

PEMERIKSAAN FUNGSI ENDOTEL PADA PENYAKIT KARDIOVASKULAR

Adhi Kurniawan⁽¹⁾, Mefri Yanni⁽²⁾

1. Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Jl. Perintis Kemerdekaan No. 14D, Sawahan Timur, Padang

email : adhiyku2010@gmail.com

2. Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Jl. Perintis Kemerdekaan No. 14D, Sawahan Timur, Padang

email : mefriyanni@gmail.com

Submitted : 09-05-2020, Reviewer:12-05-2020, Accepted: 12-05-2020

Abstract

Cardiovascular risk factors have been known to play a role in vascular endothelial damage. Endothelial damage can cause a condition called endothelial dysfunction. Endothelial dysfunction is the initial process of various cardiovascular problems such as coronary heart disease, stroke, peripheral artery disease, and others. Early stage endothelial damage can actually be detected, but often patients present at the stage of cardiovascular problems. Various examinations of endothelial function start from invasive, non invasive, until biomarkers marking the occurrence of dysfunction can be done. So that we can prevent or reduce the occurrence of further damage

Keywords: *cardiovascular; endothelial function; examination*

Abstrak

Faktor-faktor risiko kardiovaskular telah diketahui berperan dalam kerusakan endotel pembuluh darah. Kerusakan endotel ini dapat menyebabkan terjadinya suatu kondisi yang disebut disfungsi endotel. Disfungsi endotel merupakan proses awal terjadinya berbagai masalah kardiovaskular seperti penyakit jantung koroner, stroke, penyakit arteri perifer, dan lain-lain. Kerusakan endotel pada tahap awal sebenarnya dapat dideteksi, namun seringkali pasien datang pada tahap telah terjadinya masalah kardiovaskular. Berbagai pemeriksaan fungsi endotel mulai dari invasif, non invasif, sampai biomarker penanda terjadinya disfungsi dapat dilakukan. Dengan demikian, pemeriksaan-pemeriksaan ini dapat mencegah atau mengurangi terjadinya proses kerusakan yang lebih lanjut.

Kata kunci : *kardiovaskular;fungsi endotel; pemeriksaan*

PENDAHULUAN

Disfungsi endotel ditandai dengan terjadinya penurunan kemampuan endotel untuk menjalankan fungsi-fungsi homeostasis seperti mengatur tonus sel otot polos pembuluh darah untuk relaksasi dan kontraksi, mengendalikan produksi komponen protrombotik dan antitrombotik, fibrinolitik dan antifibrinolitik, melakukan intervensi dalam proliferasi dan migrasi sel pada adhesi dan aktivasi leukosit, serta proses imunologi dan inflamasi. Kondisi ini dapat menyebabkan terjadinya gangguan tonus pembuluh darah untuk vasodilatasi dan vasokonstriksi, serta kondisi yang disebut sebagai aktivasi endotel yaitu pro inflamasi, proliferaatif dan prokoagulasi.¹

Beberapa penelitian epidemiologi telah mengidentifikasi beberapa faktor seperti hipertensi, dislipidemia, merokok, obesitas, kurangnya aktivitas fisik dan diabetes sebagai faktor risiko terjadinya masalah kardiovaskular. Faktor-faktor ini diketahui terkait dengan peningkatan stress oksidatif yang berperan pada terjadinya proses disfungsi endotel pembuluh darah.²

Pada Studi *Women's Ischemia Syndrome Evaluation* (WISE) tahun 2001, ditemukan bahwa sekitar 50% pasien yang menjalani angiografi koroner yang sesuai indikasi klinis dengan hasil stenosis non signifikan ternyata memiliki disfungsi endotel.³ Widmer dkk pada tahun 2014 menemukan pada pasien yang datang dengan sindrom koroner akut dan menjalani intervensi koroner perkutan primer (IKPP) didapatkan sekitar 75% memiliki disfungsi pada endotel perifer.⁴

Adanya disfungsi endotel dapat dinilai dengan berbagai pemeriksaan baik secara invasif maupun non invasif. Saat istilah disfungsi endotel pertama kali ditemukan pada atherosklerosis arteri koroner pada tahun 1986 oleh Ludmer

dkk, pemeriksaan fungsi endotel secara invasif melalui angiografi koroner dan aliran doppler koroner yang bersamaan dengan pemberian vasodilator intra koroner seperti asetilkolin telah menjadi baku emas untuk penilaian fungsi endotel. Namun, dalam beberapa dekade terakhir, teknik pemeriksaan yang kurang invasif dan non invasif untuk menilai fungsi endotel semakin berkembang. Teknik ini berdasarkan fakta bahwa adanya disfungsi endotel tidak terbatas hanya pada arteri koroner saja namun juga menunjukkan suatu gangguan sistemik yang juga berpengaruh pada pembuluh darah perifer. Pendekatan lain dalam menilai fungsi endotel yaitu dengan mengukur kadar dari zat aktivasi endotel, seperti Nitrat Oksida (NO), *vascular cell adhesion molecules* (VCAM), *intracellular adhesion molecules* (ICAM), *endothelin-1* (ET-1) dan lain-lain.^{1,4}

Hal ini tidak hanya memberikan pengetahuan baru mengenai patofisiologi, tetapi juga peluang untuk melakukan deteksi dini penyakit, menilai risiko, respon terhadap intervensi yang dilakukan untuk mencegah berkembangnya penyakit, dan mengurangi dampak yang merugikan terhadap pasien.⁴

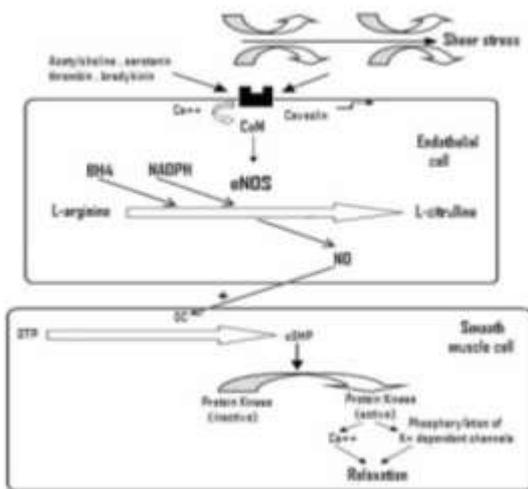
Tinjauan pustaka ini akan membahas mengenai beberapa pemeriksaan fungsi endotel pada penyakit kardiovaskular.

