

The Effects of Short-Term, Low-Intensity Exercise Training on the Levels of High-Sensitive C-Reactive Protein in Patients with Acute Myocardial Infarction

Kurniawan Iskandarsyah

Background. Inflammation process plays an important role in the mechanism of acute coronary syndrome (ACS). High-sensitive C-reactive protein (hs-CRP) is an inflammatory marker and a strong predictor for cardiovascular events in patients with ACS. Previous studies have shown that half of the patients with ACS has high levels of hsCRP. This study aim to prove that the short-term, low-intensity exercise training will reduce the plasma levels of hs-CRP in patients with acute myocardial infarction.

Methods and results. Thirty two male patients with acute myocardial infarction were randomized into 2 groups. The first group acquired programmed exercise training with low intensity for 5 days, while the control group did not get exercise training. Before and after this exercise training, all patients in both group did treadmill test with modified Bruce protocol. Plasma hs-CRP was examined before and after the treatment. The baseline characteristics of patients in both groups did not differ significantly. There was no significant different in the baseline levels of hs-CRP between treatment and control groups. Treadmill test significantly decreased the hs-CRP levels in both groups. Although exercise training also reduced hs-CRP levels, the reduction of hs-CRP were not different between treatment group and controls.

Conclusions. This study showed that short-term, low-intensity exercise training has no effect on the levels of hs-CRP in patients with acute myocardial infarction.

From the Department of Cardiology and Vascular Medicine, Faculty of Medicine, University of Indonesia National Cardiovascular Center "Harapan Kita", Jakarta, Indonesia

(J Kardiol Ind 2007;28:100-105)

Keywords: low-intensity exercise training, high-sensitive C-reactive protein, acute myocardial infarction

Efek Latihan Fisik Jangka Pendek yang Teratur dan Terukur terhadap Kadar *High Sensitivity C-Reactive Protein* pada Pasien Infark Miokard Akut

Kurniawan Iskandarsyah, Faisal Baraas, Poppy S. Roebiono

Latar Belakang. Proses inflamasi memegang peran pada mekanisme patofisiologis sindroma koroner akut (SKA). *High sensitivity C-reactive protein* (hs-CRP) sebagai salah satu petanda inflamasi sistemik, merupakan prediktor kuat kejadian kardiovaskular pada pasien-pasien SKA. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa setengah dari pasien SKA mempunyai kadar hs-CRP yang tinggi. Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan bahwa latihan fisik jangka pendek secara teratur dan terukur yang dijalani oleh pasien-pasien pasca infark miokard akut menurunkan kadar hs-CRP yang berbeda dibandingkan dengan yang tidak latihan.

Metode dan hasil. Penelitian prospektif berupa *randomized controlled trial* dilakukan terhadap 32 pasien IMA yang dibagi menjadi kelompok perlakuan dan kelompok kontrol. Dilakukan latihan teratur dan terukur dengan intensitas rendah selama 5 hari pada kelompok perlakuan. Kadar hs-CRP sebelum dan sesudah latihan diukur, dan dibandingkan pada kedua kelompok. Tidak terdapat perbedaan kadar hs-CRP sebelum latihan antara kelompok perlakuan dan kontrol ($p=0.13$). Terjadi penurunan kadar hs-CRP yang bermakna antara sebelum dan sesudah latihan pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol ($p<0.001$ pada grup perlakuan; $p<0.05$ pada grup kontrol). Kadar median hs-CRP sesudah latihan tidak berbeda bermakna antara kelompok perlakuan dan kontrol. Demikian pula, selisih penurunan kadar median hs-CRP tidak berbeda antara kelompok perlakuan dan kontrol ($p=0.38$).

Kesimpulan. Penelitian ini menunjukkan bahwa penurunan kadar hs-CRP pada pasien infark miokard akut tidak berbeda antara pasien yang mendapat latihan fisik jangka pendek secara teratur dan terukur dengan yang tidak mendapat latihan fisik.

