

Exercise Training and Vascular molecular Responses

Dyana Sarvasti, Basuni Radi, Budhi Setianto, Dede Kusmana, Andang H Joesoef

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

Regular physical activity (exercise training, ET) has a strong positive link with cardiovascular health. The beneficial effects of ET on the endothelium arteries are believed to result from increased vascular shear stress during ET bouts. A number of mechanosensory mechanisms have been elucidated that may contribute to the effects of ET on vascular function. Exercise training also consistently improves the nitric oxide bioavailability, and the number of endothelial progenitor cells, and diminishes the level of inflammatory markers, namely proinflammatory cytokines and C-reactive protein. This review summarizes current understanding of control of vascular adaptation by exercise and how these processes lead to improved cardiovascular health

(J Kardiol Indones. 2011;32:255-65)

Keywords: exercise training, vascular adaptation , molecular mechanisms

Pengaruh Latihan Fisik Dan Respon Molekuler Pembuluh Darah Arteri

Dyana Sarvasti, Basuni Radi, Budhi Setianto, Dede Kusmana, Andang H Joesoef

Aktivitas fisik yang dilakukan secara teratur mempunyai hubungan yang positif dengan kesehatan kardiovaskular. Efek latihan fisik yang menguntungkan pada endotel pembuluh darah arteri dipercaya akibat dari peningkatan *shear stress* pembuluh darah selama melakukan latihan fisik. Beberapa mekanisme mekanosensori yang terjadi karena efek latihan fisik ikut berperan pada fungsi pembuluh darah. Latihan fisik yang dilakukan secara terus menerus juga memperbaiki bioavailabilitas nitrik oksida, jumlah sel-sel progenitor endotel, dan menurunkan kadar petanda inflamasi, yaitu sitokin proinflamasi dan C-reactive protein. Tinjauan pustaka ini merangkum pengertian terkini tentang adaptasi pembuluh darah terhadap latihan fisik dan bagaimana hal tersebut dapat memperbaiki kesehatan kardiovaskular.

(J Kardiol Indones. 2011;32:255-65)

Kata kunci: Latihan fisik, adaptasi pembuluh darah, mekanisme molekuler

Latihan fisik (*exercise training*) adalah aktivitas fisik yang dilakukan secara teratur, berulang-ulang, periodik dan terukur. Latihan-latihan tersebut akan membuat setiap elemen tubuh kita menjadi lebih siap untuk menjalani siklus hidup dan mempertahankan dirinya dalam menghadapi setiap ancaman, seperti stres oksidatif atau invasi benda asing. Latihan fisik yang teratur akan direspons secara positif oleh tubuh, baik secara fisiologik, maupun seluler-biomolekuler.¹

Alamat Korespondensi:

Dr. Basuni Radi, SpJP, Divisi Pencegahan dan Rehabilitasi Kardiovaskular, Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular FKUI dan Pusat Jantung Nasional Harapan Kita, Jl. S Parman Kav 87 Jakarta 11420.
E-mail : basuni_radi@hotmail.com

Penemuan terakhir menunjukkan bahwa latihan fisik dapat menginduksi peningkatan aliran darah dan *shear stress*, yang diketahui dapat meningkatkan fungsi dan struktur vaskular.² Beberapa studi juga telah menggarisbawahi peran latihan fisik yang dapat mengurangi timbulnya disfungsi endotel dan inflamasi vaskular pada penderita penyakit jantung koroner, sedangkan bagi penderita gagal jantung, latihan fisik memberikan beberapa keuntungan, diantaranya perbaikan *cardiac output*, perbaikan ukuran dan densitas mitokondria, peningkatan enzim oksidatif otot rangka, mengurangi disfungsi endotel, dan menurunkan katekolamin sirkulasi.³

Bagaimana mekanisme dasar latihan fisik dapat memberikan dampak yang menguntungkan akan dibicarakan dalam artikel ini, terutama tentang efeknya pada tingkat molekuler pembuluh darah arteri.

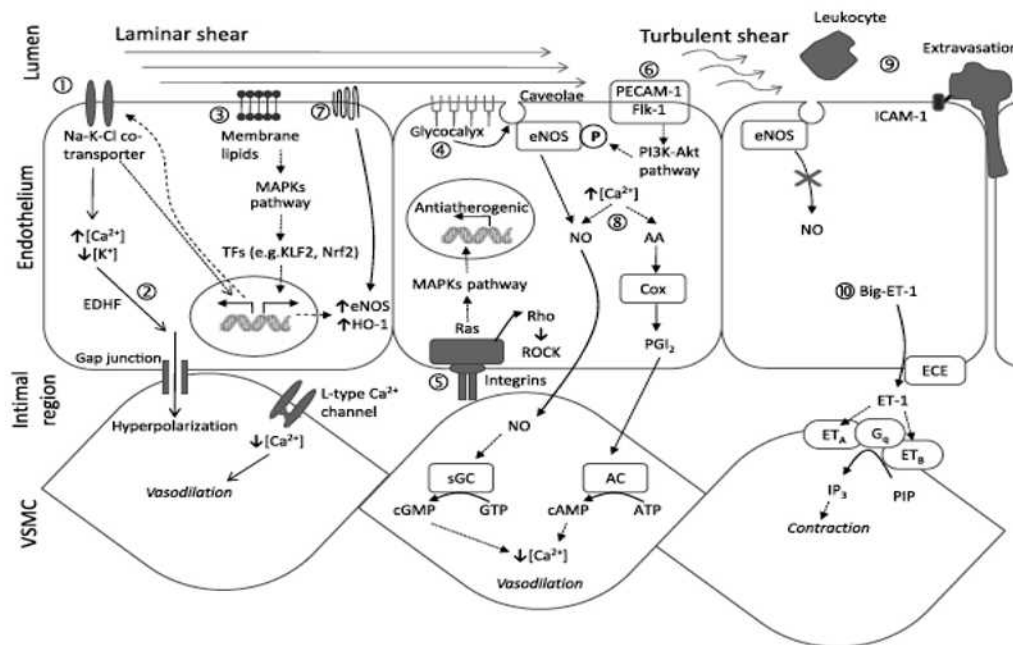
Latihan Fisik Dan Adaptasi Endotel Pembuluh Darah

