

DISERTASI

GANGGUAN VASKULAR DINI PADA SUBJEK DEWASA MUDA NORMOTENSI KETURUNAN HIPERTENSI (*OFFSPRING HYPERTENSION*)

*KAJIAN TERHADAP ANGIOTENSIN II, HOMEOSTATIS MODEL ASSESMENT OF
INSULIN RESISTANCE, VASCULAR CELL ADHESION MOLECULE-1,
ASYMMETRIC DIMETHYLARGININE DAN THROMBOMODULIN*

EARLY VASCULAR DISORDERS IN NORMOTENSIVE YOUNG ADULTS WITH OFFSPRING HYPERTENSION

*STUDY ON ANGIOTENSIN II, HOMEOSTATIS MODEL ASSESMENT OF INSULIN
RESISTANCE, VASCULAR CELL ADHESION MOLECULE-1, ASYMMETRIC
DIMETHYLARGININE AND THROMBOMODULIN*



**STELLA PALAR
C013192019**

**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**

DISERTASI

GANGGUAN VASKULAR DINI PADA SUBJEK DEWASA MUDA NORMOTENSI KETURUNAN HIPERTENSI (*OFFSPRING HYPERTENSION*)

KAJIAN TERHADAP ANGIOTENSIN II, *HOMEOSTATIS MODEL ASSESMENT OF
INSULIN RESISTANCE, VASCULAR CELL ADHESION MOLECULE-1, ASYMMETRIC
DIMETHYLARGININE DAN THROMBOMODULIN*

Disusun dan diajukan oleh

STELLA PALAR
C013192019

*Telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Ujian Promosi Doktor dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
pada tanggal 19 Agustus 2024
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan*

Menyetujui
Promotor

Prof. Dr. dr. Svakib Bakri, Sp.PD-KGH
NIP. 195103181978031001

Co Promotor

Co Promotor

Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, SpPD-KGH, SpGK, FINASIM
NIP. 196805301996032001

Prof. Dr. dr. Idar Mappangara, Sp.PD, Sp.JP(K)
NIP. 19660721 199603 1 004

Ketua Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran,
Fakultas Kedokteran,
Universitas Hasanuddin,

Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes
NIP. 196711031998021001

Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, SpPD-KGH, SpGK, FINASIM
NIP. 196805301996032001

SURAT PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Stella Palar
NIM : C013192019
Program Studi : Doktor Ilmu Kedokteran
Jenjang : S3

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul :

GANGGUAN VASKULAR DINI PADA SUBJEK DEWASA MUDA NORMOTENSI KETURUNAN HIPERTENSI (*OFFSPRING HYPERTENSION*) : KAJIAN TERHADAP ANGIOTENSIN II, HOMEOSTATIS MODEL ASSESMENT OF INSULIN RESISTANCE, VASCULAR CELL ADHESION MOLECULE-1, ASYMMETRIC DIMETHYLARGININE DAN THROMBOMODULIN

Adalah karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambilan alihan tulisan orang lain, bahwa Disertasi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan Disertasi ini hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 21 Agustus 2024

Yang menyatakan,



Stella Palar

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur saya panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan segala tahapan dalam pendidikan doktoral ini.

Penelitian dan penyusunan disertasi ini dapat terlaksana dengan baik oleh karena bantuan dari banyak pihak, untuk itu pada kesempatan ini saya ingin menyampaikan rasa hormat dan terima kasih kepada :

1. Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc sebagai Rektor Universitas Hasanuddin, yang telah memberikan kesempatan belajar di Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran UNHAS.
2. Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, Sp.PD, K-G.H, Sp.GK, M.Kes selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin beserta jajarannya, sekaligus sebagai Ko-Promotor 1 yang telah memberikan masukan dan perbaikan selama penyusunan disertasi ini, serta dukungan, dorongan, dan motivasi untuk segera menyelesaikan pendidikan ini dengan baik.
3. Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes sebagai Ketua Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan sebagai penguji disertasi saya, serta Dr. dr. Risna Halim Mubin, Sp.PD, K-P.T.I sebagai Sekertaris Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran, yang telah membimbing, memberikan dorongan moril, dan motivasi untuk menyelesaikan pendidikan ini dengan baik.
4. Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD, K-G.H sebagai Promotor yang telah membimbing, memberikan dukungan dan motivasi dalam menyelesaikan disertasi ini dengan baik. Penghargaan tertinggi kepada beliau yang senantiasa

memberikan waktu dan bantuan dalam perjalanan panjang menyelesaikan pendidikan doktoral ini.

5. Dr. dr. Idar Mappangara, Sp.PD, Sp.JP(K) selaku Ko-Promotor 2 yang telah membimbing dalam penyelesaian disertasi ini serta memberikan dorongan penuh dan motivasi untuk menyelesaikan pendidikan ini dengan baik.
6. Prof. Dr. dr. H.M. Bambang Purwanto, Sp.PD, K-G.H selaku penguji eksternal yang telah banyak membimbing dan memberikan arahan untuk penyempurnaan disertasi kami agar menjadi lebih baik dan bermanfaat baik dalam bidang akademik maupun pelayanan ginjal hipertensi.
7. Prof. dr. Agussalim Bukhari, PhD, Sp.GK(K) dan Dr. dr. Ilhamjaya Patellongi, M.Kes selaku penguji disertasi yang telah memberikan masukan, perbaikan serta bimbingan agar disertasi ini menjadi lebih baik, berguna dan bermanfaat dalam bidang akademik dan pelayanan masyarakat.
8. Guru-guru dan sejawat staf Divisi Ginjal Hipertensi, Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi / RSUP Prof. Dr. R.D. Kandou Manado, Alm. dr. E. J. Kapojos, Sp.PD, K-G.H, Prof. dr. E. J. Joseph, Sp.PD, K-G.H, Prof. Dr. dr. Emma Sy. Moeis, Sp.PD, K-G.H, dr. Cerelia Sugeng, Sp.PD, K-G.H, dr. Octavianus Umboh, Sp.PD, K-G.H, dr. Juanito Danes, Sp.PD, dan dr. Emanuela Waleleng, Sp.PD yang telah memberikan sumbangsih tenaga, dukungan serta kerjasama selama saya menjalani pendidikan agar dapat terselesaikan dengan baik.
9. Keluarga besar Bagian/KSM Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi / RSUP Prof. Dr. R.D. Kandou Manado di bawah

pimpinan dr. B. J. Waleleng, Sp.PD, K-GEH yang telah membantu dan mendukung saya dalam menjalani pendidikan doktoral ini.

10. Direksi RSUP Prof. Dr. R.D. Kandou Manado yang telah memberikan saya ijin untuk mengambil data registry untuk penelitian serta memberikan fasilitas yang mendukung terselesaikannya disertasi ini.

11. Para tenaga kependidikan Prodi Doktor Ilmu Kedokteran FK UNHAS: Pak Akmal, Pak Mumu, Pak Rahmat, yang tanpa henti memberikan dorongan dan dukungan kepada saya untuk penyelesaian pendidikan ini dengan baik.

12. Alm. Prof. Drs. Willy Palar, SH dan Ibu Lily Kalangi sebagai orang tua saya, dan saudara-saudara saya Ir. Steve Palar, MSc, Ir. Sylvia Palar, Ir. Shirley Palar yang telah mendoakan dan memberikan cinta kasihnya selama ini.

13. Alm. Ir. Rudolf Pardede, suami saya tercinta serta ketiga anak saya yang tersayang Christine Romauli Pardede, S.E., M.M., dr. Chelsea Serena Pardede, dan Celine Miranda Pardede, S.Ked, atas doa dan cinta kasih yang tak tenilai serta sebagai penyemangat saya dalam menyelesaikan pendidikan ini dengan baik.

Akhirnya, saya ingin mengucapkan terima kasih sebesar-besarnya kepada seluruh pihak yang telah membantu dan mendukung saya selama pendidikan dan penelitian hingga penyampaian disertasi ini. Semoga segala kebaikan mendapatkan balasan yang berlipat dari Tuhan.

Penulis,

Stella Palar

ABSTRAK

STELLA PALAR. *Gangguan Vaskular Dini pada Subjek Dewasa Muda Normotensi Keturunan Hipertensi Esensial Kajian terhadap Angiotensin II, Homeostatis Model Assesment Of Insulin Resistance, Vascular Cell Adhesion Molecule-1 Asymmetric Dimethylarginine dan Thrombomodulin* (dibimbing oleh Syakib Bakri, Haerani Rasyid, Idar Mappangara)

Penelitian ini bertujuan mengetahui perbedaan dan korelasi antara kadar Angiotensin II, HOMA- IR, VCAM-1, ADMA, dan *thrombomodulin* pada subjek dewasa muda normotensi keturunan hipertensi esensial dan bukan keturunan hipertensi. Penelitian termasuk observasional analitik dengan rancangan studi potong lintang. pada Maret-September 2019 di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou. Sampel penelitian dibagi 2 kelompok yaitu subjek dewasa muda normotensi keturunan hipertensi esensial (kasus) dan bukan keturunan hipertensi (kontrol). Kriteria inklusi adalah usia 18-35 tahun, normotensi, dengan dan tanpa keturunan hipertensi. Kriteria eksklusi adalah diabetes melitus, infeksi atau inflamasi akut penyakit autoimun, mengkonsumsi obat antihipertensi, antidiabetik, antilipidemia, atau penurunan berat badan. Perbedaan antar variable penelitian dengan uji independent dan Mann Whitney, sedangkan korelasi dianalisis menggunakan uji Spearman dan Pearson. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat 50 subjek penelitian, terdiri dari 25 kasus dan 25 kontrol. Terdapat perbedaan bermakna kadar Ang II ($p=0,010$), dan kadar VCAM-1 ($p = 0,008$), namun tidak pada kadar HOMA-IR, ADMA, dan *soluble thrombomodulin* pada subjek normotensi keturunan hipertensi esensial, dibandingkan subjek normotensi bukan keturunan hipertensi. Terdapat korelasi bermakna antara kadar Ang II dengan nilai HOMA-IR ($r = 0,554$, $p = 0,004$), terdapat korelasi bermakna antara kadar VCAM-1 dengan ADMA ($r = 0.418$; $p= 0,038$) akan tetapi tidak terdapat korelasi antara kadar Ang II dengan VCAM-1, ADMA, dan *soluble thrombomodulin*, antara nilai HOMA-IR dengan kadar ADMA dan *soluble thrombomodulin*, serta antara kadar VCAM-1 dengan *soluble thrombomodulin* pada subjek normotensi keturunan hipertensi esensial.

Kata kunci: normotensi, keturunan hipertensi esensial, gangguan vaskular dini, angiotensin II, homa-IR, vcam-1, adma, thrombomodulin



ABSTRACT

STELLA PALAR. *Early Vascular Disorders in Normotensive Young Adults Which Offspring of Essential Hypertensive Study on Angiotensin II Homeostatis Model Assessment Resistance, Vascular Cell Adhesion Molecule-1, Asymmetric of Insulin Dimethylarginine and Thrombomodulin* (supervised by Syakib Bakri, Haerani Rasyid and Idar Mappangara)

Objective. The research aims to investigate the comparison and correlation between the levels of Ang II, HOMA-IR, VCAM-1, ADMA, and thrombomodulin in the normotensive young adults with or without the offspring hypertension **Methods:** This observational analytical cross-sectional study was conducted from March to September 2019 at Prof. Dr. R. D. Kandou General Hospital. The study groups normotensive young adults with the offspring essential hypertension (case) and without the offspring hypertension (control). The inclusive criteria were 18-35 years, normotensive, with or without the offspring hypertension. The exclusive criteria were the diabetes mellitus, acute infection or inflammation, autoimmune diseases, or those consuming anti-hypertensive, antidiabetic lipid-lowering, or weight loss medicines. The comparisons of Ang II, HOMA-IR, VCAM-1, ADMA, and soluble thrombomodulin levels between the case and control were made using the independent t-tests and Mann Whitney, while correlations were analyzed using Spearman and Pearson tests. **Results:** The research involves 50 subjects, consisting of 25 case and 25 control. There are the significant differences of the levels of Ang II ($p=0.010$), and VCAM-1 ($p=0.008$), but not in HOMA-IR, ADMA, and soluble thrombomodulin in the case and control. There is the significant correlation between Ang II and HOMA-IR ($r=0.554$, $p=0.004$). There is the significant correlation between VCAM-1 and ADMA ($r=0.418$, $p=0.038$), but there is no correlation between Ang II with VCAM-1, ADMA and soluble thrombomodulin between HOMA-IR and ADMA and soluble thrombomodulin, VCAM-1 and soluble thrombomodulin on the case.

