

- SWIMMING - TRAINING  
- CARTILAGE, ARTICULAR

TKD 20/05

Fan

p

TESIS

**PENGARUH LATIHAN FISIK RENANG  
TERHADAP TEBAL TULANG RAWAN SENDI  
PADA TIKUS PUTIH (*RATTUS NORVEGICUS*)**

PENELITIAN EKSPERIMENTAL LABORATORIS



**FARHAT**  
**090114658/M**

**PROGRAM PASCA SARJANA  
UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA  
2004**



TESIS

**PENGARUH LATIHAN FISIK RENANG  
TERHADAP TEBAL TULANG RAWAN SENDI  
PADA TIKUS PUTIH ( *RATTUS NORVEGICUS* )**

PENELITIAN EKSPERIMENTAL LABORATORIS

**FARHAT  
090114658/M**



**PROGRAM PASCA SARJANA  
UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA  
2004**

TESIS

**PENGARUH LATIHAN FISIK RENANG  
TERHADAP TEBAL TULANG RAWAN SENDI  
PADA TIKUS PUTIH ( *RATTUS NORVEGICUS* )**

PENELITIAN EKSPERIMENTAL LABORATORIS

TESIS

Untuk memperoleh Gelar Magister  
dalam Program Studi Ilmu Kedokteran Dasar  
pada Program Pasca Sarjana Universitas Airlangga

**FARHAT  
090114658/M**

**PROGRAM PASCA SARJANA  
UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA  
2004**

iii

Lembar pengesahan

TESIS

**PENGARUH LATIHAN FISIK RENANG  
TERHADAP TEBAL TULANG RAWAN SENDI  
PADA TIKUS PUTIH ( *RATTUS NORVEGICUS* )**

PENELITIAN EKSPERIMENTAL LABORATORIS

Diajukan Untuk Disetujui Sebagai Tesis

Memenuhi Persyaratan Pendidikan Pascasarjana

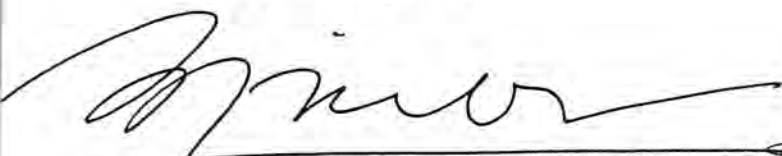
Program Studi Ilmu Kedokteran Dasar

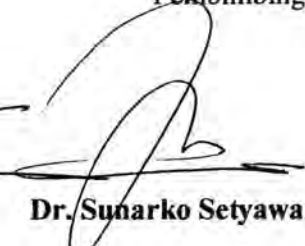
Oleh:

**FARHAT**  
**090114658/M**

Pembimbing Ketua

Pembimbing

  
Prof. Dr. Bambang Prijambodo, dr, SpOT

  
Dr. Sunarko Setyawan, dr, MS

Mengetahui  
Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Dasar  
Program Pasca Sarjana Universitas Airlangga



Prof. Retno Handajani, dr, MS, Ph. D

Tesis ini telah diuji dan dinilai  
oleh panitia penguji pada  
Program Pascasarjana Universitas Airlangga  
Pada : 18 Agustus 2004

**Panitia Penguji,**

**Ketua :** Prof. Dr. Djoko Roeshadi, dr, Sp OT

- Anggota :**
1. Prof. Dr. Bambang Prijambodo, dr, SpOT
  2. Dr. Sunarko Setyawan, dr, MS
  3. Prof. Retno Handajani, dr, MS, PhD
  4. Muh Cholil Munif, dr, AIF

## UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur kami panjatkan kehadirat Allah Yang Maha Esa karena hanya dengan rahmat dan hidayahNya kami dapat menyelesaikan tesis tentang *PENGARUH LATIHAN FISIK RENANG TERHADAP TEBAL TULANG RAWAN SENDI PADA TIKUS PUTIH (RATTUS NORVEGICUS)* ini dengan baik.

Terima kasih sebesar-besarnya dan penghargaan setinggi-tingginya kepada pembimbing utama kami : Prof. Dr. Bambang Prijambodo, dr, SpOT pembimbing I kami : Dr. Sunarko Setyawan, dr, MS dan pembimbing statistik kami : Muh Cholil Munif, dr, AIF yang telah sudi membimbing kami dalam penyusunan tesis ini.

Kami ucapkan terima kasih kepada yang terhormat Rektor Universitas Airlangga : Prof. Dr. Med. Puruhito, dr. Sp BTKV, Direktur Program Pasca Sarjana Universitas Airlangga : Prof. Dr. H. Muhammad Amin, dr, SpP, Kepala Bagian dan Ketua Program Studi Orthopaedi dan Traumatologi : Prof. Dr. Djoko Roeshadi, dr, Sp OT, Sekretaris Program Studi Orthopaedi dan Traumatologi : dr. Abdurrahman, SpOT, dan kepada Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Dasar : Prof. Retno Handajani, dr., MS., Ph. D., serta kepada mantan Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Dasar : Prof. Soetjipto, dr, MS, Ph.D yang telah memberi kami kesempatan dalam mengikuti dan menyelesaikan program studi Ilmu Kedokteran Dasar ini dengan baik.

Surabaya, Agustus 2004

Penulis

## RINGKASAN

**PENGARUH LATIHAN FISIK RENANG  
TERHADAP TEBAL TULANG RAWAN SENDI  
PADA TIKUS PUTIH (RATTUS NORVEGICUS )***Farhat*

Tulang rawan sendi mempunyai kemampuan *repair* dan regenerasi sangat terbatas. Banyak peneliti berupaya meningkatkan kualitas tulang rawan sendi. Oleh karena itu diperlukan suatu upaya untuk meningkatkan kualitas tulang rawan sendi

Salah satu upaya meningkatkan kualitas tulang rawan sendi yaitu dengan memberikan latihan fisik. Pengaruh latihan fisik terhadap penebalan lapisan tulang rawan sendi pada tingkat sel diduga melalui signal mekanotransduksi. Kemudian stres mekanik yang timbul yang disebabkan latihan fisik renang diterima sebagai *shear stress* pada tulang rawan sendi dan akan menghasilkan ekspresi mRNA yang akhirnya akan terjadi sintesa protein dan proliferasi sel.

Tujuan penelitian ini membuktikan pengaruh latihan fisik renang terhadap perubahan tebal tulang rawan sendi. Variabel tebal tulang rawan sendi terdiri dari tebal tulang rawan sendi dan jumlah kondrosit yang diukur dengan mikroskop sinar.

Tiga puluh tikus putih galur wistar dijadikan binatang percobaan yang dibagi menjadi tiga kelompok perlakuan, masing-masing kelompok separate pretest, kelompok perlakuan latihan fisik berenang dan kelompok kontrol posttest. Pada kelompok separate pretest tidak diberikan perlakuan dan di *sacrifice* pada awal percobaan, kelompok perlakuan diberikan 80% dari waktu maksimal berenang pada masing-masing hewan coba, dan kelompok posttest tidak diberikan perlakuan latihan fisik berenang. Latihan fisik berenang diberikan 3 kali seminggu selama 8 minggu. Pengukuran tebal tulang rawan sendi dan jumlah kondrosit diukur pada akhir percobaan setelah dilakukan *sacrifice* pada hewan coba.

Hasil penghitungan multivariat menunjukkan perbedaan yang bermakna untuk tebal tulang rawan sendi antar kelompok pretest ( $14,75 \pm 3,04$ ), kelompok perlakuan latihan fisik berenang ( $24,05 \pm 4,13$ ) dan kelompok kontrol posttest ( $19,30 \pm 3,80$ )

Pada penghitungan multivariat juga didapatkan perbedaan yang bermakna untuk perubahan tebal tulang rawan sendi antar kelompok perlakuan latihan fisik berenang ( $9,30 \pm 4,13$ ) dan kelompok kontrol posttest ( $4,55 \pm 3,80$ ). Dan didapatkan perbedaan yang bermakna antara kelompok ( $p < 0,05$ ). Pada penghitungan multivariat untuk jumlah kondrosit antar kelompok didapatkan perbedaan tidak bermakna ( $p > 0,05$ ) antara kelompok perlakuan latihan fisik berenang ( $5,90 \pm 7,80$ ) dan kelompok kontrol posttest ( $3,00 \pm 7,86$ ).

Dari penelitian dapat dibuktikan bahwa latihan fisik berenang dapat meningkatkan tebal tulang rawan sendi.



## SUMMARY

### THE EFFECT OF SWIMMING EXERCISE ON ALTERATION THICKNESS ARTICULAR CARTILAGE IN RATTUS NORVEGICUS

*Farhat*

Capability cartilage to repair and remodelling is very limited. That's why researches were done to increased quality of the cartilage. Therefore, we have been conducted an experiment study to explain the effect of the exercise, as swimming to alteration thickness cartilage.

Effect of the exercise to alteration thicness cartilage in the celluler throught the mechanical transduction signal. Mechanical stress, that produced by exercise, recived to shear stress and produced mRNA expresion, and than promote protein sintesis and cell proliferation

The objective of this reaserch is to prove the effect of swimming exercise on alteration thickness articular cartilage. The thickness articular cartilage variable in this reaserch is measured by microscopic on thickness articular cartilage an chondrocyte count.

Thirty strain wistar rats were examined, equally into three groups. Seperate pretest group, swimming exercise group and control posttest goup. The seperate pretest group was given no exercise, sacrificed at the beginning of research and examined as research initial data. The swimming exercise group was given 80% maximally swimming exercise rate on each animal and the control posttest group was also no exercise. The swimming exercise group is given in eight weeks. Measurement of thickness articular cartilage and chondrocyte count was conducted at the end of research after sacrifice of the rats.

Multivariate test result showed significant difference of thickness articular cartilage between separate sample pretest group ( $14,75 \pm 3,04$ ) and swimming exercise goup ( $24,05 \pm 4,13$ ) and control posttest group ( $19,30 \pm 3,80$ )

Multivariate test was also conducted to analize the signifficant difference of the change thickness articular cartilage between swimming exercise group

(  $9,30 \pm 4,13$ ) and control posttest group ( $4,55 \pm 3,80$ ) and it was found that there was a significant difference between group ( $p < 0,05$ ). It was also known from the test that there was no significant difference of the chondrocyte count between swimming exercise group ( $5,90 \pm 7,80$ ) and control posttest group ( $3,00 \pm 7,86$ ) in the level of significance ( $p > 0,05$ )

At the end of research it can be conducted that swimming exercise can increase the thickness of articular cartilage.

## ABSTRACT

### EFFECT OF SWIMMING EXERCISE ON ALTERATION THICKNESS ARTICULAR CARTILAGE OF WHITE RAT (*RATTUS NORVEGICUS*)

**Farhat**

The Objective this research is to prove the effect of swimming exercise on alteration thickness joint cartilage. The increase of thickness joint cartilage is measurement by microscopic by thickness joint cartilage and chondrocyte count.

This research was a experimental study using Separate- Sample Pretest Posttest Control Group Design. Thirty *Rattus Norvegicus* strain Wistar were examined, equally divided into three groups; separate pretest group, swimming exercise group and control posttest group. The separate pretest groups were sacrificed at the beginning of the research and the rest were examined for eight weeks long before sacrificed at the of research. The data were analyzed using manova test. There was significant difference of thickness cartilage between separate sample pretest group and swimming exercise group and control posttest group. It was found that there was a significant difference between groups. It was also found there was a significant difference the change of the thickness cartilage between swimming exercise group and control posttest group. Chondrocyte count between swimming exercise group and control posttest group showed no significant difference.

The swimming exercise can increase the thickness articular cartilage.

Keywords: swimming exercise, thickness cartilage, and chondrocyte count.

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL .....	ii
HALAMAN PERSYARATAN GELAR .....	iii
HALAMAN PENGESAHAN .....	iv
DAFTAR PENGUJI .....	v
UCAPAN TERIMA KASIH .....	vi
RINGKASAN .....	viii
SUMMARY .....	ix
ABSTRACT .....	xi
DAFTAR ISI .....	xii
DAFTAR SKEMA DAN TABEL .....	xvii
DAFTAR SINGKATAN .....	xviii

<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	xix
<b>BAB 1 PENDAHULUAN</b> .....	1
1.1 Latar belakang.....	1
1.2 Rumusan masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	3
<b>BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	4
2.1 Anatomi Fisiologi Sendi .....	4
2.2 Anatomi Fisiologi Tulang Rawan Sendi.....	5
2.2.1 Kondrosit .....	6
2.2.2 Matrik ekstrasel .....	8
2.2.3 Tissue-fluid .....	8
2.2.4 Makromolekul struktural .....	9
2.2.5 Kolagen .....	9
2.2.6 Proteoglikan .....	10
2.2.7 Protein non-kolagen dan glikoprotein .....	11
2.2.8 Membran sinovial .....	11
2.2.9 Cairan sinovial .....	12
2.3 Interaksi Antara Kondrosit dan Matrik Ekstrasel .....	13
2.5 Latihan Fisik .....	15
2.5.1 Pengaruh latihan fisik terhadap dosis latihan .....	16

2.6 Integrin.....	17
2.6.1 Struktur dan fungsi sebagai mekanosensor .....	17
2.6.2 Alur transduksi signal integrin .....	18
2.7 Pengaruh Latihan Fisik Terhadap Metabolisme Tulang Rawan .....	18
<b>BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESA PENELITIAN...</b>	<b>21</b>
3.1 Kerangka Konseptual .....	21
3.2 Hipotesa Penelitian .....	23
<b>BAB 4 METODE PENELITIAN .....</b>	<b>24</b>
4.1 Rancangan Penelitian .....	24
4.2 Populasi, sample dan besar sampel .....	25
4.3 Kriteria Inklusi, Eksklusi dan Drop Out .....	26
4.4 Variabel Penelitian .....	27
4.4.1 Varaibel bebas .....	27
4.4.2 Variabel tergantung .....	27
4.4.3 Variabel kendali .....	27
4.5 Definisi Operasional Variabel .....	27
4.5.1 Latihan fisik renang dengan frekuensi 3 kali seminggu .....	27
4.5.2 Tebal tulang rawan pada sendi lutut .....	28
4.5.3 Jumlah kondrosit pada sendi lutut .....	28
4.5.4 Berat badan hewan coba .....	28
4.5.5 Jenis hewan coba .....	29
4.5.6 Umur hewan coba .....	29

4.5.7 Kesehatan fisik hewan c.oba .....	29
4.5.8 Diet.....	30
4.5.9 Kandang hewan coba.....	30
4.5.10 Jenis kelamin .....	30
4.6 Bahan dan Instrumen Penelitian .....	31
4.6.1 Bahan Penelitian.....	31
4.6.2 Instrumen Penelitian.....	31
4.7 Prosedur Penelitian.....	32
4.7.1 Aklimatisasi.....	32
4.7.2 Pembagian kelompok hewan coba.....	32
4.7.3 Penimbangan berat badan sebelum perlakuan.....	32
4.7.4 Pengambilan data pretest.....	33
4.7.5 Pelaksanaan perlakuan .....	33
4.7.6 Pembiusan.....	33
4.7.7 Pembuatan sediaan histologis dan pewarnaan .....	34
4.7.8 Pengukuran tebal tulang rawan sendi .....	34
4.7.9 Pengukuran jumlah kondrosit .....	34
4.7.11 Waktu perlakuan .....	35
4.8 Lokasi dan Waktu Penelitian.....	35
4.8.1 Lokasi penelitian.....	35
4.8.2 Waktu penelitian.....	35
4.9 Cara Analisis Data.....	36

<b>BAB 5 HASIL PENELITIAN</b>	38
5. 1. Hasil analisis deskriptif	38
5. 2. Hasil Rerata dan SD Perubahan Tebal Tulang Rawan dan Jumlah Kondrosit	38
5. 3 Hasil Uji Beda Variabel Moderator	39
5. 4 Hasil Analisis Deskriptif Perubahan Tebal Tulang Rawan dan Jumlah Kondrosit	40
5. 5 Hasil Uji Beda Variabel Tergantung	40
5. 6 Respon Perubahan Akibat Perlakuan	41
5. 7 Uji Diskriminan	41
5.8 Uji Korelasi	42
<b>BAB 6 PEMBAHASAN</b>	44
<b>BAB 7 PENUTUP</b>	52
7. 1. Kesimpulan	52
7. 2. Saran	52
<b>DAFTAR PUSTAKA</b>	53
<b>LAMPIRAN</b>	56



## DAFTAR SKEMA DAN TABEL

Skema 3. 1. Kerangka Konseptual .....	22
Skema 4. 1. Rancangan Penelitian .....	24
Tabel 5. 1 Nilai Rerata dan SD Variabel Pada tiap Kelompok.....	37
Tabel 5. 2 Uji Normalitas Variabel Tergantung .....	38
Tabel 5.3 Uji Beda Variabel Berat Badan.....	39
Tabel 5.4 Hasil Rerata Dan SD Perubahan Tebal Tulang Rawan Dan Jumlah Kondrosit.....	39
Tabel 5.6 Respon Perubahan Akibat Perlakuan.....	40
Tabel 5.8 Uji Korelasi.....	42

## Daftar Singkatan

bFGF	: basic Fibroblast Growth Factor
BMP	: Bone Morphogenic Protein
FAC	: Focal Adhesion Complex
FAK	: Focal Adhesion Kinase
GAG	: Glycosaminoglycan
IGF I & II	: Insulin-like Growth Factor I & II
IL-1	: Interleukin-1
NSAID	: Nonsteroidal Anti Inflammatory Drug
Ras-MAPK	: Ras-Mitogenic Activated Protein Kinase
TGF B	: Transforming Growth Factor

## DAFTAR LAMPIRAN

- Lampiran 1. Penghitungan Besar Sampel Penelitian
- Lampiran 2. Pakan Hewan Coba
- Lampiran 3. Skema Pelaksanaan Penelitian
- Lampiran 4. Pengukuran Berat Badan Pada Pemberian Latihan Fisik Renang Selama Penelitian
- Lampiran 5. Pertumbuhan Berat Badan Tikus Selama Penelitian
- Lampiran 6. Pembuatan Sediaan Histologis
- Lampiran 7. Pengukuran Tebal Tulang Rawan Sendi
- Lampiran 8. Pengukuran Jumlah Kondrosit
- Lampiran 9. Gambar Proses Penelitian
- Lampiran 10. Data Hasil Pengukuran Tebal Tulang Rawan Sendi
- Lampiran 11. Data Hasil Pengukuran Jumlah Kondrosit
- Lampiran 12. Hasil Analisa Diskriptif
- Lampiran 13. Hasil Uji Normalitas
- Lampiran 14. Hasil Uji Multivariat
- Lampiran 15. Hasil Analisa Diskriptif Respon Perubahan Akibat Perlakuan
- Lampiran 16. Hasil Uji Univariat Terhadap Respon Perubahan
- Lampiran 17. Hasil Uji Diskriminan
- Lampiran 18. Hasil Uji Korelasi
- Lampiran 19. Diagram Batang Variabel Tergantung
- Lampiran 20. Pola Kontribusi Perubahan Tulang Rawan



## Bab 1

### Pendahuluan

#### 1.1 Latar belakang

Tulang rawan sendi pada orang dewasa mempunyai kemampuan *repair* dan regenerasi yang berupa proliferasi kondrosit dan kapasitas kondrosit untuk merespon mediator katabolik yang disebabkan proses patologi sangat terbatas. Tulang rawan sendi tidak mengandung pembuluh darah. Hal ini menyebabkan tidak terjadi migrasi sel-sel regeneratif kecuali kelainan tersebut mencapai lapisan tulang dibawahnya dan hasilnya berupa jaringan *fibrocartilage*. Oleh karena itu diperlukan suatu upaya untuk meningkatkan kualitas tulang rawan sendi ( Glowacki J, 2000 )

Pergerakan sendi mutlak diperlukan untuk nutrisi dan perangsangan *remodeling* dari komponen-komponen sendi, termasuk tulang rawan. Tebal dan susunan tulang rawan sendi yang baik diperlukan untuk menjamin pergeseran sendi pada waktu melakukan gerakan. Pada saat ini untuk dapat meningkatkan kualitas tulang rawan sendi sedang dikembangkan kombinasi faktor mekanik, fisiko-kimia dan listrik yang berperan pada regulasi metabolisme tulang rawan sendi. Namun sampai sekarang pengaruh faktor mekanik pada tulang rawan sendi belum diungkap dengan jelas ( Mankin, JH 2000 ).

