

Effect of Green Tea on Endothelial Function Assessed by the Flow Mediated Dilatation among Coronary Artery Disease Patients

Faris Basalamah, Adnil Basha, Dede Kusmana

Background. Endothelial dysfunction begins when atherosclerosis developed as what go through on hypertension, diabetes, hyperhomocysteinemia, and also what go through among smoker who hasn't have CAD until end phase of atherosclerosis. Impairment of endothelial function depends on vasodilatation due to the decreasing of eNOS activity. Green tea has been proved to have positive effect in reversing endothelial dysfunction among healthy smoker. This study aim to prove that the short term green tea consumption improved flow mediated dilatation among coronary artery disease patients, thus reversed endothelial dysfunction.

Methods and results. Twenty three coronary artery disease patients which had been confirmed by coronary angiography joined the study. The sample was divided into two groups, first was the group who took green tea, and the second was the group who took placebo (mineral water). Before treatment, the FMD of both two groups were measured and one hour and half after treatment. After 3-7 days of treatment, both groups were crossover. FMD among healthy group of age less than 25 years old was also measured as control group. There was no significant differences in baseline characteristic between the first and the second group (both received green tea but in different time). FMD after treatment was increased among group who took green tea (4.80 ± 5.37 vs 8.68 ± 6.00 , $p=0.026$), while FMD among placebo group was decreased (5.87 ± 3.89 vs 3.34 ± 3.66 $p=0.026$). There was significant differences of FMD after treatment with green tea and after treatment with placebo (8.68 ± 6.00 vs 3.35 ± 3.66 $p=0.002$). There was no differences of brachial artery diameter in both groups (4.60 ± 0.36 vs 4.57 ± 0.41 , $p=0.8$ and 4.57 ± 0.41 vs 4.61 ± 0.36 , $p=0.601$). There was no significant differences on systolic and diastolic blood pressure as well as heart rate in both groups.

Conclusions. Green tea had positive effect in reversing endothelial dysfunction among coronary artery disease patient by assessing flow mediated dilatation in short time. The group who took placebo showed the paradoxical effect.

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

(J Kardiol Ind 2007;28:106-114)

Keywords: endothelial dysfunction, flow mediated dilatation, green tea.

Pengaruh Teh Hijau Terhadap Fungsi Endotel Dinilai dari *Flow Mediated Dilatation* pada Pasien Penyakit Jantung Koroner

Faris Basalamah, Adnil Basha, Dede Kusmana

Latar Belakang. Disfungsi endotel terjadi sejak fase awal dari aterosklerosis yaitu pada pasien-pasien hipertensi, diabetes, hiperhomosisteinemia, perokok maupun pada fase lanjut dari aterosklerosis. Disfungsi endotel terjadi karena gangguan respons dilatasi, akibat penurunan aktifitas eNOS. Teh hijau terbukti mampu memperbaiki disfungsi endotel dinilai dari perbaikan aliran darah lengan pada perokok sehat yang belum mengalami PJK. Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan bahwa pemberian teh hijau sekali asupan, dapat memperbaiki flow mediated dilatation (FMD) pada pasien-pasien penyakit jantung koroner, yang berarti ada perbaikan disfungsi endotel.

Metode dan hasil. Penelitian dilakukan pada 23 pasien yang terbukti penyakit jantung koroner dari hasil kateterisasi, baik yang sudah menjalani revaskularisasi maupun yang belum. Sampel dibagi menjadi dua kelompok, kelompok pertama mendapatkan teh hijau dahulu, setelah sebelumnya diperiksa FMD dasar, kemudian FMD diukur satu setengah jam pasca pemberian teh; kelompok kedua mendapatkan placebo (air putih) dahulu. Kemudian dilakukan crossover setelah 3-7 hari periode *washout*, kelompok pertama ganti mendapatkan placebo dengan diperiksa FMD sebelum dan sesudah perlakuan, dan kelompok kedua mendapatkan teh hijau. Dilakukan pemeriksaan FMD pada orang-orang yang sehat usia kurang dari 25 tahun sebagai kontrol populasi sehat. Tidak ada perbedaan bermakna pada karakteristik dasar antara kelompok yang mendapatkan teh hijau dahulu dibandingkan yang mendapatkan placebo dahulu. FMD dasar sebelum mendapat teh $4,80 \pm 5,37$ berbeda bermakna dibandingkan kontrol sehat $9,15 \pm 3,65$ ($p=0,047$), tetapi FMD dasar sebelum mendapatkan air $5,87 \pm 3,89$ tidak berbeda bermakna dibandingkan FMD dasar sebelum mendapat teh hijau ($p=0,398$) maupun kelompok kontrol sehat ($p=0,082$). FMD pasca mendapat teh meningkat bermakna dibanding sebelum mendapat teh ($4,80 \pm 5,37$ vs $8,68 \pm 6,00$; $p=0,026$). Sedangkan kelompok placebo menunjukkan penurunan FMD bila dibandingkan pre dan pasca perlakuan ($5,87 \pm 3,89$ vs $3,34 \pm 3,66$ $p=0,026$). FMD pasca teh hijau berbeda bermakna bila dibandingkan pasca placebo ($8,68 \pm 6,00$ vs $3,35 \pm 3,66$ $p=0,002$). Tidak ada perubahan diameter arteri brachialis kelompok teh hijau maupun placebo ($4,60 \pm 0,36$ vs $4,57 \pm 0,41$; $p=0,800$ dan $4,57 \pm 0,41$ vs $4,61 \pm 0,36$ $p=0,601$). Demikian hanya tekanan darah sistolik, diastolik maupun frekuensi nadi pada kedua kelompok, tidak memperlihatkan perubahan yang bermakna.

