

Endotelin dan Penyakit Kardiovaskuler

Muhammad Natsir Akil

Peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis I, Bagian Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Ujung Pandang

PENDAHULUAN

Endotelin merupakan peptida vasokonstriktor sangat kuat yang dihasilkan oleh endotelium vaskuler. Endotelin diisolasi pertama kali oleh Yanagisawa dkk pada tahun 1988⁽¹⁾.

Biosintesis endotelin dimulai dengan pemecahan molekul besar proendothelin, peptida dengan 203 asam amino menjadi *big endothelin 1 proendothelin* yang mengandung 39 asam amino. *Big endothelin* beredar di dalam pembuluh darah dalam bentuk inaktif; selanjutnya *endothelin-converting enzyme* akan mengubah *big endothelin* menjadi peptida residu-21 aktif⁽²⁾.

Sedikitnya ada 3 isoform endotelin, tetapi termasuk dalam satu famili peptida. Semua isoform endotelin mengandung 21 asam amino, perbedaannya hanya terletak pada beberapa asam amino. Endotelin-1 (ET-1) merupakan bentuk yang disintesis dan dilepaskan oleh sel-sel endotel dan banyak dihubungkan dengan penyakit kardiovaskuler. Endotelin-3 mungkin merupakan neuropeptida sedangkan peranan endotelin-2 masih belum jelas⁽²⁾.

Stimulus penting terhadap pelepasan endotelin adalah hipoksi, iskemi, dan *shear stress*, yang menginduksi transkripsi messenger RNA ET-1⁽³⁾. Selain rangsangan fisik produksi endotelin juga dipengaruhi oleh hormon vasopressor seperti epinefrin, angiotensin II, dan arginin vasopressin; transforming growth factor β (TGF β); trombin; interleukin-1. Sedangkan prostasiklin, *nitric oxide*, dan *atrial natriuretic hormone* menghambat sekresi endotelin⁽⁴⁾. Sebanyak 75% sekresi ET-1 ke arah otot polos vaskuler (albumin) akan terikat pada otot polos dan menyebabkan vasokonstriksi⁽³⁾.

ET-1 dilaporkan dapat menyebabkan vasodilatasi pada dosis rendah dan vasokonstriksi pada dosis tinggi. Respon vasodilatasi ET-1 mungkin disebabkan oleh efek endotelin pada produksi dan sekresi prostasiklin dan *nitric oxide*^(3,4).

ENDOTELIN DAN PENYAKIT KARDIOVASKULER

Data eksperimen memperlihatkan bahwa sistim endotelin diaktifasi pada berbagai kelainan kardiovaskuler. Peninggian

kadar endotelin ditemukan pada infark miokard, gagal jantung, dan hipertensi pulmonal⁽¹⁾.

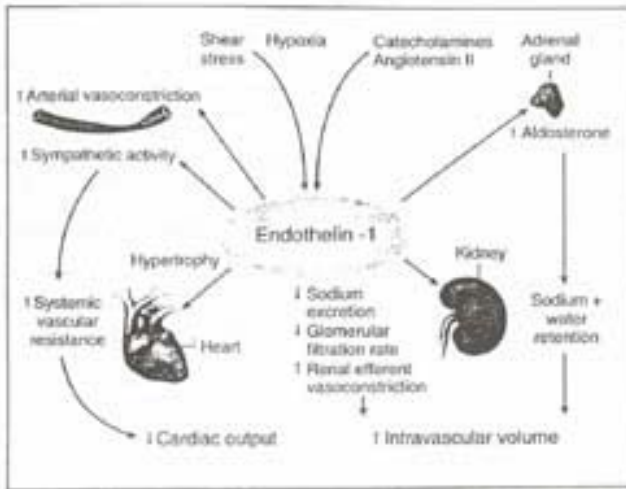
Peninggian kadar plasma endotelin pada fase awal infark miokard akut (IMA) dilaporkan pada tahun 1991. Pada penderita IMA tanpa komplikasi kadarnya cepat turun, sebaliknya pada penderita IMA dengan komplikasi gagal jantung maka peninggian kadar endotelin tetap bertahan selama 72 jam⁽¹⁾. Peningkatan plasma endotelin 72 jam sesudah infark miokard mempunyai nilai prognostik terhadap mortalitas tahun pertama. Selain pada gagal jantung kronik peningkatan kadar endotelin juga dilaporkan pada gagal jantung kronik kausa non iskemik atau pada *idiopathic dilated cardiomyopathies*. Penelitian lainnya mendapatkan peningkatan kadar endotelin secara progresif dengan makin beratnya gejala gagal jantung, dan sejumlah laporan memperlihatkan hubungan antara derajat peninggian kadar endotelin dan derajat gangguan fungsi ventrikel⁽¹⁾.