Salah satu upaya meningkatkan kualitas tulang rawan sendi yaitu dengan memberikan latihan fisik. Pengaruh latihan fisik terhadap penebalan lapisan tulang rawan sendi pada tingkat sel diduga melalui signal mekanotransduksi. Adanya pergerakan sendi yang disebabkan latihan fisik berenang ( *non-weight bearing* ) akan menimbulkan mekanisme *pumping* ( stres mekanik ) yang disebabkan oleh kontraksi otot. Kemudian stres mekanik yang timbul diterima sebagai *shear stress* pada tulang rawan sendi.

Selanjutnya melalui teori integrin, yaitu suatu molekul yang terdapat pada membran sel yang bertanggungjawab terhadap signal mekanik yang di teruskan pada nukleus dan akan menghasilkan ekspresi mRNA yang akhirnya akan terjadi sintesa protein dan proliferasi sel ( Mankin JH, 2000 ).

Kajian dalam upaya meningkatkan kualitas tulang rawan sendi pada tingkat molekuler telah banyak dilakukan. Ada beberapa upaya, misalnya pemberian latihan fisik yang dihubungkan dengan kualitas tulang rawan sendi. Salah satunya adalah penelitian eksperimental yang menunjukkan bahwa latihan fisik sedang pada hewan coba dihasilkan peningkatan tebal tulang rawan dan kandungan proteoglikan ( Kiviranta et al, 1992 ). Sedangkan pada latihan fisik berat menyebabkan berkurangnya kandungan proteoglikan, bahkan akan dapat merusak susunan dan tebal tulang rawan sendi ( Hardingham T, 1998 ).

Pada penelitian eksperimental pengaruh latihan fisik terhadap tebal tulang rawan sendi diperlukan latihan fisik dengan gerakan untuk mendapatkan efek kompresi ( *pumping mechanism* ) dari otot sekitar sendi dan meminimalkan faktor resiko cidera pada tulang rawan sendi. Oleh karena itu digunakan latihan fisik *non-weight bearing* berupa berenang. Model penelitian yang digunakan adalah binatang tikus putih galur winstar, karena lebih murah, mudah perawatannya, secara anatomi dan histologi mudah diidentifikasi dan dapat mengontrol aktifitas fisik yang diinginkan (Tipton CM, 1990 ).

## **1.2 Rumusan masalah**

Apakah latihan fisik renang dapat meningkatkan jumlah kondrosit dan tebal tulang rawan sendi pada tikus putih ?

## **1.3 Tujuan penelitian**

### **1.3.1 Tujuan umum**

Membuktikan pengaruh latihan fisik renang terhadap peningkatan tebal tulang rawan sendi pada tikus putih.

### **1.3.2 Tujuan khusus**

1. Membuktikan bahwa jumlah kondrosit pada tulang rawan sendi pada tikus putih dengan latihan fisik renang lebih banyak dari pada jumlah kondrosit tulang rawan sendi pada tikus putih tanpa latihan fisik renang.
2. Membuktikan bahwa tulang rawan sendi pada tikus putih dengan latihan fisik renang lebih tebal dari pada tulang rawan sendi pada tikus putih tanpa latihan fisik renang.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

Apabila terbukti pengaruh latihan fisik dapat meningkatkan kualitas tulang rawan, yang dapat dilihat dari perubahan tebal tulang rawan sendi dan peningkatan jumlah kondrosit pada tulang rawan sendi, maka latihan fisik berpotensi untuk pencegahan terjadinya proses patologis yang terjadi pada tulang rawan sendi.

## Bab 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1. Anatomi Fisiologi Sendi

Sendi tersusun dari kapsul sendi, ligamen, meniskus, tulang subkondral, jaringan sinovial dan tulang rawan hialin. Jaringan ini mempunyai kemampuan untuk memperbarui sel sebagai respon dari perubahan selama dipergunakan dan menyediakan pergerakan yang stabil dengan berkurangnya gesekan yang terjadi. Jaringan yang paling bertanggungjawab terhadap kapasitas fungsi ini adalah tulang rawan hialin ( Buckwalter 1997 )

Sendi juga diperkuat oleh otot-otot sekitar sendi. Sendi bertujuan melakukan gerakan, sehingga individual dapat berinteraksi dengan lingkungannya. Kekuatan tenaga dan pergerakan berasal dari kontraksi otot skelet disekitar sendi. Kontraksi sendi dapat berupa konsentrik ( otot memendek dan menggerakkan sendi ), eksentrik ( otot memanjang tetapi masih mempertahankan regangan dan mengontrol pergerakan sendi ) atau isometrik ( otot berkontraksi tetapi pergerakan sendi dicegah dengan kekuatan yang berlawanan ( Hurley MV,1999 ).

Fungsi penting yang lain dari otot adalah memberikan stabilitas sendi. Stabilitas sendi terdiri dari dua komponen, yaitu : stabilitas pasif dan stabilitas fungsional. Stabilitas sendi pasif adalah pergerakan stabilitas sendi dimana sendi bergerak secara pasif dan otot sepenuhnya relaksasi. Sedangkan stabilitas sendi fungsional adalah stabilitas sendi selama aktifitas fisik dengan kontraksi dari otot. Otot skeletal merupakan komponen yang esensial dari mekanisme protektif sistem neuromuskular yang memberikan *shock absorbent* pada sendi. Otot juga mempunyai fungsi sensoris sebagai propioseptik. *Muscle*

*spindle* adalah propioseptor yang menerima stimulus yang penting mengenai posisi anggota gerak dan pergerakan ( Hurley MV,1999 )

## 2.2 Anatomi Fisiologi Tulang Rawan Sendi

Tulang rawan sendi terdiri dai sel, air, dan matriks makromolekul. Sel-sel pada tulang rawan sendi mengisi sedikit pada volume jaringan, kira-kira 1% pada tulang rawan sendi manusia dewasa. Pada jenis species yang lain seperti hewan kecil ( tikus, kelinci ) mempunyai tulang rawan sendi lebih tipis, kepadatan sel lebih padat dibanding dengan manusia ( Buckwalter JA, 1997 ).

Tulang rawan sendi merupakan jaringan yang avaskuler dan aneural. Banyak penelitian yang mengemukakan bahwa sumber nutrisi dari tulang rawan sendi berasal dari cairan sendi secara difusi melewati matriks ekstrasel. Pada penelitian lain yang menggunakan binatang yang masih muda yang belum terjadi penutupan lempeng pertumbuhan diduga nutrien berdifusi masuk tulang rawan sendi berasal dari struktur tulang dibawahnya. Pori-pori yang kecil pada *superficial zone* hanya dapat dilewati komponen-komponen dengan berat molekul rendah. Untuk berdifusi kedalam jaringan, molekul-molekul cairan sinovial ( seperti IL-1, prostaglandin ) dan beberapa *growth factor* berdifusi bebas menuju jaringan. Untuk fragmen dari proteoglikan dan komponen matriks lainnya yang berasal dari aktifitas enzim proteolitik pada *turn over* jaringan tulang rawan normal dan pada proses degenerasi dapat keluar dari jaringan dengan cepat. Nutrien dan oksigen yang berasal dari metabolisme aktif cairan sinovial mencapai kondrosit melalui matriks ekstrasel secara difusi ( Mankin HJ, 2000 )



### 2. 2.1. Kondrosit

Pada tulang rawan sendi yang normal, hanya terdapat satu macam sel yaitu : ' *highly specialized chondrocyte*'. Kondrosit dari berbeda zona, berbeda pula dalam bentuk ukuran dan aktifitas metabolik, tetapi semua sel ini mengandung organel seperti retikulum endoplasmik dan apparatus Golgi, yang diperlukan untuk sintesa matriks. Sel-sel ini juga mengandung filamen intrasitoplasmik, lipid, glikogen, dan *secretory vesikel*. Struktur-struktur ini juga berperan dalam perubahan mekanik pada matriks. Secara individual kondrosit merupakan sel yang aktif metabolismenya, tetapi aktifitas metabolisme jaringan rendah karena kepadatan sel pada jaringan tulang rawan rendah ( Buckwalter JA, 1997).

Struktur dan komposisi tulang rawan sendi sangat bervariasi menurut kedalaman, mulai dari permukaan sendi sampai dengan *subchondral bone zone*. Perbedaan ini meliputi bentuk dan volume sel, diameter dan orientasi sabut kolagen, konsentrasi proteoglikan, kandungan air. Tulang rawan sendi dapat dibagi menjadi 4 zona, yaitu : *superficial zone, midle / transitional zone, deep zone, calcified chondrocyte zone* ( Mankin HJ, 2000 ).

*Superficial zone* merupakan daerah yang paling atas dari permukaan sendi. Disini mengandung sedikit kolagen yang tersusun paralel pada permukaan sendi, kondrosit tersusun memanjang pada sumbu paralel, kandungan proteoglikan relatif rendah, serta mengandung banyak air. Pada *middle / transitional zone* mengandung serabut kolagen yang diameternya cukup besar dan susunannya tidak teratur, bentuk kondrosit lebih bulat. Pada *deep zone* mengandung proteoglikan paling tinggi dan diameter serabut kolagen berdiameter paling besar , tersusun teratur dan tegak lurus dengan permukaan sendi,

kondrosit berbentuk bulat dan sering tersusun sebagai lajur-lajur. Pada *calcified chondrocyte zone* ditandai dengan kondrosit yang kecil dan tersebar pada matriks kolagen. Pada pewarnaan *Hematoxilin Eosin* terdapat gambaran garis berombak kebiruan yang disebut *tide mark*, yang memisahkan *deep zone* dan *calcified chondrocyte zone* ( Mankin HJ, 2000 ).

Untuk menghasilkan jaringan yang dapat berfungsi normal pada sendi sinovial, kondrosit pertama-tama akan memproduksi sejumlah makromolekul dan mempertahankannya dalam suatu kerangka tertentu. Untuk mempertahankan permukaan sendi diperlukan *turnover* dari matriks makromolekul, yang secara terus menerus terjadi. Sel-sel ini akan merubah komposisi makromolekul sesuai yang diperlukan pada permukaan sendi, dan akan merespon sesuai dengan tipe dan jumlah makromolekul yang diperlukan. Kondrosit mendapat nutrisi dari cairan sinovial yang akan mencapai sel dengan melewati cara difusi pasif. Pada masa pertumbuhan, kondrosit menghasilkan jaringan baru untuk memperluas dan membentuk kembali permukaan sendi, pada masa selanjutnya, yaitu individual yang matur, kondrosit secara substansial tidak merubah volume jaringan, tetapi menggantikan matriks makromolekul yang fungsinya menurun dan membentuk kembali permukaan sendi. Sesudah masa pertumbuhan dari sistem muskuloskeletal, hampir semua kondrosit tidak membelah, tetapi secara terus-menerus menghasilkan kolagen, proteoglikan dan protein non-kolagen. Enzim yang dihasilkan oleh kondrosit akan bertanggung jawab untuk degradasi dari matriks makromolekul, dan kondrosit merespon pembentukan matriks makromolekul dengan peningkatan sintesa untuk menggantikan komponen dari kerangka tersebut ( Buckwalter JA, 1997 ).

Pada beberapa peneliti mengungkapkan, mekanisme lain yang mempengaruhi keseimbangan antara aktifitas sintesa dan degradasi adalah frekwensi dan intensitas dari *joint-loading*. Imobilisasi dari sendi atau menurunnya *joint-loading* akan merubah aktifitas kondrosit sehingga aktifitas degradasi melebihi aktifitas sintesa komponen proteoglikan dari matriks makromolekul. Akan tetapi mekanisme pengaruh dari *joint-loading* ini belum seluruhnya jelas. Dengan meningkatnya usia, kapasitas dari sel untuk mensintesis beberapa jenis proteoglikan dan respon terhadap rangsangan dari beberapa faktor pertumbuhan, akan menurun ( Buckwalter JA, 1997 ).

### 2. 2. 2 Matriks ekstrasel

Matriks ekstrasel dari sendi tulang rawan terdiri dari dua komponen : *tissue fluid* dan kerangka struktural dari makromolekul yang akan memberikan bentuk dan kestabilan jaringan. Kelangsungan metabolisme matriks ekstrasel tergantung kemampuan kondrosit untuk menyeimbangkan sintesa, ketepatan penggabungan dan degradasi dari komponen-komponen matriks ( Mankin HJ, 2000 ).

### 2.2. 3 *Tissue-fluid*

Air merupakan komponen paling banyak pada tulang rawan normal, sekitar 65% sampai dengan 80% dari berat basah. Pada fase awal osteoarthritis kandungan air mencapai 90% sebelum terjadi disintegrasi jaringan. Persentasi yang kecil dari air tersebut terkandung didalam intrasel, sekitar 30% pada celah antara intrafibriler dengan kolagen. Dan sisanya pada celah matriks ekstrasel. Garam inorganik seperti  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Cl}^-$  dan  $\text{K}^+$ , terlarut didalamnya. Kebanyakan air tersebut bergerak melalui matriks ekstrasel

oleh karena gradien tekanan yang melintasi jaringan atau tekanan dari matriks yang padat. Aliran air melalui jaringan dan permukaan sendi menyebabkan transport dari nutrien yang dibutuhkan dan berfungsi sebagai sumber lubrikasi sendi ( Mankin JH, 2000 ).

#### 2. 2. 4 Makromolekul struktural

Makromolekul struktural dari tulang rawan terdiri dari kolagen, proteoglikan dan protein non-kolagen, menempati 20-40 % berat basah dari jaringan. Kolagen menempati sekitar 60 % dari berat kering tulang rawan, proteoglikan sekitar 23-35 % dan protein non-kolagen dan glikoprotein sekitar 15-20 % ( Buckwalter JA, 1997 ).

#### 2. 2. 5 Kolagen

Sendi tulang rawan mengandung beberapa jenis kolagen, yaitu: kolagen tipe II, tipe VI, tipe IX, tipe X dan tipe XI. Bentuk kolagen yang terpenting dari sendi tulang rawan adalah kolagen tipe II yaitu sekitar 90-95 %, yang merupakan komponen utama dari *cross-banded fibril*. Molekul dari kolagen tipe IX terikat secara kovalen pada lapisan terluar dari *cross-banded fibril* didalam matriks dan juga mereka terikat secara kovalen dari molekul kolagen tipe IX yang lain. Fungsi dari kolagen tipe IX dan tipe XI sampai saat ini masih belum jelas, diduga membantu dalam mempertahankan bentuk dan fungsi dari kolagen. Kolagen tipe VI tampaknya penting dalam pembentukan dari matriks dan membantu kondrosit melekat pada matriks. Keberadaan kolagen tipe X diperkirakan berhubungan dengan mekanisme mineralisasi dari tulang rawan ( Buckwalter JA, 1997 )

### 2. 2. 6 Proteoglikan

Proteoglikan mengandung inti protein dan satu atau lebih rantai glikosaminoglikan. Tiap unit dari disakaridanya mengandung muatan negatif dari group karboksilat atau sulfat, sehingga glikosaminoglikan membentuk rangkaian panjang bermuatan negatif yang akan menolak molekul lain yang bermuatan negatif, yang akan berinteraksi dengan bentuk kation. Glikosaminoglikan yang terdapat pada tulang rawan adalah : asam hialuronat, kondroitin sulfat, keratan sulfat dan dermatan sulfat. Kehilangan sejumlah agregasi dari proteoglikan tampaknya merupakan satu tanda awal terjadinya osteoarthritis dan imobilisasi dari sendi. Peningkatan usia juga berhubungan dengan kehilangan agregasi proteoglikan dari sendi tulang rawan ( Buckwalter JA, 1997 ).

Sintesa proteoglikan oleh kondrosit tampaknya terjadi secara cepat dan dipengaruhi oleh perubahan faktor-faktor endogen dan eksogen. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa bermacam-macam keadaan fisik dan patologis seperti : jejas yang menimbulkan laserasi, osteoarthritis, perubahan tekanan hidrostatis interstisial, regangan, perubahan tekanan oksigen, perubahan pH, konsentrasi  $Ca^{2+}$ , *growth hormon*, *IGF-1*, asam askorbat, vitamin E, kortisol, prostaglandin, diphosphonat, beberapa *NSAID*, hialoronat, uridin difosfat, xilosida mempunyai pengaruh yang signifikan terhadap kecepatan sintesa proteoglikan ( Mankin JH, 2000 ). *IGF-1* dan *IGF-II* diketahui akan merangsang sintesa proteoglikan dan menurunkan degradasi proteoglikan pada sendi tulang rawan sendi ( Van Den Hoogen, 1998 ).

Kecepatan katabolisme proteoglikan dipengaruhi beberapa mediator tertentu, seperti IL-1 akan mempercepat degradasi proteoglikan dan imobilisasi sendi akan menyebabkan kehilangan proteoglikan dari matriks tulang rawan ( Mankin HJ, 2000 )

Beberapa laporan mengemukakan pengaruh stres mekanik pada metabolisme tulang rawan sendi, termasuk turnover proteoglikan. Pada penelitian yang menggunakan model binatang, menunjukkan imobilisasi sendi menyebabkan penurunan sintesa proteoglikan dan kandungan total proteoglikan pada tulang rawan sendi. Sedangkan kandungan proteoglikan tulang rawan sendi meningkat pada latihan fisik yang teratur ( Van Den Hoogen, 1998 ).

### **2.2.7 Protein non-kolagen dan Glikoprotein**

Ada beberapa variasi yang luas didapatkan pada tulang rawan normal, akan tetapi sejauh ini masih sedikit yang diketahui. Secara umum, mereka terdiri dari protein utama dengan sedikit pengikatan monosakarida dan oligosakarida, Beberapa macam yang dikenal, seperti : anchorin II, tulang rawan oligomeric protein, fibronectin, tenascin, dimana fungsi dari masing-masing belum sepenuhnya diketahui ( Buckwalter JA, 1997 ).

