

Perbedaan Kadar Endotelin-1 pada Penderita Hipertensi Stadium 1, 2 dan Bukan Penderita Hipertensi

The Difference of Endothelin-1 Levels in Hypertension Stage 1, 2 and Non Hypertension Person

Agus Widiyatmoko

*Bagian Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan
Universitas Muhammadiyah Yogyakarta
Email : aguswidi@gmail.com*

Abstract

Hypertension is a risk factor of cardiovascular disease. Endothelin-1 is a strong vasoconstrictor and related with angiotensin II in the arteria pressure regulation. This regulation influence in pathologic condition such as hypertension, congestive heart failure and cronic renal failure. The aim of this study is to compare the levels of endothelin-1 between the patient of hypertension stage 1; stage 2 and no hypertension person. The design of this study is cross sectional. Subjects were resident in the territory of District Health Center 2 Mlati, Sleman, DIY, men and women, aged 18-75 years. Hypertension Stage 1, Stage 2 and no hypertension groups were determined according to Joint National Committee (JNC) 7 criteria. Research subjects used randomly with stratification, fasting at least 8 hours before blood samples were taken for examination to measure the level of endothelin-1. There are 43 patients with hypertension stage 1, 54 patients with hypertension stage 2 and 54 non hypertension person. The difference of endothelin-1 level among groups were analyzed by Anova. This research shows that the increasing levels of endothelin-1 is in a row with increasing of blood pressure in hypertension stage 1 and 2; and the increasing more clear and meaningful in the 50-75 year age of group.

Key words : endothelin-1, hypertension, Joint National Committee (JNC) 7 criteria

Abstrak

Hipertensi merupakan faktor risiko penyakit jantung. Endotelin-1 adalah vasokonstriktor kuat dan berkaitan dengan angiotensin II dalam pengaturan tekanan arteria. Pengaturan ini berpengaruh terhadap kondisi patologis seperti hipertensi, gagal jantung kongesti dan gagal ginjal kronis. Tujuan penelitian ini adalah ingin membandingkan kadar endotelin-1 antara penderita hipertensi stadium 1; stadium 2, dan bukan penderita hipertensi. Rancangan penelitian ini adalah *cross sectional*. Subjek adalah penduduk di wilayah Kabupaten Puskesmas 2 Mlati, Sleman, DIY, pria dan wanita, usia 18-75 tahun. Hipertensi stadium 1, stadium 2 dan bukan penderita hipertensi ditentukan menurut kriteria JNC 7. Subyek penelitian diambil secara acak dengan stratifikasi, puasa minimal 8 jam sebelum sampel darah diambil untuk pemeriksaan kadar endotelin-1. Ada 43 pasien dengan hipertensi stadium 1, 54 pasien dengan hipertensi stadium 2 dan 54 orang non hipertensi. Perbedaan kadar endotelin-1 antar kelompok dianalisis dengan Anova. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa semakin tinggi kadar endotelin-1 maka semakin meningkat tekanan darah pada hipertensi tahap 1 dan 2; dan peningkatan usia lebih jelas dan berarti pada kelompok usia 50-75 tahun.

Kata kunci : endotelin-1, hipertensi, kriteria *Joint National Committee (JNC) 7*

