

Faktor Risiko Non Genetik dan Polimorfisme *Promoter Region* Gen *CYP11B2* Varian T(-344)C *Aldosterone Synthase* pada Pasien Hipertensi Esensial di Wilayah Pantai dan Pegunungan

Non Genetic Risk Factor and Polymorphism of *Aldosterone Synthase* T(-344)C Variant *CYP11B2* Gene *Promoter Region* Essential Hypertension Patients at Coastal and Mountainous Areas

Sundari¹, Aulani'am², Djoko Wahono S³, M Aris Widodo⁴

¹Rumah Sakit Umum Blambangan Banyuwangi

²Laboratorium Biologi Molekuler Fakultas MIPA Universitas Brawijaya Malang

³Laboratorium Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang

⁴Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang

ABSTRAK

Hipertensi esensial disebabkan oleh multifaktorial dan merupakan penyakit yang kompleks karena melibatkan faktor genetik dan lingkungan atau interaksi antara keduanya. Polimorfisme kandidat gen secara genetik menentukan terjadinya hipertensi esensial. Salah satu polimorfisme yang berhubungan dengan hipertensi adalah gen *CYP11B2* varian T(-344)C sebagai gen penyandi *aldosterone synthase*. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis interaksi antara faktor risiko non genetik dengan polimorfisme *promoter region* gen *CYP11B2* varian T(-344)C pada pasien hipertensi esensial di wilayah pantai dan pegunungan, dengan desain *case control study*. Jumlah sampel masing-masing kelompok kasus dan kontrol sebanyak 50 orang, sehingga keseluruhan sampel penelitian sejumlah 100 orang. Penentuan polimorfisme gen *CYP11B2* varian T(-344)C menggunakan isolasi DNA, *polymerase chain reaction* (PCR) dan analisis hasil *restriction fragment length polymorphism* (RFLP). Penelitian ini telah mengidentifikasi adanya polimorfisme *promoter region* gen *CYP11B2* sebesar 8,3% pada pasien hipertensi esensial di wilayah pantai. Polimorfisme berupa adanya mutasi basa *thymine* (T) menjadi *cytosine* (C) pada kodon -344 pada 2 (dua) pasien hipertensi esensial di wilayah pantai. Kerentanan genetik ditemukan pada individu dengan genotip homozigot TT 3 (tiga) kali lebih banyak daripada genotip heterozigot TC yang mengalami hipertensi esensial baik di wilayah pantai maupun pegunungan dan genotip homozigot TT ditemukan 8 (delapan) kali lebih banyak dari pada genotip homozigot CC di wilayah pantai. Penelitian ini memperkuat bahwa genotip TT dan alel -344T berkaitan dengan kecenderungan genetik terjadinya hipertensi esensial.

Kata Kunci: *Aldosterone synthase*, gen *CYP11B2* varian T(-344)C, hipertensi esensial, polimorfisme

ABSTRACT

Essential hypertension is a multifactorial and complex disease because it involves to interactions of genetic and environment factors. One of the polymorphisms that relation with hypertension is a T(-344)C variant CYP11B2 gene as a gene coding for aldosterone synthase. This study purposed to analyze the interaction between non genetic risk factors and the polymorphism of aldosterone synthase T(-344)C Variant CYP11B2 Gene Promoter Region in patiens with essential hypertension at coastal and mountainous areas in a case control study. We studied 100 individuals, whom were 50 hypertensive patients and 50 healthy normotensive subjects. The polymorphism of aldosterone synthase T(-344)C variant CYP11B2 gene was determined using polymerase chain reaction and restriction fragment length polymorphism analysis. The results of study indicated there is the influence overall risk factors together to essential hypertension in both the coastal and mountainous areas. The presence of polymorphisms in the CYP11B2 gene promoter region of 8,3% in patients with essential hypertension in coastal areas. Polymorphism of the thymine base mutation (T) to cytosine (C) at codon -344 in 2 (two) patients of essential hypertension in coastal areas. Genetic susceptibility was found in individuals with homozygous genotype TT 3 (three) times more than the heterozygous genotype TC who have essential hypertension in both coastal and mountainous areas and the homozygous genotype TT was found 8 (eight) times more than the homozygous genotype CC in the coastal areas. This study supports that the TT genotype and allele -344T associated with essential hypertension.

