

**PERAN POLIMORFISME GEN AGTR1 A1166C PADA SISTEM
RENIN ANGIOTENSIN ALDOSTERON DIKAITKAN FAKTOR
RISIKO HIPERTENSI SEBAGAI FAKTOR PREDISPOSISI
HIPERTENSI ESENSIAL**

DISERTASI

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Doktor**



oleh

Atik Sri Wulandari
117070100011004

**PROGRAM DOKTOR ILMU KEDOKTERAN
BIDANG MINAT BIOMEDIK
PROGRAM PASCA SARJANA FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
2019**

DISERTASI

PERAN POLIMORFISME GEN AGTR1 A1166C PADA SISTEM RENIN
ANGIOTENSIN ALDOSTERON DIKAITKAN FAKTOR RISIKO HIPERTENSI
SEBAGAI FAKTOR PREDISPOSISI HIPERTENSI ESENSIAL

Oleh:

ATIK SRI WULANDARI

Dipertahankan di depan penguji
Pada Tanggal : 16 Januari 2019
Dan dinyatakan memenuhi syarat

Komis Pembimbing,


Prof. dr. M. Aris Widodo, MS., SpFK., PhD.

Promotor


Prof. Dr. dr. Teguh Wahyu Sardjono,
DTMH., M.Sc. SpParK.
Ko-Promotor 1


Dra. Diana Lyrawati, Apt., M.Kes., Ph.D.
Ko-Promotor 2


Prof. Dr. dr. Dianggan Sargowo,
SpPD., SpJP.(K). FIHA. FACC. FCAPC. FESC. FASCC.
Penguji 1


Prof. Dr. dr. Loeki Enggar Fitri,
M.Kes., SpParK.
Penguji 2


Prof. dr. Kuntoro, MPH., Dr. PH.
Penguji Luar

Malang,
Universitas Brawijaya
Fakultas Kedokteran
Dekan,


Dr. dr. Sri Andarini, M.Kes.
NIP. 195804141987012001

JUDUL DISERTASI:

PERAN POLIMORFISME GEN *AGTR1 A1166C* PADA SISTEM *RENIN ANGIOTENSIN ALDOSTERON* DIKAITKAN FAKTOR RISIKO HIPERTENSI SEBAGAI FAKTOR PREDISPOSISI HIPERTENSI ESENSIAL DISERTASI

Nama Mahasiswa : Atik Sri Wulnadari
NIM : 117070100011004
Program Studi : Doktor Ilmu Kedokteran
Minat : Biomedik

KOMISI PROMOTOR:

Promotor : Prof. dr. M. Aris Widodo, MS.,SpFK.,Ph.D
Ko-Promotor 1 : Prof.Dr.dr.Teguh Wahyu S,DTM&H,.SpParK
Ko-Promotor 2 : Dra. Diana Lyrawati, Apt.,MS.,Ph.D

TIMI DOSEN PENGUJI:

Penguji Dalam : Prof. Dr.dr. Djanggan Sargowo, SpJP.,SpPD (K)
Prof. Dr. Loeki Enggar Fitri, M.Kes., SpParK
Penguji Luar : Prof. Dr. Kuntoro, MPH., Dr.PH

Tgl. Ujian Tertutup : 21 Desember 2018
Tgl. Ujian Terbuka : 16 Januari 2019

KOMUNIKASI DAN PUBLIKASI

Atik Sri Wulandari, Mohammad Ariw Widodo, Teguh W Sardjono, Diana Lyrawati.
Angiotensinogen II Type I Receptor A1166C Is Associated with Serum Sodium Level
and Essential Hypertension in Javanese Population. Indian Journal of Public Health
Research & Development: ISSN – 0976 - 0245 (Print) – ISSN – 0976 – 5506
(Electronic); www.ijphrd.com. Volume 9 (12); 373 - 378 (2018)

PERNYATAAN ORISINALITAS DISERTASI

Saya menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa sepanjang pengetahuan saya, di dalam Naskah DISERTASI ini tidak terdapat karya ilmiah yang diajukan oleh orang lain untuk memperoleh gelar akademik di suatu Perguruan Tinggi, dan tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan orang lain, kecuali yang secara tertulis dikutip dalam naskah ini dan disebutkan dalam sumber kutipan dan daftar pustaka.

Apabila ternyata di dalam naskah DISERTASI ini dapat dibuktikan terdapat unsur-unsur PLAGIASI, saya bersedia DISERTASI ini digugurkan dan gelar akademik yang telah saya peroleh (DOKTOR) dibatalkan, serta diproses sesuai dengan peraturan perundang-undangan yang berlaku.

Malang, 16 Januari 2019
Mahasiswa,



Nama : Atik Sri Wulandari
NIM : 117070100011004
PS : Doktor Ilmu Kedokteran
Fak : Kedokteran UB

KATA PENGANTAR

Dengan memanjatkan Puji Syukur ke Hadirat Tuhan Yang Maha Esa atas limpahan Rahmat, Berkah dan Kasih-Nya penulis dapat menyusun disertasi yang berjudul: Peran Polimorfisme Gen AGTR1 A1166C Pada Sistem Renin Angiotensin Aldosteron Dikaitkan Faktor Risiko Hipertensi Esensial. Selama mengerjakan disertasi ini saya mendapat banyak pengalaman yang berharga yang saya dapatkan, baik wawasan keilmuan maupun nilai kehidupan. Pada kesempatan ini saya menyampaikan terimakasih yang sebesar-besarnya dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada semua pihak yang telah banyak membantu sehingga terselesaikannya disertasi ini.

Disertasi ini terselesaikan berkat dorongan, bimbingan dan bantuan dari banyak pihak . Oleh karena itu dengan segala kerendahan hati, perkenankanlah saya menyampaikan terimakasih yang tulus serta penghargaan yang setinggi-tingginya kepada yang terhormat:

1. Prof. Dr. Ir. Nuhfil Hanani A.R., M.S. selaku Rektor Universitas Brawijaya Malang beserta jajarannya atas kesempatan dan fasilitas pendidikan yang diberikan selama menempuh pendidikan di Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang.
2. Dr. dr. Sri Andarini, M.Kes selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang, atas izin yang diberikan dan dukungan selama menempuh pendidikan Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang.

3. Prof. Dr. dr. Kusworini, M.Kes., Sp PK, selaku Ketua Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang.
4. Prof. dr M. Aris Widodo, MS.,PhD., SpFK, selaku mantan Ketua Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran dan selaku Promotor atas dukungan, bimbingan, arahan dan nasihat selama saya menempuh pendidikan dan selama mengerjakan disertasi di Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang.
5. Prof.Dr.dr.Teguh Wahyu S,DTM&H.,SpParK selaku evaluator Karya Ilmiah dan Ko-Promotor 1, atas dukungan, bimbingan, masukan dan waktu yang diberikan selama mengerjakan karya ilmiah dan disertasi ini.
6. Dra. Diana Lyrawati, Apt.,MS.,Ph.D selaku pembimbing Karya Ilmiah dan Ko-Promotor 2, atas dukungan, bantuan, bimbingan, masukan dan waktu yang diberikan selama menempuh pendidikan dan selama mengerjakan karya ilmiah dan disertasi ini.
7. Prof. Dr. dr. Djanggan Sargowo, SpPD.,SpJP.(K)., FIHA., FACC., FCAPC., FESC., FASCC selaku Mantan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma Surabaya, selaku pembimbing kuliah pendamping disertasi dan selaku Penguji 1, atas kesempatan yang diberikan, dorongan, dukungan dan bimbingan yang telah diberikan selama menempuh pendidikan ini.
8. Prof. Dr. dr. Loeki Enggar Fitri, Mkes., SpParK selaku pembimbing Karya Ilmiah dan Penguji 2, atas dukungan, bantuan, bimbingan, masukan dan waktu yang diberikan selama mengerjakan karya ilmiah dan disertasi ini.
9. Prof. Dr. Kuntoro, MPH.,Dr.DH selaku penguji Luar atas segala saran, masukan dan bimbingan selama mengerjakan disertasi ini.

10. Dr. dr. Hari Basuki, M.Kes selaku konsultan analisis data statistik atas bantuan dan bimbingan selama mengerjakan disertasi ini.
11. Drs. Soedijatmiko, MM selaku Ketua Yayasan Wijaya Kusuma Surabaya yang telah meberikan kesempatan dan bantuan biaya untuk menempu pendidikan S3 di Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang.
12. Prof. Dr. dr. H Sri Harmadji, SpTHT-KL(K) selaku Rektor Universitas Wijaya Kusuma Surabaya yang telah memberikan ijin serta kesempatan untuk menempuh program Doktor di Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang.
13. Prof. H. Soedarto, dr.,DTM&H.,PhD., SpParK selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma Surabaya yang telah memberikan dorongan, kesempatan dan bimbingan selama saya melaksanakan pendidikan di program Doktor di Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang.
14. dr Zubaidah, M.Kes selaku mantan Kepala Puskesmas Taman atas ijin, saran, masukan dan waktu yang diberikan selama melaksanakan penelitian di wilayah kerja Puskesmas Taman Kabupaten Sidoarjo.
15. dr. Rachmad Sudarto selaku Kepala Puskesmas Taman atas ijin, saran, masukan dan waktu yang diberikan selama melaksanakan penelitian di wilayah kerja Puskesmas Taman Kabupaten Sidoarjo.
16. Mas Saleh, Mbak Ero dan Mbak Nurafifah selaku tenaga laboratorium Puskesmas Taman Kabupaten Sidoarjo atas bantuan tenaga dan waktu yang telah diberikan selama malksanakan penelitian di wilayah kerja Puskesmas Taman Kabupaten Sidoarjo.

17. Bu Wiwik selaku penanggung jawab program Prolaknis beserta seluruh kader kesehatan Puskesmas Taman atas bantuan tenaga dan waktu selama proses pengumpulan responden dan pelaksanaan penelitian di wilayah kerja Puskesmas Taman Kabupaten Sidoarjo.
18. Prof. Dr. dr. Rika Soebarniyati, SKM selaku Kepala Bagian Ilmu Kesehatan Masyarakat Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma Surabaya yang telah memberikan kesempatan, dorongan dan bimbingan selama saya melaksanakan pendidikan.
19. Bapak, Ibu Dosen Bagian IKM FK-UWKS yang telah banyak memberikan dorongan semangat selama saya melaksanakan pendidikan, dan mohon maaf yang sebesar-besarnya karena sering meninggalkan bagian.
20. Bapak Nurhadi Ibu Suharti, yang sangat saya sayangi dan hormati. Terimakasih atas segalanya yang Bapak dan ibu berikan mulai lahir, SD, SMP, SMA, Kuliah sampai saya menempuh pendidikan ini. Semoga Bapak dan Ibu selalu sehat, panjang umur, dan bahagia bersama anak cucu.
21. Bapak Mertua Drs IGP Santa dan Ibu mertua Sri Endang Sri RK, atas doa dan dukungannya selama saya menempuh pendidikan ini.
22. Suamiku tercinta Ir. I.G.A Jayawardhana, yang dengan sabar dan setia selalu mendampingi, memberikan dorongan dan doa sampai terselesaikannya pendidikan ini.
23. Anakku tercinta G.A Gresia Angelica, selalu menjadi sumber penyemangat dan inspirasi dalam menyelesaikan pendidikan ini.
24. Kakakku tercinta Mas Gunawan Kuswondo, dr., Sp. OG dan Mbak Lestari Nur Handayani SKM, yang telah memberikan dorongan dan doa sampai terselesaikannya pendidikan ini.

25. Bapak Ibu rekan-rekan seangkatan Program Doktor di Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, yang selalu saling memberi semangat hingga terselesaikannya pendidikan ini.

Akhir kata semoga Tuhan Yang Maha Esa senantiasa memberi Limpahan Rhamat dan Berkah kepada semua pihak yang telah memberikan bantuan kepada saya selaku peneliti dan penulis sehingga dapat menyelesaikan studi ini.

RINGKASAN

Atik Sri Wulandari, NIM 117070100011004 Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, 2018. Peran Polimorfisme Gen AGTR1 A1166C pada Sistem Renin Angiotensin Aldosteron Dikaitkan dengan Faktor Risiko Hipertensi sebagai Predisposisi Hipertensi Esensial pada Suku Jawa Puskesmas Taman Kabupaten Sidoarjo. Promotor: M. ArisWidodo, Ko-Promotor 1: Teguh Wahyu S, Ko-Promotor 2: Diana Lyrawati.

Hipertensi (HT) menjadi masalah besar di dunia karena merupakan factor risiko utama pada penyakit jantung, struk dan ginjal, serta menjadi penyumbang angka terbesar untuk kematian akibat penyakit kardiovaskuler. Angka kejadian hipertensi dari waktu ke waktu cenderung meningkat, seiring dengan pergeseran angka kejadian Penyakit Tidak Menular (PTM), yang mencapai 60% seluruh kesakitandan 73% kematian di dunia. Pada tahun 2016 dilaporkan bahwa prevalensi hipertensi di Provinsi Jawa Timur adalah sebesar 13,47% atau sekitar 935.736 penduduk, dengan proporsi laki-laki sebesar 13,78% (387.913 penduduk) dan perempuan sebesar 13.25% (547.823 penduduk).

Patogenesis utama terjadinya HT berpangkat pada sistem Renin – Angiotensin Aldosteron (RAA). Dalam jalur ini terdapat hormon Angiotensin II sebagai efektor utama yang berperan dalam pengaturan tekanan darah. Selain komponen dalam sistem RAA, faktor-faktor lingkungan, kebiasaan hidup dan genetik juga ikut berkontribusi pada kejadian HT. Salah satu faktor genetik yang diduga ikut berperan pada kejadian hipertensi adalah adanya polimorfisme gen-gen reseptor pada jalur RAA, antara lain adalah gen AGTR1 A1166C. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui peran AGTR 1 A1166C dan factor risiko hipertensi lainnya sebagai predisposisi hipertensi esensial.

Kabupaten Sidoarjo merupakan salah satu daerah yang memiliki angka kejadian HT cukup tinggi, merupakan 10 penyakit terbanyak dan semakin meningkat. Hingga sekarang belum ada studi tentang tingginya angka HT di wilayah Sidoarjo, khususnya peran faktor genetik dan faktor risiko lain. Penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk menganalisis peran faktor risiko hipertensi khususnya adanya polimorfisme gen AGTR1 A1166C dikaitkan dengan faktor risiko yang lain, seperti faktor lingkungan dan kebiasaan hidup.

Proposal penelitian observasional ini telah mendapat pernyataan kelainan etik (Ethical Clearance) dari Komite Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) FK UWKS No. 101109/SLE/FK/UWKS/ 2016. Penelitian dilakukan menggunakan pendekatan potong lintang (*cross-sectional*) dengan subyek para pengunjung Puskesmas Taman Kabupaten Sidoarjo, selama bulan September 2016 sampai dengan Agustus 2017. Pasien yang bersedia menjadi subyek dan telah menanda tangani informed consent pada penelitian ini, melalui wawancara dicatat data tentang umur, jenis kelamin, konsumsi garam, MSG, kebiasaan merokok. kemudian diukur tinggi dan berat badan serta tekanan darahnya, Darah diambil dari vena mediana cubiti sebanyak 15 cc, kemudian dilakukan Analisis polymorphism AGTR1 A1166C dengan *Real-time PCR* (ABI 7300 Real Time PCR System), *Applied Biosystems, Foster City, CA with SYBR green probe (Eurogentec, Seraing, Belgium) PCR Core reagents; pemeriksaan Serum sodium (Ion Selective Electrodes (ISE), glukosa darah Glucose*

oxidase-Phenol Aminophenazone (GOD–PAP), dan lemak *Cholesterol Oxidase-Phenol Aminophenazone* (CHOD–PAP).

Dari 200 orang yang pada awalnya telah menyatakan kesediaan ikut dalam penelitian, pada akhirnya tersisa 106 orang, 66 orang di antaranya mengalami hipertensi dan 40 orang normotensi. Analisis lebih lanjut menunjukkan bahwa ada hubungan antara polimorfisme AGTR1 A1166C dengan kejadian hipertensi esensial ($p=0.035$; CI=95%) dengan OR 4.66 (CI=95%, dari 106 subyek penelitian 91 mempunyai genotip AA, 15 genotip AC (13 genotip AC diantaranya mengalami hipertensi dan 2 subyek genotip AC diantaranya normotensi). Polimorfisme AGTR1 A1166C berhubungan dengan kadar natrium serum ($p=0.001$; CI 95%). $p=0.0445$). Polimorfisme AGTR1 A1166C pada genotip AC tidak berhubungan dengan kadar natrium serum ($p=0.001$; CI 95%). $p=0.0445$) dan tidak berhubungan dengan usia ($p=0.852$; CI=95%), jenis kelamin ($p=0.641$; CI=95%), konsumsi garam ($p=0.568$; CI=95%), MSG ($p=0.129$; CI=95%), Rokok ($p=0.260$; CI=95%), Indeks Masa Tubuh (IMT) ($p=0.751$; CI=95%), obesitas visceral ($p=0.481$; CI=95%), gula darah ($p=0.955$; CI=95%), trigliserida ($p=0.152$; CI=95%), *High Density Lipoprotein* (HDL) ($p=0.863$; CI=95%), *Low Density Lipoprotein* (LDL) ($p=0.134$; CI=95%), kolesterol ($p=0.294$; CI=95%). Hipertensi esensial berhubungan dengan polimorfisme AGTR1 usia ($p=0.018$; CI=95%), konsumsi garam ($p=0.037$; CI=95%), MSG ($p=0.025$; CI=95%), obesitas visceral ($p=0.000$; CI=95%), kadar natrium serum ($p=0.000$; CI 95%), gula darah ($p=0.009$; CI=95%), *Low Density Lipoprotein* (LDL) ($p=0.000$; CI=95%), dan tidak berhubungan dengan jenis kelamin ($p=0.302$; CI=95%), rokok ($p=0.292$; CI=95%), IMT ($p=0.427$; CI=95%), trigliserida ($p=0.476$; CI=95%), *High Density Lipoprotein* (HDL) ($p=0.193$; CI=95%), kolesterol ($p=0.677$; CI=95%). Analisis regresi menunjukkan obesitas visceral (OR=6.496), natrium Serum (OR=1.905), *glucose* (OR=8.529) dan LDL tinggi (OR=13.514) merupakan factor predisposisi hipertensi esensial, dengan persamaan regresi Indeks Prediktif Kejadian hipertensi berdasar factor risiko = $-92.215 + 1.871$ (Obes positif) + 0.644 (point Natrium serum) + 2.144 (glukosadiatas normal) – 3.010 (LDL rendah) + 2.604 (LDL tinggi).

SUMMARY

Atik Sri Wulandari, NIM 117070100011004 Doctoral Program in Medical Sciences, Faculty of Medicine, University of Brawijaya, 2018. Role of AGTR1 A1166C Gen Polymorphism in the Angiotensin Aldosterone Renin System Associated with Hypertension Risk Factors as Essential Hypertension Predisposition at Javanese in Taman Puskesmas Sidoarjo. Promoter: M. Aris Widodo, Co-Promoter 1: Teguh Wahju S, Co-Promoter 2: Diana Lyrwati.

Hypertension (HT) is a major problem in the world because it is a major risk factor for heart disease, stroke and kidney, and is the biggest contributor to cardiovascular disease deaths. The incidence of hypertension over time tends to increase, along with the shift in the incidence of Non-Communicable Diseases (PTM), which reaches 60% of all illnesses and 73% of deaths in the world. In 2016 it was reported that the prevalence of hypertension in East Java Province was 13.47 % or around 935,736 residents, with the proportion of men at 13.78% (387,913 inhabitants) and women at 13.25% (547,823 residents).

The main pathogenesis of HT occurs on the Renin - Angiotensin Aldosterone (RAA) system. In this pathway there is the Angiotensin II hormone as the main effector that plays a role in regulating blood pressure. In addition to the components in the RAA system, environmental factors, life habits and genetics also contribute to the occurrence of HT. One genetic factor that is thought to play a role in the incidence of hypertension is the presence of polymorphisms of the RAA receptor genes, including the AGTR1 A1166C gene. The aim of this study was to know the role of AGTR 1 A1166C and other hypertensive risk factors as predisposing to essential hypertension.

Sidoarjo Regency is one of the regions that has a high incidence of HT, which is the 10 most diseases and is increasing. Until now there has been no study of the high rates of HT in the Sidoarjo region, specifically the role of genetic factors and other risk factors. This study was conducted with the aim of analyzing the role of hypertension risk factors, especially the AGTR1 A1166C gene polymorphism associated with other risk factors, such as environmental factors and life style.

This observational research proposal has received an Ethical Clearance statement from the Health Research Ethics Committee (KEPK) FK UWKS No. 101109 / SLE / FK / UWKS / 2016. The study was conducted using a cross-sectional approach with the subjects of visitors to the Puskesmas Taman Sidoarjo Regency, during September 2016 to August 2017. Patients who were willing to be subjects and signed informed consent on this study, through interviews, recorded data on age, gender, salt consumption, MSG, smoking habits. then measured the height and weight and blood pressure, blood was taken from the median cubiti vein as much as 15 cc, then performed polymorphism analysis of AGTR1 A1166C with Real-time PCR (ABI 7300 Real Time PCR System, Applied Biosystems, Foster City, CA) with SYBR green probes (Eurogentec, Seraing, Belgium) PCR Core reagents; examination of serum sodium (ion selective electrodes (ISE), blood glucose (Glucose oxidase-phenol Aminophenazone (GOD-PAP), and fat (Cholesterol Oxidase-Phenol Aminophenazone (CHOD-PAP).

Of the 200 people who initially expressed their willingness to participate in the study, in the end there were 106 people left, 66 of whom had hypertension and 40

normotensive people. Further analysis showed that there was a relationship between AGTR1 A1166C polymorphism and the incidence of essential hypertension ($p = 0.035$; CI = 95%) with OR 4.66 (CI = 95%, of 106 research subjects 91 having AA genotype, 15 AC genotypes (13 AC genotypes including hypertension and 2 AC genotypes including normotension) AGTR1 A1166C polymorphism is associated with serum sodium levels ($p = 0.001$; 95% CI). $p = 0.0445$). The AGTR1 A1166C polymorphism in the AC genotype was not related to serum sodium levels ($p = 0.001$; 95% CI). $p = 0.0445$) and not related to age ($p = 0.852$; CI = 95%), gender ($p = 0.641$; CI = 95%), salt consumption ($p = 0.568$; CI = 95%), MSG ($p = 0.129$; CI = 95%), Cigarettes ($p = 0.260$; CI = 95%), Body Mass Index (BMI) ($p = 0.751$; CI = 95%), visceral obesity ($p = 0.481$; CI = 95%), blood sugar ($p = 0$, 955.; CI = 95%), triglycerides ($p = 0.152$; CI = 95%), High Density Lipoprotein (HDL) ($p = 0.863$; CI = 95%), Low Density Lipoprotein (LDL) ($p = 0.134$; CI = 95%), cholesterol ($p = 0.294$; CI = 95%). Essential hypertension was associated with age AGTR1 polymorphism ($p = 0.018$; CI = 95%), salt consumption ($p = 0.037$; CI = 95%), MSG ($p = 0.025$; CI = 95%), visceral obesity ($p = 0.000$; CI = 95%), ($p =$ serum sodium level ($p = 0,000$; CI 95%), blood sugar ($p = 0, 009$.; CI = 95%), Low Density Lipoprotein (LDL) ($p = 0,000$; CI = 95%), and not related to gender ($p = 0.302$; CI95%), cigarettes ($p = 0.292$; CI = 95%), BMI ($p = 0.427$; CI = 95%), triglycerides ($p = 0.476$; CI = 95%), High Density Lipoprotein (HDL) ($p = 0.193$; CI = 95%), cholesterol ($p = 0.677$; CI = 95%). Regression analysis showed visceral obesity (OR = 6.496), sodium Serum (OR = 1905), glucose (OR = 8,529) and high LDL (OR = 13,514) is a predisposing factor for essential hypertension, with the regression equation Predictive Index of Hypertension based on risk factors = $-92,215 + 1,871$ (positive Obes) + 0.644 (serum sodium point) + $2,144$ (glucose above normal) - $3,010$ (low LDL) + $2,604$ (high LDL).

DAFTAR ISI

Halaman Judul	i
Halaman Pengesahan	ii
Halaman Identitas Penguji	iii
Halaman pernyataan komunikasi dan publikasi ilmiah	iv
Pernyataan Orisinilitas Disertasi	v
Kata Pengantar	vi
Ringkasan	xi
DAFTAR ISI.....	xv
DAFTAR TABEL.....	xviii
DAFTAR GAMBAR.....	xix
DAFTAR SINGKATAN.....	xxi
 BAB I PENDAHULUAN.....	 1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2 Permasalahan.....	6
1.3 Tujuan Penelitian.....	7
1.4 Manfaat Penelitian	7
 BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	 9
2.1 Pengertian dan Klasifikasi Hipertensi	9
2.2 <i>Renin Angiotensin Aldosteron System (RAAS)</i>	13
2.2.1 <i>Angiotensin II Type 1 Receptor (AGTR1)</i>	16
2.2.2 Gambaran Umum <i>Angiotensin II Type I Receptor</i> <i>(AGTR1)</i>	17
2.2.3 Polimorfisme dan Hubungan <i>Angiotensin II Type I</i> <i>Receptor AGTR1</i> dengan Hipertensi	18
2.2.3.1 Polimorfisme	18
2.2.3.2 Hubungan AGTR1 A1166C dengan Hipertensi Esensial...	20
2.2.4 Jalur transduksi sinyal Angiotensi II dengan AGTR1 dalam sistim kardiovaskular	23
2.3 Hubungan antara Hipertensi dengan Faktor Risiko Hipertensi	24
2.3.1 Hubungan antara Usia dengan Hipertensi Esensial	24
2.3.2 Hubungan antara Jenis kelamin dengan Hipertensi Esensial	25
2.3.3. Hubungan antara Konsumsi Garam dan MSG dengan hipertensi Esensial	27
2.3.4 Hubungan antara Rokok dengan Hipertensi Esensial	28
2.3.5 Hubungan antara Obesitas dengan Hipertensi	30
2.3.6 Hubungan antara Diabetes melitus dengan Hipertensi	34
2.4 <i>Angiotensin II Type I Receptor (AGTR1)</i> dan reaksi Oksidatif..	36
2.5 Sosial Demografi Kabupaten Sidoarjo	40
 BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESA PENELITIAN.....	 41
3.1 Kerangka Teori.....	41
3.2 Kerangka Konsep.....	42
3.2.1 Keterangan Kerangka Konsep	42

3.2.2 Hipotesa Penelitian.....	43
BAB IV METODOLOGI PENELITIAN.....	44
4.1 Desain Penelitian.....	44
4.2 Tempat dan Waktu Penelitian.....	44
4.3 Sampel dan Populasi.....	44
4.3.1 Besar Sampel.....	45
4.3.2 Tehnik Pengambilan Sampel.....	46
4.4 Variabel Penelitian.....	46
4.4.1 Variabel Bebas.....	46
4.4.2 Variabel Terikat.....	46
4.5 Prosedur Pengumpulan Data	46
4.6 Definisi Operasional.....	47
4.6.1 Hipertensi	47
4.6.2 Umur	47
4.6.3 Jenis Kelamin	48
4.6.4 Obesitas	48
4.6.5 Konsumsi garam	49
4.6.6 Rokok	49
4.6.7 MSG	49
4.6.8 Natrium Serum	49
4.6.9 Dislipidemia	50
4.6.10 Diabetes Melitus	50
4.6.11 <i>Angiotensin II Type I Receptor</i> (AGTR1)	51
4.7 Alat dan Bahan	51
4.8 Prosedur Kerja.....	53
4.9 Teknik Analisis Data	61
4.8 Alur Penelitian	62
BAB V HASIL PENELITIAN.....	63
5.1 Hasil Analisis Hubungan Polimorfisme AGTR1 A1166C Pada Subyek Penelitian dengan Metode (<i>Real-Time PCR/qPCR</i>)	63
5.2 Analisis Skuensing Pimorfisme AGTR1 A1166C dengan Hipertensi Esensial	64
5.3 Analisis Peran AGTR1 A1166C terkait faktor risiko dengan kejadian hipertensi esensial	67
5.3.1 Analisis Peran AGTR1 A116C terkait Usia dan Jenis Kelamin dengan Kejadian Hipertensi Esensial	67
5.4 Hasil Analisis Hubungan antara Faktor Risiko Hipertensi dengan Kejadian Hipertensi Esensial pada Subyek Penelitian	70
5.4.1 Peran AGTR1 A1166C terkait Faktor Risiko Konsumsi Garam dengan Kejadian Hipertensi Esensial	72
5.4.2 Peran AGTR1 A1166C terkait faktor konsumsi MSG dengan kejadian hipertensi esensial.....	72
5.4.3 Peran AGTR1 A1166C terkait Faktor Riwayat Merokok dengan kejadian Hipertensi Esensial	73
5.4.4 Peran AGTR1 A1166C terkait faktor risiko Index Masa Tubuh dengan kejadian Hipertensi Esensial	73

5.4.5 Peran AGTR1 A1166C terkait faktor risiko Obesitas Viseral dengan kejadian Hipertensi Esensial	73
5.4.6 Peran AGTR1 A1166C terkait natrium dengan Kejadian Hipertensi Esensial	74
5.4.7 Peran AGTR1 A1166C terkait Kadar Gula Darah dengan Kejadian Hipertensi Esensial	73
5.4.8 Peran AGTR1 A1166C terkait Kadar Trigliserida Darah dengan Kejadian Hipertensi Esensial	74
5.4.9 Peran AGTR1 A1166C terkait Kadar HDL dengan Kejadian Hipertensi Esensial	75
5.4.10 Peran AGTR1 A1166C terkait kadar LDL dengan Kejadian Hipertensi Esensial.....	75
5.4.11 Peran AGTR1 A1166C terkait Kadar Kolesterol dengan Kejadian Hipertensi Esensial.....	76
5.5 Analisis Regresi Logistik Faktor Risiko Yang mempengaruhi Hipertensi esensial	77
BAB VI PEMBAHASAN	80
6.1 Karakteristik responden	80
6.2 Hubungan Polimorpisme AGTR1 A1166C dengan Hipertensi Esensial	81
6.3 Peran Polimorpisme AGTR1 A1166C terkait Faktor Risiko dengan Hipertensi Esensial	82
6.4 Hasil Analisis Regrsi Logistik Variabel yang mempengaruhi Terjadinya Hipertensi Esensial	99
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN	104
7.1 Kesimpulan	104
7.2 Saran	105
DAFTAR PUSTAKA	105
LAMPIRAN	

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	: Klasifikasi Tekanan Darah menurut JNC VII.....	9
Tabel 2.2	: Updated JNC 8 Guidline.....	10
Tabel 2.3	: Klasifikasi Tekanan Darah berdasar JNC VII dan ACC/AHA	10
Tabel 2.4	: Frekuensi Genotip dan Alel AGTR1 A1166C di beberapa Negara	22
Tabel 2.5	: Jalur <i>Reactive Oxygen Species</i> (ROS) melalui <i>Angiotensi II Type I receptor</i> (AGTR1/AT1R) penyakit kardiovaskular	37
Tabel 4.1	: Klasifikasi Tekanan Darah untuk Dewasa.....	47
Tabel 4.2	: Klasifikasi berat badan untuk orang Asia.....	48
Tabel 4.3	: Preparasi dan Optimasi Reaksi Master Mix.....	59
Tabel 5.1	: Polimorfisme AGTR1 A1166C pada Subyek Penelitian dengan Metode (<i>Real-Time PCR/qPCR</i>)	63
Tabel 5.2	: Hasil Analisis Sequensing Responden Hipertensi dan Normotensi pada snip yang lain	63
Tabel 5.3	: Hubungan Usia, Jenis Kelamin dan Polimorfisme AGTR1 A1166C Dengan Hipertensi esesnsial	67
Tabel 5.4	: Hasil Analisis Hubungan Faktor Risiko Hipertensi dengan kejadian Hipertensi Esesnsial Pada Subyek Penelitian	70
Tabel 5.5	: Hubungan Faktor Risiko Hipertensi dengan Polimorfisme AGTR1 A1166CI Pada Subyek Penelitian	71
Tabel 5.6	: Hasil Analisis Uji Regresi Logistik Berganda Faktor Risiko Hipertensi terhadap kejadian Hipertensi Esensial	77

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Dampak klinis IPs (<i>intermediate Phenotyps</i>) Genetika lingkungan dan Biologist pada hipertensi esensial	13
Gambar 2.2 Sistim Renin Agiotensin Aldosteron	15
Gambar 2.3 Renin Agiotensin Aldosteron System	16
Gambar 2.4 Posisi AGTR1.....	18
Gambar 2.5 Model Molekuler Hubungan Polimorfisme AGTR1 A1166C Dengan Hipertensi Esensial	20
Gambar 2.6 Jalur Transduksi Sinyal Angiotensin II dengan AT1R dalam Sistem Kardiovaskular.....	23
Gambar 2.7 Diagram Skematis Hubungan Jenis kelamin dengan Hipertensi Esensial	26
Gambar 2.8 Jalur Mekanisme Potensial Rokok dengan Fungsi Kardiovaskuler	29
Gambar 2.9 Mekanisme Obesitas dengan Hipertensi.....	30
Gambar 2.10 Hubungan Obesitas dengan AGTR1.....	35
Gambar 2.11 AGTR dan <i>Reactive Oxygen Species</i> (ROS)	37
Gambar 2.12 Diagram skematik keterlibatan <i>Reactive Oxygen Species</i> (ROS) dalam penyakit kardiovaskular.....	39
Gambar 3.1 Kerangka teori	41
Gambar 3.2 Kerangka konsep	42
Gambar 4.1 Alur Penelitian	62
Gambar 5.1 Hasil Analisis sequence Alignment Polimorfisme Responden Genotip AC	65
Gambar 5.2 Elektropherogram Hasil Pemeriksaan Polimorfisme Responden Genotip AC	65
Gambar 5.3 Hasil Analisis sequence Alignment Polimorfisme Responden Genotip AA	66

Gambar 5.4 Elektropherogram Hasil Pemeriksaan Polimorfisme Responden Genotip AA	66
Gambar 5.5 ROC Curve	77
Gambar 5.6 Hasil Analisis Peran Polimorfisme AGTR1 A1166C terkait Faktor Risiko dengan Responden Genotip AA	79

DAFTAR SINGKATAN

A	: <i>Adenin</i>
ADMA	: <i>Asymmetric Dimethylarginine</i>
Ang II	: <i>Angiotensin II</i>
AGT	: <i>Angiotensinogen</i>
AP-1	: <i>Activating Protein 1</i>
AT1R/ATGR1	: <i>Angiotensi II type 1 Receptor</i>
AT2R	: <i>Angiotensin type 2 receptor</i>
BH4	: <i>Tetrahydrobiopterin</i>
BMI	: <i>Body Mass Index</i>
C	: <i>Citosin</i>
CaMPK	: <i>calcium/ calmodulin-dependent protein kinase</i>
CHE	: <i>Cholesterol esterase</i>
CHO	: <i>Cholesterol Oxidase</i>
CHOD-PAP	: <i>Cholesterol Oxidase Phenol + Aminophenazone</i>
Chol	: <i>Cholesterol</i>
COX-2	: <i>Cyclooxygenase-2</i>
DAD	: <i>Delayed afterdepolarization</i>
DAG	: <i>Diacylglycerol</i>
DD	: <i>Delesi Delesi</i>
D1R	: <i>Dopamine D1 Renal</i>
EAD	: <i>Early afterdepolarization</i>
EC	: <i>Endothelial Cell</i>
EDHF	: <i>Endothelium-Derived Hyperpolarizing Factor</i>
EDRF	: <i>Endothelium-Derived Relaxing Factors</i>

EETS	: <i>Epoxyeicosatrienoic acids</i>
FAK	: <i>Focal Adhesion Kinase</i>
eNOS	: <i>endothelial Nitric Oxide Synthase</i>
G-protein	: <i>Guanyl nukleotida</i>
HDL	: <i>High-density lipoprotein</i>
HT	: <i>Hipertensi</i>
I/D	: <i>Inseri/Delesi</i>
IPs	: <i>Intermediate Phenotyps</i>
GK	: <i>Glicerokinase</i>
GOD	: <i>Glucosa Oxidase</i>
GPO	: <i>Glycerol-3-phosphate-oxidase</i>
GRK	: <i>G protein coupled reseptor kinase</i>
HDL-C	: <i>High-Density Lipoprotein</i>
HDL-C	: <i>High-Density Lipoprotein Colesterol</i>
HMG	: <i>3-hydroxy-3-methyl-glutaryl</i>
HT	: <i>Hipertensi</i>
INa	: <i>Sodium current</i>
INCX	: <i>Sodium-calcium exchange current</i>
ICa,L	: <i>L-type calcium current</i>
LPL	: <i>Lipoprotein lipase</i>
IPs	: <i>Intermediate Phenotyps</i>
JAK	: <i>Janus kinases</i>
K _{Ca}	: <i>K⁺ channel</i>
LDL	: <i>Low-Density Lipoprotein</i>
LVH	: <i>Left Ventricular Hypertrophy</i>

MEGJs	: <i>Myoendothelial Gap Junctions</i>
MI	: <i>Miokard Infarct</i>
NADPH	: <i>Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-oxidase</i>
NCX	: <i>Sodium-Calcium Curren</i>
NE	: <i>Norepinefrin</i>
(NF)-κB	: <i>Nuclear Faktor of Kapa B</i>
NFAT	: <i>Nuclear Factor of Activated T-cell</i>
NO	: <i>Nitric Oxide</i>
PAI-1	: <i>Plasminogen activator inhibitor-1</i>
PCR	: <i>Polymerase Chain Reaction</i>
POD	: <i>Peroksidase</i>
PTK	: <i>Protein tyrosine kinase</i>
p38MARK	: <i>p38 mitogen-activated protein kinase.</i>
RAAS	: <i>Renin Angiotensin Aldosteron System</i>
RAS	: <i>Renin Angiotensin System</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
RyR	: <i>Ryanodine receptor</i>
SERCA	: <i>Sarcoplasmic Reticulum Ryanodine receptor Ca²⁺ ATPase</i>
SNP	: <i>Single Nucleotide Polymorphism</i>
SR	: <i>Sarcoplasmic reticulum</i>
STATs	: <i>Signal Transducers and Activators of Transcription</i>
sHE	: <i>Soluble Epoxide Hydrolase</i>
TG	: <i>Triglyserida</i>
TNFα	: <i>Tumor Necrosis Factor-α</i>
UTR	: <i>Untranlate Region</i>

VCAM-1 : *Vascular cell adhesion molecule-1*

VEGF : *Vascular Endotel Grouth Factor*

VSMCs : *Vascular Smooth Muscle Cells*

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hipertensi (HT) menjadi masalah besar di dunia karena selain merupakan faktor risiko utama pada penyakit jantung, stroke dan ginjal, sekaligus menjadi penyumbang angka terbesar untuk kematian akibat penyakit kardiovaskuler (Horiuchi *et al.* 2007; WHO, 2013).