Komponen utama pembuluh darah adalah endotel dan otot polosnya. Pada awalnya, fungsi endotel hanya dianggap sebagai sistem pertahanan/barier, dan pembuluh darah hanya dianggap sebagai pipa yang mengalirkan darah dari jantung menuju organ dan jaringan tubuh. Baru setelah Furchgott (1980) melalui eksperimen pembuluh darah terpisah (*isolated*), dengan atau tanpa endotel, menemukan bahwa asetilkolin menyebabkan relaksasi pada pembuluh darah yang intak, tetapi tidak memberi respon pada pembuluh darah tanpa endotel, maka anggapan bahwa endotel hanya sebagai barier berubah.⁴

Dikenal ada dua gaya tekan pulsatil yang dialami oleh endotel, yaitu gaya regang pulsatil yang berjalan tegak lurus terhadap aksis longitudinal endotel dan gaya gesek pulsatil (*shear stress*), yang berjalan paralel

terhadap aksis longitudinal endotel.¹ Perubahan aliran darah, yang disebabkan latihan fisik yang dilakukan berulang kali menyebabkan terjadinya *shear stress* dan/atau peregangan pada dinding arteri, sehingga menyebabkan dimulainya suatu kaskade ekspresi gen sel-sel endotelial arterial.⁵ Latihan fisik yang dilakukan secara terus menerus dan dalam jangka waktu lama (kronis), telah dibuktikan dapat memodifikasi ekspresi sel-sel endotel melalui sistem transduksi mekanik.⁵ Gambar 1 berikut ini menunjukkan proses molekular spesifik yang terjadi, dimana latihan fisik dapat menginduksi aliran darah di endotelium dan sekitar *vascular smooth muscle* (VSM).

Peningkatan *shear* pada permukaan endotel karena aktivitas fisik menyebabkan distorsi pada sel *monolayer*. Aliran *steady laminar* tersebut dapat meningkatkan *Na-K-Cl co-transporter mRNA* dan protein secara bermakna, serta meningkatkan aliran saluran K^+ and Cl^- pada kultur sel endotel. Bila aliran tersebut sebesar



Gambar 1. Proses molekular yang ditimbulkan oleh *shear stress* dalam pembuluh darah yang diinduksi oleh latihan fisik⁵

Keterangan :

(AA, arachidonic acid; Cox, cyclooxygenase; eNOS, endothelial nitric oxide synthase; ECE, endothelin-converting enzyme; EDHF, endothelial-derived hyperpolarizing factor; \downarrow , gene transcription; ICAM1, intercellular adhesion molecule 1; KLF2, Krüppel-like factor 2; MAPK, mitogen-activated protein kinase; Nrf2, nuclear factor erythroid 2-like 2; PGI₂, prostacyclin; sGC, soluble guanylate cyclase; TFs, transcription factors)

19 dyn cm⁻² selama periode 6, 12, 24, dan 48 jam maka dapat terjadi elongasi selular yang progresif dan penjarangan arah aliran, akibat re-organisasi sitoskeletal. Kemungkinan yang bertindak sebagai sensor aliran tersebut adalah protein co-transporter, karena terjadi peningkatan regulasi transkripsi komponen protein co-transporter (Gambar 1₁). Peningkatan co-transporter dapat menyebabkan terjadinya mediasi *endothelial-derived hyperpolarizing factor* (EDHF), yang timbul karena peningkatan (Ca²⁺) endotel, yang kemudian mengaktivasi endotelial *K_{Ca} channel*, untuk menimbulkan hiperpolarisasi melalui *myoendothelial gap junctions*. Hiperpolarisasi tersebut akan menutup *voltage gate calcium*, sehingga terjadi penurunan [Ca²⁺] dengan konsekuensi terjadi vasodilatasi (gambar 1₂).⁵

Aliran *steady rhythmic*, yang terjadi bila melakukan latihan fisik, juga berdampak pada lapisan *lipid bilayer* endotelial, berupa peningkatan ketidakstabilan membran.⁵ Komponen lipid membran yang bertindak sebagai transduser, akan mengalami pergerakan-pergerakan ke lateral dan dapat membedakan gradien-gradien *shear* sementara yang terjadi, untuk memulai proses aktivasi *mitogen-activated protein kinase* (MAPK) di dalam sel (gambar 1₃). *Laminar shear stress* yang terjadi dalam jangka waktu panjang akan menginduksi ekspresi gen anti koagulan dan anti inflamasi melalui aktivasi proses faktor-faktor transkripsi (TFs) termasuk *Krüppel-like factor 2* dan *nuclear factor erythroid 2-like 2*, dan juga peningkatan regulasi enzim antioksidan *haem oxygenase 1* dan *endothelial nitric oxide synthase* (eNOS).⁵ Komponen-komponen membran lain seperti glikokaliks, juga berperan dalam transduksi mekanik, karena kedekatannya dengan membran *bilayer* (Gambar 1₄). Hal itu bisa terjadi karena *shear*, melalui komponen-komponen matriks glikokaliks menstimulasi eNOS di dalam caveolae untuk menginduksi produksi NO. Difusi NO dari sel endotel ke VSM, mengaktivasi *cyclic guanosine monophosphate* (cGMP) di dalam sel VSM, sehingga cGMP meningkat, dan menghambat kalsium masuk ke dalam sel dan mengaktivasi *Ca-ATPase pumps*, serta meningkatkan *potassium channel*, sehingga terjadi hiperpolarisasi dan relaksasi.