Key words: normotensive, offspring of essential hypertension, early vascular disorders, Angiotensin II, HOMA-IR, ADMA, VCAM-1, thrombomodulin



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI	iii
KATA PENGANTAR.....	iii
ABSTRAK	vii
ABSTRACT	
	Error! Bookmark not defined.
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiv
DAFTAR SINGKATAN.....	xv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 LATAR BELAKANG.....	1
1.2 RUMUSAN MASALAH.....	3
1.3 TUJUAN PENELITIAN.....	4
1.3.1 Tujuan Umum.....	4
1.3.2. Tujuan Khusus.....	4
1.4 MANFAAT PENELITIAN.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	7
II.1 Genetik dan Hipertensi.....	7
II.2. <i>Offspring Hypertension</i> dan Gangguan Vaskular Dini.....	10
II.3. Aktivasi Sistem RAA pada <i>Offspring Hypertension</i>	12
II.4. Resistensi Insulin pada <i>Offspring Hypertension</i>	14
II. 5. Inflamasi Vaskular pada <i>Offspring Hypertension</i>	19
II. 6. Aktivasi Sistem RAA dan Disfungsi Endotel.....	23
II.7. Marker Disfungsi Endotel.....	27
II.7.1 <i>Vascular Cell Adhesion Molecule-1</i>	28

II.7.2 <i>Asymetric Dimethylarginine</i>	30
II.7.3 <i>Thrombomodulin</i>	33
BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, HIPOTESIS, DAN VARIABEL PENELITIAN.....	38
III.1 KERANGKA TEORI.....	38
III.2 KERANGKA KONSEP.....	43
III.3 HIPOTESIS PENELITIAN.....	43
III.4 VARIABEL PENELITIAN.....	44
BAB IV METODE PENELITIAN.....	45
IV.1 JENIS PENELITIAN.....	45
IV.2 SUBJEK PENELITIAN.....	45
IV.3 WAKTU DAN TEMPAT PENELITI.....	45
IV.4 PERKIRAAN BESAR SAMPEL.....	45
IV.5 TEKNIK PENGAMBILAN SAMPE.....	46
IV.6. KRITERIA INKLUSI.....	46
IV.7 DEFINISI OPERASIONAL DAN KRITERIA OBJEKTIF.....	47
IV.7.1 Riwayat Orang Tua Hipertensi.....	47
IV.7.2 Normotensi dan Hipertensi.....	47
IV.7.3 Angiotensin II.....	48
IV.7.4 Resistensi Insulin.....	48
IV.7.5 Vascular cell adhesion molecule 1.....	48
IV.7.6 Asymmetric Dimethylarginine (ADMA).....	49
IV.7.7 Soluble Thrombomodulin.....	49
IV.7.8 Diabetes Mellitus (DM).....	49
IV.7.9 Usia.....	50
IV.7.10 Obat-obatan.....	50
IV.8 ANALISIS DATA.....	51
IV.9 ASPEK ETIK.....	51
IV.10 ALUR PENELITIAN.....	52
BAB V HASIL PENELITIAN.....	53
V.1 Karakteristik Subjek Penelitian.....	53

V.2 Analisis Perbedaan Kadar Angiotensin II, nilai HOMA-IR, kadar VCAM-1, ADMA, dan <i>soluble thrombomodulin</i> pada Kelompok Kasus dengan Kontrol.....	54
V.3 Analisis Hubungan antara Kadar Angiotensin II dengan Nilai HOMA-IR dan kadar VCAM-1 pada Kelompok Kasus dan Kontrol.....	55
V.4 Analisis Korelasi antara Nilai HOMA-IR dengan Kadar ADMA dan <i>Soluble Thrombomodulin</i> pada Kelompok Kasus dan Kontrol.....	56
V.5 Analisis Korelasi antara Kadar VCAM-1 dengan Kadar ADMA dan <i>Soluble Thrombomodulin</i> pada Kelompok Kasus dan Kontrol.....	57
V.6 Analisis Hubungan antara Kadar Ang II dengan Kadar ADMA dan <i>Soluble Thrombomodulin</i> pada Kelompok Kasus dan Kontrol.....	58
BAB VI PEMBAHASAN.....	60
VI.1 Perbedaan Kadar Angiotensin II, nilai HOMA-IR, kadar VCAM-1, ADMA, dan <i>soluble thrombomodulin</i> pada Kelompok Kasus dengan Kelompok Kontrol.....	60
VI.2 Hubungan antara Kadar Angiotensin II dengan Nilai HOMA-IR dan kadar VCAM-1 pada Kelompok Kasus.....	63
VI.3 Hubungan antara Nilai HOMA-IR dengan Kadar ADMA dan <i>Soluble Thrombomodulin</i> pada Kelompok Kasus.....	65
VI.4 Hubungan antara VCAM-1 dengan kadar ADMA dan <i>Soluble Thrombomodulin</i> pada Kelompok Kasus.....	67
VI.5 Analisis Hubungan antara Kadar Ang II dengan Kadar ADMA dan <i>Soluble Thrombomodulin</i> pada Kelompok Kasus.....	69
BAB VII RINGKASAN, KESIMPULAN DAN SARAN.....	71
VII.1 Ringkasan.....	71
VII.2 Kesimpulan.....	72
VII.3 Saran.....	72
DAFTAR PUSTAKA.....	73
Lampiran.....	82

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Patofisiologi hipertensi.....	12
Gambar 2. Aktivasi sistim RAA mengakibatkan gangguan vaskular.....	13
Gambar 3. Sistem renin angiotensin aldosteron dan reseptor-reseptor angiotensin.	16
Gambar 4. Efek metabolik Ang II.....	17
Gambar 5. Interaksi insulin dan Ang II pada terjadinya gangguan vaskular dini dan penyakit kardiovaskular.....	19
Gambar 6. Resistensi insulin pada keturunan hipertensi mencetuskan disfungsi endotel dan gangguan vaskular dini.....	20
Gambar 7. Inflamasi vaskular dan disfungsi endotel oleh Ang II pada dinding pembuluh darah.....	24
Gambar 8. Sistem renin-angiotensin dan sistem bradikinin dalam kaitannya dengan keseimbangan homeostasis.....	28
Gambar 9. Angiotensin II dan kaitannya dengan VCAM-1.....	31
Gambar 10. Gambaran patofisiologi sekuele peningkatan kadar ADMA.....	33
Gambar 11. Angiotensin II dan kaitannya dengan ADMA.....	35
Gambar 12. Peran angiopoietin dan trombomodulin dalam disfungsi endotel.....	38
Gambar 13. Kerangka Teori.....	43
Gambar 14. Kerangka Konsep.....	44

Gambar 15. Alur Penelitian.....	55
---------------------------------	----

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian.....	56
Tabel 2. Karakteristik Variabel Penelitian.....	57
Tabel 3. Kadar Ang II, nilai HOMA-IR, kadar VCAM-1, ADMA, dan <i>thrombomodulin</i> pada Kelompok Kasus dan Kontrol.....	58
Tabel 4. Korelasi kadar Angiotensin II dengan nilai HOMA-IR dan Kadar VCAM-1	60
Tabel 5. Korelasi nilai HOMA-IR dengan kadar ADMA dan <i>soluble thrombomodulin</i>	61
Tabel 6. Korelasi kadar VCAM-1 dengan kadar ADMA dan <i>soluble thrombomodulin</i>	63
Tabel 7. Korelasi kadar Ang II dengan kadar ADMA dan <i>soluble thrombomodulin</i>	64

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Formulir Persetujuan Mengikuti Penelitian.....	82
Lampiran 2. Formulir Kuesioner Penelitian.....	84

DAFTAR SINGKATAN

ACE	: <i>Angiotensin Converting Enzyme</i>
ARB	: <i>Angiotensin Receptor Blocker</i>
ADMA	: <i>Asymetric Dimethylarginine</i>
Ang II	: <i>Angiotensin II</i>
ANP	: <i>Atrial Natriuretic Peptide</i>
ASH	: <i>American Society of Hypertension</i>
BNP	: <i>B Natriuretic Peptide</i>
cAMP	: <i>Cyclic Adenosine Monophosphate</i>
cGMP	: <i>Cyclic Guanosine Monophosphate</i>
CCR	: <i>C-C Chemokine Receptor</i>
CRP	: <i>C-reactive Protein</i>
CTGF	: <i>Connective Tissue Growth Factor</i>
DDAH	: <i>Dimethylarginine Dymethylaminohydrolase</i>
DM	: <i>Diabetes Melitus</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
EDHF	: <i>Endothelium-derived Hyperpolarizing Factor</i>
EGF	: <i>Epidermal Growth Factor</i>
ELISA	: <i>Enzyme-linked Immunosorbent Assay</i>
eNOS	: <i>Endothelial Nitric Oxide Synthase</i>
ET	: <i>Endothelin</i>
GDP	: <i>Gula Darah Puasa</i>
GLUT	: <i>Glucose Transporter</i>

GWAS	: <i>Genome-wide Association Studies</i>
HOMA-IR	: <i>Homeostatis Model Assesment of Insulin Resistance</i>
HDL	: <i>High Density Lipoprotein</i>
hsCRP	: <i>High Sensitive C-reactive Protein</i>
ICAM	: <i>Intracellular Adhesion Molecule</i>
IGF	: <i>Insulin-like Growth Factor</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
IMT	: <i>Indeks Massa Tubuh</i>
IRS	: <i>Insulin Receptor Substrate</i>
Jamkesmas	: <i>Jaminan Kesehatan Masyarakat</i>
JNC	: <i>Joint National Committee</i>
KTIMAK	: <i>Ketebalan tunika intima media arteri karotis</i>
LC	: <i>Liquid Chromatography</i>
LDL	: <i>Low Density Lipoprotein</i>
MAPK	: <i>Mitogen-activated Protein Kinase</i>
MCP	: <i>Macrophage Chemo-attractant Protein</i>
MMP	: <i>Matrix Metalloproteinase</i>
NADP	: <i>Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate</i>
Nf-kb	: <i>Nuclear factor kappa beta</i>
NGSP	: <i>National Glycohemoglobin Standardization Program</i>
NSAID	: <i>Non Steroidal Antiinflammation Drug</i>
NO	: <i>Nitric Oxide</i>
PAI	: <i>Plasminogen Activator Inhibitor</i>
PDGF	: <i>Platelet-derived Growth Factor</i>

PI3K	: <i>Phosphatidylinositol 3-kinase</i>
PJK	: Penyakit Jantung Koroner
PKC	: Protein Kinase C
PKV	: Penyakit Kardiovaskular
RAA	: Renin Angiotensin Aldosteron
RI	: Resistensi Insulin
RIA	: Radioimmunoassay
RISKESDAS	: Riset Kesehatan Dasar
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SB	: Simpang Baku
SNP	: <i>Single-nucleotide Polymorphism</i>
SSS	: Sistem Saraf Simpatik
TD	: Tekanan Darah
TDD	: Tekanan Darah Diastolik
TDS	: Tekanan Darah Sistolik
TGF	: <i>Tissue Growth Factor</i>
TM	: <i>Thrombomodulin</i>
TNF	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>
tPA	: <i>Tissue-type Plasminogen Activator</i>
uPA	: <i>Urokinase-type Plasminogen Activator</i>
VCAM	: <i>Vascular Cell Adhesion Molecule</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
VSMC	: <i>Vascular Smooth Muscle Cell</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 LATAR BELAKANG

Hipertensi merupakan faktor risiko utama yang berkontribusi dalam peningkatan penyakit kardiovaskular, serta menyebabkan lonjakan angka morbiditas dan mortalitas secara global. *World Health Organization* (2023) mencatat 1,28 miliar orang dewasa di seluruh dunia berusia 30-79 tahun mengidap hipertensi. Setiap tahunnya, hipertensi menyebabkan sekitar 9,4 juta kematian di seluruh dunia, dan jika tidak ditangani dengan baik, jumlah ini diprediksi akan melonjak hingga 23,6 juta jiwa pada tahun 2030. Berdasarkan RISKESDAS tahun 2018, Indonesia memiliki prevalensi hipertensi berkisar diantara 4,4% sampai 13,2%, di mana Sulawesi Utara tercatat sebagai provinsi dengan prevalensi hipertensi terbanyak di Indonesia. Peningkatan prevalensi ini tidak hanya mengindikasikan tantangan kesehatan yang semakin serius, tetapi juga menyoroti perlunya memahami faktor-faktor yang mendasarinya, termasuk peran signifikan yang dimainkan oleh faktor genetik.