Pendahuluan

Hipertensi adalah penyakit yang ditandai dengan peningkatan tekanan darah diastolik lebih atau sama dengan 90 mmHg atau tekanan darah sistolik lebih atau sama dengan 140 mmHg.¹ Hipertensi merupakan penyakit yang mengkhawatirkan dan sekaligus memberikan harapan. Hipertensi menjadi faktor risiko terjadinya penyakit kardiovaskular dan menjadi masalah kesehatan dunia. Hal ini terjadi karena prevalensi penyakit hipertensi yang cukup tinggi, yaitu mendekati 26% pada orang dewasa.² Di Amerika Serikat, prevalensi hipertensi meningkat dari 50 juta pada tahun 1990 menjadi 65 juta orang pada tahun 2000. Hipertensi ditemukan 1 diantara 3 orang dewasa di Amerika Serikat.³ Prevalensi hipertensi di Indonesia berdasarkan dari Survei Kesehatan Rumah Tangga (SKRT) 1995 adalah 8.3%. Survei faktor risiko penyakit kardiovaskular (PKV) oleh proyek WHO di Jakarta, menunjukkan angka prevalensi hipertensi dengan tekanan darah 160/90 masing-masing pada pria adalah 13,6% (1988), 16,5% (1993), dan 12,1% (2000). Pada wanita, angka prevalensi mencapai 16% (1988), 17% (1993), dan 12,2% (2000).⁴

Hipertensi esensial merupakan 90% penyebab kasus hipertensi. Patofisiologi terjadinya hipertensi esensial dipengaruhi oleh beberapa faktor. Faktor tersebut meliputi peningkatan aktivitas sistem saraf simpatis, produksi berlebihan dari hormon yang menyebabkan retensi natrium, diet tinggi natrium dalam jangka panjang, diet kalium dan kalsium yang tidak adekuat, meningkatnya sekresi renin yang menyebabkan peningkatan angiotensin II dan aldosteron. Faktor lain adalah defisiensi vasodilator seperti prostasiklin, *nitric oxide* (NO) dan protein natriuretik. Peningkatan ekspresi sistim kallikrein – kinin yang berpengaruh terhadap tonus vaskular, adanya resistensi vaskular, diabetes mellitus, resistensi insulin, obesitas, peningkatan aktivitas *growth factors* vaskular, peningkatan reseptor adrenergik, dan peningkatan transport ion seluler juga berperan dalam patofisiologi hipertensi esensial.⁵

Konsep baru patofisiologi hipertensi menunjukkan adanya abnormalitas pada struktur dan fungsi vaskular. Konsep ini antara lain adalah terjadinya disfungsi endotel, peningkatan stres oksidatif, perubahan bentuk vaskular, dan menurunnya *compliance* vaskular.⁵

Endothelin-1 adalah sebuah peptida yang dihasilkan oleh sel endothel pembuluh darah dan sel otot polos pembuluh darah, memiliki kemampuan sebagai vasokonstriktor yang kuat. Endotelin adalah protein yang terdiri dari 21 rantai asam amino dan diproduksi oleh berbagai sel.⁶ Sebagian besar (75%) hasil sekresi endotelin-1 akan bekerja di sel otot polos pembuluh darah. Endotelin-1 akan menempel pada reseptor khusus sehingga menyebabkan vasokonstriksi pembuluh darah.⁶

Beberapa penelitian menunjukkan adanya hubungan antara endotelin-1 dengan sistem angiotensin II. Hubungan antara endotelin-1 dan angiotensin II berperan dalam regulasi tekanan arteri. Regulasi tekanan arteri berperan dalam berbagai kondisi, baik fisiologis maupun patologis. Kondisi patologis yang dipengaruhi oleh regulasi tekanan arteri adalah hipertensi, gagal jantung kongestif dan penyakit ginjal kronik.⁷ Angiotensin II mempengaruhi fungsi ginjal dan kardiovaskular lewat jalur vasokonstriksi ginjal, retensi natrium, mitogenik, dan aksi pro oksidan⁷. Beberapa studi mendapatkan aksi angiotensin II ini berhubungan dengan faktor lain seperti endotelin. Hal ini didukung dengan studi yang mendapatkan efek penurunan tekanan darah pada penderita hipertensi yang disebabkan oleh angiotensin II dengan terapi antagonis reseptor endotelin.^{8,9}

Peran endotelin-1 pada patofisiologi hipertensi memicu timbulnya terapi yang baru untuk hipertensi. Penghambat konversi enzim endotelin-1 atau inhibitor *endothelin converting enzyme* (ECE) saat ini mulai banyak diteliti. Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan kadar endotelin-1 pada pasien hipertensi stadium 1, stadium 2 dan bukan hipertensi.

