

# PERAN LATIHAN OLAHRAGA TERHADAP PASIEN GAGAL JANTUNG DENGAN FRAKSI EJEKSI YANG NORMAL

Sidhi Laksono Purwowiyoto<sup>1</sup>

Sidhi.lp@gmail.com

<sup>1</sup>Divisi Kegawatan dan Pencitraan Kardiak, KSM Kardiologi dan Kedokteran Vaskuler  
RSUD Pasar Rebo

## ABSTRACT

*Half of the patients with Heart Failure (HF) have a preserved left ventricular ejection fraction (HFpEF). Morbidity and mortality of HFpEF is almost the same as that of HF that reduced ejection fraction, although effective treatment is still unclear. The diagnosis of HFpEF is often very challenging and based on clinical evaluation, echocardiography and other. Exercise training has been shown to improve the quality of life of patients with systolic heart failure, and as an adjunctive therapy of heart failure that recommended by American or European cardiology associations. Most exercise training studies use heart failure patients with decreased ejection fraction, many mechanisms can be studied in looking at improving the quality of life of patients, but data on the role of exercise training for heart failure patients with preserved ejection fractions is still very limited.*

**Keywords :** HFpEF, exercise training

## ABSTRAK

Setengah dari pasien gagal jantung (HF) memiliki fraksi ejeksi ventrikel kiri yang normal (HFpEF). Morbiditas dan mortalitas HFpEF hampir sama dengan HF yang mengalami penurunan fraksi ejeksi, walau pengobatan yang efektif masih belum jelas. Diagnosis HFpEF sering kali sangat menantang dan terpaku pada evaluasi klinis, pemeriksaan ekokardiografi dan penunjang lainnya. Latihan olahraga terbukti memperbaiki kualitas hidup pasien dengan gagal jantung sistolik, dan sebagai terapi tambahan pada gagal jantung yang telah direkomendasikan perkumpulan kardiologi Amerika ataupun Eropa. Kebanyakan studi-studi latihan olahraga menggunakan pasien gagal jantung dengan fraksi ejeksi yang menurun, banyak mekanisme yang dapat dipelajari dalam melihat perbaikan kualitas hidup pasien, namun data mengenai peran latihan olahraga terhadap pasien gagal jantung dengan fraksi ejeksi yang normal masih amat terbatas.

**Kata Kunci :** HFpEF, latihan olahraga

## PENDAHULUAN

Gagal jantung (HF) kronik merupakan masalah yang tersering, membahayakan dan memberatkan pasien, keluarga pasien dan dokter<sup>(1)</sup>. Kebutuhan untuk masuk rawat inap dan kontrol ke spesialis jantung sering kali berkelanjutan, sehingga akan memberatkan biaya sistem kesehatan di suatu negara. Sebagai contoh, Inggris, sekitar 900.000 pasien dengan gagal

jantung menelan biaya tahunan sebesar £716 juta, atau sekitar 1.8% dari total anggaran pelayanan kesehatan Negara<sup>(2)(3)</sup>.

Sekarang ini, lebih dari 50% pasien dengan HF yang simptomatis memperlihatkan fraksi ejeksi ventrikel kiri yang normal dan didiagnosis sebagai gagal jantung dengan fraksi ejeksi yang normal (HFpEF)<sup>4</sup>. Data epidemiologi mengindikasikan pasien

dengan HFpEF biasanya adalah usia tua, lebih sering wanita, dengan prevalens tinggi hipertensi, diabetes mellitus dan atrial fibrilasi serta jarang terdapat masalah pada koronernya dibandingkan dengan HF sistolik<sup>(4)(5)</sup>.

Walau demikian, beban kesehatan yang mendasar dari HFpEF nampaknya sama dengan HF sistolik, yang diukur berdasarkan biaya kesehatan, berulang kali masuk ke rumah sakit, mortalitas setelah pulang dari rumah sakit, ketidakmampuan berolahraga, dan kualitas hidup yang berhubungan dengan kesehatan (HRQoL)<sup>(6)(7)</sup>. Belum ada terapi farmakologis yang dapat mengurangi mortalitas HFpEF, farmakoterapi HFpEF memperlihatkan perbaikan pada kapasitas latihan olahraga<sup>(8)</sup>. Intervensi yang meningkatkan kapasitas latihan olahraga pada pasien HFpEF nampaknya penting dan menjadi kunci dalam memperbaiki HRQoL<sup>(8)</sup>.

Latihan olahraga diketahui dan sebagai terapi tambahan yang penting dalam manajemen HF serta direkomendasikan oleh perkumpulan kardiologi Amerika (ACC/AHA) dan Eropa (ESC) serta panduan klinis nasional lainnya<sup>(9)(10)</sup>. Sebuah tinjauan dan metaanalisis dari Cochrane tahun 2010 mengenai intervensi latihan olahraga pada pasien HF sistolik memperlihatkan manfaat pada HRQoL, sama halnya dengan penurunan beban biaya pelayanan kesehatan akibat penurunan angka masuk rumah sakit dibandingkan latihan biasa<sup>(11)</sup>. Studi-studi metaanalisis tahun 2010 dan studi randomisasi lainnya kebanyakan tidak menyertakan pasien HFPEF sehingga latihan olahraga pada manajemen HFpEF masih belum jelas.

