

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. LATAR BELAKANG

Sindrom metabolik ( *MetS* ) merupakan sekumpulan faktor risiko yang saling berkaitan dari faktor risiko metabolik yang secara langsung menginduksi *atherosclerotic cardiovascular disease* (ASCVD).<sup>1</sup> Faktor risiko metabolik yang paling banyak diketahui berupa dislipidemia, hipertensi, dan resistensi insulin. Sindrom metabolik sendiri diketahui menimbulkan keadaan pro-trombotik dan pro-inflamatori.<sup>2</sup> Obesitas sentral merupakan inti dari perubahan metabolisme, peningkatan adipositas abdominal berkontribusi terhadap dislipidemia, hiperglikemia, dan hipertensi.<sup>1</sup>

Insidensi sindrom metabolik berjalan paralel pada penderita. obesitas dan DM tipe 2.<sup>3</sup> Menurut data CDC tahun 2017, sekitar 30,2 juta orang dewasa berusia 18 tahun atau lebih, sebesar 12,1% memiliki DM tipe 2 di US. Kecenderungan sindrom metabolik pada orang dewasa di negara-negara Asia Pasifik sebesar 31.3%.<sup>4</sup> Prevalensi sindrom metabolik di Indonesia sebesar 18.2% pada wanita dan 6.6% pada laki-laki.<sup>5</sup>

Endothelin-1 (ET-1) adalah vasokonstriktor yang disekresi oleh sel endotel, berlawanan dengan nitrit oksida (NO) yang berperan sebagai vasodilator. ET-1 berkontribusi pada tonus pembuluh darah dan mengatur proliferasi sel melalui aktivasi reseptor ETA dan ETB. Disfungsi endotel merupakan tanda awal kelainan vaskular. Fungsi endotelium yang terganggu dapat terjadi akibat penurunan bioavailabilitas NO serta dari penambahan relatif dalam sintesis, pelepasan, atau aktivitas ET-1.<sup>6,7</sup>

Ketidakseimbangan dalam produksi vasodilator dan agen vasokonstriktor dapat menyebabkan timbulnya gangguan hemodinamik. Sindrom metabolik diketahui berkaitan dengan resistensi insulin, obesitas, dislipidemia aterogenik, dan hipertensi. Kondisi-kondisi ini saling terkait dan berbagi bersama mediator, mekanisme, dan jalur yang mendasarinya. Dengan mempertimbangkan fitur utama dari sindrom metabolik dan bagaimana mereka terkait, kita dapat lebih memahami patofisiologi yang mendasari dan patogenesis penyakit.<sup>8</sup>

Aktivasi sistem Endothelin-1 sekarang diketahui terlibat dalam patogenesis penyakit vaskular aterosklerotik. Mekanisme potensial dimana peningkatan aktivitas sistem ET-1 dapat berkontribusi pada atherogenesis termasuk pembentukan jaringan fibrosa dan penghambatan sintesis Nitrat Oksida dan peningkatan konsentrasi ET-1 intraseluler yang mengakibatkan disfungsi vasodilator.<sup>9</sup> Selain itu, ET-1 merangsang agregasi trombosit, ekspresi molekul adhesi sel, dan pertumbuhan serta proliferasi sel otot polos pembuluh darah dan fibroblast mural, fitur awal aterosklerosis yang sangat penting. Peningkatan aktivitas sistem ET-1 telah dikaitkan dengan pengembangan dan perkembangan sejumlah patologi kardiovaskular terkait adipositas, termasuk hipertensi, DM tipe 2, penyakit arteri koroner, dan gagal jantung kronis. *Mather* dkk telah menunjukkan bahwa tonus vasokonstriktor ET-1 meningkat pada orang dewasa yang obesitas dengan diabetes tipe 2 dan sindrom metabolik. MetS juga dikaitkan dengan tonus vasokonstriktor ET-1 yang lebih tinggi pada orang dewasa yang *overweight* dan obesitas<sup>10</sup>

Obesitas berkaitan erat dengan disfungsi endotel, berkontribusi sebagai etiologi terhadap peningkatan risiko kardiovaskular akibat adipositas yang berlebihan. Tonus vasokonstriktor ET-1 meningkat sejalan dengan peningkatan adiposit sehingga menambah risiko kardiovaskular pada penderita obesitas.<sup>10</sup> Glukosa memiliki efek langsung terhadap fungsi sel endotel, dimana dapat mempropagasi proses aterosklerosis.<sup>12</sup> ET-1 meningkat pada penderita dengan glukosa puasa terganggu.

