

ARTIKEL PENELITIAN

Deteksi Disfungsi Endotel pada Gangguan Depresi Mayor dengan Pengukuran *Endothelial-Dependent Flow-Mediated Vasodilatation*

Arlisa Wulandari,¹ Augustine Purnomowati,² Tuti Wahmurti³

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Jenderal Achmad Yani,

²Departemen Ilmu Penyakit Dalam, ³Departemen Ilmu Kedokteran Jiwa, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran Bandung

Abstrak

Gangguan depresi mayor ialah salah satu gangguan jiwa yang mengganggu fungsi kehidupan dan sebagai salah satu penyebab terbesar disabilitas di seluruh dunia termasuk masalah kesehatan masyarakat, baik dalam segi sosial, ekonomi, maupun klinis. Depresi memicu disfungsi endotel yang merupakan proses awal gangguan kardiovaskular dan menjadi faktor risiko independen penyakit jantung koroner. Deteksi disfungsi endotel pada pasien gangguan depresi mayor diharapkan dapat menunjang penatalaksanaan yang komprehensif dan menurunkan risiko gangguan kardiovaskular. Tujuan penelitian mengetahui disfungsi endotel pada gangguan depresi mayor dengan mengukur *endothelial-dependent flow-mediated vasodilatation* (FMD). Penelitian ini adalah bagian dari penelitian gangguan depresi mayor periode Maret 2015–Maret 2016. Gangguan depresi mayor ditentukan menggunakan *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorder* (SCID-I) dan *Hamilton Depression Rating Scale-17 item* (HDRS-17). Usia dan jenis kelamin subjek disesuaikan, kriteria inklusi penelitian adalah pasien memenuhi kriteria gangguan depresi mayor SCID-I, skor HDRS-17 ≥ 19 , tekanan darah, indeks massa tubuh, profil lipid dan kadar gula darah dalam batas normal, serta tidak sedang menderita atau mempunyai riwayat penyakit kardiovaskular. Pada penelitian ini dilakukan pemeriksaan terhadap 15 pasien dari RS Dustira dan RS Salamun yang memenuhi kriteria inklusi dan 15 partisipan sehat. Deteksi disfungsi endotel noninvasif digunakan alat ultrasonografi resolusi tinggi pada arteri brakialis (FMD) yang menggambarkan fungsi vasodilatasi yang endotel-dependen. Pemeriksaan FMD dilakukan di Instalasi Pelayanan Jantung RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung menggunakan alat ekokardiografi merek *General Electric tipe Vivid 7* dan dinilai berdasar atas skoring yang berlaku. Nilai FMD pasien gangguan depresi mayor abnormal pada 11 dari 15 pasien. Nilai abnormal pada skoring FMD menunjukkan gangguan respons vasodilatasi pada pasien gangguan depresi mayor yang menggambarkan disfungsi endotel. Simpulan, FMD dapat digunakan sebagai alternatif pemeriksaan fungsi endotel yang noninvasif untuk deteksi dini proses awal gangguan fungsi pembuluh darah.

Kata kunci: Disfungsi endotel, *endothelium-dependent flow-mediated vasodilatation* (FMD), gangguan depresi mayor

Endothelial Dysfunction Detection in Major Depressive Disorder Using Endothelial-Dependent Flow-Mediated Vasodilatation Assessment

Abstract

Major depressive disorder is a mental disorder that reduce people's functioned, is the leading cause of disability worldwide and a significant contributor to the global burden of disease. The global burden of depression poses a substantial public health challenge at the social, economic and clinical level. Depressive symptoms may influence the development and progression of cardiovascular diseases by fostering endothelial dysfunction. Depressive symptoms of sufficient severity can serve as independent risk factors for ischemic heart disease. Early detection of endothelial dysfunction will decrease the risk of cardiovascular disorders in major depressive disorder cases. The aim of this study was to detect endothelial dysfunction in major depressive disorder's patient using endothelial-dependent flow-mediated vasodilatation (FMD). This study was part of a study held from March 2015 to March 2016. Assessment of major depressive disorder was measured using Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorder (SCID-I) and 17 item Hamilton Depression Rating Scale. After controlling for age, sex, mean arterial pressure, body mass index, lipid profile, blood glucose and cardiovascular diseases, 15 patients from RS Dustira and RS Salamun, and 15 healthy participants were assessed. The patients were met the major depressive disorder criteria using SCID-I, had 17 item HDRS score ≥ 19 , and had no diagnosis of other psychiatric disorder. Participants were measured noninvasively by brachial artery endothelial-dependent flow-mediated vasodilatation (FMD) to examine the impact of mood states on endothelial function. FMD was carried out using echocardiography (General Electric, Vivid 7) at Instalasi Pelayanan Jantung RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung. The FMD score in major depressive disorder patients were abnormal in 11 out of 15. Abnormal score in the majority of patients represent impairment of the endothelial-dependent vasodilatation and sign of an endothelial dysfunction. In conclusion, FMD could be used as a noninvasive endothelial dysfunction assessment, an early detection of vascular diseases in major depressive disorder.