Hipertensi dikelompokkan atas hipertensi esensial dan hipertensi sekunder. Kejadian hipertensi esensial melibatkan faktor genetik dan faktor lingkungan, dimana faktor genetik berperan sebesar 30-50%. Hal ini dibuktikan dengan penelitian-penelitian yang melaporkan bahwa subjek normotensi dari orang tua hipertensi (*offspring hypertension*) memiliki risiko dua kali untuk menderita hipertensi dibanding subjek normotensi dari orang tua normotensi (*offspring non-hypertension*). (Wang J, 2015; Aggarwal A dkk., 2012; Harvey A dkk, 2016). Studi longitudinal seperti *Framingham Heart Study* mengungkapkan temuan serupa,

yang menegaskan bahwa riwayat keluarga hipertensi adalah salah satu prediktor kuat dalam perkembangan hipertensi. Temuan epidemiologis ini menjadi dasar untuk memahami lebih dalam patofisiologi hipertensi esensial dan memberikan bukti kuat bahwa *offspring hypertension* tidak hanya berisiko lebih tinggi untuk mengalami hipertensi, tetapi juga cenderung mengalami peningkatan tekanan darah lebih awal dalam hidup mereka. (Ehret GB, 2013)

Patofisiologi hipertensi esensial melibatkan serangkaian mekanisme kompleks yang saling terkait, termasuk aktivasi sistim renin-angiotensin-aldosteron (RAA), sistim saraf simpatis (SSS), resistensi insulin (RI), stres oksidatif, dan proses inflamasi kronis. Salah satu aspek utama dari patogenesis hipertensi adalah aktivasi sistim RAA, yang ditandai dengan peningkatan produksi angiotensin II (Ang II). Angiotensin II tidak hanya berperan dalam vasokonstriksi pembuluh darah dan retensi natrium tetapi juga menyebabkan disfungsi endotel melalui jalur proinflamasi dan pro-oksidatif. (Lin Y dkk, 2014). Studi oleh Simsolo dkk. (1999), membuktikan adanya peningkatan reabsorpsi natrium pada tubulus proksimal akibat pengaruh Ang II pada *offspring hypertension*; sedangkan pada individu *offspring nonhypertension* tidak dijumpai hal tersebut.

Disfungsi endotel merupakan awal dari proses aterosklerosis dan merupakan prediktor yang kuat untuk kejadian hipertensi dan penyakit kardiovaskular. Peningkatan kadar molekul seperti *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1), *asymmetric dimethylarginine* (ADMA), dan *thrombomodulin* mencerminkan adanya aktivasi dan disfungsi endotel, peningkatan stress oksidatif dan inflamasi. Selain itu, resistensi insulin juga berperan pada kejadian disfungsi endotel dan peningkatan stress oksidatif dan inflamasi.

Penelitian-penelitian menunjukkan bahwa bahkan sebelum tekanan darah meningkat, subjek dewasa muda normotensi dengan *offspring hypertension* menunjukkan tanda-tanda awal gangguan vaskular, yang ditandai dengan peningkatan kadar Ang II, VCAM-1, ADMA, thrombomodulin, dan resistensi insulin. Temuan ini menunjukkan adanya perubahan vaskular subklinis yang mungkin mendahului perkembangan hipertensi esensial. (Kotsis V dkk, 2011; Zhou M dkk, 2012)

Sepanjang penelusuran kepustakaan, saat ini belum banyak penelitian yang menginvestigasi kelainan vaskular dini pada subjek normotensi *offspring hypertension*.

I.2 RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan uraian tersebut diatas, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Apakah terdapat perbedaan kadar Ang II, nilai HOMA-IR, kadar VCAM-1, kadar ADMA, dan kadar *thrombomodulin* pada subjek dewasa muda normotensi *offspring hypertension* dengan subjek dewasa muda normotensi *offspring nonhypertension* ?
2. Apakah terdapat korelasi antara kadar Ang II dengan nilai HOMA-IR dan VCAM-1 pada subjek dewasa muda normotensi *offspring hypertension* dengan subjek dewasa muda normotensi *offspring nonhypertension* ?
3. Apakah terdapat korelasi antara nilai HOMA-IR dengan kadar ADMA dan *thrombomodulin* pada subjek dewasa muda normotensi *offspring*

hypertension dengan subjek dewasa muda normotensi *offspring nonhypertension* ?

4. Apakah terdapat korelasi antara kadar VCAM-1 dengan kadar ADMA dan *soluble thrombomodulin* pada subjek dewasa muda normotensi *offspring hypertension* dengan subjek dewasa muda normotensi *offspring nonhypertension* ?
5. Apakah terdapat korelasi antara kadar Ang II dengan kadar ADMA dan *soluble thrombomodulin* pada subjek dewasa muda normotensi *offspring hypertension* dengan subjek dewasa muda normotensi *offspring nonhypertension* ?

1.3 TUJUAN PENELITIAN

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui gangguan vaskular dini pada subjek dewasa muda normotensi *offspring hypertension* melalui peran sistim RAA, resistensi insulin, inflamasi vaskular, dan disfungsi endotel.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Menilai perbedaan kadar Ang II, nilai HOMA-IR, kadar VCAM-1, kadar ADMA, dan kadar *soluble thrombomodulin* pada subjek dewasa muda normotensi *offspring hypertension* dengan subjek dewasa muda normotensi *offspring nonhypertension*.

2. Menilai korelasi antara kadar Ang II dengan nilai HOMA-IR dan VCAM-1 pada subjek dewasa muda normotensi *offspring hypertension* dan pada subjek dewasa muda normotensi *offspring nonhypertension*.
3. Menilai korelasi antara nilai HOMA-IR dengan kadar ADMA dan *thrombomodulin* pada subjek dewasa muda normotensi *offspring hypertension* dan pada subjek dewasa muda normotensi *offspring nonhypertension*.
4. Menilai korelasi antara kadar VCAM-1 dengan kadar ADMA dan *thrombomodulin* pada subjek dewasa muda normotensi *offspring hypertension* dan pada subjek dewasa muda normotensi *offspring nonhypertension*.
5. Menilai korelasi antara kadar Ang II dengan kadar ADMA dan *thrombomodulin* pada subjek dewasa muda normotensi *offspring hypertension* dan pada subjek dewasa muda normotensi *offspring nonhypertension*.

1.4 MANFAAT PENELITIAN

a. Aspek Pengembangan Ilmu Pengetahuan

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan gambaran gangguan vaskular dini pada kelompok dewasa muda normotensi *offspring hypertension* melalui peran sistim RAA, resistensi insulin, inflamasi vaskular, dan disfungsi endotel.

b. Aspek Pengembangan Medik

Adanya gangguan vaskular dini pada kelompok dewasa muda normotensi *offspring hypertension* dapat memungkinkan kita untuk melakukan identifikasi dini perubahan ini dan upaya pencegahan dini yang lebih efektif untuk memperlambat onset terjadinya hipertensi dan kejadian kardiovaskular.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Genetik dan Hipertensi

Framingham Heart Study, melakukan penelitian menggunakan data tekanan darah dari lintas tiga generasi, menunjukkan bahwa tekanan darah yang tinggi pada orang tua serta kakek nenek, dihubungkan dengan risiko peningkatan tekanan darah pada individu generasi ketiga. Secara spesifik, riwayat keluarga dengan hipertensi yang terjadi sebelum usia 55 tahun, merepresentasikan faktor risiko yang lebih kuat untuk menderita hipertensi pada keturunannya, terlepas dari beberapa faktor lingkungan yang diketahui menjadi faktor risiko hipertensi seperti aktivitas fisik, diet natrium dan konsumsi alkohol. (Ehret GB, 2013)

Pemahaman mengenai faktor genetik ini telah menjadi tantangan utama yang dihadapi para peneliti seiring berjalannya waktu. Studi *twin and family based*, menemukan bahwa sebanyak 30-50% variasi dalam interpretasi tekanan darah mungkin bersifat hereditas. Dengan munculnya era genomik saat ini, telah diterima secara umum bahwa kebanyakan bentuk hipertensi bersifat kompleks dengan dasar poligenik dan adanya pengaruh dari lingkungan yang dapat memberikan efek melalui perubahan epigenetik yang dapat ditransmisi antar generasi (Wang J, 2015)

Genome-wide association studies (GWAS) mendapatkan 280 varian genetik yang berhubungan dengan risiko hipertensi, serta komplikasi lainnya seperti penyakit jantung koroner (PJK). Kebanyakan fraksi dari variasi genom manusia berada pada *single-nucleotide polymorphisms* (SNPs). Pengaruh dari setiap SNP terhadap nilai tekanan darah sistolik (TDS) dan tekanan darah diastolik

(TDD) secara tipikal sangat kecil, tetapi bila setiap SNP digabungkan maka memberi dampak kumulatif yang signifikan untuk menaikkan tekanan darah (Levy D, 2009). Sebagai contoh dalam studi Warren H dkk. (2017), menyatakan bahwa kombinasi dari beberapa SNP dapat menyebabkan perbedaan nilai TDS hingga 10 mmHg pada setiap individu.

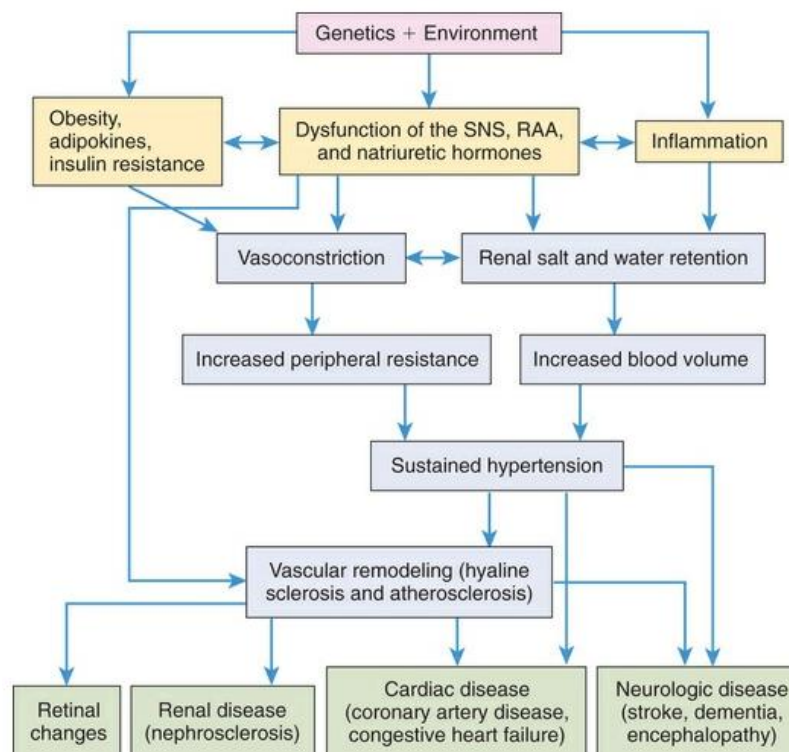
Lebih dari 28 lokus gen multipel yang berperan dalam tekanan darah telah diidentifikasi dan bertanggung jawab dalam hubungan faktor genetik dan kejadian hipertensi. Gen NPPA dan NPPB pada lokus MTHFR-NPPB mengkode prekursor *atrial natriuretic peptide* (ANP) dan *B natriuretic peptide* (BNP). Indeks SNP pada lokus ini dihubungkan dengan efek berlawanan untuk regulasi tekanan darah. Dua lokus lain juga diidentifikasi pada studi ini yang berperan pada jalur sinyal *natriuretic peptide* dan *nitric oxide* (NO) dimana keduanya berperan dalam meregulasi *cyclic guanosine monophosphate* (eGMP) (Newton C, 2009).

Pada keadaan standar, tekanan darah dikontrol hanya dengan dua variabel menurut *Ohm's law*, yaitu resistensi pembuluh darah perifer yang dipengaruhi oleh dinding arteri terkait proses penuaan, hipertrofi medial terkait dengan hiperinsulinemia pada obesitas dan aliran darah yang dipengaruhi oleh peningkatan volume cairan terkait dengan asupan garam (Kaplan N, 1989). Hal penting dalam penelitian hipertensi monogenik adalah terdapat 12 gen yang terbagi dalam dua kelompok jalur yaitu pengaturan natrium ginjal dan metabolisme hormon steroid yang meliputi aktivitas reseptor mineralokortikoid. (Warren H dkk., 2017).