Keywords: *Aldosterone polymorphism, essential hypertension, synthase, T(-344) variant CYP11B2 gene*

Jurnal Kedokteran Brawijaya, Vol. 27, No. 3, Februari 2013; Korespondensi: Sundari. Rumah Sakit Umum Blambangan Banyuwangi, Jl. Letkol Istiqlah No. 49 Banyuwangi Tel. (0333) 421118 Email: sundarifadjar@gmail.com

PENDAHULUAN

Hipertensi merupakan masalah yang besar dan serius di seluruh dunia karena prevalensinya yang tinggi dan cenderung meningkat di masa yang akan datang. Hipertensi disebut juga '*the silent killer*' karena sebagai salah satu penyebab peningkatan angka kesakitan (morbiditas) dan angka kematian (mortalitas). *World Health Organization* (WHO) memperkirakan lebih dari 1 (satu) milyar manusia di dunia hidup dengan hipertensi dan diprediksi akan meningkat sebanyak 60% pada tahun 2025 (1).

Di Indonesia dan negara berkembang lainnya hipertensi merupakan salah satu masalah kesehatan masyarakat. Kasus hipertensi diperkirakan akan meningkat 80% pada tahun 2025, dari sejumlah 639 juta kasus pada tahun 2000 diperkirakan menjadi 1,15 milyar kasus di tahun 2025. Di provinsi 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%. Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar tahun 2007 didapatkan bahwa prevalensi hipertensi tertinggi di Kepulauan Natuna (wilayah pantai) sebanyak 53,3%, sedangkan prevalensi hipertensi terendah di Pegunungan Jayawijaya sebanyak 6,8%. Hal ini antara lain berhubungan dengan adanya perbedaan pola makan terutama intake natrium yang mendukung risiko terjadinya hipertensi (2).

Masalah utama pada hipertensi adalah bahwa lebih dari 95% dari keseluruhan pasien hipertensi merupakan hipertensi esensial yang tidak diketahui penyebabnya (3). Hipertensi esensial disebabkan oleh multifaktorial merupakan penyakit yang kompleks karena melibatkan faktor genetik dan lingkungan atau interaksi antara keduanya (4,5). Perkembangan hipertensi tergantung interaksi antara faktor genetik dan faktor risiko terjadinya hipertensi antara lain faktor lingkungan (6).

Faktor risiko hipertensi esensial yang tidak dapat dikontrol meliputi umur, jenis kelamin, dan keturunan (genetik) merupakan risiko terjadinya hipertensi. Faktor risiko yang dapat dikontrol antara lain intake natrium, aktifitas fisik, obesitas, polusi asap kendaraan, dan polusi asap rokok. Hipertensi terjadi karena peran faktor risiko non genetik tersebut secara bersama-sama (*common underlying risk factor*), dengan kata lain satu faktor risiko saja belum cukup menyebabkan timbulnya hipertensi (7). Hipertensi terjadi akibat faktor lingkungan, faktor genetik, dan interaksi antara keduanya. Faktor lingkungan adalah faktor non genetik yang dapat dikontrol dan yang tidak dapat dikontrol (3). Saat ini tren hipertensi sebanyak 90 persen dipengaruhi adanya faktor genetik sehingga jika ada 10 orang menderita hipertensi maka sebanyak 9 orang diantaranya disebabkan karena faktor genetik dan lingkungan yang meningkatkan risiko terjadinya hipertensi (8).

Salah satu pendekatan untuk mencegah perkembangan hipertensi adalah dengan mengidentifikasi kerentanan gen penyebab hipertensi yang melibatkan berbagai lokus gen yang memiliki kecenderungan untuk hipertensi, bahkan beberapa penelitian epidemiologi genetik menyarankan perlunya penelitian varian genetik tertentu,

termasuk polimorfisme gen (7). Polimorfisme kandidat gen secara genetik menentukan terjadinya hipertensi esensial. Identifikasi gen yang terlibat dalam patogenesis hipertensi esensial merupakan tantangan besar. Gen *RAAS* (*Renin Angiotensin Aldosterone System*) adalah kandidat gen yang paling atraktif. Salah satu polimorfisme yang berhubungan dengan hipertensi adalah gen *CYP11B2* varian *T(-344)C* sebagai gen penyandi *aldosterone synthase* dan satu-satunya polimorfisme *single nucleotide* varian *T(-344)C*. Polimorfisme ini terjadi pada *promoter region* yang dapat mempengaruhi *putative binding site steroidogenic transcription factor-1 (SF-1)* (9,10).