DISFUNGI ENDOTEL

Disfungsi endotel merupakan suatu kondisi yang ditandai dengan perubahan aksi sel endotel menjadi berkurangnya kemampuan vasodilatasi, keadaan proinflamasi, dan prothrombotik. Disfungsi endotel harus dibedakan dari kerusakan endotel dimana kerusakan endotel berarti terjadi kerusakan endotel secara anatomis. Patofisiologi disfungsi endotel sangat kompleks dan melibatkan banyak mekanisme yang menyebabkan penurunan bioavailabilitas dari suatu zat

penting yang dihasilkan oleh endotel yaitu NO. Fungsi NO selain mengatur tonus otot polos pembuluh darah, juga berfungsi menghambat terjadinya agregrasi platelet, inflamasi, stress oksidatif, migrasi dan proliferasi otot polos pembuluh darah serta adhesi leukosit.⁵

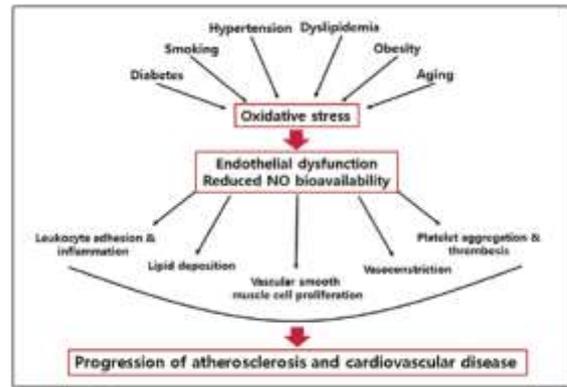
NO diproduksi melalui aksi *endothelial nitric oxide Synthase* (eNOS) pada L-arginine. Reaksi ini membutuhkan sejumlah kofaktor, termasuk tetrahydrobiopterin (BH4) dan *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate* (NADPH). Peningkatan Ca⁺⁺ intraselular dalam merespon vasodilator agonist seperti asetilkolin, serotonin, bradikinin atau respon terhadap *shear stress* merubah inhibitor caveolin dari calmodulin (CaM), menjadi eNOS teraktivasi. NO kemudian berdifusi pada otot polos pembuluh darah dan menyebabkan aktivasi dari protein kinase yang menyebabkan fosforilasi dari K⁺ dependent channel menyebabkan relaksasi otot polos. Proses produksi dan reaksi dari sel endotel dapat dilihat pada gambar 1.⁵



Gambar 1. Produksi NO dan reaksi pada sel endotel⁵

Paparan kronis terhadap faktor-faktor resiko kardiovaskular dan stres oksidatif menyebabkan terjadinya beberapa mekanisme seperti aktivasi NADPH oxidase, inaktivasi NO, pembentukan *peroxynitrite* (ONOO-),

uncoupling eNOS, dan stimulasi ekspresi endothelin. Kondisi ini merusak pertahanan endotel pembuluh darah, menyebabkan disfungsi endotel dan hilangnya integritas endotel, migrasi dan proliferasi sel otot polos, migrasi dan adhesi leukosit, agregrasi platelet dan trombotosis, dan penumpukan lipid yang berujung terjadinya aterosklerosis dan berbagai penyakit pembuluh darah



(Gambar 2).⁶

Gambar 2. Patofisiologi Disfungsi Endotel⁶

Endotel yang mengalami disfungsi berbeda dari endotel sehat, dimana pada disfungsi endotel terdapat gangguan vasodilatasi (penurunan NO, prostaglandin I2 (PGI2)), peningkatan stres oksidatif (*nitrotyrosine*), peningkatan pro-koagulan (*plasminogen activator inhibitor-1* (PAI-1), *von willebrand factor* (vWF), dan selektin-P), peningkatan biomarker pro-inflamasi (ICAM, VCAM, selektin-E dan *tumor necrosis factor* (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), *monocyte chemoattractant protein-1*), penurunan *endothelial progenitor cell* (EPC) dan peningkatan mikropartikel (MP) dalam sirkulasi darah. Seluruh mediator tersebut dapat dipergunakan sebagai penanda molekuler dari kerusakan endotel yang dapat dilihat pada tabel.1.⁷

Tabel.1 Perbedaan antara endotel normal dan disfungsi endotel⁷

| Endotel Normal | Disfungsi Endotel |
|----------------|-------------------|
|----------------|-------------------|

| | |
|--|---|
| Vasodilatasi (NO, PGI2↑) | Vasodilatasi terganggu (NO,PGI2↓) |
| Stres oksidatif ↓ | Stres oksidatif ↑ |
| Anti-koagulan (PAI-1,vWF, selektin-P↓) | Pro-koagulan (PAI-1,vWF, selektin-P↑) |
| Anti-inflamasi (ICAM,VCAM, selektin-E, CRP, TNF-α, IL-6, MCP-1↓) | Pro-inflamasi (ICAM,VCAM, selektin-E, CRP, TNF-α, IL-6, MCP-1↑) |
| Regenerasi (EPC↑, MP↓) | Degenerasi (EPC↓, MP↑) |