Sinyal-sinyal *shear stress* yang berasal dari latihan fisik akan ditransmisikan melalui sitoskeleton ke daerah intima pada permukaan basal endotelial (gambar 1₅). Hal tersebut menyebabkan integrin mengalami fosforilasi dan mengaktifkan suatu

kompleks tirosin kinase non-reseptor (FAK, c-Src, Shc, paxillin dan p130CAS), protein-protein adaptor (Grb2, Crk) dan *guanine nucleotide exchange factors* (Sos, C3G), sehingga terjadi aktivasi *Ras family GTPase*. Ras yang aktif akan mengaktivasi kaskade berbagai macam *downstream pararel* dari serine kinase dalam suatu fosforilasi 'chain reaction' yang kemudian mengaktivasi MAPKs. Mekanisme-mekanisme molekular ini mengakibatkan *stress-induced upregulation* gen yang memediasi efek anti aterogenik dengan cara meningkatkan sinyal-sinyal anti-apoptosis dan anti-proliferasi, melalui peningkatan bioavailabilitas NO pembuluh darah dan *remodeling* vaskular. Sebaliknya, pada daerah dengan aliran yang lemah dan terganggu (baik karena bentuk pembuluh darah maupun akibat *sedentary lifestyle*), gen-gen ateroproteksi akan dihambat, sehingga gen-gen pro-aterogenik akan meningkat (mis. c-Jun NH2-terminal kinases), dan terjadilah proses aterosklerosis.⁵

Shear stress juga mengaktivasi suatu kompleks yang terdiri dari platelet *endothelial cell adhesion molecule-1* dan Flk-1, yang akan menginisiasi jalur *phosphoinositide-3-kinase (PI3K)-dependent phosphorylation* (gambar 1₆). Kinase Akt (atau protein kinase B) merupakan protein sitosolik yang diregulasi oleh PI3K. dimana jalur tersebut merupakan penentu yang penting dalam aktivasi fosforilasi eNOS pada Ser 1177 agar produksi NO memadai.⁵

Respon awal bila terjadi suatu aliran pada sel-sel endotel adalah aktivasi cepat protein heterotrimerik (gambar 1₇). Proses tersebut dapat menjelaskan tentang bagaimana endotelium bereaksi terhadap bentuk aliran yang berbeda-beda pada saat melakukan latihan fisik dan pada saat istirahat.⁵ Berdasarkan pengamatan pada kultur sel endotel, bila tiba-tiba timbul suatu aliran maka akan terjadi peningkatan produksi NO, yang tergantung pada kalsium dan protein G.⁵ Tetapi bila proses *shear stress* tersebut terjadi terus-menerus, maka pelepasan NO dipertahankan tanpa tergantung pada kalsium dan protein G.

Aktivasi NO dan PGI₂, sebagai vasodilator dan mediator anti platelet, juga terjadi sebagai respon terhadap latihan fisik (gambar 1₈). NO dan PGI₂, yaitu suatu *cyclooxygenase-derived relaxing factor*, menghambat aktivasi platelet dan mengatur aksi vasomotor. Berkurangnya NO dan kadar PGI₂ dapat menyebabkan disfungsi endotel, yang diketahui merupakan awal proses aterogenik. Produksi NO

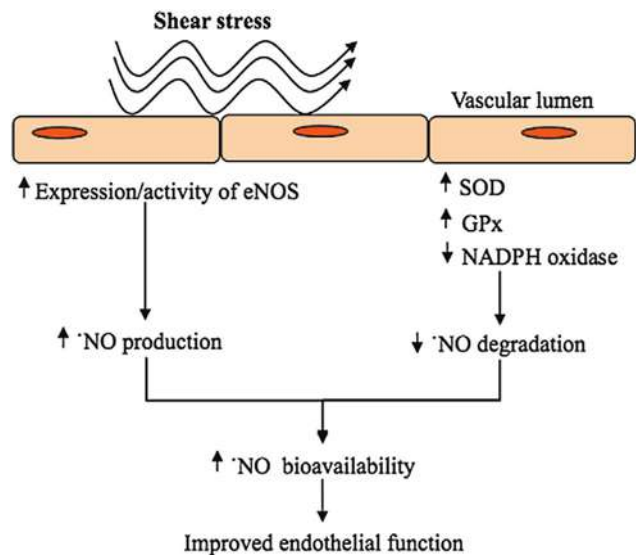
oleh endotelium, karena sinyal peningkatan aliran pada sel-sel tersebut, dapat mempengaruhi ekspresi enzim-enzim antioksidan dan inflamasi selular jaringan vaskular.⁵

Bila darah mengalir pelan, leukosit dalam sirkulasi akan mudah menempel pada permukaan sel endotel, dan dapat masuk melalui lapisan endotel yang merupakan awal terjadinya lesi aterosklerotik (gambar 1₉), juga ketika aliran darah berkurang atau mengalami turbulen, *endothelin-1* (ET-1), yaitu suatu vasokonstriktor yang kuat, akan diekspresikan. Melalui *endothelin-converting enzyme* (ECE)-1, *big* ET-1 di dalam sel endotelial berubah menjadi ET-1, yang sebagian besar disekresikan ke dalam sel VSM. ET-1 kemudian akan bergabung dengan *smooth muscle endothelin receptors* (sub tipe ETA dan ETB) (gambar 1₁₀). Reseptor-reseptor tersebut bergabung dengan suatu protein-Gq dan pada saat terjadi penggabungan tersebut, ET-1 mencetuskan pembentukan *inositol triphosphate* (IP3), yang dapat menyebabkan pelepasan kalsium ke dalam *smooth muscle* dan terjadilah kontraksi dan vasokonstriksi.⁵

Latihan Fisik Dan Nitrik Oksid

NO (*nitric oxide*) adalah suatu heterodiatomik radikal bebas yang dibentuk dari oksidasi L-arginine menjadi L-citruline karena aksi *Nitric Oxide Synthase* (NOS). NO memegang peranan penting pada regulasi tonus vaskular, inhibisi agregrasi platelet, dan kontrol terhadap adesi sitokin ke dinding pembuluh darah.^{2,6} Peningkatan bioavailabilitas NO dapat diinduksi oleh latihan fisik. Peningkatan tersebut akibat dari peningkatan aktivasi/ekspresi *endothelial Nitric Oxide Synthase* (eNOS), dan/ atau berkurangnya degradasi NO sebagai hasil dari berkurangnya interaksi dengan *reactive oxygen species* (ROS) (gambar 2).