Kata Kunci: latihan fisik jangka pendek, high-sensitivity C-reactive protein, infark miokard akut

Alamat korespondensi

Dr. Kurniawan Iskandarsyah

Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular Fakultas
Kedokteran Universitas Indonesia
Pusat jantung Nasional – Harapan Kita

Aterotrombosis dikenal sebagai proses inflamasi kronik yang dinamis dari dinding pembuluh darah, dimana aktifitas inflamasi dan trombotik mendasari gambaran klinis dari sindroma koroner akut (SKA).¹ Penelitian membuktikan bahwa petanda inflamasi, seperti *high-sensitivity C-reactive protein* (hs-CRP), memberikan metode alternatif dalam menilai risiko kardiovaskular. Beberapa penelitian prospektif menunjukkan bahwa

kadar plasma hs-CRP merupakan prediktor tidak bergantung yang kuat untuk kejadian kardiovaskular pada individu dengan atau tanpa penyakit kardiovaskular, termasuk pasien yang baru mengalami SKA.^{2,3,4}

Sebagai reaktan fase akut, hs-CRP meningkat kadarnya setelah kejadian Infark Miokard Akut (IMA). Kadar hs-CRP akan mencapai puncaknya 3 sampai 4 hari setelah onset IMA, dan kembali menurun pada hari ke 7 pada IMA tanpa komplikasi.⁵ Biasucci dkk membuktikan bahwa hampir separuh pasien-pasien SKA dipulangkan dengan kadar hs-CRP dalam katagori risiko tinggi terhadap kejadian kardiovaskular (>3 mg/L), dan hal itu dibuktikannya dalam 3 bulan pertama setelah pulang.⁶

Beberapa penelitian berupaya untuk menurunkan kadar hs-CRP pada pasien-pasien SKA. Saat ini upaya yang terbukti menurunkan kadar hs-CRP dalam katagori risiko tinggi adalah: penurunan berat badan, aktifitas fisik dan terapi statin.^{7,8,9} Walaupun aktifitas fisik yang akut seperti misalnya berolahraga atau menjalani tes treadmill, dapat meningkatkan produksi radikal bebas oksigen dan petanda inflamasi seperti hs-CRP, tapi latihan fisik yang teratur dan terukur yang diberikan pada binatang percobaan dalam jangka waktu tertentu, justru dapat menyebabkan produksi radikal bebas oksigen lebih rendah dibandingkan dengan binatang percobaan yang tidak mendapatkan latihan fisik yang teratur dan terukur.^{10,11}

Penelitian yang dilakukan oleh HK Vincent dkk melaporkan bahwa, latihan fisik secara teratur dan terukur pada tikus dalam jangka waktu yang relatif pendek (5 hari), dapat menyebabkan terjadinya penurunan radikal bebas oksigen dan peningkatan aktifitas antioksidan yang bermakna, dibandingkan dengan kelompok kontrol. Jangka waktu latihan yang relatif pendek seperti itu mungkin belum memberikan perubahan hemodinamik yang berarti, seperti turunnya tekanan darah, lebih lambatnya denyut nadi, rendahnya produk ganda (*double product*) dan sebagainya; mungkin pula belum mempengaruhi profil lipid sama sekali.¹² Namun, latihan fisik yang teratur dan terukur dapat memperbaiki fungsi endotel. Sel endotel yang teraktivasi dapat mensekresi IL-1 dan IL-6 dan molekul adesi yang menginduksi inflamasi.¹³ Selain itu latihan fisik teratur dan terukur dapat meningkatkan enzim antioksidan sehingga menurunkan kemungkinan *low-density lipoprotein* (LDL) untuk teroksidasi, yang tentunya menolong pencegahan cedera sel endotel dan inflamasi.¹⁴ Oleh karena itu, penelitian ini dirancang untuk membuktikan apakah

latihan fisik yang teratur dan terukur dalam jangka waktu relatif singkat (5 hari) dapat menekan inflamasi (penurunan hs-CRP) secara optimal, khususnya pada pasien-pasien pasca infark miokard akut.