Key words: Endothelial dysfunction, endothelium-dependent flow-mediated vasodilatation (FMD), major depressive disorder

Korespondensi: Arlisa Wulandari. Fakultas Kedokteran, Universitas Jenderal Achmad Yani. E-mail: arlisawulandari@yahoo.com

Pendahuluan

Gangguan depresi merupakan kondisi patologis yang ditandai dengan rasa sedih yang terus-menerus dan berkepanjangan, merasa diri tidak berharga, tidak berdaya, bahkan putus asa dan menjadi masalah kesehatan masyarakat karena menyebabkan penderita mengalami gangguan tidur, menjadi malas dan juga tidak mempunyai gairah, dan mengganggu kemampuan sosialisasi serta kerjanya sehingga menurunkan kualitas hidup.¹ Gangguan depresi akan bertahan dalam kurun waktu tertentu (beberapa minggu atau bulan), mengubah perilaku dan juga kebiasaan seseorang, serta cenderung akan berulang secara periodik atau siklik.² Gangguan depresi mayor adalah jenis gangguan *mood* yang paling sering ditemui, dapat timbul sebagai episode tunggal atau berulang dengan perjalanan penyakit dapat berlangsung lama sampai dengan 2 tahun atau lebih. Karakteristik gangguan depresi mayor, yaitu episode depresi ditandai dengan gangguan *mood* yang depresif, minat dan kegembiraan hilang yang minimal akan berlangsung selama 2 minggu, dan disertai minimal 4 gejala depresi yang lain.^{1,3} Kriteria diagnostik gangguan depresi mayor yang dipergunakan berdasarkan kriteria *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV (DSM-IV)*.^{1,2}

Gangguan depresi pada populasi dunia diperkirakan sebesar 3–8% dan 50% kasus terjadi pada usia produktif (20–50 tahun). Risiko mengalami depresi sepanjang hidup untuk penduduk di negara Asia Tenggara adalah 7–12% pada laki-laki dan 20–25% pada wanita yang tidak berhubungan dengan faktor ras, status ekonomi, kewarganegaraan, dan juga tingkat pendidikan. Di seluruh dunia gangguan depresi yang terdiagnosis sebanyak 30%, sedangkan di Asia Tenggara diperkirakan angkanya akan lebih besar.^{4,5} Menurut Riset Kesehatan Dasar 2013 dengan menggunakan *Self Reporting Questionnaire-20*, prevalensi gangguan mental emosional pada penduduk berusia ≥ 15 tahun di Indonesia adalah 6,0%, prevalensi di Jawa Barat adalah 9,3% (bersama Sulawesi Selatan merupakan provinsi dengan angka kesakitan kedua tertinggi), dan angka nasional disabilitas 11%. Pada tahun 2020 diperkirakan depresi menjadi penyakit yang membutuhkan biaya pengobatan paling besar kedua setelah penyakit kardiovaskular untuk semua usia dan jenis kelamin.⁶

Depresi dapat menurunkan kondisi medik penderita dan menjadi faktor risiko, pencetus, atau memperburuk prognosis penyakit fisik. Depresi merupakan salah satu faktor risiko untuk penyakit jantung dan pembuluh darah, serta akan meningkatkan mortalitas pada pasien jantung koroner. Penyakit kardiovaskular pada waktu ini sudah menjadi penyebab kematian terbesar di negara berkembang, sampai dengan tahun 2020 kematian akibat penyakit jantung iskemik diperkirakan meningkat sebesar 120% pada wanita dan 137% pada laki-laki.⁷ Studi INTERHEART di 52 negara didapatkan faktor-faktor psikososial, antara lain stres dan depresi merupakan faktor risiko infark miokardium 32,5%.^{8–10} Untuk mengurangi risiko gangguan kardiovaskular itu diperlukan pemeriksaan dini fungsi endotel.

