

## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang Masalah

Dislipidemia didefinisikan sebagai kelainan metabolisme lipid yang ditandai dengan peningkatan maupun penurunan fraksi lipid dalam plasma. Kelainan fraksi lipid yang utama adalah kenaikan kadar kolesterol total (K-total), kolesterol *Low Density Lipoprotein* (K-LDL), trigliserida (TG) serta penurunan kolesterol *High Density Lipoprotein* (K-HDL) (Indonesia P.E, 2015).

Data di Indonesia yang diambil dari riset kesehatan dasar nasional (RISKESDAS) tahun 2013 menunjukkan ada 35.9 % dari penduduk Indonesia yang berusia  $\geq 15$  tahun dengan kadar kolesterol abnormal (berdasarkan *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*, dengan kadar kolesterol  $\geq 200$  mg/dl) yaitu perempuan lebih banyak dari laki-laki dan perkotaan lebih banyak dari pedesaan. Data RISKEDAS menunjukkan 15.9 % populasi yang berusia  $\geq 15$  tahun mempunyai proporsi LDL yang tinggi ( $\geq 190$  mg/dl), 22.9 % mempunyai kadar HDL kurang dari 40 mg/dl, dan 11.9% dengan kadar trigliserida yang tinggi ( $\geq 500$  mg/dl) (Indonesia P.E, 2015).

Penanganan dislipidemia meliputi terapi non farmakologi (pengaturan makanan, latihan fisik rutin) dan farmakologi. Statin atau *3-Hydroxy-3-Methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitor* merupakan obat penting yang digunakan dalam pengobatan dislipidemia, sebagai penghambat enzim *HMG-CoA* yang mengatur regulasi intraseluler dan produksi kolesterol di hati. Enzim ini mengkatalisis konversi *HMG-CoA* di dalam asam mevalonat, sebuah substrat yang diperlukan untuk sintesis kolesterol dalam hati. Hasilnya adalah penurunan sintesis kolesterol dan

peningkatan sintesis reseptor LDL pada permukaan hepatosit menyebabkan menurunnya kadar LDL dalam plasma dan penurunan penyerapan intraluminal. Selain itu, berperan dalam sekresi *very low density lipoprotein* (VLDL) dari *intermediate-density lipoprotein* (IDL) dan apolipoprotein, mengaktifasi peningkatan HDL, untuk mengurangi aktifitas *cholesteryl ester transfer protein* (CETP) dan meningkatkan sintesis apolipoprotein A-I (Accioly *et al*, 2012).

Salah satu efek samping dari statin yaitu miopati dengan gejala kelelahan, nyeri otot, kelemahan dengan atau tanpa peningkatan enzim otot *creatinekinase* (CK) (Marilita, 2012). *Statin-associated Muscle Symptoms* (SAMS) adalah efek samping statin yang paling sering terjadi dengan angka prevalensi antara 10-25%. SAMS meliputi presentasi klinis yang luas, gejala otot berupa nyeri, kelemahan, atau kram, dengan kadar CK bervariasi. SAMS menurut *American College of Cardiology* (ACC) adalah miopati dengan semua gejala pada otot, miopati ini dibagi menjadi mialgia dengan kadar CK dalam batas normal, miositis dengan kadar CK lebih besar daripada batas atas rentang normal, dan *rhabdomyolysis* dengan kadar CK lebih besar sepuluh kali daripada batas atas rentang normal (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. Sacher dan kawan-kawan menunjukkan terjadi tranlokasi *Bax* ke mitokondria sebagai respon terhadap pengobatan statin. 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).

Penelitian Seachrist dan kawan-kawan menunjukkan bahwa terjadi kerusakan otot yang diinduksi pemberian cervistatin setelah 14 hari pada hewan coba tikus betina. Kadar protein dari *caspase-3* yang terpecah diukur 24 jam setelah pemberian statin dan tidak berbeda dengan kontrol. Fragmentasi DNA atau tanda-tanda karakteristik apoptosis lain tidak dapat dinilai. Data yang terbatas menunjukkan bahwa apoptosis otot rangka mungkin tidak terjadi *in vivo*. Penelitian *in vivo* lebih lanjut mungkin akan menggambarkan apoptosis dapat terjadi lebih dari 24 jam dan menunjukkan otot yang mengalami degenerasi (Dirks *et al*, 2006).