Kesimpulan. Teh hijau mampu memperbaiki fungsi endotel dinilai dari perbaikan *flow mediated dilatation* jangka pendek pada pasien-pasien penyakit jantung koroner, efek yang berlawanan justru diperlihatkan pada pemberian air putih.

Kata Kunci: Disfungsi endotel, *flow mediated dilatation*, teh hijau

Endotel berfungsi sebagai pengatur utama homeostasis vaskular, karena endotel menjaga keseimbangan vasodilatasi dan vasokonstriksi, inhibisi dan stimulasi proliferasi serta migrasi otot polos vaskular, trombo-genesis dan fibrinolisis. Ketika keseimbangan itu terganggu, maka terjadilah disfungsi endotel yang akan menyebabkan kerusakan dinding pembuluh darah. Disfungsi endotel ditengarai sebagai petanda awal terjadinya aterosklerosis, mendahului gambaran angiografi plak aterosklerosis.¹ Penelitian Valance dkk menunjukkan disfungsi endotel yang ditandai dengan terjadinya kegagalan *endothelium dependent vaso-dilatation* terhadap acetylcholine, yang ia perlihatkan pada eksperimental model dari aterosklerosis. Pada penelitian ini respon relaksasi terhadap *endothelium independent nitric oxide donors* seperti gliseriltrinitrate dan sodium nitropruside tidak terpengaruh, ini menunjukkan adanya kegagalan secara selektif terhadap *pathway* L-arginine-nitric oxide dari pada penurunan secara umum respon otot polos vaskular terhadap nitric oxide. Penemuan yang sama bisa kita lihat juga dari penelitian-penelitian koroner dan sirkulasi perifer manusia. Pada penyakit jantung koroner (PJK) yang dini, terdapat respon abnormal terhadap acetylcholine meskipun dari angiografi koroner masih normal.² Demikian juga pasien-pasien yang sudah jelas menderita PJK, disfungsi endotel pada pembuluh darah perifer dapat dinilai dari *flow mediated dilatation* (FMD) yang mengalami penurunan.^{2,3} Penurunan ini berkorelasi dengan luasnya PJK, hipertensi, hiperlipidemia, diabetes mellitus, hiper-homocysteinaemia, perokok, riwayat keluarga PJK dini dan faktor usia (tua).²

Sebuah penelitian kohort di Kanada mencoba melihat sejauh mana penggunaan terapi tambahan maupun alternatif oleh para penderita penyakit jantung. Penelitian ini mendapatkan kenyataan bahwa, 64% responden menyatakan memang menggunakan terapi alternatif, 40% berupa suplemen (herbal maupun nonherbal), 32% menggunakan vitamin dosis besar, dan beberapa jenis terapi alternatif yang lain dengan jumlah yang lebih kecil. Sebagian besar alasan

para responden adalah untuk memperbaiki kondisi jantungnya.⁴ Di Indonesia dimana kedokteran modern masih belum dianggap sebagai tuan rumah, dan kondisi sosial ekonomi yang rendah, maka penggunaan terapi alternatif masih menjadi pilihan utama para penderita penyakit jantung. Teh hijau banyak dikonsumsi oleh penduduk di Asia terutama Jepang dan Cina, sedangkan di Indonesia teh hijau juga mulai banyak tersedia dan dikonsumsi masyarakat. Efek teh hijau diyakini bermanfaat pada berbagai keadaan, antara lain sebagai anti oksidant, anti inflamasi sampai anti kanker.

Di bidang kardiovaskular efek antioksidan dari teh hijau dianggap mampu mengembalikan disfungsi endotel. Purnawan I dkk dalam penelitiannya telah membuktikan efektifitas teh hijau dalam mencegah ateroma pada kelinci yang diberi diet khusus tinggi kolesterol.⁵ Namun sampai sejauh manakah teh hijau mampu mengembalikan disfungsi endotel pada pasien yang sudah mengalami aterosklerosis lanjut, khususnya pasien-pasien PJK? Duffy dkk membuktikan bahwa teh hijau bisa mengembalikan disfungsi endotel pasien PJK, atas dasar perbaikan *forearm blood flow* (FBF) setelah pemberian teh hijau jangka pendek (sekali minum) dan jangka panjang (pemberian teh secara rutin selama 4 minggu).⁶ Nagaya dkk juga hal serupa pada disfungsi endotel yang masih dini pada perokok sehat berusia muda.⁷

Atas dasar itulah peneliti ingin membuktikan apakah teh hijau sekali asupan bisa memperbaiki disfungsi endotel pada penderita Penyakit Jantung Koroner, dengan menilai perubahan *flow mediated dilatation* (FMD).

Subyek dan Metode

Bentuk, tempat dan waktu penelitian

Penelitian ini adalah suatu penelitian eksperimental, dengan desain *crossover*, sampel diambil secara konsekutif. Dengan mengambil tempat di Divisi Vaskular Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular FKUI/Pusat Jantung Nasional Harapan Kita (PJN-HK), sejak 28 Januari sampai 24 Juni tahun 2006. Alur penelitiannya terlihat pada **gambar 1**.