Hambrecht dkk⁷ (2003), melakukan studi pertama tentang efek positif latihan fisik pada fungsi vaskular dan ekspresi eNOS di sistem pembuluh darah manusia. Peneliti menemukan 2 kali peningkatan ekspresi mRNA eNOS dan 3.2 kali peningkatan eNOS fosforilasi pada residu serine setelah subyek (pasien PJK) melakukan latihan fisik selama 4 minggu secara teratur. Latihan ini menyebabkan peningkatan aktivitas enzimatik eNOS dan sebagai konsekuensinya terjadi peningkatan produksi NO.



Gambar 2. Mekanisme yang menjelaskan tentang perbaikan bioavailabilitas Nitrik Oksida (NO) yang ditimbulkan oleh latihan fisik²

NO = Nitrik Oksida, SOD = *Superoxide Dismutase*, GPx = *Glutathione Peroxidase*, NADPH-oxidase = *Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate-oxidase*

Selanjutnya bila latihan fisik dilakukan secara teratur, dapat meningkatkan perlawanan antioksidan dan mengurangi degradasi NO.² Hipotesis tersebut menjadi berbeda pada penderita gagal jantung. Latihan fisik pada penderita gagal jantung akan memperbaiki *NO-dependent vasodilatation* melalui peningkatan pertahanan antioksidan, seperti peningkatan aktivitas *Superoxide Dismutase* (SOD) dan *Glutathione Peroxidase* (Gpx), dan bukan dengan cara merubah ekspresi eNOS.²

Latihan Fisik Dan Molekul Adesi

Pada kondisi basal, secara fisiologis sel endotelial tidak mengekspresikan molekul-molekul yang dapat menginduksi terjadinya adesi leukosit di sirkulasi. Aktivasi sel-sel endotel oleh sitokin-sitokin, LDL yang teroksidasi, dan *reactive oxygen species* (ROS) akan menginduksi ekspresi *cell adhesion molecules* (CAMs) endotelial, seperti *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1), *intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1), E-selectin, dan P-selectin, yang sangat berperan dalam menarik sel-sel inflamasi pada dinding pembuluh darah.^{8,9}

Latihan fisik memiliki dampak yang positif terhadap sirkulasi CAMs. Pada subyek yang memiliki resiko kejadian koroner, yang melakukan latihan fisik selama 2 minggu, didapatkan penurunan kadar ICAM-1 larut di sirkulasi.¹⁰ Demikian juga latihan fisik pada pasien dengan gagal jantung, akan menurunkan ICAM-1, VCAM-1,¹¹ dan P-selectin¹² larut di dalam sirkulasi. Pada percobaan binatang, latihan fisik yang dilakukan 5 kali dalam seminggu selama 6-8 minggu akan menurunkan ekspresi P-selectin dan VCAM-1 secara signifikan.^{13,14} Dampak positif latihan fisik pada sirkulasi CAMs berhubungan dengan perubahan regulasi transkripsi CAMs yang diinduksi oleh *shear stress*. Selain memiliki pengaruh langsung pada ekspresi CAMs, latihan fisik juga memiliki efek menguntungkan melalui pengurangan sintesis agonis CAM, yaitu sitokin inflamasi, ROS, dan juga LDL teroksidasi.²

Latihan Fisik Dan Proses Inflamasi

Efek anti inflamasi karena latihan fisik pada pasien-pasien dengan PJK diketahui setelah melakukan penghitungan kadar biomarker inflamasi sistemik berupa sitokin sirkulasi dan CRP.² Sitokin dapat dikategorikan sebagai sitokin pro-inflamasi (pro-aterogenik) dan anti-inflamasi (anti-aterogenik). Sitokin-sitokin pro inflamasi memiliki beberapa fungsi biologis, termasuk diantaranya : (i) Induksi sitokin-sitokin pro inflamatori dan kemokin-kemokin lain ; (ii) Ekspresi adesi molekul-molekul pada sel-sel endotel ; (iii) Stimulasi proliferasi sel dan diferensiasi ; (iv)

Pelepasan enzim-enzim matriks degradasi ; dan (v) Regulasi reaksi fase akut. Di lain pihak, sitokin-sitokin anti-inflamasi meningkatkan properti ateroprotektif, menghambat respon imun dan inflamasi, termasuk inhibisi sitokin-sitokin pro inflamasi. Baik sitokin pro-inflamasi maupun anti-inflamasi, memegang peranan utama pada inflamasi vaskular kronik, dan keseimbangan diantara keduanya berperan penting dalam penyakit aterosklerosis.²

Efek latihan fisik sebagai anti inflamasi pada pasien PJK ditentukan dari kadar sitokin pro-inflamasi di sirkulasi, seperti sitokin *interleukin-1* (IL-1), *interleukin-6* (IL-6), *interleukin-8* (IL-8), *tumor necrosis factor-α* (TNF-α), dan *interferon-γ* (IFN-γ), dan dari sitokin anti inflamasi, interleukin-10 (IL-10). Latihan fisik dapat menurunkan proses inflamasi pada dinding pembuluh darah, dan juga dapat meningkatkan IL-10 serta menurunkan derajat sitokin pro-inflamasi.¹⁵

CRP merupakan protein fase akut yang banyak dihasilkan oleh hati sebagai respon terhadap sitokin inflamasi, khususnya IL-6, dan juga IL-1 dan TNF-α. CRP merupakan petanda penting inflamasi vaskular sub klinik kronik, dan dianggap prediktor yang kuat terhadap kejadian kardiovaskular. Selain sebagai petanda, CRP juga sebagai mediator pro-inflamasi yang berperan dalam perkembangan dan progresi aterosklerosis melalui : (i) Peningkatan *uptake* LDL oleh makrofag ; (ii) Mediasi ekspresi ICAM-1 dan VCAM-1 dan mediasi induksi *monocyte chemoattractant protein-1*; (iii) Induksi produksi *tissue factor* oleh monosit; (iv) Induksi ekspresi PAI-1; dan (v) penurunan produksi NO oleh endotel.²

