

Correlation Between Plasma Leptin and Endothelin-1 Plasma Level in Obese Hypertensive Subjects

Librantoro, Anna Ulfah Rahayoe, Hananto Andriantoro

Background. Hypertension is frequently found in obesity, although the mechanisms for obesity related hypertension are still unclear. Several studies showed the role of endothelin-1 in the development of hypertension associated with obesity. More recent studies showed the possibility for the role of leptin in obesity related hypertension. In vitro study with human umbilical vein endothelial cells (HUVECs) showed correlation between leptin and endothelin-1. The aim of this study was to clarify the relationship between leptin, body mass index (BMI), blood pressure (BP) and plasma endothelin-1 in obese hypertensive subjects.

Methods. A cross sectional study was performed at National Cardiovascular Centre, Harapan Kita Jakarta, which included 80 Indonesian men. The subjects were divided into lean hypertensive and obese hypertensive. The plasma immunoreactive ET-1 and leptin were determined by ELISA method.

Results. ET-1 level and leptin level were significantly higher in obese hypertensive subjects compared with lean hypertensive subjects. There are significant correlation between endothelin level with BMI ($r = 0.32$; $p < 0.005$). There are also significant correlation between leptin level with BMI ($r = 0.533$; $p < 0.01$), but there are no correlation between plasma leptin and endothelin-1 level in obese hypertensive men.

Conclusions. Leptin and ET-1 level were significantly increase in obese hypertensive subjects compared with lean hypertensive subjects. There is no correlation between leptin and ET-1 level in obese hypertensive subjects.

Department of Cardiology and Vascular Medicine, Faculty of Medicine
- University of Indonesia
National Cardiac Center, Harapan
Kita, Jakarta

(J Kardiol Ind 2007;28:246-255)

Keywords: Leptin, endothelin-1, hypertension, obesity

Korelasi Antara Kadar Leptin Dengan Endotelin-1 Pada Individu Hipertensi Dengan Obesitas

Librantoro, Anna Ulfah Rahayoe, Hananto Andriantoro

Latar belakang. Hipertensi merupakan keadaan yang sering menyertai obesitas, meskipun mekanisme dari hipertensi pada obesitas masih belum jelas. Beberapa penelitian menunjukkan adanya peran endotelin-1 (ET-1) pada hipertensi yang berhubungan dengan obesitas. Beberapa penelitian terakhir menunjukkan kemungkinan adanya peran leptin pada obesitas. Penelitian *in vitro* dengan menggunakan sel-sel endotel vena umbilikal manusia memperlihatkan hubungan antara leptin dan endotelin-1. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk membuktikan hubungan antara leptin, indeks massa tubuh (IMT), tekanan darah dan endotelin-1 pada subyek hipertensi dengan obesitas.

Metode. Dilakukan penelitian potong lintang terhadap 80 orang subyek hipertensi laki-laki, yang dibagi menjadi hipertensi dengan berat badan normal dan hipertensi dengan obesitas. Dilakukan pemeriksaan ET-1 dan leptin dengan menggunakan metode ELISA.

Hasil. Kadar leptin dan ET-1 lebih tinggi secara bermakna pada subyek hipertensi obese dibandingkan dengan hipertensi berat badan normal. Terdapat korelasi yang bermakna antara kadar endotelin-1 dengan IMT ($r=0.32; p<0.005$), demikian halnya antara kadar leptin dengan IMT ($r=0.533; p<0.01$). Akan tetapi tidak terdapat korelasi antara leptin dengan ET-1 pada laki-laki hipertensi dengan obesitas.

Kesimpulan. Kadar leptin dan ET-1 meningkat secara bermakna pada subyek hipertensi dengan obesitas dibandingkan dengan subyek hipertensi berat badan normal. Tidak terdapat hubungan antara kadar leptin dengan kadar ET-1 pada subyek hipertensi obesitas.

Kata kunci: Leptin, endotelin-1, hipertensi, obesitas

Obesitas adalah suatu akumulasi lemak dalam jaringan adiposa yang abnormal atau berlebihan, hingga mencapai suatu taraf yang dapat menimbulkan gangguan kesehatan. Meningkatnya jumlah individu dengan obesitas pada dekade terakhir telah menimbulkan masalah kesehatan yang serius. Di Amerika Serikat

lebih kurang 300.000 orang meninggal setiap tahunnya terkait dengan peningkatan berat badan dan obesitas.^{1,2}

Obesitas merupakan penyakit kronik yang bersifat monogenik atau poligenik, dan dapat menyebabkan beberapa keadaan disfungsi serta gangguan patologis. Obesitas dipengaruhi oleh beberapa faktor, yaitu asupan makanan, mekanisme neuroendokrin, genetik, faktor sosial dan gaya hidup. Studi-studi epidemiologis memperlihatkan korelasi bermakna antara *Body Mass Index (BMI)* dengan kejadian kardiovaskular.¹⁻³

Penelitian klinis dan penelitian pada binatang telah memastikan adanya hubungan kuat antara obesitas dengan hipertensi.^{2,4} Studi kohort Framingham

Alamat korespondensi:

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

menunjukkan bahwa obesitas berhubungan dengan 78% hipertensi pada laki-laki dan 65% hipertensi pada perempuan. Risiko kejadian hipertensi meningkat sampai 2,6 kali pada subyek laki-laki obese dan 2,2 kali pada subyek perempuan obese dibandingkan dengan berat badan normal.^{5,6} Data dari *The Third National Health Nutrition and Examination Survey (NHANES III)* menunjukkan adanya hubungan linier yang bermakna antara peningkatan BMI dengan tekanan darah (TD) sistolik, diastolik dan tekanan nadi pada populasi Amerika.^{7,8} Fakta lain menunjukkan bahwa, setiap peningkatan 10 kilogram (kg) berat badan (BB) berhubungan dengan peningkatan TD sistolik 3 mmHg dan peningkatan TD diastolik 2-3 mmHg.⁹ 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

Beberapa mekanisme yang dianggap berperan dalam terjadinya hipertensi akibat obesitas diantaranya adalah hiperinsulinemia, hiperleptinemia, hiperkortisolemia, disfungsi ginjal, perubahan struktur dan fungsi pembuluh darah, serta peningkatan sistem simpatis dan renin-angiotensin.⁷ Hipertensi pada pasien dengan obesitas berhubungan dengan ekspansi volume plasma dan resistensi insulin. Hal ini dikaitkan dengan kenaikan kadar *Endothelin-1 dependent vasoconstrictor tone* (ET-1) pada individu dengan obesitas.⁹ Disamping peningkatan kadar ET-1, juga ditemukan peningkatan kadar leptin dalam darah.

Leptin adalah suatu protein yang berasal dari 167 asam amino, merupakan hormon yang diproduksi oleh jaringan adiposa. Leptin bekerja pada susunan saraf pusat (SSP) untuk menurunkan berat badan, dengan cara menurunkan asupan makanan dan meningkatkan metabolisme. Leptin menyebabkan peningkatan signifikan aktivitas saraf simpatis, inilah yang diduga berperan dalam patogenesis hipertensi pada obesitas.^{2,5,7,11,12} Observasi-observasi terkini menunjukkan bahwa leptin mungkin dapat membantu menjelaskan hubungan antara massa lemak dengan penyakit-penyakit kardiovaskular.⁴

Pada hewan coba baik secara *in vitro* maupun *in vivo*, leptin terbukti meningkatkan lipolisis pada jaringan adiposa putih. Efek ini dapat terjadi baik secara sentral melalui aktivasi saraf simpatis, maupun secara perifer pada jaringan adiposa dengan mengawali oksidasi asam lemak di dalam adiposit.¹³ Pada hewan coba yang obese, hiperleptinemia berhubungan dengan

dua proses yang terjadi secara bersamaan, yaitu berkurangnya proses lipogenesis dan bertambahnya lipolisis. Hasil akhir kedua proses tersebut adalah peningkatan asam lemak bebas, dan kemudian peningkatan konsentrasi trigliserida.^{14,15}

Penelitian Ergull dkk menunjukkan adanya peningkatan kadar ET-1 pada subyek hipertensi dibanding subyek normotensi.¹⁶ Parinello dkk juga mendapatkan hal serupa untuk subyek yang obese dengan hipertensi dan normotensi.¹⁷ Cardillo dkk menyatakan bahwa, pada pasien hipertensi peningkatan BMI berhubungan dengan peningkatan ET-1.¹⁸

Pada penelitian binatang oleh Shek dkk ditemukan adanya peningkatan tekanan darah dan denyut jantung pada tikus yang diinfeksi leptin, hal ini mungkin disebabkan pengaruh leptin pada saraf simpatis.¹⁹ Penelitian Henriksen dkk menunjukkan adanya peningkatan kadar leptin dalam darah pasien-pasien hipertensi yang obese.²⁰ Pada penelitian *in vitro* menggunakan *human umbilical vein endothelial cells (HUVECs)*, Quehenberger dkk mendapatkan adanya hubungan antara leptin dengan peningkatan ET-1.²¹ Penelitian pada tikus oleh Adiarso dkk menunjukkan bahwa, pada obesitas terjadi peningkatan ET-1 yang dimediasi oleh leptin.²²

Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui kadar leptin pada subyek hipertensi serta untuk mengetahui korelasi leptin terhadap ET-1 pada pasien hipertensi yang berhubungan dengan obesitas pada populasi Indonesia. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi tentang kadar Leptin dan ET-1 pada subyek Indonesia, serta hubungannya dengan hipertensi yang menyertai obesitas. Disamping itu, penelitian ini diharapkan akan memberikan sumbangan informasi tentang pengaruh Leptin dan ET-1 pada subyek hipertensi yang berhubungan dengan obesitas pada subyek Indonesia, sehingga dapat dipakai sebagai acuan dalam tatalaksana hipertensi terutama yang menyertai obesitas

Bahan dan Metode

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan desain potong lintang. Studi akan membandingkan kadar leptin dan endothelin-1 pada kelompok subyek hipertensi dengan berat badan normal dan berat badan lebih atau obesitas.

Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah Subyek hipertensi laki-laki yang kontrol ke poliklinik dengan

berat badan normal, maupun kelebihan berat badan atau obese, usia 35-55 tahun, bersedia menjalani pemeriksaan ekokardiografi, mengisi dan menandatangani formulir persetujuan. Sedangkan kriteria eksklusi adalah Subyek dengan gagal jantung, kelainan ginjal, kelainan hati, kelainan katup atau kelainan jantung bawaan, riwayat infark miokard akut, angina pectoris tidak stabil, riwayat diabetes mellitus, riwayat asma bronkiale dan subyek yang saat pemeriksaan sedang dalam pemakaian hormon, antiplatelet, antikoagulan.