Jumlah sampel

Mengacu pada penemuan Duffy dkk bahwa, terjadi perubahan FMD oleh teh hitam sekali asupan dari $6,0 \pm 3,4\%$ menjadi $9,4 \pm 3,9\%$, berarti efek perubahan

Alamat korespondensi:

Faris Basalamah, Adnil Basha, Dede Kusmana
Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
Pusat Jantung Nasional, Harapan Kita, Jakarta

teh hitam sebesar 3,4. Maka standar deviasi yang dipakai adalah dengan *educated guess* 4, dasarnya adalah pola standar deviasi tiap nilai maksimal 3,9. Diambil maksimal untuk mengantisipasi besarnya variabilitas data. Ditentukan standardized difference $StdE = 3,4/4 = 0,85$ $\alpha = 0,05$ dan $power = 0,80$. Penghitungan jumlah sampel yang diperlukan sesuai Normogram Altman dan program software statistic SPlus didapatkan sebanyak 22 orang. Sedangkan berdasarkan guidelines penelitian pemeriksaan FMD dari Coretti dkk idealnya penelitian FMD menggunakan jumlah sampel 20-30 subyek pada design *crossover* dan 40-60 subyek pada design paralel.¹³ Maka pada penelitian ini direncanakan jumlah sampel yang akan diambil sebanyak 25 orang.

Bahan Penelitian

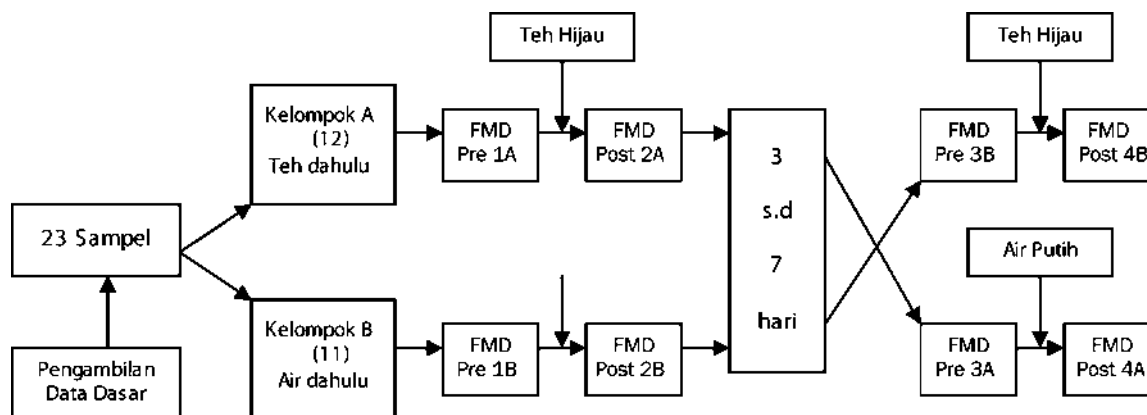
Populasi sampel diambil dari penderita PJK yang terdaftar sebagai pasien di PJN-HK, dan menyatakan bersedia untuk disertakan sebagai subyek dengan menandatangani *inform consent*. Kriteria inklusi: pasien PJK, terbukti pernah menjalani revaskularisasi atau hasil angiografi koroner terlihat stenosis pada = 1 koroner sebesar > 60%. Bersedia dan diijinkan untuk menghentikan nitrat dan obat anti hipertensi selama 24 jam sebelum pemeriksaan untuk obat yang waktu kerjanya panjang dan 12 jam sebelum pemeriksaan untuk obat yang waktu kerjanya pendek. Sedangkan kriteria eklusi: penderita hipertensi yang tidak terkontrol, penderita gagal jantung, baru mengalami sindroma koroner akut, dan pasien-pasien yang mengkonsumsi antioksidan dosis tinggi dalam 2 minggu terakhir.

Cara kerja

Sampel diambil secara acak dari data di Laboratorium Kateterisasi maupun dari poliklinik. Setelah terkumpul dilakukan randomisasi ke dalam 2 kelompok yaitu kelompok A, yang akan mendapat teh hijau lebih dahulu dan kelompok B yang akan mendapat air putih hangat terlebih dahulu. Data dasar yang diambil meliputi data usia, jenis kelamin, *body mass index*, adanya dislipidemia, obat antikolesterol yang diminum, kadar total kolesterol dan LDL plasma, adanya hipertensi, obat antihipertensi yang diminum, riwayat keluarga PJK usia muda, riwayat merokok, dan adanya Diabetes Mellitus.

Teh hijau adalah pucuk daun teh yang telah dikeringkan namun belum mengalami fermentasi/ oksida-si, yang disediakan oleh PT Hanlin. Teh hijau diseduh dengan 200 ml air panas pada suhu 75°C. Jumlah teh yang diberikan 1500 mg bubuk teh hijau siap diseduh.

