

## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Hipertensi adalah faktor risiko penyakit kardiovaskular yang paling sering dan berperan sebagai penyebab kematian kardiovaskular, penyebab utama kematian di seluruh dunia. Data dari populasi Amerika Utara menunjukkan bahwa 33,5% dari populasi umum dewasa menderita hipertensi (Banegas dan Gijón-Conde, 2017). Prevalensi hipertensi di Indonesia dilaporkan oleh Riskesdas 2018 berdasarkan hasil pengukuran pada penduduk usia  $\geq 18$  tahun di Indonesia sebesar 34,1%, meningkat dari 25,8% menjadi 31,7% pada tahun 2007 dan 2013 (Kemenkes RI, 2018). Di Sumatera Barat, kasus hipertensi menduduki peringkat pertama untuk kasus tidak menular dengan prevalensi sebesar 22,2% (Dinas Kesehatan Kota Padang, 2019).

Di antara orang dewasa Amerika, hipertensi diderita lebih banyak oleh laki-laki dibandingkan perempuan, dan semakin bertambah usia terjadi peningkatan jumlah kasus hipertensi pada perempuan (Benjamin *et al.*, 2017); Namun, prevalensi hipertensi pada populasi minoritas perempuan Amerika (Afrika Amerika dan Hispanik) mendekati 50%. Pada usia diatas 60 tahun, prevalensi hipertensi menjadi lebih tinggi pada perempuan daripada laki-laki dan kesenjangan ini menjadi melebar dengan faktor penuaan, berkaitan dengan sebagian besarnya proporsi perempuan yang lanjut usia, kemudahan akses ke obat-obatan, isu-isu etnisitas dan penyakit polikistik ovarium sindrom (Abramson dan Melvin, 2014) . Penyakit hipertensi ini turut menyumbang sekitar 1 dari 5 kematian perempuan di Amerika Serikat (AS) dan lebih menyulitkan bagi perempuan daripada laki-laki (Mozaffarian *et al.*, 2016).

Usia harapan hidup menjadi lebih pendek sekitar 5 tahun untuk perempuan dengan hipertensi dibandingkan dengan perempuan normotensi pada usia 50 tahun. Perempuan pasca-menopause merupakan populasi terbesar yang mengalami kematian jantung mendadak, yang menyumbang 13% dari semua kematian. Sebuah laporan dari *Women's Health Initiatives* (WHI) yang mencakup data dari >160.000 perempuan pasca menopause teridentifikasi menderita hipertensi sebagai faktor risiko independen utama untuk kematian jantung mendadak pada populasi ini (Bertoia *et al.*, 2012; Hage *et al.*, 2013).

Selama hidupnya seorang perempuan banyak mengalami peristiwa fisiologis (misalnya, pubertas, menstruasi, kehamilan, menyusui, diabetes kehamilan / preeklampsia / eklampsia, gangguan reproduksi, penggunaan kontrasepsi oral, menopause, dan terapi penggantian hormon. Beberapa penelitian menemukan hipertensi pada perempuan melibatkan disfungsi endotel, peningkatan kekakuan aorta, aktivasi dari sistem renin-angiotensin- aldosteron, sensitivitas garam, stres oksidatif, dan faktor genetik relatif terhadap menopause (Wenger *et al.*, 2016).

Hipertensi dengan penyakit kardiovaskular seperti penyakit arteri koroner merupakan penyakit yang paling umum di antara penerima manfaat asuransi kesehatan *Medicare* pada perempuan (U.S. Department of Health and Human Services, 2012). Pengendalian hipertensi dapat mengurangi efek merugikan terkait penyakit kardiovaskular yang berkontribusi pada kualitas hidup yang buruk, kecacatan, dan peningkatan biaya kesehatan. Dengan demikian pengontrolan tekanan darah harus menjadi prioritas bagi kesehatan perempuan. Namun, manajemen hipertensi dan pengurangan risiko adalah masalah yang sangat kompleks bagi perempuan karena penyebab tingginya tingkat hipertensi masih tidak jelas.

Hampir 95% dari seluruh penderita hipertensi merupakan hipertensi esensial yang belum diketahui secara pasti penyebabnya (Arif et al., 2019). Hipertensi esensial merupakan penyakit multi faktorial yang dipengaruhi oleh interaksi beberapa gen dan faktor lingkungan. Sekitar 20% – 40% dari variasi tekanan darah di antara populasi umum ditentukan oleh faktor genetik (Kuneš dan Zicha, 2009).