Definisi hipertensi yang digunakan sesuai dengan kriteria *Seventh Report of The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure* (JNC VII),²³ yaitu TD \geq 140/90 mmHg sebelum pemeriksaan ataupun pada saat pemeriksaan didapat tekanan darah yang tinggi dan atau terdapat riwayat atau sedang mengkonsumsi obat hipertensi.

Berat badan akan dikelompokkan berdasarkan nilai IMT dan lingkaran pinggang, menggunakan kriteria Asia Pasifik tahun 2000.¹⁰ Subyek dikelompokkan dalam berat badan normal jika IMT kurang dari 23 dan lingkaran pinggang < 90 cm. Jika mempunyai IMT \geq 23 dan lingkaran pinggang \geq 90 cm dimasukkan dalam kelompok overweight/obesitas. Pemeriksaan Leptin dan ET-1 dilakukan dengan metode ELISA di laboratorium Prodia.

Cara penelitian

Subyek yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi diberi informasi tentang tujuan, manfaat dan prosedur penelitian. Subyek juga dicatat identitas, umur, nomor rekam medis, alamat, nomor telepon, diagnosis, riwayat penyakit dan obat-obatan yang diminum. Dua puluh empat jam sebelum prosedur subyek penelitian disarankan untuk a). Tidak melakukan aktivitas berat, b). Berhenti merokok, c). Tidak minum alkohol ataupun kopi, d). Tidur atau istirahat cukup, e). Makan malam terakhir sebelum jam 19.00 WIB. Subyek penelitian masih diperbolehkan minum air putih.

Subyek datang ke ruang pemeriksaan pagi hari (jam 07.00 WIB), kemudian diberikan informasi ulang tentang prosedur pemeriksaan yang akan dilakukan, kemudian dilakukan pemeriksaan antropometri berupa pengukuran berat badan, tinggi badan, lingkaran perut dan lingkaran pinggul. Lingkaran perut diukur dengan cara subyek berdiri dengan jarak kedua kaki 25-30 cm. Pengukuran dilakukan antara margin inferior dari iga terbawah dan krista iliaka pada bidang horizontal

dengan menggunakan pita ukur. Lingkaran pinggul diukur dengan cara melingkari pelvis pada titik maksimal tonjolan bokong. Semua pemeriksaan antropometri dilakukan dengan menggunakan alat ukur yang sama. Masing-masing subyek kemudian dibaringkan terlentang di atas tempat tidur selama 15 menit sambil dilakukan pemeriksaan fisik. Setelah 15 menit dilakukan pemeriksaan tekanan darah dan frekuensi nadi serta pengambilan sampel darah EDTA dan darah beku sebanyak 10 cc dari vena cubiti kiri yang kemudian akan dilakukan pemutaran 3000 ppm selama 15 menit untuk mendapatkan serumnya. Sebagian serum kemudian langsung dikirim ke laboratorium untuk pemeriksaan profil lipid dan sebagian lagi disimpan dalam freezer pada suhu -80°C, selanjutnya dilakukan pemeriksaan kadar Leptin dan ET-1 dengan menggunakan ELISA.

Subyek penelitian dibagi menjadi dua kelompok berdasarkan BMI dan lingkaran pinggang : a). kelompok hipertensi berat badan normal yang terdiri dari subyek dengan berat badan normal dan b). kelompok hipertensi obesitas yang terdiri dari subyek dengan berat badan lebih overweight dan subyek dengan obesitas, kemudian dilakukan analisa statistik untuk menilai kadar leptin dan ET-1 pada masing-masing kelompok.

Analisa Statistik

Data disajikan dalam nilai rerata \pm simpang baku atau median (persentil 25 dan 75) untuk data kontinu dan nilai proporsi untuk data kategorikal. Selanjutnya dilakukan analisis normalitas data. Perbedaan proporsi antara 2 kelompok akan diuji dengan menggunakan uji Chi Square. Perbedaan nilai rerata antara 2 kelompok akan dinilai dengan uji Student T (distribusi normal) atau Uji Mann Whitney U (distribusi data tidak normal). Untuk menilai korelasi ET-1 dan leptin dengan variabel kardiovaskular digunakan uji korelasi Pearson atau Spearman. Batas kemaknaan yang diambil adalah $p < 0,05$

Hasil Penelitian

Penelitian dilakukan di Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular FKUI, Pusat Jantung Nasional Harapan Kita Jakarta bulan Maret 2007 sampai dengan Mei 2007 Didapatkan sampel sebanyak 85 subyek laki-laki, dengan umur 35-55 tahun. Lima subyek

dieksklusi karena pada saat pemeriksaan didapatkan kadar gula darah puasa di atas normal, terdapat fraksi ejeksi <40% (disfungsi sistolik) dan kelainan katup. Delapan puluh subyek kemudian dikelompokkan menjadi 2 kelompok, yaitu kelompok berat badan normal dan kelompok obesitas.

Karakteristik dasar subyek.