Bahan dan Cara

Penelitian dilakukan dengan rancangan penelitian *cross sectional* atau studi potong lintang. Penelitian dilakukan di komunitas wilayah kerja Puskesmas Mlati 2 Kecamatan Mlati, Kabupaten Sleman, Propinsi Daerah Istimewa Yogyakarta. Dipilih 3 desa dari 5 desa yang berada di wilayah Kecamatan Sleman (wilayah kerja Puskesmas Mlati 2). Masing-masing desa dipilih 3 dusun. Waktu penelitian Juli 2007 sampai jumlah sampel terpenuhi.

Subyek penelitian adalah warga di wilayah penelitian tersebut, laki-laki dan perempuan, yang berusia antara 18 hingga 75 tahun. Kelompok hipertensi stadium 1 adalah penderita hipertensi stadium 1 yang sesuai dengan kriteria *Joint National Committee (JNC) 7*. Kelompok hipertensi stadium 2 adalah penderita hipertensi stadium 2 yang sesuai dengan kriteria JNC 7. Kelompok tidak hipertensi adalah individu yang tidak menderita hipertensi sesuai kriteria JNC 7. Subyek penelitian diambil secara acak dengan stratifikasi.

Kriteria inklusi subyek penelitian sebagai kasus ini adalah semua penderita hipertensi yang terdiagnosis sesuai kriteria Hipertensi JNC 7, yaitu tekanan darah sistolik lebih dari atau sama dengan 140 mmHg dan atau tekanan darah diastolik lebih dari atau sama dengan 90 mmHg untuk hipertensi stadium I dan tekanan darah sistolik lebih dari atau sama dengan 160 mmHg dan atau tekanan darah diastolik lebih dari atau sama dengan 100 mmHg untuk hipertensi stadium 2. Kelompok tidak hipertensi adalah subyek penelitian dengan tekanan darah sistolik kurang dari 140 mmHg dan tekanan darah diastolik kurang dari 90 mmHg. Bertempat tinggal di daerah penelitian. Berpuasa minimal 8 jam sebelum diambil sampel darah guna pemeriksaan laboratorium. Semua subyek penelitian setuju mengikuti penelitian.

Penelitian ini merupakan penelitian pendahuluan sehingga tidak diberikan kriteria eksklusi. Semua subyek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi akan diikutsertakan dalam penelitian.

Hasil penelitian ini akan disajikan dalam bentuk rerata dan simpangan

baku, sedangkan perbedaan rerata kadar endotelin-1 antara kelompok hipertensi stadium 1, hipertensi stadium 2 dan bukan penderita hipertensi dianalisis dengan *Anova* dengan tingkat kepercayaan 95% ($\alpha = 0,05$).

Hasil

Penelitian ini diawali dengan pengukuran tekanan darah dan pengisian kuesioner tentang riwayat hipertensi dan terapi anti hipertensi yang dipakai. Didapatkan data 2.206 kepala keluarga pada 9 dusun yang termasuk dalam daerah penelitian. Terdapat 7.356 subyek yang diukur tekanan darah dan mengisi kuesioner.

Subyek penelitian kemudian diacak terstratifikasi berdasarkan kelompok hipertensi stadium 1 dan 2 serta normal dan terstratifikasi berdasarkan dusun. Berdasarkan penghitungan sampel diperlukan 48 sampel per kelompok dan ditambah 10% kemungkinan tidak hadir saat pengambilan sampel maka tiap kelompok dibutuhkan 48/0,9 sama dengan 53,3 atau dibulatkan 54 subyek.

