

DISERTASI**KORELASI ANTARA STRES OKSIDATIF, STATUS
PROINFLAMASI DAN ANTIINFLAMASI SERTA RESISTENSI
INSULIN DENGAN DISFUNSI ENDOTEL PADA SUBYEK
PREHIPERTENSI**

*Kajian terhadap F2-Isoprostanes, high sensitivity-C
Reactive Protein (hs-CRP), Adiponectin, Homeostatic
Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) dan
Asymmetric dimethylarginine (ADMA)*

*CORRELATION BETWEEN OXIDATIVE STRESS,
PROINFLAMATION - ANTI INFLAMATION STATUS AND
INSULIN RESISTANCE WITH ENDOTHELIAL DYSFUNCTION
IN PREHYPERTENSIVE SUBJECTS*

*The study on F2-Isoprostanes, high sensitivity-C Reactive
Protein (hs-CRP), Adiponectin, Homeostatic Model
Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) and Asymmetric
dimethylarginine (ADMA)*

MARIA EVI NOVIANTI**P0200307035**

**PROGRAM PASCA SARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2012

**KORELASI ANTARA STRES OKSIDATIF, STATUS
PROINFLAMASI DAN ANTIINFLAMASI SERTA RESISTENSI
INSULIN DENGAN DISFUNGSI ENDOTEL PADA SUBYEK
PREHIPERTENSI**

*Kajian terhadap F2-Isoprostanes, high sensitivity-C
Reactive Protein (hs-CRP), Adiponectin, Homeostatic
Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) dan
Asymmetric dimethylarginine (ADMA)*

**CORRELATION BETWEEN OXIDATIVE STRESS,
PROINFLAMATION - ANTI INFLAMATION STATUS AND
INSULIN RESISTANCE WITH ENDOTHELIAL DYSFUNCTION
IN PREHYPERTENSIVE SUBJECTS**

*The study on F2-Isoprostanes, high sensitivity-C Reactive
Protein (hs-CRP), Adiponectin, Homeostatic Model
Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) and Asymmetric
dimethylarginine (ADMA)*

Disertasi

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Doktor

Program Studi

Biomedik

Disusun dan diajukan oleh

MARIA EVI NOVIANTI

Kepada

PROGRAM PASCA SARJANA

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2012

DISERTASI**KORELASI ANTARA STRES OKSIDATIF, STATUS
PROINFLAMASI DAN ANTIINFLAMASI SERTA RESISTENSI
INSULIN DENGAN DISFUNGSI ENDOTEL PADA SUBYEK
PREHIPERTENSI**

*Kajian terhadap F2-Isoprostanes, high sensitivity-C
Reactive Protein (hs-CRP), Adiponectin, Homeostatic
Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) dan
Asymmetric dimethylarginine (ADMA)*

Disusun dan diajukan oleh
MARIA EVI NOVIANTI
Nomor Pokok P0200307035

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Disertasi
pada tanggal 12 Desember 2012
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui
Komisi Penasihat,

Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, SpPD, KGH
Promotor

Dr. Mansyur Arif, PhD, SpPK
Ko-promotor

Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran,

Dekan Fakultas Kedokteran,

Prof. Dr. dr. Suryani As'ad, MSc

Prof. dr. Irawan Yusuf, PhD

Direktur Program Pascasarjana
Universitas Hasanuddin,

Prof. Dr. Ir. Mursalim, MSc
Nip.196105101987021001

PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Maria Evi Novianti
Nomor mahasiswa : P0200307035
Program Studi : S3 kedokteran Program Pascasarjana
UNHAS

Menyatakan bahwa disertasi yang saya tulis ini benar benar merupakan hasil karya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan disertasi ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 12 Desember 2012

Yang menyatakan

.....
Maria Evi Novianti

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Pengasih, atas berkat, karunia dan pertolonganNya hingga tesis ini dapat diselesaikan dengan baik.

Gagasan dari penelitian ini dikarenakan semakin banyaknya subyek yang mengalami prehipertensi dimana prehipertensi seringkali menjadi hipertensi setelah beberapa tahun, terutama pada subyek usia lanjut dan didapatkan pada subyek prehipertensi juga sudah terjadi peningkatan kejadian penyakit kardiovaskular. Saya berharap hasil penelitian ini dapat menjadi pertimbangan bagi para klinisi tentang pentingnya penanganan subyek yang mengalami prehipertensi.

Banyak kendala yang dihadapi dalam rangka penyusunan disertasi ini, hanya berkat bantuan berbagai pihak maka disertasi ini selesai pada waktunya. Pada kesempatan ini saya dengan tulus menyampaikan terimakasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada :

Prof. Dr. dr. Idrus Paturusi selaku Rektor Universitas Hasanuddin, **Prof. Dr. Ir. Mursalim, M.Sc,** Direktur Pascasarjana Universitas Hasanuddin, **Prof. dr. Irawan Yusuf, Ph.D** selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesempatan yang diberikan kepada kami untuk mengikuti pendidikan pada Program Pascasarjana.

Prof. Dr. dr. Syakib Bakri selaku promotor atas segala nasihat, bimbingan, pemikiran yang kritis, dan pendampingannya untuk kesempurnaan disertasi ini.

Dr. Mansyur Arif, PhD selaku ko-promotor yang telah meluangkan waktu untuk berdiskusi dan mempertajam disertasi ini.

Dr. dr. Gatot S Lawrence, M.Sc; Drs. Andi Wijaya, Ph.D; Dr. dr. Burhanudin Bahar, M.Sc; Dr.dr. Anwar Santoso; Prof. Dr. dr. Suryani As'ad, M.Sc; Prof. Dr.dr.Syamsu ; Prof.Dr.dr.Marsetio Donosepoetro sebagai anggota tim penguji atas masukkan untuk kesempurnaan disertasi ini.

Drs. Andi Wijaya, Ph.D, selaku komisaris utama PT. Prodia Widyahusada yang telah memberi kesempatan kepada saya untuk mengikuti jenjang pendidikan tertinggi di Universitas Hasanuddin.

Bapak Elias Nugroho; Bapak Hamdono Widjojo; Bapak Gunawan P.S; Bapak Ichsan Hidayat selaku komisaris PT. Prodia Widyahusada, **Ibu Dr. Dewi Muliaty, M.Si; Ibu Dra. Endang Hoyaranda;** beserta seluruh direksi PT. Prodia Widyahusada yang memfasilitasi penelitian ini dari awal hingga akhir. **Ibu Dra. Sri Hadiyati** sebagai atasan langsung penulis yang telah memberikan dukungan dan pengertiannya selama penulis melangsungkan pendidikan pascasarjana di Universitas Hasanuddin.

Tim prodia cabang Kramat dan prodia cabang Pasarminggu, Ibu Rose Arifianti SSi., Ibu Era Primawati SSi, Mba Emmy, semua supervisor dan seluruh staf atas dukungan moril, kerjasamanya dan pengertiannya selama penulis menyelesaikan pendidikan.

Terimakasih banyak yang tak terhingga kepada seluruh subyek penelitian yang telah bersedia menyumbangkan waktu dan sampel demi untuk kemajuan ilmu pengetahuan. **Bapak Dr Agus Sulaeman, M.Si., Ibu Indri Wulandari, mba Sinar, mas Arul beserta seluruh staf** laboratorium Prodia Makassar yang telah membantu kelancaran studi dan penelitian sampai selesainya penulisan disertasi ini. Kepada **divisi Penunjang Penelitian Prodia pusat dan divisi Uji Klinik Obat dan Penelitian (UKOP) cabang kramat jakarta** yang telah banyak membantu terlaksananya pengumpulan sampel dan pengerjaan pemeriksaan penelitian.

Kepada seluruh Branch Manager wilayah Jakarta, penulis mengucapkan terimakasih atas dorongan dan semangat yang diberikan kepada penulis. Untuk **Ibu Yati Sumiyati M.Si.** atas suka dan duka dan banyak pengalaman tak terlupakan yang dialami bersama dalam menyusun dan menyelesaikan disertasi ini.

Kepada orangtua tercinta **bapak Rakiandi Mathias** dan **Ibu Maria Sumirat** yang tak pernah putus memberikan doa dan motivasi seumur hidup penulis. Dan keluarga besar kakak adik dan keponakan-keponakan tersayang, terimakasih atas dukungan selama ini, semoga ini menjadi motivasi bagi keponakan-keponakan ku tersayang **Adit, Angga, Gianna** dan **Abel** dalam menempuh pendidikan kelak.

Ucapan terimakasih juga disampaikan kepada mereka yang namanya tidak tercantum tetapi telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan disertasi ini. Semoga berkat Tuhan melimpah bagi semua pihak yang telah membantu penyelesaian disertasi ini.

Akhirnya ucapan terimakasih yang tak terhingga kepada partner terhebat, sahabat setia, suami tersayang **Eddie SS** dan putriku tercinta **Teresa Melati Vidita**, terimakasih atas waktu yang berkurang dan perhatian yang tersita serta doa yang tak pernah putus selama penulis menyelesaikan pendidikan ini. Semoga disertasi ini dapat memberikan manfaat bagi orang banyak khususnya di bidang kesehatan.

Makassar, Desember 2012

Maria Evi Novianti

ABSTRAK

MARIA EVI NOVIANTI. *Korelasi Stres Oksidatif, Status Proinflamasi dan Antiinflamasi serta Resistensi Insulin dengan Disfungsi Endotel pada subyek Prehipertensi. Kajian terhadap, F2-Isoprostane, High Sensitivity-C Reactive Protein (hs-CRP), Adiponectin, Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) dan Asymmetric dimethylarginine (ADMA) (dibimbing oleh Syakib Bakri, Mansyur Arif)*

Pada subyek prehipertensi sudah terjadi peningkatan resiko kardiovaskular sebagaimana pada subyek hipertensi. Patomekanismenya terkait dengan stres oksidatif, status inflamasi, resistensi insulin dan disfungsi endotel.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui peran stres oksidatif yang dinilai dengan kadar F2-Isoprostan, status proinflamasi (kadar hsCRP) dan antiinflamasi (kadar adiponektin) serta resistensi insulin yang didasarkan pada nilai HOMA-IR terhadap kejadian disfungsi endotel (kadar ADMA) pada subyek prehipertensi.

Dilakukan penelitian komparasi dengan rancangan potong lintang dimulai bulan Oktober 2008 – April 2009 terhadap subyek pria dan wanita usia 25-65 tahun tidak mengkonsumsi obat antiinflamasi, tidak menderita infeksi akut, tidak sedang hamil dan tidak mengkonsumsi obat antioksidan.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa kadar F2-Isoprostan ($p=0.778$), nilai HOMA-IR ($p=0.449$) dan ADMA ($p=0.454$) lebih tinggi serta kadar adiponektin ($p=0.364$) lebih rendah pada subyek prehipertensi dibandingkan subyek normotensi namun tidak bermakna. Kadar hsCRP ($p<0.05$), rasio hsCRP/adiponektin ($p<0.05$) lebih tinggi bermakna pada subyek prehipertensi dibandingkan subyek normotensi. Uji korelasi dengan ADMA mendapatkan hasil bahwa kadar F2-Isoprostan ($r=0.138$; $p=0.195$), hsCRP ($r=0.074$; $p=0.323$), rasio hsCRP/adiponektin ($r=0.154$; $p=0.323$), tidak berkorelasi dengan kadar ADMA, sedangkan nilai HOMA-IR ($r=0.330$; $p<0.05$) berkorelasi positif bermakna dengan kadar ADMA. Kadar adiponektin ($r=-0.282$; $p<0.05$) berkorelasi negatif bermakna dengan kadar ADMA. Kadar F2-Isoprostan ($r=0.015$; $p=0.461$), hsCRP ($r=0.148$; $p=0.172$), dan rasio hsCRP/adiponektin ($r=0.253$; $p=0.102$) tidak berkorelasi dengan nilai HOMA-IR. Kadar adiponektin ($r=0.253$; $p<0.05$) berkorelasi negatif bermakna dengan nilai HOMA-IR.

Dari penelitian ini disimpulkan bahwa pada subyek prehipertensi sudah terjadi peningkatan, stres oksidatif, status inflamasi dan resistensi insulin serta disfungsi endotel. Dimana patomekanismenya terkait hubungan antiinflamasi dengan resistensi insulin yang berkorelasi dengan kejadian disfungsi endotel.

Kata kunci : prehipertensi, stres oksidatif, proinflamasi, antiinflamasi, resistensi insulin, disfungsi endotel

ABSTRACT

MARIA EVI NOVIANTI. Correlation of Oxidative Stress, Status of proinflammatory and anti-inflammatory and Insulin Resistance with Endothelial Dysfunction in Prehypertensive subjects. *The study on F2-Isoprostanes, high sensitivity-C Reactive Protein (hs-CRP), Adiponectin, Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) and Asymmetric dimethylarginine (ADMA)*

Prehypertension subjects has occurred enhancement cardiovascular risk as in hypertensive subjects. Patomechanism associated with oxidative stress, inflammatory status, insulin resistance and endothelial dysfunction. this study aims to find out the role of oxidative stress as assessed by levels of F2-Isoprostan, proinflammatory status of (hsCRP levels) and anti-inflammatory (adiponectin levels) and the insulin resistance which is based on HOMA-IR values the occurrence of endothelial dysfunction (ADMA levels) in prehypertensive subjects

Comparative research the cross-sectional design began in October 2008 - April 2009 the subject of men and women aged 25-65 years not taking anti-inflammatory drugs, do not suffer from acute infection, not pregnant and not taking antioxidants.