Dari waktu ke waktu, morbiditas dan mortalitas akibat hipertensi cenderung meningkat. Pada tahun 2000, hampir 972 juta orang dari populasi orang dewasa di dunia mengalami hipertensi. Angka-angka ini diperkirakan akan terus meningkat. Pada tahun 2025 diperkirakan bahwa 1.56 milyar penduduk dunia mengalami hipertensi (ISH, 2018). *World Health Organization* (WHO) memperkirakan bahwa pada tahun 2020 Penyakit Tidak Menular (PTM) termasuk hipertensi, akan menyebabkan 60% seluruh kesakitan dan 73% kematian di dunia (WHO, 2016). Di Amerika tahun 2009 sampai 2012 hipertensi merupakan masalah serius, karena 32.6 % dari penduduk dewasa menderita hipertensi (Mozaffarian *et al.*, 2015) Tahun 2010 hipertensi menjadi penyumbang 18 % kematian global (Campbell *et al.*, 2015). Dari tahun 1998 sampai 2008 angka kematian karena hipertensi meningkat menjadi 20,2 % (Roger *et al.*, 2012).

Prevalensi hipertensi umur ≥ 18 tahun di Indonesia pada tahun 2012 (25,8 %) dan meningkat menjadi sebesar 34.1% pada tahun 2017 (Riskesdas, 2013; Riskesdas 2018). Prevalensi ini lebih tinggi dibandingi Singapura (27,3%) dan Malaysia (20%).

Berdasarkan hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018 Jawa Timur merupakan propinsi yang mempunyai prevalensi hipertensi lebih tinggi (35,4%) dari

angka nasional (34,1%). Berdasarkan data Profil Kesehatan Jawa Timur tahun 2012 (per 31 Mei 2013), hipertensi menempati urutan no 1 pasien rawat jalan di rumah Sakit Umum tipe B (28,7 %), Rumah Sakit tipe C (31,1 %), Rumah sakit tipe D (23,5 %) (Dinkes Jatim, 2013). Sidoarjo merupakan kabupaten dengan angka prevalensi tertinggi di Jawa Timur (39,4 %) dibanding kabupaten lain, dan hipertensi menyumbang angka kematian tertinggi dari Penyakit Tidak Menular (PTM). Hipertensi mempunyai kecenderungan menduduki tempat teratas PTM di seluruh Puskesmas di Indonesia, dan di Taman Hipertensi merupakan penyumbang angka tertinggi dari Penyakit Tidak Menular. (Profil Kesehatan Kabupaten Sidoarjo, 2014; Profil Kesehatan Jawa Timur 2016; Riskesdas 2018).

Dari keseluruhan kasus hipertensi (95%) diantaranya adalah hipertensi esensial (hipertensi primer) dan 5 % sisanya adalah hipertensi sekunder. Faktor-faktor yang mempengaruhi terjadinya hipertensi esensial terdiri dari dua kelompok besar yaitu faktor yang melekat atau tidak dapat dikendalikan seperti jenis kelamin, umur, genetik dan faktor yang dapat dikendalikan (seperti pola makan, kebiasaan olah raga dan pola hidup yang lain). Adapun aktifitas tubuh yang kurang, konsumsi garam, rokok dan alkohol juga merupakan sebagian penyebab meningkatnya angka kejadian hipertensi. Selain itu masih ada faktor-faktor risiko lain seperti, obesitas, lemak darah dan diabetes melitus (ISH, 2018). Dengan kata lain hipertensi merupakan keadaan yang multikompleks akibat kombinasi berbagai faktor lingkungan dan genetik (multifaktorial) (Wang *et al*, 2010).

Menurut Ehret *et al* (2011) dan Mohsen (2012) genetik merupakan salah satu faktor risiko yang dapat diperparah dengan kondisi lingkungan, gaya hidup, obesitas, dislipidemia, peningkatan trigliserida, asam urat tinggi, alkohol, aktifitas fisik, konsumsi garam pendapatan, dan lain-lain). Studi epidemiologi menunjukkan

bahwa faktor genetik atau riwayat keluarga hipertensi mempunyai risiko sekitar 20% - 60% (Gareth *et al*, 2001; Proklamadia, 2012). Genetik juga dapat dipengaruhi oleh interaksi antara gen dan faktor risiko hipertensi, seperti jenis kelamin, dan indeks massa tubuh atau *Body Mass Index* (BMI) (Moor, 2003).

Secara fisiologis faktor utama pengontrol tekanan darah adalah *Renin Angiotensin Aldosterone Sistem* (RAAS), yaitu sistem yang memainkan peran penting dalam patogenesis kardiovaskular (Beevers *et al*, 2001). Termasuk mengatur kadar natrium, kalium, dan keseimbangan cairan, angiotensin II berfungsi sebagai hormon yang meningkatkan tekanan darah dan volume darah dalam beberapa cara, antara lain dengan cara menyempitkan arteriola, menurunkan aliran darah ke banyak kapiler, termasuk kapiler ginjal. Angiotensin II merangsang tubula proksimal nefron untuk menyerap kembali NaCl dan air. Hal tersebut akan jumlah mengurangi garam dan air yang diekskresikan dalam urin dan akibatnya adalah peningkatan volume darah dan tekanan darah (Braunwald and Saunders, 1997; Gasparo *et al*, 2000; Campbell *et al*, 2015; Carrillo *et al*. 2012; Foe"x & Sear, 2012).

Ada empat kandidat gen kunci yang terlibat dalam jalur inti RAAS yaitu *Angiotensinogen* (AGT), *Renin*, *Angiotensin Converting Enzim* (ACE), dan *Angiotensin II Type I Receptor* (AGTR1) (Carrillo *et al*. 2012). *Angiotensin II Type I Receptor* (AGTR1) adalah reseptor angiotensin, yang memiliki efek *vasopressor* dan merangsang sekresi aldosteron. *Angiotensin II Type I Receptor* (AGTR1) mempunyai peran kunci dalam pengendalian tekanan darah dan volume di sistem kardiovaskular (Carey and Siragy, 2003; Keidar *et al*, 2004; Higuchi *et al*, 2007). Ada beberapa kandidat AGTR1 yang berkaitan dengan hipertensi, diantaranya AGTR1-777 A>T (rs275651), AGTR1-680 G>T (rs275652), AGTR1-119 A>G (rs275653) AGTR1+49227 C>G (rs5183), and AGTR1+573T C>T (rs5182) dan

AGTR1 1166 A>C (rs 5186). Diantara gen-gen tersebut yang paling banyak diteliti dan dikatakan berhubungan dengan hipertensi esensial adalah adanya polimorfisme gen AGTR1 A1166C (Rodríguez *et al*, 2011; Behravan *et al*. 2006; Chandra *et al*, 2014; Jian *et al*, 2012; Wang *et al*, 2010). Dikatakan bahwa dilokasi 1166 dari gen AGTR1 perubahan alel A menjadi C berpengaruh terhadap perubahan fungsi protein dalam tubuh, sehingga berhubungan dengan pengaturan tekanan darah. Perubahan alel A menjadi C lebih dikenal dengan *Single Nucleotide Polymorphism* (SNP). Polimorfisme *Angiotensin II Type I Receptor*(AGTR1) bersifat etnik. Hal tersebut terlihat dari beberapa penelitian, diantaranya pada penelitian di populasi Korea dan penelitian meta analasi populasi Cina, dikatakan alel A1166C merupakan faktor predisposisi terjadinya hipertensi. Genotipe AC / CC terkait dengan kerentanan terhadap hipertensi dan berguna untuk memprediksi penyakit arteri koroner dini penduduk Cina dan Korea (Jian *et al*, 2012; Wang *et al*, 2010; Mehri *et al*, 2011). ATGR1 juga berkaitan dengan kekakuan perifer, yang akhirnya akan mempengaruhi tekanan darah (Gardier *et al*, 2004). Hasil di Iran dan Indian Utara menunjukkan bahwa alel C gen AGTR1 merupakan faktor risiko penting untuk hipertensi esensial pada wanita (Behravan *et al*, 2006; Chandra *et al*, 2014). Di Indonesia penelitian tentang AGTR1 Jawa pada populasi dilakukan dua kali dengan hasil yang berbeda, menurut penelitian Irijanto *et al* (2009) menunjukkan ada hubungan antara polimorfisme AGTR1 A1166C dengan risiko hipertensi, sedangkan pada penelitian Lucky *et al* (2011) menunjukkan tidak ada hubungan antara polimorfisme AGTR1 A1166C dengan risiko hipertensi

Obesitas, resistensi insulin, dan hipertensi merupakan satu kelompok penyakit sindrom metabolik. Pada sistem ROS, Obesitas berakibat pada proses inflamasi dan berhubungan dengan AGTR1 melalui jalur *Nicotinamide Adenine*

Dinucleotide Phosphate-oxidase (NADPH) oxidase yang dimediasi sebagian oleh aldosteron yang bekerja pada reseptor mineralokortikoid (James *et al*, 2009). Hasil penelitian pada populasi Cina menunjukkan bahwa *Single Nucleotide Polymorphism* (SNP) dari gen RAAS terkait dapat berkontribusi pada risiko obesitas (Jian *et al*, 2012). Sistem regulasi AGTR1 juga sangat berhubungan dengan LDL dan insulin, sehingga berkaitan dengan disfungsi endotel dan *Vascular Smooth Muscle Cell* (VSMC) (Puja and Kathy, 2007; Andrew, 2011). Aktivasi AGTR1 juga mengaktifasi enzim NAD(P)H yang akhirnya akan memicu *Reactive Oxygen Species* (ROS), juga menginduksi *G protein signaling pathway*. Hal tersebut berkaitan dengan usia, dimana AGTR1 pada orang dewasa lebih dominan bila dibandingkan AGTR1 pada fetus. Ada kemungkinan hal tersebut bisa disebabkan oleh faktor lingkungan yang kurang baik (Mao *et al*, 2009). Wanita lebih cenderung memiliki tekanan darah tinggi. Hormon estrogen yang berkaitan dengan VEGF yang mengakibatkan hipertrofi vaskular akan menyebabkan peninggian tahanan perifer serta tekanan darah, (Yusuf, 2008). Peran AGTR 1 mempunyai peran terkait hipertensi tidak saja melalui jalur klasik seperti dalam pengaturan natrium, tetapi juga terkait dengan jalur yang lain, misal ROS maupun inflamasi yang terkait dengan faktor risiko yang lain.

Berbagai contoh penelitian yang telah dilakukan di berbagai negara terkait hubungan antara hipertensi dengan polimorfisme gen AGTR 1 A1166C menunjukkan bahwa faktor etnis atau ras cukup berperan, namun demikian sejauh penelusuran literatur oleh peneliti belum banyak yang menghubungkan kedua hal tersebut dengan faktor risiko yang lain serta menganalisisnya secara multifaktorial. Di Indonesia juga belum ditemukan penelitian yang secara multifaktorial dan simultan menganalisis hubungan antara polimorfisme AGTR1 A1166C dan hipertensi esensial dikaitkan dengan faktor-faktor risiko yang ada khususnya di kalangan

masyarakat dengan angka kejadian hipertensi yang relatif tinggi, seperti di daerah Sidoarjo. Untuk itu perlu penelitian bagaimana peran faktor genetik *Angiotensin II type I Receptor* (AGTR1) A1166C dan faktor risiko lain sebagai predisposisi hipertensi esensial pada suku Jawa di Puskesmas Taman Kabupaten Sidoarjo.

1.2 Permasalahan

Berdasarkan uraian pada latar belakang, maka permasalahan yang dibahas dalam penelitian ini adalah :

Bagaimana peran polimorfisme gen AGTR1 A1166C pada Sistem Renin Angiotensin Aldosteron dikaitkan dengan faktor risiko hipertensi sebagai predisposisi hipertensi Esensial suku Jawa Puskesmas Taman Kabupaten Sidoarjo?

Sub Permasalahan

1. Apakah ada variasi antara polimorfisme AGTR1 A1166C dengan risiko hipertensi esensial pada suku Jawa di Wilayah kerja Puskesmas Taman Kabupaten Sidoarjo?
2. Apakah ada hubungan antara usia, jenis kelamin, konsumsi garam, rokok, MSG, obesitas, dislipidemia, natrium serum dan gula darah dengan risiko hipertensi esensial pada suku Jawa di Wilayah kerja Puskesmas Taman Kabupaten Sidoarjo ?
3. Apakah ada hubungan antara polimorfisme AGTR1 A1166C dengan usia, jenis kelamin, konsumsi garam, rokok, MSG, obesitas, dislipidemia, natrium serum dan gula darah pada suku Jawa di Wilayah kerja Puskesmas Taman Kabupaten Sidoarjo ?

1.3 Tujuan

Menganalisis peran polimorfisme gen AGTR1 A1166C pada Sistem Renin Angiotensin Aldosteron dikaitkan dengan faktor risiko hipertensi sebagai predisposisi hipertensi Esensial suku Jawa Puskesmas Taman Kabupaten Sidoarjo

Tujuan Khusus

1. Menganalisis variasi antara polimorfisme AGTR1 A1166C dengan risiko hipertensi esensial pada suku Jawa di Wilayah kerja Puskesmas Taman Kabupaten Sidoarjo.
2. Menganalisis hubungan antara usia, jenis kelamin, konsumsi garam, rokok, MSG, obesitas, dislipidemia, natrium serum dan gula darah dengan risiko hipertensi esensial pada suku Jawa di Wilayah kerja Puskesmas Taman Kabupaten Sidoarjo.
3. Menganalisis hubungan antara polimorfisme AGTR1 A1166C dengan usia, jenis kelamin, konsumsi garam, rokok, MSG, obesitas, dislipidemia, natrium serum dan gula darah pada suku Jawa di Wilayah kerja Puskesmas Taman Kabupaten Sidoarjo.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Peneliti

Memperoleh hasil analisis pengaruh usia, jenis kelamin, konsumsi garam, rokok, MSG, obesitas, dislipidemia, natrium serum, gula darah dan polimorfisme AGTR1 A1166C terhadap hipertensi esensial pada suku Jawa di Wilayah kerja Puskesmas Taman Kabupaten Sidoarjo.

1.4.2 Masyarakat dan Instansi Kesehatan

Hasil penelitian dapat digunakan sebagai masukan dalam program pencegahan hipertensi esensial mengingat komposisi penduduk Indonesia mendekati stationer, dimana risiko untuk peningkatan penyakit degeneratif khususnya hipertensi esensial semakin besar.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Pengertian dan Klasifikasi Hipertensi

Secara umum istilah hipertensi digunakan untuk menyebut kondisi tekanan darah yang lebih tinggi dari normal. Hipertensi sering disebut sebagai *the silent killer*, karena penderita umumnya tidak mengetahui bahwa dirinya mengidap hipertensi, dan baru mengetahuinya setelah melakukan pengukuran tekanan darahnya (Risksdas, 2007). Ada beberapa pengertian hipertensi, Menurut “*Joint National Committee on detection, evaluation and treatment of high blood pressure (JNC)*” Hipertensi adalah penyakit dengan tekanan darah melampaui tekanan darah normal. Tekanan darah disebut normal apabila tekanan sistolik < 120 mmHg dan tekanan diastolik < 80 mmHg. Disebut hipertensi bila tekanan darah lebih tinggi dari 140/90 mmHg. Pembagian hipertensi menurut JNC VII maupun JNC VIII mempunyai kategori yang sama dengan kriteria tekanan darah terbagi menjadi 4 Kategori (Tabel 2.1 dan tabel 2.2). Klasifikasi menurut *The Seventh Report of The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and treatment of High Blood Pressure* (JNC VII), (JNC VIII) dan AHA 2017 dapat dilihat pada table-tabel berikut (JNCVII, 2003; JNC VIII, 2015)

Tabel 2.1. Klasifikasi Tekanan Darah menurut JNCVII

KATEGORI	SISTOLIK	DIASTOLIK
Normal	< 120	< 80
Pre Hipertensi	120 – 139	80 – 89
Hipertensi		
Stage 1	140 – 159	90 – 99
Stage 2	> 160	> 100

Sumber : *The Joint National Committee VII (JNC)*, 2003

Tabel.2.2 Updated JNC-8 Guideline

Classification of Blood Pressure in Adults (age ≥ 18 years)			
Classification	Systolic Blood Pressure (mmHg)		Diastolic Blood Pressure (mmHg)
Normal	< 120	AND	< 80
Prehypertension	120 – 139	OR	80 – 89
Stage 1 HTN	140 -159	OR	90 – 99
Stage 2 HTN	≥ 160	OR	≥ 100

Sumber :JNC-VII GuidelineRecommendations 2015

Tabel 2.3. Klasifikasi Tekanan Darah berdasar JNC VII dan ACC/AHA

Systolic, Diastolic Blood Pressure (mmHg)	JNC 7	2017 ACC / AHA
<120 and <80	Normal BP	Normal BP
120-129 and <80	Prehypertension	Elevated BP
130-139 or 80-89	Prehypertension	Stage 1 hypertension
140-159 or 90-99	Stage 1 hypertension	Stage 2 hypertension
≥ 160 or ≥ 100	Stage 2 hypertension	Stage 2 hypertension

Sumber :RubenfireM, 2018

Pada tabel2.1 dan tabel 2.2 disebutkan bahwa untuk dikategorikan hipertensi apabila tekanan darah systole >140 dan diastole >100 mmHg (JNC, 2003; JNC VIII, 2015). Klasifikasi hipertensi menurut ACC/AHA lebih spesifik, khususnya pada kategori prehipertensi untuk JNC VII terbagi menjadi 2 kategori, yaitu elevated blood pressure dan hipertensi 1. Definisi hipertensi pada orang dewasa adalah tekanan darah diastole $\geq 140/90$ mmHg, terlepas dari ukuran tubuh, jenis kelamin, atau usia. Ini adalah definisi fungsional yang berkaitan dengan tingkat elevasi tekanan darah dengan kemungkinan kejadian penyakit kardiovaskular berikutnya. (Robert *et.al*, 2011).

Joint National Committee (JNC) VIII lebih memfokuskan pada batas pengobatan farmakologis yang ditargetkan. Pada pasien berusia ≥ 60 tahun pengobatan farmakologis dimulai pada tekanan darah sistolik ≥ 150 mmHg atau diastolik ≥ 90 mmHg dengan target terapi untuk sistolik <150 mmHg dan diastolik

<90mm Hg. Pada pasien berusia < 60 tahun pengobatan farmakologis dimulai pada tekanan darah diastolik $\geq$ 90mmHg dengan target < 90mmHg, tekanan darah sistolik $\geq$ 140mmHg dengan target terapi < 140mmHg. Pada pasien berusia $\geq$ 18 tahun dengan penyakit ginjal kronis pengobatan farmakologis dimulai pada tekanan darah sistolik $\geq$ 140mmHg atau diastolik $\geq$ 90mmHg dengan target terapi sistolik < 140mmHg dan diastolik < 90 mmHg. Pada pasien berusia $\geq$ 18 tahun dengan diabetes pengobatan farmakologis dimulai pada tekanan darah sistolik $\geq$ 140mmHg atau diastolik tekanan darah $\geq$ 90mmHg dengan target terapi untuk sistolik tekanan darah < 140mmHg dan diastolik tekanan darah < 90mmHg (Paul *et al*, 2013). Pedoman *screening* pada *Institute fo Clinical System Improvment* ICSI) pencegahan hipertensi pada pasien dewasa menggunakan batas tekanan darah lebih besar atau sama dengan 90/140 mmHg (Kenning *et al*, 2014). Pada pedoman hipertensi Afrika Selatan dan JNC 8 menyoroti fakta bahwa manajemen hipertensi non farmakologis tidak berubah dari yang diuraikan dalam pedoman JNC 7 dan sebelumnya. Modifikasi gaya hidup tetap menjadi kunci manajemen non farmakologis, seperti BMI, obesitas visceral, konsumsi garam, rokok, alkohol dan faktor risiko lainnya (Schellack, 2015).

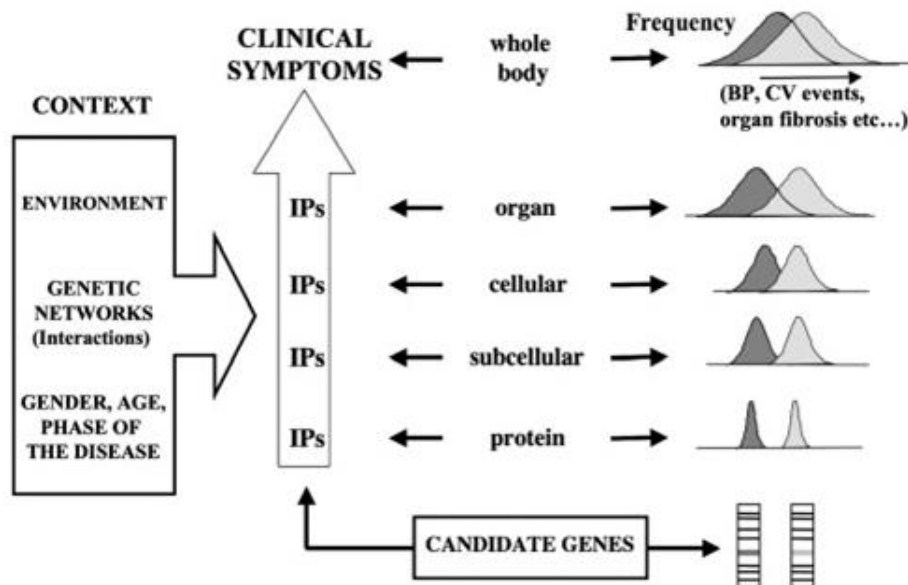
Berdasarkan etiologinya hipertensi dikelompokkan dalam dua kategori besar yaitu hipertensi esensial (primer) dan hipertensi sekunder. Hipertensi sekunder adalah hipertensi yang diakibatkan oleh sebab yang jelas, diantaranya kelainan parenkim ginjal, kelainan *renovascular*, *aldosteronisme*, penyakit tiroid, *syndrome chusing*, obat maupun karena kehamilan (Poulter *et al*, 2015). Hipertensi esensial yaitu hipertensi yang belum diketahui penyebabnya, diperkirakan akibat dari interaksi lingkungan dan faktor genetik (Wang *et al*, 2010). Didapatkan 70-80%

kasus hipertensi esensial dengan riwayat hipertensi dalam keluarga (Depkes, 2008). Dari keseluruhan pasien hipertensi pasien hipertensi esensial mencapai 90 – 95% dan 5 -10 % merupakan hipertensi sekunder (Poulter *et al*, 2015).

Pada kasus hipertensi terdapat berbagai faktor yang mempengaruhi tekanan darah berupa faktor genetik yang menimbulkan perubahan pada ginjal dan membran sel, aktivitas saraf simpatis, dan sistem renin angiotensin yang mempengaruhi keadaan hemodinamik, asupan natrium dan metabolisme natrium dalam ginjal serta obesitas dan faktor endotel. Selain itu umur, ras, obesitas dan aktifitas fisik juga merupakan faktor predisposisi atau faktor risiko yang berhubungan dengan hipertensi. Menurut pola hidup merupakan faktor utama pencetus tekanan darah tinggi (Ehret *et al*, 2011; MacGill, 2017)

Secara fisiologis faktor pertama yang mengontrol tekanan darah, atau komponen yang potensial dalam pengembangan hipertensi adalah *Renin Angiotensin Aldosterone System* (RAAS). *Renin Angiotensin Aldosterone System* (RAAS) berhubungan dengan gangguan dalam absorpsi natrium, sekresi kalsium, hormon natriuretik, dan faktor-faktor yang meningkatkan risiko seperti obesitas, alkohol, merokok, dan polisitemia (Lawrence *et al*, 2006; MacGill, 2017). Beberapa faktor tersebut akan menimbulkan efek klinik mulai dari tingkat protein, selular dan berakhir pada kerusakan sistem organ. (Zinner *et al*, 2004; Citterio *et al*, 2010). Gen merupakan pengkode terakhir protein. Apabila terjadi polimorfisme gen maka pengkodean protein akan berubah sehingga mempengaruhi mekanisme-mekanisme selular atau sistemik yang mendasari pengaturan tekanan darah atau kerusakan organ pada hipertensi esensial. Gen merupakan faktor utama yang mendasari timbulnya fenotipe. Dengan adanya faktor lingkungan, jenis kelamin, usia, bisa mempengaruhi kondisi *wild type* yang akhirnya bisa mengakibatkan mutasi

yang dimulai dari tingkat protein, selulair, sistem organ sampai tubuh secara keseluruhan atau dikenal dengan istilah *genotype phenotype* (Gambar 2.1).



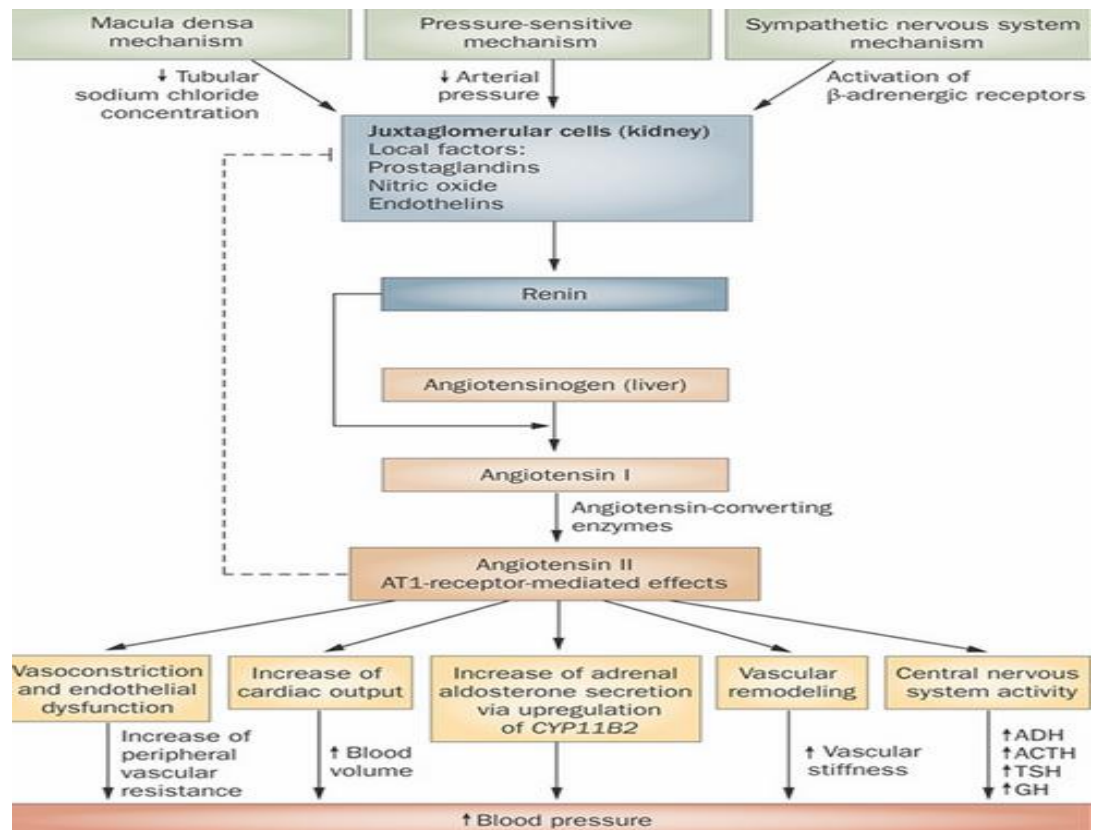
Gambar 2.1: Dampak klinis *intermediate Phenotypes* (IPs) Genetika lingkungan dan Biologis (usia, jenis kelamin, variasi genetik) pada hipertensi esensial. *Kanan* : dua populasi dengan "wild type" (abu-abu gelap) dan yang "bermutasi" (abu-abu). Karena peningkatan secara progresif dari pengaruh berbagai faktor (*kiri*), dari tingkat protein yang semula mempunyai efek tidak tumpang tindih cenderung tumpang tindih setelah mencapai gejala klinis (Sumber :Bianchi, 2005;Citterioet al, 2010)

Dengan adanya interaksi genetik, lingkungan dan faktor biologis dengan variasi *Deoxiribo Nucleic Acid* (DNA) mempengaruhi fenotipe perantara lainnya seperti ekskresi natrium, reaktivitas vaskular, dan kontraktilitas jantung baik mulai tingkat protein sampai tubuh secara keseluruhan (Citterioet al, 2010).

2.2 Renin Angiotensin Aldosterone System (RAAS)

Sistem renin angiotensin aldosteron adalah sistem endogen yang kompleks yang terlibat dengan regulasi komponen tekanan darah arteri, dimana aktivasi dan

peraturan diatur terutama oleh ginjal. Renin mengkatalisis konversi angiotensinogen menjadi angiotensin I dalam darah. Angiotensin I kemudian diubah menjadi angiotensin II oleh (ACE). *Angiotensin II type 1 Receptor* (AGTR1) dengan perantaraan ACE memegang peranan fisiologis penting dalam mengatur tekanan darah. Darah mengandung angiotensinogen yang diproduksi hati, yang oleh hormon renin (diproduksi oleh ginjal) akan diubah menjadi angiotensin I (dekapeptida yang tidak aktif). Oleh ACE yang terdapat di paru-paru, angiotensin I diubah menjadi angiotensin II (Rudnichi *et al*, 2004). Angiotensi II dengan mediasi AGTR1 mempunyai respon penting untuk kardiovaskular dan fungsi ginjal (Gambar 2.2). Peredaran angiotensin II dapat meningkatkan tekanan darah melalui *pressor* dan efek volume. Efek *pressor* meliputi vasokonstriksi langsung, stimulasi pelepasan katekolamin dari medula adrenal, dan terpusat dimediasi peningkatan aktivitas sistem saraf simpatik. Angiotensin II juga merangsang sintesis aldosteron dari adrenal korteks. Hal ini menyebabkan reabsorpsi natrium dan air yang meningkatkan volume plasma, resistensi perifer total, dan akhirnya mempegaruhi tekanan darah (Tomaschitz *et al*, 2010; Carrillo *et al*. 2012).



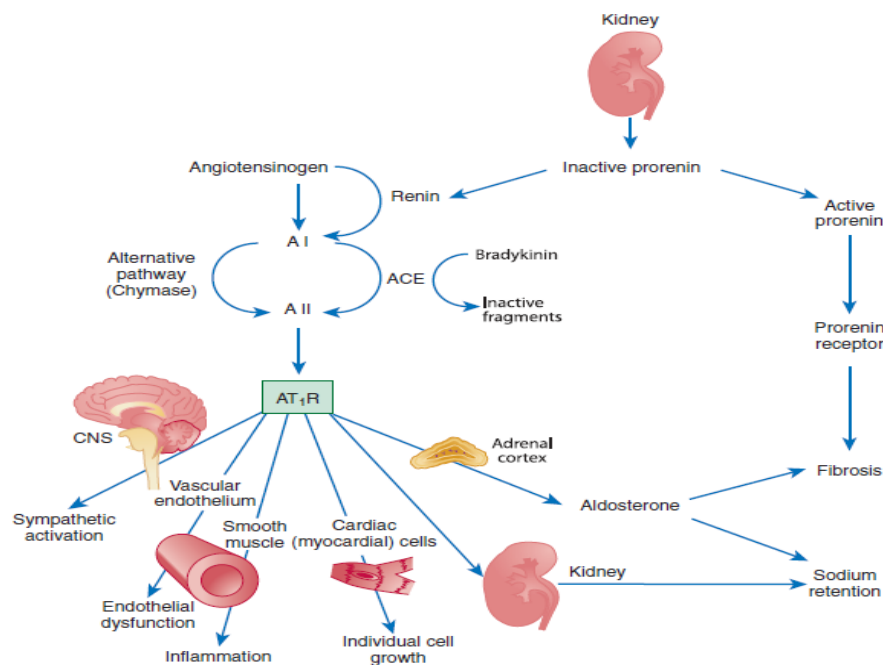
Gambar 2.2 Sistem Renin-Angiotensin-Aldosteron

Keterangan : Renin disintesis oleh sel-sel juxtaglomerular ginjal. Renin penentu utama dari aktivitas RAAS dan mengkatalisis angiotensinogen menjadi angiotensin I. *Angiotensin I* diubah oleh *angiotensin-converting enzim* (ACE) menjadi angiotensin II. angiotensin II, melalui *angiotensin II reseptor tipe 1* (AGTR1), meningkatkan sintesis aldosteron dengan upregulating gen *CYP11B2*, yang mengkodekan enzim Aldosteron. Aldosteron terletak di zona glomerulosa korteks adrenal dan mengkatalisis sintesis aldosteron. Singkatan: ADH (*antidiuretic hormone*); ACTH, (*adrenocorticotropic hormone*); AT1, AGTR1 (*angiotensin II receptortipe 1*); GH, (*Growth Hormon; hormone*); TSH (*Thyroid Stymulatyng Hormone*) (Tomaschitz et al, 2010)

Angiotensin II adalah hormon vasopressor kuat dan berhubungan dengan sekresi aldosteron. Ini adalah efektor penting yang mengontrol tekanan darah dan volume dalam sistem kardiovaskular. Gen ini mengkodekan *Angiotensin II Type 1 Receptortor* (AGTR1) yang dianggap memediasi efek kardiovaskular utama dari angiotensin II. AGTR1, menstimulasi pensinyalan kimia. Pensinyalan ini

menyebabkan pembuluh darah menyempit (menyempit), yang menghasilkan peningkatan tekanan darah.