Tabel 1. Studi yang mempelajari efek latihan fisik dengan kadar *C-Reactive Protein* ²

Study	Design	Participants	Intervention	Duration	CRP (mg/L) before		CRP (mg/L) after		P value	Δx
					Exercise Group	Control group	Exercise group	Control group		
Sixt et al. 2008 [42]	Prospective RCT	6 ♀ and 28 ♂	Aerobic exercise/rosiglitazone/usual care	4 weeks	3.1 ± 1.4	3.7 ± 2.3/5.5 ± 4.4	2.9 ± 1.6	3.6 ± 4/3.8 ± 2.9	>0.05	-
Hansen et al. 2008 [98]	Prospective	25 ♀ and 109 ♂	Aerobic exercise	7 weeks	4.6 ± 5.8	-	3.8 ± 5.5	-	0.2	-
Walther et al. 2008 [14]	Prospective RCT	66 ♂	Aerobic exercise/PCI	24 months	3.1 ± 0.6	2.5 ± 0.4	1.8 ± 0.3	2.3 ± 0.3	0.025*	43.8
Kim et al. 2008 [16]	Prospective	11 ♀ and 28 ♂	CR/usual care	14 weeks	3.2 ± 0.5 ^d	3.2 ± 0.8	1.3 ± 0.1	2.3 ± 0.3	<0.0001 ^a	59.4
Piuss et al. 2008 [95]	Prospective RCT	49 ♀ and 175 ♂	Expanded CR/usual CR	12 weeks	3.0 ± 2.8	4.0 ± 3.5	2.1 ± 2.1	2.4 ± 2.5	<0.01 ^c	30/40
Goldhammer et al. 2007 [96]	Prospective	14 ♀ and 23 ♂	Aerobic exercise	12 weeks	6.1 ± 4.2	-	3.5 ± 2.4	-	<0.05	42.6
Shin et al. 2006 [106]	Prospective	11 ♀ and 28 ♂	CR/CR plus statins/statins	14 weeks	2.8 ± 0.7/3.6 ± 0.6	3.2 ± 1.1	1.5 ± 0.2/1.1 ± 0.2	2.2 ± 0.3	<0.01 ^b	58.3
Lavie et al. 2006 [107]	Retrospective cohort	29 ♀ and 76 ♂ young; 64 ♀ and 196 ♂ old	CR	12 weeks	4.2 ± 5.4 Young 5.6 ± 8.1 Old	-	2.8 ± 3.1 Young 3.8 ± 5.0 Old	-	<0.01 ^a	33.3 32.1
Huffman et al. 2006 [108]	Prospective RCT	89 ♀ and 104 ♂	Aerobic exercise low-amount moderate intensity/low-amount high intensity/high-amount high intensity/control group	6 months	Values not reported	Values not reported	Values not reported	Values not reported	>0.05	-
Niessner et al. 2006 [85]	Prospective	14 ♀ and 18 ♂	Aerobic exercise	12 weeks	2.1 ± 0.5 ^d	-	1.9 ± 0.4	-	0.54	-
Goldhammer et al. 2005 [70]	Prospective	10 ♀ and 18 ♂	Aerobic exercise	12 weeks	7.5 ± 4.2	-	3.9 ± 3.5	-	<0.001	48
Caslin-Glaser et al. 2005 [17]	Retrospective cohort	38 ♀ and 134 ♂	CR	12 weeks	5.7 ± 14.1	-	2.7 ± 6.3	-	0.003	52.6
Milani et al. 2004 [15]	Retrospective cohort	75 ♀ and 202 ♂	CR/usual care	12 weeks	5.9 ± 7.7	6.3 ± 6.9	3.8 ± 5.8	6.6 ± 7.0	<0.0001 ^a	35.6
Milani et al. 2003 [97]	Retrospective cohort	75 ♀ and 202 ♂	CR/usual care	12 weeks	4.9 ± 6.6 without MS; 7.3 ± 8.7 with MS	6.3 ± 6.9	2.9 ± 3.9 without MS; 4.9 ± 7.4 with MS	Values not reported	<0.001 ^a	40.8 32.9
Smith et al. 1999 [86]	Prospective	43 ♀ and 18 ♂	Exercise (different types)	6 months	4.8 ± 1.1 ^d	-	3.1 ± 0.6	-	0.12	-

CRP = C-reactive protein; RCT = randomized controlled trial; PCI = percutaneous intervention; CR = cardiac rehabilitation; MS = metabolic syndrome.

^a Significant only for the exercise group or CR group.

^b Significant only for CR plus statins group.

^c Significant for both groups.

^d Values are mean ± SEM.

Milani dkk^{16,17}, memulai studi yang meneliti tentang efek rehabilitasi jantung dan latihan fisik yang dihubungkan dengan kadar CRP di dalam plasma. Mereka menemukan penurunan kadar CRP yang bermakna selama 3 bulan intervensi latihan fisik pada pasien PJK dengan maupun tanpa sindroma metabolik, pada pasien dengan peningkatan maupun penurunan berat badan, dan pada pasien dengan maupun tanpa terapi statin. Suatu studi luar biasa dilakukan oleh Walther dkk¹⁵, yang melakukan randomisasi pada 101 pasien dengan PJK stabil yang dilakukan PCI dengan *stent* atau latihan fisik aerobik. Sub group yang terdiri dari 66 pasien, melakukan latihan fisik selama 24 bulan, kadar CRP turun hingga 41 %, tidak berbeda dengan kelompok pasien yang telah dilakukan PCI, dan efek latihan tersebut terlepas dari pengaruh statin. Menariknya, pada kelompok pasien dengan PCI tidak ada perubahan yang dapat dinilai bahkan pada pasien dengan terapi statin. Jadi, data tersebut menunjukkan bahwa rehabilitasi jantung dan latihan fisik memiliki efek anti inflamasi terlepas dari efek terapi statin dan penurunan berat badan.