Dari **tabel 1** dapat dilihat nilai rerata usia, tinggi badan, Tekanan Darah Sistolik (TDs), Tekanan darah Diastolik (TDd), MAP, kolesterol total, LDL dan GDS yang hampir sama. Terdapat perbedaan bermakna antara 2 kelompok, untuk variabel berat badan ($80.56 \pm 9.85 >> 61.85 \pm 5.39$, $p < 0.001$), indeks masa tubuh

(IMT) ($29.94 \pm 3.38 >> 22.5 \pm 1.28$, $p < 0.001$), lingkaran pinggang ($98.80 \pm 6.12 >> 85.04 \pm 4.37$, $p < 0,001$) dan lingkaran pinggul ($105.58 \pm 6.04 >> 95.18 \pm 3.74$, $p < 0.001$). Tidak didapatkan perbedaan bermakna antara 2 kelompok untuk riwayat pemakaian obat anti hipertensi dan status merokok (**tabel 2**).

Kadar Plasma Endotelin-I (ET-I)

Kadar plasma ET-1 rerata pada kelompok obesitas dan kelompok normal adalah 1.11 ± 0.31 pg/mL dan 0.87 ± 0.21 pg/mL. Analisis statistik menunjukkan bahwa kadar plasma ET-1 mempunyai distribusi tidak normal. Selanjutnya kadar plasma ET-1 disajikan dalam bentuk nilai median (persentil 25-75), dan

Tabel 1. Karakteristik subyek (data kontinu)

Variable	Hipertensi <i>obese</i> (n = 40)	Hipertensi BB normal (n = 40)	P
	Mean \pm SD	Mean \pm SD	
Lama Hipertensi (tahun)	4.00(0.75-7.00)	2.00(0.50-3.00)	NS
Umur (tahun)	44.55 \pm 5.12	45.68 \pm 5.21	NS
Berat badan (kg)	80.56 \pm 9.85	61.85 \pm 5.39	<0.001
Tinggi badan (cm)	163.86 \pm 4.87	165.70 \pm 5.71	NS
IMT (kg/cm ²)	29.94 \pm 3.38	22.5 \pm 1.28	<0.001
Lingkar pinggang (cm)	98.80 \pm 6.12	85.04 \pm 4.37	<0.001
Lingkar pinggul (cm)	105.58 \pm 6.04	95.18 \pm 3.74	<0.001
TDs (mmHg)	147.88 \pm 12.45	145.50 \pm 9.86	NS
TDd (mmHg)	92.38 \pm 7.25	91.25 \pm 7.32	NS
MAP (mmHg)	110.96 \pm 8.45	109.25 \pm 7.44	NS
Kolesterol total (mg/dl)	198.73 \pm 30.23	192.93 \pm 27.76	NS
HDL (mg/dl)	40.5 \pm 5.26	45.23 \pm 8.53	0.01
LDL (mg/dl)	125.53 \pm 36.27	122.100 \pm 30.83	NS
Trigliserida (mg/dl)	165.23 \pm 71.43	130.18 \pm 72.21	0.03
Gula darah puasa (mg/dl)	94.90 \pm 8.28	95.10 \pm 8.54	NS

BB : berat badan , BMI : Body mass Index, TDs: tekanan Darah sistolik, TDd : tekanan darah diastolik, MAP : Mean Arterial Pressure, LVEF : Left Ventricel Ejection Fraction, HDL: High Density Lipoprotein, LDL : Low Density Lipoprotein, NS : non significant

Tabel 2. Karakteristik subyek (data kategorikal)

Variable	Obesitas N (%)	Berat badan normal N (%)	P
Riwayat obat hipertensi			NS
Ya	19 (57.58)	14 (42.42)	
Tidak	21 (44.68)	26 (55.32)	
Merokok			NS
Ya	17 (60.71)	11 (39.29)	
Tidak	23 (44.23)	29 (55.77)	

untuk menilai perbedaan nilai median antara kedua kelompok tersebut digunakan uji nonparametrik *Mann Whitney U* (gambar 7). Terdapat perbedaan bermakna nilai median plasma ET-1 kelompok obesitas dibandingkan kelompok berat badan normal, yaitu 1.02 (0.85-1.25) terhadap 0.82 (0.71-1.03) ($p = 0.002$)

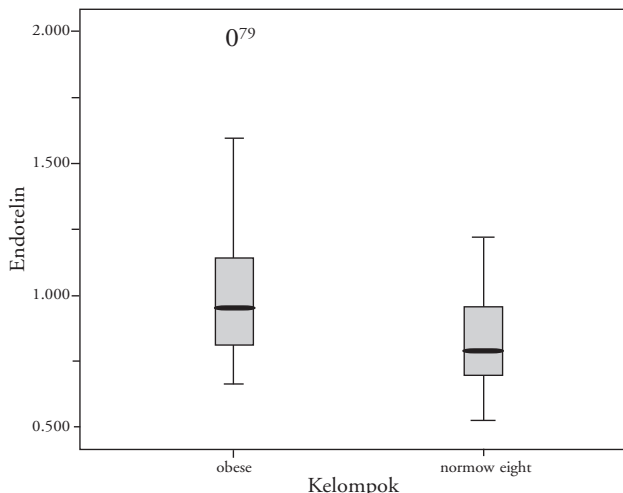
Kadar Leptin

Kadar leptin rerata kelompok obesitas dan kelompok normal adalah 8.8 ± 7.9 ng/mL dan 5.2 ± 5.6 ng/mL. Analisis statistik menunjukkan bahwa kadar leptin mempunyai distribusi tidak normal. Selanjutnya kadar leptin disajikan dalam bentuk nilai median (persentil 25-75), dan untuk menilai perbedaan nilai median antara kedua kelompok tersebut digunakan uji nonparametrik *Mann Whitney U* (gambar 8). Terdapat perbedaan bermakna nilai median plasma leptin kelompok obesitas dibandingkan kelompok berat badan normal, yaitu 7.6 (4.6 – 11.8) dibandingkan dengan 3.1 (2.1 – 6.2) ($p < 0.05$).