The results shows that levels of F2-Isoprostan ($p = 0.778$), value of HOMA-IR ($p = 0.449$) and ADMA ($p = 0.454$) higher and the adiponectin levels ($p = 0.364$) lower in subjects prehypertension compared to normotensive subjectsbut not significant. HsCRP levels ($p < 0.05$), hsCRP ratio/adiponectin ($p < 0.05$) was significantly higher on prehypertensive subjects compared to normotensive subjects. Test correlation with ADMA get results that levels of F2-Isoprostan ($r = 0.138$, $p = 0.195$), hsCRP ($r = 0.074$, $p = 0.323$), hsCRP ratio / adiponectin ($r = 0.154$, $p = 0.323$), not correlated with the levels of ADMA, while the value of HOMA-IR ($r = 0.330$, $p < 0.05$) significantly positively correlated with ADMA levels. F2-Isoprostan levels ($r = 0.015$, $p = 0.461$), hsCRP ($r = 0.148$, $p = 0.172$), and the ratio of hsCRP / adiponectin ($r = 0.253$, $p = 0.102$) not correlated with HOMA-IR values. Levels of adiponectin ($r = 0.253$, $p < 0.05$) significantly have negative correlation with HOMA-IR values.

From this study concluded that the prehypertensive subjects has been an increase, oxidative stress, inflammatory status of and insulin resistance and the of endothelial dysfunction. The patomechanism associated with the relationship of antiinflammatory with insulin resistance were correlated with occurrence of endothelial dysfunction.

Keywords : prehypertension, oxidative stress, proinflammatory, antiinflammatory, insulin resistance, endothelial dysfunction

	Halaman
PRAKATA	v
ABSTRAK	vi
ABSTRACT	vii
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR LAMPIRAN	xi
DAFTAR SINGKATAN	xii
I. PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Perumusan Masalah	8
C. Tujuan Penelitian	9
D. Manfaat Penelitian	10
II. TINJAUAN PUSTAKA	11
A. Hipertensi dan Prehipertensi	11
B. Hubungan tekanan darah dengan disfungsi endotel	13
C. Hubungan tekanan darah dengan resistensi insulin	23
D. Hubungan tekanan darah dengan inflamasi	29
E. Hubungan tekanan darah dengan stres oksidatif	35
F. Kerangka Teori	38
G. Kerangka Konseptual	41
H. Hipotesis Penelitian	42

III.	METODOLOGI PENELITIAN	43
	A. Rancangan Penelitian	43
	B. Lokasi dan waktu penelitian	43
	C. Populasi dan Teknik Sampel	43
	D. Instrumen dan Pengumpul Data	44
	E. Analisis Data	46
	F. Definisi Operasional, kriteria objektif dan cara pengukuran	46
	G. Persetujuan Etika Penelitian dan Tindakan Medik	50
	H. Alur Penelitian	51
IV.	HASIL DAN PEMBAHASAN	
	A. Hasil Penelitian	52
	B. Pembahasan	59
V.	RINGKASAN KESIMPULAN DAN SARAN	
	A. Ringkasan Penelitian	70
	B. Kesimpulan	71
	C. Saran	72

DAFTAR TABEL

Nomor	halaman
1. Klasifikasi hipertensi berdasarkan JNC-7 tahun 2003	11
2. Karakteristik klinis dan biokimia subyek penelitian	53
3. Uji Beda antar kelompok subyek penelitian	54
4. Uji hubungan antar variabel pada masing-masing kelompok subyek penelitian	56
5. Uji beda kelompok prehipertensi non-obes dengan kelompok prehipertensi obes	57
6. Uji beda kelompok prehipertensi normoglikemia dengan kelompok prehipertensi prediabetes	57
7. Uji beda kelompok prehipertensi TG rendah dibandingkan Prehipertensi TG tinggi	58

DAFTAR GAMBAR

Nomor		halaman
Gambar 1.	Struktur pembuluh darah dan sel endote	13
Gambar 2.	Signaling NO	14
Gambar 3.	Penyimpanan NO.	16
Gambar4.	Mekanisme NO pada sel endotel	17
Gambar 5.	Sintesis dan fungsi Endothelium-derived nitric oxide (EDNO)	19
Gambar 6.	Jalur ROS dalam menurunkan bioavailabilitas NO pada disfungsi vaskular	21
Gambar 7.	ADMA berperan sebagai inhibitor endogen dari sintesis NO	22
Gambar 9.	Faktor resiko kardiovaskular meningkatkan produksi ROS	23
Gambar 10.	Mekanisme signaling Insulin	24
Gambar 11.	Jalur Insulin	26
Gambar 12.	Insulin dan pertahanan terhadap kardiovaskular	27
Gambar 13.	Mekanisme insulin yang dimediasi oleh NO	28
Gambar 14.	CRP, inflammation, dan aktivasi sel endotel	30
Gambar 15.	Adiponektin menstimulasi NO melalui jalur PI3K	31
Gambar 16.	Patofisiologi sinyal transduksi antara adiponektin dengan angiotensin II	32

Gambar 17. Adiponektin sebagai molekul anti aterogenik dan antiinflamasi	33
Gambar 18. Relaksasi dan vasodilatasi otot polos	34
Gambar 19. Mekanisme Insulin dan Angiotensin II	37

DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

Lambang/singkatan	Arti dan Keterangan
NO	: <i>nitric oxide</i>
eNOS	: <i>endothelial nitric oxide synthase</i>
ADMA	: <i>asymmetric dimethylarginine</i>
hs-CRP	: <i>high-sensitivity C-reactive Protein</i>
HOMA-IR	: <i>homeostatic model assessment of insulin resistance</i>
TDS	: tekanan darah sistolik
TDD	: tekanan darah diastolik
ACE	: <i>angiotensin converting enzyme</i>
Ang-II	: angiotensin II
DDAH	: <i>dimethylarginine dimethyl amino hydrolase</i>
T2DM	: <i>type 2 diabetes mellitus</i>
IRS	: <i>insulin receptor substrates</i>
PI3K	: <i>phosphoinositide 3-kinase</i>
RI	: resistensi insulin
PPAR	: <i>peroxisome proliferator-activated receptor-γ</i>
AGEs	: aktivasi <i>advance glycosylation endproduct</i>
PKC	: <i>protein kinase C</i>
ROS	: <i>reactive oxygen species</i>

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	halaman
1. Rekomendasi Persetujuan Etik	78
2. Naskah Penjelasan untuk Responden (Subyek)	79
3. Fprmulir Persetujuan Mengikuti Penelitian setelah Mendapat Penjelasan	80 81
4. Formulir Kuisisioner Penelitian	82
5. Hasil Uji Kualitas Pemeriksaan F2-Isoprostane	83
6. Hasil Uji Kualitas Pemeriksaan hs-CRP	84
7. Hasil Uji Kualitas Pemeriksaan Insulin	85
8. Hasil Uji Kualitas Pemeriksaan ADMA	86

BAB I

PENDAHULUAN

A. LATAR BELAKANG MASALAH

Hipertensi merupakan masalah kesehatan masyarakat yang penting, bukan saja karena angka kejadiannya yang tinggi, tetapi juga karena risiko morbiditas dan mortalitas yang ditimbulkannya. Data dari *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) menunjukkan bahwa penderita hipertensi di dunia mencapai 1 miliar orang dari sekitar 7 miliar total penduduk dunia. Diperkirakan setengah dari populasi berumur 60 – 69 tahun dan duapertiga populasi berumur 70 tahun menderita hipertensi dimana kematian yang berhubungan dengan hipertensi mencapai 7.1 juta pertahun (Chobanian dkk., 2003).

Berbagai penelitian skala besar menunjukkan bahwa terjadi peningkatan resiko morbiditas dan mortalitas kardiovaskuler, serebrovaskuler dan gagal ginjal pada penderita hipertensi (Dzau, 2005).

Endotel adalah suatu lapisan sel yang melapisi lumen semua pembuluh darah. Keutuhan fungsi dan struktur endothel sangat penting bagi hemostatis pembuluh darah. Endotel merupakan jaringan yang memiliki banyak fungsi, baik fungsi sintesis maupun metabolisme. Endotel juga berperan aktif dalam interaksi antara komponen darah dengan jaringan (Mulvihill dkk., 2002).

Berbagai bukti eksperimental maupun klinik memperlihatkan bahwa hubungan antara hipertensi dengan penyakit kardiovaskuler merupakan suatu rangkaian patomekanisme yang kompleks terkait dengan stres oksidatif, inflamasi derajat rendah, resistensi insulin dan disfungsi endotel. Tekanan darah yang tinggi menimbulkan jejas pada endotel dinding vaskuler. Jejas pada endotel dianggap sebagai titik awal *remodeling* arteri. Ketika endotel mengalami jejas, timbul serangkaian tahapan imunologik yang kompleks yang pada awalnya bertujuan sebagai mekanisme pertahanan, namun bila berlebihan akan berujung pada pembentukan lesi atherosklerotik (Geisler dkk., 2004).

Endotel berperan dalam mengatur tonus dan struktur vaskuler melalui pelepasan beberapa vasoaktif seperti *nitric oxide* (NO). *Nitric oxide* dibentuk dari *L-arginine* dengan bantuan enzim *endothelial nitric oxide synthase* (eNOS) (Boger dkk., 2000). Disfungsi endotel terjadi apabila fungsi biologis NO terganggu. Kejadian disfungsi endotel dapat dinilai dengan pemeriksaan penanda biokimiawi yang bersirkulasi seperti *Endothelin-1* (ET-1), *von Willebrand factor* (vWF), *tissue type plasminogen activator* (t-PA), *plasminogen activator inhibitor* (PAI-1), dan molekul adhesi seperti *intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1), *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1), *E-selectin*, *P-selectin* dan *asymmetric dimethylarginine* (ADMA) (Raytakari & Celermajer, 2000).

Salah satu faktor yang berperan pada kejadian disfungsi endotel adalah peningkatan stres oksidatif dan inflamasi derajat rendah. Stres

oksidatif timbul bila terjadi ketidakseimbangan antara radikal bebas dengan mekanisme pertahanan anti-oksidan pada vaskuler. Berbagai penanda stres oksidatif telah diteliti dan dilaporkan meningkat pada penyakit kardiovaskuler dan memiliki nilai prediktif untuk risiko kejadian kardiovaskuler. Penelitian Fong dkk (2010) serta Gantini dkk (2006) menunjukkan bahwa kadar F2-isoprostan lebih tinggi pada subyek hipertensi dibandingkan dengan subyek normotensi.

Data epidemiologis mendukung adanya hubungan antara berbagai penanda proinflamasi dengan hipertensi. Bautista dkk (2001) melaporkan bahwa peningkatan tekanan darah yang progresif berhubungan dengan kadar *highsensitivity C-reactive Protein* (hs-CRP) yang lebih tinggi, di lain pihak subyek dengan kadar hs-CRP yang tinggi memiliki tekanan darah yang lebih tinggi dibanding subyek dengan kadar hs-CRP yang lebih rendah. Sebaliknya kadar adiponektin sebagai sitokin antiinflamasi lebih rendah pada subyek hipertensi esensial dibandingkan dengan subyek normotensi (Adamczak dkk, 2003). Karena konsentrasi CRP yang tinggi dan konsentrasi adiponektin yang rendah, penelitian Devaraj dkk. (2008) pada populasi metabolik sindrom menunjukkan rasio hs-CRP/adiponektin muncul sebagai biomarker kuat, hal ini disebabkan adanya *cross-talk* antara CRP dan adiponektin, dimana CRP menghambat ekspresi dan sekresi adiponektin pada adiposit *in vitro*.

Resistensi insulin yang disertai hiperinsulinemia dihubungkan dengan kejadian dan perkembangan hipertensi dan aterosklerosis

(Furuhansi dkk., 2003). Beberapa penelitian menunjukkan bahwa hipertensi berhubungan dengan resistensi insulin, dimana inflamasi vaskular merupakan dasar dari hubungan keduanya (Perticone dkk., 2008). Saad dkk. (2004) melaporkan bahwa resistensi insulin berhubungan dengan peningkatan tekanan darah. Resistensi insulin yang dinilai dengan *homeostatic model assessment of insulin resistance* (HOMA-IR) memiliki korelasi positif dengan peningkatan tekanan darah sistolis (TDS) maupun tekanan darah diastolis (TDD) (Kawamoto dkk, 2007). Patomekanisme yang menghubungkan resistensi insulin dengan hipertensi belum sepenuhnya dipahami. Diduga insulin menstimulasi sistem saraf simpatik, meningkatkan retensi natrium oleh ginjal, memodulasi transpor kation, dan menginduksi hipertrofi otot polos vaskuler (Saad dkk, 2004).

Penelitian Perticone dkk. (2008) memperlihatkan hubungan antara peningkatan kadar ADMA sebagai penanda disfungsi endotel dengan resistensi insulin pada subyek hipertensi.