Pada saat pengambilan sampel didapatkan 43 subyek yang dikelompokkan pada hipertensi stadium 1, 54 subyek kelompok hipertensi stadium 2 dan 54 subyek kelompok tidak hipertensi. Pada kelompok hipertensi stage 1 hanya didapatkan 43 subyek, dikarenakan subyek terpilih yang seharusnya datang saat pengambilan sampel, tidak dapat datang karena ada kepentingan lain. Semua subyek dikumpulkan pada waktu yang sama dan telah berpuasa minimal 8 jam sebelum pemeriksaan sampel darah untuk pengukuran kadar endotelin-1. Karakteristik dasar subyek penelitian dapat dilihat pada Tabel 1.

Dari data pada Tabel 1. didapatkan adanya perbedaan umur yang bermakna secara statistik, dimana kelompok yang tidak hipertensi rerata umurnya lebih muda yaitu $37,8 \pm 13,4$ tahun ($p < 0,001$). Hal ini menunjukkan bahwa umur memiliki pengaruh pada penelitian ini, sehingga perlu dikelompokkan berdasarkan umur.

Tabel 1. Karakteristik Dasar Subyek Penelitian

Variabel	Kelompok hipertensi stadium 1 (n=43)	Kelompok hipertensi stadium 2 (n=54)	Kelompok tidak hipertensi (n=54)	p
Jenis kelamin				
Laki-laki (%)	55,8	40,7	61,1	0,09
Perempuan (%)	44,2	59,3	38,9	
Umur (tahun)	55,2±13,9	58,9±11,7	39,8±11,4	<0.001*
Tinggi badan (cm)	155,2±7,8	152,4±9,2	158±8,4	0,04*
Berat badan (kg)	56,5±13,3	53,2±11,9	52,7±11,6	0,28
Gula darah puasa	90,2±26,3	93,9±26,4	81,9±11,6	0,03*
Kreatinin	0,96±0,2	0,91±0,2	0,88±0,2	0,2
Tekanan darah				
Sistolik	142.8±7.9	172.9±14.6	114.4±11.5	<0.001*
Diastolik	90.6±5.8	103.6±11.7	74.4 ± 8.02	
Endothelin-1	0.7±0.2 pg/mL	0.9±0.3 pg/mL	0.7±0.2 pg/mL	0.064

Keterangan: * secara statistik bermakna (p<0,05)

Subyek penelitian dikelompokkan pada umur 50 – 75 tahun dan didapatkan hasil seperti pada tabel 2 dibawah ini. Pada Tabel 2 tampak bahwa tidak didapatkan adanya perbedaan umur pada ketiga kelompok dan didapatkan perbedaan yang bermakna untuk kadar ET-1 (endothelin-1) antar ketiga kelompok. Kelompok hipertensi stadium 2 memiliki kadar ET-1 yang lebih tinggi dibandingkan subyek normal dan hipertensi stadium 1.

Data yang terdapat pada Tabel 2. menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna untuk jenis kelamin. Dilakukan analisa regresi logistik untuk melihat hubungan antara kategori tekanan darah dengan jenis kelamin dan didapatkan laki-laki memiliki resiko 1,4 kali untuk terjadi hipertensi (p=0,024; 95% IK 0,027 – 0,77). Namun tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara kadar ET-1 dengan jenis kelamin (p=0,71).

Tabel 2. Karakteristik Kelompok Umur 50 – 75 Tahun

Variabel	Kelompok hipertensi stadium 1 (n=31)	Kelompok hipertensi stadium 2 (n=41)	Kelompok tidak hipertensi (n=10)	p
Jenis kelamin				
Laki-laki (%)	56,7	37,5	80	0,03*
Perempuan (%)	43,3	63,5	20	
Umur (tahun)	62,1±9.2	63,8±8,7	61,5±10,1	0,659
Tinggi badan (cm)	153,8±6,9	150,9±9,4	157,4±7,1	0,074
Berat badan (kg)	53,9±10,6	51,7±11,2	51,7±13,2	0,69
Gula darah puasa	91,7±29,4	95,7±28,5	83,6±8,2	0,47
Kreatinin	0,98±0,2	0,89±0,2	0,94±0,2	0,28
Tekanan darah				
Sistolik	142,2±8,2	168,8±17,2	122±7,9	<0,001
Diastolik	87,8±5,5	102,3±10,3	73 ± 6,7	<0,001
Endothelin-1	0.8±0.2	0.95±0.3	0.7±0.2	0,042*