Polimorfisme gen *CYP11B2* varian *T(-344)C* lebih sering ditemukan pada ras Asia daripada ras kulit putih maupun kulit hitam. Penelitian yang dilaksanakan di Jepang terhadap gen *CYP11B2* varian *T(-344)C* menunjukkan hubungan positif antara gen ini dengan hipertensi esensial. Beberapa mutasi *CYP11B2* pada manusia dapat meningkatkan aldosteron karena berhubungan dengan kadar sekresi aldosteron (11). Penelitian lainnya tentang hubungan antara polimorfisme gen *CYP11B2* varian *T(-344)C* menunjukkan bahwa subyek dengan genotip TT pada polimorfisme *T(-344)C* menunjukkan kadar aldosteron lebih tinggi daripada dengan genotip TC atau CC. Penelitian ini menunjukkan adanya hubungan antara polimorfisme gen *CYP11B2* varian *T(-344)C* dengan tekanan darah. Penelitian selanjutnya juga menunjukkan adanya hubungan antara polimorfisme *CYP11B2* varian *T(-344)C* dengan hipertensi esensial yang tergantung pada status intake natrium dari subjek penelitian (12).

Di Indonesia hingga kini belum pernah dilakukan penelitian mengenai faktor risiko non genetik dan polimorfisme gen *CYP11B2* varian *T(-344)C* dengan terjadinya hipertensi esensial. Pentingnya hal tersebut dilakukan karena prevalensi penyakit kardiovaskular menempati peringkat teratas sebagai penyebab kematian di Indonesia dan penyebab kematian yang utama adalah hipertensi esensial. Prevalensi tertinggi hipertensi esensial di Indonesia terjadi di wilayah pantai sedangkan prevalensi terendah terjadi di wilayah pegunungan. Selain itu polimorfisme gen *CYP11B2* varian *T(-344)C* juga lebih sering ditemukan pada ras Asia, dimana Indonesia termasuk didalamnya. Latar belakang tersebut menunjukkan pentingnya penelitian tentang faktor risiko non genetik dan polimorfisme *promoter region* gen *CYP11B2* varian *T(-344)C* *aldosterone synthase* pada pasien hipertensi esensial di wilayah pantai dan pegunungan.

METODE

Jenis penelitian yang digunakan yaitu penelitian observasional dengan desain penelitian yang digunakan *hospital based case-control study*. Penelitian dilaksanakan di empat tempat yaitu a). Puskesmas Kedungrejo Muncar dan jaringannya di Kabupaten Banyuwangi, b). Puskesmas Licin dan jaringannya di Kabupaten Banyuwangi, keduanya sebagai tempat pengambilan sampel darah hanya pada sampel penelitian kelompok kasus, c). Laboratorium Kesehatan Daerah (Labkesda) Dinas Kesehatan di Kabupaten Banyuwangi sebagai tempat pemeriksaan natrium serum, serta d). Laboratorium Fisiologi Universitas Brawijaya Malang, Laboratorium Sentral Ilmu Hayati Universitas Brawijaya Malang, dan Laboratorium Genetika Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim

Malang, ketiganya sebagai tempat dilakukan proses isolasi DNA, *polymerase chain reaction* (PCR), dan *restriction fragment length polymorphism* (RFLP). Keseluruhan sampel yang harus diteliti untuk masing-masing kelompok kasus dan kontrol sebanyak 50 orang, sehingga keseluruhan sampel penelitian sejumlah 100 orang.

Variabel dalam penelitian ini terdiri dari variabel terikat yaitu hipertensi esensial dan variabel bebas meliputi faktor risiko non genetik (umur, jenis kelamin, riwayat keturunan, intake natrium, aktifitas fisik, obesitas, polusi asap kendaraan, dan polusi asap rokok) dan Polimorfisme Gen *CYP11B2* Varian *T(-344)C*.

Pengukuran intake natrium digunakan untuk mengukur jumlah intake natrium, kebiasaan konsumsi dan porsi makanan yang mengandung natrium menggunakan metode *Semi-Quantitative Frequency Food Quality (FFQ)*. Metode yang digunakan untuk verifikasi komposisi asupan makanan menggunakan metode *Food Recall Diet 24 hours*. Untuk pengumpulan data diperlukan pengisian kuesioner dan formulir terstruktur dengan bantuan *food model* dan ukuran rumah tangga (URT). Analisis intake natrium dilakukan menggunakan instrumen *Nutri Survey Program*.

