

Hipertensi Dengan Obesitas: Adakah Peran Endotelin-1?

Oktavia Lilyasari

Hipertensi merupakan penyebab utama tingginya morbiditas dan mortalitas kardiovaskular.¹ Estimasi prevalensi hipertensi di seluruh dunia hampir 1 milyar orang, dan sekitar 7,1 juta kematian pertahun disebabkan oleh hipertensi.^{2,3} Hipertensi juga merupakan masalah kesehatan yang utama dan sering dijumpai di Indonesia. Prevalensi hipertensi di Indonesia masih tinggi. Studi berkesinambungan dari *Monitoring Trends and Determinants of Cardiovascular Disease (MONICA)* Jakarta melaporkan adanya peningkatan prevalensi hipertensi pada populasi Indonesia dari 16,9% (tahun 1993) menjadi 17,9% (tahun 2000).⁴

Sebagian besar subyek dengan tekanan darah (TD) tinggi adalah *overweight*, dan hipertensi lebih sering terjadi pada obesitas.⁵ Prevalensi hipertensi yang disertai dengan obesitas semakin meningkat. Hal ini tidak saja terjadi di negara maju, tetapi juga menjadi masalah di negara berkembang. Hal ini berkaitan erat dengan arus globalisasi dan perubahan pola hidup, yang menyebabkan peningkatan prevalensi *overweight* ataupun obesitas. Perubahan pola hidup yang negatif berdampak negatif terhadap respon tubuh. Hal ini menyebabkan perubahan metabolik dan kejadian adipositas.¹

Estimasi risiko dari *Framingham Heart Study* menunjukkan bahwa, 78% hipertensi pada laki-laki dan 65% hipertensi pada wanita secara langsung

berhubungan dengan obesitas. Risiko kejadian hipertensi meningkat sampai 2,6 kali pada subyek laki-laki obesitas dan meningkat 2,2 kali pada subyek wanita obesitas dibanding subyek dengan berat badan normal.^{6,7} Data dari *The Third National Health Nutrition and Examination Survey (NHANES III)* memperlihatkan hubungan linier yang bermakna antara peningkatan *body mass index (BMI)* dan tekanan darah sistolik, diastolik dan tekanan nadi (*pulse pressure*) pada populasi Amerika.^{8,9} Stamler dkk. (1978) dan Dyer & Elliot (1989) menunjukkan hubungan linier positif antara adiposa dengan tekanan darah.¹⁰ Fakta lain juga membuktikan bahwa, setiap peningkatan 10 kilogram (Kg) berat badan (BB) berhubungan dengan peningkatan TD sistolik sebesar 3,0 mmHg dan peningkatan TD diastolik 2-3 mmHg.⁵ Studi yang dilakukan oleh Inou dkk. (1997) menyebutkan bahwa, risiko hipertensi akan meningkat dua kali pada subyek yang mempunyai BMI ≥ 25 kg/m² dibandingkan dengan subyek yang mempunyai BMI 22 kg/m².¹⁰ Pada populasi MONICA - Jakarta ditemukan bahwa, persentase hipertensi pada individu yang *overweight* sebesar 24,5% dan obesitas (27,5%), jauh lebih tinggi dibandingkan dengan individu BB normal (12,5%).⁴

Hipertensi dengan obesitas memberikan masalah baru dalam tatalaksana hipertensi. Terapi medikamentosa saja tidak cukup, harus ada intervensi untuk menurunkan berat badan dan perubahan pola hidup.¹¹ Beberapa studi menunjukkan bahwa, pada subyek hipertensi *overweight*, penurunan berat badan merupakan suatu cara yang paling efektif untuk menurunkan tekanan darah pada subyek tersebut.⁹ Pada lebih dari 50% subyek terjadi penurunan TD sistolik sebesar 1 - 2 mmHg dan

Alamat korespondensi:

dr. Oktavia Lilyasari
Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular,
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
Pusat Jantung Nasional, Harapan Kita, Jakarta.

TD diastolik sebesar 1 - 4 mmHg setiap kilogram penurunan BB.⁵

Hipertensi dan obesitas merupakan kelainan yang berkaitan erat, walaupun mekanisme pasti obesitas yang berhubungan dengan hipertensi masih belum jelas. Hipertensi yang berhubungan dengan obesitas umumnya mempunyai karakteristik adanya ekspansi volume plasma dan kenaikan curah jantung (*cardiac output*), hiperinsulinemia dan resistensi insulin, peningkatan aktivitas sistem saraf simpatis, retensi natrium dan disregulasi *salt regulating hormone*.⁵ Hal ini menimbulkan suatu pemikiran bahwa, perubahan aktivitas vasokonstriktor kemungkinan terjadi pada obesitas, dan berperan penting dalam patofisiologi hipertensi serta komplikasinya. Endotelin-1 (ET-1) sebuah peptida asam amino 21 yang merupakan vasokonstriktor poten diduga berperan dalam patogenesis hipertensi, maupun hipertensi yang berhubungan dengan obesitas.^{5,12}

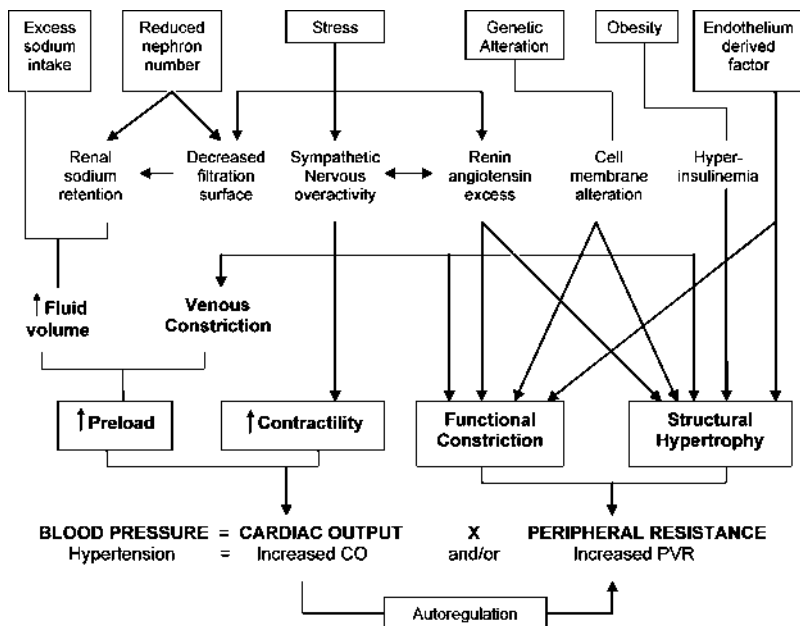
Mekanisme Hipertensi Yang Disebabkan Obesitas.

Tekanan darah akan meningkat jika terjadi peningkatan curah jantung dan tahanan perifer (*peripheral resistance*). Berbagai faktor yang terlibat dalam pengaturan tekanan darah, yang dapat menyebabkan hipertensi diperlihatkan pada Gambar 1.¹³

Diagnosis hipertensi ditegakkan apabila TD sistolik ≥ 140 mmHg dan atau TD diastolik ≥ 90 mmHg pada dua kali pemeriksaan dalam waktu yang berbeda. *Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure* (JNC VII) (2003) membuat klasifikasi pre hipertensi jika TD sistolik $\geq 120-139$ mmHg dan atau TD diastolik $\geq 80-89$ mmHg.³

Hipertensi dibagi atas hipertensi esensial bila tidak diketahui sebabnya, yang meliputi 90-95% penderita hipertensi, dan hipertensi sekunder bila diketahui sebabnya yang meliputi 5-10% penderita hipertensi. Patogenesis hipertensi esensial belum sepenuhnya dipahami, walaupun diketahui merupakan interaksi antara faktor genetik dan faktor lingkungan seperti asupan garam dan konsumsi alkohol yang berlebihan, stres, obesitas, aktivitas fisik yang kurang serta diet lemak jenuh.¹³

Definisi operasional obesitas dan *overweight* didasarkan atas *body mass Index* (BMI) yang mempunyai korelasi kuat dengan lemak tubuh. *Body Mass Index* merupakan ekuasi antara berat badan (Kg) dibagi dengan tinggi badan kuadrat (m²). Walaupun BMI secara umum mempunyai korelasi kuat dengan lemak tubuh, tetapi kadang-kadang terjadi kesalahan klasifikasi dalam *total body fat content*. Selain jumlah lemak, distribusi lemak juga menentukan risiko yang berhubungan dengan obesitas. Lemak abdominal atau



Gambar 1. Beberapa faktor yang terlibat dalam kontrol tekanan darah. (Dikutip dari rujukan 13)

viseral berhubungan dengan risiko kardiovaskular. Untuk pengukuran lemak abdominal dan visceral digunakan pengukuran lingkaran perut/pinggung dan *waist to hip ratio* (rasio lingkaran pinggang-pinggul).¹⁴

Berdasarkan *Third Report National Cholesterol Education Program expert panel on Detection, valuation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adult (adult Treatment Panel III) NCEP-ATP III*, berat badan diklasifikasikan menjadi normal (BMI 18,5 – 24,9), *overweight* (BMI \geq 25), dan obesitas (BMI \geq 30). Kriteria obesitas visceral adalah lingkaran perut atau pinggang \geq 94 cm (laki-laki) dan \geq 80 cm (perempuan), atau rasio lingkaran perut/pinggul (*waist-hip ratio*) $>$ 1,0 (laki-laki) dan $>$ 0,85 (perempuan).^{10,14} Pada populasi Asia ditemukan bahwa, morbiditas dan mortalitas terjadi pada populasi dengan BMI yang lebih rendah dan lingkaran perut atau pinggang yang lebih kecil. Oleh karena itu, dibuatlah kriteria khusus obesitas untuk populasi dewasa Asia, yaitu *overweight* bila BMI \geq 23 dan obesitas bila BMI \geq 25. Kriteria obesitas sentral untuk populasi dewasa Asia adalah lingkaran perut atau pinggang \geq 90 cm (untuk laki-laki) dan \geq 80 cm (untuk perempuan).¹⁰