Pada tahun 2003, *The Seventh Report of the Joint National Committee* (JNC-7) mengelompokkan TDS 120-139 mmHg atau TDD 80-89 mmHg sebagai kelompok "prehipertensi". Prehipertensi bukan merupakan kategori penyakit, namun lebih menunjukkan subyek yang berisiko tinggi untuk mengalami hipertensi (JNC-7, 2003). Prehipertensi seringkali menjadi hipertensi setelah beberapa tahun, terutama pada subyek usia lanjut (Vasan dkk, 2001). Pada beberapa penelitian

didapatkan bahwa pada subyek prehipertensi juga sudah terjadi peningkatan kejadian penyakit kardiovaskular. Pada penelitian NHANES II terhadap subyek berusia 30–74 tahun, didapatkan bahwa hampir 90% subyek dengan prehipertensi memiliki sedikitnya satu faktor risiko kardiovaskular (Mainous dkk, 2004). Jika dibandingkan dengan kelompok normotensi, maka kelompok prehipertensi memiliki risiko tiga kali lipat mengalami hipertensi dan dua kali lipat mengalami kejadian kardiovaskular (Gupta dkk, 2012).

Dari penelitian *the ATTICA Study* (2007) disimpulkan bahwa prehipertensi mungkin merupakan suatu kondisi proinflamasi (Chrysohoou dkk, 2007). Celoria dkk. (2010) mendapatkan bahwa hipoadiponektinemia terjadi pada subyek hipertensi yang obese. Salah satu penelitian kohort di Asia, yang melibatkan individu non-hipertensi dari dua populasi independen yang berbeda yaitu *Singapore Prospective Study Programme* dan *Singapore Malay Eye Study* melaporkan bahwa prevalensi prehipertensi meningkat seiring dengan meningkatnya kadar CRP (Sabanayagam dkk., 2012).

Penelitian Knobler dkk. (2011) menunjukkan kerja insulin bervariasi dan sedikitnya meningkat enam kali lipat pada individu dengan prehipertensi. Data ini menunjukkan bahwa resistensi insulin memainkan peranan penting dalam peningkatan risiko PJK pada individu prehipertensi. Mekanisme yang mendasari hubungan prehipertensi dengan resistensi insulin belum sepenuhnya dimengerti.

Berdasarkan data-data tersebut diatas, nampak bahwa hubungan antara stress oksidatif, status inflamasi, resistensi insulin dengan kejadian disfungsi endotel pada hipertensi sudah terbukti secara eksperimen dan klinik namun bagaimana mekanisme dan dinamika dari faktor-faktor risiko tersebut serta hubungannya satu dengan yang lainnya belum banyak diteliti pada prehipertensi dan hasilnya pun masih kontroversi. Studi ATTICA dan penelitian Lee dkk. (2012) memperlihatkan hubungan yang tidak bermakna antara stres oksidatif dengan tekanan darah. Penelitian Saad dkk. (2004) menunjukkan pada prehipertensi ada hubungan resistensi insulin pada ras Jepang, Indian dan Amerika, namun hubungan tersebut tidak ditemukan pada ras Afro-Amerika.

Penelitian ini bertujuan untuk menilai hubungan stress oksidatif, status inflamasi, resistensi insulin dan disfungsi endotel pada subyek prehipertensi. F2-isoprostan dipakai sebagai penanda stres oksidatif. F2-Isoprostan telah diterima sebagai baku emas penanda stres oksidatif *in-vivo* yang berhubungan dengan faktor resiko atherosklerosis. *C-reactive protein* digunakan sebagai penanda proinflamasi karena sifatnya sensitif dan merupakan protein fase akut yang ditemukan dalam darah, kadarnya akan meningkat sebagai respon terhadap peradangan. Adiponektin digunakan sebagai penanda antiinflamasi dimana adiponektin merupakan suatu sitokin yang disekresikan oleh sel adiposa dan memainkan peran penting dan mempunyai sifat berlawanan dengan resistensi insulin serta menstimulasi secara langsung produksi NO pada sel endotel (Chen dkk.,

2002). Ouchi dkk (2003) melaporkan adanya hubungan timbal balik antara adiponektin dengan CRP, baik pada plasma maupun jaringan adiposa manusia, yang berperan pada perkembangan atherosklerosis. Baku emas dari penanda resistensi insulin adalah metoda *euglycaemic clamp*, namun cara ini bersifat invasif dan tidak praktis, sehingga resistensi insulin dinilai dengan HOMA-IR. Penelitian Matthew dkk. (1985) membandingkan perhitungan nilai HOMA-IR dengan metode *euglycaemic clamp* dimana nilai HOMA-IR berkorelasi dengan resistensi insulin. Penanda disfungsi endotel menggunakan kadar ADMA karena peningkatan kadar ADMA dapat menghambat sintesis NO, mengganggu fungsi endotel dan meningkatkan kejadian atherosklerosis. Kadar ADMA meningkat pada subyek hipertensi, hiperkolesterolemia, gagal jantung kronis, diabetes melitus, penyakit ginjal kronik dan atherosklerosis (Sibal dkk, 2010).

B. RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan latar belakang di atas, maka diajukan rumusan masalah, sebagai berikut :

1. Apakah kadar F2-Isoprostan, hs-CRP, rasio hs-CRP/adiponektin , nilai HOMA-IR dan kadar ADMA lebih tinggi serta kadar adiponektin lebih rendah pada subyek prehipertensi dibandingkan subyek normotensi?
2. Apakah kadar F2-Isoprostan, hs-CRP, rasio hs-CRP/adiponektin, dan nilai HOMA-IR berkorelasi positif dengan kadar ADMA pada subyek prehipertensi?
3. Apakah kadar adiponektin berkorelasi negatif dengan kadar ADMA pada subyek prehipertensi?
4. Apakah kadar F2-Isoprostan, hs-CRP, dan rasio hs-CRP/adiponektin berkorelasi positif dengan nilai HOMA-IR pada subyek prehipertensi?
5. Apakah kadar adiponektin berkorelasi negatif dengan nilai HOMA-IR pada subyek prehipertensi?
6. Apakah nilai HOMA-IR berkorelasi positif dengan kadar ADMA pada subyek prehipertensi?

C. TUJUAN PENELITIAN

1. Tujuan Umum

Mengetahui peran stress oksidatif, status proinflamasi dan antiinflamasi serta resistensi Insulin terhadap kejadian disfungsi endotel pada subyek prehipertensi.

2. Tujuan Khusus

1. Menilai kadar F2-Isoprostan, hs-CRP, ADMA, nilai HOMA-IR dan rasio hs-CRP/adiponektin serta kadar adiponektin pada subyek prehipertensi dan subyek normotensi.
2. Menilai korelasi antara kadar F2-Isoprostan, hs-CRP, rasio hs-CRP/adiponektin, dan nilai HOMA-IR dengan kadar ADMA pada subyek prehipertensi.
3. Menilai korelasi kadar adiponektin dengan kadar ADMA pada subyek prehipertensi.
4. Menilai korelasi kadar F2-Isoprostan, hs-CRP, dan rasio hs-CRP/adiponektin dengan nilai HOMA-IR pada subyek prehipertensi
5. Menilai korelasi antara kadar Adiponektin dengan nilai HOMA-IR pada subyek prehipertensi
6. Menilai korelasi antara nilai HOMA-IR dengan kadar ADMA pada subyek prehipertensi.

D. MANFAAT PENELITIAN

1. Untuk Pengembangan Ilmu

Memberi tambahan informasi mengenai mekanisme dan dinamika dari terjadinya stres oksidatif, status proinflamasi dan antiinflamasi serta resistensi insulin, dan bagaimana interaksi dan hubungan antara faktor-faktor tersebut terhadap kejadian disfungsi endotel pada subyek prehipertensi

2. Untuk Pengembangan Medik

Apabila mekanisme dan dinamika dari terjadinya stres oksidatif, status proinflamasi dan antiinflamasi serta resistensi insulin dan interaksinya terhadap kejadian disfungsi endotel dapat dibuktikan, maka dapat digunakan sebagai dasar dalam menentukan strategi pencegahan dan pengobatan farmakologis dan non-farmakologis terhadap proses patomekanisme tersebut pada subyek prehipertensi

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Hipertensi dan Prehipertensi

Hipertensi adalah peningkatan TDS ≥ 140 mm Hg atau TDD ≥ 90 mm Hg secara persisten.

Tabel 1. Klasifikasi hipertensi berdasarkan JNC-7 2003

BLOOD PRESSURE CLASSIFICATION	SBP mmHg	DBP mmHg
NORMAL	<120	and <80
PREHYPERTENSION	120–139	or 80–89
STAGE 1 HYPERTENSION	140–159	or 90–99
STAGE 2 HYPERTENSION	≥ 160	or ≥ 100

SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure

Hipertensi merupakan faktor risiko untuk penyakit kardiovaskular termasuk penyakit arteri koroner, penyakit arteri perifer, stroke, dan gagal jantung. Etiologi hipertensi esensial telah diteliti, dan mekanisme yang mendasarinya sangat kompleks dan cenderung multi-faktorial. Beberapa penelitian menunjukkan hipertensi berhubungan dengan gangguan arteri brakialis, dan beberapa peneliti memperlihatkan disfungsi endotel secara

mekanisme terlibat dalam perkembangan tekanan darah (Shimbo dkk, 2010).

Tekanan darah normal tinggi telah dikaitkan dengan peningkatan ketebalan intima karotid, perubahan fitur morfologi jantung, dan disfungsi ventrikel diastolik, kemungkinan adalah pencetus kejadian kardiovaskular (Vasan dkk, 2001).

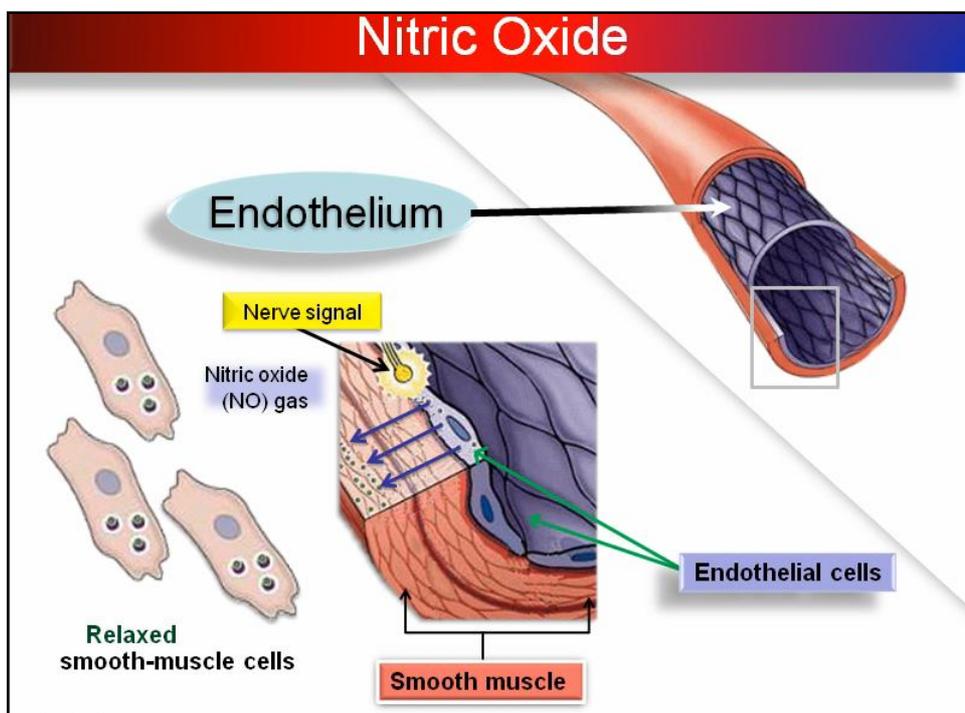
Tabel 1. menerangkan mengenai definisi prehipertensi sebagai tekanan darah sistolik 120-139 mmHg dan/atau tekanan darah diastolik 80-89 mmHg. Konsep prehipertensi diperkenalkan sebagai pedoman baru untuk pengelolaan tekanan darah berdasarkan JnC-7 (*the seventh report of the Joint National Committee*).

Prehipertensi adalah suatu permulaan dari hipertensi secara klinik dan sangat dekat dengan kejadian penyakit kardiovaskular. Dimana pasien dengan prehipertensi resiko terkena PJK akan semakin meningkat dibandingkan dengan pasien yang memiliki tekanan darah pada batas normal.

Prehipertensi adalah klasifikasi tekanan darah seseorang yang berada pada tinggi normal tetapi belum pada kriteria hipertensi (tekanan darah tinggi). Penentuan tekanan darah didasarkan pengukuran dua kali atau lebih pada dua kali atau lebih pengukuran yang berbeda minimal satu minggu.

