

TESIS

**EFEK PEMBERIAN LATIHAN FISIK INTENSITAS SEDANG TERHADAP
EKSPRESI *CASPASE-3* OTOT *GASTROCNEMIUS MUS MUSCULUS* YANG
MENDAPAT PAJANAN STATIN**



Junita Jeanne Paliman
NIM 011328166309

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK JENJANG MAGISTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2019**

TESIS

**EFEK PEMBERIAN LATIHAN FISIK INTENSITAS SEDANG TERHADAP
EKSPRESI *CASPASE-3* OTOT *GASTROCNEMIUS MUS MUSCULUS* YANG
MENDAPAT PAJANAN STATIN**



Junita Jeanne Paliman
NIM 011328166309

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK JENJANG MAGISTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2019**

HALAMAN PRASYARAT GELAR

TESIS

Untuk Memperoleh Gelar **Magister Kedokteran Klinik**

dalam

PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK JENJANG MAGISTER

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS AIRLANGGA

Oleh: Junita Jeanne Paliman

PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK JENJANG MAGISTER

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS AIRLANGGA

SURABAYA

2019

iii

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Yang bertandatangan di bawah ini

Nama : Junita Jeanne Paliman

NIM : 011328166309

Program Studi : Ilmu Kedokteran Klinik

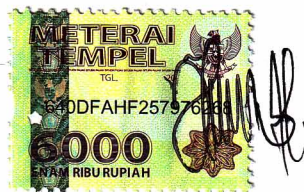
Jenjang : Magister

Menyatakan bahwa semua sumber yang dikutip maupun dirujuk pada tesis saya yang berjudul:

**“EFEK PEMBERIAN LATIHAN FISIK INTENSITAS SEDANG TERHADAP
EKSPRESI *CASPASE-3* OTOT GASTROCNEMIUS *MUS MUSCULUS* YANG
MENDAPAT PAJANAN STATIN”**

telah saya nyatakan dengan benar dan saya tidak melakukan kegiatan plagiat dalam penulisan tesis ini.

Yang menyatakan,



Junita Jeanne Paliman, dr.

HALAMAN PERSETUJUAN
TESIS INI TELAH DISETUJUI
PADA TANGGAL 20 Juni 2019

Oleh:

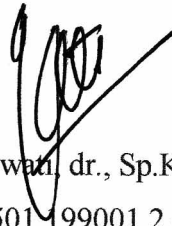
Pembimbing I



Dr. Ratna D. Haryadi, dr., Sp.KFR-K

NIP. 19510530 198303 2 001

Pembimbing II



Rwahita Satyawati, dr., Sp.KFR-K

NIP. 19640501 199001 2 001

Mengetahui,

Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister



Dr. Aditiawarman, dr., Sp. OG-K

NIP: 195811011986101002

HALAMAN PENETAPAN PANITIA PENGUJI

Tesis ini diajukan oleh:

Nama : Junita Jeanne Paliman, dr.

NIM : 011328166309

Program Studi : Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister Fakultas
Kedokteran Universitas Airlangga

Judul : Efek Pemberian Latihan Fisik Intensitas Sedang terhadap Ekspresi
Caspase-3 Otot Gastrocnemius *Mus musculus* yang Mendapat
Pajanan Statin

Tesis ini telah diuji dan dinilai oleh panitia penguji pada

PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK JENJANG MAGISTER
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

Pada tanggal 20 Juni 2019

Panitia penguji:

1. Pembimbing I : Dr. Ratna D. Haryadi, dr., Sp.KFR-K
2. Pembimbing II : Rwahita Satyawati, dr., Sp.KFR-K
3. Penguji I : Dr. Meisy Andriana, dr., Sp.KFR-K
4. Penguji II : Dr. Nove Hidayati., drh., M.Kes
5. Penguji III : Budiono, dr., M.Kes

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa atas rahmat dan karuniaNya, sehingga saya dapat menyelesaikan tesis yang berjudul “Efek Pemberian Latihan Fisik Intensitas Sedang terhadap Ekspresi *Caspase-3* Otot Gastrocnemius *Mus musculus* yang Mendapat Pajanan Statin”. Tesis ini merupakan salah satu persyaratan untuk menyelesaikan pendidikan keahlian dalam Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Surabaya.