Angiotensin II reseptor AGTR1 juga merangsang produksi hormon aldosteron, yang memicu penyerapan air dan garam oleh ginjal. Peningkatan jumlah cairan dalam tubuh juga meningkatkan tekanan darah (Zhou *et al*, 2010; Scuteri *et al*, 2014). Pada manusia *Angiotensin II Type 1 Receptrtor* (AGTR1) terletak di berbagai jaringan, termasuk pembuluh darah, jantung, ginjal, kelenjar adrenal, dan hati (Gambar 2.3)



Gambar 2.3 *Renin-Angiotensin-Aldosterone System (RAAS)* .Angiotensinogen dengan bantuan Renin menjadi A I = angiotensin I; A I dengan bantuan ACE berubah menjadi A II = angiotensin II; A II ACE = angiotensin-converting enzyme; menghasilkan AT1R (AGTR1) = angiotensin I receptor; AT1R (GTR1) berhubungan dengan keseimbangan sodium (Victor, 2010)

2.2.1 Angiotensin II Type 1 Receptrtor (AGTR1)

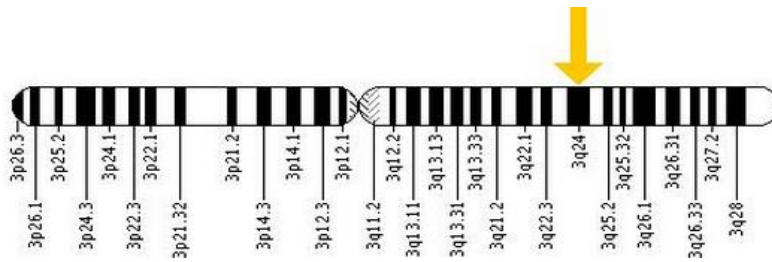
Angiotensin II tipe I reseptor (AGTR1) adalah reseptor utama sistem kardiovaskular dalam sistem RAS AGTR1 adalah diekspresikan dalam berbagai

organ termasuk jantung, tulang otot, otak, hati manusia, paru-paru, dan kelenjar adrenal. Reseptor ini termasuk dalam protein mengikat *guanyl nukleotida* (G-protein) ditambah superfamili reseptor dimana utusan intraseluler yang fosfolipase, kalsium, dan protein kinase (Santulliet *al*, 2013). Dengan mengikat AGTR1, Ang II mempromosikan vasokonstriksi, proliferasi sel, dan fibrosis, (Xia and Lazartigues, 2010), dimana aktivasi reseptor tersebut menyebabkan vasokonstriksi, retensi air dan pembuluh darah proliferasi sel otot polos dan hypertrophy (Ingelfinger, 2009).

2.2.2 Gambaran Umum Angiotensin II Type 1 Receptor (AGTR1)

AGTR1 terletak pada adrenal kortek dan ginjal berhubungan dengan intake sodium sehingga bisa mengakibatkan hipertensi (Victor, 2010). Reseptor ini termasuk dalam protein mengikat *Guanyl nukleotida* (G-protein) ditambah superfamili reseptor dimana utusan intraseluler yang fosfolipase, kalsium, dan protein kinase (Scuteri *et al*, 2014). Dengan mengikat AGTR1, Ang II mempromosikan vasokonstriksi, proliferasi sel, dan fibrosis, (Xia and Lazartigues, 2010). Aktivasi reseptor tersebut menyebabkan vasokonstriksi, retensi air dan pembuluh darah proliferasi sel otot polos dan hypertrophy (Ingelfinger, 2009). Dan secara signifikan mempengaruhi jugapembuluh darah dan sistem saraf simpatis dan merupakan kontributor yang paling berpengaruh terhadap homeostatik pengaturan tekanan darah (Wilheminus, 2009; Foe"x and Sear, 2012).

Gen *Angiotensin II type 1 Receptor* (AGTR1) terletak di 3q23-25, tepatnya di 3q24 dan rentang sekitar 60 kb termasuk ekson kelima dan empat intron pertama sebagai penyandi "*Untranslate Region (UTR)*" wilayah 3 ukuran ekson berkisar 59-2014 bp (Gambar 2.4) (Motti *et al*, 2008).



Gambar 2.4 Posisi AGTR1 terletak di 3q23-25, tepatnya di 3q24 dan rentang sekitar 60 kb termasuk ekson kelima dan empat intron pertama sebagai penyandi “*Untranslate Region (UTR)*” wilayah 3, ukuran ekson berkisar 59-2014 bp (Motti *et al*, 2008)

2.2.3 Polimorfisme dan Hubungan Angiotensin II Type I Receptor (AGTR1) dengan Hipertensi

2.2.3.1 Polimorfisme

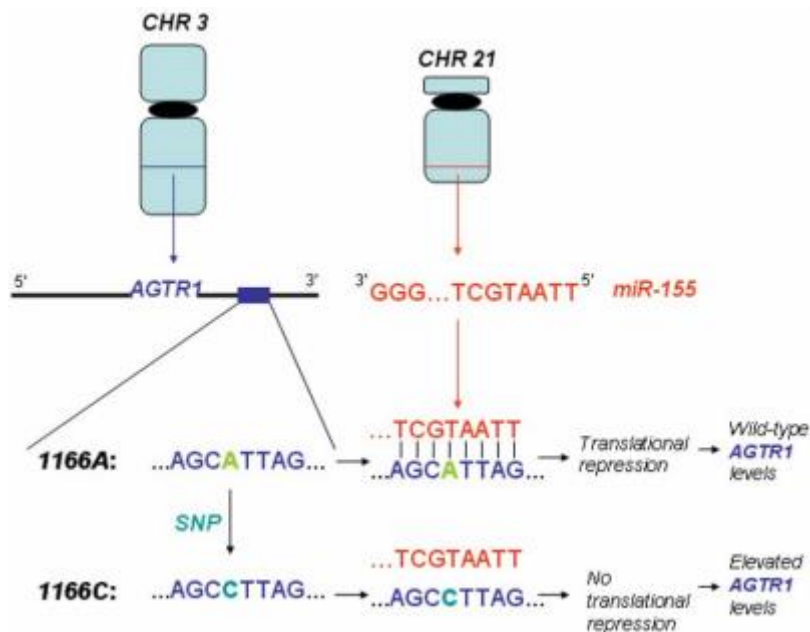
Polimorfisme adalah variasi urutan DNA yang umum terjadi pada populasi. dimana dua atau beberapa fenotip yang berbeda ada dalam populasi suatu spesies - atau, dalam kata lain, kemunculan lebih dari satu bentuk. Polimorfisme nukleotida tunggal biasa disebut *Single Nucleotide Polymorphism (SNP)* (Karki *et al*, 2015). Agar dapat disebut sebagai polimorfisme, bentuk-bentuk tersebut harus berada dalam habitat yang sama pada waktu yang sama. Polimorfisme merupakan varian dalam sekuens DNA yang dapat menyebabkan perubahan fungsi protein dalam tubuh, tetapi karena tubuh kita sangat kompleks sehingga terbentuk mekanisme kompensasi luar biasa untuk menormalkan fungsi tubuh, oleh karenanya orang yang mempunyai polimorfisme tetap dapat mewariskan gen nya ke keturunannya sehingga frekuensinya didalam populasi adalah lebih dari 1%. Polimorfisme terjadi bisa disebabkan karena tiga hal :

1. Delesi : hilangnya satu atau beberapa basa nitrogen
2. Addisi, penambahan satu atau beberapa basa nitrogen (sering disebut juga insersi)

3. Substitusi : pertukaran pasangan basa nitrogen. Bila pertukaran terjadi antar pasangan basa nitrogen purin-purin dengan pirimidin-pirimidin yang lain disebut transisi. Misalnya pasangan AT digantikan pasangan GS. Bila pertukaran terjadi antar pasangan basa nitrogen purin-pirimidin dengan pirimidin-purin disebut transversi. Misalnya AC digantikan pasangan CA. Perhatikan bagan di bawah. Mutasi titik dapat berakibat berubahnya urutan asam amino pada protein, dan dapat mengakibatkan berkurangnya, berubahnya atau hilangnya fungsi enzim.

Polimorfisme gen inilah yang dapat memicu berbagai penyakit seperti kardiovaskuler, sindrom metabolik, dan lainnya (Karki *et al*, 2015).

Penelitian sekuensing gen pada proyek genom manusia telah mengungkapkan bahwa pada tingkat nukleotida, gen dapat mengkodekan protein tertentu dapat memiliki sejumlah perbedaan secara berurutan. Perbedaan ini tidak mengubah keseluruhan atau sebagian produk secara signifikan untuk menghasilkan protein yang berbeda sehingga memiliki efek spesifisitas dan aktivitas spesifik (untuk enzim), efisiensi pengikatan (untuk faktor transkripsi, protein membran, dll.). Meskipun enzim pada dasarnya sama urutan dan strukturnya, polimorfisme dalam enzim ini dapat mempengaruhi bagaimana manusia memetabolisme selanjutnya. Sebagai contoh, di dalam ras manusia, ada banyak polimorfisme gen terkait penyakit hipertensi misal AGT, ACE, CYP11B2 dan AGTR1 khususnya AGTR1 A1166C. SNP C pada AGTR1 membuat mir-155 tidak dapat mengenali AGTR1. Fungsi dari mirna ini adalah untuk mendegradasi mRNA sehingga kadar AGTR1 dapat berkurang. Sehingga SNP akan membuat risiko hipertensi semakin meningkat (gambar 2.5) (Sethupathy *et al*, 2007)



Gambar 2.5 Model Molekular Hubungan Polimorfisme AGTR1 A1166C dengan Hipertensi Esensial (Sethupathy *et al*, 2007)

Keterangan: SNP AGTR1 A1166C, pada gen *wild type* alel yang ada A, dan pada *elevated* alel menjadi C.

2.2.3.2 Hubungan AGTR1 A1166C dengan Hipertensi Esensial

Sejumlah besar kandidat gen telah diuji hubungannya dengan tekanan darah dan hipertensi dengan hasil yang bervariasi. Salah satunya adalah gen AGTR1 A1166C. Hubungan hipertensi dengan polimorfisme gen AGTR1 A1166C diperoleh hasil sebagai berikut : (tabel 2.4). Pertama kali penelitian dilakukan oleh Bornadeux (1994) menunjukkan hasil bahwa ada hubungan antara Polymorfisme AGTR1 A1166C dengan hipertensi esensial pada populasi Kaukasia, telah dilakukan beberapa penelitian pada gen yang sama dengan hasil yang bervariasi. Pada masyarakat Korea genotip AC 1166 bisa untuk memprediksi koronari arteri pada hipertensi dewasa (Junget *al*, 2008). Di Indonesia penelitian tentang AGTR1 A1166C yang dilakukan Irijanto *et al* (2009) diperoleh hasil faktor genetik AA mempunyai (OR 8) untuk menderita hipertensi. Pada penelitian meta analisis suku

Han Cina disimpulkan bahwa ada hubungan yang signifikan antara Polymorfisme *AGTR1*A1166C, pada genotip AC/CC dengan peningkatan risiko hipertensi esensial dipopulasi Cina(Jia *et al*, 2010). Ada beberapa perbedaan kesimpulan hal tersebut bisa kemungkinan karena jumlah sampel yang kurang atau pada perbedaan geografi, dimana pada populasi Cina di daerah selatan mempunyai risiko yang lebih besar (OR: 2,24) dibandingkan dengan populasi Cina di wilayah utara (OR: 1,24). Pada penelitian di Jepang hubungan antara *AGTR1* A1166C dengan hipertensi esensial diperoleh hasil yang tidak signifikan Meskipun genotip AA (84.4%) lebih banyak ditemukan dibandingkan dengan genotip AC/CC (16.6%) kemungkinan karena kriteria inklusi yang berbeda, pada riset Jepang dan Indian Tamil, sistole ≥ 90 mmhg diastole ≥ 140 mmhg, tetapi risiko meningkat pada genotip CC. Sedang pada etnik Kaukasia dengan kriteria inklusi sistole ≥ 100 mmhg diastole ≥ 160 mmhg, dan diperoleh hasil tidak signifikan, tetapi risiko genotip AC mempunyai risiko lebih tinggi (Ono *et al*, 2003). Individu India Utara dengan genotipe CC berada di 2,4 kali kemungkinan lebih tinggi ($p = 0,0001$) untuk mengembangkan hipertensi esensial dari individu dengan genotipe AA dan AC (Chandra *et al*, 2014).

Di Iran penelitian tentang tentang hubungan polimorfisme *AGTR1* A1166C dengan hipertensi dan stroke telah dilakukan dua kali dengan hasil tidak ada hubungan yang bermakna antara polimorfisme *AGTR1* A1166C dengan hipertensi maupun polimorfisme *AGTR1* A1166C dengan stroke. di mana proporsi genotip AA lebih banyak ditemui pada pasien stroke dibandingkan AC. Hal ini ada kemungkinan juga dipengaruhi oleh faktor risiko yang lain, di Iran dalam penelitian ini terbukti tidak ada hubungan stroke dengan HDL,TG kolesterol total, usia maupun jenis kelamin (Zargari *et al*, 2015).

Tabel 2.4 Frekuensi genotip dan alel AGTR1 A1166C di beberapa negara

Studi	Hipertensi (%)					Non Hipertensi (%)					Alel	p
	nAA	AC	CC	Genotip A	C n	Alel AA	AC	CC	Genotip A	C		
Indian T	462	90,0	9,1	95	5	444	89,9	10,1	95	5	*	
Iran	74	30,3	12,1	2,5	-	91	42,4	10,9	3	-	*	
Jepang	1492	84,4	15, 0,6	91,9	8,1	426	85,5	13,8	0,7	92,3	7,7	*
Cina												
Han	220	91	9	96	4	235	90	10	95	5	*	
Han	67	93	7	96	4	72	96	4	98	2	*	
Han	104	80	20	88	12	154	90	10	95	5	**	
Han	290	88	12	94	6	291	81	19	91	9	**	
Han	198	79	21	89	11	131	84	16	92	8	*	
Han	1089	67	33	79	21	984	68	32	82	18	*	
Han	116	82	18	91	9	86	94	6	97	3	**	
Han	104	80	20	89	11	78	84	16	92	8	*	
Han	68	93	7	96	4	186	92	8	96	4	*	
Han	679	87	13	93	7	616	82	18	91	9	**	
Han	87	80	20	89	11	55	93	7	96	4	**	
Han	112	76	24	88	12	70	93	7	96	4	**	
Han	206	87	13	93	7	86	95	5	98	2	**	
Han	45	42	58	71	29	40	50	50	75	25	*	
Han	100	85	15	91	9	40	95	5	98	2	*	
Han	328	77	23	89	11	571	89	11	95	5	**	
Tibetans	215	96	4	98	2	215	88	12	94	6	**	
Yi	64	89	11	95	5	115	93	7	97	3	*	
Kazakan	200	79	22	89	11	220	81	19	91	9	*	
Kazakan	321	77	23	88	12	203	75	25	88	12	*	
DongXi	115	87	13	93	7	102	86	14	93	7	*	
NR	51	80	20	90	10	74	92	8	96	4	*	
NR	95	89	11	95	5	90	90	10	95	5	*	
NR	148	77	23	89	11	125	87	13	94	6	**	
NR	125	82	18	91	9	103	93	7	97	3	**	
NR	68	78	22	88	12	84	89	11	94	6	*	
NR	48	90	10	94	6	67	96	4	98	2	*	
NR	137	90	23	88	12	63	90	10	95	5	**	
NR	64	42	58	70	30	61	77	23	88	12	**	
NR	83	58	42	77	23	64	67	37	82	18	*	
Mix	55	82	18	91	9	79	95	5	98	2	**	
Han	213	77	23	88	12	200	74	26	87	13	*	
Uygur	126	73	27	87	13	46	75	25	87	13	**	
Perancis	206	40,9	46,1	13	-	298	51,4	40,1	8,5	-	*	
Jawa											*	
Tunisia	816	388	65,5	30,7	3,9	428	64,7	30,6	4,7		*	
Kaukasia	37	65	32	3	81	25	88	12	-	94	6	**
Nort Ind	250	101 (40.4)	114 (45.6)	35 (14)		250	155 (62)	83 (33.2)	12 (4.8)		**	

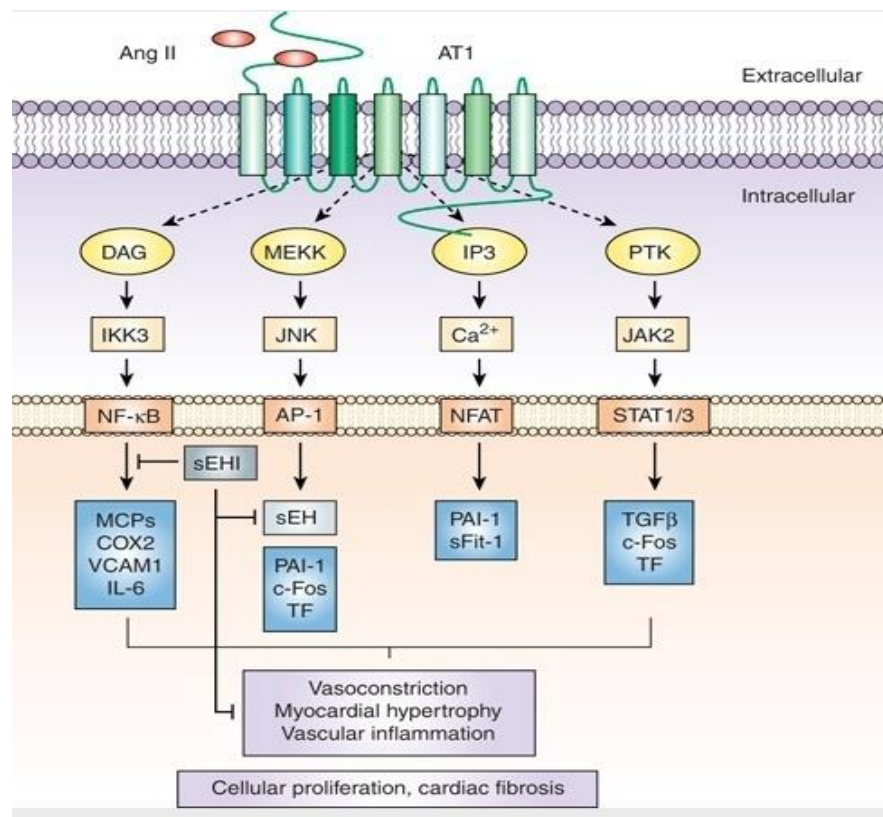
Keterangan : * tidak signifikan; ** signifikan.

Sumber : Ono *et al*, 2003; Behravan *et al*, 2006;Lapierre *et al* 2006; Irijanto *et al* (2009); Wang *et al*, 2010; Jia *et al*, 2010; Ramu *et al* 2011; Soualmia *et al* 2014; Chandra, 2014)

2.2.4 Jalur Transduksi sinyal Angiotensi II dengan AGTR1 dalam Sistem

Kardiovaskular

Angiotensin II melalui reseptor *Angiotensin II Type 1 Receptor* (AGTR1) mengaktifkan beberapa jalur sinyal, dengan konsekuensi “*upregulation*” faktor transkripsi hilir, termasuk *nuclear factor* (NF)-kB, *activating protein 1* (AP-1), *nuclear factor of activated T-cell* (NFAT), dan *sinyal transducer and activators of transcription* (STAT). Setiap faktor mengatur gen penargetan seperti sEH yang diregulasi melalui jalur AP-1. Gen AGTR1 berkontribusi terhadap efek Ang II, termasuk vasokonstriksi, peradangan pembuluh darah, proliferasi sel, hipertrofi miokard, fibrosis, dan kerusakan ginjal (Gambar 2.6 (Ding *et al*, 2010)).



Gambar 2.6 Jalur transduksi sinyal Angiotensi II dengan AT1R (AGTR1) dalam sistem kardiovaskular (Ding Ai *et al*, 2010).

Keterangan: Angiotensin II melalui AGTR1 menjadi up regulation nuclear factor (NF)-kB, activating protein 1 (AP-1), nuclear factor of activated T-cell (NFAT), dan sinyal

transduser and activators of transcription(STAT), dan mengakibatkan Vasocostriction, myocardial hyperetrophy ang vascular inflammation (Ding Ai *et al*, 2010).

Ekspresi protein AGTR1 A1166C pada kelompok CC secara signifikan meningkat berkorelasi positif dengan tekanan darah sistolik dan diastolik dibandingkan dengan AA dan AC ($P < 0,01$) (Giulio *et al*, 2011; Mingyu *et al*, 2009)

2.3 Hubungan antara Hipertensi dengan Faktor-faktor Risiko Hipertensi

2.3.1 Hubungan antara Usia dengan Hipertensi Esensial

Usia dan jenis kelamin berhubungan dengan kekakuan arteri dan hipertensi (Scuteriet *al*, 2014) Pada orang lanjut usia, dinding arteri lebih keras dan kurang fleksibel terhadap tekanan aliran darah, hal ini berhubungan dengan penebalan dinding arteri akibat ROS, disfungsi endotel oleh *Vascular Endotel Growth Faktor* (VEGF). Penelitian tentang hubungan ROS, hipertensi dan usia telah dilakukan, dimana fungsi AGTR1 berlebihan pada ginjal berkontribusi terhadap hipertensi pada model binatang, melalui jalur *Reactive Oxygen Species* (ROS). Peneliti mengukur stres oksidatif, tekanan darah, Renal dopamine D1 (D1R) dan angiotensin AGTR1 pada tikus muda (3 bulan) dan tikus tua (21 bulan). Dengan bertambahnya umur tikus *G R-Receptor Kinase-4* (GRK-4) akan semakin meningkat. Dengan pemberian antioksidan pada tikus tua dapat mengurangi *G R-Receptor Kinase-4* (GRK-4) dan pemulihan D1R-G coupled protein, sehingga gangguan renal berkurang dan AGTR1 menurun. Penelitian menunjukkan mekanisme dengan bertambahnya usia akan terjadi peningkatan stres oksidatif yang akan mengubah fungsi D1R dan AGTR1, yaitu 2 reseptor ginjal yang menjadi kunci dalam pengaturan keseimbangan natrium dan pengaturan tekanan darah

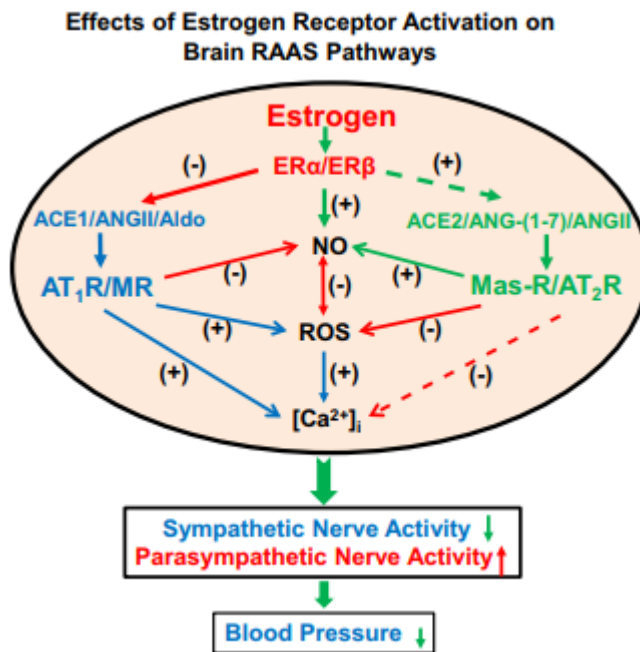
(Chugh *et al*, 2012). Anggraini *et al*, 2016 mengatakan bahwa kadar Na⁺ memiliki korelasi signifikan dan positif baik pada tekanan darah sistolik maupun diastolik, artinya jika kadar Na⁺ pada serum darah tinggi maka tekanan darah baik sistolik maupun diastolik akan meningkat secara signifikan dengan kekuatan hubungan yang cukup. Pada tikus tua menunjukkan, bahwa aktivitas transkripsi gen AGTR1 lebih kuat, sehingga mengakibatkan peningkatan tekanan darah, gangguan ginjal dan menunjukkan peningkatan ekspresi penanda proinflamasi (IL-6, TNF α , CRP, NOX1), dan peningkatan resistensi insulin (Jain *et al* 2018).

2.3.2 Hubungan antara Jenis Kelamin dengan Hipertensi Esensial

Jenis Kelamin juga berhubungan dengan hipertensi karena perubahan hormonal yang sering terjadi pada wanita menyebabkan wanita lebih cenderung memiliki tekanan darah tinggi pada menopause. Hal tersebut karena berkurangnya hormon estrogen yang berkaitan dengan *Vascular Endothelium Growth Faktor*(VEGF) yang mengakibatkan hipertrofi vaskular akan menyebabkan peninggian tekanan perifer serta tekanan darah, (Yusuf, 2008; Zhongjie Sun. 2015).

Pada penelitian *invivo* diperoleh kesimpulan bahwa pemberian estrogen pada tikus dapat menurunkan aktivasi dari AGTR1. Pada penelitian *invivo* diperoleh kesimpulan bahwa pemberian estrogen pada tikus dapat menurunkan aktivasi dari AGTR1 (merupakan *downregulation* ekspresi AGTR1). Aktivasi AGTR1 memainkan peran kunci dalam regulasi tekanan darah, homeostasis cairan, dan pertumbuhan sel vaskular. Hal ini dapat menunjukkan adanya hubungan antara defisiensi estrogen pada wanita berhubungan dengan hipertensi dan Atherosklerosis (Nickenig *et al*, 1999). Estrogen pada wanita berhubungan dengan tekanan darah. Hal ini berkaitan dengan sistem RASS. Bila terjadi pengurangan estrogen maka akan terjadi

peningkata aktifitas RAAS, dan sebaliknya bila terjadi peningkatan estrogen maka akan berakibat pada penurunan ROS dan terjadi peningkatan NO, sehingga terjadi vasodilatasi (gambar 2.7) (Xue *et al*, 2013)



Gambar 2.7 Diagram Sekematis Hubungan Jenis Kelamin dengan Hipertensi Esensial

Keterangan Gambar :Estrogen memainkan peran protektif melawan perkembangan hipertensi. Estrogen menurunkan regulasi hipertensi a dan meningkatkan regulasi antihipertensi (garis hijau). sistem saraf (CNS), mengakibatkan penurunan Calcium intraseluler ([Ca²] i) dan (ROS), meningkatkan nitrit oksida (NO). Pengurangan Estrogen aktoivasi Sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) di pusat, angiotensin; AT1R dan AT2R, ANG IIreseptor; Aldo, aldosteron; MR, reseptor mineralokortikoid; Mas-R, ANG-garis-garis yang solid merupakan jalur pengaturan yang telah ditunjukkandi CNS; dan garis putus-putus berdiri untuk jalur pengaturan yang mungkin (Xue *et al*, 2013)

Hubungan jenis kelamin dengan hipertensi khususnya psikososial hipertensi telah dilakukan oleh Levenstein *et al* (2001) dan diperoleh kesimpulan ada hubungan antara hipertensi dengan tekanan psikososial. Kondisi stres menyebabkan peningkatan agregasi platelet sehingga dapat menimbulkan trombus pada pembuluh darah yang menyebabkan aterosklerosis. Aterosklerosis

berhubungan dengan hipertensi. Dalam populasi Afrika Amerika diperoleh kesimpulan bahwa status pekerjaan rendah dan kinerja dan ancaman atau realitas pengangguran meningkatkan kemungkinan terkena hipertensi, terutama di kalangan pria andropouse pengangguran 2,3 kali lebih tinggi dibandingkan dengan yang bekerja, sedangkan pada wanita bekerja mempunyai 1,3 kali dibanding yang tidak bekerja. Kadar estrogen di dalam tubuh berhubungan dengan tekanan darah (O'Hagan *et al*, 2012).

2.3.3. Hubungan antara Konsumsi Garam dan MSG dengan Hipertensi Esensial

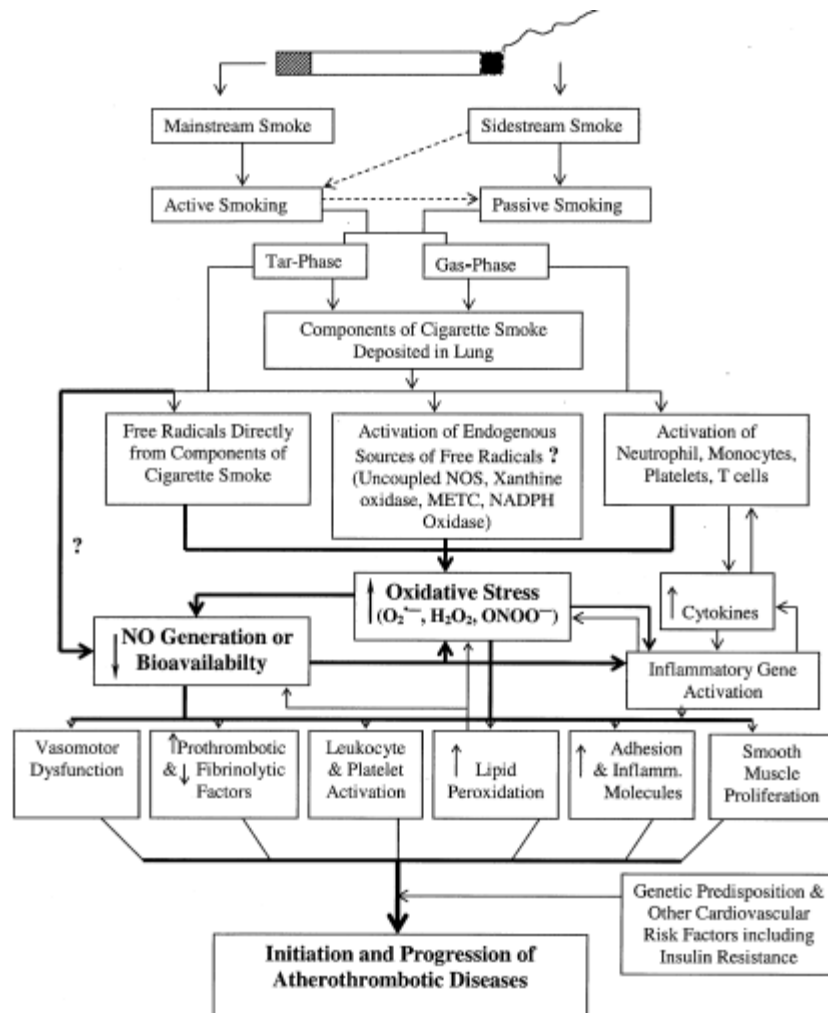
Garam berhubungan erat dengan penyakit kardiovaskuler, khususnya hipertensi. Konsumsi garam tinggi berhubungan dengan kerusakan ginjal (Afsar *et al*, 2018). Pada saat ini rata-rata konsumsi garam setiap individu 9-12 gr/hr. Pengurangan konsumsi garam dibawah 5-6 gram/hari menguntungkan kesehatan, karena mempunyai efek positif dalam pengaturan tekanan darah. Asupan garam garam berarti masuknya Na dalam tubuh. Kenaikan Na dalam pembuluh darah akan meningkatkan masuknya cairan dalam pembuluh darah, sehingga volume darah akan meningkat. Sumber Na tidak hanya dari garam, tetapi juga dapat berasal dari *Monosodium Glutamat* (MSG). MSG terdiri dari Natrium, asam amino an glutamat. Berdasarkan penelitian *DASH Sodium Collaboration Research Group*, mengkonsumsi garam 3 gram/hari mampu menurunkan tekanan darah antara 7- 9 mmHg (Volmer *et al*, 2001). WHO merekomendasikan konsumsi garam kurang dari 5 gr/hari sebagai tujuan asupan gizi populasi. Mengingat dampak buruk dari konsumsi garam yang berlebihan pada kesehatan dan terutama pada tekanan darah dan penyakit kardiovaskuler. WHO telah mendesak negara-negara

berkembang untuk mengurangi asupan garam agar mengurangi jumlah kematian akibat hipertensi, penyakit kardiovaskular dan stroke (WHO, 2013).

2.3.4 Hubungan antara Rokok dengan Hipertensi Esensial

Merokok berbahaya untuk kesehatan. Merokok berhubungan dengan morbiditas dan mortalitas pada penyakit kardiovaskular. Beberapa tahun belakangan bahaya tentang asap rokok tidak hanya difokuskan kepada perokok aktif saja namun juga dampak yang diterima oleh perokok pasif. Perokok pasif adalah seseorang yang dipaksa untuk menghirup asap rokok. Sedangkan yang dimaksud dengan merokok pasif, adalah paparan asap rokok yang diterima oleh non perokok yang terdiri dari campuran hembusan asap perokok aktif dan asap dari rokok yang dibakar atau dengan menggunakan alat merokok lainnya seperti pipa, bidi, cerutu dan lain sebagainya yang larut dalam udara ambien (WHO, 2013). Satu batang rokok mengandung berbagai macam bahan kimia. Bahan kimia yang terdapat dalam tembakau yang dibakar yaitu mengandung 4000 jenis bahan kimia dan 200 jenis diantaranya bersifat racun (CCOHS, 2011). Merokok berdampak pada semua fase aterosklerosis dari disfungsi endotel ke peristiwa klinis akut karena trombosis. Baik paparan asap rokok aktif dan pasif (lingkungan) mempengaruhi kejadian kardiovaskular. Apakah ada korelasi tergantung dosis langsung yang berbeda antara paparan asap rokok dan risiko masih bisa diperdebatkan, karena beberapa penelitian klinis eksperimental baru-baru ini telah menunjukkan hubungan non-linear dengan paparan asap rokok. Komponen toksik dari asap rokok dan mekanisme yang terlibat dalam disfungsi kardiovaskular yang berhubungan dengan CS sebagian besar tidak diketahui, tetapi CS meningkatkan peradangan, trombosis, dan oksidasi kolesterol low-density lipoprotein. Data eksperimen dan klinis terbaru mendukung

hipotesis bahwa paparan asap rokok meningkatkan stres oksidatif sebagai mekanisme potensial untuk memulai disfungsi kardiovaskular (Ambrose and Barua, 2004) (gambar 2.8)

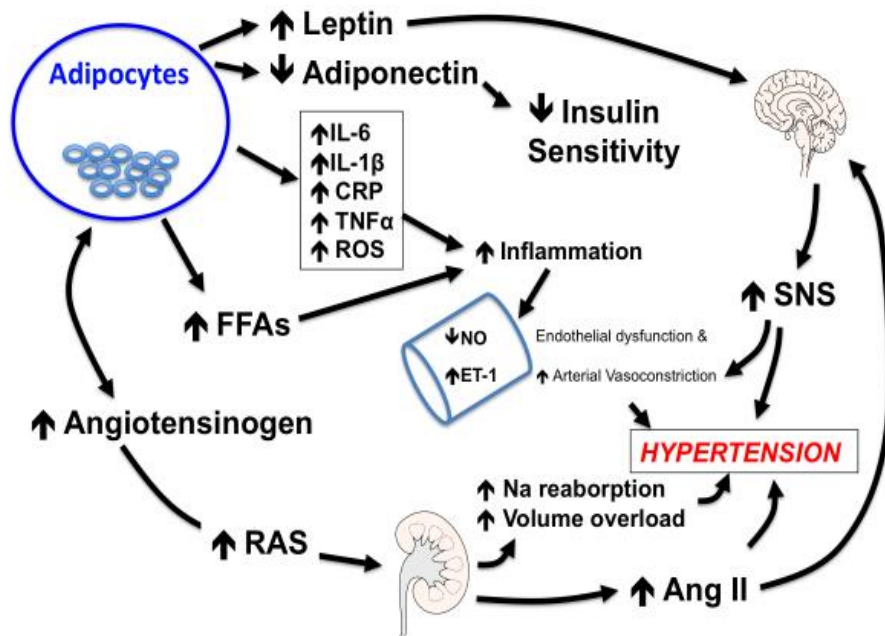


Gambar 2.8 Jalur. Mekanisme Potensial Rokok dengan fungsi kardiovaskular (Ambrose and Barua, 2004) .

Keterangan Gambar: kotak tebal dan panah dalam diagram alur mewakili kemungkinan mekanisme sentral dalam patofisiologi kompleks penyakit athero-trombotik yang diperantarai merokok. H2O2 = hidrogen peroksida; METC = rantai transpor elektron mitokondial; NADPH = nicotinamide adenine dinucleotide phosphate mengurangi bentuk; NOS = nitrit oksida sintase; ONOO- = peroxinitrite; O • 2- = superoksida.

