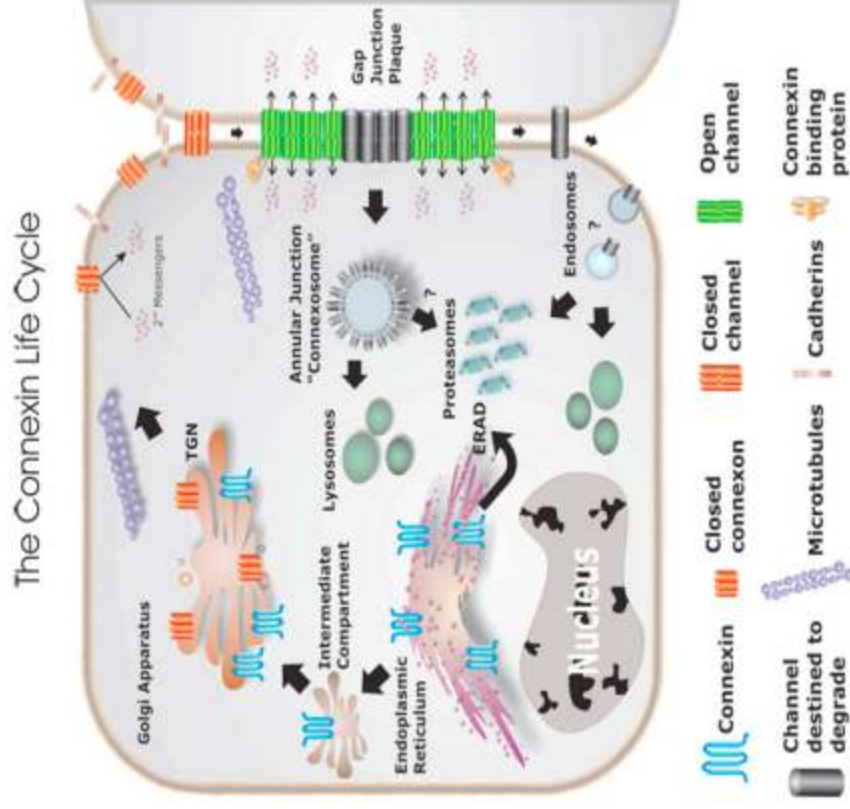
Mekanisme yang meregulasi transpor connexin pada jalur sekretorik awal masih belum diketahui dengan pasti. Sampai saat ini, hanya beberapa protein yang telah diketahui berinteraksi dengan connexin dan meregulasi transpornya melalui jalur sekresi tersebut. *Cx43-interacting protein (CIP75)* yang ditemukan pada ragi akan meregulasi *turnover* Cx43 pada awal jalur sekretorik melalui ERAD. Penelitian yang baru-baru ini dilakukan menyimpulkan bahwa guanosine triphosphat (GTPase) kecil yakni Rab20 merupakan regulator potensial untuk transport Cx43 antara ER dan apparatus golgi. Pada pemeriksaan sel mamalia, diketahui bahwa Rab20 mencegah pengeluaran abnormal Cx43 dari ER dan oligomerisasi Cx43 abnormal. Ekspresi berlebihan dari mutan Cx43 yang tertahan pada ER akan berakibat pada saturasi mekanisme retensi sehingga berakibat pengeluaran dari ER dan Cx43 terlokalisasi pada kompartemen perinuklear Golgi. Ekspresi berlebihan dari Rab20 diketahui dapat mencegah lokalisasi Golgi dan membawa kembali Cx43 pada tempat lokalisasi primer. Lebih jauh lagi, pada sel yang mengekspresikan Cx43 *wild-type*, ekspresi berlebihan dari Rab20 mengakibatkan retensi connexin pada ER dan mencegah transpor connexin ke membran plasma.<sup>23,32,34</sup>

### Apparatus golgi ke membran plasma

Connexin ditranspor melalui apparatus golgi dan dikemas dalam bentuk vesikel transpor pada jaringan trans-Golgi untuk kemudian ditranspor ke membran plasma. Sampai saat ini, mekanisme regulasi untuk proses pengemasan dari connexin menjadi bentuk vesikel transport dan proses transpor serta dinamika yang terjadi di membran plasma belum diketahui secara lengkap. Saat tiba di tepi *gap junction*, connexon diduga akan mengalami *flipping* dan mengalami difusi ke bagian tengah plak, dimana protein connexin yang telah ada sebelumnya akan bergeser ke bagian tepi untuk kemudian mengalami penghancuran.<sup>23,34,35</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Shaw menunjukkan adanya transpor vesikel Cx43 langsung menuju *adherent junction* melalui mikrotubulus. Transpor Cx43 dengan *microtubule-mediated target-delivered* melalui mikrotubulus dan interaksi dengan p150 (kompleks dynein/dynactin) yang akan membawa mikrotubulus ke

*adheren junction*. Diketahui bahwa mikrotubulus akan memanjang ke arah plak *gap junction* pada tepi sel. Ujung plus mikrotubulus akan berikatan dengan EB1, dimana EB1 akan menyediakan situs ikatan untuk p150 (protein yang berhubungan dengan *adheren junction*) dan catenin. Hal ini berbeda dengan sistem transpor connexin ke membran plasma yang dikemukakan sebelumnya, dimana dikatakan bahwa connexon ditranspor ke *regio unapposed* membran plasma dimana connexon akan dibiarkan bebas berdifusi pada membran tersebut. Connexon yang berdifusi ke lateral akan melekat pada bagian tepi tempat *gap junction* berada dimana connexon tersebut berpasangan dengan sel di sebelahnya untuk membentuk kanal *gap junction* yang baru.<sup>23,35</sup>



Gambar 2.7. Proses transpor connexon ke membran plasma<sup>36</sup>

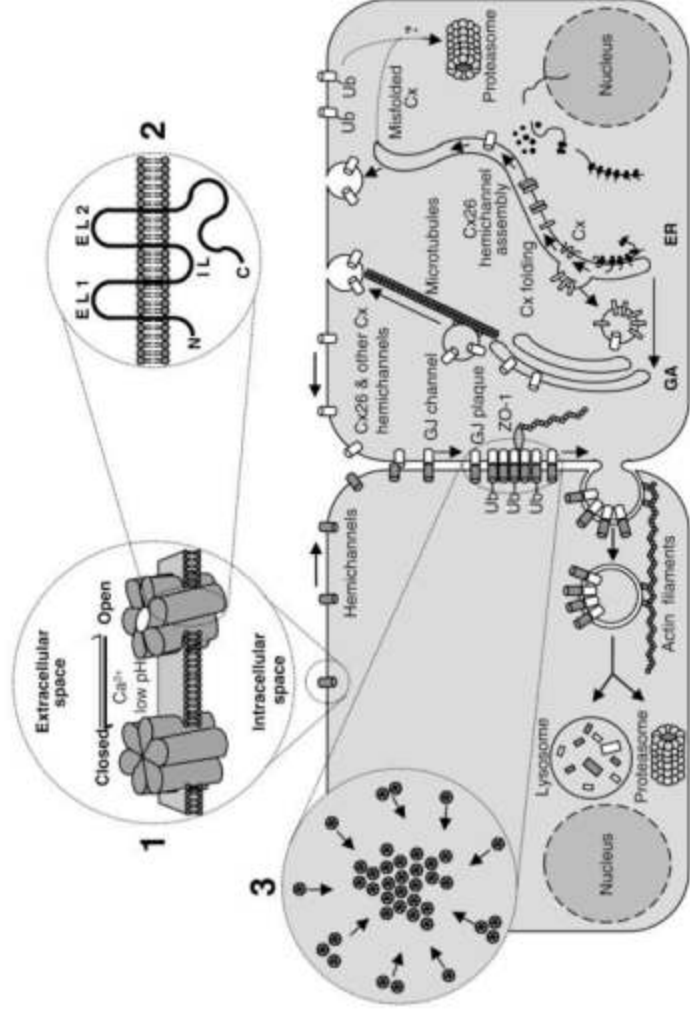
### Penghancuran *gap junction*

*Gap junction* disingkirkan dari membran plasma melalui proses seluler yang unik, dimana seluruh plak *gap junction* akan masuk ke dalam salah satu dari 2 sel yang berkomunikasi. Penelitian ultrastruktur menunjukkan adanya peranan dari selubung clathrin dan mikrofilamen aktin pada proses internalisasi *gap junction*. Stabilisasi dan depolimerisasi dari aktin akan mengubah kecepatan internalisasi *gap junction* di dalam sel.<sup>23</sup>

Terdapat 2 jalur penghancuran protein sel, yakni melalui lisosom dan proteasom. Jalur lisosomal menghancurkan material yang diendositosis termasuk di dalamnya protein membran, sedangkan jalur proteasomal adalah rute penghancuran untuk protein sitosol dan protein inti. Berdasarkan penelitian dengan mengamati *intracellular vesicle-like double membrane structure* yang menyerupai *gap junction*, atau yang disebut *annular gap junction*, disimpulkan bahwa plak *gap junction* mengalami internalisasi melalui proses endositosis. Saat vesikel plak *gap junction* berada dalam sitoplasma, maka vesikel tersebut akan dikelilingi oleh halo yang tersusun dari filamen aktin. Halo ini akan hilang pada pemberian obat yang mengganggu pembentukan mikrofilamen. Setelah mengalami internalisasi, *gap junction* akan mengalami fusi dengan lisosom, dan mengalami penghancuran oleh enzim lisosom. Hasil serupa juga didapatkan pada penelitian menggunakan inhibitor jalur lisosom, sehingga disimpulkan bahwa jalur lisosom ini berperan dalam penghancuran plak *gap junction* dan connexin. Pada beberapa sel, terapi dengan inhibitor lisosom penginduksi peningkatan kadar connexin dan penurunan rasio penghancurannya.<sup>33,36</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Lau et al menunjukkan bahwa dua protein yang berinteraksi dengan Cx43 terlibat dalam penghancuran Cx43. Lau et al mengidentifikasi protein yang berinteraksi dengan Cx43 yakni protein dengan berat molekul 85 kDa (CIP85) dan 75 kDa (CIP75) yang akan berikatan dengan Cx43 pada domain CT. CIP85 meregulasi penghancuran *gap junction* melalui jalur lisosom. CIP75 adalah famili protein ubiquitin yang berikatan dengan CT dari Cx43. Asam amino ini juga memiliki situs fosforilasi MAPK yang terlibat dalam internalisasi *gap junction* melalui jalur proteasomal.<sup>23</sup>

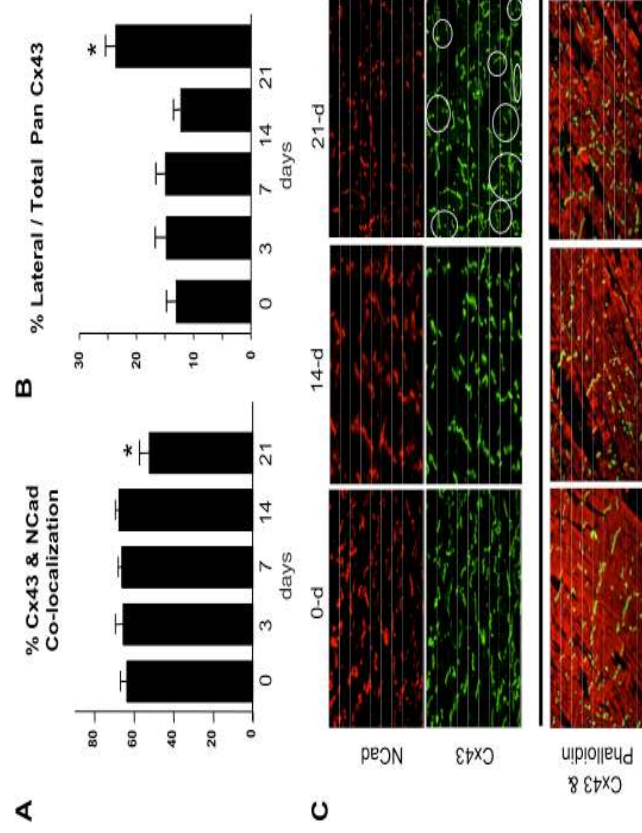
Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Huang dan Klionsky serta penelitian oleh Levine dan Klionsky, diketahui bahwa proses penghancuran Cx43 secara autofagi dapat ditemukan pada keadaan tertentu. Menurut Huang dan Klionsky, autofagi adalah jalur penghancuran protein yang menunjukkan aktivitas rendah dalam keadaan normal, dan mengalami perubahan aktivitas pada keadaan patologis. Menurut Levine dan Klionsky, autofagi adalah proses yang dapat diatur dan memainkan peranan penting dalam perkembangan dan keseimbangan jaringan, serta pada penyakit tertentu. Tingkat autofagi berbeda bergantung pada jenis sel dan kondisi pertumbuhan, perkembangan dan tingkat gizi pada individu. Adanya proses autofagi ini dapat mengakibatkan *remodeling gap junction* dan perubahan fungsi protein connexin, termasuk fungsi komunikasi antar sel. Abnormalitas *gap junction* dan connexin yang disebabkan oleh autofagi dapat ditemukan pada beberapa penyakit antara lain keganasan, diabetes, gagal jantung, dan katarak. Vesikel yang mengandung connexin yang berasal dari jalur sekretorik atau hasil internalisasi *annular gap junction* akan mengalami sekuestrasi oleh membran isolasi yang mengandung *microtubule-associated protein 1 light chain 3* (LC3). Proses ini diikuti dengan proses fusi dengan lisosom dan degradasi connexin oleh enzim lisosom.<sup>37</sup>



Gambar 2.8. Jalur degradasi connexin<sup>36</sup>

### II.3. LATERALISASI CONNEXIN43

Pada organ jantung, Cx43 menyusun *gap junction* terutama pada diskus interkalaris. Pada perkembangan ventrikel jantung *postnatal* terjadi remodeling dari *gap junction*. Protein connexin menyusun *gap junction* yang pada masa prenatal berada pada sisi lateral akan berakumulasi di diskus interkalaris bersama dengan desmosom dan *adheren junction*. Ukuran rata-rata dari *gap junction* juga meningkat seiring dengan perkembangan ventrikel jantung postnatal. Salah satu bentuk khas gangguan struktural jantung adalah redistribusi dari Cx43 ke arah lateral dari batas antar sel dan terjadi penurunan tingkat ekspresi dari Cx43. Kurangnya ko-lokalisasi dengan Zona Occludens (ZO-1) dan cadherin, dan morfologi heterogen dari *gap junction* yang mengalami lateralisasi menunjukkan terjadinya perubahan struktur dan fungsi dari *gap junction* dibandingkan dengan yang terletak di diskus interkalaris.<sup>8,9,38,39</sup>



Gambar 2.9. Kolokalisasi Cx43 dan N-Cadherin<sup>39</sup>

Cx43 secara langsung berikatan dengan ZO-1 dan diduga ZO-1 berperan dalam regulasi penyusunan Cx43 pada plak *gap junction* di perifer. Perubahan hubungan antara Cx43 dan ZO-1 telah dilaporkan pada beberapa penyakit jantung dan diduga interaksi inilah yang berperan mempertahankan komunikasi antara sel yang dimediasi oleh *gap junction*. Lebih jauh lagi vesikel yang berisi Cx43 secara langsung dibawa ke *adheren junction* yang mengandung cadherin melalui mikrotubulus. Pembentukan dari *gap junction atypical* pada membran lateral otot jantung, yang tidak melibatkan interaksi dengan ZO-1 dan cadherin menunjukkan adanya gangguan pada mekanisme yang bertanggungjawab untuk menghantarkan Cx43 ke tempat pembentukan *gap junction* yang seharusnya.<sup>8,38</sup>

ZO-1 adalah protein yang berikatan dengan aktin, yang terletak pada diskus interkalaris dan berhubungan dengan *tight junction*. Ujung amino (NT) dari ZO-1 berikatan dengan beberapa protein yang berkontribusi dalam pembentukan *adheren junction*. ZO-1 ini juga berinteraksi dengan ujung karboksil Cx43 melalui *class II postsynaptic density 95/Drosophila disk large/ZO-1 (PDZ)-binding domain* pada ujung amino ZO-1. Lateralisasi dari Cx43 pada penyakit miokard

infark disebabkan karena adanya gangguan interaksi antara Cx43 dengan *adheren junction* dan lepasnya ikatan antara Cx43 dan ZO-1.<sup>39,40</sup>

### II.3.1. CONNEXIN43 dan ARITMIA

Dalam keadaan fisiologis, *coupling* yang efektif diantara dua sel otot jantung memungkinkan terjadinya hantaran potensial aksi yang sama pada sel otot jantung dan memungkinkan terjadinya kontraksi jantung yang terkoordinasi pada setiap siklus jantung. Penurunan ekspresi Cx43 mengakibatkan peningkatan tahanan *gap junction*, penurunan kecepatan hantaran impuls listrik, dan peningkatan durasi waktu yang dibutuhkan untuk terjadinya suatu potensial aksi. Ketiga hal ini dapat mengakibatkan terjadinya aritmia baik yang terjadi akibat mekanisme fokal maupun *re-entrant*.<sup>4,41,42</sup>

Diduga lokasi dan jumlah ekspresi Cx43 pada plak *gap junction* yang diekspresikan pada setiap makhluk hidup diregulasi oleh integrasi dari modifikasi post-transkripsi dan interaksi protein di domain CT dari Cx43 sendiri. Ikatan langsung antara Cx43 dan ZO-1 di diskus interkalaris terjadi melalui ujung karboksil Cx43. Interaksi antara Cx43 dengan protein tubulin ini dianggap penting dan harus ada untuk mengatur transpor dan inkorporasi Cx43 yang mengandung vesikel ke dalam plak *gap junction* melalui jaringan mikrotubular. Penelitian lain menggunakan metode ko-lokalisasi dan ko-immunopresipitasi untuk menunjukkan adanya interaksi tidak langsung antara Cx43 dengan protein *adheren junction* seperti beta-catenin, N-cadherin, dan p120-catenin.<sup>5,43</sup>

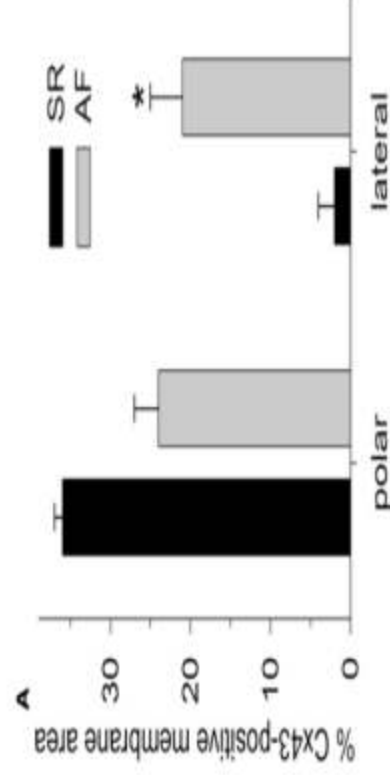
Berdasarkan penelitian diketahui bahwa hantaran impuls jantung dipengaruhi oleh ukuran sel otot jantung, serta beberapa faktor lainnya, namun hubungan antara kecepatan hantaran, ukuran dari sel otot jantung, dan efektivitas hantaran *gap junction* adalah suatu hal yang kompleks. Lebih jauh lagi, pada penyakit jantung, selain terjadi perubahan ukuran dan bentuk sel otot jantung, seringkali juga disertai dengan lateralisasi dari connexin.<sup>42,43,44,45</sup>

Pada penelitian yang dilakukan oleh Spach et al. ditemukan bahwa peningkatan ukuran sel dapat mengakibatkan peningkatan kecepatan hantaran impuls, sesuai dengan penemuan oleh Ghali et al yang dalam penelitiannya



menemukan bahwa penurunan ukuran sel otot jantung dapat memberikan pengaruh negatif terhadap hantaran impuls listrik jantung. Sebaliknya, McIntyre et al, menemukan adanya hubungan negatif antara ukuran diameter sel dengan kecepatan hantaran impuls pada jaringan ventrikel jantung. Kesimpulan ini merupakan paradoks terhadap kesimpulan bahwa peningkatan diameter sel akan menurunkan tahanan intraseluler. Hal ini mengindikasikan bahwa pengaruh dari ukuran sel otot jantung sangatlah kompleks dan belum dapat dipahami sepenuhnya.<sup>15</sup>

Sel yang mengalami hipertrofi memiliki area membran yang lebih luas, oleh karena itu mengakibatkan terjadinya peningkatan kapasitans sel. Jika densitas dari *gap junction* (jumlah *gap junction* untuk setiap area membran) tetap konstan, maka kemampuan hantaran impuls *gap junction* akan tetap konstan. Pada lateralisasi connexin, terjadi baik pembentukan *gap junction* baru maupun redistribusi dari *gap junction* yang telah ada sebelumnya. Pada percobaan yang baru-baru ini dilakukan ditemukan bahwa pada jantung yang mengalami gangguan, connexin yang terletak pada sisi lateral dapat meningkat sampai dengan lima kali lipat nilai normal. Pada penelitian sampel jaringan otot jantung manusia terdapat indikasi terjadinya peningkatan resiko terjadinya fibrilasi atrium akibat lateralisasi protein Cx43.<sup>15,16,41</sup>



Gambar 2.10. Distribusi protein Cx43 pada pasien dengan irama sinus dan fibrilasi atrium<sup>15</sup>

Penelitian ini membuktikan bahwa terdapat beberapa pengaruh dari peningkatan ukuran sel otot jantung dan lateralisasi dari *gap junction*, yakni peningkatan resiko hambatan impuls jantung pada sel yang melebar dan sel yang mengalami lateralisasi *gap junction*, serta penurunan kecepatan hantaran impuls jantung bersifat pro-aritmik.<sup>15,46,47</sup>

#### II.4. LATIHAN FISIK EROBIK

Aktivitas fisik dapat mengakibatkan tubuh mengalami perubahan yang ditujukan untuk menyesuaikan diri dengan tingkat aktivitas fisik. Perubahan yang terjadi di dalam tubuh dapat dibedakan menjadi dua, yakni respons akut dan adaptasi kronis. Kata “akut” mengacu pada upaya melakukan satu kali aktivitas fisik, yang bervariasi mulai dari beberapa detik sampai beberapa jam, sedangkan kata “kronis” mengacu pada program latihan fisik dengan rentang waktu tertentu dimana dalam kurun waktu tersebut terjadi berbagai perubahan pada sistem tubuh. *European Society of Cardiology* menganjurkan agar pasien dengan gagal jantung melakukan aktivitas fisik teratur dan terstruktur dengan tujuan untuk meningkatkan kapasitas kerja jantung, serta kemungkinan peningkatan angka harapan hidup.<sup>48,49</sup>

Latihan fisik sangat bervariasi didasarkan pada beberapa variabel<sup>49,50</sup> :

1. Intensitas
  - a. erobik
  - b. anerobik
2. Tipe latihan fisik
  - a. ketahanan
  - b. kekuatan
3. Metode
  - a. Kontinu (melakukan satu jenis latihan dengan intensitas yang sama terus menerus)
  - b. intermiten/interval tertentu (melakukan pengulangan latihan fisik intensitas tinggi yang diikuti dengan periode pemulihan)

4. Aplikasi
  - a. sistemik
  - b. regional
  - c. otot pernafasan
5. Kontrol
  - a. dibawah supervisi
  - b. tanpa supervisi
6. Tempat latihan
  - a. rumah sakit atau tempat kebugaran
  - b. rumah

Secara umum, pembagian jenis aktivitas fisik dapat diklasifikasikan berdasarkan respon metabolik dan hemodinamik yang ditimbulkan. Untuk kategori klasifikasi berdasarkan respon metabolik, aktivitas fisik bervariasi dari kegiatan yang bersifat erobik maupun anerobik. Aktivitas fisik yang mengandalkan *power* terutama melibatkan metabolisme secara anerobik, sedangkan yang membutuhkan ketahanan akan melibatkan metabolisme secara erobik. *Power* didefinisikan sebagai besarnya tenaga yang dikeluarkan per satuan waktu. Secara umum, semakin singkat durasi suatu latihan fisik, maka semakin besar kontribusi metabolisme energi secara anerobik, dan semakin lama durasi waktu latihan fisik maka semakin besar kontribusi metabolisme erobik.<sup>48</sup>

Latihan fisik erobik adalah latihan fisik yang memungkinkan peningkatan kapasitas tubuh untuk aktivitas jangka panjang. Latihan fisik erobik didefinisikan sebagai performa dengan durasi jangka panjang yang terjadi akibat interaksi antara beberapa faktor fisiologi, antara lain ambilan oksigen maksimal, ketahanan erobik, dan peningkatan metabolisme tubuh. Latihan fisik erobik ini secara umum terdiri dari tiga fase yakni pemanasan, inti latihan fisik, dan pendinginan.<sup>50</sup>

Tingkat ketahanan fisik erobik seseorang akan dipengaruhi oleh bagaimana proses latihan tersebut diubah, apakah terjadi *training reduction*, *training cessation*, atau *bed rest confinement*. Yang dimaksud dengan *detraining* adalah hilangnya sebagian atau seluruh perubahan anatomis, fisiologis, dan kapasitas fisik seseorang disebabkan oleh *training cessation* ataupun *training reduction*.