Hipertensi esensial memiliki faktor risiko yang tidak dapat diubah yang terdiri dari usia, jenis kelamin, dan genetik. Faktor risiko yang dapat diubah antara lain asupan natrium, aktivitas fisik, obesitas, polusi asap kendaraan dan polusi asap rokok (Hasebe, 2015). Hipertensi terjadi akibat interaksi berbagai faktor risiko tersebut secara bersama-sama, dengan kata lain satu faktor risiko saja belum cukup menimbulkan penyakit hipertensi. Dewasa ini, diketahui bahwa hipertensi dipengaruhi oleh faktor genetik sebesar 90%. Dapat dikatakan 9 dari 10 orang penderita hipertensi memiliki faktor risiko genetik dan lingkungan yang saling berinteraksi dan meningkatkan risiko terjadinya hipertensi (Padmanabhan *et al.*, 2015).

Tekanan Darah ditentukan oleh beberapa parameter sistem kardiovaskular, termasuk volume darah curah jantung sekuncup, dan tonus arterial (Magder, 2018). Tonus arterial ini dipengaruhi oleh volume intravaskuler dan sistem neurohumoral. Pengaturan tekanan darah melibatkan berbagai elemen sistem neurohumoral yang terintegrasi termasuk Renin-angiotensin dan aldosteron sistem (RAAS), peranan peptida natriuretik, endotelium, sistem saraf simpatis dan sistem imun. Adanya malfungsi pada faktor-faktor yang terlibat pada pengaturan tekanan darah termasuk pada salah satu komponen pada sistem neurohumoral yang terintegrasi dapat menyebabkan peningkatan tekanan darah secara langsung ataupun tidak langsung (Oparil *et al.*, 2018).

Hipertensi memiliki mekanisme patofisiologi yang kompleks dan dipengaruhi oleh faktor genetik. Hipertensi esensial melibatkan beberapa tipe gen; beberapa varian alel dari beberapa gen dihubungkan dengan peningkatan risiko perkembangan hipertensi. Kerentanan genetik ini jika berbarengan dengan faktor lingkungan seperti intake natrium yang tinggi, kualitas tidur yang buruk, konsumsi alkohol yang tinggi dan stres mental yang tinggi dapat berkontribusi pada perkembangan hipertensi.

Salah satu upaya pencegahan yang dapat dilakukan untuk mengatasi perkembangan hipertensi adalah dengan mengidentifikasi kerentanan gen penyebab penyakit ini. *Genome Wide Association Study* (GWAS) telah mengidentifikasi beberapa kandidat gen untuk hipertensi (Marian dan Belmont, 2011). Ada banyak gen yang diidentifikasi memiliki kaitan dengan kejadian hipertensi diantaranya adalah gen *UMOD*, *SCN7A*, *ACE*, *WNK1* dan *SH2B3*.

Penelitian ini tertarik untuk meneliti gen *UMOD*, salah satu kandidat gen yang telah diidentifikasi terkait erat dengan hipertensi. Gen ini terletak di lengan pendek kromosom 16p11-13 daerah promotor, terdiri dari 11 exon (39777 tekanan darah). Gen ini mengekspresikan protein Uromodulin yang dikenal juga sebagai *Tamm-horsfall Protein* (THP), salah satu mucin dalam urine (Micanovic *et al.*, 2018). Protein ini dapat dipisahkan dari urine melalui metode *Salting-Out* oleh Igor Tamm dan Frank horsfall di 1950. *UMOD* terutama disintesis dan disekresikan ke dalam urine oleh *thick ascending limb* (TAL) (Devuyst *et al.*, 2017). Beberapa penelitian telah mengidentifikasi lebih dari 60 mutasi pada protein ini yang menjadi penyebab penyakit, dan hampir semuanya dihasilkan oleh mutasi *missense* (Scolari *et al.*, 2015). Mutasi situs sebagian besar terletak pada exon 4, 5 dan 8 dan paling banyak mutasi terjadi di exon 4. Mutasi ini mengganggu pada urutan basa dan menimbulkan masalah



pada struktur protein *UMOD* dan mengakibatkan protein mengalami gangguan fungsi (Jian *et al.*, 2015).

Kandidat gen lain nya yang diketahui memiliki peranan pada kejadian hipertensi adalah gen *SCN7A* (saluran natrium, berpagar tegangan, tipe VII, sub unit  $\alpha$ ). Gen ini adalah anggota dari keluarga yang mengkodekan *voltage-gated Natrium channels* (VGSCs) dari subunit  $\alpha$  ((Savio-Galimberti *et al.*, 2012). Satu studi menunjukkan bahwa saluran natrium yang membawa subunit  $\alpha$  yang dikodekan oleh *SCN7A* bukan gerbang tegangan tetapi gerbang saluran konsentrasi  $\text{Na}^+$  (Isom *et al.*, 2016). Data eksperimental tambahan menunjukkan bahwa saluran berfungsi sebagai sensor tingkat natrium cairan darah dan mengontrol perilaku asupan natrium (Noda dan Hiyama, 2015a) dengan mengubah neuron in volunter (Berret *et al.*, 2013).

