

PENGARUH LATIHAN FISIK TERHADAP FUNGSI ENDOTEL

Adi Purnawarman dan Nurkhalis

Abstrak. Endotel merupakan jaringan di dalam pembuluh darah yang memiliki peran sangat penting dalam homeostasis vaskular melalui sekresi dan modifikasi sejumlah substansi vasoaktif. Disfungsi endotel merupakan peristiwa paling awal terjadi dalam patogenesis penyakit-penyakit kardiovaskuler yang berbahaya seperti atherosklerosis, penyakit jantung koroner (PJK), hingga gagal jantung. Melalui penelusuran studi kepustakaan dan penelitian, didapatkan bahwa latihan fisik yang teratur secara biologi molekuler meningkatkan ekspresi protein eNOS dan bioavailabilitas produknya, Nitrit Oksida (NO), yang diketahui sebagai vasodilator enzimatis terpenting. Dengan demikian, latihan fisik teratur akan memperbaiki disfungsi endotel yang terjadi terutama pada pasien dengan kejadian kardiovaskuler dengan tujuan mencapai prognosis yang lebih baik. (JKS 2014; 2: 109-118)

Kata kunci: Latihan fisik, fungsi endotel

Abstract. Endothelial cells inside vessels hold an important role in maintaining vascular homeostasis by secreting and modifying some vasoactive substances. Endothelial dysfunction is the prior event which initiates pathogenesis of mostly cardiovascular disease such as atherosclerosis, Coronary Heart Disease (CHD), and Heart Failure. Through a comprehensive literatures and researches review, we found that regular physical exercise through a complex molecular-biology mechanism will increase expression of eNOS protein and bioavailability of its product, Nitric Oxide (NO), the most important enzymatic vasodilator. Therefore, regular physic excercise will repair endothelial dysfunction in patients with cardiovascular event, in order to achieve better outcome. (JKS 2014; 2: 109-118)

Key words: Physical excercise, endothelial function

Pendahuluan

Hampir 70 juta (sekitar 1 dari 4) orang di Amerika Serikat menderita penyakit kardiovaskular (PK). Dari jumlah tersebut, sekitar 65 juta menderita hipertensi, 13 juta menderita penyakit arteri koroner (PAK) dan sekitar 4,9 juta dari pasien tersebut telah menderita gagal jantung kongestif serta 5,4 juta menderita stroke. Meskipun penurunan angka kematian dari penyakit jantung yang diamati sejak tahun 1950, namun penyakit kardiovaskuler ini masih menyumbangkan penyebab terbesar dari semua penyebab kematian di Amerika Serikat yakni sekitar 38%.¹ Tingginya angka morbiditas dan kecacatan yang terjadi akibat penyakit kardiovaskuler ini memiliki implikasi yang luas terutama terhadap sosial ekonomi, dan diperkirakan

telah menelan total biaya \$327 miliar pada tahun 2000.¹ Bagaimana penyakit kardiovaskuler di negara berkembang seperti Indonesia? Penyakit kardiovaskuler di Indonesia sesuai laporan Badan Litbang Departemen Kesehatan RI menunjukkan persentasi kematian akibat penyakit jantung dari total angka kematian meningkat dari 5,9% (1975) menjadi 9,1% (1981), 16,0% (1986), 19,0% (1995) dan 26,4% (2004) bertolak belakang dengan negara maju yang mengalami penurunan.²

Pada suatu penelitian kohort selama 13 tahun dari tahun 1988 sampai 2001 di tiga kecamatan daerah Jakarta selatan menunjukkan bahwa presentasi kematian yang disebabkan penyakit jantung jauh lebih tinggi di banding data dari Litbang Depkes, yaitu 42,9%. Penyebab kematian selanjutnya adalah stroke 25,9%, penyakit paru dan asma 12,5%, kanker 5,4% dan penyakit lainnya 4% yang mirip dengan kondisi kota metropolitan di dunia.³

Adi Purnawarman dan Nurkhalis adalah Dosen Bagian Kardiologi Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala/RSUD dr. Zainoel Abidin Banda Aceh,

Kurangnya aktivitas fisik merupakan faktor risiko ditemukannya penyakit kardiovaskuler, dan hal ini berhubungan dengan semua penyebab kematian yang tinggi. Sebaliknya, latihan fisik teratur berhubungan dengan insiden yang lebih rendah ditemukannya gejala penyakit kardiovaskular sehingga akan menurunkan pula angka kematian akibat penyakit kardiovaskular baik pada orang-orang yang tidak memiliki gejala maupun pada orang-orang dengan penyakit kardiovaskuler. Terjadinya penyakit kardiovaskuler ini berhubungan erat dengan terjadinya disfungsi endotel terutama pada proses awal penyakit aterosklerosis.⁴

Disfungsi endotel yang terjadi pada awal proses aterosklerosis adalah merupakan suatu respon yang terjadi akibat ditemukannya faktor-faktor risiko kardiovaskular. Terjadinya disfungsi endotel terutama akibat penurunan *bioavailability* Nitrit Okside (NO). Sehingga hal ini dapat dipakai sebagai prediktor independen kejadian kardiovaskular dan memprediksi prognosis pasien. Oleh karena itu, fungsi endotel telah diidentifikasi sebagai suatu target intervensi terapi. Saat ini sudah banyak dikembangkan tehnik-tehnik terapi dalam memperbaiki fungsi endotel terutama terhadap pasien yang memiliki faktor risiko penyakit kardiovaskuler, salah satu diantaranya adalah latihan fisik teratur.