*Training cessation* (henti latih) adalah penghentian secara sementara atau menetap dari suatu program latihan fisik yang terjadi secara mendadak. *Training reduction* (pengurangan dosis latihan) adalah penurunan beban latihan fisik secara progresif selama periode tertentu. Secara umum *detraining* dibagi menjadi *short-term detraining* (kurang dari 4 minggu) dan *long-term detraining* (lebih dari 4 minggu). Ketahanan fisik erobik akan menurun secara cepat jika proses latihan fisik mengalami gangguan. Penurunan  $VO_2\text{max}$  akan terjadi dalam waktu 3-4 minggu, dimana hal tersebut akan mempengaruhi tingkat kebugaran seseorang.<sup>51</sup>

Selama periode latihan fisik, otot membutuhkan lebih banyak oksigen. Kebutuhan oksigen ini dapat dipenuhi oleh tubuh dengan meningkatkan curah jantung sehingga akan berakibat peningkatan denyut jantung dan isi sekuncup. Pada manusia dewasa muda yang tidak terlatih, curah jantung maksimal kurang lebih sebesar 15 – 20 L/menit. Untuk denyut jantung maksimal besarnya sangat bervariasi untuk setiap orang, namun rata-rata besarnya didapat dengan rumus  $(220/\text{usia dalam tahun}) \pm 10\%$ .<sup>52,53</sup>

#### Adaptasi kardiovaskuler terhadap latihan fisik

Terdapat beberapa adaptasi sistem kardiovaskuler terhadap latihan fisik yakni :

- ukuran jantung

Sebagai adaptasi terhadap kerja yang meningkat, massa otot jantung dan volume ventrikel jantung akan meningkat seiring dengan latihan fisik. Pada penelitian yang dilakukan oleh Fagard terhadap atlet lari jarak jauh, terjadi peningkatan baik pada ukuran ruang ventrikel kiri jantung maupun ketebalan dinding otot ventrikel jantung pada latihan ketahanan fisik. Peningkatan ukuran jantung terjadi akibat latihan fisik ini akan menurun dengan *detraining*.<sup>54</sup>

Latihan fisik jangka panjang akan menginduksi perubahan struktur dan fungsi pada jantung, dengan dipengaruhi oleh jenis olahraga dan intensitas dari olahraga tersebut. Adaptasi yang pada umumnya terjadi adalah peningkatan diameter ventrikel kiri dan kanan, pembesaran atrium kiri, peningkatan massa jantung, dan peningkatan ketebalan dinding ventrikel kiri. Perubahan ini disertai dengan peningkatan fraksi ejeksi

merupakan suatu perubahan fisiologis jantung yang dikenal sebagai jantung atlet. Penelitian yang dilakukan oleh Benito et al menunjukkan bahwa perubahan pada jantung tersebut akan kembali ke keadaan sebelumnya jika dilakukan proses *detraining* selama 8 minggu. Pada penelitian yang dilakukan oleh Pelliccia et al pada 40 atlet laki-laki, didapatkan hasil terjadi peningkatan ruang ventrikel kiri sebesar 60 mm dan peningkatan ketebalan dinding ventrikel kirim sebesar 13 mm. Namun setelah proses *detraining*, ruang ventrikel kiri mengecil sebesar 7%, dan terjadi penurunan ketebalan maksimum dinding ventrikel sebesar 15%. Pada penelitian lain oleh Pelliccia pada atlet dayung ditemukan bahwa peningkatan ketebalan dinding ventrikel kiri (sebesar 13 – 16mm) kembali ke ukuran sebelum latihan fisik dalam periode *detrain* kira-kira selama 13 minggu.<sup>53,55</sup>

#### - denyut jantung

Menurut penelitian oleh Sloan et al, pada awal latihan fisik akut akan terjadi peningkatan denyut jantung akibat peningkatan aktivitas saraf simpatis disertai dengan peningkatan tekanan darah. Pada latihan fisik kronis, akan terjadi penurunan denyut jantung dan tekanan darah sesuai dengan beban kerja latihan. Pada penelitian yang dilakukan oleh Gamelin et al, didapatkan bahwa latihan fisik erobik selama 12 minggu telah cukup untuk menimbulkan perubahan pada denyut jantung, dan perubahan tersebut dapat hilang sama sekali dalam proses henti latih selama 2 minggu. Hasil serupa didapatkan oleh Pichot et al yang menemukan perubahan denyut jantung kembali ke tingkat awal dalam waktu 7 minggu setelah latihan dihentikan.<sup>56,57,58</sup>

Mekanisme pasti yang bertanggungjawab terhadap penurunan denyut jantung ini masih belum diketahui dengan pasti, namun diduga disebabkan karena peningkatan aktivitas parasimpatis selama latihan fisik. Menurut penelitian oleh Sloan et al, latihan fisik erobik akan mengakibatkan penurunan denyut jantung setelah latihan namun denyut jantung akan kembali ke nilai semula setelah periode *detraining*.

Penurunan denyut jantung ini memungkinkan waktu pengisian diastolik menjadi lebih panjang sehingga semakin banyak darah yang masuk ke dalam ventrikel dan meningkatkan regangan pada dinding ventrikel yang akibatnya akan meningkatkan kekuatan kontraksi. Dengan semakin banyaknya darah yang masuk ke ventrikel kiri dan dipompakan keluar dari jantung, maka akan terjadi peningkatan dari isi sekuncup<sup>54,58</sup>

- tekanan darah

Berdasarkan penelitian oleh Sloan et al, tidak terjadi perbedaan yang bermakna antara perubahan tekanan darah sebelum latihan, setelah latihan, dan setelah periode detrain. Disimpulkan bahwa latihan erobik akan meningkatkan kapasitas erobik setelah latihan fisik, namun pengaruh yang ditimbulkan akan hilang setelah periode *detrain*.<sup>58</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Molmen-Hansen et al mengindikasikan bahwa olahraga dapat menurunkan tekanan darah. Namun besarnya tekanan darah yang diturunkan pada penderita hipertensi esensial sangat bervariasi dipengaruhi oleh intensitas latihan fisik. Latihan erobik intermiten merupakan metode yang efektif untuk menurunkan tekanan darah dan memperbaiki faktor resiko kardiovaskular lainnya pada penderita hipertensi.<sup>59</sup>

- metabolisme di jantung

Penelitian oleh Molmen-Hansen et al menunjukkan bahwa diperlukan latihan fisik teratur dengan intensitas tinggi untuk menginduksi terjadinya perubahan penggunaan substrat dan sumber energi oleh jantung.<sup>60</sup>

Berdasarkan penelitian oleh Gibala, diketahui bahwa baik olahraga intensitas sedang maupun intensitas tinggi akan menginduksi biogenesis mitokondria di sel otot rangka. Namun pada organ jantung, hanya olahraga intensitas tinggi yang meningkatkan aktivitas enzim citrate synthase. Penelitian ini menunjukkan bahwa sel otot jantung tidak mudah memberikan respon pada latihan fisik dan kemungkinan memiliki

plastisitas metabolik yang lebih rendah daripada sel otot rangka. Olahraga intensitas tinggi juga meningkatkan respirasi mitokondrial pada sel otot jantung. Diharapkan dengan melakukan olahraga intensitas tinggi maka akan terjadi adaptasi jantung berupa peningkatan kontraktilitas, peningkatan oksidasi glukosa, dan peningkatan fungsi mitokondria.<sup>60</sup>

Adaptasi metabolik yang terjadi akibat latihan fisik intensitas tinggi juga dinilai sangat bermanfaat sebagai terapi yang potensial bagi penderita gangguan fungsi jantung dengan penurunan metabolisme dan mekanoenergetik jantung.<sup>60</sup>

## **II.5. LATIHAN FISIK EROBIK DAN CONNEXIN43**

Latihan fisik erobik akan mengakibatkan dua macam stress, yakni stress oksidatif dan stress berupa regangan pada pembuluh darah. Sampai saat ini, telah dilakukan penelitian untuk mempelajari pengaruh latihan fisik erobik terhadap ekspresi Cx43. Pada penelitian yang dilakukan oleh Kojda et al pada kultur sel otot polos pembuluh darah dan endotel, stress akibat latihan fisik erobik akan mengakibatkan peningkatan mRNA dan protein Cx43. Namun pada penelitian yang dilakukan oleh Bearden et al, didapatkan kesimpulan bahwa latihan fisik kronis tidak mengakibatkan perubahan ekspresi mRNA dari Cx43 dan belum dapat disimpulkan bahwa latihan fisik kronis akan mengakibatkan perubahan ekspresi protein connexin.<sup>61</sup>

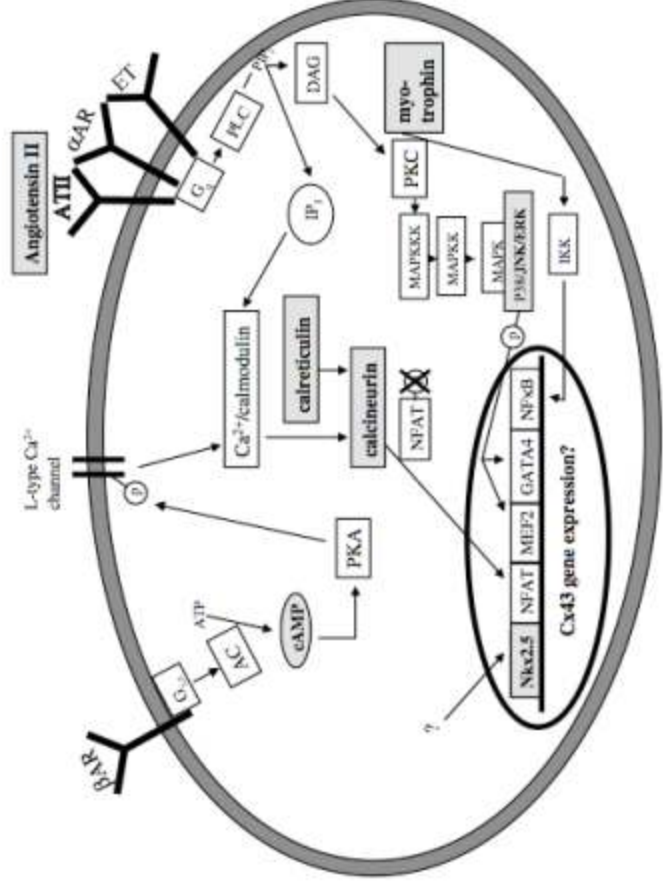
Hipertrofi jantung ditandai oleh peningkatan ukuran sel otot jantung dan peningkatan sintesis protein. Adanya peningkatan beban jantung serta penyakit pada jantung akan mencetuskan jalur sinyal yang akan mengakibatkan terjadinya remodeling struktur jantung. Pada atlet, hipertrofi jantung merupakan kompensasi dari tubuh. Hipertrofi yang dicetuskan oleh latihan fisik biasanya mengakibatkan peningkatan ringan ketebalan dinding ventrikel. Secara umum, ekspresi Cx43 tidak terpengaruh atau sedikit meningkat pada awal fase kompensasi hipertrofi jantung. Namun jika hipertrofi jantung ini berlangsung lama dan mengarah pada gagal jantung, akan terjadi redistribusi Cx43 pada permukaan otot jantung disertai dengan penurunan jumlah Cx43. Faktor yang terlihat dalam ekspresi connexin

jantung antara lain stimulus hipertrofi, molekul transduksi sinyal, dan faktor transkripsi.<sup>62</sup>

Proses remodeling jantung merupakan respon terhadap peningkatan beban kerja dan penyakit intrinsik, serta merupakan respon adaptif untuk mempertahankan tegangan dinding dan curah jantung yang normal. Pada awal hipertrofi terjadi peningkatan jumlah connexin yang diregulasi, namun saat hipertrofi berlangsung lama dan mengarah pada gagal jantung, akan terjadi penurunan jumlah connexin. Sampai saat ini, mekanisme pasti dan jalur hantaran sinyal yang mengatur ekspresi connexin masi belum diketahui dengan pasti. Kostin et al menemukan bahwa pada stadium hipertrofi kompensasi, ekspresi Cx43 meningkat, namun akan menurun dan menjadi heterogen pada tahap dekomensasi. Penurunan ekspresi protein Cx43 akan disertai dengan penurunan mRNA Cx43, sehingga diduga penurunan ekspresi ini melibatkan faktor transkripsi.<sup>62</sup>

Heterogenisitas regional ekspresi Cx43 menunjukkan bahwa pengaruh biokimia sel sangatlah penting, contohnya penurunan Cx43 disertai dengan peningkatan ekspresi MAPK ERK dan JNK. Pada hewan coba yang mengalami hipertrofi jantung, jalur sinyal ERK dan JNK diduga terlibat pada penurunan ekspresi Cx43. JNK dilaporkan memiliki interaksi dengan jalur calcineurin-NFAT. Selama proses aktivasi, calcineurin akan memfosforilasi faktor transkripsi NFAT, sehingga faktor transkripsi ini akan mengalami translokasi ke dalam nukleus. Calcineurin bersama dengan faktor transkripsi lainnya akan menginduksi ekspresi gen dan mengaktivasi jalur JNK. Calreticulin secara dramatis akan menurunkan kadar protein Cx43 dan RNA. Calreticulin, calcineurin, dan JNK saling berhubungan dan terlibat dalam regulasi Cx43. Sebagai akibat dari stress, jalur JNK akan mengakibatkan penurunan regulasi Cx43. Salah satu target dari JNK adalah faktor transkripsi AP1, sedangkan AP1 diperlukan untuk aktivasi promoter proksimal Cx43 pada sel otot ventrikel jantung neonatus. Diduga JNK mempengaruhi ekspresi Cx43 secara langsung, dan mempengaruhi Cx43 melalui interaksi dengan jalur sinyal lainnya, misalnya jalur calcineurin.<sup>62</sup>





Gambar 2.11. Gambaran skematik jalur yang terlibat dalam regulasi ekspresi Cx43<sup>62</sup>

Myotrophin juga dapat mempengaruhi connexin43. Myotrophin adalah protein larut air berukuran 12 kDA. Pada awalnya terjadi hipertrofi yang melibatkan jalur PKC-IKK-NFκB namun bagaimana sinyal ini bekerja untuk menurunkan produksi Cx43 masih belum diketahui dengan pasti.<sup>62</sup>

Terdapat banyak sekali faktor yang mempengaruhi ekspresi Cx43. Selain regulasi transkripsi, perubahan dalam proses translasi, transpor dan proteolisis akibat hipertrofi juga dapat mengakibatkan perubahan pola ekspresi Cx43. Status fosforilasi Cx43 juga akan mengakibatkan perubahan fungsi Cx43. Mekanisme pasti bagaimana hipertrofi jantung akan mempengaruhi ekspresi Cx43 masih harus dipelajari lebih lanjut lagi.<sup>62</sup>

## BAB 3

### METODE PENELITIAN

#### 3.1.1. Tempat Penelitian

Penelitian dilakukan di :

1. Laboratorium Imunohistologi Departemen Patologi Anatomi FKUI

Di laboratorium ini dilakukan pemeriksaan imunohistokimia pada sampel jaringan yang telah dibuat blok parafin.

2. Bagian Fisiologi FKUI

Di bagian fisiologi FKUI ini dilakukan penghitungan sel menggunakan program imageJ.

3. Bagian Biokimia FKUI

Pada penelitian sebelumnya, hewan coba diberi latihan fisik erobik dengan animal treadmill di bagian biokimia FKUI.

#### 3.2. Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian lanjutan dari studi eksperimental in vivo menggunakan tikus.

#### 3.3. Subjek Penelitian

Penelitian ini dilakukan pada jaringan jantung tikus Wistar jantan, umur 8 minggu, dengan berat badan 100 – 250 gram yang telah diberi latihan fisik. Jenis latihan fisik yang diberikan pada tikus percobaan ini adalah latihan fisik erobik intermiten dengan kecepatan 20m/menit selama 20 menit, dengan istirahat selama 90 detik setiap 5 menit. Subjek penelitian ini dibagi menjadi 2 kelompok utama yakni kelompok 1 sebagai kontrol (K) dan kelompok 2 adalah sampel jaringan jantung tikus yang diberi latihan erobik (P). Sebelum dan selama perlakuan, kesehatan tikus dijaga agar tidak sakit. Tikus diberi makanan standar termasuk vitamin dan minuman secara ad libitum. Kandang dijaga kebersihannya serta diatur 12 jam terang dan 12 jam gelap. Suhu lingkungan dijaga pada suhu  $23 \pm 1^{\circ}\text{C}$ . Diperhatikan pula hal lain sesuai dengan kode etik komisi penanganan dan penggunaan hewan coba. Berdasarkan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh

Dewi Nirmalasari et al, telah diverifikasi bahwa semua hewan coba dalam keadaan sehat dan dipilih secara acak.

Tabel 3.1. Pembagian kelompok subjek penelitian

Kelompok	Sampel jaringan	Lama perlakuan	
K4M	Kontrol	4 minggu	
K4MD	Kontrol	8 minggu	
K12M	Kontrol	12 minggu	
K12MD	Kontrol	16 minggu	
AR4M	Lat. Erobik	4 minggu	
AR4MD	Lat. Erobik	4 minggu	<i>Detraining</i> 4 minggu
AR12M	Lat. Erobik	12 minggu	
AR12MD	Lat. Erobik	12 minggu	<i>Detraining</i> 4 minggu

### 3.4. Besar Sampel

Besar sampel ditentukan berdasarkan perhitungan menggunakan rumus Federer. Berdasarkan rumus Federer, apabila  $t$  merupakan jumlah kelompok perlakuan yaitu 8 kelompok, sedangkan  $n$  merupakan jumlah tikus tiap kelompok, maka  $n$  dapat dihitung dengan rumus :

$$(t-1)(n-1) \geq 15$$

$$(8-1)(n-1) \geq 15$$

$$7(n-1) \geq 15$$

$$7n - 7 \geq 15$$

$$7n \geq 22$$

$$n \geq 3,14$$

Dari perhitungan diatas diperoleh jumlah sampel sebanyak 4 subjek untuk tiap kelompoknya, sehingga total jumlah sampel adalah sebanyak 32 ekor tikus.

Kriteria inklusi :

Tikus yang menjadi sampel dalam penelitian ini adalah tikus Wistar strain outbred tikus albino spesies Rattus Novergicus, berjenis kelamin jantan, berat badan 100 – 250 gram, berusia 8 minggu pada awal penelitian, sehat, dan dapat mengikuti program latihan fisik erobik.

Kriteria eksklusi :

Tikus yang tidak dapat mengikuti penelitian ini adalah tikus dengan berat badan awal < 100 gram atau > 250 gram, berusia kurang atau lebih dari 8 minggu pada awal penelitian, sakit, dan tidak dapat mengikuti program latihan fisik erobik.

### 3.5. Identifikasi variabel

Variabel bebas : latihan fisik erobik dan *detraining*

Variabel tergantung : ekspresi protein connexin43

Tabel 3.2. Matriks identifikasi variabel

Variabel yang diukur	Indikator	Definisi	Metode Pengukuran	Skala
Ekspresi protein connexin43	Luas area total connexin43	Luas area pada lapang pandang yang diperiksa yang tercakup oleh seluruh connexin43	Imunohistokimia dilanjutkan dengan program imageJ	Rasio
	Luas area connexin43 diskus interkalaris	Luas area pada lapang pandang yang diperiksa yang tercakup oleh connexin43 diskus interkalaris	Imunohistokimia dilanjutkan dengan program imageJ	Rasio
	Luas area connexin43 lateral	Luas area pada lapang pandang yang diperiksa yang tercakup oleh connexin43 sisi lateral	Imunohistokimia dilanjutkan dengan program imageJ	Rasio

Presentase connexin43 diskus interkalaris	Perbandingan antara luas area connexin43 diskus interkalaris dibandingkan dengan total connexin43 dikalikan dengan 100%	Perbandingan jumlah connexin43 diskus interkalaris dengan total connexin43	Rasio
Presentase connexin43 lateral	Perbandingan antara luas area connexin43 lateral dengan total connexin43 dikalikan dengan 100%	Perbandingan jumlah connexin43 lateral dengan total connexin43	rasio

### 3.6. Definisi operasional

#### 1. Latihan fisik erobik

Definisi : Latihan fisik dengan kecepatan 20m/menit, selama 20 menit, dengan istirahat selama 90 detik setiap 5 menit.

#### 2. *Detraining*

Definisi : Penghentian latihan fisik selama 4 minggu.

#### 3. Ekspresi protein connexin43

Definisi : Luas area connexin43 yang terdapat pada sel otot jantung baik yang terletak pada diskus interkalaris maupun pada sisi lateral otot jantung.

#### 4. Kelompok perlakuan

Definisi : Kelompok hewan coba yang diberikan latihan fisik erobik menggunakan animal treadmill, dengan frekuensi 5x/minggu selama 4 dan 12 minggu.

#### 5. Kelompok kontrol

Definisi : Kelompok hewan coba yang tidak diberikan latihan fisik erobik. Hewan coba kelompok ini dimasukkan ke dalam animal treadmill yang

tidak dijalankan dengan durasi dan frekuensi yang sama dengan kelompok perlakuan.

### **3.7. Cara Kerja Penelitian**

#### **3.7.1. Pemeriksaan imunohistokimia**

Dilakukan pemotongan jaringan jantung tikus yang telah dibuat blok parafin dengan ketebalan 4 $\mu$ m menggunakan microtome Shandon Finnese 325. Jaringan yang telah dipotong diletakkan di waterbath Guwina-Hofmann selama 1 menit, kemudian jaringan diangkat dengan menggunakan kaca benda sehingga jaringan akan menempel pada kaca benda. Preparat yang telah dibuat kemudian dikeringkan pada suhu 37°C di dalam dry incubator Memmert, dan kemudian dipanaskan di atas slide warmer Premiere XH2001 pada suhu 60° selama 30 menit. Lalu dilakukan deparafinisasi dengan menggunakan larutan xylol selama 3 kali, masing-masing selama 5 menit. Lalu dilakukan rehidrasi dengan menggunakan larutan alkohol absolut, alkohol 96%, dan alkohol 80% berturut-turut masing-masing selama 4 menit. Setelah itu jaringan dicuci di bawah air mengalir selama 5 menit.

Setelah itu dilakukan Blocking Endogen Peroksida (0,5% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dalam Methanol) selama 30 menit. Larutan Blocking Endogen Peroksida dibuat dengan menambahkan 3,33 ml H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 30% pada 196,7 ml Methanol. Kemudian preparat dicuci di bawah air mengalir selama 5 menit, dan kemudian dilakukan pretreatment dengan buffer sitrat pada microwave Panasonic WW-5674MF. Larutan buffer sitrat dibuat dengan mencampur 41 ml stock Sodium Citrat 0,1 M dengan 9 ml stock Citric Acid 0,1 M dan 450 ml Aquades. Pada proses pretreatment ini, dilakukan dua kali pemanasan preparat. Proses pemanasan pertama dilakukan dengan cook power level 8 selama 5 menit, dilanjutkan dengan proses pemanasan kedua dengan cook power level 1 selama 5 menit, dan kemudian preparat dibiarkan mendingin dengan diletakkan di atas meja di ruang terbuka selama kurang lebih 45 menit.