Subyek dan Metoda

Disain Penelitian

Penelitian ini merupakan bagian dari penelitian yang dilakukan di Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskuler FK-UI/Pusat Jantung Nasional Harapan Kita pada bulan Mei 2004 sampai dengan bulan Oktober 2005. Penelitian dilakukan secara prospektif berupa *randomized controlled trial*, untuk membandingkan besarnya penurunan kadar hs-CRP (sebagai petanda inflamasi) antara kelompok pasien pasca IMA yang mendapatkan perlakuan berupa latihan fisik yang teratur dan terukur (kelompok perlakuan), dengan kelompok pasien pasca IMA yang tidak mendapatkan perlakuan itu (kelompok kontrol).

Subyek

Populasi terjangkau dalam penelitian ini ialah semua pasien pria yang masuk dan dirawat di PJN-HK karena menderita IMA untuk pertama kalinya, dan tidak dengan kondisi: 1) angina berulang dan berkepanjangan, 2) adanya gejala-gejala gagal jantung, berupa sesak nafas dengan denyut nadi yang cepat, tekanan darah mungkin menurun disertai ronki basah dan tanda-tanda galop, 3) tidak mendapatkan obat-obat antioksidan seperti vitamin C, vitamin E, beta-karoten, probukol, dan melatonin, 4) adanya penyakit lain seperti penyakit katup, kelainan ginjal, kelainan hati, stroke dan penyakit paru menahun, yang tidak memungkinkan pasien menjalani uji latih jantung atau pun latihan fisik yang akan diberikan. Pasien yang memenuhi syarat dan bersedia mengikuti penelitian, diminta untuk menandatangani formulir *informed consent*.

Perlakuan

Pasien yang memenuhi syarat (pasien IMA tanpa komplikasi) ditetapkan untuk dirawat selama 10 hari. Kemudian dilakukan randomisasi menjadi 2 kelompok dengan menggunakan tabel random. Kelompok pertama disebut sebagai "kelompok perlakuan", yaitu pasien-pasien yang akan mendapatkan latihan fisik yang teratur dan terukur; dan kelompok kedua adalah "kelompok kontrol", yaitu pasien-pasien yang tidak mendapatkan latihan fisik yang teratur dan terukur. Pada

hari rawat ke 3-4 pagi hari, setelah puasa semalam minimal 12 jam sebelumnya, dilakukan pengambilan sampel darah sebanyak 6 ml untuk pemeriksaan hs-CRP, kemudian dilakukan tes *treadmill* (modifikasi Bruce) bagi kedua kelompok untuk mendapatkan parameter awal tes. Selanjutnya bagi kelompok perlakuan, selama 5 hari berikutnya diberikan latihan fisik yang teratur dan terukur (perlakuan) setiap hari, berupa latihan fisik dengan jalan kaki diatas alat *treadmill* datar sekitar 20 menit, dengan kecepatan berjalan biasa (4 km/jam) dan target denyut nadi latihan sebesar 100-120 x/menit (*low to moderate level exercise*). Beban latihan ini setara 30-50% VO₂ max yang tercapai pada waktu tes treadmill pertama bagi pasien pasca infark miokard akut, atau 60-70% dari denyut nadi yang dicapai waktu itu. Latihan diawali dengan pemanasan 5 menit (berjalan perlahan atau santai 3 km/jam), diakhiri dengan pendinginan sekitar 5 menit pula, berupa peregangan, senam ringan atau dengan berjalan santai. Diakhir penelitian, pada hari ke - 10, dilakukan kembali pemeriksaan hs-CRP bagi kedua kelompok.