Pasien dipuasakan minimal 8 jam sebelum pemeriksaan. Pasien tidak minum obat-obatan hipertensi seperti ACE inhibitor, ARB, CCB, B-bloker dan nitrat 24 jam sebelum pemeriksaan pada obat yang *long-acting* dan 12 jam pada obat yang *short-acting*. Pasien tidak merokok, minum kopi dan buah-buahan yang meng-andung antioksidan dan vit C, makanan tinggi lemak 8 jam sebelum pemeriksaan. Pasien berbaring pada ruang pemeriksaan yang tenang dengan suhu kamar yang ideal dan konstan. Dilakukan pemeriksaan tekanan darah dan pengambilan sampel darah. Cuff dipasang didaerah antecubiti dekstra. Setelah berbaring 5 menit, dilakukan pengukuran dasar diameter arteri



Gambar 1. Alur penelitian

brakhialis sebanyak 3 kali pada satu segmen yang jelas lapisan-lapisan anterior dan posterior dinding pembuluh darah. Pemeriksaan FMD dilakukan menggunakan mesin Doppler Logic 500. Pengukuran dengan cara mengukur diameter (mm) dan dihitung delta perubahan diameter pasca iskemik arteri brakhialis pada tekanan cuff 50mmHg diatas tekanan sistolik. FMD (mm) adalah selisih diameter arteri brakhialis sesudah cuff dikembangkan dikurang diameter arteri brakhialis dasar, bila dibagi dengan diameter dasar, didapatkan FMD dalam %. Cara pengukuran terlihat pada gambar 2.

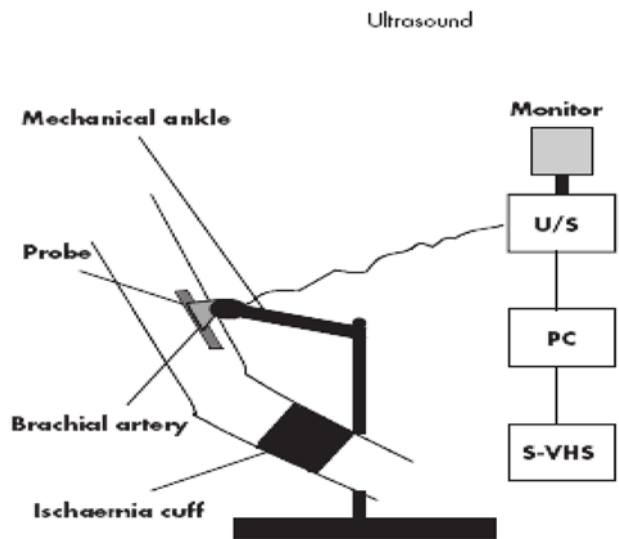
Pasien diberikan intervensi pemberian teh hijau yang diseduh dalam air hangat 200 cc atau air putih hangat 200 cc sesuai kelompoknya. Satu setengah jam sesudah minum teh hijau atau air putih, FMD kembali diukur. Kelompok A akan kembali 3 hari s.d 1 minggu kemudian untuk dilakukan pemeriksaan FMD sesudah pemberian air hangat, dengan prosedur yang sama. Sedangkan kelompok B kembali 3 hari s.d 1 minggu kemudian untuk dilakukan pemeriksaan FMD pasca intervensi pemberian teh hijau dengan prosedur yang sama.

Analisa statistik

Uji statistik dilakukan dengan analisa test non-parametrik. Data kontinu disajikan dalam bentuk rerata ± simpangan baku, data nominal disajikan dalam bentuk proporsi. Untuk melihat perbandingan antara variabel- variabel statistik diuji dengan *Mann-Whitney U*, perubahan-perubahan yang terjadi pada variabel dari pre ke pasca teh hijau diuji dengan *Wilcoxon test*. Semua penghitungan statistik menggunakan *software SPSS 13 for windows*.

Hasil

Jumlah subyek yang mengikuti penelitian ini 24 orang, tetapi 1 orang dikeluarkan dari penelitian karena tekanan darah yang tidak terkontrol dan keluhan angina, sehingga memerlukan pemberian nitrat pada saat pemeriksaan. Dengan demikian jumlah sampel yang dapat dianalisis sebanyak 23 orang, yang dibagi atas dua kelompok, yaitu kelompok A adalah kelompok yang mendapatkan teh hijau lebih dahulu sebanyak 12 orang, dan 11 orang pada kelompok B yaitu yang mendapatkan air putih lebih dahulu. Semua subyek laki-laki, kecuali satu wanita pada kelompok A. Distribusi karakteristik dasar bisa dilihat pada tabel



Gambar 2. Metode pengukuran FMD

1. Tidak ada perbedaan FMD dasar pada kelompok A (pre 1A) dibandingkan kelompok B (pre 1B) ($7,58 \pm 5,57$ vs $6,54 \pm 4,29$, $p = 0,538$). Sedangkan FMD kelompok A sesudah *washout* sebelum pemberian air (pre 3A) $5,25 \pm 3,55$, bila dibandingkan dengan kondisi sebelum pemberian teh (Pre 1A) juga tidak ada perbedaan bermakna $p=0,166$; ini menunjukkan bahwa *washout* dan reproduisibilitas pemeriksaan cukup.

FMD pre dan pasca perlakuan teh baik kelompok A maupun B digabung. FMD pre dan pasca perlakuan air kelompok A dan B juga digabung, sehingga didapatkan FMD pre teh hijau $4,80 \pm 5,37$ sedangkan FMD pre placebo $5,87 \pm 3,89$; tidak ada perbedaan bermakna antara keduanya ($p=0,398$). FMD kelompok orang sehat yang diambil dari 7 sampel (orang usia kurang dari 25 tahun yang tidak ada riwayat PJK maupun faktor resiko PJK) lebih tinggi secara bermakna daripada FMD kelompok pre teh hijau ($9,15 \pm 3,65$ vs $4,80 \pm 5,37$; $p=0,047$), sedangkan dengan kelompok pre air tidak berbeda bermakna ($9,15 \pm 3,65$ vs $5,87 \pm 3,89$; $p=0,082$).

Gambar 3.