Preparat yang telah dingin dicuci dalam larutan PBS pH 7,4 selama 5 menit lalu dipastikan cukup kering kemudian jaringan pada preparat diberi batas dengan PAP Pen Biocare Medical dilanjutkan dengan proses Blocking Background Sniper dengan menggunakan larutan Donor Horse Serum 3% selama 30 menit. Larutan Donor Horse Serum 3% dibuat dengan menambahkan 97 ml larutan PBS pH 7,4 pada 3 ml Donor Horse Serum U.S. Origin (Carrsons Lab). Setelah 30 menit, larutan Donor Horse Serum 3% dibuang dan preparat dipastikan cukup kering untuk kemudian ditambahkan antibodi primer anti Connexin43 / GJAI antibody (Abcam Ab11370) dengan pengenceran 1/5000. Antibodi dengan pengenceran 1/5000 ini dibuat dengan menambahkan 1 $\mu$ l larutan antibody primer anti Connexin43 pada 4999  $\mu$ l Donor Horse Serum 3% lalu divortex dengan menggunakan Vortex Mixer Digisystem Vm1000 agar tercampur dengan merata. Pada preparat diberikan antibody anti Connexin 43 yang telah diencerkan sebanyak 200  $\mu$ l dan diinkubasi selama 1 jam.

Setelah 1 jam, preparat dicuci dengan larutan PBS pH 7,4 selama 5 menit, lalu pada preparat ditambahkan antibody sekunder (biotinylated antibody) Starr Trek Universal (Biocare Medical) yakni Trekkie Universal Link Biocare Medical sebanyak 5 tetes dan diinkubasi selama 15 menit. Setelah itu preparat dicuci dengan menggunakan larutan PBS pH 7,4 selama 5 menit. Kemudian preparat dikeringkan dan diberi Horseradish peroxidase (HRP) labeled-streptavidin TrekAvidin – HRP Label Biocare Medical sebanyak 5 tetes dan diinkubasi selama 15 menit. Selanjutnya preparat dicuci dalam larutan PBS pH 7,4 selama 5 menit, dikeringkan kembali dan kemudian pada preparat ditambahkan 200 $\mu$ l larutan Diaminobenzidine selama 2 menit. Larutan Diaminobenzidine ini dibuat dari campuran 1ml Betazoid DAB Buffer dengan 1 tetes Betazoid DAB Chromogen yang kemudian divortex menggunakan Vortex Mixer Digisystem Vm1000 agar tercampur dengan merata. Setelah 2 menit, preparat dicuci di bawah air mengalir selama 10 menit.

Kemudian pada preparat dilakukan counterstain dengan menggunakan larutan Hematoxylin selama 1 menit, dilanjutkan dengan pencucian preparat di bawah air mengalir selama 5 menit, untuk kemudian dimasukkan lagi ke dalam larutan Lithium Carbonat Jenuh (5% dalam aquades) selama 1 menit dan dicuci kembali

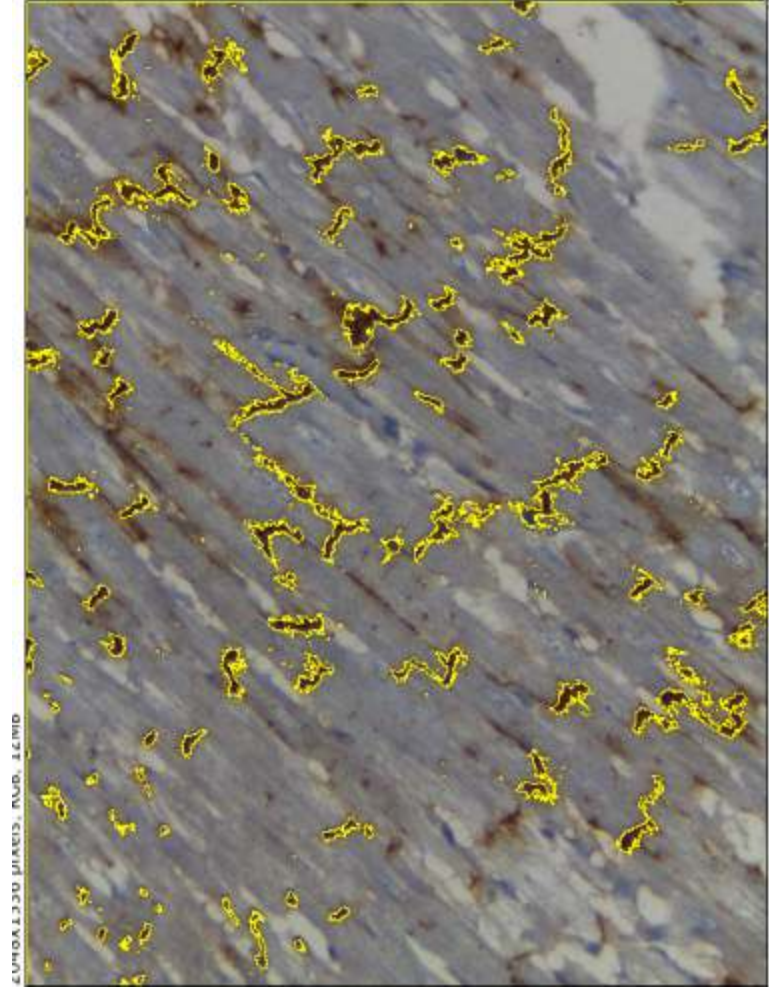
di bawah air mengalir selama 3 menit. Setelah itu, pada preparat dilakukan proses dehidrasi dengan memasukkan preparat ke dalam larutan alkohol 80%, alkohol 96%, dan alkohol absolut berturut-turut masing-masing selama 5 menit. Kemudian dilakukan proses clearing preparat dengan memasukkan preparat ke dalam larutan Xylol sebanyak 3 kali masing-masing selama 5 menit. Setelah selesai dilakukan mounting dengan entelan dan preparat ditutup dengan kaca penutup.

### 3.7.2. Penilaian hasil Imunohistokimia dengan program ImageJ

Preparat diperiksa dengan menggunakan mikroskop, lalu dilakukan pengambilan gambar preparat yakni sebanyak 5 lapang pandang untuk setiap preparat. Foto preparat yang telah didapat kemudian diproses dengan program imageJ untuk menentukan jumlah protein Cx43. Penentuan jumlah protein Cx43 ini dilakukan dengan mengukur luas area yang diliputi oleh protein Cx43. Untuk pengukuran luas area, pertama-tama program imageJ dari NCBI dijalankan. Lalu pilih menu “file”, setelah itu pilih sub-menu “open”. Setelah terbuka jendela baru pada layar komputer, pilih foto yang akan dianalisa. Setelah foto yang diinginkan telah terbuka, pilih menu “analyze” diikuti dengan sub-menu “measure”. Lalu akan muncul satu jendela dengan judul “results”, dan pada baris pertama akan muncul angka-angka di bawah sub-judul “area”. Angka tersebut merupakan luas area yang terdapat pada keseluruhan foto. Selanjutnya pilih menu “image”, diikuti dengan sub-menu “adjust” lalu pilih “threshold”. Setelah sub-menu “threshold” dipilih, akan muncul jendela baru yang berisi informasi mengenai kualitas gambar. Pada jendela tersebut, lakukan pengaturan secara manual pada bagian “brightness”, dimana *brightness* dari foto yang dianalisa diatur sedemikian rupa sehingga bagian yang mengandung protein Cx43 tidak terwarna merah. Setelah dicapai *brightness* yang diharapkan, pilih “select” pada bagian bawah jendela, lalu tampak pada foto protein Cx43 akan berada dalam lingkaran berwarna kuning atau terwarna kuning. Selanjutnya pilih kembali menu “analyze” dan sub-menu “measure” untuk mengukur luas area di luar protein Cx43. Setelah itu, pada *toolbar* pilih tombol dengan bentuk oval di atasnya, tekan klik kanan pada *mouse*, lalu pilih “selection brush tool”. Selanjutnya lakukan penghapusan manual area



berwarna kuning pada foto yang melingkupi protein Cx43 lateral. Setelah selesai, pilih menu “analyze” diikuti dengan sub-menu “measure”. Lalu pada jendela “results” akan terlihat luas area pada foto di luar protein Cx43 diskus interkalaris. Kemudian lakukan pencatatan ketiga luas area yang terukur, setelah itu lakukan penghitungan luas area yang mencakup seluruh Cx43 untuk menentukan luas area total Cx43, dan lakukan penghitungan untuk mengetahui luas area yang meliputi protein Cx43 pada diskus interkalaris sel otot jantung dan pada sisi lateral sel otot jantung.



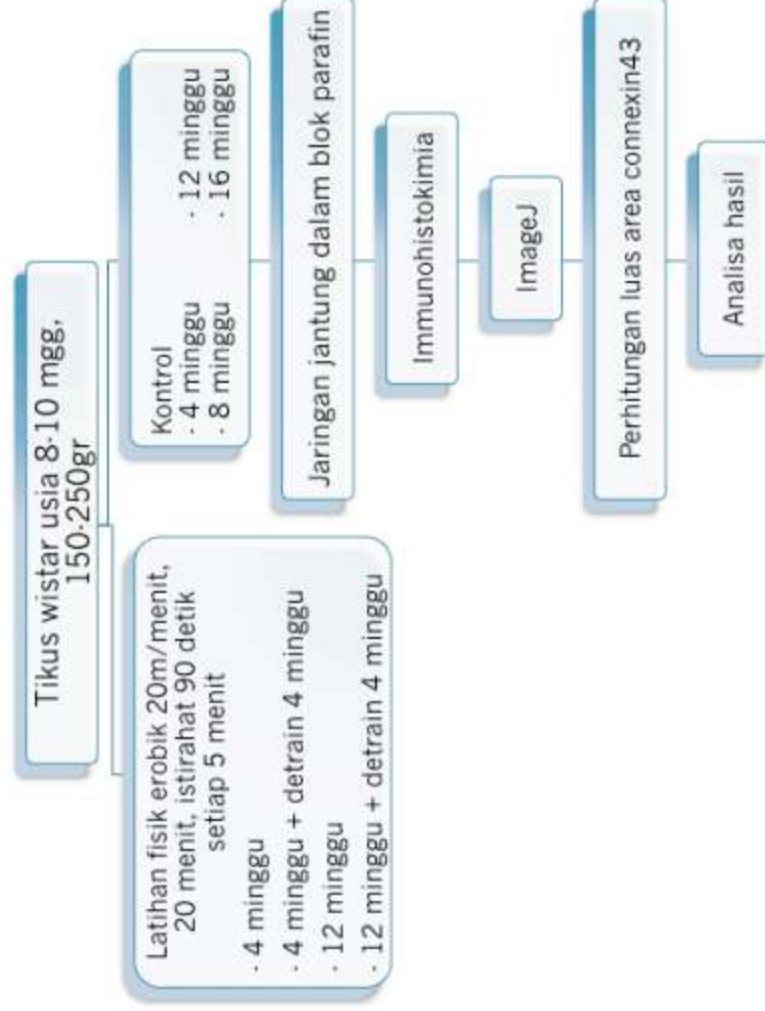
Gambar 3.1. Contoh penghitungan luas area menggunakan program imageJ

### 3.7.3. Analisis Statistik

Pengolahan data akan dilakukan dengan menggunakan program komputer SPSS 20 (Statistical Social Sciences 20). Analisis statistik dimulai dengan uji normalitas dan uji homogenitas. Untuk membandingkan 2 kelompok sampel jaringan dilakukan uji T-berpasangan, untuk membandingkan lebih dari 2 kelompok digunakan uji Anova. Analisis dilakukan dengan tingkat kemaknaan

95% ( $\alpha = 0,05$ ), perbedaan dianggap bermakna apabila nilai  $P < 0,05$ , dan dianggap sangat bermakna apabila  $P < 0,001$ .

### 3.8. Alur Penelitian



Gambar 3.2. Alur Penelitian

**BAB 4**  
**HASIL PENELITIAN**

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui bagaimana pengaruh latihan fisik erobik dan detraining terhadap jantung tikus.

**4.1. Deskripsi subjek penelitian**

Subjek penelitian ini adalah jaringan jantung yang berasal dari tikus jantan dewasa muda strain Wistar umur 8 – 10 minggu, dengan berat badan 150 – 250 gram yang dibagi menjadi 2 kelompok utama yakni kelompok 1 sebagai kontrol (K) dan kelompok 2 adalah sampel jaringan jantung tikus yang diberi latihan erobik (P) dengan masing-masing kelompok terdiri dari 16 jaringan.

Tabel 4.1 Distribusi jumlah subjek penelitian menurut lama perlakuan

<b>DURASI</b>	<b>PERLAKUAN (N)</b>	<b>KONTROL (N)</b>
4 MINGGU LATIHAN EROBIK	4	4
4 MINGGU LATIHAN EROBIK + 4 MINGGU DETRAIN	4	4
12 MINGGU LATIHAN EROBIK	4	4
12 MINGGU LATIHAN EROBIK + 4 MINGGU DETRAIN	4	4
<b>TOTAL</b>	<b>16</b>	<b>16</b>

Berdasarkan lama waktu perlakuan, subjek dapat dibagi menjadi 4 kelompok yakni perlakuan selama 4 minggu, 8 minggu (4 minggu latihan dan 4 minggu detraining), 12 minggu, dan 16 minggu (12 minggu latihan dan 4 minggu detraining).

#### 4.2. Distribusi kasus dan kontrol berdasarkan karakteristik

Pada penelitian ini dilakukan pengukuran beberapa parameter yakni perhitungan luas area total protein Cx43, luas area protein Cx43 di diskus interkalaris, luas area protein Cx43 di sisi lateral otot jantung tikus, presentase protein Cx43 yang tersebar di diskus interkalaris, serta presentase protein Cx43 yang tersebar di sisi lateral otot jantung tikus. Dari data-yang didapat untuk setiap parameter dilakukan uji normalitas, dan didapatkan semua data memiliki distribusi normal, sehingga pada analisis data digunakan uji untuk data parametrik.

#### 4.2.1. Distribusi data kasus dan kontrol berdasarkan luas area total protein Connexin43

Berdasarkan pengukuran luas area total protein Cx43, didapatkan luas area total protein Cx43 rata-rata untuk tiap kelompok adalah sebagai berikut :

Tabel 4.2 Luas area total protein Connexin43 rata-rata tiap kelompok

Luas Area Total Connexin43	
K4M	77006.35 ± 15027.75
K4MD	95007.85 ± 10194.72
K12M	51726.68 ± 4418.09
K12MD	75254.33 ± 15525.45
AR4M	173700.70 ± 21705.94
AR4MD	145865.75 ± 17121.05
AR12M	169143.95 ± 21631.00
AR12MD	157285.10 ± 25728.50

#### 4.2.2. Distribusi data kasus dan kontrol berdasarkan luas area protein Connexin43 diskus interkalaris

Berdasarkan pengukuran luas area protein Cx43 diskus interkalaris, didapatkan luas area protein Cx43 diskus interkalaris rata-rata untuk tiap kelompok adalah sebagai berikut :

Tabel 4.3 Luas area Connexin43 diskus interkalaris

Luas Area Connexin43 Diskus Interkalatus	
K4M	67944.83 ± 13249.02
K4MD	85461.63 ± 9417.55
K12M	46369.15 ± 4683.57
K12MD	67070.38 ± 14344.88
AR4M	136178.60 ± 15222.46
AR4MD	117203.05 ± 17253.68
AR12M	140158.55 ± 17260.96
AR12MD	136530.15 ± 21759.99

#### 4.2.3. Distribusi data kasus dan kontrol berdasarkan luas area protein Connexin43 lateral

Berdasarkan pengukuran luas area protein Cx43 lateral, didapatkan luas area protein Cx43 lateral rata-rata untuk tiap kelompok adalah sebagai berikut :

Tabel 4.4 Luas area Connexin43 lateral

Luas Area Connexin43 Lateral	
K4M	9061.53 ± 1880.24
K4MD	9546.23 ± 1041.34
K12M	5357.53 ± 332.62
K12MD	8183.95 ± 1382.24
AR4M	37522.10 ± 6820.15
AR4MD	28662.70 ± 3876.59
AR12M	28985.40 ± 6221.87
AR12MD	20754.95 ± 4117.04

#### 4.2.4. Distribusi data kasus dan kontrol berdasarkan presentase protein Connexin43 diskus interkalaris

Berdasarkan pengukuran presentase protein Cx43 diskus interkalaris, didapatkan presentase protein Cx43 diskus interkalaris rata-rata untuk tiap kelompok adalah sebagai berikut :

Tabel 4.5 Presentase Connexin43 diskus interkalaris

Presentase Connexin43 Diskus Interkalaris	
K4M	88.24% ± 0.67%
K4MD	89.93% ± 0.76%
K12M	89.56% ± 1.43%
K12MD	89.02% ± 1.14%
AR4M	78.51% ± 1.50%
AR4MD	80.14% ± 3.51%
AR12M	82.94% ± 2.67%
AR12MD	86.86% ± 0.72%

#### 4.2.5. Distribusi data kasus dan kontrol berdasarkan presentase protein Connexin43 lateral

Berdasarkan pengukuran presentase protein Cx43 lateral, didapatkan presentase protein Cx43 lateral rata-rata untuk tiap kelompok adalah sebagai berikut :

Tabel 4.6 Presentase Connexin43 lateral

Presentase Connexin43 Lateral	
K4M	11.76% ± 0.67%
K4MD	10.07% ± 0.76%
K12M	10.44% ± 1.43%
K12MD	10.98% ± 1.14%
AR4M	21.49% ± 1.50%
AR4MD	19.86% ± 3.51%
AR12M	17.06% ± 2.67%
AR12MD	13.14% ± 0.72%

### 4.3. Perbandingan antara kelompok kontrol dan perlakuan

#### 4.3.1. Perbandingan protein Connexin43 kelompok kontrol dan perlakuan latihan fisik erobik 4 minggu

Tabel 4.7 Perbandingan luas area protein Connexin43 kontrol dan perlakuan latihan fisik erobik 4 minggu

Parameter	KONTROL	PERLAKUAN
Total Connexin43*	77006.35 ± 15027.75	173700.70 ± 21705.94
Connexin43 diskus interkalatus*	67944.83 ± 13249.02	136178.60 ± 15222.46
Connexin43 lateral*	9061.53 ± 1880.24	37522.10 ± 6820.15
Presentase Connexin43 diskus interkalatus*	88.24% ± 0.67%	78.51% ± 1.50%
Presentase Connexin43 lateral*	11.76% ± 0.67%	21.49% ± 1.50%

\* perbedaan bermakna pada perbandingan dengan kontrol ( $p < 0,05$ , uji T independen)

Dari hasil perhitungan luas area protein Cx43 pada jaringan didapatkan data seperti yang disajikan dalam tabel 4.7. Dari tabel tersebut dapat kita lihat bahwa terjadi peningkatan dari luas area total Cx43, Cx43 diskus interkalaris, serta Cx43 lateral. Untuk presentase luas area Cx43 diskus interkalaris terjadi penurunan, sedangkan presentase luas area Cx43 lateral terjadi peningkatan.

Untuk menilai tingkat perubahan yang terjadi pada setiap parameternya antara kelompok perlakuan dan kontrol, dilakukan analisis bivariat untuk tiap parameter dengan menggunakan uji T-berpasangan. Dari pemeriksaan tersebut diketahui data bersifat homogen dan besarnya  $p$  untuk total Cx43 adalah sebesar 0,000 ( $p < 0,05$ ), untuk Cx43 diskus interkalaris data bersifat homogen dengan nilai  $p$  sebesar 0,001 ( $p < 0,05$ ), untuk Cx43 lateral data homogen dengan  $p$  sebesar 0,000 ( $p < 0,05$ ), untuk presentase Cx43 diskus interkalaris data tidak homogen dengan nilai  $p$  sebesar 0,000 ( $p < 0,05$ ), dan untuk presentase Cx43 lateral data tidak homogen dengan  $p$  sebesar 0,000 ( $p < 0,05$ ). Jadi berdasarkan hasil analisis dapat disimpulkan bahwa antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan latihan fisik erobik selama 4 minggu, terjadi peningkatan yang bermakna dalam luas area total Cx43, Cx43 di diskus interkalaris, Cx43 lateral,

dan presentase Cx43 lateral, serta terjadi penurunan yang bermakna dari presentase Cx43 diskus interkalaris.

#### 4.3.2. Perbandingan protein Connexin43 kelompok kontrol dan perlakuan latihan fisik erobik 4 minggu diikuti dengan detrain 4 minggu

Tabel 4.8 Perbandingan luas area protein Connexin43 kontrol dan perlakuan latihan fisik erobik 4 minggu diikuti detrain 4 minggu

Parameter	KONTROL	PERLAKUAN
Total Connexin43*	95007.85 ± 10194.72	145865.75 ± 17121.05
Connexin43 diskus interkalatus*	85461.63 ± 9417.55	117203.05 ± 17253.68
Connexin43 lateral*	9546.23 ± 1041.34	28662.70 ± 3876.59
Presentase Connexin43 diskus interkalatus*	89.93% ± 0.76%	80.14% ± 3.51%
Presentase Connexin43 lateral*	10.07% ± 0.76%	19.86% ± 3.51%

\* perbedaan bermakna pada perbandingan dengan kontrol ( $p < 0,05$ , uji T independen)

Dari tabel 4.7 dapat dilihat adanya peningkatan dari luas area total Cx43, Cx43 diskus interkalaris, Cx43 lateral, dan presentase Cx43 lateral, sedangkan untuk presentase Cx43 diskus interkalaris terjadi penurunan. Untuk menilai signifikansi perubahan yang terjadi pada tiap parameter, maka dilakukan analisis bivariat untuk setiap parameter dengan menggunakan uji T-berpasangan. Dari hasil analisis, didapatkan bahwa data total Cx43 bersifat homogen dan besarnya nilai  $p$  adalah sebesar 0,002 ( $p < 0,05$ ), untuk Cx43 diskus interkalaris data homogen dengan  $p$  sebesar 0,018 ( $p < 0,05$ ), untuk Cx43 lateral data homogen dengan  $p$  sebesar 0,000 ( $p < 0,05$ ), untuk presentase Cx43 diskus interkalaris data tidak homogen dengan nilai  $p$  sebesar 0,01 ( $p < 0,05$ ), dan untuk presentase Connexin43 lateral data tidak homogen dengan  $p$  sebesar 0,01 ( $p < 0,05$ ). Jadi dapat disimpulkan bahwa antara kelompok kontrol dan perlakuan latihan fisik erobik 4 minggu yang diikuti dengan periode detrain selama 4 minggu, terdapat perbedaan yang bermakna berupa peningkatan luas area total Cx43, Cx43 diskus interkalaris, Cx43 lateral, dan presentase Cx43 lateral, serta terjadi penurunan yang bermakna dari presentase Cx43 di diskus interkalaris.



### 4.3.3. Perbandingan protein Connexin43 kelompok kontrol dan perlakuan latihan fisik erobik 12 minggu

Tabel 4.9. Perbandingan luas area Connexin43 kontrol dan perlakuan latihan fisik erobik 12 minggu

Parameter	KONTROL	PERLAKUAN
Total Connexin43*	51726.68 ± 4418.09	169143.95 ± 21631.00
Connexin43 diskus interkalatus*	46369.15 ± 4683.57	140158.55 ± 17260.96
Connexin43 lateral*	5357.53 ± 332.62	28985.40 ± 6221.87
Presentase Connexin43 diskus interkalatus*	89.56% ± 1.43%	82.94% ± 2.67%
Presentase Connexin43 lateral*	10.44% ± 1.43%	17.06% ± 2.67%

\* perbedaan bermakna pada perbandingan dengan kontrol ( $p < 0,05$ , uji T independen)

Dari tabel 4.9 di atas, jika dibandingkan data antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan latihan fisik erobik 12 minggu dapat dilihat terjadi peningkatan luas area total Cx43, luas area Cx43 diskus interkalaris, luas area Cx43 lateral, serta presentase Cx43 lateral. Sedangkan untuk parameter presentase Cx43 diskus interkalaris didapatkan penurunan presentase. Untuk menilai tingkat kemaknaan perubahan yang terjadi diantara kedua kelompok kontrol dan perlakuan, maka dilakukan analisa bivariat untuk tiap parameter dengan menggunakan uji T-berpasangan. Dari hasil analisis, didapatkan bahwa untuk total Cx43 data tidak homogen dan besarnya  $p$  adalah 0,001 ( $p < 0,05$ ), untuk Cx43 diskus interkalaris data tidak homogen dan besarnya  $p$  adalah 0,001 ( $p < 0,05$ ), untuk Cx43 lateral data tidak homogen dengan nilai  $p$  sebesar 0,005 ( $p < 0,05$ ), untuk presentase Cx43 diskus interkalaris data homogen dengan  $p$  sebesar 0,005 ( $p < 0,05$ ), dan nilai  $p$  untuk presentase Cx43 lateral juga sebesar 0,005 ( $p < 0,05$ ) dengan data yang homogen. Jadi diantara kelompok kontrol dan perlakuan latihan fisik erobik selama 12 minggu ini terjadi peningkatan bermakna dari total Cx43, Cx43 diskus interkalaris, Cx43 lateral, dan presentase Cx43 lateral, sedangkan untuk presentase Cx43 diskus interkalaris terjadi penurunan yang bermakna juga.