Obesitas adalah suatu akumulasi lemak dalam jaringan adiposa yang abnormal atau berlebihan hingga mencapai suatu taraf yang dapat menimbulkan gangguan kesehatan. Obesitas dipengaruhi oleh beberapa faktor yaitu asupan makanan, mekanisme neuroendokrin, genetik, faktor sosial dan gaya hidup. Obesitas merupakan penyakit kronik yang bersifat monogenik atau poligenik dan dapat menyebabkan beberapa keadaan disfungsi serta gangguan patologis, seperti hiperinsulinemia, diabetes, penyakit kardiovaskular, hipertensi, gangguan imunologis dan beberapa jenis kanker.¹⁵

Peningkatan akumulasi lemak visceral (abdominal) merupakan faktor risiko penyakit kardiovaskular, dislipidemia, hipertensi, stroke dan diabetes tipe II.¹⁶ Obesitas sentral menjadi topik yang menarik, karena bertambahnya ukuran dan jumlah sel adiposa dapat menyebabkan obesitas dan menimbulkan gangguan metabolisme. Selain sebagai tempat penyimpanan lemak, sel adiposa merupakan organ yang memproduksi molekul biologi aktif (adipokin) seperti sitokin proinflamasi, hormon antiinflamasi dan substansi biologi lain. Obesitas menyebabkan ekspresi sitokin proinflamasi meningkat di dalam sirkulasi sehingga menyebabkan inflamasi dinding vaskular.^{17,18,19} Mekanisme inflamasi pada hipertensi diduga melalui peningkatan beberapa mediator, termasuk

molekul adhesi leukosit, kemokin, faktor pertumbuhan spesifik, *heat shock protein*, endotelin-1 dan angiotensin.²⁰

Selain itu, pada obesitas yang diikuti dengan peningkatan metabolisme lemak, akan menyebabkan peningkatan produksi *reactive oxygen species* (ROS) di sirkulasi maupun di sel adiposa. *Reactive Oxygen Species* (ROS) dapat merangsang inflamasi, mengaktifasi matriks metaloproteinase, menginduksi apoptosis, menyebabkan agregasi trombosit dan menstimulasi otot polos. ROS juga berperan dalam memodulasi tonus pertumbuhan dan remodeling vaskular. Peningkatan ROS dalam sel adiposa akan menyebabkan terganggunya keseimbangan reaksi reduksi oksidasi, sehingga terjadi penurunan enzim antioksidan dalam sirkulasi. Keadaan ini disebut stres oksidatif.²¹

Stres oksidatif diyakini memiliki peran penting dalam patofisiologi terjadinya hipertensi, sindroma metabolik, maupun aterosklerosis. Stres oksidatif dapat menyebabkan disfungsi endotel dan hipertensi, melalui perangsangan inaktivasi *Nitric oxide* (NO) yang dimediasi oleh ROS.²² *Nitric oxide* merupakan senyawa *endothelium derived relaxing factor* yang berperan penting dalam pengaturan homeostasis vaskular. Penurunan NO berhubungan dengan disfungsi endotel.²³

Pembuluh darah dikelilingi oleh jaringan adiposa adventisia. Soltis dan Casis memperlihatkan bahwa, lemak perivaskuler secara bermakna akan menurunkan respon preparat cincin aorta terhadap norepinefrin.²⁴ Studi lain menemukan bahwa sel adiposa akan menghasilkan dan merespon terhadap substansi vasoaktif meliputi Angiotensin II (Ag II), NO, antagonis reseptor adenosin, *Tumor Necrotic Factor alpha* (TNF- α), endotelin, prostanoide dan asam lemak yang tidak teresterasi.²⁵

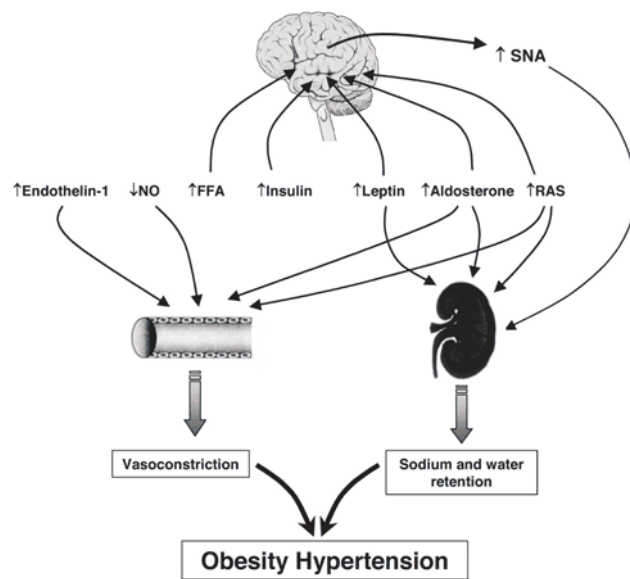
Beberapa faktor diduga berperan dalam mekanisme obesitas yang berhubungan dengan peningkatan tekanan darah : a) efek langsung obesitas terhadap hemodinamik meliputi peningkatan volume darah, peningkatan curah jantung dan peningkatan isi sekuncup (*stroke volume*); b) adanya mekanisme yang menghubungkan obesitas dengan peningkatan resistensi perifer seperti disfungsi endotel, resistensi insulin, aktivitas saraf simpatis, adanya substansi yang dikeluarkan oleh adiposa seperti Interleukin-6 (IL-6) dan TNF- α .⁵

Gambar 2 menunjukkan beberapa mekanisme dan sistem hormonal yang terlibat dalam hipertensi yang

berhubungan dengan obesitas. Adanya peningkatan Free Fatty Acid (FFA), peningkatan insulin, peningkatan leptin, aldosteron dan peningkatan aktivitas rennin angiotensin akan menstimulasi peningkatan aktivitas sistem saraf simpatis. Peningkatan sistem saraf simpatis, leptin, aldosteron, aktivitas Sistem Renin Angiotensin (RAS) kemudian akan menyebabkan retensi cairan dan natrium yang kemudian akan menyebabkan hipertensi. Peningkatan aldosteron dan aktivasi Renin Angiotensin (RA), serta peningkatan Endotelin-1 dan penurunan aktivitas NO akan menimbulkan vasokonstriksi yang kemudian akan mempredisposisi terjadinya hipertensi.

Subyek hipertensi dengan obesitas mempunyai karakteristik peningkatan curah jantung, isi sekuncup dan volume intravaskular, yang mempunyai korelasi erat dengan lemak bebas masa tubuh dibandingkan dengan masa adiposa. Steven dkk. menyebutkan bahwa, akan terjadi penurunan isi sekuncup, curah jantung dan tekanan darah seiring dengan penurunan berat badan.

Mekanisme pasti yang bertanggung jawab terhadap peningkatan aktivasi sistem saraf simpatis pada obesitas masih belum jelas. Beberapa mekanisme telah disebutkan sebagai kemungkinan penyebab terjadinya *over*-aktivitas adrenergik pada obesitas. Subyek dengan obesitas mempunyai kandungan FFA yang tinggi, karena adiposa visceral mempunyai aktivitas lipolisis



Gambar 2. Berbagai mekanisme dan sistem hormonal yang terlibat dalam hipertensi yang berhubungan dengan obesitas. (Dikutip dari rujukan 38)

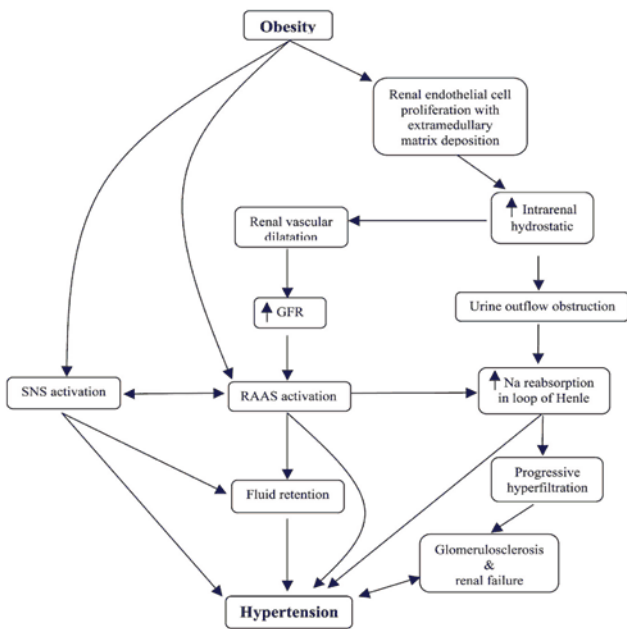
yang tinggi sehingga meningkatkan pelepasan FFA.^{44,46} Kelebihan FFA selanjutnya akan dihantarkan ke hati. Peristiwa ini akan mengaktifkan jaras aferen hati yang kemudian mengakibatkan aktivasi simpatis dan resistensi insulin. Pada subyek obesitas, aktivitas nervus aferen renalis akan distimulasi, yang kemudian mengakibatkan peningkatan tekanan intra renal mendahului aktivasi mekanoreseptor renal. Aktivasi simpatis jangka panjang dapat meningkatkan tekanan darah dengan cara vasokonstriksi perifer dan peningkatan reabsorpsi Natrium (Na) di tubulus ginjal. Grassi dkk. menyatakan bahwa, pada otot rangka subyek obesitas terjadi peningkatan aktivitas sistem saraf simpatis.²⁶

Sistem Renin Angiotensin (RAS) terdapat pada vaskular dan organ seperti jantung, ginjal, dan juga di jaringan adiposa, yang secara fungsional diaktivasi dan diregulasi oleh asupan makanan.²⁷ Aktivasi RAS adiposa terlibat dalam peningkatan tekanan darah pada model dengan obesitas visceral.²⁸ Adiposa yang mempunyai komponen utama jaringan lemak tidak hanya terdiri dari RAS lokal fungsional, tetapi juga terdiri dari komponen sistem endotelin seperti reseptor endotelin. Sehingga peningkatan masa lemak akan menghasilkan peningkatan aktivitas ataupun ekspresi sistem vasoaktif. Aktivitas dan atau ekspresi gen yang dikoding untuk protein vasoaktif renin-angiotensin diregulasi di adiposa. Aktivitas renin yang memediasi pembentukan Ag I dari angiotensinogen meningkat pada subyek dengan obesitas. Hal ini menimbulkan pemikiran bahwa obesitas akan mengaktifkan RAS secara sistemik.^{27,29} Pada obesitas akan terjadi aktivasi sistem Renin Angiotensin Aldosteron (RAAS). Hal ini kemungkinan disebabkan oleh peningkatan asam lemak bebas (FFA) yang akan menginduksi pelepasan faktor-faktor hepar dan kemudian meningkatkan sintesa aldosteron.²⁶