Terdapat hubungan antara pengaturan natrium tubuh melalui perubahan reabsorpsi natrium di tubular ginjal dan aktivitas sistem RAA dalam mengatur tekanan darah. Gen manusia memiliki varian dalam reabsorpsi natrium di tubular

secara cepat yang mengakibatkan kadar renin plasma yang rendah, hal ini memunculkan gagasan bahwa tekanan darah diatur oleh keseimbangan natrium tubuh dan sistim RAA. Apapun mekanisme utamanya baik genetik atau lingkungan, fenomena tekanan natriuresis merupakan pusat pengaturan tekanan darah dan ekskresi natrium di ginjal. Dalam perubahan tekanan perfusi ginjal, terdapat modifikasi dari reabsorpsi natrium di tubulus proksimal dan ekspresi permukaan sel dari sel transporter natrium di tubular (Ehret GB, 2013).

Selain faktor genetik, lingkungan juga berperan dalam terjadinya hipertensi. Hipertensi terjadi akibat adanya interaksi yang rumit antara faktor genetika dan lingkungan dimana secara berkaitan menyebabkan disfungsi neurohumoral sistem saraf simpatik (SSS), sistim RAA dan hormon natriuretik yang mengakibatkan peningkatan peradangan dan resistensi insulin. Resistensi insulin dan disfungsi neurohumoral berkontribusi pada keberlanjutan vasokonstriksi sistemik dan peningkatan resistensi perifer. Peradangan berkontribusi terhadap disfungsi ginjal, yang dikombinasikan dengan perubahan neurohumoral, menghasilkan retensi garam dan air dan peningkatan volume darah. Peningkatan resistensi perifer dan meningkatnya volume darah adalah dua penyebab utama hipertensi berkelanjutan. (Gambar 1) (Brasher, 2014).



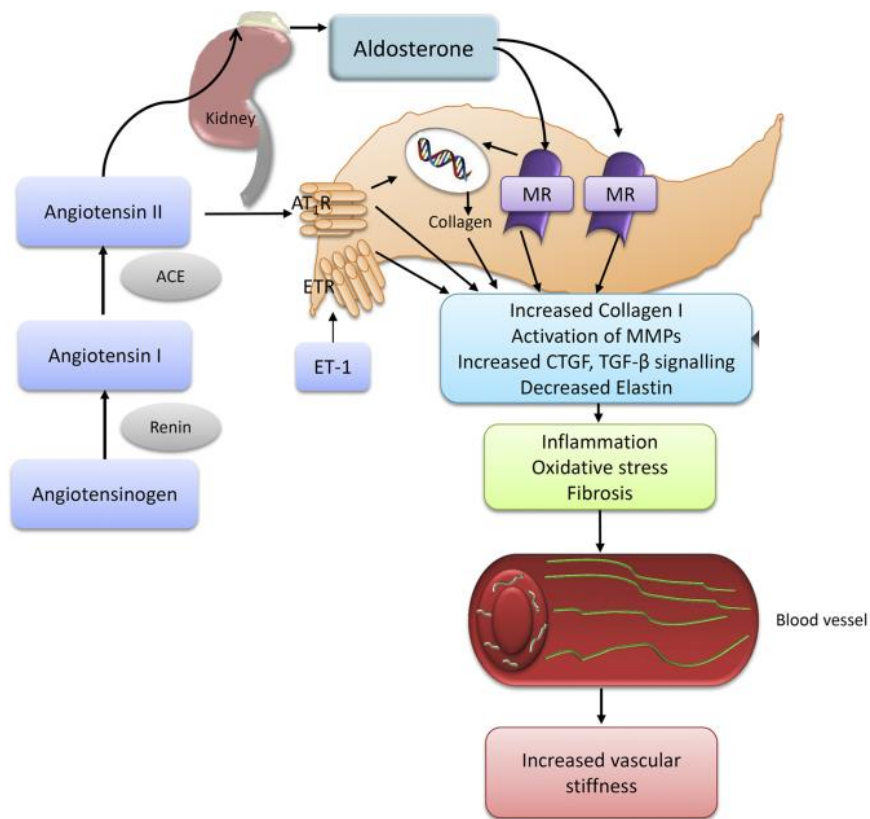
Gambar 1 . Patofisiologi Hipertensi

Dikutip dari : Brashers, V. L. (2014). Alterations of cardiovascular function. In K. L. McCance & S. E. Huether. Pathophysiology: The biologic basis for disease in adults and children 7th ed. St. Louis, MO: Elsevier Mosby, pp. 1129–93.

II.2. *Offspring Hypertension* dan Gangguan Vaskular Dini

Aktivasi sistim RAA terutama Ang II dan aldosteron dijumpai pada individu normotensi *offspring hypertension*, sehingga menimbulkan gangguan vaskular (gambar 2). Beberapa zat vasoaktif berperan mengakibatkan gangguan vaskular, meliputi Ang II, aldosteron, dan endothelin-1 (ET-1). Gangguan vaskular ditandai dengan peningkatan Ang II, *angiotensin converting enzyme* (ACE), reseptor mineralokortikoid, dan *endothelin-converting-enzyme*. Angiotensin II mengakibatkan gangguan vaskular melalui aktivasi reseptor AT1, dimana reseptor AT1 berperan penting dalam produksi protein membran ekstraseluler melalui peningkatan kolagen, aktivasi *matrix metalloproteinase* (MMP), peningkatan

connective tissue growth factor (CTGF), pengaktifan *tissue growth factor* β (TGF- β), dan penurunan elastin. Keseluruhan proses tersebut mengakibatkan terjadinya inflamasi, peningkatan stres oksidatif serta kekakuan pembuluh darah (Harvey A dkk, 2016).



Gambar 2. Aktivasi sistim RAA mengakibatkan gangguan vaskular.

Dikutip dari: Harvey A. (2016). Vascular Fibrosis in Aging and Hypertension : Molecular Mechanisms and Clinical Implications. Can J Cardiol. 32(5), pp.659-68

Berbagai studi menunjukkan adanya hubungan yang kuat antara *offspring hypertension* dengan kejadian PKV (Aggarwal A dkk., 2012). Peningkatan risiko kardiovaskular pada *offspring hypertension* diduga terkait dengan peranan faktor herediter. Studi oleh Xiang dkk. (2016), menunjukkan bahwa aterosklerosis subklinis pada *offspring hypertension*, terutama pada subjek berusia muda,

merupakan hal yang diwariskan secara genetik; sementara pada usia yang lebih tua, faktor lingkungan lebih berperan. Namun, hingga saat ini faktor herediter mana yang berperan menyebabkan peningkatan risiko kardiovaskular pada *offspring hypertension* masih belum dapat ditentukan dengan pasti.

II.3. Aktivasi Sistik RAA pada *Offspring Hypertension*

Penemuan sistim RAA berawal pada tahun 1898, dimana Tigerstedt dan Bergman dalam studinya melaporkan penemuan zat penekan pada jaringan ginjal kelinci, yang kemudian dinamakan renin. Penelitian eksperimental yang dilakukan Harry Goldblatt pada tahun 1934, menginduksi hipertensi pada anjing dengan menjepit arteri renal. Sekitar tahun 1936, secara bersamaan Fakultas Kedokteran Universitas Buenos Aires, Argentina, dan Laboratorium Eli-Lilly di Indianapolis, melakukan 2 studi kelompok independen, menggunakan teknik Goldblatt untuk menginduksi hipertensi, dimana ditemukan adanya sekresi dari ginjal zat penekan yang serupa dengan renin. Tahun berikutnya, kedua kelompok ini mengemukakan adanya zat baru pada pembuluh darah vena renal dari ginjal yang iskemik. Kesimpulan akhir yang didapat adalah adanya renin yang bertindak sebagai enzim pada protein plasma yang memproduksi zat baru. Di Buenos Aires disebut hipertensin, sedangkan di AS, disebut Angiotonin. Pada tahun 1958, Eduardo Braun Menendez dari Argentina dan Irving H. Page dari AS sepakat untuk menamakannya angiotensin (Basso N, 2001).

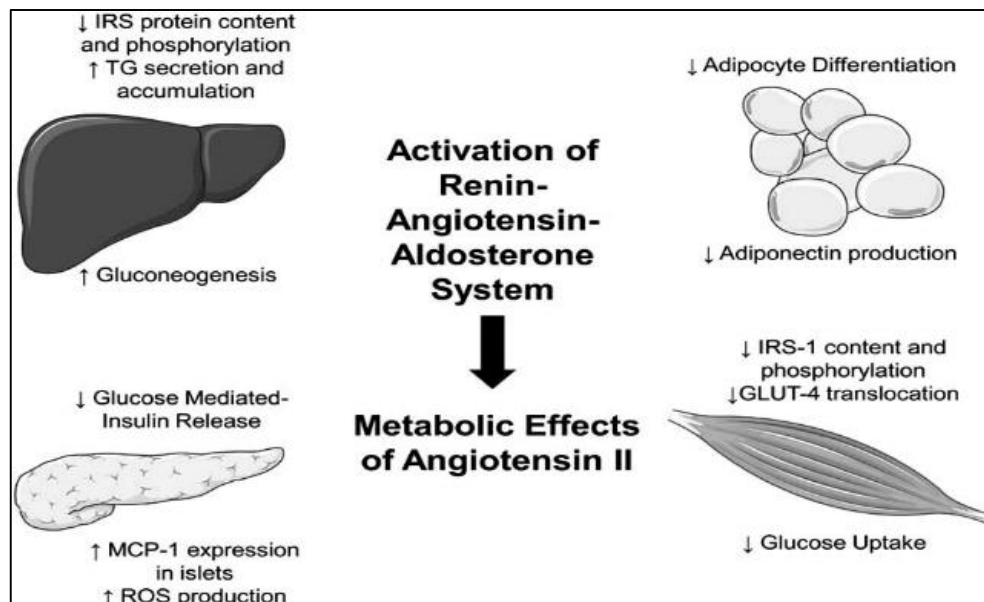
Individu normotensi dengan riwayat keluarga hipertensi mengalami aktivasi sistim RAA. Studi Simsolo dkk. (1999), membandingkan tekanan darah dan kemampuan reabsorpsi natrium oleh ginjal pada individu normotensi *offspring*

hypertension dan *offspring nonhypertension*. *Offspring hypertension* mengalami peningkatan reabsorpsi natrium pada tubulus proksimal; sedangkan pada individu *offspring nonhypertension* tidak dijumpai hal tersebut. Tidak terdapat perbedaan tekanan darah bermakna antara kedua kelompok, menunjukkan bahwa peningkatan reabsorpsi natrium pada tubulus proksimal mendahului terjadinya hipertensi.

Penyebab potensial peningkatan reabsorpsi natrium pada tubulus proksimal adalah aktivasi sistim RAA (Kobori H dkk, 2007). Bukti aktivasi sistim RAA ditunjukkan dalam studi-studi terdahulu dimana pemberian penghambat ACE dapat menormalisasi reabsorpsi natrium oleh ginjal. Beberapa studi melaporkan bahwa *offspring hypertension* memiliki aktivitas renin plasma yang lebih tinggi dibandingkan kelompok normal (Simsolo R dkk., 1999). Sistem renin-angiotensin-aldosteron berperan penting dalam regulasi tekanan darah serta homeostasis cairan dan elektrolit (Qi Y dkk, 2016).

Sistim RAA memiliki peran penting pada sejumlah organ seperti otak, jantung, pembuluh darah, kelenjar adrenal, dan ginjal (Montezano A dkk, 2014) (gambar 3). Renin mengatalisis perubahan angiotensinogen menjadi angiotensin I, yang kemudian dipecah oleh ACE menjadi Ang II. Angiotensin II bekerja secara spesifik pada beberapa reseptor, dimana terdapat 4 sub tipe yang telah diidentifikasi dengan baik (Munoz D dkk, 2016). Efek patologis Ang II terutama terjadi melalui reseptor AT1 mengakibatkan vasokonstriksi, retensi natrium, sekresi aldosteron, fibrosis, proliferasi selular, pembentukan superoksida, inflamasi, dan trombosis (Mamenko M dkk, 2013). Di sisi lain, aktivasi reseptor AT2 menghasilkan efek bermanfaat berupa properti vasodilatasi dan efek anti proliferaatif namun memicu terjadinya apoptosis. Fungsi reseptor AT3 hingga kini masih belum diketahui

penurunan translokasi *glucose transporter* (GLUT)-4, serta *uptake* glukosa. Pada sel lemak, terjadi penurunan diferensiasi adiposit serta penurunan produksi adiponektin (Muscogiuri G dkk, 2008).



Gambar 4. Efek metabolik Ang II.