B. Hubungan tekanan darah dengan disfungsi endotel

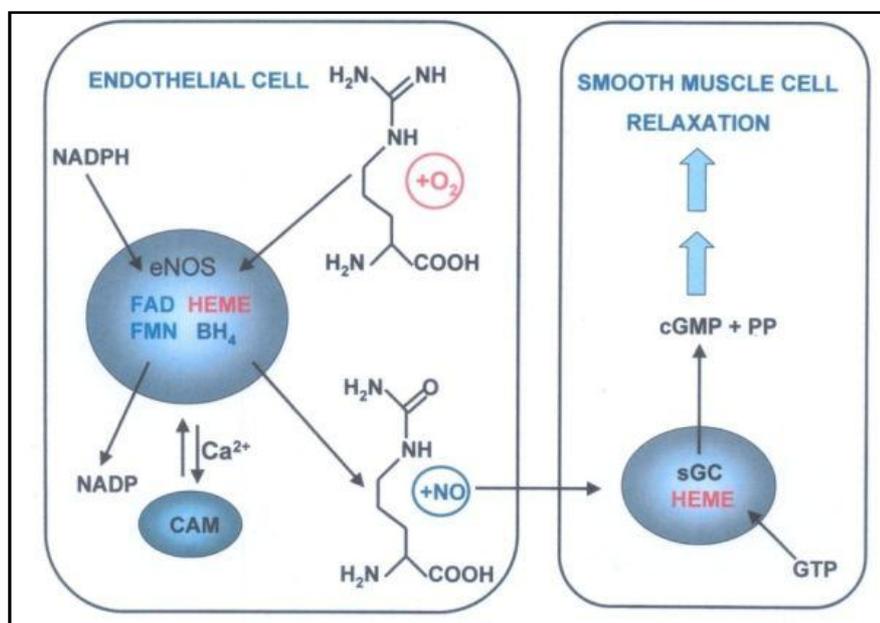
Sel endotel adalah lapisan tipis dari sel yang melapisi permukaan interior dari semua pembuluh darah. Gambar 1. memperlihatkan sel-sel melapisi seluruh sistem peredaran darah keseluruhan dari jantung sampai ke kapiler terkecil. Apabila diukur luas permukaannya, sel-sel endotel akan menutupi area permukaan 8 lapangan tenis dan berat sama dengan organ jantung. Itu menakjubkan karena endothelium hanya satu lapisan tidak tebal dan tidak dapat dilihat oleh mata manusia. Sel endotel diklasifikasikan sebagai membran *inert* yang fungsi utamanya adalah untuk membuat darah masuk ke dalam sistem peredaran darah dan mengeluarkan dari jaringan tubuh dan organ.



Gambar 1. Struktur pembuluh darah dan sel endotel (<http://no-more-heart-disease.com>)

Penelitian selama 25 tahun terakhir telah menunjukkan bahwa sel endotel bersifat aktif, merupakan organ multi-fungsi yang memainkan peran penting dalam metabolisme, imunologi, dan kesehatan kardiovaskular. Sel-sel endotel pada akhirnya menentukan kesehatan pembuluh darah anda dan memainkan peran utama dalam mencegah penyakit jantung.

Sel endotel memainkan peranan penting pada beberapa faktor kritis. Pada tahun 1998, Nobel memberikan penghargaan pada tiga orang peneliti Amerika yang menemukan bagaimana sel endotel memproduksi NO. Dari lima fungsi utama dari endotel, dapat ditemukan NO terkait pada 3 dari lima fungsinya.



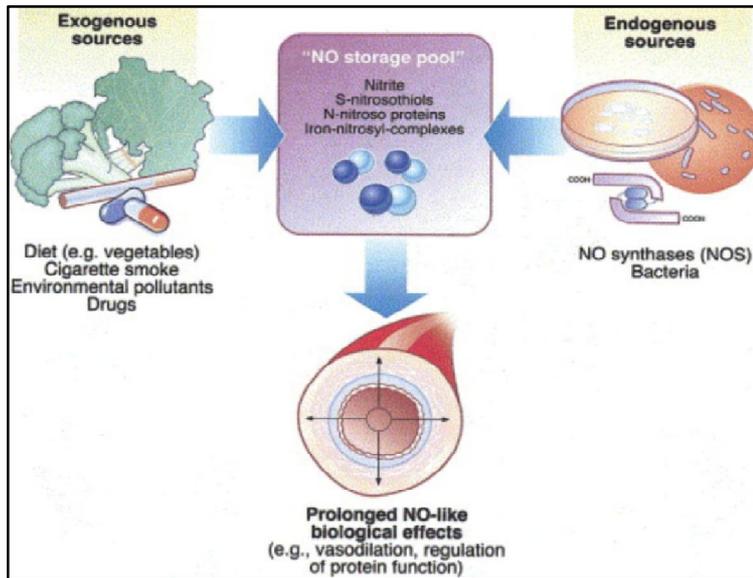
Gambar 2. Signaling NO (Schmidt, 2012)

Gambar 2. Signaling NO sebagai target terapi pada kelainan *cardiac* dan *vascular*. Endotelial NOS mengkatalisis bentuk NO dari *L-arginine* melalui dua langkah monooksigenasi sequensi. Pertama, atom nitrogen dari NO dihasilkan dari *guanidinogroup* dari ikatan *L-arginine* dan atom oksigen dari NO dihasilkan oleh molekul oksigen. Pembentukan cGMP pada VSMC dikatalisis oleh larutan *guanilat syclase* yang distimulasi oleh NO yang diproduksi oleh sel endotel yang terdekat.

Polusi dari lingkungan dan reaksi yang berlebihan dan bahaya potensial dari radikal bebas juga merupakan signal yang sangat penting bagi tubuh kita.

Pembentukan NO tergantung dari kesehatan sel endotel yang seimbang dengan produksi asam amino esensial *L-arginine* dan kelompok enzim yang disebut NOS. Pada saat sel endotel dirusak oleh tekanan darah tinggi, kadar glukosa yang tinggi, kolesterol dan merokok akan menurunkan produksi NO.

Senyawa nitroso dapat berperan sebagai donor dari NO dan bahkan mungkin memiliki aktivitas seperti NO intrinsik. Pasien dengan disfungsi endotel memperlihatkan kadar plasma dari senyawa nitroso lebih rendah, seperti menggambarkan bahwa ada gangguan aktivitas NOS.



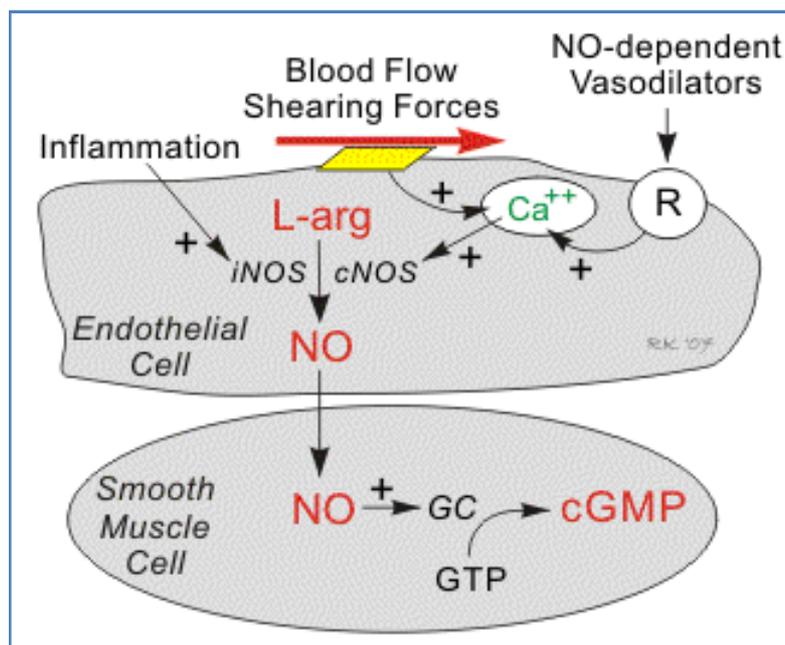
Gambar 3. Penyimpanan NO. (Lundberg, 2006)

Menurunnya produksi NO ada beberapa kemungkinan penyebabnya (Thuillez dkk., 2005). :

1. Defisiensi pada *L-arginine* yang merupakan substrat untuk sintesis NO (NOS)
2. Kehadiran dalam konsentrasi tinggi dari inhibitor endogen dari NOS
3. Suatu defisiensi pada kofaktor untuk eNOS
4. Menurunnya ekspresi eNOS karena faktor hipoxia, TNF-a atau menurunnya aliran dan tekanan darah

L-arginine bisa berperan baik dan bisa berperan buruk seperti pedang yang mempunyai dua mata. Asam amino esensial *L-arginine* ditemukan pada makanan seperti susu, keju, yogurt, daging dan protein lainnya.

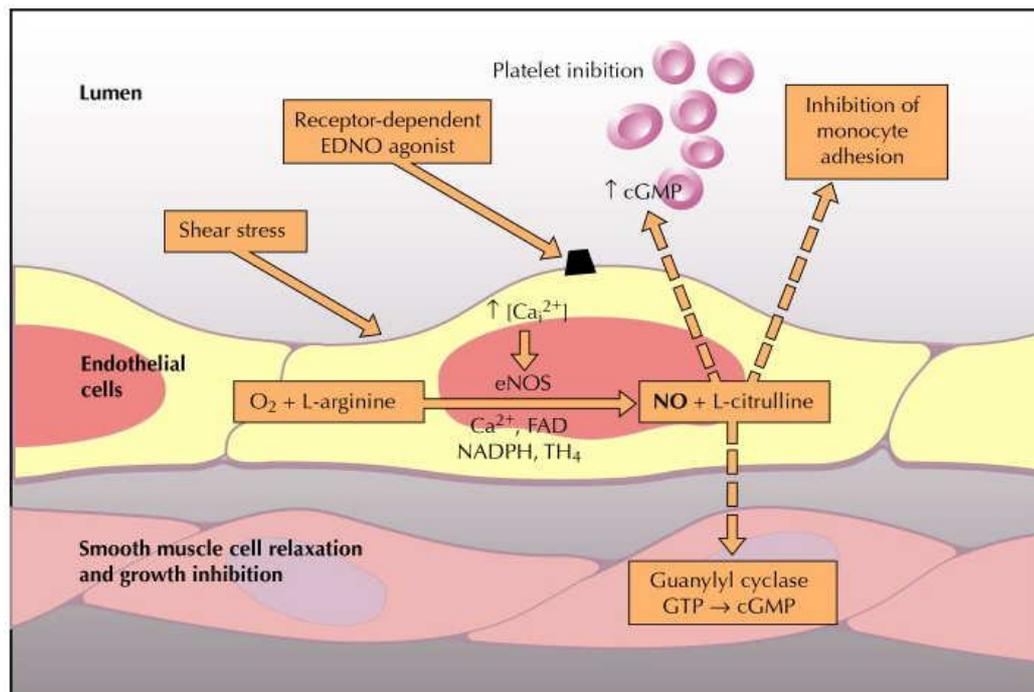
NO diproduksi dari asam amino *L-arginine* melalui reaksi enzimatik dari NOS. Gambar 4. Ada dua bentuk NOS : konstitutif NOS (cNOS; type III) dan *inducible NOS* (iNOS; type II). Kofaktor dari NOS termasuk oxygen, NADPH, *tetrahydrobiopterin* and *flavin adenine nucleotides*. Sebagai tambahan pada NOS endotelial ada NOS neural (nNOS; type I) yang berfungsi sebagai transmitter pada otak dan pada saraf saraf berbeda di sistim saraf perifer, seperti saraf *non-adrenergic, non-cholinergic (NANC) autonomic* yang memerintahkan jaringan tubuh untuk melakukan vasodilatasi.



Gambar 4. Mekanisme NO pada sel endotel (www.cvphysiology.com)

Hipertensi mempunyai hubungan yang kuat dengan komplikasi penyakit kardiovaskular diantaranya *infark miokard*, gagal jantung, dan stroke (Gokce dkk., 2004). Modulasi tonus oleh sel endotel terjadi melalui sintesis dan elaborasi dengan mediator vasodilator yang berhubungan dengan NO atau jalur *L-arginine*. Sel Endotel adalah target awal yang dari faktor resiko kardivaskular dan penyakit kardiovaskular seperti hipertensi. Kapasitas dan fungsi sel endotel merespon berbagai jenis stimulus *autocrine* dan *paracrine* menghasilkan konsekuensi patologis yaitu disfungsi endotel pada tonus vasomotor, kekakuan arteri dan remodelling arteri dan inflamasi yang memainkan peranan penting pada aterosklerosis dan kerusakan target organ (Thuillez dkk., 2005).

Gambar 5. Sel endotel adalah suatu membran yang konstitutif terkait dengan sintesis NO dibantu oleh FAD, NADPH, TH4 dan Calsium sebagai kofaktor, berperan sebagai katalisis asam amino *L-arginine* menjadi NO dan *L-citruline*. Kemudian NO yang akan berdifusi kedalam sel-sel otot polos pembuluh darah dan mengaktifasi enzim *guanylate cyclase* yang menghasilkan *cyclic* GMP yang akan merangsang relaksasi otot sehingga akan terjadi vasodilatasi.



