

# **PERBANDINGAN KADAR ENDOTELIN-1 SEBAGAI INDIKATOR DISFUNGSI VASKULER PADA TIKUS WISTAR OBES DAN NON OBES**

## **Syarifuddin**

Akademi Kebidanan Minasa Upa Makassar, Jl. Aroeppala (Hertasning Baru) Blok AB 2, Bangkala, Manggala, Kota Makassar, Sulawesi Selatan 90233, Telepon (HP): 085396380597, E-Mail; alwisyarifuddin431@gmail.com

## **Ayu Purnamasari**

Akademi Kebidanan Minasa Upa Makassar, Jl. Aroeppala (Hertasning Baru) Blok AB 2, Bangkala, Manggala, Kota Makassar, Sulawesi Selatan 90233, Telepon (HP): 082189113533, E-Mail; ayupurnamasari01@gmail.com

## **Sukmawati**

Akademi Kebidanan Minasa Upa Makassar, Jl. Aroeppala (Hertasning Baru) Blok AB 2, Bangkala, Manggala, Kota Makassar, Sulawesi Selatan 90233, E-Mail; sukumawati03@gmail.com

## **Abstrak**

Peningkatan jumlah penderita obesitas pada beberapa tahun terakhir telah banyak memunculkan masalah di rana kesehatan. Penelitian ini bertujuan untuk melihat perbedaan kadar *endothelin-1 (ET-1)* pada tikus wistar obesitas dan non obesitas. Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan desain kontrol kasus. Sampel penelitian sebanyak dua belas ekor tikus wistar yang di ambi dari perternakan abdi jaya Yogyakarta yang berumur 150-180 hari. Sampel dibagi menjadi dua kelompok, yaitu kelompok obes dan kelompok non obes yang terdiri atas enam sampel tikus obes yang diberi pakan diet tinggi karbohidrat dan tinggi lemak sedangkan enam tikus yang linnya diberi pakan biasa. Pengukuran kadar ET-1 dilakukan dengan menggunakan *ELISA*. Analisis data dilakukan dengan uji independen T-sampel. Hasil penelitian menunjukkan terdapat perbedaan significant kadar ET-1 pada tikus obes dengan tikus non obes ( $p=0,01$ ). Dengan kata lain, kadar ET-1 dapat dijadikan sebagai sebagai indicator disfungsi vaskuler pada keadaan obesitas.

Kata Kunci :*Endothelin-1* , Obes, Non Obes

## **Abstract**

*The increase in the number of obese people in the last few years has raised many problems in health shutter. This study aimed to determine differences in levels of endothelin-1 (ET-1) in obese and non obese obese wistar rats. This research is an observational research with case control design. 12 rats of wistar were sampled from the rabbits of age the 150-180 days. The sample was divided into two groups, namely obese and non obese groups consisting of 6 samples of obese rats fed high-*

*carbohydrate and high-fat diets while 6 rats were given normal feed. Measurement of ET-1 was performed using ELISA. Data analysis was done by independent sample T-test. The results showed significant differences in ET-1 levels in obese mice with non obese rats ( $p = 0.01$ ). In other words, ET-1 levels can be used as an indicator of vascular dysfunction in obesity.*

*Keywords: Endothelin-1, Obese, Non-Obese*

## **PENDAHULUAN**

Penambahan jumlah populasi obesitas pada beberapa tahun terakhir telah banyak memunculkan masalah di rana kesehatan. Finucane *et al.* (2011) memperlihatkan bahwa populasi penderita obesitas di seluruh dunia mencapai 11,1 % baik pada pria maupun wanita. Hal ini dikarenakan obesitas merupakan penyakit yang peningkatannya semakin pesat di dunia ini (Jiang *et al.*, 2014).

Pada umumnya penyakit-penyakit kronik seperti diabetes, stoke, kanker, osteoarthritis, nyeri pada punggung serta penyakit-penyakit kardiovaskuler seperti gagal jantung, jantung coroner, atheroskleorosis dan hipertensi disebabkan oleh obesitas (Shiri *et al.*, 2010).