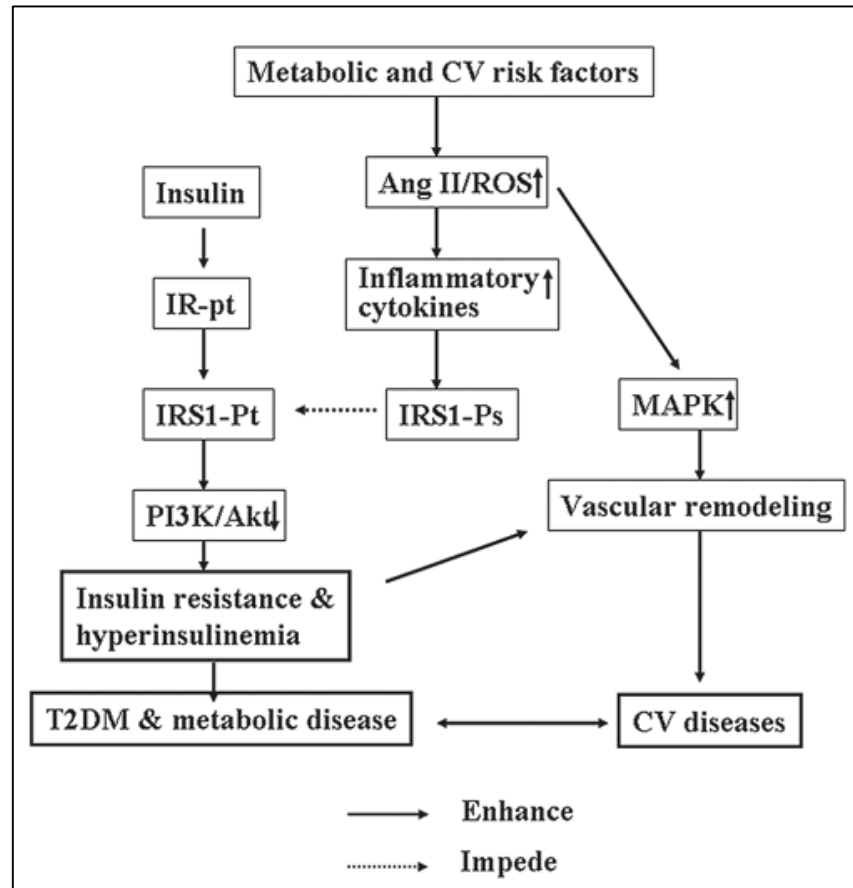
Dikutip dari: Muscogiuri, G., Chavez, A., Gastaldelli, A., Perego, L., Tripathy, D., Saad, M., Folli, F. (2008). The Crosstalk Between Insulin and RAAS and its Effect on Glucose Metabolism and Diabetes Prevention. *Current Vascular Pharmacology*, 6(4), pp.301–312.

Aktivasi sistim RAA dan hiperinsulinemia bekerja secara sinergis menstimulasi jalur *signaling mitogen-activated protein kinase* (MAPK), yang menimbulkan gangguan vaskular dini dan PKV melalui terjadinya inflamasi vaskular dan *remodelling* vaskular yang meliputi aktivasi endotel dan disfungsi endotel (Gambar 5) (Zhou M dkk, 2012).

Sejumlah studi menunjukkan bahwa resistensi insulin berkaitan erat dengan gangguan vaskular dini pada *offspring hypertension*. Resistensi insulin dapat terjadi pada *offspring hypertension*, meskipun tanpa mengalami diabetes atau hiperlipidemia. Study Beatty dkk. (1993), melaporkan sensitivitas insulin yang

lebih rendah secara bermakna pada kelompok *offspring hypertension* dibandingkan kelompok *offspring nonhypertension* ($p=0,002$). Studi Cho dkk. (1997), menunjukkan kadar insulin plasma puasa dan 2 jam *post prandial* serta indeks sensitivitas insulin yang signifikan lebih rendah pada kelompok *offspring hypertension* dibandingkan kelompok *offspring nonhypertension* ($p < 0,05$).

Resistensi insulin berperan penting menyebabkan gangguan vaskular dan aterosklerosis pada *offspring hypertension* melalui pembentukan lipid pro-aterogenik, peningkatan mediator inflamasi, dan efek secara langsung terhadap pembuluh darah (Razani B dkk, 2008). Resistensi insulin juga menyebabkan terbentuknya LDL densitas kecil yang lebih aterogenik dan terjadinya inflamasi vaskular akibat pelepasan sejumlah mediator pro-inflamasi seperti *tumour necrosis factor α* (TNF- α), IL-1, serta IL-6. Insulin juga merupakan stimulus utama untuk vasodilatasi pembuluh darah melalui pelepasan NO, sehingga resistensi insulin akan menimbulkan kerusakan vaskular secara langsung melalui penurunan produksi NO (Montagnani M dkk, 2002). Uji klinis untuk mengkaji resistensi insulin yaitu HOMA-IR, merupakan metode untuk mengkaji resistensi insulin dari kadar glukosa basal dan insulin (Esteghamati A. dkk, 2010).



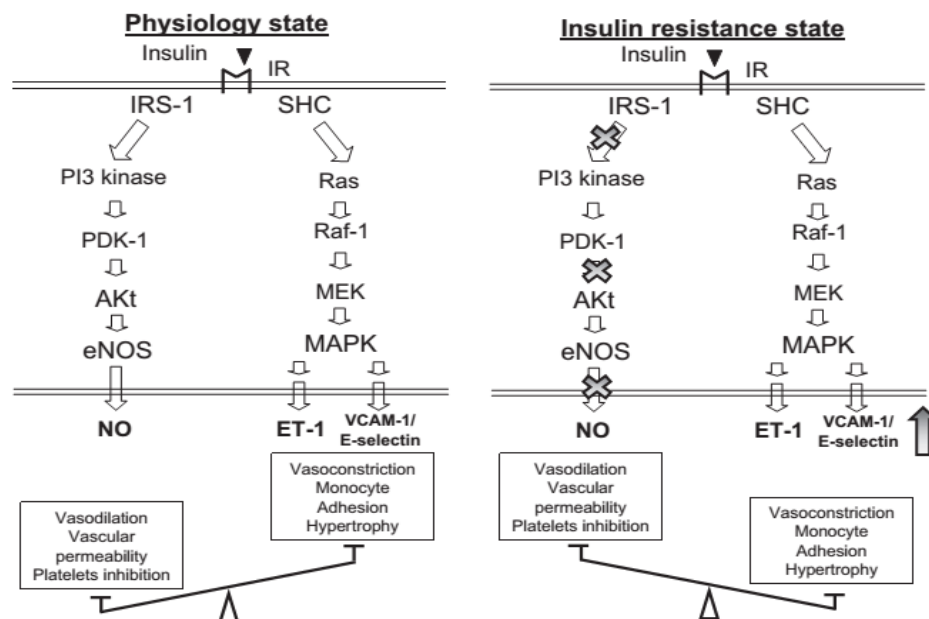
Gambar 5. Interaksi insulin dan Ang II pada terjadinya gangguan vaskular dini dan penyakit kardiovaskular.

Dikutip dari: Zhou, M., Schulman, I.H. and Zeng, Q. (2012). Link between the renin–angiotensin system and insulin resistance: Implications for cardiovascular disease. *Vascular Medicine*, 17(5), pp.330–341.

Sel-sel endotel mengekspresikan reseptor insulin, yang termasuk ke dalam kelompok reseptor pada membran dengan aktivitas tirosin kinase intrinsik, yang memiliki ligand meliputi faktor-faktor pembekuan seperti *insulin-like growth factor-1* (IGF-1), *VEGF*, *platelet-derived growth factor* (PDGF), dan *epidermal growth factor* (EGF) (Bach, 2015). Insulin memainkan peran penting dalam *maintenance* fungsi fisiologis endotel melalui kemampuannya untuk menstimulasi pelepasan NO melalui kaskade *signaling* meliputi aktivasi aksis PI3K (phosphatidylinositol 3-kinase)-Akt dan *endothelial nitric oxide synthase* (eNOS).

Sebagai tambahan terhadap aksi vasodilator terkait NO, insulin menstimulasi pelepasan vasokonstriktor ET-1 dari endotel. Insulin memiliki beragam aksi yang bersifat saling antagonis pada sistem hemodinamik, dengan hasil akhir teregulasinya kadar tekanan darah pada individu normal (Muniyappa R dkk, 2013).

Pada *offspring hypertension* dijumpai resistensi insulin, yang ditandai oleh gangguan spesifik pada jalur *signaling* tergantung PI3K (gambar 6). Di sisi lain, resistensi insulin biasanya diikuti oleh hiperinsulinemia kompensasi untuk mempertahankan euglikemia. Hiperinsulinemia kompensasi pada keadaan resistensi insulin akan mengaktifkan jalur terkait MAPK secara berlebihan. Pada endotel, penurunan *signaling* PI3K dan peningkatan MAPK akan mengakibatkan penurunan produksi NO dan peningkatan sekresi ET-1, yang merupakan karakteristik dari disfungsi endotel (Xu J dkk, 2009).



Gambar 6. Resistensi insulin pada *offspring hypertension* mencetuskan disfungsi endotel dan gangguan vaskular dini.

Dikutip dari: Xu, J. and Zou, M. (2009). Molecular Insights and Therapeutic Targets for Diabetic Endothelial Dysfunction. *Circulation*, 120(13), pp.1266-1286.

II. 5. Inflamasi Vaskular pada *Offspring Hypertension*

Pada *offspring hypertension* didapatkan aktivasi sistim RAA yang meningkat (Kobori H dkk, 2007). Sistem renin-angiotensin-aldosteron berperan dalam inisiasi dan *maintenance* inflamasi vaskular. Inflamasi merupakan respons protektif terhadap suatu kerusakan jaringan atau organ, yang melibatkan sel-sel inflamatori, penarikan leukosit ke jaringan, eliminasi agen penyebab, dan perbaikan jaringan atau organ yang rusak. Inflamasi memerlukan interaksi antara permukaan sel, matriks ekstraselular, dan mediator pro-inflamatori. Inflamasi berlebih mengakibatkan efek merugikan dan berkontribusi pada perkembangan penyakit kronik termasuk gangguan vaskular (Pacurari M dkk, 2013).

Reaktan fase akut, *C-reactive protein* (CRP) terlibat dalam respons imun bawaan dan berperan dalam mengaktivasi sistem komplemen dan meningkatkan fagositosis. *C-reactive protein* menstimulasi monosit untuk melepaskan sitokin pro-inflamatori seperti interleukin (IL)-6, IL-1b, dan TNF- α , serta sel endotel untuk mengekspresikan ICAM-1 dan VCAM-1, yang akan semakin meningkatkan inflamasi (Ridker P, 2010).

C-reactive protein merupakan penanda inflamasi yang memiliki hubungan terkuat dengan hipertensi. Sejumlah studi menunjukkan bahwa pasien hipertensi mengalami peningkatan kadar CRP. Pasien pre hipertensi secara umum memiliki kadar CRP lebih tinggi dibandingkan pasien normotensi. Kadar CRP yang lebih tinggi berkaitan dengan risiko lebih tinggi terjadinya hipertensi yang nyata. Hal ini sesuai dengan konsep bahwa inflamasi sistemik derajat rendah merupakan mekanisme yang mendasari hipertensi. Individu normotensi *offspring hypertension* memiliki kadar CRP lebih tinggi daripada individu *offspring nonhypertension*, hal

ini diduga terkait dengan aktivasi sistim RAA pada *offspring hypertension* (Cortez A dkk, 2016).

High sensitive C-reactive protein (HS-CRP) merupakan bentuk CRP yang lebih sensitif. *High sensitive C-reactive protein* merupakan faktor risiko kuat untuk hipertensi dan penyakit kardiovaskular. Peningkatan HS-CRP ($>3\mu\text{g/ml}$) berkaitan dengan peningkatan tekanan darah dan hal ini bersifat *dose-dependent*. Di sisi lain, peningkatan HS-CRP berkaitan dengan peningkatan penanda inflamasi, yang dapat dijumpai pada individu dengan *offspring hypertension*, prehipertensi, dan komplikasi terkait hipertensi, termasuk gangguan vaskular (Sinha S dkk, 2014).