Gambar 3 menunjukkan mekanisme yang berperan dalam gagal ginjal pada hipertensi dengan obesitas. Perubahan struktur dan fungsi ginjal akan berkolaborasi dan menghasilkan aktivasi sistem simpatis dan sistem renin angiotensin aldosteron, yang kemudian menyebabkan terjadinya retensi cairan. Adanya aktivasi sistem saraf simpatis, sistem renin angiotensin aldosteron, retensi cairan dan peningkatan reabsorpsi natrium akan menyebabkan hipertensi. Selain itu, peningkatan reabsorpsi natrium dan progresifitas hiperfiltrasi akan menyebabkan terjadinya gagal ginjal, yang juga dapat menyebabkan hipertensi.⁸

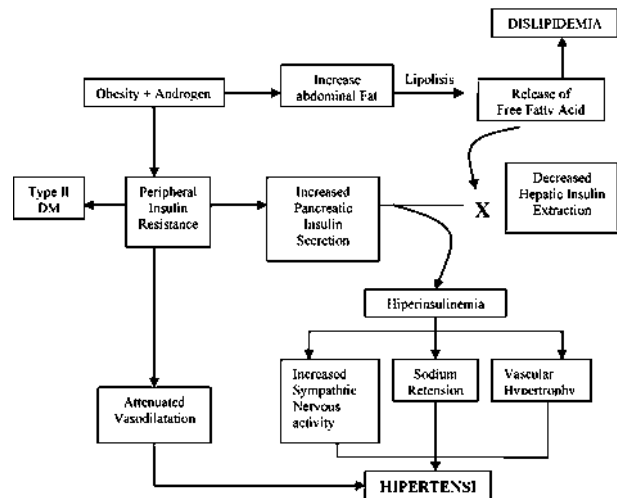
Peningkatan jumlah adiposa pada subyek dengan obesitas akan meningkatkan produksi substansi yang kemungkinan menimbulkan resistensi insulin. Adanya peningkatan asam lemak bebas juga akan menimbulkan efek penurunan sensitivitas insulin, dengan cara inhibisi transpor glukosa pada otot dan gangguan *insulin mediated vasodilatation* dan produksi NO. **Gambar 4** menunjukkan bahwa hipertensi dapat ditimbulkan sebagai salah satu efek dari hiperinsulinemia ataupun resistensi insulin pada obesitas.¹³

Leptin merupakan asam amino 167 yang secara primer dihasilkan oleh sel adiposa.^{8,30} Leptin merupakan sebuah protein yang dikoding oleh gen obesitas yang akan memodulasi metabolisme lipid, hemopoiesis, fungsi sel b pankreas dan angiogenesis.³¹ Beberapa tahun terakhir ini leptin banyak dibicarakan tentang perannya dalam hipertensi yang berhubungan dengan obesitas. Kadar leptin mempunyai korelasi dengan cadangan jaringan lemak tubuh.⁸ Aksi biologi leptin dimediasi melalui aktivasi reseptor leptin yang diekspresi di hipotalamus.³² Ikatan leptin dengan reseptornya akan memicu berbagai reaksi dan jalur neuropeptida yang akan mengatur keseimbangan energi dan mengurangi napsu makan serta meningkatkan energi melalui stimulasi sistim adrenergik.³⁰



Gambar 3. Mekanisme yang berperan dalam gagal ginjal pada hipertensi dengan obesitas. (Dikutip dari rujukan 8)

Obesitas diketahui berhubungan dengan hiperleptinemia sirkulasi. Leptin secara langsung akan menurunkan distensibilitas arteri, mempengaruhi tonus dan pertumbuhan pembuluh darah serta menstimulasi proliferasi sel otot polos vaskular.^{9,32,33,34} Selain itu leptin juga akan meregulasi aktivitas saraf simpatis dan vasomotion termasuk mekanisme dependen dan independen NO.^{35,36} Eikelis dkk. menunjukkan adanya korelasi kuat antara konsentrasi plasma leptin dengan aktivasi sistem saraf simpatis ginjal.³⁶ Stimulasi simpatis renal jangka panjang oleh leptin mengakibatkan peningkatan tekanan darah, melalui aktivitas vasokonstriksi dan peningkatan reabsorpsi natrium di tubulus ginjal.³⁴ Leptin akan menstimulasi sitokin profibriogenik di ginjal yang akan diaugmentasi oleh faktor pertumbuhan lain seperti angiotensin II. Semua hal tersebut mempunyai peran dalam peningkatan tekanan darah.^{9,32,33,34} Stevinkel menyebutkan bahwa, leptin mempunyai efek stimulasi terhadap sistem renin angiotensin dan sistim saraf simpatis. Leptin juga menstimulasi natriuresis. Hal-hal tersebut dapat menyebabkan peningkatan resistensi perifer yang mempredisiposi terjadinya hipertensi. Pada pasien dengan hiperleptinemia, terdapat resistensi efek stimulasi leptin terhadap sekresi natrium, tetapi tidak terhadap sistim saraf simpatis. Hal inilah yang kemungkinan dapat menjelaskan mengapa hipertensi sering terjadi pada obesitas.^{13,37}

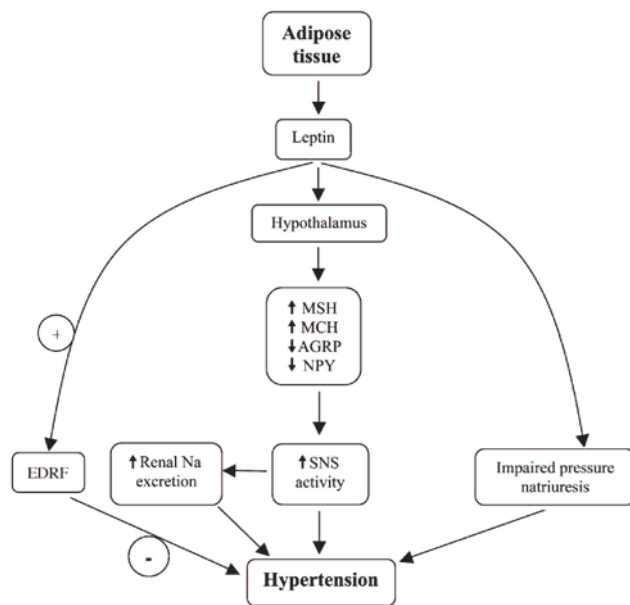


Gambar 4. Skema mekanisme obesitas melalui hiperinsulinemia dalam menginduksi terjadi DM tipe II, Dislipidemia dan Hipertensi. (Dikutip dari rujukan 13)

Gambar 5 memperlihatkan interaksi leptin yang dihasilkan oleh sel adiposa pada hipertensi yang disebabkan oleh obesitas. Leptin melalui rangsangan di hipotalamus akan menyebabkan peningkatan sistim saraf simpatis, yang kemudin secara langsung atau tidak langsung melalui peningkatan ekskresi natrium akan menimbulkan hipertensi. Leptin sendiri juga akan menyebabkan terjadinya gangguan tekanan natriuresis yang kemudian akan menimbulkan terjadinya hipertensi.

Penelitian pada gen adiposa tikus menemukan adanya protein yang disekresi spesifik oleh adiposa yang kemudian disebut resistin.²⁹ Resistin merupakan keluarga *resistin like mollecoule*, yang mana mRNA resistin dikoding sebagai poplipetida asam amino 114 yang terdiri dari 20 sinyal sekuen asam amino. Studi binatang menunjukkan bahwa, kadar resistin meningkat secara bermakna pada tikus obesitas dan menurun dengan pemberian *peroxisome proliferator – activated receptor y agonist* seperti rosiglitazon. Antagonis Resistin akan meningkatkan sensitivitas insulin dan menurunkan kadar gula darah.³⁸

Kadar resistin yang bersirkulasi meningkat pada obesitas dan resistin mempunyai efek terhadap homeostasis glukosa yang mempunyai peran terbalik terhadap insulin.²³ Studi di Cina melaporkan bahwa gen resistin polimorfisme merupakan faktor independen yang berhubungan dengan tekanan darah sistolik dan diastolik



Gambar 5. Interaksi leptin dalam menimbulkan hipertensi pada obesitas. (Dikutip dari rujukan 8)

pada DM tipe II. Penderita DM tipe II dengan genotif DD ditemukan mempunyai prevalensi hipertensi yang tinggi. Hal ini bertolak belakang dengan studi yang dilakukan pada populasi kaukasia maupun Jepang. Pada studi tersebut tidak ditemukan hubungan antara *single nucleotide polymorphisme (SNP)* dengan Diabetes Melitus (DM) tipe II. Tetapi didapatkan bahwa SNP merupakan prediktor utama pada indeks sensitivitas insulin. Hal ini menimbulkan pemikiran bahwa *non coding* SNP pada gen resistin kemungkinan berpengaruh terhadap sensitivitas insulin dan interaksi dengan obesitas.⁸

Endotelin

Yanasigawa dkk pada tahun 1988 memperkenalkan suatu asam amino 21 peptida vaskonstriktor endotel yang kemudian diberi nama endotelin (ET). Masing-masing jenis ET terdiri dari dua *intra-chain disulphide brigades linking paired cysteine amino acid residues*. Terdapat 3 isoform ET pada manusia yaitu ET1, ET2 dan ET3, yang bekerja sebagai modulator tonus vasomotor, proliferasi sel, produksi hormon dan berinteraksi dengan 2 tipe reseptor ET_A dan ET_B.^{39,40,41,42}

Terdapat 2 tipe sel endotel yaitu sel vaskular endotel yang mengelilingi pembuluh koroner, dan sel endokardial endotel yang mengelilingi permukaan dalam ruang jantung. Kedua tipe sel endotel mempengaruhi fungsi jantung melalui pelepasan beberapa substansi parakrin. Substansi kardioaktif yang dilepaskan oleh sel endotel meliputi oksida nitrat (NO), Endotelin-1 (ET-1), postanoid dan lain-lain. Faktor endotelial seperti ET-1 dan NO dapat diekspresikan dalam miosit kardiak atau melalui jalur parallel autokrin pada beberapa kondisi patologi.^{42,43}