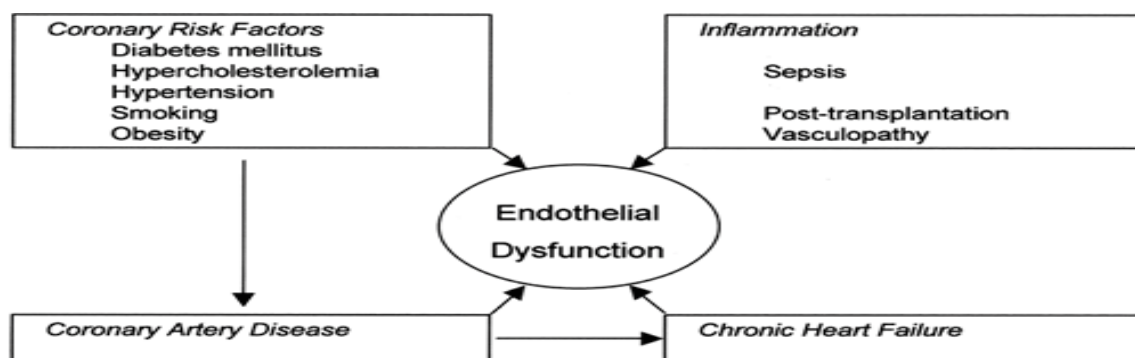
Latihan fisik teratur merupakan suatu tindakan non farmakologi yang dapat dipilih untuk memperbaiki disfungsi endotel yang terjadi terutama pada pasien

dengan penyakit kardiovaskuler melalui peningkatan bioavailabilitas NO yang terbukti banyak memperbaiki disfungsi endotel yang terjadi.^{5,6}

Disfungsi Endotel

Endotelium adalah merupakan suatu struktur unik yang dibentuk oleh lapisan dalam vaskuler yang menghubungkan antara sirkulasi darah dan beberapa sistem organ. Hal ini sangat berbeda dengan konsep endotelium di masa dahulu. Endotelium bukan hanya suatu lapisan dalam pembuluh darah yang pasif namun merupakan suatu jaringan vital dinamik yang memiliki beberapa fungsi aktif yang berbeda, seperti berperan dalam sekresi dan memodifikasi substansi vasoaktif atau berperan dalam proses kontraksi dan relaksasi otot polos vaskuler.⁶

Perubahan yang terjadi pada fungsi endotel vaskular koroner pertama kali dijelaskan pada 1986 oleh *Ludmer* dan kawan-kawan.⁷ Mereka mengamati segmen paradoksikal vasokonstriksi aterosklerosis setelah menyuntikkan asetilkolin ke arteri koroner kiri pada pasien dengan nyeri dada atipikal. Kejadian disfungsi endotel ini dapat diamati dalam konteks klinis yang berbeda: 1) Timbulnya faktor-faktor risiko koroner, seperti hipertensi, hiperkolesterolemia, merokok, diabetes melitus dan obesitas; 2) Adanya manifestasi penyakit arteri koroner (CAD); 3) Adanya respons Inflamasi secara umum seperti sepsis, dan 4) adanya gagal jantung yang kronis,⁷ hal ini dapat terlihat pada gambar 1.



Gambar 1 Empat penyebab mayor yang berkaitan dengan kejadian disfungsi endotel dan hubungannya.⁷

Namun penyakit jantung bukanlah satu-satunya penyebab disfungsi endotel yang terjadi, ada proses lain seperti: adanya proses penuaan dapat juga menyebabkan gangguan fungsi endotel oleh berbagai mekanisme.⁸ Proses Penuaan diyakini berhubungan dengan peningkatan ekspresi *proinflammatory cytokin* didalam dinding pembuluh darah (seperti IL-1, IL-6 dan TNF- α), dimana hal ini akan menyebabkan induksi ROS untuk menghasilkan enzim seperti NADPH-oksidade, sehingga bioavailabilitas NO akan berkurang secara bertahap dan akan memicu proses fenotipe proatherogenic dan mengakibatkan proses disfungsi endotel semakin meningkat. Proses aterosklerosis akan lebih meningkat lagi apabila ditambah dengan adanya faktor risiko tambahan seperti: faktor risiko kardiovaskular dan malas beraktifitas.⁸

Disfungsi endotel merupakan salah satu peristiwa paling awal dalam patogenesis penyakit kardiovaskular.⁹ Dengan demikian, pemeliharaan terhadap fungsi endotel harus menjadi tujuan utama terapi. Pada beberapa dekade terakhir ini efek khusus latihan fisik pada fungsi endotel telah menjadi fokus utama dari sejumlah proyek penelitian. Hal ini diikuti pula dengan banyaknya bukti adanya perubahan endotel dengan latihan fisik, serta bukti klinis dan implikasi perubahan biologi molekuler terhadap latihan fisik dan perubahan *shear stress* yang terjadi.⁹

Implikasi Prognostik terhadap Fungsi Endotel

Selama beberapa tahun terakhir ini pentingnya prognostik terhadap perkembangan fungsi endotel telah semakin jelas. Beberapa kelompok baru-baru ini membahas pertanyaan penting, apakah endotel bekerja tergantung pada vasomotor? sehingga hal ini memberikan informasi prognostik pada manusia.⁹