Angiotensin II mempengaruhi ekspresi molekul-molekul pro inflamatori pada pembuluh darah sehingga terjadi beberapa langkah dalam perekrutan monosit pada pembuluh darah (gambar 7) (Brasier A dkk, 2002). Angiotensin II melakukan *up-regulasi* VCAM-1, ICAM, dan *E-selectin* melalui jalur dependen ROS. Pada sel otot polos pembuluh darah, Ang II menstimulasi produksi VCAM-1, kemokin MCP-1, dan sitokin IL-6. *Macrophage chemo-attractant protein-1* merupakan kemokin kecil yang secara spesifik menarik monosit dan limfosit T mengekspresikan reseptor *C-C chemokine receptor type 2* (CCR2), reseptor yang ada pada semua tahapan gangguan vaskular dan aterosklerosis (Hoh B dkk, 2011). Interleukin-6 merupakan glikoprotein yang banyak disekresi oleh monosit teraktivasi dan sel otot polos pembuluh darah, dan memiliki aksi kerja parakrin untuk menginduksi proliferasi sel otot polos melalui pembentukan *platelet-derived growth factor* (PDGF) (Ouyang L dkk, 2017). Kemampuan Ang II untuk menginduksi ekspresi molekul-molekul *adhesi* dan kemokin menyebabkan

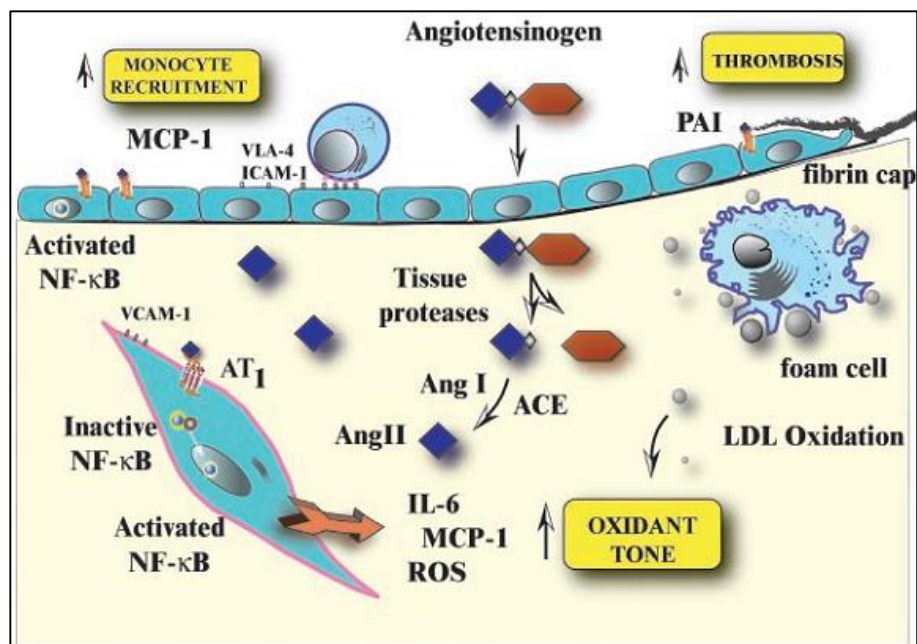
terjadinya perekrutan leukosit mononuklear ke dinding pembuluh darah melalui faktor transkripsi *nuclear factor kappa beta* (NF- κ B) (Marchesi C dkk, 2008).

Di antara faktor-faktor transkripsi yang diinduksi Ang II, NF- κ B memainkan peranan penting di dalam meregulasi pada tingkat transkripsional beberapa gen pro-inflamatori. Angiotensin II memengaruhi aktivasi NF- κ B melalui reseptor AT₁ dan reseptor angiotensin tipe 2 (AT₂). Selain itu, NF- κ B juga memicu ekspresi gen yang mengkode angiotensinogen, mengakibatkan peningkatan respons inflamasi terkait Ang II (Marchesi C dkk, 2008). Beberapa studi menunjukkan bahwa penghambatan NF- κ B dapat mencegah ekspresi faktor-faktor inflamasi terkait Ang II seperti IL-6, VCAM-1, dan MCP-1. Studi lainnya melaporkan bahwa pemberian penghambat ACE dapat menurunkan aktivitas NF- κ B dan mencegah inflamasi vaskular (Kortekaas K dkk, 2014). Pada sel otot polos pembuluh darah, aktivasi NF- κ B berperan dalam *remodeling* vaskular terkait Ang II (Marchesi C dkk, 2008).

Inflamasi yang diinduksi Ang II melalui NF- κ B dapat juga melibatkan ET-1, yang merupakan mediator inflamasi kuat pada vaskular. Endothelin-1 menginduksi terjadinya stres oksidatif, inflamasi, *remodeling* vaskular, dan disfungsi endotel. Ekspresi ET-1 pada sel otot polos pembuluh darah terkait dengan induksi mediator inflamasi seperti MCP-1 dan VCAM-1 (Lin Y dkk, 2014). Selanjutnya, Ang II juga mengakibatkan gangguan keseimbangan fibrinolitik melalui produksi PAI-1 oleh sel-sel endotel (Pacuari M dkk, 2013; Brasier A dkk, 2002).

Angiotensin II merupakan modulator kuat untuk produksi *reactive oxygen*. Ang II menstimulasi *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate* (NAD(P)H)

oksidase, ekspresi ICAM-1, dan infiltrasi makrofag pada pembuluh darah. Di sisi lain, stres oksidatif yang diinduksi Ang II pada vaskular juga melibatkan sumber ROS yang lain seperti xanthin oksidase dan mitokondria. Studi terkini melaporkan bahwa Ang II menginduksi disfungsi mitokondria sel-sel endotel pada jalur dependen *protein kinase c* (PKC) melalui aktivasi NAD(P)H oksidase. Di sisi lain, disfungsi mitokondria terkait Ang II memodulasi NO dan produksi O₂⁻, mengakibatkan terjadinya disfungsi endotel (Li G dkk, 2014) Inflamasi vaskular dan stres oksidatif merupakan proses yang saling berkaitan dan secara sinergis menginduksi *remodeling* vaskular terkait Ang II (Marchesi C dkk., 2008).



Gambar 7. Inflamasi vaskular dan disfungsi endotel oleh Ang II pada dinding pembuluh darah.

Dikutip dari: Brasier, A., Recinos, A., Eledrisi, M.S. (2002). Vascular Inflammation and the Renin-Angiotensin System. *Arterioscler Tromb Vasc Biol.* 22, pp.1257-1267.

II. 6. Aktivasi Sistim RAA dan Disfungsi Endotel

Offspring hypertension merupakan faktor risiko untuk terjadinya disfungsi endotel dan gangguan vaskular, termasuk aterosklerosis. Hal ini disebabkan aktivasi sistim RAA pada *offspring hypertension* berkaitan erat dengan keadaan protrombosis. Akibat aktivasi sistim RAA, Ang II menimbulkan berbagai efek merugikan seperti vasokonstriksi, aktivasi saraf simpatik, pertumbuhan dan proliferasi sel-sel otot polos, inflamasi vaskular, pembentukan ROS, dan disfungsi endotel yang dimediasi melalui reseptor AT1 (Remkova A. dkk, 2010).

Aktivasi sistim RAA memiliki peran penting dalam patogenesis disfungsi endotel dan gangguan vaskular (Aroor A dkk, 2013). Aktivasi sistim RAA selain memengaruhi tonus vaskular, juga mengakibatkan gangguan pada sistem homeostasis dengan abnormalitas pada fungsi platelet dan endotel, koagulasi, serta fibrinolisis. Oleh karena itu, pada *offspring hypertension*, selain kewaspadaan akan risiko hipertensi, juga perlu dipikirkan akan terjadinya gangguan vaskular dini dan disfungsi endotel, termasuk aterotrombosis (Remkova A dkk, 2010).

Gangguan vaskular dini didefinisikan sebagai proses bertahap yang melibatkan perubahan biokimia, enzimatik, dan selular pembuluh darah. Pada individu yang rentan proses ini terjadi secara prematur dan terintegrasi ke dalam suatu kondisi kerusakan endotel. Proses gangguan vaskular dini terdiri dari peningkatan kekakuan arteri dan gangguan fungsi endotel (Kotsis V dkk, 2011).

Aktivasi sel endotel memegang peran signifikan dalam meregulasi kekakuan arteri melalui ICAM-1, TGF- β , *vascular endothelial growth factor* (VEGF) dan penurunan ketersediaan NO. Gangguan vaskular dini juga ditandai dengan penurunan panjang telomer (Kotsis V dkk, 2011). Aktivitas enzim

telomerase reverse transcriptase yang bertanggung jawab dalam mengembalikan penurunan panjang telomer pada setiap akhir replikasi sel akan menurun, menandai gangguan vaskular dini (Ait-Aissa K dkk, 2018).

Sejumlah faktor berperan dalam mempercepat terjadinya gangguan vaskular dini. Aterosklerosis dan keadaan preklinis terkait yang ditandai peningkatan ketebalan tunika intima media arteri karotis (KTIMAK) terbukti mempercepat proses gangguan vaskular dini (Erkocoglu M dkk, 2013). Merokok dapat mempercepat gangguan vaskular dini melalui produksi ROS berlebih melalui penghambatan fungsi perbaikan *deoxyribonucleic acid* (DNA) (Grassi D. dkk, 2010). Hipertensi menyebabkan gangguan vaskular prematur melalui aktivasi sistim RAA, percepatan disfungsi endotel, serta penurunan proliferasi sel (Kotsis V dkk, 2011). Pada *offspring hypertension* didapatkan gangguan vaskular dini terkait aktivasi sistim RAA dan disfungsi endotel. Faktor lain yang berperan pada terjadinya kekakuan arteri adalah asupan natrium berlebih dan penurunan asupan kalium (Remkova A. dkk, 2010).

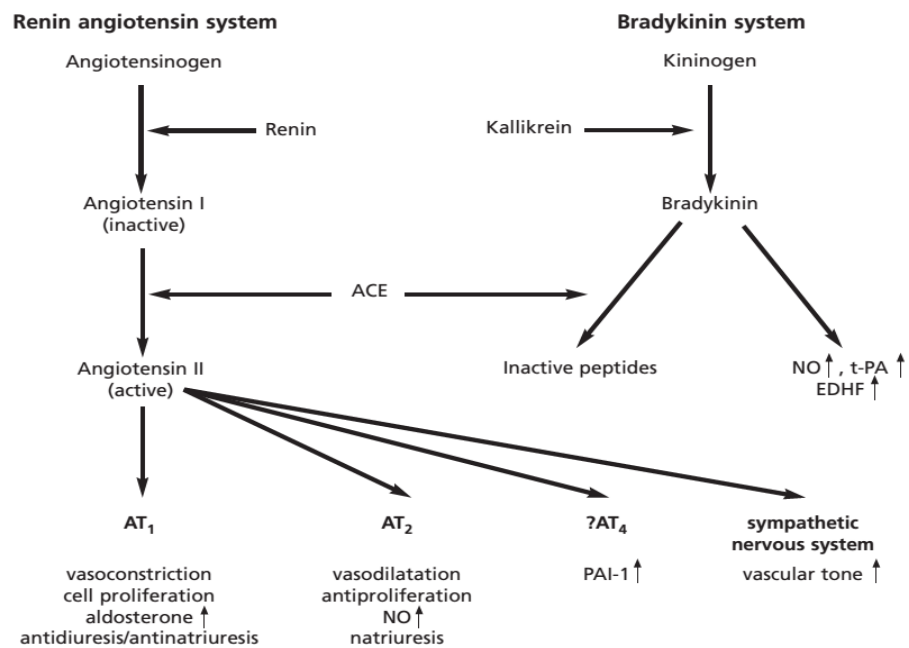
Aktivasi sistim RAA dan peningkatan Ang II menginduksi disfungsi endotel melalui penghambatan regenerasi sel endotel. Angiotensin II bertindak sebagai *second messenger* untuk mengaktifkan jalur *signalling* intraselular, seperti MAPK, jalur yang memediasi proliferasi sel dan menghambat apoptosis, sehingga menginduksi disfungsi vaskular (Becher U dkk, 2011). Angiotensin II memegang peran signifikan dalam terjadinya dan progresivitas aterosclerosis. Selain itu, Ang II juga merupakan pro-oksidan kuat, dimana meningkatkan produksi anion superoksida, mengaktifkan *signaling* NADH/NADPH, dan memediasi penurunan

kadar NO serta mengaktifkan zat sensitif reduktif-oksidatif, termasuk sitokin, molekul adhesi, dan matriks metalloproteinase (Radenkovic M dkk, 2016)

Terjadinya aterosklerosis merupakan proses yang bersifat kompleks, dengan interaksi antara disfungsi endotel dan stres oksidatif termasuk di dalamnya. Inflamasi vaskular memediasi disfungsi endotel, dimana terjadi kerusakan arsitektur sel endotel sehingga menjadi disfungsi endotel (Ait-Aissa K dkk, 2018). Sejumlah studi menunjukkan bahwa disfungsi endotel erat kaitannya dengan *offspring hypertension* melalui aktivasi sistim RAA (Pacurari M dkk, 2013). Endotel yang masih fungsional merupakan regulator kunci pelepasan NO. Kehilangan bioavailabilitas NO terkait dengan kadar Ang II yang tinggi melalui stres oksidatif. Peningkatan stres oksidatif merupakan penanda penting gangguan vaskular, termasuk gangguan vaskular dini (Tousoulis D. dkk, 2012). Penghambatan sistim RAA dengan *Angiotensin Receptor Blocker* (ARB) dan statin mengakibatkan penurunan tingkat lesi aterosklerotik, anion superoksida, dan ekspresi ICAM-1, menunjukkan bahwa penghambatan inflamasi dan stres oksidatif memberikan manfaat pada endotel (Radenkovic M dkk, 2016).

