

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

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

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

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

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

Salah satu efek samping dari statin yaitu miopati dengan gejala kelelahan, nyeri otot, kelemahan dengan atau tanpa peningkatan enzim otot *creatinekinase* (CK) (Marilita, 2012). *Statin-associated Muscle Symptoms* (SAMS) adalah efek samping statin yang paling sering terjadi dengan angka prevalensi antara 10-25%. SAMS meliputi presentasi klinis yang luas, gejala otot berupa nyeri, kelemahan, atau kram, dengan kadar CK bervariasi. SAMS menurut *American College of Cardiology* (ACC) adalah miopati dengan semua gejala pada otot, miopati ini dibagi menjadi mialgia dengan kadar CK dalam batas normal, miositis dengan kadar CK lebih besar daripada batas atas rentang normal, dan *rhabdomyolysis* dengan kadar CK lebih besar sepuluh kali daripada batas atas rentang normal (Thompson *et al*, 2016).

Statin dapat menginduksi apoptosis pada otot rangka, yaitu pada mitokondria yang dimediasi dan ditunjukkan oleh peningkatan *caspase-9* dan *caspase-3* secara aktif. Sacher dan kawan-kawan menunjukkan terjadi translokasi *Bax* ke mitokondria sebagai respon terhadap pengobatan statin, yang dapat menyebabkan pelepasan sitokrom c dan aktivasi mitokondria yang dimediasi jalur sinyal apoptosis. Penambahan *mevalonate* mencegah apoptosis yang diinduksi statin dan aktivasi *caspase-3*. Penurunan sintesis *mevalonate* menginduksi apoptosis sel-sel otot rangka dengan cara mediasi mitokondria (Dirks *et al*, 2006).

Simvastatin dapat menghambat kompleks I dan kompleks III dari rantai transpor elektron mitokondria, mengganggu produksi energi, menghasilkan generasi dari *reactive oxygen species (ROS)* yang menyebabkan kerusakan seluler. ROS dapat meningkatkan *forkhead box (FoxO)* dan selanjutnya meregulasi ekspresi gen *atrogen-1* yaitu komponen penting dari *ubiquitin proteasome pathway (UPP)* dan sebagai regulator degradasi protein otot. Statin dapat meningkatkan ekspresi gen *atrogen-1*, dengan cara defosforilasi FoxO. Dengan demikian, disfungsi mitokondria dan produksi ROS dan aktivasi dari UPP melalui jalur sinyal FoxO yang termediasi kemudian memberikan stimulus degradasi protein miofibrilar, kemudian menimbulkan gejala klinis kelemahan otot, dan atau mialgia yang diamati dengan inhibisi *HMG-CoA* reduktase (Chung *et al*, 2016).

Penelitian El Dawi dan kawan- kawan menunjukkan pada biopsi sel otot hewan coba yang diberi statin selama dua hingga empat minggu dengan dosis 1,6 mg/kgBB menyebabkan penurunan diameter sel otot rangka, kelainan bentuk mitokondria, pengurangan *striae*, degenerasi inti sel dan pemisahan serat-serat otot rangka yang dibandingkan dengan kelompok kontrol (El Dawi *et al*, 2013).

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

Latihan fisik yakni latihan aerobik dengan treadmill dan latihan penguatan yang dilakukan selama 12 minggu, sebanyak 3 kali dalam seminggu pada pengguna statin menyebabkan penurunan profil lipid, penurunan LDL yang teroksidasi lebih efektif pada pasien yang melakukan latihan fisik. Pengguna statin yang melakukan latihan fisik

mengalami peningkatan konsumsi oksigen maksimal dibandingkan dengan pengguna statin yang tidak melakukan latihan fisik (Bonfim *et al*, 2014).

Persentase pasien yang menerima statin untuk penurunan lipid meningkat dari tahun ke tahun (Mendes *et al*, 2014). Kewaspadaan terhadap risiko dan gejala *rhabdomyolisis* harus ditingkatkan karena statin banyak diresepkan. Peran dokter spesialis Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi sangat penting untuk mendeteksi atau mengenali onset gejala miopati (Dobkin, 2005; Mendes *et al*, 2014). Skrining dan identifikasi intoleransi statin penting untuk dilakukan guna mengurangi kemungkinan terjadinya disabilitas serius (Dobkin, 2005; Di Stasi *et al*, 2010).

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

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

1.2. Rumusan Masalah

Apakah terdapat efek pemberian latihan fisik intensitas sedang terhadap diameter serabut otot gastrocnemius *Mus musculus* yang mendapat pajanan *statin* ?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Membuktikan efek pemberian latihan fisik intensitas sedang pada diameter serabut otot gastrocnemius *Mus musculus* yang mendapat pajanan statin.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengukur diameter serabut otot gastrocnemius kelompok *Mus musculus* yang mendapat pajanan statin, kelompok yang mendapat pajanan statin ditambah latihan fisik intensitas sedang dan kelompok tanpa pajanan statin dan tanpa latihan fisik intensitas sedang.
2. Membandingkan diameter serabut otot gastrocnemius kelompok *Mus musculus* yang mendapat pajanan statin tanpa latihan fisik intensitas sedang dengan kelompok tanpa pajanan statin dan tanpa latihan fisik intensitas sedang.
3. Membandingkan diameter serabut otot gastrocnemius kelompok *Mus musculus* yang mendapat pajanan statin dan latihan fisik intensitas sedang dengan kelompok tanpa pajanan statin dan tanpa latihan fisik intensitas sedang.
4. Membandingkan diameter serabut otot gastrocnemius kelompok *Mus musculus* yang mendapat pajanan statin tanpa latihan fisik intensitas sedang dengan kelompok yang mendapat pajanan statin dan latihan fisik intensitas sedang.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat di Bidang Keilmuan

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

1.4.2. Manfaat di Bidang Pelayanan Kesehatan

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

1.4.3. Manfaat bagi Peneliti

1. Memahami efek pemberian latihan fisik terhadap peningkatan diameter serabut otot gastrocnemius *Mus musculus* pada toksisitas otot akibat statin.
2. Sebagai dasar pengembangan penelitian mengenai penanganan toksisitas otot akibat pajanan statin.