## **GAGAL JANTUNG DENGAN FRAKSI EJEKSI YANG NORMAL (HFPEF) Epidemiologi HFPEF**

Lewis dan kolega<sup>(12)</sup> meneliti lebih dari 8000 pasien yang dilakukan studi *Prevention of Events With Angiotensin Converting Enzyme Inhibition (PEACE)*, suatu studi randomisasi *angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEi)* trandolapril untuk prevensi terhadap efek yang tidak diharapkan pada pasien penyakit arteri koroner stabil dan fungsi sistolik yang normal, untuk menilai prediktor insidens HF pada median lebih dari 4,8 tahun *follow up* setelah randomisasi. Beberapa faktor yang berhubungan dengan peningkatan risiko insidens rawat inap HF atau kematian akibat HF, termasuk usia tua, hipertensi, dan diabetes mellitus, dilakukan randomisasi terhadap trandolapril<sup>(12)</sup>.

Peneliti studi Framingham memeriksa karakteristik klinis dan faktor risiko saat onset terjadinya HF sampai harapan hidup jangka panjang pada pasien HFpEF dibandingkan dengan fraksi ejeksi yang rendah (HFpEF)<sup>(13)</sup>. Prediktor HFpEF termasuk peningkatan tekanan darah sistolik, atrial fibrilasi dan jenis kelamin wanita, dimana HFpEF dihubungkan riwayat infark miokard dan morfologi blok cabang berkas kiri. Berdasarkan studi populasi ini, prognosis jangka panjang sama buruknya pada kedua jenis HF baik pria maupun wanita, dengan median harapan hidup 2,1 tahun<sup>(13)</sup>.

Meski studi randomisasi yang besar dari strategi terapeutik pada HFpEF menghasilkan luaran yang sama mengecewakannya, analisis sekunder dari data studi besar tersebut menuju pada pemahaman yang mendasar dari suatu perkembangan alami sindroma tersebut. Menggunakan data dari studi *Irbesartan in Heart Failure With*

*Preserved Ejection Fraction* (I-PRESERVE), Zile dan kolega<sup>(14)</sup> melaporkan jenis kematian dari pasien dengan sindroma ini selama *follow-up*, aspek penting dari luaran klinisnya diperlukan untuk memahami target terapi yang lebih baik di masa mendatang.

Tingkat kematian tahunan sebesar 5,2 tahun pada studi kohort I-PRESERVE HFpEF. Peneliti melaporkan jenis kematian akibat kardiovaskuler sebesar 60% (termasuk 26% akibat kematian mendadak, 14% akibat gagal jantung akut, 5% akibat infark miokard dan 9% akibat stroke), sedangkan kematian non kardiovaskuler sebesar 30%<sup>(14)</sup>.

### Karakteristik Pasien HFpEF

Pasien HFpEF menunjukkan beberapa karakteristik yang sama dengan pasien gagal jantung dengan HFREF antara lain penurunan kapasitas

latihan, aktivasi neuroendokrin, serta penurunan kualitas hidup. Gejala, tanda-tanda klinis, dan pemeriksaan foto torak juga tidak jauh berbeda pada HFpEF dan HFREF (Tabel 1)<sup>(15)</sup>.

Secara demografis HFPEF lebih sering ditemui pada pasien usia tua (> 65 tahun), dan pada perempuan (60-70%). Pasien HFpEF juga lebih sering menderita obesitas (30-50%), hipertensi (60-80%), diabetes mellitus (30-50%), fibrilasi atrium (20-40%), hipertrofi ventrikel kiri, dan gangguan ginjal<sup>(16)</sup>.

Pasien HFPEF umumnya memiliki dimensi ruang LV yang normal, hipertrofi ventrikel kiri (sesuai kriteria ekokardiografi) ditemukan pada kurang dari 50% pasien. Rata-rata pasien HFpEF memiliki peningkatan ketebalan dinding relatif dan peningkatan rasio massa-volume dengan massa ventrikel kiri yang normal<sup>(16)</sup>.

**Tabel 1. Perbandingan gejala dan tanda klinis pada HFNEF dan HFREF**

	Diastolic Heart Failure (EF >50%)	Systolic Heart Failure (EF 50%)
<b>Symptoms</b>		
Dyspnea or exertion	85	96
Paroxymal nocturnal dyspnea	55	50
<b>Orthopnea</b>		
Physical examination	60	73
Jugular Venous distention	35	46
Rales	72	70
Displaced apical impulse	50	60
S3	45	65
S4	45	66
Hepatomegaly	15	16
Edema	30	40
<b>Chest Radiograph</b>		
Cardiomegaly	90	96
Pulmonary venous hypertension	75	80

Sumber: Zile MR et al

*Data are presented as percent of patients in each group with the listed symptoms or sign of heart failure. There were no statistically significant differences between patient with an EF>50% vs <50%*

## Patofisiologi HFpEF

Berdasarkan studi-studi mengenai HFpEF menjelaskan bahwa gagal jantung dengan adanya fungsi sistolik LV yang normal memiliki disfungsi diastolik, dengan pemanjangan fase relaksasi LV isovolumik, perlambatan pengisian LV dan peningkatan kekakuan diastolik LV<sup>(15)</sup>. Dengan perkembangan teknologi ekokardiografi Doppler, disfungsi diastolik LV secara mudah dilakukan dengan pemeriksaan kecepatan aliran vena pulmonalis atau mitral<sup>(17)</sup>. Kecepatan aliran mitral yang abnormal menandakan suatu disfungsi diastolik LV<sup>(17)</sup>.

Relaksasi ventrikel kiri dikontrol oleh tiga faktor yaitu beban sistolik, inaktivasi *myofiber* dan uniformitas inaktivasi. Beban sistolik yang disebabkan karena hipertensi merupakan faktor penting yang mempengaruhi relaksasi. Hipertensi berkaitan erat dengan gangguan relaksasi yang bersifat *load dependent*. Gangguan relaksasi yang dipengaruhi beban sistolik ini di duga terkait dengan aktivitas fosforilasi Troponin I yang dimediasi oleh *Protein Kinase A (PKA)*<sup>(18)</sup>.

