

## Tinjauan Pustaka

**Pengaruh Latihan Fisik terhadap Kadar Marker Inflamasi pada Pasien Hipertensi Pulmonal*****The Effect of Exercise Training on Inflammatory Marker Levels in Pulmonary Hypertension Patients***Indra Jabbar Aziz<sup>1</sup>, Heny Martini<sup>1</sup><sup>1</sup>Departemen Jantung dan Pembuluh Darah, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Indonesia – RSUD Dr. Saiful Anwar Provinsi Jawa Timur, Indonesia

Diterima 18 Juli 2024; direvisi 7 Agustus 2024; publikasi 25 Oktober 2024

## INFORMASI ARTIKEL

## Penulis Koresponding:

Indra Jabbar Aziz. Departemen Jantung dan Pembuluh Darah, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Indonesia – RSUD Dr. Saiful Anwar Provinsi Jawa Timur, Indonesia. Jl Jaksa Agung Suprpto No. 2 Malang 65111.

Email: [akhmadisna@gmail.com](mailto:akhmadisna@gmail.com)

## ABSTRAK

Hipertensi pulmonal (PH) ditandai dengan disfungsi pembuluh darah paru, yang menyebabkan gagal jantung kanan hingga kematian, serta akumulasi sel inflamasi di daerah perivaskular. Inflamasi kronis memainkan peran penting dalam patofisiologi hipertensi pulmonal, marker inflamasi seperti C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), dan tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) sering kali meningkat pada pasien dengan hipertensi pulmonal. Kondisi akumulasi sel inflamasi memperburuk proses *remodelling* dari pembuluh darah paru dan hipertensi pulmonal. Meskipun pendekatan terapeutik yang ada saat ini untuk hipertensi pulmonal (PH) bertujuan untuk meningkatkan kapasitas fungsional dan hemodinamik, hipertensi pulmonal masih belum dapat disembuhkan namun masih dapat dikontrol. Proses inflamasi memiliki peranan penting dalam progresifitas hipertensi pulmonal. Latihan fisik dapat mengurangi risiko penyakit kronis, dan penelitian terbaru menunjukkan dampak latihan fisik terhadap perbaikan profil marker inflamasi. Tinjauan Pustaka ini bertujuan untuk menggabungkan bukti pengaruh latihan fisik terhadap kadar marker inflamasi pada pasien hipertensi pulmonal

**Kata Kunci:** Hipertensi Pulmonal; Latihan Fisik; Marker inflamasi; Kapasitas fungsional.

## ABSTRACT

*Pulmonary hypertension (PH) is characterized by pulmonary vascular dysfunction, which can lead to right heart failure and death, as well as the accumulation of inflammatory cells in the perivascular area. Chronic inflammation plays an important role in the pathophysiology of pulmonary hypertension. Inflammatory markers such as C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), and tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) are often elevated in patients with pulmonary hypertension. The accumulation of inflammatory cells accelerates the remodeling process of pulmonary blood vessels and pulmonary hypertension. Despite the current therapeutic approaches for pulmonary hypertension (PH), which aim to improve functional capacity and hemodynamics, pulmonary hypertension remains incurable but remains controllable. Inflammatory processes play a critical role in progressive pulmonary hypertension. Physical exercise can reduce the risk of chronic disease, and recent research has shown that it improves inflammatory marker profiles. This literature review aims to combine evidence on the influence of physical exercise on levels of inflammatory markers in patients with pulmonary hypertension.*

**Keywords:** Pulmonary hypertension; Exercise training; Inflammation marker; Functional capacity.

## PENDAHULUAN

Hipertensi pulmonal (HP) ditandai oleh tekanan arteri pulmoner rata-rata (mPAP) yang melebihi 20 mmHg saat istirahat. Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) mengklasifikasikan hipertensi pulmonal menjadi lima kelompok berdasarkan penyebab dan faktor risiko, dengan *Pulmonary Artery Hypertension* (HAP) (Kelompok 1 WHO) memiliki tingkat kelangsungan hidup 5 tahun sekitar 50% karena patofisiologinya yang kompleks. Inflamasi perivaskular pulmoner diakui sebagai patofisiologi dasar hipertensi pulmonal di berbagai kelompok hipertensi pulmonal, ditandai dengan akumulasi sel imun dan peningkatan mediator inflamasi di pembuluh darah pulmonal. Inflamasi ini terutama terlokalisasi pada adventisia pembuluh darah pulmonal, dimana fibro-blas menunjukkan fenotipe pro-inflamasi, meningkatkan perekrutan sel imun dan remodeling vaskular. Adventisia juga melepaskan faktor-faktor yang memengaruhi sel vaskular lainnya, hal ini menunjukkan bahwa inflamasi berkontribusi secara signifikan terhadap remodeling arteri pulmonal dan progresifitas hipertensi pulmonal.<sup>(1)</sup>

Inflamasi adalah respons imun yang penting terhadap infeksi atau trauma, ditandai dengan peningkatan mediator inflamasi seperti protein C-reaktif (CRP). Meskipun inflamasi akut diperlukan, inflamasi yang berkepanjangan dapat menyebabkan penyakit kronis dan merupakan prediktor kuat dari kecacatan dan kematian. Pengobatan farmakologis saat ini, seperti statin dan inhibitor enzim pengubah angiotensin (ACE), dapat mengurangi proses inflamasi tetapi tidak dianjurkan untuk penggunaan jangka panjang terhadap inflamasi yang persisten. Intervensi gaya hidup, terutama perubahan dalam pola makan dan aktivitas fisik, menunjukkan potensi dalam mengendalikan inflamasi kronis.<sup>(2)</sup>

Latihan fisik merupakan strategi non-farmakologis yang efektif untuk mencegah dan mengobati penyakit kronis. Pedoman Aktivitas Fisik dari Amerika merekomendasikan setidaknya 150 menit latihan aerobik dengan intensitas sedang atau 75 menit dengan intensitas tinggi per minggu, disertai dengan *muscle-strengthening* dua kali seminggu, bagi individu dengan penyakit kronis. Olahraga meningkatkan fungsi imun, mengurangi stres oksidatif, dan meningkatkan efisiensi energi, sehingga menurunkan insiden penyakit inflamasi. Latihan fisik juga memperbaiki regulasi respons imun dengan mendistribusikan ulang sel-sel imun ke jaringan perifer, meningkatkan imuno-kompetensi. Inflamasi kronis, yang terkait dengan penyakit seperti obesitas, diabetes tipe 2, dan kondisi kardiovaskular, dapat dimitigasi melalui aktivitas fisik rutin, yang meningkatkan kesehatan secara keseluruhan dan mengurangi risiko mortalitas.<sup>(3)</sup>