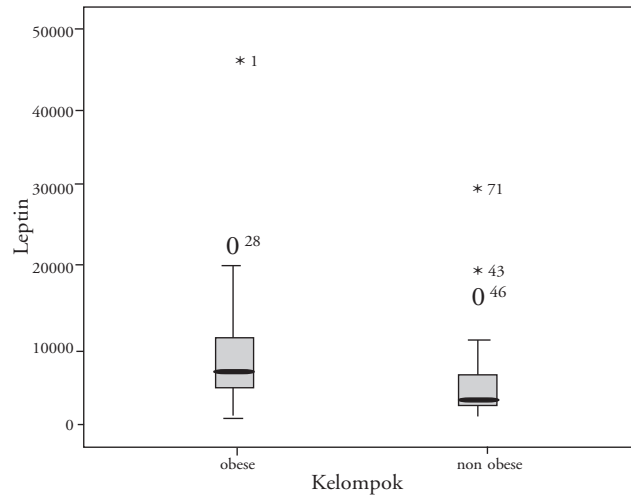
Analisis korelasi Leptin dengan variabel-variabel kardiovaskular

Digunakan uji korelasi untuk mencari hubungan antara kadar plasma leptin dengan variabel lamanya hipertensi, umur, indeks masa tubuh, tekanan darah, MAP dan profil lipid.

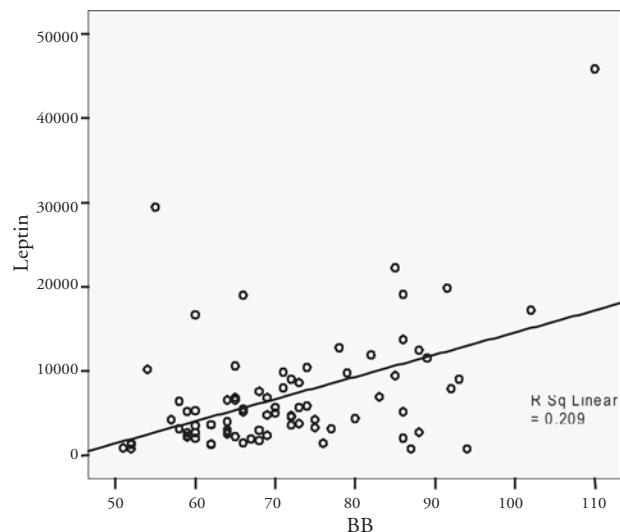
Gambar 3 menunjukkan bahwa terdapat korelasi positif bermakna antara leptin dengan berat badan ($r = 0.457$; $p < 0.01$).



Gambar 1. Nilai median kadar plasma endotelin-1



Gambar 2. Nilai Median Leptin

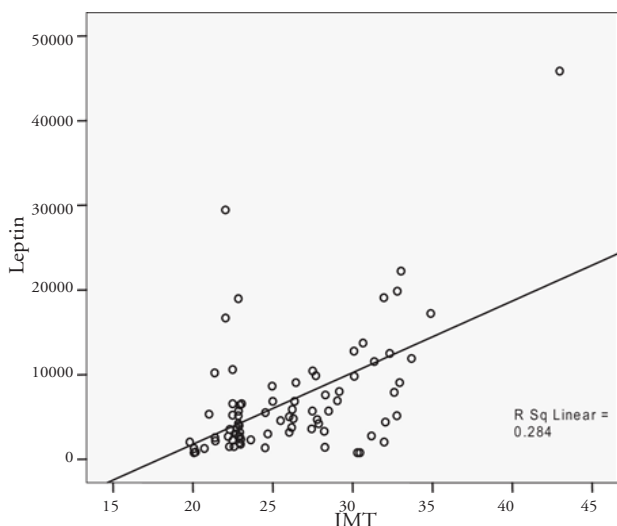


Gambar 3. Korelasi leptin dengan berat badan

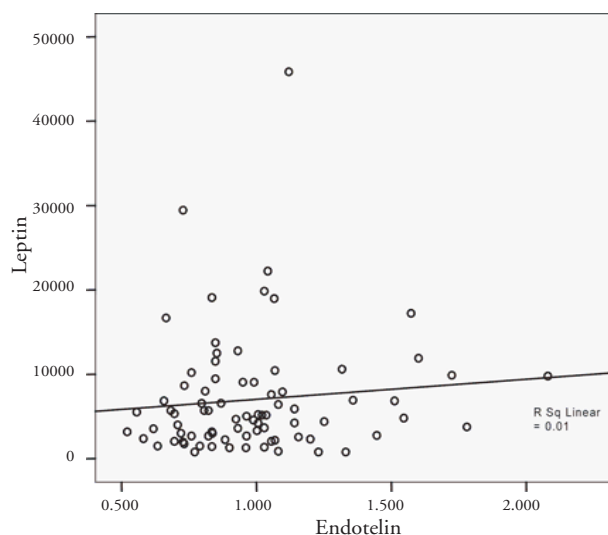
Gambar 4 menunjukkan bahwa terdapat korelasi positif bermakna antara leptin dengan IMT ($r = 0.533$; $p < 0.01$).