Inaktivasi myofiber merupakan serangkaian proses yang membutuhkan energi. Proses ini dimulai dengan pelepasan kalsium dari troponin C, pelepasan *actin-myosin cross-bridge*, fosforilasi phospholamban, sekuestrasi ion kalsium ke dalam retikulum sarkoplasma melalui aktivitas *Sarcoplasmic Reticulum Calcium ATPase (SERCA)*, aktivitas *Na/Ca exchanger*, perlambatan siklus pembentukan dan pelepasan *cross-bridge*, dan akhirnya pemanjangan sarkomer kembali ke keadaan istirahat. Suplai energi yang memadai diperlukan agar tiap proses ini dapat berjalan

dengan sempurna, baik dalam hal jumlah aktivitas maupun kecepatannya. Perlambatan relaksasi ventrikel kiri dapat disebabkan karena defisit energi pada miokardium, pendapat ini didukung oleh penelitian yang menunjukkan adanya penurunan rasio fosfokreatin/ ATP pada otot jantung pasien HFpEF dibanding kontrol<sup>(16)(18)</sup>.

Fungsi kekakuan ventrikel kiri ditentukan oleh faktor ekstramiokardial (misal: kekakuan perikardium) serta faktor miokardial. Faktor miokardial dipengaruhi oleh dua komponen dari otot jantung yaitu matriks ekstraselular, dan sel otot jantung (kardiomyosit). Perubahan tingkat kekakuan pada salah satu dari komponen ini akan ditransmisikan ke komponen yang lain melalui protein matrikselular (*matricellular proteins*)<sup>(18)</sup>.

Kekakuan matriks ekstraselular ditentukan terutama oleh kolagen, yaitu melalui regulasi jumlah totalnya, jumlah relatif kolagen tipe 1, serta derajat *cross linking*-nya. Pada HFPEF ketiga mekanisme tersebut terlibat<sup>(18)</sup>.

Penumpukan kolagen tipe 1 pada HFpEF terjadi karena ketidakseimbangan antara sintesisnya yang berlebihan dan degradasinya yang berkurang. Sebagai contoh, pada pasien HFPEF aktivitas *Procollagen type 1 carboxy-terminal pro-peptide (PCP)*; suatu enzim yang berperan dalam pembentukan kolagen tipe 1, meningkat, di sisi lain terdapat pula penurunan degradasi matriks (yang dibentuk oleh serabut kolagen tipe 1) karena

*downregulation Matrix Metalloproteinases (MMPs)* dan *upregulation Tissue Inhibitors of Matrix Metalloproteinases (TIMPs)*<sup>(18)</sup>.

Kekakuan intrinsik sel otot jantung berkaitan erat dengan suatu protein

sitoskeletal yang disebut Titin. Titin adalah protein elastis raksasa (*Giant Elastic Protein*) yang di ekspresikan di kardiomyosit sebagai 2 isoform yang berbeda: isoform N2B yang bersifat lebih kaku, dan isoform N2BA yang kompliansinya lebih baik. Penurunan rasio ekspresi isoform N2BA:N2B, akan meningkatkan kekakuan otot jantung. Mekanisme lain yang menyebabkan peningkatan kekakuan otot jantung adalah fosforilasi Titin dan pembentukan jembatan disulfida pada molekul Titin yang diinduksi oleh stress oksidatif.

Beberapa mekanisme terjadinya HFpEF lainnya telah diajukan, diantaranya gangguan vasodilatasi akibat aliran (*flow mediated vasodilation*), inkompeten kronotropik atau pun hipertensi arterial pulmoner, namun mekanisme tersebut masih belum jelas<sup>(19)(20)</sup>.

### **Penegakan Diagnosis HFpEF**

Berbeda dengan HFREF, diagnosis HFpEF sangatlah sulit, terutama pada pasien yang datang ke poliklinik dengan keluhan sesak nafas saat aktivitas (*exertional dyspnea*) dan komorbiditas yang multipel tetapi tanpa adanya tanda fisik kongesti yang jelas. Untuk menghindari spesifitas yang rendah ketika mendiagnosis HFpEF, *exertional dyspnea* dan normal LVEF dibutuhkan bukti objektif disfungsi diastolik fraksi ejeksi ventrikel kiri (LVEF), hipertrofi ventrikel kiri (LV), pelebaran atrium kiri (LA) atau kadar

plasma peptida natriuretik (NP), seperti yang direkomendasikan panduan klinis untuk diagnosis HFpEF.

Empat panduan klinis untuk menegakkan diagnosis HFpEF telah dikemukakan<sup>(21)(22)(23)(24)</sup>. Keempat panduan klinis tersebut membutuhkan gejala dan tanda HF, bukti fungsi sistolik LV yang normal dan bukti disfungsi diastolik LV atau penanda luaran klinik dari disfungsi diastolik LV seperti hipertrofi LV, pelebaran LA, fibrilasi atrium atau peningkatan kadar plasma NP<sup>(21)(22)(23)(24)</sup>.

Panduan klinis pertama (Tabel 2) diberikan oleh satuan kerja fungsi miokard dari perkumpulan kardiologi Eropa (*the Working Group on Myocardial Function of the European Society of Cardiology*) (European Study Group on Diastolic Heart Failure, 1998). Panduan klinis kedua (Tabel 3) dikemukakan oleh *the NHLBI Framingham Heart Study* dan kombinasi antara gejala dan tanda HF, normal LVEF (> 50%) serta bukti invasif disfungsi diastolik LV<sup>(21)</sup>.