PEMERIKSAAN FUNGSI ENDOTEL

Pendekatan yang umum untuk menilai fungsi endotel dengan mengukur aliran darah dan reaktivitas pembuluh darah yang mengalami disfungsi endotel pada aterosklerosis arteri koroner telah diperkenalkan pertama kali pada tahun 1986 oleh Ludmer dkk. Pemeriksaan fungsi endotel secara invasif melalui angiografi koroner dan pengukuran aliran doppler koroner bersamaan dengan pemberian infus vasodilator intra koroner seperti asetilkolin dianggap sebagai “baku emas” untuk menilai fungsi endotel. Namun, pada beberapa dekade terakhir, teknik pemeriksaan fungsi endotel yang kurang invasif dan non invasif seperti pletismografi lengan bawah yang dilakukan bersamaan dengan pemberian mediator vasoaktif seperti asetilkolin dan juga pemeriksaan menggunakan ultrasound vaskular eksternal resolusi tinggi untuk mengukur *flow mediated dilatation* (FMD) dari arteri brakhialis selama hiperemia reaktif, semakin berkembang. Teknik ini berdasarkan fakta bahwa disfungsi endotel tidak terbatas pada arteri koroner saja melainkan juga merupakan gangguan sistemik yang berpengaruh pada pembuluh darah termasuk arteri besar dan pembuluh darah dengan resistensi kecil di ekstremitas.⁵

Prinsip dasar dari pemeriksaan ini yaitu arteri sehat seperti arteri koroner atau brakial akan melebar sebagai respons terhadap hiperemia reaktif (vasodilatasi yang dimediasi aliran) atau setelah rangsangan farmakologis mediator vasoaktif yaitu : vasodilator *endothelium-dependent* seperti asetilkolin, metakholin, serotonin, substansi-P, bradikinin dan vasodilator *endothelium-independent* seperti nitrogliserin, sodium nitroprusside, isosorbid dinitrat melalui pelepasan NO, namun pada kondisi abnormal, dilatasi endotel dapat berkurang atau tidak terjadi.^{5,7}

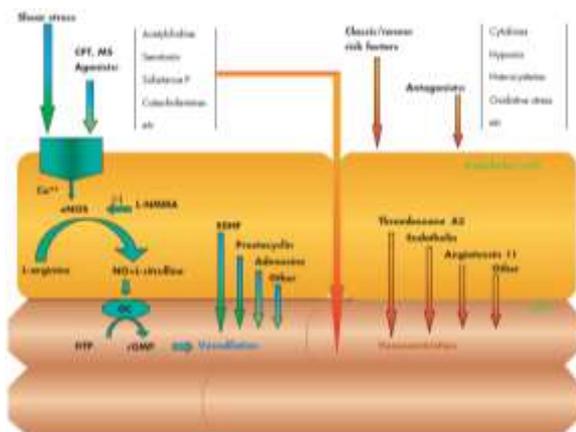
Pendekatan lain untuk menilai fungsi endotel yaitu dengan mengukur kadar zat dari aktivasi endotel, seperti *vascular cell adhesion molecule* (VCAM), *intracellular adhesion molecules* (ICAM), *Endothelin-I* (ET-I) dan penanda koagulasi dan fibrinolisis yang lain seperti *Plasminogen Activator Inhibitor* (PAI-I), *Tissue plasminogen activator* atau *Von-Willebrand Factors* (VWF) dan penanda inflamasi derajat rendah seperti *C-reactive protein*, *IL-I*, *IL-6*, dan *TNF-α*.⁸

1. PEMERIKSAAN SIRKULASI KORONER

a. Pemeriksaan Makrovaskular Koroner

Untuk menilai fungsi endotel koroner secara makrovaskular, dilakukan pemeriksaan fungsi endotel epikardial pembuluh darah koroner. Prinsip pemeriksaan ini yaitu melihat perubahan dari diameter pembuluh darah koroner melalui pemeriksaan angiografi koroner secara kuantitatif atau *intravascular ultrasound* (IVUS) yang diberikan stimulasi baik secara farmakologis seperti infus asetilkolin maupun secara mekanik menggunakan *pacing* ataupun *exercise* yang dapat menginduksi takikardi sehingga menyebabkan peningkatan aliran darah dan *shear stress* pada sirkulasi koroner.⁹

Pada pemeriksaan menggunakan vasodilator agonist seperti asetilkolin akan menyebabkan vasodilatasi pada arteri koroner dengan endotel yang masih baik melalui stimulasi yang akan memproduksi NO, namun pada endotel yang mengalami disfungsi dimana telah terjadi masalah pada bioavailabilitas NO, akan terjadi vasokonstriksi karena tidak adanya produksi NO dan terjadi stimulasi langsung pada otot polos pembuluh darah oleh faktor-faktor vasokonstriktor seperti tromboxan, angiotensin II, dan endothelin.^{9,10} Pada gambar 2 dapat kita lihat perbedaan efek stimulasi pada endotel sehat dan endotel yang mengalami disfungsi.