Studi tentang obesitas memperlihatkan bawa seseorang yang obesitas akan mengalami inflamasi pada dinding vaskuler dan memiliki hubungan yang erat dengan risiko kematian pada kasus obesitas (Billy *et al.*, 2016). Obesitas memiliki ciri-ciri adanya peningkatan curah jantung, kenaikan volume plasma, serta upaktivitas saraf simpatik (Campia *et al.*, 2014). Hal ini menimbulkan hipotesa bahwa, kemungkinan pada obesitas terjadi upregulasi aktivitas penyempitan pembuluh darah yang berperan penting dalam patofisiologi beberapa jenis penyakit yang berhubungan dengan obesitas. Peningkatan aktivitas ini juga diduga memiliki hubungan yang sangat kuat terhadap kontrol dari kerja endothelin-1 sebagai agen vasokonstriksi pembuluh darah.

Endothelin-1 (ET-1) merupakan peptide asam amino 21 yang memiliki afinitas vasokonstriktor yang sangat besar. Beberapa penelitian sebelumnya memperlihatkan adanya peningkatan kadar ET-1 pada kasus-kasus obesitas (Brian *et al.*, 2011). Gangguan terhadap kontrol ET-1 diyakini memiliki peran yang sangat besar terhadap patogenesis hipertensi, kanker serta peningkatan agen trombotik yang disebabkan oleh obesitas (Frisbee, 2007; Engin, 2017).

Studi tentang Endotelin-1 yang dikaitkan dengan obesitas menunjukkan bahwa ET-1 memiliki kontribusi dalam meningkatkan tekanan arteri, menurunkan NO, proliferasi sel yang dapat menyebabkan kanker, peningkatan agen-agen thrombosis, penghambatan norepinephrine dan pertumbuhan sel-sel otot polos pembuluh darah yang akan memperparah aterosklerosis serta mempercepat kelainan jantung setelah iskemik pada kasus obesitas (Goudie *et al.*, 2016; Tabeling *et al.*, 2015; Yu *et al.*, 2015; Tawa *et al.*, 2010). Sanchez *et al.* (2014) juga memperlihatkan adanya peningkatan kadar ET-1 pada tikus yang obesitas. Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, maka dapat dirumuskan permasalahan yakni bagaimana perbedaan kadar endotelin 1 sebagai indikator disfungsi vaskuler pada tikus wistar obes dan non obes.

## **BAHAN DAN METODE**

### ***Jenis dan Design Penelitian***

Penelitian ini adalah penelitian observasional dengan desain penelitian *case control*, dengan mengamati tikus yang dibuat obesitas dengan usia 150-180 hari kemudian diukur variabel-variabel yang direncanakan.

### ***Populasi dan Sampel***

Populasi dalam penelitian ini adalah semua tikus wistar dewasa obesitas dengan karakter fisik sehat, yang diperoleh dari peternakan tikus putih "Abdi Jaya Yogyakarta". Besaran sampel disesuaikan dengan kriteria WHO, yaitu minimal 5 ekor setiap kelompok.

### ***Metode Pengumpulan Data***

Tikus wistar yang menjadi sampel adalah tikus yang berusia 120-180 hari. Tikus kelompok obesitas diberi diet tinggi karbohidrat dan tinggi lemak agar menjadi obesitas sementara tikus kelompok kontrol diberi diet standar. Tikus pada kelompok obesitas dan kontrol masing-masing dilakukan pemeriksaan ET-1 darah. Pemeriksaan kadar ET-1 dilakukan dengan menggunakan alat ELISA di laboratorium entomologi Fakultas kedokteran Universitas Hasanuddin.

### ***Analisis Data***

Data yang diperoleh dari hasil penelitian kemudian dikelompokkan berdasarkan tujuan dan jenis data kemudian dianalisis. Hasil analisis akan ditampilkan dalam bentuk tabel dan gambar disertai penjelasan.

## HASIL

### *Kadar ET-1 Pada tikus Wistar Obes*

**Tabel 1. Kadar Endotelin 1 Pada Tikus Wistar Obes**

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Kadar Endotelin Obes	6	32.45	73.54	48.8433	17.66470

Sumber: Data Primer, 2017

Table diatas memperlihatkan kadar ET-1 pada tikus wistar obes. Tabel tersebut memperlihatkan rerata kadar ET-1 pada tikus obes adalah 48,84 pg/ml dengan SD sebesar 17,66.

### *Kadar ET-1 Pada tikus Wistar Non Obes*

**Tabel 2. Kadar Endotelin 1 Pada Tikus Wistar Non Obes**

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Kadar Endotelin Non Obes	6	15.49	39.35	23.7950	9.05084

Sumber: Data Primer, 2017

Tabel 2 memperlihatkan kadar ET-1 pada tikus wistar non obes. Tabel tersebut memperlihatkan rerata kadar ET-1 pada tikus non obes adalah 23,79 pg/ml dengan SD sebesar 9,05.

