

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Salah satu masalah kesehatan di dunia yang sering menimbulkan kematian mendadak adalah hipertensi. *Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment on High Blood Pressure VII (JNC-VII)* melaporkan, hampir 1 milyar orang menderita hipertensi di dunia (Bawazier *et al.*, 2010). Sedangkan, kasus hipertensi di Indonesia tahun 2025 diperkirakan akan meningkat 80% (Sundari dkk, 2013). Di propinsi Jawa Timur kasus hipertensi merupakan kasus terbesar untuk kasus penyakit tidak menular. Berdasarkan data Profil Kesehatan Propinsi Jawa Timur Tahun 2010 menunjukkan kasus hipertensi menempati peringkat pertama untuk jenis penyakit tidak menular dan peringkat ketiga untuk keseluruhan penyakit dengan prevalensi sebanyak 12,41% (Dinkes Propinsi Jawa Timur, 2011).

Tingginya kasus penyakit hipertensi disebabkan karena penyakit ini dapat memicu terjadinya gangguan jantung. Selain mengakibatkan gagal jantung, hipertensi dapat berakibat terjadinya gagal ginjal maupun penyakit serebrovaskular (Siddharth, 2012). Pada kebanyakan kasus, hipertensi terdeteksi saat pemeriksaan fisik karena alasan penyakit tertentu, sehingga sering disebut sebagai “*silent killer*” (Maryon, 2005). Tanpa disadari penderita mengalami komplikasi pada organ-organ vital seperti jantung, otak ataupun ginjal yang menyebabkan meningkatnya angka kematian (Djohan, 2004). Gejala-gejala akibat hipertensi, seperti pusing, gangguan penglihatan, dan sakit kepala, seringkali

terjadi pada saat hipertensi sudah lanjut disaat tekanan darah sudah mencapai angka tertentu yang bermakna (Rachman, 2011).

Hipertensi adalah suatu keadaan dimana tekanan darah seseorang mengalami peningkatan di atas batas normal. Hal ini, mengakibatkan suplai oksigen dan nutrisi yang dibawa oleh darah terhambat sampai ke jaringan tubuh yang membutuhkan (Rachman, 2011). Seseorang dikatakan hipertensi apabila tekanan darah sistolik > 140 mmHg dan diastolik > 90 mmHg (Rasyid, 2012).

Peningkatan tekanan darah di atas batas normal (hipertensi) dibedakan menjadi dua golongan berdasarkan penyebabnya yaitu, hipertensi primer atau esensial dan hipertensi sekunder. Persentase hipertensi primer yaitu sebesar 95% sedangkan, hipertensi sekunder yang sebagian besar disebabkan oleh kelainan ginjal (hipertensi renal) lebih jarang terjadi. Hipertensi primer disebabkan oleh berbagai faktor diantaranya yaitu faktor genetik dan lingkungan atau interaksi antara keduanya (Davey, 2005).

Hipertensi bersifat diturunkan atau bersifat genetik. Individu dengan riwayat keluarga hipertensi mempunyai resiko dua kali lebih besar untuk menderita hipertensi daripada orang yang tidak mempunyai keluarga dengan riwayat hipertensi (Anggraini dkk, 2009). Sebagaimana sabda Rasulullah SAW :

أَنَّ رَجُلًا أَتَى النَّبِيَّ فَقَالَ يَا رَسُولَ اللَّهِ وُلِدَ
لِي غُلَامٌ أَسْوَدٌ فَقَالَ هَلْ لَكَ مِنْ إِبِلٍ قَالَ
نَعَمْ قَالَ مَا أَلْوَانُهَا قَالَ حُمْرٌ قَالَ هَلْ
قَالَ نَعَمْ قَالَ فَأَنَّى ذَلِكَ فِيهَا مِنْ أَوْرَقٍ
قَالَ لَعَلَّهُ نَزَعَهُ عِرْقٌ قَالَ فَلَعَلَّ ابْنَكَ هَذَا
نَزَعَهُ