Gambar 5. Sintesis dan fungsi Endothelium-derived nitric oxide (EDNO) (medicalmyths.wordpress.com)

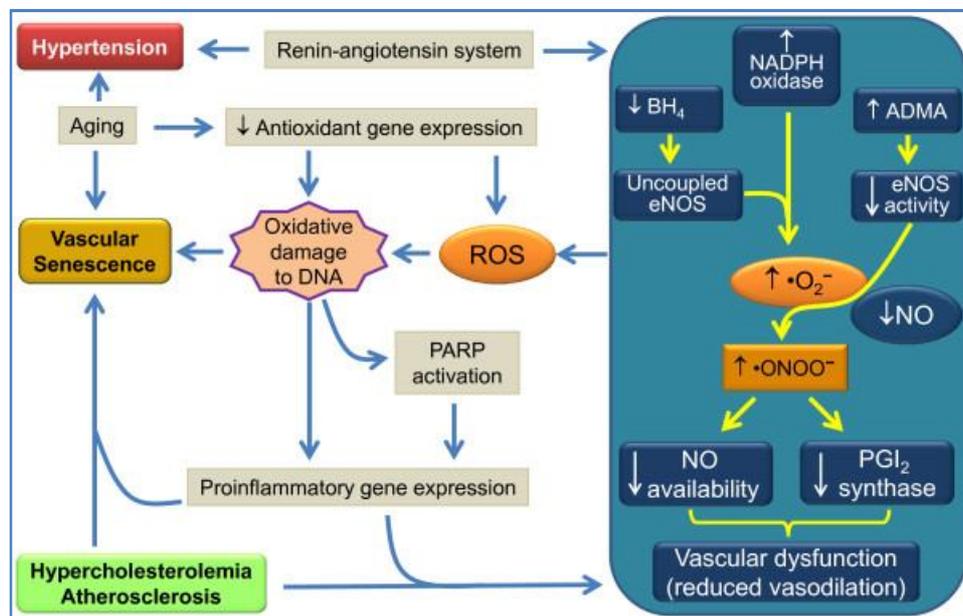
Sel endotel juga memproduksi mediator-mediator yang merangsang vasokonstriksi, yaitu endothelin, prostaglandin dan *angiotensin II* (Ang-II) serta mengatur tonus pembuluh darah dengan cara mempertahankan keseimbangan antara vasodilatasi sebagai hasil dari produksi NO dan vasokonstriksi dimana terjadi pembentukan Ang-II yang diproduksi oleh sel endotel pada jaringan lokal.

Enzim yang mengatur produksi Ang-II adalah *angiotensin converting enzyme* (ACE). Enzim ini bersifat proteolitik, disintesis oleh sel endotel, diekspresikan pada permukaan sel endotel dan mempunyai aktivitas dibawah pengaruh angiotensin I (Ang-I). Ang-I diproduksi melalui pemecahan dari suatu makromolekul prekursor (angiotensinogen)

dibawah pengaruh renin, suatu enzim proteolitik yang dihasilkan oleh ginjal. Ang-II berikatan dan mengatur tonus otot polos pembuluh darah melalui reseptor angiotensin yang spesifik. Tergantung dari reseptor yang diaktivasi, Ang-II dapat memberi efek regulasi terhadap berbagai aktivitas fungsional otot polos pembuluh darah, termasuk kontraksi vasokonstriksi, pertumbuhan, proliferasi dan differensiasi.

Secara keseluruhan, kerja dari Ang-II berlawanan dengan kerja NO. Sebagaimana diterangkan sebelumnya, bahwa NO merupakan produk dari enzim NOS sebagai respons terhadap pengaruh aktivator dan inhibitor spesifik.

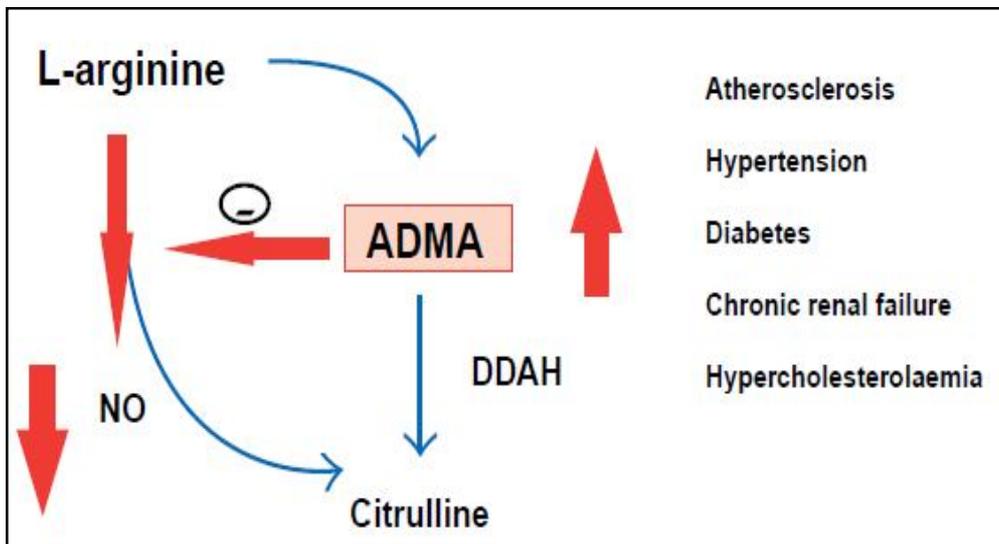
Banyak studi pada disfungsi endotel dikaitkan dengan mekanisme menurunnya bioavailabilitas NO. Penurunan ini menghasilkan baik menurunnya produksi NO atau meningkatnya degradasi NO. Pada hipertensi menurunnya efek vaskular dari NO dapat dikesampingkan apabila respon terhadap donor NO dapat di pelihara. Hasil utama dari menurunnya produksi NO atau meningkatnya inaktivasi NO. (Thuillez dkk., 2005).



Gambar 6. Jalur ROS dalam menurunkan bioavailabilitas NO pada disfungsi vaskular (Vasquez , 2012).

Gambar 7. *Asymmetric dimethylarginine* (ADMA) disintesis dari *L-arginine* dengan *protein methylase-I* dan selanjutnya dimetabolisme oleh *dimetilarginin dimetil amino hydrolase* (DDAH) menghasilkan *cytrulline*. ADMA berperan sebagai inhibitor endogen dari sintesis NO dan konsentrasinya meningkat pada beberapa penyakit, kemungkinan sebagai hasil dari meningkatnya kerja DDAH.

L-arginine adalah substrat untuk enzim NOS. Sisa Arginine pada protein dapat dimetilasi oleh protein *arginine metiltransferase*. Setelah proteolisis dari arginin-alkohol protein, *methylarginines* (ADMA dan L-NMMA) terakumulasi dalam sitosol mana menghambat aktivitas NOS dengan bersaing dengan arginin di situs NOS aktif.

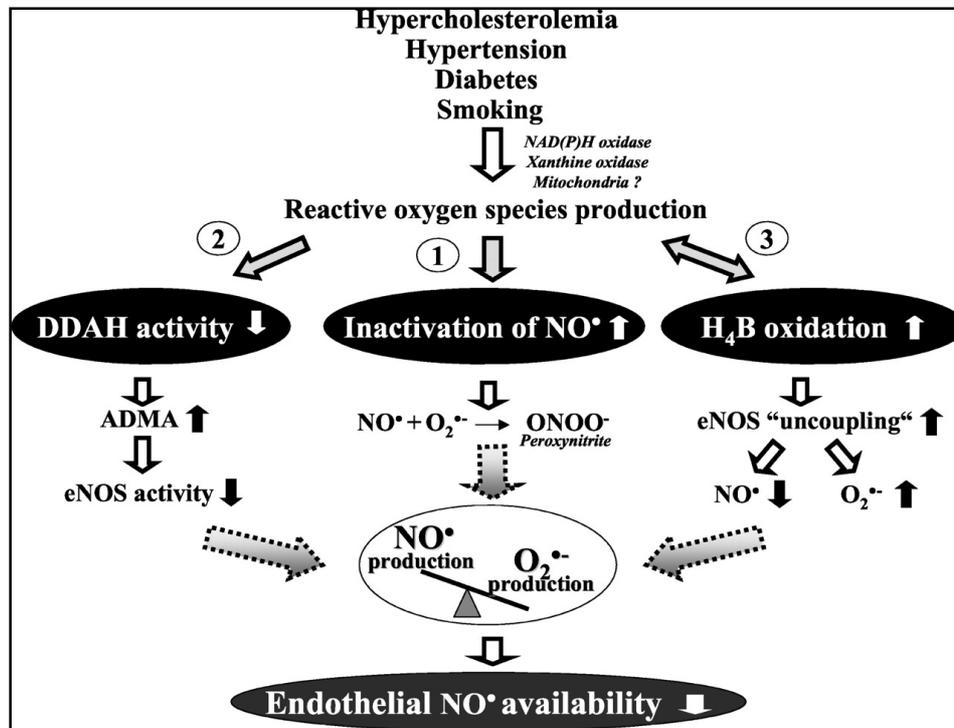


Gambar 7. ADMA berperan sebagai inhibitor endogen dari sintesis NO (Vallance, 2001)

Inhibitor metilarginin dimetabolisme oleh aktivitas DDAH. ADMA dilaporkan meningkat pada beberapa penyakit antara lain hipertensi, gagal jantung, gagal ginjal, aterosklerosis preeklamsi dan T2DM.

Berdasarkan aktivitas dan distribusi dari enzim DDAH, pengaturan dari metabolisme secara endogen dari ADMA adalah mekanisme yang potensial untuk mengatur produksi NO secara *in vivo*. Sudah terbukti bahwa baik secara farmakologi atau genetik hasil inhibisi dari DDAH1 menghasilkan gangguan sinyal NO yang mengakibatkan disfungsi endotel, meningkatnya resistensi vaskular secara sistemik, dan meningkatnya tekanan darah sistemik dan pulmonary. Berdasarkan aktivitas dan distribusi dari enzim ini, dapat disimpulkan bahwa regulasi dari metabolisme endogen yang diproduksi dari *asymmetric*

methylarginines adalah mekanisme yang potensial untuk mengatur produksi NO secara *in vivo*.

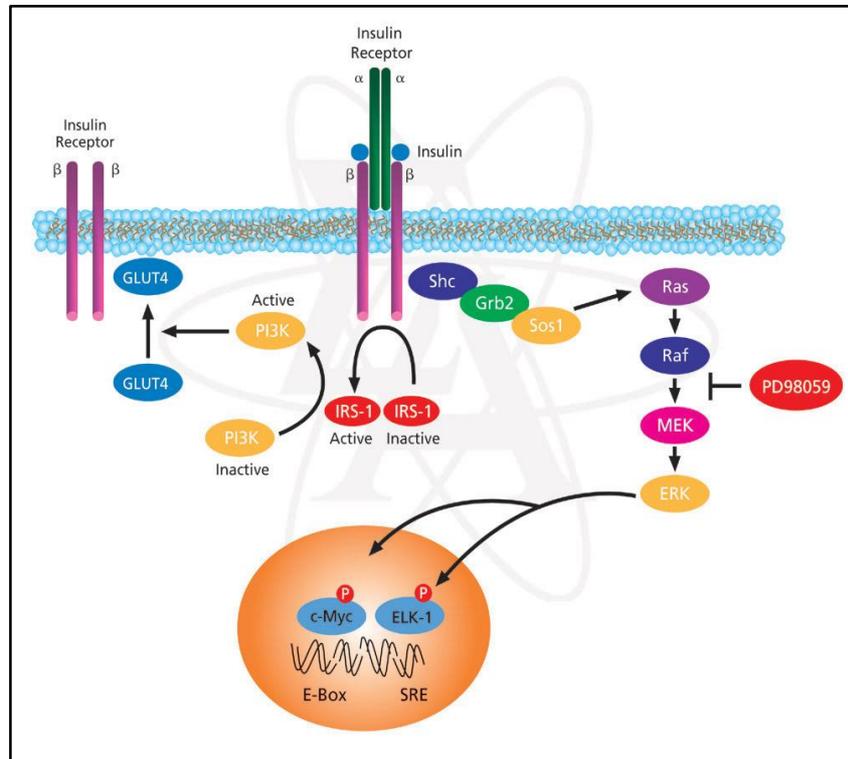


Gambar 9. Faktor resiko kardiovaskular meningkatkan produksi ROS (Landmesser , 2004)

C. Hubungan tekanan darah dengan resistensi insulin

Sinyal melalui jalur insulin sangat penting untuk pengaturan secara intrasel kadar glukosa darah dan untuk mencegah diabetes. Insulin terikat pada reseptornya untuk melakukan autofosforilasi dari sub unit b dan fosforilasi tirosin dari *insulin receptor substrates (IRS)*. IRS berfosforilasi merubah SH2 dr SHP2 yang merupakan suatu *tyrosin fosfatase* dan SH3 yang merupakan adaptor dari molekul Grb2. Grb2

yang diaktivasi merekrut Sos1 dan mengaktivasi sinyal Ras dan transkripsi gene.



Gambar 10. Mekanisme signaling Insulin, (Bevan, 2001)

IRS juga mengaktivasi *phosphoinositide 3-kinase* (PI3K) melalui SH2 domain, yang akan meningkatkan konsentrasi intrasel dari PIP₂ dan PIP. Hal ini akhirnya mengaktivasi *phosphatidylinositol phosphate-dependent kinase-1* (PDK-1), yang kemudian mengaktivasi Akt/PKB. Proses ini menghasilkan translokasi dari *glucose transporter* (GLUT4) dari vesikula sitoplasmik ke membran sel.

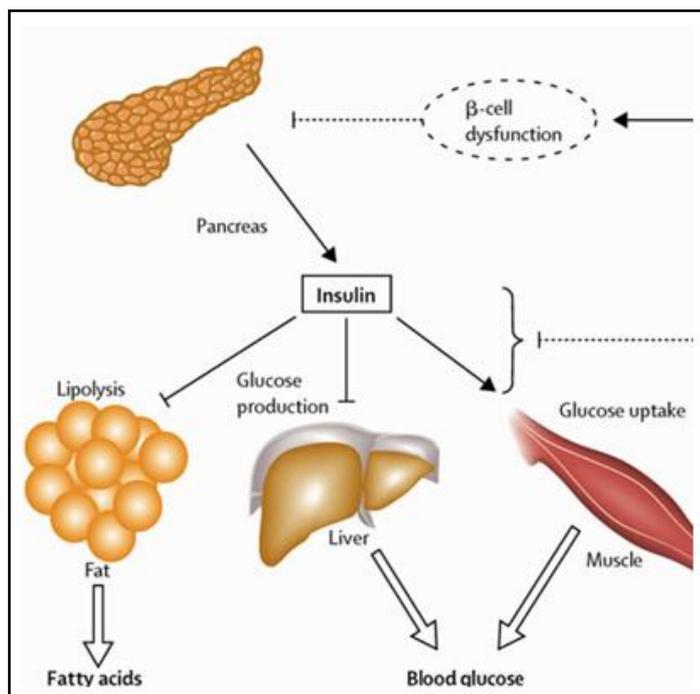
Resistensi insulin adalah suatu kondisi di mana sel-sel tubuh menjadi resisten terhadap efek insulin, yaitu respon normal terhadap

jumlah yang diberikan insulin berkurang. Akibatnya, tingkat yang lebih tinggi insulin yang dibutuhkan agar insulin memiliki fungsi optimal.