Suwaidi dan kawan-kawan, pada suatu penelitian mengukur fungsi endotel di pembuluh darah koroner, pengamatan dilakukan terhadap terhadap 157 pasien dengan moderate nonstenotik PJK (penyakit jantung koroner) rata-rata pengamatan 28 bulan. Hanya pada pasien yang menunjukkan tertile terendah respon pembuluh darah terhadap *acetylcholines* mengalami kejadian kardiovaskular.¹⁰

Schächinger dan kawan-kawan menemukan bahwa gangguan endotel tergantung pada independensi *endotelium vasoreactivity* koroner yang berhubungan dengan tingginya insiden kejadian kardiovaskular selama periode 7,7 tahun.¹¹ Temuan serupa oleh Halcox dan kawan-kawan, telah mengidentifikasi adanya epicardial dan endotel mikrovaskuler koroner bergantung pada adanya fungsi vasodilator sebagai prediktor independen terhadap kejadian kardiovaskular.¹²

Selain memiliki dampak prognostik terhadap kejadian kardiovaskuler, fungsi pembuluh darah perifer dapat juga berfungsi sebagai marker (pertanda biologis) prognostik. Dari delapan studi klinis yang membahas pertanyaan ini, menunjukkan bahwa sebagian besar endotel perifer tergantung pada vasodilasi, yang diukur sebagai respons terhadap pemberian asetilkolin atau adanya aliran tergantung pada adanya vasodilatasi, dan memberikan implikasi yang mendalam terhadap independensi prognostik, setidaknya pada pasien yang telah memiliki penyakit jantung koroner atau sudah memiliki faktor risiko penyakit kardiovaskular.¹³

Perubahan Biologi Molekuler terhadap Fungsi Endotel /Disfungsi

Pada umumnya endothelium normal akan mengeluarkan beberapa zat vasoaktif yang akan memodulasi tonus pada otot polos vaskular. Zat vasoaktif tersebut diantaranya adalah *endothelium – derived relaxing factors* seperti *prostacyclin*

(PG1), Nitrit Okside (NO), Endothelium-Derived Hyperpolarizing Factor (EDHF) yang dapat menimbulkan vasodilatasi serta vasokonstriktor seperti endothelin-1 dan angiotensin II. Pada sebagian besar, NO bekerja melalui adanya peningkatan siklik guanosin monofosfat (cGMP) pada otot polos vaskular, sedangkan *prostacyclin* merangsang *adenilat siklase*. Sementara EDHF bekerja dengan melibatkan aktivasi *channel K⁺* (kalium). Banyaknya faktor-faktor yang dilepaskan oleh endotelium, serta adanya kompleksitas interaksi di antara faktor-faktor tersebut dengan mediator nonendothelial yang lain, akan menentukan sejauh mana kontrol vasomotor diberikan secara lokal oleh endotelium. Namun, adanya *L-arginine* dengan jalur *nitric okside* (NO) masih dianggap paling penting sebagai sumber vasodilator enzimatis. Oleh karena itu, bagian ini akan terfokus pada substansi vasoaktif NO.¹⁴

Jumlah NO yang tersedia tergantung pada beberapa faktor yang terlibat dalam jalur NO: 1) ketersediaan precursor L-arginin terhadap munculnya molekul NO, 2) aktivitas *endothelial nitric oxide synthase* (eNOS) yang dipengaruhi oleh level ekspresi, modifikasi *posttranslational*, status enzim fosforilasi dan *polimorfisme genetic* dan 3) degradasi NO, yang tergantung pada intrinsikwaktu paruh dengan *reactive oksigen spesies* (ROS), hal ini dapat terlihat pada gambar 3 dibawah ini.^{7,15}

L-Argine

Ketersediaan L-arginin sebagai substrat untuk eNOS sangat bergantung pada beberapa faktor: 1) Asupan L-arginin dan sintesis endogen s, 2) penyimpanan Intraseluler dan degradasi L-arginin, dan 3) adanya *asimetris dimetil arginin*(ADMA), yang bekerja sebagai penghambat kompetitif dalam menurunkan aktivitas eNOS.¹⁶

Regulasi Aktivitas eNOS

Proses sintesis NO oleh eNOS sangat tergantung pada ekspresi eNOS dan aktivitas fungsional enzim eNOS. Pada proses aterosklerosis, ekspresi eNOS secara signifikan akan menurun. Kemungkinan penurunannya diakibatkan oleh faktor penting patogenesis terjadinya disfungsi endotel. Paparan terhadap tingginya level TNF- α , oksidasi *low density lipoprotein* (LDL) dan hipoksia telah terbukti menunjukkan penurunan ekspresi eNOS dalam sel endotel.^{7,16}

Aktivitas eNOS dapat berubah-ubah, hal ini dimungkinkan akibat mutasi/polimorfisme dalam gen eNOS) atau reversibel akibat modifikasi *posttranslational*. Regulasi *posttranslational* eNOS sangatlah kompleks dan tergantung pada target intraseluler enzim ke plasma membrane pada ikatannya dengan kalsium/kalmodulin kompleks dan pada fosforilasinya.