Terdapat bukti yang semakin berkembang yang mendukung efek menguntungkan dari latihan fisik terhadap hemodinamik paru dan kapasitas fungsional. Mekanisme pasti bagaimana latihan fisik secara positif meningkatkan fungsi ventrikel kanan (RV), sistem vaskular paru, dan/atau sistem imun pada pasien dengan PH masih belum diketahui. Tujuan dari tinjauan ini adalah untuk memberikan gambaran komprehensif mengenai pengaruh latihan fisik terhadap hipertensi pulmonal (PH). Pada tinjauan pustaka ini membahas pemahaman yang ada tentang hipertensi pulmonal, fungsi ventrikel kanan (RV), imunologi khususnya inflamasi, serta fisiologi latihan fisik.<sup>(4)</sup>

## TINJAUAN PUSTAKA

### Hipertensi Pulmonal

Hipertensi pulmonal ditandai dengan peningkatan tekanan arteri pulmonal rata-rata saat istirahat (mPAP) sebesar 20 mm Hg atau lebih. Simposium Dunia Kelima tentang Hipertensi Pulmonal mengusulkan sistem klasifikasi yang

bertujuan untuk manajemen klinis hipertensi pulmonal dengan mengkategorikan pasien ke dalam lima kelompok yang berbeda. Kelompok-kelompok tersebut adalah sebagai berikut:<sup>(5)</sup>

- Kelompok 1: Hipertensi pulmonal yang disebabkan oleh penyakit vaskular pulmonal
- Kelompok 2: Hipertensi pulmonal sekunder akibat penyakit jantung kiri
- Kelompok 3: Hipertensi pulmonal yang diakibatkan oleh penyakit paru atau hipoksia
- Kelompok 4: Hipertensi pulmonal yang timbul dari penyakit tromboemboli kronis
- Kelompok 5: Kumpulan heterogen sindrom hipertensi pulmonal yang terkait dengan berbagai gangguan, termasuk anemia hemolitik dan sarkoidosis

Secara teoritis, sistem klasifikasi ini mengindikasikan bahwa pasien dalam setiap kelompok memiliki kesamaan dalam mekanisme patofisiologis, indikator prognostik, dan respons terapeutik. Namun, perlu dicatat bahwa terdapat heterogenitas yang signifikan dalam setiap kelompok, yang berpotensi mempersulit penerapan sistem klasifikasi ini dalam praktik klinis.

Definisi hipertensi pulmonal (PH)

bergantung pada penilaian hemodinamik melalui *Right Heart Catheterization* (RHC), tetapi diagnosis akhir harus mempertimbangkan seluruh konteks klinis dan semua hasil investigasi. PH pre-kapiler dibedakan berdasarkan *Pulmonary Vascular Resistance* (PVR) dan *Pulmonary Artery Wedge Pressure* (PAWP) untuk membedakan peningkatan *Pulmonary Artery Pressure* (PAP) akibat *Pulmonary Vascular Disease* (PVD) dari *Left Heart Disease* (LHD). Batas atas normal PVR adalah 2 Wood units (WU), dan ambang PAWP masih diperdebatkan, dengan 15 mmHg sering digunakan untuk PH pre-kapiler. PH post-kapiler didefinisikan oleh PAP rata-rata (mPAP) >20 mmHg dan PAWP >15 mmHg,

Dengan PVR digunakan untuk membedakan PH post dan pre-kapiler gabungan (CpcPH) dengan PH post-kapiler terisolasi (IpcPH). Beberapa pasien menunjukkan mPAP yang meningkat tetapi PVR dan PAWP rendah, yang disebut 'PH tidak terklasifikasi,' sering dikaitkan dengan kondisi seperti penyakit jantung bawaan/penyakit hati. PH saat berolahraga, yang ditunjukkan oleh kemiringan kurva mPAP/output jantung (CO) >3mmHg/L/menit.<sup>(6)</sup>

**Tabel 1.** Definisi Hipertensi Pulmonal Berdasarkan Hemodinamik.<sup>(6)</sup>

Definisi	Karakteristik Hemodinamik
PH	mPAP >20mmHg
Pre-kapiler PH	mPAP >20mmHg PAWP ≤15mmHg PVR >2 WU
Post-kapiler PH terisolasi	mPAP >20mmHg PAWP>15mmHg PVR ≤ 2 WU
Kombinasi pre dan post kapiler PH	mPAP >20mmHg PAWP>15mmHg PVR > 2 WU
PH terinduksi olah raga	mPAP/CO slope antara istirahat dan olahraga >3mmHg/L/min