Depresi diketahui terkait dengan regulasi neurotransmitter serotonin yang berperan pada timbulnya disfungsi endotel.¹¹ Disfungsi endotel dipercaya sebagai proses awal gangguan jantung dan juga pembuluh darah. Pemeriksaan fungsi endotel dilaksanakan memakai *flow-mediated vasodilation/FMD*, yaitu ultrasonografi resolusi tinggi yang menggambarkan fungsi vasodilatasi yang endotel-dependen.^{12,13}

Berdasar atas hal tersebut di atas, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan fungsi endotel penderita gangguan depresi mayor bila dibanding dengan kontrol normal menggunakan FMD yang dapat menjadi salah satu alternatif pemeriksaan fungsi endotel noninvasif.

Metode

Hiperemia reaktif yang terjadi pada arteri brakialis ditimbulkan dengan cara memasang *cuff* tensimeter pada lengan atas. Dilakukan pengukuran diameter arteri brakialis dengan mempergunakan alat ultrasonografi beresolusi tinggi sebelum *cuff* dipompa sampai mencapai tekanan suprasistolik (minimal 50 mmHg di atas tekanan sistole) sehingga terjadi oklusi aliran arteri selama 4–5 menit, kemudian dilepaskan/dikempeskan 60–90 detik dan dilakukan lagi pengukuran diameter arteri brakialis tersebut untuk dapat menentukan diameter maksimum pascahiperemia. Respons vasodilatasi ini diukur dengan cara menghitung selisih ukuran diameter arteri brakialis akhir dikurangi diameter arteri brakialis awal (*baseline*) dibagi diameter awal

dikalikan 100%.

$$\frac{\text{Dia. a. brakialis akhir} - \text{Dia. a. brakialis awal}}{\text{Dia. a. brakialis awal}} \times 100$$

Nilai yang didapat dibandingkan dengan nilai pada Tabel 1 setelah disesuaikan berdasarkan kriteria usia dan diameter awal a. brakialis. Nilai FMD dikatakan abnormal apabila lebih kecil dari nilai pada tabel.

Pemeriksaan FMD itu dilakukan di Instalasi Pelayanan Jantung RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung. Sebelum pemeriksaan FMD, subjek diminta untuk berpuasa selama 8–12 jam dan tidak menggunakan obat-obatan yang bersifat vasoaktif. Subjek diminta tidak berolahraga, tidak minum kopi, dan tidak makan makanan dengan kadar lemak tinggi minimal 4–6 jam sebelum dilakukan pemeriksaan. Pemeriksaan FMD dilakukan di ruangan yang tenang dan ber-AC (*air conditioned*, dengan suhu 22–25°C). Alat ekokardiografi yang digunakan merek *General Electric tipe Vivid 7* dengan memakai *probe/transducer* ukuran 7–12 MHz. Prosedur pemeriksaan dilakukan sesuai dengan prosedur

operasional standar yang berlaku.

Penelitian ini adalah penelitian pendahuluan dengan rancangan potong silang yang bersifat observasional analitik dengan subjek penelitian adalah 15 orang pasien yang datang ke instalasi rawat jalan atau dirawat inap di Departemen Ilmu Kedokteran Jiwa RSUP Dr. Hasan Sadikin, RS Jiwa Provinsi Jawa Barat, RS dr. Dustira, dan RS Salamun yang memenuhi kriteria inklusi, yaitu memenuhi kriteria gangguan depresi mayor menurut DSM-IV mempergunakan *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorder (SCID-I)*, belum pernah mendapatkan terapi antidepresan atau tidak sedang mendapatkan terapi antidepresan selama 2 minggu, usia mulai dari 18 tahun sampai dengan 60 tahun. Kriteria eksklusi adalah mengalami gangguan jiwa yang lain (misal skizofrenia, gangguan afektif bipolar, gangguan cemas yang menyeluruh), mempunyai riwayat atau sedang dalam perawatan karena penyakit kardiovaskular, hipertensi, diabetes melitus, obesitas, dislipidemia, dan merokok. Selanjutnya, disebut kelompok kasus. Kontrol adalah 15 orang sehat tanpa gangguan jiwa dan telah dilakukan penyesuaian (*matching*) usia