2.3.5 Hubungan antara Obesitas dengan Hipertensi

Beberapa penelitian menunjukkan ada hubungan yang signifikan antara obesitas dengan hipertensi. Angiotensinogen berpengaruh terhadap Adiposit yang pada akhirnya akan meningkatkan *Free Fatty Acid* (FFA). Hal tersebut menunjukkan bahwa terdapat lingkaran setan antara RAS dan jaringan adiposa dalam obesitas terkait hipertensi. Orang yang mengalami obesitas atau sindrom metabolik cenderung sensitif garam, demikian juga halnya pada RAAS melalui aldosterin akan mempengaruhi reabsorpsi garam (Kotsis *et al*, 2005; Stabouli *et al* 2005; Patrick *et al*, 2009; Kotchen T, 2010; Vasilios *et al*, 2010)). Mekanisme hubungan obesitas dengan hipertensi terlihat pada (gambar 2.6) (Kotsis *et al*. 2010)



Gambar 2.9 Mekanisme Hubungan Obesitas dengan Hipertensi (Kotsis *et al*. 2010)

Keterangan Gambar: Raas memiliki efek proinflamasi dan profibrotik pada tingkat seluler dan molekuler. RAAS mempengaruhi faktor-faktor inflamasi seperti ICAM-1, VCAM-1, TNF, IL-6, dan CRP memiliki peran kunci dalam mediasi peradangan vaskular. RAS melalui hyperaldosteronism dapat berkontribusi untuk memperburuk toleransi glukosa dengan merusak sensitivitas insulin atau sekresi insulin pada manusia dan akhirnya berhubungan dengan mekanisme Obesitas dengan Hipertensi (Kotsis *et al*. 2010; James M. Luther. 2014; Pacurari *et al*, 2014)

Berbagai studi klinis telah menunjukkan bahwa kadar aldosteron meningkat pada pasien obesitas, terutama mereka dengan obesitas visceral (Kotsis *et al*, 2010). Penelitian menunjukkan bahwa blokade aldosteron secara signifikan melemahkan peningkatan tekanan arteri dalam diet obesitas pada anjing. Hal tersebut menunjukkan pentingnya hormon ini dalam pengembangan hipertensi terkait dengan obesitas (Pacurari *et al*, 2014). Aldosteron berlebihan dapat mengganggu pelepasan insulin dan mengurangi sensitivitas insulin (Corry and Tuck, 2003). Pada penelitian Nosratola *et al* (2005) menunjukkan bahwa AGTR1 berhubungan dengan Obesitas melalui jalur inflamasi dan ROS.

Obesitas, resistensi insulin, dan hipertensi merupakan satu kelompok penyakit sindrom metabolik. Pada sistem ROS, Obesitas berakibat pada proses inflamasi dan berhubungan dengan AGTR1 melalui jalur *Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate-oxidase*(NADPH) oxidase yang dimediasi sebagian oleh aldosteron yang bekerja pada reseptor mineralokortikoid. Blokade reseptor mineralokortikoid meningkatkan pelepasan insulin pankreas, memediasi penggunaan glukosa insulin, dan *vasorelaxation endothelium*. Kelebihan aldosteron memiliki efek metabolik merugikan dan berkontribusi terhadap sindrom metabolik dan disfungsi endotel, yang pada gilirannya memberikan kontribusi pada pengembangan hipertensi resisten, penyakit jantung dan penyakit ginjal kronis.

Sistem regulasi AGTR1 juga sangat berhubungan dengan LDL dan insulin, sehingga berkaitan dengan disfungsi endotel dan *Vascular Smooth Muscle Cell* (VSMC) (Andrew, 2011). Pada kondisi akut peningkatan Angiotensin II meningkatkan aktivasi efek AGTR1 pada membran sel, VSMCs. Regulasi AGTR1 mempunyai hubungan antara hipertensi dan berbagai gangguan seperti

hiperlipidemia dan hiperinsulinemia. LDL, insulin, progesteron dan erythroprotein telah terbukti meningkatkan ekspresi (*upregulate*) AGTR1 melalui stabilisasi pasca *transcriptional* Mrna (Tabel 2.3) (Puja and Kathy, 2007; Thethi, 2012).

Hubungan antara polimorfisme AGTR1 dengan hiperlipidemia diperoleh hasil bahwa pada pasien dengan familial hiperkolesterolemia dan LDL, dengan adanya SNP A1166C dapat meningkatkan risiko penyakit jantung koroner (Wierzbicki *et al*, 2000). Pada populasi di Tunisia AGTR1 dengan hipertensi esensial dengan proporsi untuk *overweight* dan obesitas sebanyak 35,2 % (Mehri *et al*, 2011).

Pada studi keluarga juga menunjukkan beberapa fenotipe perantara (*intermediate phenotypes*) , seperti “*countertransport*” *sodium-lithium* tinggi, ekskresi kallikrein rendah, insulin plasma yang tinggi, tingginya *Low-Density Lipoprotein* (LDL), pola lemak dan *Body Mass Index* (BMI) berhubungan dengan sifat genetik pewarisan tekanan darah (Williams *et al*, 1994). Terdapat hubungan antara LDL dengan IL-6 pada inflamasi dan aterosklerosis (Wang *et al*, 2016)

Hasil penelitian pada populasi Cina menunjukkan bahwa SNPs dari gen RAS terkait dapat berkontribusi pada risiko obesitas, dan secara Interaksi gen-gen tersebut berkaitan dengan obesitas (Jian *et al*, 2012). Obesitas adalah suatu akumulasi lemak dalam jaringan adiposa yang abnormal atau berlebihan hingga mencapai suatu taraf yang dapat menimbulkan gangguan kesehatan (Lilyasari, 2007). Selain sebagai tempat penyimpanan lemak, sel adiposa merupakan organ yang memproduksi molekul biologi aktif (adipokin) seperti sitokin proinflamasi, hormon antiinflamasi dan substansi biologi lain. Obesitas menyebabkan ekspresi sitokin proinflamasi meningkat di dalam sirkulasi sehingga menyebabkan inflamasi dinding vaskular (Grundy, 2005). Mekanisme inflamasi pada hipertensi diduga melalui peningkatan beberapa mediator, termasuk molekul adhesi leukosit, kemokin,

faktor pertumbuhan spesifik, heat shock protein, endotelin-1 dan angiotensin). obesitas yang diikuti dengan peningkatan metabolisme lemak, akan menyebabkan peningkatan produksi *reactive oxygen species* (ROS) (Giantini, 2005). *Reactive Oxygen Species* (ROS) dapat merangsang inflamasi, mengaktivasi matriks metaloproteinase, menginduksi apoptosis, menyebabkan agregrasi trombosit dan menstimulasi otot polos. ROS juga berperan dalam memodulasi tonus pertumbuhan dan remodeling vaskular. Peningkatan ROS dalam sel adiposa akan menyebabkan terganggunya keseimbangan reaksi reduksi oksidasi, sehingga terjadi penurunan enzim antioksidan dalam sirkulasi. Keadaan ini disebut stres oksidatif (Furukawa *et al*, 2004). Obesitas sangat terkait dengan meningkatnya atau hiperinsulinemia insulin. Resistensi insulin sebagai mekanisme fisiologis untuk mengembalikan keseimbangan energi, mengaktifkan stimulasi simpatis, dan bila terganggu dapat mengakibatkan dislipidemia ditandai dengan trigliserida plasma yang tinggi (TG), tingginya *Low-Density Lipoprotein* (LDL) dan rendahnya konsentrasi *high-density lipoprotein cholesterol* (HDL-C). Hal tersebut berkaitan dengan pengaktifan saraf simpatis, peningkatan reabsorpsi natrium oleh tubulus proksimal dan gangguan transportasi membran sel berupa penurunan pengeluaran natrium dari dalam sel akibat kelainan pada sistem Na^+/K^+ ATPase dan Na^+/H^+ *exchanger* dan terganggunya pengeluaran ion Ca^{2+} dari dalam sel. Akibatnya, terjadi peningkatan sensitivitas otot polos pembuluh darah terhadap zat vasokonstriktor yang menyebabkan terjadinya peningkatan kontraktilitas. Sementara itu, kadar ion H^+ yang rendah dalam sel akan meningkatkan sintesis protein, proliferasi sel dan hipertrofi pembuluh darah (Poornima *et al*, 2006).

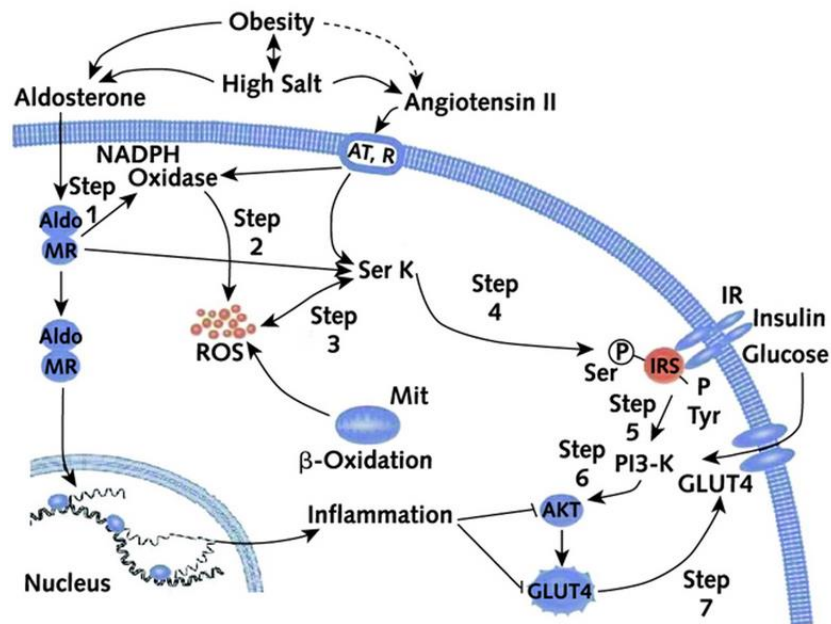
Tetapi menurut Wang *et al* 2016 dikatakan bahwa LDL lebih banyak terkait dengan atherosclerosis melalui jalur NF- κ B dan JAK/STAT3, yang pada akhirnya bisa

mengakibatkan hipertensi. Selain itu, insulin meningkatkan ekspresi gen AGTR1 dengan pasca-transkripsi stabilisasi mRNA memberikan bukti hubungan antara hiperinsulinemia dan hipertensi (Luther. 2014)

Kadar serum kolesterol total (TC) dan trigliserida (TG), dan indeks massa tubuh (BMI) secara signifikan lebih tinggi di kelompok hipertensi dibandingkan dengan kelompok kontrol. Temuan baru menunjukkan bahwa bersama-sama dengan faktor-faktor non-genetik, varian genetik di Raas mungkin memainkan peran penting dalam menentukan kerentanan seseorang untuk hipertensi di Cina suku Han (Lindan *et al*, 2013)

2.3.6 Hubungan antara Diabetes Melitus dengan Hipertensi

Diabetes Mellitus Tipe 2 (DM Tipe 2) adalah penyakit gangguan metabolik yang ditandai oleh kenaikan gula darah akibat penurunan sekresi insulin oleh sel beta pankreas dan atau gangguan fungsi insulin (resistensi insulin) (Luther, 2014). Hipertensi lebih umum pada pasien dengan diabetes tipe 2 dibandingkan mereka yang tidak memiliki diabetes. Diperkirakan prevalensi hipertensi arteri (BP lebih besar dari 160/95 mmHg) pada pasien dengan diabetes tipe 2 dalam kisaran 40-50% (Bagus, 2009) Hipertensi mempunyai hubungan kuat dengan orang yang menderita diabetes melitus (Rizos *and* Elisaf, 2014). Perkembangan status glikemik atau peningkatan kadar gula darah merupakan determinan yang kuat pada perkembangan hipertensi (Jung *et al*, 2018).



Gambar 2.10 Hubungan obesitas dengan AGTR1 (James *et al*, 2009)

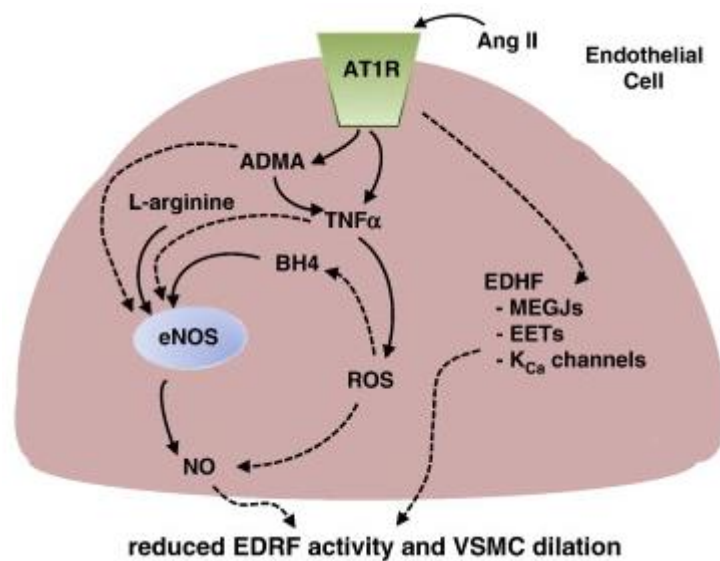
Keterangan gambar : Aldosteron merangsang enzim *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate* (NADPH) oksidase (langkah 1), yang menghasilkan kelebihan *reactive oxygen species* (ROS), ketidakseimbangan redoks, dan "stres oksidatif" (langkah 2). Peningkatan ROS mengaktifkan sinyal *redox-sensitive serine kinase* (Ser K) dalam jaringan ini, termasuk protein kinase C, protein kinase mitogen-diaktifkan, *c-Jun NH₂-terminal kinase*, ekstraseluler kinase sinyal-diatur 1 dan 2, dan *p*-kinase. ROS diinduksi dan menginduksi *serine kinase* (langkah 3) selanjutnya dengan metabolisme insulin mempengaruhi fosforilasi serin moities dari substrat reseptor insulin-1 docking protein (langkah 4). Serin fosforilasi substrat reseptor insulin-1 mengurangi keterlibatannya dengan *phosphatidylinositol 3-kinase* (langkah 5), yang mengarah ke penurunan aktivasi protein kinase B (langkah 6) dan akhirnya berefek metabolik hilir seperti transportasi glukosa dan penggunaan glukosa

Gambar 2.10 menunjukkan bahwa peredaran aldosteron berlebih akan mempengaruhi metabolisme insulin yang menyebabkan resistensi insulin dan kelainan struktural dan fungsional jantung dan ginjal, yang pada gilirannya memberikan kontribusi pada pengembangan hipertensi resisten serta penyakit jantung dan penyakit ginjal kronis (James *et al*, 2009).

2.4 Angiotensin II Type I Receptor (AGTR1) dan Reaksi Oksidatif

Stimulasi langsung ROS oleh AGTR1 menyebabkan inflamasi pada dinding pembuluh darah dan tampaknya menjadi mekanisme utama yang menginduksi peradangan, dengan demikian memainkan peran aktif sebagai penyebab utama gangguan pembuluh darah utama (Victor, 2010).

Stimulasi AGTR1 pada *Endothelial Cells* (EC) menyebabkan berkurangnya aktivitas *Endothelium-Derived Relaxing Factors* (EDRF) dan gangguan pelebaran VSMC. Aktivasi AGTR1 telah terbukti mengurangi aktivitas *nitric oxide* (NO) melalui berbagai mekanisme termasuk kerusakan molekul protein oleh *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan *Endothelial Nitric Oxide Synthase* (eNOS). Angiotensin II type 1 Receptor (AGTR1) dengan mediasi (*asymmetric dimethylarginine*) (ADMA) dapat mengaktifkan langsung *tumor necrosis factor- α* (TNF α) dan berakibat pada penurunan eNOS dan peningkatan produksi ROS. Angiotensin II type 1 Receptor (AGTR1) melalui aktivasi ADMA tanpa melalui jalur TNF α mengaktifkan *Endothelial Nitric Oxide Synthase* (eNOS) yang secara langsung berkaitan dengan pengaturan NO. Aktivasi AGTR1 juga dihubungkan dengan penurunan *endothelium-derived hyperpolarizing factor* (EDHF), yang meliputi *myoendothelial gap junctions* (MEGJs), *epoxyeicosatrienoic acids* (EETS), dan *Ca²⁺-activated* saluran *K⁺ channel* (K_{Ca}). Aktivasi AGTR1 mengakibatkan penurunan aktivitas endothelium-derived relaxing factors (EDRF) dan dilatasi pelebaran VSMC (Gambar 2.9) (Andrew, 2011).



Gambar. 2.11 AGTR dan *Reactive Oxygen Species* ROS

Keterangan gambar : Stimulasi AGTR1 pada endothelial cells (EC) melalui jalur ROS dan NO mengakibatkan penurunan aktivitas endothelium-derived relaxing factors (EDRF) dan dilatasi pelebaran *vascular smooth muscle cell* (VSMC) (Andrew, 2011)

Menurut studi literatur yang telah dilakukan oleh Hairuo *et al* (2012), diketahui peran AGTR1 dalam pengembangan penyakit kardiovaskular sangat besar, misal AGTR1 dengan penurunan produksi *Nitric Oxide* yang mengakibatkan penebalan dinding arteri, retensi natrium dan peningkatan aktifitas sopatik sehingga terjadi hipertensi.

(Tabel 2.5)

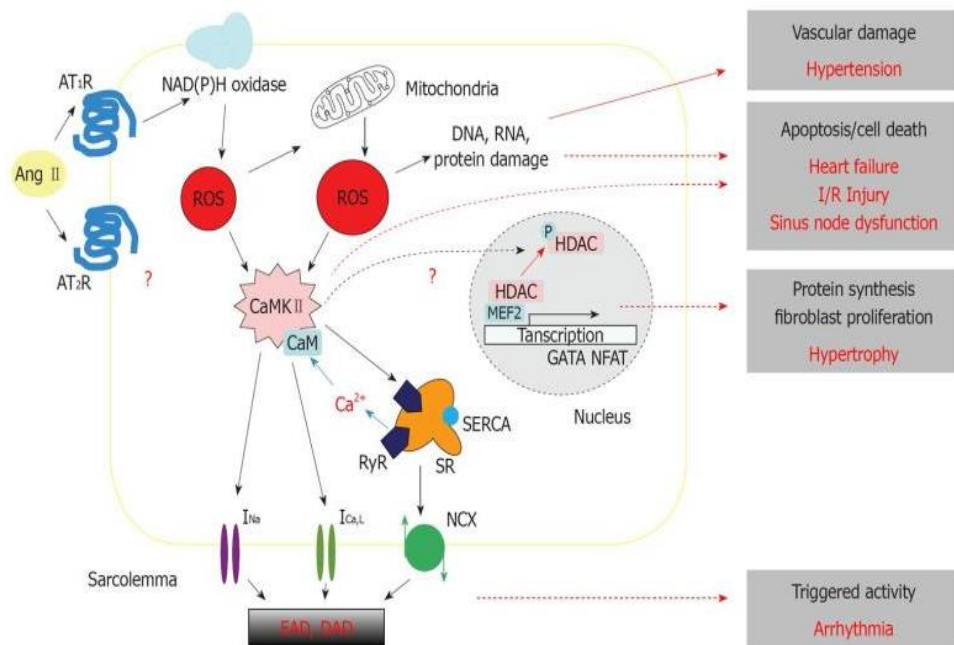
Tabel 2.5 Jalur *Reactive Oxygen Species* (ROS) melalui *Angiotensi II receptor 1* (AGTR1 /AT1R) penyakit kardiovaskular (Hairuo *et al*, 2012)

Disease	Receptor(s)	NAD(P)H oxidase	ROS	CaMK II	Other signaling molecules
Arrhythmias	AT ₁ R/AT ₂ R	+ (Nox2)	+	+	Ca ²⁺ handling, RyR, I _{CaL} , I _{Na} , I _{NaK}
Cell death/heart failure	AT ₁ R ?	+ (p47 ^{phox})	+	+	p38MARK
I/R injury	AT ₁ R/AT ₂ R	+	+	?	Rac1 GTPase
Hypertrophy	AT ₁ R	+	+	+, ?	Transcription factors
Hypertension	AT ₁ R	+ (p22 ^{phox})	+	+	Nitric oxide

Studi hewan *in vivo* mengimplikasikan bahwa terdapat peran aktifitas simpatik radikal bebas atau *Free Radical Theory of Aging* (FRTA) adalah penyebab

penuaan. *Reactive Oxygen Species*(ROS) adalah oksigen sangat reaktif yang mengandung molekul dan dihasilkan oleh metabolisme normal ketika energi diproduksi di mitokondria. ROS dapat menyebabkan kerusakan pada DNA, protein dan lipid. Kerusakan ini, yang disebut kerusakan oksidatif, telah terbukti meningkat dengan usia. *Reactive Oxygen Species*(ROS) akan mengakibatkan penurunan aktifitas NO dan berakibat padamengakibatkan penebalan dinding arteri, dan retensi natrium sehingga terjadi hipertensi. (Raamsdonk and Hekimi, 2010;Zablocki and Junichi, 2013).

Reactive Oxygen Species(ROS) juga memainkan peran kunci dalam timbulnya serta perkembangan disfungsi miokard dan penyakit kardiovaskular, terutama hipertensi(Gambar 2.9). Melalui jalur ini bisa diketahui pentingnya peran Angiotensi II dalam fungsi jantung, terutama melalui jalur ATGR1 (Hairuo *et al*, 2012).



Gambar 2.12 Diagram skematik keterlibatan (*Reactive Oxygen Species*) ROS dalam penyakit kardiovaskular

Keterangan Gambar Angiotensin ; AT1R: *Angiotensin type 1 receptor*; AT2R: *Angiotensin type 2 receptor*; ROS: *Reactive Oxygen Species*; CaMK: *calcium/calmodulin-dependent protein kinase* ; INa: *Sodium current*; ICa,L: *L-type calcium current*; NCX: *Sodium-Calcium current*; SR: *Sarcoplasmic reticulum*; RyR: *Ryanodine receptor*; SERCA: *SR Ca²⁺ ATPase*; EAD: *Early afterdepolarization*; DAD: *Delayed Afterdepolarization*

Angiotensin II melalui AGTR1 mengubah sinyal antioksidan *NAD(P)H oxidase* yang mengakibatkan produksi *Reactive Oxygen Species*(ROS) meningkat. Dengan peningkatan ROS transalasi DNA, RNA dan kerusakan protein terjadi, sehingga mempengaruhi tonus pembuluh darah dan akhirnya menyebabkan hipertensi. Hubungan jalur ROS yang melalui *Calcium Calmodulin-dependent Protein Kinase* (CaMPK) transalasi DNA, RNA dan kerusakan protein terjadi, mengakibatkan meningkatkan apoptosis pada miosit ventrikel, sehingga terjadi disfungsi miokard serta gagal jantung. Angiotensin II melalui jalur ROS dapat mempengaruhi aktivasi CaMPK dan *Sarcoplasmic Reticulum Ryanodine receptor* Ca^{2+} ATPase (SERCA) pada konsentrasi kalsium subdiastolic. (Hairuo *et al*, 2012).

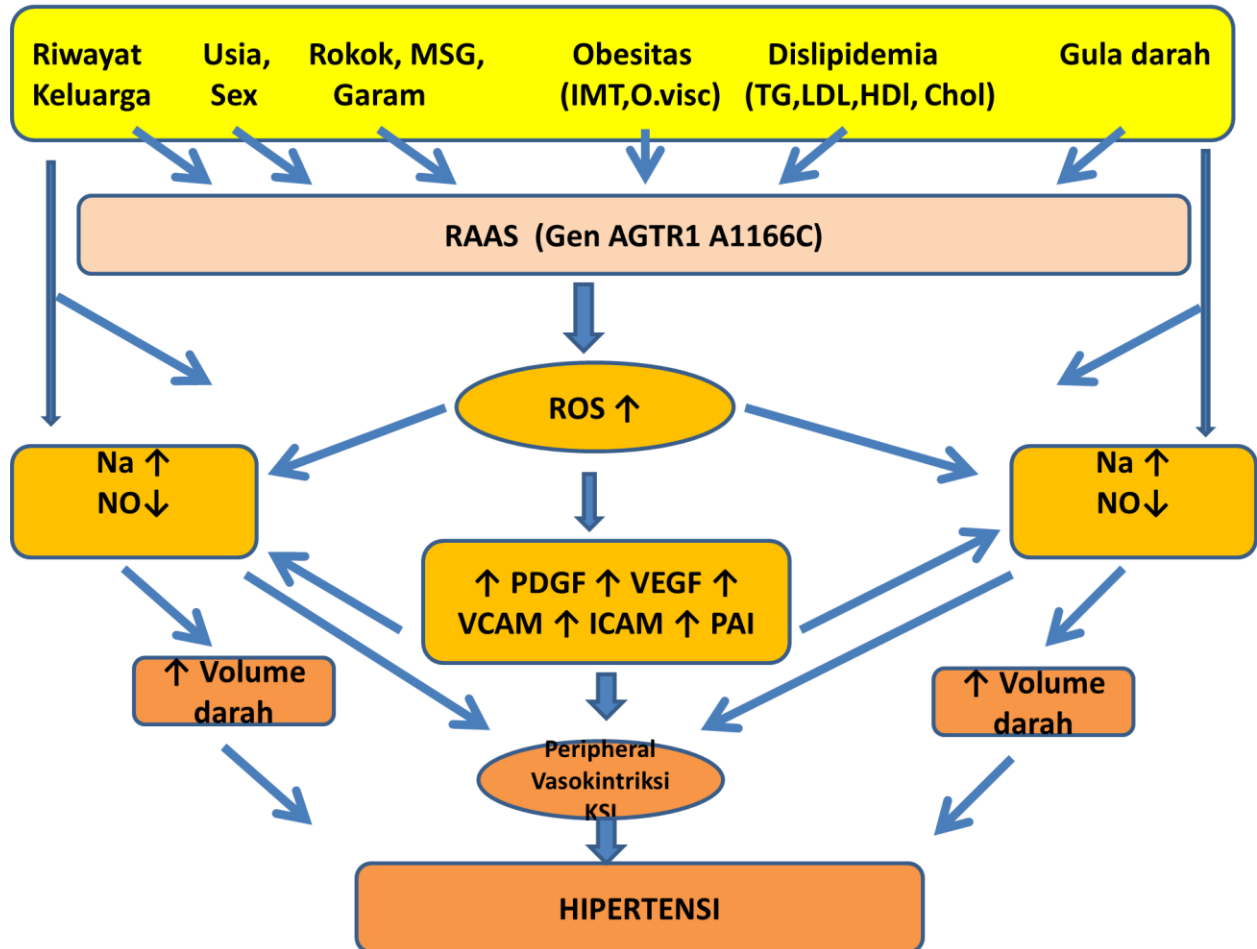
2.5 Sosial Demografi Kabupaten Sidoarjo

Sidoarjo adalah merupakan salah satu Kabupaten di Jawa Timur dengan posisi demografi meliputi daerah pantai dan daratan. Kabupaten Sidoarjo sebagai salah satu penyangga Ibu kota Provinsi Jawa Timur merupakan daerah yang mengalami perkembangan pesat. Kabupaten Sidoarjo terletak antara $112^{\circ} 5'$ dan $112^{\circ} 9'$ Bujur Timur dan antara $7^{\circ} 3'$ dan $7^{\circ} 5'$ Lintang Selatan. Batas Wilayah . Dataran Delta dengan ketinggian antar 0 s/d 25 m, ketinggian 0-3 m dengan luas 19.006 Ha, meliputi 29,99%, merupakan daerah pertambakkan yang berada di wilayah bagian timur Wilayah Bagian Tengah yang berair tawar dengan ketinggian 3-10 meter dari permukaan laut merupakan daerah pemukiman, perdagangan dan pemerintahan. Meliputi 40,81 %. Wilayah Bagian Barat dengan ketinggian 10-25 meter dari permukaan laut merupakan daerah pertanian. Meliputi 29,20%. Taman adalah sebuah kecamatan di Kabupaten Sidoarjo, Provinsi Jawa Timur, Indonesia. Taman merupakan daerah daratan yang jauh dari pantai atau tambak, berbatasan sungai dengan kecamatan Karangpilang di kota Surabaya dan Kecamatan Driyorejo di Kabupaten Gresik. Kawasan ini merupakan salah satu jalur utama penghubung antara kawasan Jawa Timur bagian barat dengan Kota Surabaya. Jumlah penduduk 148.451 jiwa dan 24 desa/kelurahan. Mata pencaharian penduduk petani, pegawai swasta, pedagang, PNS/ABRI.

BAB III

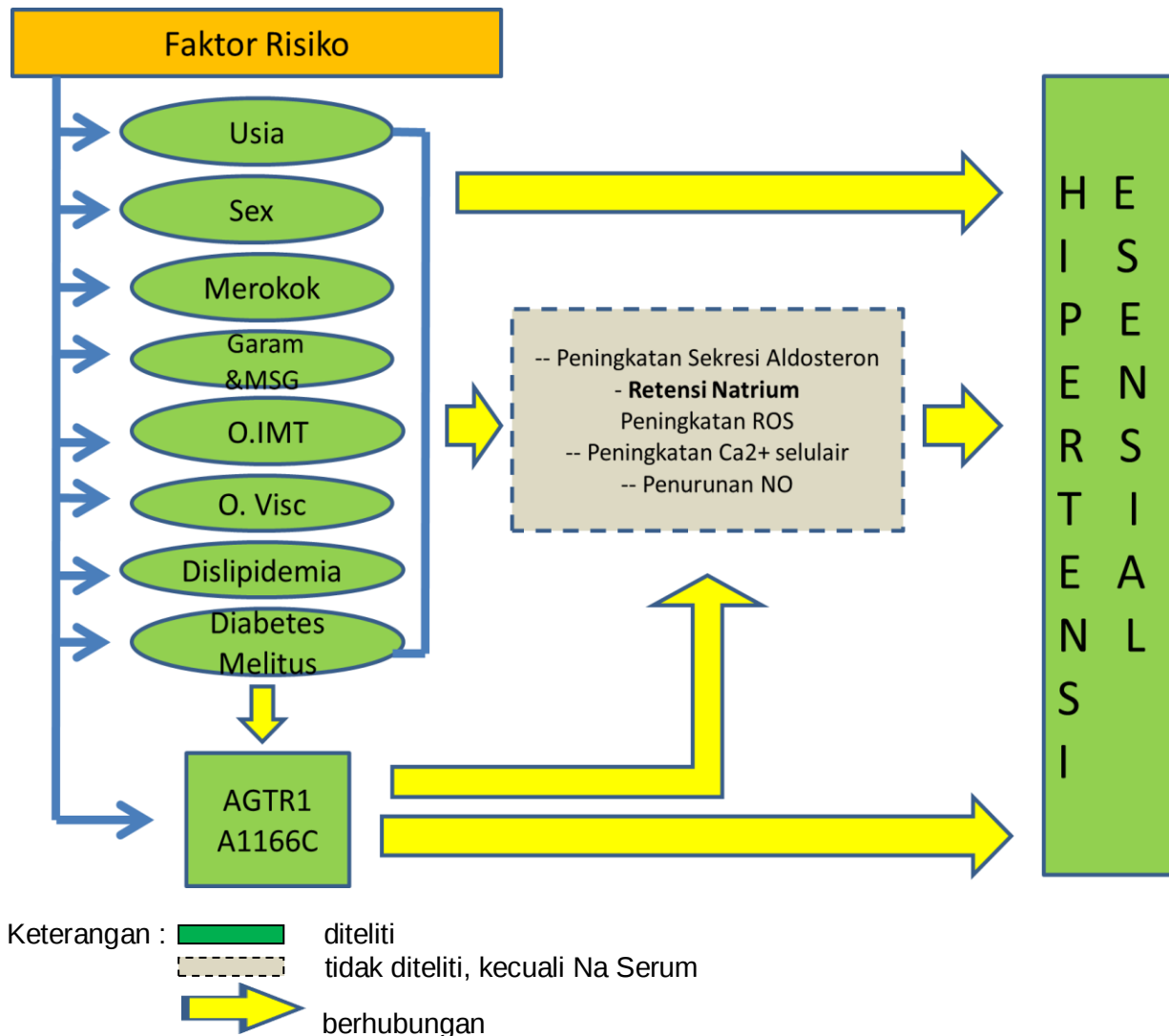
KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Teori



Gambar 3.1 Kerangka Teori

3.2 Kerangka Konsep



Gambar 3.2 Kerangka Konsep

3.2.1 Keterangan Kerangka Konsep

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah usia, jenis kelamin, kebiasaan merokok, konsumsi garam, MSG, obesitas visceral, IMT, dislipidemia (HDL, LDL, Cholesterol, TG), natrium serum, gula darah dan polimorfisme AGTR1 A1166C. Variabel terikat hipertensi esensial. Analisis pertama dilakukan untuk mengetahui hubungan variasi gen AGTR1 A1166C pada

kejadian hipertensi esensial. Analisis kedua dilakukan untuk mengetahui hubungan masing-masing faktor risiko hipertensi dengan kejadian hipertensi esensial. Analisis ketiga untuk mengetahui hubungan faktor risiko hipertensi dengan variasi gen AGTR1 A1166C. Pada analisis terakhir adalah untuk mengetahui persamaan regresi dari faktor yang mempengaruhi terjadinya hipertensi esensial.

3.2.2 Hipotesa Penelitian

1. Ada peran usia, jenis kelamin, konsumsi garam, rokok, MSG, obesitas, dislipidemia, natrium serum, gula darah dan polimorfisme AGTR1 A1166C terhadap prediksi hipertensi esensial pada suku Jawa di Puskesmas Taman Kabupaten Sidoarjo
2. Ada variasi antara polimorfisme AGTR1 A1166C dengan risiko hipertensi esensial pada suku Jawa di Wilayah kerja Puskesmas Taman Kabupaten Sidoarjo.
3. Ada hubungan antara usia, jenis kelamin, konsumsi garam, rokok, MSG, obesitas, dislipidemia, natrium serum dan gula darah dengan risiko hipertensi esensial pada suku Jawa di Wilayah kerja Puskesmas Taman Kabupaten Sidoarjo.
4. Ada hubungan antara polimorfisme AGTR1 A1166C dengan usia, jenis kelamin, konsumsi garam, rokok, MSG, obesitas, dislipidemia, natrium serum dan gula darah pada suku Jawa di Wilayah kerja Puskesmas Taman Kabupaten Sidoarjo.

BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1 Desain Penelitian

Penelitian observasional analitik ini dilakukan secara *Crossectional*, dengan tujuan untuk mengetahui faktor-faktor predisposisi hipertensi, khususnya hipertensi esensial dikaitkan dengan adanya polimorfisme AGTR1 A1166C pada *Renin Angiotensin Aldosterone system* (RAAS), khususnya di kalangan masyarakat suku Jawa di wilayah Kabupaten Sidoarjo

4.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilaksanakan di Puskesmas Taman Sidoarjo dan Laboratorium Genetika Medik dan Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma Surabaya.

4.3 Populasi dan subyek penelitian

Populasi dalam penelitian ini adalah masyarakat wilayah kerja Puskesmas Taman Kabupaten Sidoarjo.

Kriteria inklusi subyek

1. Pasien rawat jalan / peserta survei keluarga sehat di Puskesmas Taman Sidoarjo
2. Usia lebih dari 18 tahun
3. Laki-laki dan perempuan
4. Bukan peserta KB (implant, suntik, pil) dan tidak dalam kondisi hamil.
5. Tidak sedang dalam terapi hipertensi, atau tidak minum obat anti hipertensi selama minimal 2 minggu.

6. Bersedia mengikuti penelitian sampai dengan selesai dengan mengisi lembar persetujuan sebagai responden

Kriteria eksklusi subyek:

1. Responden yang mengalami gangguan fungsi ginjal, mengalami perdarahan aktif dan penyakit jantung koroner.

4.3.1 Besar Sampel / Jumlah subyek

Penentuan besar sampel yang dipakai adalah rumus untuk *Crossectional study* dengan rumus

$$n = \frac{\left\{ z_{1-\alpha/2} \sqrt{2P(1-P)} + z_{1-\beta} \sqrt{P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)} \right\}^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

di mana

n = besar sampel minimal

$Z_{1-\alpha/2}$ = nilai baku distribusi normal pada $\alpha = 5\%$

$Z_{1-\alpha}$ = nilai baku distribusi normal pada $\beta = 10\%$

P1 = perkiraan proporsi pada popupasi 1

P2 = perkiraan proporsi pada popupasi 1

P = (P1 + P2)/2

Dengan memasukkan rumus diatas, diperoleh hasil

$$n = 94,1$$

4.3.2 Teknik Pengambilan Subyek

Subyek diambil berdasar data pasien di Puskesmas Taman dipilh Desa dengan pasien terbanyak dan survei keluarga sehat. Kemudian diminta kesediaannya untuk mengikuti penelitain ini demgan terlebih dahulu diberi penjelasan. Apabila sudah mengerti dan menyatakan setuju, diminta untuk menanda tangani lembar persetujuan setelah penjelasan (*informed consent*) disertai saksi

4.4 Variabel Penelitian

4.4.1 Variabel Bebas

- Usia
- Jenis kelamin
- Konsumsi garam
- MSG
- Kebiasaan merokok
- Obesitas :Indek Masa Tubuh (IMT) dan Obesitas visceral
- Lemak : Kolesterol, Trigliserida, HDL dan LDL
- Natrium serum
- Gula darah
- ATGR1 A1166C

4.4.2 Variabel Terikat

Hipertensi esensial.