### **2.2.8 Membran sinovial**

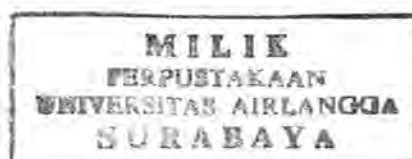
Membran sinovial terdiri dari 2 lapis, yaitu lapisan dalam dan luar. Lapisan dalam merupakan lapisan tipis yang terdiri dari beberapa lapis sel dengan ikat longgar yang ditopang oleh lapisan luar yang terdiri dari lapisan fibrous dan jaringan lemak. Membran sinovial banyak mengandung pembuluh darah, pembuluh limfa dan serabut saraf. Lapisan dalam mengandung dua sinoviosit, yaitu : sinoviosit A yang menyerupai gambaran

makrofag, yang berfungsi membersihkan sendi dari bahan-bahan sisa metabolit, sedangkan sinoviosit B mensintesa hialuronat yang bekerja sebagai mucin yang mempertahankan kekentalan dan fungsi lubrikasi dari cairan sendi. Kristaloid, termasuk antibiotik berdifusi melewati membran sinovial melalui kapiler, tetapi kristaloid yang bermolekul besar melalui pembuluh limfa ( Mankin HJ, 2000 ).

Sel-sel jaringan sinovial berperan juga terhadap pemberian beban dengan menghasilkan faktor-faktor humoral seperti *growth hormon*, sitokin yang dilepaskan kedalam cairan sinovial. Faktor-faktor humoral yang terdapat dalam cairan sinovial akan berperan dalam mempertahankan integritas tulang rawan ( Van Den Hoogen, 1998 ).

### 2.3 Cairan Sinovial

Cairan sendi merupakan hasil dialisa dari plasma, yang mengandung glikoprotein dan asam hialuronat. Cairan sendi berwarna kuning pucat, jernih dan kekentalannya hampir seperti putih telur. Cairan sendi mempunyai fungsi selain menyediakan kandungan zat makanan untuk permukaan sendi juga sebagai lubrikasi permukaan sendi. Pada sendi normal mengandung sedikit cairan sendi, misalnya pada sendi lutut mengandung sekitar 5 ml. Jumlah total sel dari cairan sendi sekitar 200 sel/ml, berupa monosit, makrofag dan limfosit. Selain itu juga mengandung sedikit polimorfonuklear. Cairan sendi juga mengandung albumin dan globulin, tetapi tidak mengandung fibrinogen. Ketidakadanya fibrinogen pada cairan sendi menjelaskan pada normal cairan sendi tidak membeku. Darah yang berada pada cairan sendi, misalnya karena trauma juga tidak membeku ( Salter RB, 1999 ).



Pada penelitian yang menunjukkan efek anabolik pada sendi tulang rawan yang diberikan latihan fisik menunjukkan bahwa kadar *insulin-like growth factor ( IGF-1 )* cenderung akan lebih tinggi setelah latihan fisik. Sumber dari IGF diduga dapat berasal dari sel kondrosit dan sel sinoviosit, baik secara autokrin maupun secara parakrin, *IGF* dapat masuk kedalam cairan sendi dari pembuluh darah melalui filtrasi melalui dinding kapiler, meningkatnya permeabilitas dinding kapiler selama latihan fisik, sehingga banyak fraksi *IGF-1* yang melewati dinding kapiler dan juga berasal dari meningkatnya produksi *IGF-1* oleh hati yang di rangsang oleh adanya growth hormon, yang meningkat pada waktu latihan fisik ( Van Den Hoogen, 1998 ).

#### **2. 4 Interaksi Antara Kondrosit Dan Matriks**

Keterikatan antara kondrosit dan matriks memungkinkan mempertahankan jaringan selama hidup. Matriks melindungi kondrosit dari kerusakan mekanik selama penggunaan normal dari sendi, dimana membantu mempertahankan bentuk dan fenotipnya. Nutrien, molekul yang disintesa, matriks molekul yang didegradasi, produk sisa metabolik, dan molekul yang membantu mengatur fungsi sel seperti : sitokin, *growth factors* semua tersimpan didalam matriks ( Buckwalter JA, 1997 ).

Sepanjang hidupnya kondrosit berfungsi mensintesis dan mendegradasi matriks makromolekul. Mekanisme yang mengontrol keseimbangan antara sintesis dan degradasi ini masih sepenuhnya belum diketahui, tetapi beberapa sitokin dengan efek katabolik dan anaboliknya dipercaya bertanggungjawab pada mekanisme ini. Sebagai contoh *interleukin-1 ( IL-1 )* yang mengekspresikan suatu enzim matriks metaloproteinase yang dapat mendegradasi matriks makromolekul dan ini berhubungan dengan sintesa



matriks proteoglikan pada tingkat transkripsi. Contoh yang lain seperti *insulin-dependent growth factor-1 (IGF-1)*, *transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ )* berfungsi sebagai stimulasi sintesa matriks dan proliferasi sel. Pada respon dengan bermacam-macam stimulasi, kondrosit membentuk dan melepaskan sitokin kedalam matriks, dimana mereka akan terikat pada reseptor yang terletak pada permukaan sel ( merangsang aktifitas sel dengan mekanisme autokrin atau parakrin ) atau terperangkap didalam matriks ( Buckwalter JA, 1997 ).

Matriks juga berfungsi sebagai sinyal transduser untuk kondrosit, dimana akan mengirimkan sinyal dari *mechanical-loading* pada permukaan sendi menuju ke kondrosit dan kemudian kondrosit merespon sinyal ini dengan terjadinya perubahan matriks, yang mungkin melalui ekspresi sitokin yang bekerja melewati mekanisme autokrin atau parakrin. Pada beberapa penelitian eksperimental telah menunjukkan penurunan persisten *joint-loading* atau imobilisasi dari sendi akan menurunkan konsentrasi proteoglikan dari tulang rawan sendi, derajat agregasi proteoglikan dan perubahan sifat mekanik dari tulang rawan. Beban yang berulang dan gerakan sendi yang melebihi normal akan meningkatkan aktifitas sintesa dari kondrosit, akan tetapi kondrosit mempunyai keterbatasan kemampuan untuk mengembangkan volume jaringan pada manusia dewasa. Secara detail bagaimana mekanisme beban mekanik dari sendi mempengaruhi fungsi kondrosit masih belum diketahui, tetapi perubahan matriks menghasilkan sinyal mekanik, elektrik, fisikokimia dipercaya bertanggung jawab terhadap stimulasi kondrosit. Diduga secara mekanik merangsang aliran dari *matrix-fluid* yang juga meningkatkan aliran nutrien dan metabolit melalui matriks. Pada penelitian lain menunjukkan beban pada tulang rawan sendi juga menyebabkan perubahan yang tetap didalam organisasi molekuler dari

matriks, perubahan respon kondrosit pada rangsangan beban berikutnya. Sehingga matriks tidak hanya sebagai sinyal transducer dan transmiter, tetapi juga akan merekam beban terdahulu pada jaringan dan perubahan respon sel berdasarkan pada beban terdahulu (*loading history*) (Buckwalter, 1997).

## 2.5 Latihan Fisik

Aktifitas fisik merupakan gerakan tubuh yang dihasilkan sistem muskulosletal sebagai hasil dari peningkatan *resting energy expenditure*. Latihan fisik merupakan bentuk aktifitas fisik saat waktu luang yang biasanya dilakukan dengan berulang pada suatu periode waktu dengan tujuan khusus yaitu : memperbaiki kesehatan jasmani. Beberapa parameter yang harus diperhatikan pada latihan fisik adalah :

1. Model latihan fisik, meliputi tidak hanya tipe aktifitasnya ( misal : berjalan berenang ), akan tetapi juga meliputi waktu latihan fisik ( misal : terus menerus atau sementara ) ( Bouchard C, 1993 ). Latihan fisik renang mempunyai resiko mendapat trauma pada tulang dan sendi lebih kecil dibandingkan latihan fisik lari ( Neiman DC, 1993 ).
2. Intensitas latihan fisik, meliputi intensitas absolut dan intensitas relatif. Intensitas absolut sering digunakan untuk mengamati dalam penelitian epidemiologi. Data dalam intensitas absolut meliputi nilai metabolik basal pada seseorang sehingga meminimalkan perbedaan pengeluaran energi dan massa tubuh dari tiap individual. Intensitas relatif adalah persentase keluaran tenaga maksimal (*maximal aerobic power output*), asupan oksigen maksimal atau denyut nadi maksimal dari individu ( Bouchard C, 1993 ). *The American*

*College of Sport Medicine* merekomendasikan intensitas latihan fisik sebesar 50-85 %  $VO_{2max}$  ( kapasitas pengambilan oksigen maksimum ) yang diperlukan untuk mempertahankan komposisi tubuh yang ideal ( Neiman DC, 1993 ).

3. Frekuensi latihan fisik, jumlah latihan fisik yang dikerjakan dalam hitungan minggu, bulan atau tahun. Pada program latihan fisik direkomendasikan 3 kali seminggu dengan selang waktu latihan tidak lebih dari dua hari untuk mendapatkan peningkatan ketahanan tubuh yang optimal ( Neiman DC, 1993 ).
4. Durasi latihan fisik, lama latihan fisik yang biasanya dinyatakan dalam menit atau jam ( Bouchard C, 1993 ).

Latihan fisik adalah melakukan gerakan tubuh, seluruhnya atau sebagian untuk tujuan memperbaiki fungsi atau tujuan pengobatan. Pada alat gerak secara umum latihan fisik bertujuan untuk : memperkuat tendon, ligamen, tulang, tulang rawan, meningkatkan stamina otot, mempertahankan luas gerak sendi, peregangan jaringan, koordinasi gerakan dan keseimbangan ( Minor MA, 1999).

### **2. 5. 1 Pengaruh latihan fisik terhadap dosis latihan**

Latihan fisik memerlukan kontraksi terus-menerus atau berulang dari sejumlah masa otot yang akan mengaktifkan beberapa sistem didalam tubuh untuk membantu proses kontraksi otot. Selama latihan fisik faktor-faktor biokimia lokal, aktifasi sistem saraf pusat, rangsangan dilepaskannya sejumlah hormon dan enzim akan mengatur fungsi metabolik. Latihan fisik berperan terhadap perubahan sistem kardiorespirasi, renal,

gastrointestinal dan kekebalan tubuh. Latihan fisik juga berperan pada tulang, otot dan jaringan penyangga, termasuk sendi yang hasilnya berupa kontraksi otot.

Pengaruh latihan fisik terhadap dosis latihan dipengaruhi bermacam-macam karakteristik, termasuk : tipe latihan fisik ( statik atau dinamik ), intensitas latihan fisik ( kapasitas absolut atau relatif individu ), lama latihan fisik, frekuensi latihan fisik, lama dan jumlah latihan fisik yang dilakukan. Faktor-faktor lain yang mempengaruhi adalah tingkat kesehatan, faktor nutrisi dan faktor genetik.

## 2.6 Integrin

### 2.6.1 Struktur dan fungsi sebagai mekanosensor

Integrin adalah suatu molekul heterodimerik transmembran yang terdiri dari satu subunit  $\alpha$  dan satu subunit  $\beta$ . Molekul integrin mempunyai domain ekstrasel yang besar, domain transmembran dan domain sitoplasmik yang pendek. Domain ekstrasel dapat berikatan dengan bermacam-macam ligan matriks ekstrasel seperti : kolagen, fibronectin, laminin dan vitronectin. Selain berfungsi sebagai *cell-adhesion receptor*, integrin juga berperan sebagai reseptor signaling ( Shakibei M, 1999 ). Secara umum pada tingkat sel fungsi integrin telah banyak di teliti, antara lain : pertumbuhan sel, ekspresi gen, proliferasi sel, diferensiasi sel dan apoptosis. ( Carson JA, 2000 ). Integrin berperan terhadap interaksi kondrosit dan matriks ekstrasel. Interaksi antara kondrosit dan matriks ekstrasel merupakan proses biologi yang penting pada homeostasis dan *repair* tulang rawan, termasuk ikatan sel, diferensiasi, pertumbuhan dan kelangsungan hidup kondrosit. Beberapa integrin yang diekspresikan pada kondrosit antara lain : yang berhubungan

dengan kolagen tipe II dan tipe VI (  $\alpha_1\beta_1$ ,  $\alpha_2\beta_1$ ,  $\alpha_{10}\beta_1$  ), vitronectin dan osteopontin (  $\alpha_V\beta_3$  ), laminin (  $\alpha_6\beta_1$  ), fibronectin (  $\alpha_5\beta_1$  ).

### 2.6.2 Alur transduksi signal integrin

Integrin yang merupakan penghubung sitoskeleton dan matriks ekstrasel pada kondrosit, diduga berperan dalam meneruskan rangsangan mekanik, seperti meneruskan rangsangan yang diterima sebagai *shear-stress-induced signal* ( Rowan AD 2001 ). Aktifasi signaling sel ini melalui interaksi matriks ekstrasel dan integrin, pada awalnya terjadi pembentukan *focal adhesion complexes* ( *FAC* ). Pembentukan *FAC* diperlukan untuk pengikatan integrin pada sitoskeleton dan protein transduksi signal yang lain. Selanjutnya dapat merangsang fosforilasi *focal adhesion kinase* ( *FAK* ) ( Carson JA, 2000 ). Pada aktifasi *FAK* akan terjadi autofosforilasi *Tyr 397*. Fosforilasi *FAK* pada *Tyr397* akan merangsang tempat pengikatan untuk protein adaptor, seperti *Grb-2*, *Sos*. Aktifasi *FAK* oleh integrin juga akan mengaktifasi protein kinase *Fyn* melalui protein adaptor *Shc* pada *Tyr 317*. Adanya pengikatan protein adaptor tersebut akan mengaktifasi jalur *Ras-MAPK*. Aktifasi jalur ini akan mengakibatkan proliferasi kondrosit.

## 2. 7 Pengaruh Latihan Fisik Terhadap Metabolisme Tulang rawan

Tulang rawan sendi merupakan jaringan aneural, sehingga impuls saraf yang mengatur proses regulasi tubuh tidak dapat mencapai kondrosit. Respon seluler dan humoral juga tidak terjadi pada tulang rawan, karena sejumlah monosit dan imunoglobulin cenderung akan dikeluarkan dari jaringan oleh karena sifat dan ukurannya. Menurut teori ini kondrosit menerima informasi melalui penghantaran saraf, sistim

limfatik, jalur humoral sangat terbatas. Oleh karena diduga bahwa kondrosit merupakan sel yang peka terhadap perubahan tekanan, maka kondrosit dapat menerima informasi dari perubahan tekanan dan regangan yang akan mempengaruhi membran sel, sehingga akan mempengaruhi sifat fisik dari kondrosit.( Mankin, JH, 2000 ). Adanya beban dan aktifitas gerakan sendi merupakan stimulus yang penting dari perubahan biomekanik tulang rawan. Bagaimana kondrosit merubah stimulus mekanik dan merubah informasi yang diterima untuk merubah ekspresi gen spesifik pada nukleus masih belum jelas. Peran integrin dalam menyampaikan stimulus mekanik pada kondrosit masih dalam penelitian ( Mankin HJ, 2000 )

Pengaruh terhadap rangsangan mekanik, fungsi dan proliferasi kondrosit sendi diatur oleh bermacam-macam sitokin dan *growth factor*. Kondrosit mengandung reseptor : IL-1, IGF-1, TGF-beta dan bFGF. Beberapa *growth factor* seperti IGF-1 dan TGF-beta dapat disintesa sendiri oleh kondrosit dan berperan terhadap mekanisme autokrin. TGF-beta dan bFGF terletak pada matriks ekstrasel kondrosit, yang terikat pada proteoglikan dan akan dilepaskan selama proses remodeling. IL-1 merangsang pembentukan faktor proinflamasi oleh kondrosit termasuk *monocyte chemoattractan*, *nitric oxide* dan *metalloprotease* dan bersama-sama dengan bFGF merangsang proliferasi kondrosit sendi. TGF-beta, BMP, CDMP dan IGF-1 merangsang diferensiasi kondrosit dan sintesa komponen matriks tulang rawan, seperti proteoglikan dan kolagen tipe II ( Mankin HJ, 2000 )

Nutrisi akan masuk tulang rawan berasal dari cairan sinovial melalui difusi selama proses siklus *compression-relaxation*. Difusi zat terlarut kecil yang tidak bermuatan seperti glukosa tidak terhalang oleh matriks yang mengandung banyak

glukosaminoglikan dan kemampuan difusi molekul kecil melalui hyaluronat dipertinggi ( Hardingham T, 1998 ).

Pengaruh kompresi intermiten akan berfungsi sebagai mekanisme pompa untuk pertukaran solut pada tulang rawan sendi. Pada penelitian eksperimental, latihan fisik meningkatkan penetrasi bahan terlarut masuk kedalam tulang rawan. McCutchen mengemukakan selama *weight bearing*, cairan akan terlepas dari daerah *weight bearing* menuju tempat tulang rawan yang lain. Ketika beban dipindahkan, tulang rawan mengembang kembali dan menarik kembali cairan, dengan demikian terjadi pertukaran zat makanan dengan bahan-bahan sisa metabolisme ( Hardingham T, 1998 ).

Efek beban mekanik terhadap metabolisme kondrosit , yaitu tekanan hidrostatik intermiten akan merangsang kondrosit manusia dengan meningkatkan ekspresi mRNA pada aggrecan dan kolagen tipe II ( Smith RL, 1998 )

Banyak penelitian yang menggunakan model binatang dalam menganalisa pengaruh *joint loading* terhadap tulang rawan sendi. Hal ini berkaitan dengan lebih mudah dilakukan dan dapat mengontrol latihan yang dibutuhkan. Pada penelitian menggunakan tikus dan anjing yang diberikan latihan fisik selama 8-12 minggu memperlihatkan peningkatan *junction strenght* dari 8%--24% dari kontrol. Sedangkan pada tikus yang dilakukan *imobilisasi* selama 6 minggu menunjukkan penurunan *junction strenght* 21% dari kontrol. Pada penelitian lain yang menggunakan tikus berumur 30 hari, dilakukan latihan fisik berenang selama 60 menit dan diberi beban 30% dari berat badan yang diikatkan di ekor dan kelompok lain diberikan latihan fisik berlari dengan *treadmill gradient* 10% selama 60-80 menit, kemudian diamati selama 4 minggu ( Bouchard C, 1990 ).