#### 4.3.4. Perbandingan protein Connexin43 kelompok kontrol dan perlakuan latihan fisik erobik 12 minggu diikuti dengan detrain 4 minggu

Tabel 4.10 Perbandingan luas area Connexin43 kontrol dan perlakuan latihan fisik erobik 12 minggu diikuti dengan detrain 4 minggu

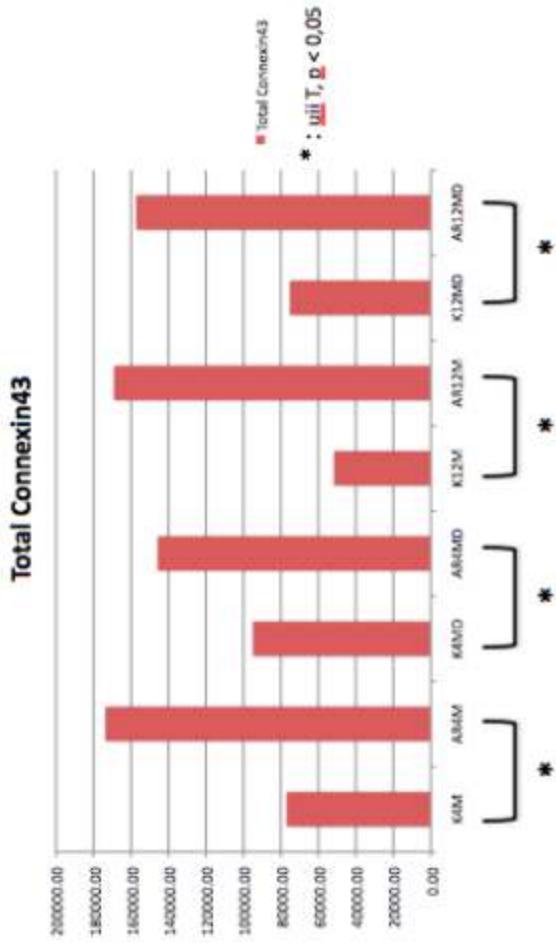
Parameter	KONTROL	PERLAKUAN
Total Connexin43*	75254.33 ± 15525.45	157285.10 ± 25728.50
Connexin43 diskus interkalatus*	67070.38 ± 14344.88	136530.15 ± 21759.99
Connexin43 lateral*	8183.95 ± 1382.24	20754.95 ± 4117.04
Presentase Connexin43 diskus interkalatus*	89.02% ± 1.14%	86.86% ± 0.72%
Presentase Connexin43 lateral*	10.98% ± 1.14%	13.14% ± 0.72%

\* perbedaan bermakna pada perbandingan dengan kontrol ( $p < 0,05$ , uji T independen)

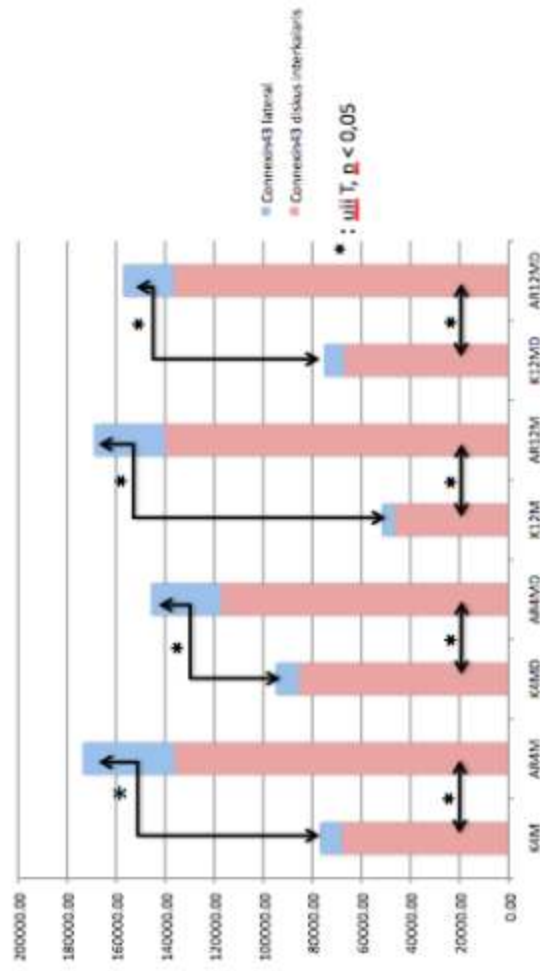
Dari tabel 4.10 di atas, dapat kita lihat juga terjadi peningkatan dari beberapa parameter yakni luas area total Cx43, Cx43 diskus interkalaris, Cx43 lateral, dan presentase Cx43 lateral. Sedangkan untuk parameter presentase Cx43 diskus interkalaris terjadi penurunan. Setelah itu, dilakukan pengolahan data untuk menilai perbedaan data yang didapat antara kelompok kontrol dan perlakuan. Data dari setiap parameter dianalisis menggunakan uji T-berpasangan. Dari hasil analisa data, didapatkan besarnya p untuk total Cx43 adalah sebesar 0,002 ( $p < 0,05$ ) dan data bersifat homogen, untuk Cx43 diskus interkalaris data homogen dengan  $p < 0,002$  ( $p < 0,05$ ), untuk Cx43 lateral data homogen dengan  $p < 0,001$  ( $p < 0,05$ ), dan besarnya p untuk presentase Cx43 diskus interkalaris dan lateral berturut-turut sebesar 0,018 ( $p < 0,05$ ) dan data bersifat homogen. Jadi dari nilai p yang didapat dari analisis parameter tersebut di atas, dapat kita simpulkan bahwa pada kelompok kontrol dan perlakuan latihan fisik erobik 12 minggu yang diikuti dengan periode detrain selama 4 minggu ini terdapat perbedaan yang bermakna.

Berikut ini adalah grafik yang menggambarkan perbandingan antara semua kelompok kontrol dan perlakuan untuk semua parameter yang dinilai dalam

penelitian ini, yakni luas area total connexin43, luas area connexin43 diskus interkalaris, luas area connexin43 lateral, presentase connexin43 diskus interkalaris, dan presentase connexin43 lateral.



Gambar 4.1. Grafik perbandingan luas area total connexin43 antara kelompok kontrol dan perlakuan



Gambar 4.2. Grafik perbandingan luas area Connexin43 diskus interkalaris dan lateral antara kelompok kontrol dan perlakuan



Gambar 4.3. Grafik perbandingan presentase connexin43 diskus interkalaris dan lateral antara kelompok kontrol dan perlakuan

#### 4.4. Perbandingan antara kelompok kontrol

Pada penelitian ini, kelompok kontrol dibagi menjadi 4 kelompok, yakni :

- Kontrol 4 minggu (selanjutnya disebut sebagai kelompok A)
- Kontrol 8 minggu (selanjutnya disebut sebagai kelompok B)
- Kontrol 12 minggu (selanjutnya disebut sebagai kelompok C)
- Kontrol 16 minggu (selanjutnya disebut sebagai kelompok D)

##### 4.4.1. Perbandingan total Connexin43

Pada perbandingan antara kelompok kontrol, karena yang dibandingkan adalah 4 kelompok dan distribusi data normal, maka akan dilakukan analisis untuk setiap parameter dengan menggunakan uji one-way Anova.

Tabel 4.11 Nilai p untuk perbandingan total luas area Connexin43 antar kelompok kontrol

	A	B	C	D
A		0,161	0,054	0,889
B	0,161		0,002*	0,126
C	0,054	0,002*		0,071
D	0,889	0,126	0,071	

\* Perbedaan bermakna (nilai  $p < 0,05$ , uji one-way Anova), A : kontrol 4 minggu, B : kontrol 8 minggu, C : kontrol 12 minggu, D : kontrol 16 minggu.

Untuk parameter total Cx43 didapatkan data bersifat homogen. Jika kita membandingkan antara kelompok kontrol 4 minggu dan 8 minggu, didapatkan nilai p sebesar 0,161 ( $p > 0,05$ ). Jika kelompok kontrol 4 minggu dibandingkan dengan kontrol 12 minggu didapatkan nilai p sebesar 0,054 ( $p > 0,05$ ), dan jika kita membandingkan kontrol 4 minggu dan 16 minggu didapatkan nilai  $p$  0,889 ( $p > 0,05$ ). Jika kita membandingkan kontrol 8 minggu dengan kontrol 12 minggu didapatkan nilai  $p$  0,002 ( $p < 0,05$ ), dan kontrol 8 dan 16 minggu didapatkan nilai  $p$  0,126 ( $p > 0,05$ ). Jika kita membandingkan kontrol 12 dan 16 minggu, didapatkan nilai  $p$  sebesar 0,071 ( $p > 0,05$ ).

#### 4.4.2 Perbandingan Connexin43 diskus interkalaris

Pada analisis parameter Cx43 diskus interkalaris, didapatkan informasi bahwa data bersifat homogen. Untuk parameter luas area Cx43 diskus interkalaris, jika kita membandingkan antara kontrol 4 minggu dan 8 minggu, didapatkan nilai  $p$  sebesar 0,111 ( $p > 0,05$ ), antara kontrol 4 minggu dan 12 minggu didapatkan nilai  $p$  0,053 ( $p > 0,05$ ), antara kontrol 4 minggu dan 16 minggu didapatkan nilai  $p$  0,935 ( $p > 0,05$ ). Selanjutnya jika kita membandingkan antara kontrol 8 minggu dan 12 minggu didapatkan nilai  $p$  0,001 ( $p < 0,05$ ), antara 8 minggu dan 16 minggu didapatkan nilai  $p$  0,095 ( $p > 0,05$ ), dan antara 12 minggu dan 16 minggu didapatkan nilai  $p$  sebesar 0,062 ( $p > 0,05$ ).

Tabel 4.12 Nilai p untuk perbandingan luas area Connexin43 diskus interkalaris antar kelompok kontrol

	A	B	C	D
A		0,111	0,053	0,935
B	0,111		0,001*	0,095
C	0,053	0,001*		0,062
D	0,935	0,095	0,062	

\* Perbedaan bermakna (nilai  $p < 0,05$ , uji one-way Anova), A : kontrol 4 minggu, B : kontrol 8 minggu, C : kontrol 12 minggu, D : kontrol 16 minggu.

#### 4.4.3. Perbandingan Connexin43 lateral

Pada analisis data didapatkan bahwa data bersifat tidak homogen.

Tabel 4.13 Nilai p untuk perbandingan luas area Connexin43 lateral antar kelompok kontrol

	A	B	C	D
A		1,000	0,538	1,000
B	1,000		0,064	0,995
C	0,538	0,064		0,482
D	1,000	0,995	0,482	

\* Perbedaan bermakna (nilai  $p < 0,05$ , uji one-way Anova), A : kontrol 4 minggu, B : kontrol 8 minggu, C : kontrol 12 minggu, D : kontrol 16 minggu.

Pada analisis ini, dikarenakan data tidak homogen, maka pemeriksaan dilakukan dengan Tamhane's pada bagian Post Hoc. Pada perbandingan antara kontrol 4 minggu dan 8 minggu didapatkan nilai  $p > 0,05$ , antara kontrol 4 minggu dan 12 minggu didapatkan nilai  $p > 0,05$ , antara kontrol 4 minggu dan 16 minggu nilai  $p > 0,05$ , antara kontrol 8 minggu dan 12 minggu didapatkan nilai  $p > 0,05$ , antara kontrol 8 minggu dan 16 minggu nilai  $p > 0,05$ , dan antara 12 dan 16 minggu nilai  $p > 0,05$  ( $p > 0,05$ ).

#### 4.4.4. Perbandingan presentase Connexin43 diskus interkalaris

Pada analisis data, didapatkan bahwa data bersifat tidak homogen. Pada perbandingan antara kontrol 4 minggu dan 8 minggu didapatkan nilai  $p > 0,372$  ( $p > 0,05$ ), antara 4 minggu dan 12 minggu nilai  $p > 0,994$  ( $p > 0,05$ ), antara kontrol 4 minggu dan 16 minggu didapatkan nilai  $p > 0,05$  ( $p > 0,05$ ), antara kelompok kontrol 8 minggu dan 12 minggu diketahui nilai  $p > 0,05$  ( $p > 0,05$ ), antara kontrol 8 dan 16 minggu didapatkan nilai  $p > 0,999$  ( $p > 0,05$ ), serta untuk membandingkan antara kontrol 12 dan 16 minggu diketahui nilai  $p > 0,05$  ( $p > 0,05$ ).

Tabel 4.14 Nilai p untuk perbandingan % Connexin43 diskus interkalaris antar kelompok kontrol

	A	B	C	D
A		0,372	0,994	1,000
B	0,372		1,000	0,999
C	0,994	1,000		1,000
D	1,000	0,999	1,000	

\* Perbedaan bermakna (nilai  $p < 0,05$ , uji one-way Anova), A : kontrol 4 minggu, B : kontrol 8 minggu, C : kontrol 12 minggu, D : kontrol 16 minggu.

#### 4.4.5. Perbandingan presentase Cx43 lateral

Tabel 4.15 Nilai p untuk perbandingan % Connexin43 lateral antar kelompok kontrol

	A	B	C	D
A		0,372	0,994	1,000
B	0,372		1,000	0,999
C	0,994	1,000		1,000
D	1,000	0,999	1,000	

\* Perbedaan bermakna (nilai  $p < 0,05$ , uji one-way Anova), A : kontrol 4 minggu, B : kontrol 8 minggu, C : kontrol 12 minggu, D : kontrol 16 minggu.

Pada awal pemeriksaan diketahui data tidak homogen. Pada perbandingan antara kelompok kontrol 4 minggu dan 8 minggu, didapatkan nilai  $p > 0,372$  ( $p > 0,05$ ), antara kelompok kontrol 4 minggu dan 12 minggu didapatkan nilai  $p > 0,994$  ( $p > 0,05$ ), antara kelompok 4 minggu dan 16 minggu didapatkan nilai  $p$  sebesar

1,000, antara kelompok 8 minggu dan 12 minggu dengan nilai  $p > 0,05$ ), dan antara kelompok 8 minggu dan 16 minggu didapatkan bawa nilai  $p$  sebesar 0,999 ( $p > 0,05$ ), antara kelompok 12 minggu dan 16 minggu didapatkan nilai  $p$  sebesar 1,000 ( $p > 0,05$ ).

#### 4.5. Perbandingan antara kelompok perlakuan

Kelompok perlakuan dalam penelitian ini dibagi menjadi 4 kelompok berdasarkan lama perlakuan dengan perincian sebagai berikut :

- Latihan 4 minggu (selanjutnya disebut sebagai kelompok E)
- Latihan 4 minggu diikuti periode detrain selama 4 minggu (selanjutnya disebut sebagai kelompok F)
- Latihan 12 minggu (selanjutnya disebut sebagai kelompok G)
- Latihan 12 minggu diikuti periode detrain selama 4 minggu (selanjutnya disebut sebagai kelompok H)

Perbandingan antara kelompok perlakuan ini hanya difokuskan untuk melihat pengaruh detraining serta pengaruh lama latihan fisik. Jadi perbandingan hanya dibatasi antara kelompok perlakuan latihan fisik erobik 4 minggu dengan kelompok latihan 4 minggu yang diikuti detrain 4 minggu, antara kelompok latihan fisik 4 minggu dengan kelompok latihan fisik 12 minggu, dan antara kelompok latihan fisik 12 minggu dan kelompok latihan fisik 12 minggu yang diikuti detrain 4 minggu.

##### 4.5.1. Perbandingan total protein Connexin43

Pada parameter total Cx43 dilakukan analisis dengan uji one-way Anova, dan didapatkan bahwa data bersifat homogen, dengan sedikitnya terdapat dua kelompok yang memiliki nilai yang berbeda secara bermakna dengan nilai  $p$  sebesar 0,000 ( $p < 0,05$ ).



Tabel 4.16 Nilai p untuk perbandingan total luas area Connexin43 antar kelompok perlakuan

	E	F	G	H
E		0,035*	0,718	
F	0,035*			
G	0,718			0,351
H			0,351	

\* Perbedaan bermakna (nilai  $p < 0,05$ , uji one-way Anova), E : perlakuan latihan erobik 4 minggu, F : perlakuan latihan erobik 4 minggu + detrain 4 minggu, G : perlakuan latihan erobik 12 minggu, H : perlakuan latihan erobik 12 minggu + detrain 4 minggu.

Pada perbandingan antara kasus latihan 4 minggu dengan latihan 4 minggu yang diikuti dengan detrain 4 minggu didapatkan nilai  $p$  sebesar 0,035 ( $p < 0,05$ ), antara kasus latihan 4 minggu dan latihan 12 minggu didapatkan nilai  $p$  sebesar 0,718 ( $p > 0,05$ ), dan antara kasus latihan 12 minggu dengan 12 minggu + detrain 4 minggu didapatkan  $p$  sebesar 0,351 ( $p > 0,05$ ). Untuk parameter total Cx43 perbedaan bermakna hanya ditemukan antara kelompok latihan 4 minggu dengan kelompok latihan 4 minggu yang diikuti detrain selama 4 minggu.

#### 4.5.2. Perbandingan protein Connexin43 diskus interkalaris

Pada analisa data protein Cx43 diskus interkalaris diketahui bahwa data bersifat homogen.

Tabel 4.17 Nilai p untuk perbandingan luas area Connexin43 diskus interkalaris antar kelompok perlakuan

	E	F	G	H
E		0,086	0,710	
F	0,086			
G	0,710			0,735
H			0,735	

\* Perbedaan bermakna (nilai  $p < 0,05$ , uji one-way Anova), E : perlakuan latihan erobik 4 minggu, F : perlakuan latihan erobik 4 minggu + detrain 4 minggu, G : perlakuan latihan erobik 12 minggu, H : perlakuan latihan erobik 12 minggu + detrain 4 minggu.

Pada perbandingan antara kelompok kasus latihan 4 minggu dengan kelompok latihan 4 minggu + detrain 4 minggu didapatkan nilai  $p$  sebesar 0,086 ( $p > 0,05$ ), antara kelompok latihan 4 minggu dengan kelompok latihan 12 minggu didapatkan  $p$  senilai 0,710 ( $p > 0,05$ ), dan untuk perbandingan antara kelompok latihan 12 minggu dengan latihan 12 minggu + detrain 4 minggu didapatkan nilai  $p$  sebesar 0,735 ( $p > 0,05$ ). Untuk parameter luas area Cx43 diskus interkalaris tidak terdapat perbedaan bermakna antara ketiga kelompok yang diperbandingkan.

#### 4.5.3. Perbandingan protein Connexin43 lateral

Pada analisa data protein Cx43 lateral didapatkan data bersifat tidak homogen.

Tabel 4.18 Nilai  $p$  untuk perbandingan luas area Connexin43 lateral antar kelompok perlakuan

	E	F	G	H
E		0,891	0,967	
F	0,891			
G	0,967			0,892
H			0,892	

\* Perbedaan bermakna (nilai  $p < 0,05$ , uji one-way Anova), E : perlakuan latihan erobik 4 minggu, F : perlakuan latihan erobik 4 minggu + detrain 4 minggu, G : perlakuan latihan erobik 12 minggu, H : perlakuan latihan erobik 12 minggu + detrain 4 minggu.

Pada perbandingan antara kelompok perlakuan latihan 4 minggu dengan latihan 4 minggu + detrain 4 minggu didapatkan nilai  $p$  sebesar 0,891 ( $p > 0,05$ ), antara kelompok latihan 4 minggu dengan latihan 12 minggu didapatkan nilai  $p$  sebesar 0,967 ( $p > 0,05$ ), dan antara kelompok latihan 12 minggu dengan kelompok latihan 12 minggu + detrain 4 minggu didapatkan nilai  $p$  sebesar 0,892 ( $p > 0,05$ ). Untuk parameter Cx43 lateral tidak ditemukan perbedaan bermakna diantara ketiga kelompok yang diperbandingkan.

#### 4.5.4. Perbandingan presentase Connexin43 diskus interkalaris

Pada analisa data presentase Cx43 diskus interkalaris diketahui bahwa data tidak homogen.

Tabel 4.19 Nilai p untuk perbandingan % Connexin43 diskus interkalaris antar kelompok perlakuan

	E	F	G	H
E		1,000	0,643	
F	1,000			
G	0,643			0,802
H			0,802	

\* Perbedaan bermakna (nilai  $p < 0,05$ , uji one-way Anova), E : perlakuan latihan erobik 4 minggu, F : perlakuan latihan erobik 4 minggu + detrain 4 minggu, G : perlakuan latihan erobik 12 minggu, H : perlakuan latihan erobik 12 minggu + detrain 4 minggu.

Pada perbandingan antara kelompok perlakuan latihan 4 minggu dengan latihan 4 minggu + detrain 4 minggu didapatkan nilai  $p$  sebesar 1,000 ( $p > 0,05$ ), antara kelompok latihan 4 minggu dengan latihan 12 minggu didapatkan nilai  $p$  sebesar 0,643 ( $p > 0,05$ ), dan antara kelompok latihan 12 minggu dengan kelompok latihan 12 minggu + detrain 4 minggu didapatkan nilai  $p$  sebesar 0,802 ( $p > 0,05$ ). Untuk presentase Cx43 diskus interkalaris tidak ditemukan perbedaan bermakna diantara kelompok yang diperbandingkan.

#### 4.5.5. Perbandingan presentase Connexin43 lateral

Pada analisa data presentase Cx43 lateral diketahui bahwa data tidak homogen.

Pada perbandingan antara kelompok perlakuan latihan 4 minggu dengan latihan 4 minggu + detrain 4 minggu didapatkan nilai  $p$  sebesar 1,000 ( $p > 0,05$ ), antara kelompok latihan 4 minggu dengan latihan 12 minggu didapatkan nilai  $p$  sebesar 0,643 ( $p > 0,05$ ), dan antara kelompok latihan 12 minggu dengan kelompok latihan 12 minggu + detrain 4 minggu didapatkan nilai  $p$  sebesar 0,802 ( $p > 0,05$ ). Untuk parameter presentase Cx43 lateral tidak ditemukan perbedaan bermakna diantara kelompok yang diperbandingkan.

Tabel 4.20 Nilai p untuk perbandingan % Connexin43 lateral antar kelompok perlakuan

	<b>E</b>	<b>F</b>	<b>G</b>	<b>H</b>
<b>E</b>		1,000	0,643	
<b>F</b>	1,000			
<b>G</b>	0,643			0,802
<b>H</b>			0,802	

\* Perbedaan bermakna (nilai  $p < 0,05$ , uji one-way Anova), E : perlakuan latihan erobik 4 minggu,

F : perlakuan latihan erobik 4 minggu + detrain 4 minggu, G : perlakuan latihan erobik 12 minggu,

H : perlakuan latihan erobik 12 minggu + detrain 4 minggu.

## **BAB 5**

### **PEMBAHASAN**

Pada perbandingan protein Cx43 antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan latihan erobik selama 4 minggu didapatkan hasil terjadi peningkatan bermakna dari luas area total Cx43, luas area Cx43 diskus interkalaris, Cx43 lateral, dan presentase Cx43 di lateral. Sedangkan untuk presentase Cx43 diskus interkalaris terjadi penurunan yang bermakna antara kelompok kontrol dibandingkan dengan kelompok perlakuan.

Pada perbandingan antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan latihan erobik 4 minggu yang diikuti dengan detrain selama 4 minggu, didapatkan hasil adanya perbedaan bermakna diantara semua parameter yang diukur. Luas area total Cx43, Cx43 diskus interkalaris, Cx43 lateral, dan presentase Cx43 lateral didapatkan lebih besar pada kelompok perlakuan, sedangkan untuk presentase Cx43 diskus interkalaris lebih besar pada kelompok kontrol.

Pada perbandingan antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan latihan erobik 12 minggu, didapatkan adanya perbedaan bermakna juga pada semua parameternya. Untuk kategori total Cx43, Cx43 diskus interkalaris, Cx43 lateral dan presentase Cx43 lateral didapatkan nilai yang lebih besar pada kelompok perlakuan sedangkan untuk parameter presentase Cx43 diskus interkalaris nilai lebih besar pada kelompok kontrol.