Gambar 2. Perbedaan efek stimulus pada endotel sehat dan disfungsi endotel⁹

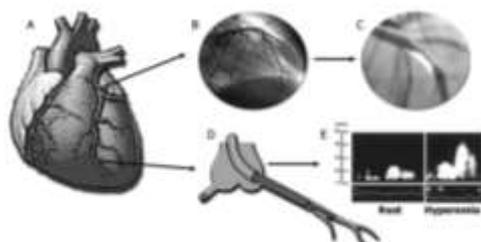
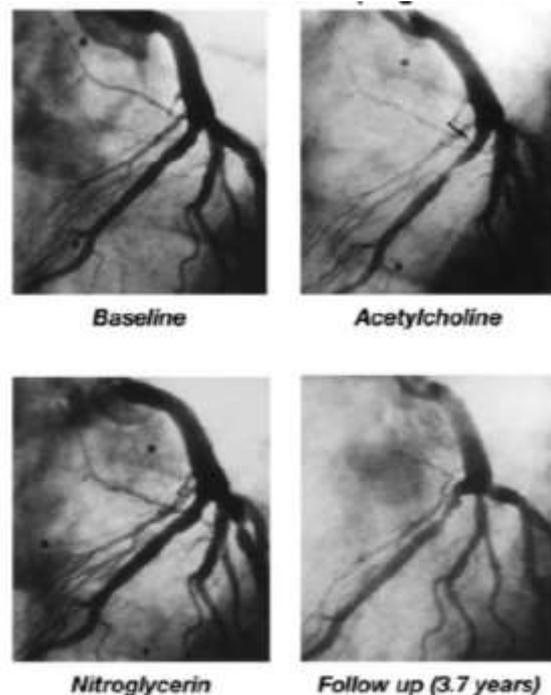
Prosedur pemeriksaan ini sama dengan prosedur angiografi koroner (gambar 4a,4b). Pasien harus dalam kondisi stabil saat pemeriksaan. Obat-obatan vasodilator seperti nitrat, penghambat kanal kalsium, ACE inhibitor ditunda 24 jam sebelum pemeriksaan. Stimulan seperti acetylcholine, nitroglycerin, nitroprusside, substansi- P, phenylephrine, L-arginine diinjeksikan melalui kateter judkins berukuran 6 french, bisa juga stimulan lain seperti bicycle exercise, pacing, atau cold pressor testing diberikan. Ukuran perubahan dari pembuluh darah arteri koroner diukur secara angiografi kuantitatif (Gambar 3b,

3c).^{9,10}

Gambar 3. Pemeriksaan fungsi endotel pembuluh darah koroner⁹

Pemeriksaan ini memiliki keterbatasan yaitu bersifat invasif, biaya yang mahal, membutuhkan rawat inap serta operator yang berpengalaman dalam melakukan tindakan ini, namun keuntungannya adalah dapat secara langsung mengukur fungsi endotel pada vascular bed yang berdampak.⁹

Beberapa penelitian mengenai prognostik relevansi menemukan bahwa pada pasien yang memiliki respon vasokonstriksi terhadap pemeriksaan ini memiliki kejadian kardiovaskular yang tidak diharapkan dalam 5-10 tahun follow up meskipun memiliki masalah arteri koroner minimal sebelum diberikan stimulasi. Pada penelitian lain yang melibatkan sekitar 308 subjek penelitian ditemukan keluaran yang lebih baik pada pasien yang berespon baik terhadap stimulasi asetil kolin. Pada gambar 4 dapat kita lihat contoh hasil angiografi koroner pasien yang di follow up setelah 3,7 tahun pemeriksaan endotel makrovaskular koroner.^{11,12}



Gambar 4. Pemeriksaan makrovaskular endotel dan follow up 3,7 tahun kemudian⁴

b. Pemeriksaan Mikrovaskular Koroner

Pemeriksaan endotel mikrovaskular koroner diindikasikan pada pasien dengan gejala yang menetap setelah tindakan intervensi/ bedah yang sukses, gejala yang tidak sesuai dengan hasil angiografi namun gejala angina pasien membaik atau hilang terhadap pemberian nitrat.¹³

Fungsi endotel mikrovaskular koroner dapat dinilai dengan melihat perubahan aliran darah koroner terhadap pemberian zat vasoaktif. Teknik pemeriksaan, persiapan pasien, stimulan yang diberikan serta kelebihan dan kekurangan pemeriksaan ini sama dengan pemeriksaan makrovaskular koroner. Pemeriksaan ini menempatkan kateter koroner pada pembuluh darah yang akan diperiksa, kemudian dilakukan penempatan *wire* yang memiliki sensor tekanan di distal dari pembuluh darah tersebut (Gambar 3D). Zat vasoaktif seperti asetilkolin diberikan untuk memberikan respon hiperemia pada pembuluh darah tersebut.⁴ Hasil pemeriksaan ini dilihat dari grafik *Coronary flow reserve* yaitu rasio aliran darah koroner selama hiperemia koroner maksimal dengan pemberian stimulasi zat vasoaktif dibagi dengan aliran darah koroner *resting* (Gambar 3E). Persentase perubahan aliran darah koroner terhadap zat vasoaktif tersebut dianalisis. Respon aliran darah maksimal (*Coronary flow reserve*) <2.0 dianggap tidak normal.^{12,14}

Metode lain untuk menilai fungsi mikrovaskular yaitu dengan pengukuran jumlah frame *cineangiographic* yang dibutuhkan untuk mengisi pembuluh distal dengan pemberian kontras. *Thrombolysis in myocardial infarction*

(TIMI) *flow* digunakan sebagai penilaian secara kuantitatif aliran darah mikrovaskular koroner. Aliran koroner yang lambat hanya muncul ketika ada disfungsi mikrovaskular yang melibatkan sebagian besar arteri koroner, oleh karena itu pemeriksaan ini mungkin hanya bisa melihat masalah koroner yang difus dan mungkin hanya positif pada stadium lanjut penyakit. Aliran yang lambat ini juga dapat terjadi karena adanya spasme difus atau peningkatan tonus pembuluh darah koroner basal. Aliran lambat yang terbatas pada satu arteri koroner juga dapat disebabkan oleh trombolisis transien yang diikuti oleh trombolisis dan mikroembolisasi. Aliran lambat yang menetap kemungkinan dapat juga disebabkan oleh beberapa perubahan struktural. *Myocardial blush grade* (MBG) selama angiografi koroner dapat juga digunakan untuk perkiraan visualisasi mikrosirkulasi, namun subjektivitas dan sensitivitas pemeriksaan ini rendah.¹⁵