Panduan ketiga (Tabel 4) yang diusulkan oleh Yturralde dan Gaasch dari klinik Lahey<sup>(22)</sup>. Mereka mengimplemetasikan penilaiannya dengan sistem skoring kriteria mayor dan minor serta kriteria hipertrofi LV dan pelebaran LA sebagai penanda keluaran klinik disfungsi diastolik LV<sup>(22)</sup>. Panduan klinis terakhir dikeluarkan oleh asosiasi HF dan ekokardiografi dari perkumpulan kardiologi Eropa<sup>(21)</sup>.

**Tabel 2. Penegakan diagnosis HFPEF berdasarkan satuan kerja fungsi miokard dari perkumpulan kardiologi Eropa (*the Working Group on Myocardial Function of the European Society of Cardiology*).**

<b>Signs or symptoms of congestive heart failure</b>
<p>Exertional dyspnea (eventually objective evidence by reduced peak exercise oxygen consumption (<math>&lt;25 \text{ ml.kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}</math>) orthopnea, gallop sounds, lung crepitations, pulmonary oedema.</p> <p style="text-align: center;">And</p> <p><b>Normal or midly reduced left ventricular relaxation, filling, diastolic distentibility and diastolic stiffness :</b></p> <p style="text-align: center;"><b>Slow isovolumic left ventricular relaxation:</b></p> <p style="text-align: center;"><math>\text{LVdP/dt}_{\text{min}} &lt; 1100 \text{ mmHg.s}^{-1}</math></p> <p style="text-align: center;">And/or <math>\text{IVRT}_{&lt;30\text{y}} &gt; 92 \text{ ms}</math>, <math>\text{IVRT}_{&lt;30-50\text{y}} &gt; 100 \text{ ms}</math>, <math>\text{IVRT}_{.30-50} &gt; 105 \text{ ms}</math></p> <p style="text-align: center;"><b>And /or slow early ventricular filling:</b></p> <p style="text-align: center;"><math>\text{PFR} &lt; 160 \text{ ml.s}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}</math></p> <p style="text-align: center;">And or <math>\text{PFR}_{&lt;30\text{y}} &lt; 20 \text{ EDV.s}^{-1}</math>. <math>\text{PFR}_{&lt;30-50\text{y}} &lt; 1.8 \text{ EDV.s}^{-1}</math></p> <p style="text-align: center;">And/or <math>\text{E/A}_{&lt;50\text{y}} &lt; 1,0</math> and <math>\text{DT}_{&lt;50\text{y}} &gt; 220 \text{ m.s}</math>. <math>\text{E/A}_{&gt;50\text{y}} &lt; 0,5</math> and <math>\text{DT}_{&gt;50\text{y}} &gt; 280 \text{ ms}</math></p> <p style="text-align: center;">And or <math>\text{S/D}_{&lt;50\text{y}} &gt; 1,5</math> <math>\text{S/D}_{&gt;1,5} &gt; 2.5</math></p> <p style="text-align: center;"><b>and or reduced ventricular diastolic distentibility :</b></p> <p style="text-align: center;"><math>\text{LVEDP} &gt; 16 \text{ mmHg}</math> or <math>\text{PCW} &gt; 12 \text{ mmHg}</math></p> <p style="text-align: center;">And or <math>\text{PV A Flow} &gt; 35 \text{ cm.s}^{-1}</math></p> <p style="text-align: center;">And or <math>\text{PV t} &gt; \text{MV A t} + 30 \text{ ms}</math></p> <p style="text-align: center;">And or <math>\text{A/H} &gt; 0.20</math></p> <p style="text-align: center;"><b>And or increased left ventricular left chamber stiffness :</b></p> <p style="text-align: center;"><math>b &gt; 0,27</math></p> <p style="text-align: center;">and or/ <math>b &gt; 16</math></p>

Sumber: European Study Group on Diastolic Heart Failure, 1998

**Tabel 3. Penegakan diagnosis HFPEF *definite* berdasarkan the NHLBI Framingham Heart Study**

Criterion	Objective Evidence
Definitive evidence of CHF AND Objective evidence of normal LV Systolic function in proximity to the CHF event AND	Includes clinical and signs, suppoting laboratory tests (such as chest X-ray), and a typical clinical responde to treatment with diuretics, with or without documentation or elevated LV filling pressure (at rest, on exercise, or in response to volume load) or a low cardiac index LV EF $\geq 0,50$ within 72 h of CHF event
Objective evidence of LV diacstolic dysfunction	Abnormal LV relaxation/filling/distentibility indices on cardiac catheterization

