

## INTISARI

### **Pengaruh Pemberian Nitrat Terhadap Fungsi Vaskular Penderita Penyakit Arteri Perifer**

Damarkusuma, A., Hariawan, H., Setianto, BY.

**Latar Belakang:** Pada tahun 2010, secara global prevalensi dari penyakit arteri perifer atau *peripheral artery disease* (PAD) dikatakan terdapat lebih dari 200 juta dimana 54.8 juta populasi ini berada di Asia tenggara saja. Spektrum gejala yang luas dari PAD baik simptomatik hingga mengancam tungkai memberi tantangan bagi klinisi dan peneliti dalam penatalaksanaan terbaik penyakit ini. Nitrit oksida, sebuah molekul yang berperan pada fungsi endotel diketahui memiliki korelasi dengan timbulnya gejala pada pasien PAD. Meskipun demikian, peran administrasi nitrat atau nitrit oksida pada pasien PAD simptomatik belum diketahui secara luas. Sehingga, studi ini dilakukan untuk melihat efektifitas pemberian nitrat dan melihat fungsi vaskular yang diukur dengan rasio *peak systolic velocity* (PSV) dan jarak jalan bebas nyeri dengan uji latih jalan 6 menit, sebelum dan sesudah pemberian administrasi nitrat.

**Metode:** Eksperimental analitik pre-post dilakukan pada studi ini. Subjek pada studi ini adalah pasien dengan PAD sesuai register yang telah berjalan di RSUP Dr. Sardjito dengan luaran perbedaan fungsi vaskular baik rasio *peak systolic velocity* (PSV), jarak jalan bebas nyeri dengan uji latih jalan 6 menit, dan efektifitas kadar plasma nitrat setelah pemberian nitroglicerine oral 2.5 mg satu kali sehari (4 jam) dan jangka panjang (7 hari).

**Hasil:** Dari total 33 pasien, paparan nitrat atau nitroglicerine oral memberi peningkatan dari kadar plasma nitrat sebanyak 11.42  $\mu\text{M}$  (p:0.209) dalam pemberian 4 jam dan 2.99  $\mu\text{M}$  (p:0.865) dibandingkan dengan pengukuran sebelum paparan walaupun tidak didapatkan bukti statistik yang signifikan. Kemudian, penurunan dari rasio PSV ditemukan pada kelompok 4 jam maupun 7 hari dengan nilai 0.239 dan 0.5. Meskipun demikian, hanya ditemukan bukti statistik yang signifikan pada pemberian paparan 7 hari (p:0.163; p: 0.002). Kemudian, jarak jalan bebas nyeri didapatkan peningkatan absolut dengan nilai 9.96 meter (p:0.032) pada pemberian singkat dan 19.97 meter (p:0.001) pada pemberian jangka panjang. Satu pasien dikatakan mengalami nyeri kepala setelah pemberian jangka pendek sehingga diperhitungkan nilai *number needed to harm* dengan nilai 34.

**Simpulan:** Terjadi perbaikan fungsi vaskular yang dilihat dari perbaikan jarak jalan dan bebas nyeri dan rasio PSV oleh paparan nitrat atau nitroglicerine oral pada pasien PAD. Meskipun demikian, perubahan ini dimungkinkan *overestimated* dikarenakan peningkatan kadar plasma nitrat tidak ditemukan bukti statistik yang signifikan. Sehingga, studi ini diharapkan dapat memberi penemuan tambahan terhadap potensi paparan nitrat sebagai strategi terapi dalam memperbaiki gejala pada kelompok studi yang lebih besar.

**Kata Kunci :** endotelium, fungsi vaskular, nitrit oksida, nitroglicerine.

## ABSTRACT

### **Effect Nitrate Administration of Vascular Function In Patients With Peripheral Artery Disease**

Damarkusuma, A., Hariawan, H., Setianto, BY.

**Background:** Globally, the prevalence of peripheral artery disease (PAD) in 2010 was more than 200 millions with 54.8 millions were in southeast Asia only. Meanwhile. The disability adjusted life years (DALYs) in 2014 was reported higher in developing country than in the developed one. Moreover, the wide spectrum of manifestation from asymptomatic to limb threatening made its own challenge to clinician and researcher. Nitric oxide, a signaling molecule involving in endothelial function is known to have correlation with symptoms in PAD patients. However, little we know the role of nitrate or nitric oxide administration to improve symptomatic PAD patients. Therefore, the purpose of this study is to observe vascular function in which determined by peak systolic velocity (PSV) ratio and pain free walking time by 6 minutes walk test and effectivity of plasma nitrate before and after the nitrate administration.

**Methods:** Pre-post experimental analytic study was done in this study. The subjects of this study was patient with PAD in Dr. Sardjito hospital in which already registered in vascular Sardjito registry. Primary endpoint was the change in vascular function determined with peak systolic velocity ratio and pain free walking time by 6 minutes walk test after short term administration nitroglycerin oral 2.5 mg once daily (4 hours) and long term (7 days). The effectivity of the administration is observed by plasma nitrat measurement. Secondary outcome was the effectiveness and safety of nitroglycerin oral in patients with PAD.

**Results:** Primary outcome data was available for 33 patients. Nitrate exposure resulted in an increase in the nitrate plasma of 11.42  $\mu\text{M}$  (4 hours) and 2.99  $\mu\text{M}$  (7 days) from the baseline although it shows no significant evidence (p:0.209;p:0.865, respectively). An improvement in PSV ratios were observed both in short term and long term exposure (i.e., a decrease of 0.239 and 0.5) although only long term exposure showed to have evidence in this study (p: 0.163;p: 0.002, respectively). Furthermore, nitrate exposure also yielded absolute improvement in free pain walking time in short and long term exposure, 9.96 meters and 19.97 meters respectively (p:0.032;p:0.001). One patient reported to have headache after short term exposure and thus number needed to harm was calculated 34 in this study.

**Conclusion:** Nitrate or nitroglycerin oral exposure improves vascular function in PAD patients. However, these changes might be overestimated since the plasma nitrate measurement showed not to give evidence statistically. This study findings provide additional support for the potential nitrate exposures as a therapeutic strategy against worsening symptoms in larger cohorts.

**Keywords:** endothelium, vascular function, nitric oxide, nitroglycerin