Pemeriksaan high sensitive – C-reactive protein

Untuk pemeriksaan hs-CRP, setelah pasien berpuasa didalam harinya selama 12 jam, darah diperoleh dari vena brakialis dan diawetkan dengan pengawet disodium EDTA 1 mg/ml. Sebanyak 3 ml darah diambil dan dimasukkan kedalam tabung dan didiamkan pada suhu kamar kurang lebih 30 – 45 menit hingga darah menjadi beku. Setelah itu dilakukan sentrifugasi dengan kecepatan 3000 rpm selama 10 menit. Serum dipisahkan dan disimpan dalam lemari es. Pemeriksaan dilakukan dengan metode chemilluminescent memakai reagen DPC dengan alat Immulite 2000.

Pemeriksaan laboratorium lain

Pemeriksaan kadar kolesterol total, kolesterol LDL, kolesterol HDL, trigliserid, gula darah, enzim CK, CK-MB, dan asam urat, dilakukan berdasarkan prosedur baku. Kolesterol diperiksa dengan menggunakan kolesterol-oksidas, sedangkan trigliserid ditentukan secara fluorimetrik setelah hidrolisis enzimatis. Untuk kolesterol HDL diperiksa secara presipitasi lebih dulu dengan metode Burstein dan kolesterol LDL diperoleh berdasarkan rumus Friedewald.

Analisis statistik

Analisis data dilakukan dengan menggunakan program SPSS 10 versi Windows. Data yang didapat dinyatakan

dalam nilai rata – rata disertai simpangan baku atau nilai median. Dilakukan pengujian normalitas distribusi serta homogenitas varian lebih dulu, untuk mengetahui apakah distribusi data cukup normal.

Untuk membandingkan data-data dasar dan parameter-parameter tes treadmill yang diperoleh dari kelompok pasien yang mendapatkan latihan fisik secara teratur dan terukur, dengan kelompok pasien yang tidak mendapatkan latihan fisik sebagai kontrol, akan dilakukan pengujian statistik dengan uji *t* tidak berpasangan untuk distribusi normal, ataupun uji *Wilcoxon signed-rank* bila distribusi tidak normal. Hasil penelitian dikatakan bermakna bila $p = 0.05$.

Hasil Penelitian

Subyek penelitian adalah 32 pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan mengikuti penelitian sampai selesai. Subyek penelitian dibagi menjadi 2 kelompok secara acak yaitu kelompok yang mendapatkan latihan fisik yang teratur dan terukur (perlakuan), dan kelompok tanpa latihan (kontrol). Pada kelompok perlakuan, sebelum dan sesudah latihan pasien dilakukan pemeriksaan laboratoris terhadap kadar hs-CRP darah. Hal itu juga dilakukan pada kelompok kontrol.

Kesetaraan kelompok

Sebelum menganalisa variabel-variabel yang akan diteliti dilakukan uji kesetaraan kelompok. Uji kesetaraan dari kedua kelompok meliputi umur, indeks masa tubuh, lokasi infark, median hs-CRP dan pemeriksaan laboratorium lainnya seperti yang tertulis di tabel 1. Data menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna pada variabel-variabel yang diteliti, sehingga kedua kelompok berasal dari populasi yang homogen.

Pengaruh latihan teratur dan terukur terhadap kadar hs-CRP

Untuk menilai perbedaan antara kadar median hs-CRP sebelum dan sesudah pemberian latihan, dilakukan uji *Wilcoxon signed-rank* pada masing-masing kelompok penelitian. Tabel 2 menunjukkan penurunan hs-CRP pada kelompok perlakuan sebesar 51,4% (15,4 mg/dL → 4,7 mg/dL; $p < 0.0005$) dan pada kelompok kontrol sebesar 66,8% (24,5 mg/dL → 9,5 mg/dL; $p < 0.05$). Hasil analisis statistik menunjukkan kadar hs-CRP (median) tidak berbeda bermakna, baik sebelum maupun sesudah latihan/treadmill antara kelompok perlakuan dan kontrol. Selain itu, tidak

terdapat perbedaan selisih penurunan kadar hs-CRP antara kelompok perlakuan dan kontrol.