Sumber: Vasan RS et al, 2000

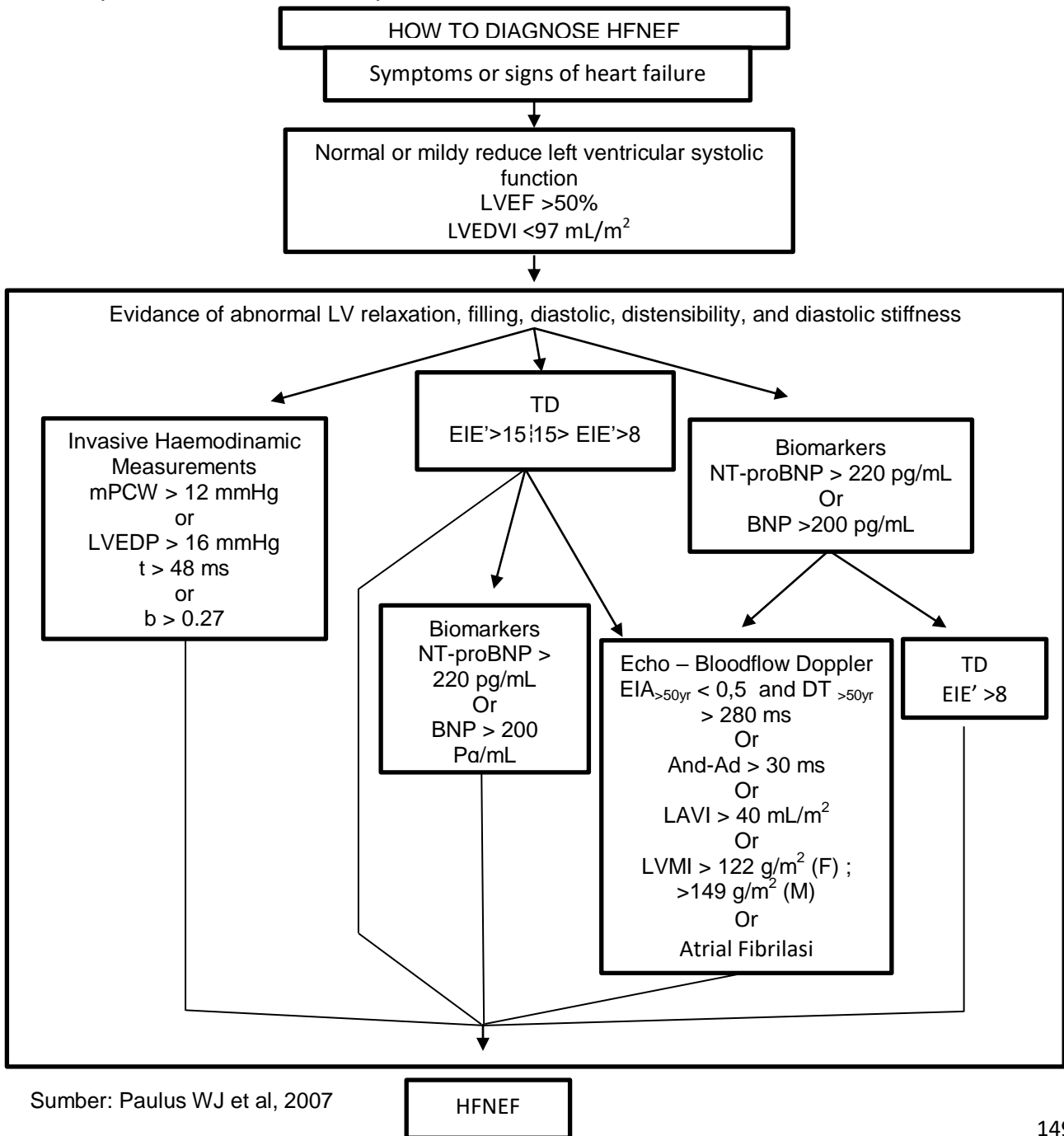
**Tabel 4. Penegakan diagnosis berdasarkan Yturralde dan Gaasch dari klinik Lahey**

Major Criteria 1. Clinical evidence of heart failure Framingham or Boston Criteria Plasma BNP or chest x-ray cardiopulmonary exercise testing 2. Normal LV EF and chamber size data ate contemporary with 1 item Confirmatory evidence 1. LV Hypertrophy or concentric remodeling 2. Left Atrial enlargement (in absence of atrial fibrillation) 3. Echocardiographic Doppler catheterization evidence of diastolic dysfunction
---

Sumber: Yturralde RF et al, 2005. *If the 2 major criteria are met and there is evidence of LV hypertrophy or left atrial enlargement, the diagnosis of definite diastolic heart failure can be made. In the absence of hypertrophy or left atrial enlargement, it can be appropriate to make tentative diagnosis probable diastolic heart failure and require confirmatory evidence before making a diagnosis of definite diastolic heart failure. Valvular heart disease should be excluded.*

Sesuai dengan panduan klinis terakhir, diagnosis HFpEF (Gambar 1) membutuhkan tanda dan gejala HF, LVEF lebih dari 50%, LVEDVI lebih dari 97 mL/m<sup>2</sup> dan bukti disfungsi diastolik LV. LVEDP > 16 mmHg, PCW > 12 mmHg dan atau E/E' > 15 menyediakan bukti disfungsi diastolik LV, dimana NP dihubungkan E/E' > 8, sinyal Doppler kecepatan aliran mitral memperlihatkan

rasio E/A < 0.5 dan waktu deselerasi (DT) > 280 ms, sinyal kecepatan aliran vena pulmoner memperlihatkan Ard-Ad > 30 ms (Ard: *duration of reverse pulmonary vein atrial systole flow*; Ad: durasi aliran gelombang atrial katup mitral), ukuran LA > 40 mL/m<sup>2</sup>, atau massa LV > 149 g/m<sup>2</sup> (laki-laki) atau > 122 g/m<sup>2</sup> (perempuan)<sup>(23)</sup>.



Sumber: Paulus WJ et al, 2007

## PERAN LATIHAN OLAHRAGA PADA HFPEF

Meskipun prevalens HFpEF yang tinggi di masyarakat dan peningkatan beban terhadap sistem kesehatan serta pasien tersebut, namun strategi pengobatan terkini tetap kurang efektif untuk memperbaiki prognosis jangka Panjang<sup>(8)</sup>. Walaupun keuntungan dalam mortalitas dan hospitalisasi tidak terlihat dalam penggunaan terapi farmakologi, nampak perbaikan kapasitas latihan yang nyata<sup>(8)</sup>. Penting, terapi-terapi yang dapat memperbaiki kapasitas latihan menawarkan kesempatan untuk perbaikan HRQoL dan kapasitas fungsional untuk aktivitas sehari-hari pada populasi ini<sup>(8)(25)</sup>.