Aktivasi sistim RAA pada *offspring hypertension* menyebabkan disfungsi endotel dan gangguan vaskular dini melalui efek Ang II pada NO, stimulasi produksi faktor-faktor adhesi dan PAI-1 sehingga meningkatkan risiko trombosis, termasuk aterosklerosis. *Plasminogen activator inhibitor-1* merupakan anggota dari penghambat serin protease, *urokinase-type plasminogen activator* (uPA), dan *tissue-type plasminogen activator* (tPA). *Plasminogen activator inhibitor-1* menghambat fibrinolisis dan menghambat degradasi matriks ekstraselular melalui pengurangan pembentukan plasmin (Sechenkova E dkk, 2014).

Sistem fibrinolisis memainkan peran penting di dalam mencegah trombusis intravaskular. Aktivitas fibrinolisis ditentukan oleh keseimbangan antara *tPA* dan PAI-1, dimana keduanya disintesis di endotel vaskular, dan kerusakan endotel memicu terjadinya ketidakseimbangan fibrinolisis (Remkova dkk, 2010). Dalam keadaan normal, PAI-1 mempertahankan homeostasis jaringan melalui pengaturan aktivitas uPA, tPA, plasmin, dan MMP. Pada keadaan aktivasi sistim RAA, terjadi peningkatan *up*-regulasi PAI-1 yang mengakibatkan akumulasi protein ECM dan fibrosis jaringan melalui penghambatan aktivitas proteolitik jaringan dan pengurangan degradasi kolagen (gambar 8) (Felmeden DC, 2000).



ACE = angiotensin-converting enzyme; NO = nitric oxide; t-PA = tissue-type plasminogen activator; PAI-1 = plasminogen activator inhibitor type 1; AT_x = angiotensin II type X receptor; EDHF = endothelium derived hyperpolarisation factor.

Gambar 8. Sistem renin-angiotensin dan sistem bradikinin dalam kaitannya dengan keseimbangan homeostasis.

Dikutip dari: Felmeden DC, (2000). The renin-angiotensin – aldosterone system and fibrinolysis. JRAAS. 1(3): 240-244.

Angiotensin II melalui reseptor AT1 menstimulasi ekspresi PAI-1 dan mengakibatkan peningkatan pelepasan PAI-1 dari sel - sel endotel (Senchenkova E dkk, 2014). Angiotensin II secara enzimatik diubah menjadi Ang IV oleh aminopeptidase yang berlokasi pada permukaan endotel, menghasilkan peningkatan ekspresi PAI-1. Di sisi lain, Ang II juga berkontribusi pada penurunan produksi tPA *in vivo* melalui degradasi bradikinin; sementara bradikinin berperan meningkatkan pelepasan prostasiklin, NO, dan tPA dari sel – sel endotel (Remkova A dkk, 2010). Beberapa studi menunjukkan bahwa peningkatan PAI-1 dan penurunan aktivitas tPA berkaitan dengan kejadian gangguan vaskular dini dan trombotik. Selain itu, penghambatan aktivitas sistem RAA mengakibatkan penurunan PAI-1, sehingga terjadi penurunan kejadian gangguan vaskular (Sechenkova E dkk, 2014).

II.7. Marker Disfungsi Endotel

Fungsi endotel memainkan peran sentral dalam homeostasis vaskular. Sel endotel itu sendiri memainkan peran utama pada penyakit pembuluh darah yang terkait dengan aterosklerosis. Oleh karena itu sangat berguna untuk mengukur penanda biologis dari fungsi endotel pembuluh darah secara *in vivo* karena penanda tersebut dapat memberikan wawasan kedalam evolusi dan prognosis penyakit pembuluh darah. Di bawah kondisi fisiologis, sel endotel banyak melepaskan molekul termasuk NO, tPA (PGI₂), *endothelium-derived hyperpolarizing factor* (EDHF), trombospondin dan tPA. Berbagai faktor ini memfasilitasi vasodilatasi, dan fibrinolisis menghambat agregasi dan koagulasi trombosit. Dalam keadaan

disfungsi endotel, sel endotel meningkatkan pelepasan kadar endotelin-1, Ang II, PAI-1 dan faktor von Willebrand (Micheles C, 2003).

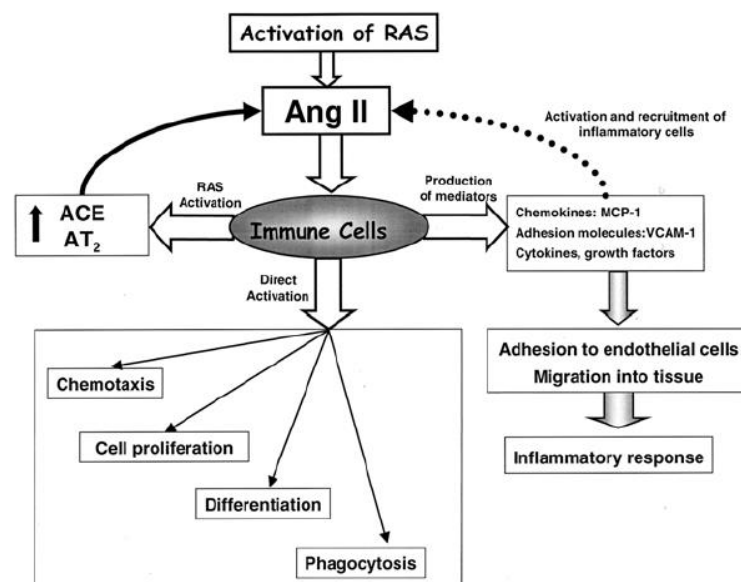
Disfungsi endotel dianggap sebagai faktor utama dari aterosklerosis. Pembentukan plak ditandai dengan akumulasi sel-sel inflamasi dan lipoprotein densitas rendah teroksidasi (oxLDL) yang menurunkan NO intraseluler dan mengaktifkan sel endotel. Ketika diaktifkan, sel-sel endotel mengekspresikan peningkatan jumlah molekul adhesi seperti VCAM-1 dan ICAM-1. Hal ini, merangsang perlekatan monosit dan peningkatan kadar selektin yang mendorong bergulirnya monosit ke permukaan endotel (Joel C, 2005).

II.7.1 *Vascular Cell Adhesion Molecule-1*

Lesi awal aterosklerosis muncul dengan adanya rekrutmen monosit melalui ekspresi endotel dari VCAM-1. Bagaimanapun juga, VCAM-1 memiliki ekspresi yang unik, dimana secara luas hanya terbatas pada lesi atau lesi pada regio yang mengalami predisposisi, dimana ICAM-1 ekspresinya meluas ke aorta yang tidak terlibat dan pada lesi diregio yang dilindungi. Hal tersebut menunjukkan adanya pola ekspresi yang berbeda dari keduanya. Terdapat perbedaan fungsi VCAM-1 dan ICAM-1 pada lesi awal, dimana ICAM-1 lebih sering dikaitkan dengan lesi aterosklerosis yang sudah matang, sedangkan VCAM-1 memiliki peran dominan pada inisiasi terjadinya aterosklerosis (Cybulsky dkk, 2001).

Vascular cell adhesion molecule-1 dan ICAM-1 memiliki struktur molekul yang menyerupai imunoglobulin. Molekul-molekul ini merupakan ligan endotel untuk integrin yang diekspresikan pada leukosit dan trombosit dan memfasilitasi adhesi endotel dari leukosit yang bersirkulasi. Ekspresi VCAM-1 dan ICAM-1

meningkat sebagai respon terhadap sitokin inflamasi atau oxLDL. Karena molekul-molekul ini juga diekspresikan pada berbagai tipe sel termasuk sel otot polos atau monosit, mereka tidak spesifik pada sel endotel. Dalam studi patologis, ICAM-1 dan VCAM-1 telah terdeteksi pada plak aterosklerotik. Sebagian besar penelitian melaporkan konsentrasi plasma tinggi dari *soluble vascular cell adhesion molecule-1* (sVCAM-1) dan *soluble intercellular adhesion molecule-1* (sICAM-1) pada penyakit arteri koroner (Joel C, 2005). Studi kohort menunjukkan bahwa sICAM-1 memprediksi infark miokard pada orang sehat. Larson, dkk. (2005), dalam studinya menemukan korelasi antara plak arteri karotis dengan sVCAM-1. Dalam studi angiogram oleh Peter, dkk (1997). menemukan sVCAM-1 tetapi tidak sICAM-1 berkorelasi dengan tingkat aterosklerosis perifer. *Soluble vascular cell adhesion molecule-1* juga merupakan satu-satunya penanda yang berkorelasi secara independen dengan ketebalan media intima maksimal.



Gambar 9. Angiotensin II dan kaitannya dengan VCAM-1.

Dikutip dari: Ortega MR, (2006). Angiotensin II as a novel proinflammatory factor in hronic diseases. TRN. 1(25): 1-25.

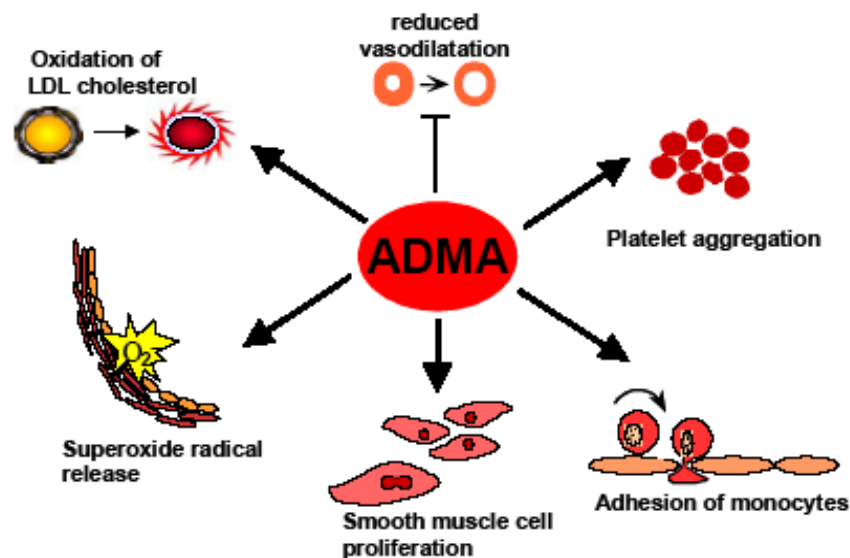
II.7.2 *Asymmetric Dimethylarginine*

Asymmetric dimethylarginine (ADMA) adalah mediator disfungsi endotel dan penanda penyakit vaskular. Mediator ini terlibat dalam patogenesis hipertensi dan aterosklerosis dengan menghambat pembentukan NO, molekul vaskuloprotektif endogen yang berkompetisi dengan enzim L-arginin yang menyebabkan disfungsi endotel yang nantinya menimbulkan aterosklerosis. *Asymmetric dimethylarginine* dieliminasi dari tubuh melalui ekskresi urin dan melalui metabolisme enzim *dimethylarginine dimethylaminohydrolase* (DDAH) menjadi citruline dan dimethylamin (Boger RH, 2006).

Ketika kadar ADMA meningkat, produksi NO terhambat, menyebabkan disfungsi endotel. Disfungsi endotel ini dapat memicu peradangan dan stres oksidatif, yang pada gilirannya dapat merangsang ekspresi molekul adhesi sel, termasuk VCAM-1. Ekspresi VCAM-1 yang meningkat, pada akhirnya, dapat mengakibatkan peningkatan adhesi dan transmigrasi sel darah putih ke lapisan endotel, proses yang menjadi kunci dalam peradangan dan respons imun (Rajagopalan, 2003).

Terdapat banyak penelitian yang menunjukkan suatu hubungan antara konsentrasi ADMA yang meningkat dan penyakit kardiovaskular (Gambar 10). Peningkatan konsentrasi ADMA memiliki prevalensi yang tinggi pada hiperkolesterolemia, hiperhomosisteinemia, diabetes melitus, penyakit oklusi arteri perifer, hipertensi, gagal jantung kronis, penyakit arteri koroner, hipertensi diinduksi kehamilan (preeklamsia), disfungsi ereksi dan penyakit lainnya. Pengamatan dilakukan pada akhir 1990-an menunjukkan kadar ADMA meningkat lebih awal selama perkembangan aterosklerosis memperlihatkan bahwa ADMA

memiliki potensi sebagai bukan hanya penanda, tapi mediator lesi vaskular (Boger RH, 2006).