## Bab 3

# Kerangka Konseptual dan Hipotesa Penelitian

### 3.1 Kerangka Konseptual

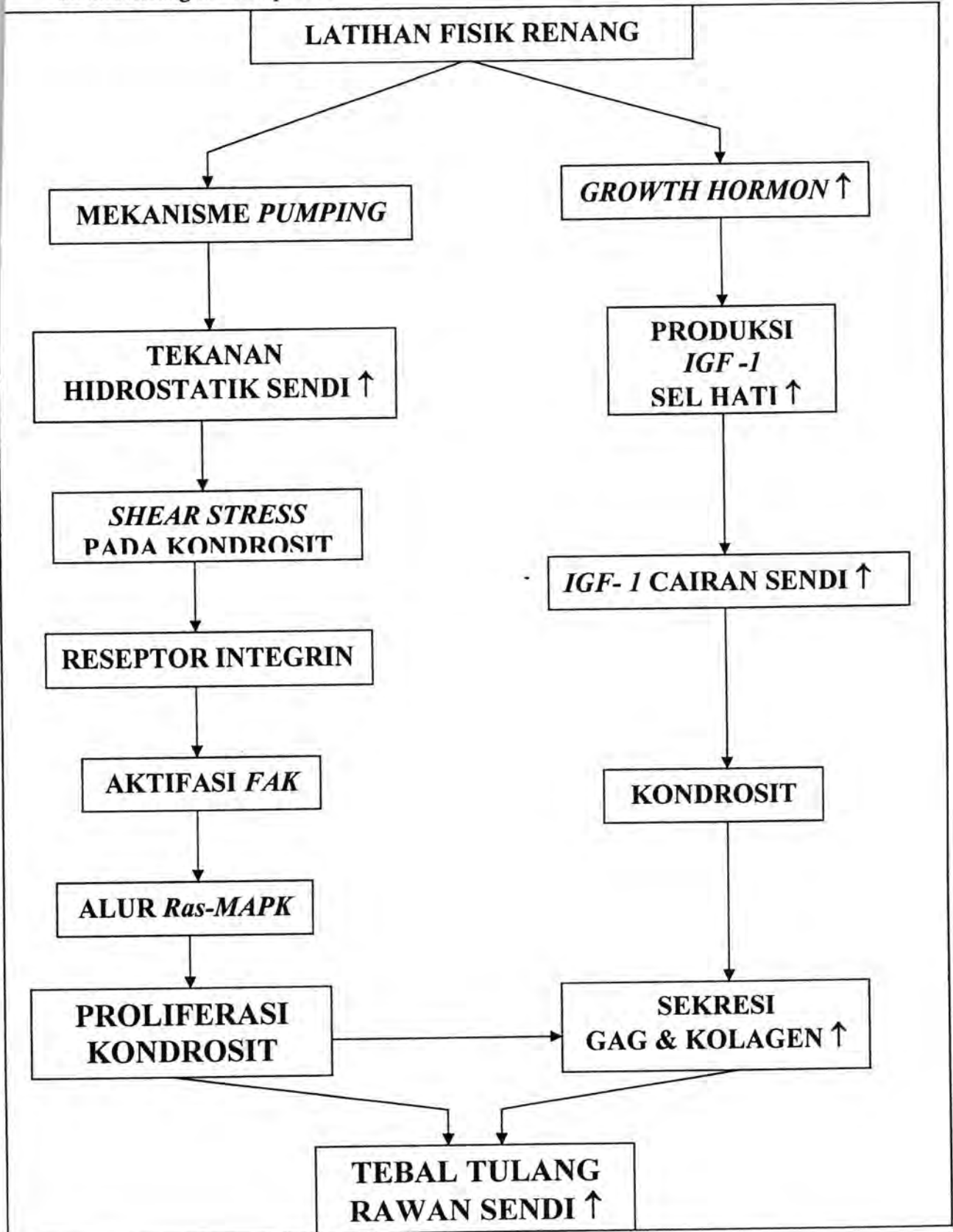
Pada Latihan fisik renang, dengan bekerjanya otot sekitar sendi yang menyebabkan gerakan pada sendi menyebabkan mekanisme *pumping* pada sendi. Mekanisme *pumping* oleh cairan sendi diterima kondrosit melalui cairan sendi sebagai *shear stress*. Adanya *shear stress* akan terjadi rangsangan reseptor integrin yang terdapat pada membran kondrosit ( Carson, 2000 )

Integrin mengaktifasi sejumlah protein kinase termasuk *FAK* ( *focal adhesi kinase* ). Selama terjadi aktifasi *FAK* akan terjadi serangkaian proses yang selanjutnya mengaktifasi alur signal *Ras-MAPK*. Dengan adanya aktifasi alur *Ras-MAPK* akan terjadi proliferasi kondrosit ( Giancotti, 1999 ).

Pada latihan fisik terjadi peningkatan *growth hormon*, yang selanjutnya merangsang hati untuk memproduksi *IGF-1* lebih banyak. Kadar *IGF-1* pada cairan sendi meningkat akan merangsang kondrosit untuk mensekresi *GAG* dan kolagen lebih banyak. Produksi *GAG* dan kolagen bertambah dengan meningkatnya proliferasi kondrosit ( Van der Hogan, 1998 ). Dengan meningkatnya proliferasi kondrosit serta peningkatan sekresi *GAG* dan kolagen oleh kondrosit maka terjadi penambahan tebal tulang rawan sendi



Skema kerangka konseptual :



### 3.2 Hipotesa penelitian

1. Latihan fisik renang meningkatkan ketebalan tulang rawan sendi pada tikus putih.
2. Latihan fisik renang meningkatkan jumlah kondrosit tulang rawan sendi pada tikus putih

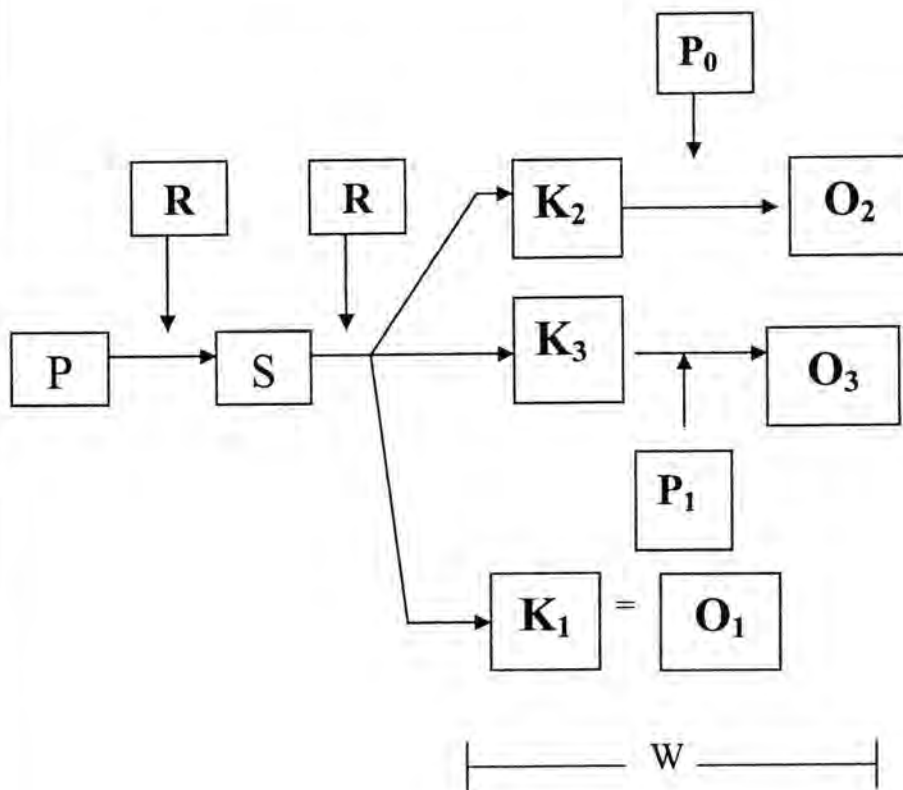
## BAB 4

### METODE PENELITIAN

#### 4.1. Rancangan Penelitian

Jenis penelitian yang akan dilakukan adalah penelitian eksperimental laboratoris dengan menggunakan rancangan penelitian **The Separate-Sample Pretest - Posttest Control Group Design** (Campbell, 1963).

Secara skematis rancangan penelitian tersebut dapat digambarkan sebagai berikut



Keterangan :

P : Populasi

S : Sampel

R : Randomisasi

K<sub>1</sub> : Kelompok pertama ( kelompok pretest)

K<sub>2</sub> : Kelompok kedua ( kelompok kontrol posttest )

K<sub>3</sub> : Kelompok ketiga ( kelompok perlakuan renang 3 X seminggu )

P<sub>0</sub> : Tanpa perlakuan selama 8 minggu

P<sub>1</sub> : Perlakuan latihan fisik renang dengan frekuensi 3 kali seminggu

O<sub>1</sub> : Data kelompok Pretest

O<sub>2</sub> : Data Posttest kelompok Kontrol Posttest

O<sub>3</sub> : Data posttest kelompok Perlakuan

W : Waktu perlakuan (8 minggu)

#### 4.2 Populasi, Sampel, Teknik Pengambilan Sampel dan Besar Sampel

Populasi sampel penelitian adalah tikus putih yang berasal dari Unit Penangkaran Hewan Penelitian Laboratorium Biokimia Universitas Airlangga Surabaya. Dari populasi dilakukan randomisasi dengan *simple randomized sampling*. Dari seluruh sampel dilakukan randomisasi dengan undian untuk masing-masing kelompok perlakuan.

Besar sampel dimana populasi ( N ) tidak diketahui, ditentukan dengan menggunakan rumus : ( Pudjiraharjo WJ, 1993 ).

$$N = \frac{(Z\alpha + Z\beta)^2 QD^2}{d^2}$$

Untuk grup yang berpasangan ( matching )  $QD^2/d^2 = 1$ , maka :

$$N = (Z\alpha + Z\beta)^2$$

Dimana  $Z\alpha$  : Deviasi Standard N untuk  $\alpha = 0,05$  adalah : 1,65

$Z\beta$  : Deviasi Standar N untuk  $\beta = 0,01$  adalah : 1,28

Dari perhitungan diperoleh besar sampel sekitar 7 ekor *Rattus norvegicus* galur Wistar untuk masing-masing kelompok. Untuk menghindari kekurangan sampel karena *drop out* dan besar sampel yang kurang setelah dilakukan penelitian, maka sampel dikali 50%, yaitu 10 ekor *Rattus norvegicus* galur Wistar. Jadi besar sampel seluruhnya untuk penelitian ini 30 ekor *Rattus norvegicus* galur Wistar

### **4.3. Kriteria Inklusi, Eksklusi dan Drop Out**

#### **4.3.1 Kriteria inklusi**

1. Tikus dengan umur 1 bulan
2. Dinyatakan sehat secara klinis oleh dokter hewan
3. Berat antara 75 gram – 185 gram

#### **4.3.2 Kriteria eksklusi**

1. Tikus yang cacat

#### **4.3.3 Kriteria drop out**

1. Mati
2. Timbul faktor-faktor eksklusi selama penelitian
3. Tidak bisa melakukan aktifitas sesuai dengan yang direncanakan

#### **4.4 Variabel Penelitian**

**4.4.1 Variabel bebas** : Latihan fisik renang dengan frekuensi 3 kali seminggu

**4.4.2 Variabel tergantung** :

1. Tebal tulang rawan pada sendi lutut.
2. Jumlah kondrosit pada sendi lutut

**4.4.3 Variabel moderator** :

1. Berat badan

**4.4.4 Variabel kendali** :

1. Jenis hewan coba
2. Umur
3. Kesehatan fisik
4. Diet
5. Kandang hewan coba
6. Jenis kelamin

#### **4.5 Definisi Operasional Variabel:**

##### **4.5.1 Latihan fisik renang dengan frekuensi 3 kali seminggu**

Yang dimaksud latihan fisik renang dengan frekuensi 3 kali seminggu adalah suatu bentuk program latihan renang di air tawar ( PDAM ) pada suhu kamar. Program latihan dilakukan selama 8 minggu dengan frekuensi latihan 3 kali seminggu, dan beban latihan 80 % kemampuan kerja maksimal ( waktu renang maksimal ) masing-masing sampel ( Neiman DC, 1993; Fox, 1996 ). Jadi masing-masing sampel memiliki waktu latihan renang yang berbeda-beda sesuai dengan waktu renang maksimalnya masing-

masing. Pada saat renang, tikus diberi pembebanan seberat 3% dari berat badannya yang diikatkan pada ekor dengan jarak 5 cm dari ujung ekornya ( Bouchard C, 1990 )

#### **4. 5. 2 Tebal tulang rawan pada sendi lutut**

Tebal tulang rawan dalam penelitian ini adalah tebal tulang rawan sendi lutut kaki. Pengambilan tulang rawan sendi dilaksanakan setelah tikus terlebih dahulu di *sacrifice* dengan menggunakan bius, kemudian tulang rawan sendi dipotong sejajar sumbu tulang pada pertengahan dari sisi samping dan diproses untuk dilakukan pengecatan. Selanjutnya diukur pada foto preparat histologi dengan menggunakan mikrometer obyektif dalam satuan mikron yang difoto pada pembesaran yang sama. Pada foto sediaan ditentukan daerah tulang rawan sendi yang paling tebal dan paling tipis, kemudian dijumlahkan.

#### **4. 5. 3 Jumlah kondrosit pada sendi lutut**

Yang dimaksud dengan jumlah kondrosit pada sendi lutut adalah jumlah kondrosit pada tulang rawan sendi lutut kaki sebelah belakang. Pengambilan tulang rawan sendi dilaksanakan setelah tikus terlebih dahulu di *sacrifice* dengan menggunakan bius, kemudian tulang rawan sendi dipotong sejajar sumbu tulang dan diproses untuk dilakukan pengecatan. Selanjutnya diukur jumlah kondrosit per lapang pandang dengan menggunakan graticulae di laboratorium Patologi Anatomi.

#### **4. 5. 4 Berat badan hewan coba**

Berat badan hewan coba adalah berat badan hewan coba yang ditimbang dengan timbangan Torbal (*Torsion Balance*) dalam satuan gram dengan ketelitian satu angka di belakang koma yang sebelumnya sudah dilakukan peneraan timbangan. Berat badan hewan coba dilakukan awal penelitian dan setiap dua minggu sekali untuk menentukan berat beban yang diberikan.

#### **4. 5. 5 Jenis hewan coba**

Jenis hewan coba yang digunakan dalam penelitian adalah *Rattus norvegicus* galur Wistar

#### **4. 5. 6 Umur**

Hewan coba yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus berumur sekitar 1 bulan, karena pada masa pertumbuhan diharapkan proliferasi kondrosit dan tebal tulang rawan akan lebih mudah diukur.

#### **4. 5. 7 Kesehatan fisik hewan coba**

Hewan coba yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus yang berbadan sehat, dengan ciri-ciri : bermata jernih, bulu mengkilap, lincah, dan kotoran atau faeces baik ( tidak lembek ), berat badan tidak turun lebih dari 10 % selama aklimatisasi dan berespon terhadap rangsangan sekeliling. Pemeriksaan kesehatan fisik dilakukan sebelum, selama dan sesudah perlakuan dan ditentukan oleh dokter hewan.



#### 4. 5. 8 Diet

Makanan yang diberikan terhadap hewan coba pada penelitian ini adalah jenis PAR.G Pellet produksi Japta Comfeed Indonesia Sidoarjo *ad libitum* dengan takaran 20 gram / hari / hewan coba dan ditambah air minum ( air PDAM ) yang diberikan secara berkesinambungan dengan menggunakan botol khusus. Botol khusus ini mengeluarkan air yang berada didalamnya jika disedot oleh hewan coba ( Malole MBM, 1989 ).

#### 4. 5. 9 Kandang hewan coba

Kandang yang digunakan sebagai tempat tinggal hewan coba berupa kandang yang terbuat bak plastik berukuran 30 X 40 X 15 cm, dengan ventilasi dan penyinaran relatif cukup dan suhu ruangan sekitar 32 C. Masing-masing kandang berisi 3 ekor hewan coba. Kandang tersebut ditutup dengan anyaman kawat serta beralaskan sekam. Setiap 2 hari sekali sekam diganti untuk menjaga kebersihan kandang ( Malole MBM, 1989 ).

#### 4. 5. 10 Jenis kelamin

Jenis kelamin hewan coba adalah *Rattus Norvegicus* galur Wistar jantan. Hal ini untuk menghindari pengaruh hormonal terhadap tulang rawan sendi.

## 4.6. Bahan dan Instrumen Penelitian

### 4.6.1 Bahan Penelitian

1. Hewan coba :

hewan coba adalah *Rattus norvegicus* galur Wistar, umur 1 bulan dalam kondisi sehat.

2. Bahan untuk pemeriksaan :

- a. Ether Anestheticus untuk pembiusan
- b. Larutan buffer formalin 10% untuk fiksasi jaringan
- c. Kapas atau tissue
- d. Kertas label

### 4.6.2 Instrumen Penelitian

1. Kandang ukuran 30 x 40 x15 cm
2. Botol minum untuk tikus
3. Tempat makanan (pellet)
4. Timbangan Torbal (*torsion balance*)
5. Jangka sorong merek Schlieper hardened 20°
6. Stoples untuk pembiusan
7. Gunting dan pisau bedah
8. Botol kecil dengan tutup untuk fiksasi jaringan
9. Obyek gelas dan gelas penutupnya
10. Tabung pengecatan (*staining jar*)
11. Mikroskop cahaya binokuler + kamera

## 12. Alat pengukur (mikrometer)

### 4.7 Prosedur Penelitian

#### 4.7.1 Aklimatisasi

Aklimatisasi hewan coba dilakukan selama 7 hari di laboratorium Biokimia FK UNAIR.

#### 4.7.2 Pembagian kelompok hewan coba

Pembagian kelompok hewan coba dilakukan secara random dan terdiri atas tiga kelompok yaitu :

1. Kelompok 1 (kelompok pretest): tikus pada kelompok ini diambil datanya sebagai data pretest.
2. Kelompok 2 (kontrol posttest) : tikus tidak diberi perlakuan, sebagai kelompok kontrol
3. Kelompok 3 (kelompok perlakuan) : tikus diberi perlakuan latihan fisik renang 3x seminggu sesuai dengan waktu 80 % maksimal berenang pada setiap hewan coba.

#### 4.7.3 Penimbangan berat badan sebelum perlakuan

Penimbangan berat badan tikus dilakukan pada semua kelompok sebelum perlakuan yang pertama kali. Hewan coba ditimbang dengan timbangan Torbal dalam satuan gram dengan ketelitian satu angka dibelakang koma.

#### 4.7.4 Pengambilan data pretest

Pengambilan data pretest dilakukan pada kelompok 3 sebelum pelaksanaan perlakuan.

#### 4.7.5 Pelaksanaan perlakuan

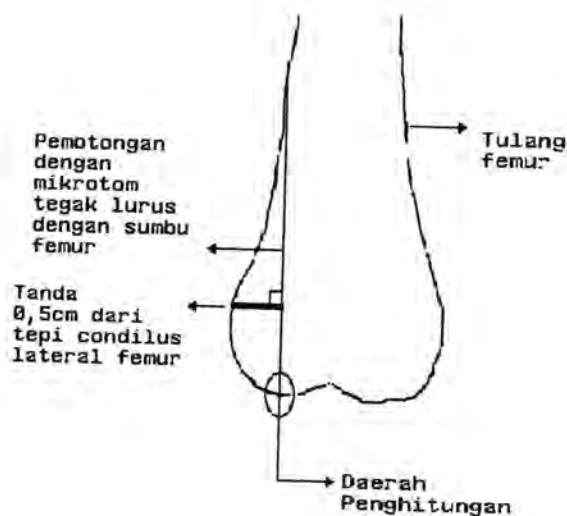
Program latihan dilakukan selama 8 minggu dengan frekuensi latihan 3 kali seminggu, dan beban latihan 80 % kemampuan kerja maksimal ( waktu renang maksimal ) masing-masing sampel ( Neiman DC, 1993; Fox, 1996 ). Jadi masing-masing sampel memiliki waktu latihan renang yang berbeda-beda sesuai dengan waktu renang maksimalnya masing-masing. Untuk menentukan waktu renang maksimal, pada tikus kelompok perlakuan diukur waktu renang maksimal sebanyak 3 kali dan dihitung rata-ratanya kemudian dihitung untuk 80% waktu latihan maksimal. Pada saat renang, tikus diberi pembebanan seberat 3% dari berat badannya yang diikatkan pada ekor dengan jarak 5 cm dari ujung ekornya. Berat beban disesuaikan dengan berat badan yang diukur tiap 2 minggu sekali ( Bouchard C, 1990 )

#### 4.7.6 Pembiusan

Pembiusan dilakukan setelah penimbangan berat badan terakhir dengan menggunakan ether di dalam stoples pembiusan. Kurang lebih 2 menit tikus sudah tidak bergerak yang ditandai mata meredup dan anggota badan tidak bergerak ( Malole MBM,1989 ).