Kitzman dan kolega melakukan studi randomisasi terkontrol pertama, satu senter, tersamar tunggal dan tersupervisi yang membandingkan efek latihan olahraga selama empat bulan dengan kontrol pada pasien HFpEF<sup>(7)</sup>. Temuan dari studi ini memperlihatkan peningkatan VO<sub>2</sub> puncak, nilai ambang batas ventilasi anaerobik, jarak berjalan selama enam menit, perbaikan kualitas hidup tanpa merubah masa LV, pengisian diastolik atau fungsi neuroendokrin<sup>(7)</sup>. Studi metaanalisis yang dilakukan oleh Rod Taylor *et al.* menggunakan tiga studi randomisasi, satu studi non randomisasi terkontrol dan satu studi pre-post dikerjakan pada total 228 pasien HFpEF dengan intervensi latihan olahraga selama 12-24 minggu<sup>(26)</sup>. Hasil metaanalisis ini memperlihatkan perbaikan secara klinis dalam kapasitas latihan dan HRQoL terhadap respon latihan olahraga pada pasien HFpEF<sup>(26)</sup>. Latihan olahraga ini nampaknya aman pada pasien populasi ini. Namun, ukuran sampel yang kecil dan *follow up* durasi pendek dari studi ini, sehingga tidak mungkin untuk

dilakukan analisis dampak mortalitas dan tingkat hospitalisasi<sup>(26)</sup>.

Studi-studi dengan latihan olahraga pada pasien HF kebanyakan menggunakan pasien dengan fraksi ejeksi yang rendah. Meski demikian, jumlah pasien HFpEF telah meningkat dan penting diingat bahwa pasien-pasien tersebut juga memiliki kapasitas olahraga yang menurun sama halnya dengan pasien HFREF<sup>(16)</sup>. Latihan olahraga pada pasien HF mempunyai manfaat sebagai berikut<sup>(27)</sup>:

- 1) Peningkatan VO<sub>2</sub> puncak, mungkin dikarenakan curah jantung yang meningkat akibat beban kerja akibat olahraga yang meningkat serta aliran darah di kaki selama latihan olahraga. Perubahan-perubahan ini mungkin dihubungkan dengan perbaikan fungsi diastolik sebagai peningkatan laju pengisian diastolik awal puncak dari ventrikel kiri saat istirahat dan selama latihan<sup>(25)</sup>.
- 2) Perbaikan energetik otot rangka sehingga penggunaan oksigen menjadi lebih efisien, sebanding dengan sejumlah latihan yang dikerjakan pada saat denyut jantung yang rendah mengindikasikan perbaikan pertukaran gas<sup>(25)</sup>.
- 3) Penurunan tonus simpatis dan peningkatan tonus vagal saat istirahat, sehingga mengembalikan kontrol kardiovaskuler otonom ke normal, juga meningkatkan sensitivitas baroreseptor arterial mungkin berperan dalam proses tersebut<sup>(28)</sup>. Perubahan ini akan menyebabkan penurunan resistensi vaskuler sistemik dan *cardiac afterload*, sehingga terjadi perbaikan kinerja kardiak<sup>(28)</sup>.
- 4) Penurunan aktivitas neurohumoral dengan penurunan kadar



angiotensin, aldosteron, vasopressin dan NP saat istirahat<sup>(25)(28)</sup>.

- 5) Perbaikan fungsi endotel akibat peningkatan pembentukan oksida nitrit basal dan vasodilatasi tergantung endotel yang diperantarai asetilkolin dari pembuluh darah otot rangka, kemungkinan akan meningkatkan kapasitas latihan<sup>(25)</sup>.
- 6) Penurunan kadar plasma sitokin pro inflamasi, termasuk tumor nekrosis faktor alfa (TNF $\alpha$ ), interleukin-6 dan mediator apoptosis seperti Fas dan ligan Fas<sup>(25)(29)</sup>.

Perbaikan kapasitas latihan dan HRQoL karena latihan pada pasien HFpEF nampaknya konsisten pada beberapa studi yang menggunakan intervensi latihan pada populasi HF sistolik<sup>(11)(30)</sup>. Sebanyak 14 studi randomisasi terkontrol, dilaporkan oleh van der Meer et al. bahwa terjadi peningkatan rerata ambilan oksigen maksimum sebesar 1.85 ml/kg/menit (95% CI: 0.75 to 2.94)<sup>(31)</sup>.

Studi metaanalisis Cochrane 2010 memperlihatkan perbaikan yang sedikit lebih tinggi pada perbaikan keluaran kualitas hidup dengan latihan olahraga pada pasien HF sistolik dibandingkan pasien HFpEF<sup>(11)</sup>. Dampak latihan olahraga pada fungsi diastolik pasien HF nampaknya kompleks<sup>(32)</sup>. Namun, rasio E/A tidak berubah pada pasien HFPEF, tetapi E/A mengalami perbaikan pada pasien HF sistolik<sup>(33)</sup>.

Studi *Exercise training in Diastolic Heart Failure* (Ex-DHF) menggunakan 64 pasien HFpEF secara random dilakukan latihan olahraga dibandingkan dengan latihan biasa selama tiga bulan dan diukur keluaran primer berupa perubahan VO<sub>2</sub> puncak setelah tiga bulan serta efek struktur kardiak, fungsi diastolik dan HRQoL. Penelitian studi randomisasi tersebut memperlihatkan

latihan olahraga memperbaiki kapasitas latihan dan HRQoL pada pasien HFpEF<sup>(34)</sup>.