4.5 Prosedur pengumpulan data

Data diperoleh dari subyek yang telah menyatakan kesediaannya untuk mengikuti penelitian melalui proses sebagai berikut:

1. Wawancara/pengisian kuesiioner yang berisi data tentang nama, umur, jenis kelamin, konsumsi garam, konsumsi MSG, rokok.
2. Pengambilan data antropometrik (tinggi badan (TB), berat badan (BB) dan lingkar perut)
3. Pengambilan darah vena sebanyak 5 ml untuk pemeriksaan laboratorium. 3 ml untuk pemeriksaan lemak dan gula darah, 2 ml untuk pemeriksaan polimorfime AGTR1 A1166C.

4.6 Definisi Operasional Variabel

4.6.1 Hipertensi

Yaitu hasil pemeriksaan tekanan darah subyek yang telah bersedia mengikuti penelitian, yang dilakukan oleh tenaga kesehatan dalam hal ini oleh perawat puskesmas menggunakan sphigmo-manometer air raksa di lengan kanan sebanyak 3x. Kemudian diambil nilai rata-ratanya, dan diklasifikasikan berdasarkan kriteria (JNC VII dan VIII)

Tabel 4.1. Klasifikasi Tekanan Darah untuk Dewasa (>18 tahun)

CLASSIFICATION OF BLOOD PRESSURE (BP) *			
CATEGORY	SBP mmHg		DBP mmHg
Normal	<120	and	<80
Prehypertension	120–139	or	80–89
Hypertension, Stage 1	140–159	or	90–99
Hypertension, Stage 2	≥160	or	≥100

Sumber : *The Joint National Committee VII (JNC)*, 2003

3.6.2 Umur

Umur (dalam satuan tahun) diperoleh dari hasil wawancara/pengakuan subyek diperkuat dengan data dari kartu identitas penduduk (KTP)

4.6.3 Jenis kelamin

Jenis kelamin berdasarkan pengakuan responden dan kemudian dicocokkan dengan kartu identitas. Dibedakan laki-laki dan perempuan, dan diperkuat dengan melihat Kartu tanda/ identitas Penduduk (KTP)

4.6.4 Obesitas,

4.6.4.1 Indeks Masa Tubuh (IMT)

Data obesitas dengan Indeks Masa Tubuh (IMT) diperoleh dari pengukuran antropometri. Tinggi/Berat Badan diukur 3 kali dan di cari rata-ratanya dengan menggunakan timbangan pada posisi berdiri. (WHO, 2000):

Tabel 4.2 Klasifikasi berat badan untuk orang Asia berdasarkan IMT (yaitu berat badan dalam kilogram dibagi dengan tinggi badan kuadrat dalam meter)(WHO, 2000):

BMI	Klasifikasi
<18,5	underweight
18,5-24,9	berat badan normal
25,0-29,9	kegemukan
30,0-34,9	kelas I obesitas
35,0-39,9	kelas II obesitas
≥ 40.0	kelas III obesitas

4.6.4.2 Obesitas Sentral

Obesitas sentral atau lingkaran pinggang merupakan nilai yang dapat dijadikan parameter adanya kelebihan jaringan lemak intraabdominal. Kriteria obesitas untuk Asia Selatan, China, Melayu dan Asia (Alberti *et al*, 2005 ; Alberti *et al*, 2009):

Pria > 90 cm

Wanita > 80 cm.

Rasio lingkaran pinggang panggul (RLPP)/ *waist to hip ratio* merupakan pengukuran antropometri yang dapat digunakan untuk menentukan adanya obesitas sentral atau abdominal. Rasio lingkaran pinggang panggul dapat mencerminkan banyaknya timbunan lemak pada rongga perut. Individu dikatakan mengalami obesitas abdominal jika nilai RLPP yang dimilikinya adalah $\geq 0,9$ pada laki-laki dan $\geq 0,85$ pada perempuan (Grundy, 2004):

4.6.5 Konsumsi garam

Pemakaian garam dalam masakan sehari-hari dengan metode recall menggunakan model sendok takaran teh (konsumsi kurang = <4 mg/hari ; cukup 4-8 mg/hari; lebih >8 mg/hari)

4.6.6 Rokok

Kebiasaan merokok sehari-hari (tidak pernah : sama sekali tidak merokok dan tidak ada yang merokok dalam satu rumah; kadang-kadang/termasuk perokok pasif: merokok 1-5 batang / hari; sering; merokok lebih dari 5 batang /hari)

4.6.7 Konsumsi MSG

Kebiasaan masak atau konsumsi jajanan sehari-hari memakai MSG (tidak pernah; kadang-kadang: jarang memakai dengan konsumsi 1-7 gr/hari; sering: > 8 gr/hari)

4.6.8 Natrium Serum

Kadar Natrium Serum dalam penelitian ini adalah kandungan natrium serum yang diperoleh dari pemeriksaan sampel darah responden. Hiponatremia: natrium

serum < 135 mEq/L; Normal : natrium serum 135 -145 mEq/L; Hipernatrmia :
natrium serum > 145 mEq/L.

4.6.9 Dislipidemia

(*Low Density Lipoprotein*) LDL

Kriteri LDL dalam darah dikatakan optimal bilakurang dari 100 mg/d; mendekati optimal: 100 - 129 mg/dL; dalam batas tinggi: 130 - 159 mg/dL; tinggi: 160 - 189 mg/dL dan sangat tinggi: 190 mg/dL dan lebih tinggi (Dugdale, 2009)

Total Cholesterol

dikatakandesirable<200; borderline high 200-239 dan High >240

Trigliserida

Kriteria trigliserida dalam darah Optimal< 150 mg / dl dan

Tinggi ≥150 mg / dl

4.6.10 Diabetes Melitus

Diabetes melitus (DM) yang dimaksud di sini adalah DM tipe 2 adalah penyakit kronik yang berhubungan dengan resistensi insulin dengan kriteria menurut WHO kadar GDS ≥200 mg/dL atau GDP ≥126 mg/dl. Diagnosis oleh dokter. Kadar gula darah yang menjadi patokan adalah kadar gula darah puasa. Kadar gula darah puasa adalah glukosa yang beredar dalam aliran darah (puasa minimal 8 jam), berfungsi sebagai penyedia energi bagi seluruh sel dalam jaringan tubuh (PERKENI, 2011). Pengukuran dilaksanakan dengan metode enzimatik. Klasifikasi glukosa darah puasa dibagi menjadi: Baik :< 100, Sedang : 100-125,dan Buruk : ≥126

4.6.11 Angiotensin II Type I Receptor AGTR1

Polimorfisme gen AGTR1 pada A1166C , terbagi dalam 3 macam genotip, yaitu: Genotip AA, Genotip AC dan Genotip CC

4.7 Alat dan Bahan

Pengumpulan data umur dan jenis kelamin menggunakan kuesioner dan melihat KTP. Variabel Indeks Masa Tubuh diukur menggunakan timbangan duduk lengkap deng tinggi badan. Lingkar perut diukur menggunakan alat ukur meteran plastik (cm) , konsumsi garam, MSG dan rokok menggunakan kuesioner dan model.

Pemeriksaan darah untuk analisis polymorphism AGTR1 A1166C dengan Real-time PCR (ABI 7300 Real Time PCR System, Applied Biosystems, Foster City, CA) with SYBR green probe (Eurogentec, Seraing, Belgium) PCR Core reagents; pemeriksaan. Serum sodium (Ion Selective Electrodes (ISE), glukosa darah (Glucose oxidase-Phenol Aminophenazone (GOD–PAP), dan lemak (Cholesterol Oxidase-Phenol Aminophenazone (CHOD–PAP).

Pemeriksaan Cholesterol.

Alat : Spektrofotometer

. Tabung reaksi

Mikropipet

Centrifus

Bahan : Reagen

<i>Good's buffer</i>	pH 6.7	50 mmol/L
<i>Phenol</i>		5 mmol/L
<i>4-Aminoantipyrine</i>		0.3 mmol/L
<i>Cholesterol esterase (CHW)</i>		≥ 200 U/L

<i>Cholesterol Oxidase</i> (CHO)	≥ 50 U/L
<i>Peroxidase</i> (POD)	≥ 3 kU/L
Standart	200 mg/dl (5.2 mmol/L)
Serum	

Pemeriksaan Trigliserida.

Alat : Spektrofotometer

. Tabung reaksi

Mikropipet

Centrifus

Bahan : Reagen

<i>Good's buffer</i>	pH 7.2	50 mmol/L
<i>4-Chlorophenol</i>		4 mmol/L
<i>4-Aminoantipyrine</i>		0.35mmol/L
<i>ATP</i>		2 mmol/L
<i>MG²⁺</i>		15 mmol/L
<i>Peroxidase</i> (POD)		≥ 2 kU/L
<i>Glycerokinase</i> (GK)		≥ 0.4 kU/L
<i>Lipoprotein lipase</i> (LP)		≥ 2 kU/L
<i>Glycerol-3-phosphate-oxodase</i> (GPO)		≥ 0.5 kU/L
Standart		200 mg/dl (2.3 mmol/L)
Serum		

Pemeriksaan HDL

Alat : Spektrofotometer

. Tabung reaksi

Mikropipet

Centrifus

Bahan : *NaCL-solution* 9 g/L

Serum

Pemeriksaan LDL

Alat : Spektrofotometer

. Tabung reaksi

Mikropipet

Centrifus

Bahan : *NaCL-solution* 9 g/L

Serum

Gula Darah

Pemeriksaan dengan GOD PAP menggunakan plasma Darah Yang diambil Langsung Dari vena (pembuluh Darah balik) disekitar Lipatan siku. Nilai yang normal: 70-125 mg / dl. Alat : Kuvet, Pipet, piston, Spektrofotometer. Bahan : Larutan Reagensia GOD-PAP + Buffer (GOD-PAP : 4-aminofenazon + peroksidase + glukosa oksidase dan Buffer : buffer fosfat + fenol) , Larutan sampel (serum), Larutan standar (larutan glukosa 5,55 mmol/Liter)(Brunner & Suddarth, 1997)

4.8 Prosedur Kerja

4.8.1 Wawancara dan pengisian Kuesioner

Dalam penelitian ini ada dua metode pengumpulan data, yaitu dengan menggunakan kuesioner dan pemeriksaan laboratorium. Pengisian kuesioner

dilakukan oleh peneliti setelah responden menandatangani *inform consent*. Wawancara untuk memperoleh informasi tentang umur dan jenis kelamin, serta pengukuran IMT. Sedangkan pemeriksaan laboratorium diunakan untuk mengumpulkan data polimorfisme dislipidemia, Diabetes melitus dan kadar Natrium serum.

Pengukuran tekanan darah dilakukan perawat Puskesmas dengan menggunakan sphigmomanometer atau dikenal juga dengan tensimeter. Data dalam bentuk kuantitatif. Hal tersebut untuk memudahkan pengelompokkan dalam analisa data. Proses yang perlu dipersiapkan adalah sampel, baik sampel hipertensi maupun non hipertensi, alat dan cara pengukuran. Pengukuran tekanan darah dilakukan pada posisi tidur, setelah pasien istirahat selama 5 menit. Manset dipasang pada lengan atas, dengan batas bawah manset 2 - 3 cm dari lipat siku dan posisi pipa manset yang akan menekan tepat di atas denyutan arteri di lipat siku. Stetoskop diletakkan tepat di atas arteri brakialis. Melakukan pulsasi arteri pada pergelangan tangan (arteri radialis). Manset dipompa hingga tekanan manset mencapai 30 mmHg setelah pulsasi arteri radialis menghilang. Katup manset dibuka dan tekanan manset dibiarkan menurun perlahan dengan kecepatan 2-3 mmHg/detik. Bila bunyi pertama terdengar, dicatat sebagai tekanan sistolik. Bunyi terakhir yang masih terdengar dicatat sebagai tekanan diastolik. Tekanan manset diturunkan sampai 0 mmHg, kemudian melepas manset.

4.8.2 Pemeriksaan Laboratorium

Pengambilan sampel vena darah untuk pemeriksaan dislipidemia dilakukan bersamaan dengan pengambilan darah untuk pemeriksaan DNA untuk melihat polimorfisme AGTR1 A1166C. Sampel darah vena diambil 5 ml, 3 ml darah untuk

pemeriksaan dislipidemia dan natrium serum, sedangkan 2 ml darah digunakan untuk pemeriksaan polimorfisme. Sebelum pengambilan darah dilakukan telah diberi penjelasan terlebih dahulu bahwa darah akan diambil dari pembuluh darah lipatan lengan. Setelah itu dilakukan pengambilan darah. Pertama pangkal lengan dipasang *torniquet*, kemudian dilakukan desinfektan pada daerah sekitar tempat memasukkan jarum suntik. Darah diambil menggunakan spuit 5 ml dan selanjutnya darah akan terbagi menjadi dua, untuk pemeriksaan dislipidemia dan pemeriksaan polimorfisme, masing-masing 2 ml dan 3 ml, kemudian dimasukkan dalam *vacuntainer* yang mengandung EDTA.

Pemeriksaan Dislipidemia

Pada pemeriksaan ini pasien perlu puasa 8 – 10 jam sebelum pengambilan darah. Sampel serum (darah disentrifuse pada suhu ruang) Pemeriksaan dengan menggunakan metode *Cholesterol Oxidase Phenol + Aminophenazone (CHOD-PAP)* : enzimatik.

Pemeriksaan Kolesterol.

Prosedur :

- Darah disentrifus pada suhu ruang untuk diambil serumnya sebanyak 0,01 ml di campur reagent 1 ml. Diinkubasi selama 20 menit kemudian dibaca dengan spektrofotometer (λ 546 nm)

Pemeriksaan Trigliserida.

Prosedur :

- Darah disentrifus pada suhu ruang untuk diambil serumnya sebanyak 0,01 ml di campur reagent 1 ml. Diinkubasi selama 20 menit kemudian dibaca dengan spektrofotometer (λ 546 nm)

Pemeriksaan HDL

Prosedur :

- Darah disentrifus pada suhu ruang untuk diambil serumnya sebanyak 0,2 ml di campur reagent 0,5 ml. Diinkubasi selama 15 menit pada suhu ruang. Sentrifuse selama 20 menit dengan kecepatan 2500 g dan diambil 0,1 ml. Ditambahkan 1 ml reagent kolesterol, dicampur, inkubasi 10 menit pada suhu ruang, kemudian dibaca absorbnya dengan spektrofotometer (λ 546 nm).

Pemeriksaan LDL

Prosedur :

- Darah disentrifus pada suhu ruang untuk diambil serumnya sebanyak 0,2 ml di campur reagent 1 ml. Dicampur dan diinkubasi selama 15 menit pada suhu ruang. Disentrifus selama 20 menit dengan kecepatan 2500 g dan diambil 0,1 ml. Ditambahkan 1 ml reagent kolesterol, dicampur, inkubasi 10 menit pada suhu ruang, kemudian dibaca absorbnya dengan spektrofotometer (λ 546 nm) (Young, 2000).

Pemeriksaan Natrium Serum

Pengambilan darah bersamaan dengan pengambilan darah untuk pemeriksaan dislipidemia dan isolasi DNA. Sampel darah disimpan dalam *freezer* bersuhu – 80 °C hingga dilakukan pemeriksaan natrium serum darah. Masing Tabung diberi kode identitas pasien. Kode pasien bersifat anonim. Hasil pemeriksaan natrium serum pada orang dewasa dinyatakan normal jika Hiponatremia : natrium serum < 135 mEq/L; Normal: natrium serum 135 -145 mEq/L; Hipernatrmia: natrium serum > 145 mEq.

Pemeriksaan kadar gula darah

Pemeriksaan gula darah dengan menggunakan metode glukosa oksidase (GOD) – PAP. Metode ini dipakai untuk pemeriksaan gula darah melalui serum. Glukosa diukur kadarnya setelah dioksidasi secara enzimatis menggunakan enzim glukosa oksidase (GOD), Peroksida (H_2O_2) yang terbentuk kemudian bereaksi dengan fenol dan 4-aminokuinon dengan katalis enzim peroksidase (POD) yang membentuk kuinonimin. Intensitas warna yang terbentuk sebanding dengan kadar glukosa dalam sampel. Pemeriksaan dengan GOD PAP menggunakan plasma Darah Yang diambil Langsung Dari vena (pembuluh darah balik) disekitar Lipatan siku. Nilai yang normal: 70-125 mg / dl. Alat : Kuvet, Pipet, piston, Spektrofotometer. Bahan : Larutan Reagensia GOD-PAP + Buffer (GOD-PAP : 4-aminofenazon + peroksidase + glukosa oksidase dan Buffer : buffer fosfat + fenol) , Larutan sampel (serum), Larutan standar (larutan glukosa 5,55 mmol/Liter)(Brunner & Suddarth, 1997)

Prosedur

Pipet plasma darah sebanyak 10 μ l (0,01), dimasukkan kedalam tabung reaksi, ditambahkan dengan reagen warna glukosa 1000 μ l (1 ml). Diinkubasi 10 menit dengan temperatur 37°C. Pembacaan pada fotometer dengan panjang gelombang 546 nm F 405

Pemeriksaan Polimorfisme

Proses isolasi DNA dilakukan dengan metode *guanidine isotiosianat*. Setelah dilakukan isolasi DNA dilakukan pemeriksaan polimorfisme dengan *Real-Time PCR/qPCR* untuk mengetahui SNP. *Sequencing* dianalisis secara insilico menggunakan metode Blast NCBI untuk pengecekan atau pembuktian pembacaan

SNP. Isolasi DNA total dengan *High Pure PCR Template Preparation Kit* (Roche) dan Visualisasinya

Prosedur Isolasi DNA

1. Memanaskan elution buffer pada suhu 70 °C
2. Mengambil 200 µL whole blood, dan dimasukkan dalam tabung eppendorf 1,5 ml
3. Ditambahkan 200 µL binding buffer
4. Ditambahkan 40 µL proteinase K. Dicampur dan kemudian diinkubasi 70 °C selama 10 menit
5. Ditambahkan 100 µL isopropanol, campur dan kemudian dimasukkan dalam collum tube yang sudah terpasang pada collection tube. Kemudian disentrifus selama 1 menit pada 8000 G. Kemudian dibuang supernatannya (pada collection tube) dan pasang collection tube pada collection tube lagi
6. Ditambahkan 500 µL inhibitor removal buffer dan disentrifuge selama 1 menit pada 8000 G dan buang supernatan pada collection tube, kemudian pasang collection tube pada collection tube lagi
7. Ditambahkan 500 µL wash buffer, disentrifuge selama 1 menit pada 8000 G, supernatan pada collection tube dibuang. Pasang collum tube pada collection tube lagi.
8. Disentrifuge 13000 G selama 10 detik, dan buang collection tube
9. Collum tube dimasukkan pada eppendorf tube 1,5 ml
10. Ditambahkan 100 µL elution buffer, dan ditunggu 5 menit pada suhu ruang
11. Ditambahkan 100 µL elution buffer, dan ditunggu 5 menit pada suhu ruang
12. Disentrifus 8000 G selama 1 menit
13. DNA berada pada tabung eppendorf.

Real-Time PCR/qPCR dan Visualisasinya pada posisi *repeat –region* 1160 ... 1550 kode gen AY436325.1 atau posisi *mobile element* 1062 ... 1552 kode gen EV332837.

Desain Primer AGTR1 A1166C:

Sumber referensi bank gen adalah NCBI dengan accession number: NM_032049.3 (Homo sapiens angiotensin II receptor, type 1 (AGTR1), transcript variant 5, mRNA) pada basa posisi ± 211 -1630 dengan posisi SNP pada 1428. Enzim restriksi yang digunakan adalah Dde I dengan tempat pemotongan: 5' --- C TNAG--- 3' dan 3' ---GANT C--- 5'. Primer yang didapatkan adalah: Forward: 5'- AGCCTGCACCATGTTTTGAG-3' pada posisi basa 1104 dan Reverse: 5'- TACCAGGTGCAAGTGTAGCA-3' pada posisi basa 1610, sedangkan SNP berada pada posisi: 1218. Sekuen yang dihasilkan untuk alel normal mempunyai panjang: ± 507 bp, sedangkan untuk alel mutan mempunyai panjang: ± 150 bp dan ± 357 bp

Prosedur *Real-Time PCR/qPCR*

Preparasi master mix

Tabel 4.3 Preparasi dan Optimasi Reaksi Master Mix

No	Reagen	Preparasi Reaksi Mix (µl)	Optimasi reaksi Mix (µl)
1	H ₂ O	14.4 - 10.4	13.4
2	Reagent Mix	1.0	1
3	FastStart DNA Master	2.0	2
4	MgCl ₂ (25mM)	1.6	1.6
	DNA	1.0 – 5.0	2
	Total		20

Menambahkan template/ekstrak isolasi DNA

Membuat Protokol running di instrumen /alat PCR LC 480 (Lampiran *Programing LightCycler 480 Instrument*)

Runing

Analisis hasil

1. Transfer 30 μ L produk PCR ke dalam tabung microcentrifuge 1.5 mL.
2. Tambahkan 150 μ L DF Buffer, Vortex, Spin Down.
3. Tempatkan DF Column dalam 2 mL Collection Tube.
4. Transfer sampel mix ke dalam DF Column.
5. Centrifuge 15,000 x g selama 30 detik.
Buang cairan kemudian tempatkan DF Column ke dalam 2 mL Collection Tube.
6. Tambahkan 600 μ L Wash Buffer (yang telah ditambahkan ethanol) ke tengah DF Column.
7. Diamkan pada suhu ruang selama 1 menit.
8. Centrifuge 15,000 x g selama 30 detik.
Buang cairan kemudian tempatkan DF Column ke dalam 2 mL Collection Tube.
9. Centrifuge 15,000 x g selama 3 menit untuk mengeringkan column matrix.
10. Transfer DF Column kering ke dalam tabung microcentrifuge 1.5 mL.
11. Tambahkan 20 μ L Elution Buffer ke tengah DF Column.
Diamkan pada suhu ruang selama 2 menit agar Elution Buffer menyerap ke matrix.
12. Centrifuge 15,000 x g selama 2 menit untuk melarutkan DNA yang telah dipurifikasi.
13. Gunakan segera produk purifikasi untuk proses cycle sequencing atau simpan pada -20°C untuk penyimpanan yang lebih lama.

Sequencing

- A. Purifikasi Produk PCR
- B. *Cycle Sequencing* meliputi Pembuatan protokol program cycle sequencing dan Pembuatan *Master Mix* untuk *Cycle Sequencing* (Lihat Lampiran)
- C. Purifikasi Produk *Cycle Sequencing*
- D. *Capillary Electrophoresis/ Sequencing*
 1. Transfer 20 μ L supernatan produk purifikasi ke 96-well plate
 2. Tutup plate dengan 96-well septa
 3. Spin down. Pastikan tidak ada cairan yang menempel di dinding dan tidak ada bubble.
 4. Run sequencing

4.9 Teknik Analisis Data

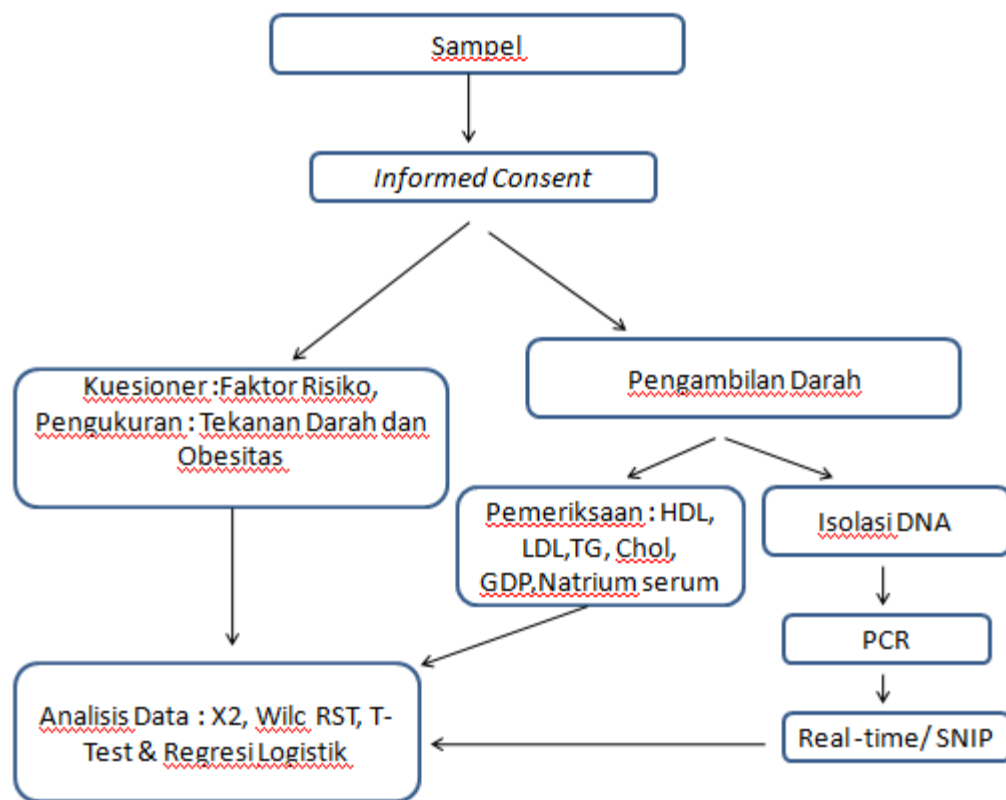
4.9.1 Analisa Komparasi, Korelasi

Melihat perbandingan antara penderita hipertensi dan non hipertensi berdasarkan masing-masing variabel risiko dengan menggunakan Chi Square, bila tidak memenuhi syarat memakai Fisher Exact Test . Untuk melihat korelasi antara masing-masing variabel risiko dengan kejadian hipertensi menggunakan uji korelasi Spearman.

4.9.2 Analisa Regresi dan Pemodelan

Melihat seberapa besar pengaruh masing-masing faktor risiko untuk terjadi hipertensi esensial dan bagaimana apabila faktor risiko tersebut secara bersama-sama mempengaruhi terjadinya hipertensi esensial, kemudian dibuat persamaan regresinya. Analisa dilakukan dengan uji regresi logistik.

4.10 Alur Penelitian



Gambar 4.1 Alur Penelitian

BAB V

HASIL PENELITIAN

Subyek awal yang terkumpul dalam penelitian ini sebanyak 200 responden. Dalam perjalanan penelitian terjadi drop out sebanyak 94 responden dikarenakan terseleksi, berhenti ditengah perjalanan, pindah, telah meninggal dan responden yang sehat tidak mau melanjutkan penelitian. Akhirnya diperoleh jumlah sampel sebanyak 106 orang, yang terdiri dari 66 pasien hipertensi dan 40 orang normotensi.

5.1 Hasil Analisis Polimorfisme AGTR1 A1166C Pada Subyek Penelitian dengan Metode (*Real-Time PCR/qPCR*)

Dalam penelitian ini analisis hubungan polimorfisme dengan hipertensi dilakukan dengan dua kriteria hipertensi, yaitu JNC VII dan JNC VIII. Kriteria tekanan darah normal JNC VIII sama dengan kriteria normal dan pre hipertensi menurut JNC VII. Untuk kriteria Hipertensi menurut JNC VIII meliputi kriteria hipertensi I dan hipertensi II pada JNC VII, dengan hasil sebagai berikut : (tabel (5,1)

Tabel 5.1 Polimorfisme AGTR1 A1166C pada Subyek Penelitian dengan Metode (*Real-Time PCR/qPCR*)

Hipertensi	Polimorphisme AGTR1 A1166C rs 5186			OR	P sig
	AA (%)	AC (%)	CC(%)		
Hipertensi JNC VII					
Normal (<80 /<120)	12(85.7)	2(14.3)	0(0)	0.052	
Prehipertensi (80-89/120-139)	26(100)	0(0)	0(0)		
Hipertensi 1 (90-99/140-159)	22(78.6)	6(21.4)	0(0)		
Hipertensi 2 (≥100/≥160)	31(81.6)	7(18.4)	0(0)		
Hipertensi JNC VIII					
Normal (<90/<140)	38 (95.0)	2(5.0)	0(0)	4.7	0.035
Hipertensi (≥ 90/≥140)	53 (80.3)	13(19.7)			
Keterangan: Analisis Uji (Chi Square/Fisher Exact)					

Keterangan: Analisis Uji (*Chi Square/Fisher Exact*)

Pada tabel 5.1 terlihat dari pemeriksaan polimorfisme dengan *Real-Time PCR/qPCR* analisis pengaruh polimorfisme AGTR1 A1166C terhadap kejadian hipertensi dengan dua kriteria, yaitu hubungan polimorfisme AGTR1 A1166C dengan hipertensi hipertensi kriteria JNC VII dan JNC VIII . Hubungan antara polimorfisme AGTR1 1166C dengan hipertensi JNC VII $p = 0.052$, sedangkan hubungan polimorfisme AGTR1 A1166C dengan hipertensi JNCVIII diperoleh $p = 0.35$. dan OR = 4.7. Proporsi genotip AC pada gen AGTR1 1166 lebih banyak pada pasien hipertensi yaitu sebanyak 19.70 %. Sedangkan pada responden yang normotensi hanya 5.00 %,.

5.2 Analisis Sekuensing Polimorfisme AGTR1 A1166C dengan Hipertensi Esensial

Analisis sekuensing dilakukan untuk memastikan hasil analisis pembacaan SNP pada AGTR1 1166 pada *Real-Time PCR/qPCR* dan diperoleh hasil sebagai berikut :

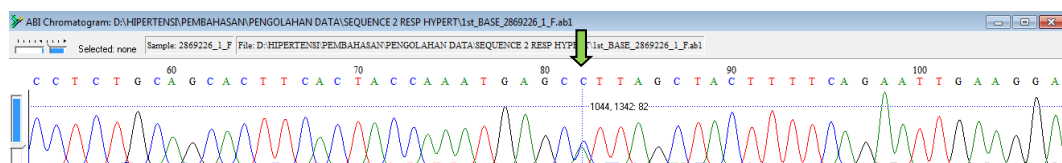
Responden dengan Genotip AC

1st_BASE_2869226_1_F
Sequence ID: Query_106293 Length: 475 Number of Matches: 1

Range 1: 20 to 474 [Graphics](#) ▼ Next Match ▲ Previous Match

Score	Expect	Identities	Gaps	Strand
817 bits(442)	0.0	451/456(99%)	1/456(0%)	Plus/Plus
Query 1365	AGTAATTTTGTGAAAGAAGGAGCAAGAGAACATTCTCTGCAGCACTTCACTACCAAATG	1424		
Sbjct 20	AGTAATTTTGTG-AAGAAGGAGCAAGAGAACATTCTCTGCAGCACTTCACTACCAAATG	78		
Query 1425	AGCATTAGCTACTTTTCAGAAATGAAGGAGAAAATGCATTATGTGGACTGAACCGACTTT	1484		
Sbjct 79	AGCCTTAGCTACTTTTCAGAAATGAAGGAGAAAATGCATTATGTGGACTGAACCGACTTT	138		
Query 1485	TCTAAAGCTCTGAACAAAAGCTTTTCTTTCTTTTGAACAAGACAAAGCAAAGCCACAT	1544		
Sbjct 139	TCTAAAGCTCTGAACAAAAGCTTTTCTTTCTTTTGAACAAGACAAAGCAAAGCCACAT	198		
Query 1545	TTTGCATTAGACAGATGACGGCTGCTCGAAGAACAATGTCAGAACTCGATGAATGTGTT	1604		
Sbjct 199	TTTGCATTAGACAGATGACGGCTGCTCGAAGAACAATGTCAGAACTCGATGAATGTGTT	258		
Query 1605	GATTTGAGAAATTTACTGACAGAAATGCAATCTCCCTAGCCTGCTTTTGTCTGTTATT	1664		
Sbjct 259	GATTTGAGAAATTTACTGACAGAAATGCAATCTCCCTAGCCTGCTTTTGTCTGTTATT	318		
Query 1665	TTTTATTTCCACATAAAGGTATTTAGAATATATTAATCGTTAGAGGAGCAACAGGAGAT	1724		
Sbjct 319	TTTTATTTCCACATAAAGGTATTTAGAATATATTAATCGTTAGAGGAGCAACAGGAGAT	378		
Query 1725	GAGAGTTCAGATTGTTCTGTCCAGTTTCCAAAGGGCAGTAAAGTTTTCGTGCCGGTTTT	1784		
Sbjct 379	GAGAGTTCAGATTGTTCTGTCCAGTTTCCAAAGGGCAGTAAAGTTTTCGTGCCGGTTTT	438		
Query 1785	CAGCTATTAGCAACTGTGCTACACTTGACCTGGTA	1820		
Sbjct 439	CAGCTATTAGCAACTGTGCTACACTTNCCCTGGTA	474		

Gambar 5.1 Hasil Analisis Sequence Alignment Polimorfisme Responden Genotip AC



Gambar 5.2 Elektropherogram Hasil Pemeriksaan Polimorfisme Responden Genotip AC

Dari gambar 5.1 terlihat bahwa pada sekuensing bahwa pembacaan pemeriksaan polimorfisme dengan *Real-Time PCR/qPCR* sesuai dengan grafik *Elektropherogram* gambar 5.2 yang telah dilakukan pada sekuensing 6 responden dua-duanya menunjukkan AC.

Responden dengan Genotip AA

1st_BASE_2869228_2_F.ab1

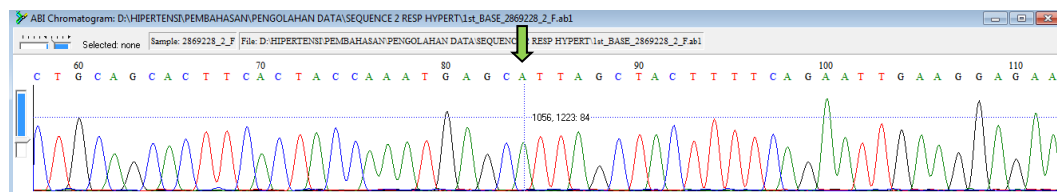
Sequence ID: Query_20287 Length: 476 Number of Matches: 1

Range 1: 18 to 476 [Graphics](#)

▼ Next Match ▲ Previous Match

Score	Expect	Identities	Gaps	Strand
837 bits(453)	0.0	456/459(99%)	0/459(0%)	Plus/Plus
Query 1362	TAAAGTAATTTTGTGAAAGAAGGAGCAAGAGAACATTCCTCTGCAGCACTTCACTACCAA	1421		
Sbjct 18	TAAAGTAATTTTGTGAAAGAAGGAGCAAGAGAACATTCCTCTGCAGCACTTCACTACCAA	77		
Query 1422	ATGAGCATTAGCTACTTTT CAGAATTGAAGGAGAAAATGCATTATGTGGACTGAACCGAC	1481		
Sbjct 78	ATGAGCATTAGCTACTTTT CAGAATTGAAGGAGAAAATGCATTATGTGGACTGAACCGAC	137		
Query 1482	TTTTCTAAAGCTCTGAACAAAAGCTTTTCTTTCTTTTGCACAAGACAAAGCAAAGCCA	1541		
Sbjct 138	TTTTCTAAAGCTCTGAACAAAAGCTTTTCTTTCTTTTGCACAAGACAAAGCAAAGCCA	197		
Query 1542	CATTTTGCATTAGACAGATGACGGCTGCTCGAAGAACAAATGTCAGAACTCGATGAATGT	1601		
Sbjct 198	CATTTTGCATTAGACAGATGACGGCTGCTCGAAGAACAAATGTCAGAACTCGATGAATGT	257		
Query 1602	GTTGATTTGAGAAATTTTACTGACAGAAATGCAATCTCCCTAGCCTGCTTTTGTCTGTT	1661		
Sbjct 258	GTTGATTTGAGAAATTTTACTGACAGAAATGCAATCTCCCTAGCCTGCTTTTGTCTGTT	317		
Query 1662	ATTTTTTATTTCCACATAAAGGTATTTAGAATATATTAATCGTTAGAGGAGCAACAGGA	1721		
Sbjct 318	ATTTTTTATTTCCACATAAAGGTATTTAGAATATATTAATCGTTAGAGGAGCAACAGGA	377		
Query 1722	GATGAGAGTTCCAGATTGTTCTGTCCAGTTTCCAAAGGGCAGTAAAGTTTTCGTGCCGGT	1781		
Sbjct 378	GATGAGAGTTCCAGATTGTTCTGTCCAGTTTCCAAAGGGCAGTAAAGTTTTCGTGCCGGT	437		
Query 1782	TTTCAGCTATTAGCAACTGTGCTACACTTGCACTGGTA	1820		
Sbjct 438	TTTCAGCTATTAGCAACTGTGCTACACTTNNNCCTGGTA	476		

Gambar 5.3 Hasil Analisis *Sequence Alignment* Polimorfisme Responden Genotip AA



Gambar 5.4 *Elektropherogram* Hasil Pemeriksaan Polimorfisme Responden Genotip AA

Dari gambar 5.3 terlihat bahwa pada sekuensing n bahwa pembacaan pemeriksaan polimorfisme dengan *Real-Time PCR/qPCR* sesuai dengan grafik

Elektropherogram gambar 5.4 yang telah dilakukan pada sequencing 6 responden dua-duanya menunjukkan AA.