Produksi, regulasi, dan sekresi endotelin^{39,44,45}

Masing-masing endotelin diproduksi oleh 3 gen yang berbeda dan disintesa sebagai bagian dari sebuah prekursor protein mRNA besar yang disebut Preproendotelin. Gen Endotelin-1 pada manusia berlokasi pada kromosom 6. Hormon dan faktor-faktor vaskular memodulasi sintesa preproendotelin-1 oleh gen ET-1 dengan meregulasi ikatan faktor transkripsi seperti GATA-2 dan AP-1 terhadap elemen spesifik dari promoter gen ET-1. mRNA diterjemahkan ke dalam protein Preproendotelin-1 merupakan asam amino rantai panjang 203 yang kemudian akan dikonversi

menjadi menjadi prohormon asam amino 39 *big ET-1*, yang disekresi dan bersirkulasi dalam plasma. *Endothelin Converting Enzym* (ECE) akan mengkonversi *bigET-1* menjadi protein asam amino 21 ET-1. Endotelin-1 dan beberapa *big ET-1* akan disekresi terutama menuju lapisan pembatas otot polos dinding pembuluh darah. Sejumlah kecil peptida akan disekresi ke dalam lumen pembuluh darah. (Gambar 6)

Biosintesa Endotelin

Pada endotelium, ET-1 secara dominan dilepaskan secara abluminal menuju otot polos vaskular yang diduga merupakan sebuah cara parakrin. Endotelin-1 juga diproduksi oleh sel-sel lain yang ikut serta dalam penyakit vaskular seperti leukosit, makrofag, sel otot polos kardiomyosit dan sel mesangial, dan sintesa ini diregulasi dalam cara autokrin.⁴²

Biologi sel Endotelin^{39,45}

a). Endotelin-1 (ET1)

Endotelin 1 (ET1) merupakan satu-satunya jenis endotelin yang diproduksi oleh sel endotel dan sel otot polos vaskular. Endotelin-1 bekerja sebagai sebuah parakrin atau autokrin pada reseptor ET_A dan ET_B pada sel-sel endotel atau otot polos yang bersangkutan. Reseptor ET_A dan ET_B pada otot polos akan merangsang kontraksi, menstimulasi proliferasi dan hipertrofi sel.

b). ET2 dan ET3

Endotelin-2 diproduksi secara dominan di ginjal dan usus dan dalam jumlah sedikit diproduksi di miokardium, plasenta dan uterus. Endotelin-3 bersirkulasi di plasma tetapi sumber produksinya tidak diketahui secara pasti. Konsentrasi yang tinggi ditemukan di otak, yang diduga berperan dalam regulasi fungsi neuron dan astrosit. (Gambar 7)

Reseptor Endotelin

Endotelin bekerja melalui 2 reseptor yang merupakan kelompok *G protein coupled 7 transmembrane domain receptor*, yaitu ET_A dan ET_B. Reseptor ET_A diekspresi pada sel otot polos, dan merupakan reseptor mayor yang menyebabkan vasokonstriksi pembuluh darah arteri. Reseptor ET_A terdiri dari asam amino 427 yang mempunyai afinitas kekuatan ikatan ET-1 > ET-2 > ET-3. Reseptor ET_B terdapat pada permukaan lumen sel

endotel dan merupakan mediator pelepasan substansi *endothelium dependent vasodilator*. Reseptor ET_B juga memediasi *clearance pulmoner* dari ET-1 yang bersirkulasi, dan *reuptake* oleh sel endotel. Reseptor ET_B terdiri dari asam amino 442 yang mempunyai afinitas kekuatan ikatan sama terhadap ketiga jenis endotelin.^{39,42,44,46}

Faktor-faktor yang menstimulasi dan menghambat ET-1

Regulasi produksi endotelin selalu paralel terhadap reseptor endotelin. Faktor-faktor ekstraseluler dapat mempengaruhi pembentukan ET-1, baik yang bersifat positif maupun negatif melalui beberapa mediator intraseluler yang memodifikasi transkripsi gen. Beberapa agen seperti insulin, *low density lipoprotein*, adrenalin, angiotensin II, arginin, vasopresin, zat-zat yang berasal dari trombosit yang beragregasi seperti *beta transforming growth factor*, produk koagulasi seperti trombin, sitokin seperti interleukin 1,2,6 dan TNF α meningkatkan pembentukan ET-1 melalui aktivasi protein kinase C.^{39,44,45,47,48,49,50}

Aktivasi protein kinase C juga diperkirakan sebagai suatu mekanisme regangan kecil yang meningkatkan pelepasan ET-1. Menariknya, penambahan regangan kecil tersebut justru akan mengaktifkan mekanisme lain yang menghambat transkripsi mRNA ET-1.⁴¹ Efek yang terakhir ini dihalangi oleh inhibitor sintesa NO₂ dan metilin biru (suatu *inhibitor guanylat cyclase*). Sel endotelial melepaskan NO sebagai respon terhadap regangan yang menghambat sintesis ET-1 melalui pembentukan *cyclic GMP (cGMP)*. *Cyclic GMP* juga terlibat dalam inhibisi pembentukan ET-1 oleh heparin, atrial natriuretik peptide (ANP), Prostaglandin-2 (PGE2), dan prostasiklin. Satu aksi dari cGMP akan menurunkan ketersediaan Ca intrasel, suatu aksi yang mungkin relevan dalam menghambat sintesis ET-1.^{39,44,51,52} (Tabel 1)

Gambar 8 menunjukkan efek vaskular ET-1. Endotelin-1 dihasilkan oleh jaringan endotelial dan sel otot polos sebagai respon terhadap oksidasi LDL (oxLDL), Angiotensin II. Stimulasi melalui reseptor ET_B endotelial akan meningkatkan pelepasan NO, sedangkan stimulasi melalui reseptor ET_A akan memediasi kontraksi serta proliferasi dan migrasi sel. Endotelin-1 akan menstimulasi ekspresi Interleukin (IL) dan TNF- α di monosit dan leukosit, agregasi platelet dan ekspresi adhesi molekul. Endotelin-1 akan menstimulasi produksi dan aksi *DNA growth factor*, sintesis protein dan progresi siklus sel.⁴²

Tabel 1. Faktor-faktor yang mempengaruhi sekresi ET-1

Faktor-faktor yang menstimulasi	Faktor-faktor yang menghambat
Vasokonstriktor Angiotensin II Vasopresin Norepinefin Isoprostan 8 epi prostaglandin F	Vasodilator Bradikin Nitric oxide Prostaglandin E2 dan I2 Adrenomedulin Atrial dan Brain Natriuretic Peptide
Agen trombogenik Trombin	Antikoagulan Heparin Hirudin
Sitokin dan <i>growth factors</i> Interleukin 1 dan 3 TNF α Granulocyte-macrophage-colony-stimulating factor (GCSF) Interferon-Gamma <i>Transforming growth factor β1</i> Endotoksin	Tak ada
Faktor fisik dan kimia Tegangan mekanik Tekanan tanpa distorsi sel Hipoksia Stres regangan tingkat rendah (<2 dyne/cm ²) <i>Hemodynamic pressure overload</i>	Faktor fisik dan kimia Stres regangan tingkat tinggi (> 6 dyne/cm ²) Tak ada Tak ada Tak ada Tak ada
Umur	
Faktor-faktor lain Insulin Serotonin Kortikosteroid Eritropoetin Oxidized low-density lipoprotein Siklosporin Agregasi trombosit Infiltrasi makrofag Pembentukan lesi aterosklerosis	Faktor-faktor lain Nitrat Progesteron Estrogen PPAR-? <i>Calcium ionophores</i> <i>Montelukast</i> Tak ada Tak ada Tak ada

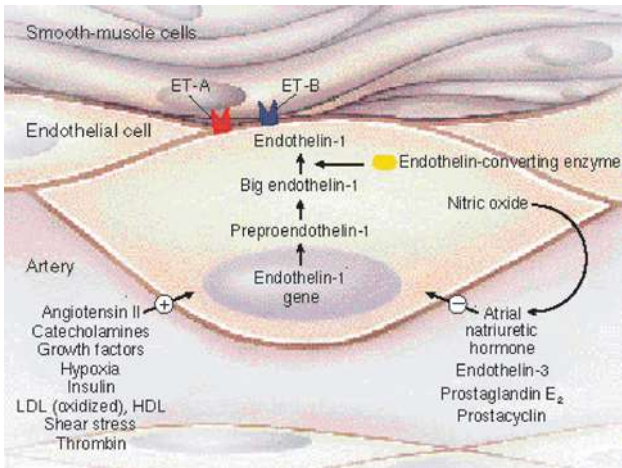
(Dikutip dari ⁴⁵)

Mekanisme kerja Endotelin ^{39,42,44,46}

Pengikatan endotelin pada reseptornya akan menimbulkan beberapa efek. Ikatan antara ET-1 dengan reseptor ET_A melalui protein G akan menstimulasi *phospholipase C*, yang kemudian akan mendahului pembentukan *inositol 1,4,5 triphosphat* dan *diacylglycerol* dari membran *inositides*. Bentuk ini meningkatkan mobilitas ion Calcium (Ca⁺⁺) intraseluler dari tempat penyimpanannya di sitoplasma dan aktivasi protein kinase C, yang selanjutnya menimbulkan vasokonstriksi dan proliferasi sel. Vasokonstriksi tetap terjadi walaupun ET-