#### 4.7.7 Pembuatan sediaan histologis dan pewarnaan

Pengambilan tulang rawan sendi dilaksanakan setelah tikus terlebih dahulu di *sacrifice* dengan menggunakan bius. Dilakukan pemotongan pertengahan femur dan pertengahan tibia untuk mendapatkan sendi lutut. Tulang dilepaskan dari kulit, otot dan jaringan ikat sehingga didapatkan tulang beserta sendi dan jaringan pengikat sendi lutut. Kemudian difiksasi dengan formalin 10% selama 24 jam. Selanjutnya dilakukan proses dekalsifikasi selama 2 hari. Selanjutnya diberi tanda berupa pemotongan melintang pada 0,5 cm ke arah proksimal dari tepi condilus lateral femur. Kemudian ditanam pada parafin blok. Pemotongan sediaan dengan menggunakan mikrotom sejajar dengan sumbu femur pada sisi lateral sampai tidak terlihatnya tanda pemotongan, yang diperkirakan pemotongan mencapai pertengahan. Kemudian dilakukan pengecatan Hematoxylin Eosin.



Gambar 1. Skema pembuatan sediaan histologis

#### **4.7.8 Pengukuran tebal tulang rawan sendi**

Pengukuran tebal tulang rawan dilakukan pada foto preparat histologis tulang dengan menggunakan foto mikrometer okuler pada pembesaran yang sama.

Preparat histologis tulang rawan dan mikrometer okuler difoto dengan pembesaran okuler sebesar 3,2 kali dan pembesaran obyektif 10 kali.

Tahap-tahap pengukuran tebal tulang rawan pada foto preparat histologis adalah sebagai berikut :

1. Mencari area paling tebal dan paling tipis dari penampang histologis tulang rawan sebagai pedoman untuk menentukan area pengukuran tebal tulang rawan.
2. Menarik garis tegak lurus pada masing-masing area penampang tersebut.
3. Pengukuran dilakukan dengan menggunakan mikrometer dan tegak lurus terhadap penampang tulang.
4. Hasil pengukuran dari kedua area dijumlahkan

#### **4.7.9 Pengukuran jumlah kondrosit**

Pengukuran jumlah kondrosit dilakukan pada foto preparat histologis tulang dengan menggunakan foto mikrometer okuler pada pembesaran yang sama.

Preparat histologis tulang rawan dan mikrometer okuler difoto dengan pembesaran okuler sebesar 3,2 kali dan pembesaran obyektif 40 kali.

Tahap-tahap pengukuran tebal tulang rawan pada foto preparat histologis adalah sebagai berikut :

1. Mencari area pada sedian yang paling memungkinkan untuk meletakkan *graticulae* sebesar 6 kotak dan dipilih area yang paling banyak mengandung kondrosit.
2. Kondrosit dihitung dalam area 6 kotak *graticulae*
3. Apabila kondrosit berada pada garis paling luar dari *graticulae* akan dimasukkan dalam penghitungan bila kondrosit berada lebih dari setengahnya

#### **4.7.11 Waktu perlakuan**

Waktu perlakuan selama 8 minggu berdasar pada waktu yang diperlukan kondrosit untuk membelah dan maturasi dari sekresi matrik ekstrasel, yaitu selama 6 sampai 8 minggu. ( Mankin JH, 1996 ).

### **4.8 Lokasi dan Waktu Penelitian**

#### **4.8.1 Lokasi penelitian**

Penelitian dilakukan di laboratorium Biokimia dan Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya.

#### **4.8.2 Waktu penelitian**

Penelitian dilaksanakan dalam waktu 4 bulan, mulai bulan Agustus 2003 sampai dengan Desember 2003.

### **4.9 Cara Analisis Data**

Terhadap tebal dan jumlah kondrosit pada tulang rawan sendi lutut pada kedua kelompok binatang percobaan tersebut yang telah terkumpul dilakukan tabulasi, kemudian analisa data untuk perbandingan antara kelompok yang mendapatkan

intervensi latihan fisik renang dan kelompok kontrol dengan melihat tebal tulang rawan dan jumlah kondrosit. Analisis statistik yang dilakukan adalah

1. Deskriptif

2. Uji normalitas distribusi

Uji normalitas distribusi dilakukan pada kelompok pretest dan kelompok kontrol posttest.

3. Uji manova

Uji manova dilakukan untuk uji respon

Seluruh Analisa data dilakukan dengan program SPSS PC edisi 10.



## B A B 5

### HASIL PENELITIAN

#### Data Hasil Penelitian

##### 5.1 Hasil Analisis Deskriptif

Hasil analisis deskriptif variabel tergantung dan moderator dapat dilihat pada tabel 5.1 dibawah ini :

**Tabel 5.1 Nilai Rerata dan SD Variabel Pada Tiap Kelompok**

Kelompok		Variabel		
		Tebal tlg rwn (mikron)	Jumlah kondrosit / plp	Berat badan (gr)
Pretest	Rerata	14,75	22,80	76,30
	SD	3,04	4,41	8,72
Perlakuan	Rerata	24,05	28,70	76,68
	SD	4,13	7,80	12,31
Kontrol Posttest	Rerata	19,03	25,80	78,53
	SD	3,80	7,86	9,59

Keterangan :

- tlg rwn = tulang rawan
- gr = gram
- plp = perlapang pandang

##### 5. 2 Uji Normalitas Kelompok Pretest, Kelompok Perlakuan dan Kelompok Kontrol Posttest

Hasil uji normalitas Kosmogorov-Smirnov Z dilakukan pada kelompok pretest dan kontrol posttest. Hasil uji normalitas pada kelompok pretest dan kontrol posttest menunjukkan harga  $p > 0,05$ , berarti kelompok pretest dan kontrol posttest berdistribusi normal. Besarnya nilai hasil uji normalitas pada kelompok pretest dan kontrol posttest dapat dilihat pada tabel 5.2 berikut :

**Tabel 5.2 Uji Normalitas Variabel Tergantung Kelompok Pretest dan Kelompok Kontrol Posttest**

Kelompok		Variabel	
		Tebal tlg rwn (mikron)	Jumlah kondosit plp
Pretest	Kolmogorov-Smirnov Z	,688	,524
	Asymp.Sig ( 2-tailed )	,731	,947
Perlakuan	Kolmogorov-Smirnov Z	,495	,905
	Asymp.Sig ( 2-tailed )	,967	,386
Kontrol Possttest	Kolmogorov-Smirnov Z	,732	,917
	Asymp.Sig ( 2-tailed )	,658	,370

Hasil uji normalitas kelompok pretest dan kontrol posttest selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 10.

### 5.3 Hasil Uji Beda Variabel Moderator

Hasil uji beda anova test pada variabel moderator berat badan kelompok kontrol post ( $80,62 \pm 7,63$  gram) dan kelompok perlakuan ( $78,68 \pm 12,314$  gram), tidak didapatkan perbedaan ( $p > 0,05$ ) (lihat lampiran 10)

**Tabel 5.3 Uji Beda Variabel Berat Badan**

ANOVA Table

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
BB 1 * KELOMPOK	Between Groups	93,635	2	46,817	,491	,617
	Within Groups	2574,472	27	95,351		
	Total	2668,107	29			

#### 5.4 Hasil Analisa Diskriptif Perubahan Tebal Tulang Rawan dan Jumlah Kondrosit

Hasil rerata dan SD pada perubahan tebal tulang rawan dan jumlah kondrosit antara perlakuan dengan pretest dan posttest dengan pretest dapat dilihat pada tabel 5.2 dibawah ini :

**Tabel 5.4 Hasil Rerata dan SD Perubahan Tebal Tulang Rawan dan Jumlah Kondrosit**

Kelompok		Variabel	
		Perub Tebal tlg rwn (mikron)	Perub Jumlah kondrosit / plp
Perlakuan	Rerata	9,30	5,90
	SD	4,13	7,80
Posttest	Rerata	4,55	3,00
	SD	3,80	7,86

#### 5.5 Hasil Uji Beda Variabel Tergantung

Hasil uji multivariat pada variabel tergantung seluruh kelompok didapatkan perbedaan yang signifikan (Hotelling's trace,  $F = 8,207$ ,  $p < 0,05$ ). Sedangkan hasil uji univariat antar ketiga kelompok, hanya tebal tulang rawan yang didapatkan perbedaan yang signifikan ( $p < 0,05$ ) Hasil uji multivariat dan univariat selengkapnya lihat lampiran II.

### 5.6 Respon Perubahan Akibat Perlakuan

Hasil respon perubahan variabel akibat perlakuan dapat dilihat pada tabel 5.6 dibawah ini :

**Tabel 5.6 Respon Perubahan Akibat Perlakuan**

Variabel	Kelompok	N	Rerata	SD	F	Sig.
PerubTebal tulang rawan	Perlakuan	10	9,30	4,13	7,17	,015
	Posttest	10	4,55	3,80		
Perub Jumlah kondrosit	Perlakuan	10	5,90	7,80	,69	,418
	Posttest	10	3,00	7,86		

Keterangan :

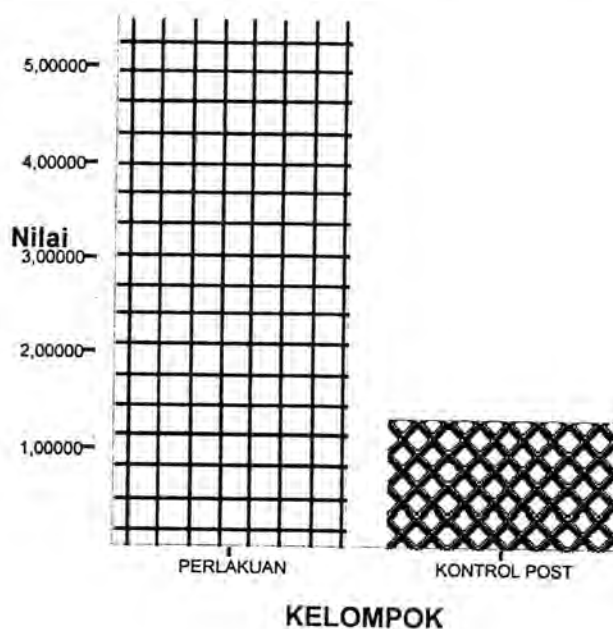
Besar nilai rerata didapat dari rerata pengurangan nilai masing-masing variabel pada kelompok perlakuan dengan nilai rerata masing-masing variabel pada kelompok kontrol posttest.

Hasil uji Manova (Hotelling's trace) terhadap respon perubahan akibat perlakuan dihasilkan nilai signifikan 0,000 ( $F= 8,27$  ,  $p < 0,05$ ). Data perbedaan secara multivariat mendapatkan hasil perbedaan respon antar kelompok perlakuan. Namun secara univariat hanya variabel tebal tulang rawan yang berbeda signifikan ( $p < 0,05$ )

### 5.7 Uji Diskriminan

Mengingat adanya beda secara multivariat pada ke tiga kelompok perlakuan, maka analisis dilanjutkan dengan uji Diskriminan. Hasil uji diskriminan perubahan tebal tulang rawan dan perubahan jumlah kondrosit pada kelompok perlakuan dan kontrol hanya ditunjukkan oleh perubahan tebal

tulang rawan (lihat lampiran 14) Sedangkan pola perubahan tebal tulang rawan pada kelompok perlakuan dan kontrol menunjukkan gambaran perbedaan respons perubahan biologik akibat suatu perlakuan latihan fisik. Adapun pola perubahan tebal tulang rawan pada kelompok perlakuan dan kontrol dapat dilihat pada gambar berikut ini.



**GAMBAR 1: DIAGRAM BATANG POLA KONTRIBUSI PERUBAHAN TEBALTULANG RAWAN MENURUT KELOMPOK**

### 5.8 Uji Korelasi

Analisis dilanjutkan dengan uji korelasi. Uji korelasi dilakukan tetap berdasarkan pada data respon atau efek perubahan pada tabel Uji korelasi dilakukan untuk mendapatkan hubungan perubahan ke dua variabel. Hasil uji korelasi menunjukkan bahwa perubahan respon antar variabel tebal tulang rawan dan jumlah kondrosit tidak mempunyai korelasi ( $p > 0,05$ ).

**Tabel 5.8 Hasil Uji Korelasi**

	<b>Respon tebal</b>	<b>Respon jumlah kondrosit</b>
<b>Respon tebal</b>	1,000	0,697
<b>Respon jumlah kondrosit</b>	0,697	1,000

\*\* Korelasi signifikan pada tingkat 0,01

## B A B 6

### P E M B A H A S A N

Penelitian ini terutama bertujuan untuk mendapatkan pengaruh latihan fisik renang terhadap peningkatan aktivitas kondrosit. Peningkatan aktivitas kondrosit dicerminkan pada penebalan tulang rawan dan penambahan jumlah kondrosit. Rancangan penelitian menggunakan *separate sample pretest - posttest control group design* (Campbell, 1963). *Separate sample pretest* diperlukan untuk mendapatkan data awal variabel tergantung sebab pengambilan unit analisis tulang rawan untuk sediaan histologis harus mengorbankan sampel penelitian. Selain itu data *separate sample pretest* tersebut akan dibandingkan dengan data kelompok kontrol posttest untuk melihat efek maturasi peningkatan aktivitas kondrosit pada sendi.

Analisis data untuk memenuhi tujuan penelitian tersebut diatas, maka pengamatan hasil penelitian dilakukan dengan melihat perubahan tulang rawan akibat perlakuan latihan fisik renang. Data yang dibandingkan diperoleh dengan jalan melakukan perhitungan selisih variabel pada kelompok kontrol-awal (pretes) dengan kelompok perlakuan akhir (perlakuan) dan kelompok kontrol-awal (pretest) dengan kelompok kontrol-akhir (posttest). Atas dasar kedua data perubahan tersebut akan dilakukan analisis untuk memenuhi tujuan penelitian.

Pengambilan sampel tikus pada usia pertumbuhan dalam fase pubertas (*sexual maturity*) bertujuan untuk mendapatkan kondisi jaringan tulang rawan dalam masa pertumbuhan aktif, sedangkan efek maturasi dihilangkan dengan pengurangan data kelompok *separate sample pretest* dan kelompok kontrol posttest.

Sebelum pembahasan hasil analisis perubahan tulang rawan akibat pengaruh latihan fisik, maka perlu diketahui analisis variabel moderator berat badan. Analisis variabel moderator berat badan diperlukan untuk mencermati beban yang diterima pada gerakan sendi selama penelitian. Berat badan untuk kelompok kontrol post ( $80,62 \pm 7,63$  gram) dan kelompok perlakuan ( $78,68 \pm 12,314$  gram). Hasil uji beda anova tidak didapatkan perbedaan dengan ( $p > 0,05$ ). Dengan demikian pengaruh berat badan tikus dapat diabaikan dalam pembebanan latihan fisik renang.

Pengukuran variabel tergantung tebal tulang rawan sendi dan jumlah kondrosit digunakan sebagai tolok ukur respon pertumbuhan jaringan tulang rawan. Tebal tulang rawan sendi selain ditentukan jumlah matrik ekstrasel juga ditentukan jumlah kondrosit. Dengan demikian pengukuran kedua variabel tebal tulang rawan sendi dan jumlah kondrosit dapat digunakan untuk menjelaskan mekanisme pertumbuhan jaringan tulang rawan akibat perlakuan latihan fisik renang.

Analisis data untuk menjawab tujuan penelitian dapat dirinci berikut ini. Untuk mendapatkan gambaran perubahan masing-masing variabel tergantung dilakukan analisis deskriptif pada seluruh kelompok penelitian. Uji normalitas data dilakukan untuk melihat gambaran normalitas distribusi data variabel tergantung pada awal penelitian yang diwakili oleh kelompok *separate sample pretest*. Uji normalitas juga dilakukan pada kelompok kontrol posttest dengan tujuan untuk melihat bahwa selama penelitian kelompok tanpa perlakuan tersebut dalam perkembangan selama 8 minggu seharusnya didapatkan data dalam distribusi normal pula. Uji normalitas dilakukan sebagai syarat untuk analisis selanjutnya. Hasil uji normalitas kelompok *separate sample pretest* dan



kontrol posttest mendapatkan gambaran semua data variabel tergantung kedua kelompok tersebut menunjukkan berdistribusi normal ( $p > 0,05$ ).

Hasil pengukuran tebal tulang rawan dan jumlah kondrosit pada masing-masing kelompok adalah sebagai berikut; kelompok Pretest ( $14,75 \pm 3,0391$  dan  $22,8 \pm 4,4171$ ), Perlakuan ( $24,05 \pm 4,1261$  dan  $28,7 \pm 7,8038$ ) dan Kontrol Post ( $19,3 \pm 3,8020$  dan  $25,8 \pm 7,8571$ ). Hasil uji beda Manova (Hotteling's Trace,  $p < 0,05$ ) ketiga kelompok didapatkan perbedaan. Dengan demikian latihan fisik renang dapat memberikan perubahan pada tulang rawan sendi. Adapun data perubahan tebal tulang rawan dan jumlah kondrosit pada kelompok perlakuan adalah  $9,3 \pm 4,1261$  dan  $5,9 \pm 7,8038$ , sedangkan pada kelompok kontrol post adalah  $4,55 \pm 3,802$  dan  $3 \pm 7,8571$ . Hasil uji beda Manova (Hotteling's Trace,  $p < 0,05$ ) pada kedua kelompok didapatkan perbedaan. Dengan demikian perlakuan latihan fisik renang dapat memberikan perubahan tebal tulang rawan. Pada penelitian ini terjadi peningkatan jumlah kondrosit meskipun secara penghitungan statistik tidak bermakna. Selain itu juga terjadi perubahan bentuk dan besar kondrosit bila dibandingkan antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol posttest. Perubahan bentuk dan ukuran kondrosit diduga akibat terjadi peningkatan aktifitas kondrosit, yaitu sintesa matrik makromolekul akibat latihan fisik berenang. Akan tetapi harus dikaji lebih mendalam secara histokimia pada tingkat seluler terjadinya peningkatan aktifitas kondrosit akibat latihan fisik.

Pada penelitian yang menggunakan model binatang, menunjukkan imobilisasi sendi menyebabkan penurunan sintesa proteoglikan dan kandungan total proteoglikan pada tulang rawan sendi. Sedangkan kandungan proteoglikan tulang rawan sendi meningkat pada latihan fisik yang teratur ( Van Den Hoogen, 1998 ).

Untuk mengetahui predominan respons biologis pada perubahan tulang rawan, maka analisis selanjutnya diperlukan analisis diskriminan. Hasil uji diskriminan perubahan tebal tulang rawan dan jumlah kondrosit pada kelompok perlakuan dan kontrol hanya ditunjukkan oleh perubahan tebal tulang rawan. Dengan demikian perubahan biologis penebalan tulang rawan paling menonjol pada sendi akibat perlakuan latihan fisik renang pada tikus, walaupun pada kelompok perlakuan juga didapatkan peningkatan jumlah kondrosit.

Sesudah masa pertumbuhan dari sistem muskuloskeletal, hampir semua kondrosit tidak membelah, tetapi secara terus-menerus menghasilkan kolagen, proteoglikan dan protein non-kolagen. Enzim yang dihasilkan oleh kondrosit akan bertanggung jawab untuk degradasi dari matriks makromolekul, dan kondrosit merespon pembentukan matriks makromolekul dengan peningkatan sintesa untuk menggantikan komponen dari kerangka tersebut ( Buckwalter JA, 1997 ).