Seperti yang tercantum pada tabel 1, mayoritas membuktikan bahwa latihan fisik berhubungan dengan perbaikan petanda *low-grade inflammation* sistemik yang diekspresikan oleh kadar CRP sirkulasi. Namun demikian dua penelitian yang dilakukan oleh Sixt dkk¹⁸ dan Hansen dkk¹⁹ gagal untuk membuktikan efek tersebut. Perbedaan ini mungkin disebabkan oleh beberapa faktor, termasuk perbedaan-perbedaan pada jumlah dan karakteristik subyek, waktu sampel darah diambil, serta tipe, intensitas dan durasi intervensi latihan. Durasi intervensi merupakan hal yang penting, karena mayoritas studi yang menunjukkan perbaikan petanda inflamasi, intervensi latihan setidaknya dilakukan selama 12 minggu.² Sedangkan latihan fisik pada penelitian Sixt dkk dan Hansen dkk hanya 4 minggu¹⁸ dan 7 minggu¹⁹.

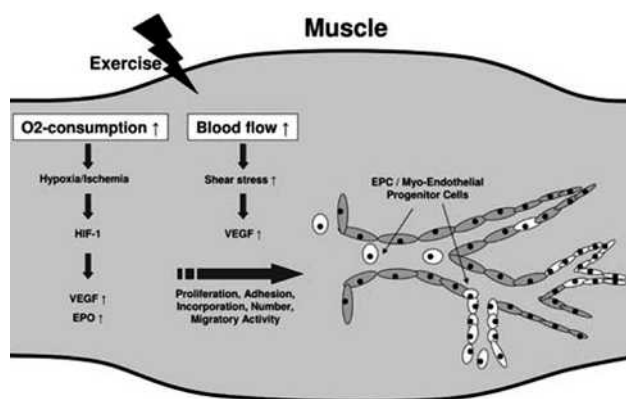
Penurunan CRP yang diinduksi oleh semata-mata oleh latihan fisik, semuanya berikatan kuat dengan menurunnya produksi sitokin, yaitu IL-6, IL-1, dan TNF- α . Salah satu mekanisme yang terjadi karena menurunnya obesitas, khususnya obesitas sentral, dengan konsekuensi menurunnya produksi sitokin inflamasi pada adiposit. Sehingga peran latihan fisik terhadap proses inflamasi adalah melalui penurunan berat badan. Latihan fisik juga dapat menurunkan kadar IL-6, IL-1, dan CRP sirkulasi hingga 48%

terlepas dari pengaruh perubahan berat badan atau Indeks Massa Tubuh (*Body Mass Index*/BMI). Penurunan produksi sitokin-sitokin yang terjadi di luar jaringan adiposis, seperti pada otot rangka dan sel-sel mononuklear juga merupakan mekanisme lain yang mungkin dapat menerangkan efek anti inflamasi latihan fisik.²

Dampak menguntungkan latihan fisik terhadap biomarker inflamasi juga dihubungkan dengan berkurangnya stres oksidatif dan oksidasi LDL, sehingga aktivasi monosit berkurang, dan melalui proses tersebut, menurunkan produksi sitokin inflamasi. Dengan demikian, latihan fisik menurunkan stress oksidatif pada otot rangka dan pada pembuluh darah.²⁰

Latihan Fisik Dan Sel Progenitor Endotel

Selama bertahun-tahun dipercaya bahwa satu-satunya mekanisme yang mendasari pertumbuhan pembuluh darah baru sebagai respon latihan fisik adalah angiogenesis. Tetapi beberapa tahun terakhir beberapa penelitian menyebutkan efek positif latihan fisik pada sel-sel progenitor endotel (*endothelial progenitor cells*/EPC), yang artinya proses vaskulogenesis juga berperan dalam pertumbuhan pembuluh darah baru.²¹



Gambar 3. Efek latihan fisik pada sel-sel progenitor endotelial²¹

HIF-1 = Hypoxia-inducible factor 1, VEGF = *vascular endothelial growth factor*, EPO = *erythropoietin*, EPC = *Endothelial Progenitor Cells*

Sel-sel progenitor endotel (*endothelial progenitor cells/EPC*) adalah stem sel dalam sirkulasi, yang berasal dari sumsum tulang, yang dapat berubah menjadi sel endotel matur. Bila dibutuhkan, EPC akan dimobilisasi dari sumsum tulang dan dilepaskan dalam sirkulasi perifer. Proses tersebut diregulasi oleh beberapa *growth factors* seperti *vascular endothelial growth factor receptor* (VEGFR), enzim-enzim, *ligand-ligand*, reseptor-reseptor sel permukaan (*cell surface receptors*), juga oleh peningkatan aliran darah di dalam sumsum tulang.²¹

Vaskulogenesis *postnatal* terutama diinduksi oleh kondisi iskemia/hipoksia. Iskemia/hipoksia merupakan stimulus fisiologis yang paling poten yang diketahui dapat mencetuskan sekresi *growth factor* sehingga dapat meningkatkan jumlah sel-sel progenitor endotelial di sirkulasi. Kondisi hipoksia merubah endotelium vaskular sehingga menyebabkan EPC tertangkap pada daerah tersebut. Adesi EPC akan meningkat secara bermakna pada endotelium yang mengalami hipoksia. EPC yang terpapar pada kondisi hipoksia, akan menstimulasi proliferasi dan organisasi *cell cluster*. *Cell cluster* ini akan menyesuaikan diri dengan arah gradien iskemia dan membentuk *vascular-like cords*. Sel-sel C-kit+ dimobilisasi dari sumsum tulang ke sirkulasi sebagai respon terhadap kondisi hipoksia. Sel-sel mononuklear yang terekspos kondisi hipoksia berubah menjadi sel-sel endotel. Suatu studi menyebutkan bahwa pengambilan sel-sel progenitor endotelial sesuai dengan derajat iskemia jaringan. Iskemia yang timbul pada saat latihan, akan meningkatkan konsentrasi VEGF dalam serum.²¹