Terdapat hubungan antara kadar plasma endotelin dan beratnya hipertensi pulmonal pada penderita gagal jantung. Penelitian lain yang menilai ekspresi endotelin-1 pada paru-paru penderita hipertensi pulmonal mendapatkan peningkatan imunoreaktivitas endotelin pada pembuluh darah paru-paru dengan kadar yang berbeda pada berbagai tempat. Sangat sedikit endotelin ditemukan pada subjek kontrol dengan paru-paru normal atau penderita dengan penyakit paru-paru yang tidak mengalami hipertensi pulmonal⁽¹⁾.

Endotelin juga berpengaruh pada ruptur plak. Dengan adanya lesi aterosklerotik, maka pelepasan lokal endotelin akan memacu terjadinya ruptur plak⁽⁵⁾.

ENDOTELIN PADA BERBAGAI SISTEM ORGAN

Efek endotelin pada berbagai sistim diperlihatkan pada **gambar 1**. Endotelin merupakan mediator penting pada patofisiologi gagal jantung. Kerja endotelin sebagai vasokonstriktor sangat kuat menyebabkan peningkatan resistensi vaskuler sistemik dan peningkatan *after load*; kedua hal tersebut merupakan aspek penting pada gagal jantung⁽²⁾.



Gambar 1. Role of endothelin in the pathophysiological manifestations of heart failure.

Dikutip dari : Levin ER : *Endothelins*. N. Engl J Med 1995; 333 : 360

Endotelin 100 kali lebih kuat efek vasokonstriktornya dari angiotensin II yang sudah lebih dulu dikenal sebagai peptida vasokonstriktor kuat⁽³⁾.

Endotelin juga berefek pada pertumbuhan dan proliferasi sel-sel otot polos dan menstimulasi produksi matriks. Dalam jangka waktu yang lama endotelin akan mengakibatkan semakin mengecilnya diameter pembuluh darah oleh *remodelling* ketebalan dinding pembuluh darah. Endotelin berefek langsung pada jantung; dengan efek inotropik positifnya meningkatkan kontraktilitas jantung. *Remodelling* jantung disebabkan oleh pengaruh endotelin pada hipertrofi otot jantung dan produksi matriks⁽¹⁾.

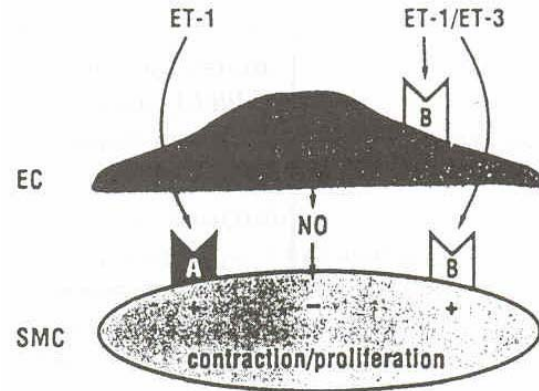
Pada ginjal endotelin memiliki fungsi penting dan kompleks. Pengaruhnya pada ginjal adalah penurunan sekresi natrium dan peningkatan retensi cairan, yang juga merupakan mekanisme penting pada gagal jantung⁽¹⁾.

Endotelin berinteraksi dengan berbagai sistem neuro-humoral. Endotelin meningkatkan sekresi aldosteron maupun sekresi renin, selanjutnya menyebabkan peningkatan aktifitas sistem renin-angiotensin. Selain itu juga dapat menstimulasi sistem saraf simpatis dan memfasilitasi neurotransmisi adrenergik⁽¹⁾.

Endotelin menginduksi terjadinya bronkokonstriksi melalui stimulasi produksi tromboxane, yang selanjutnya akan mengaktifkan reseptor tromboxane pada otot polos bronkus⁽²⁾.