Insulin memiliki fungsi yang luas antara lain:

1. Membantu sel di hati, otot, dan jaringan lemak untuk mengambil glukosa dari darah dan mengubahnya menjadi glikogen yang bisa disimpan dalam hati dan otot
2. Mencegah penggunaan lemak sebagai sumber energi. Pada saat insulin tidak tersedia atau kadar glukosa rendah tubuh mulai menggunakan lemak sebagai sumber energi
3. Insulin juga mengontrol sistem tubuh lainnya dan mengatur penyerapan asam amino oleh sel tubuh
4. Memiliki beberapa efek anabolik lain di seluruh tubuh

Gambar 11. Insulin disintesis pada jumlah yang signifikan hanya pada sel beta pada pankreas. Insulin terutama di sekresi sebagai respon karena peningkatan konsentrasi glukosa dalam darah. Insulin dapat mengatur kadar glukosa dan indra tubuh untuk merespon peningkatan glukosa darah dengan mensekresi insulin. Insulin juga disekresi oleh rangsangan lain seperti penglihatan dan rasa rangsangan makanan, stimulasi saraf dan meningkatnya konsentrasi darah dari molekul energi lainnya, termasuk asam amino dan asam lemak.

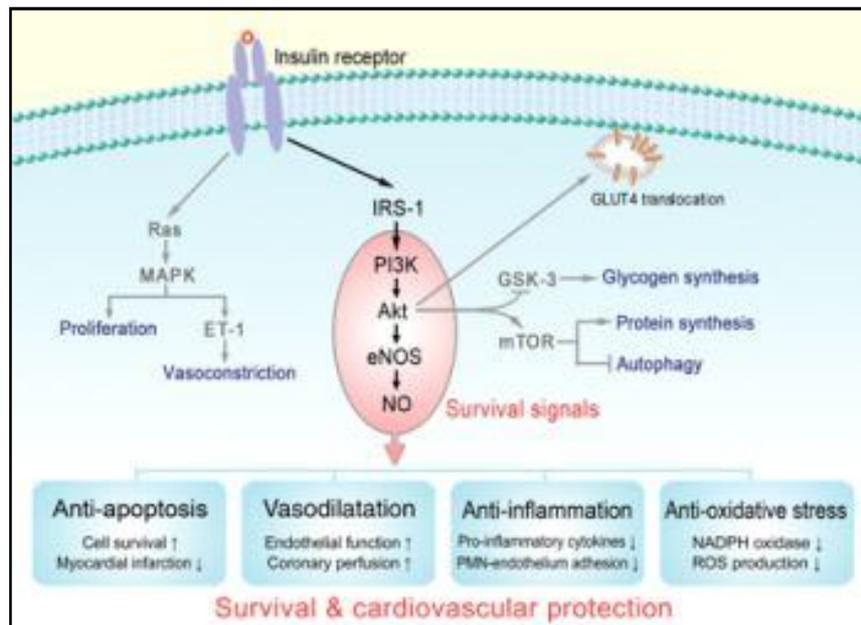


Gambar 11. Jalur Insulin, <http://www.news-medical.net>

Gambar 12. Insulin menginisiasi sinyal pertahanan PI3K–Akt–eNOS–NO dan proteksi terhadap kardiovaskular. Insulin terikat reseptor insulin pada membran sel, memulai aktivasi dua jalur signaling utama : Ras–MAPK, yang menghasilkan proliferasi sel, dan PI3K–Akt–eNOS, yang menghasilkan modulasi metabolik dan pertahanan terhadap kardiovaskular.

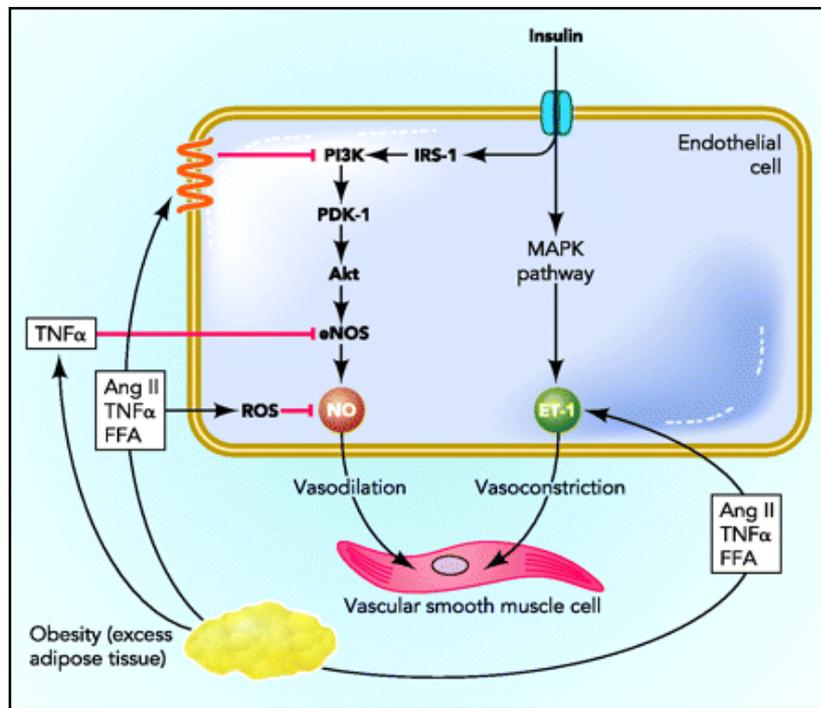
Selama insulin mengaktivasi sinyal *cascade*, PI3K–Akt–eNOS–NO menghasilkan hubungan khusus antara insulin dan sistem kardiovasklar yang dikaitkan dengan kesehatan dan penyakit. Aktivasi dari sinyal *cascade*, bersama-sama dengan molekul *Akt-activated* lainnya (seperti GSK-3 β , mTOR dan p70S6 *kinase*), memunculkan efek pertahanan

terhadap kardiovaskular termasuk vasodilatasi, anti apoptosis, anti inflamasi dan anti stress oksidatif / nitratif (Yu Q dkk, 2011).



Gambar 12. Insulin dan pertahanan terhadap kardiovaskular (Yu Q, 2011).

Gambar 13. Fungsi vasodilatasi dari insulin sangat membutuhkan secara paralel baik jalur PI3 kinase dimana insulin akan menstimulasi Akt yang meningkatkan sintesis endothelial NO (eNOS) yang kemudian akan memproduksi NO.



Gambar 13. Mekanisme insulin yang dimediasi oleh NO dan produksi endothelin 1 (Jonk, 2007)

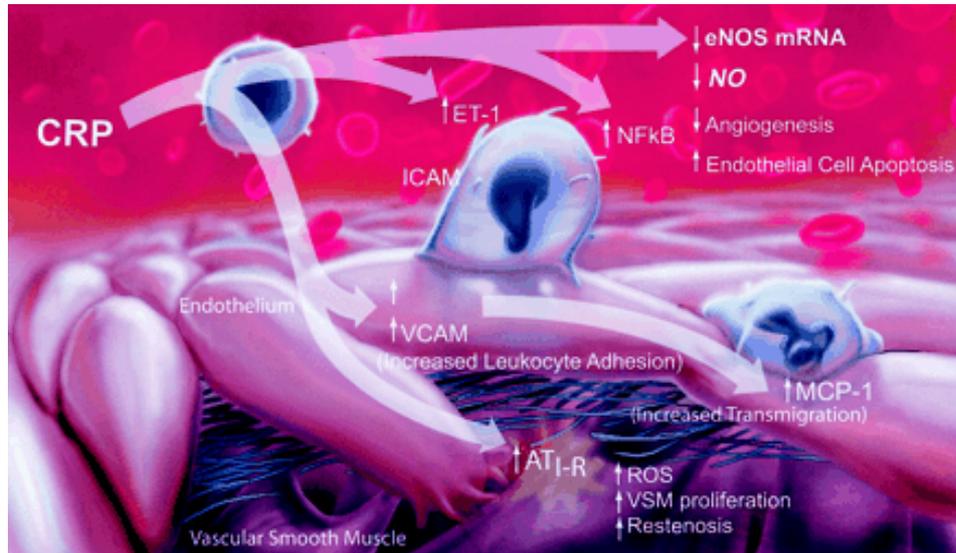
Selain fungsi vasodilator, Insulin juga memiliki efek vasokonstriksi yang dimediasi oleh peptide *endothelin-1* (ET-1). ET-1 diproduksi pada vaskular endothelium melalui stimulasi dari jalur sinyal MAP-kinase intrasel dan *extracellular signal-regulated kinase-1/2* (ERK1/2).

Insulin memiliki efek berlawanan baik vasodilatasi maupun vasokonstriksi dimana sangat diperlukan keseimbangan antara keduanya, secara normal hasil akhir adalah netral atau vasodilatasi.

D. Hubungan tekanan darah dengan inflamasi

Inflamasi atau peradangan adalah bagian dari respon biologis kompleks jaringan vaskular terhadap rangsangan berbahaya, seperti patogen, sel rusak, atau iritasi (Ferrero-Miliani, 2007). Peradangan adalah upaya perlindungan oleh organisme untuk menghapus rangsangan merugikan dan untuk memulai proses penyembuhan. Peradangan bukan sinonim untuk infeksi, bahkan dalam kasus-kasus di mana peradangan disebabkan oleh infeksi. Peradangan merupakan salah satu respon dari organisme patogen, yang spesifik untuk setiap patogen. (Abbas, 2009)

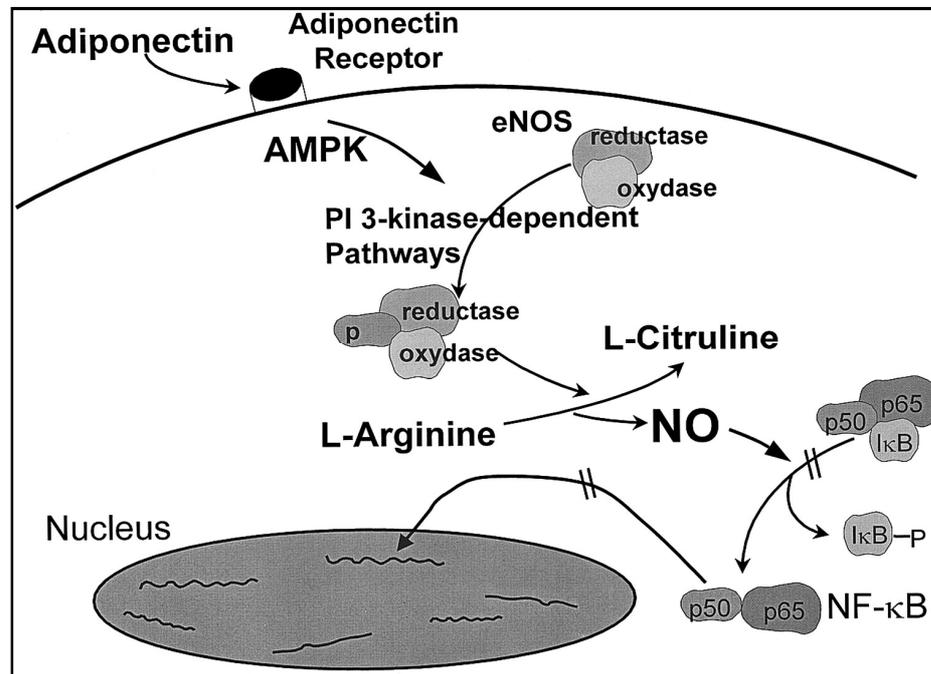
C-reactive protein adalah protein fase akut yang ditemukan dalam darah, kadarnya meningkat sebagai respon terhadap peradangan. Peran fisiologis adalah untuk mengikat fosfokolin yang diekspresikan pada permukaan sel-sel mati dan beberapa jenis bakteri dan untuk mengaktifkan sistem komplemen melalui kompleks C1q. CRP disintesis oleh hati sebagai respon terhadap faktor yang dilepaskan oleh makrofag dan sel-sel lemak (adiposit).