Didapatkan rerata FMD pasca teh hijau $8,68 \pm 6,00$, sedangkan rerata FMD pasca air hangat $3,34 \pm 3,66$.

FMD pre dan pasca teh hijau berbeda bermakna ($p=0,026$), peningkatan yang signifikan ini menunjukkan adanya perbaikan FMD. Sedangkan pre dan pasca placebo/air justru terlihat penurunan FMD yang

Tabel 1. Distribusi pemetaan variabel-variabel kontinu berdasar kelompok.

| Variabel | Teh dahulu | Air dahulu | Total | P |
|------------------------|----------------|----------------|----------------|-------|
| Sampel | 12 | 11 | 23 | |
| Usia | 58,0 ± 7,72 | 58,7 ± 4,49 | 58,35 ± 6,26 | 0,975 |
| Pria | 11 (91,7%) | 11 (100%) | 22 (95,7%) | 0,328 |
| BMI | 24,16 ± 2,22 | 25,80 ± 4,12 | 24,94 ± 3,30 | 0,441 |
| Laboratorium : | | | | |
| Cholesterol | 201,58 ± 44,94 | 188,27 ± 40,89 | 195,22 ± 42,62 | 0,479 |
| LDL | 131,75 ± 42,29 | 117 ± 41,93 | 125,08 ± 41,76 | 0,46 |
| HDL | 46,42 ± 8,75 | 44,55 ± 6,62 | 45,52 ± 7,69 | 0,579 |
| Trigliserid | 118,92 ± 58,02 | 143,45 ± 68,21 | 130,65 ± 62,89 | 0,356 |
| GD puasa | 102 ± 21,76 | 117,27 ± 40,06 | 109,30 ± 32,05 | 0,074 |
| Creatinin | 1,2 ± 0,30 | 1,15 ± 0,23 | 1,18 ± 0,27 | 0,779 |
| Faktor Resiko : | | | | |
| Dislipidemia | 11 (91,7%) | 8 (72,7%) | 19 (82,6%) | 0,231 |
| Perokok | 3 (37,5%) | 5 (62,5%) | 8 (34,8%) | 0,304 |
| Dibetes Melitus | 3 (25%) | 3 (27,3%) | 6 (26,1%) | 0,901 |
| Hipertensi | 11 (91,7%) | 8 (72,7%) | 19 (82,6%) | 0,231 |
| Riwayat keluarga | 6 (50%) | 3 (27,3%) | 9 (39,1%) | 0,265 |
| Terapi : | | | | |
| Nitrat | 11 (91,7%) | 7 (63,6%) | 18 (78,3%) | 0,104 |
| β-bloker | 8 (66,7%) | 4 (36,4%) | 12 (52,2%) | 0,146 |
| CCB | 3 (25%) | 3 (27,3%) | 6 (26,1%) | 0,901 |
| ACE | 6 (50%) | 2 (18,2%) | 8 (34,8%) | 0,110 |
| ARB | 1 (8,3%) | 0 (0%) | 1 (4,3%) | 0,328 |
| Statin | 8 (57,1%) | 6 (54,5%) | 14 (60,9%) | 0,552 |
| CAD : | | | | |
| CAD1VD | 6 (50%) | 7 (63,6%) | 13 (56,5%) | 0,510 |
| CAD2VD | 4 (33,3%) | 4 (36,4%) | 8 (34,8%) | 0,879 |
| CAD3VD | 2 (16,7%) | 0 (0%) | 2 (8,7%) | 0,156 |

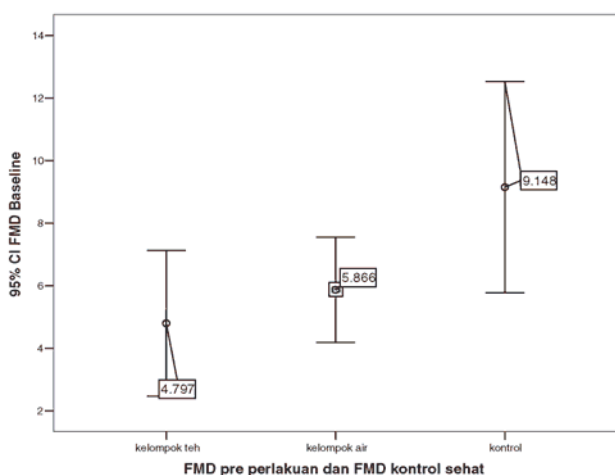
bermakna ($p=0,026$). Bila dilakukan analisis non parametrik terhadap FMD pasca pemberian teh hijau dibandingkan pasca pemberian air, maka didapatkan nilai kemaknaan $p=0,002$ ($8,68\pm 6,00$ vs $3,35\pm 3,66$) (**gambar 4**).

Diameter arteri brakhialis saat istirahat tidak memperlihatkan perbedaan bermakna antara pre dan pasca pemberian teh hijau maupun pre dan pasca pemberian air putih ($4,60\pm 0,36$ vs $4,67\pm 0,46$; $p=0,800$ dan $4,57\pm 0,41$ vs $4,61\pm 0,36$ $p=0,601$), sebagaimana terlihat pada **gambar 5**.