Artinya : “Seorang laki-laki mendatangi Nabi shallallahu 'alaihi wasallam dan berkata, "Wahai Rasulullah, isteriku telah melahirkan anak yang berkulit hitam." Beliau bertanya: "Apakah kamu memiliki beberapa ekor Unta?" laki-laki itu menjawab, "Ya." Beliau melanjutkan bertanya: "Lalu apa saja warna kulitnya?" Ia menjawab, "Merah." Beliau bertanya lagi: "Apakah di antara Unta itu ada yang berkulit keabu-abuan?" laki-laki itu menjawab, "Ya." Beliau bertanya: "Kenapa bisa seperti itu?" laki-laki itu menjawab, "Mungkin itu berasal karena faktor keturunan." Beliau bersabda: "Mungkin juga anakmu seperti itu (karena faktor keturunan)." (H.R Bukhari: 4893).

Kata عِرْق pada hadist di atas bermakna keturunan yang dipahami sebagai gen dari asal keturunan. Hadist di atas menjelaskan bahwa penyebab munculnya perbedaan warna kulit disebabkan oleh faktor keturunan. Kajian genetika pada hadist di atas menyatakan bahwa setiap janin akan mewarisi sifat – sifat genetik kedua orangtuanya seperti warna kulit, penyakit dan lain-lain. Penelitian yang dilakukan oleh Mendel pada biji kacang Arab, diketahui bahwa proses pewarisan sifat dari suatu generasi ke generasi lain dapat berlangsung hanya dengan faktor – faktor terkecil, yang belakangan diketahui dengan sebutan “pembawa keturunan” atau “gen” (*genes*) (Al-Najjar, 2010). Pada penderita hipertensi esensial juga terkait faktor genetik sebagaimana hadits di atas.

Faktor genetik yang menyebabkan hipertensi primer tidak dapat diobati, tetapi dapat diberikan pengobatan untuk mencegah terjadinya komplikasi (Lim, 2009). Cara untuk mencegah perkembangan hipertensi salah satunya yaitu dengan mengidentifikasi gen yang memiliki kecenderungan untuk terjadinya hipertensi. Gen tersebut adalah gen *angiotensin converting enzyme* (ACE). Gen ACE berperan dalam mengkonversi angiotensin I (peptida inaktif) menjadi angiotensin II (peptida aktif) (Narne *et al*, 2012).

Ekspresi gen ACE dipengaruhi oleh kehadiran (insersi, I) atau ketidakhadiran (delesi, D) Alu *sequence* sepanjang 287 pb pada intron 16 yang menyebabkan polimorfisme (Tatabaei *et al*, 2006). Adanya polimorfisme akan menghasilkan tiga genotip yang berbeda yaitu insersi- insersi (II), insersi – delesi (ID), dan delesi - delesi (DD) (Tronvik *et al*, 2008). Kadar ACE paling tinggi ditemukan pada individu dengan genotip DD, kemudian ID dan paling rendah adalah II (Eisenmann, dkk : 2009).

Alel D dari gen ACE dihubungkan dengan peningkatan konversi Angiotensin I menjadi Angiotensin II yang bersifat vasokonstriktor (Huang *et al*, 2013). Sedangkan, adanya alel I dari gen ACE dihubungkan dengan peningkatan resiko untuk batuk pada pasien hipertensi yang diberi terapi ACE inhibitor (ACEi) (Nishio *et al*, 2011 dan Feng Li *et al*, 2012). Keberadaan genotip II, ID, dan DD penting untuk diidentifikasi karena akan berhubungan dengan pemberian terapi yang tepat pada pasien hipertensi. Pemberian ACEi pada beberapa pasien hipertensi akan menimbulkan efek batuk (Nishio *et al*, 2011). Hal ini terjadi karena ACE menyebabkan degradasi bradikinin menjadi peptida inaktif, sehingga dengan adanya ACEi bradikinin tetap aktif dan menyebabkan batuk.