Pada kesempatan ini, saya mengucapkan terima kasih yang tak terhingga dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada yang terhormat:

1. Prof. Dr. Soetojo, dr., Sp.U-K sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya yang telah memberikan kesempatan dan fasilitas yang diperlukan dalam menyelesaikan tesis ini.
2. Dr. Joni Wahyuhadi, dr., Sp.BS-K sebagai Direktur RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang telah memberi kesempatan dan fasilitas yang diperlukan dalam menyelesaikan tesis ini.
3. Dr. Ratna D. Haryadi, dr., Sp.KFR-K sebagai guru dan staf pengajar senior Departemen/ SMF Ilmu Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga / RSUD Dr. Soetomo Surabaya serta pembimbing tesis saya atas bimbingan, arahan dan masukan selama pendidikan dan dalam penyelesaian tesis ini.
4. Rwahita Satyawati, dr., Sp.KFR-K sebagai guru dan staf pengajar senior Departemen / SMF Ilmu Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga / RSUD Dr. Soetomo Surabaya serta

- pembimbing tesis saya atas bimbingan, arahan dan masukan selama pendidikan dan dalam penyelesaian tesis ini.
5. Reni Hendrarati Masduchi, dr., Sp.KFR-K sebagai Kepala Departemen/ SMF Ilmu Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya, guru dan staf pengajar senior Departemen/ SMF Ilmu Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya.
 6. Nuniek Nugraheni, dr., Sp.KFR-K sebagai Kepala Instalasi Rehabilitasi Medik RSUD Dr. Soetomo Surabaya serta guru dan staf pengajar senior Departemen/ SMF Ilmu Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang telah memberikan bimbingan, kesempatan dalam penyelesaian tesis ini, serta atas bimbingan, arahan dan masukan selama pendidikan.
 7. Dr. R. A. Meisy Andriana, dr., Sp.KFR-K sebagai Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya serta guru dan staf pengajar senior Departemen/ SMF Ilmu Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya atas bimbingan, arahan dan masukan selama pendidikan dan dalam penyelesaian tesis ini.
 8. Dewi Poerwandari, dr., Sp.KFR-K sebagai Sekretaris Program Studi Ilmu Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya serta guru dan staf pengajar

Departemen/ SMF Ilmu Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga / RSUD Dr. Soetomo Surabaya atas bimbingan yang diberikan selama saya mengikuti pendidikan dan dalam penyelesaian tesis ini.

9. Bayu Santoso, dr. SP.KFR-K sebagai staf pengajar senior Departemen/ SMF Ilmu Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga / RSUD Dr. Soetomo Surabaya atas bimbingan, arahan dan masukan selama pendidikan dan dalam penyelesaian tesis ini.

10. Prof. Dr. Hening Laswati P, dr., Sp.KFR-K sebagai guru besar dan staf pengajar Departemen/ SMF Ilmu Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya atas bimbingan, arahan dan masukan selama pendidikan dan dalam penyelesaian tesis ini.

11. Dr. S.M Mei Wulan, dr., Sp.KFR-K sebagai guru dan staf pengajar senior Departemen/ SMF Ilmu Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya serta sebagai dosen wali atas bimbingan, arahan dan masukan selama pendidikan dan dalam penyelesaian tesis ini.

12. Dr. Damayanti Tinduh, dr., Sp.KFR-K sebagai guru dan staf pengajar senior Departemen / SMF Ilmu Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga / RSUD Dr. Soetomo Surabaya atas bimbingan, arahan dan masukan selama pendidikan dan dalam penyelesaian tesis ini.

13. Budiono, dr., M.Kes dari Departemen Administrasi dan Kebijakan Kesehatan Ilmu Kesehatan Masyarakat Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya sebagai konsulan statistik karya akhir saya yang telah memberikan bimbingan, arahan dan masukan dalam penyelesaian tesis ini.
14. Dr. Nove Hidajati, M.Kes., drh dari Departemen Kedokteran Dasar Veteriner Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga Surabaya atas bimbingan mengenai kesehatan hewan coba dalam karya akhir ini.
15. Dr. Willy Sandhika, dr., M.si.,Sp.PA-K dari Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya atas bimbingan, arahan dan masukan selama pendidikan dan dalam penyelesaian tesis ini.
16. M. Fathul Qorib, dr.,Sp.KFR dari Departemen Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya atas bimbingan, arahan dan masukan selama pendidikan dan dalam penyelesaian tesis ini.
17. Seluruh staf pengajar Departemen/ SMF Ilmu Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya atas bimbingan, arahan dan masukan selama pendidikan dan dalam penyelesaian tesis ini.
18. Yang terkasih kedua orangtua, Papa Aiptu Anthon Paliman, Mama Christina Bunga, Kakak: Radus Pakadang, dr., M.Kes., Sp.Rad., Mariana Nelce Paliman, S.T, Mayor Marinir Jackson R.P.Pauta.,S.Tr.han.,M.Tr.Hanla, Felisia Asri Paliman, S.E, Janiarti Siola Marthen., S.E.,M.Ec.Dev.,M.A., Ronaldo F.L Renyut, S.H., Salvator Tharob, SKM., serta keponakan : Rhay, Vita, Viola, Vania, Kennard, Kaela, Kinawa serta seluruh keluarga besar saya atas doa dan dukungannya sehingga saya dapat menyelesaikan tesis dan pendidikan ini.