Pada perbandingan antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan latihan fisik erobik 12 minggu yang diikuti dengan detrain selama 4 minggu didapatkan adanya perbedaan yang bermakna untuk semua parameter. Nilai untuk total Cx43, Cx43 diskus interkalaris, Cx43 lateral, dan presentase Cx43 lateral didapatkan lebih besar pada kelompok perlakuan, sedangkan untuk presentase Cx43 diskus interkalaris lebih besar pada kelompok kontrol.

Dari hasil perbandingan tersebut di atas, dapat kita simpulkan bahwa walaupun tikus memiliki usia yang sama, namun ada/tidaknya perlakuan latihan fisik sangat mempengaruhi jumlah protein Cx43 pada jantung tikus. Pada semua kelompok perlakuan latihan fisik erobik ditemukan peningkatan luas area total

Cx43, peningkatan luas area Cx43 diskus interkalaris, dan peningkatan luas area Cx43 lateral, serta peningkatan presentase Cx43 lateral. Untuk presentase Cx43 diskus interkalaris ditemukan nilai yang lebih rendah pada kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok kontrol. Presentase Cx43 diskus interkalaris ini dapat menurun karena walaupun terjadi peningkatan jumlah Cx43 diskus interkalaris, namun terjadi pula peningkatan bermakna pada Cx43 lateral sehingga peningkatan jumlah total Cx43 menjadi jauh lebih besar. Presentase Cx43 diskus interkalaris didapatkan dengan membandingkan Cx43 diskus dengan total Cx43, dan karena peningkatan luas area total Cx43 jauh lebih besar daripada Cx43 diskus interkalaris, maka hasil perhitungan untuk presentase Cx43 akan didapatkan penurunan. Jadi meskipun terjadi penurunan dalam presentase, namun secara jumlah, telah terjadi peningkatan Cx43 di diskus interkalaris.

Pada perbandingan antara semua kelompok kontrol dengan uji *one-way Anova*, didapatkan bahwa untuk parameter total Cx43 perbedaan bermakna hanya ditemukan antara kelompok kontrol 8 minggu dan 12 minggu dengan nilai  $p < 0,05$ . Untuk parameter luas area protein Cx43 diskus interkalaris, perbedaan bermakna juga hanya ditemukan pada perbandingan antara kelompok kontrol 8 minggu dengan kelompok kontrol 12 minggu. Perbandingan antara kelompok lainnya tidak menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna. Untuk parameter protein Cx43 lateral, pada perbandingan semua kelompok tidak ditemukan adanya perbedaan yang bermakna. Begitu pula pada analisa data parameter presentase Cx43 diskus interkalaris dan presentase Cx43 lateral. Untuk kedua parameter terakhir ini, pada perbandingan seluruh kelompok kontrol juga tidak ditemukan adanya perbedaan yang bermakna.

Kelompok kontrol pada penelitian ini tidak mendapatkan perlakuan apapun, sehingga dengan kata lain perbedaan diantara kelompok-kelompok kontrol hanyalah faktor usia saja. Dari hasil analisa di atas, dapat kita simpulkan bahwa perbedaan usia diantara kelompok kontrol tidak mengakibatkan perbedaan bermakna dalam luas area Cx43 lateral, presentase Cx43 diskus interkalaris, dan presentase Cx43 lateral. Walaupun ditemukan perbedaan bermakna pada total Cx43 dan Cx43 diskus interkalaris, namun karena perbedaan bermakna ini hanya ditemukan pada sebagian kecil kelompok saja, yakni hanya muncul pada

perbandingan antara kelompok usia 8 minggu dan 12 minggu, maka tidak dapat kita simpulkan bahwa bertambahnya usia akan terjadi peningkatan bermakna luas area protein Cx43.

Jika kita melihat langsung pada besarnya total luas area Cx43, luas area Cx43 diskus interkalaris, dan luas area Cx43 lateral, terlihat bahwa luas area Cx43 yang didapat pada kontrol 12 minggu dan 16 minggu lebih rendah daripada kontrol 8 dan 12 minggu. Hal ini tidak sesuai dengan teori yang menyatakan bahwa akan terjadi perkembangan ventrikel jantung post-natal dimana akan terjadi peningkatan jumlah protein Cx43 diskus interkalaris oleh karena pada proses perkembangan post-natal tersebut, protein Cx43 yang pada masa fetal berada pada sisi lateral akan berangsur-angsur pindah ke tempat seharusnya yakni diskus interkalaris. Hal ini mungkin disebabkan karena adanya perbedaan intensitas warna pada preparat 4 dan 8 minggu jika dibandingkan dengan 12 dan 16 minggu. Jika kita bandingkan, secara kasat mata hasil preparat 12 dan 16 minggu memiliki warna yang lebih pucat, dan hal ini akan mempengaruhi proses penghitungan jumlah Connexin menggunakan program imageJ. Telah coba dilakukan pengulangan, namun hasil yang didapat kurang lebih sama. Diduga hal ini disebabkan karena perbedaan cairan DAB yang digunakan, dimana untuk proses imunohistokimia preparat 12 dan 16 minggu digunakan cairan DAB dari kemasan yang berbeda.

Jika kita melihat lebih lanjut lagi pada data presentase Cx43 diskus interkalaris dan presentase Cx43 lateral, walaupun tidak ditemukan perbedaan bermakna secara statistik pada perbandingan antara kelompok kontrol, namun kita dapat melihat bahwa presentase Cx43 diskus interkalaris dan lateral diantara kelompok kontrol cenderung stabil. Jadi dapat kita simpulkan bahwa peningkatan usia pada hewan coba kelompok kontrol tidak mengakibatkan perbedaan bermakna diantara kelompok kontrol.

Perbandingan antara kelompok perlakuan hanya dibatasi untuk melihat pengaruh lama latihan fisik serta melihat ada/tidaknya pengaruh *detraining*, sehingga perbandingan hanya dilakukan antara kelompok latihan erobik 4 minggu dengan latihan erobik 12 minggu, antara kelompok latihan erobik 4 minggu dengan latihan erobik 4 minggu yang diikuti *detrain* 4 minggu, dan antara

kelompok latihan erobik 12 minggu dengan latihan erobik 12 minggu yang diikuti *detrain* 4 minggu.

Pada perbandingan antara kelompok latihan erobik 4 minggu dan 12 minggu untuk melihat ada tidaknya pengaruh dosis latihan terhadap jumlah Cx43, tidak ditemukan perbedaan bermakna pada semua parameternya. Jadi dapat kita simpulkan bahwa lama latihan fisik erobik tidak menimbulkan perbedaan bermakna pada luas area protein Cx43. Hal ini sesuai dengan penelitian oleh Heritage Family Study yang menyatakan bahwa perubahan akibat latihan fisik erobik sebelum dan sesudah latihan selama 20 minggu tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna. Selain itu, hal ini sesuai dengan kesimpulan yang didapat oleh Kenney et al yakni perubahan akibat latihan fisik erobik akan jelas terlihat dan mencapai puncaknya setelah latihan selama 8 – 18 bulan. Jadi dikarenakan pada hewan coba latihan dilakukan selama 4 dan 12 minggu, maka hasil yang didapat belum maksimal dan belum menunjukkan perbedaan yang bermakna. Jika kita melihat pada data, dapat kita lihat bahwa walaupun tidak berbeda bermakna secara statistik, namun pada hewan coba dengan latihan fisik selama 12 minggu memiliki luas area connexin43 diskus interkalaris lebih besar daripada latihan fisik erobik selama 4 minggu. Hal ini menunjukkan bahwa latihan fisik erobik jangka panjang memiliki pengaruh yang sangat baik untuk tubuh kita.

Pada perbandingan untuk menilai pengaruh *detraining* terhadap latihan fisik erobik, perbedaan bermakna hanya ditemukan pada perbandingan total luas area Cx43 antara kelompok perlakuan latihan erobik 4 minggu dengan latihan erobik 4 minggu yang diikuti dengan *detrain* selama 4 minggu. Untuk parameter luas area Cx43 diskus interkalaris, luas area Cx43 lateral, presentase Cx43 diskus interkalaris, dan presentase Cx43 lateral, tidak ditemukan perbedaan bermakna diantara kelompok yang diperbandingkan.

Kita dapat menyimpulkan bahwa proses *detraining* 4 minggu setelah latihan fisik erobik 4 minggu akan memberikan perbedaan yang bermakna dalam total luas area Cx43. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Benito et al dan Pelliccia et al yang menyatakan bahwa perubahan struktur dan fungsi jantung yang terjadi selama proses adaptasi akibat latihan fisik akan hilang dalam



proses *detraining*. Walaupun untuk parameter lainnya tidak ditemukan perbedaan bermakna, namun jika kita melihat data hasil perhitungan luas dan presentase dari Cx43 diskus interkalaris dan lateral, dapat kita lihat bahwa proses *detraining* selama 4 minggu akan mengakibatkan penurunan dari luas area Cx43 diskus interkalaris, luas area Cx43 lateral, dan presentase Cx43 lateral. Untuk presentase Cx43 diskus interkalaris terjadi peningkatan kembali. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Gamelin et al dan Sloan et al juga mengungkapkan hal serupa yakni bahwa adaptasi kronis akibat latihan fisik akan hilang jika seseorang mengalami proses *detrain*.

Untuk latihan fisik erobik 12 minggu, proses *detraining* selama 4 minggu tidak memberikan perbedaan yang bermakna. Selain sesuai dengan penelitian Benito et al dan Pelliccia et al, hasil yang didapat ini juga sesuai dengan penelitian oleh Coyle et al dan Houmard et al yang menyatakan bahwa perubahan yang terjadi akibat proses henti latih (*detraining*) terlihat jelas setelah lebih dari 28 hari. Hal serupa juga diungkapkan oleh Hortobagyi dan Houston et al yang menyatakan bahwa proses *detrain* jangka pendek tidak cukup untuk mengakibatkan perubahan yang berarti. Namun jika kita melihat lebih jelas pada data yang didapatkan, walaupun pada semua parameter tidak terjadi perbedaan yang bermakna, dapat kita lihat bahwa proses *detraining* 4 minggu tetap mengakibatkan penurunan untuk luas area total Cx43, luas area Cx43 diskus interkalaris, luas area Cx43 lateral, dan presentase Cx43 lateral. Untuk presentase Cx43 diskus interkalaris, terjadi peningkatan setelah proses *detraining*. Hal ini dikarenakan secara proporsional, penurunan jumlah Cx43 lateral lebih besar daripada Cx43 diskus interkalaris, sehingga walaupun jumlahnya berkurang namun presentase Cx43 diskus interkalaris mengalami peningkatan setelah proses *detraining*. Hal ini sesuai dengan kesimpulan penelitian oleh Gamelin et al dan Sloan et al juga mengungkapkan hal serupa yakni bahwa adaptasi kronis akibat latihan fisik akan hilang jika seseorang mengalami proses *detraining*. Jadi proses *detraining* 4 minggu setelah latihan fisik erobik 12 minggu, mengakibatkan penurunan luas area total Cx43, luas area Cx43 diskus interkalaris, luas area Cx43 lateral, dan presentase Cx43 lateral namun perubahan yang terjadi tidak bermakna.

## BAB 6

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 6.1. Kesimpulan

1. Jumlah protein Connexin43 pada diskus interkalaris sel otot jantung meningkat pada hipertrofi fisiologis yang dicetuskan oleh latihan fisik erobik 4 dan 12 minggu.
2. Jumlah protein Connexin43 pada sisi lateral sel otot jantung meningkat pada hipertrofi fisiologis yang dicetuskan oleh latihan fisik erobik 4 dan 12 minggu.
3. Terjadi penurunan ekspresi Connexin43 diskus interkalaris yang terjadi akibat proses *detrain*.
4. Terjadi penurunan ekspresi Connexin43 sisi lateral sel otot jantung yang terjadi akibat proses *detrain*.

#### 6.2. Saran

- Perlu dilakukan penelitian lanjutan pada latihan fisik erobik dengan memberikan durasi *detraining* yang lebih lama sehingga dapat diketahui waktu yang diperlukan untuk menimbulkan perbedaan bermakna setelah latihan fisik erobik.
- Diperlukan penelitian lanjutan untuk mempelajari proses perubahan ekspresi Cx43 akibat latihan fisik.
- Perlu dilakukan pemeriksaan EKG berkala :
  - Atlet yang aktif
  - Atlet aktif yang menjalani tirah baring
  - Atlet yang telah pensiun

### DAFTAR PUSTAKA

1. Tirziu D, Giordano F, Simons M. Cell communications in the heart. *Circulation*. 2010;122:928-37.
2. Sherwood L. Human physiology from cells to systems. 7<sup>th</sup> ed. Canada: Nelson Education Ltd; 2010.
3. Danik SB, Yu LF, Jie Z, Suk HJ, Morley GE, Fishman GI, et al. Modulation of cardiac gap junction expression and arrhythmic susceptibility. *Circ Res*. 2004;95:1035-41.
4. Severs NJ, Bru AF, Dupont E, Rothery S. Remodelling of gap junctions and connexin expression in diseased myocardium. *Cardiovasc Res*. 2008;80(1):9-19.
5. Maass K, Chase SE, Ming LX, Delmar M. Cx43 CT domain influences infarct size and susceptibility to ventricular tachyarrhythmias in acute myocardial infarction. *Cardiovasc Res*. 2009;84(3):361-7.
6. Guyton AC, Hall JE. *The Text book of Medical Physiology*, 11th Ed. Philadelphia, Elsevier Inc., 2006.
7. Doyle, JA. The exercise and physical fitness page Georgia State University. [cited : 28 Maret 2013]. Available from : <http://www2.gsu.edu/~www/fit/aerobice.html>
8. Hesketh GG, Shah MH, Halperin VL, Cooke CA, Akar FG, Yen TE, et al. Ultrastructure and regulation of lateralized connexin43 in the failing heart. *Circ Res*. 2010;106:1153-63.
9. Sato T, Ohkusa T, Honjo H, Suzuki S, Yoshida M, Ishiguro YS, et al. Altered expression of connexin43 contributes to the arrhythmogenic substrate during the development of heart failure in cardiomyopathic hamster. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;294:1164-73.
10. Akar FG, Nass RD, Hahn S, Cingolani E, Shah M, Hesketh GG. Dynamic changes in conduction velocity and gap junction properties during development of pacing-induced heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;293:1223-30.

11. Fen LJ, Patel VV, Radice GL. Review : Dysregulation of a cell adhesion proteins and cardiac arrhythmogenesis. *Clin Med.* 2006;4(1):42-52.
12. Dhein S, Jongasma HJ. Forming the network – gap junctions in the cardiovascular system. *Cardiovasc Res.* 2004;62:225-7.
13. Siedel T, Salameh A, Dhein S. A simulation study of cellular hypertrophy and connexin lateralization in cardiac tissue. *Biophys J.* 2010;99:1-10.
14. Polontchouck L, Haefliger JA, Ebel B, Schaefer T, Stuhlmann D, Mehlhorn U, et al. Effects of chronic atrial fibrillation on gap junction distribution in human and rat atria. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:883-91.
15. Drezner JA, Pluim B, Engebretsen L. Prevention of sudden cardiac death in athletes: new data and modern perspectives confront challenges in the 21<sup>st</sup> century. *Br J Sports Med.* 2009;43:625-6.
16. Drezner JA, Fischbach P, Froelicher V, Marek J, Pelliccia A, Prutkin JM, et al. Normal electrocardiographic findings: recognizing physiological adaptations in athletes. *Br J Sports Med.* 2013;47:125-36.
17. Silverthorn DE. *Human Physiology An Integrated Approach.* 3<sup>rd</sup> ed. San Fransisco: Pearson Education; 2004.
18. Aaronson PI, Ward JPT. *At A Glance Sistem Kardiovaskular.* Edisi 3. Jakarta: Penerbit Erlangga; 2007.
19. Matthew GG. *Cellular Physiology of Nerve and Muscle.* 4<sup>th</sup> ed. Malden : Blackwell Publishing; 2003.
20. Veen TAB, Rijen HVM, Opthof T. Cardiac gap junction channels: modulation of expression and channel properties. *Cardiovasc Res.* 2001;51:217-29.
21. Dbouk HA, Mroue RM, El-Sabban ME, Talhouk RS. Review : Connexins : a myriad of functions extending beyond assembly of gap junction channels. *J Cell Commun Signal.* 2009;7(4).
22. Bedner P, Niessen H, Odematt B, Kretz M, Willecke K, Harz H. Selective permeability of different connexin channels to the second messenger cyclic AMP. *J Biol Chem.* 2006;281(10):6673-81.
23. Hesketh GG, Eyk JEV, Tomaselli GF. Mechanisms of Gap Junction Traffic in Health and Disease. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2009;54(4):263-72.

24. Sohl G, Willecke K. Review : Gap junction and the connexin protein family. *Cardiovasc Res.* 2004;62:228-32.
25. Tortora GJ, Derrickson BH. Principles of anatomy and physiology. 11ed. Hoboken: John Wiley & Sons; 2006.
26. DeWit C. Connexin pave the way for vascular communication. *Physiology.* 2004;19:148-53.
27. Giepmans BNG. Review : Gap junctions and connexin-interacting proteins. *Cardiovasc Res.* 2004;62:233-45.
28. Liu F, Arce FT, Ramachandran S, Lal R. Nanomechanics of hemichannels conformations : Connexin flexibility underlying channel opening and closing. *J Biol Chem.* 2006;281(32):23207-17.
29. Oyamada M, Oyamada Y, Takamatsu T. Regulation of connexin expression. *BBA-Biomembranes.* 2005;1719:6-23.
30. Martin PEM, Evans WH. Incorporation of connexins into plasma membranes and gap junctions. *Cardiovasc Res.* 2004;62:378-87.
31. Delmar M, Coombs W, Sorgen P, Duffy HS, Taffet SM. Review : Structural bases for chemical regulation of connexin43 channels. *Cardiovasc Res.* 2004;62:268-75.
32. Berthoud VM, Minoguw PJ, Laing JG, Beyer EC. Review : Pathways for degradation of connexins and gap junctions. *Cardiovasc Res.* 2004;62:256-67.
33. Prochnow N, Dermietzel R. Connexons and cell adhesion : a romantic phase. *Histochem Cell Biol.* 2008;130:71-7.
34. Laird DW. Connexin phosphorylation as a regulatory event linked to gap junction internalization and degradation. *BBA-Biomembrane.* 2005;1711:172-82.
35. Saffitz JE, Laing JG, Yamada KA. Connexin expression and turnover : implications for cardiac excitability. *Circ Res.* 2000;86:723-8.
36. Saez JC, Berthoud VM, Branes MC, Martinez AD, Beyer EC. Plasma membrane channels formed by connexins : their regulation and functions. *Phys rev.* 2003;83(4):1359-400.

37. Lichtenstein A, Minogue PJ, Beyer EC, Berthoud VM. Autophagy : a pathway that contributes to connexin degradation. *J Cell Sci.* 2011;124: 910-20.
38. Barker RJ, Price RL, Gourdie RG. Increased association of ZO-1 with connexin43 during remodeling of cardiac gap junctions. *Circ Res.* 2002;90:317-24
39. Palatinus JA, O'Quinn MP, Barker RJ, Harris BS, Jourdan J, dan Gourdie RG. ZO-1 determines adherens and gap junction localization at intercalated disks. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011;300:583-94.
40. Duffy HS, Keiken F, Mutsaers N, Ciaccio EJ, Coromilas J, Wit AL, et al. Molecular mechanisms of Connexin43 lateralization in ischemic ventricular myocytes after coronary artery occlusion in the canine heart. *Circulation.* 2007;116:67-68.
41. Dolmatova E, Kumaraswamy D, Baum JR, Gutstein D, Duffy HS. Slowed activation in acute myocardial infarction : role of lateralized Connexin43. *Circulation.* 2010;122:A19799
42. Maass K, Shibayama J, Chase SE, Willecke K, Delmar M. C-Terminal truncation of connexin43 changes number, size, and localization of cardiac gap junction plaques. *Circ Res.* 2007;101:1283-91.
43. Gutstein DE, Morley GE, Tamaddon H, Vaidya D, Schneider MD, Ju C, et al. Conduction slowing and sudden arrhythmic death in mice with cardiac-restricted inactivation of Connexin43. *Circ Res.* 2001;88:333-9.
44. Poelzing S, Rosenbau DS. Altered connexin43 expression produces arrhythmia substrate in heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004;287:H1762–H1770.
45. Boulaksil M, Winckels SKG, Engelen MA, Stein M, Van Veen TAB, Jansen JA. et al. Heterogeneous Connexin43 distribution in heart failure is associated with dispersed conduction and enhanced susceptibility to ventricular arrhythmias. *Eur J Heart Fail.* 2010;12:913-21.
46. Nakagami T, Tanaka H, Dai P, Lin SF, Tanabe T, Mani H. Generation of reentrant arrhythmias by dominant-negative inhibition of connexin43 in rat cultured myocyte monolayers. *Cardiovasc Res.* 2008;79:70-9.

47. Ai X, Zhao WW, Pogwizd SM. Connexin43 knockdown or overexpression modulates cell coupling in control and failing rabbit left ventricular myocytes. *Cardiovasc Res.* 2010;85:751-62.
48. Brown, SP. Exercise physiology. Exercise science subdisciplines. [cited 1 Maret 2013]. Available from : <http://www.hhp.txstate.edu/hper/faculty/pankey/1310/smch8.pdf>
49. Piepoli MF, Conraads V, Corra U, Dickstein K, Francis DP, Jaarsma T, et al. Exercise training in heart failure : from theory to practice. A consensus document of the heart failure association and the European association for cardiovascular prevention and rehabilitation. *Eur J Heart Fail.* 2011;13:347-57.
50. Bosquet L. Aerobic training. In : *Encyclopedia of exercise medicine in health and disease.* Berlin: Springer; 2011.
51. Bosquet L, Mujika I. Detraining. In : *Endurance Training – Science and practice.* Vitoria-Gasteiz: Inigo Mujika S.L.U.; 2012. p.99 – 106.
52. Draper N, Hodgson C. *Adventure sport physiology.* West Sussex: Wiley-Blackwell; 2008.
53. Benito B, Gay-Jordi G, Serrano-Mollar A, Guasch E, Shi Y, Tardif JC, et al. Cardiac arrhythmic remodeling in a rat model of a long-term intensive exercise training. *Circulation.* 2011;123:13-22.
54. Kenney WL, Wilmore JH, Costill DL. *Physiology of sport and exercise.* 5<sup>th</sup> ed. Champaign: Human Kinetics; 2012. p.248-72.
55. Pelliccia A, Maron BJ, DeLuca R, DiPaolo FM, Spataro A, Culasso F. Remodeling of left ventricular hypertrophy in elite athletes after long-term deconditioning. *Circulation.* 2002;105:944-9.
56. Gamelin FX, Berthoin S, Sayah H, Libersa C, Bosquet L. Effect of training and detraining on heart rate variability in healthy young men. *Int J Sports Med.* 2007;28:1-7.
57. Stohr EJ, McDonnell B, Thompson J, Stone K, Bull T, Houston R, et al. Left ventricular mechanics in humans with high aerobic fitness : adaptation independent of structural remodeling, arterial haemodynamics and heart rate. *J Physiol.* 2012;590:2107-19.

58. Sloan RP, Shapiro PA, DeMeersman RE, Bagiella E, Brondolo EN, McKinley PS, et al. Impact of aerobic training on cardiovascular reactivity to and recovery from challenge. *Psychosom Med.* 2011;73:134-41.
59. Molmen-Hansen HE, Stolen T, Tjonna AE, Aamot IL, Ekeberg IS, Tyldum GA, et al. Aerobic interval training reduces blood pressure and improves myocardial function in hypertensive patients. *Eur J Prev Cardiol.* 2012;19(2):151-60.
60. Hafstad D, Boardman NT, Lund J, Hagve M, Khalid AM, Wislof U, et al. High intensity interval training alters substrate utilization and reduces oxygen consumption in the heart. *J Appl Physiol.* 2011;111:1235-41.
61. Bearden SE, Linn E, Ashley BS, Looft-Wilson RC. Age-related changes in conducted vasodilation: effects of exercise training and role in functional hyperemia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007;293:1717-21.
62. Teunissen BEJ, Jongasma HJ, Bierhuizen MFA. Review : Regulation of myocardial connexins during hypertrophic remodeling. *Eur Heart J.* 2004;25:1979-89.