### *Perbedaan Kadar ET-1 dan Ekspresi ET<sub>A</sub> Pada Tikus Obes dan Non Obes*

Untuk mengetahui perbandingan rerata kadar ET-1 pada kelompok obes dan non obes maka dilakukan uji *independent t sampel* dengan menggunakan *software SPSS Versi 21*. Hasil analisis disajikan dalam tabel sebagai berikut:

**Tabel 3. Perbandingan Kadar ET-1 Serum Pada Tikus Obes dengan Non Obes**

variabel	Obes	Non Obes	P
	Mean ± SD	Mean ± SD	
Endotelin-1	48.84 ±17.66	23.79 ±9.05	0.01

Endotelin-1 digambarkan dalam mean±SD (n=6). Tikus dinyatakan obes menggunakan standar Lee > 0,3. Nilai P didapatkan dari hasil *independent t sampel*

Berdasarkan Tabel 3, rerata kadar ET-1 serum pada tikus obes yaitu 48,84 pg/dl, sedangkan rerata kadar endotelin-1 pada tikus non obes 23,79 pg/dl dengan nilai  $p= 0,01$ . Sehingga dapat dinyatakan terdapat perbedaan kadar endotelin-1 antara tikus obes dengan non obes.

## PEMBAHASAN

Penelitian ini menunjukkan adanya hubungan antara ET-1 dengan obesitas. Hasil study ini menduga bahwa jaringan adipose mengaktivasi pembuluh darah melalui ekspresi beberapa gen, salah satunya adalah ET-1 (Kohan, 2013; Bairwa *et al.*, 2016; De Miguel *et al.*, 2017).

Berdasarkan hasil rata-rata kadar ET-1 pada kasus obesitas lebih tinggi dibandingkan dengan kadar rata-rata ET-1 pada kasus non obesitas dengan perbandingan 48,84 pg/ml : 23,79 pg/ml. Sehingga berdasarkan rerata nilai kadar ET-1 dapat dinyatakan ada perbedaan antara kadar endotelin-1, pada tikus obes dan non obes (Sánchez *et al.*, 2014; Grassi *et al.*, 2010). Berdasarkan uji statistik juga menunjukkan perbedaan yang signifikan kadar endotelin-1 tikus obes dengan kadar endotelin-1 pada tikus non obes nilai probabilitas 0,01 ( $p<0,05$ ).

Pada kasus obesitas umumnya memiliki tanda dengan adanya peningkatan curah jantung, volume plasma, serta aktivitas dari saraf simpatik. Studi tentang obesitas memperlihatkan bawa seseorang yang obesitas akan mengalami inflamasi pada dinding vaskuler dan memiliki hubungan yang erat dengan risiko kematian pada kasus obesitas (Billy *et al.*, 2016).

Study yang dilakukan pada pasien obesitas memperlihatkan bahwa obesitas ditandai dengan terjadinya abnormalitas sel endothelium (De Ciuceis *et al.*, 2011; Virdis *et al.*, 2011). Perubahan tersebut mengakibatkan adanya ketidakseimbangan antara ET-1 dengan NO yang menyebabkan aktivasi yang berlebih oleh sistem endogen ET-1 (Grassi *et al.*, 2010).

ET-1 secara dominan di ekspresikan menuju otot polos pembuluh darah. Selain sel endotel ternyata sel leukosit, makrofag, sel otot polos kardiomyosit serta sel mesangial diduga turut mengekspresikan ET-1. ET-1 menginduksi sinyal melalui perantara reseptor yang akan mengaktivasi protein G. tidak hanya itu, ET-1 juga memberikan sinyal terhadap pertumbuhan reseptor transaktivasi factor, stress oksidatif, rho-kinase, serta mengaktifkan reseptor ET<sub>A</sub> atau menghambat reseptor ET<sub>B</sub> melalui jalur siklik AMP (Houde *et al.*, 2016).

## KESIMPULAN DAN SARAN

Dari hasil penelitian diperoleh bahwa terdapat perbedaan bermakna antara kadar endotelin-1, pada tikus obes dan non obes sehingga dapat disimpulkan bahwa kadar ET-1 dapat dijadikan sebagai indikator disfungsi vaskuler.