### Patofisiologi Hipertensi Pulmonal

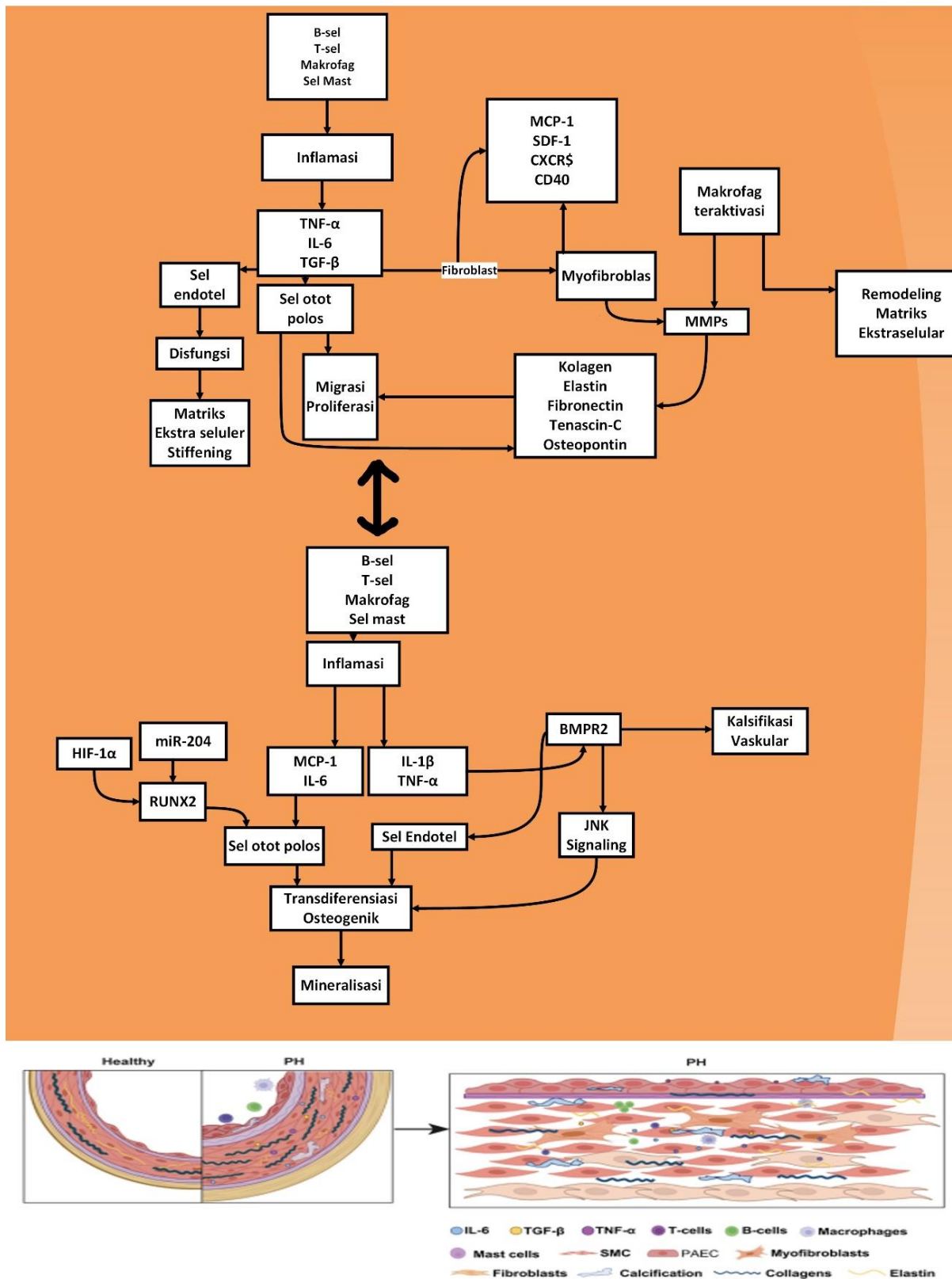
Vaskulatur pulmonal terdiri dari pembuluh darah yang mengangkut darah antara jantung dan paru-paru, memfasilitasi pertukaran gas dimana karbon dioksida dikeluarkan dan oksigen diserap ke dalam darah. Sistem ini memiliki ciri khas resistensi rendah dan komplians tinggi, memungkinkan aliran darah yang efisien dan regulasi tekanan melalui arteri dan arteriol pulmoner. Sirkulasi pulmoner beroperasi secara paralel dengan sirkulasi sistemik, memastikan bahwa darah beroksigen disuplai secara memadai ke jaringan tubuh.<sup>(7)</sup>

*Pulmonary Artery Hypertension* (PAH) dapat bersifat idiopatik atau sekunder terhadap berbagai kondisi, kondisi ini ditandai dengan perubahan patologis seperti peningkatan kontraktilitas arteriol pulmoner, disfungsi endotel, remodeling vaskular, dan trombus *in situ*, yang mengakibatkan peningkatan *Pulmonary Vascular Resistance* (PVR), gagal ventrikel kanan, dan kematian. Defek vaskular ini disebabkan oleh gangguan pada tiga jalur sinyal utama: nitrit oksida (NO), prostasiklin (PGI<sub>2</sub>), dan endotelin-1 (ET-1), yang mengakibatkan gangguan vasodilatasi serta peningkatan vasokonstriksi dan proliferasi sel.<sup>(8)</sup>

Inflamasi adalah patofisiologi dasar dalam berbagai kelompok hipertensi pulmonal, termasuk idiopatik, herediter, dan yang terkait dengan penyakit jaringan ikat. Sel endotel arteri pulmonal dan sel inflamasi menghasilkan kemokin dan sitokin, yang menyebabkan terjadinya remodeling vaskular. Sitokin proinflamasi utama seperti

interleukin 6 dan interleukin 1 $\beta$  mempengaruhi perilaku sel endotel dan sel otot polos. Mutasi BMPR2 dan jalur sinyal yang berkurang berkontribusi pada peningkatan sitokin proinflamasi dan *growth factor*, memperburuk kondisi remodeling pembuluh darah. Tingkat serum kemokin yang meningkat seperti CCL5 dan CCL2 pada pasien dengan Pulmonary Artery Hypertension idiopatik meningkatkan rekrutmen leukosit dan proliferasi sel vaskular. Pada kasus hipertensi pulmonal yang berat menunjukkan peningkatan infiltrasi sel imun di dinding pembuluh darah pulmonal, yang menyebabkan terjadinya vasokonstriksi dan remodeling vaskular.<sup>(9)</sup>

Studi terkini telah menunjukkan adanya korelasi antara inflamasi perivaskular dan remodeling vaskular pulmoner pada hipertensi pulmonal (PH), dengan patologi inflamasi yang lebih lanjut diketahui pada kasus-kasus mutasi reseptor protein morfogenetik tulang tipe 2 (BMPR2). Bukti dari model eksperimental PH menunjukkan bahwa perubahan imun mendahului remodeling vaskular, mengindikasikan bahwa inflamasi mungkin merupakan faktor penyebab dari penyakit vaskular. Selanjutnya, akumulasi sel-sel inflamasi di sekitar pembuluh darah dan kelebihan sitokin serta kemokin pada pasien PH menekankan pentingnya menjaga keseimbangan antara imunitas dan toleransi, dimana gangguan pada keseimbangan imunitas berpotensi menyebabkan terjadinya inflamasi kronis atau gangguan autoimun.<sup>(10)</sup>



**Gambar 1.** Diagram Mekanisme Hubungan Mediator Inflamasi dan Kalsifikasi Arteri Pulmonal.<sup>(1)</sup>

Sel vaskular paru dan sel inflamasi merupakan sumber utama kemokin dan sitokin, yang berkontribusi pada remodel-

ing vaskular paru pada *Pulmonary Artery Hypertension* (PAH). Peningkatan ekspresi sitokin seperti IL-1, IL-6, dan faktor per-

tumbuhan seperti fibroblast growth factor-2 (FGF-2) menyebabkan peningkatan kontraktilitas dan proliferasi sel vaskular. Mutasi dan disfungsi dalam jalur sinyal BMP2, yang umum pada PAH, mengakibatkan ekspresi abnormal faktor pertumbuhan dan respons inflamasi, memperburuk kondisi hipertensi pulmonal. IL-6 telah terbukti menginduksi remodeling vaskular paru dan respons hipertensif dalam model eksperimental, sementara TNF-related apoptosis-inducing ligand dan osteoprotegerin terkait dengan apoptosis sel endotel dan proliferasi sel otot polos. Selain itu, faktor penghambat migrasi makrofag dan komponen sistem komplemen seperti C3 memainkan peran penting dalam patogenesis PAH.<sup>(11)</sup>