Penelitian lain yang dilakukan Zhang menemukan bahwa *SCN7A*/Nax terlibat dalam pengaturan tekanan darah dan terkait dengan hipertensi esensial dengan mengubah perilaku asupan garam. (Zhang *et al.*, 2015). Beberapa penelitian telah menyelidiki hubungan antara gen *SCN7A* dan hipertensi. Zhang melaporkan terdapat 32 *Single Nukleotida Polymorphisme* (SNPs) gen *SCN7A* pada populasi Cina Han yang berada di daerah Shanghai, 30 di antaranya pertama kali diidentifikasi dalam studi tersebut. Penelitian ini juga melaporkan bahwa *SCN7A* SNP rs7565062 dan haplotip G – A – T (rs3791251 – rs6738031 – rs7565062) berkaitan dengan hipertensi secara statistik pada etnis Cina Han, Zhang juga menyimpulkan bahwa subjek dengan alel T dari rs7565062 atau haplotipe G – A – T akan lebih cenderung menderita hipertensi (Zhang *et al.*, 2015).

Kandidat gen lain nya yang diketahui terlibat dengan hipertensi adalah gen *Angiotensin Converting Enzyme (ACE)*. Mutasi pada enzim ini akan mempengaruhi kadar angiotensin II di dalam darah. Angiotensin II merupakan efektor kunci pada

sistem renin angiotensin yang berfungsi sebagai pengatur tekanan darah, keseimbangan air-garam, dan angiostasis. Adanya polimorfisme pada gen ACE akan menimbulkan gangguan pada fungsi enzim ACE. Polimorfisme pada gen ini ini dilaporkan berkontribusi untuk 20-50% dari variasi interindividual dalam aktivitas gen *ACE*, (Camós *et al.*, 2012).

Beberapa penelitian lain mengaitkan polimorfisme gen ACE dengan hipertrofi ventrikel kiri, hipertensi dan migrain.(Yang *et al.*, 2015) Penelitian lain juga menemukan ada nya kaitan dengan preeklampsia.(Abedin-Do *et al.*, 2017; Abedin Do *et al.*, 2018; González-Garrido *et al.*, 2017) Penelitian yang dilakukan oleh Zhang menyimpulkan bahwa terdapat hubungan Polimorfisme ACE pada fetus dikaitkan dengan Preeklampsia pada perempuan etnis Cina Han.(Zhang *et al.*, 2017) Penelitian lain juga menemukan bahwa polimorfisme gen ACE dapat meningkatkan risiko preeklampsia, walaupun secara statistik tidak signifikan.(Procopciuc *et al.*, 2011)

Kandidat gen lain nya adalah Gen *WNK1*. *With no-lysine kinase 1 (WNK1)* adalah Serin-threonine kinase yang berperan dalam regulasi berbagai saluran ion dan terlibat dalam transportasi natrium dan kalium (Murthy *et al.*, 2017). Gen *WNK1* berada pada kromosom 12p 13.3 dan dikodekan oleh 28 exon dan mencakup > 150 KB DNA genom. Protein ini diekspresikan di berbagai jaringan, terutama di ginjal dan sistem kardiovaskular (Hoorn dan Ellison, 2012).

*WNK1* sebagai modulator homeostasis natrium, memiliki peran dalam regulasi keseimbangan antara reabsorpsi natrium ginjal dan ekskresi kalium. Mutasi pada *WNK1* menyebabkan Pseudohypoaldosteronisme tipe 2 (PHA2) – gangguan autosomal dominan yang ditandai dengan hipertensi onset awal dan hiperkalemia. (Fujita, 2014). Beberapa peneliti telah melaporkan bahwa mutasi genetik di *WNK1*

mempengaruhi variasi tekanan darah dan kerentanan terhadap hipertensi (Liu *et al.*, 2013a).

Gen *SH2B3* (LNK) (Böger dan Heid, 2011) mengkodekan protein SH2B adapter protein 3 (*SH2B3*, LNK), protein adaptor intraseluler yang memiliki peran utama dalam hematopoiesis dan meregulasi pensinyalan kaskade sitokin. Beberapa penelitian melaporkan bahwa protein ini terlibat dalam beberapa penyakit, termasuk diabetes tipe 1, autoimun, kardiovaskular, dan hipertensi. (Devallire dan Charreau, 2011).