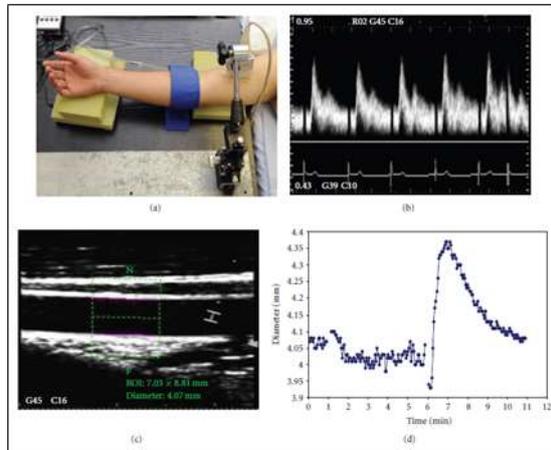
2. PEMERIKSAAN SIRKULASI PERIFER

a. *Flow Mediated Dilation* (FMD)

Pemeriksaan *flow mediated dilation* merupakan pemeriksaan fungsi endotel perifer yang umum dan digunakan secara luas. Prinsip dari pemeriksaan ini adalah mengukur pelebaran diameter pembuluh darah arteri brakialis setelah stimulasi hiperemia reaktif melalui inflasi manset tekanan darah yang memicu pelepasan NO dan vasodilatasi pembuluh darah pada lengan yang diperiksa.¹⁶

Prosedur pemeriksaan FMD sebagai berikut: Pasien puasa 8 jam sebelum tindakan. Semua obat-obatan vasoaktif yang dikonsumsi pasien ditunda. Pasien tidak diperbolehkan beraktifitas fisik, mengkonsumsi kafein, vitamin c, dan merokok sebelum pemeriksaan. Pasien dalam posisi terlentang dengan lengan diposisikan senyaman mungkin untuk pengambilan gambar arteri brakialis (Gambar 5a).

Arteri brakialis dilihat di atas fossa antekubiti pada potongan longitudinal. Posisi M-mode diambil untuk pengukuran diameter dari pembuluh darah (Gambar 5c) dan aliran darah dihitung menggunakan *dopler velocity signal* (Gambar 5b).^{16,17}



Gambar 5. Pemeriksaan *Flow Mediated Dilation* (FMD)¹⁶

Pertama diambil ukuran diameter awal dan aliran darah dari arteri brakialis. Setelah didapatkan nilai *baseline*, dilakukan inflasi cuff selama 5 menit pada distal lengan yang diperiksa dengan tekanan 50 mmHg diatas tekanan sistol pembuluh darah. Setelah dilakukan deflasi cuff, akan terinduksi peningkatan aliran pada arteri brakialis (*hiperemia reaktif*) sehingga terjadi *shear stress* yang memicu terjadinya pelepasan NO dan dilatasi pembuluh darah. Kemudian diambil gambar 30 detik dan 2 menit setelah deflasi. Aliran darah arteri brakialis diambil tidak lebih dari 15 detik untuk menilai *hiperemik velocity*.^{16,17}

Respon pembuluh darah pada beberapa penelitian telah terbukti dapat mewakili untuk pengukuran fungsi endotel koroner. Selain *hiperemia reaktif*, rangsangan untuk mengukur reaktivitas endotel dapat berupa *exercise*, atau aktivasi nervus simpatis melalui *cold pressor test*. Kelemahan dari pemeriksaan ini adalah pemeriksaan dapat menjadi bias oleh beberapa kondisi seperti konsumsi

makanan tertentu, pemakaian obat-obatan, *exercise*, suhu lingkungan, menstruasi, jenis alat yang digunakan. Selanjutnya, oklusi yang dibuat terlalu proksimal juga dapat memperburuk respon FMD dan menciptakan hasil negatif palsu.¹⁸

Data yang diobservasi dari studi *multi-ethnic study of atherosclerosis* (MESA) menemukan bahwa disfungsi endotel perifer yang ditemukan menggunakan FMD pada arteri brakialis, berhubungan dengan tingginya insiden penyakit kardiovaskular dalam periode lima tahun follow up.¹⁷ Selanjutnya, data dari meta-analisis membuktikan bahwa FMD dapat digunakan sebagai indikator prognostik independen dari kejadian kardiovaskular di masa yang akan datang dan memberikan stratifikasi risiko tambahan di samping faktor risiko tradisional.^{18,19}

b. Pletismografi Lengan

Pemeriksaan plethysmografi adalah metode untuk menilai fungsi endotel dengan *strain gauge venous impedance* yang menilai respon perubahan aliran darah pada lengan bawah terhadap pemberian substansi vasoaktif melalui arteri brachialis. Pemeriksaan ini bersifat semi invasif yang menggunakan tusukan pada lengan bawah sebagai akses masuknya zat vasoaktif sehingga menjadi kelemahan dari pemeriksaan ini, namun keuntungan dari pemeriksaan ini yaitu molekul vasoaktif (misalnya, asetilkolin atau nitrogliserin) diberikan secara intra vena, sehingga pengukuran vasodilatasi endotel dependent dan vasodilatasi endotel independen dapat disesuaikan dosisnya. Dosis yang diberikan memiliki keterbatasan efek sistemik, sehingga anggota badan kontralateral dapat dijadikan sebagai kontrol internal. Hasilnya dinyatakan sebagai rasio dari perubahan aliran yang diukur pada kedua lengan.²⁰