### **Biomarker Inflamasi pada PH**

Biomarker plasma pada *Pulmonary Artery Hypertension* (PAH) mencakup berbagai indikator yang mencerminkan berbagai aspek dari patofisiologi kompleks penyakit ini, termasuk disfungsi jantung, inflamasi, remodeling vaskular, dan kegagalan organ akhir. Biomarker ini menjelaskan tentang mekanisme etiopatogenetik multifaset yang mendasari PAH, seperti disfungsi endotel, stres oksidatif, dan ekspresi gen yang berubah. Inflamasi pada PAH telah terdokumentasi dengan baik, dengan studi yang mengungkapkan infiltrasi sel inflamasi pada lesi pleksiform dan keberadaan sel imun yang mengelilingi lesi pada vaskular paru pada pasien dengan PAH idiopatik. Peran patogenetik potensial dari sistem imun dan inflamasi pada PAH idiopatik juga didukung oleh hubungan antara penyakit autoimun dan PAH, serta seringnya terjadi profil sitokin yang berubah dan autoantibodi terhadap sel endotel pulmonal dalam serum pasien dengan PAH idiopatik.<sup>(12)</sup>

Salah satu pemeriksaan laboratorium inflamasi yang mudah untuk dilakukan adalah pemeriksaan kadar serum *C-reactive protein* (CRP). CRP adalah protein fase akut yang meningkat secara signifikan sebagai

respons terhadap inflamasi, cedera, dan infeksi, terutama di sintesis melalui biosintesis hepatic yang bergantung pada IL-6. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa CRP memainkan peran aktif dalam proses inflamasi, tidak hanya berfungsi sebagai penanda, namun CRP dapat mengaktifkan jalur komplemen dan berikatan dengan reseptor Fc dari IgG, yang mengarah pada pelepasan sitokin pro-inflamasi. CRP telah terbukti terlokalisasi di berbagai jaringan yang mengalami inflamasi dan berkontribusi pada respons inflamasi, terutama pada kondisi seperti aterosklerosis, infark miokard, dan artritis reumatoid, meskipun beberapa studi menunjukkan bahwa CRP tetap dominan dalam fase cair daripada mengalami deposit pada jaringan.<sup>(13)</sup>

Patobiologi hipertensi pulmonal (PH) diketahui memiliki komponen inflamasi yang signifikan, dibuktikan dengan akumulasi sel-sel inflamasi perivaskular dan keberadaan jaringan limfoid tersier di arteri pulmonal pasien dengan *Pulmonary Artery Hypertension* idiopatik (PAH). Peningkatan kadar sistemik penanda inflamasi, termasuk *C-reactive Protein* (CRP), telah diamati pada pasien PH, dengan beberapa penelitian menunjukkan hubungan antara peningkatan tekanan arteri pulmonal dan kadar CRP, terutama pada pasien dengan penyakit paru obstruktif kronik. Meskipun CRP telah terbukti memodulasi fungsi sel endotel dengan mengurangi ekspresi sintase oksida nitrat endotel dan meningkatkan pelepasan endotelin-1, hubungan kausal langsung antara CRP dan patogenesis PH belum terbukti secara konklusif. Peran inflamasi dalam PH, termasuk potensi keterlibatan CRP, memberikan perspektif baru untuk memahami dan berpotensi mengobati kondisi ini, meskipun studi lebih lanjut diperlukan untuk mengungkap hubungan yang tepat antara penanda inflamasi dan patologi PH.<sup>(4)</sup>

CRP berperan dalam disfungsi endotel, aterosklerosis, dan penyakit kardio-

vaskular, dan telah diakui sebagai prediktor risiko untuk penyakit arteri pulmonal. Dalam patofisiologi hipertensi pulmonal (PH) didapatkan peningkatan kadar CRP dengan CRP menginduksi produksi penanda inflamasi IL-6 dan MCP-1 melalui jalur NF- $\kappa$ B. Kadar CRP berkorelasi dengan berbagai parameter klinis pada pasien PAH, termasuk tekanan atrium kanan, kelas fungsional NYHA, *6-minute walking test* (6MWT) sehingga CRP berfungsi sebagai prediktor hasil dan respons pengobatan. Pengobatan efektif yang dapat menstabilkan kadar CRP plasma pada pasien PAH telah dikaitkan dengan tingkat kelangsungan hidup yang secara signifikan lebih baik, penurunan kelas fungsional NYHA, dan peningkatan indeks jantung. Sehingga CRP telah muncul sebagai biomarker yang menjanjikan untuk PAH.<sup>(14)</sup>

*Chronic Thromboembolism Pulmonary Hypertension* (CTEPH) memiliki kom-

ponen inflamasi, dibuktikan dengan peningkatan kadar berbagai penanda inflamasi, termasuk *C-Reactive Protein* (CRP), interleukin, dan matriks metaloproteinase, pada pasien CTEPH dibandingkan dengan kontrol sehat. Sampel bedah dari prosedur endarterektomi pulmonal (PEA) telah mengungkapkan keberadaan sel-sel inflamasi, dengan korelasi yang antara penanda inflamasi spesifik dan akumulasi sel. Analisis prospektif telah menunjukkan peningkatan signifikan pada beberapa protein inflamasi pada pasien CTEPH, dengan beberapa penanda berkorelasi dengan parameter klinis seperti kapasitas latihan, fungsi jantung, dan resistensi vaskular pulmonal. Sifat inflamasi CTEPH lebih lanjut didukung oleh penurunan penanda inflamasi, seperti CRP dan faktor nekrosis tumor- $\alpha$ , setelah PEA, menunjukkan potensi peran terapi anti-inflamasi dalam pengelolaan CTEPH.<sup>(15)</sup>