Berbagai polimorfisme genetik dari gen eNOS telah dilaporkan sebagai gen yang rentan terhadap penyakit kardiovaskuler. Namun, polimorfisme dari eNOS mengakibatkan perubahan aktivitas enzim masih kontroversial.^{7,16}

Penurunan Nitrit Okside (NO)

Disfungsi endotel berhubungan dengan peningkatan degradasi sekresi NO ekstraselular dimana akan terlihat munculnya *reactive oxygen spesies* (ROS) yang dibentuk oleh *peroxynitrite*. Oksidasi NADPH yang terjadi pada tunika adventitia akan menghasilkan superoksida dalam jumlah yang sangat tinggi sehingga akan mempengaruhi fungsi endotel.

Mekanisme ini telah dikonfirmasi pada pasien dengan penyakit pembuluh darah dalam suatu studi intervensi dengan antioksidan. Namun, mekanisme yang mendasarinya sangatlah kompleks. Sel-sel otot polos vaskular akan menghasilkan dan melepaskan enzim antioksidatif yang

sangat potent, yaitu *extracellular SuperOxide Dismutase (ecSOD)*. Telah disepakati bahwa endothelium – derivate NO akan merangsang ekspresi dan pelepasan ecSOD dari sel-sel otot polos vaskular. Dan hal ini telah dibuktikan adanya proses aterosklerosis berhubungan dengan peningkatan kadar ROS. Hal ini dimungkinkan akibat peningkatan yang konstan atau peningkatan sedikit dari SOD, meningkatnya prevalensi adanya ROS dalam proses aterosklerosis menyebabkan terjadinya ketidakseimbangan antara stres oksidatif dan kapasitas enzim *antioxidative* yang akan mengakibatkan penurunan waktu paruh NO.^{6,7,17}

Efek Latihan Fisik terhadap Fungsi Endotel–Data Molekuler

Banyak studi telah meneliti pengaruh rangsangan mekanis endothelium oleh *shear stress* (misalnya, latihan fisik). Data eksperimental dan penelitian pada hewan telah menunjukkan peningkatan yang signifikan dalam ekspresi eNOS setelah terpapar *shear stress*.

Baru-baru ini, untuk pertama kalinya telah di perkenalkan adanya perubahan molekuler yang terjadi pada sistem pembuluh darah manusia setelah pelatihan,¹⁸ yang melibatkan pasien dengan penyakit arteri koroner stabil dan sudah dijadwalkan untuk menjalani operasi bedah pintas koroner (BPK). *Left Internal Mammarial Artery* (LIMA) digunakan sebagai target pembuluh darah untuk analisis fungsional in vivo dan analisa ex vivo molekuler. Melibatkan 35 pasien laki-laki yang dipilih secara acak dibagi dalam 2 group, 1. Group latihan fisik (17 pasien) atau 2. Group yang kurang latihan fisik sebagai group kontrol (18 pasien). Pasien dari latihan fisik tinggal di rumah sakit selama 4 minggu dan dilaksanakan latihan fisik di bawah pengawasan yang ketat 6 kali setiap hari selama 10 menit dengan sepeda Ergometer. Pengukuran invasif fungsi endotel terhadap pembuluh darah LIMA dilakukan pada awal latihan

kemudian 4 minggu setelah pelatihan. Pada group pasien latihan fisik ditemukan secara signifikan peningkatan fungsi endotel: peningkatan secara signifikan asetilkolin pada pembuluh darah LIMA, mean peak velocity dibandingkan dengan nilai dasarnya adalah $56 \pm 8\%$. Seiring dengan peningkatan fungsional ini, menyebabkan peningkatan dua kali lipat ekspresi mRNA, eNOS dan 3,2 kali lipat peningkatan Fosforilasi eNOS yang diamati. Tidak ada perubahan signifikan yang diamati pada group control.¹⁸

Oleh karena itu, latihan fisik tampaknya telah memiliki dampak positif ganda: meningkatkan ekspresi protein eNOS, yang dapat berlangsung beberapa jam, dan dapat meningkatkan fosforilasi eNOS dalam beberapa menit aplikasi *shear stress*, sehingga mengakibatkan peningkatan produksi NO vaskular, memiliki nilai korelasi ($r = 0,59$, $P < 0,05$) antara proporsi fosforilasi eNOS dan perubahan endothelium tergantung pada aliran pembuluh darah yang di rangsang oleh latihan fisik yang dilakukan, hal ini konsisten dengan hipotesis bahwa peningkatan ekspresi protein NOS dan fosforilasi berperan penting terhadap perubahan fungsi endothelium pada pasien dengan penyakit pembuluh darah.

Selain meningkatkan ekspresi eNOS dan fosforilasi, pelatihan fisik juga dapat secara positif mempengaruhi waktu paruh NO dengan menurunkan degradasi NO.⁵ Latihan fisik juga terbukti meningkatkan eNOS dan ecSOD pada percobaan tikus *wild type*. mengakibatkan peningkatan baik dalam eNOS dan ecSOD, sedangkan ecSOD tetap tidak berubah pada tikus kurang eNOS, hal ini menunjukkan bahwa dampak pelatihan pada ecSOD di mediasi melalui *endothelium- derivate* NO. Ketika ecSOD berperan penting sebagai detoksifikasi superoxide, degradasi ekstraselular NO secara efektif akan menurun.^{7,18}

Hubungan Latihan Fisik dan Fungsi Endotel-Data Klinis

Seiring pesatnya perkembangan ilmu pengetahuan mengenai pentingnya fungsi endotel, saat ini endotelium telah menjadi suatu target utama intervensi terapeutik. Selain intervensi farmakologis seperti penggunaan Ace-Inhibitor dan statin dalam memperbaiki fungsi endotel, ternyata pengaruh latihan fisik telah banyak diyakini dan terus berkembang sebagai suatu pilihan terapi dalam memperbaiki fungsi endotel.