Tabel 5.2 Hasil Analisis Sequencing Responden Hipertensi dan Normotensi temuan pada snip yang lain

No	Responden					
	Hipertensi				Normotensi	
	20 (AC)	25 (AC)	24 (AA)	30 (AA)	39 (AC)	46 (AA)
1	1462(AT)119	1462(AT)119	1462(AT)119	1462(AT)119	1428(AC)82	1428(AA)84
2	1511(TA)167	1511(TA)167	1511(TA)167	1511(TA)167		

Pada empat pasien hipertensi yang dilakukan sekuensing selain polimorfisme A1428C juga ditemukan ada polimorfisme pada A1462T dan T1511A . Sedangkan pada pasien normotensi tidak ditemukan hal tersebut.

5.3 Analisis Peran AGTR1 A1166C terkait faktor risiko dengan kejadian hipertensi esensial

5.3.1 Analisis Peran AGTR1 A1166C terkait Usia dan Jenis Kelamin dengan kejadian hipertensi esensial

Tabel 5.3 Hubungan Usia, Jenis Kelamin dan Polimorfisme AGTR1 A1166C dengan kejadian Hipertensi Esensial

Variabel Risiko	Normotensi (n=40)			Hipertensi (n=66)			P1	P2
	AA (%)	AC (%)	CC (%)	AA (%)	AC (%)	CC (%)		
Usia	50.7±11.7	50.4±11.7	-	56.7±10.8	54.5±10.7	-	0.018 ^a	0.852 ^a
Jenis Kelamin								
Laki-laki	7(28.0)	2(40.0)	0(0)	18(72.0)	3(60.0)	0(0)	0.302 ^b	0.641 ^b
Perempuan	31(47.0)	0(0.0)	0(0)	35(58.2)	10(100.0)	0(0)		

Keterangan : N (Normotensi); H (Hipertensi)
P1 (Hubungan Faktor risiko dengan kejadiann hipertensi esensial)
P2 (Hubungan Faktor risiko dengan polomorfisme AGTR1 A1166C)
^a(Analisa *t –test*) ^b (Analisa *Chi Square / Fisher Exact Test*)

5.3.1.1 Peran AGTR1 A1166C terkait faktor umur dengan kejadian hipertensi esensial

Dari tabel 5.3 terlihat bahwa rata-rata umur pada responden hipertensi lebih tinggi bila dibandingkan dengan responden normotensi, penderita hipertensi mempunyai rata-rata umur 55 tahun sedangkan responden normotensi mempunyai rata umur sekitar 50 tahun. Sedangkan untuk penderita hipertensi yang mempunyai genotip AC mempunyai rata-rata umur lebih muda 1 tahun lebih. Dari uji t test untuk melihat hubungan umur terhadap kejadian hipertensi diperoleh nilai $p = 0.018$, berarti terdapat hubungan yang signifikan antara umur dengan kejadian hipertensi esensial. Sedangkan dari uji t test untuk melihat hubungan umur dengan kejadian polimorfisme diperoleh nilai $p = 0.852$, berarti tidak terdapat hubungan yang signifikan antara umur dengan kejadian hipertensi esensial. Secara umum bisa dikatakan ada hubungan antara faktor umur dengan hipertensi esensial, yaitu semakin bertambah umur akan semakin besar risiko terkena hipertensi. Tidak ada hubungan antara umur dengan kejadian polimorfisme AGTR1 A1166C meskipun ada kecenderungan bila mempunyai genotip AC risiko hipertensi akan lebih awal muncul.

5.3.1.2 Peran AGTR1 A1166C terkait faktor risiko jenis kelamin dengan kejadian hipertensi esensial

Dari tabel 5.3 juga terlihat bahwa responden perempuan lebih banyak bila dibandingkan dengan responden laki-laki, namun secara proporsi responden laki-laki lebih banyak yang terkena hipertensi, tetapi secara statistik hal tersebut tidak bermakna dan diperoleh nilai $p = 0.302$. Proporsi genotip AC banyak ditemukan pada responden hipertensi perempuan (63.7 %) untuk responden pria

proporsi genotip AA maupun AC hampir sama , baik pada pria normotensi maupun hipertensi, namun secara statistik hubungan jenis kelamin dengan polimorfisme gen AGTR1 A1166C diperoleh hasil 0.641

5.4 Hasil Analisis Hubungan antara Faktor Risiko Hipertensi dengan Kejadian Hipertensi Esensial Pada Subyek Penelitian

Tabel 5.4 Hubungan antara Faktor Risiko Hipertensi dengan Kejadian Hipertensi Esensial

Variabel Risiko	Tekanan Darah		P
	Normotensi (40)	Hipertensi (66)	
Konsumsi garam			0.037^b
Rendah	9(22.5)	6(9.1)	
Sedang	26(65.0)	40(60.6)	
Tinggi	5(12.5)	20(30.3)	
MSG			0.025^b
Tidak pernah	2(5.0)	6(9.1)	
Kadang-kadang	29(72.5)	30(45.5)	
Sering	9 (22.5)	30(45.5)	
Riwayat Rokok			0.292^b
Tidak pernah	27(67.5)	44(66.7)	
Kadang-kadang	11(27.5)	13(19.7)	
Sering	4(5.0)	9(13.6)	
IMT/BMI			0.427^b
Underweight (<18.5)	6(15.0)	5(7.6)	
BB Normal (18.5-24.9)	18(45.0)	26(39.4)	
Kegemukan(25.0-29.9)	11(27.5)	25(37.9)	
Obesitas I (30.0-34.9)	3(7.5)	9(13.6)	
Obesitas II (35.0-39.9)	1(2.5)	1(1.5)	
Obesitas III (≥40.0)	1(2.5)	0(0.00)	
Obesitas Viseral			0.000^b
Normal (pria≤90; wanita≤80)	24(60.0)	9(13.6)	
Obesitas (pria >90; wanita>80)	16(40.0)	57(86.4)	
Natrium Serum	138.22±2.557	141.62±2.789	0.000^a
Gula Darah			0.009^b
Baik	18(45.0)	19(28.8)	
Sedang	19(47.5)	25(37.9)	
Tinggi	3(7.5)	22(33.3)	
Trigliserida			0.476^b
Optimal	27(67.5)	40(60.6)	
Tinggi	13(32.5)	26(39.4)	
HDL			0.193^b
Optimal	34(85.0)	49(74.2)	
Tinggi	6(15.0)	17(25.8)	
LDL			0.000^b
Kurang	6(15.0)	2(3.00)	
Optimal	26(65.0)	17(25.8)	
Tinggi	7(17.5)	37(56.1)	
Batas Tinggi	0(0.00)	10(15.2).	
Sangat Tinggi	1(2.5)	0(0.00)	
Cholesterol			0.677^b
Optimal	24(60.0)	34(51.5)	
Tinggi	12(30.0)	25(37.9)	
Tinggi	4(10.0)	7(10.6)	

Keterangan : p (Hubungan Faktor risiko dengan kejadian Hipertensi Esensial)
^a(Analisa t –test) ^b (Analisa Chi Square/Fisher Exact Test)

Tabel 5.5 Hubungan antara Faktor Risiko Hipertensi dengan Polimorphisme AGTR1 A1166C Pada Subyek Penelitian

Variabel Risiko	AGTR1 1166			P
	AA (%)	AC (%)	CC(%)	
Konsumsi garam				0.568 ^b
Rendah	14(15.4)	1(14.2)	0(0)	
Sedang	55(60.4)	11(73.3)	0(0)	
Tinggi	22(24.2)	3(20.0)	0(0)	
MSG				0.129 ^b
Tidak pernah	5(5.5)	3(20.0)	0(0)	
Kadang-kadang	51(56.0)	8(53.3)	0(0)	
Sering	35(38.5)	4(26.7)	0(0)	
Riwayat Rokok				0.260 ^b
Tidak pernah	61(67.0)	10(66.7)	0(0)	
Kadang-kadang	19(20.9)	5(33.3)	0(0)	
Sering	11(12.1)	2(0.00)	0(0)	
IMT/BMI				0.751 ^b
Underweight (<18.5)	11(12.1)	0(0.00)	0(0)	
BB Normal (18.5-24.9)	37(40.7)	7(46.7)	0(0)	
Kegemukan(25.0-29.9)	30(33.0)	6(40.0)	0(0)	
Obesitas I (30.0-34.9)	10(11.0)	2(13.3)	0(0)	
Obesitas II (35.0-39.9)	2(2.2)	0(0.0)	0(0)	
Obesitas III (≥40.0)	1(1.1)	0(0.0)	0(0)	
Obesitas Viseral				0.481 ^b
Normal (pria >90; wanita>80)	30(33.0)	3(20.0)	0(0)	
Obesitas (pria >90; wanita>80)	61(67.0)	12(80.0)	0(0)	
Natrium Serum	139.64±2.75 9	144.6±1.805		0.000 ^a
Gula Darah				0.955 ^b
Baik	32(35.2)	5(33.3)	0(0)	
Sedang	38(41.8)	6(40.0)	0(0)	
Tinggi	21(84.0)	4(26.7)	0(0)	
Trigliserida				0.152 ^b
Optimal	60(65.9)	7(46.7)	0(0)	
Tinggi	31(34.1)	8(53.3)	0(0)	
HDL				0.863 ^b
Optimal	71(78.0)	12(80.0)	0(0)	
Tinggi	20(22.0)	3(20.0)	0(0)	
LDL				0.134 ^b
Kurang	5(5.5)	3(20.0)	0(0)	
Optimal	35(38.5)	8(53.3)	0(0)	
Tinggi	40(44.0)	4(26.7)	0(0)	
Batas Tinggi	10(11.0)	0(0.00)	0(0)	
Sangat Tinggi	1(1.1)	0(0.00)	0(0)	
Cholesterol				0.294 ^b
Optimal	47(51.6)	11(54.7)	0(0)	
Tinggi	34(37.4)	3(34.9)	0(0)	
Tinggi	10(11.0)	1(0.9)	0(0)	

Keterangan : ^p (Hubungan Faktor risiko dengan polomorfisme AGTR1 A1166C)
^a(Analisa t –test) ^b (Analisa Chi Square/ Fisher Exact Test)

5.4.1 Peran AGTR1 A1166C terkait Faktor Risiko Konsumsi Garam dengan Kejadian Hipertensi Esensial

Dari tabel 5.4 terlihat bahwa pada hubungan kebiasaan konsumsi garam dengan hipertensi esensial diperoleh nilai $p = 0.037$. Kejadian hipertensi maupun normotensi lebih banyak pada responden dengan konsumsi garam sedang. Tetapi konsumsi garam pada subyek hipertensi lebih tinggi bila dibandingkan dengan subyek normotensi. Dari tabel 5.5 terlihat bahwa pada hubungan kebiasaan konsumsi garam dengan AGTR1 1166 diperoleh nilai $p = 0.568$. Genotip AA dan AC lebih banyak pada responden dengan konsumsi garam sedang.

5.4.2 Peran AGTR1 A1166C terkait Faktor Konsumsi MSG dengan Kejadian Hipertensi Esensial

Dari tabel 5.4 terlihat bahwa pada hubungan kebiasaan konsumsi MSG dengan hipertensi esensial diperoleh nilai $p = 0.025$. Kejadian hipertensi justru lebih banyak pada responden dengan konsumsi MSG sedang dan tinggi, sedangkan pada subyek normotensi konsumsi garam kebanyakan sedang dan rendah. Sedangkan pada analisa hubungan kebiasaan konsumsi garam dengan polimorfisme gen AGTR1 A1166C diperoleh nilai $p = 0.129$ (tabel 5.5) . Secara umum terlihat proporsi pada responden genotip AA sama antara normotensi dan hipertensi.

5.4.3 Peran AGTR1 A1166C terkait Faktor Riwayat Merokok dengan kejadian Hipertensi Esensial

Dari tabel 5.4 terlihat bahwa pada hubungan kebiasaan merokok dengan hipertensi esensial diperoleh nilai $p = 0.292$. Kejadian hipertensi justru lebih banyak pada responden dengan kebiasaan merokok jarang. Sedangkan pada analisa hubungan kebiasaan merokok dengan polimorfisme gen AGTR1 A1166C diperoleh nilai $p = 0.260$ (tabel 5.5). Pada subyek hipertensi proporsi genotip AC lebih banyak.

5.4.4 Peran AGTR1 A1166C terkait faktor risiko Index Masa Tubuh dengan kejadian Hipertensi Esensial

Dari tabel 5.4 secara umum terlihat bahwa pada subyek hipertensi maupun normotensi mempunyai BB kategori normal dan kegemukan, dan secara statistik diperoleh nilai $p = 0.427$. Secara deskriptif terlihat bahwa responden dengan genotip AC maupun AA ada pada kategori BB normal dan kegemukan, dan setelah dianalisis statistik diperoleh hasil $p = 0.751$.

5.4.5 Peran AGTR1 A1166C terkait faktor risiko Obesitas Viseral dengan kejadian Hipertensi Esensial

Secara deskriptif pada tabel 5.4 terlihat bahwa dari penderita hipertensi sebagian besar menderita obes, dan secara statistik hubungan obesitas visceral dengan hipertensi esensial diperoleh nilai $p = 0.000$. Responden dengan obesitas visceral mempunyai risiko lebih besar untuk mengalami hipertensi. Analisis statistik hubungan antara obesitas visceral dengan polimorfisme AGTR1 A1166C di peroleh hasil $p = 0.481$ (tabel 5.5). Dari 15 responden yang mempunyai genotip AC 12 diantaranya ada pada responden yang mengalami obeitas visceral dengan kondisi hipertensi.

5.4.6 Peran AGTR1 A1166C terkait natrium dengan Kejadian Hipertensi Esensial

Dari tabel 5.4 terlihat pada hubungan natrium serum dengan hipertensi esensial diperoleh nilai $p = 0.000$, dimana subyek normotensi mempunyai rata-rata kadar natrium lebih rendah (138.2) dibandingkan subyek hipertensi (141.6). Hubungan antara kadar natrium serum dengan polimorfisme AGTR1 A1166C diperoleh hasil $p = 0.000$ (tabel 5.5). Dari 15 responden yang mempunyai genotip AC, 13 diantaranya mengalami hipertensi dengan rata-rata kadar natrium rata-rata 144.6. Sedangkan subyek penelitian dengan genotip AA mempunyai kadar natrium rata-rata 139.6

5.4.7 Peran AGTR1 A1166C terkait Kadar Gula Darah dengan Kejadian Hipertensi Esensial

Dari tabel 5.4 terlihat pada responden hipertensi mempunyai kadar gula darah lebih tinggi bila dibanding dengan responden normotensi 7.50 %. Dari uji Chi Square hubungan yang signifikan antara kadar gula darah puasa dengan kejadian hipertensi esensial diperoleh nilai $p = 0.009$. Proporsi responden yang mempunyai genotip AC hampir tersebar merata pada seluruh kategori kadar gula darah, dengan nilai $p = 0.955$ (tabel 5.5).

5.4.8 Peran AGTR1 A1166C terkait Kadar Trigliserida Darah dengan Kejadian Hipertensi Esensial

Dari tabel 5.4 terlihat bahwa responden hipertensi maupun normotensi mempunyai proporsi kadar TG yang hampir sama pada tiap kategori kadar TG.

Dari uji Chi Square hubungan yang signifikan antara kadar TG darah dengan kejadian hipertensi esensial diperoleh nilai $p = 0.476$. Responden hipertensi dengan kadar TG darah yang tinggi (53.3%) diantaranya mempunyai genotip AC, sedangkan pada responden dengan TG optimal hanya (46.7 %), demikian juga responden normotensi juga mempunyai proporsi yang hampir sama dengan hipertensi. Dari uji Chi Square hubungan yang bermakna antara TG darah dengan polimorfisme AGTR1 A1166C.diperoleh nilai $p = 0.15$ (tabel 5.5),

5.4.9 Peran AGTR1 A1166C terkait Kadar HDL dengan Kejadian Hipertensi Esensial

Dari tabel 5.4 secara umum baik pada responden normotensi maupun normotensi mempunyai proporsi yang hampir sama pada kadar HDL tiap kategori, dengan nilai $p = 0.193$. Dari uji Chi Square hubungan yang signifikan antara kadar HDL dengan kejadian hipertensi diperoleh nilai $p = 0.000$. Proporsi responden dengan genotip AC pada HDL optimal (80 %) pada HDL tinggi (20%). Demikian juga pada responden normotensi HDL optimal (78 %) pada HDL tinggi (22%). Secara statistik hubungan antara HDL darah dengan polimorfisme AGTR1 A1166C diperoleh nilai $p = 0.863$ (tabel 5.5).

5.4.10 Peran AGTR1 A1166C terkait kadar LDL dengan Kejadian Hipertensi Esensial

Dari tabel 5.4 terlihat responden responden normotensi mempunyai LDL kurang dan optimal (80%) dan sebaliknya pada responden hipertensi (71.3%) mempunyai LDL tinggi sampai sangat tinggi. Dari uji Chi Square hubungan yang signifikan antara kadar LDL darah puasa dengan kejadian hipertensi esensial diperoleh

nilai $p = 0.000$, dimana responden dengan kadar LDL tinggi sampai sangat tinggi akan mempunyai risiko lebih besar untuk terkena hipertensi esensial. Pada responden dengan genotip AC justru lebih banyak didapatkan pada responden dengan kadar LDL rendah dan optimal. Sedangkan pada responden dengan genotip AA kadar LDL 51 % justru tinggi. Secara statistik hubungan yang bermakna antara LDL darah dengan polimorfisme AGTR1 A1166C diperoleh nilai $p = 0.134$ (tabel 5.5).

5.4.11 Peran AGTR1 A1166C terkait Kadar Kolesterol dengan Kejadian Hipertensi Esensial

Dari tabel 5.4 secara umum terlihat pada responden hipertensi proporsi responden dengan kolesterol tinggi dan sangat tinggi hampir separo responden (48.5%), sedangkan pada responden normotensi proporsi kolesterolnya tinggi 40.0%). Dari uji Chi Square hubungan yang signifikan antara kadar kolesterol dengan kejadian hipertensi esensial diperoleh nilai $p = 0.677$. Sedangkan responden dengan genotip AC baik normotensi maupun hipertensi mempunyai proporsi kadar kolesterol pada tiap-tiap kategori hampir sama, dimana keduanya terbanyak pada proporsi kadar kolesterol optimal. Secara statistik hubungan antara polimorfisme AGTR1 A1166C dan kolesterol darah diperoleh nilai $p = 0.294$ (tabel 5.5).

5.5. Analisis Regresi Logistik Faktor Risiko Yang Mempengaruhi Hipertensi Esensial

Berdasarkan analisis regresi logistik yang mempengaruhi variabel dependen atau kejadian hipertensi esensial adalah obesitas visceral, kadar natrium serum darah, glukosa dan LDL

Tabel 5.6 Hasil Analisis Uji Regresi Logistik Berganda Faktor Risiko Hipertensi terhadap kejadian Hipertensi esensial

No	Variabel	B	Sign	Exp(B)/ OR	95%C.I for	
					Lower	Upper
1	Obesitas Visceral	1.871	.008	6.496	1.617	26.096
2	Natrium Serum	0.644	.000	1.905	1.403	2.586
3	Glukosa tinggi	2.144	.031	8.529	1.223	59.507
4	LDL dibawah normal	-3.010	.016	0.049	0.002	1.150
	LDL Tinggi	2.604	.000	13.514	3.007	60.730

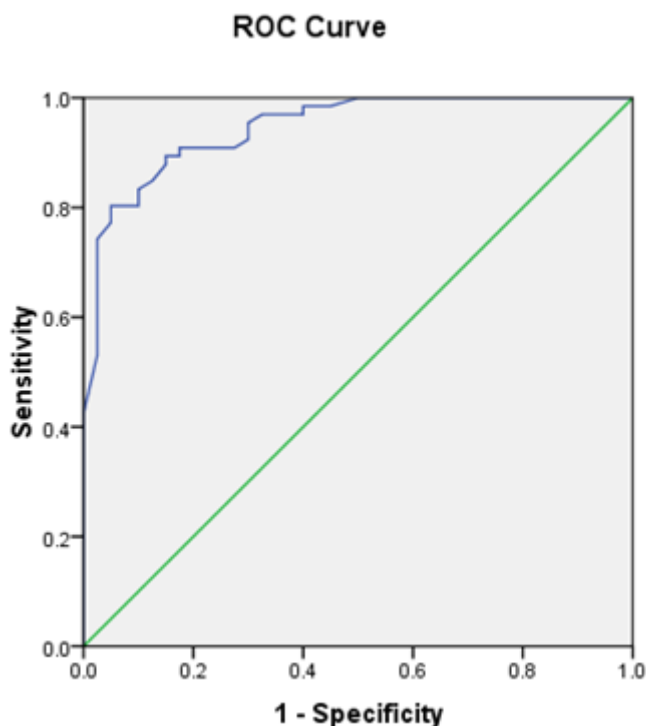
Dari analisis regresi logistik (Tabel 5.6) diperoleh hasil bahwa orang dengan kondisi mengalami obesitas visceral akan mempunyai risiko 6 kali lebih besar untuk terkena hipertensi esensial dibandingkan dengan orang yang tidak mengalami hipertensi esensial. Untuk natrium serum, setiap kenaikan 1 (satu) point kadar natrium serum dalam darah akan meningkatkan risiko seseorang untuk terkena hipertensi esensial sebesar 1.9 kali. Orang yang mempunyai kadar gula darah di atas batas normal akan mempunyai risiko 8.5 kali lebih besar untuk terkena hipertensi esensial dibandingkan dengan orang yang mempunyai kadar gula darah dalam batas normal. Sedangkan orang dengan kadar LDL rendah mempunyai risiko 0.04 untuk mengalami hipertensi esensial dibandingkan dengan orang yang mempunyai kadar LDL darah normal. Untuk orang dengan kadar LDL kategori tinggi mempunyai risiko 13.5 kali lebih besar untuk mengalami hipertensi esensial dibandingkan dengan orang yang mempunyai kadar LDL darah normal.

Berdasarkan rekapitulasi beberapa variabel yang signifikan sebagaimana dapat dilihat pada tabel 5.6 tersebut, berikut koefisien selanjutnya diimplementasikan dalam formula indeks prediktif hipertensi esensial dengan susunan sebagai berikut.

Indeks Prediktif Kejadian hipertensi berdasar faktor risiko =

$$\begin{aligned} & -92.319 + 1.871(\text{Obes positif}) + 0.644(1 \text{ point Natrium serum}) + 2.144 \\ & (\text{glukosa diatas normal}) - 3.010 (\text{LDL rendah}) + 2.604 (\text{LDL tinggi}) \end{aligned}$$

Analisis *Receiver Operating Characteristic* (ROC) dengan titik koordinat titik potong (cut offpoint) 0.474 yang memiliki sensitivitas 90.9% dan spesifisitas 82.5 % dengan kemampuan prediksi berdasarkan nilai curva *Area Under the Curve* (AUC) sebesar 94.5 %.



Gambar 5.5 *Receiver Operating Characteristic* Tabel ROC

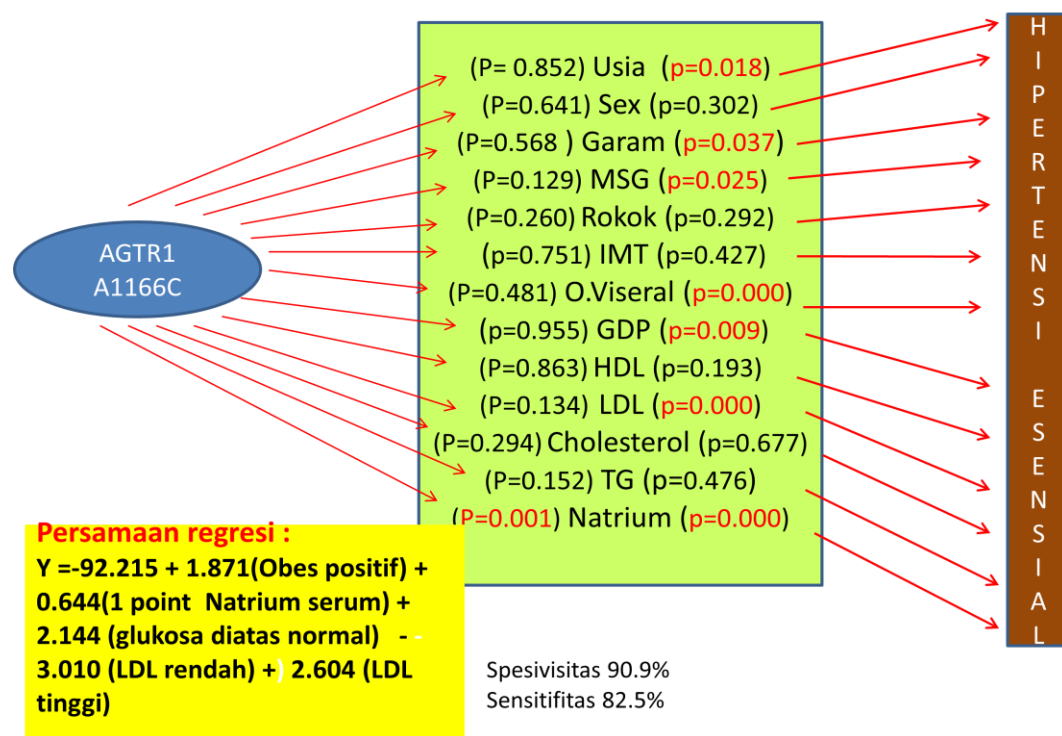
Sehingga kategori prediksi hipertensi esensial menjadi

- Bila skor indeks < 0 berarti orang tersebut memiliki risiko yang rendah untuk mengalami hipertensi.
- Bila skor indeks ≥ 0 berarti orang tersebut memiliki risiko yang tinggi untuk mengalami hipertensi.

Dengan demikian formula prediktif hipertensi esensial berdasar penelitian sebagai berikut :

Indeks Prediktif Kejadian hipertensi berdasar faktor risiko =

-92.215 + 1.871(Obes positif) + 0.644(1 point Natrium serum) + 2.144 (glukosa diatas normal) - 3.010 (LDL rendah) + 2.604 (LDL tinggi)



Gambar 5.6 Gambar Hasil Analisis Peran Polimorfisme AGTR1 A1166C dan Faktor Risiko Hipertensi pada Hipertensi Esensial.

BAB VI

PEMBAHASAN

6.1 Karakteristik Responden

Menurut data Riskesdas 2007 Jawa Timur merupakan propinsi yang mempunyai prevalensi hipertensi lebih tinggi (37,4%) dari angka nasional (31,7%). Sidoarjo merupakan kabupaten dengan angka prevalensi tertinggi di Jawa Timur (39,4 %) dibanding kabupaten lain. Sebagian besar kasus hipertensi di masyarakat belum terdiagnosis. Data diambil di Puskesmas Taman Sidoarjo. Dari 106 responden yang terdiri dari 66 penderita hipertensi esensial (28 termasuk dalam kategori hipertensi I dan 38 orang dalam kategori hipertensi 2, sedangkan 40 orang normotensi (14 orang mempunyai tekanan darah normal , 26 orang termasuk dalam kategori pre hipertensi). Pengumpulan data dilakukan 2 tahap, Tahap I untuk pengisian kuesioner, antropometri dan tekanan darah, tahap II untuk pengambilan darah.

Dari 106 sampel sebagian besar responden berjenis kelamin perempuan 76 orang (71,7%) dan sisanya 30 orang (23,3%) berjenis kelamin laki-laki. Responden mempunyai kebiasaan konsumsi garam yang cukup 66 orang (62,3%), tidak suka asin sebanyak 15 orang (14,2%) dan sisanya 25 orang (23,6%) suka asin. Sebagian besar responden 39 orang (36,8%) sering menggunakan MSG, 59 orang (55,7%) kadang-kadang menggunakan MSG dalam masakannya dan hanya 8 (7.5 %) orang yang tidak pernah menggunakan MSG, jenis yang digunakan sebagian besar berupa roiko dan masako.

Sebagian besar responden mengalami BB dengan IMT normal 44 orang (41,5%) diikuti responden yang mengalami kegemukan 36 orang (34%). Sedangkan hanya 2 orang yang mengalami obesitas IMT kategori 2 dan 1 orang

untuk obesitas IMT kategori 3. Responden mengalami obesitas visceral 73 orang (68,9%) dan sisanya 33 orang (31,1%) tidak mengalami obesitas. Mempunyai kadar natrium serum normal 99 orang (93,4%), hiponatremia sebanyak 3 orang (2,8%) dan sisanya 4 orang (3,8%) mengalami hipernatremia. Responden mempunyai kadar gula darah sedang 44 orang (41,5%), gula darah baik 37 orang (34,9%) dan ada 25 orang (23,5%) dengan kadar gula darah tinggi. 67 orang (63,2%) dengan kadar TG darah optimal dan 39 orang (36,8%) dengan kadar TG darah tinggi. 83 orang (78,3%) dengan kadar HDL darah optimal dan 23 orang (21,7%) dengan kadar HDL darah tinggi. Sebagian besar responden memiliki kadar LDL tinggi 44 orang (41,5%) dan optimal 43 orang (40,6%). Diikuti responden dengan kadar LDL batas tinggi ada 10 orang (9,4%), LDL kurang ada 8 orang (7,5%) dan terakhir responden dengan kadar LDL sangat tinggi 1 orang (0,9%). Dengan kadar kolesterol optimal 58 orang (54,7%), kolesterol tinggi 37 orang (34,9%) dan ada 11 orang (10,4%) dengan kolesterol sangat tinggi.

6.2 Hubungan Polimorfisme AGTR1 A1166C dengan kejadian Hipertensi Esensial.

Dari hasil analisis Chi Square (tabel 5.1) hubungan kejadian polimorfisme dengan kejadian hipertensi menurut kategori JNC VII diperoleh kesimpulan tidak terdapat hubungan antara kedua variabel tersebut. Bila kejadian hipertensi dikelompokkan dalam 2 kategori JNC VIII (normal untuk kelompok tekanan darah normal dan prehipertensi, hipertensi untuk kelompok hipertensi I dan hipertensi II) (tabel 5.1) maka diperoleh hubungan yang bermakna antara kejadian polimorfisme AGTR1 A1166C dengan kejadian

hipertensi dengan OR 4.7 . Artinya seseorang yang mempunyai genotip AC pada AGTR1 1166 akan mempunyai risiko terkena hipertensi esensial 4.7 kali lebih besar dibandingkan dengan orang dengan genotip AA. Hasil penelitian ini sesuai penelitian di populasi Korea dan penelitian meta analisis populasi Cina (Jia *et al*, 2010; Wang *et al*, 2010), jadi alel A1166C merupakan faktor predisposisi terjadinya hipertensi, beberapa alel AGTR1 reseptor 1166 genotipe AC / CC terkait dengan kerentanan terhadap hipertensi penduduk Cina. Demikian juga halnya dengan di India Utara orang dengan genotipe CC berada di 2,4 kali kemungkinan lebih tinggi ($p = 0,0001$) untuk mengembangkan hipertensi esensial dari individu dengan genotipe AA dan AC (Chandra *et al*, 2014). Tetapi berbeda dengan Jepang dan Iran. di mana hubungan antara AGTR1 A1166C dengan hipertensi esensial diperoleh hasil yang tidak signifikan (Ono *et al*, 2003; Behravan, *et al* 2006; Zargari *et al*, 2015).

6.3 Peran Polimorfisme AGTR1 A1166C terkait Faktor Risiko dengan kejadian Hipertensi Esensial

6.3.1 Peran Polimorfisme AGTR1 A1166C terkait Umur dengan kejadian Hipertensi Esensial

Dari hasil penelitian diperoleh kesimpulan tidak terdapat hubungan antara usia dengan AGTR1 A1166C dengan hasil $p = 0.852$ dengan $r = 0.015$ (CI =95 %). Hasil ini tidak sesuai dengan penelitian Chugh, *et al* 2012, dimana terdapat hubungan antara ROS, hipertensi dan usia. Dan pada tikus tua menunjukkan, bahwa aktivitas transkripsi gen AGTR1 lebih kuat, sehingga mengakibatkan peningkatan tekanan darah dan gangguan ginjal dan

menunjukkan peningkatan ekspresi penanda proinflamasi (IL-6, TNF α , CRP, NOX1); dan peningkatan resistensi insulin (Jain *et al*, 2018). Secara deskriptif terlihat bahwa pada penderita hipertensi dengan genotip AC mempunyai rata-rata umur dua tahun lebih muda bila dibandingkan dengan penderita hipertensi dengan genotip AA. Hal ini sesuai dengan penelitian Benetos *et al*, 2013 pada studi longitudinal menunjukkan bahwa AGTR1 1166C berhubungan dengan peningkatan risiko kekakuan arteri pada orang terutama setelah usia 55 tahun.

Dari hasil analisis diperoleh nilai $p = 0.018$, H1 diterima yang berarti terdapat hubungan yang signifikan antara umur dengan kejadian hipertensi esensial. Hal ini sesuai dengan penelitian Scuteri *et al*, 2014, dimana usia dan jenis kelamin berhubungan dengan kekakuan arteri dan hipertensi. Menurut Zhongjie 2014 usia juga berhubungan dengan peningkatan risiko penyakit metabolik sindrom, disfungsi neurohumoral (peningkatan SNS, aldosteron, sensitifitas garam) dan inflamasi (peningkatan TNF α dan IL-6), sehingga meningkatkan risiko kejadian hipertensi. Pada penelitian dengan menggunakan model hewan coba yang dilakukan Chugh, *et al* 2012 menunjukkan ada hubungan ROS, hipertensi dan usia .

Akhirnya dapat disimpulkan ada hubungan antara faktor umur dengan hipertensi esensial, dimana semakin bertambah umur akan semakin besar risiko terkena hipertensi, dengan kecenderungan bila mempunyai genotip AC risiko akan lebih awal muncul.

6.3.2 Peran Polimorfisme AGTR1 A1166C terkait Jenis Kelamin dengan kejadian Hipertensi Esensial

Hasil uji statistik hasil penelitian menunjukkan kesimpulan tidak terdapat hubungan jenis kelamin dengan AGTR1 A1166C $p = 0.641$ (CI=95 %). Namun secara deskriptif terlihat dari 13 responden hipertensi yang mempunyai genotip AC, 10 diantaranya berjenis kelamin perempuan dan semuanya mengalami hipertensi, sedangkan untuk laki-laki genotip AC 3 orang hipertensi dan 2 orang normotensi. Hal hampir sama dengan penelitian Nickenig *et al*, 1999, dimana pada penelitian *invivo* diperoleh kesimpulan bahwa pemberian estrogen pada tikus dapat menurunkan aktivasi dari AGTR1 (merupakan *downregulation* ekspresi AGTR1). Aktivasi AGTR1 memainkan peran kunci dalam regulasi tekanan darah, homeostasis cairan, dan pertumbuhan sel vaskular. Hal ini dapat menunjukkan adanya hubungan antara defisiensi estrogen pada wanita berhubungan dengan hipertensi dan *atherosclerosis*. Mengingat sampel yang terkumpul lebih banyak wanita perlu penelitian lebih lanjut dengan sampel yang lebih besar.