Gambar 14. CRP, inflammation, dan aktivasi sel endotel

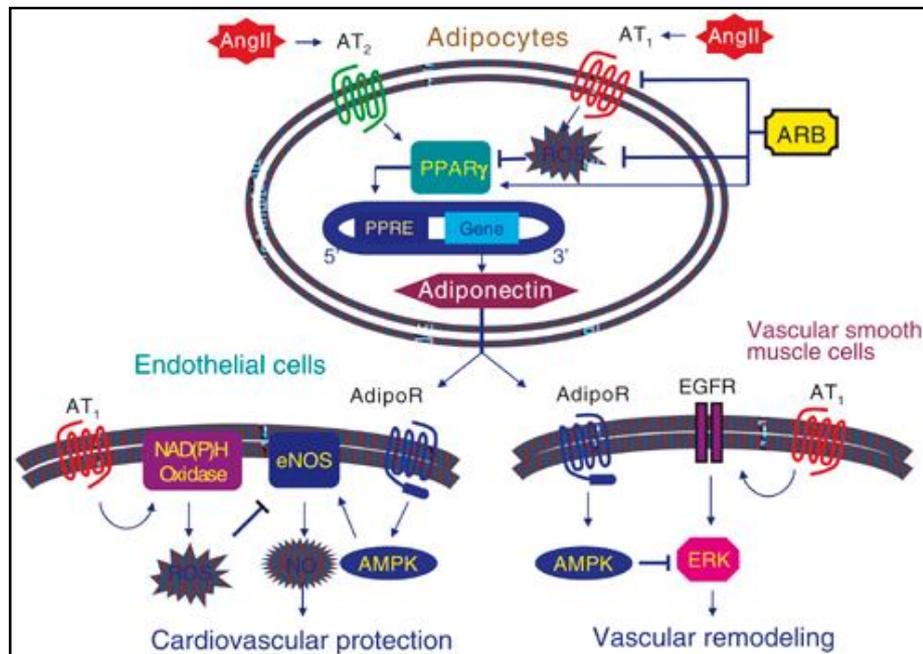
Banyak bukti yang menunjukkan bahwa hs-CRP merupakan salah satu prediktor yang paling kuat untuk aterosklerosis dan kematian vaskular, hs-CRP memperlihatkan nilai prognostik melebihi kolesterol LDL. Dasar mekanistik dari nilai prediksi CRP mungkin kemampuannya untuk mempengaruhi disfungsi endotel.

Dalam hal ini, studi terbaru menunjukkan bahwa CRP dapat menurunkan mRNA eNOS, meningkatkan ET-1, dan upregulasi beragam molekul adhesi dan kemokin *chemoattractant*. Observasi awal juga menunjukkan bahwa CRP meregulasi sinyal faktor kB nuklir (NFkB) sinyal di sel endotel. CRP mampu untuk meregulasi *angiotensin-receptor tipe 1* (AT1-R) di SMCs pembuluh darah *in vivo* dan *in vitro*, meningkatkan proliferasi, migrasi, produksi ROS, pada otot polos pembuluh darah (VSM) dan restenosis. Oleh karena itu, CRP adalah penanda penting disfungsi endotel.



Gambar 15. Adiponektin menstimulasi NO melalui jalur PI3K (Koh, 2005)

Adiponektin adalah suatu sitokin yang disekresikan oleh sel adiposa memainkan peran kunci yang berlawanan dengan resistensi insulin. Gambar 15. Adiponektin memiliki novel kerja vaskular yang menstimulasi secara langsung produksi NO pada sel endotel melalui jalur phosphatidylinositol (PI) 3-kinase-dependent yang terkait fosforilasi dari endothelial nitric oxide synthase (eNOS) oleh adenosine-monophosphate-activated protein kinase (AMPK). Adiponektin juga menurunkan ekspresi dari molekul adhesi pada sel endotel dan menurunkan produksi sitokin dari makrofag dengan menghambat sinyal nuclear transcription factor NF-kappaB melalui jalur cyclic adenosine monophosphate (cAMP)-dependent (Chen dkk., 2003).

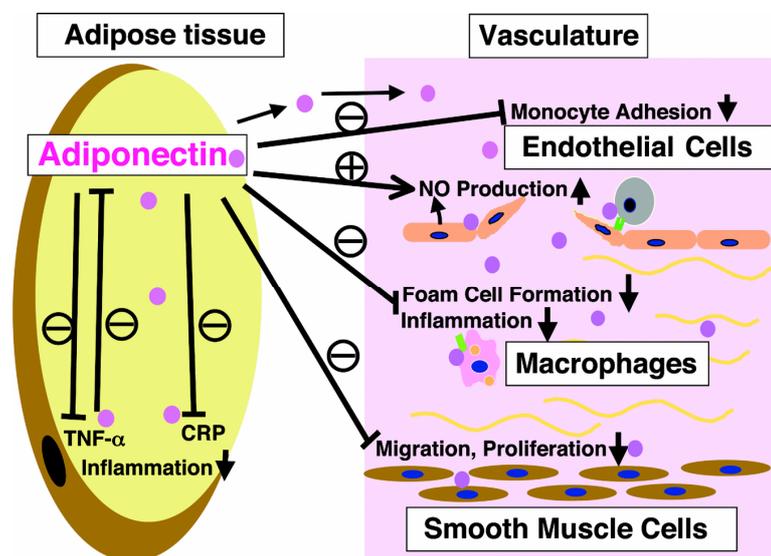


Gambar 16. Patofisiologi sinyal transduksi antara adiponektin dengan angiotensin II (Suzuki, 2006)

Gambar 16. *Peroxisome proliferator-activated receptor- γ* (PPAR γ) menstimulasi transkripsi adiponektin pada adiposit, dimana angiotensin II (Ang-II) menghambatnya melalui mekanisme terkait *reactive oxygen species* (ROS). Ang-II type-1 (AT1) receptor blocker (ARB) menstimulasi transkripsi adiponektin dengan menghambat ikatan Ang-II pada reseptor AT1. Beberapa ARBs secara langsung menstimulasi PPAR γ atau menghambat ROS sebagai antioksidan. Kehadiran ARB, ikatan Ang II pada AT2 receptor. Aktivasi AT2 receptor menstimulasi PPAR γ , menyebabkan produksi adiponektin. Pada sel endotel, adiponektin menstimulasi produksi *AMP-activated protein kinase* (AMPK) untuk mengaktivasi *eNOS synthase*, menghasilkan produksi NO. Hal ini

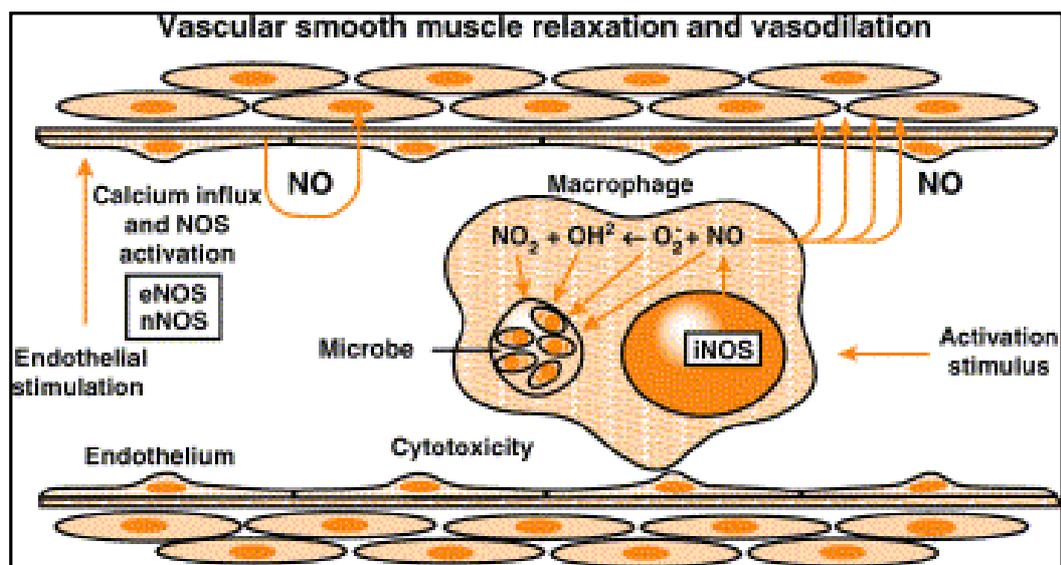
berlawanan dengan Ang-II yang menginduksi disfungsi endotel. Pada sel otot polos, adiponektin akan menstimulasi AMPK yang menghambat aktivasi *extracellular signal-regulated kinase* (ERK) melalui transaktivasi epidermal growth factor receptor (EGFR) oleh Ang-II. Hal ini menghambat proses remodeling vaskular. (Suzuki dkk., 2006)

Gambar 17. Pada jaringan adiposa, adiponektin menekan produksi dari TNF- α dan CRP, sebaliknya TNF- α menghambat produksi adiponektin. Pada pembuluh darah, adiponektin menghambat adhesi dari monosit kedalam sel endotel, sel busa yang terbentuk dari makrofag dan migrasi serta proliferasi pada VSMC. Pada sel endotel adiponektin menstimulasi produksi NO dan memodulasi vasodilatasi dan angiogenesis.



Gambar 17. Adiponektin sebagai molekul anti aterogenik dan antiinflamasi (<http://www.clinsci.org>)

Gambar 18. Nitrat oksida (NO) dalam regulasi vasodilatasi selama peradangan. Produksi NO dimediasi oleh beberapa *nitric oxide synthase* (NOS) isoform termasuk eNOS, nNOS dan iNOS. Ekspresi eNOS dan nNOS diatur oleh influks kalsium transelular dimana produksi iNOS adalah hasil induksi dari mediator inflamasi seperti TNF- α dan IL-1. NO menyebabkan relaksasi otot pembuluh darah halus melalui siklik GMP-dimediasi mekanisme mengakibatkan vasodilatasi pada tempat peradangan (Sherwood dkk, 2004)



Gambar 18. Relaksasi dan vasodilatasi otot polos Sherwood, 2004

E. Hubungan tekanan darah dengan stres oksidatif

F2-ISOPROSTAN adalah senyawa mirip prostaglandin yang dibentuk secara *in vivo* dari radikal bebas dengan dikatalisasi oleh peroksidasi dari asam arachidonat melalui suatu mekanisme *non-cyclooxygenase dependent* (Kaviarasan, 2011). F2-Isoprostans bebas dilepaskan dari jaringan ke dalam sirkulasi dan mengalami sebagian metabolismenya. Baik bentuk bebas maupun metabolitnya akan dikeluarkan melalui urine (Lee, 2012)

Pembentukan Ang-II bisa mendorong kearah pelepasan ROS dan meningkat aktifitas vasokonstriksi (Lerman dkk, 2001). O_2^* menunjukkan bentuk ROS. Jumlah pembentukan produk oksidatif menyebabkan kerusakan jaringan tergantung dari kondisi baik tempat kerusakan maupun substratnya. Peningkatan produk O_2^* tergantung beberapa sumber termasuk autooksidasi glukosa, meningkatnya produksi superoksida mitokondrial dan sebagai hasil dari aktivasi *advance glycosylation endproduct* (AGEs).

Deaktivasi O_2^* menurun karena kompromi pertahanan antioksidan pada diabetes. Stress oksidatif juga ditingkatkan oleh kondisi hiperglikemia yang menginduksi kerusakan jaringan. Stres oksidatif mengaktivasi protein kinase-C (PKC) dan mempercepat pembentukan AGEs. (Aronson dkk., 2002)

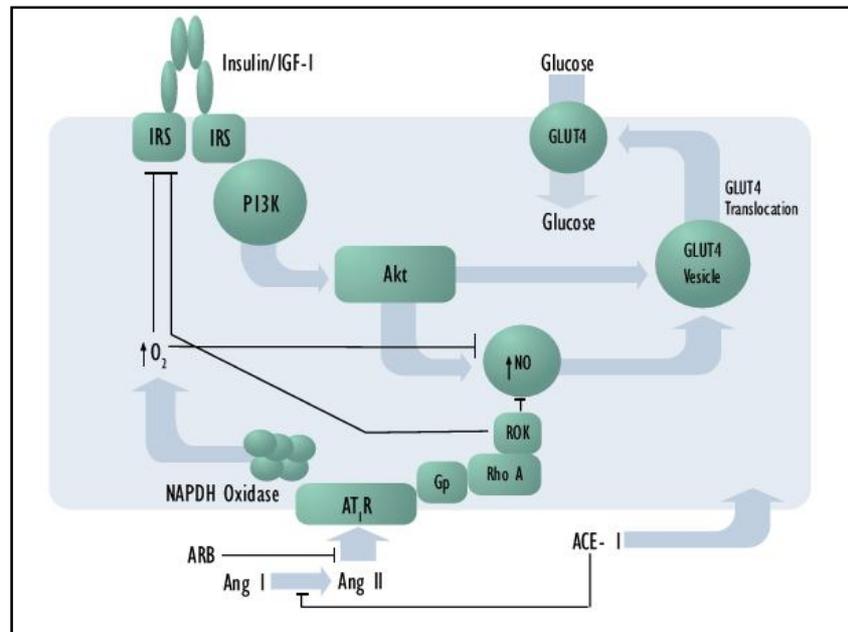
Ada hubungan yang signifikan antara insulin puasa dengan F2-Isoprostan, dimana hiperinsulinemia dan resistensi insulin memainkan peran pada patogenesis stress oksidatif. (Urukawa dkk, 2003)

Pembentukan stres oksidatif adalah sebagai faktor patogenik umum yang memediasi munculnya resistensi insulin, sebaik jalur dari resistensi insulin menjadi diabetes. IGT terjadi pada saat meningkatnya resistensi insulin yang disebabkan oleh respon sekresi insulin yang menurun. Peningkatan pada insulin, FFA atau kadar glukosa dapat meningkatkan produksi ROS dan stres oksidatif (Ceriello dkk, 2004).