Gambar 5 menunjukkan bahwa terdapat korelasi positif bermakna antara leptin dengan lingkar perut ($r = 0.416$; $p < 0.01$).

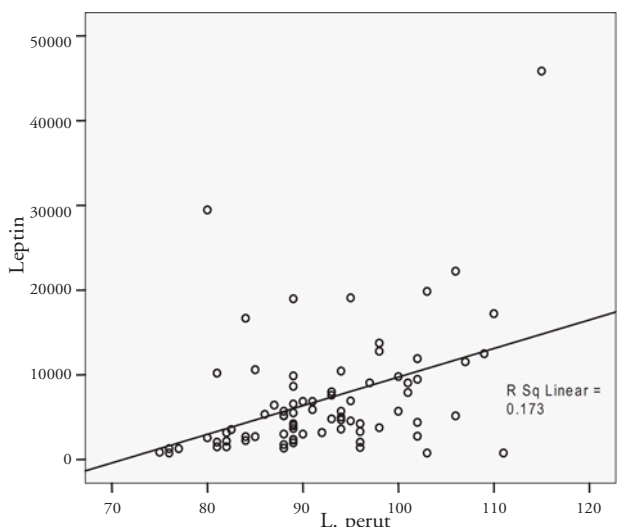
Tabel 3 menunjukkan terdapat korelasi bermakna antara kadar leptin dengan berat badan, indeks massa tubuh dan lingkar perut.



Gambar 4. Korelasi leptin dengan IMT



Gambar 6. Korelasi leptin dengan Endotelin-1



Gambar 5. Korelasi leptin dengan lingkaran perut

Tabel 3. Korelasi antara kadar plasma Leptin dengan variabel kardiovaskular

Variabel	r	P
Leptin dengan umur	0.075	NS
Leptin dengan berat badan	0.457	< 0.01
Leptin dengan tinggi badan	- 0.167	NS
Leptin dengan Indeks Masa Tubuh	0.533	< 0.01
Leptin dengan lingkaran perut	0.416	< 0.01
Leptin dengan tekanan darah sistolik (TDs)	- 0.016	NS
Leptin dengan tekanan darah diastolik (TDd)	- 0.089	NS
Leptin dengan MAP	- 0.076	NS
Leptin dengan kolesterol total	- 0.024	NS
Leptin dengan HDL	0.066	NS
Leptin dengan LDL	0.072	NS
Leptin dengan trigliserida	- 0.001	NS

Korelasi antara leptin dengan endotelin-1

Dilakukan uji korelasi Pearson untuk mencari korelasi antara leptin dengan endotelin-1.

Gambar 6 menunjukkan bahwa tidak terdapat korelasi bermakna antara leptin dengan endotelin-1 ($r = - 0.099$; $p = 0.380$).

Pembahasan

Penelitian kami membuktikan bahwa, berat badan, IMT, lingkaran perut dan lingkaran pinggul secara bermakna lebih tinggi pada subyek obese. Didapatkan nilai rerata \pm simpang baku dan nilai median (persentil 25-75) untuk kadar plasma Endotelin-1 pada kelompok hipertensi obesitas sebesar 1.11 ± 0.32 pg/mL dan 1.02 ($0.85-1.25$) pg/mL. Kadar plasma ET-1 kelompok hipertensi obesitas yang kami dapatkan berbeda dengan yang didapat pada hasil studi sebelumnya. Ferri dkk.²⁴ menyebutkan bahwa nilai rerata kadar plasma ET-1 pada subyek laki-laki hipertensi obesitas sebesar $0,87 \pm 0,22$ pg/mL pada ras kaukasia. Adanya perbedaan kadar ET-1 subyek hipertensi obesitas pada penelitian ini dibandingkan dengan hasil penelitian oleh Ferri dkk., memperkuat teori yang dikemukakan sebelumnya bahwa kadar endotelin-1 bervariasi dengan adanya variasi ras ataupun etnik.

Nilai rerata \pm simpang baku dan median (persentil 25-75) kadar Leptin pada kelompok hipertensi obesitas sebesar 8.8 ± 7.9 ng/ml dan 7.6 (4.6 – 11.8). Nilai rerata \pm simpang baku dan median untuk kadar Leptin pada kelompok berat badan normal sebesar 5.2 ± 5.6 ng/mL dan 3.1 (2.1 – 6.2). Kadar leptin kelompok hipertensi obesitas pada penelitian kami berbeda dengan studi sebelumnya, Considine²⁵ mendapatkan nilai rata-rata leptin 31.3 ± 24.1 ng/mL pada subyek obese dan 7.5 ng/ml pada subyek dengan berat badan normal untuk ras Kaukasia. Sone²⁶ mendapatkan nilai leptin normal 8.0 ng/mL. Sementara dibandingkan dengan hasil yang didapatkan pada penelitian Soegondo dkk,²⁷ didapatkan hasil yang hampir sama dengan penelitian kami, dengan kadar leptin 9.7 ng/mL pada subyek obese dan 2.6 ng/mL pada subyek dengan berat badan normal. Hasil ini mendukung teori yang dikemukakan pada penelitian oleh Ruhl dkk,²⁸ bahwa kadar plasma leptin bervariasi dengan adanya variasi ras. Sanjay²⁹ mengutip rerata konsentrasi leptin untuk orang normal di beberapa negara seperti Swedia, Amerika Serikat, Polandia, Jepang, Chili, Paraguay, Papua New Guinea dan India berkisar antara 1-12 ng/mL. Ini menunjukkan bahwa pada kondisi normal terdapat perbedaan jumlah lemak tubuh pada individu populasi yang berbeda. Sedangkan Al-Hazhimi dkk³⁰ mendapatkan kadar leptin pada perempuan hipertensi obesitas sebesar 43.36 ± 6.12 ng/mL, untuk membuktikan teori bahwa terdapat perbedaan kadar Leptin antara laki-laki dan perempuan.