Lampiran 1. Tabel Pemeriksaan Normalitas Data (1)

		Tests of Normality						
nama kelompok	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>		Shapiro-Wilk		Statistic	df	Sig.
		Statistic	df	Statistic	df			
k4m	.	.255	4	.861	4	.262		
k4md	.	.241	4	.916	4	.515		
k12m	.	.279	4	.881	4	.345		
k12md	.	.232	4	.937	4	.634		
ar4m	.	.311	4	.906	4	.462		
ar4md	.	.327	4	.885	4	.362		
ar12m	.	.273	4	.895	4	.407		
ar12md	.	.322	4	.774	4	.063		

a. Lilliefors Significance Correction

		Tests of Normality						
nama kelompok	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>		Shapiro-Wilk		Statistic	df	Sig.
		Statistic	df	Statistic	df			
k4m	.	.247	4	.888	4	.375		
k4md	.	.258	4	.875	4	.320		
k12m	.	.263	4	.908	4	.472		
k12md	.	.245	4	.913	4	.500		
ar4m	.	.329	4	.878	4	.332		
ar4md	.	.240	4	.888	4	.372		
ar12m	.	.305	4	.795	4	.094		
ar12md	.	.345	4	.766	4	.054		

a. Lilliefors Significance Correction

Lampiran 1. Tabel Pemeriksaan Normalitas Data (2)

Tests of Normality						
nama kelompok	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>		Shapiro-Wilk		Sig.	Sig.
	Statistic	df	Statistic	df		
k4m	.312	4	.894	4	.403	
k4md	.247	4	.953	4	.737	
k12m	.309	4	.899	4	.425	
cx43	.291	4	.933	4	.611	
lateral	.175	4	.982	4	.912	
ar4m	.236	4	.946	4	.689	
ar12m	.335	4	.788	4	.082	
ar12md	.224	4	.925	4	.567	

a. Lilliefors Significance Correction

Tests of Normality						
nama kelompok	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>		Shapiro-Wilk		Sig.	Sig.
	Statistic <sub>C</sub>	df	Statistic <sub>C</sub>	df		
k4m	.206	4	.967	4	.824	
k4md	.259	4	.910	4	.482	
k12m	.159	4	.992	4	.967	
percentage	.197	4	.987	4	.942	
disc	.289	4	.816	4	.134	
ar4m	.203	4	.970	4	.841	
ar12m	.162	4	.998	4	.994	
ar12md	.231	4	.943	4	.674	

a. Lilliefors Significance Correction

Lampiran 1. Tabel Pemeriksaan Normalitas Data (3)

		Tests of Normality					
nama kelompok		Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>		Shapiro-Wilk		Sig.	
		Statisti c	df	Statisti c	df		
k4m		.206	4	.967	4	.824	
k4md		.259	4	.910	4	.482	
k12m		.159	4	.992	4	.967	
percentage		.197	4	.987	4	.942	
lat		.289	4	.816	4	.134	
ar4m		.203	4	.970	4	.841	
ar4md		.162	4	.998	4	.994	
ar12m		.231	4	.943	4	.674	
ar12md							

a. Lilliefors Significance Correction

Lampiran 2. Tabel Pemeriksaan Homogenitas Data

**Test of Homogeneity of Variances**

total cx43

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.303	7	24	.291

**Test of Homogeneity of Variances**

cx43 diskus

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.279	7	24	.302

**Test of Homogeneity of Variances**

cx43 lateral

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
3.189	7	24	.016

**Test of Homogeneity of Variances**

percentage disc

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
3.485	7	24	.010

**Test of Homogeneity of Variances**

percentage lat

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
3.485	7	24	.010



## Lampiran 3. Tabel uji T-independen

Antara kelompok kontrol dan perlakuan latihan fisik erobik 4 minggu (2)

Group Statistics				
nama kelompok	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
k4m	4	9061.5250	1880.23875	940.11937
cx43 lateral ar4m	4	37522.1000	6820.15458	3410.07729

Independent Samples Test										
		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
								Lower	Upper	
cx43 lateral	Equal variances assumed	4.737	.072	-8.046	6	.000	28460.5750	3537.29438	37116.0225	19805.127
	Equal variances not assumed			-8.046	3.453	.002	28460.5750	3537.29438	38926.1750	17994.974
							0	0	1	99

## Group Statistics

nama kelompok	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
k4m	4	.8825	.00673	.00336
percentage disc ar4m	4	.7851	.01496	.00748

Independent Samples Test										
		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
								Lower	Upper	
percentage disc	Equal variances assumed	24.123	.003	11.870	6	.000	.09737	.00820	.07730	.11745
	Equal variances not assumed			11.870	4.165	.000	.09737	.00820	.07495	.11980

## Lampiran 3. Tabel uji T-independen

Antara kelompok kontrol dan perlakuan latihan fisik erobik 4 minggu (5)

Group Statistics					
nama kelompok	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	
k4m	4	.1176	.00673	.00336	
percentage lat	4	.2149	.01496	.00748	

Independent Samples Test										
		Levene's Test for Equality of Variances				t-test for Equality of Means				
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
percentage lat	Equal variances assumed	24.123	.003	-11.870	6	.000	-.09737	.00820	-1.1745	-.07730
	Equal variances not assumed			-11.870	4.165	.000	-.09737	.00820	-1.1980	-.07495

Antara kelompok kontrol dan perlakuan latihan fisik erobik 4 minggu + detrain 4 minggu (1)

Group Statistics					
nama kelompok	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	
k4md	4	95007.8500	10194.72145	5097.36073	
total cx43	4	145865.7500	17121.05211	8560.52606	

Independent Samples Test										
		Levene's Test for Equality of Variances				t-test for Equality of Means				
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
total cx43	Equal variances assumed	.506	.504	-5.105	6	.002	50857.9000	9963.21699	75237.0137	26478.7662
	Equal variances not assumed			-5.105	4.890	.004	50857.9000	9963.21699	76643.7656	25072.0342

## Lampiran 3. Tabel uji T-independen

Antara kelompok kontrol dan perlakuan latihan fisik erobik 4 minggu + *detrain* 4 minggu (2)

Group Statistics					
	nama kelompok	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
cx43 diskus	k4md	4	85461.6250	9417.54672	4706.77336
	ar4md	4	117203.0500	17253.68346	8626.84173

Independent Samples Test										
		Levene's Test for Equality of Variances			t-test for Equality of Means					
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
cx43 diskus	Equal variances assumed	.737	.424	-3.230	6	.018	31741.4250	9828.27273	55790.3420	7692.5079
	Equal variances not assumed						0		2	8
				-3.230	4.642	.026	31741.4250	9828.27273	57603.5473	5879.3026
							0		9	1

Group Statistics					
	nama kelompok	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
cx43 lateral	k4md	4	9546.2250	1041.33500	520.66750
	ar4md	4	28662.7000	3876.59449	1936.29724

Independent Samples Test										
		Levene's Test for Equality of Variances			t-test for Equality of Means					
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
cx43 lateral	Equal variances assumed	2.904	.139	-9.525	6	.000	19116.4750	2007.01043	24027.4526	14205.497
	Equal variances not assumed						0		0	40
				-9.525	3.431	.001	19116.4750	2007.01043	25073.1572	13159.792
							0		2	78



## Lampiran 3. Tabel uji T-independen

Antara kelompok kontrol dan perlakuan latihan fisik erobik 4 minggu + *detrain* 4 minggu (3)

Group Statistics					
	nama kelompok	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
percentage disc	k4md	4	.8993	.00764	.00382
	ar4md	4	.8014	.03505	.01752

Independent Samples Test										
		Levene's Test for Equality of Variances				t-test for Equality of Means				
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
percentage disc	Equal variances assumed	7.776	.032	5.458	6	.002	.09790	.01794	.05401	.14179
	Equal variances not assumed			5.458	3.285	.010	.09790	.01794	.04352	.15228

Group Statistics					
	nama kelompok	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
percentage lat	k4md	4	.1007	.00764	.00382
	ar4md	4	.1986	.03505	.01752

Independent Samples Test										
		Levene's Test for Equality of Variances				t-test for Equality of Means				
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
percentage lat	Equal variances assumed	7.776	.032	-5.458	6	.002	-.09790	.01794	-.14179	-.05401
	Equal variances not assumed			-5.458	3.285	.010	-.09790	.01794	-.15228	-.04352

## Lampiran 3. Tabel uji T-independen

Antara kelompok kontrol dan perlakuan latihan fisik erobik 12 minggu (1)

Group Statistics					
	nama kelompok	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
total	k12m	4	51726.6750	4418.08750	2209.04375
	ar12m	4	169143.9500	21630.99639	10815.49820

		Independent Samples Test								
		Levene's Test for Equality of Variances			t-test for Equality of Means					
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
total	Equal variances assumed	14.018	.010	-10.637	6	.000	117417.275	11038.78959	144428.220	90406.32994
	Equal variances not assumed			-10.637	3.250	.001	117417.275	11038.78959	151067.95277	83766.59723

Group Statistics					
	nama kelompok	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
cx43 diskus	k12m	4	46369.1500	4683.57262	2341.78631
	ar12m	4	140158.5500	17260.95623	8630.47811

		Independent Samples Test								
		Levene's Test for Equality of Variances			t-test for Equality of Means					
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
cx43 diskus	Equal variances assumed	67.027	.000	-10.488	6	.000	93789.400	8942.54525	115671.01996	71907.78004
	Equal variances not assumed			-10.488	3.439	.001	93789.400	8942.54525	120298.42259	67280.37741

## Lampiran 3. Tabel uji T-independen

Antara kelompok kontrol dan perlakuan latihan fisik erobik 12 minggu (2)

Group Statistics					
	nama kelompok	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
cx43 lateral	k12m	4	5357.5250	332.62431	166.31215
	ar12m	4	28985.4000	6221.87355	3110.93677

Independent Samples Test										
		Levene's Test for Equality of Variances			t-test for Equality of Means					
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
cx43 lateral	Equal variances assumed	6.921	.039	-7.584	6	.000	23627.8750	3115.37917	31250.9332	16004.816
	Equal variances not assumed			-7.584	3.017	.005	23627.8750	3115.37917	33510.6000	13745.149
							0	0	2	98

Group Statistics					
	nama kelompok	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
percentage disc	k12m	4	.8956	.01431	.00715
	ar12m	4	.8294	.02666	.01333

Independent Samples Test										
		Levene's Test for Equality of Variances			t-test for Equality of Means					
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
percentage disc	Equal variances assumed	1.022	.351	4.371	6	.005	.06612	.01513	.02911	.10314
	Equal variances not assumed			4.371	4.596	.009	.06612	.01513	.02618	.10607

## Lampiran 3. Tabel uji T-independen

Antara kelompok kontrol dan perlakuan latihan fisik erobik 12 minggu (3)

Group Statistics					
nama kelompok	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	
percentage lat k12m	4	.1045	.01431	.00715	
art12m	4	.1706	.02666	.01333	

Independent Samples Test										
		Levene's Test for Equality of Variances				t-test for Equality of Means				
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
percentage lat	Equal variances assumed	1.022	.351	-4.371	6	.005	-.06612	.01513	-.10314	-.02911
	Equal variances not assumed			-4.371	4.596	.009	-.06612	.01513	-.10607	-.02618

Antara kelompok kontrol dan perlakuan latihan fisik erobik 12 minggu + detrain 4 minggu (1)

Group Statistics					
nama kelompok	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	
total cx43 k12md	4	75254.3250	15525.45438	7762.72719	
art12md	4	157285.1000	25728.49759	12864.24879	

Independent Samples Test										
		Levene's Test for Equality of Variances				t-test for Equality of Means				
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
total cx43	Equal variances assumed	.686	.439	-5.460	6	.002	82030.7750	15024.94028	118795.479	45286.0705
	Equal variances not assumed			-5.460	4.929	.003	82030.7750	15024.94028	120821.496	43240.0533

## Lampiran 3. Tabel uji T-independen

Antara kelompok kontrol dan perlakuan latihan fisik erobik 12 minggu + *detrain* 4 minggu (2)

Group Statistics					
	nama kelompok	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
cx43 diskus	k12md	4	67070.3750	14344.87850	7172.43925
	ar12md	4	136530.1500	21759.99433	10879.99716

Independent Samples Test										
		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
cx43 diskus	Equal variances assumed	.456	.525	-5.330	6	.002	69459.7750	13031.4321	101346.540	37573.009
	Equal variances not assumed			-5.330	5.193	.003	69459.7750	13031.4321	102566.597	36332.952
							0	2	19	81

Group Statistics					
	nama kelompok	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
cx43 lateral	k12md	4	8183.9500	1382.23700	691.11850
	ar12md	4	20754.9500	4117.04308	2058.52154

Independent Samples Test										
		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
cx43 lateral	Equal variances assumed	3.544	.109	-5.789	6	.001	12571.0000	2171.44093	17884.3245	7257.6754
	Equal variances not assumed			-5.789	3.668	.006	12571.0000	2171.44093	18821.4471	6320.5528
							0	7	3	3



## Multiple Comparisons

Dependent Variable: total cx43  
LSD

(i) nama kelompok	(j) nama kelompok	Mean Difference (i-j)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
k4m	k4md	-18001.500	12461.0861	.161	-43719.918	7716.9178
	k12m	25279.6750	12461.0861	.054	-438.7428	50998.0928
	k12md	1752.02500	12461.0861	.889	-23966.393	27470.4428
	ar4m	-96694.35*	12461.0861	.000	-122412.77	-70975.932
	ar4md	-68859.40*	12461.0861	.000	-94577.818	-43140.982
	ar12m	-92137.60*	12461.0861	.000	-117856.02	-66419.182
	ar12md	-80278.75*	12461.0861	.000	-105997.17	-54560.332
k4m	k4m	18001.5000	12461.0861	.161	-7716.9178	43719.9178
	k12m	43281.175*	12461.0861	.002	17562.7572	68999.5928
	k12md	19753.5250	12461.0861	.126	-5964.8928	45471.9428
	ar4m	-78692.85*	12461.0861	.000	-104411.27	-52974.432
	ar4md	-50857.90*	12461.0861	.000	-76576.318	-25139.482
	ar12m	-74136.10*	12461.0861	.000	-99854.518	-48417.682
	ar12md	-62277.25*	12461.0861	.000	-87995.668	-36558.832
k12m	k4m	-25279.675	12461.0861	.054	-50998.093	438.7428
	k4md	-43281.17*	12461.0861	.002	-68999.593	-17562.757
	k12md	-23527.650	12461.0861	.071	-49246.068	2190.7678
	ar4m	-121974.0*	12461.0861	.000	-147692.44	-96255.607
	ar4md	-94139.08*	12461.0861	.000	-119857.49	-68420.657
	ar12m	-117417.3*	12461.0861	.000	-143135.69	-91698.857
	ar12md	-105558.4*	12461.0861	.000	-131276.84	-79840.007
k12md	k4m	-1752.0250	12461.0861	.889	-27470.443	23966.3928
	k4md	-19753.525	12461.0861	.126	-45471.943	5964.8928
	k12m	23527.6500	12461.0861	.071	-2190.7678	49246.0678
	ar4m	-98446.38*	12461.0861	.000	-124164.79	-72727.957
	ar4md	-70611.43*	12461.0861	.000	-96329.843	-44893.007
	ar12m	-93889.63*	12461.0861	.000	-119608.04	-68171.207
	ar12md	-82030.77*	12461.0861	.000	-107749.19	-56312.357
ar4m	k4m	96694.350	12461.0861	.000	70975.9322	122412.768
	k4md	78692.850*	12461.0861	.000	52974.4322	104411.268
	k12m	121974.03*	12461.0861	.000	96255.6072	147692.443
	k12md	98446.375*	12461.0861	.000	72727.9572	124164.793
	ar4md	27834.950	12461.0861	.035	2116.5322	53553.3678
	ar12m	4556.75000	12461.0861	.718	-21161.668	30275.1678
	ar12md	16415.6000	12461.0861	.200	-9302.8178	42134.0178
ar4md	k4m	68859.400	12461.0861	.000	43140.9822	94577.8178
	k4md	50857.900*	12461.0861	.000	25139.4822	76576.3178
	k12m	94139.075*	12461.0861	.000	68420.6572	119857.493
	k12md	70611.425*	12461.0861	.000	44893.0072	96329.8428
	ar4m	-27834.95*	12461.0861	.035	-53553.368	-2116.5322
	ar12m	-23278.200	12461.0861	.074	-48996.618	2440.2178
	ar12md	-11419.350	12461.0861	.369	-37137.768	14299.0678
ar12m	k4m	92137.600	12461.0861	.000	66419.1822	117856.018
	k4md	74136.100*	12461.0861	.000	48417.6822	99854.5178
	k12m	117417.28*	12461.0861	.000	91698.8572	143135.693
	k12md	93889.625*	12461.0861	.000	68171.2072	119608.043
	ar4m	-4556.7500	12461.0861	.718	-30275.168	21161.6678
	ar4md	23278.2000	12461.0861	.074	-2440.2178	48996.6178
	ar12md	11858.8500	12461.0861	.351	-13859.568	37577.2678
ar12md	k4m	80278.750	12461.0861	.000	54560.3322	105997.168
	k4md	62277.250*	12461.0861	.000	36558.8322	87995.6678
	k12m	105558.42*	12461.0861	.000	79840.0072	131276.843
	k12md	82030.775*	12461.0861	.000	56312.3572	107749.193
	ar4m	-16415.600	12461.0861	.200	-42134.018	9302.8178
	ar4md	11419.3500	12461.0861	.369	-14299.068	37137.7678
	ar12m	-11858.850	12461.0861	.351	-37577.268	13859.5678

\*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

Multiple Comparisons

Dependent Variable: cx43\_diskus  
LSD

(i, j) nama_kelompok	(j) nama_kelompok	Mean Difference (i-j)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
k4m	k4md	-17516.800	10585.3340	.111	-39363.856	4330.2557
	k12m	21575.6750	10585.3340	.053	-271.3807	43422.7307
	k12md	874.45000	10585.3340	.935	-20972.606	22721.5057
	ar4m	-68233.77*	10585.3340	.000	-90080.831	-46386.719
	ar4md	-49258.23*	10585.3340	.000	-71105.281	-27411.169
	ar12m	-72213.72*	10585.3340	.000	-94060.781	-50366.669
	ar12md	-68585.33*	10585.3340	.000	-90432.381	-46738.269
	k4m	17516.8000	10585.3340	.111	-4330.2557	39363.8557
k12m	k12m	39092.475*	10585.3340	.001	17245.4193	60939.5307
	k12md	18391.2500	10585.3340	.095	-3455.8057	40238.3057
	ar4m	-50716.97*	10585.3340	.000	-72564.031	-28869.919
	ar4md	-31741.43*	10585.3340	.006	-53588.481	-9894.3693
	ar12m	-54696.92*	10585.3340	.000	-76543.981	-32849.869
	ar12md	-51068.52*	10585.3340	.000	-72915.581	-29221.469
	k4m	-21575.675	10585.3340	.053	-43422.731	271.3807
	k4md	-39092.48*	10585.3340	.001	-60939.531	-17245.419
k12md	k12m	-20701.225	10585.3340	.062	-42548.281	1145.8307
	ar4m	-89809.45*	10585.3340	.000	-111656.51	-67962.394
	ar4md	-70833.90*	10585.3340	.000	-92680.956	-48986.844
	ar12m	-93789.40*	10585.3340	.000	-115636.46	-71942.344
	ar12md	-90161.00*	10585.3340	.000	-112008.06	-68313.944
	k4m	-874.45000	10585.3340	.935	-22721.506	20972.6057
	k4md	-18391.250	10585.3340	.095	-40238.306	3455.8057
	k12m	20701.2250	10585.3340	.062	-1145.8307	42548.2807
ar4m	ar4m	-69108.22*	10585.3340	.000	-90955.281	-47261.169
	ar4md	-50132.68*	10585.3340	.000	-71979.731	-28285.619
	ar12m	-73088.17*	10585.3340	.000	-94935.231	-51241.119
	ar12md	-69459.78*	10585.3340	.000	-91306.831	-47612.719
	k4m	68233.775	10585.3340	.000	46386.7193	90080.8307
	k4md	50716.975*	10585.3340	.000	28869.9193	72564.0307
	k12m	89809.450*	10585.3340	.000	67962.3943	111656.506
	k12md	69108.225*	10585.3340	.000	47261.1693	90955.2807
ar12m	ar4md	18975.5500	10585.3340	.086	-2871.5057	40822.6057
	ar12m	-3979.9500	10585.3340	.710	-25827.006	17867.1057
	ar12md	-351.55000	10585.3340	.974	-22198.606	21495.5057
	k4m	49258.225	10585.3340	.000	27411.1693	71105.2807
	k4md	31741.425*	10585.3340	.006	9894.3693	53588.4807
	k12m	70833.900*	10585.3340	.000	48986.8443	92680.9557
	k12md	50132.675*	10585.3340	.000	28285.6193	71979.7307
	ar4m	-18975.550	10585.3340	.086	-40822.606	2871.5057
ar12md	ar12m	-22955.50*	10585.3340	.040	-44802.556	-1108.4443
	ar12md	-19327.100	10585.3340	.080	-41174.156	2519.9557
	k4m	72213.725	10585.3340	.000	50366.6693	94060.7807
	k4md	54696.925*	10585.3340	.000	32849.8693	76543.9807
	k12m	93789.400*	10585.3340	.000	71942.3443	115636.456
	k12md	73088.175*	10585.3340	.000	51241.1193	94935.2307
	ar4m	3979.95000	10585.3340	.710	-17867.106	25827.0057
	ar4md	22955.500*	10585.3340	.040	1108.4443	44802.5557
ar12md	ar12md	3628.40000	10585.3340	.735	-18218.656	25475.4557
	k4m	68585.325	10585.3340	.000	46738.2693	90432.3807
	k4md	51068.525*	10585.3340	.000	29221.4693	72915.5807
	k12m	90161.000*	10585.3340	.000	68313.9443	112008.056
	k12md	69459.775*	10585.3340	.000	47612.7193	91306.8307
	ar4m	351.55000	10585.3340	.974	-21495.506	22198.6057
	ar4md	19327.1000	10585.3340	.080	-2519.9557	41174.1557
	ar12m	-3628.4000	10585.3340	.735	-25475.456	18218.6557

\*. The mean difference is significant at the 0.05 level.