Pada pasien DM tipe 2 ditemukan peningkatan kadar ET-1, menjadi faktor yang menyebabkan sindrom metabolik yang diperantarai oleh resistensi insulin.<sup>15</sup> Karakteristik dislipidemia aterogenik berupa tingginya kadar trigliserid, LDL, dan rendahnya kolesterol HDL. Resistensi insulin dan obesitas visceral berkaitan erat dengan dislipidemia aterogenik.<sup>7</sup> Peningkatan tonus vasokonstriktor ET-1 merupakan karakteristik yang biasa ditemukan pada berbagai kondisi dan faktor risiko kardiovaskular, termasuk hiperkolesterolemia.<sup>16</sup> Hipertensi mempunyai karakteristik adanya peningkatan resistensi perifer vaskular. Hipertensi sebagai faktor risiko utama independen pada penyakit kardiovaskular. Komplikasi kardiovaskular berkaitan dengan disfungsi endotel, melalui mekanisme disregulasi

vasomotor. Peningkatan aktivitas ET-1 berakibat disfungsi vasomotor pada hipertensi.<sup>18</sup>

Resistensi insulin menyebabkan kerusakan fungsi endotel, termasuk, gangguan aktivitas oksida nitrat (NO), produksi *reactive oxygen spesies* (ROS) yang berlebihan, stres oksidatif, dan disregulasi inflamasi. Disfungsi endotel memicu gangguan metabolisme miokard, penyalahgunaan Ca<sup>2+</sup> intraseluler, tekanan retikulum endoplasma (ER), defek mitokondria, akumulasi *advanced glycation end products* (AGEs) dan deposit matriks ekstraseluler (ECM), menyebabkan kekakuan jantung, fibrosis, dan remodeling, akhirnya menyebabkan disfungsi diastolik jantung, disfungsi sistolik, dan gagal jantung.<sup>19</sup>

Disfungsi endotel merupakan mekanisme kunci dalam perkembangan remodeling jantung. Telah banyak didokumentasikan bahwa disfungsi endotel terjadi pada pasien diabetes dan pada individu dengan resistensi insulin atau berisiko tinggi untuk menjadi diabetes tipe 2.<sup>19,20</sup> Komplikasi kardiovaskular berkontribusi mayor terhadap morbiditas dan mortalitas pada pasien DM tipe 2, Kardiomiopati diabetik merupakan entitas signifikan yang ditandai dengan gangguan diastolik dan hipertrofi ventrikel kiri tanpa adanya defek vaskular. Perkembangan kardiomiopati diabetik dilaporkan berkorelasi dengan beberapa faktor, termasuk penurunan *compliance* jantung, resistensi insulin, disfungsi endotel, peningkatan stres oksidatif, aberansi fluks ion dan kelainan mikrosirkulasi koroner.<sup>19</sup> Remodeling dan hipertrofi ventrikel kiri menyebabkan perubahan mekanisme pengisian diastolik ventrikel kiri pada diabetes mellitus. Dampak ini diperkuat dengan ko-eksistensi hipertensi. Hubungan antara gangguan fungsi endotel dan disfungsi diastolik ventrikel kiri merupakan prediktor buruk yang mendasari perkembangan gagal jantung.<sup>20</sup>

ET-1 memainkan peran penting dalam fisiologi jantung. Tingkat sirkulasi ET-1 dalam darah memprediksi prognosis yang buruk. ET-1 merupakan vasokonstriktor kuat dan dapat menyebabkan peningkatan tekanan ventrikel kiri. Peningkatan tekanan sistolik ventrikel kiri selama aktivitas berkontribusi pada perlambatan relaksasi dan semakin tinggi tekanan ventrikel kiri diastolik pada gagal jantung.<sup>21</sup> ET-1 yang meningkat memperburuk disfungsi diastolik saat istirahat sehingga perlu dilakukan evaluasi fungsi diastolik ventrikel kiri. ET-1 sebagai salah

satu biomarker endotel sangat berperan penting dalam memediasi tonus vaskuler dan berkontribusi pada disfungsi endotel.<sup>19,20</sup> Oleh karena itu, dengan pemahaman tentang disfungsi endotel, evaluasi fungsi endotel dianggap sebagai cara penting menilai perkembangan penyakit, dengan penerapan potensi klinis dalam komplikasi metabolik dan kardiovaskular bahkan pada pasien tanpa gejala sekalipun. Diharapkan dengan memeriksa kadar ET-1 dapat mendeteksi dini adanya disfungsi endotel pada pasien dengan Sindrom Metabolik menargetkan terapi yang lebih komprehensif dalam bidang endokrin dan kardiovaskular sehingga menurunkan kejadian kardiometabolik pada masa mendatang. Tujuan akhirnya adalah mencegah perkembangan penyakit ke tahap lebih lanjut dan pencegahan komplikasi.<sup>22</sup>

## **1.2. PERUMUSAN MASALAH**

### **1.2.1. Masalah Umum**

Apakah terdapat hubungan Kadar ET-1 dan fungsi diastolik ventrikel kiri pada sindrom metabolik obesitas dan non obesitas ?