Rasio E/e' merupakan penanda yang lebih spesifik dari disfungsi diastolik, studi Edelman et al. menemukan bahwa terjadi penurunan yang signifikan dari rasio E/e' pada pasien HFpEF yang dilakukan latihan olahraga, hal tersebut mengindikasikan perbaikan fungsi diastolik. Peneliti tersebut juga menemukan asosiasi kuat antara perbaikan E/e' dan HRQoL<sup>(33)</sup>.

Dampak latihan olahraga terhadap fungsi diastolik pada pasien gagal jantung nampaknya kompleks serta berperan dalam intra dan ekstrakardiak<sup>(34)(35)(36)</sup>. Rasio E/e' merupakan indikator spesifik yang lebih baik terhadap tingkat keparahan disfungsi diastolik<sup>(34)(26)</sup>. Studi yang dilakukan oleh Edelman et al<sup>(34)</sup>. Menemukan penurunan yang signifikan pada rasio E/e' pada pasien HFpEF yang dilakukan latihan olahraga, hal ini mengindikasikan terdapat perbaikan pada fungsi diastolik.

Studi ini mengindikasikan bahwa intervensi latihan olahraga dapat memperbaiki fungsi diastolik dan mengurangi remodeling atrium<sup>(32)</sup>. Peningkatan perubahan kolagen dihubungkan dengan peningkatan kekakuan ventrikel pada HFpEF. Studi tersebut memperlihatkan penurunan yang signifikan pada kadar plasma pro kolagen tipe I, sehingga masuk akal terjadi perbaikan fungsi diastolik<sup>(32)(34)</sup>.

Beberapa efek yang menguntungkan dari latihan olahraga pada penderita gagal jantung dihubungkan dengan adaptasi mikrovaskuler atau otot skelet dalam meningkatkan transport oksigen yang menyeluruh atau penggunaan oksigen saat otot bekerja<sup>(37)</sup>. menurunkan

prokolagen tipe 118 dan protein titin<sup>(38)</sup> sehingga memperbaiki kekakuan otot jantung sehingga memperbaiki fungsi diastolik, menurunkan sitokin proinflamasi<sup>(39)</sup>, meningkatkan tonus vagal dan menurunkan tonus simpatis<sup>(40)</sup> serta memperbaiki fungsi endotel<sup>(37)</sup>.

Beberapa studi yang menghubungkan latihan olahraga dengan perbaikan fungsi intrinsik longitudinal ventrikel kiri belum memberikan mekanisme yang pasti, perbaikan tersebut terjadi mungkin disebabkan dari perbaikan fungsi sistolik yang ditandai dengan perbaikan NT-proBNP pada studi Krainer<sup>(41)</sup> ataupun secara langsung atau tidak langsung melalui jalur yang sama dengan perbaikan fungsi diastolik dalam hal perbaikan fungsi endotel<sup>(37)</sup>, penurunan fibrosis<sup>(42)</sup>, penurunan penanda inflamasi<sup>(37)</sup>, penurunan prokolagen tipe 1<sup>(34)</sup> dan penurunan protein titin<sup>(38)</sup>.

## KESIMPULAN

Prevalens kasus gagal jantung dengan fraksi ejeksi normal (HFPEF) terus meningkat dalam 15 tahun terakhir, dan saat ini diperkirakan mencapai 50-55% dari seluruh kasus gagal jantung. Gagal jantung jenis ini lebih sering ditemui pada populasi dengan hipertensi, diabetes, obesitas, usia tua, dan jenis kelamin perempuan.

Morbiditas dan mortalitas akibat HFpEF setara dengan HFREF, namun tidak seperti pada HFREF, terapi untuk meningkatkan harapan hidup pada pasien dengan HFpEF masih belum diketahui. Gejala dan tanda HFpEF sama dengan HFREF, dengan penurunan kapasitas latihan yang dapat menurunkan kualitas hidupnya.

Latihan olahraga diketahui dan sebagai terapi tambahan yang penting

dalam manajemen HF serta direkomendasikan oleh perkumpulan kardiologi Amerika (ACC/AHA) dan Eropa (ESC) serta panduan klinis nasional lainnya. Kebanyakan studi besar dengan intervensi latihan olahraga menggunakan pasien HFpEF.

Latihan olahraga telah terbukti pada pasien HFpEF dapat meningkatkan kapasitas latihan, VO<sub>2</sub> puncak, memperbaiki fungsi diastolik, mengurangi remodeling atrium, memperbaiki HRQoL ataupun fungsi neuroendokrin, maupun meningkatkan jarak jalan enam menit, namun mekanisme pastinya masih belum jelas.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Lancet T. On The Horizon in Heart Failure. 2011. 378:637.
2. Stewart S, Jenkins A BS. The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK. *Eur J Heart Fail.* 2002;4:361-371.
3. Cowie MR, Wood DA CA. Incidence and aetiology of heart failure; a population-based study. *Eur Heart J.* 1999;20:421-428.
4. Bhatia RS, Tu JV LD. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med.* 2007;355:260-269.
5. Owan TE, Hodge DO HR. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2006;355:251-259.
6. Liao L, Anstrom KJ GJ. Long-term costs and resource use in elderly participants with congestive heart failure in the Cardiovascular Health Study. *Am Heart J.* 2007;153:245-252.
7. Kitzman DW, Brubader PH HD. Effect of endurance exercise