Latihan fisik memerlukan kontraksi terus-menerus atau berulang dari sejumlah masa otot yang akan mengaktifkan beberapa sistem didalam tubuh untuk membantu proses kontraksi otot. Selama latihan fisik faktor-faktor biokimia lokal, aktivasi sistem saraf pusat, rangsangan dilepaskannya sejumlah hormon dan enzim akan mengatur fungsi metabolik. *The American College of Sport Medicine* merekomendasikan intensitas latihan fisik sebesar 50-85 %  $VO_{2max}$  ( kapasitas pengambilan oksigen maksimum ) yang diperlukan untuk mempertahankan komposisi tubuh yang ideal ( Neiman DC, 1993 ). Pada penelitian ini digunakan 80 % dari waktu maksimal lama berenang pada masing-masing sample pada kelompok perlakuan

Pengaruh latihan fisik terhadap dosis latihan dipengaruhi bermacam-macam karakteristik, termasuk : tipe latihan fisik ( statik atau dinamik ), intensitas latihan fisik ( kapasitas absolut atau relatif individu ), lama latihan fisik, frekuensi latihan fisik, lama dan jumlah latihan fisik yang dilakukan. Faktor-faktor lain yang mempengaruhi adalah tingkat kesehatan, faktor nutrisi dan faktor genetik. Latihan fisik renang mempunyai resiko mendapat trauma pada tulang dan sendi lebih kecil dibandingkan latihan fisik lari ( Neiman DC, 1993 ). Pada penelitian ini latihan fisik yang digunakan adalah berenang untuk mengurangi resiko trauma pada sendi.

Sampai saat ini aktivitas kondrosit dapat diidentifikasi akibat pengaruh berbagai mediator faktor pertumbuhan. Beberapa mediator faktor pertumbuhan tersebut meliputi; *IL-1  $\beta$*  , *IL-4*, *IL-10* dan *IL-13*, *fibroblast growth factor (FGF)*, *parathyroid hormon (PTH)*, *insulin-like growth factor 1 (IGF-1)*, *Transforming growth factor gamma 1 dan 2 (TGF-  $\gamma$  1 dan TGF-  $\gamma$  2 )* (Quatela, 1993; Guerne, 1994; Jahng, 1997; Loeser, 1997; Tardif, 1999; Wang, 1999). Telah diketahui bahwa selama perlakuan latihan fisik, berbagai mediator kimia tersebut juga mengalami peningkatan. Pemaparan beberapa mediator kimia tersebut dapat berpengaruh terhadap aktivitas kondrosit. Sebagai contoh bahwa latihan fisik dapat meningkatkan *IL-1  $\beta$* , *IGF-1*, *TGF* dan hormon pertumbuhan. Atas dasar peningkatan sekresi dalam darah tersebut maka kondrosit akan mengalami modulasi pertumbuhan.

Pada penelitian yang menunjukkan efek anabolik pada sendi tulang rawan yang diberikan latihan fisik menunjukkan bahwa kadar *insulin-like growth factor ( IGF-1 )* cenderung akan lebih tinggi setelah latihan fisik. Sumber dari *IGF* diduga dapat berasal dari sel kondrosit dan sel sinoviosit, baik secara autokrin maupun secara parakrin, *IGF*

dapat masuk kedalam cairan sendi dari pembuluh darah melalui filtrasi melalui dinding kapiler, meningkatnya permeabilitas dinding kapiler selama latihan fisik, sehingga banyak fraksi *IGF-1* yang melewati dinding kapiler dan juga berasal dari meningkatnya produksi *IGF-1* oleh hati yang di rangsang oleh adanya *growth hormon*, yang meningkat pada waktu latihan fisik ( Van Den Hoogen, 1998 ).

Tulang rawan sendi merupakan jaringan aneural, sehingga impuls saraf yang mengatur proses regulasi tubuh tidak dapat mencapai kondrosit. Respon seluler dan humoral juga tidak terjadi pada tulang rawan, karena sejumlah monosit dan imunoglobulin cenderung akan dikeluarkan dari jaringan oleh karena sifat dan ukurannya. Menurut teori ini kondrosit menerima informasi melalui penghantaran saraf, sistim limfatik, jalur humoral sangat terbatas. Oleh karena diduga bahwa kondrosit merupakan sel yang peka terhadap perubahan tekanan, maka kondrosit dapat menerima informasi dari perubahan tekanan dan regangan yang akan mempengaruhi membran sel, sehingga akan mempengaruhi sifat fisik dari kondrosit.( Mankin, JH, 2000 ).

Mekanisme peningkatan aktivitas kondrosit juga dapat terjadi melalui paparan fisik atau mekanik. Penelitian terdahulu mendapatkan bahwa pengaruh mekanik latihan dapat meningkatkan beberapa jaringan muskuloskeletal, tulang dan jaringan penyangga (Silver, 2003). Namun kajian saat ini menunjukkan bahwa paparan mekanis tersebut terhadap jaringan diteruskan melalui mediator *mechanochemical transduction* (Fluck, 1999; Carson, 2000; Silver, 2003). Salah satu mekanisme tersebut adalah melalui senyawa integrin (Carson, 2000). Callo (1993) dan Mc Donald (1995) membuktikan bahwa integrin dapat memodulasi pertumbuhan dan kekuatan *myotendineous*.

Integrin yang merupakan laminin receptor pada permukaan membran sel terikat pada proteoglikan (Callo, 1993; Martin, 1997; Kariainen, 2000). Selain berfungsi sebagai *cell-adhesion receptor*, integrin juga berperan sebagai reseptor signaling (Shakibei M, 1999). Secara umum pada tingkat sel fungsi integrin telah banyak diteliti, antara lain : pertumbuhan sel, ekspresi gen, proliferasi sel, diferensiasi sel dan apoptosis. (Carson JA, 2000). Integrin berperan terhadap interaksi kondrosit dan matriks ekstrasel. Interaksi antara kondrosit dan matriks ekstrasel merupakan proses biologi yang penting pada homeostasis dan *repair* tulang rawan, termasuk ikatan sel, diferensiasi, pertumbuhan dan kelangsungan hidup kondrosit.

Integrin yang merupakan penghubung sitoskeleton dan matriks ekstrasel pada kondrosit, diduga berperan dalam meneruskan rangsangan mekanik, seperti meneruskan rangsangan yang diterima sebagai *shear-stress-induced signal* (Rowan AD 2001). Aktifasi signaling sel ini melalui interaksi matriks ekstrasel dan integrin, pada awalnya terjadi pembentukan *focal adhesion complexes (FAC)*. Pembentukan *FAC* diperlukan untuk pengikatan integrin pada sitoskeleton dan protein transduksi sinyal yang lain. Selanjutnya dapat merangsang fosforilasi *focal adhesion kinase (FAK)* (Carson JA, 2000). Pada aktivasi *FAK* akan terjadi autofosforilasi *Tyr 397*. Fosforilasi *FAK* pada *Tyr397* akan merangsang tempat pengikatan untuk protein adaptor, seperti *Grb-2*, *Sos*. Aktivasi *FAK* oleh integrin juga akan mengaktifasi protein kinase *Fyn* melalui protein adaptor *Shc* pada *Tyr 317*. Adanya pengikatan protein adaptor tersebut akan mengaktifasi jalur *Ras-MAPK*. Aktivasi jalur ini akan mengakibatkan proliferasi kondrosit.

Fenomena peningkatan aktivitas kondrosit akibat latihan fisik renang yang terutama terlihat pada penebalan tulang rawan sendi, mungkin disebabkan karena

pemaparan berbagai faktor pertumbuhan dan efek langsung dari mediator *mechanochemical transduction* yang langsung mengenai kondrosit. Kedua mekanisme tersebut memungkinkan untuk terjadinya peningkatan jumlah kondrosit dan aktivitas kondrosit yang menghasilkan penebalan tulang rawan. Dengan demikian latihan fisik renang dapat meningkatkan aktivitas biologis kondrosit.

## **Bab 7**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **7.1 Kesimpulan**

1. Latihan fisik renang 3x seminggu pada tikus putih dapat meningkatkan tebal tulang rawan sendi
2. Latihan fisik renang 3x seminggu pada tikus putih dapat meningkat tidak bermakna jumlah kondrosit.
3. Tidak terdapat korelasi antara tebal tulang rawan sendi dan jumlah kondrosit akibat latihan fisik berenang 3x seminggu pada tikus putih.

#### **7.2 Saran**

1. Perlu kajian lebih mendalam pada tingkat seluler akibat latihan fisik terhadap peningkatan tebal tulang rawan sendi.
2. Perlu dilakukan penelitian secara klinis lebih lanjut tentang pengaruh latihan fisik terhadap tebal tulang rawan sendi.

## Kepustakaan

- Bouchard C, 1993. Physical Activity, Fitness, and Health Consensus Statement : Physical Activity, Fitness and Disease. 1<sup>st</sup> ed, Canada : Human Kinetics Publisher: pp 61-82.
- Brown ED and MacLeod RJ, 2001. Extracellular Calcium Sensing and Extracellular Calcium Signaling. *Physiological Review* 81 : 251-262.
- Buckwalter JA, Mankin HJ, 1997. Articular Cartilage Part I : Tissue Design and Chondrocyte Matrix Interaction, Instructional Course Lecture, The American Academy of Orthopaedic Surgeons, *JBJS* , 79-A, pp : 600-11.
- Buckwalter JA, Mankin HJ, 1997. Articular Cartilage Part II : Tissue Design and Chondrocyte Matrix Interaction, Instructional Course Lecture, The American Academy of Orthopaedic Surgeons, *JBJS* , 79-A, pp : 612-32.
- Calo C, Starr L and Quaranta V (1993). A New Isoform of The Laminin Receptor Integrin Alpha 7 beta 1 to Developmentally Regulated in Skeletal Muscle. *J Biol Chem* 268 (25): 19019-19024.
- Campbell DT & Stanley JC ( 1963 ). *Experimental and Quasi Experimental Design for Research*. Houghton Mifflin Co, Boston.
- Carlier MF, Rensard F and Pantaloni D (1999). Control of Actin Dynamic in Cell Motility. *J Biol Chem* Vol 274 (48): 33827-33830.
- Carson JA and Wei L (2000). Integrin Signaling's Potential for Mediating Gene Expression in Hypertrophying Skeletal Muscle. *J Appl. Physiol* 88: 337-343.
- Fluck M et al ( 1999 ). Focal adhesion protein FAK and paxillin Increase in Hypertrophied Skeletal Muscle. *A J Physiol Cell Physiol*. 277 : C152-C162
- Fox EL, Bowers RW, Foss ML, 1996. *Physiological Basis of Physical Education and Athletics : Methods of Physical Training* 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia : Saunders College Publishing, pp 286-322.
- Fox SI (1999). *Human Physiology*. 6<sup>th</sup> Ed. New York: MCB/Mc Graw-Hill : 74.
- Giancotti FG, 1999. Review : Signal Transduction, Integrin Signaling. *Science* 285 : 1028-1032



- Guyton AC and Hall JE (1996). *Textbook of Medical Physiology*. Philadelphia: WB Saunders Co: 84.
- Hamilton MT and Booth FW (2000). *Skeletal Muscle Adaptation to Exercise: a Century of Progress*. *J Appl. Physiol* 88: 327-331.
- Hardingham T, 1998. *Oxford Textbook of Rheumatology 2<sup>nd</sup>* ; Articular cartilage. Oxford University Press : 404-420
- Hurley MV, 1999. *The Role of Muscle Weakness in The Pathogenesis of Osteoarthritis*. *Rheum Dis Clin W B Saunders Company*, 25 No 2.
- Kariainen M et al. (2002). *Expression of Alpha 7 Beta 1 Integrin Splicing Variant During Skeletal Muscle Regeneration*. *Am. J of Pathology* 161: 1023-1031.
- Kivirata L, Tammi M, Jurvelin J, Arakoski J, 1992. *Articular Cartilage Thickness and Glycosaminoglycan Distribution in the Canine Knee Joint After Strenuous Exercise*. *Clinical Orthopadics*, 283, 302-305.
- Lodish H et all. (2000). *Molecular Cell Biology*. Fourth Edition. New York: WH Freeman and Company: 377-382; 789-791.
- Malole MBM, Pramono CSU ( 1989 ). *Penggunaan Hewan-hewan Percobaan di Laboratorium : Penggunaan Tikus ( Rat ) di Laboratorium* , pp104-112.
- Mankin HJ, 2000. *Orthopaedic Basic Science 2<sup>nd</sup> ed* : Articular Cartilage Structure, Compositon, Function. AAOS: 443-470.
- Martin PT and Sanes JR (1997). *Integrin Mediate Adhesion to Agrin and Modulate Agrin Signaling*. *Development* Vol 124 (19): 3909-3917.
- Mc Donald DA, Lakonishok M and Horwitz AF (1995). *Alpha v and Alpha s integrin Subunit are Associated with Myofibrils during Myofibrilligenesis*. *J of Cell Sciences* 108 (3) : 975-983.
- Minor MA, 1999. *Exercise In the Treatment of Osteoarthritis, Rheumatic Diseases Clinics of North America*, W. B. Saunders Company, Volume 25 Number 2.
- Nieman DC, 1993. *Fitness & Your Health : Conditioning for Physical Fitness*. California : Bull Publishing Company : 111-134.
- O'Driscoll SW, 1996. *The Healing and Regeneration of Articular Cartilage*, *JBJS*, 80-A, 12 : 1795-1804.

- Paul AC and Rosenthal N (2002). Different Modes of Hypertrophy in Skeletal Muscle Fibers. *The J of Cell Biology* 156 (4) : 751-760.
- Pi M et al. (2002). Calcium-Sensing Receptor Activation of Rho Involve Filamin and Rho-Guanin Nucleotide Exchange Factor. *Endocrinology* Vol 143 (10): 3830-3838.
- Pudjiraharjo WJ, Poernomo H, Machfoed MH, 1993. *Metode Penelitian Dan Statistik Terapan*. Surabaya : Airlangga University Press, pp 37-59.
- Ressad F et al. (1999). Control of Actin Filament Length and Turnover by Actin Depolymerizing factor (ADF/Cofilin) in the Presence of Capping Proteins and ARP2/3 Complex. *J Biol Chem* 274 (30): 20970-20976.
- Rowan AD, 2001. *Cartilage Catabolism in Arthritis : Factor that Influence Homeostasis*. Expert Review in Molecular Medicine. Cambridge University Press: 1-16.
- Salter RB, 1999. *Textbook of Disorders and Injuries of Musculoskeletal System 3<sup>rd</sup> : Normal Structure an Function of Musculoskeletal Tissue* . Lippincott Williams & Wilkins: 17-22.
- Sandmejer RH, 2000. *Osteoarthritis and Exercise : Does Increased Activity Wear out Joint ?* *Permanent Journal*, 4: 26-28.
- Shakibaei M, 1999. Signal Transduction by  $\beta 1$  Integrin Receptor in Human Chondrocyte in vitro : Collaboration with The Insulin-like Growth Factor-1 Receptor. *Biochem J*, 342, 615-623.
- Tipton CM, Vailas AC, 1998. *Exercise, Fitness, and Health : Bone and Conective Tissue Adaptation to Physical Activity*. UK : Human Kinetics Publisher, Inc , pp 331-361.
- Vander AJ, Sherman JH, Luciano DS (2000). *Human Physiology*. New York: Mc Graw-Hill Publishing Co. : 318.

## Lampiran 1

### Penghitungan Besar Sampel Penelitian

Penghitungan besar sampel penelitian Besar sampel dimana populasi ( N ) tidak diketahui, ditentukan dengan menggunakan rumus : ( Pudjiraharjo WJ, 1993 ).

$$N = \frac{(Z\alpha + Z\beta)^2 QD^2}{d^2}$$

Untuk grup yang berpasangan ( matching )  $QD^2/d^2 = 1$ , maka :

$$\begin{aligned} N &= (Z\alpha + Z\beta)^2 \\ &= (1,65 + 1,28)^2 \\ &= 7 \end{aligned}$$

Dimana  $Z\alpha$  : Deviasi Standart untuk  $\alpha = 0,05$  adalah 1,65

$Z\beta$  : Deviasi Standart untuk  $\beta = 0,01$  adalah 1,28

Dari perhitungan diperoleh besar sampel sekitar 7 ekor *Rattus norvegicus* galur Wistar untuk masing-masing kelompok. Untuk menghindari kekurangan sampel karena *drop out* dan besar sampel yang kurang setelah dilakukan penelitian, maka sampel ditambah 50%, yaitu 10 ekor *Rattus norvegicus* galur Wistar.

## Lampiran 2

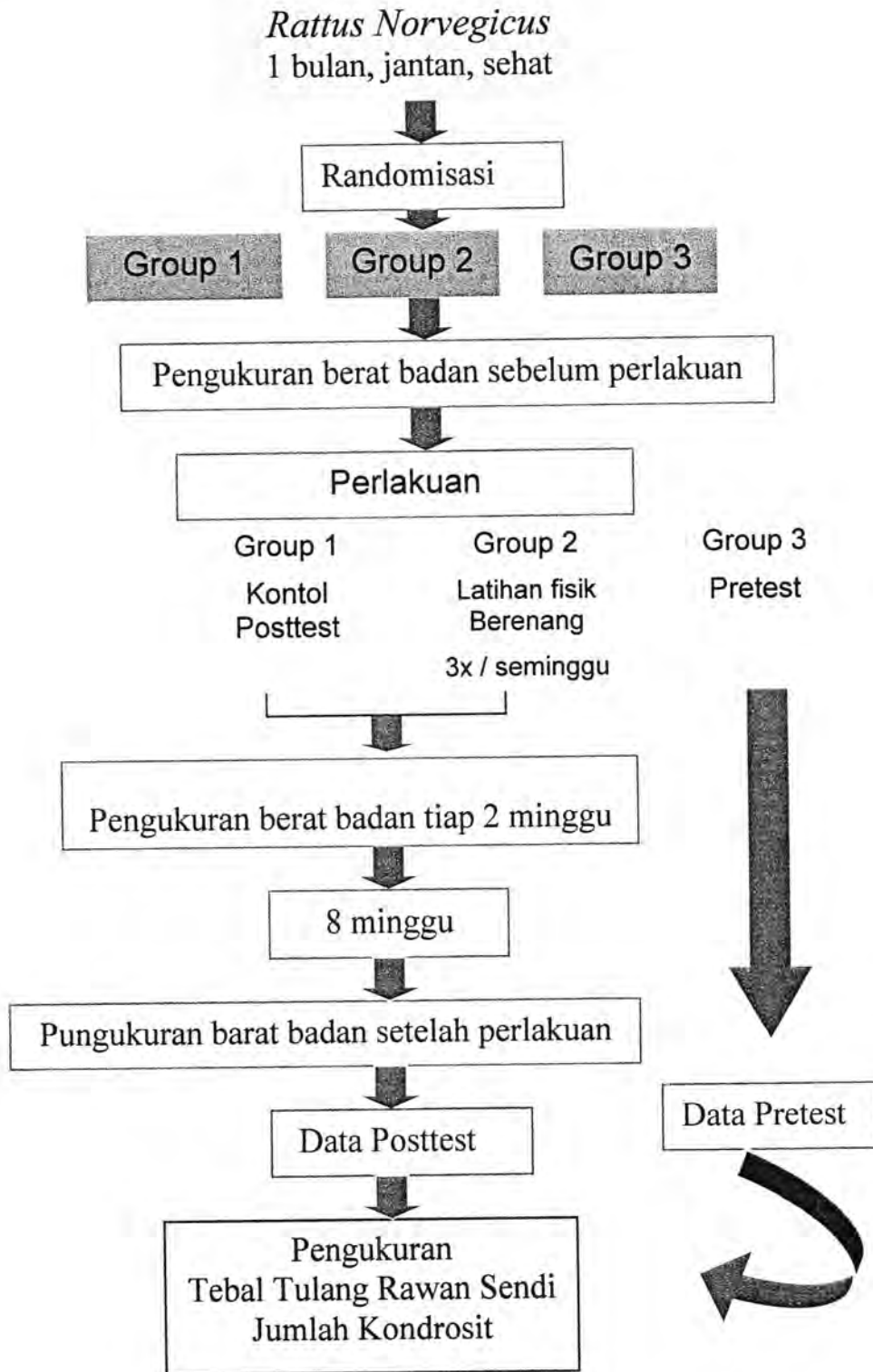
### Pakan Hewan Coba

Pakan hewan coba yang digunakan pada penelitian ini adalah BR-II produksi PT. Japfa Comfeed Indonesia. BR-II (Broiler-II) merupakan pakan ayam pedaging untuk usia 22 hari dan seterusnya. Komposisi BR-II adalah sebagai berikut :

- air	maks 12 %
- protein kasar	maks 19 %
- lemak kasar	min 4 %
- serat kasar	maks 5 %
- abu	maks 6,5 %
- kalsium	0,9 – 1,1 %
- fosfor	0,7 – 0,9 %
- coccidiostat	+
- antibiotika	+

Takaran berat pakan hewan coba yang diberikan setiap harinya kurang lebih sebanyak 50 gr/ekor. Apabila dalam penimbangan yang dilakukan setiap dua minggu berat badan hewan coba tidak meningkat (tetap atau turun) maka jumlah pakan ditambah.