### **1.2.2. Masalah Khusus**

1.2.2.1 Apakah terdapat hubungan kadar ET-1 pada pasien sindrom metabolik obesitas dan non obesitas ?

1.2.2.2 Apakah rerata kadar ET-1 meningkat pada pasien sindrom metabolik obesitas dan non obesitas ?

1.2.2.3 Apakah terdapat hubungan gambaran fungsi diastolik ventrikel kiri pada pasien sindrom metabolik obesitas dan non obesitas ?

1.2.2.4 Apakah derajat beratnya disfungsi diastolik ventrikel kiri lebih berat pada pasien sindrom metabolik obesitas dan non obesitas ?

### **1.3. TUJUAN PENELITIAN**

#### **1.3.1. Tujuan Umum**

Mengetahui hubungan kadar ET-1 dan fungsi diastolik ventrikel kiri pada pasien dengan sindrom metabolik obesitas dan non obesitas.

#### **1.3.2. Tujuan Khusus**

1.3.2.1 Mengetahui hubungan kadar ET-1 pada pasien sindrom metabolik obesitas dan non obesitas

1.3.2.2 Mengetahui rerata ET-1 meningkat pada pasien sindrom metabolik obesitas dan non obesitas

1.3.2.3 Mengetahui hubungan gambaran fungsi diastolik ventrikel kiri pada pasien sindrom metabolik obesitas dan non obesitas

1.3.2.3 Mengetahui derajat beratnya disfungsi diastolik ventrikel kiri pada pasien sindrom metabolik obesitas dan non obesitas

### **1.4 MANFAAT PENELITIAN**

#### **1.4.1 Manfaat Dalam Bidang Ilmu Pengetahuan dan Teknologi**

Penelitian ini diharapkan dapat menunjukkan hubungan Endothelin- 1 dengan kejadian sindrom metabolik dan gambaran fungsi diastolik ventrikel kiri

#### **1.4.2 Manfaat Dalam Bidang Klinis dan Pelayanan Medis**

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan terapi holistik dan pencegahan komplikasi pada pasien dengan sindrom metabolik dengan mendeteksi dini adanya disfungsi endotel

### **1.4.3 Manfaat dalam Bidang Penelitian**

Penelitian ini diharapkan dapat sebagai penunjang untuk penelitian lebih lanjut mengenai kadar Endothelin-1 dan pemeriksaan fungsi diastolik ventrikel kiri yang kaitannya dengan masing-masing komponen sindrom metabolik.

### **1.5 KEASLIAN PENELITIAN**

Berdasarkan penelusuran pustaka dengan menggunakan kata kunci *Endothelin-1; Metabolic Syndrome, Obesity, Impaired Fasting Glucose, DM type 2, Dyslipidemia, Hypertension, Diastolic Dysfunction* pada pusat data PubMed National Library of Medicine Institute of Health ([www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)), database perpustakaan UI (<http://lib.ui/opac/ui/>), dan perpustakaan UNDIP (<http://lib.fk.undip.ac.id>), serta penelusuran di *google scholar* (<http://scholar.google.co.id>), belum ada penelitian yang meneliti hubungan Kadar Endothelin-1 dengan sindrom metabolik dan mencari hubungannya masing-masing komponen sindrom metabolik dengan Endothelin-1 terkait gambaran disfungsi diastolik. Penelitian-penelitian yang serupa antara lain:

**Tabel 1. Penelitian-penelitian terdahulu yang terkait**

| No | Nama Penulis, Judul Artikel, dan Jurnal Publikasi   | Metode  | Kesimpulan   |
|----|---|---|--|
| 1  | <i>Metabolic syndrome and endothelin-1 mediated vasoconstrictor tone in overweight/obese adults.</i> <i>Metabolism.</i> 2014 Jul;63(7):951-6.doi: 10.1016/j.metabol.2014.04.007   | Penelitian ini membandingkan kadar ET-1 pada pasien <i>Overweight</i> dan Obesitas dengan menggunakan kriteria NCEP III pada rentang usia 43 tahun-71 tahun pada pasien Sindrom Metabolik dan Non Sindrom dengan melihat respon intra-arteri blokade terhadap reseptor ET-A selektif dan non selektif dengan <i>plethysmography</i>                                     | MetS dikaitkan dengan tonus vasokonstriktor ET-1 yang lebih tinggi pada obesitas.<br><br>Peningkatan aktivitas vasokonstriktor ET-1 dengan MetS dimediasi oleh subtipe reseptor ET(A)                    |
| 2  | <i>Endothelin-1 as a predictor of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes-A longitudinal study in the Vara-Skövde Cohort.</i> <i>Diabetes Res Clin Pract.</i> 2016 Mar;113:33-7 doi: 10.1016/j.diabres.2016.01.027 | Penelitian kohort prospektif membandingkan kadar Endothelin-1 pada pasien dengan <i>Normal Glucose Tolerance</i> dan <i>Impaired Glucose Tolerance</i> serta DM tipe II Diperiksa kadar serum ET-1 pada darah dengan <i>QuantiGlo Chemiluminescent ELISA.</i>   | Studi berbasis populasi longitudinal ini menunjukkan konsentrasi ET-1 yang bersirkulasi dapat memprediksi <i>impaired fasting glucose/DM tipe 2</i> pada wanita tetapi tidak pada pria                   |
| 3  | <i>Endothelin-1 sytem activity in adults with borderline high ldl-cholesterol.</i> <i>Artery Res.</i> 2014 September 1; 8(3): 115–118. doi:10.1016/j.artres.2014.03.002.  | Penelitian ini menentukan apakah aktivitas sistem ET-1 meningkat pada orang dewasa dengan kolesterol LDL yang sangat tinggi, terlepas dari kelainan kardiometabolik lainnya. Pengukuran kadar LDL Kolestrol dengan respon infus intarterial ET-1 dengan <i>plethysmography</i> ET-1, blokade reseptor ETA selektif (BQ-123), dan blokade ETA / B non-selektif (BQ-123 + | Batas-tinggi LDL-C tidak terkait dengan peningkatan tonus vasokonstriktor yang dimediasi ET-1 dan tidak berkontribusi pada peningkatan beban risiko kardiovaskular pada kadar kolesterol LDL yang tinggi |

|   |   |  |   |
|---|---|--|---|
|   |   | BQ-788) ditentukan pada 40 orang dewasa paruh baya dan lebih tua (45-70 tahun)   |   |
| 4 | <p><i>Higher circulatory level of endothelin-1 in hypertensive subjects screened through a cross-sectional study of rural Bangladeshi women.</i></p> <p>Hypertension<br/>Research volume 38, pages208–212(2015)</p>                                 | <p>Penelitian ini adalah studi cross-sectional berbasis komunitas yang dilakukan pada wanita dari pedesaan Bangladesh antara 2009 dan 2010. Sebanyak 2.543 wanita pedesaan Bangladesh dengan usia rata-rata 44,5 tahun dipelajari dengan menggunakan survei cross-sectional. Konsentrasi ET-1 dalam plasma ditentukan menggunakan <i>Quantikine ET-1 Enzyme Immuno Assay Kit</i></p> | <p>Kadar ET-1 plamsa meningkat di antara subjek hipertensi dan secara signifikan terkait dengan tekanan darah sistolik dan berbanding lurus dengan peningkatan usia di antara wanita pedesaan di Bangladesh</p> |
| 5 | <p><i>Endothelin-1 and Metabolic Syndrome in Bangladeshi Rural Women.</i></p> <p>Islam MM, et al. (2014) <i>Endothelin-1 and Metabolic Syndrome in Bangladeshi Rural Women. Ann Vasc Med Res 1(2): 1008.</i></p>                                    | <p>Penelitian ini adalah studi cross-sectional untuk mengevaluasi hubungan ET-1 dengan faktor risiko kardio metabolik pada wanita sehat di pedesaan yang kemudian di diagnosis sindrom metabolik</p>   | <p>Implikasi ET-1 dalam MetS berpotensi digunakan sebagai biomarker pengganti dan melihat komplikasi</p>  |
| 6 | <p><i>Relationship between insulin resistance and left ventricular diastolic dysfunction in patients with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes</i></p> <p>Int J Cardiol.2016 Jun 16;110(2):206-11. doi: 10.1016/j.ijcard.2005.08.033.</p> | <p>Penelitian ini melibatkan 119 subjek yang menjalani tes toleransi glukosa oral (OGTT). Fungsi diastolik ventrikel kiri dinilai menggunakan trans-torakal ekokardiografi</p>   | <p>Pada subjek dengan gangguan toleransi glukosa dan pasien dengan diabetes tipe 2, resistensi insulin dikaitkan dengan gangguan fungsi diastolik ventrikel kiri.</p>   |