## Multiple Comparisons

Dependent Variable: cx43 lateral  
LSD

(i) nama kelompok	(j) nama kelompok	Mean Difference (i-j)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
k4m	k4md	-484.70000	2782.14330	.863	-6226.7616	5257.3616
	k12m	3704.00000	2782.14330	.196	-2038.0616	9446.0616
	k12md	877.57500	2782.14330	.755	-4864.4866	6619.6366
	ar4m	-28460.57*	2782.14330	.000	-34202.637	-22718.513
	ar4md	-19601.18*	2782.14330	.000	-25343.237	-13859.113
	ar12m	-19923.88*	2782.14330	.000	-25665.937	-14181.813
	ar12md	-11693.43*	2782.14330	.000	-17435.487	-5951.3634
k4md	k4m	484.70000	2782.14330	.863	-5257.3616	6226.7616
	k12m	4188.70000	2782.14330	.145	-1553.3616	9930.7616
	k12md	1362.27500	2782.14330	.629	-4379.7866	7104.3366
	ar4m	-27975.88*	2782.14330	.000	-33717.937	-22233.813
	ar4md	-19116.48*	2782.14330	.000	-24858.537	-13374.413
	ar12m	-19439.17*	2782.14330	.000	-25181.237	-13697.113
	ar12md	-11208.73*	2782.14330	.000	-16950.787	-5466.6634
k12m	k4m	-3704.00000	2782.14330	.196	-9446.0616	2038.0616
	k4md	-4188.70000	2782.14330	.145	-9930.7616	1553.3616
	k12m	-2826.42500	2782.14330	.320	-8568.4866	2915.6366
	ar4m	-32164.57*	2782.14330	.000	-37906.637	-26422.513
	ar4md	-23305.18*	2782.14330	.000	-29047.237	-17563.113
	ar12m	-23627.88*	2782.14330	.000	-29369.937	-17885.813
	ar12md	-15397.43*	2782.14330	.000	-21139.487	-9655.3634
k12md	k4m	-877.57500	2782.14330	.755	-6619.6366	4864.4866
	k4md	-1362.27500	2782.14330	.629	-7104.3366	4379.7866
	k12m	2826.42500	2782.14330	.320	-2915.6366	8568.4866
	ar4m	-29338.15*	2782.14330	.000	-35080.212	-23596.088
	ar4md	-20478.75*	2782.14330	.000	-26220.812	-14736.688
	ar12m	-20801.45*	2782.14330	.000	-26543.512	-15059.388
	ar12md	-12571.00*	2782.14330	.000	-18313.062	-6828.9384
ar4m	k4m	28460.575	2782.14330	.000	22718.5134	34202.6366
	k4md	27975.875*	2782.14330	.000	22233.8134	33717.9366
	k12m	32164.575*	2782.14330	.000	26422.5134	37906.6366
	k12md	29338.150*	2782.14330	.000	23596.0884	35080.2116
	ar4m	8859.4000*	2782.14330	.004	3117.3384	14601.4616
	ar12m	8536.7000*	2782.14330	.005	2794.6384	14278.7616
	ar12md	16767.150*	2782.14330	.000	11025.0884	22509.2116
ar4md	k4m	19601.175	2782.14330	.000	13859.1134	25343.2366
	k4md	19116.475*	2782.14330	.000	13374.4134	24858.5366
	k12m	23305.175*	2782.14330	.000	17563.1134	29047.2366
	k12md	20478.750*	2782.14330	.000	14736.6884	26420.8116
	ar4m	-8859.400*	2782.14330	.004	-14601.462	-3117.3384
	ar12m	-322.70000	2782.14330	.909	-6064.7616	5419.3616
	ar12md	7907.7500*	2782.14330	.009	2165.6884	13649.8116
ar12m	k4m	19923.875	2782.14330	.000	14181.8134	25665.9366
	k4md	19439.175*	2782.14330	.000	13697.1134	25181.2366
	k12m	23627.875*	2782.14330	.000	17885.8134	29369.9366
	k12md	20801.450*	2782.14330	.000	15059.3884	26543.5116
	ar4m	-8536.700*	2782.14330	.005	-14278.762	-2794.6384
	ar4md	322.70000	2782.14330	.909	-5419.3616	6064.7616
	ar12md	8230.4500*	2782.14330	.007	2488.3884	13972.5116
ar12md	k4m	11693.425	2782.14330	.000	5951.3634	17435.4866
	k4md	11208.725*	2782.14330	.000	5466.6634	16950.7866
	k12m	15397.425*	2782.14330	.000	9655.3634	21139.4866
	k12md	12571.000*	2782.14330	.000	6828.9384	18313.0616
	ar4m	-16767.15*	2782.14330	.000	-22509.212	-11025.088
	ar4md	-7907.750*	2782.14330	.009	-13649.812	-2165.6884
	ar12m	-8230.450*	2782.14330	.007	-13972.512	-2488.3884

\*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

Dependent Variable: percentage disc  
LSD

(i) nama kelompok	(j) nama kelompok	Mean Difference (i-j)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
k4m	k4md	-.01687	.01288	.202	-.0434	-.0097
	k12m	-.01310	.01288	.319	-.0397	.0135
	k12md	-.00773	.01288	.554	-.0343	.0188
	ar4m	.09737*	.01288	.000	.0708	.1239
	ar4md	.08102*	.01288	.000	.0545	.1076
	ar12m	.05302*	.01288	.000	.0265	.0796
	ar12md	.01387	.01288	.292	-.0127	.0404
	k4m	.01687	.01288	.202	-.0097	.0434
	k12m	.00377	.01288	.772	-.0228	.0303
	k12md	.00915	.01288	.484	-.0174	.0357
	ar4m	.11425*	.01288	.000	.0877	.1408
	ar4md	.09790*	.01288	.000	.0713	.1245
ar12m	.06990*	.01288	.000	.0433	.0965	
ar12md	.03075*	.01288	.025	.0042	.0573	
k12m	k4m	-.01310	.01288	.319	-.0397	.0397
	k4md	-.00377	.01288	.772	-.0303	.0228
	k12md	.00538	.01288	.680	-.0212	.0319
	ar4m	.11048*	.01288	.000	.0839	.1370
	ar4md	.09413*	.01288	.000	.0676	.1207
	ar12m	.06612*	.01288	.000	.0396	.0927
	ar12md	.02697*	.01288	.047	.0004	.0535
	k4m	.00773	.01288	.554	-.0188	.0343
	k4md	-.00915	.01288	.484	-.0357	.0174
	k12m	-.00538	.01288	.680	-.0319	.0212
	ar4m	.10510*	.01288	.000	.0785	.1317
	ar4md	.08875*	.01288	.000	.0622	.1153
ar12m	.06075*	.01288	.000	.0342	.0873	
ar12md	.02160	.01288	.106	-.0050	.0482	
ar4m	k4m	-.09737*	.01288	.000	-.1239	-.0708
	k4md	-.11425*	.01288	.000	-.1408	-.0877
	k12m	-.11048*	.01288	.000	-.1370	-.0839
	k12md	-.10510*	.01288	.000	-.1317	-.0785
	ar4md	-.01635	.01288	.216	-.0429	.0102
	ar12m	-.04435*	.01288	.002	-.0709	-.0178
	ar12md	-.08350*	.01288	.000	-.1101	-.0569
	k4m	-.08102*	.01288	.000	-.1076	-.0545
	k4md	-.09790*	.01288	.000	-.1245	-.0713
	k12m	-.09413*	.01288	.000	-.1207	-.0676
	k12md	-.08875*	.01288	.000	-.1153	-.0622
	ar4m	-.01635	.01288	.216	-.0402	.0429
ar12m	-.02800*	.01288	.040	-.0546	-.0014	
ar12md	-.06715*	.01288	.000	-.0937	-.0406	
ar12m	k4m	-.05302*	.01288	.000	-.0796	-.0265
	k4md	-.06990*	.01288	.000	-.0965	-.0433
	k12m	-.06612*	.01288	.000	-.0927	-.0396
	k12md	-.06075*	.01288	.000	-.0873	-.0342
	ar4m	-.04435*	.01288	.002	-.0718	.0709
	ar4md	-.02800*	.01288	.040	-.0546	.0546
	ar12md	-.03915*	.01288	.006	-.0657	-.0126
	k4m	-.01387	.01288	.292	-.0404	.0127
	k4md	-.03075*	.01288	.025	-.0573	-.0042
	k12m	-.02697*	.01288	.047	-.0535	-.0004
	k12md	-.02160	.01288	.106	-.0482	.0050
	ar4m	-.08350*	.01288	.000	-.0569	.1101
ar4md	-.06715*	.01288	.000	-.0406	.0937	
ar12m	.03915*	.01288	.006	.0126	.0657	

\*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

## Multiple Comparisons

Dependent Variable: percentage lat  
LSD

(i) nama kelompok	(j) nama kelompok	Mean Difference (i-j)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
k4m	k4md	.01688	.01288	.202	-.0097	.0434
	k12m	-.01310	.01288	.319	-.0135	.0397
	k12md	.00773	.01288	.554	-.0188	.0343
	ar4m	-.09737 <sup>*</sup>	.01288	.000	-.1239	-.0708
	ar4md	-.08102 <sup>*</sup>	.01288	.000	-.1076	-.0545
	ar12m	-.05302 <sup>*</sup>	.01288	.000	-.0796	-.0265
k4md	ar12md	-.01387	.01288	.292	-.0404	.0127
	k4m	-.01688	.01288	.202	-.0434	.0097
	k12m	-.00378	.01288	.772	-.0303	.0228
	k12md	-.00915	.01288	.484	-.0357	.0174
	ar4m	-.11425 <sup>*</sup>	.01288	.000	-.1408	-.0877
	ar4md	-.09790 <sup>*</sup>	.01288	.000	-.1245	-.0713
k12m	ar12m	-.06990 <sup>*</sup>	.01288	.000	-.0965	-.0433
	ar12md	-.03075 <sup>*</sup>	.01288	.025	-.0573	-.0042
	k4m	-.01310	.01288	.319	-.0397	.0135
	k4md	-.00378	.01288	.772	-.0228	.0303
	k12md	-.00538	.01288	.680	-.0319	.0212
	ar4m	-.11047 <sup>*</sup>	.01288	.000	-.1370	-.0839
k12md	ar4md	-.09413 <sup>*</sup>	.01288	.000	-.1207	-.0676
	ar12m	-.06612 <sup>*</sup>	.01288	.000	-.0927	-.0396
	ar12md	-.02698 <sup>*</sup>	.01288	.047	-.0535	-.0004
	k4m	-.00773	.01288	.554	-.0343	.0188
	k4md	.00915	.01288	.484	-.0174	.0357
	k12m	.00538	.01288	.680	-.0212	.0319
ar4m	ar4md	-.10510 <sup>*</sup>	.01288	.000	-.1317	-.0785
	ar4md	-.08875 <sup>*</sup>	.01288	.000	-.1153	-.0622
	ar12m	-.06075 <sup>*</sup>	.01288	.000	-.0873	-.0342
	ar12md	-.02160	.01288	.106	-.0482	.0050
	k4m	.09737 <sup>*</sup>	.01288	.000	.0708	.1239
	k4md	.11425 <sup>*</sup>	.01288	.000	.0877	.1408
ar12m	k12m	.11047 <sup>*</sup>	.01288	.000	.0839	.1370
	k12md	.10510 <sup>*</sup>	.01288	.000	.0785	.1317
	ar4md	.01635	.01288	.216	-.0102	.0429
	ar12m	.04435 <sup>*</sup>	.01288	.002	.0178	.0709
	ar12md	.08350 <sup>*</sup>	.01288	.000	.0569	.1101
	k4m	.08102 <sup>*</sup>	.01288	.000	.0545	.1076
ar12md	k4md	.09790 <sup>*</sup>	.01288	.000	.0713	.1245
	k12m	.09413 <sup>*</sup>	.01288	.000	.0676	.1207
	k12md	.08875 <sup>*</sup>	.01288	.000	.0622	.1153
	ar4m	-.01635	.01288	.216	-.0429	.0102
	ar12m	.02800	.01288	.040	.0014	.0546
	ar12md	.06715 <sup>*</sup>	.01288	.000	.0406	.0937
ar4md	k4m	.05302	.01288	.000	.0265	.0796
	k4md	.06990 <sup>*</sup>	.01288	.000	.0433	.0965
	k12m	.06612 <sup>*</sup>	.01288	.000	.0396	.0927
	k12md	.06075 <sup>*</sup>	.01288	.000	.0342	.0873
	ar4m	-.04435 <sup>*</sup>	.01288	.002	-.0709	-.0178
	ar4md	-.02800 <sup>*</sup>	.01288	.040	-.0546	-.0014
ar12md	ar12md	.03915 <sup>*</sup>	.01288	.006	.0126	.0657
	k4m	.01387	.01288	.292	-.0127	.0404
	k4md	.03075 <sup>*</sup>	.01288	.025	.0042	.0573
	k12m	.02698 <sup>*</sup>	.01288	.047	.0004	.0535
	k12md	.02160	.01288	.106	-.0050	.0482
	ar4m	-.08350 <sup>*</sup>	.01288	.000	-.1101	-.0569
ar4md	ar4md	-.06715 <sup>*</sup>	.01288	.000	-.0937	-.0406
	ar12m	-.03915 <sup>*</sup>	.01288	.006	-.0657	-.0126

<sup>\*</sup>. The mean difference is significant at the 0.05 level.

## RIWAYAT HIDUP

---

### DATA DIRI

Nama Lengkap : Fransisca Chondro  
Jenis Kelamin : Perempuan  
Tempat, tanggal lahir : Palembang, 29 Agustus 1983  
Status : Menikah  
Agama : Katolik  
Email : fransisca.chondro@gmail.com  
No HP : 08558800400



### PENDIDIKAN FORMAL

1988 – 1989 : TK Xaverius 1 Putri Palembang  
1989 – 1995 : SD Xaverius 1 Putri Palembang  
1995 – 1998 : SLTP Xaverius 6 Putri Palembang – SLTP Regina Pacis Jakarta  
1998 – 2001 : SMU Regina Pacis Jakarta  
2001 – 2008 : Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti Jakarta  
2010 – sekarang : Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia jurusan Biomedik

### PENDIDIKAN NONFORMAL

1996 : Sertifikasi Mengetik  
1999 : Kursus Bahasa Inggris, LB LIA, tingkat Advanced  
2005 : Toefl Preparation Class, English First  
2008 : Sertifikasi Hiperkes

### TRAINING/SEMINAR

2008 : Basic Trauma and Cardiac Life Support & Neonatal Resuscitation  
2008 : Advanced Cardiac Life Support  
2008 : Emergency Electrocardiography Course  
2008 : The 1st National Symposium on Immunization  
2009 : Advanced Trauma Life Support  
2009 : Pendekatan Terkini Hepatitis B dan C dalam Praktik Klinis Sehari-hari

2010 : Penataran Metodologi Pengabdian kepada Masyarakat dan Penulisan Laporan PKM  
sebagai karya tulis ilmiah

#### **PENGALAMAN KERJA**

2008 – 2009 : Instruktur KKD Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia  
2009 – 2010 : Dokter Praktek di Klinik Dahlia  
2009 – sekarang : Staf Ikatan Khusus bagian Fisiologi  
Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti

#### **SUMBER DANA PENELITIAN :**

1. Proyek penelitian dr. Dewi Irawati SS, MS
2. Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti

# Pengaruh Latihan Fisik Erobik dan Detraining terhadap Ekspresi Protein Connexin43 Pada Sel Otot Jantung Tikus

Fransisca Chondro<sup>1</sup>, Minarma Siagian<sup>2</sup>, Dewi IS Santoso<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Magister Program Studi Ilmu Biomedik, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, <sup>2</sup>Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jl. Salemba Raya 6, Jakarta, Indonesia 10403

## Abstrak

Komunikasi antar sel otot jantung terjadi dengan bantuan protein Connexin, terutama Connexin43, yang merupakan protein utama penyusun gap junction pada sel otot jantung. Pada penyakit jantung yang disertai dengan hipertrofi, adanya perubahan ukuran pada jantung ini akan mempengaruhi produksi dan distribusi protein Connexin43 pada sel otot jantung. Semakin besar ukuran sel, maka ekspresi Connexin akan meningkat disertai dengan peningkatan distribusi Connexin ke lateral. Lateralisasi connexin ini dapat mengganggu hantaran impuls listrik antar sel otot jantung. Latihan fisik erobik juga dapat mengakibatkan timbulnya adaptasi organ jantung berupa peningkatan ukuran dan kerja ventrikel kiri dalam upaya untuk memenuhi kebutuhan oksigen dan metabolisme tubuh yang meningkat. Penelitian ini dilakukan untuk melihat bagaimana pengaruh keadaan hipertrofi fisiologis yang terjadi akibat latihan fisik, dalam hal ini latihan fisik erobik, terhadap produksi dan distribusi protein Connexin43. Penelitian ini ditujukan untuk melihat bagaimana pengaruh latihan fisik erobik dan detraining terhadap ekspresi dan distribusi protein Connexin43, dengan menggunakan studi eksperimental in vivo pada tikus. Pada organ jantung tikus dilakukan pemeriksaan imunohistokimia untuk melihat bagaimana jumlah dan distribusi dari protein Connexin43. Pada perbandingan antara kelompok kasus dan perlakuan, terdapat perbedaan bermakna pada parameter total Cx43, Cx43 lateral, dan presentase Cx43 diskus interkalaris dan lateral. ( $p < 0,05$ ). Pada perbandingan antara kelompok kasus dan perlakuan, terdapat perbedaan total Cx43, Cx43 diskus interkalaris, Cx43 lateral, dan presentase Cx43 diskus interkalaris dan Cx43 lateral ( $p < 0,05$ ). Pada perbandingan antara kelompok perlakuan, tidak terdapat perbedaan bermakna antara kelompok yang diberi latihan fisik saja dengan kelompok yang diberi latihan fisik dan detraining. Namun terjadi kecenderungan terjadi penurunan luas area connexin43 pada pemberian detraining. Dapat disimpulkan bahwa latihan fisik erobik memberikan perbedaan bermakna antara kelompok kontrol dan perlakuan. Pada perbandingan antara perlakuan, diketahui bahwa proses detraining akan mengakibatkan penurunan connexin43 diskus interkalaris dan lateral, walaupun tidak bermakna secara statistik.

Kata Kunci : Connexin43, gap junction, lateralisasi, latihan fisik erobik.

Pada jantung manusia, terdapat kurang lebih 2 sampai 3 milyar sel otot jantung. Jantung memiliki kerja yang sangat kompleks. Salah satu faktor yang memungkinkan terjadinya kerja jantung adalah adanya komunikasi antar sel, contohnya melalui *gap junction*. Komunikasi antar sel diantara sel otot jantung melalui kanal *gap junction* memungkinkan hantaran impuls yang cepat dan memungkinkan terjadinya kontraksi jantung yang sinkron sebagai satu kesatuan. Oleh karena itu, upaya untuk mempertahankan fungsi dari *gap junction* sangatlah penting untuk memastikan fungsi jantung yang normal.<sup>1-5</sup>

Pada manusia terdapat 21 tipe connexin. Selain Connexin43 (Cx43), pada jantung manusia ditemukan pula Cx30.2, Cx37, Cx40, dan Cx45. Gen connexin (Cx) memiliki berat antara 26 – 60 kDa, dan memiliki panjang rata-rata 380 asam amino. Sebagian besar connexin terdiri dari dua ekson yang terpisah oleh satu sekuens intron. Protein connexin terdiri dari sembilan domain utama yakni empat segmen transmembran (M1-M4), dua loop ekstraseluler (E1 dan E2), satu loop intraseluler (CL), dan satu *cytoplasmic amino dan car-boxy terminus*.<sup>6-10</sup>

Korespondensi : Fransisca, Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jl Salemba Raya 6 Jakarta, email: fransisca.chondro@gmail.com

Pada organ jantung, Cx43 menyusun *gap junction* terutama pada diskus interkalaris. Pada perkembangan ventrikel jantung *postnatal* connexin penyusun *gap junction* yang pada masa prenatal berada pada sisi lateral akan berakumulasi di diskus interkalaris bersama dengan desmosom dan adheren junction. Ukuran rata-rata dari *gap junction* juga meningkat seiring dengan perkembangan ventrikel jantung *postnatal*.<sup>11-12</sup>

Salah satu bentuk khas gangguan struktural jantung adalah redistribusi dari Cx43 ke arah lateral dan terjadi penurunan ekspresi dari Cx43. Kurangnya ko-lokalisasi dengan Zona Occludens (ZO-1) dan cadherin, dan morfologi heterogen dari *gap junction* yang mengalami lateralisasi menunjukkan terjadinya perubahan struktur dan fungsi dari *gap junction*.<sup>11-14</sup>

Berdasarkan penelitian oleh Polontchouk et al, Nygren et al, dan Salameh et al diketahui bahwa pada lateralisasi connexin, terjadi baik pembentukan *gap junction* baru maupun redistribusi dari *gap junction* yang telah ada sebelumnya. Salameh et al dan Kostin et al menemukan bahwa pada jantung yang mengalami gangguan, connexin yang terletak pada sisi lateral dapat meningkat sampai dengan lima kali lipat nilai normal.<sup>15-17</sup>

Penurunan ekspresi Cx43 mengakibatkan peningkatan tahanan *gap junction*, penurunan kecepatan hantaran impuls listrik, dan peningkatan durasi waktu yang dibutuhkan untuk terjadinya suatu potensial aksi, dimana ketiga hal ini dapat mengakibatkan terjadinya aritmia.<sup>4,18</sup>

Latihan fisik erobik didefinisikan sebagai performa dengan durasi jangka panjang yang terjadi akibat interaksi antara beberapa faktor fisiologi, antara lain ambilan oksigen maksimal, ketahanan erobik, dan peningkatan metabolisme tubuh.<sup>50</sup> Yang dimaksud dengan *detraining* adalah hilangnya sebagian atau seluruh perubahan anatomis, fisiologis, dan kapasitas fisik seseorang disebabkan oleh *training cessation* ataupun *training reduction*. *Training cessation* (henti latihan) adalah penghentian secara sementara atau menetap dari suatu program latihan fisik yang terjadi secara mendadak. *Training reduction* (pengurangan dosis latihan) adalah penurunan beban latihan fisik secara progresif selama periode tertentu. Secara umum *detraining* dibagi menjadi *short-term detraining* (kurang dari 4 minggu) dan *long-term detraining* (lebih dari 4 minggu). Ketahanan fisik erobik akan menurun secara cepat jika proses latihan fisik mengalami gangguan. Penurunan VO<sub>2</sub>max akan terjadi dalam waktu 3-4 minggu, dimana hal tersebut akan mempengaruhi tingkat kebugaran seseorang.<sup>19-20</sup>

Latihan fisik jangka panjang akan menginduksi perubahan struktur dan fungsi pada jantung. Adaptasi yang pada umumnya terjadi adalah peningkatan diameter ventrikel kiri dan kanan, pembesaran atrium kiri, peningkatan massa jantung, dan peningkatan ketebalan dinding ventrikel kiri. Perubahan ini disertai dengan peningkatan fraksi ejeksi merupakan suatu perubahan fisiologis jantung yang dikenal sebagai jantung atlet. Penelitian yang dilakukan oleh Benito et al menunjukkan bahwa perubahan pada jantung tersebut akan kembali ke keadaan sebelumnya jika dilakukan proses *detraining* selama 8 minggu. Pada penelitian oleh Pelliccia et al pada atlet dayung ditemukan bahwa peningkatan ketebalan dinding ventrikel kiri (sebesar 13 – 16mm) kembali ke ukuran sebelum latihan fisik dalam periode *detrain* kira-kira selama 13 minggu.<sup>24-25</sup>

Menurut penelitian oleh Sloan et al, pada awal latihan fisik akut akan terjadi peningkatan denyut jantung akibat peningkatan aktivitas saraf simpatis disertai dengan peningkatan tekanan darah. Pada penelitian yang dilakukan oleh Gamelin et al, didapatkan bahwa latihan fisik erobik selama 12 minggu telah cukup untuk menimbulkan perubahan pada denyut jantung, dan perubahan tersebut dapat hilang sama sekali dalam proses henti latihan selama 2 minggu. Hasil serupa didapatkan oleh Pichot et al yang menemukan perubahan denyut jantung kembali ke tingkat awal dalam waktu 7 minggu setelah latihan dihentikan.<sup>60,61,62</sup> Menurut penelitian oleh Sloan et al, latihan fisik erobik akan mengakibatkan penurunan denyut jantung setelah latihan namun denyut jantung akan kembali ke nilai semula setelah periode *detraining*.<sup>26,27</sup>

Penelitian oleh Molmen-Hansen et al menunjukkan bahwa diperlukan latihan fisik teratur dengan intensitas tinggi untuk menginduksi terjadinya perubahan penggunaan substrat dan sumber energi oleh jantung. Berdasarkan penelitian oleh Gibala, diketahui bahwa olahraga intensitas tinggi yang meningkatkan aktivitas enzim citrate synthase. Olahraga intensitas tinggi juga meningkatkan respirasi mitokondrial pada sel otot jantung. Diharapkan dengan melakukan olahraga intensitas tinggi maka akan terjadi adaptasi jantung berupa peningkatan kontraktilitas, peningkatan oksidasi glukosa, dan peningkatan fungsi mitokondria.<sup>28,29</sup>

Latihan fisik erobik akan mengakibatkan dua macam stress, yakni stress oksidatif dan stress berupa regangan pada pembuluh darah. Sampai saat ini, telah dilakukan penelitian untuk mempelajari pengaruh latihan fisik erobik terhadap ekspresi connexin43. Pada penelitian yang dilakukan oleh Kojda et al pada kultur sel otot polos pembuluh darah dan endotel, stress akibat latihan fisik erobik akan mengakibatkan peningkatan mRNA dan protein connexin43. Namun pada penelitian yang dilakukan oleh Bearden et al, didapatkan kesimpulan bahwa latihan fisik kronis tidak mengakibatkan perubahan ekspresi mRNA dari connexin43 dan belum dapat disimpulkan bahwa latihan fisik kronis akan

mengakibatkan perubahan ekspresi protein connexin.<sup>31</sup>

Pada awal hipertrofi terjadi peningkatan jumlah connexin yang diregulasi, namun saat hipertrofi berlangsung lama dan mengarah pada gagal jantung, akan terjadi penurunan jumlah connexin. Sampai saat ini, mekanisme pasti dan jalur hantaran sinyal yang mengatur ekspresi connexin masih belum diketahui dengan pasti. Kostin et al menemukan bahwa pada stadium hipertrofi kompensasi, ekspresi Cx43 meningkat, namun akan menurun dan menjadi heterogen pada tahap dekompensasi. Penurunan ekspresi protein Cx43 akan disertai dengan penurunan mRNA Cx43, sehingga diduga penurunan ekspresi ini melibatkan faktor transkripsi.<sup>32</sup>

Heterogenitas regional ekspresi Cx43 menunjukkan bahwa pengaruh biokimia sel sangatlah penting, contohnya penurunan Cx43 disertai dengan peningkatan ekspresi MAPK ERK dan JNK. Pada hewan coba yang mengalami hipertrofi jantung, jalur sinyal ERK dan JNK diduga terlibat pada penurunan ekspresi Cx43. JNK dilaporkan memiliki interaksi dengan jalur calcineurin-NFAT.