**Tabel 2.** Rekomendasi Intensitas Olah Raga Berdasarkan Klasifikasi Resiko PJB.<sup>(17)</sup>

Klasifikasi Resiko	Fungsi Ventrikel	Aorta	Obstruksi Outflow Tract	Hipertensi Pulmonal	Fungsi Katup	Aritmia	Rekomendasi Intensitas Olah raga
Resiko Rendah	Normal atau disfungsi ringan	Tidak ada koartasio atau dilatasi	Minimal atau tidak ada	Tidak ada	Regurgitasi atau Stenosis ringan	Tidak ada riwayat Aritmia	Intensitas sedang - berat latihan fisik aerobik dan resisten
Resiko Sedang	Disfungsi Sedang	Koarktasio atau dilatasi ringan	Ringan	Ringan	Regurgitasi atau Stenosis Sedang	Riwayat Aritmia Ringan	Intensitas Ringan - Sedang latihan fisik aerobik dan resisten
Resiko Tinggi	Disfungsi Berat	Koarktasio atau dilatasi sedang-berat	Sedang-Berat	Sedang Berat	Regurgitasi atau Stenosis Berat	Riwayat Aritmia maligna	Intensitas Ringan latihan fisik aerobik dan resisten

**Latihan Fisik dan Biomarker Inflamasi pada Pasien PH**

Perhimpunan Kardiovaskular Kanada dan organisasi jantung utama lainnya telah mengakui pentingnya resep latihan yang diindividualisasi bagi pasien dengan penyakit jantung bawaan (PJB), dengan menekankan kebutuhan akan pembaruan rutin dan konseling profesional. Perlu dilakukan stratifikasi resiko pasien PJB sebelum dilakukan peresapan latihan fisik

(Tabel 2). Meskipun berbagai perhimpunan ahli telah memberikan panduan untuk partisipasi olahraga pada pasien PJB, didapatkan keterbatasan yang disebabkan oleh sedikitnya data ilmiah, sehingga menyulitkan perumusan rekomendasi latihan yang tepat. Rekomendasi terkini untuk orang dewasa dengan PJB umumnya sejalan dengan rekomendasi untuk populasi umum, kombinasi aktivitas aerobik intensitas sedang hingga tinggi dan latihan penguatan

otot, dengan beberapa bukti mendukung potensi manfaat latihan interval pada subkelompok PJB tertentu. Yang penting, resep latihan untuk pasien PJB harus disesuaikan dengan faktor-faktor individual di luar jenis PJB dan reparasi bedah, termasuk keterbatasan fisik, fungsi jantung, risiko aritmia, dan preferensi pribadi.<sup>(16)</sup>

Bagian ini menjelaskan manfaat latihan fisik dan memberikan panduan tentang merancang program latihan yang sesuai untuk remaja dan dewasa dengan CHD, dengan mempertimbangkan jenis CHD tertentu dan karakteristik klinis yang dapat meningkatkan resiko latihan fisik pada pasien dengan penyakit jantung bawaan. Banyak studi secara konsisten menunjukkan bahwa latihan fisik meningkatkan kebugaran kardiorespirasi (CRF), dengan peningkatan rata-rata VO<sub>2</sub> puncak sebesar 8% setelah intervensi latihan fisik. Adaptasi perifer, seperti peningkatan fungsi ergoreseptor otot dan perbaikan fungsi endotel vaskular, memainkan peran signifikan dalam peningkatan CRF ini, menunjukkan bahwa latihan fisik berkala yang menargetkan adaptasi perifer mungkin sangat bermanfaat.<sup>(17)</sup>

Efek anti-inflamasi jangka panjang dari olahraga dan aktivitas fisik berkaitan dengan penurunan jumlah jaringan adiposa. Pada obesitas didapatkan kondisi *low grade inflammation*, kondisi ini disebabkan oleh jaringan adiposa yang menginduksi produksi mediator inflamasi seperti IL-6 dan TNF $\alpha$ . Pada beberapa studi diketahui bahwa mediator inflamasi diekspresikan secara berlebihan pada individu yang obesitas jika dibandingkan dengan mereka yang memiliki berat badan normal. Sebuah tinjauan sistematis dan meta-analisis yang melibatkan 4815 individu dari 117 studi menunjukkan bahwa olahraga menyebabkan penurunan jaringan adiposa yang lebih besar dibandingkan dengan diet hipokalori, meskipun tidak ada perubahan signifikan dalam berat badan keseluruhan.<sup>(18)</sup>

Latihan Fisik memberikan efek menguntungkan secara sistemik melalui berbagai jalur sinyal memodulasi stres

oksidatif dan inflamasi pada fungsi otot rangka dan vaskular. Olahraga telah terbukti meningkatkan respons antioksidan, pada pasien lanjut usia yang terlatih seumur hidup menunjukkan peningkatan ekspresi katalase dalam biopsi otot dan peningkatan aktivitas SOD dan glutathion peroksidase darah dibandingkan dengan pasien. Selain itu, sebuah meta-analisis terbaru dari uji coba terkontrol acak didapatkan bahwa latihan fisik menghasilkan penurunan konsentrasi sistemik penanda inflamasi (IL-6, TNF- $\alpha$ , dan CRP) pada subjek paruh baya dan lanjut usia, sehingga hal ini menekankan efek anti-inflamasi dari aktivitas fisik.<sup>(19)</sup>

Efek olahraga terhadap *C-reactive protein* (CRP) telah menjadi perhatian ilmiah, dengan tinjauan sistematis dan meta-analisis tahun 2016 dari 83 uji coba terkontrol acak menunjukkan bahwa olahraga yang dilakukan selama lebih dari dua minggu dapat menurunkan kadar CRP, terutama ketika disertai dengan penurunan indeks massa tubuh dan massa lemak. Sebuah meta-analisis tahun 2019 mengonfirmasi temuan ini pada orang dewasa dan lanjut usia, dan hasil serupa diamati pada penderita penyakit kardiovaskular dan diabetes melitus tipe 2. Mekanisme pasti bagaimana olahraga mempengaruhi kadar CRP masih belum jelas.<sup>(18)</sup>

### **Latihan Fisik Aerobik**

Resep latihan fisik untuk pasien dengan penyakit jantung bawaan (PJB) mengikuti prinsip *Frequency, Intensity, Time, and Type of exercise* (FITT-VP), dengan intensitas menjadi mediator utama peningkatan VO<sub>2</sub> puncak. Meskipun ambang intensitas belum jelas pada pasien PJB, sebagian besar studi meresepkan intensitas ET aerobik antara 60-80% dari detak jantung maksimum (HRmax), dengan evaluasi nilai persepsi usaha (RPE) menjadi alat pemantauan yang lebih berguna karena potensi respons detak jantung yang abnormal pada beberapa pasien. *High-Intensity Interval Training* (HIIT) telah menunjukkan hasil yang menjanjikan pada



pasien PJB, dengan studi yang menunjukkan perbaikan dalam berbagai parameter kardiovaskular, tetapi harus diterapkan dengan hati-hati dan hanya setelah periode

latihan fisik intensitas rendah hingga sedang. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menetapkan keamanan dan efikasi HIIT di berbagai kelompok PJB, dengan rekomendasi saat ini menyarankan rasio aktif:istirahat 1:2 menjadi 2:1 sesuai toleransi.<sup>(17)</sup>