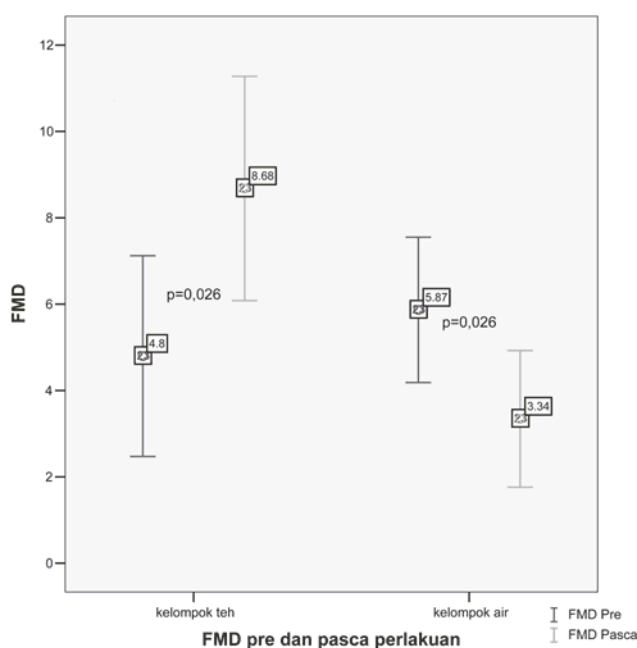
Tekanan darah sistol, tekanan darah diastol dan nadi pre dan pasca pemberian teh hijau maupun air putih secara statistik juga tidak menunjukkan perbedaan bermakna (**tabel 2**).

Pembahasan

Telah dilakukan penelitian efek teh hijau terhadap fungsi endotel pada 23 pasien penyakit jantung koroner dengan menilai *flow mediated dilatation*. Sampel dibagi secara konsekutif menjadi 2 kelompok yaitu kelompok yang mendapatkan teh terlebih dahulu (kelompok A, $n=12$ orang) dan kelompok yang mendapatkan air/placebo terlebih dahulu (kelompok B, $n=11$ orang). Walaupun pengelompokan dilakukan secara konsekutif, namun sampel terlihat terdistribusi merata di kedua kelompok, seperti terlihat pada karakteristik variabel kategorikal maupun kontinu pada tabel 1. Ini menunjukkan bahwa, kedua populasi tersebar merata pada saat dilakukan pengelompokan.



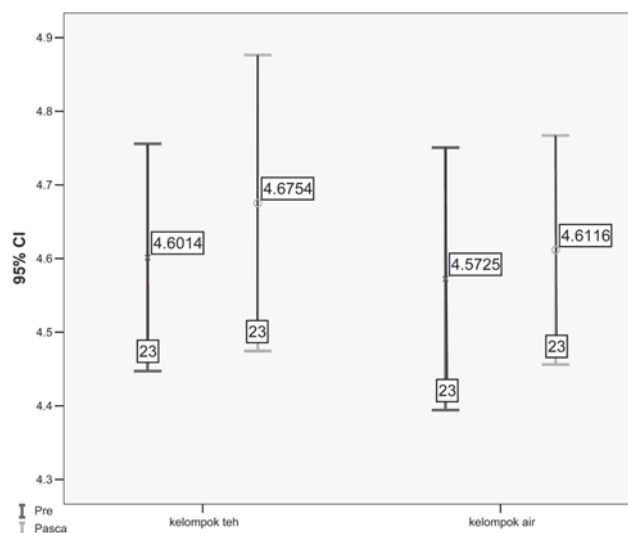
Gambar 3. FMD pre perlakuan dan kontrol sehat



Gambar 4. Hasil FMD kelompok teh hijau dan kelompok placebo/air.

Sebelum per-lakuan, FMD dari kelompok A juga tidak terlihat berbeda bermakna dengan FMD kelompok B ($7,57 \pm 5,57$ vs $6,54 \pm 4,29$; $p=0,538$), ini menunjukkan bahwa kedua kelompok juga tersebar secara merata dalam hal derajat disfungsi endotel.

Tidak adanya perbedaan antara FMD sebelum pemberian air putih pada kelompok B (pre 1B) dibandingkan FMD sebelum pemberian teh hijau dan sesudah washout (Pre 3B) dan sebelum pemberian air



Gambar 5. Diameter sebelum dan sesudah perlakuan kelompok teh hijau dan air/placebo

Tabel 2 : Perubahan tekanan sistol, diastol dan nadi pre dan pasca perlakuan.

| | Sistol pre | Sistol pasca | P |
|-----------|--------------|---------------|-------|
| Teh hijau | 144,78±25,69 | 146,91±24,76 | 0,502 |
| Placebo | 141,30±25,46 | 139,78±22,99 | 0,632 |
| | Diastol pre | Diastol pasca | P |
| Teh hijau | 86,82±10,55 | 87,27±9,84 | 0,549 |
| Placebo | 83,63±9,24 | 81,81±8,73 | 0,510 |
| | Nadi pre | Nadi pasca | P |
| Teh hijau | 67,174 | 66,609 | 0,236 |
| Placebo | 68,043 | 66,739 | 0,127 |

putih pada kelompok teh dahulu (Pre 3A) ($7,58 \pm 5,38$; $5,25 \pm 3,55$; $p=0,169$) menunjukkan reproduisibilitas pemeriksaan FMD dan washout dari pemberian teh hijau ini cukup. Peneliti mendapatkan bahwa FMD sebelum pemberian teh hijau pada populasi kelompok teh hijau ($4,797 \pm 5,37$) dan kelompok placebo ($5,866 \pm 3,89$) terlihat lebih rendah dibanding FMD populasi normal ($9,148 \pm 3,65$). Perbedaan bermakna terlihat antara kelompok pre teh hijau dibandingkan kontrol sehat ($4,80 \pm 5,37$ vs $9,15 \pm 3,65$; $p=0,047$) sedangkan antara kelompok pre air dengan kontrol perbedaannya tidak bermakna. Ini sudah cukup informatif bahwa, pasien-pasien PJK yang menjadi sampel penelitian benar-benar mengalami disfungsi endotel. Disfungsi endotel mungkin tidak terlihat ekstrim, oleh karena beberapa obat yang dikonsumsi sebelumnya (tabel 1), misalnya simvastatin dan