Prosedur pemeriksaan ini yaitu dengan menempatkan *strain gauge* pada lengan atas yang dihubungkan dengan alat

pletismografi (Gambar 6). Pada waktu pemeriksaan pasien harus dalam keadaan stabil. Tunda obat-obatan vasodilator selama 24 jam. Suatu kateter ditusukkan pada arteri brakhialis untuk akses memasukkan zat vasoaktif. Pada lengan atas dan lengan bawah dipasang manset tekanan darah yang dilakukan inflasi 40 mmHg selama 7 detik setiap 15 detik pada lengan atas dan 50 mmHg di atas tekanan sistolik selama 5 menit pada lengan bawah untuk menghasilkan respon iskemik. Aliran darah diukur setiap 15 detik setelah deflasi cuff dan kurva aliran-waktu dinilai. Persentase perubahan dari istirahat hingga aliran saat hiperemik dan kapasitas dilatasi dari resistensi arteri dinilai.²⁰

Studi prognostik dari pemeriksaan pletismografi yang dilakukan oleh Perticone dkk pada 225 subjek dengan hipertensi yang distimulasi menggunakan asetilkolin didapatkan subjek yang memiliki fungsi endotel yang menurun pada pemeriksaan ini memiliki peningkatan kejadian kardiovaskular yang tidak diinginkan dalam 3 tahun follow up.²¹ Heitzer dkk meneliti pada 281 subjek dengan penyakit arteri koroner yang menjalani pemeriksaan ini membagi 2 kelompok studi, yang diberikan vitamin c dan tanpa vitamin c yang diamati selama 4 tahun, penilaian menggunakan pletismografi ini menemukan bahwa pasien yang diberikan antioksidan seperti vitamin c memiliki keluaran yang baik terhadap kejadian kardiovaskular dibanding tanpa vitamin c.²²

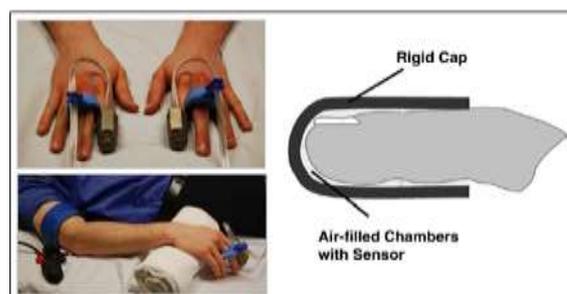


Gambar 6. Pletismografi lengan²⁰

c. Pletismografi Jari

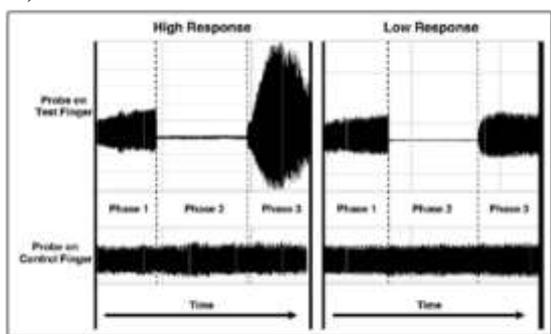
Mengukur fungsi endotel menggunakan tonometri arteri perifer telah mendapat perhatian yang meningkat, serta perangkat untuk mengukur perubahan volume arterial pulsatile dengan pletismografi jari semakin berkembang. Pada tonometri arteri perifer ini, rekaman amplitudo gelombang arteri jari ditangkap dengan probe pneumatic yang ditempatkan di ujung jari (Gambar 7). Prinsip pemeriksaan ini adalah mengukur peningkatan volume darah arteri di ujung jari yang menyebabkan peningkatan pulsatil arteri berubah, sehingga meningkatkan pengukuran sinyal.²³

Teknik pemeriksaannya mirip dengan teknik FMD, manset tekanan darah ditempatkan di lengan, dilakukan oklusi manset di atas tekanan sistolik dan di kempeskan setelah 5 menit untuk menginduksi hiperemia reaktif pada satu lengan. Keuntungan utama dari pemeriksaan ini adalah lengan kontralateral dapat berfungsi sebagai kontrol internal yang bisa digunakan untuk mengoreksi setiap perubahan sistemik dalam tonus vaskular selama pemeriksaan, dan suatu Indeks antara 2 lengan dihitung. Indeks ini adalah penanda yang divalidasi untuk fungsi endotel. Peningkatan amplitudo setelah hiperemia reaktif adalah respons kompleks terhadap iskemia. Ini mencerminkan perubahan aliran dan dilatasi mikrovaskular yang sebagian tergantung pada NO.²⁴



Gambar 7. Pletismografi Jari²³

Pemeriksaan ini terdiri dari 3 fase. Pada fase 1, yaitu perekaman nilai baseline setelah penempatan kedua probe di ujung jari. Fase 2 dilakukan inflasi cuff pada 1 lengan selama 5 menit dan lengan yang lain sebagai kontrol (tidak dilakukan inflasi cuff). Fase 3 dilakukan perekaman setelah deflasi cuff. Hasilnya pada pasien normal akan terjadi peningkatan amplitudo secara cepat (*high response*) namun pada pasien dengan penyakit arteri koroner hanya terjadi perubahan minimal dari amplitudo (*low response*) (Gambar 9).²³

Gambar 8. Penilaian Pletismografi Jari²³

Studi validasi menunjukkan bahwa gangguan pada fungsi endotel perifer jari yang diukur dengan EndoPAT berkorelasi dengan gangguan mikrovaskuler koroner pada pasien dengan aterosklerosis dini dan memprediksi kejadian kardiovaskular pada 2 studi besar potong lintang (Pada >1900 pasien di Framingham Cohort dan > 5000 individu di Gutenberg Heart Study). Studi FDA pada 97 subjek menemukan bahwa nilai ambang EndoPAT 1,67 memiliki sensitivitas 82% dan spesifitas 77% dalam mendeteksi adanya disfungsi endotel koroner pada subjek yang mengalami nyeri dada yang menjalani angiografi koroner.^{23,24}

3. PEMERIKSAAN BIOMARKER

a. Nitrat Oksida (NO) dan *Reactive Oxygen Species* (ROS)