Sejumlah penelitian telah banyak dilakukan pada hewan dan manusia untuk melihat pengaruh latihan fisik ini terhadap fungsi endotel dalam konteks klinis yang berbeda, terutama terhadap faktor-faktor risiko kardiovaskular yang ada. Adanya faktor-faktor risiko seperti: hipertensi, diabetes, merokok, dan obesitas ini, dengan latihan fisik teratur telah menunjukkan perbaikan disfungsi endotel yang terjadi. Efek serupa juga dapat terlihat pada pasien transplantasi jantung dengan pasca transplantasi vasculopathy. Mekanisme spesifik dengan aktivitas fisik akan mengurangi angka kejadian penyakit kardiovaskuler dan angka kematian akibat penyakit kardiovaskuler belumlah sepenuhnya dapat dijelaskan dengan pasti, namun diduga karena multifaktorial.

Dalam suatu studi cohort analisa potong lintang melihat populasi pria dan wanita, tingginya level fitness berhubungan dengan rendahnya level risiko aterosklerosis yang terjadi baik pada orang dengan penyakit kardiovaskuler maupun pada yang tidak memiliki risiko penyakit kardiovaskuler.^{7,9,19} Namun, modifikasi faktor risiko tidak sepenuhnya menjelaskan manfaat yang diamati. Diperkirakan ada kemungkinan mekanisme lain yang berperan seperti: pengaruh pada trombosis, fungsi endotel, inflamasi dan tonus otonomik.¹⁴

Aktifitas Fisik dan Penurunan Risiko Kardiovaskuler: Mekanisme Biologi¹⁴ menurunkan tekanan darah, memperbaiki

toleransi glukosa darah, menurunkan obesitas, memperbaiki profil lemak, meningkatkan fibrinolisis, menurunkan inflamasi proses, memperbaiki fungsi endotel, meningkatkan tonus autonomik parasimpatik.

Pengaruh Latihan Fisik terhadap Pasien dengan Penyakit Jantung Koroner

Dalam sebuah studi klinis prospektif, yang melihat pengaruh latihan fisik intensif terhadap vasodilasi endothelium koroner dan resistensi pembuluh darah telah diteliti pada pasien PJK.²⁰ Penelitian ini melibatkan sembilan belas pasien dengan disfungsi endotel koroner, tercatat bahwa asetilkolin mempengaruhi vasokonstriksi koroner. Metodologi yang digunakan adalah prospektif tersamar, dibagi dalam 2 kelompok, kelompok latihan fisik (10 pasien) atau kelompok kontrol (9 pasien).

Pada dasarnya kedua kelompok ini mempunyai respon kontriktif yang sama terhadap asetilkolin. Setelah 4 minggu latihan fisik intensif, dilihat pengaruh asetilkolin terhadap vasokonstriksi arteri koroner, didapatkan hasil: secara signifikan berkurang sekitar 54% dari $-0,41 \pm 0,05$ mm sampai $-0,19 \pm 0,07$ mm ($P < 0,05$). Kecepatan aliran koroner meningkat sebesar $142 \pm 28\%$ ($P < 0,01$ vs kontrol) pada target pembuluh darah selama pemberian infus asetilkolin $7,3 \mu\text{g} / \text{menit}$, hal ini telah menunjukkan adanya peningkatan pelepasan NO endothelial luar biasa yang di pengaruhi oleh asetilkolin. Cadangan aliran koroner (CAK) sebagai suatu indikator resistensi fungsi pembuluh darah intramyocardial diukur setelah aplikasi adenosin. CAK meningkat sebesar 29% setelah empat minggu latihan fisik, namun pada kelompok kontrol hampir tidak ada perubahan ($P < 0,01$).

Penelitian ini menunjukkan bahwa pada group latihan fisik terjadinya penurunan paradoksikal vasokonstriksi dan perbaikan fungsi endotel pada pasien dengan arteri koroner stabil.²⁰

Intervensi latihan fisik telah menjadi praktek klinis yang baik pada pasien dengan penyakit jantung iskemik, dengan ditemukannya efek positif pada latihan fisik, ambang batas angina, dan perfusi miokard, banyak peneliti yang terus mengembangkan serta membandingkan antara latihan fisik sebagai strategi pengobatan lini pertama dengan intervensi koroner perkutan (IKP; misalnya, balon angioplasti dan *stent implantation*) pada pasien dengan penyakit arteri koroner stabil. Dalam suatu penelitian yang diterbitkan baru-baru ini, melibatkan 101 pasien laki-laki dengan PJK stabil, minimal ada satu penyempitan arteri koroner untuk tindakan IKP, serta tidak ada indikasi prognostik untuk pengobatan invasif dilibatkan pada penelitian ini.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa latihan fisik berhubungan dengan tingginya angka *free survival* dan meningkatkan pengambilan oksigen maksimal sekitar 16.²¹ Penelitian ini telah menunjukkan adanya tambahan bukti rasional yang penting terhadap latihan fisik pada pasien dengan PJK stabil, latihan fisik sebagai suatu intervensi gaya hidup dan dapat pula menjadi suatu pendekatan alternatif terapi yang dapat di pilih untuk pasien dengan PJK stabil.