Myotrophin juga dapat mempengaruhi connexin43. Myotrophin adalah protein larut air berukuran 12 kDa. Terdapat banyak sekali faktor yang mempengaruhi ekspresi Cx43. Selain regulasi transkripsi, perubahan dalam proses translasi, transpor dan proteolisis akibat hipertrofi juga dapat mengakibatkan perubahan pola ekspresi Cx43. Status fosforilasi Cx43 juga akan mengakibatkan perubahan fungsi Cx43. Mekanisme pasti bagaimana hipertrofi jantung akan mempengaruhi ekspresi Cx43 masih harus dipelajari lebih lanjut lagi.<sup>32</sup>

## **METODOLOGI PENELITIAN**

Subjek dalam penelitian ini adalah jaringan jantung tikus jantan dewasa muda strain Wistar umur 8 – 10 minggu, dengan berat badan 150 – 250 gram yang dibagi menjadi kelompok kontrol (K) dan kelompok perlakuan yang diberi latihan erobik dengan kecepatan 20m/menit selama 20 menit dengan istirahat 90 detik setiap 5 menit (P).

Pemeriksaan imunohistokimia

Untuk mendeteksi adanya protein Cx43 pada diskus interkalaris dan bagian lateral sel otot jantung, maka pada jaringan jantung dilakukan pemeriksaan imunohistokimia.

Pemeriksaan dengan imageJ

Preparat hasil pemeriksaan imunohistokimia kemudian diperiksa di bawah mikroskop, difoto, dan foto preparat kemudian diproses dengan menggunakan program imageJ untuk menghitung luas area cakupan protein Cx43 total, Cx43 diskus interkalaris, dan Cx43 lateral.

Analisa statistik

Pada perbandingan antara kelompok kontrol dan perlakuan, dilakukan analisa dengan uji T-berpasangan, sedangkan untuk membandingkan semua kelompok kontrol dan perlakuan, dilakukan analisa dengan menggunakan uji one-way Anova. Analisis dilakukan dengan tingkat kemaknaan 95% ( $\alpha = 0,05$ ), perbedaan dianggap bermakna apabila nilai  $P < 0,05$ , dan dianggap sangat bermakna apabila  $P < 0,001$ .

## **HASIL PENELITIAN**

Hasil dari setiap kelompok saling diperbandingkan. Pada awalnya, dilakukan perbandingan antara kelompok kontrol dan perlakuan latihan erobik 4 minggu, antara kontrol dan perlakuan latihan erobik 4 minggu yang diikuti periode detrain 4 minggu, antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan latihan erobik 12 minggu, serta antara kelompok kontrol dan perlakuan latihan erobik 12 minggu yang diikuti periode detrain 4 minggu. Berdasarkan hasil analisis dapat disimpulkan bahwa antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan latihan fisik erobik, terjadi peningkatan yang bermakna dalam jumlah total Cx43, jumlah Cx43 di diskus interkalaris, jumlah Cx43 lateral, dan presentase Cx43 lateral, serta terjadi penurunan yang bermakna dari presentase Cx43 diskus interkalaris.

Pada perbandingan antara kelompok kontrol, untuk analisa total Cx43 didapatkan perbedaan bermakna hanya antara kontrol 8 minggu dengan kontrol 12 minggu dengan nilai  $p < 0,002$  ( $p < 0,05$ ). Untuk analisa jumlah Cx43 diskus interkalaris hasil bermakna hanya didapatkan antara kontrol 8 minggu dan 12 minggu dengan nilai  $p < 0,001$  ( $p < 0,05$ ). Untuk parameter jumlah Cx43 lateral, presentase Cx43 diskus interkalaris dan presentase Cx43 lateral, tidak didapatkan perbedaan bermakna diantara 4 kelompok kontrol.

Pada perbandingan antar kelompok perlakuan, perbandingan hanya dilakukan antara kelompok latihan fisik 4 minggu dan latihan 4 minggu + detrain 4 minggu, kelompok latihan fisik 12 minggu dan latihan fisik 12 minggu + detrain 4 minggu, dan antara kelompok latihan fisik 4 minggu



dan 12 minggu. Untuk parameter Cx43 diskus interkalaris, perbedaan bermakna ditemukan antara kelompok latihan erobik 4 minggu + periode detrain 4 minggu.

## PEMBAHASAN

Pada perbandingan antara hasil perhitungan protein Cx43 antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan latihan erobik, baik untuk latihan erobik 4 minggu, latihan 4 minggu yang diikuti detrain 4 minggu, latihan 12 minggu, maupun latihan erobik 12 minggu yang diikuti detrain 4 minggu, didapatkan hasil yang sama. Pada perbandingan antara kelompok perlakuan dan kontrol ditemukan peningkatan bermakna dari total Cx43, Cx43 diskus interkalaris, Cx43 lateral, dan presentase Cx43 di lateral. Sedangkan untuk presentase Cx43 diskus interkalaris terjadi penurunan yang bermakna antara kelompok kontrol dibandingkan dengan kelompok perlakuan.

Parameter	4 MINGGU	8 MINGGU	12 MINGGU	16 MINGGU
Total Connexin43	77006,70 ± 15027,75	95007,85 ± 10194,72	51726,68 ± 4418,09	75254,33 ± 15525,45
Connexin43 diskus				
interkalaris	67944,83 ± 13249,02	85461,63 ± 9417,55	46369,15 ± 4683,57	67979,38 ± 14344,88
Connexin43 lateral	9061,53 ± 1880,24	9546,23 ± 1041,34	5357,53 ± 332,62	8183,95 ± 1382,24
Presentase				
Connexin43 diskus interkalaris	88,24% ± 0,67%	89,93% ± 0,76%	89,56% ± 1,43%	89,02% ± 1,14%
Presentase				
Connexin43 lateral	11,76% ± 0,67%	10,07% ± 0,76%	10,44% ± 1,43%	10,98% ± 1,14%

Tabel 1.1 Tabel perbandingan antara kelompok kontrol

Parameter	4 MINGGU	8 MINGGU	12 MINGGU	16 MINGGU
Total Connexin43	173700,70 ± 21795,94	145965,75 ± 17121,05	169143,95 ± 21631,00	157285,10 ± 25728,50
Connexin43 diskus				
interkalaris	136178,60 ± 15222,46	117203,05 ± 17253,68	140158,55 ± 17240,96	136520,15 ± 21759,99
Connexin43 lateral	37522,10 ± 6570,15	28662,70 ± 3876,59	28985,40 ± 6221,87	20754,95 ± 4117,04
Presentase				
Connexin43 diskus interkalaris	78,51% ± 1,50%	80,14% ± 3,51%	82,94% ± 2,67%	86,86% ± 0,72%
Presentase				
Connexin43 lateral	21,49% ± 1,50%	19,86% ± 3,51%	17,06% ± 2,67%	13,14% ± 0,72%

Tabel 1.2 Tabel perbandingan antara kelompok perlakuan latihan fisik erobik

Dari hasil perbandingan tersebut di atas, dapat kita simpulkan bahwa walaupun hewan coba memiliki usia yang sama, namun ada/tidaknya perlakuan latihan fisik sangat mempengaruhi jumlah protein Cx43 pada jantung tikus. Pada semua kelompok perlakuan latihan fisik erobik ditemukan peningkatan jumlah total Cx43, peningkatan jumlah Cx43 diskus interkalaris, dan peningkatan jumlah Cx43 lateral, serta peningkatan presentase Cx43 lateral. Untuk presentase Cx43 diskus interkalaris ditemukan nilai yang lebih rendah pada kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok kontrol. Presentase Cx43 diskus interkalaris ini dapat menurun karena walaupun terjadi peningkatan jumlah Cx43 diskus interkalaris, namun terjadi pula peningkatan bermakna pada Cx43 lateral sehingga peningkatan jumlah total Cx43 menjadi jauh lebih besar. Presentase Cx43 diskus interkalaris didapatkan dengan membandingkan Cx43 diskus dengan total Cx43, dan karena peningkatan total Connexin jauh lebih besar daripada Cx43 diskus, maka hasil perhitungan untuk presentase Cx43 akan

didapatkan penurunan. Jadi meskipun terjadi penurunan dalam presentase, namun secara jumlah, telah terjadi peningkatan Cx43 di diskus interkalaris.

Pada perbandingan antara semua kelompok kontrol dengan uji one-way Anova, didapatkan bahwa untuk parameter total Cx43 dan Cx43 diskus interkalaris perbedaan bermakna hanya ditemukan antara kelompok kontrol 8 minggu dan 12 minggu dengan nilai  $p < 0,05$ . Untuk parameter protein Cx43 lateral, presentase Cx43 diskus interkalaris dan presentase Cx43 lateral tidak ditemukan adanya perbedaan yang bermakna. Dapat kita simpulkan bahwa perbedaan usia diantara kelompok kontrol tidak mengakibatkan perbedaan bermakna dalam jumlah Cx43 lateral, presentase Cx43 diskus interkalaris, dan presentase Cx43 lateral. Walaupun ditemukan perbedaan bermakna pada total Cx43 dan Cx43 diskus interkalaris, namun karena perbedaan bermakna ini hanya ditemukan pada sebagian kecil kelompok saja, yakni hanya muncul pada perbandingan antara kelompok usia 8 minggu dan 12 minggu, maka tidak dapat kita simpulkan bahwa dengan bertambahnya usia akan terjadi peningkatan jumlah protein Cx43. Hal ini tidak sesuai dengan teori yang menyatakan bahwa akan terjadi perkembangan ventrikel jantung post-natal dimana akan terjadi peningkatan jumlah protein Cx43 diskus interkalaris.

Jika kita melihat langsung pada besarnya jumlah total Cx43, jumlah Cx43 diskus interkalaris, dan Cx43 lateral, terlihat bahwa jumlah connexin yang didapat pada kontrol 12 minggu dan 16 minggu lebih rendah daripada kontrol 8 dan 12 minggu. Hal ini tidak sesuai dengan teori yang menyatakan bahwa akan terjadi perkembangan ventrikel jantung post-natal dimana akan terjadi peningkatan jumlah protein Cx43 diskus interkalaris oleh karena pada proses perkembangan post-natal tersebut, protein Cx43 yang pada masa fetal berada pada sisi lateral akan berangsur-angsur pindah ke tempat seharusnya yakni diskus interkalaris. Hal ini mungkin disebabkan karena adanya perbedaan intensitas warna pada preparat 4 dan 8 minggu jika dibandingkan dengan 12 dan 16 minggu. Jika kita bandingkan, secara kasat mata hasil preparat 12 dan 16 minggu memiliki warna yang lebih pucat, dan hal ini akan mempengaruhi proses penghitungan jumlah Connexin menggunakan program imageJ. Telah coba dilakukan pengulangan, namun hasil yang didapat kurang lebih sama. Diduga hal ini disebabkan karena perbedaan cairan DAB yang digunakan, dimana untuk proses imunohistokimia preparat 12 dan 16 minggu digunakan cairan DAB dari kemasan yang berbeda.

Jika kita melihat lebih lanjut lagi pada data presentase Cx43 diskus interkalaris dan presentase Cx43 lateral, walaupun tidak ditemukan perbedaan bermakna secara statistik pada perbandingan antara kelompok kontrol, namun kita dapat melihat bahwa presentase Cx43 diskus interkalaris dan lateral diantara kelompok kontrol cenderung stabil. Jadi dapat kita simpulkan bahwa peningkatan usia pada hewan coba kelompok kontrol tidak mengakibatkan perbedaan bermakna diantara kelompok kontrol.

Perbandingan antara kelompok perlakuan hanya dibatasi untuk melihat pengaruh lama latihan fisik serta melihat ada/tidaknya pengaruh *detraining*, sehingga perbandingan hanya dilakukan antara kelompok latihan erobik 4 minggu dengan latihan erobik 12 minggu, antara kelompok latihan erobik 4 minggu dengan latihan erobik 12 minggu yang diikuti *detrain* 4 minggu, dan antara kelompok latihan erobik 12 minggu dengan latihan erobik 12 minggu yang diikuti *detrain* 4 minggu.

Pada perbandingan antara kelompok latihan erobik 4 minggu dan 12 minggu untuk melihat ada tidaknya pengaruh dosis latihan terhadap jumlah Cx43, tidak ditemukan perbedaan bermakna pada semua parameternya. Jadi dapat kita simpulkan bahwa lama latihan fisik erobik tidak mengakibatkan perbedaan bermakna jumlah Cx43. Hal ini sesuai dengan penelitian oleh Heritage Family Study yang menyatakan bahwa perubahan akibat latihan fisik erobik sebelum dan sesudah latihan selama 20 minggu tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna. Selain itu, hal ini sesuai dengan kesimpulan yang didapat oleh Kenney et al yakni perubahan akibat latihan fisik erobik akan jelas terlihat dan mencapai puncaknya setelah latihan selama 8 – 18 bulan. Jadi dikarenakan pada hewan coba latihan dilakukan selama 4 dan 12 minggu, maka hasil yang didapat belum maksimal dan belum menunjukkan perbedaan yang bermakna. Namun jika kita melihat pada data, terlihat bahwa latihan fisik erobik 12 minggu akan mengakibatkan peningkatan connexin43 diskus interkalaris dibandingkan latihan 4 minggu, sehingga dapat kita simpulkan bahwa latihan erobik jangka panjang sangatlah baik bagi kesehatan/

Pada perbandingan untuk menilai pengaruh detraining terhadap latihan fisik erobik, perbedaan bermakna hanya ditemukan pada perbandingan total Cx43 antara kelompok perlakuan latihan erobik 4 minggu dengan latihan erobik 4 minggu yang diikuti dengan *detrain* selama 4 minggu. Untuk parameter protein Cx43 diskus interkalaris, Cx43 lateral, presentase Cx43 diskus interkalaris, dan presentase Cx43 lateral, tidak ditemukan perbedaan bermakna diantara kelompok yang diperbandingkan.

Kita dapat menyimpulkan bahwa proses *detraining* 4 minggu setelah latihan fisik erobik 4 minggu akan memberikan perbedaan yang bermakna dalam jumlah total Cx43. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Benito et al dan Pelliccia et al yang menyatakan bahwa perubahan

struktur dan fungsi jantung yang terjadi selama proses adaptasi akibat latihan fisik akan hilang dalam waktu 8 – 13 minggu. Walaupun untuk parameter lainnya tidak ditemukan perbedaan bermakna, namun jika kita melihat data hasil perhitungan luas dan presentase dari Cx43 diskus interkalaris dan lateral, dapat kita lihat bahwa proses *detraining* selama 4 minggu akan mengakibatkan penurunan dari jumlah Cx43 diskus interkalaris, Cx43 lateral, dan presentase Cx43 lateral. Untuk presentase Cx43 diskus interkalaris terjadi peningkatan kembali. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Gamelin et al dan Sloan et al juga mengungkapkan hal serupa yakni bahwa adaptasi kronis akibat latihan fisik akan hilang jika seseorang mengalami proses *detrain*.

Untuk latihan fisik erobik 12 minggu, proses *detraining* selama 4 minggu tidak memberikan perbedaan yang bermakna. Selain sesuai dengan penelitian Benito et al dan Pelliccia et al, hasil yang didapat ini juga sesuai dengan penelitian oleh Coyle et al dan Houmard et al yang menyatakan bahwa perubahan yang terjadi akibat proses henti latih (*detraining*) terlihat jelas setelah 28 hari. Hal serupa juga diungkapkan oleh Hortobagyi dan Houston et al yang menyatakan bahwa proses *detrain* jangka pendek tidak cukup untuk mengakibatkan perubahan yang berarti. Namun jika kita melihat lebih jelas pada data yang didapatkan, walaupun pada semua parameter tidak terjadi perbedaan yang bermakna, dapat kita lihat bahwa proses *detraining* 4 minggu tetap mengakibatkan penurunan untuk luas area total Cx43, Cx43 diskus interkalaris, Cx43 lateral, dan presentase Cx43 lateral. Untuk presentase Cx43 diskus interkalaris, terjadi peningkatan setelah proses *detraining*. Hal ini dikarenakan secara proporsional, penurunan jumlah Cx43 lateral lebih besar daripada Cx43 diskus interkalaris, sehingga walaupun jumlahnya berkurang namun presentase Cx43 diskus interkalaris mengalami peningkatan setelah proses *detraining*. Hal ini sesuai dengan kesimpulan penelitian oleh Gamelin et al dan Sloan et al juga mengungkapkan hal serupa yakni bahwa adaptasi kronis akibat latihan fisik akan hilang jika seseorang mengalami proses *detraining*. Jadi proses *detraining* 4 minggu setelah latihan fisik erobik 12 minggu, mengakibatkan penurunan luas area total Cx43, Cx43 diskus interkalaris, Cx43 lateral, dan presentase Cx43 lateral namun perubahan yang terjadi tidak bermakna.

## Kesimpulan

Latihan fisik erobik selama 4 dan 12 minggu akan mengakibatkan peningkatan jumlah ekspresi protein Cx43 baik pada diskus interkalaris maupun di sisi lateral sel otot jantung. Perubahan tingkat ekspresi dan distribusi dari Cx43 yang terjadi akibat latihan fisik ini akan berkurang pada proses *detraining*, dengan tingkat perbedaan yang bermakna. Selain itu, pada kelompok kontrol, dapat disimpulkan bahwa peningkatan usia tidak memberikan perbedaan jumlah protein Cx43 yang bermakna pada sel otot jantung. Adanya perbedaan yang bermakna ini menunjukkan perlunya dilakukan penelitian lanjutan pada organ jantung untuk mempelajari lebih lanjut mengenai protein Cx43, serta protein Connexin lainnya.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Tirziu D, Giordano F, Simons M. Cell communications in the heart. *Circulation*. 2010;122:928-37.
2. Sherwood L. Human physiology from cells to systems. 7<sup>th</sup> ed. Canada: Nelson Education Ltd; 2010.
3. Danik SB, Yu LF, Jie Z, Suk HJ, Morley GE, Fishman GI, et al. Modulation of cardiac gap junction expression and arrhythmic susceptibility. *Circ Res*. 2004;95:1035-41.
4. Severs NJ, Bru AF, Dupont E, Rothery S. Remodelling of gap junctions and connexin expression in diseased myocardium. *Cardiovasc Res*. 2008;80(1):9-19.
5. Maass K, Chase SE, Ming LX, Delmar M. Cx43 CT domain influences infarct size and susceptibility to ventricular tachyarrhythmias in acute myocardial infarction. *Cardiovasc Res*. 2009;84(3):361-7.
6. Bedner P, Niessen H, Odematt B, Kretz M, Willecke K, Harz H. Selective permeability of different connexin channels to the second messenger cyclic AMP. *J Biol Chem*. 2006;281(10):6673-81.
7. Hesketh GG, Eyk JEV, Tomaselli GF. Mechanisms of Gap Junction Traffic in Health and Disease. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2009;54(4):263-72.
8. Sohl G, Willecke K. Review : Gap junction and the connexin protein family. *Cardiovasc Res*. 2004;62:228-32.
9. Veen TAB, Rijen HVM, Opthof T. Cardiac gap junction channels: modulation of expression and channel properties. *Cardiovasc Res*. 2001;51:217-29.

10. Dbouk HA, Mroue RM, El-Sabban ME, Talhouk RS. Review : Connexins : a myriad of functions extending beyond assembly of gap junction channels. *J Cell Commun Signal.* 2009;7(4).
11. Hesketh GG, Shah MH, Halperin VL, Cooke CA, Akar FG, Yen TE, et al. Ultrastructure and regulation of lateralized connexin43 in the failing heart. *Circ Res.* 2010;106:1153-63.
12. Sato T, Ohkusa T, Honjo H, Suzuki S, Yoshida M, Ishiguro YS, et al. Altered expression of connexin43 contributes to the arrhythmogenic substrate during the development of heart failure in cardiomyopathic hamster. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007;294:1164-73.
13. Barker RJ, Price RL, Gourdie RG. Increased association of ZO-1 with connexin43 during remodeling of cardiac gap junctions. *Circ Res.* 2002;90:317-24
14. Palatinus JA, O'Quinn MP, Barker RJ, Harris BS, Jourdan J, dan Gourdie RG. ZO-1 determines adherens and gap junction localization at intercalated disks. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011;300:583-94.
15. Akar FG, Nass RD, Hahn S, Cingolani E, Shah M, Hesketh GG. Dynamic changes in conduction velocity and gap junction properties during development of pacing-induced heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007;293:1223-30.
16. Siedel T, Salameh A, Dhein S. A simulation study of cellular hypertrophy and connexin lateralization in cardiac tissue. *Biophys J.* 2010;99:1-10.
17. Polontchouck L, Haefliger JA, Ebelt B, Schaefer T, Stuhlmann D, Mehlhorn U, et al. Effects of chronic atrial fibrillation on gap junction distribution in human and rat atria. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:883-91.
18. Maass K, Shibayama J, Chase SE, Willecke K, Delmar M. C-Terminal truncation of connexin43 changes number, size, and localization of cardiac gap junction plaques. *Circ Res.* 2007;101:1283-91.
19. Bosquet L. Aerobic training. In : Encyclopedia of exercise medicine in health and disease. Berlin: Springer; 2011.
20. Bosquet L, Mujika I. Detraining. In : Endurance Training – Science and practice. Victoria: Gasteiz: Inigo Mujika S.L.U.; 2012. p.99 – 106.
21. Hale T. Exercise physiology a thematic approach. West Sussex: Wiley-Blackwell; 2003. p.176 – 201.
22. Smith C, Marks A, Lieberman MA. Marks' basic medical biochemistry. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
23. Reed S. Essential physiological biochemistry an organ based approach. West Sussex: Wiley-Blackwell; 2009.
24. Benito B, Gay-Jordí G, Serrano-Mollar A, Guasch E, Shi Y, Tardif JC, et al. Cardiac arrhythmogenic remodeling in a rat model of a long-term intensive exercise training. *Circulation.* 2011;123:13-22.
25. Pelliccia A, Maron BJ, DeLuca R, DiPaolo FM, Spataro A, Culasso F. Remodeling of left ventricular hypertrophy in elite athletes after long-term deconditioning. *Circulation.* 2002;105:944-9.
26. Kenney WL, Wilmore JH, Costill DL. Physiology of sport and exercise. 5<sup>th</sup> ed. Champaign: Human Kinetics; 2012. p.248-72.
27. Sloan RP, Shapiro PA, DeMeersman RE, Bagiella E, Brondolo EN, McKinley PS, et al. Impact of aerobic training on cardiovascular reactivity to and recovery from challenge. *Psychosom Med.* 2011;73:134-41.
28. Molmen-Hansen HE, Stolen T, Tjonna AE, Aamot IL, Ekeberg IS, Tyldum GA, et al. Aerobic interval training reduces blood pressure and improves myocardial function in hypertensive patients. *Eur J Prev Cardiol.* 2012;19(2):151-60.
29. Hafstad D, Boardman NT, Lund J, Hagve M, Khalid AM, Wislof U, et al. High intensity interval training alters substrate utilization and reduces oxygen consumption in the heart. *J Appl Physiol.* 2011;111:1235-4
30. Nakagami T, Tanaka H, Dai P, Lin SF, Tanabe T, Mani H. Generation of reentrant arrhythmias by dominant-negative inhibition of connexin43 in rat cultured myocyte monolayers. *Cardiovasc Res.* 2008;79:70-9.
31. Bearden SE, Linn E, Ashley BS, Looft-Wilson RC. Age-related changes in conducted vasodilation: effects of exercise training and role in functional hyperemia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007;293:1717-21.
32. Teunissen BEJ, Jongasma HJ, Bierhuizen MFA. Review : Regulation of myocardial connexins during hypertrophic remodeling. *Eur Heart J.* 2004;25:1979-8