**Latihan Fisik Resisten**

Disfungsi otot rangka sering terjadi pada berbagai kelompok penyakit jantung bawaan (PJB), dengan latihan resistensi (LR) 1RM :muncul sebagai modalitas paling efektif untuk mengatasi masalah ini. Meskipun ada kekhawatiran mengenai peningkatan afterload, LR telah terbukti aman dan efektif pada pasien jantung, serta berpotensi menghasilkan respons hemodinamik yang lebih rendah

dibandingkan dengan latihan aerobik pada intensitas yang sama. LR telah menunjukkan efek positif pada kebugaran kardiorespirasi, kualitas hidup, fungsi jantung, dan sifat otot rangka pada pasien dengan gagal jantung, dengan sebuah studi yang mencatat peningkatan massa otot, output jantung, dan kapasitas latihan pada orang dewasa dengan sirkulasi Fontan setelah program LR intensitas tinggi. Untuk mengoptimalkan hasil, program LR harus mencakup kelompok otot fungsional utama, fokus pada anggota tubuh bagian bawah pada pasien dengan sirkulasi tipe Fontan, dimulai pada intensitas rendah dengan peningkatan progresif, dan menyertakan periode istirahat yang cukup antara set untuk memungkinkan pemulihan kardiovaskular.<sup>(17)</sup> Peresepan latihan aerobik maupun resisten dapat disesuaikan dengan stratifikasi resiko pasien PJB (Tabel 3).

**Tabel 3.** Rekomendasi Peresepan Latihan Fisik Aerobik dan Resisten Berdasarkan Klasifikasi Resiko.<sup>(17)</sup>

Jenis Latihan	Klasifikasi Resiko	Intensitas/Beban Volum Relatif (Latihan Resisten)	Frekuensi	Durasi (Latihan Aerobik/ Jumlah Set Latihan) (Latihan Resisten)
Latihan Aerobik	Ringan	40–84% HRR or 55–89% HRmax 11–16 RPE	3-5 hari/minggu	Mulai selama 5-10 menit dan dinaikkan hingga 30-60 menit dalam batas toleransi Atau Latihan dengan interval dapat dilakukan. Dilakukan saat dengan rasio aktivitas:istirahat 1:2 dengan ditingkatkan hingga 2:1 Mulai dengan 1 set dengan ditingkatkan hingga 3 set. Olah raga pertama disarankan dengan pengawasan untuk mendapatkan instruksi cara mengangkat yang baik
	Sedang	20–59% HRR or 40–69% HRmax 8–13 RPE		
	Berat	20–39% HRR or 40–54% HRmax 8–10 RPE		
Latihan Resisten	Ringan	50–79% 1RM 1–3 sets, 8–10 repetisi ≥1 menit istirahat antara setiap set	≥2 hari/minggu	Mulai dengan 1 set dengan ditingkatkan hingga 3 set. Olah raga pertama disarankan dengan pengawasan untuk mendapatkan instruksi cara mengangkat yang baik
	Sedang	30–69% 1RM 1–3 sets, 10–12 repetisi ≥1 menit istirahat antara setiap set		
	Berat	30–49% 1RM 1–3 sets, 12–15 repetisi ≥2 menit istirahat antara setiap set		

Singkatan : HRR : *Haert Rate Recovery*; HRmax : *Heart Rate maximal*; RPE : *Rating of Perceived Exertion*; 1RM : *1-Repetition Maximum*

**PEMBAHASAN**

Inflamasi memainkan peran penting dalam perkembangan dan progresi hipertensi pulmonal. Proses inflamasi ini

ditandai dengan peningkatan kadar berbagai marker inflamasi, seperti:

- C-reactive protein (CRP)
- Interleukin-6 (IL-6)
- Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF-α)

- Interleukin-1 beta (IL-1 $\beta$ )
- Interleukin-8 (IL-8)

Marker-marker inflamasi ini tidak hanya berperan sebagai indikator proses penyakit, tetapi juga berkontribusi langsung terhadap patogenesis hipertensi pulmonal melalui berbagai mekanisme, termasuk induksi disfungsi endotel, proliferasi sel otot polos vaskular, dan fibrosis.<sup>(20)</sup>

### **Latihan Fisik sebagai Intervensi pada Hipertensi pulmonal**

Pedoman ESC/ERS untuk Diagnosis dan Pengobatan Hipertensi Pulmonal 2015 merekomendasikan latihan fisik yang diawasi untuk mengatasi deconditioning fisik pada pasien PAH, berdasarkan uji coba terkontrol secara acak (RCT) yang menunjukkan peningkatan kapasitas latihan, aktivitas fisik, dan kelelahan. Meskipun temuan ini menjanjikan, sebagian besar studi tentang efektivitas latihan fisik berskala kecil, dan efek samping yang dilaporkan termasuk sinkop, presinkop, dan takikardia supraventrikular. Studi pada hewan telah menunjukkan potensi efek negatif, seperti infiltrasi sel inflamasi dan remodeling arteri pulmonal, yang menunjukkan perlunya penelitian lebih lanjut tentang dampak jangka panjang. Pedoman ini menekankan pemantauan ketat tanda-tanda vital selama latihan fisik di fasilitas yang berpengalaman, terutama untuk pasien yang stabil secara hemodinamik.<sup>(21)</sup>

Latihan fisik telah lama diketahui memiliki berbagai manfaat kesehatan, termasuk pada pasien dengan penyakit kardiopulmonal. Pada hipertensi pulmonal, latihan fisik dapat memberikan beberapa efek positif, antara lain:<sup>(22)</sup>

- Peningkatan kapasitas fungsional
  - Perbaikan kualitas hidup
  - Peningkatan fungsi paru
  - Penurunan tekanan arteri pulmonal
- Beberapa jenis latihan fisik yang sering diteliti pada pasien hipertensi pulmonal meliputi:

- Latihan aerobik
- Latihan resistensi

- Latihan kombinasi (aerobik dan resistensi)
- Latihan pernapasan
- Latihan sirkuit