Lampiran 3 Skema Penelitian



## Lampiran 4

**Pengukuran Berat Badan Pada Pemberian Latihan Fisik Berenang  
Selama Penelitian**

**1. Penentuan Berat Beban**

Berat beban pada pemberian latihan fisik berenang ditentukan 3 % dari berat badan pada masing-masing sample. Berat badan diukur sebelum pelaksanaan penelitian dan dilakukan setiap 2 minggu sekali.

No Urut	07 September 2003		21 September 2003		05 Oktober 2003		19 Oktober 2003		02 Nopember 2003	
	Berat Badan (gr)	Berat Beban (3% BB) (gr)	Berat Badan (gr)	Berat Beban (3% BB) (gr)	Berat Badan (gr)	Berat Beban (3% BB) (gr)	Berat Badan (gr)	Berat Beban (3% BB) (gr)	Berat Badan (gr)	Berat Beban (3% BB) (gr)
1	70.2	2.11	86.6	2.60	112.6	3.38	138.8	4.16	176.8	5.30
2	70.6	2.12	78.8	2.36	105.4	3.16	132.8	3.98	170.8	5.12
3	85.4	2.56	98.8	2.96	128.8	3.86	150.2	4.51	190.2	5.71
4	70.2	2.11	82.4	2.47	108.8	3.26	138.3	4.15	176.8	5.30
5	60.4	1.81	80.4	2.41	106.2	3.19	136.6	4.10	176.6	5.30
6	80.6	2.42	93.6	2.81	126.6	3.80	149.2	4.48	180.2	5.41
7	96.2	2.89	108.2	3.25	127.2	3.82	149.8	4.49	180.6	5.42
8	70.2	2.11	72.8	2.18	98.2	2.95	128.8	3.86	168.8	5.06
9	85.8	2.57	90.4	2.71	122.2	3.67	140.2	4.21	178.2	5.35
10	97.2	2.92	115.2	3.46	132.2	3.97	152.4	4.57	192.6	5.78

## Lanjutan lampiran 4

### 2. Penentuan Lama Berenang Pada Masing-Masing Sample Pada Kelompok Perlakuan

Sebelum pelaksanaan penelitian pada masing-masing sample kelompok perlakuan dilakukan pengukuran lama berenang maksimal selama 3 kali dengan selang waktu 3 hari, kemudian diambil rata-ratanya. Kemudian dihitung sebesar 80 % dari rata-rata lama berenang. Lama berenang dihitung mulai sample dimasukkan kedalam bak berisi air sampai dengan menunjukkan tanda-tanda akan tenggelam, yaitu sample mengeluarkan gelembung air yang besar dan frekwensi tenggelam yang semakin sering.

No Urut	Tanda	Lama Renang Maksimal (Menit)			Rata-rata Lama Renang Maksimal (menit)	80 % Lama Renang Maksimal (menit)
		I	II	III		
1	Kepala	28.14	38.24	32.36	32.91	26.33
2	Punggung	32.40	39.20	36.01	35.87	28.70
3	Ekor	34.35	48.20	33.46	38.67	30.94
4	Kaki depan ka	32.11	28.22	36.52	32.28	25.83
5	Kaki belakang ka	30.22	41.20	44.12	38.51	30.81
6	Kaki depan ki	32.40	33.24	38.18	34.61	27.69
7	Kaki belakang ki	24.12	28.42	32.14	28.23	22.58
8	Telinga ka	28.38	32.14	22.14	27.55	22.04
9	Telinga ki	34.28	35.35	26.42	32.02	25.61
10	-	28.49	37.48	32.24	32.74	26.19

## Lampiran 5

**Pertumbuhan Berat Badan Tikus Selama Penelitian**

Pertumbuhan berat badan tikus (gram) pada penimbangan setiap 2 minggu adalah sebagai berikut :

**1. Pertumbuhan Berat Badan Tikus Kelompok Perlakuan**

No Urut	Tanda	07 September 2003	21 September 2003	05 Oktober 2003	19 Oktober 2003	02 Nopember 2003
		Berat Badan (gr)	Berat Badan( gr)	Berat Badan (gr)	Berat Badan (gr)	Berat Badan (gr)
1	Kepala	70.2	86.6	112.6	138.8	176.8
2	Punggung	70.6	78.8	105.4	132.8	170.8
3	Ekor	85.4	98.8	128.8	150.2	190.2
4	Kaki depan ka	70.2	82.4	108.8	138.3	176.8
5	Kaki belakang ka	60.4	80.4	106.2	136.6	176.6
6	Kaki depan ki	80.6	93.6	126.6	149.2	180.2
7	Kaki belakang ki	96.2	108.2	127.2	149.8	180.6
8	Telinga ka	70.2	72.8	98.2	128.8	168.8
9	Telinga ki	85.8	90.4	122.2	140.2	178.2
10	-	97.2	115.2	132.2	152.4	192.6

**2. Berat Badan Tikus Kelompok Pretest**

No Urut	Tanda	07 September 2003
		Berat Badan (gr)
11	Kepala	85.2
12	Punggung	80.6
13	Ekor	80.6
14	Kaki depan ka	85.2
15	Kaki belakang ka	80.4
16	Kaki depan ki	80.4
17	Kaki belakang ki	65.8
18	Telinga ka	62.2
19	Telinga ki	90.2
20	-	75.6



## Lanjutan lampiran 5

## 3. Pertumbuhan Berat Badan Tikus Kelompok Kontrol Posttest

No Urut	Tanda	07 September 2003	21 September 2003	05 Oktober 2003	19 Oktober 2003	02 Nopember 2003
		Berat Badan (gr)	Berat Badan( gr)	Berat Badan (gr)	Berat Badan (gr)	Berat Badan (gr)
21	Kepala	85.2	89.8	118.8	138.6	172.6
22	Punggung	80.6	92.8	124.8	148.8	178.6
23	Ekor	80.6	93.8	126.2	144.8	180.2
24	Kaki depan ka	85.2	90.2	120.2	140.2	176.2
25	Kaki belakang ka	80.4	97.8	126.6	150.2	176.2
26	Kaki depan ki	80.4	96.4	123.2	150.4	178.2
27	Kaki belakang ki	65.8	89.8	127.6	140.8	168.8
28	Telinga ka	62.2	88.8	126.8	138.8	170.2
29	Telinga ki	90.2	102.2	130.2	158.4	184.2
30	-	75.6	90.8	118.8	132.8	170.8

## Lampiran 6

### Pembuatan Sediaan Histologis Tulang

Langkah-langkah teknik pembuatan sediaan histologis tulang dengan teknik parafin adalah sebagai berikut :

1. Fiksasi : larutan buffer formalin 10%
2. Proses dekalsifikasi: larutan asam nitrat 5%
3. Dehidrasi : larutan alkohol 80% selama 2 jam  
larutan alkohol 90% selama 2 jam  
larutan alkohol 95% selama 2 jam  
larutan alkohol absolut I selama 1 jam  
larutan alkohol absolut II selama 1 jam
4. *Clearing* : kloroform
5. Infiltrasi : parafin cair I selama 3 jam parafin cair II selama 3 jam
6. *Embedding* : dicetak bentuk blok kemudian didinginkan selama 24 jam
7. *Trimming* : dikepris menjadi cetakan yang rapi
8. *Sectioning* : dilakukan pemotongan dengan mikrotom, tebal 5-6 mikron
9. *Mounting* : hasil potongan diletakkan diatas obyek gelas yang diberi *egg albumin*, dikeringkan dan sediaan siap untuk diwarnai

Langkah-langkah pewarnaan dengan Hematoksilin-Eosin adalah sebagai berikut :

1. Deparafinisasi : teteskan larutan Xylol I selama 2 menit  
teteskan larutan Xylol II selama 2 menit  
teteskan larutan alkohol absolut I selama 1 menit  
teteskan larutan alkohol absolut II selama 1 menit  
teteskan larutan alkohol 95% I selama 1 menit  
teteskan larutan alkohol 95% II selama 1 menit  
teteskan aquadestilata selama 10 menit

**Lanjutan lampiran 6**

2. *Staining* : larutan hematoksilin selama 15 menit  
cuci dengan air mengalir 10 celupan  
alkohol asam 3-10 celupan  
cuci dengan air lagi  
*counterstain* dengan eosin selama 1-2 menit
3. Dehidrasi : alkohol 95% selama beberapa celupan  
alkohol absolut I selama 2 menit  
alkohol absolut II selama 2 menit
4. *Clearing* : larutan Xylol I selama 2 menit  
larutan Xylol II selama 2 menit  
larutan Xylol III selama 2 menit
5. *Mounting* : dengan 1 tetes balsam Canada lalu ditutup dengan gelas penutup (*cover glass*) dan dibiarkan kering dalam suhu kamar

**Lampiran 7****Pengukuran Tebal Tulang Rawan**

Pengukuran tebal tulang rawan dilakukan pada foto preparat histologis tulang dengan menggunakan foto mikrometer okuler pada pembesaran yang sama.

Preparat histologis tulang rawan dan mikrometer okuler difoto dengan pembesaran okuler sebesar 3,3 kali dan pembesaran obyektif 10 kali.

**Tahap Pengukuran Tebal tulang rawan**

Tahap-tahap pengukuran tebal tulang rawan pada foto preparat histologis adalah sebagai berikut :

1. Mencari area paling tebal dan paling tipis dari penampang histologis tulang rawan sebagai pedoman untuk menentukan area pengukuran tebal tulang rawan.
2. Menarik garis tegak lurus pada masing-masing area penampang tersebut.
3. Pengukuran dilakukan dengan menggunakan mikrometer dan tegak lurus terhadap penampang tulang.
4. Hasil pengukuran dari kedua area dijumlahkan

## Lampiran 8

### Pengukuran Jumlah Kondrosit

Pengukuran jumlah kondrosit dilakukan pada foto preparat histologis tulang dengan menggunakan foto mikrometer okuler pada pembesaran yang sama.

Preparat histologis tulang rawan dan mikrometer okuler difoto dengan pembesaran okuler sebesar 3,3 kali dan pembesaran obyektif 40 kali.

#### Tahap Pengukuran Tebal tulang rawan

Tahap-tahap pengukuran tebal tulang rawan pada foto preparat histologis adalah sebagai berikut :

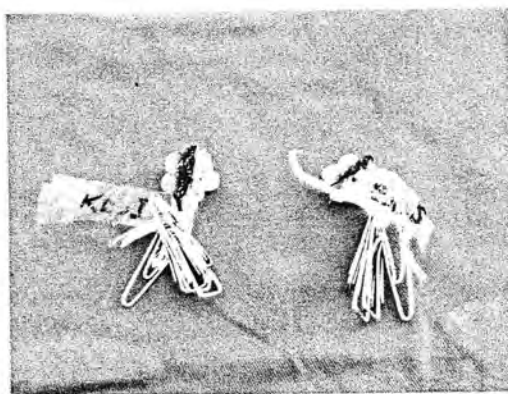
1. Mencari area pada sedian yang paling memungkinkan untuk meletakkan graticulae sebesar 6 kotak dan dipilih area yang paling banyak mengandung kondrosit.
2. Kondrosit dihitung dalam area 6 kotak graticulae
3. Apabila kondrosit berada pada garis paling luar dari graticulae akan dimasukkan dalam penghitungan bila kondrosit berada lebih dari setengahnya

## Lampiran 9

### Gambar Proses Penelitian



### Tempat Kandang Hewan Coba



**Beban Yang Digunakan**

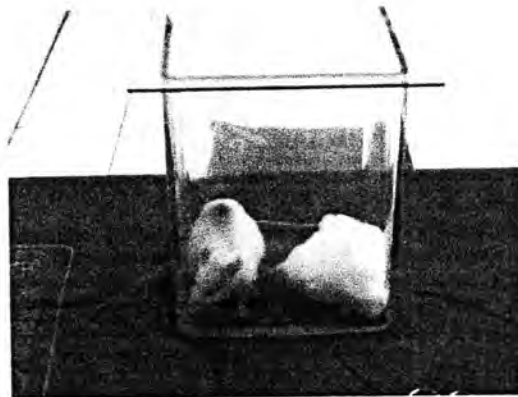


**Latihan Fisik Renang Hewan Coba**



**Timbangan Torbal ( *Torsion Balance* )**

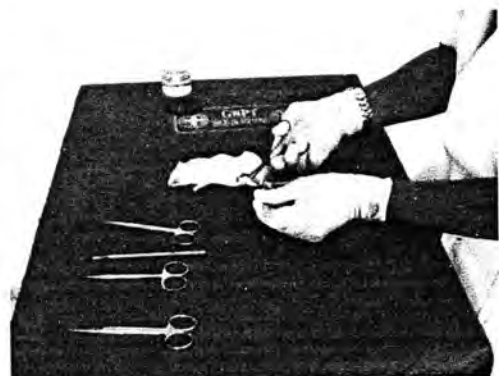
**Bahan Anestesi dan Formalin**



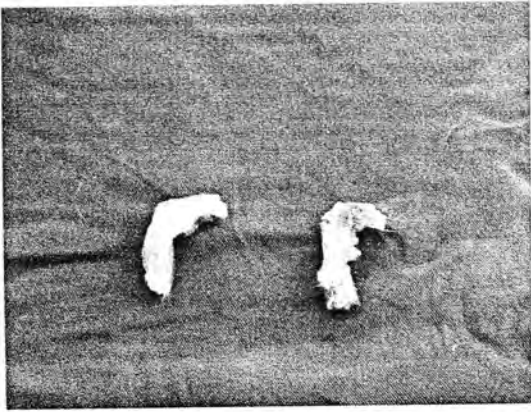
**Hewan Coba Saat Sacrifice**



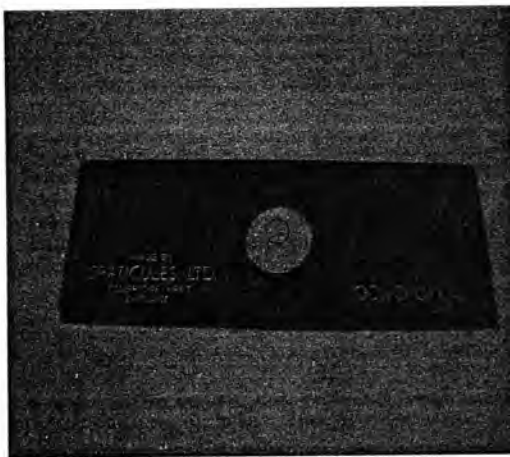
**Alat-alat Yang Digunakan**



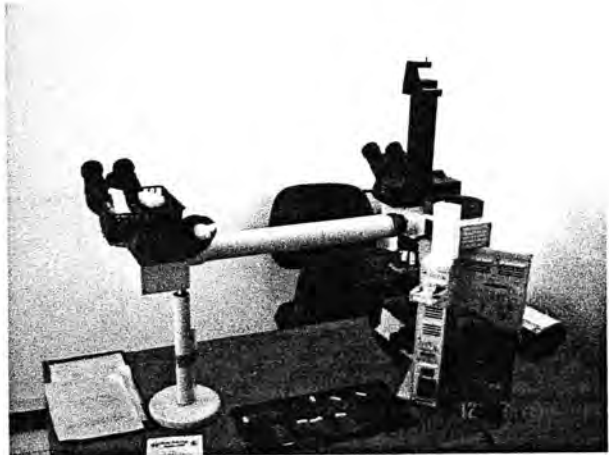
**Proses Pengambilan Sediaan**



**Sediaan Sendi Lutut Hewan Coba**



**Graticulae**



**Mikroskop**



## Gambaran Histologi Pada Pengukuran Tebal Tulang Rawan Sendi



**Kelompok Pretest**

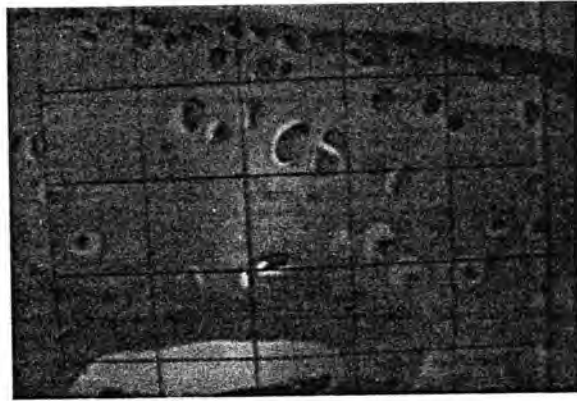


**Kelompok Kontrol Posttest**

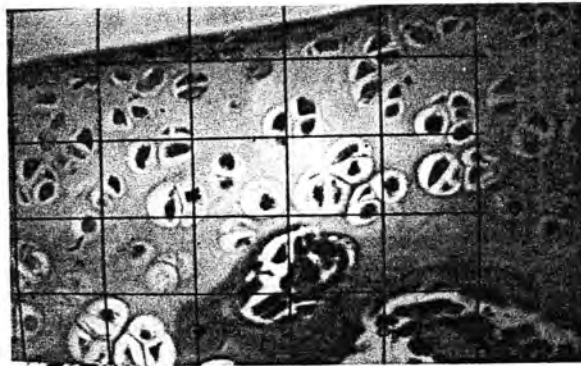


**Kelompok Perlakuan**

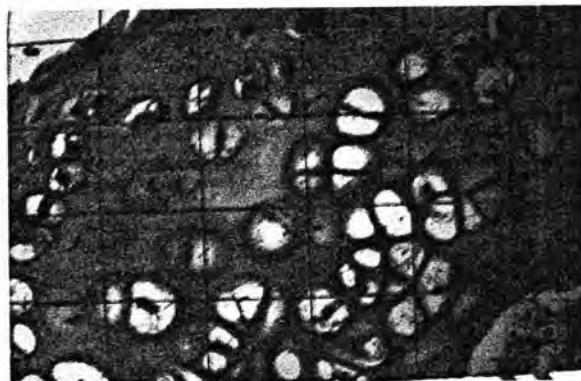
### Gambaran Histologis Pada Pengukuran Jumlah Kondrosit