Berbagai penelitian yang ada membuktikan bahwa penyakit hipertensi dipengaruhi oleh adanya alel D pada intron 16. Bayoumi *et al*, (2006) dan Al-Hinai *et al*, (2002) melaporkan bahwa 61-73% penderita hipertensi pada populasi Arab memiliki alel D. Begitu pula dengan populasi di Afrika dan Amerika sebanyak 59% (Barley, 1994). Di Indonesia juga telah dilakukan penelitian tentang polimorfisme gen ACE, yaitu pada populasi Sulawesi. Hasil penelitian

menunjukkan frekuensi alel D lebih tinggi yaitu sebesar 64% (Rasyid dkk, 2012). Namun, beberapa penelitian pada populasi penderita hipertensi di negara lain tidak didominasi oleh alel D.

Penelitian yang dilakukan pada populasi Cina menunjukkan 37% yang memiliki alel D (Young *et al*, 1995), kemudian Malaysia 35% (Jayaplan *et al*, 2008), Taiwan 36% (Chuang, 1997), Singapura 31% (Lau *et al*, 2002), terutama pada populasi Aborigin –Australia hanya 3% (Lester *et al*, 1999). Di Indonesia pada populasi hipertensi di Yogyakarta hanya 16,4% yang memiliki alel D, sedangkan 83,6% adalah alel I (Bawazier dkk, 2010). Di Malang belum dilakukan penelitian tentang identifikasi gen ACE I/D, sehingga identifikasi gen ACE I/D pada penderita hipertensi di Malang perlu dikaji untuk menunjang pemberian terapi yang tepat pada penderita hipertensi.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah dari penelitian ini adalah ;

1. Berapa persentase genotipe II, ID dan DD pada penderita hipertensi di Rumah Sakit Saiful anwar Malang?
2. Berapa persentase alel I dan D pada penderita hipertensi di Rumah Sakit Saiful anwar Malang?

1.3 Tujuan

Tujuan dari penelitian ini adalah:

1. Untuk mengetahui persentase genotipe II, ID dan DD pada penderita hipertensi di Rumah Sakit Saiful anwar Malang

2. Untuk mengetahui persentase alel I dan D pada penderita hipertensi di Rumah Sakit Saiful anwar Malang

1.4 Manfaat

Manfaat dari penelitian ini adalah ;

1. Memberikan informasi genotip penderita hipertensi di rumah sakit Saiful Anwar Malang, sehingga dapat memberikan terapi pengobatan yang tepat pada pasien.
2. Menunjang studi lebih lanjut untuk dapat digunakan sebagai acuan dalam memberikan terapi pada pasien hipertensi.

1.5 Batasan Masalah

Batasan masalah pada penelitian ini adalah ;

1. Sampel darah yang digunakan berasal dari pasien hipertensi di Rumah Sakit Saiful Anwar Malang sebanyak 200 μ l dengan tekanan darah \geq 140mmHg, tanpa batasan usia dan jenis kelamin.
2. Isolasi DNA dari darah pasien menggunakan kit QIAGEN[®].
3. Metode yang digunakan adalah PCR konvensional dengan menggunakan primer Applied Biosystems 111 dan 112 dengan urutan forward 5'- CCC ATC CTT TCT CCC ATT TCT C -3' dan reverse 5'- AGC TGG AAT AAA ATT GGC GAA AC -3'.

4. Parameter dalam penelitian ini yaitu

- a. Persentase jumlah pasien hipertensi yang memiliki genotipe insersi insersi (II), insersi delesi (ID) dan delesi delesi (DD) berupa Pita DNA hasil PCR yang divisualisasikan menggunakan elektroforesis pada 2,5% gel agarose, dengan ukuran band untuk alel I yaitu 597 pb dan untuk alel D yaitu 319 pb.
- b. Persentase alel I dan D yang didapatkan dari jumlah genotip menggunakan rumus hukum Hardy-Weinberg