Aktivitas fisik secara teratur diakui secara luas sebagai faktor pelindung terhadap penyakit kronis, yang mendorong berbagai organisasi kesehatan internasional untuk menerbitkan rekomendasi latihan bagi orang dewasa dan lansia. Pada tahun 2009, Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of PH memasukkan aktivitas fisik dalam pedoman terapi dengan merekomendasikan gaya hidup aktif dengan batasan gejala pada saat aktivitas untuk menghindari aktivitas berlebihan. Penelitian selanjutnya, terutama studi oleh Mereles et al., menunjukkan bahwa latihan fisik adalah intervensi yang menjanjikan sebagai tambahan terapi medis bagi pasien dengan hipertensi pulmonal (PH). Pada studi tersebut menunjukkan peningkatan kapasitas latihan, kapasitas fungsional, dan kualitas hidup. Beberapa uji coba terkontrol secara acak dan tinjauan sistematis sejak itu telah menguatkan temuan ini, mengungkapkan peningkatan signifikan dalam jarak berjalan 6 menit (6MWD) dan puncak VO<sub>2</sub>, dengan perbaikan paling substansial diamati dalam program pelatihan multimodal yang menggabungkan latihan aerobik, resistensi, dan pernapasan. Meskipun kekhawatiran tentang potensi efek negatif latihan pada fungsi ventrikel kanan pada pasien PH telah muncul, bukti saat ini menunjukkan bahwa perubahan yang disebabkan oleh latihan bersifat sementara, dan penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menjelaskan dampak jangka panjang dari latihan fisik teratur pada fungsi ventrikel kanan dalam populasi ini.<sup>(4)</sup>

### **Pengaruh Latihan Fisik terhadap Marker Inflamasi**

Berbagai studi telah menyelidiki efek latihan fisik terhadap marker inflamasi pada pasien dengan hipertensi pulmonal dan kondisi terkait. Berikut adalah ringkasan temuan utama dari beberapa penelitian:

CRP merupakan salah satu marker inflamasi yang paling banyak diteliti. Sebuah meta-analisis yang melibatkan pasien dengan penyakit ginjal kronis menunjukkan bahwa intervensi latihan fisik secara signifikan menurunkan kadar CRP (SMD:  $-0.23$ ; 95% CI:  $-0.39$  to  $-0.06$ ). Meskipun studi ini tidak spesifik pada hipertensi pulmonal, temuan ini relevan mengingat adanya keterkaitan antara penyakit ginjal kronis dan hipertensi pulmonal.<sup>(22)</sup>

Beberapa studi juga menyelidiki efek latihan fisik terhadap marker inflamasi lainnya, seperti IL-1 $\beta$  dan IL-8. Pada pasien dengan hipertensi pulmonal idiopatik, terapi nitrit oksida inhalasi (iNO) yang dikombinasikan dengan terapi standar menunjukkan penurunan signifikan kadar IL-1 $\beta$  dan IL-8. Meskipun studi ini tidak secara langsung meneliti efek latihan fisik, temuan ini menunjukkan potensi intervensi non-farmakologis dalam memodulasi respon inflamasi pada hipertensi pulmonal.

Latihan fisik akut maupun kronis mempengaruhi inflamasi sistemik dan lokal, dengan bukti terbaru menunjukkan bahwa bahkan satu sesi latihan dapat memicu respons imun pada pasien dengan *Pulmonary Artery Hypertension* idiopatik (PAH). Meskipun hubungan langsung antara efek anti-inflamasi dari latihan fisik dan manfaat terapeutiknya pada PAH belum terbukti secara konklusif, data eksperimental menunjukkan bahwa latihan fisik secara teratur menurunkan fosfodiesterase-5 di paru-paru tikus dengan hipertensi pulmonal yang diinduksi oleh hipoksia. Studi yang berfokus pada penyakit kardiovaskular, metabolik, dan pulmonal telah menunjukkan bahwa aktivitas fisik secara teratur mengurangi kadar berbagai sitokin proinflamasi, dengan penelitian longitudinal menunjukkan bahwa latihan fisik mengakibatkan penurunan kadar *C-reactive Protein* (CRP) sistemik dan faktor nekrosis tumor-alfa (TNF- $\alpha$ ) pada pasien dengan inflamasi kronis tingkat rendah. Efek anti-inflamasi dari latihan fisik diperkirakan dimediasi oleh pelepasan myokine dari otot yang berkontraksi dan aktivasi sumbu hipotalamus-

hipofisis-adrenal, yang mengarah pada peningkatan sekresi kortisol dan katekolamin, yang secara kolektif berkontribusi pada penurunan regulasi sitokin proinflamasi.<sup>(4)</sup>

### **Mekanisme Potensial**

Efek anti-inflamasi dari latihan fisik pada pasien hipertensi pulmonal dapat dimediasi oleh beberapa mekanisme:

- **Penurunan stres oksidatif:** Penelitian menunjukkan bahwa latihan fisik memicu pembentukan spesies oksigen reaktif (ROS), yang meskipun berpotensi menyebabkan kerusakan oksidatif, juga meningkatkan pertahanan antioksidan, mendukung teori hormesis bahwa dosis rendah dari agen berbahaya dapat memiliki efek adaptif yang menguntungkan. Akibatnya, latihan fisik secara teratur tampaknya meningkatkan kapasitas antioksidan dan memperbaiki keseimbangan redoks, meskipun manfaat spesifik bagi pasien dengan *Pulmonary Artery Hypertension* (PAH) masih belum jelas.<sup>(4)</sup>
- **Modulasi sistem imun:** Latihan fisik dapat memodulasi fungsi sel-sel imun, termasuk peningkatan produksi sitokin anti-inflamasi dan penurunan produksi sitokin proinflamasi.
- **Perbaikan fungsi endotel:** Latihan fisik dapat meningkatkan produksi nitrit oksida dan memperbaiki fungsi endotel, yang berperan penting dalam regulasi tekanan arteri pulmonal.
- **Peningkatan sensitivitas insulin:** Latihan fisik dapat meningkatkan sensitivitas insulin, yang pada gilirannya dapat mengurangi inflamasi sistemik.
- **Penurunan massa lemak tubuh:** Latihan fisik dapat membantu mengurangi massa lemak tubuh, terutama

ma lemak visceral yang merupakan sumber sitokin pro-inflamasi.