Tabel 1 Nilai Normal FMD

Diameter A. Brakialis (mm)	FMD berdasarkan Usia Penderita			
	25 tahun		35 tahun	
	FMD (%)	IK 95%	FMD (%)	IK 95%
2	15,93	13,61–18,25	14,19	11,98–16,39
3	13,33	11,83–14,82	11,58	10,41–12,76
4	10,72	9,18–12,26	8,98	7,90–10,06
5	8,12	5,71–10,53	6,38	4,32–8,43
	45 tahun		55 tahun	
	FMD (%)	IK 95%	FMD (%)	IK 95%
2	12,44	10,18–14,71	10,71	8,22–13,18
3	9,84	8,71–10,98	8,1	6,69–9,50
4	7,24	6,39–8,09	5,95	4,47–6,52
5	4,63	2,77–6,49	2,89	1,04–4,74
	65 tahun		75 tahun	
	FMD (%)	IK 95%	FMD (%)	IK 95%
2	8,96	6,14–11,79	7,22	3,97–10,47
3	6,36	4,51–8,21	4,62	2,24–6,99
4	3,75	2,29–5,22	2,012	0,01–4,02
5	1,15	–0,89–3,19	–0,59	–2,98–1,79

Sumber: Ryliškyté dkk.¹⁴

dan jenis kelamin, tidak mempunyai riwayat atau sedang dalam perawatan karena penyakit kardiovaskular, obesitas, dislipidemia, diabetes melitus, hipertensi, atau merokok. Pada subjek penelitian dan kontrol dilakukan pemeriksaan *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS)-17 item untuk mengetahui tingkat depresinya.

Semua subjek penelitian sudah memberikan persetujuan ikut serta dalam penelitian dengan menandatangani persetujuannya secara tertulis (*informed consent*) setelah diberikan penjelasan mengenai penelitian. Penelitian telah disetujui oleh Komite Etik Penelitian Kesehatan, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran.

Pengambilan darah dilakukan oleh petugas dari Laboratorium Departemen Patologi Klinik RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung. Pemeriksaan FMD dilakukan di Instalasi Pelayanan Jantung RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung.

Analisis data numerik, yaitu karakteristik usia digunakan uji t-tidak berpasangan karena data berdistribusi normal, untuk skor HDRS digunakan uji Mann-Whitney karena data tidak berdistribusi normal, sedangkan analisis untuk data kategorik jenis kelamin dan nilai FMD diuji menggunakan uji *chi-square*.

Hasil

Analisis perbandingan karakteristik pada kedua kelompok untuk variabel usia dan jenis kelamin

tidak terdapat perbedaan signifikan ($p > 0,05$) sehingga kedua kelompok homogen serta layak untuk dibandingkan.

Terdapat perbedaan skor HDRS bermakna antara kelompok kasus dan kontrol ($p = 0,001$). Kelompok kasus itu mempunyai median skor HDRS 22 dengan *range* (min.–maks.) 19–24, berarti dalam kondisi depresi berat dan sangat berat.

Nilai FMD kelompok kasus dengan kontrol berbeda bermakna ($p = 0,011$), berarti terdapat perbedaan nilai FMD pada penderita gangguan depresi mayor terutama yang berat dan sangat berat dengan orang sehat.

Pembahasan

Depresi dan juga penyakit jantung koroner merupakan penyebab disabilitas paling besar di seluruh dunia. Pada tahun 1990 depresi berada pada urutan keempat penyebab disabilitas akibat penyakit secara keseluruhan dan merupakan penyebab utama untuk usia antara 15 sampai 44 tahun. Disabilitas yang disebabkan oleh depresi ini diperkirakan akan terus meningkat di negara maju ataupun sedang berkembang. Pada tahun 2004 depresi menempati urutan ke-3 penyebab disabilitas akibat penyakit secara keseluruhan, tahun 2020 diperkirakan menempati urutan ke-2 setelah penyakit jantung iskemik, dan akan menjadi penyebab utama pada tahun 2030.^{5,15}

Tabel 2 Perbandingan Usia, Jenis Kelamin, Nilai HDRS, dan Nilai FMD antara Kelompok Kasus dan Kontrol

Variabel	Kelompok		p
	Kasus n=15	Kontrol n=15	
Usia			
Mean±SD	22,33±1,87	22,6±1,06	0,636
Jenis kelamin			
Laki-laki	9	9	0,645
Perempuan	6	6	
HDRS			
Median	22	7	0,001
Range (min.–maks.)	19–24	6–7	
Nilai FMD			
Abnormal	11	4	0,011
Normal	4	11	