**Kelompok Pretest**



**Kelompok Kontrol Posttest**



**Kelompok Perlakuan**

## Lampiran 10

### Data Hasil Pengukuran Tebal Tulang Rawan Pada Masing-masing Kelompok

#### 1. Tebal Tulang Rawan Kelompok Perlakuan

No Urut	Tanda	Tebal Tulang Rawan		Jumlah Tebal Tulang Rawan
		1	2	
1	Kepala	12	11	23
2	Punggung	8	6	14
3	Ekor	13	7,5	20,5
4	Kaki depan ka	15	8,5	23,5
5	Kaki belakang ka	13	10	23
6	Kaki depan ki	15	12	27
7	Kaki belakang ki	13	8	21
8	Telinga ka	11,5	8	24,5
9	Telinga ki	13,5	11	24,5
10	-	17,5	13	30,5

#### 2. Tebal Tulang Rawan Kelompok Pretest

No Urut	Tanda	Tebal Tulang Rawan		Jumlah Tebal Tulang Rawan
		1	2	
11	Kepala	9	6	15
12	Punggung	16	4,5	16,5
13	Ekor	11	6	17
14	Kaki depan ka	8	3	11
15	Kaki belakang ka	11	7	18
16	Kaki depan ki	10	7,5	17,5
17	Kaki belakang ki	12,5	5,5	18
18	Telinga ka	8	3	11
19	Telinga ki	8,5	3	11,5
20	-	7,5	4,5	12

## Lanjutan lampiran 10

## 3. Tebal Tulang Rawan Kelompok Kontrol Posttest

No Urut	Tanda	Tebal Tulang Rawan		Jumlah Tebal Tulang Rawan
		1	2	
21	Kepala	16	10	26
22	Punggung	7	5,5	12,5
23	Ekor	11,5	7	18,5
24	Kaki depan ka	12	7	19
25	Kaki belakang ka	9	7	16
26	Kaki depan ki	12	7	19
27	Kaki belakang ki	15	7	22
28	Telinga ka	12,5	5,5	18
29	Telinga ki	11,5	7	18,5
30	-	13,5	10	23,5

## Lampiran 11

**Data Hasil Pengukuran Jumlah Kondrosit  
Pada Masing-masing Kelompok**

**1. Jumlah Kondrosit Kelompok Perlakuan**

No Urut	Tanda	Jumlah kondrosit
1	Kepala	47
2	Punggung	30
3	Ekor	22
4	Kaki depan ka	26
5	Kaki belakang ka	30
6	Kaki depan ki	37
7	Kaki belakang ki	21
8	Telinga ka	26
9	Telinga ki	26
10	-	25

**2. Jumlah Kondrosit Kelompok Pretest**

No Urut	Tanda	Jumlah kondrosit
11	Kepala	18
12	Punggung	20
13	Ekor	26
14	Kaki depan ka	36
15	Kaki belakang ka	24
16	Kaki depan ki	25
17	Kaki belakang ki	22
18	Telinga ka	23
19	Telinga ki	17
20	-	26

**Lanjutan lampiran II****3. Jumlah Kondrosit Kelompok Perlakuan**

No Urut	Tanda	Jumlah kondrosit
21	Kepala	26
22	Punggung	26
23	Ekor	21
24	Kaki depan ka	28
25	Kaki belakang ka	20
26	Kaki depan ki	18
27	Kaki belakang ki	16
28	Telinga ka	24
29	Telinga ki	20
30	-	33

## Lampiran 12

## Hasil Analisa Diskriptif

## 1. Analisa Diskriptif variable moderator Berat badan

## Report

BB 1

KELOMPOK	Mean	Std. Deviation	N
PRETEST	76,300	8,722	10
PERLAKUAN	78,680	12,314	10
KONTROL POST	80,620	7,639	10
Total	78,533	9,592	30

## 2. Analisa Diskriptif Variabel Tergantung

## Descriptive Statistics

	KELOMPOK	Mean	Std. Deviation	N
TEBAL TUL RAWAN	PRETEST	14,7500	3,0391	10
	PERLAKUAN	24,0500	4,1261	10
	KONTROL POST	19,3000	3,8020	10
	Total	19,3667	5,2489	30
KONDROSIT	PRETEST	22,8000	4,4171	10
	PERLAKUAN	28,7000	7,8038	10
	KONTROL POST	25,8000	7,8571	10
	Total	25,7667	7,0793	30

## Lampiran 13

## Hasil Uji Normalitas

## 1. Uji Normalitas Variabel Moderator Berat Badan

ANOVA Table

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
BB 1 * KELOMPOK	Between Groups	93,635	2	46,817	,491	,617
	Within Groups	2574,472	27	95,351		
	Total	2668,107	29			

## 2. Uji Normalitas VariableTergantung

## 2.1. Uji Normalitas Kelompok Pretest

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		TEBAL TUL RAWAN	KONDROSIT
N		10	10
Normal Parameters <sup>a,b</sup>	Mean	14,7500	22,8000
	Std. Deviation	3,0391	4,4171
Most Extreme Differences	Absolute	,218	,166
	Positive	,217	,158
	Negative	-,218	-,166
Kolmogorov-Smirnov Z		,688	,524
Asymp. Sig. (2-tailed)		,731	,947

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

c. KELOMPOK = PRETEST



## Lanjutan lampiran 13

## 2.2 Uji Normalitas Kelompok Perlakuan

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		TEBAL TUL RAWAN	KONDROSIT
N		10	10
Normal Parameters <sup>a,b</sup>	Mean	24,0500	28,7000
	Std. Deviation	4,1261	7,8038
Most Extreme Differences	Absolute	,157	,286
	Positive	,157	,286
	Negative	-,125	-,162
Kolmogorov-Smirnov Z		,495	,905
Asymp. Sig. (2-tailed)		,967	,386

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

c. KELOMPOK = PERLAKUAN

## 2.3 Uji Normalitas Kelompok Kontrol

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		TEBAL TUL RAWAN	KONDROSIT
N		10	10
Normal Parameters <sup>a,b</sup>	Mean	19,3000	25,8000
	Std. Deviation	3,8020	7,8571
Most Extreme Differences	Absolute	,231	,290
	Positive	,231	,290
	Negative	-,166	-,131
Kolmogorov-Smirnov Z		,732	,917
Asymp. Sig. (2-tailed)		,658	,370

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

c. KELOMPOK = KONTROL POST

## Lampiran 14

## Hasil Uji Multivariat ( Manova )

## Multivariate Tests

	Value	F	Hypothesis df	Error df	Sig.
Pillai's trace	,568	5,351	4,000	54,000	,001
Wilks' lambda	,432	6,772 <sup>a</sup>	4,000	52,000	,000
Hotelling's trace	1,313	8,207	4,000	50,000	,000
Roy's largest root	1,313	17,727 <sup>b</sup>	2,000	27,000	,000

Each F tests the multivariate effect of KELOMPOK. These tests are based on the linearly independent pairwise comparisons among the estimated marginal means.

- Exact statistic
- The statistic is an upper bound on F that yields a lower bound on the significance level.

## Pairwise Comparisons

Dependent Variable	(I) KELOMPOK	(J) KELOMPOK	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig. <sup>a</sup>
TEBAL TUL RAWAN	PRETEST	PERLAKUAN	-9,300	1,648	,000
		KONTROL POST	-4,550	1,648	,010
	PERLAKUAN	KONTROL POST	4,750	1,648	,008
KONDROSIT	PRETEST	PERLAKUAN	-5,900	3,078	,066
		KONTROL POST	-3,000	3,078	,338
	PERLAKUAN	KONTROL POST	2,900	3,078	,355

Based on estimated marginal means

- Adjustment for multiple comparisons: Least Significant Difference (equivalent to no adjustments).

## Lampiran 15

## Hasil Analisis Deskriptif Respon Perubahan Akibat Perlakuan

## Report

KELOMPOK		PERUB TEBAL	PERUB KOND
PERLAKUAN	RERATA	9,3000	5,9000
	SIM. BAKU	4,1261	7,8038
	N	10	10
KONTROL POST	RERATA	4,5500	3,0000
	SIM. BAKU	3,8020	7,8571
	N	10	10

## Hasil Uji Manova terhadap Respon Perubahan Akibat Perlakuan

## Pairwise Comparisons

Dependent Variable	(I) KELOMPOK	(J) KELOMPOK	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig. <sup>a</sup>
PERUB TEBAL	PERLAKUAN	KONTROL POST	4,750	1,774	,015
PERUB KOND	PERLAKUAN	KONTROL POST	2,900	3,502	,418

Based on estimated marginal means

- a. Adjustment for multiple comparisons: Least Significant Difference (equivalent to no adjustments).

## Multivariate Tests

	Value	F	Hypothesis df	Error df	Sig.
Pillai's trace	,305	3,732 <sup>a</sup>	2,000	17,000	,045
Wilks' lambda	,695	3,732 <sup>a</sup>	2,000	17,000	,045
Hotelling's trace	,439	3,732 <sup>a</sup>	2,000	17,000	,045
Roy's largest root	,439	3,732 <sup>a</sup>	2,000	17,000	,045

Each F tests the multivariate effect of KELOMPOK. These tests are based on the linearly independent pairwise comparisons among the estimated marginal means.

- a. Exact statistic

## Lampiran 16

## Hasil Uji Univariat terhadap Variabel Respon Perubahan

## Akibat Perlakuan

## Univariate Tests

Dependent Variable		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
PERUB TEBAL	Contrast	112,813	1	112,813	7,167	,015
	Error	283,325	18	15,740		
PERUB KOND	Contrast	42,050	1	42,050	,686	,418
	Error	1103,700	18	61,317		

The F tests the effect of KELOMPOK. This test is based on the linearly independent pairwise comparisons among the estimated marginal means.

## Lampiran 17

### Hasil Uji Diskriminan terhadap Respon Perubahan Akibat Perlakuan

#### Eigenvalues

Function	Eigenvalue	% of Variance	Cumulative %	Canonical Correlation
1	,398 <sup>a</sup>	100,0	100,0	,534

a. First 1 canonical discriminant functions were used in the analysis.

#### Wilks' Lambda

Test of Function(s)	Wilks' Lambda	Chi-square	df	Sig.
1	,715	5,865	1	,015

#### Standardized Canonical Discriminant Function Coefficients

	Function
	1
PERUB TEBAL	1,000

#### Structure Matrix

	Function
	1
PERUB TEBAL	1,000
PERUB KOND <sup>a</sup>	-,011

Pooled within-groups correlations between discriminating variables and standardized canonical discriminant functions  
Variables ordered by absolute size of correlation within function.

a. This variable not used in the analysis.

## Lampiran 18

## Hasil Uji Korelasi

## Correlations

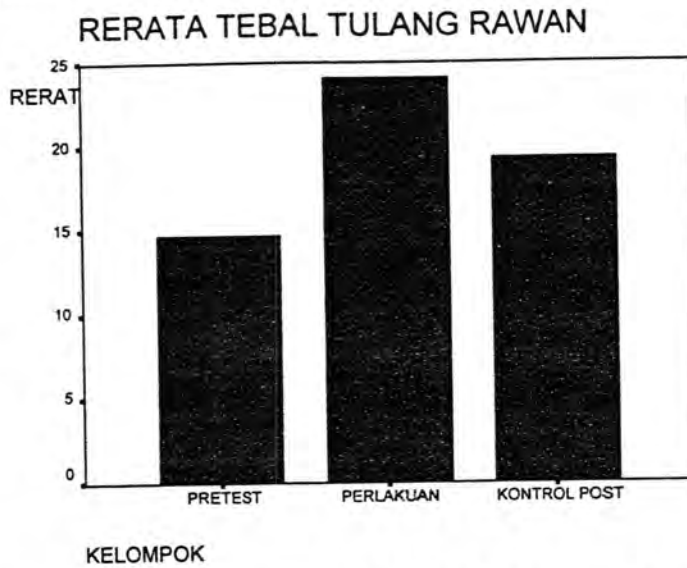
		PERUB TEBAL	PERUB KOND
PERUB TEBAL	Pearson Correlation	1,000	,093
	Sig. (2-tailed)	.	,697
	N	20	20
PERUB KOND	Pearson Correlation	,093	1,000
	Sig. (2-tailed)	,697	.
	N	20	20

## Correlations

		TEBAL TUL RAWAN	KONDROSIT
TEBAL TUL RAWAN	Pearson Correlation	1,000	,257
	Sig. (2-tailed)	.	,170
	N	30	30
KONDROSIT	Pearson Correlation	,257	1,000
	Sig. (2-tailed)	,170	.
	N	30	30

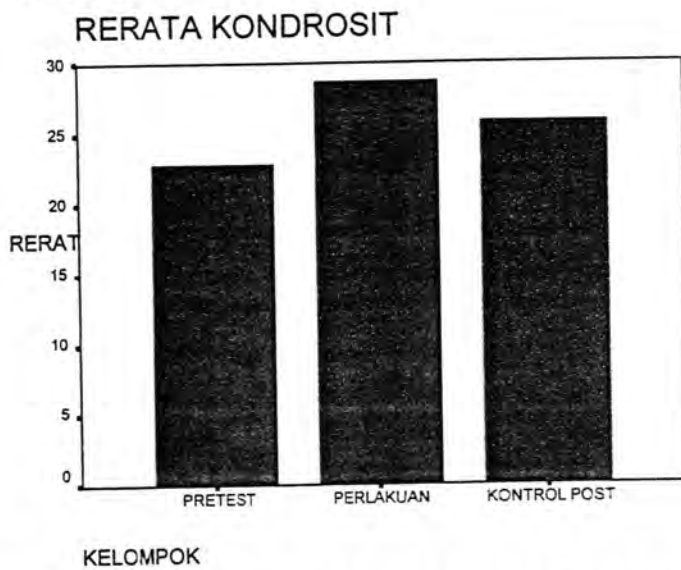
**Lampiran 19 Diagram Batang Variabel Tergantung**

**Profile Plots  
TEBAL TUL RAWAN**



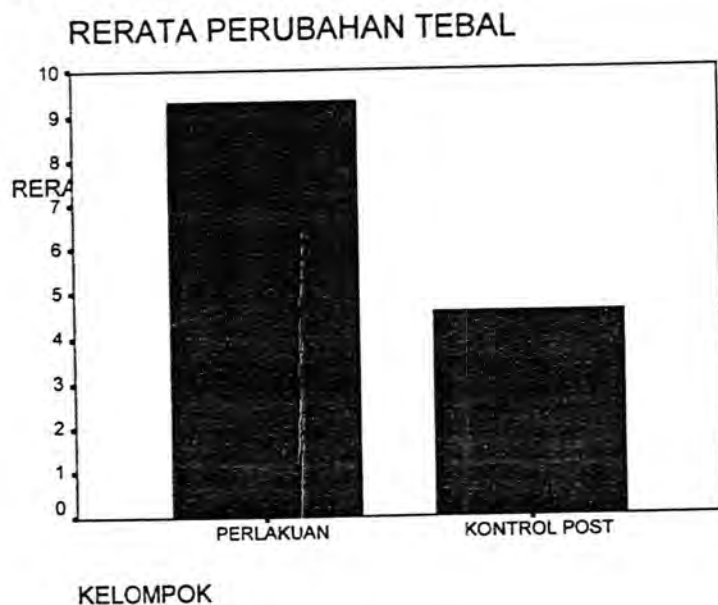
**GAMBAR 1 : DIAGRAM BATANG RERATA TEBAL TULANG RAWAN MENURUT KELOMPOK**

**KONDROSIT**



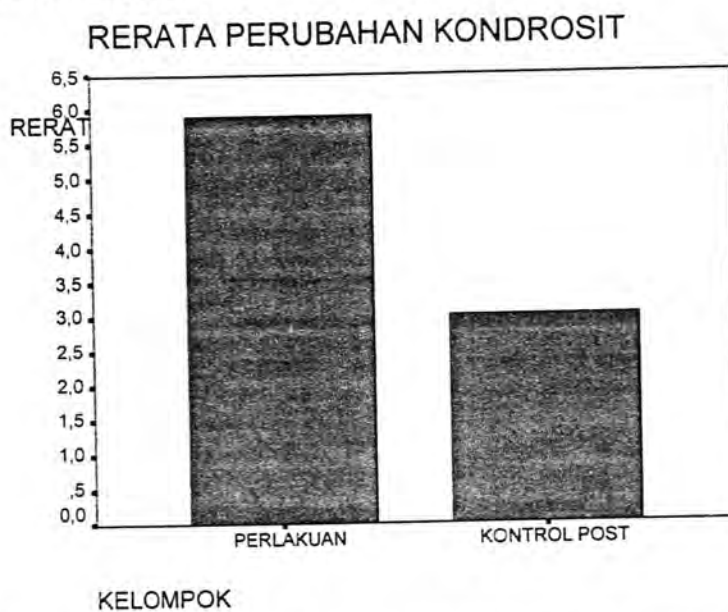
**GAMBAR 2 : DIAGRAM BATANG RERATA KONDROSIT MENURUT KELOMPOK**

## Lanjutan lampiran 19

Profile Plots  
PERUB TEBAL

GAMBAR 3 : DIAGRAM BATANG RERATA PERUBAHAN TEBAL TULANG RAWAN MENURUT KELOMPOK

## PERUB KOND

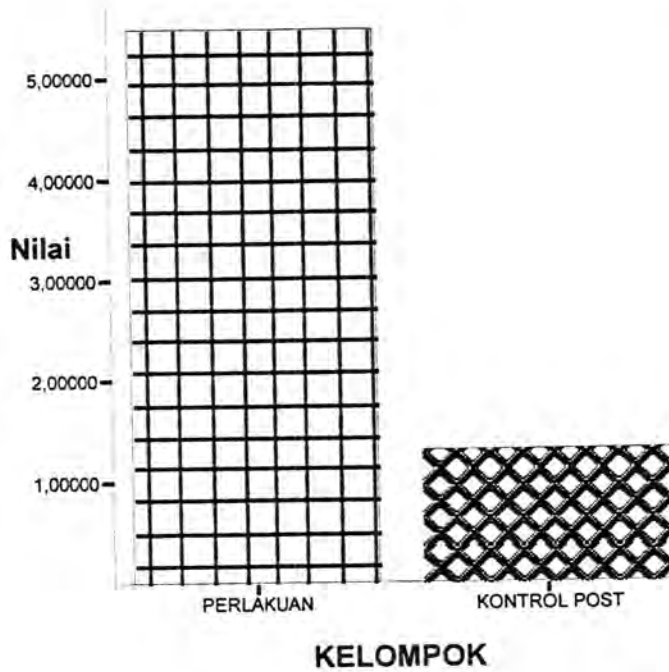


GAMBAR 4 : DIAGRAM BATANG RERATA PERUBAHAN KONDROSIT MENURUT KELOMPOK



## Lampiran 20

## Pola Kontribusi Perubahan Tulang Rawan Menurut Kelompok



**GAMBAR 5 : DIAGRAM BATANG POLA KONTRIBUSI PERUBAHAN TEBAL TULANG RAWAN MENURUT KELOMPOK**