Penelitian ini menunjukkan adanya perbedaan bermakna antara kadar leptin pada kelompok hipertensi obesitas dibandingkan kelompok hipertensi dengan berat badan normal. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Mazuo dkk¹¹ yang menyebutkan bahwa kadar leptin plasma pada individu dengan obesitas lebih tinggi dibandingkan dengan individu dengan berat badan normal. Dan kadar leptin bertambah sesuai dengan penambahan berat badan.

Penelitian ini menunjukkan tidak adanya korelasi antara leptin dengan tekanan darah pada subyek hipertensi. Penelitian oleh Lembo dkk³¹ menyebutkan bahwa leptin juga memiliki efek hipotensi. Efek hipotensi ini timbul sebagai akibat adanya peningkatan *endothelin derived relaxing factor* (EDRF) oleh leptin. Dalam hal ini dapat dikatakan bahwa, pengaruh leptin pada tekanan darah merupakan hasil dari keseimbangan antara peningkatan aktivitas saraf simpatis dengan efek hipotensi dari leptin. Pada keadaan tertentu, bila

peningkatan aktifitas simpatis oleh leptin melebihi efek hipotensinya, maka terjadilah peningkatan tekanan darah. Inilah kemungkinan yang dapat menjelaskan mengapa tidak semua subyek obese mengalami hipertensi. Hal lain yang dapat mempengaruhi tidak adanya hubungan antara leptin dengan tekanan darah pada penelitian ini adalah tidak dihentikannya pemakaian obat-obatan anti hipertensi pada subyek yang menggunakan obat-obatan anti hipertensi.

Penelitian ini menunjukkan tidak adanya korelasi antara leptin dengan profil lipid. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian oleh Haluzik dkk³² yang membandingkan konsentrasi leptin pada 22 subyek laki-laki hiperlipidemia dengan 19 kontrol sehat. Mereka tidak mendapatkan hubungan yang bermakna antara leptin dengan lipid atau lipoprotein. Sehingga disimpulkan bahwa leptin tidak berhubungan dengan lipid dan lipoprotein, tetapi hanya berhubungan dengan jumlah lemak tubuh.

Penelitian ini menunjukkan tidak adanya korelasi yang bermakna antara leptin dengan ET-1. Sementara dari penelitian secara *in vitro* oleh Quehenberger dkk²¹ didapatkan bahwa, terdapat hubungan antara leptin dengan ET-1. Hal ini mungkin disebabkan karena penelitian terdahulu merupakan penelitian seluler, sedangkan pada individu obesitas kadar Leptin dan ET-1 juga dipengaruhi oleh berbagai faktor. Dalam hal ini, terdapat perbedaan parameter pada kedua penelitian ini, yaitu pada penelitian seluler variabel sangat uniform, sedangkan pada manusia masih terdapat banyak variabel yang dapat mempengaruhi ekspresi leptin.

Keterbatasan Penelitian

Penelitian ini hanya mengambil sampel penelitian laki-laki, sehingga kita tidak dapat menilai kadar endotelin-1 dan leptin pada subyek hipertensi perempuan ataupun kadar endotelin-1 dan leptin pada subyek hipertensi secara umum.

Sebagian subyek masih mendapatkan terapi hipertensi pada saat pelaksanaan penelitian, sehingga tidak menutup kemungkinan bahwa antihipertensi yang dipakai dapat mempengaruhi kadar ET-1 pada penelitian ini. ET-1 mempunyai interaksi dengan sistem renin angiotensin aldosteron, sehingga pemberian antihipertensi yang menghambat sistem renin angiotensin aldosteron kemungkinan juga akan menghambat sintesa ET-1.

Kesimpulan

1. Terdapat perbedaan bermakna nilai median kadar Leptin dan ET-1 plasma antara subyek hipertensi berat badan normal dibandingkan dengan subyek hipertensi obesitas pada populasi laki-laki di Indonesia
2. Kadar Leptin mempunyai korelasi bermakna terhadap berat badan, indeks masa tubuh dan lingkar perut.
3. Tidak terdapat korelasi antara kadar leptin dengan ET-1 pada individu hipertensi dengan obesitas.

Saran

Perlu penelitian lebih lanjut untuk mencari korelasi leptin dengan endotelin-1 pada hipertensi yang menyertai obesitas pada populasi perempuan Indonesia, serta faktor-faktor lain yang mungkin berperan terhadap kadar leptin dan plasma endotelin-1 pada populasi Indonesia.