Telah banyak dilakukan penelitian hubungan depresi dengan penyakit jantung koroner, tetapi belum ditemukan suatu mekanisme pasti yang menunjukkan patogenesis hubungan tersebut. Keadaan tersebut disebabkan oleh banyak faktor yang memengaruhi depresi, penyakit jantung koroner, serta hubungan antara depresi dan penyakit jantung koroner. Perilaku dan kondisi kejiwaan, gangguan pada platelet, faktor genetik, reaksi inflamasi, lapisan endotel, aktivitas saraf simpatis maupun gangguan keseimbangan pada *hypothalamic-pituitary-adrenal axis* atau aksis HPA merupakan faktor-faktor yang dipercaya memengaruhi depresi, juga penyakit jantung koroner dan mekanisme yang menghubungkan keduanya.¹⁶

Berbagai penelitian menunjukkan disfungsi sel endotel merupakan salah satu mekanisme yang menghubungkan depresi dengan penyakit jantung iskemik, meskipun mekanisme yang pasti belum dapat diketahui. Endotel pembuluh darah sangat berperan dalam regulasi tonus pembuluh darah atau *vascular tone* dan dalam upaya mempertahankan keadaan homeostasis. Endotel mempunyai berbagai fungsi untuk dapat menghambat aterosklerosis, di antaranya merangsang vasodilatasi, berefek anti-inflamasi, antioksidan, menghambat adhesi dan migrasi leukosit, juga menghambat adhesi dan agregasi platelet, menghambat proliferasi serta migrasi sel otot polos, disertai juga efek antikoagulan dan efek fibrinolitik.¹⁷⁻¹⁹ Berbagai hipotesis telah diajukan mengenai hubungan antara gangguan depresi dan kejadian disfungsi endotel, salah satunya hipotesis mengenai disregulasi fungsi serotonergik dari trombosit yang dipengaruhi oleh kadar serotonin darah. Serotonin dikenal sebagai suatu neurotransmitter yang mempunyai peranan dalam regulasi *mood*, juga berpengaruh secara langsung pada fisiologi sel endotel dan sel otot polos dari pembuluh darah. Gangguan keseimbangan serotonin darah diperkirakan memengaruhi gangguan pada fungsi pembuluh darah yang diawali dengan disfungsi endotel.¹¹ Kondisi ini dapat mencetuskan aterosklerosis yang merupakan tahap awal penyakit jantung koroner dengan mortalitas yang tinggi.

Disfungsi sel endotel antara lain ditandai dengan ketersediaan biologik (*bioavailability*) vasodilator yang berkurang terutama *nitric oxide* (NO).²⁰ Disfungsi endotel juga meningkatkan fungsi proinflamasi, proliferasi, dan prokoagulasi yang merangsang atherogenesis.²¹

Salah satu metode pemeriksaan fungsi endotel dilaksanakan dengan FMD, suatu ultrasonografi resolusi tinggi yang mampu menggambarkan fungsi vasodilatasi yang endotel-dependen.¹²⁻¹⁴

Menurut peneliti yang lain, apabila terdapat peningkatan aliran darah yang melalui pembuluh darah akan diikuti pula dengan proses dilatasi pembuluh darah tersebut. Pada keadaan aliran darah meningkat, *shear stress* dalam rongga arteri brakialis akan meningkat dan merangsang sel endotel melepaskan NO 'suatu vasodilator'. Respons tersebut menggambarkan fungsi sel-sel endotel, sedangkan FMD menggambarkan perubahan absolut atau relatif diameter arteri brakialis dibanding dengan pengukuran awal.^{13,22} Pemeriksaan FMD yang noninvasif diharapkan dapat menjadi alternatif pemeriksaan disfungsi endotel yang praktis, khususnya terhadap pasien gangguan depresi mayor.

Pada penelitian ini didapatkan perbedaan yang bermakna hasil pemeriksaan FMD pada pasien gangguan depresi mayor yang berat dan sangat berat dibanding dengan kontrol sehat. Keadaan tersebut sesuai dengan hasil penelitian terdahulu terdapat hubungan yang independen antara depresi dan gangguan fungsi endotel.²³

Diharapkan melalui pemeriksaan FMD itu dapat diketahui secara dini gangguan fungsi endotel pada gangguan depresi mayor, dengan demikian dapat dilakukan penatalaksanaan/pencegahan dan tidak menyebabkan gangguan pembuluh darah yang meningkatkan risiko aterosklerosis dan gangguan kardiovaskular.