### Implikasi Klinis

Temuan-temuan ini memiliki beberapa implikasi klinis penting:

- **Latihan fisik sebagai terapi adjuvan:** Latihan fisik dapat dipertimbangkan sebagai terapi adjuvan dalam manajemen hipertensi pulmonal, terutama untuk mengurangi inflamasi sistemik dan memperbaiki kapasitas fungsional.
- **Personalisasi program latihan:** Jenis, intensitas, dan durasi latihan fisik perlu disesuaikan dengan kondisi individual pasien untuk memaksimalkan manfaat dan meminimalkan risiko.
- **Monitoring marker inflamasi:** Pengukuran marker inflamasi secara berkala dapat membantu dalam menilai efektivitas program latihan fisik dan menyesuaikan intervensi sesuai kebutuhan.
- **Kombinasi dengan terapi farmakologis:** Efek anti-inflamasi latihan fisik dapat bersinergi dengan terapi farmakologis dalam mengelola hipertensi pulmonal.

### RINGKASAN

Hipertensi pulmonal merupakan kondisi serius yang ditandai dengan peningkatan tekanan arteri pulmonal, dimana inflamasi memainkan peran kunci dalam patofisiologinya, yang ditunjukkan oleh peningkatan berbagai marker inflamasi seperti CRP, IL-6, dan TNF- $\alpha$ . Latihan fisik telah terbukti memiliki efek anti-inflamasi yang signifikan, berpotensi menurunkan kadar marker inflamasi dan memperbaiki kapasitas fungsional pada pasien dengan hipertensi pulmonal, meskipun

mekanisme pastinya masih perlu diteliti lebih lanjut. Penggunaan latihan fisik sebagai intervensi non-farmakologis dalam manajemen hipertensi pulmonal menunjukkan hasil yang menjanjikan, namun perlu disesuaikan secara individual dan dikombinasikan dengan terapi farmakologis untuk hasil yang optimal.

### DAFTAR PUSTAKA

1. Liu SF, Nambiar Veetil N, Li Q, Kucherenko MM, Knosalla C, Kuebler WM. Pulmonary hypertension: Linking inflammation and pulmonary arterial stiffening. *Front Immunol.* 2022;13(October):1-18.
2. Beavers KM, Brinkley TE, Nicklas BJ. Effect of exercise training on chronic inflammation. *Clin Chim Acta.* 2010;411(11-12):785-93.
3. Sche L, Latini A. Exercise-induced immune system response: Anti-inflammatory status on peripheral and central organs. *Elsevier [Internet].* 2020;(January). Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165823>
4. Richter MJ, Grimminger J, Krüger B, Ghofrani HA, Mooren FC, Gall H, et al. Effects of exercise training on pulmonary hemodynamics, functional capacity and inflammation in pulmonary hypertension. *Pulm Circ.* 2017;7(1):20-37.
5. Thenappan T, Ormiston ML, Ryan JJ, Archer SL. State of the Art Review: Pulmonary arterial hypertension: pathogenesis and clinical management. *BMJ [Internet].* 2018 [cited 2024 Jun 24];360. Available from: [/pmc/articles/PMC6889979/](https://pmc/articles/PMC6889979/)
6. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension Developed by the Task Force for the Diagnosis and Treatment of (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2022;00:1-114.
7. Oldroyd SH, Manek G, Bhardwaj A. Pulmonary Hypertension. *StatPearls [Internet].* 2024 May 1 [cited 2024 Jul 5]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482463/>
8. Lan N, Massam B, Kulkarni S, Lang C. Pulmonary Arterial Hypertension: Pathophysiology and Treatment. *Diseases.* 2018;6(2):38.
9. Bousseau S, Sobrano Fais R, Gu S, Frump A, Lahm T. Pathophysiology and new advances

- in pulmonary hypertension. *BMJ Med.* 2023;2(1):e000137.
10. Zhao H, Song J, Li X, Xia Z, Wang Q, Fu J, et al. The role of immune cells and inflammation in pulmonary hypertension: mechanisms and implications. *Front Immunol.* 2024;15(March):1–9.
  11. Rabinovitch M, Guignabert C, Humbert M, Nicolls MR. Inflammation and immunity in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. *Circ Res [Internet].* 2014 Jun 20 [cited 2024 Jul 5];115(1):165–75. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCRESAHA.113.301141>
  12. Pezzuto B, Badagliacca R, Poscia R, Ghio S, D'Alto M, Vitulo P, et al. Circulating biomarkers in pulmonary arterial hypertension: Update and future direction. *J Hear Lung Transplant [Internet].* 2015;34(3):282–305. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2014.12.005>
  13. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection. *Front Immunol.* 2018;9(APR):1–11.
  14. Santos-Gomes J, Gandra I, Adão R, Perros F, Brás-Silva C. An Overview of Circulating Pulmonary Arterial Hypertension Biomarkers. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9(July):1–26.
  15. Simonneau G, Torbicki A, Dorfmüller P, Kim N. The pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev [Internet].* 2017;26(143):1–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/16000617.0112-2016>
  16. Chaix MA, Marcotte F, Dore A, Mongeon FP, Mondésert B, Mercier LA, et al. Risks and Benefits of Exercise Training in Adults With Congenital Heart Disease. *Can J Cardiol [Internet].* 2016;32(4):459–66. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2015.12.007>
  17. Tran D, Maiorana A, Ayer J, Lubans DR, Davis GM, Celermajer DS, et al. Recommendations for exercise in adolescents and adults with congenital heart disease. *Prog Cardiovasc Dis [Internet].* 2020;63(3):350–66. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.03.002>
  18. Metsios GS, Moe RH, Kitas GD. Exercise and inflammation. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2020;34(2).
  19. El Assar M, Álvarez-Bustos A, Sosa P, Angulo J, Rodríguez-Mañas L. Effect of Physical Activity/Exercise on Oxidative Stress and Inflammation in Muscle and Vascular Aging. *Int J Mol Sci.* 2022;23(15).
  20. Muttaqien F, Yulvina Y, Sari RN, Syarif F, Wahyudati S, Sofia SN, et al. Pengaruh Latihan Sirkuit Terhadap Biomarker Inflamasi, Kapasitas Fungsional, Fungsi Paru, dan Kualitas Hidup Pasien Gagal Jantung Kronik. *Medica Hosp J Clin Med.* 2019;6(1):48–53.
  21. Fukuda K, Date H, Doi S, Fukumoto Y, Fukushima N, Hatano M, et al. Guidelines for the treatment of pulmonary hypertension (JCS 2017/JPCPHS 2017). *Circ J.* 2019;83(4):842–945.
  22. Baião VM, Cunha VA, Duarte MP, Andrade FP, Ferreira AP, Nóbrega OT, et al. Effects of Exercise on Inflammatory Markers in Individuals with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Metabolites.* 2023;13(7).