Pengaruh Latihan Fisik terhadap Pasien dengan Gagal Jantung Kronik

Latihan fisik juga memiliki dampak yang mendalam terhadap disfungsi endotel perifer pada pasien dengan gagal jantung kronis. Dalam beberapa studi telah menunjukkan bahwa latihan fisik dapat mempengaruhi perubahan *endothelium – dependent peripheral dilatation*. Korelasi kuat antara peningkatan *endothelium-dependent dilatation* dan perubahan puncak ambilan oksigen ($O_2\text{max}$) ($r = 0,64$; $P < 0,005$) telah menunjukkan sebuah hubungan sebab akibat antara koreksi perifer disfungsi endothelial dan peningkatan kapasitas kerja fungsional.²²

Selain perbaikan fungsi endotel, latihan fisik memiliki pengaruh yang menguntungkan terhadap perubahan parameter hemodinamik pada gagal jantung kronis. Setelah 6 bulan program pelatihan aerobik biasa, ditemukannya perubahan kecil namun cukup signifikan terjadinya perubahan fraksi ejeksi ventrikel kiri selama pengamatan ($0,35 \pm 0,09$ vs $0,30 \pm 0,08$ pada saat awal, $P = 0,003$), diikuti dengan penurunan diameter akhir diastolic ventrikel kiri (LVEDD) (-4 ± 6 mm pada kelompok latihan versus 1 ± 4 mm pada kelompok kontrol, $P < 0,001$).²³

Apakah pengaruh keuntungan ini terhadap fungsi jantung adalah pengaruh latihan? atau hal itu merupakan perubahan sekunder terhadap perubahan denyut jantung atau perubahan resistensi perifer? Pada kenyataannya, denyut jantung kelompok latihan saat istirahat menurun rata-rata 8 kali permenit. *Total Periperal Resistens* (TPR) dan resistensi paru menurun pada pasien dengan latihan, sedangkan pada mereka dalam kelompok kontrol, TPR dan resistensi parunya meningkat. Perubahan TPR berbanding terbalik dengan stroke volume pada saat istirahat dan ketika puncak latihan, hal ini mengindikasikan bahwa peningkatan fungsi jantung mungkin diakibatkan oleh pengaruh sekunder terhadap penurunan *afterload* yang diakibatkan oleh perubahan *endothelium-dependent peripheral vasodilatation*.

Pengaruh latihan fisik terhadap penurunan *afterload* dengan memperbaiki fungsi endotel dapat dibandingkan dengan efek terapi farmakologis yang sudah dikenal (misalnya, ACE inhibitor). Jadi tidaklah mengherankan bahwa studi jangka panjang pelatihan pada pasien dengan gagal jantung kronis memiliki pengaruh yang menguntungkan terhadap kapasitas latihan, kualitas hidup, dan kematian.²³

Latihan Fisik Meningkatkan Fungsi endotel vaskular pada Penderita Diabetes Tipe 1

Morbiditas dan mortalitas kardiovaskular pada pasien dengan diabetes tipe 1 disebabkan oleh komplikasi mikro-dan makrovaskular, dimana manifestasi klinis mulai timbul setelah 15-20 tahun mengalami diabetes.^{10,11,12,24} Umumnya endotelium memiliki peran penting dalam pemeliharaan fungsi vaskular.

Pada umumnya gangguan fungsi endotel sering terdeteksi pada pasien dengan penyakit yang berhubungan dengan komplikasi vaskular, seperti hiperkolesterolemia, hipertensi atau diabetes, meskipun tidak adanya perubahan makroskopik dari pembuluh darah yang terjadi. Konsekuensi fungsional yang penting terhadap disfungsi endothelial adalah ketidakmampuan untuk melepaskan Nitrit Okside (NO), yang mempengaruhi terjadinya vasodilator pada sel-sel otot polos vascular.^{20,22,24}

Pada suatu penelitian yang melibatkan pasien dengan hipertensi dan hiperkolesterolemia atau penyakit jantung koroner menyarankan bahwa peningkatan fungsi endotel dapat menjadi sasaran terapi pengganti intervensi untuk mengurangi gejala klinis yang timbul secara reguler. Perubahan gaya hidup seperti latihan fisik secara teratur dapat mempengaruhi fungsi endotel dan mungkin pada gilirannya akan mengurangi profil risiko kardiovaskular.²⁰ Hal ini menunjukkan bahwa latihan fisik secara teratur dapat memperbaiki disfungsi endotel pada pasien dengan gagal jantung kronis, hiperkolesterolemia dan sindrom metabolik serta pada pasien dengan DM tipe 1.^{15,20,23}

Gabrielle dan kawan-kawan pada suatu penelitian menganalisa pasien dengan DM tipe 1. Studi ini melibatkan 26 pasien dengan diabetes tipe 1 sejak 20 ± 10 tahun lamanya dan belum ditemukannya angiopathy : 18 pasien (42 ± 10 tahun)

terlibat dalam program latihan bersepeda, dan 8 pasien dengan diabetes tipe 1 (33 ± 11 tahun) sebagai subyek kontrol. Fungsi vaskular pada arteri dinilai dari *flow-mediated* dan *endothelium-independent dilation* yang dinilai pada arteri brakialis dan resistensi pembuluh darah akibat pengaruh dari amplitudo pulsasi fundus ocular terhadap intravena infus *NG-monomethyl-L-arginine* (L-NMMA), setelah 2, 4 bulan latihan, dan 8 bulan setelah penghentian latihan. Hasilnya adalah latihan fisik dapat meningkatkan ambilan puncak oksigen (*peak oksigen uptake*) (VO₂max) sekitar 13% setelah 2 bulan dan 27% setelah 4 bulan ($p = 0,04$). *Flow-mediated dilation* (FMD) dari arteri brakialis meningkat dari $6,5 \pm 1,1$ menjadi $9,8 \pm 1,1\%$ ($P = 0,04$) dengan pelatihan.²⁴