Hasil studi menunjukkan endothelin dapat menginduksi vasokonstriksi pada aortik vaskular yang diberi cincin, kemungkinan dimediasi oleh produksi dari anion superoksida. (Sedeek dkk., 2003). Sudah diketahui dengan baik bahwa oksidase NAD(P)H pada sel endotel dan atau sel otot polos adalah suatu sistem pembentukan anion superoksida yang penting. (Fukui dkk, 1997). Studi terbaru juga menunjukkan bahwa pada otot polos tikus coba, produksi dari anion superoksida menghubungkan dengan suatu jalur dependen dari *protein kinase-C* (PKC) (Heitzer dkk, 1999).

Gambar 19. AngII menurunkan protein IRS-1 pada VSMC melalui src, PDK1 dan *reactive oxygen species* yang dimediasi oleh fosforilasi dari IRS-1 pada ser 307 serta degradasi *proteasome subsequent*. Kondisi ini mengganggu signaling dari insulin dan dapat menjelaskan pemahaman

bahwa antagonis reseptor tipe 1 Ang-II memperbaiki kondisi resistensi insulin dan dihubungkan dengan *vasculopathies*.(Taniyama dkk, 2005)



Gambar 19. Mekanisme Insulin dan Angiotensin II (Govindarajan, 2005)

Pada VSCM, Ang-II mengaktifasi oksidase NADPH untuk menghasilkan ROS, yang berkontribusi terhadap hipertensi dan aterosklerosis. Studi terbaru menunjukkan bahwa ACE inhibitor dan AT1 reseptor bloker memperbaiki resistensi insulin dan komplikasi vaskular diabetes.

F.KERANGKA TEORI

Kriteria prehipertensi adalah TDS 120-139 mmHg atau TDD 80-89 mmHg. Bukti eksperimental maupun klinik memperlihatkan bahwa hubungan antara hipertensi dengan penyakit kardiovaskuler merupakan suatu rangkaian patomekanisme yang kompleks terkait dengan stres oksidatif, inflamasi derajat rendah, resistensi insulin dan disfungsi endotel.

Pembentukan Ang-II mendorong kearah pelepasan ROS dan meningkat aktifitas vasokonstriksi (Lerman dkk, 2001). Jumlah pembentukan produk oksidatif menyebabkan kerusakan jaringan. Stres oksidatif mengaktivasi protein kinase-C (PKC) (Aronson dkk., 2002)

C-reactive protein adalah protein fase akut yang ditemukan dalam darah, kadar nya meningkat sebagai respon terhadap peradangan. CRP meregulasi sinyal faktor kB nuklir (NFkB) sinyal di sel endotel. CRP mampu untuk meregulasi *angiotensin-receptor tipe 1* (AT1-R) di SMCs pembuluh darah *in vivo* dan *in vitro*, meningkatkan proliferasi, migrasi, produksi ROS, pada otot polos pembuluh darah (VSM) dan restenosis. Oleh karena itu, CRP adalah penanda penting disfungsi endotel.

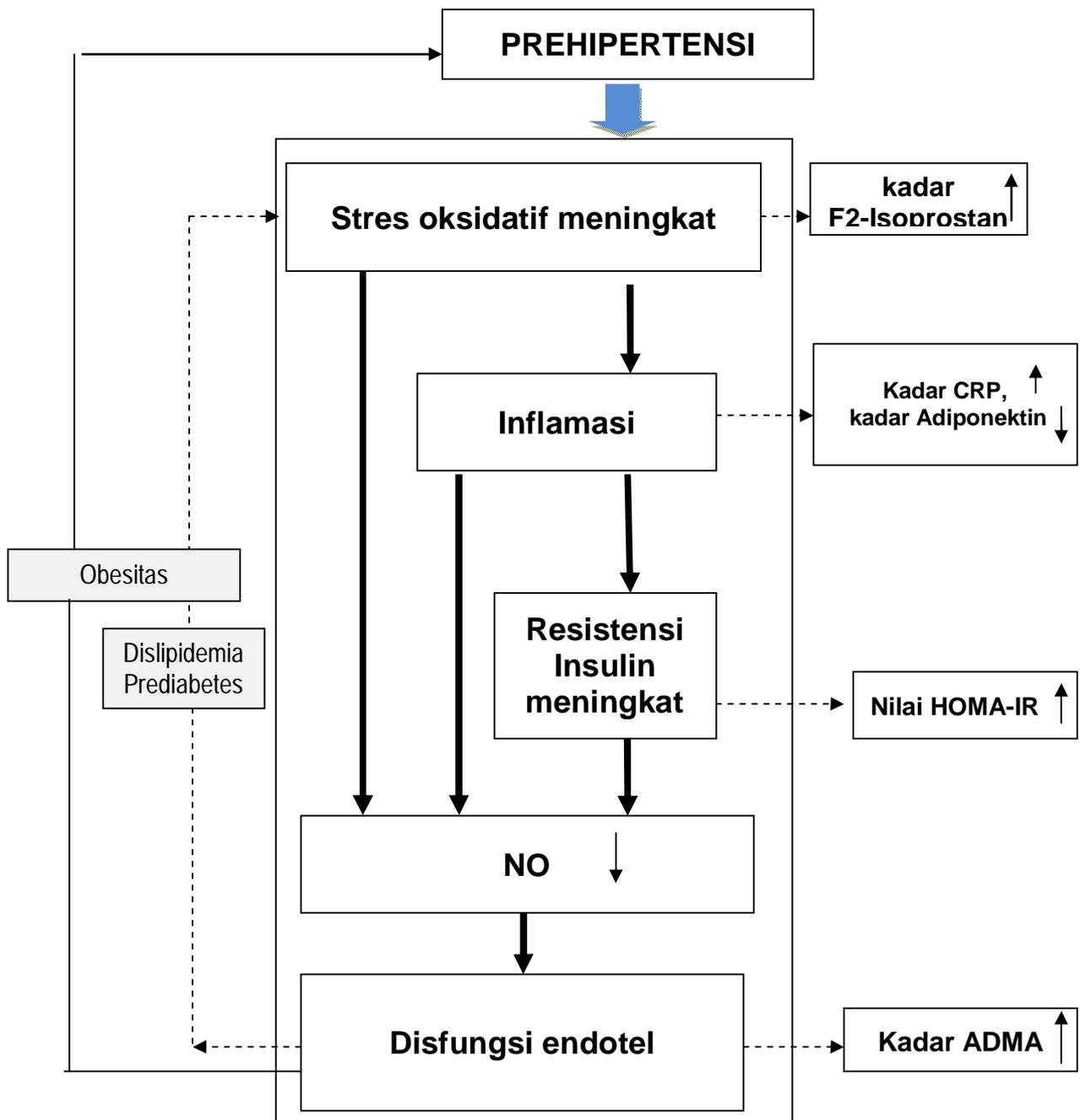
Peroxisome proliferator-activated receptor- γ (PPAR γ) menstimulasi transkripsi adiponektin pada adiposit, dimana angiotensin II (Ang-II) menghambatnya melalui mekanisme terkait *reactive oxygen species* (ROS). Ang-II type-1 (AT1) receptor blocker (ARB) menstimulasi transkripsi adiponektin dengan menghambat ikatan Ang-II pada reseptor AT1.

Insulin menginisiasi sinyal pertahanan PI3K–Akt–eNOS–NO dan proteksi terhadap kardiovaskular. Insulin terikat reseptor insulin pada membran sel, memulai aktivasi dua jalur signaling utama : Ras–MAPK, yang menghasilkan proliferasi sel, dan PI3K–Akt–eNOS, yang menghasilkan modulasi metabolik dan pertahanan terhadap kardiovaskular. memunculkan efek pertahanan terhadap kardiovaskular termasuk vasodilatasi, anti apoptosis, anti inflamasi dan anti stress oksidatif / nitratif (Yu Q dkk, 2011).

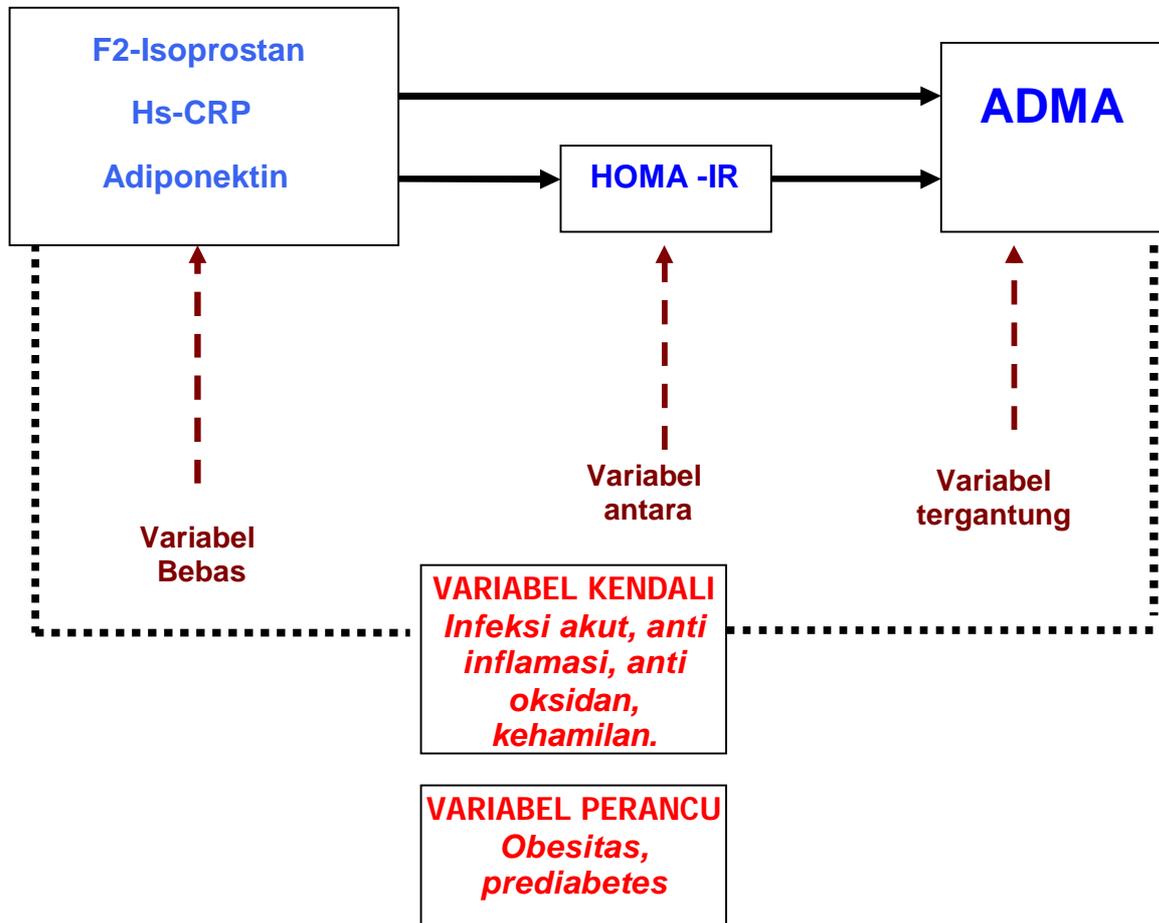
Banyak studi pada disfungsi endotel dikaitkan dengan mekanisme menurunnya bioavailabilitas NO. Penurunan ini menghasilkan baik menurunnya produksi NO atau meningkatnya degradasi NO. *Asymmetric dimethylarginine* (ADMA) disintesis dari *L-arginine* dengan *protein methylase-I* dan selanjutnya dimetabolisme oleh *dimetilarginin dimetil amino hydrolase* (DDAH) menghasilkan *cytrulline*. ADMA berperan sebagai inhibitor endogen dari sintesis NO dan konsentrasinya meningkat pada beberapa penyakit, kemungkinan sebagai hasil dari meningkatnya kerja DDAH.

Sel endotel juga memproduksi mediator-mediator yang merangsang vasokonstriksi, yaitu endothelin, prostaglandin dan *angiotensin II* (Ang-II) serta mengatur tonus pembuluh darah dengan cara mempertahankan keseimbangan antara vasodilatasi sebagai hasil dari produksi NO dan vasokonstriksi dimana terjadi pembentukan Ang-II yang diproduksi oleh sel endotel pada jaringan lokal.

Dari uraian tersebut diatas maka disusun kerangka teori sebagai berikut :



G.KERANGKA KONSEPTUAL



H. HIPOTESIS PENELITIAN

1. Kadar F2-Isoprostan, hs-CRP, ADMA, nilai HOMA-IR dan rasio hs-CRP/adiponektin, lebih tinggi serta kadar adiponektin lebih rendah pada subyek prehipertensi dibandingkan subyek normotensi.
2. Kadar F2-Isoprostan, hs-CRP, rasio hs-CRP/adiponektin, dan nilai HOMA-IR berkorelasi positif dengan kadar ADMA pada subyek prehipertensi
3. Kadar adiponektin berkorelasi negatif dengan kadar ADMA pada subyek prehipertensi
4. Kadar F2-Isoprostan, hs-CRP, dan rasio hs-CRP/adiponektin berkorelasi positif dengan nilai HOMA-IR pada subyek prehipertensi
5. Kadar adiponektin berkorelasi negatif dengan nilai HOMA-IR pada subyek prehipertensi
6. Nilai HOMA-IR berkorelasi positif dengan kadar ADMA pada subyek prehipertensi