Keterangan: * secara statistik bermakna (p<0,05)

Diskusi

Endothelin-1 adalah hormon yang memiliki kemampuan vasokonstriksi yang kuat. Peranan ET-1 pada hipertensi terutama karena adanya efek vasokonstriksi ini. Pada penelitian ini didapatkan tidak ada perbedaan bermakna secara statistik untuk kadar ET-1 pada semua umur. Namun hal ini kemungkinan dipengaruhi oleh adanya perbedaan umur, dimana pada kelompok tidak hipertensi umurnya jauh lebih muda dan bermakna secara statistik. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Van Guilder *et al.* pada tahun 2007,¹⁰ dimana kadar ET-1 didapatkan lebih tinggi pada subyek yang memiliki rerata umur 62±2 tahun. Pada penelitian ini setelah dilakukan penyesuaian umur antara 50 – 75 tahun didapatkan adanya perbedaan kadar ET-1 yang bermakna antar ketiga kelompok dan didapatkan kadar ET-1 lebih tinggi pada kelompok hipertensi stadium 2.

Pada penelitian ini didapatkan adanya perbedaan jenis kelamin antara ketiga kelompok setelah disesuaikan dengan umur. Namun setelah dianalisa dengan regresi logistik tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara jenis kelamin dan kadar endotelin-1. Hal ini menunjukkan jenis kelamin tidak mempengaruhi kadar ET-1, karena kadar ET-1 hanya dipengaruhi oleh beberapa hal seperti adanya hipoksia, iskemia, dan *shear stress*.⁶

Hasil penelitian yang lain adalah adanya peningkatan kadar ET-1 seiring dengan peningkatan tekanan darah. Kadar ET-1 didapatkan lebih tinggi pada hipertensi stadium 2. Hal ini juga terjadi pada kondisi semua subyek yang diperiksa. Pada kelompok hipertensi stadium 2 didapatkan kadar ET-1 memiliki kecenderungan lebih tinggi dibandingkan hipertensi stadium 1 dan subyek tidak hipertensi. Hal ini sesuai dengan penelitian oleh Schiffrin *et al.* (1997) yang menunjukkan bahwa pada penderita

hipertensi stadium 2 menurut kriteria JNC 7, kadar plasma ET-1 lebih tinggi daripada subyek normal atau hipertensi ringan.¹¹

Hasil penelitian ini secara umum mendukung hasil penelitian lain tentang ET-1 dengan hipertensi. Penelitian oleh Letizia *et al.* (1997) menunjukkan kadar ET-1 lebih tinggi pada subyek hipertensi dengan *high renin* (9.9 ± 3.8 pg/ml) dibanding hipertensi *low renin* (8.5 ± 2.8 pg/ml) dan normal (7.7 ± 1.7 pg/ml) ($p < 0,001$).¹² Penelitian lain oleh Taddei *et al.* pada tahun 1999 menunjukkan bahwa pada penderita hipertensi kadar ET-1 meningkat dan terdapat respon vasodilatasi yang lebih baik dengan pemberian ET receptor blocker.¹³

Namundemikian, penelitian ini memiliki beberapa kekurangan. Pada penelitian ini faktor-faktor yang dapat mempengaruhi kadar ET-1 belum dikendalikan dengan baik. Beberapa kondisi dapat mempengaruhi kadar ET-1, seperti gagal jantung kongestif, gagal ginjal kronis, diabetes mellitus, dislipidemia dan inflamasi akut.^{6,14} Selain itu, faktor umur yang telah disinggung di atas juga akan mempengaruhi hasil. Sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui secara lebih teliti peranan endotelin-1 terhadap terjadinya hipertensi. Penelitian tersebut harus dapat mengendalikan faktor-faktor yang berpengaruh terhadap ekspresi endotelin-1.