Protein *SH2B3* ini sebagian besar terdapat di sel hematopoietik dan sel endotel (Dale dan Madhur, 2016). GWAS telah menunjukkan bahwa polimorfisme dalam *SH2B3* berhubungan dengan variasi tekanan darah sistol dan diastol pada subjek penelitian keturunan Afrika Amerika dan Eropa (Fox *et al.*, 2011).

Penelitian lain nya yang dilakukan Rudemiller melaporkan terjadi mutasi pada domain SH2 pada protein *SH2B3* memiliki hubungan dengan penyakit hipertensi dan penyakit ginjal (Rudemiller *et al.*, 2015). Hal ini terjadi karena mutasi pada *SH2B3* di sel endotel menimbulkan penghambatan integrin yang dapat mempengaruhi permeabilitas endotel dan perbaikan pada penyakit ginjal. Ketiadaan *SH2B3* mengakibatkan gangguan pada relaksasi endotel yang distimulasi asetilkolin dan mengurangi kadar oksida nitrat (NO) (Blass *et al.*, 2016; Saleh *et al.*, 2015).

Dewasa ini kemajuan dalam genetika penyakit kompleks telah berkembang pembahasan mengenai penggunaan informasi genetik dalam personalisasi pengobatan dan prediksi risiko. Memprediksi perkembangan penyakit, atau perkembangan penyakit yang berat merupakan salah satu tujuan utama penelitian genetik dan epidemiologi. Prediksi risiko yang akurat akan memungkinkan tindakan pencegahan

yang ditargetkan, seperti gaya hidup atau bahkan intervensi farmakologis. (Yarwood *et al.*, 2015)

Skor risiko genetik adalah perkiraan kontribusi kumulatif faktor genetik untuk luaran tertentu pada individu yang memperhitungkan alel risiko yang dilaporkan. Skor ini juga dapat memperhitungkan efek ukuran untuk alel mereka dan dapat dinormalkan dengan menyesuaikan untuk jumlah total risiko alel dan ukuran luaran dievaluasi (Cooke Bailey dan Igo, 2016).

Oleh karena itu, Penelitian ini dilakukan untuk memeriksa kemampuan prediktif data genetik ini. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menganalisis skor risiko poligenik penyakit hipertensi pada perempuan etnis Minangkabau dan faktor risiko epidemiologi (aktivitas fisik, asupan makanan, Indeks Massa Tubuh).

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas maka dibuat rumusan masalah sebagai berikut :

1. Apa faktor risiko hipertensi pada perempuan etnis Minangkabau?
2. Apakah terdapat hubungan polimorfisme gen *UMOD*, *SCN7A*, *ACE*, *WNK1*, dan *SH2B3* dengan hipertensi pada perempuan etnis Minangkabau?
3. Apakah hasil analisis skor risiko poligenik varian gen *UMOD*, *SCN7A*, *ACE*, *WNK1* dan *SH2B3* dengan hipertensi pada perempuan etnis Minangkabau?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis Skor Risiko Poligenik Varian gen *UMOD*, *SCN7A*, *ACE*, *WNK1* dan *SH2B3* dengan hipertensi pada perempuan etnis Minangkabau.



### 1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui proporsi varian gen *UMOD*, *SCN7A*, *ACE*, *WNK1*, dan *SH2B3* pada perempuan etnis Minangkabau berusia 18-45 tahun yang hipertensi dan non hipertensi.
2. Menganalisis skor risiko poligenik varian gen *UMOD*, *SCN7A*, *ACE*, *WNK1*, dan *SH2B3* dengan hipertensi pada perempuan etnis Minangkabau berusia 18-45 tahun.
3. Menganalisis skor risiko poligenik varian gen *UMOD*, *SCN7A*, *ACE*, *WNK1*, dan *SH2B3* dan faktor risiko hipertensi pada perempuan etnis Minangkabau berusia 18-45 tahun.

### 1.4 Manfaat Penelitian

1. Perkembangan Ilmu

Dapat meningkatkan ilmu pengetahuan mengenai faktor genetik yang mempengaruhi hipertensi pada perempuan etnis Minangkabau.

2. Terapan

Hasil ini juga bermanfaat dalam menentukan faktor risiko genetik yang berperan pada kejadian hipertensi pada perempuan etnis Minangkabau.

3. Manfaat

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi pengetahuan kepada masyarakat perihal faktor risiko genetik yang mempengaruhi hipertensi pada perempuan etnis Minangkabau.