Penentuan polimorfisme *promoter region* gen *CYP11B2* varian *T(-344)C* dilakukan dengan pemeriksaan isolasi DNA, PCR, dan RFLP. Isolasi DNA dilakukan pada 50 responden kelompok kasus di wilayah pantai dan pegunungan menggunakan metode *Norgen's Blood Genomic Kit*, dengan konsentrasi DNA rata-rata sekitar 0,748 µg/µl. Kadar DNA yang digunakan untuk amplifikasi PCR gen *CYP11B2* adalah 1 µg masing-masing sampel pasien. Primer untuk varian *T(-344)C* adalah 5'-CAGGAGGATGAGCAGGCAGAGCACAG-3' (*forward primer*) dan 5'-CTCACCCAGGAACCTGCTCTGGAAACATA-3' (*reversed primer*). Proses amplifikasi gen *CYP11B2* varian *T(-344)C* yang dilakukan melalui predenaturasi 94°C selama 5 menit, denaturasi 94°C selama 1 menit, *annealing* 88°C selama 1 menit, *extention* 72°C selama 1 menit, *final extention* 72°C selama 7 menit, dan *final* 4°C selama 10 menit. Hasil analisis amplifikasi gen *CYP11B2* ditemukan dengan ukuran basa nukleotida sekitar 639 bp. Untuk mengetahui ada tidaknya polimorfisme dilakukan RFLP dan pemotongan dengan enzim restriksi *HaeIII*.

Uji normalitas menggunakan *One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test* dan uji homogenitas menggunakan *Test of Homogeneity of Variances*. Adanya pengaruh dan besarnya risiko dianalisis menggunakan analisis uji regresi logistik. Besarnya risiko diketahui dari hasil perhitungan *Odds Ratio* (OR). Terdapat faktor risiko jika ditemukan nilai OR>1. Selain nilai OR, juga harus diperhatikan nilai 95% CI (*Confidence Interval*), dimana OR benar-benar menjadi faktor risiko jika lebih besar dari 1 dengan rentang nilai 95% CI yang juga lebih besar dari 1.

Chi-square test digunakan untuk menganalisis adanya hubungan antara polimorfisme *promoter region* gen *CYP11B2* varian *T(-344)C* berdasarkan frekuensi genotip dan frekuensi alel dengan terjadinya hipertensi esensial di wilayah pantai dan pegunungan. Uji *Chi-square* juga digunakan untuk menganalisis hubungan antara faktor risiko dengan polimorfisme *promoter region* gen *CYP11B2* varian *T(-344)C* pada pasien hipertensi esensial di wilayah pantai dan pegunungan. Hasil *Chi-square test* dinyatakan

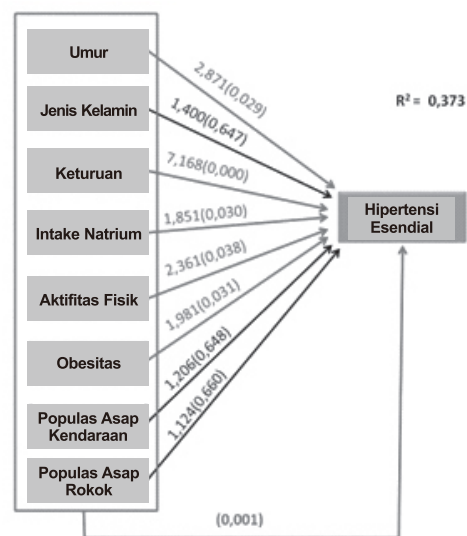
berhubungan secara signifikan jika ditemukan nilai $p < 0,05$ dengan memperhatikan nilai 95% CI (*Confidence Interval*). Interpretasi dari hasil analisis yaitu ada hubungan yang bermakna jika $p < 0,05$ dan tidak ada hubungan yang bermakna jika $p > 0,05$.