Daftar Pustaka

1. Grundy SM, Becker D, Clark LT, Cooper RS, Denke MA, Merz CN, et al. Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol 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
2. Rahmouni K, Correia MLG, Haynes WG, Mark AL. Obesity-Associated Hypertension: New Insights Into Mechanism. *Hypertension*. 2005; 45 : 9-14
3. Kannel W. Lipids, diabetes and coronary heart disease : Insights from the Framingham Heart Study. *Am Heart J*. 1985; 110:1100-07
4. Sowers JR. Obesity and cardiovascular disease. *Clinical Chemistry* 1998;44:1821-25.
5. Kannel WB, Garrison RJ, Dannenberg AL. Selular Blood Pressure trends in normotensive persons. *Am.Heart J* 1993;125:1154-58
6. Wilson PWF, Agustino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk. The Framingham Experience. *Arc.Intern.Med.*2002;162: 1867-72
7. Aneja A, El-Atat F, McFarlane S, Sowers JR. Hypertension and obesity. *Endo Jnls* 2004;169-205
8. Kissebah AH, Krakower GR. Regional adiposity and morbidity. *Physiol Rev* 1994;74:761-811
9. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Sunyer XP, et al. Obesity and cardiovascular disease: Pathophysiology, Evaluation, and effect of weight loss. *Arterioscler.Thromb. Vasc.Biol*. 2006;26:968-976.
10. Inoue S, Zimmet P, Caterson I, Chunming C, Ikeda Y, Khalid AK, et al. The Asia Pasific perspective : Redefining Obesity and its treatment 2000
11. Mazuo K, Mikami H, Ogihara, Tuck ML. Weight Gain-Induced Blood Pressure Elevation. *Hypertension* 2000;35:1135-40
12. 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
13. Wang M, Lee y, Unger R. Novel form of lipolysis induced by leptin. *J Biol Chem* 1999;274(25):1741-4
14. Fruhbeck G, Aguado M, Martinez J. In vitro lipolytic effect of leptin on mouse adipocytes : evidence for a possible autocrine/ paracrine role of leptin. *Biochem Biophys Res Commun*. 1997;240(3):590-4
15. Siegrist-Kaiser C, PauliV, Juge-Aubry C, Bross O, Pernia A, Chin W, et al. Direct effects of leptin on brown and white adipose tissue. *J Clin Invest* 1997;100(11): 2858-64
16. Ergull S, Parish DC, Puett D, Ergul A. Racial Differences in Plasma Endotelin-1 concentration in Individual with Essential Hypertension. *Hypertension* 1996;28: 652-55.
17. Parrinello G, Scaglione R, Pinto A, Carao S, Cecala M, Di Silvestre G, et al. Central obesity and hypertension, The role of Plasma Endothelin. *Am.J.Hypertens* 1996;9:1186-91.
18. Cardillo C, Campia U, Iantorno M, Panza JA. Enhanced Vascular Activity of Endogenous Endothelin-1 in Obese Hypertensive Patients. *Hypertension* 2004;43: 36-40.
19. Shek EW, Brands MW, Hall JE. Chronic Leptin Infusion Increases Arterial Pressure. *Hypertension* 1998; 31: 409-14.
20. Henriksen JH, Holst JJ, Moller S, Andersen UB, Bendtsen F, Jensens G. Elevated Circulating Leptin Levels in Arterial Hypertension: Relationship to Arteriovenous Overflow and Extraction of Leptin. *Clinical Science* 2000;99:527-34
21. Quehenberger P, Exner M, Plassmann RS, Ruzicka K, Bieglmayer C, Endler G, et al. Leptin Induces Endothelin-1 in Endothelial Cells in Vitro. *Circ Res* 2002;90:711-8
22. Adiarto S, Emoto N, Iwasa N, Yokoyama M. Obesity-induced upregulation of myocardial endothelin-1 expression is mediated by leptin. *Biochemical and Biophysical Res Comm* 2007; 353:623-7
23. 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
24. Ferri C, Bellini C, Desideri G, Di Francesco L, Baldoncini R, Santucci A, et al. Plasma Endothelin-1 level in Obese Hypertensive and Normotensive men. *Diabetes*.1995; 44(4):431-6
 25. Considine R, Caro J. Leptin: genes, concepts and clinical perspective. *Horm Res* 1996;46(6):249-56
 26. Sone M, Osamura R. Leptin and the pituitary. *Pituitary* 2001;4:15-23.
 27. Soegondo S. Hubungan leptin dengan dislipidemia pada obesitas sentral. Kajian terhadap small dense LDL (disertasi). Jakarta: Universitas Indonesia;2004
 28. Ruhl CE, Everhart JE, Ding J, Goodpaster BH, Kanaya AM, Simonsick EM, et al. Serum Leptin concentrations and body adipose measures in older black and white adults. *Am J Clin Nutr* 2004;80:576-83.
 29. Sanjay R, Kumar Y, Babu K, Hedge S. Evaluation of the role of serum leptin in hemodialysis patients. *I J Nephrol* 2002;12(3)
 30. Al-Hazimi AM, Syiamic AY. Relationship between arterial blood pressure, angiotensin II and leptin. *Egypt.J.Med Lab Sci* 2004;25(9):1193-8
 31. Lembo G, Vecchione C, Fratta L, Marino G, Trimarco V, d'Amati G, et al. Leptin Induces Direct Vasodilation Through Distinct Endothelial Mechanism. *Diabetes* 2000;49:293-7
 32. Haluzik M, Fiedler J, Nedvidkova J, Ceska R. Serum leptin concentrations in patients with combined hyperlipidemia: relationship to serum lipids and lipoproteins. *Physiol Res* 1999;48:363-8.

Pertanyaan

Penunjukan gambar 1 dan 2 tidak ada, didalam makalah hanya ada penunjukan gambar mulai 3 s/d 6