Diskusi

Penurunan kadar hs-CRP pada pasien-pasien pasca IMA yang menjalani latihan fisik jangka pendek secara teratur dan terukur tidak berbeda bermakna dibandingkan dengan yang tidak latihan. Hal ini menggambarkan bahwa latihan yang diberikan kepada kelompok perlakuan tidak memberikan dampak penurunan kadar hs-CRP yang lebih besar dibandingkan kelompok kontrol. Penurunan kadar inflamasi yang terjadi pada kedua kelompok sesuai dengan perjalanan alamiah dari pasien-pasien IMA tanpa komplikasi. Beer FC dkk melakukan pengamatan bahwa kadar CRP pasien-pasien IMA tanpa komplikasi akan mencapai kadar normal pada hari ke 7 onset.⁵

Kedua kelompok penelitian menunjukkan kadar hs-CRP hari ke 10 onset menurun secara bermakna dibandingkan kadar hs-CRP hari ke 4 onset. Pada kelompok latihan kadar median hs-CRP pasca latihan yaitu 4,7 mg/L dan 9.5 mg/L pada kelompok kontrol. Kadar hs-CRP kedua kelompok terlihat masih menunjukkan kadar hs-CRP dalam katagori resiko tinggi untuk kejadian kardiovaskular dimasa mendatang. Tingginya kadar hs-CRP saat pasien akan dipulangkan sesuai dengan pengamatan yang dilakukan oleh Biasucci dkk, dimana hampir 50% pasien SKA yang dipulangkan menunjukkan kadar CRP diatas 3 mg/L; kadar ini akan menetap dalam 3 bulan pertama dan berhubungan dengan angka kejadian kardiovaskular yang tinggi.⁶

Perlakuan yang diberikan dalam penelitian ini tidak cukup adekuat menurunkan kadar hs-CRP yang lebih besar dibandingkan penurunan alamiah walaupun dalam penelitian binatang terbukti latihan singkat 5 hari secara teratur dan terukur dapat meningkatkan antioksidan dan mencegah proses inflamasi selanjutnya.¹² Mekanisme penurunan inflamasi akibat latihan fisik belum jelas diketahui. Beberapa penelitian membuktikan ada beberapa faktor yang mempengaruhi penurunan inflamasi dan juga mungkin mempengaruhi hasil penelitian kami, antara lain penurunan berat badan,¹⁵ efek anti inflamasi dari otot skeletal dan sel mononuklear, dan perbaikan fungsi endotel dan peningkatan enzim antioksidan, setelah diberikan perlakuan (latihan).¹⁶

Meskipun perlakuan yang dijalankan dalam penelitian kami tidak memberikan perbedaan

bermakna terhadap kadar hs-CRP pasca latihan dibandingkan yang tidak latihan, tetapi dengan tidak terjadinya peningkatan kadar hs-CRP pasca latihan menunjukkan bahwa latihan yang kami berikan bukanlah latihan yang bersifat akut dan berat (*strenuous exercise*) yang dapat membawa dampak negatif dari aspek molekuler.

Tabel 1. Kesetaraan kelompok secara alami dan klinis

Variabel	Kelompok Penelitian		P
	Perlakuan	Kontrol	
Umur	53.2±7.1	53.8±8.8	NS
BMI (kg/m ²)	25.1±3.6	24.2±3.2	NS
<i>Overweight</i>	50%	43.7%	NS
Obesitas	6.25%	6.25%	
Lokasi infark			
Anterior	50%	43.7%	
Inferior	33.3%	6.2%	NS
Non Q MI		13.3%	25%
MedianHS-CRP (mg/L)	15.4	24.5	NS
Trombolitik	37.5%	31.2%	NS
NItrat	100%	93.7%	NS
B-bloker	56.2%	43.7%	NS
Ca-bloker	25%	18.7%	NS
ACE	68.7%	81.2%	NS
Aspirin	100%	100%	NS
Statin	0	12.5%	NS
Anti DM	6.2%	31.2%	NS
Troponin-T (ng/ml)	0.95±0.89	0.51±0.65	NS
CKMB (U/l)	120.5±115.1	115.9±93.8	NS
Hb ((g/dl)	14.5±1.48	14.3±1.5	NS
Lekosit (/ul)	11729.1±1961	10637±246	NS
Kolesterol total (mg/dl)	197.5±56.6	187.4±29.8	NS
HDL-Kol (mg/dl)	36.8±12	38.6±12.8	NS
LDL-Kol (mg/dl)	133.8±42.7	123.7±26.4	NS
Trigliserid (mg/dl)	135±56.8	160.6±77.8	NS
GDS (mg/dl)	162.7±46.4	150.1±75.8	NS
Ureum (mg/dl)	24.8±9.03	26.8±10	NS
Kreatinin (mg/dl)	1.08±0.28	0.96±0.17	NS
Asam urat (mg/dl)	7.1±1.8	5.7±1.2	0.01