Ditinjau dari beberapa strategi terapi yang dapat menurunkan resiko kardiovaskular, latihan fisik tampaknya merupakan intervensi yang paling efektif untuk menstimulasi EPC.²² Latihan fisik yang dilakukan terus menerus juga dilaporkan dapat meningkatkan jumlah EPC sirkulasi baik pada subyek yang sehat²³ maupun pada pasien PJK.²¹ Laufs dkk²³ melaporkan peningkatan EPC sirkulasi sebesar 280% bila latihan fisik dilakukan secara regular selama 4 minggu. Peningkatan tersebut terjadi karena stimulasi sumsum tulang akibat peningkatan bioavailabilitas lokal NO, yang dapat membantu mobilisasi EPC. Selain meningkatkan regulasi generasi EPC, latihan fisik juga dapat meningkatkan jumlah EPC sirkulasi dengan cara menurunkan kecepatan apoptosis EPC.²³ Penurunan

ini tampaknya dimediasi oleh inhibisi terhadap enzim penting pro-apoptotic, Caspase-3.²

Pada tahun 2007, Sarto dkk²⁴, melakukan evaluasi efek latihan aerobik pada penderita gagal jantung kongestif yang disupervisi (*Supervised Aerobic Training/SAT*) selama 8 minggu, terhadap kadar EPC dan aktivitas klonogenik dibandingkan dengan sitokin (VEGF dan SDF-1) yang memobilisasi EPC. Evaluasi tersebut diulang setelah latihan aerobik tersebut dihentikan (*discontinued SAT/DSAT*) selama 8 minggu. Didapatkan SAT meningkatkan kadar EPC maupun kapasitas klonogenik penderita gagal jantung kongestif, dan perubahan-perubahan tersebut berhubungan dengan peningkatan kadar VEGF dan SDF-1. Penelitian ini juga menunjukkan bahwa DSAT selama 8 minggu dapat mengganggu kadar EPC dan klonogenisitas yang sudah terpelihara dengan latihan aerobik sebelumnya.

Beberapa penelitian lain yang mempelajari peningkatan EPC pada darah perifer sebagai respon terhadap latihan fisik. Semua studi tersebut dalam penelitiannya menggunakan metode yang sama (*flow cytometry* dan *cultivation of mononuclear cells* (MNCs) dengan asetilasi LDL/*ullex-lectin*) untuk menghitung dan menentukan EPC pre dan post latihan fisik. Tabel 2 menunjukkan penelitian-penelitian tersebut dimana dua studi meneliti efek latihan fisik yang dilakukan dalam jangka pendek (dalam hitungan jam) dan dua studi lain mempelajari efek latihan fisik yang dilakukan dalam jangka panjang yaitu dalam periode 4 dan 12 minggu, secara berturut-turut. Semua penelitian tersebut menunjukkan EPC potensial untuk memobilisasi sitokin pro inflamasi seperti granulosit/*monocyte colony-stimulating factor* (GM-CSF) dan *granulocyte colony-stimulating factor* (G-CSF), *growth factors* seperti *vascular endothelial growth factor* (VEGF) dan eritropoetin (EPO), kemokin-kemokin seperti *stromal cell-derived factor* (SDF-1), dan hormon-hormon seperti kortisol.²⁵

Kesimpulan

Latihan fisik atau aktivitas fisik yang dilakukan secara teratur dapat memperbaiki struktur pembuluh darah serta fungsi sel-sel pembuluh darah. Penelitian-penelitian terakhir menunjukkan bahwa latihan fisik dapat dipakai sebagai **terapi tambahan dan modalitas terapi yang efektif** untuk mengurangi disfungsi endotel dan proses inflamasi pada

Table 2 Comparison of the studies dealing with exercise and EPCs. IAT: individual anaerobic threshold, MNC: mononuclear cell, CAC: circulating angiogenic cell

Author	Adams et al. [1]	Laufs et al. [24,25]	Rehman et al. [32]	Steiner et al. [38]
Title	increase of circulating endothelial progenitor cells in patients with coronary artery disease after exercise-induced ischemia (2004)	physical training increases endothelial progenitor cells, inhibits neointima formation, and enhances angiogenesis (2004)	running exercise of different duration and intensity: effect on endothelial progenitor cells in healthy subjects (2005)	endurance training increases the number of endothelial progenitor cells in patients with cardiovascular risk and coronary artery disease (2005)
Subjects	coronary artery disease patients with (n = 16) or without (n = 12) exercise-induced myocardial ischemia and healthy subjects (n = 11)	19 patients with clinically stable coronary artery disease mice (n = 12 to 16)	25 healthy non-smoking subjects	20 patients with coronary artery disease and cardiovascular risk factors
Training	maximal exercise test (bicycle) increase progressively every 3 min 25 W	4-week exercise program bicycle (60–80% of peak oxygen uptake), strength, walking (human) Voluntary running (mice)	30 min at 100% of IAT 30 min at 80% of IAT 10 min at 80% of IAT	12-week training program continuous aerobic exercise 3 x/week for 30–60 min
Blood samples	pre, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, 24 h, 48 h post. FACS analysis from all samples; cultivation from samples pre, 8, 24, 48 h post	pre, post (human) pre, after 1 d, 7 d, 14 d, 28 d of training (mice)	pre, 10 min post pre 10 min, 30 min, 2 h, 6 h, 24 h post (n=6)	48 h after last training session
Quantification by flow cytometry analysis pre-post exercise	CD34 ⁺ /VEGFR2 ⁺ /CD3 ⁻ (blood)	CD34 ⁺ /VEGFR2 ⁺ (blood/human)	CD133 ⁺ /VEGFR2 ⁺ /CD133 ⁻ /CD117 ⁺ (blood)	CD133 ⁺ /CD34 ⁺ /VEGFR2 ⁺ (blood)
Cultivation pre-post exercise	isolation of MNCs from blood by density gradient centrifugation (Ficoll) → incubation of adherent cells with acetylated LDL and ulexlectin	isolation of MNCs from blood by density gradient centrifugation (Ficoll) → cultivation (4 d) → incubation of adherent cells with acetylated LDL & ulexlectin	isolation of MNCs from blood by density gradient centrifugation (Ficoll) → cultivation (4 d) → incubation of adherent cells with acetylated LDL & ulexlectin	isolation of MNCs from blood by density gradient centrifugation (Ficoll) → cultivation (4 d) → incubation of adherent cells with acetylated LDL & ulexlectin
Specials		mouse: Scα-1 ⁺ /VEGFR2 ⁺ : quantification by flow cytometry analysis (blood/ bone marrow)	migration assay: modified Boyden chamber – incubation (24 h) → incubation with LDL; determination of colony-forming units	hematopoietic stem cells: CD133 ⁺ /VE-cadherin ⁺ : quantification by flow cytometry analysis pre-post; paracrine activity of CASS
Growth factor analysis	plasma VEGF, GM-CSF, TNF-α, bFGF levels	serum VEGF, SDF-1 levels (mice)	serum VEGF, GM-CSF, cortisol levels	plasma VEGF, EPO levels