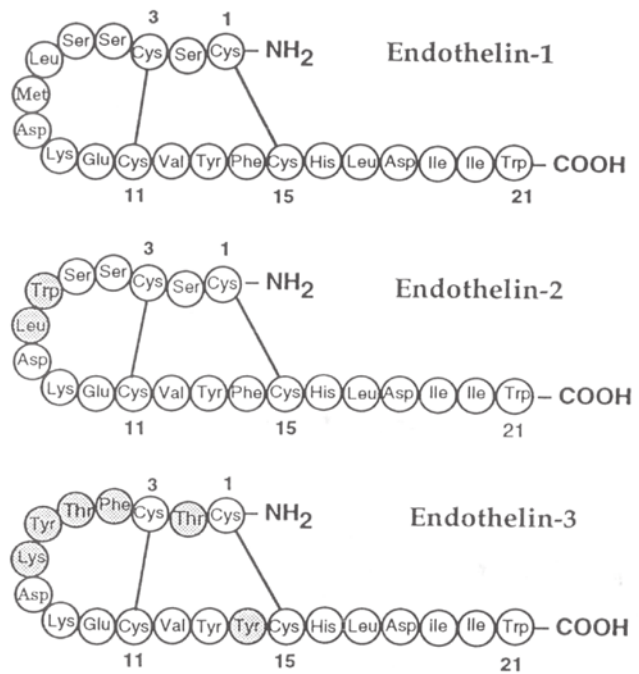
1 telah lepas dari reseptor ET_A. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh konsentrasi ion Ca⁺⁺ yang masih meningkat. *Nitric Oxide* (NO) memperpendek durasi vasokonstriksi dengan mempercepat kembalinya Ca intra sel ke kondisi awal. (**Gambar 9**)

Efek dari aktivitas reseptor ET_B hampir sama dengan aktivasi reseptor ET_A dalam menstimulasi aktivitas *phospholipase C* dan pembentukan *1,4,5 inositol triphosphat* dan *diacylglycerol* dan mobilisasi Ca. Meskipun demikian, reseptor ET_B yang berikatan dengan *protein C inhibitor* akan menghambat pembentukan cincin *cyclic AMP* dan aktivasi Na⁺ - H⁺ *antiporter*. Ikatan ET-1 dengan reseptor ET_B

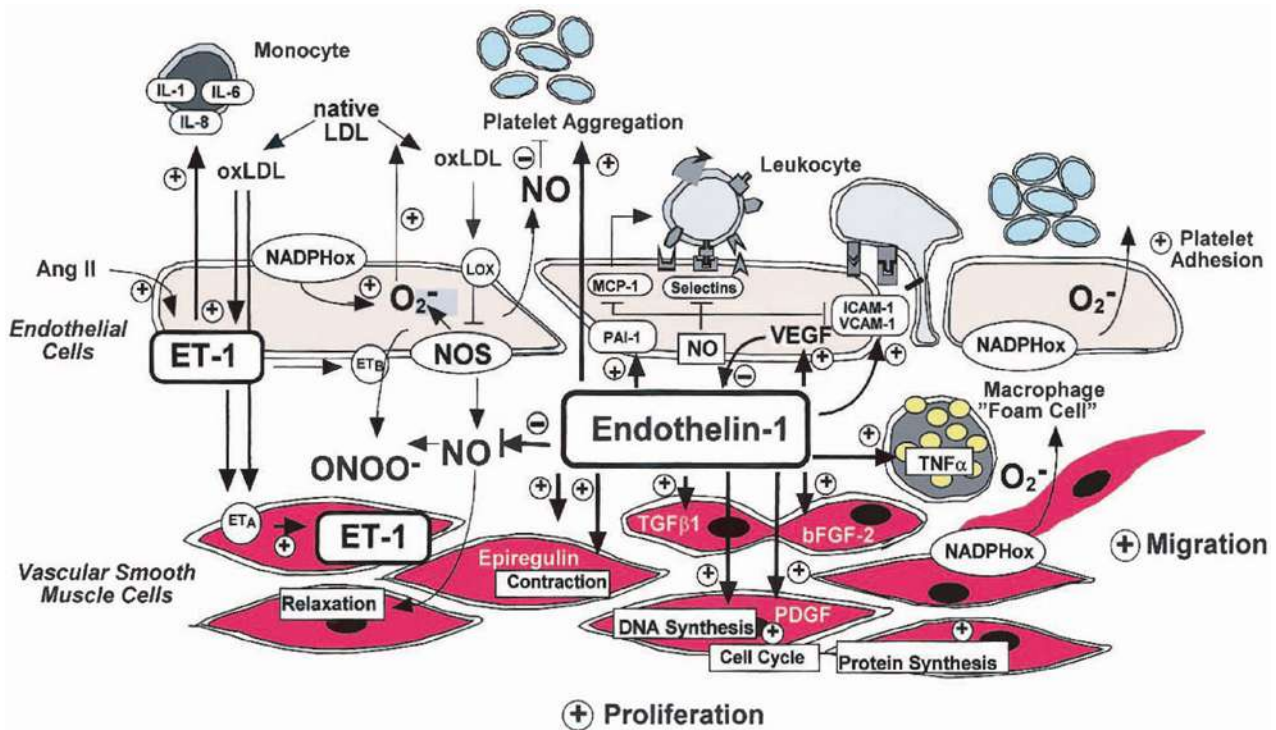


Gambar 6. Regulasi, Proses dan sekresi protein yang berhubungan dengan ET-1 pada sel endotel. (dikutip dari ⁴⁴)

menyebabkan vasodilatasi transien, yang kemungkinan disebabkan oleh pelepasan NO dan prostasiklin. Aktivasi reseptor ET_B juga akan mencegah apoptosis dan inhibisi ekspresi ECE₁ di sel endotel.⁴⁴



Gambar 7. Struktur Endotelin-1, Endothelin-2, Endotelin-3 (dikutip dari³⁹)



Gambar 8. Faktor-faktor yang menstimulasi dan menghambat sintesa ET-1. (Dikutip dari ⁴²)

Clearance dan degradasi ET-1^{39,42,44}

Waktu paruh plasma ET-1 pada manusia berkisar 4-7 menit. Endotelin-1 secara primer dieliminasi oleh sirkulasi renal dan splanknik melalui beberapa protease degradasi ET-1 termasuk NEPS yang berhubungan dengan membran plasma sel endotel arteri dan vena. Aktivasi *polymorphonuclear lymphocyte* juga akan mengaktivasi ET melalui enzim Katepsin G selama masa inflamasi pada endotel vaskular. Sekitar 80-90% plasma ET-1 dieliminasi di paru-paru. Eliminasi ET-1 melalui paru terjadi melalui ikatan ET-1 dengan ET_B yang kemudian akan mengalami internalisasi dan degradasi.

Endotelin-I Pada Hipertensi Yang Berhubungan Dengan Obesitas

Patofisiologi endotelin pada hipertensi

Hipertensi mempunyai karakteristik adanya peningkatan resistensi perifer vaskular yang berkaitan dengan peningkatan tonus vaskular dan perubahan struktur dinding pembuluh darah. Endotelin-1 merupakan substansi kontraktilitas dan proliferasi yang poten, dan diduga kuat mempunyai hubungan dalam patogenesis hipertensi.⁵³ Pada subyek hipertensi kemungkinan terjadi peningkatan tonus vasokonstriktor yang tergantung reseptor ET_A yang berhubungan dengan peningkatan produksi ET-1.⁵⁴

Menurut Yanasigawa dkk. gangguan kontrol terhadap produksi ET-1 kemungkinan mempunyai kontribusi terhadap patogenesis hipertensi. Hipotesis berkembang dengan adanya fakta bahwa ET-1 merupakan mitogen, meningkatkan pembelahan sel dan proliferasi, ekspresi gen, sintesa protein dan menyebabkan hipertrofi pada sel otot polos vaskular. Endotelin-1 secara tak langsung mempengaruhi tonus vaskular dengan penyesuaian terhadap agen vasokonstriktor lain seperti angiotensin II, noradrenalin, serotonin, peningkatan fungsi simpatis sentral dan perifer, serta aktivasi sistem renin angiotensin. Hal ini memberikan dukungan penuh terhadap argumentasi bahwa, ET-1 mempunyai kontribusi terhadap patogenesis hipertensi.^{39,44,45}

Data tentang peran endotelin pada hipertensi esensial masih sedikit. Beberapa uji binatang menunjukkan bahwa, sistem endotelin diaktivasi pada beberapa model hipertensi sensitif garam *the*

deoxcorticosterone (DOCA) salt hypertensive rat. Terdapat *over*-ekspresi preproendotelin-1 mRNA dan respon hipotensi terhadap ET antagonis. Aktivasi produksi ET vaskular berhubungan dengan remodeling hipertrofi arteri.¹² Cardillo dkk. menyebutkan bahwa, terdapat peningkatan respon vasokonstriktor oleh ET-1 pada aliran darah lengan atas pada subyek hipertensi. Konsentrasi plasma ET-1 dilaporkan meningkat pada subyek hipertensi esensial yang sensitif garam dibandingkan dengan subyek normal. Peningkatan kadar plasma ET-1 atau peningkatan ekspresi endotelial dari gen ET-1 ditemukan pada beberapa pasien dengan hipertensi esensial sedang sampai berat.^{52,56}

Ergull dkk. melaporkan peningkatan kadar ET-1 7-8X pada subyek hipertensi kulit hitam dibandingkan dengan subyek normotensi kulit hitam, dan peningkatan kadar ET-1 sebesar 3-4X pada subyek hipertensi kulit putih dibandingkan dengan subyek normotensi kulit putih. Hal ini bertentangan dengan hasil studi Miyauchi dkk pada populasi Jepang, ia menyebutkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna antara kadar ET-1 pada subyek hipertensi dibandingkan dengan subyek normotensi.⁵³

Kurihara dkk. menyebutkan bahwa, ET-1 secara genetik terlibat dalam regulasi tekanan darah. Koding dari gen ET-1 polimorfisme dan reseptor ET_A kemungkinan berhubungan dengan peningkatan tekanan darah kronis. Pada uji binatang yang diinduksi hipertensi, pemberian antagonis reseptor ET_A akan mencegah hipertrofi vaskular dan menurunkan hipertrofi ventrikel kiri.²⁸ Studi manusia dengan menggunakan antagonis reseptor ET tidak menunjukkan hasil yang memuaskan seperti pada studi binatang. Kebanyakan studi menunjukkan bahwa, kadar plasma endotelin dan respon vaskular endotelin tidak berubah pada subyek dengan hipertensi.^{51,55}

Studi-studi tersebut membuktikan ada peningkatan kadar *Endothelin-1 dependent vasoconstrictor tone* (ET-1) dan *over*-ekspresi reseptor ET_A pada pasien hipertensi. Tetapi abnormalitas ini kemungkinan tidak seragam terjadi pada semua bentuk hipertensi. Aktivitas ET-1 akan meningkat terutama pada hipertensi yang sensitif garam.⁵⁷