Tabel 2. Kadar median hs-CRP sebelum dan sesudah latihan

Kelompok	Median hs-CRP			P
	Pre	Post	Delta (Δ)	
Perlakuan	15.4	4.7	8	0.0004
Kontrol	24.5	9.5	11.4	0.038
P	0.13	0.09	0.38	

Kesimpulan

Penurunan kadar hs-CRP pada pasien-pasien pasca infark miokard akut yang mendapat perlakuan berupa latihan fisik jangka pendek secara teratur dan terukur tidak berbeda bermakna dibandingkan dengan yang tidak latihan.

Daftar Pustaka

1. Bradford C. Berk, MD, PhD, William S. Weintraub, MD, R. Wayne Alexander, MD, PhD. Elevation of C-Reactive Protein in "Active" Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol* 1990;65:168-72
2. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuffi AG, Pepys MB, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Eng J Med* 1994;331:417-24
3. Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998;98:731-33
4. Anzai T, Yoshikawa T, Shiraki H, Asakura Y, Akaishi M, Mitamura H, et al. C-Reactive protein as a predictor of infarct expansion and cardiac rupture after a first Q-wave acute myocardial infarction. *Circulation* 1997;96:778-84
5. Beer FC, Hind CRK, Fox KM, Allan RM, Maseri A, Pepys MB. Measurement of serum C-reactive protein concentration in myocardial ischaemia and infarction. *Br Heart J* 1982;47:239-43
6. Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL, Caligiuri G, Rebuffi AG, Buffon A, et al. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation* 1999;99:855-60
7. Patel VB, Robbins MA, Topol EJ. C-reactive protein: a 'golden marker' for inflammation and coronary artery disease. *Cleve Clin J Med* 2001;68:521-34
8. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Crowe T, Sasrela WJ, Tsai J, et al. Statin therapy and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:29-38
9. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, et al. C-reactive protein levels and outcome after statin therapy. *N Eng J Med* 2005;352:20-8
10. Niclas BJ, You T, Pahor M. Behavioural treatments for chronic systemic inflammation : effect of dietary weight loss and exercise training. *CMAJ* 2005;172(9):119-209
11. Vasapis C, Thompson PD. The effect of physical activity on serum C-reactive protein and inflammatory markers. A systemic review. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1563-9
12. Vincent HK, Powers SK, Stewart DJ, Demirel HA, Shanely FA, Naito H. Short-term exercise training improves diaphragm antioxidant capacity and endurance. *Eur J Appl Physiol* 2000;81:67-74
13. Adamopoulos S, Parissis J, Kroupis C, Georgiadis M, Karatzas D, Karavolias G, et al. Physical training reduces peripheral markers of inflammation in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001;22:791-7
14. Powers SK, Ji LL, Leeuwenburgh C. Exercise training-induced alterations in skeletal muscle antioxidant capacity: a brief review. *Med Sci Sports Exerc* 1999;31:987-97
15. Esposito K, Pontillo A, Di Palo C, et al. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *JAMA* 2003;289:1799-804
16. Abramson JL, Vaccarino V. Relationship between physical activity and inflammation among apparently healthy middle-aged and older US adults. *Arch Intern Med* 2002;162:1286-9