Dalam penelitian ini diperoleh nilai $p = 0.302$, H_1 ditolak yang berarti tidak terdapat hubungan yang signifikan antara jenis kelamin dengan kejadian hipertensi esensial. Penelitian ini sesuai dengan penelitian Proklamadia *et al* tahun 2012, dimana pada penelitian di Puskesmas Taman Sidoarjo juga diperoleh hasil tidak ada hubungan jenis kelamin dengan hipertensi, tetapi ada hubungan aktifitas fisik dengan hipertensi. Tetap berbeda dengan penelitian O'Hagan *et al*, 2012, dimana hormon estrogen yang berkaitan dengan *Vascular Endothelium Growth Factor* (VEGF) yang mengakibatkan hipertrofi vaskular akan menyebabkan peninggian tahanan perifer serta tekanan darah. Terdapat

hubungan antara defisiensi estrogen pada wanita berhubungan dengan hipertensi dan Atherosklerosis.

Akhirnya dapat ditarik kesimpulan tidak ada hubungan antara polimorfisme gen AGTR1 A1166C dan faktor jenis kelamin dengan hipertensi esensial, namun demikian secara deskriptif terlihat bahwa kejadian banyak terjadi pada wanita dengan genotip AC.

6.3.3 Peran Polimorfisme AGTR1 A1166C terkait konsumsi garam dengan kejadian Hipertensi Esensial

Hasil analisa hubungan kebiasaan konsumsi garam diperoleh nilai $p = 0.037$ yang berarti H_1 diterima, artinya terdapat hubungan yang bermakna antara kebiasaan konsumsi garam dengan kejadian hipertensi esensial, tetapi secara deskriptif terlihat kejadian hipertensi justru lebih banyak pada responden dengan konsumsi garam sedang (4-8 gr/hari). Hal ini sesuai penelitian yang telah dilakukan oleh Rahmawati 2013 yang mengatakan hampir 73 % penduduk di wilayah Kecamatan Taman Sidorjo mempunyai asupan garam perhari ≥ 6 gr. Berdasarkan penelitian Wiryowidagdo 2004 konsumsi garam 5-15 gr/ hari akan meningkatkan risiko hipertensi 15-20%. Anggraini dkk, 2016 mengatakan bahwa kadar Na^+ memiliki korelasi signifikan dan positif baik pada tekanan darah sistolik maupun diastolik, artinya jika kadar Na^+ pada serum darah tinggi maka tekanan darah baik sistolik maupun diastolik akan meningkat secara signifikan karena peningkatan *cardiac output* sehingga volume darah meningkat. Stamler J, 1997 menyatakan bahwa kenaikan asupan garam 100 mmol/hari/kg BB diperkirakan akan mengakibatkan peningkatan tekanan sistolik 3-6 mmHg dan peningkatan 0-3 mm Hg dalam tekanan darah diastolik, sedangkan untuk

masyarakat taman mempunyai kebiasaan konsumsi garam $6000/58,5 = 102,56$ mmol/ hari/kg BB (Rahmawati, 2013).

Pada analisa hubungan kebiasaan konsumsi garam dengan polimorfisme gen AGTR1 A1166C diperoleh nilai $p = 0.567$, H_1 ditolak, artinya tidak terdapat hubungan antara kebiasaan konsumsi garam dengan polimorfisme gen AGTR1 A1166C, dimana proporsi Genotip AC dan AA hampir tersebar merata pada semua kategori konsumsi garam.

Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa ada hubungan yang bermakna antara konsumsi garam dengan kejadian hipertensi esensial , tetapi tidak terdapat hubungan antara polimorfisme AGTR1 A1166C dengan konsumsi garam.

6.3.4 Peran Polimorfisme AGTR1 A1166C terkait konsumsi MSG dengan kejadian Hipertensi Esensial

Hasil analisa hubungan polimorfisme AGTR1 A1166C dengan kebiasaan konsumsi MSG diperoleh nilai $p = 0.129$ yang berarti H_1 ditolak, artinya tidak terdapat hubungan yang bermakna antara polimorfisme AGTR1 A1166C dengan kebiasaan konsumsi MSG .

Hasil analisa hubungan kebiasaan konsumsi MSG diperoleh nilai $p = 0.025$ yang berarti H_1 diterima, artinya terdapat hubungan yang bermakna antara kebiasaan konsumsi MSG dengan kejadian hipertensi esensial, dimana semakin sering konsumsi MSG , semakin besar risiko terkena hipertensi. MSG merupakan mengandung natrium/sodium, jika terlalu banyak termakan bisa menyebabkan hipertensi dan sebaliknya jika MSG dipanaskan akan pecah menjadi 2 zat baru yakni Glutamic Pyrolysed -1 (Glu-P-1) dan Glu-P-2. Kedua zat ini bersifat mutagenik dan karsinogenik (Singh *et al*, 2012). 30 % dari penduduk

dunia peka terhadap garam dapur dan menyebabkan hipertensi (Iwan dan. Budiarmo, 2010). MSG berhubungan dengan sindrom metabolik (René *et al*, 2014) Konsumsi ini melebihi batas aman konsumsi MSG untuk manusia (FASEB, 2012).

Dengan demikian secara umum dapat disimpulkan bahwa ada hubungan yang bermakna antara konsumsi MSG dengan kejadian hipertensi esensial , tetapi tidak terdapat hubungan antara polimorfisme AGTR1 A1166C dengan konsumsi MSG. Tetapi secara deskriptif terlihat bahwa penderita hipertensi mempunyai proporsi genotip AC tersebar hampir merata pada semua kategori konsumsi MSG.

6.3.5 Peran Polimorfisme AGTR1 A1166C terkait kebiasaan merokok dengan kejadian Hipertensi Esensial

Hasil analisa hubungan kebiasaan merokok diperoleh nilai $p = 0.292$ yang berarti H_1 ditolak, artinya tidak terdapat hubungan yang bermakna antara kebiasaan merokok dengan kejadian hipertensi esensial, dimana baik yang normotensi maupun hipertensi paling banyak pada responden tidak merokok. Hal ini bertentangan dengan penelitian John *and* Rajat 2014, dikatakan bahwa merokok berkaitan dengan hipertensi melalui jalur ROS, penurunan NO dan cytokin. Perbedaan hasil penelitian ini kemungkinan bisa disebabkan karena ada bias dalam identifikasi konsumsi rokok, baik aktif maupun pasif pada subyek penelitian.

Hasil analisa hubungan polimorfisme AGTR1 A1166C dengan kebiasaan merokok diperoleh nilai $p = 0.129$ yang berarti H_1 ditolak, artinya tidak terdapat hubungan yang bermakna antara polimorfisme AGTR1 A1166C dengan

kebiasaan merokok. Menurut Setyanda dk tahun, 2015 tidak ada hubungan antara kebiasaan merokok dengan hipertensi yaitu dipengaruhi oleh lama merokok dan jenis rokok tetapi tidak terdapat hubungan antara jumlah rokok dengan kejadian hipertensi, tetapi berhubungan dengan lama merokok dan jenis rokok yang dihisap.

Dengan demikian secara umum dapat disimpulkan bahwa tidak ada hubungan yang bermakna antara polimorfisme AGTR1 A1166C dan kebiasaan merokok dengan kejadian hipertensi esensial. Secara deskriptif terlihat bahwa terbanyak pada responden tidak merokok dengan proporsi yang hampir sama baik pada responden normotensi maupun hipertensi, dan genotip AC banyak ditemukan pada penderita hipertensi baik pada kebiasaan merokok tidak pernah maupun kadang-kadang.

6.3.6 Peran Polimorfisme AGTR1 A1166C terkait IMT dengan kejadian Hipertensi Esensial

Secara deskriptif terlihat bahwa responden dengan genotip AC ada pada kategori BB normal, kegemukan dan obes 1, dan setelah dianalisis statistik diperoleh hasil $p = 0.751$ (H_1 ditolak), yang berarti tidak ada hubungan IMT dengan polimorfisme AGTR1 1166C. Belum ada penelitian khusus tentang IMT dengan AGTR1 A1166C. Tetapi secara teori dikatakan bahwa *Angiotensinogen* berpengaruh terhadap Adiposit yang pada akhirnya akan meningkatkan *Free Fatty Acid* (FFA), IL-6, ROS berakibat pada inflamasi dan adiponektin yang berhubungan dengan sensitifitas Insulin. Kedua hal tersebut berakibat pada disfungsi endotel dan vasokonstriksi arteri (Kotsis *et al.* 2010)

Secara deskriptif terlihat bahwa proporsi dengan kegemukan serta obes kategori 1 dan 2 lebih banyak terkena hipertensi bila dibandingkan dengan

responden dengan kategori BB kurang maupun normal. Tetapi secara statistik hal tersebut tidak bermakna dengan nilai $p = 0.427$, yang berarti tidak terdapat hubungan yang bermakna antara IMT dengan kejadian hipertensi. Sedangkan untuk hubungan obesitas kategori IMT hipertensi esensial tidak signifikan ($p = 0.427 < \alpha$; CI 95%). Hal ini bisa disebabkan responden rata-rata berusia 53.6 tahun. Sehingga untuk menentukan status obesitas sudah tidak bisa menggunakan perbandingan Berat Badan (BB) dengan Tinggi Badan (TB).

Secara umum dapat disimpulkan bahwa ada kecenderungan semakin obes proporsi untuk hipertensi semakin tinggi, tetapi secara statistik tidak ada hubungan, IMT maupun polimorfisme gen AGTR1 A1166C dengan kejadian hipertensi esensial.

6.3.7 Peran Polimorfisme AGTR1 A1166C terkait Obesitas Viseral dengan kejadian Hipertensi Esensial

Secara deskriptif pada tabel 5.4 terlihat bahwa dari penderita hipertensi 86.36% diantaranya menderita obes, dan secara statistik diperoleh nilai $p = 0.000$ (H_1 diterima), yang berarti ada hubungan obesitas visceral dengan kejadian hipertensi esensial, dimana responden dengan obesitas visceral lebih banyak menderita hipertensi. Hal ini sesuai dengan penelitian Kotsis *et al*, 2010 dikatakan bahwa ada mekanisme hubungan obesitas dengan hipertensi dan kadar aldosteron meningkat pada pasien obesitas, terutama mereka dengan obesitas visceral. Penelitian menunjukkan bahwa blokade aldosteron secara signifikan melemahkan peningkatan tekanan arteri dalam diet obesitas pada anjing. Hal tersebut menunjukkan pentingnya hormon ini dalam pengembangan hipertensi terkait dengan obesitas (Pacurari *et al*, 2014). Ada hubungan antara

sensitifitas garam dengan obes (Rene 2014) Sesuai penelitian Luther. 2014 yang mengatakan bahwa ada hubungan penimbunan lemak dan hipertensi melalui jalur inflamasi.

Dari 15 responden yang mempunyai genotip AC 12 diantaranya ada pada responden yang mengalami obeitas visceral dengan kondisi hipertensi. Tetapi secara statistik diperoleh hasil $p = 0.481$ (H_1 ditolak), yang berarti tidak terdapat hubungan antara obesitas visceral dengan polimorfisme AGTR1 A1166C. Sesuai penelitian Luther. 2014 yang mengatakan bahwa ada hubungan penimbunan lemak dan hipertensi melalui jalur inflamasi.

Secara umum dapat disimpulkan terdapat hubungan antara obesitas visceral dengan kejadian hipertensi, dan tidak terbukti ada hubungan antara obesitas visceral dengan polimorfisme AGTR1 A1166C, meskipun secara deskriptif secara sepintas terlihat bahwa orang dengan kondisi obes visceral dengan genotip AC akan mempunyai kemungkinan terkena hipertensi lebih besar.

6.3.8 Peran Polimorfisme AGTR1 A1166C terkait Natrium Serum dengan kejadian Hipertensi Esensial

Secara deskriptif terlihat bahwa rata-rata natrium serum penderita hipertensi dengan genotip AC paling tinggi 143.6 mEq/L, diikuti responden normotensi dengan genotip AC dengan rata-rata 140 mEq/L, ini diperoleh hasil terdapat hubungan yang signifikan antara polimorfisme AGTR1 1166C dengan kadar natrium darah dengan $p = 0.001$ (CI 95%). Hal tersebut berkaitan dengan Angiotensin II yang merupakan pusat jalur RAAS, aktivasi RAAS mengakibatkan peningkatan aktivasi ROS yang akhirnya menyebabkan vasokonstriksi, natrium,

dan retensi air dan saling terkait erat dengan faktor inflamasi, trombotik, dan fibrotik (Gasparo *and* Bullock, 2000; Xue *et al*, 2013; Andrew, 2011). Aldosteron meningkatkan natrium klorida ginjal dan reabsorpsi air dengan aktivasi reseptor mineralocortikoid (MR) pada sel utama di nefron distal (Briet M and Schiffrin EL, 2010). Secara umum diyakini bahwa AGTR1 adalah reseptor dominan dalam sistem RAAS yang terkait sistem kardiovaskular karena berhubungan dengan vasokonstriksi, proliferasi sel, intake sodium dan volume plasma (Stolarz *et al*, 2004).

Dari hasil penelitian menunjukkan ada hubungan yang signifikan antara natrium serum dengan kejadian hipertensi esensial ($p=0.000$; CI 95%) dengan nilai $r = 0.55$. Hal ini sesuai dengan penelitian Meneton (2005), pada penderita hipertensi esensial, reabsorpsi natrium pada tubulus ginjal meningkat karena stimulasi beberapa natrium pengangkut yang terletak di membran luminal serta pompa natrium yang terletak di membran basolateral . Penelitian yang menyatakan bahwa kenaikan asupan garam 100mmol / hari/ kg BB diperkirakan akan diperhitungkan untuk peningkatan tekanan sistolik 3-6 mmHg dan peningkatan 0-3 mm Hg dalam tekanan darah diastolik (Stamler J. 1997). Hal tersebut ada kemungkinan juga diperparah dengan kebiasaan konsumsi garam pada masyarakat Puskesmas Taman yang rata-rata $6000/58,5 = 102,56$ mmol/ hari (Rahmawati, 2013). Peningkatan reabsorpsi ion natrium (Na^+) mengakibatkan peningkatan sekresi ion kalium (K^+) di tubulus distal dan kolektivus ginjal. Akibatnya meningkatkan konsentrasi natrium dan mengurangi konsentrasi kalium dalam cairan intraseluler. Kadar Na^+ memiliki korelasi signifikan dan positif baik pada tekanan darah sistolik maupun diastolik, artinya

jika kadar Na^+ pada serum darah tinggi maka tekanan darah naik baik sistolik maupun diastolik (Anggraini dkk, 2016)

Secara Umum dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan antara gen AGTR1 1166C, natrium serum dengan kejadian hipertensi esensial , dimana responden dengan genotip AC mempunyai peluang lebih besar untuk mendapatkan kadar Natriumserum lebih besar, sehingga risiko untuk menderita hipertensi juga semakin besar, atau orang dengan rata-rata kadar natrium lebih tinggi akan mempunyai kesempatan terkena hipertensi lebih tinggi apalagi dengan genotip AC.

6.3.9 Peran Polimorfisme AGTR1 A1166C terkait Gula darah dengan kejadian Hipertensi Esensial

Dalam penelitian ini diperoleh hasil tidak ada hubungan antara polimorfisme AGTR1 A1166C dengan kadar glukosa darah dengan $p = 0.955$ ($\text{CI} = 95\%$), meskipun secara deskriptif terlihat bahwa genotip AC banyak ditemukan pada responden hipertensi dengan kadar gula darah tinggi. AGTR1 merupakan salah satu kandidat gen yang terlibat dalam jalur RAAS. Aktivasi AGTR1 meningkatkan sintesis aldosteron (Tomaschitz *et al*, 2010). Pada kelenjar adrenal, Ang II merangsang sekresi aldosteron dari sel glomerulosa melalui AGTR1. Angiotensin II dan aldosteron menginduksi resistensi insulin dengan meningkatkan stres oksidatif dan mengubah sinyal insulin, yang menyebabkan penurunan transportasi glukosa (Luther *and* Brown, 2011). Karena selain dipengaruhi oleh efek dari hormon yang dihasilkan oleh hati dan ginjal, metabolisme glukosa juga dipengaruhi oleh metabolisme jaringan terkait dengan insulin. Resistensi insulin pada sel β pankreas menunjukkan bahwa sinyal

yang menghasilkan sekresi insulin tergantung glukosa dan asam lemak (Bouche *et al*, 2004)

Dari uji Chi Square diperoleh nilai $p = 0.009$, H_1 diterima yang berarti terdapat hubungan yang signifikan antara kadar gula darah puasa dengan kejadian hipertensi esensial. Hiperglikemia berkepanjangan mungkin merupakan kontributor utama dalam pengembangan komplikasi vaskular pada diabetes yang menyebabkan penyakit vaskular. Hal penting dari penyakit vaskular adalah pertumbuhan abnormal, proliferasi, migrasi dan hipertrofi sel otot polos vaskular (VSMC) (Jung *et al*, 2018). Hasil ini sesuai dengan penelitian Qun *et al* (2016) yang menyatakan bahwa terdapat hubungan kadar gula darah puasa dengan kejadian hipertensi pada orang Cina yang berusia lanjut. Hipertensi mempunyai hubungan kuat dengan orang yang menderita diabetes melitus (Rizos and Elisaf, 2014). Perkembangan status glikemik atau peningkatan kadar gula darah merupakan determinan yang kuat pada perkembangan hipertensi.

Secara umum dapat disimpulkan terdapat hubungan antara kadar gula darah dengan kejadian hipertensi esensial, dimana ada kecenderungan genotip AC mempunyai kemungkinan risiko terkena hipertensi lebih besar.

6.3.10 Peran Polimorfisme AGTR1 A1166C terkait trigliserida dengan kejadian Hipertensi Esensial

Pada TG proporsi responden dengan genotip AC menunjukkan kadar TG yang lebih tinggi dibanding responden dengan genotip AA. Tetapi secara analitik diperoleh ($p = 0.0152$) CI 95 %, (H_1 ditolak) dengan kesimpulan tidak ada hubungan yang bermakna antara polimorfisme AGTR1 A1166C dengan kadar trigliserida. Penelitian khusus tentang hubungan TG dan AGTR1

khususnya pada alel A1166C belum banyak diketahui. Yang ada adalah penelitian tentang metabolisme HDL (high-density lipoprotein); IL (interleukin); IR, reseptor insulin; LDL (*low-density lipoprotein*); M1 (makrofag monosit 1); M2 (makrofag /monosit 2); RAAS (*renin-angiotensin-aldosteron system*); TGs (trigliserida); dan VSMC, sel otot polos vaskular (Kassi et al, 2013). Hubungan kolesterol vitamin D dan RAAS pada gen CYP27B1, CYP2R1, CYP24A1, dan DCHR7 (Hirata et al, 2013; Kassi et al, 2013; Zhu et al, 2013).

Dari uji *Chi Square* diperoleh nilai $p = 0.476 > 0.05$ dengan kesimpulan H_1 ditolak, yang berarti tidak terdapat hubungan yang signifikan antara kadar TG dengan hipertensi esensial. Penelitian ini tidak sesuai dengan penelitian Rahmat et al (2014) yang menyatakan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara kadar kolesterol dan trigliserida dengan kejadian hipertensi, tetapi sesuai dengan penelitian Pratiwi et al, (2015) yang menyatakan bahwa tidak terdapat perbedaan kadar trigliserida pada serum darah penderita hipertensi dan normotensi. Kadar trigliserida dapat dimanfaatkan sebagai faktor prognosis bagi penderita hipertensi untuk pemantauan peningkatan tekanan darah. Kadar trigliserida 108 mg/dl merupakan *cut off* baru untuk menentukan hipertensi tidak terkontrol pada wanita paska menopause (woro et al, 2017) .

Secara umum dapat dilihat ada kecenderungan genotip AC mempunyai kemungkinan risiko TG lebih tinggi, tetapi secara statistik diperoleh hasil tidak terdapat hubungan antara AGTR1 A1166C dan TG dengan kejadian hipertensi esensial.

6.3.11 Peran Polimorfisme AGTR1 A1166C terkait HDL dengan kejadian Hipertensi Esensial

Dari tabel 5.5 diantara respondenn yang bergenotip AC paling banyak ditemukan pada responden dengan HDL rendah 12 orang (80%) dari 15 responden yang lain, sedangkan secara statistik diperoleh hasil tidak ada hubungan antara polimorfime AGTR1 A1166C dengan kadar HDL darah. Kemungkinan rendahnya konsentrasi *high-density lipoprotein colessterol* (HDL-C) disebabkan karena resistensi insulin (Poornima *et al*, 2006. Hasil penelitian pada populasi Cina menunjukkan bahwa *Single Nucleotide Polymorphism* (SNP) dari gen RAAS terkait dapat berkontribusi pada risiko obesitas (Jian *et al*, 2012). Obesitas berakibat pada proses inflamasi dan berhubungan dengan AGTR1 melalui jalur *Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate-oxidase* (NADPH) oxidase yang dimediasi sebagian oleh aldosteron yang bekerja pada reseptor mineralokortikoid (James *et al*, 2009). Sampai sekarang hubungan antara HDL dan RAAS tetap belum terjawab Investigasi lebih rinci, diperlukan penelitian lagi untuk menentukan apakah aktivasi eNOS yang diinduksi oleh HDL berperan dalam angiogenesis bersamaan dengan Ras / MAPK pada pengaktifan pada RAS (Shin *et al*, 2003).

Dari penelitian diperoleh nilai $p = 0.193$, H_1 ditolak yang berarti tidak terdapat hubungan yang signifikan antara kadar HDL darah puasa dengan kejadian hipertensi esensial. Hasil penelitian ini sama dengan penelitian Rahmat dkk tahun 2014 bahwa tidak terdapat hubungan yang bermakna antara kadar HDL dengan kejadian hipertensi dan kadar HDL bukan faktor risiko terjadinya hipertensi. Jika dilihat proposri responden banyak pada usia > 55 tahun dan jenis kelamin perempuan. Dimana pada usia tersebut, perempuan mengalami

perubahan hormonal terutama esterogen yang mempengaruhi kadar HDL (Medina *et al*, 2003). Demikian juga halnya dengan penelitian Di Iran terbukti tidak ada hubungan stroke dengan HDL, TG, kolesterol total, usia maupun jenis kelamin (Zargari *et al*, 2015). Rendahnya konsentrasi *high-density lipoprotein colessterol* (HDL-C) berkaitan dengan pengaktifan saraf simpatis, peningkatan reabsorpsi natrium oleh tubulus proksimal dan gangguan transportasi membran sel berupa penurunan pengeluaran natrium dari dalam sel akibat kelainan pada sistem Na⁺/K⁺ ATPase dan Na⁺/H⁺ *exchanger* dan terganggunya pengeluaran ion Ca²⁺ dari dalam sel. Akibatnya, terjadi peningkatan sensitivitas otot polos pembuluh darah terhadap zat vasokonstriktor yang menyebabkan terjadinya peningkatan kontraktilitas. High-density lipoprotein (HDL) dikenal sebagai faktor penting dalam renovasi dinding vaskular yang juga mempengaruhi ekspresi gen dalam proliferasi sel dan diferensiasi. HDL berperan pada proliferasi sel progenitor endotelial (EPC), angiogenesis dan jalur sinyal yang terlibat, terutama pengaruh HDL dalam memperkuat efek promosi EPC pada penyembuhan luka pada dinding arteri pada tikus hiperkolesterolemia.

Secara umum dapat dilihat genotip AC banyak ditemukan pada responden hipertensi dengan HDL optimal., tetapi secara statistik diperoleh hasil tidak terdapat hubungan antara AGTR1 A1166C dan HDL dengan kejadian hipertensi esensial.

6.3.12 Peran Polimorfisme AGTR1 A1166C terkait LDL dengan kejadian Hipertensi Esensial

Pada penelitian ini diperoleh hasil secara deskriptif genotip AC lebih banyak ditemukan pada responden dengan kadar LDL paling banyak optimal

8(53.3), sedangkan LDL rendah dan tinggi hampir sama. Dan dari uji statistik diperoleh kesimpulan tidak ada hubungan yang bermakna antara polimorfisme AGTR1 A1166C dengan kadar LDL darah ($p = 0.134$) CI 95 %. Hal tersebut kemungkinan bisa disebabkan karena jumlah responden yang kecil untuk pulasi dengan kadar LDL rendah. Sistem regulasi AGTR1 juga sangat berhubungan dengan LDL dan insulin, sehingga berkaitan dengan disfungsi endotel dan *Vascular Smooth Muscle Cell* (VSMC) (Puja and Kathy, 2007; Andrew, 2011). Kelainan genetik dalam beberapa kasus kemungkinan bertanggung jawab atas hiperkolesterolemia, seperti pada hiperkolesterolemia familial, di mana satu atau lebih mutasi genetik pada gen APOB autosomal dominan ada, gen LDLRAP1 resesif autosomal, varian hiperkolesterolemia familial autosomal dominan (HCHOLA3) gen PCSK9, atau gen reseptor LDL (*Hypercholesterolemia*, 2013).

Dalam penelitian ini diperoleh nilai $p = 0.000$, H_1 diterima yang berarti terdapat hubungan yang signifikan antara kadar LDL darah puasa dengan kejadian hipertensi esensial. Penelitian ini sesuai dengan penelitian Eiji *et al*, 2009 dimana terdapat hubungan yang bermakna antara kadar LDL dengan tekanan darah pada wanita di Jepang. Terdapat hubungan antara LDL dengan IL-6 pada inflamasi dan aterosklerosis (Wang *et al*, 2016). LDL dikenal juga dengan nama lemak jahat. Tingginya *Low-Density Lipoprotein* (LDL) berkaitan dengan pengaktifan saraf simpatis, peningkatan reabsorpsi natrium oleh tubulus proksimal dan gangguan transportasi membran sel berupa penurunan pengeluaran natrium dari dalam sel akibat kelainan pada sistem Na^+/K^+ ATPase dan Na^+/H^+ *exchanger* dan terganggunya pengeluaran ion Ca^{2+} dari dalam sel. Akibatnya, terjadi peningkatan sensitivitas otot polos pembuluh darah terhadap zat vasokonstriktor yang menyebabkan terjadinya peningkatan kontraktilitas.

(Poornima et al, 2006). Tetapi menurut Wang *et al* 2016 dikatakan bahwa LDL lebih banyak terkait dengan atherosklerosis melalui jalur NF- κ B dan JAK/STAT3, yang pada akhirnya bisa mengakibatkan hipertensi.

Secara umum dapat dilihat genotip AC lebih banyak ditemukan pada responden dengan LDL rendah, tetapi secara statistik diperoleh hasil tidak terdapat hubungan antara AGTR1 A1166C. Dan LDL berhubungan dengan kejadian hipertensi, dimana semakin tinggi kadar LDL semakin besar kemungkinan terkena hipertensi esensial.

6.3.13 Peran Polimorfisme AGTR1 A1166C terkait Kolesterol dengan kejadian Hipertensi Esensial

Dari tabel 4.4 diperoleh hasil tidak ada hubungan yang bermakna antara polimorfisme AGTR1 A1166C dengan kadar kolesterol darah ($p = 0.294$) CI 95 %. Pada kolesterol proporsi responden dengan genotip AC menunjukkan kadar kolesterol yang lebih tinggi dibanding responden dengan genotip AA. Sedangkan menurut Fung, *et al* tahun 2011 pada penelitian di Amerika Serikat diperoleh hasil Kolesterol HDL tidak berhubungan dengan polimorfisme AGTR1 A1166C, dan memiliki konsentrasi yang lebih besar pada genotip AA. Ada kemungkinan hiperkolesterolemia berhubungan dengan kelainan genetik dalam beberapa kasus mutasi genetik pada gen APOB autosomal dominan ada, gen LDLRAP1 resesif autosomal, varian hiperkolesterolemia familial autosomal dominan (HCHOLA3) gen PCSK9, atau gen reseptor LDL (Hypercholesterolemia, 2013).

Dalam analisis hubungan kolesterol dengan risiko Hipertensi Esensial diperoleh nilai $p = 0.677$, dengan kesimpulan tidak terdapat hubungan yang

signifikan antara kadar kolesterol. Hiperkolesterolemia biasanya disebabkan oleh kombinasi faktor lingkungan dan genetik. Faktor lingkungan meliputi obesitas, diet, dan stres. Kontribusi genetik biasanya disebabkan oleh efek aditif dari banyak gen, meskipun kadang-kadang mungkin disebabkan oleh defek gen tunggal seperti pada kasus hiperkolesterolemia familial (Bhatnagar *et al*, 2008). Kadar serum kolesterol total (TC) dan trigliserida (TG), dan indeks massa tubuh (BMI) secara signifikan lebih tinggi di kelompok hipertensi dibandingkan dengan kelompok kontrol. Kolesterol melalui zona glomerulus mempengaruhi produksi aldosteron, sehingga berkaitan dengan reabsorpsi natrium. Temuan baru menunjukkan bahwa bersama-sama dengan faktor-faktor non-genetik, varian genetik di RAAS mungkin memainkan peran penting dalam menentukan kerentanan seseorang untuk hipertensi di Cina suku Han (*Hypercholesterolemia*, 2013; Lindan *et al*, 2013; Nicole, 2014).

Secara umum dapat dilihat genotip AC lebih banyak ditemukan pada responden dengan kolesterol tinggi, tetapi secara statistik diperoleh hasil tidak terdapat hubungan antara AGTR1 A1166C dan kolesterol tidak berhubungan dengan kejadian hipertensi.

6.4 Hasil Analisis Regresi Logistik Variabel yang mempengaruhi Terjadinya Hipertensi Esensial

Dari analisis regresi logistik diketahui variabel yang berpengaruh atau variabel prediktor terhadap terjadinya hipertensi esensial secara langsung adalah Obesitas Visceral, Natrium Serum, Glucosa dan LDL (tabel 5.3) dengan persamaan sebagai berikut :

Indeks Prediktif Kejadian hipertensi berdasar faktor risiko =

$$-92.215 + 1.871(\text{Obes positif}) + 0.644(1 \text{ point Natrium serum}) + 2.144 \\ (\text{glukosa diatas normal}) -3.010 (\text{LDL rendah}) + 2.604 (\text{LDL tinggi}),$$

Hal tersebut mempunyai arti :

- a. Bila skor indeks < 0 berarti orang tersebut memiliki risiko yang rendah untuk mengalami hipertensi.
- b. Bila skor indeks ≥ 0 berarti orang tersebut memiliki risiko yang tinggi untuk mengalami hipertensi.

Sebagai contoh, misal responden no 1 dengan kondisi :

Obesitas visceral = Obesitas

Natrium serum = 142

Glucosa = normal

LDL = kategori rendah

Akhirnya diperoleh persamaan untuk risiko hipertensi sebagai berikut =

$$-92.215 + 1.871(\text{Obes positif}) + (0.644 \times 142) -3.010 (\text{LDL rendah})$$

$$= -92.215 + 90.309$$

= - 1.906 (< 0 berarti risiko terkena hipertensi rendah), dan terbukti kategori hipertensi untuk responden no 1 adalah kode 1 (tidak hipertensi)

Sedangkan untuk melihat seberapa jauh seseorang mempunyai risiko terkena hipertensi bila dilihat dari variabel tersebut bisa dilihat melalui nilai $\exp(B)$ (Tabel 5.3), dan variabel yang memiliki risiko paling tinggi adalah kadar LDL darah.

Dari analisis regresi logistik diperoleh kesimpulan bahwa orang dengan kondisi mengalami obesitas visceral akan mempunyai risiko 6 kali lebih besar untuk terkena hipertensi esensial dibandingkan dengan orang yang tidak mengalami hipertensi esensial. Untuk natrium serum, setiap kenaikan 1 (satu) point kadar natrium serum dalam darah akan meningkatkan risiko seseorang

untuk terkena hipertensi esensial sebesar 1.9 kali. Orang yang mempunyai kadar gula darah diatas batas normal akan mempunyai risiko 8.5 kali lebih besar untuk terkena hipertensi esensial dibandingkan dengan orang yang mempunyai kadar gula darah dalam batas normal. Sedangkan orang dengan kadar LDL rendah mempunyai risiko 0.04 untuk mengalami hipertensi esensial dibandingkan dengan orang yang mempunyai kadar LDL darah normal. Untuk orang dengan kadar LDL kategori tinggi mempunyai risiko 13.5 kali lebih besar untuk mengalami hipertensi esensial dibandingkan dengan orang yang mempunyai kadar LDL darah normal.

Obesitas karena peningkatan adipositas visceral merupakan penyebab utama hipertensi dan menyumbang 65% sampai 75% risiko hipertensi primer (esensial) manusia. obesitas juga menyebabkan aktivasi reseptor mineralokortikoid independen aldosteron atau angiotensin II (Hall *et al*, 2015). Menurut Fasli *et al* (2008) lingkaran pinggang merupakan satu indikator penting penanda Sindroma Metabolik. Penelitian di banyak negara obesitas juga terkait erat dengan hipertensi dan sindrom metabolik, dan jaringan adiposa visceral mempunyai peran kunci dalam komplikasi metabolik dan kardiovaskular (Sarzani *et al*, 2008). Sindrom metabolik berhubungan dengan aldosteron dan pada akhirnya berkontribusi terhadap disfungsi endotel. Peredaran aldosteron berlebih akan mempengaruhi metabolisme insulin yang menyebabkan resistensi insulin dan kelainan struktural dan fungsional jantung dan ginjal, yang pada gilirannya memberikan kontribusi pada pengembangan hipertensi resisten serta penyakit jantung dan penyakit ginjal kronis.

Akumulasi jaringan adiposa pada bagian tertentu di tubuh seperti di rongga perut menyebabkan peningkatan risiko terjadinya resistensi insulin

sampai terjadinya sindroma metabolik. seperti diabetes melitus tipe 2 (T2DM), hipertrigliseridemia, penurunan kolesterol high density lipoprotein, hipertensi dan penyakit kardiovaskuler. Resistensi insulin sangat berkaitan dengan obesitas terutama obesitas sentral (penimbunan jaringan lemak abdominal), gangguan metabolisme glukosa, trigliserida, kenaikan tekanan darah dan inflamasi vaskuler. (Pusparini, 2007). Dengan demikian terlihat bahwa ada hubungan yang saling terkait antara obesitas terutama obesitas visceral, resistensi insulin, glukosa darah, kadar lemak dan RAAS dengan kejadian hipertensi.

Dari hasil analisis hubungan AGTR1 A1166C dengan variabel risiko hipertensi yang lain diperoleh hubungan signifikan hanya dengan kadar Natrium serum, sedangkan yang lain tidak signifikan. Meskipun tidak signifikan dari semua variabel terlihat secara diskriptif bahwa pada pasien dengan genotip AC akan berbanding positif dengan peningkatan variabel risiko yang ada, kecuali pada LDL. Poornima *et al*, 2006 mengatakan *Low- Density Lipoprotein* (LDL) berkaitan dengan pengaktifan saraf simpatis, peningkatan reabsorpsi natrium oleh tubulus proksimal dan gangguan transportasi membran sel berupa penurunan pengeluaran natrium dari dalam sel sehingga mengakibatkan peningkatan sensitivitas otot polos pembuluh darah terhadap zat vasokonstriktor yang menyebabkan terjadinya peningkatan kontraktilitas. Sementara itu, kadar ion H⁺ yang rendah dalam sel akan meningkatkan sintesis protein, proliferasi sel dan hipertrofi pembuluh darah. Tetapi menurut Wang *et al* (2016) dikatakan bahwa LDL lebih banyak terkait dengan atherosklerosis, yang pada akhirnya bisa mengakibatkan hipertensi. Ada kemungkinan pada penduduk Jawa di Taman LDL berpengaruh terhadap hipertensi melalui jalur atherosklerosi.

Dari pembahasan diatas bisa ditarik kesimpulan obesitas visceral, natrium serum, glukosa dan LDL secara langsung merupakan faktor prediktor kuat untuk prediksi terjadinya hipertensi esensial pada suku Jawa di Taman Kabupaten Sidoarjo. Atau dengan kata lain kejadian hipertensi esensial banyak dipengaruhi oleh faktor gaya hidup.

BAB VII

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan

7.1.1 Terdapat hubungan yang bermakna antara kejadian polimorfisme AGTR1 A1166C dengan kejadian hipertensi pada suku Jawa di Puskesmas Taman Kabupaten Sidoarjo, dengan OR 4.7. Seseorang dengan genotip AC akan mempunyai risiko terkena hipertensi sesensil 4.7 kali lebih besar dibandingkan orang dengan genotip AA.

7.1.2 Hubungan Faktor risiko hipertensi dengan polimorfisme AGTR1 A1166C dengan hipertensi esensial pada suku Jawa di Puskesmas Taman Kabupaten Sidoarjo.

a. Na Serum berhubungan dengan polimorfisme AGTR1 A166C. Orang dengan genotip AC mempunyai rata-rata Na serum lebih tinggi dibandingkan dengan orang dengan genotip AA.

b. Usia, jenis kelamin, rokok, MSG, konsumsi garam, IMT, obesitas visceral, gula darah HDL, LDL, kolesterol dan trigliserid tidak berhubungan dengan polimorfisme gen AGTR1 A1166C dan faktor jenis kelamin dengan hipertensi esensial, namun demikian secara deskriptif terlihat bahwa kejadian hipertensi banyak terjadi pada wanita dengan genotip AC.