Patofisiologi Endotelin-I pada hipertensi yang berhubungan dengan obesitas

Data sebelumnya menduga bahwa jaringan adiposa yang mengelilingi pembuluh darah akan memodulasi

dan mereaktivasi tonus vaskular. Jaringan lemak peri-adventisial akan melemahkan respon kontraksi arteri mesenterika tikus terhadap beberapa agen seperti serotonin, phenylephrine dan ET-1.^{58,59} Studi yang dilakukan oleh da Silva dkk. menunjukkan kontribusi ET-1 dalam meningkatkan tekanan arteri pada tikus dengan obesitas visceral. Hasil studi ini menunjukkan bahwa, ET-1 berperan penting dalam regulasi tekanan darah arteri pada tikus baik yang mendapat diet tinggi lemak maupun yang mendapat diet biasa.⁶⁰

Beberapa fakta menunjukkan peran ET-1 dalam patogenesis hipertensi yang berhubungan dengan obesitas. Gangguan *endothelium dependen vasomotion* terjadi pada subyek obesitas, dan kemungkinan merupakan salah satu manifestasi penyakit vaskular dini.⁵ Suatu studi pada populasi kaukasia menyebutkan bahwa, pada subyek hipertensi, peningkatan BMI berhubungan dengan perubahan aktivitas *ETA dependen vasoconstrictor*.⁵

Mekanisme yang menghubungkan antara obesitas dengan disfungsi endotel belum sepenuhnya jelas. Beberapa faktor diduga berperan dalam abnormalitas ini. Cardillo dkk. menyebutkan bahwa, terjadi peningkatan produksi ET-1 pada pasien hipertensi dengan peningkatan masa tubuh, yang diduga merupakan suatu mekanisme potensial terjadinya disfungsi endotel. Hambatan pada reseptor endotelin ET_A menginduksi vasodilatasi secara bermakna pada subyek dengan *overweight*/obesitas, tetapi tidak pada subyek hipertensi dengan BB normal.¹² Hal ini berbeda dengan yang dikemukakan oleh Silva dkk. yang menyebutkan bahwa, blokade pada reseptor ET_A akan menurunkan tekanan arteri yang hampir sama pada kelompok BB normal maupun kelompok dengan obesitas sentral.⁵⁵

Beberapa studi mempertanyakan apakah mutasi gen preproendotelin-1 berhubungan dengan kerentanan dalam terjadinya hipertensi. *Lys198 Asn polymorfisme* dari gen preproendotelin-1 ditemukan mempunyai hubungan dengan hipertensi yang disebabkan oleh obesitas pada ras kaukasia.⁶¹ Hal ini serupa dengan yang ditemukan pada populasi obesitas di Jepang oleh Asai dkk. *Lys 198 Asn polymorfisme ET-1* diduga menyebabkan peningkatan tekanan darah pada subyek obesitas, tetapi tidak pada subyek BB normal. Dua studi epidemiologi ini menunjukkan pentingnya *Lys 198 Asn polymorfisme ET-1* dalam menentukan risiko hipertensi pada populasi obesitas.^{29,62} Jing zi menyebutkan bahwa, ada interaksi bermakna antara

ET-1 *K198N (G/T) polymorfisme* dengan BMI dalam hubungannya dengan hipertensi pada populasi Jepang.²⁸

Barton mengemukakan mekanisme yang mencakup regulasi lokal dan interaksi sistem renin angiotensin dan ET-1 pada obesitas. Pada jaringan adiposa dan sistem kardiovaskular, aktivasi sistem renin angiotensin terjadi pada tingkat angiotensinogen, renin dan *angiotensin converting enzim (ACE)*, dan terjadi peningkatan *angiotensin receptor mediated vasoreactivity*. Angiotensin II menginduksi mRNA dan ekspresi protein ET-1 baik secara in vitro maupun in vivo di ginjal dan pembuluh darah. Angiotensin II akan menginduksi ekspresi gen preproendotelin-1 yang akan meningkatkan aktivitas *Endothelin Converting Enzym (ECE)*. Peningkatan konversi *Big ET-1* dan induksi gen preproendotelin-1 akan meningkatkan ekspresi ET-1 pada vaskular dan ginjal. Endotelin-1 akan meregulasi aktivitas ACE melalui reseptor ET_A, dimana aktivitas seluler ini akan meningkat pada obesitas.²⁹ Endotelin-1 akan meningkatkan pembentukan Ag II dari Ag I melalui modulasi aktivitas ACE. (Gambar 10)

Adiposa yang terdiri dari komponen utama jaringan lemak tidak hanya meliputi fungsional dari sistem renin angiotensin lokal; tetapi juga komponen dari sistem endotelin seperti reseptor endotelin. Peningkatan masa tubuh menghasilkan peningkatan aktivitas dan atau ekspresi dari vasoaktif. Selanjutnya baik angiotensin II maupun ET-1 akan mengaktifasi sintesis dan ekspresi gen adiposa, termasuk leptin dan PAI I.^{29,63}

Obesitas akan meningkatkan sirkulasi pro-inflamatori sitokin atau leptin.⁴⁵ Studi yang dilakukan oleh Quenheberger dkk. menunjukkan adanya hubungan langsung adiposa dengan endotelium yang kemungkinan berperan penting dalam terjadinya hipertensi yang berhubungan dengan obesitas, melalui peningkatan produksi vaso-konstriktor dan mitogen ET-1. Stimulasi sel endotelial oleh leptin menghasilkan peningkatan aktivitas promotor ET-1 dengan cara pembentukan ikatan potensial AP-1.³¹ Leptin akan meningkatkan regulasi ET-1, yang secara tidak langsung menyebabkan peningkatan tekanan darah.^{26,29,31,33,64,65}

Terdapat hubungan timbal balik antara leptin dengan ET-1. Di satu sisi leptin akan menginduksi produksi ET-1. Di sisi lain ET-1 akan menstimulasi produksi leptin di adiposa, melalui 2 jaras sel adiposa yang berbeda yaitu Ob-Luc dan 3T3-L1. Selanjutnya rangsangan aksi ET-1 meliputi sinyal terhadap reseptor ET_A.^{29,66}

Resistin dipikirkan memainkan peran penting dalam terjadinya resistensi insulin dan obesitas. Resistin memberikan efek langsung terhadap aktivasi sel endotelial dengan meningkatkan pelepasan ET-1 dengan cara menginduksi peningkatan aktivitas promotor ET-1 melalui sisi AP-1. Resistin meningkatkan respon sel endotel dan meningkatkan produksi ET-1 serta augmentasi ekspresi mRNA ET-1.³⁸

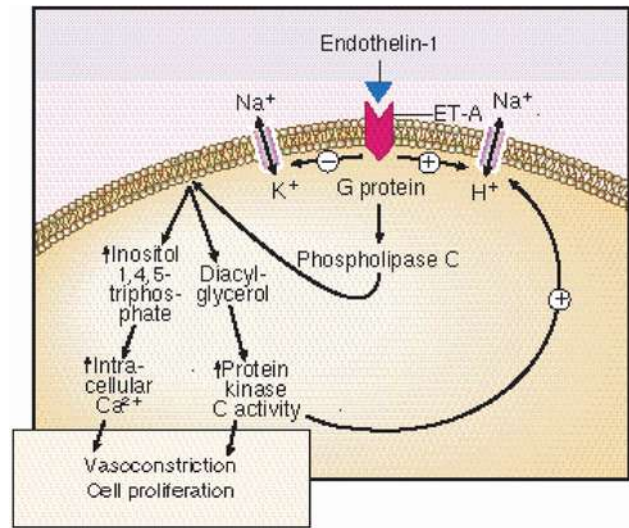
Gambar 11 memperlihatkan interaksi adipokin dan sistem endotelial. Jaringan adiposa menghasilkan beberapa substansi adiposa seperti resistin, leptin, TNF α , PAI 1 dan adiponektin, yang diduga akan berinteraksi dengan sistem endotelial dan kemudian mengaktivasi sel endotel.

Studi epidemiologi Endotelin-I pada hipertensi yang berhubungan dengan obesitas.

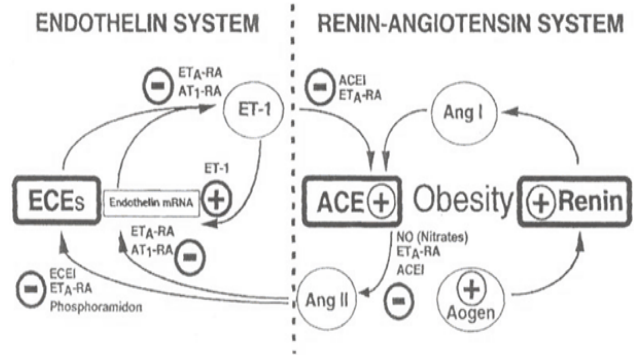
Studi-studi yang menilai perbedaan kadar ET-1 pada kelompok hipertensi yang berhubungan dengan obesitas masih jarang, dan hasilnya masih kontroversi. Beberapa studi menilai kadar ET-1 pada kelompok hipertensi dan normotensi dengan obesitas. Parrinello dkk melakukan studi yang membandingkan antara kelompok hipertensi-obesitas, normotensi-obesitas dan normotensi-*BB* normal pada populasi kaukasia di Italia. Studi ini menunjukkan bahwa, terdapat perbedaan bermakna antara kadar ET-1 kelompok hipertensi-obesitas ($8,4 \pm 2,5$ pg/mL), kelompok normotensi-obesitas ($5 \pm 2,6$ pg/mL) dengan kontrol normal ($3,5 \pm 1,3$ pg/mL). Studi ini juga memperlihatkan korelasi yang bermakna antara tekanan darah dengan kadar ET-1 pada kelompok hipertensi-obesitas ($r=0,48$ $p<0,009$). Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa, obesitas berhubungan dengan hipertensi yang ditandai oleh adanya disfungsi endotel.⁶⁷