19. Teman sejawat peserta PPDS-1 Ilmu Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya, “Jula Juli Surabaya”.
20. Seluruh fisioterapis, terapis wicara, prostetis ortetis, kesekretariatan dan karyawan karyawati Instalasi Rehabilitasi Medik RSUD Dr Soetomo yang telah membantu saya selama mengikuti program pendidikan dokter spesialis.

Saya menyadari sepenuhnya bahwa tesis ini masih jauh dari sempurna, untuk itu saya mengharap saran yang akan bermanfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan dan pelayanan masyarakat. Mohon maaf atas segala khilaf, sikap dan tutur kata yang tidak berkenan selama mengikuti program Studi Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

Akhir kata, semoga tesis ini dapat bermanfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan dan pelayanan penderita.

Surabaya, Mei 2019

Peneliti

Junita Jeanne Paliman, dr

SUMMARY

MODERATE INTENSITY PHYSICAL EXERCISE EFFECT ON GASTROCNEMIUS CASPASE-3 EXPRESSION OF MUS MUSCULUS WITH STATIN TREATMENT

Dyslipidemia is defined as a disorder of lipid metabolism characterized by an increase or decrease in plasma lipid fraction (Indonesia P.E, 2015). Statins or 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors are important drugs used in the treatment of dyslipidemia. (Accioly et al, 2012). One side effect of statins is myopathy. Prevalence rate between 10-25% (Thompson et al, 2016).

Statins can induce apoptosis in skeletal muscle myoblasts, which is in the mitochondria mediated and shown by a decrease in the ratio of Bcl-2 and Bax which causes the release of cytochrome c and caspase-9 activation, followed by active caspase-3 activation. Apoptosis induced by statins was associated with a degree of suppression of Bcl-2, whereas Bax expression levels were unchanged, and were induced by caspase-9 activation. Cell co-incubation with caspase inhibitors significantly inhibits apoptosis (Dirks et al, 2006).

Moderate intensity of physical exercise, aerobic exercise with treadmills and strengthening exercises during for 12 weeks, with frequency 3 times a week in statin users can reduce lipid profiles, decreased LDL oxidation is more effective in patients who do physical exercise than statin user only. Statin users who do physical exercise experience an increase in maximal oxygen consumption compared to statin users who do not do physical exercise (Bonfim et al, 2014).

Our study is an experimental study with post-test only control group design carried out in this study is an experimental study with post-test only control

group design carried out on mice (*Mus musculus* BALB/C strain). The number of samples using Federer formula are 30 mice (*Mus musculus* BALB/C strain), divided into three groups, first group gets the treatment of statin exposure at a dose of 2.06 mg / kg (S), second group is treated with statin exposure with a dose of 2.06 mg/kg was added to the moderate intensity physical exercise using motorised treadmill treatment frequency 3x / week for 4 weeks (ST), and the third group is the control (C). Data was collected in the form of histopathology of muscle tissue after receiving 28 days of treatment.

The results showed that the treatment of moderate intensity of physical exercise using treadmill with predetermined doses could have an effect of improving and decreasing the number of muscle cells expressing caspase-3 as indicated by the average number of muscle cells expressing caspase-3. There were more muscle cells expressing caspase-3 in the S group than the C group ($p=0,000$), the ST group than the C group ($p=0,001$), as well as S group and the ST group ($p=0,000$).

RINGKASAN

EFEK LATIHAN FISIK INTENSITAS SEDANG TERHADAP EKSPRESI CASPASE-3 OTOT GASTROCNEMIUS *MUS MUSCULUS* YANG MENDAPAT PAJANAN STATIN

Dislipidemia didefinisikan sebagai kelainan metabolisme lipid yang ditandai dengan peningkatan maupun penurunan fraksi lipid dalam plasma (Indonesia P.E, 2015). Statin atau *3-Hydroxy-3-Methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitor* merupakan obat penting yang digunakan dalam pengobatan dislipidemia. (Accioly et al, 2012). Salah satu efek samping dari statin yaitu miopati. Angka prevalensi antara 10-25% (Thompson et al, 2016).