7.1.3 Hubungan faktor risiko hipertensi dengan hipertensi esensial pada suku Jawa Di Puskesmas Taman Kabupaten Sidoarjo

a. Usia, konsumsi garam, MSG, obesitas visceral, gula darah, LDL dan Na serum berhubungan dengan hipertensi esensial. Semakin tua seseorang, semakin banyak konsumsi garam dan MSG, semakin obes, semakin tinggi

gula darah dan semakin tinggi kadara Na serum maka akan semakin tinggi risiko seseorang untuk menderita hipertensi.

b. Jenis kelamin, rokok, IMT, HDL, kolesterol dan TG seseorang tidak berhubungan dengan kejadian hipertensi esensial.

7.1. 4 Kesimpulan Umum

Obesitas Viseral, Natrium Serum, Glucosa dan LDL secara langsung merupakan faktor prediktor kuat untuk prediksi terjadinya hipertensi esensial pada suku Jawa di Puskesmas Taman Kabupaten Sidoarjo. Kejadian hipertensi esensial lebih banyak dipengaruhi oleh faktor gaya hidup.

7.2 Saran

7.2.1 Mengingat hipertensi esensial lebih banyak dipengaruhi oleh faktor gaya hidup, maka perlu pola pengaturan gaya hidup yang lebih baik untuk pencegahan terjadinya hipertensi esensial.

7.2.2 Dengan tersusunnya indeks prediktif ini diharapkan kader maupun petugas kesehatan khususnya di fasilitas pelayanan kesehatan primer dapat memanfaatkannya untuk pemeriksaan dalam rangka meningkatkan kewaspadaan terhadap risiko terkena hipertensi sebagai upaya pencegahan lebih dini. Pemeriksaan bisa dimulai dari yang paling mudah seperti pengukuran lingkar perut, kemudian bisa dilanjutkan dengan pemeriksaan gula darah, LDL maupun kadar natrium serum.

7.2.3 Dengan diketemukan SNP baru 1462(AT)119 1511(TA)167 pada sekuensing responden hipertensi maka bisa dilakukan untuk penelitian selanjutnya.

DAFTAR PUSTAKA

- Afsar B, Kuwabara , Ortiz A, Yerlikaya A, Siriopol D, Covic A, Iturbe BR, Johnson RJ., Kanbay M. 2018. Salt Intake and Immunity. *Hypertension*. 2018;72:19–23
- Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. 2005. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome: a new worldwide definition. *Lancet*. ;366:1059 –1062.
- Alberti KGM., Robert H. Eckel, Scott M. Grundy, Paul Z. Zimmet, James I. Cleeman., Karen A. Donato, Jean-Charles Fruchart, W. Philip T. James, Catherine M. Loria and Sidney C., Smith, Jr. 2009. Harmonizing the Metabolic Syndrome: A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*.120:1640-1645
- Ambrose JA and Barua Rajat. 2004. The Pathophysiology of Cigarette Smoking and Cardiovascular Disease An Update. *Journal of the American College of Cardiology* Vol. 43, No. 10: 1731–7
- Andrew MK. 2011. *Endothelium-derived vasoactive agents, AT1 receptors and inflammation*. *Pharmacology & Therapeutics*. 131(2); 187–203
- Anggraini P, Rusdi dan Ermita II.2016. KADAR Na⁺, K⁺, Cl⁻, DAN KALSIMUM TOTAL SERUM DARAH SERTA HUBUNGANNYA DENGAN TEKANAN DARAH PADA PENDERITA HIPERTENSI Jurusan Biologi FMIPA Universitas Negeri Jakarta (UNJ). Biologi UNJ Press
- Behravan J., Naghibi M., Mazloomi MA and Hassani M. 2006. *Polymorphism of Angiotensin II Type 1 Receptor Gene in Essential Hypertension in Iranian Population*. *DARU* 14: 82-86
- Benetos A, Giron A, Joly L, Temmar M, Nzietchueng R, Pannier B, Bean Kathy, Thomas F, Labat C, and Lacolley P. 2013. Influence of the *AGTR1* A1166C Genotype on the Progression of Arterial Stiffness: A 16-Year Longitudinal Study. *American Journal of Hypertension* 26(12)1421-1427
- Beevers G., Gregory Y H Lip and Eoin O'Brien. 2001. *ABC of hypertension: The pathophysiology of hypertension*. *BMJ*. 322;912-916
- Berchtold P , Jorgens V , Finke C & M Berger (1981) . Epidemiology of obesity and hypertension . *International Journal of Obesity* , 5 (1) : 1-7 .
- Bhatnagar D, Soran H, Durrington PN (2008). "Hypercholesterolaemia and its management". *BMJ*. **337**: a993. doi:10.1136/bmj.a993. PMID 18719012
- Boucher A, Lu D, Burgess SC, et al. 2004. Biochemical mechanism of lipid-induced impairment of glucose-stimulated insulin secretion and reversal with a malate analogue. *J Biol Chem* 279: 27263-27271
- Briet M, Schiffrin EL. 2010. Aldosterone: effects on the kidney and cardiovascular system. *Nat Rev Nephrol*. ;6:261–273
- Campbell, NR; Lackland, DT; Lisheng, L; Niebylski, ML; Nilsson, PM; Zhang, XH . 2015. "Using the Global Burden of Disease study to assist development of nation-specific fact sheets to promote prevention and control of hypertension and reduction in dietary salt: a resource from the World Hypertension League". *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.)*. 17 (3): 165–67. doi:10.1111

- CCOHS. 2011. Environmental Tobacco Smoke (ETS): General Information and Health Effect. Dipetik Mei 21, 2016, dari Canadian Centre for Occupational Health and Safety: https://www.ccohs.ca/oshanswers/psychosocial/ets_health.html
- Ceolotto G , Papparella I , Bortoluzzi A , Strapazzon G, Ragazzo F, Bratti P, Aline SCF, Elisa S, Massimo G, Paolo P, Semplicini A. 2014. Interplay Between miR-155, AT1R A1166C Polymorphism, and AT1R Expression in Young Untreated Hypertensives. *AMERICAN JOURNAL OF HYPERTENSION*. (2)02; 241-246
- Citterio L., Lanzani C., Manunta P and Bianchi G. 2010. *Genetics of primary hypertension: The clinical impact of adducin polymorphisms Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 1802 (12): 1285–1298
- Chandra S, Narang R, Sreenivas V, Bhatia J, Saluja D, Srivastava K. 2014. Association of angiotensin II type 1 receptor (A1166C) gene polymorphism and its increased expression in essential hypertension: a case-control study. *PLoS One*. 3;9(7):e101502.
- Chugh G., Lokhandwala., Mustafa F. 2012. *Role of Age-Associated Oxidative Stress in Altered Renal D1 and AT1 Receptor Functions and Hypertension*. <http://hdl.handle.net/10657/283>. 2012-04-19T14:40:01Z.
- Ding Ai., John YJ., Shyy., Yi Z. 2010. Linking an insect enzyme hypertension: angiotensin II-epoxide hydrolase interactions Ang II-epoxide hydrolase interactions. *Kidney International* 77; 88-92
- Dougherty, C. 2002. Introduction to econometrics. 2nd ed. New York: Oxford University Press. Bab 2 hal 13-14
- Dugdale DC. 2009. "HDL test". Healthline Networks, Inc. hlm. 5
- Duncan JA , Scholey JW, Miller JA. 2001. *Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms in humans: physiology and genotype pathophysiology*. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 10 (1): 111 -6.
- Ehret GB, Munroe PB, Rice KM . 2011. *Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk*. *Nature* 478 (7367): 103–9.
- Federation of American Societies for Experimental Biology (FASEB). 2012. Questions and Answers on Monosodium glutamate (MSG)
- Fasli J, Nur IL, Novia S, Fadil O. 2008. Lingkar Pinggang, kadar glukosa darah, Triglicerida dan Tekanan Darah pada Etnis Minag di Kabupaten Padang Pariaman, Sumatera Barat. 2008:MMI Volume 43 Issue 3 Year 2008
- Foe"x P dan Sear JW. 2012. Hypertension: *Pathophysiology and treatment* . *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*. 16:71-75.
- Fung MM, Rao F, Poddar S, Mahata M, Khandrika S, Mahata SK, O'Connor DT. 2011. Early Inflammatory and Metabolic Changes in Association With AGTR1 Polymorphisms in Prehypertensive Subjects. *Am J Hypertens*. 24(2): 225–233. doi: 10.1038/ajh.2010.210
- Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M. 2004. Increased Oxidative Stress in obesity and its Impact on Metabolic Syndrome. *J Clin Invest*. 114:1752-1761.
- Gareth B., Gregory Y H Lip., Eoin O'Brien. 2001. *ABC of hypertension: The pathophysiology of hypertension BMJ*. 322;912-916
- Gantini L. 2005. Pera Stres Oksidatif dan Inflamasi Vaskular pada Hipertensi Esensial. Forum Diagnosticum, Prodia Diagnostic Educational Services No.4

- Gasparo M, Bullock G. 2000. The AT1 and AT2 angiotensin receptors. In: Oparil S, Webber M, editors. Hypertension: a companion to Brenner & Rector's the kidney. Philadelphia: W.B. Saunders Company; pp. 101–110.
- Giulio C, Italia P, Alessia B, Giacomo S, Fabio R, Paolo B, Aline S.C. Fabricio², Elisa Squarcina³, Massimo Gion², Paolo Palatini¹ and Andrea Semplicini. 2011. Interplay Between miR-155, AT1R A1166C Polymorphism, and AT1R Expression in Young Untreated Hypertensives American Journal of Hypertension. 24 (2) 241-246
- Grundy S. 2005. Metabolic Syndrome Scientific Statement by the American Heart Association and the National Heart, Lung and Blood Institute. Arterioscler Thromb Vasc Biol;25:2243-4
- Guyton AC, Hall JE. 2000. Textbook of medical physiology. Philadelphia, PA: WB Saunders 9: 227–30.
- Hairuo W, Judith K Gwathmey, Lai-HX. 2012. Oxidative stress-mediated effects of angiotensin in the cardiovascular system. *World J Hypertens* 2(4): 34-44
- Hanif B. S. Gani² Djon Wongkar² Shane H. R Ticoalu. 2013. Perbandingan Kadar Kolesterol *High Density Lipoprotein* Darah pada Wanita Obes dan Non Obes. Jurnal e-Biomedik (eBM), Volume 1, Nomor 2, 879
- Hall JE., Jussara MC, Alexandre ADS, Zhen W, Michael EH. 2015. Obesity-Induced Hypertension Interaction of Neurohumoral and Renal Mechanisms. *Circ Res*. 116:991-1006
- Hartono B, 2012. Hipertensi Sedunia: *The Silent Killer*. Perhimpunan Hipertensi Indonesia. <http://www.inash.or.id/upload/news.pdf>. downloaded on Des, 13.2012
- Higuchi S, Ohtsu H, Suzuki H, Shirai H, Frank GD, Eguchi S.2007. *Angiotensin II signal transduction through the AT1 receptor: Novel insights into mechanisms and pathophysiology*. *Clin.Sci*. **112** (8):417-428.
- Hypertension The Silent Killer. 2015 . Updated JNC-8 Guideline Recommendations
- Ingelfinger JR. 2009. Angiotensin-converting enzyme 2: implications for blood pressure and kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* **18**:79-84.
- International Society of Hipertension. 2018. Bacground Information on High Blood Pressure (Hypertension)
- Irijanto FI., Nurrohmah O., Prasanto H., Azizah L and Mochammad S.2009. *Polimorfisme Gen Reseptor Angiotensin II Tipe 1 A11 66C dan Hipertensi Esensial pada Populasi Jawa*. Maj Kedokt Indon,59: 358-362
- Iwan and Budiarto . 2010. Waspadalah, Monosodium Glutamat/Vetsis Faktor Potensial Pencetus Hipertensi dan kanker. Green Mommy. 2010
- James RS., Adam WCand Murray E. 2009. *Narrative Review: The Emerging Clinical Implications of the Role of Aldosterone in the Metabolic Syndrome and Resistant Hypertension*. *Ann Intern Med*. 150(11):776-783.
- Jain S, Rana A, Jain K, Perla SK, Puri, Kumar A. 2018. Age related expression of human AT1R variants and asso Nitin ciated renal dysfunction in transgenic mice. *American Journal of Hypertension*, Published: hpy121, <https://doi.org/10.1093/ajh/hpy121>
- Jian-B Z., Chang L., Wen-YN, Zhong X, Mei Y, Jian-PF, Jin-KY. 2012. *Contributions of Renin-Angiotensin System-Related Gene Interactions to Obesity in a Chinese Population*. 7(8) | 42881.

- Jiang X., Zhao W., Yu F and Xu G. 2001. *Association of Angiotensin II Type I Receptor gene polymorphism with essential hypertension* Chin Med J. 14:1249-51
- John AA mbrose and Rajat SBarua. 2004. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: Journal of the American College of Cardiology Volume 43, Issue 10, 19 May 2004, Pages 1731-1737
- Joint National Committee on Prevention (JNC-7)., 2003. *Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC). The Seventh Report of the JNC* 289(19):2560-72.
- Jung AL, Jin AS and Young MH. 2008. *Polymorphism of the Angiotensin II Type 1 Receptor A1166C in Korean Hypertensive Adolescents* Korean Circ J.38:405-410
- Jung JY, Oh CM, Choi JM, Ryoo JH, Park SK. 2018. Long-Term Risk of Hypertension in Normoglycemia and Prediabetes, and Their Relation to the Change of Glycemic State. *American Journal of Hypertension*, Volume 31(9) 1042–1048, <https://doi.org/10.1093/ajh/hpy094>
- Karki R, Pandya D, Elston RC and Ferlini C. 2015. Defining “mutation” and “polymorphism” in the era of personal genomics . *BMC Medical Genomics* (8) 1-7. DOI 10.1186/s12920-015-0115
- Kassi E, Christos A, BSc, Efthimia K. Basdra DDS, Athanasios G. Papavassiliou. 2013. Role of Vitamin D in Atherosclerosis . *Circulation* December 3/10 ; 2517 - 2531
- Keidar S, Kaplan M, Pavlotzky E, Coleman R, Hayek T, Hamoud S, Aviram M. 2004. *Aldosterone administration to mice stimulates macrophage NADPH oxidase and increases atherosclerosis development: a possible role for angiotensin-converting enzyme and the receptors for angiotensin I and aldosterone.* *Circulation*. ; 109: 2213–2220.
- Kenning I, Kerandi H, Luehr D, Margolis K, O'Connor P, Pereira C, Schlichte A, Woolley T. 2014. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) . Hypertension Diagnosis and Treatment. Health Care Guideline: Hypertension Diagnosis and Treatment www.icsi.org Copyright © 2014 by Institute for Clinical Systems Improvement 1 Fifteenth Edition ;1-9
- Kotchen TA. 2010 Obesity-Related Hypertension: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Management . *American Journal of Hypertension*, Ltd. 23 : 1170-1178
- Kotsis V, Stabouli S, Bouldin M, Low A, Toumanidis S, Zakopoulos N. 2005. *Impact of obesity on 24-h ambulatory blood pressure and hypertension.* *Hypertension*. 45: 602–607.
- Kotsis V., Stella S., Sofia P., Zoe R and Gianfranco P.5. 2010. *Mechanisms of obesity-induced hypertension.* *Hypertension Research* . 33, 386–393
- Kusmana, D. 2009. Hipertensi : Defenisi, Prevalensi, Farmakoterapi, dan Latihan Fisik. *Cermin Dunia Kedokteran*. 36 (3) : 161 ± 167
- Lapierre VA., Arce ME., Jos., Lopez R and Ciuffo GM. 2006. Angiotensin II type 1 receptor A1166C GENE polymorphism and essential hypertension in San Luis. *Biocell* , 30(3): 447-455
- Lawrence FL, Wu X, Adeyemo A, Luke A , Zhu X, Hicks C , Cooper RS. 2006. The effect of genetic variation in angiotensinogen on serum levels and blood pressure: a comparison of Nigerians and US blacks. *Journal of Human Hypertension* 20, 882–887.

- Levenstein S., Margot W S., George A., Kaplan. 2001. *Psychosocial Predictors of Hypertension in Man and Woman*. *Arc Internl Med*. 161: 1341 -1346.
- Lilyasari O, 2007. Jurnal Hipertensi Dengan Obesitas: Adakah Peran Endotelin-1 *Kardiologi Indonesia J Kardiol Ind* 0126/3773. 28:460-475 ISSN
- Lindan J, Xiaobo C, Lina Z, Lijuan F, Lin W, Jia S, Lissy L, Jin X,Yaping Z. 2013 Association between Polymorphisms in the Renin-Angiotensin-Ildosterone System Genes and Essential Hypertension in the Han Chinese Population *PLOS ONE* .(8) 8 : 72701
- Lucky AB., Mochammad S., Sofia M., Haryana., Marsetyawan H.N.E., Soesatyo., Ahmad H dan Sadewa. 2011. *Relationship of Angiotensin Converting Enzyme Gene Polymorphism and Hypertension in Yogyakarta,Indonesia*. *Acta Med Indones-Indones J Intern Med*. 42 (4): 192-198
- Luther JM, Brown NJ. 2011.The renin-angiotensin-aldosterone system and glucose homeostasis. *Trends Pharmacol Sci*. 32(12):737-739
- Luther JM. 2014. Effects of aldosterone on insulin sensitivity and secretion 1Division of Clinical Pharmacology, Department of Medicine, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, TN 2Department of Pharmacology, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, TN. 0: 54–60. doi:10.1016/j.NIH Pubic Access. steroids. 08.016.
- MacGill M. 2017. Everything you need to know about hypertensionI. *Medical News today*.
- Madhu K. 2010. *Genetics & hypertension*. *Indian J Med Res*. 132: 356-358
- Mao C., Shie L., Xu F., Zhang L., Xu Z. 2009. *Development of fetal brain renin–angiotensin system and hypertension programmed in fetal origins*. *Progress in Neurobiology* 87 (4): 252-263
- Medina RA.,Aranda E.,Verdugo C., Kato S.,Owen G. 2003. The action of ovarian hormones in cardiovascular disease . *Biol Res* 36: 325-341.
- Mehri S., Mahjoub S., Hammami S., Zaroui A., Frih A., Betbout F., Mechmeche R and Hammami M. 2011. *Renin-angiotensin System Polymorphisms in Relation to Hypertension Status and Obesity in a Tunisian population*. *Mol Biop Rep*. 10.1007-10012.
- Mohsen I, dan Albertino. 2012 Hypertension in developing countries Damasceno.*Lancet*, 1 (380); 611-619
- Meneton P, Jeunemaitre X, de Wardener HE, MacGregor GA. 2005. Links among dietary salt intake, renal salt handling, blood pressure, and cardiovascular diseases. *Physiol Rev* 85: 66 679-715.
- Moore JH. 2003. *The ubiquitous nature of epistasis in determining susceptibility to common human diseases*. *Hum Hered*.56:73– 82.
- Mottl AK., Shoham DA and North KE. 2008. *Angiotensin II type 1 receptor polymorphisms and susceptibility to hypertension: a HuGE review*. *Genet Med* 10:560–574.
- Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics – 2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* (2015) 131:e29–322. doi:10.1161
- Mingyu L, Yong L, Domagoj M, Allen W. Cowley Jr, Hariprasad T, Yi F, Xialian X, Xiaoqiang D and Zhongmin T. 2009 MicroRNA: a new frontier in kidney and blood pressure research1 297(3): 553–558.
- Narayana IPA , Sudhana IW. 2013. Gambaran Kebiasaan Merokok dan Kejadian Hipertensi pada Masyarakat Dewasa di Wilayah Kerja Puskesmas

- Pekutatan. Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana¹ Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam FK Universitas Udayana/RSUP Sanglah²
- Nickenig G, Baumer AT, Temur Y, Kebben D, Jockenhovel F, Bohm M. 1999. *Statin-sensitive dysregulated AT1 receptor function and density in hypercholesterolemic men. Circulation* 100: 2131–2134.
- Nicole GP., 2014. Steroidogenesis-Adrenal Cell Signal Transduction. *Comprehensive Physiology* 4(3):889-964 DOI: 10.1002/cphy.c130050
- National Institutes of Health U.S. 2013. Hypercholesterolemia". *Genetics Home Reference*.
- Nosratola D., Aziri V., Gao Z., X., Keven T., Huang BR and Natarajan R. 2005. Role of AT-1 receptor in regulation of vascular MCP-1, IL-6, PAI-1, MAP kinase, and matrix expressions in obesity. *Kidney International*, 68 ; 2787–2793
- O'Hagan TS, Wharton W, Kehoe PG. 2012. Review Article Interactions between oestrogen and the renin angiotensin system - potential mechanisms for gender differences in Alzheimer's disease. *Am J Neurodegener* .(3):266-279 www.AJND.us /ISSN:2165-591X/AJND1210005
- Ono K., Mannami T., Baba S., Yasui N., Ogihara T and Iwai N. 2003. *Lack of Association between Angiotensin II Type 1 Receptor Gene Polymorphism and Hypertension in Japanese*. *Hypertens Res*. 26: 131–134
- Pacurari M, Kafoury R, Tchounwou PB., Ndebele K. 2014. The Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Vascular Inflammation and Remodeling. *International Journal of Inflammation*. Article ID 689360, 13 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2014/689360>
- Patrick M, Paul P, Philippe P, Isabelle L and Jean PD. 2009. *Visceral Obesity: The Link Among Inflammation, Hypertension, and Cardiovascular Disease. Hypertension*. 53:577-584
- Paul A. J, Suzanne O, Barry L. Carter, William C. Cushman, Cheryl DH, Joel H, Daniel T. Lackland, Michael L. LeFevre, Thomas D, Olugbenga, Sidney C. Smith Laura P, Svetkey, Sandra J. Taler, Raymond R. Townsend, Jackson T. Wright Jr, Andrew S. Narva, Eduardo O. 2014 *Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8)* *JAMA*. 311(5); 207-520.
- PERKENI, 2011. Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia. www.perkeni.org, 18 April 2012
- Poornima IG, Parikh P, Shannon RP .2006. *Diabetic kardiomiopati*. *CIRC Res*. 98: 596-605
- Poulter, NR; Prabhakaran, D; Caulfield, M . 2015. Hypertension". *Lancet*. 386 (9995): 801–12. doi:10.1016/s0140-6736(14)61468-9.
- Pratiwi W, Rusdi & Sri R. 2015. Perbandingan Profil lipid pada Serum Darah Penderita Hipertensi dan Normotensi. *Biologi UNJ Press* 34. BIOMA 11 (1)
- Profil Kesehatan Kabupaten Sidoarjo. 2014
- Profil Kesehatan Provinsi Jawa Timur. 2016. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 64-65

- Proklamadia.A, Carolina.A, Aini.AN, Wulandari.AS.Beberapa Faktor yang Mempengaruhi Kejadian Hipertensi Di Puskesmas Tarik Kabupaten Sidoarjo. 2012.
- Puja KM and Kathy KG. 2007. *Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in the cardiovascular system Am J Physiol Cell Physiol* 292:C82-C97.
- Pusparini, 2007 . Obesitas sentral, sindroma metabolik dan diabetes melitus tipe dua. UNIVERSA MEDICINA .Vol.26 - No.4; 195-204
- Rahmawati. 2013. Pengaruh asupan Garam Terhadap Tekanan Darah Penderita Hipertensi di Masyarakat Desa Wonocolo Kecamatan Taman Kabupaten Sidosrjo.
- Rahmat F, Delmi S, Husnil K. 2014. Hubungan Kadar Profil Lipid dengan Kejadian Hipertensi pada Masyarakat Etnik Minangkabau di Kota Padang Tahun 2012. *Jurnal Kesehatan Andalas.*; 3(2) 206-211
- Raamsdonk VJM, Hekimi S.2010. *Reactive Oxygen Species and Aging in Caenorhabditis elegans: Causal or Casual Relationship? Antioxidants & Redox Signaling* 13(12): 1911-53.
- Ramu P., Umamaheswaran G., Shewade DG., Swaminathan RP., Dutta TK., Balachander J and Adithan C. 2011. *Candidate Gene Polymorphisms of Renin Angiotensin System and Essential Hypertension in a South Indian Tamilian Population. Int J Hum Genet.* 11(1): 31-40
- René J. Hernández-B 1,3 , Francisco J. Alarcón-A 2 , María DC. Escobar-V2 , Julio C. Almanza-P 2 , Héctor MA 2 , Mina KF 3 and Norma E. López-D. 2014. Biochemical Alterations during the Obese-Aging Process in Female and Male Monosodium Glutamate (MSG)-Treated Mice. *Int. J. Mol. Sci.*, 15, 11473-11494; doi:10.3390/ijms150711473
- Riset Kesehatan Dasar, 2013. Depkes RI. 112-131
- Riset Kesehatan Dasar, 2018. Depkes RI. 61-69
- Rizos CV and Elisaf MS 2014. *Antihypertensive drugs and glucose metabolism. J Cardiol.* 6 (7): 517-30
- Robert M., Kliegman, Bonita F, Stanton, Joseph W, Geme S, Nina F, Schor, and Richard EB. 2011. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 11 (439); 1639-1647.
- Rocchini AP, Yang IQ, Gokee A. 2004. *Hypertension and insulin resistance are not directly related in obese dogs. Hypertension.* 43: 1011–1016.
- Rodríguez A, Julio S, Jorge G, Héctor P, Luis ES, Julio C, Karina DV, Tom-s P. 2011. From the Cardiopulmonary and Interventional Cardiology Departments, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Ch-vez, Mexico. Effect of Atrial Septostomy on the Survival of Patients with Severe Pulmonary Arterial Hypertension. *ERJ Express*. Doi: 10.1183/09031936.00072210
- Rubenfire M, 2018. Guideline for High Blood Pressure in Adults American Collage of Radiology.
- Santulli G, Trimarco B, Iaccarino G. 2013. G-protein-coupled receptor kinase 2 and hypertension: molecular insights and pathophysiological mechanisms. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2013 (1):5-12. doi: 10.1007/s40292-013-0001-8
- Sarzani, Riccardo, Salvi, Fabio; Dessì F, Paolo, Rappelli, Alessandro. 2008. Renin–angiotensin system, natriuretic peptides, obesity, metabolic syndrome, and hypertension: an integrated view in humans *Journal of Hypertension: Volume 26 (5); 831–843*

- Sethupathy P, Borel C, Gagnebin M, Grant GR, Deutsc S, Terry SE, Artemis GH, Stylianou EA. 2007. Human microRNA-155 on Chromosome 21 Differentially Interacts with Its Polymorphic Target in the *AGTR1* 3' Untranslated Region: A Mechanism for Functional Single-Nucleotide Polymorphisms Related to Phenotypes Author links open overlay panel. *AJHG*. 81; 405-413
- Schellack N. 2015. Hypertension: A review of antihypertensive medication, past and present *in* South African pharmaceutical journal. *Suid-Afrikaanse tydskrif vir apteekwese* 82(2):17-25 .
- Scuteri A , Morrell CH, Orrù M, Strait J, Tarasov KV, FerrellLiana AP, Loi F, Pilia MG, Delitala A, Spurgeon H, Najjar SS., AlGhatrif M, Lakatta EG.. 2014. Longitudinal Perspective on the Conundrum of Central Arterial Stiffness, Blood Pressure, and Aging . *NATIONAL INSTHEALTH. Hypertension*. 64:1219-1227. DOI: 10.1161/HYPERTENSION.AHA.114.04127
- Shin IM, Masahiro F, Yoshino M, Akira K, Hiroyuki T, Hiroaki N, Keijiro S. 2003. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 23:802-808
- Shi Z, Yuan B; Taylor AW, Dai Y, Pan X; Gill TK, Wittert G. 2012. A Monosodium glutamate is related to a higher increase in blood pressure over 5 years: findings from the Jiangsu Nutrition Study of Chinese adults. *Journal of Hypertension*: 29 ;5 - p 846–853
doi: 10.1097/HJH.0b013e328344da8e
Original papers: Epidemiology
- Stolarz K, Jan A. Staessen, Kalina KJ, Eva B, Giuseppe B, Tatiana K, Vale´rie T, Lutgard T, Thomas R, Speranta B, Edoardo C, Robert F, Jan F, Jan P, Yuri Nikitin, Harry SB, Tomasz G. 2004. Genetic Variation in CYP11B2 and AT1R Influences Heart Rate Variability Conditional On Sodium Excretion , on behalf of the European Project On Genes in Hypertension (EPOGH) Investigators *Hypertension*.44:1-7.
- Setyanda YOG, Sulastri D, Lestari Y. 2015. Hubungan Merokok dengan Kejadian Hipertensi pada LakiLaki Usia 35-65 Tahun di Kota Padang
Pendidikan Dokter FK UNAND (Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang, 2. Bagian Ilmu Gizi FK UNAND, 3. Bagian Ilmu Kesehatan Masyarakat FK UNAND.
- Singh K., Kaur P., Ahluwalia P., Sharma J. 2012. Effect of monosodium glutamate on various lipid fractions and certain antioxidant enzymes in arterial tissue of chronic alcoholic adult male mice. *Toxicol. Int.* ;19:9–14. doi: 10.4103/0971-6580.94507
- Soualmiaa H, Ayadib I, Kallelc A, Jemaad R, Fekie M, Sanhajif H, Kaabachig N. 2014. Angiotensin II Receptor Gene A1166C Variant and Hypertension in Tunisian Population. *International Journal of Sciences: International Journal of Sciences: Basic and Applied Research (IJSBAR)*.(16) 2 ; 86-96
- Su SL, Lu KC, Lin YF, Hsu YJ, Lee PY, Yang HY dan Kao SY. 2011. *Gene polymorphisms of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II Type 1 receptor among chronic kidney disease patients in a Chinese population. Journal of the Renin-Angiotensin- Aldosterone System*. 0(0): 1–7.
- The National Heart, Lung and Blood Institute (NIH). High Blood Cholesterol – Diagnosis. <https://www.nhlbi.nih.gov/node/3579> and <https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/public/heart/wyntk>.
- Hypertension The Silent Killer. 2015 . Updated JNC-8 Guideline Recommendations

- Tina T. 2012. The Link Between the Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Renal Injury in Obesity and the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep.* April ; 14(2): 160–169.
- Tom DJ., Smilde., Mike W., Zuurman., Hans L., Hillege., Dirk J., Van Veldhuisen., Wiek H., van Gilst., Gerrit van der Steege., Adriaan A., Voors., Jan A. Kors., Paul E., de Jong and Gerjan Navis.2005. *Renal Function Dependent Association of AT1-Receptor Poly-morphism (A1166C) and Electrocardiographic Left Ventricular Hypertrophy.*7:82-90
- Tomaschitz APS, Ritz E, Barbara OP& Thomas R. 2010. Aldosterone and arterial hypertension. *Pieber Nature Endokrinologi* 6 , 83-93
- Vasilios K, Stella S, Sofia P, Zoe R and Gianfranco P. 2010. *Mechanisms of obesity-induced hypertension. Hypertension Research.* 33; 386–393
- Victor RG. 2010. *Systemic Hypertension: Mechanisms and Diagnosis*, 45; 935-954
- Volmer WM, Sacs FM, Ard J.Appel L, George A,Bray, Dennys G, Morton S,Paul R,Laura P. 2001. Effect of Diet and Sodium Intake on Blood Pressure : Subgroup Analysis of the DASH-Sodium Trila for the DASH-Sodium Trial Collaborative Research Group. Effects of diet and sodium intake on blood pressure: subgroup analysis of the DASH-sodium trial. *Annals of internal medicine* 135(12):1019-28.
- Wang R, Zhang Y, Xu L, Lin Y, Yang X, Bai L, Chen Y, Zhao , Fan J, Cheng X, and Liu E. 2016 . Protein Inhibitor of Activated STAT3 Suppresses Oxidized LDL-induced Cell Responses during Atherosclerosis in Apolipoprotein E-deficient Mice.*Scientific Report.* 2016; 6: 36790.. doi: 10.1038/srep36790
- Wang JL, Xue L, Hao PP, Xu F., Chen YG and Zhang Y. 2010. Angiotensin II type 1 receptor gene A1166C polymorphism and essential hypertension in Chinese: ameta-analysis. *Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System.* 11. (127):126-135
- Waspadji, Sarwono, Maria C. 2003. Indeks Glikemik Berbagai Makanan Indonesia. Jakarta : Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- World Health Organization. 2006. Reducing salt intake in populations. Report of WHO Forum and Technical Meeting. Paris.
- World Health Organization. 2013. A Global Brief On Hypertension. Silent killer, Global Health Crisis.
- World Health Organization. 2016. Global Health Crisis.
- Woro R, Nasrin K, Krisnawati B, Indang T, Ratu ADS, Evi M, Siti M, Yuda T, Ekowati R. 2017. Triglycerides as Prognostics Factor of Uncontroled Hypertension in Post Menopausal Woman in Bogor City. *Bulletin of Health Research* vol (45)2;89-96
- Wierzbicki AS, Lambert-Hamill M, Lumb PJ, Crook MA. , 2000. *Reninangiotensin system polymorphisms and coronary events in familial hypercholesterolemia. Hypertension* 36: 808–812.
- Wilhelmus A, 2009. *Genetics and Cardiovascular Risk in a Primary Care Population Studies from the HIPPOCRATES project: Netherlands Heart Foundation.* A.W. Plat, Maastricht. 1; 14
- Williams RR., Hunt SC., Hopkins PN., Hasstedt SJ., Wu LL., Lalouel JM. 1994. *Tabulations and expectations regarding the genetics of human hypertension. Kidney Int.*45(suppl 44):S-57–S-64.

- Wing MTR, Yan BP, Kam K KH, Lam YY. 2010. Renin-angiotensin-aldosterone system blockade for cardiovascular diseases: Current status. Literature Review *in* British Journal of Pharmacology 160(6):1273-1292 .
- Xia H and Lazartigues E. 2010. *Angiotensin-Converting Enzyme 2: Central Regulator for Cardiovascular Function Curr Hypertens Rep.* 12(3): 170–175.
- Xu Z G., Lanting L., Vaziri N., Li Z., Sepasi L ., Iturbe BR and Natarajan R. 2005. Upregulation of Angiotensin II Type 1 Receptor, Inflammatory Mediators, and Enzymes of Arachidonate Metabolism in Obese Zucker Rat Kidney.Reversal by Angiotensin II Type 1 Receptor Blockade.Circulation.2005; 111: 1962-1969
- Yan Q, Dongmei SXL, Guoliang C, Qinghu Z, Lun L, Chenhong G, and Bo F. 2016.. Association of blood glucose level and hypertension in Elderly Chinese Subjects: a community based study. BMC Endocrine Disorders (2016) 16:40. DOI 10.1186/s12902-016-0119-5
- Yusuf S and Anand S. 2008.*Hormone replacement therapy: a time for pause.* Can Med Assoc J 167: 357–359.
- Zablocki D and Junichi S. 2013. Forum Review Article Angiotensin II and Oxidative Stress in the Failing Heart . Antioxidants and Redox Signaling (19) 10, Mary Ann Liebert, Inc. DOI: 10.1089/ars.2012.4588
- Zargari P, Ghasemi MR , Pirhoushiaran M, Vakili V, Hami J, Farzadfard MT, Nezhad PS , Azarpazhooh MR , Sadr NA . 2015. Renin-Angiotensin A1166C Polymorphism and the Risk of Stroke. Journal of Cell and Molecular Research 7 (1), 32-37
- Zhou L, Xue H, Yuan P, Ni J, Yu C, Huang Y, Lu LM . 2010. Angiotensin AT1 receptor activation mediates high glucose-induced epithelial-mesenchymal transition in renal proximal tubular cells. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 37: e152–e157.
- Zhang Q, Hongchao Y, Peimao L, Hua Z and Mingpeng S. 2010. Essential role of HDL on endothelial progenitor cell proliferation with PI3K/Akt/cyclin D1 as the signal pathway Department of Pathology, Institute of Basic Medical Sciences, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, #5, Dong Dan San Tiao, Beijing 100005, China Experimental Biology and Medicine 2010; 235: 1082–1092
- Zhongjie S. 2015. Aging, Arterial Stiffness, and Hypertension the American Heart Association, Inc.. Hypertension.;65:252-256