beberapa obat vasoaktif (nitrat dan penyekat enzim konverting angiotensin); hal serupa juga dikemukakan beberapa penelitian terdahulu.^{12,13,14,15,16} Demikian pula obat nitrat yang diminum sampel yang mempengaruhi perbaikan fungsi endotel.^{9,24}

Pada hasil akhir pemeriksaan FMD peneliti membandingkan kelompok yang diberikan teh hijau dan kelompok air/placebo antara pre dan post pemberian. Kemudian dibandingkan pula post perlakuan antara kelompok teh hijau dan kelompok air/placebo dimana antara pre dan post teh hijau terdapat peningkatan FMD dari $4,80 \pm 5,37$ menjadi $8,68 \pm 6,00$ dengan kemaknaan $p=0,026$. Sedangkan FMD sebelum pemberian air $5,87 \pm 3,89$, turun menjadi $3,34 \pm 3,66$ sesudah pemberian air/placebo, $p=0,026$. Fenomena ini menunjukkan bahwa teh hijau berhasil menahan dan bahkan memperbaiki fungsi endotel. Pada penelitian ini, subyek menunggu 2 jam sesudah pemeriksaan yang pertama, dan obat-obatan hipertensi dihentikan minimal 12 jam untuk yang *short acting* dan 24 jam untuk yang *long acting*, ini sudah dianggap cukup akurat.¹³ Walaupun beberapa penelitian yang menilai efek terapi terhadap fungsi endotel menghentikan obat-obatan vasoaktif 36-48 jam sebelum pemeriksaan untuk menghindari bias dari efek obat vasoaktif tersebut.^{8,16}

Corretti dkk menjelaskan bahwa perbedaan diameter saat istirahat yang lebih besar dari 10% tidak dapat ditolerir atau menunjukkan reproduibilitas yang jelek.⁹ Pada penelitian ini tidak ada perbedaan diameter saat istirahat pada kelompok teh hijau maupun kelompok air, ini menunjukkan bahwa pemeriksaan FMD tersebut cukup sah.

Hasil penemuan kami sesuai dengan penemuan Duffy dkk, yang juga telah membuktikan manfaat teh hitam terhadap perbaikan FMD pasien-pasien PJK, dan Nagaya dkk. pada pria-pria perokok yang sehat.^{6,7,9} Penelitian ini juga menyokong hasil penelitian manfaat teh hijau pada kelinci yang diberi diet atherogenik, terbukti pembentukan plak atheroma menurun pada kelompok kelinci yang mendapatkan teh hijau.⁵ Disfungsi endotel terjadi pada pasien-pasien fase lanjut maupun fase dini aterosklerosis, yaitu individu yang berisiko PJK.^{1,2,3,6,14,15,21,25}

Dari hasil penelitian ini diharapkan wacana untuk menekan progresifitas aterosklerosis dapat dikembangkan melalui pemberian teh hijau. Mekanisme kerja teh hijau dalam mengembalikan fungsi endotel dari penelitian terdahulu adalah, memicu aktifitas eNOS dan mencegah oksidasi LDL yang sangat

merugikan pada proses aterosklerosis.^{16,17,22,23} Meskipun sebenarnya masih bisa dicari kemungkinan efek teh hijau yang lain, seperti halnya efek dalam menurunkan *inducible nitric oxide synthase* yang berperan pada sepsis.^{18,19}

Keterbatasan Penelitian

Sulit bagi peneliti untuk mengontrol diet flavonoid maupun antioksidan lain yang selama ini tersedia di alam dan dimakan oleh subyek penelitian. Peneliti tidak secara khusus menghitung diet flavonoid maupun antioksidan yang dimakan subyek sehari-hari. Demikian halnya obat-obatan yang mempengaruhi fungsi endotel, tidak mungkin dihentikan oleh peneliti.^{18,19,20} Penelitian ini bukan *double blind experimental trial*, namun untuk menghindari bias dalam pemeriksaan FMD ini, peneliti menggunakan dua pemeriksa independen, sehingga diharapkan subyektifitas peneliti dapat diminimalisasi. Hingga saat ini belum didapatkan placebo yang mempunyai rasa sama dengan teh hijau tetapi tidak mempunyai kandungan antioksidan, sehingga air hangat terpaksa menjadi pilihan sebagai placebo.

Kesimpulan

Teh hijau sekali asupan secara bermakna dapat memperbaiki fungsi endotel dinilai dari perbaikan *flow mediated dilatation* pada penderita penyakit jantung koroner.

Saran

Perlu dilakukan penelitian lanjutan guna menilai durasi efek teh hijau dalam memperbaiki disfungsi endotel, dan manfaat pemberian jangka panjang terhadap regresi aterosklerosis.