dinding pembuluh darah. Efek positif latihan fisik yang dilakukan terus-menerus dan dalam jangka waktu panjang (kronik) dijelaskan melalui beberapa mekanisme, diantaranya peningkatan bioavailabilitas NO dan pertahanan antioksidan, penurunan produksi sitokin-sitokin pro-inflamasi yang dihasilkan oleh jaringan adiposit, otot rangka, sel-sel endotelial, sel-sel mononuklear darah, dan peningkatan kapasitas regenerasi endotelium yang ditunjukkan dengan peningkatan jumlah sel-sel progenitor endotel di dalam sirkulasi.

Daftar Pustaka

1. Baraas F. Fisiologi Latihan. In: Kardiologi Molekuler. Jakarta: Bagian Kardiologi FKUI/RS Jantung harapan Kita. p. 310-362.
2. Ribeiro F, Alves A, Duarte J, Oliveira J. Is exercise training an effective therapy targeting endothelial dysfunction and vascular wall inflammation? *International Journal of Cardiology* 2010;141:214-221.
3. Thompson P, Buchner D, Piña I, Balady G. Exercise and Physical Activity in the Prevention and Treatment of Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Statement From the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity) *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:e42-e49.
4. Ali M. Receptor pada endotel dan otot di sistem kardiovaskuler. In: *Basic Molecular Biology Course in Cardiovascular*; 2002; Universitas Brawijaya Malang; 2002. p. 1-10.
5. Whyte J, Laughlin M. The effects of acute and chronic exercise on the vasculature. *Acta Physiol* 2010:1-10.
6. Anderson T. Nitric oxide, atherosclerosis and the clinical relevance of endothelial dysfunction. *Heart Fail Rev* 2003;8(1):71-86.
7. Hambrecht R, Adams V, Erbs S. Regular physical activity improves endothelial function in patients with coronary artery disease by increasing phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase *Circulation* 2003;107(25):3152-8.
8. Bevilacqua M, Nelson R, Mannori G, Cecconi O. Endothelial-leukocyte adhesion molecules in human disease. *Annu Rev Med* 1994;45:361-78.
9. Frenette P, Wagner D. Adhesion molecules-Part 1. *N Engl J Med* 1996;334(23):1526-9.
10. Wegge J, Roberts C, Ngo T, Barnard R. Effect of diet and exercise intervention on inflammatory and adhesion molecules in postmenopausal women on hormone replacement therapy and at risk for coronary artery disease *Metabolism* 2004;53(3):377-81.
11. Adamopoulos S, Parissis J, Kroupis C. Physical training reduces peripheral markers of inflammation in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001;22(9):791-7.
12. Bjornstad H, Bruvik J, Bjornstad A, Hjellestad B, Damas J, Aukrust P. Exercise training decreases plasma levels of soluble CD40 ligand and P-selectin in patients with chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008;15(1):43-8.
13. Yang A, Chen H. Chronic exercise reduces adhesion molecules/iNOS expression and partially reverses vascular responsiveness in hypercholesterolemic rabbit aortae. *Atherosclerosis* 2003;169(1):11-7.
14. Yang A, Jen C, Chen H. Effects of high-cholesterol diet and parallel exercise training on the vascular function of rabbit aortas : a time course study. *J Appl Physiol* 2003;95(3):1194-200.
15. Walther C, Mobius-Winkler S, Linke A. Regular exercise training compared with percutaneous intervention leads to a reduction of inflammatory markers and cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008;15(1):107-12.
16. Milani R, Lavie C, Mehra M. Reduction in C-reactive protein through cardiac rehabilitation and exercise training. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(6):1056-61.
17. Milani R, Lavie C. Prevalence and profile of metabolic syndrome in patients following acute coronary events and effects of therapeutic lifestyle change with cardiac rehabilitation. *Am J Cardiol* 2003;92(1):50-4.
18. Sixt S, Rastan A, Desch S. Exercise training but not rosiglitazone improves endothelial function in prediabetic patients with coronary disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008;15(4):473-8.
19. Hansen D, Dendale P, Berger J. Importance of exercise training session duration in the rehabilitation of coronary artery disease patients. . *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008;15(4):453-9.
20. Fukai T, Siegfried M, Ushio-Fukai M, Cheng Y, Kojda G, Harrison D. Regulation of the vascular extracellular superoxide dismutase by nitric oxide and exercise training. *J Clin Invest* 2000;105(11):1631-9.
21. Wahl P, Bloch W, Schmidt A. Exercise has a positive effect on endothelial progenitor cells, which could be necessary for vascular adaptation processes. *Int J Sports Med* 2007;28(5):374-80.
22. Fadini G, Agostini C, Sartore S, Avogaro A. Endothelial progenitor cells in the natural history of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2007;194(1):46-54.
23. Laufs U, Werner N, Link A. Physical training increases endothelial progenitor cells, inhibits neointima formation, and enhances angiogenesis. *Circulation* 2004;109(2):220-6.
24. Sarto P, Balducci E, Balconi G, Fiordaliso F. Effects of Exercise Training on Endothelial Progenitor Cells in Patients With Chronic Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure* 2007;13(9).

25. Laufs U, Urhausenb A, Wernera N, Scharhagb J, Heitzb A, Kissnera G, et al. Running exercise of different duration and intensity : effect on endothelial progenitor cells in healthy subjects Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2005;12:407-414.