Statin dapat menginduksi apoptosis pada mioblas otot rangka, yaitu pada mitokondria yang dimediasi dan ditunjukkan oleh penurunan perbandingan *Bcl-2* dan *Bax* yang menyebabkan pelepasan sitokrom c dan aktivasi *caspase-9*, diikuti oleh aktivasi *caspase-3* secara aktif. Apoptosis diinduksi oleh statin dikaitkan dengan tingkat penekanan *Bcl-2*, sedangkan tingkat ekspresi *Bax* tidak berubah, dan diinduksi oleh aktivasi *caspase-9*. Koinkubasi sel dengan *caspase inhibitor* secara signifikan menghambat apoptosis (Dirks et al, 2006).

Latihan fisik intensitas sedang yakni latihan aerobik dengan *treadmill* dan latihan penguatan yang dilakukan selama 12 minggu, sebanyak tiga kali dalam seminggu pada pengguna statin dapat menurunkan profil lipid, penurunan LDL yang teroksidasi lebih efektif pada pasien yang melakukan latihan fisik. Pengguna statin yang melakukan latihan fisik mengalami peningkatan konsumsi oksigen maksimal dibandingkan dengan pengguna statin yang tidak melakukan latihan fisik (Bonfim et al, 2014).

Penelitian ini merupakan studi eksperimental dengan *post test only control group design* yang dilakukan pada hewan coba mencit putih (*Mus musculus* galur *BALB/C*). Jumlah sampel menggunakan rumus *Federer* yaitu 30 ekor mencit putih (*Mus musculus* galur *BALB/C*), dibagi menjadi tiga kelompok. Kelompok 1 mendapat perlakuan pajanan statin dengan dosis 2,06mg/kgbb (S), Kelompok 2 mendapat perlakuan pajanan statin dengan dosis 2,06mg/kgbb ditambahkan perlakuan latihan fisik intensitas sedang menggunakan *motorized treadmill* frekuensi 3x/minggu selama 4 minggu (ST). Kelompok 3 merupakan kontrol (K). Data dikumpulkan dalam bentuk histopatologi jaringan otot setelah mendapat perlakuan 28 hari.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa perlakuan latihan fisik intensitas sedang menggunakan *treadmill* dengan dosis yang telah ditentukan sebelumnya dapat memberikan efek perbaikan dan penurunan jumlah sel otot yang mengekspresikan *caspase-3* yang ditunjukkan oleh rerata jumlah sel otot yang mengekspresikan *caspase-3*. Jumlah sel otot yang mengekspresikan *caspase-3* terdapat perbedaan bermakna antara kelompok S dibandingkan dengan kelompok K ($p=0,000$), antara kelompok ST dibandingkan dengan kelompok K ($p=0,001$) dan antara kelompok S dibandingkan dengan kelompok ST ($p=0,000$).

ABSTRACT

**Moderate Intensity Physical Exercise Effect on Gastrocnemius Caspase-3
Expression of Mus Musculus With Statin Treatment**

Junita Jeanne Paliman, Ratna Darjanti Haryadi, Rwahita Satyawati

Objective: Dyslipidemia is a lipid metabolism abnormality marked by increase or decrease of lipid fraction in the plasma. Statin or 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitor is an important dyslipidemia medication that may induce apoptosis of the skeletal muscle. Decrease of Bcl-2 and Bax ratio causing caspase-9 activation followed by caspase-3 activation occur in apoptosis. Moderate intensity physical exercise (MIPE) decreases DNA fragmentation, increases Bcl-2 protein level and decreases Bax transcript level. The aim of this study is to compare the amount of muscle cells expressing caspase-3 in Mus musculus on 3 different conditions of statin treatment with and without MIPE, and without exercise nor statin.

Materials and Methods: Thirty BALB/C strain Mus musculus divided into 3 groups: first intervention group with statin only treatment (S), second intervention group with statin treatment plus MIPE using motorized treadmill (ST) and control (C) group with no statin and nor exercise for 28 days. Statin treatment dose was 2,06mg/kg bodyweight. Measurement of caspase-3 was done by immunohistochemistry evaluation.

Results: There were more muscle cells expressing caspase-3 in the S group than the C group ($p=0,000$), the ST group than the C group ($p=0,001$), as well as S group and the ST group ($p=0,000$).

Conclusion: Moderate intensity physical exercise can decrease caspase-3 expression in statin treated subject.

Keywords: *apoptosis, caspase-3, dyslipidemia, moderate intensity physical exercise, statin.*