Hasil studi yang dilakukan oleh Ferri dkk. terhadap 15 laki-laki hipertensi-obesitas dan 15 orang laki-laki normotensi-obesitas menunjukkan bahwa kadar plasma ET-1 hampir sama antara kedua kelompok ($0,87 \pm 0,22$ pg/mL $>>$ $0,91 \pm 0,30$ pg/mL). Penurunan berat badan akan menurunkan kadar ET-1 pada kelompok normotensi-obesitas, dan sebagian subyek kelompok hipertensi-obesitas. Kadar ET-1 juga mempunyai korelasi dengan kadar insulin puasa pada kelompok hipertensi obesitas ($r=0,18$, $p<0,05$) dan kelompok normotensi-obesitas ($r=0,535$, $p<0,04$).⁶⁸

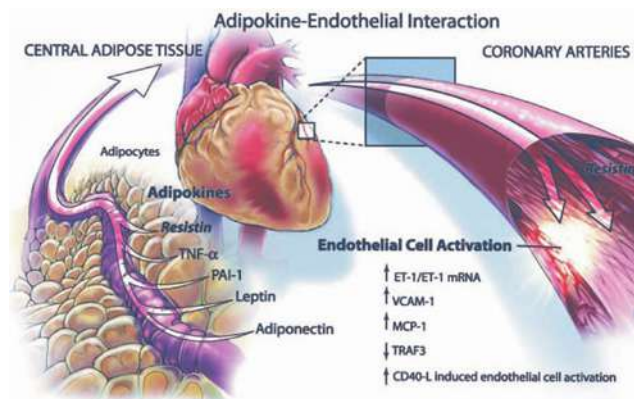
Studi pada kelompok wanita ras Afrika-Amerika oleh Schutte dkk. tak berhasil menunjukkan adanya perbedaan kadar ET-1 antara kelompok hipertensi obesitas, normotensi-obesitas dan kelompok normotensi



Gambar 9. Mekanisme signaling yang diinduksi ET-1 melalui Reseptor ET_A. (Dikutip dari ⁴⁴)



Gambar 10. Regulasi ET-1 terhadap sistem renin angiotensin (dikutip dari²⁹)



Gambar 11. Pengaruh substansi adiposa terhadap pembuluh darah. Dikutip dari³⁸

– BB normal ($47,9 \pm 10,3 >< 47,4 \pm 6,0 >< 47,4 \pm 7,0$ nmol/mL; $p > 0,05$). Hasil ini menyimpulkan bahwa, kadar ET-1 pada subyek wanita Afrika Amerika tidak dipengaruhi oleh peningkatan adiposa maupun tekanan darah, jadi ET-1 tidak mempunyai implikasi pada hipertensi yang berhubungan dengan obesitas pada kelompok wanita Afrika-Amerika. Hal ini berbeda dengan hasil studi sebelumnya pada kelompok ras kaukasia.⁵⁷ Hasil studi ini juga menimbulkan pemikiran lain, yakni adanya kemungkinan bahwa kadar ET-1 bervariasi dengan adanya perbedaan ras.

Perbedaan ras terhadap konsentrasi ET-1 pada kelompok hipertensi dan normotensi

Studi Ergull dkk. membandingkan kadar ET-1 berdasarkan variasi rasial pada kelompok normotensi maupun hipertensi. Kelompok hipertensi kulit hitam baik laki-laki maupun perempuan mempunyai kadar ET-1 yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok normotensi kulit hitam ($11,3 \pm 1,0$ dan $12,3 \pm 1,3$ nmol/L $>< 1,5 \pm 0,2$ dan $1,4 \pm 0,2$ nmol/L, $p < 0,05$). Kelompok hipertensi kulit putih laki-laki dan perempuan mempunyai kadar ET-1 yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok normotensi kulit putih ($3,8 \pm 0,6$ dan $3,8 \pm 0,6 >< 1,4 \pm 0,1$ dan $2,8 \pm 0,4$ nmol/L, $p < 0,05$). Studi ini juga membuktikan adanya perbedaan bermakna kadar ET-1 antara kelompok kulit hitam dengan kulit putih. Kadar ET-1 pada kelompok kulit hitam laki-laki lebih tinggi 3X dibandingkan dengan kelompok kulit putih. Kadar ET-1 pada kelompok kulit hitam wanita lebih tinggi 4X dibandingkan dengan kelompok kulit putih. ($p < 0,001$).^{53,69}

Perbedaan ini mungkin karena hipertensi pada kulit hitam biasanya mempunyai presentasi sebagai hipertensi yang sensitif garam dan rendah renin, serta adanya perbedaan fungsi dinding arteri pada kulit hitam yang dibuktikan dengan adanya penurunan *NO-mediated vasodilatation* pada resistensi pembuluh darah lengan atas terhadap stres.¹⁴ Selain itu, diduga terdapat perbedaan ras pada fisiologi renal dan faktor sosial ekonomi yang mendasari perbedaan ini.¹⁵

Pada hipertensi kulit hitam ditemukan dominasi pada gen alele T235 yang merupakan gen alele angiotensinogen. Hal ini menyebabkan peningkatan kadar angiotensinogen ada subyek kulit hitam lebih tinggi. Endotelin-1 akan menstimulasi produksi angiotensin II (Ag II) melalui stimulasi *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE), dan Ag II selanjutnya

menstimulasi pembentukan ET-1 melalui stimulasi terhadap mRNA ET-1 ataupun *Endothelin Converting Enzyme* (ECE). Adanya hubungan antara ET-1 dengan Ag II yang sinergis ini akan menginduksi vasokonstriksi dan sekresi aldosteron dari korteks adrenal.⁵³

Tingginya kadar plasma ET-1 pada subyek hipertensi kulit hitam dibandingkan dengan ras kaukasia kemungkinan dapat juga disebabkan oleh : 1) adanya peningkatan availibilitas ET-1 pada tingkat reseptor ET_A atau peningkatan sensitivitas vaskular terhadap efek ET-1; 2). Adanya augmentasi kemampuan biosintesa ET-1 yang menyebabkan peningkatan ekspresi ECE-1a jaringan yang kemudian akan menstimulasi peningkatan ET-1 ; c). Adanya peningkatan reaktivitas simpatis terhadap stimulus stres lingkungan, penurunan sensitivitas *NO dependent* dan adrenergik ; d). Adanya penurunan *clearance* ET-1 yang disebabkan oleh penurunan ekspresi ET_B .⁵⁴

Kesimpulan

1. Hipertensi merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas kardiovaskular.
2. Sebagian besar subyek dengan tekanan darah tinggi adalah *overweight*, dan hipertensi lebih sering disertai dengan obesitas.
3. Mekanisme pasti hipertensi yang berhubungan dengan obesitas masih belum jelas.
4. Terdapat beberapa faktor yang diduga berperan dalam patogenesis hipertensi yang berhubungan dengan obesitas.
5. Endotelin-1 sebagai vaskonstriktor poten, diduga berperan penting dalam hipertensi yang berhubungan dengan obesitas.
6. Studi epidemiologi tentang Endotelin-1, dan hubungannya dengan hipertensi yang disertai obesitas masih kontroversial.
7. Terdapat perbedaan kadar ET-1 dengan adanya variasi ras ataupun etnik.

Daftar Pustaka

1. Hajjar I, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in United States, 1988-1000. JAMA 2003;290:199-206
2. World Health Report 2002: Reducing Risk, promoting healthy life. Geneva, Switzerland : World Health Organization, 2002.

3. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R., Cushman W.C., Green L.A., Izzo J.L., Jones D.W., Materson B.J., Oparil S, Wright J.T., Rocella E.J., and The National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-52.
4. Sutedjo. Profil Hipertensi pada Populasi MONICA tahun 2000 (Survey III). Kumpulan Makalah Seminar Sehari Presentasi Hasil MONICA-Jakarta 2000, Indonesia Cardiovascular Study Jakarta, 29 Oktober 2002.
5. Poirir P, Giles T.D., Bray G.A, Hong Y, Stern J.S, Sunyer X.P, Eckel R.H. Obesity and cardiovascular disease : Pathophysiology, Evaluation, and effect of weight loss. *Arterioscler.Thromb.Vasc. Biol.* 2006;26:968-976.
6. Kannel WB, Garrison RJ, Dannenberg AL. Selular Blood Pressure trends in normotensive persons. *Am.Heart J* 1993;125:1154-58.
7. Wilson P.W.F, D'Agustino R.B., Sullivan L, Parise H, Kannel W.B. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk. The Framingham Experience. *Arc. Intern.Med.* 2002;162: 1867-72.
8. Ashish Aneja, Fadi Et-Atat, Samy I. McFarlane, James R.Sowers. Hypertension and obesity. *Endo Jnls* 2004;169-205
9. Kissebah AH, Krakower GR. Regional adiposity and morbidity. *Physiol Rev* 1994;74:761-811
10. Inoue S, Zimmet P, Caterson I, Chunming C, Ikeda Y, Khalid AK, Kim YS, Basset J. The Asia Pasific perspective : Redefining Obesity and its treatment 2000.
11. Deedwania PC. Metabolic syndrome and vascular Disease : is nature or nurture leading the new epidemic of cardiovascular disease?. *Circulation* 2000;109:2-4
12. Cardillo C, Campia U, Iantorno M, Panza J.A. Enhanced Vascular Activity of Endogenous Endothelin-1 in Obese Hypertensive Patients. *Hypertension* 2004;43:36-40.
13. Kaplan N.M. Primary Hypertension : Pathogenesis, in *Clinical Hypertension* 8th ed. William & Wilkins, Maryland 2002.
14. Grundy S.M, Becker D., Clark L.T., Cooper R.S., Denke M.A., et all. Third Reprt of The National Cholesterol Education Program (NCEP) expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesetrol in Adult (ATP III). National Cholesterol Education program, National Heart, Lung and Blood Institute, National institute of Health. NIH Publication No.01-3670 May 2001.
15. Marti A, Moreno AMJ., Hebebrand J, Martinez JA. Genes, lifestyles and obesity. *Int J Obes* 2004;28:S29-36.
16. Carr MC, Brunzell JD, Abdominal obesity and dislipidemia in the Metabolic Syndrome : Importance of type 2 Diabees and familial Combined Hyperlipidemia in Coronary artery Disease Risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2601-7.
17. Grundy S. Metabolic Syndrome Scientific Statement by the American Heart Association and the National Heart, Lung and Blood Institute. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:2243-4.
18. Sonneberg GE, Krakower GR, Kissebah AH. A Novel pathway to the manifesion of Metabolic Syndrome. *Obese Res* 2004;12:180-6.
19. Reilly MP, Rader DJ. The Metabolic Syndrome : More than the Sum of its part? *Circulation* 2003;108:1546-51.
20. Gantini L. Pera Stres Oksidatif dan Inflamasi Vaskular pada Hipertensi Esensial. *Forum Diagnosticum, Prodia Diagnostic Educational Services No.4/2005.*
21. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M. Increased Oxidative Stress in obesity and its Impact on Metabolic Syndrome. *J Clin Invest* 2004;114:1752-1761.
22. Florez H, Castilo FS, Mendez, et all. C-reactive Protein is elevated in obese patient with metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract* 2006;7:9-10.
23. Stern PM, William K, Gonzales VC, Hunt JK, Haffner SM. Does the Metabolic Syndrome improve Indetification of Individual Risk of Type 2 Diabetes and/or Cardiovascular Disease? *Diabetes Care* 2004;27:2676-81.
24. Schiffrin Ernesto.L. Role Endothelin-1 in Hypertension. *Hypertension* 1999;34[part 2]:876-81
25. Engeli S, Sharma AM. Emerging concepts in the pathophysiology and treatment of obesity associated hypertension. *Curr.Opin.Cardiol* 2002;17:355-359.
26. Aneja A, El-Atat F, Mcfarlane S, Sowers J.R. Hypertension and obesity. *Endo Jnls* 2004: 169-205.
27. Barton M, Carmona R, Morowietz H, d'Uscio LV, Guetsch W, Hillen H, Haudenschild C, Krieger J.E, Munter K, Lattmann T, Luscher TF, Shaw S. Obesity is associated with tissue specific activation of Angiotensin Converting Enzyme in vivo: Evidence for a regulatory role of Endothelin. *Hypertension* 2000;35:29-336.
28. Jin J.J. Nakura J, Wu Z, Yamamoto M, Abe M, Tabara Y, Yamamoto Y, Igase M, Kohara K, Miki T. Association of Endothelin-1 gene variant with hypertension. *Hypertension* 2003;41:163-7.
29. Barton M, Carmona R, Ortmann J, Krieger J.E, Traupe T. Obesity associated activation of Angiotensin and Endothelin in Cardiovascular system. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 2003;826-837.
30. Rahmouni K, Morgan DA, Morgan GM, Mark AL, Haynes WG. Role of selective Leptin Resistance in Diet- induced obesity hypertension. *Diabetes* 2003;54:2012-8.
31. Quehenberger, Exner M, Plassmann R.S, Ruzicka K. Leptin induce Endothelin-1 in Endothelial cell in vitro. *Cir.Res* 2002;90:711-718.