Demi mendapatkan informasi yang lebih lanjut tentang penelitian ini, maka disarankan dilakukan penelitian lanjutan untuk mengetahui kadar ET-1 pada kasus obesitas diharapkan dengan memperhatikan jumlah sampel yang lebih banyak dan kriteria inklusi yang lebih ketat

## DAFTAR PUSTAKA

- Bairwa, S. C., *et al.* 2016. Cardiomyocyte Antihypertrophic Effect of Adipose Tissue Conditioned Medium from Rats and Its Abrogation by Obesity is Mediated by the Leptin to Adiponectin Ratio. *PLoS One*, 11, e0145992.
- Billy, M., *et al.* 2016. Obesity as Predictor of Mortality of Colorectal Cancer: an Evidence-based Case Report. *Acta Med Indones*, 48, 242-246.
- Brian, R. W., *et al.* 2011. Enhanced endothelin 1 system activity with overweight and obesity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 301, H689–H695.
- Campia, U., *et al.* 2014. The vascular endothelin system in obesity and type 2 diabetes: pathophysiology and therapeutic implications. *Life Sci*, 118, 149-55.
- De Ciuceis, C., *et al.* 2011. Effects of weight loss on structural and functional alterations of subcutaneous small arteries in obese patients. *Hypertension*, 58, 29-36.
- De Miguel, C., *et al.* 2017. Endothelin receptor-specific control of endoplasmic reticulum stress and apoptosis in the kidney. *Sci Rep*, 7, 43152.
- Engin, A. 2017. Endothelial Dysfunction in Obesity. *Adv Exp Med Biol*, 960, 345-379.
- Finucane, M. M., *et al.* 2011. National, regional, and global trends in body mass index since 1980: Systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet*, 377, 557-67.
- Frisbee, J. C. 2007. Obesity, insulin resistance, and microvessel density. *Microcirculation*, 14, 289-98.
- Goudie, M. J., *et al.* 2016. Characterization and in vivo performance of nitric oxide-releasing extracorporeal circuits in a feline model of thrombogenicity. *J Biomed Mater Res A*.
- Grassi, G., *et al.* 2010. Structural and functional alterations of subcutaneous small resistance arteries in severe human obesity. *Obesity (Silver Spring)*, 18, 92-8.
- Houde, M., *et al.* 2016. Endothelin-1: Biosynthesis, Signaling and Vasoreactivity. *Adv Pharmacol*, 77, 143-75.
- Jiang, J., *et al.* 2014. Does Obesity Affect the Surgical Outcome and Complication Rates of Spinal Surgery? A Meta-analysis. *Clin Orthop Relat Res*, 472, 968-75.

- Kohan, D. E. 2013. Role of collecting duct endothelin in control of renal function and blood pressure. *J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 305, 659–668.
- Sanchez, A., *et al.* 2014. Endothelin-1 contributes to endothelial dysfunction and enhanced vasoconstriction through augmented superoxide production in penile arteries from insulin-resistant obese rats: role of ET(A) and ET(B) receptors. *Br J Pharmacol*, 171, 5682-95.
- Sánchez, A., *et al.* 2014. Endothelin-1 contributes to endothelial dysfunction and enhanced vasoconstriction through augmented superoxide production in penile arteries from insulin-resistant obese rats: role of ETA and ETB receptors. *British J of Pharm*, 171, 5682–5695.
- Shiri, R., *et al.* 2010. The Association Between Obesity and Low Back Pain: A Meta-Analysis.
- Tabeling, C., *et al.* 2015. PKC $\alpha$  Deficiency in Mice Is Associated with Pulmonary Vascular Hyperresponsiveness to Thromboxane A<sub>2</sub> and Increased Thromboxane Receptor Expression. *J Vasc Res*, 52, 279-88.
- Tawa, M., *et al.* 2010. Effects of exogenous big endothelin-1 on postischemic cardiac dysfunction and norepinephrine overflow in rat hearts. *Hypertens Res*, 34, 218-24.
- Viridis, A., *et al.* 2011. Vascular generation of tumor necrosis factor- $\alpha$  reduces nitric oxide availability in small arteries from visceral fat of obese patients. *J Am Coll Cardiol*, 58, 238-47.
- Yu, A. P., *et al.* 2015. Association of endothelin-1 and matrix metalloproteinase-9 with metabolic syndrome in middle-aged and older adults. *Diabetol Metab Syndr*, 7, 111.