Terapi anti hipertensi yang dapat mempengaruhi tekanan darah subyek penelitian, pada penelitian ini tidak dianalisa secara khusus. Sehingga hal ini dapat menjadi salah faktor perancu hasil penelitian. Adanya beberapa kelemahan penelitian disebabkan karena penelitian ini adalah penelitian pendahuluan yang akan ditindaklanjuti dengan beberapa penelitian tentang hipertensi pada komunitas.

Kesimpulan

Penelitian ini menunjukkan adanya kecenderungan peningkatan kadar endotelin-1 seiring dengan peningkatan tekanan darah yang dinyatakan dengan hipertensi stadium 1 dan 2. Terjadi peningkatan kadar endotelin-1 pada hipertensi stadium 2 dibandingkan hipertensi

stadium 1 dan tidak hipertensi tampak lebih jelas dan bermakna pada kelompok usia 50 – 75 tahun.

Daftar Pustaka

1. Chobanian, A.V., Bakris, G.L., Black, H.R., Cushman, W.C., Green, L.A., Izzo, J.L. Jr., *et al.* 2003. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, National Heart, Lung, and Blood Institute, 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*. 42:1206 –1252.
2. Kearney, P.M. , Whelton, M. and Reynolds, K. 2004. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *J Hypertens*: 22: 11 – 9
3. Fields, L.E., Burt, V.L., and Cutler, J.A. 2004. The burden of adult hypertension in the United States 1999 to 2000. A rising tide. *Hypertension*: 44: 398 – 404
4. Departemen Kesehatan RI. 2006. Profil kesehatan Indonesia tahun 2006. *Depkes RI*. 45 – 47.
5. Oparil, S., Zaman, A.M., and Calhoun, D.A. 2003. Pathogenesis of Hypertension. *Ann Intern Med*. 139:761-76
6. Levin, E.R. 1995. Endothelins. *N. Engl. J. Med.* Vol. 333 No. 6: 356 - 363
7. Reckelhoff, J.F. and Romero, J.C. 2003. Role of oxidative stress in angiotensin-induced hypertension. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp Physiol*. 284: R893–R912
8. Ballew, J.R. and Fink, G.D. 2001. Role of ETA receptors in experimental ANG II-induced hypertension in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 281: R150–R154
9. Alexander, B.T.; Cockrell K.L.; Rinewalt A.N.; Herrington J.N.; and Granger J.P.

2001. Enhanced renal expression of preproendothelin mRNA during chronic angiotensin II hypertension. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 280: R1388–R1392, 2001.
10. Van Gelder, GP., Westby, CM., Greiner, JJ., Stauffer, BL., DeSouza, CA. 2007. Endothelin-1 vasoconstrictor tone increases with age in healthy men but can be reduced by regular aerobic exercise. *Hypertension*. 50:403
 11. Schiffrin, E.L. 1999. Role of endothelin-1 in hypertension. *Hypertension* 34(2), 876–881.
 12. Letizia, C., Cerci, S., DeToma, G., D'Ambrosio, C., De Ciochis, A., Coassins, *et al.* 1997. High plasma endothelin-1 levels in hypertensive patients with low rennin essential hypertension. *J. Hum. Hypertens.* 11(7):447-451
 13. Taddei, S., Virdis, A., Ghiadoni, L., Sudano, I., Notari, M., Salvetti, A. 1999. Vasoconstriction to endogenous endothelial is increased in the peripheral circulation patients with essential hypertension. *Circulation*. 100:1680-1683.
 14. Cardillo, C., Campia, U., Kilcoyne, C. M., Bryant, M. B., and Panza, J. A. 2002. Improved endotheliumdependent vasodilation after blockade of endothelin receptors in patients with essential hypertension. *Circulation* 105, 452–456.