Biomarker dari disfungsi endotel mencerminkan perubahan pada bioavailabilitas NO, peningkatan stres oksidatif, koagulasi dan inflamasi endotel. NO yang diproduksi oleh sel-sel endotel, merupakan penentu utama vasodilatasi endotel dependen dan merupakan inhibitor koagulasi, inflamasi dan stres oksidatif yang telah dianggap sebagai penanda status endotel yang penting. Karena NO memiliki waktu paruh yang pendek, maka kadar plasma dari degradasi produk oksidatif NO, yaitu nitrit (NO²⁻), nitrat (NO³⁻) dan nitrosothiols yang digunakan sebagai indeks pengganti dari NO. Selain menilai kadar NO dan metabolitnya, pengukuran *asymmetric dimethylarginine* (ADMA), suatu penghambat endogen yang poten dari nitric oxide synthase (NOS) bisa juga menunjukkan bioavailabilitas NO. Tingkat ADMA plasma juga telah terbukti berkorelasi dengan aktivitas NOS endotel dan berhubungan dengan disfungsi endotel.²⁵

Kerusakan endotel dikaitkan dengan peningkatan produksi oksidan (O²), yang bereaksi dengan NO untuk membentuk peroxynitrite (ONOO⁻), suatu radikal bebas berbahaya yang berkontribusi untuk disfungsi endotel. Demikian pula, radikal lipid peroxy yang bereaksi dengan NO dan mungkin juga menjadi sumber inaktivasi NO. Pengukuran kadar plasma stres oksidatif endotel termasuk indeks peroksidasi lipid (F₂ -isoprostanes dan zat asam-reaktif thiobarbituric) dan kadar nitrotyrosine, mencerminkan generasi peroxynitrite. Peroksidasi lipid meningkat pada penyakit yang terkait dengan disfungsi endotel, dan ada korelasi negatif yang kuat antara stres oksidatif dan fungsi endotel.²⁵

b. Penanda Proinflamasi Endotel

Karena kerusakan endotel sering disertai dengan inflamasi, penanda proinflamasi telah digunakan untuk menilai disfungsi endotel. Molekul adhesi

seluler memainkan peran penting dalam inflamasi endotel dengan menarik dan mengumpulkan sel-sel inflamasi. Bentuk larut dari molekul sel adhesi termasuk VCAM-1, ICAM-1 dan E-selectin yang ditemukan dalam sirkulasi dan mungkin menggambarkan status inflamasi pembuluh darah dan disfungsi endotel. C-reaktif protein (CRP), protein yang ditemukan di plasma, dapat meningkat sebagai respons terhadap inflamasi, merupakan prediktor independen dari fungsi endotel yang abnormal serta mortalitas dan morbiditas kardiovaskular. Tambahan penanda inflamasi sirkulasi termasuk CD40L yang dapat larut dan sitokin yang beredar di sirkulasi seperti interleukin-6 dan tumor necrosis factor- α (TNF α).^{25,26}

c. Penanda Koagulasi

Disfungsi endotel berhubungan dengan keadaan pro-koagulasi dan oleh karena itu, indeks koagulasi dapat dianggap sebagai biomarker status endotel. PAI-1 adalah penghambat fibrinolisis yang dihasilkan terutama oleh endotelium. P-selektin yang merupakan penanda aktivasi platelet dan kadar fibrinogen plasma dianggap mencerminkan keadaan pro-koagulan. PAI-1, P-selectin dan fibrinogen meningkat pada penyakit kardiovaskular dan berkorelasi dengan disfungsi endotel, vWF, suatu glikoprotein yang disekresikan oleh sel-sel endotel dan memainkan peran dalam koagulasi, juga telah diajukan sebagai biomarker dari fungsi endotel.²⁶

d. Mikropartikel

Selain biokimia sirkulasi atau marker protein, semakin banyak bukti menunjukkan bahwa fraksi-fraksi sel endotel, termasuk mikropartikel, dapat mewakili dari disfungsi dan kerusakan endotel. Mikropartikel adalah fragmen-fragmen tanpa inti dari membran sel yang terlepas dari sel yang stress atau rusak.

Fragmen ini berdiameter sekitar 0,1-1,0 μ m dan mengandung protein permukaan dan material sitoplasma dari sel induk. Mikropartikel dapat dibedakan dari subselular vesikula lainnya, seperti eksosom dan badan apoptosis, atas dasar ukuran, mekanisme susunan dan kandungannya.²⁵

Mikropartikel diidentifikasi dalam sampel plasma oleh aliran *cytometry* atas dasar ukuran, eksternalisasi dari phosphatidylserine dan keberadaan permukaan spesifik antigen. Pelabelan antigen permukaan memungkinkan identifikasi sel induk yang berasal dari mikropartikel. Dalam sampel plasma, mikropartikel endotel (diidentifikasi oleh adanya permukaan dari CD144, CD62E atau CD31), platelet (CD41a, CD42b, CD62P), leukosit (CD45, CD4, CD8, CD14) dan eritrosit (CD235a). Mengingat bahwa mikropartikel dilepaskan di bawah kondisi sel yang stres / rusak, tidak mengherankan bahwa tingkat mikropartikel plasma meningkat pada penyakit kardiovaskular. Bukti kuat hadir untuk menunjukkan bahwa mikropartikel dari endotel, platelet, dan leukosit dapat menggambarkan adanya disfungsi endotel dan mungkin juga sebenarnya berkontribusi pada disfungsi endotel tersebut. Mikropartikel endotel dianggap mengindikasikan secara langsung dari stres / kerusakan sel endotel dan dapat juga menggambarkan inflamasi endotel, peningkatan koagulasi dan tonus vaskular. Mikropartikel trombosit secara tidak langsung dapat mencerminkan disfungsi endotel dengan menggambarkan peningkatan koagulasi dan inflamasi, sementara mikropartikel leukosit dapat menggambarkan inflamasi, koagulasi dan tonus vaskular. Mikropartikel dari endotel, trombosit dan leukosit telah terbukti meningkat pada banyak penyakit yang terkait dengan disfungsi endotel termasuk hipertensi, diabetes dan penyakit ginjal stadium akhir. Mempertimbangkan kompleksitas fungsi

endotel, mengukur beberapa biomarker untuk mencerminkan proses yang berbeda dapat memberikan penilaian komprehensif dari status endotel.^{25,26}