- training on endothelial function and arterial stiffness in older patients with heart failure and preserved ejection fraction: a randomized, controlled, single-blind trial. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:584-592.
8. Holland DJ, Kumbhani DJ AS. Effects of treatment on exercise tolerance, cardiac function, and mortality in heart failure with preserved ejection fraction. A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:1676-1686.
  9. Dickstein K, Cohen-Solal A FG. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaborat. *Eur J Heart Fail.* 2008;10:933-989.
  10. Hunt SA, Abraham WT CM. Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Co. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:e1-e90.
  11. Davies EJ, Moxham T RK. Exercise training for systolic heart failure: Cochrane systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2010;12:706-715.
  12. Lewis EF, Solomon SD JK. Predictors of heart failure in patients with stable coronary artery disease: a PEACE study. *Circ Hear Fail.* 2009;6:2:209-211.
  13. Lee DS, Gona P VR. Disease pathogenesis and risk factors to heart failure with preserved or reduced ejection fraction: insights from the framingham heart study of the hhhnational heart, lung, and blood institute. *Circulation.* 2009;119:3070-3077.
  14. Zile MR, Gaasch WH AI. Mode of death in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: results from the Irbesartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Study hhh(I-Preserve) trial. In *Circulation;* 2010. p. 121:1393-405.
  15. Zile MR BD. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I: diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. *Circulation.* In 2002. p. 105:1387-1393.
  16. MR M. Heart Failure with Normal Ejection Fraction. In: Libby P BR, Mann DL, Zipes DP, Braunwald E, ed. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine.* 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2008;2008:641-57.
  17. Nishimura RA TA. Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography is the clinician's Rosetta Stone. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:8-18.
  18. Borlaug BA PW. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J.* 2011;32:670-679.
  19. Borlaug BA, Melonovsk V RS. Impaired chronotropic and vasodilator reserves limit exercise capacity in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation.*

- 2006;114:2138-2147.
20. Borlaug BA K DA. Ventricular-vascular interaction in heart failure. *Heart Fail Clin.* 2008;4:23-36.
  21. Vasan RS LD. Defining diastolic heart failure: a call for standardized diagnostic criteria. *Circulation*; 2000. . 101:2118-21.
  22. Yturralde RF GW. Diagnostic criteria for diastolic heart failure. *Progress in cardiovascular diseases.* In 2004. p. 47:314-319.
  23. Paulus WJ, Tschope C SJ. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2007;28:2538-2550.
  24. Failure ESG on DH. How to Diagnose Diastolic Heart Failure. *Eur Heart J.* 1998;19:990-1003.
  25. Downing J BG. The role of exercise training in heart failure. *J Am Coll uuuof Cardiol.* 2011;58:561-569.
  26. Taylor RS, Davies EJ DH. Effects of exercise training for heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *Int J Cardiol* 1626-13. 2012;
  27. Zile MR, Baicu CF GW. Diastolic heart failure abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. In *The New England journal of medicine*; 2004. p. 350:1953-1959.
  28. Roveda F, Middllekauff HR RM. The effects of exercise training on sympathetic hhhneural activation in advanced heart failure: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:854-860.
  29. Adamopoulos S, Parissis J KD. Physical training modulates proinflammatory cytokines and the soluble Fas/soluble Fas ligand system in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:653-663.
  30. Smart N. Exercise Training for Heart Failure Patients with and without Systolic Dysfunction: An Evidence-Based Analysis of How Patients Benefit. *Cardiology research and practice.* 2010. 2011;
  31. Van der Meer S, Zwerink M V der VP. Effect of outpatient exercise training programmes in patients with chronic heart failure: a systematic review. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2011;
  32. Kitzman DW. Exercise training in heart failure with preserved ejection fraction: beyond proof-of-concep. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:1792-1794.
  33. Alves AJ, Ribeiro F GE. Exercise training improves diastolic function in heart failure patients. *Medicine and science in sports and exercise.* 2012;44:776-785.
  34. Edelmann F, Gelbrich G DH. Exercise training improves exercise capacity and diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction: results of the Ex-DHF (Exercise training in Diastolic Heart Failure) pilot study. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:1780-1791.
  35. Wright S, Esfandiari S EN. Left atrial functional changes following short-term exercise training.

- European journal of applied physiology. In 2014. p. 114:2667-2675.
36. Xiao J, Xu T LJ. Exercise-induced physiological hypertrophy initiates activation of cardiac progenitor cells. International journal of clinical and experimental pathology. In p. 7:663-669.
  37. Haykowsky MJ KD. Exercise physiology in heart failure and preserved ejection fraction. Heart Fail Clin. 2014;10:445-452.
  38. Macaluso F, Issacs AW DF V. Acute change of titin at mid-sarcomere remains despite 8 wk of plyometric training. J Appl Physiol. 2014;116:1512-1519.
  39. Pandey A. Parashar A KF. Exercise training in patients with heart failure and reserved ejection fraction: meta-analysis of randomized control trials. Circ Hear Fail. 2015;8:33-40.
  40. Dieberg G, Ismail H GF. Clinical Outcomes and Cardiovascular Responses to Exercise Training in Preserved Ejection Fraction Heart Failure Patients: Systematic Review & Meta-Analysis. J Appl Physiol. 2014;jap 00904.
  41. Kraigher-Krainer E, Shah AM GD. Impaired systolic function by strain imaging in heart failure with preserved ejection fraction. J Am Coll Cardiol. 2014;63:447-456.
  42. Kim SY. Lee J. Exercise Training suppresses vascular fibrosis in aging obesity induced rats. J uuuof Exerc Nutr Biochem. 2014;18:175-180.