Penelitian ini menunjukkan bahwa latihan fisik aerobik dapat memperbaiki fungsi endotel vaskular terutama pada pasien diabetes tipe 1, yang memiliki risiko tinggi terjadinya angiopathy diabetes. Namun, efek yang menguntungkan pada fungsi vaskular tidak dapat terlihat pada pasien yang tidak melakukan latihan fisik.

Pengaruh Latihan Fisik terhadap Penyakit Arteri Perifer

Penyakit arteri perifer (PAP) merupakan salah satu penyebab utama morbiditas dan kematian pada populasi tua. Pasien dengan PAP sering mendapat penyakit jantung koroner dan memiliki faktor risiko kardiovaskular seperti merokok, hipertensi sistemik dan diabetes mellitus (DM).

Banyak kondisi komorbiditas disini berhubungan dengan penurunan fungsi endotel. Pada suatu penelitian telah menunjukkan gangguan *Endothelial-dependent vasodilatation* pada pasien dengan PAP. Perbaikan fungsi endothel dengan latihan aerobik terutama pada pasien gagal jantung kongestif, hipertensi esensial, *polymetabolik* sindrom, laki-laki sehat usia muda dan usia tua. Namun, tidak

jelas apakah pasien PAP dengan *intermittent klaudikasio* dapat melakukan latihan yang cukup untuk menunjukkan terjadinya perubahan fungsi endotel dengan porsi latihan yang kurang. Pada suatu penelitian yang dilakukan oleh David C dan kawan-kawan, menilai peningkatan vasoreaktivitas endotel pada pasien PAP yang dibatasi pergerakannya oleh *klaudikasio intermitten* dengan program pelatihan rehabilitasi aerobik. Mereka menilai efek 6 bulan pelatihan aerobik pada fungsi endotel arteri brakialis, penilaian dilakukan dengan menggunakan USG frekuensi tinggi, dan aliran darah betis pada 19 orang pasien PAP (umur 69 ± 1 tahun, means $\pm$ SEM) dengan *klaudikasio intermitten* (Indeks pergelangan kaki ke arteri brakialis $0,73 \pm 0,04$).

Setelah latihan, waktu terhadap onset nyeri klaudikasio meningkat sebesar 94%, dari 271 ± 49 menjadi 525 ± 80 detik ($p < 0,01$), dan waktu untuk maksimal nyeri klaudikasio meningkat sebesar 43%, dari 623 ± 77 menjadi 889 ± 75 detik ($p < 0,05$). Latihan rehabilitasi meningkatkan diameter flow mediated arteri brakialis sekitar 61%, dari $0,18 \pm 0,03$ menjadi $0,29 \pm 0,04$ mm ($p < 0,005$), serta perubahan relative diameter arteri brakialis pada keadaan istirahat sekitar 60%, dari $4,81 \pm 0,82\%$ menjadi $7,97 \pm 1,03\%$ ($p < 0,005$). Maksimal aliran darah betis ($14,2 \pm 1,0$ vs $19,2 \pm 2,0$ ml/100 ml/menit; $P = 0,04$), dan aliran darah *postocclusive hyperemic* aktif ($9,8 \pm 0,8$ vs $11,3 \pm 0,7$ ml/100ml/menit; $p = 0,1$) meningkat sekitar 35% dan 15%, pada penelitian ini menunjukkan adanya perbaikan fungsi *ambulatory, endothelial dependent dilatation* serta perbaikan aliran darah betis pada pasien PAP terutama pada pasien usia tua dengan nyeri *claudikasio intermitten*.²⁵

Kesimpulan

Latihan fisik secara teratur tidak hanya memperbaiki gejala klinis pasien dengan penyakit kardiovaskuler, namun dapat memperbaiki proses aterosklerosis yang

terjadi. Efek ini didapat karena perbaikan disfungsi endotel akibat peningkatan bioavailabilitas NO, penurunan degradasi NO, meningkatkan waktu paruh NO. Sehingga fungsi endotel ini sudah menjadi target terapi utama terutama pada pasien dengan kejadian kardiovaskuler. Banyak penelitian yang mendukung pengaruh latihan fisik teratur akan memperbaiki disfungsi endotel yang terjadi terutama pada pasien dengan kejadian kardiovaskuler, sehingga latihan fisik dapat dipilih sebagai suatu terapi dalam memperbaiki disfungsi endotel yang terjadi terutama pada pasien dengan kejadian kardiovaskuler maupun pada mereka yang sudah memiliki faktor risiko kardiovaskuler, selain murah juga mudah untuk dilakukan.