SIMPULAN

Disfungsi endotel merupakan dampak dari paparan terhadap berbagai faktor risiko kardiovaskular. Kondisi ini merupakan gangguan sistemik yang tidak terbatas pada arteri koroner saja sehingga dapat kita nilai melalui sirkulasi perifer. Berbagai pemeriksaan untuk menilai disfungsi endotel dapat dilakukan baik secara invasif maupun non invasif. Pemeriksaan vasoreaktif epikardial koroner dan mikrovaskular koroner yang bersifat invasif sedangkan pemeriksaan flow mediated dilation (FMD), pletismografi merupakan pemeriksaan yang kurang invasif dan non invasif. Pada prinsipnya pemeriksaan ini menguji vasoreaktivitas dari endotel terhadap pajanan baik secara farmakologis maupun secara mekanik dimana sel endotel yang masih baik akan berespon vasodilatasi terhadap pajanan yang diberikan. Pemeriksaan biomarker terhadap kerusakan endotel juga dapat dilakukan dengan mendeteksi faktor-faktor dari endotel yang beredar di sirkulasi. Berbagai pemeriksaan ini dapat menambah pengetahuan baru kita mengenai patofisiologi serta peluang untuk melakukan deteksi dini penyakit, menilai risiko, respon terhadap intervensi yang dilakukan untuk mencegah berkembangnya penyakit, dan mengurangi dampak yang merugikan terhadap pasien, namun beberapa pemeriksaan ini masih terbatas ketersediaannya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction a marker of atherosclerotic risk, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, AHA, 2003; 168-175.
2. Wierzbicki AS, Chowienczyk PJ, Cockcroft JR, et al. Cardiovascular risk factors and endothelial dysfunction, *Biochem Soc Great Britain*, 2004;(107): 609–15.
3. Sharaf B, Pepine CJ, Kerensky RA, et al. WISE Study Group. Detailed angiographic analysis of women with suspected ischemic chest pain (pilot phase data from the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation [WISE] Study Angiographic Core Laboratory). *Am J Cardiol*. 2001;87(8):937–41.
4. Widmer RJ, Lerman A. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease, *Glob Card Sci Pract* 2014;43.
5. Chhabra N. Endothelial dysfunction: a predictor of atherosclerosis, *Int J Med Update*, 2009;4(1):33-41.
6. Park KH, Park WJ. Endothelial dysfunction: clinical implications in cardiovascular disease and therapeutic approaches, *J Korean Med Sci* 2015; 30: 1213-25.
7. Darwin E, Elfi EF, Elvira D. Endotel: fungsi dan disfungsi, Padang : Andalas University Press, 2017;90-2.
8. Deanfield JE. Endothelial function and dysfunction : Testing and Clinical Relevance, *Circ*, AHA, 2007; 1285-95.
9. Flammer AJ, Anderson T, [Celermajer](#) DS, et al. The assessment of endothelial function: from research into clinical practice, *Circ*. 2012;126:753-67.
10. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*. 2006;315:1046–51.
11. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circ*. 2000;101:1899–1906.
12. Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, et al. Long-term follow-up of patients

- with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circ.* 2000;101:948–54.
13. Beltrame JF, Crea F, Camici P. Advances in coronary microvascular dysfunction. *Heart Lung Circ.* 2009;18:19–27.
 14. Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *N Engl J Med.* 2007;356:830–40.
 15. Mittal SR. Diagnosis of coronary microvascular dysfunction – present status, *Indian Heart Journal.* 2015; 67:552–60.
 16. Betik AC, Luckham VB, Hughson RL. Flow-mediated dilation in human brachial artery after different circulatory occlusion conditions. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286:442.
 17. Yeboah J, Folsom AR, Burke GL. Predictive value of brachial flow-mediated dilation for incident cardiovascular events in a population-based study: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circ* 2009; 120:502.
 18. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Prediction of future cardiovascular outcomes by flow-mediated vasodilatation of brachial artery: a meta-analysis. *Int J Cardiovasc Imaging* 2010; 26: 631.
 19. Thijssen DH, Black MA, Pyke KE. Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011; 2:300.
 20. Walker HA, Jackson G, Ritter JM, Chowienczyk PJ. Assessment of forearm vasodilator responses to acetylcholine and albuterol by strain gauge plethysmography: reproducibility and influence of strain gauge placement. *Br J Clin Pharmacol.* 2001; 51(3): 225–229.
 21. Halcox JPJ, Schenke WH, Zalos G. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circ.* 2002;106:653–658.
 22. Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circ.* 2001;104:2673–2678.
 23. Kuvin JT, Patel AR, Sliney KA, et al. Assessment of peripheral vascular endothelial function with finger arterial pulse wave amplitude. *Am Heart J.* 2003;146:168–74.
 24. Nohria A, Gerhard-Herman M, Creager MA, et al. Role of nitric oxide in the regulation of digital pulse volume amplitude in humans. *J Appl Physiol.* 2006;101:545–48.
 25. Teixeira BC, Lopes AL, Macedo RCO, et al. Inflammatory markers, endothelial function and cardiovascular risk, *J Vasc Bras,* 2014; 13(2):108-15.
 26. Welsh P, Preiss D, Tsiropoulou S, et al. Biomarkers of vascular inflammation and cardiovascular disease, Springer, 2015; 115-29.