Gambar 10. Gambaran patofisiologi sekuele peningkatan kadar ADMA.

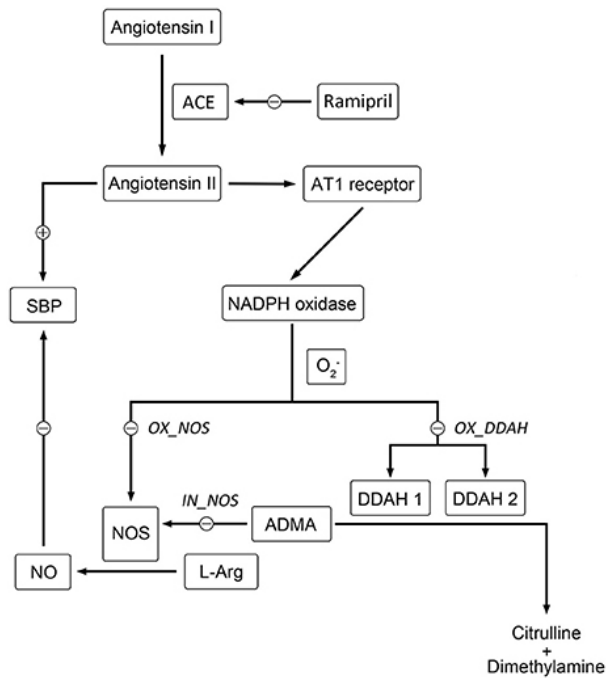
Dikutip dari : Samar AN. (2011). Effect of Dimethylarginine Dimethylaminohydrolase in the development of salt sensitivity

Berbagai studi klinis prospektif, mendukung bukti adanya hubungan antara ADMA dan keluaran pasien. Dalam studinya, pada 225 pasien hemodialisis yang diikuti hampir 3 tahun dan ADMA didapatkan sebagai prediktor kuat kejadian kardiovaskular. Pasien dengan kadar ADMA yang pada awal penelitian berada di kuartil tertinggi memiliki risiko kematian lebih tinggi 3 kali lipat dibanding pasien dengan ADMA dengan kadar dibawah median. (Zoccali C, 2001). Studi prospektif lainnya, pada pasien angina pectoris stabil setelah *percutaneous intervention*, pasien dengan kadar ADMA yang tinggi ditemukan peningkatan risiko terjadinya komplikasi kardiovaskular yang berat. Dalam berbagai studi tersebut, dengan mengikutsertakan faktor risiko kardiovaskular lainnya dan variabel perancu dalam

analisis, ADMA ditemukan sebagai faktor prediktor risiko kardiovaskular independen, sehingga disimpulkan ADMA dapat digunakan sebagai faktor risiko baru kardiovaskular (Cooke JP, 2004).

Angiotensin converting enzyme inhibitor dan ARB meningkatkan fungsi endotelial dan availabilitas NO dalam kondisi PJK, hipertensi dan diabetes. Berbagai studi menunjukkan ACE inhibitor dan ARB menurunkan kadar ADMA pada pasien dengan hipertensi, diabetes melitus dan sindrom X *cardiac*. Studi terkini pada tikus hipertensi menunjukkan penurunan kadar ADMA yang mungkin terkait dengan efek kardioprotektif dari losartan (Sibal dkk, 2010).

Secara langsung, radikal bebas (ROS) yang teraktivasi Ang II menghambat aktivitas NOS secara langsung. Secara tidak langsung, aktivitas DDAH dibatasi oleh produksi radikal bebas berlebih yang disebabkan oleh Ang II, yang menyebabkan akumulasi ADMA. Karena DDAH menyediakan sebagian besar pembersihan ADMA, aktivitas kedua isoform DDAH mengalami penghambatan intensif oleh pembentukan ROS yang dimediasi Ang II. Oleh karena itu, aktivitas DDAH akan mempengaruhi tingkat ADMA secara dominan. Peningkatan kadar ADMA menghambat aktivitas NOS secara langsung. Menurut penelitian sebelumnya, penghilangan sebagian besar ADMA dilakukan dengan *dimethylarginine dimethylaminohydrolase*. Sehingga, dapat dikatakan bahwa ADMA berperan penting dalam menjembatani Ang II dan NO. Beberapa studi juga menunjukkan bahwa angiotensinogen II secara tidak langsung akan menghambat produksi NO lewat akumulasi dari ADMA. (Gambar 11). (Wang, H. 2016).



Gambar 11. Angiotensin II dan kaitannya dengan ADMA.

Dikutip dari: Wang H. (2016). Modeling disease progression: Angiotensin II indirectly inhibits nitric oxide production via ADMA accumulation in spontaneously hypertensive rats. *Front Physiol.* 7(555): 1-13.

II.7.3 *Thrombomodulin*

Lapisan dalam pembuluh darah atau intima terdiri dari lapisan yang pipih dan sel orthogonal yang disebut endotel. Sel endotel berperan aktif membentuk berbagai mediator untuk menjaga keseimbangan homeostasis dan fibrinolisis serta regulasi tonus dan permeabilitas pembuluh darah. Salah satu komponen penting yang diproduksi oleh sel endotel pembuluh darah dan berperan sebagai elemen regulator penting pada kaskade koagulasi sebagai antikoagulan adalah *thrombomodulin*. *Thrombomodulin* merupakan membran glikoprotein yang diekspresikan pada sel endotel. Terdapat 2 bentuk, yaitu bentuk terikat pada membran sitoplasma sel endotel dimana memiliki berat molekul yang lebih besar, dan bentuk larut (*soluble*) dengan berat molekul yang lebih rendah. Komponen protein dari *thrombomodulin* terdiri atas beberapa bagian dimana setiap bagian

dibentuk oleh sekitar 40 residu asam amino yang disebut domain. Asam amino tersebut dapat bertindak sebagai kofaktor untuk mengaktivasi protein C dan terikat pada thrombin yang berfungsi sebagai antikoagulan dan anti-inflamasi. Protein C mempunyai peran dasar dalam patofisiologi kerusakan endotel dengan mencegah reaksi inflamasi dan kerusakan yang disebabkan oleh peptida inflamasi pada reaksi koagulasi, fibrinolisis dan aktivasi komplemen (Gerdes VEA, dkk. 2004).

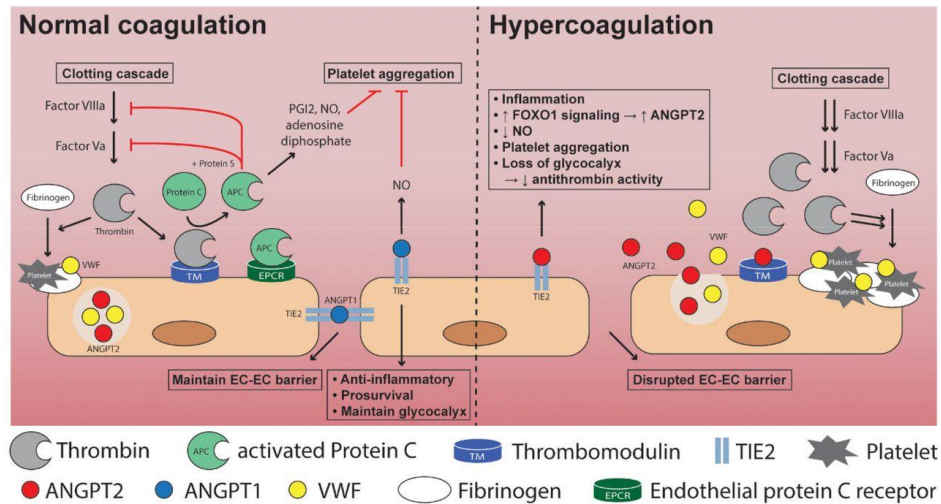
Kadar serum TM bergantung dari degradasi *thrombomodulin* seluler yang terdapat pada sel endotel yang dilepaskan karena pergantian sel secara alamiah. Produksi *thrombomodulin* dari sel endotel diregulasi terutama oleh cAMP, asam retinoat, IL-4 dan IL-13. Thrombomodulin dieksresi oleh ginjal dan metabolisme hepatic. Berbagai mediator seperti tPA dan PAI-1, sitokin proinflamasi, reaksi imun dan aktivasi kaskade koagulasi dapat memengaruhi kadar *thrombomodulin*. Pada kondisi kerusakan endotel, sel endotel akan teraktivasi dan memproduksi mediator prokoagulasi seperti tPA, PAI-1 dan reseptor untuk faktor IX dan X (Gerdes VEA, dkk. 2004).

Thrombomodulin berperan penting dalam menjaga keseimbangan dan fungsi normal sel endotel, dan kehilangannya dapat mempengaruhi regulasi molekul adhesi seluler, seperti VCAM, yang terlibat dalam respons vaskular dan peradangan. Hilangnya *thrombomodulin* dapat memiliki dampak pada regulasi molekul *adhesi* seluler seperti VCAM. Peningkatan permeabilitas dan *adhesi* seluler dapat menciptakan kondisi yang mendukung ekspresi dan fungsi lebih lanjut dari molekul adhesi seluler, termasuk VCAM (Giri, 2021).

Thrombomodulin juga dipercaya berhubungan dengan resistensi insulin. Pada individu dengan resistensi insulin, kadar *thrombomodulin* menjadi lebih tinggi

dibandingkan yang tidak insulin resisten dikarenakan adanya korelasi positif antara kejadian inflamasi dengan resistensi insulin. Elevasi dari faktor inflamasi seperti interleukin dan tumor nekrosis alfa terjadi pada keadaan resistensi insulin, sehingga akan mengakibatkan terjadinya disfungsi endotel yang mengakibatkan peningkatan kadar *thrombomodulin* (Askari FS, 2020).

Selain *thrombomodulin*, angiopoietin juga dikenal berperan penting dalam morfogenesis pembuluh darah dan homeostasis. Angiopoietin berperan dalam mengontrol remodeling dan stabilisasi pembuluh. Disfungsi endotel dapat dimediasi oleh angiopoietin 2 melalui pengikatannya pada Tie2 dan integrin $\beta 1\alpha 5$. Baru-baru ini dilaporkan bahwa angiopoietin 2 dapat mengikat *trombomodulin* dan menghambat antikoagulasi yang dimediasi oleh trombomodulin secara *in vitro*. Angiopoietin sendiri dapat merangsang ekspresi angiopoietin 2 dalam aktivitas angiogenesis VEGF, yang merupakan efektor utama dari perubahan permeabilitas vaskular. Eksperimen *in vitro* dengan plasma manusia menunjukkan bahwa angiopoietins 2 menghambat antikoagulasi yang dimediasi oleh trombomodulin dan aktivasi protein C (Gambar 12) (Michael H, dkk. 2020).



Gambar 12. Peran angiopoietin dan trombomodulin dalam disfungsi endotel
Dikutip dari: Michael H et al. (2021). Elevated Angiopoietin-2 inhibits thrombomodulin-mediated anticoagulation in critically ill COVID-19 patients. 10(01).

Salomaa, dkk. (1999) dalam studinya mendapatkan hubungan kuat antara TM dengan insiden PJK. Adanya kerusakan pada fungsi endotel melalui gangguan pada jalur L-arginin / NO yang berperan pada patogenesis awal aterosklerosis. Thrombomodulin diperkirakan dapat menjadi penanda laboratorium terhadap integritas sel endotel. Penelitian Tohda G, dkk. (1998) menunjukkan bahwa kejadian aterosklerosis berhubungan dengan kadar TM yang tinggi dimana kadar TM meningkat pada pasien dengan penyakit aterosklerosis seperti penyakit arteri karotis, iliaka atau femoral. Pada pasien dengan diabetes melitus, peningkatan kadar gula darah dapat menyebabkan kerusakan sel endotel. Kadar TM meningkat pada pasien dewasa dengan diabetes dan pasien dengan juvenile diabetes. Kadar TM juga dilaporkan meningkat oleh Gabat S, dkk (1996) pada pasien diabetes dengan risiko komplikasi mikrovaskular yang tinggi seperti nefropati, retinopati, penyakit oklusi pembuluh darah, neuropati dan hipertensi. Kadar TM adalah indeks prognostik yang valid pada berbagai penyakit dan dapat dijadikan sebagai marker progresifitas

suatu penyakit baik akut maupun kronik, Kadar TM yang tinggi berhubungan dengan tingkat keparahan dan progresifitas suatu penyakit yang mengindikasikan perubahan progresi mekanisme inflamasi dan imunologi. (Gerdes VEA, dkk. 2004)