Daftar Pustaka

1. American Heart Association. Heart disease and stroke statistics; 2005 update. Dallas, TX: American Heart Association.
2. Kusmana D and Team: Jakarta Cardiovascular Study; The city that promotes Indonesia Healthy Heart, Report I; 2006.
3. Kusmana D: Pengaruh tidak/stop merokok disertai olah raga teratur dan/atau pengaruh kerja fisik terhadap daya survival penduduk di Jakarta; penelitian kohort selama 13 tahun. Disertasi, program studi Ilmu kedokteran S3 FK UI, Jakarta, 2002.
4. Martinson BC, O'Connor PJ and Pronk NP. Physical inactivity and short-term all-cause mortality in adults with chronic disease. Arch Intern Med 2001;161:1173-1180.
5. Furchgott RF, Zawadzki IV and Jothiananda D. The Obligatory role of Endothelial cells in the relaxation smooth by acetylcholine. Nature 1980; 288: 373 - 6.
6. Zeiher AM, Drexler H, Saurbier B and Just H. Endothelium-mediated coronary blood flow modulation in humans: effects of age, atherosclerosis, hypercholesterolemia, and hypertension. J Clin Invest 1993;92:652-62.
7. Ludmer, P.L., A.P. Selwyn, T.L. Shook, R.R. Wayne, G.H. Mudge, R.W. Alexander, P. Ganz. Paradoxical

- vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N. Engl. J. Med.* 315:1046-1051, 1986.
8. Harrison, D.G. Cellular and molecular mechanisms of endothelial cell dysfunction. *J. Clin. Invest.* 100:2153-7, 1997.
9. Fukai, T., M.R. Siegfried, M. Ushio-Fukai, Y. Cheng, G. Kojda, D.G. Harrison. Regulation of the vascular extracellular superoxide dismutase by nitric oxide and exercise training. *J. Clin. Invest.* 105:1631-1639, 2004.
10. Suwaidi, J.A., S. Hamasaki, S.T. Higano, R.A. Nishimura, D.R. Holmes, Jr., A. Lerman. Longterm follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 101:948-954, 2000.
11. Schächinger, V., M.B. Britten, A. Zeiher. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse longterm outcome of coronary artery disease. *Circulation* 101:1899-1906, 2000.
12. Halcox, J.P., W.H. Schenke, G. Zalos, R. Mincemoyer, A. Prasad, M.A. et al. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circulation* 106:653-658, 2002.
13. Mancini, G.B. Vascular structure versus function: is endothelial dysfunction of independent prognostic importance or not? *J. Am. Coll. Cardiol.* 43:624-628, 2008.
14. LaMonte MJ, Eisenman PA and Adam TDI; Cardiorespiratory Fitness and Coronary Heart Disease Risk Factor. The LDS Hospital Fitness Institute Cohort. *Circulation* 2000; 102:1623-1628
15. Hambrecht, R., V. Adams, S. Erbs, A. Linke, N. Krankel, Y. Shu, Y. Baither, S. Gielen, H. Thiele, J.F. Gummert, F.W. Mohr, G. Schuler. Regular physical activity improves endothelial function in patients with coronary artery disease by increasing phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* 107:3152-3158, 2003.
16. Posch, K., K. Schmidt, W.F. Graier. Selective stimulation of L-arginine uptake contributes to shear stress-induced formation of nitric oxide. *Life Science* 64:663-70, 1999.
17. Gielen, S., G. Schuler, R. And Hambrecht. Exercise Training in Coronary Artery Disease and Coronary Vasomotion. *Circulation* 103:e1-e6, 2007.
18. Ross, R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 362:801-809, 1993.
19. John S, Schmieder RE: Impaired endothelial function in arterial hypertension and hypercholesterolemia: potential mechanisms and differences. *J Hypertension*:18:363–374, 2008
20. Hambrecht, R., A. Wolf, S. Gielen, A. Linke, J. Hofer, S. Erbs, N. Schoene, G. Schuler. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 342:454-460, 2008.
21. Hambrecht, R., C. Walther, S. Mobius-Winkler, S. Gielen, A. Linke, K. Conradi, S. Erbs, R. Kluge, K. Kendziorra, O. Sabri, P. Sick, G. Schuler. Percutaneous coronary angioplasty compared with exercise training in patients with stable coronary artery disease: A randomised trial. *Circulation* 109:1371-1378, 2004
22. Hambrecht, R., S. Gielen, A. Linke, E. Fiehn, J. Yu, C. Walther, N. Schoene, G. Schuler. Effects of exercise training on left ventricular function and peripheral resistance in patients with chronic heart failure. A randomized trial. *JAMA* 283:3095-3101, 2007
23. Hambrecht R, Fiehn E, Weigl C, Gielen S, Hamann C, Kaiser R, Yu J, Adams V, Niebauer J, Schuler G: Regular physical exercise corrects endothelial dysfunction and improves exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Circulation* 98: 2709–2715, 2005.
24. Gabriel Fuchsj Ager-Mayrl,MD, Johannes Pleiner MD, G Unther F Wiesinger MD, Anna E Sieder MD, Michael Quittan MD, Martin J Nuhr MD et al. Exercise Training Improves Vascular Endothelial Function In Patient Type 1 diabetes: *Diabetes Care* 25:1795–1801, 2002.
25. David C. Brendle, MS, Lyndon J.O. Joseph, PhD, Mary C. Corretti, MD, Andrew W, et al; Effects of Exercise Rehabilitation on Endothelial Reactivity in Older Patients With Peripheral Arterial Disease : *Am J Cardiol* ; 87:324–329, 2001.