Simpulan

Penderita yang menunjukkan gangguan depresi mayor terutama yang berat dan sangat berat terdapat gangguan fungsi sel endotel yang lebih nyata dibanding dengan orang normal. FMD dapat digunakan sebagai alternatif pemeriksaan fungsi endotel yang noninvasif sebagai deteksi dini proses awal gangguan fungsi pembuluh darah.

Daftar Pustaka

1. First MB, Tasman A. DSM-IV-TRTM mental disorders diagnosis, etiology and treatment. Chichester: John Wiley & Sons; 2004.
2. Akiskal HS. Mood disorders: historical introduction and conceptual overview. Dalam: Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P, penyunting.

- Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry. Edisi ke-9. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. hlm. 1629–44.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Edisi ke-5. Arlington: American Psychiatric Publishing; 2013.
 4. Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik Ditjen Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan. Pharmaceutical care untuk penderita gangguan depresif. Jakarta: Departemen Kesehatan RI; 2007.
 5. WHO, Regional Office for South-East Asia. Conquering depression: you can get out of the blues. New Delhi: SEARO Publications; 2001.
 6. Prince M, Patel V, Saxena S, Maj M, Maselko J, Phillips MR, dkk. No health without mental health. *Lancet*. 2007;370(9590):859–77.
 7. Yach D, Hawkes C, Gould C L, Hofman KJ. The global burden of chronic diseases: overcoming impediments to prevention and control. *JAMA*. 2004;291(21):2616–22.
 8. Hamer M, Molloy GJ, Stamatakis E. Psychological distress as a risk factor for cardiovascular events: pathophysiological and behavioral mechanisms. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(25):2156–62.
 9. von Känel R. Psychological distress and cardiovascular risk: what are the links? *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(25):2163–5.
 10. Pozuelo L, Tesar G, Zhang J, Penn M, Franco K, Jiang W. Depression and heart disease: what do we know and where are we headed? *Cleve Clin J Med*. 2009;76(1):59–67.
 11. Park KE, Pepine CJ. Pathophysiologic mechanism linking impaired cardiovascular health and neurologic dysfunction: the year in review. *Cleve Clin J Med*. 2010;77(Suppl 3):S40–5.
 12. Pober JS, Min W, Bradley JR. Mechanism of endothelial dysfunction, injury, and death. *Annu Rev Pathol*. 2009;4:71–95.
 13. Moens AL, Goovaerts I, Claeys MJ, Vrints CJ. Flow-mediated vasodilation: a diagnostic instrument, or an experimental tool? *Chest*. 2005;127(6):2254–632.
 14. Rylisškytė L, Ghiadoni L, Plantinga Y, Janavičienė S, Petrulionienė Ž, Laucevičius A. Flow-mediated dilatation of the brachial artery in low cardiovascular risk subjects. *Semin Cardiol*. 2003;9(4):11–5.
 15. World Health Organization. The global burden of disease 2004 update. Geneva: WHO Press; 2008.
 16. Monteleone P. The association between depression and heart disease: the role of biological mechanism. Dalam: Glassman A, Maj MM, Sartorius N, penyunting. Depression and heart disease. Chichester: John Wiley & Sons; 2011. hlm. 39–56.
 17. Mitchell RN, Schoen FJ. Blood vessels. Dalam: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC, penyunting. Robbins and Cotran pathologic basis of disease. Edisi ke-8. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010. hlm. 516–7.
 18. Kern MJ. Coronary blood flow and myocardial ischemia. Dalam: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, penyunting. Braunwald's heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. Edisi ke-7. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. hlm. 1103–28.
 19. Ghiadoni L, Donald AE, Cropley M, Mullen MJ, Oakley G, Taylor M, dkk. Mental stress induces transient endothelial dysfunction in humans. *Circulation*. 2000;102(20):2473–8.
 20. Lerman A, Burnett JC Jr, Higano ST, McKinley LJ, Holmes DR Jr. Long-term L-arginine supplementation improves small-vessel coronary endothelial function in humans. *Circulation*. 1998;97(21):2123–8.
 21. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23(2):168–75.
 22. Bianchini E, Fatta F, Gemignani V, Giannoni M, Demi M. The assessment of flow-mediated dilation (FMD) of the brachial artery. *Comput Cardiol*. 2006;33:509–12.
 23. Pizzi C, Manzoli L, Mancini S, Costa GM. Analysis of potential predictors of depression among coronary heart disease risk factors including heart rate variability, markers of inflammation, and endothelial function. *Eur Heart J*. 2008;29(9):1110–7.