Penelitian Bitzur dan kawan-kawan menunjukkan pada empat pasien miopati terkait statin dengan kadar CK normal pada biopsi otot menunjukkan kelainan fungsi mitokondrial, peningkatan lipid intramuskular, serta pewarnaan oksidasi sitokrom berkurang. Tiga pasien tadi dilakukan biopsi ulang setelah menghentikan pemakaian statin dan menunjukkan perbaikan pada kelainan di atas (Bitzur *et al*, 2013).

Latihan fisik yakni latihan aerobik dengan *treadmill* dan latihan penguatan yang dilakukan selama 12 minggu, sebanyak 3 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).

Latihan fisik intensitas sedang mengurangi fragmentasi DNA, meningkatkan kadar protein *Bcl-2* dan transkripsi, menurunkan kadar transkrip *Bax* pada apoptosis (Siu, 2004).

Persentase pasien yang menerima statin untuk penurunan lipid meningkat dari tahun ke tahun (Mendes *et al*, 2014). Kewaspadaan terhadap risiko dan gejala *rhabdomyolisis* harus ditingkatkan karena statin banyak diresepkan. Peran dokter

spesialis Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi sangat penting untuk mendeteksi atau mengenali onset gejala miopati (Dobkin, 2005; Mendes *et al*, 2014). Skrining dan identifikasi intoleransi statin penting untuk dilakukan guna mengurangi kemungkinan terjadinya disabilitas serius (Dobkin, 2005; Di Stasi *et al*, 2010).

Peran rehabilitasi pada manajemen jangka panjang kasus miopati juga dibutuhkan (Mendes *et al*, 2014).

Berdasarkan uraian di atas, perlu penelitian untuk menganalisis pengaruh pemberian latihan fisik pada kadar *caspase-3* otot rangka *Mus musculus* yang mendapat pajanan statin.

## **1.2. Rumusan Masalah**

Apakah terdapat efek pemberian latihan fisik intensitas sedang terhadap ekspresi *caspase-3* otot gastrocnemius *Mus musculus* yang mendapat pajanan statin ?

## **1.3. Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Membuktikan efek pemberian latihan fisik intensitas sedang pada ekspresi *caspase-3* otot gastrocnemius *Mus musculus* yang mendapat pajanan statin.

### **1.3.2. Tujuan Khusus**

1. Menghitung jumlah sel otot gastrocnemius *Mus musculus* yang mengekspresikan *caspase-3* pada kelompok *Mus musculus* yang mendapat pajanan statin, kelompok *Mus musculus* yang mendapat pajanan statin ditambah latihan fisik intensitas sedang dan kelompok kontrol.
2. Membandingkan jumlah sel otot gastrocnemius *Mus musculus* yang mengekspresikan *caspase-3* pada kelompok *Mus musculus* yang mendapat pajanan statin tanpa latihan fisik intensitas sedang dengan kelompok kontrol.

3. Membandingkan jumlah sel otot gastrocnemius *Mus musculus* yang mengekspresikan *caspase-3* pada kelompok *Mus musculus* yang mendapat pajanan statin dengan latihan fisik intensitas sedang dengan kelompok kontrol.
4. Membandingkan jumlah sel otot gastrocnemius *Mus musculus* yang mengekspresikan *caspase-3* pada kelompok *Mus musculus* yang mendapat pajanan statin tanpa latihan fisik intensitas sedang dengan kelompok *Mus musculus* yang mendapat pajanan statin dengan latihan fisik intensitas sedang.

#### **1.4. Manfaat Penelitian**

##### **1.4.1. Manfaat di Bidang Keilmuan**

1. Mendapatkan informasi tentang efek pemberian statin terhadap ekspresi *caspase-3* otot gastrocnemius *Mus musculus*.
2. Mendapatkan informasi tentang efek pemberian latihan fisik intensitas sedang pada ekspresi *caspase-3* otot gastrocnemius *Mus musculus* yang mendapat pajanan statin.
3. Sebagai dasar pengembangan penelitian mengenai efek protektif latihan fisik intensitas sedang terhadap pajanan statin.

##### **1.4.2. Manfaat di Bidang Pelayanan Kesehatan**

Sebagai dasar pemberian latihan fisik intensitas sedang dalam upaya pencegahan terhadap efek samping statin, bila hasilnya baik.

##### **1.4.3. Manfaat bagi Peneliti**

1. Memahami efek pemberian latihan fisik intensitas sedang pada apoptosis akibat statin terhadap penurunan ekspresi *caspase-3* otot gastrocnemius *Mus musculus*.
2. Sebagai dasar pengembangan penelitian mengenai penanganan apoptosis otot akibat pajanan statin.