32. Alzawa A.M, Ogawa Y, Maruzaki H, Ebihara K, Satoh N, Iwai H, Matsuoka N, Hayashi T, Hasada K, Inoue G, Yashimasa Y, Nakao K. Pathophysiological Role of leptin in obesity related hypertension. *J Clin Invest* 2000;105:1243-1252.
33. Safar M.E. Czernichow S, Blacher J. Obesity, arterial stiffness and cardiovascular risk. *J. Am Soc Nephrol* 2006;17:S109-111.
34. Rahmouni K. Hayner W.G. Leptin and the cardiovascular system. *Endo journal org* 2004;225-44
35. Kimura K, Tsuda K, Baba A, Kawabe T, Boh-oka A, Iyata M, Moriwaki C, Hano T, Nishio I. Involvement of nitric oxide in endothelium-dependent arterial relaxation by leptin. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;273:745-9.
36. Eikelis N, Schlaich M, Aggarwal A, Kaye D, Esler M. Interaction between leptin and the human sympathetic nervous system. *Hypertension* 2003;41:1072-79.
37. Stevinkel P. Leptin and Blood Pressure. Is There a link? *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1342-49.
38. Verma S, Li SH, Wang CH, Fedok PWM, Li RK, Weisel RD, Mickle DAG. Resistin promotes endothelial cell activation further evidence of adipokine-endothelial interaction. *Circulation* 2003;108:736-40.
39. Webb D.J., Ray G.A. *Vascular Biology of the Endothelin System. Endothelial Function in Hypertension* 1997, Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York.
40. Yanasigawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, Yazaki Y, Goto K, Masaki T. A Novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cell. *Nature* 1988;332:441-5
41. Kedzierski RM, Yanasigawa M. Endothelin System : The double Edged sword in helath and disease. *Annu.Rev.Pharmacol. Toxicol.*2001;41:851-76
42. Luscher T.F. Barton M. Endothelin and Endothelin Receptor antagonist: Therapeutic consideration for novel class cardiovascular drugs. *Circulation* 2000;102:2434-2440.
43. A.M.Shah. Endothelial factor and myocardial function. *Endothelial function in Hypertension* 1997, Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York.
44. Ellis Robert L. Endothelin , Mechanism of Disease. *The New Eng J Med* 1995;10:356-63.
45. Perez C, Alonso C.J.G, Feldtein C.A, Juncos L.A, Romero J.C. Role of Endothelinin pathogenesis of hypertension . *Mayo Clin Proc* . 2005;80:84-96.
46. Schiffrin E.L. Endothelin in hypertension and vascular hypertrophy : Experimental studies.The endothelium in cardiovascular disease, 1995. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York
47. Kohno M, Yasunari K, Murakawa K, Yokokawa K, Horio T Fukui dkk. Release of immunoreactive endothelin from porcine aortic atrips. *Hypertension* 1990;15:718-23.
48. Marsden PA, Brenner BM. Transcriptional regulation o Endothelin-1 gene by TNFalpha. *Am H Physiol* 1992;262: C854-861.
49. Kanse SM, Takahashi K, Lam HC dkk. Ytokine stimulated endothelin release from endothelial cell. *Life Sci* 1991;48:1379-1384.
50. Kuchan MJ, Frangos JA.Shear stress regulate endothelin-1 release via protein kinase C and cGMP in cultured endothelial cells. *Am J.Physiol* 264:H150-6.
51. Boulanger CM, Vanhoutte PM. The endothelium a pivotal role in health and cardiovascular disease. *Groupe de Recherche Servier France* 1994.
52. Luscher TF, Boulanger CM Dohi, Yang Z. Endothelium derived constricting factors. *Hypertension* 1992;19:117-130.
53. Ergull S, Parish D.C., Puett D., Ergul A. Racial Differences in Plasma Endotelin-1 concentration in Individual with Essential Hypertension. *Hypertension.*1996;28:652-55.
54. Campia U, Cardillo C, Panza J.A. Ethnic Differences in the Vasoconstrictor activity of endogenous Endothelin-1 Hypertensive patients. *Circulation.*2004;109:3191-5.
55. Stuart Rich, Valleri V, McLaughlin. Endothelin Receptor Blockers in Cardiovascular Disease. *Circulation* 2003;108:2184-2190
56. Schiffrin E.L Role of Endothelin-1 in Hypertension. *Hypertension* 1999;34[part 2]:876-881
57. Schutte R, Huisman H.W, Schutte A.E., Malan N.T. Plasma Endothelin-1 is not increased in overweight/obese hypertensive African Women. *Blood Pressure*, 2005;14:279-283.
58. Rahmouni K, Correia M.L.G, Haynes W.G, Mark A.L. Obesity-associated hypertension : New insight into mechanisms. *Hypertension* 2005;45:9-14.
59. Verlohren S, Dubrovska G, Tsang SY, Essi K, Luft FC, Huang Y, Gollasch M. Visceral periadvential adipose tissue regulates arterial tone o mesenteric arteries. *Hypertension*, 2004;44: 271-6.
60. Da Silva A.A., Kuo .J.J., Tallam L.S., Hall J.E. Role of Endothelin-1 in Blood Pressure Regulation in a Rat Model of Visceral obesity and Hypertension. *Hypertension.*2004;43[part 2]:383-87
61. Tired L, Pirier O, Hallet V, McDonagh TA, Morrison C, McMurray J.J.V, Dargie H.J., arveiler D, Ruidavets J.B., Luc G, Evans A, Cambien F The Lys198Asn polymorphism in the Endothelin-1 gene is associated with blood pressure in overweight people. *Hypertension* 1999;33:1169-1174.
62. Asai T, Ohkubo T, Katsuya T, Higaki J, Fu Y, Fukuda M, Hozawa A, Matsubara M, Hirofumi K, Tsuji I, Araki T, Satoh H, Hisamichi S, Imai Y, Oihara T. Endothelin-1 Gene variant associate with bloog pressure in obese Japanese subjects: Ohasama study. *Hypertension* 2001;38:1321-4.
63. Engeli S, Negrel R, Sharma AM. Physiologi and pathophysiology of adipose tissue renin angiotensin system. *Hypertension*

- 2000;35:1270-1277.
64. Lau D, Dhillon B, Yan H, Szmitko Pe, Verma S. Adipokine : molecular link between obesity and atherosclerosis. *Am J Physiol Heart Cir Physiol* 2005;288:H2031-2041
65. Barba G, Russo O, Siani A, Lacone R, Farinaro E, Gerardi M.C, Russo P, Valle E.D, Strazzullo P. Plasma Leptin and Blood Pessure in men : Graded association independen of Body mass and fat pattern. *Obesity research* 2003;11:160-6.
66. Xiong Y, Tanak H, Richardson J, Williams C, Slaughter C.A, Nakamura M, Chen J.L, Yanasigawa M. Endothelin-1 stimulate leptin production in adipocytes. *Journal of Biological Chemistry* 2001;276:28471-7.
67. Parrinello G, Scaglione R, Pinto A, Carao S, Cecala M, Di Silvestre G, Amato P, Licata A, Licata G. Central obesity and hypertension, The role of Plasma Endothelin. *Am.J.Hypertens* 1996;9:1186-91.
68. Ferri C, Bellini C, Desideri G, Di Francesco L, Baldoncini R, Santucci A, De Matia G. Plasma Endothelin-1 level in Obese Hypertensive and Normotensive men. *Diabetes*.1995;44 [issue 4]:431-6
69. Johnson Roban. *Endothelin and Hypertension, Making the Connection*. Mercer University Discoveries 1998.