RESEPTOR ENDOTELIN

Reseptor endotelin ada dua yaitu reseptor endotelin A (ET_A) dan reseptor endotelin B (ET_B) seperti terlihat pada **gambar 2**. Reseptor endotelin A terutama terdapat pada organ target seperti sel-sel otot polos atau miosit jantung dan bersifat selektif untuk ET-1. Sedangkan ET_B, merupakan reseptor non selektif dan berinteraksi baik dengan endotelin-1 maupun dengan endotelin-3 dengan afinitas yang sama⁽¹⁾.



Gambar 2. Vaskular endothelin receptors.

Dikutip dari : Stewart D : *Update on endothelin*. Can J Cardiol 1998; 14 (Suppl D) : 12D

Pada awalnya ET_B diduga hanya terdapat pada sel-sel endotel, tetapi ternyata juga ditemukan pada organ-organ target dengan kerja menyerupai ET_A. Pada sel-sel endotel ET_B dapat mengaktifkan *nitric oxide synthase* dan merangsang produksi prostasiklin. Efek vasodilatasi ini merupakan *counteract* dari efek langsung endotelin pada sel-sel otot polos seperti kontraksi, proliferasi, dan produksi matriks. Pada organ target ET_B menyerupai kerja ET_A yaitu merangsang kontraksi, proliferasi, dan produksi matriks⁽²⁾.

ANTAGONIS RESEPTOR ENDOTELIN

Antagonis spesifik reseptor endotelin telah dikembangkan dan sedang dilakukan pengujian pada binatang percobaan dan penderita gagal jantung. Bosentan merupakan inhibitor ET non selektif pertama yang dipublikasikan untuk penderita gagal jantung berat⁽¹⁾.

Kiowski dkk⁽⁶⁾ meneliti efek hemodinamik akut dari bosentan dan mendapatkan penurunan tekanan arterial rata-rata, tekanan arteri pulmonalis, tekanan atrium kanan, dan *pulmonary artery wedge pressure*. Peningkatan yang nyata juga didapatkan dari *cardiac output* dan penurunan resistensi vaskuler sistemik dan resistensi vaskuler pulmonal. Antagonis reseptor ET mempunyai manfaat jangka pendek terhadap hemodinamik penderita gagal jantung berat. Kiowski dkk⁽⁶⁾ menemukan bahwa pemberian secara oral bosentan selama 2 minggu memperlihatkan efek yang lebih nyata dan dipertahankan sampai dengan 2 minggu. Belum ada data mengenai efek antagonis ET terhadap mortalitas dan morbiditas penderita gagal jantung⁽⁶⁾.

KESIMPULAN

Endotelin merupakan peptida vasokonstriktor sangat kuat yang dihasilkan oleh endotelium vaskuler. Beberapa penelitian mendapatkan bahwa sistem endotelin diaktifasi pada berbagai kelainan kardiovaskuler termasuk infark miokard, gagal jantung, dan hipertensi pulmonal. Pengetahuan mengenai kerja

dari isoform endotelin-1 menunjukkan bahwa endotelin-1 adalah mediator penting pada patofisiologi terjadinya gagal jantung. Bosentan suatu antagonis reseptor endotelin bermanfaat pada penderita gagal jantung maupun penderita hipertensi pulmonal.

KEPUSTAKAAN

1. Stewart D. Update on endothelia. Can J Cardiol 1998; 14 (Suppl D) 11D-13D.
2. Levin ER. Endothelins. N Engl J Med 1995; 333 : 356-63.
3. De Meyer GRY, Herman AG. Vascular endothelial dysfunction. Prog Cardiovasc Dis 1997; 39 : 325-42.
4. Luscher TF, Boulanger CM, Dohi Y, Yang Z. Endothelium-derived contracting factors. Hypertension 1992; 19 : 117-30.
5. Loan EM, Yusuf S, An P et al. Emerging role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac and vascular protection. Circulation 1994; 90 : 2056-65.
6. Kiowski W, Sutsch G, Hunziker P et al. Evidence for endothelial-mediated vasoconstriction in severe chronic heart failure. Lancet 1995; 346: 732-6.

Ucapan Terima Kasih

*Redaksi telah menerima dua buah buku :
Bunga Rampai Karya Ilmiah Prof. Dr. R. Budhi Darmojo
(Jilid I dan jilid II).
Untuk itu Redaksi mengucapkan terima kasih.*

*Redaksi
Cermin Dunia Kedokteran*

A man who is always well satisfied with himself seldom is so by others, and others rarely are with him

(La Rochefoucauld)