Daftar Pustaka

1. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation*, 2004; 109 [suppl III]: 27 -32
2. Vallance P, Chan N. Endothelial function and nitric oxide : clinical relevance. *Heart Journal*. 2001;85:342-350.
3. Jadhav UM, Sivaramakrishnan A, Kadam NN. Non invasive

- Assesment of endothelial dysfunction by brachial artery flow mediated dilatation in prediction of coronary artery disease in Indian subjects. *Indian Heart J* 2003;55: 44-48.
4. Wood M.J, Steward R.L, Merry H, Johnstone D.E, Cox J.L. Use of complementary and alternative therapies in patients with cardiovascular disease. *Am Heart Journal*. 2003; 145: 806-12.
 5. Purnawan I, pengaruh pemberian teh hijau terhadap plak atherosclerosis aorta kelinci yang diberi diit aterogenik, Tesis program PPDS I departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular fakultas Kedokteran Universitas Indonesia 2003.
 6. Nagaya N, Yamamoto H, Uematsu M, Itoh T, Nakagawa K, Miyazawa T, *et al*. Green tea reverse endothelial dysfunction in healthy smokers. *Heart* 2004; 90: 1485-1486.
 7. Duffy S.J, Keaney J.F, Holbrook M, Gokce N, Swerdloff P.L, Frei B, *et al*. Short- and long-term black tea consumption reverses endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease. *Circulation*, 2001; 104:151-156.
 8. Leeson P, Thorne S, Donald A, Mullen M, Clarkson P, Deanfield J. Non invasive measurement of endothelial function: effect on brachial artery dilatation of graded endothelial dependent and independent stimuli. *Heart Journal* 1997; 78: 22-27.
 9. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA *et al*. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilatation of the brachial artery: a report of the international brachial artery reactivity task forces. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:257-65.
 10. Varin R, Mulder P, Tamion F, Richard V, Henry J.P, Lallemand F, *et al*. Improvement of Endothelial Function by Chronic Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition in Heart Failure. *Circulation*. 2000;102:351-356.
 11. Anderson T.J, Meredith I, Yeung A.C, Balzfrei, Selwyn A.P, Ganz P. The effect of cholesterol lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion. *N Engl J Med* 1995;332:488-93.
 12. Benjamin E.J, Larson M.G, Keyes M.J, Mitchell G.F, Vasan R.S, Keaney J.F, *et al*. Clinical Correlates and Heritability of flow mediated dilatation in the community (The Framingham Heart Study). *Circulation*. 2004; 109:613-619.
 13. Husain S, Andrews N.P, Mulcahy D, Panza J.A, Quyyumi A.A. Aspirin Improves Endothelial Dysfunction in Atherosclerosis. *Circulation* 1998;97:716-720.
 14. Al Suwaidi J, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR, Lerman A. Long-Term Follow-Up of Patients With Mild Coronary Artery Disease and Endothelial Dysfunction. *Circulation* 2000;101:948-954.
 15. Schächinger V, Britten MB, Zeiher A.M. Prognostic Impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long term outcome of coronary heart disease. *Circulation*, 2000; 101: 1899-1906.
 16. Lorenz M, Wessler S, Follman E, Michaelis W, Dusterhoft T, Baumann G, *et.al*. A Constituent of green tea, Epigallocatechin-3-gallate, activates Endothelial Nitric Oxide Synthase by a Phosphatidylinositol-3-OH-kinase, cAMP-dependent Protein Kinase, and Akt-dependent pathway and leads to Endothelial dependent vasorelaxation. *The Journal Of Biological Chemistry*, 2004; 279 (7):6190-6195.
 17. Riemersma R.A, Rice-Evans C.A, Tyrell R.M, Clifford M.N, Lean M.E.J. Tea flavonoids and Cardiovascular Health. *Q J Med* 2001; 94: 277-282.
 18. Tedeschi E, Menegazzi M, Yao Y, *et.al*. Green Tea Inhibits Human Inducible Nitric-Oxide Synthase Expression by Down-Regulating Signal Transducer and Activator of Transcription-1 Activation. *Moll Pharmacol* 2004 ; 65 : 111-120.
 19. Vita Joseph A. Tea Consumption and Cardiovascular Disease: Effects on Endothelial Function. *J Nutr* 2003.133:3293S-3297S.
 20. Plotnick G.D, Corretti M.C, Vogel R.A, Hesslink R, Wise J.A. Effect of Supplemental Phytonutrients on Impairment of the Flow-Mediated Brachial Artery Vasoactivity After a Single High-Fat Meal. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1744-9
 21. Diaz MN, Frei Balz, Vita J.A, Keaney J.F. Antioxidant and atherosclerotic heart disease. *New England Journal Of Medicine*, 1997; 337: 408-416.
 22. Mc Kay DL, Blumberg JB. Review of the role of tea in human health: an update. *Journal of the American College of Nutrition* 2002;21:1-22.
 23. Lee Mao-jung, Malaikal P, Chen L, Meng X, Bondoc F.Y, Prabhu S, *et al*. Pharmacokinetic of tea catechins after ingestion of green tea and (-)-Epigallocatechin-3-gallate by humans: Formation of different metabolites and individual variability. *Cancer Epidemiology, Biomarker & prevention* 2002; 11: 1025-1032.
 24. Tousoulis D, Antoniadis C, Stefanadis C. Evaluating endothelial function in humans: a guide to invasive and non invasive techniques. *Heart* 2005;91:553-558.
 25. Ross R. Atherosclerosis-An Inflammatory Disease. *New England Journal of Medicine*. 1999; 340: 115-126.