Lambda Correlation Test digunakan untuk menganalisis hubungan antara faktor risiko dengan polimorfisme *promoter region* gen *CYP11B2* varian *T(-344)C* pada pasien hipertensi esensial di wilayah pantai dan pegunungan. Uji korelasi *Lambda* digunakan untuk skala data nominal dan ordinal. Interpretasi dari hasil analisis yaitu ada hubungan yang bermakna jika $p < 0,05$ dan tidak ada hubungan yang bermakna jika $p > 0,05$. Analisis deskriptif digunakan untuk mengetahui adanya kerentanan genetik dan memperjelas adanya hubungan dan interaksi antara faktor risiko dengan polimorfisme pada *promoter region* gen *CYP11B2* varian *T(-344)C* pada pasien hipertensi esensial di wilayah pantai dan pegunungan. Keseluruhan uji statistik tersebut menggunakan program *SPSS Statistics Release 19.0 for Windows*.

HASIL

Pengaruh Faktor Risiko Non Genetik terhadap Hipertensi Esensial di Wilayah Pantai dan Pegunungan

Analisis pengaruh dan besarnya risiko dari faktor risiko non genetik terhadap hipertensi esensial di wilayah pantai dan pegunungan dijelaskan pada Gambar 1.



Gambar 1. Pengaruh faktor risiko non genetik terhadap hipertensi esensial di wilayah pantai dan pegunungan

Gambar 1 menunjukkan bahwa faktor umur berpengaruh signifikan terhadap hipertensi esensial, p value < 0,05 dengan *Odds Ratio* (OR) 2,871 yang artinya semakin tua usia (lansia) mempunyai risiko 3 (tiga) kali lipat mengalami hipertensi daripada usia dewasa. Faktor keturunan berpengaruh signifikan terhadap hipertensi esensial di wilayah pantai, p value < 0,05 dan *Odds Ratio* (OR) sebesar 7,168 yang artinya individu yang mempunyai riwayat orang tua hipertensi, memiliki besar risiko 7 (tujuh) kali

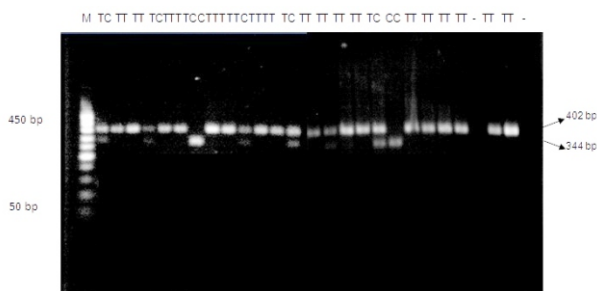
lipat mengalami hipertensi daripada yang tidak memiliki riwayat keturunan hipertensi.

Intake natrium berpengaruh signifikan terhadap hipertensi esensial, p value <0,05 dan *Odds Ratio* (OR) sebesar 1,851 sehingga semakin tinggi intake natrium mempunyai resiko 2 (dua) kali lipat mengalami hipertensi. Aktifitas fisik berpengaruh terhadap hipertensi esensial, dengan p value <0,05 dan *Odds Ratio* (OR) sebesar 2,367 sehingga semakin berat aktifitas fisik mempunyai besar resiko 2 (kali) lipat untuk mengalami hipertensi esensial. Faktor obesitas juga berpengaruh signifikan terhadap hipertensi esensial, dengan p value <0,05 dan *Odds Ratio* (OR) sebesar 1,981 sehingga semakin meningkat Indeks Massa Tubuh (IMT) maka mempunyai besar resiko 2 (kali) lipat untuk mengalami hipertensi esensial.

Keseluruhan faktor risiko non genetik berpengaruh signifikan terhadap hipertensi esensial di wilayah pantai dan pegunungan, hal tersebut disebabkan karena nilai p value < 0,05 dan koefisien determinasi sebesar 0,373 sehingga prosentase pengaruh keseluruhan faktor risiko non genetik terhadap hipertensi esensial sebesar 37,3%.

Identifikasi Polimorfisme Promoter Region Gen *CYP11B2* Varian *T(-344)C* pada Pasien Hipertensi Esensial di Wilayah Pantai dan Pegunungan

Elektroforegram dari hasil pemeriksaan RFLP pada responden di wilayah pantai dijelaskan dalam Gambar 2.



Gambar 2. Elektroforegram hasil RFLP gen *CYP11B2* varian *T(-344)C* pada pasien hipertensi esensial di wilayah pantai responden 1-25

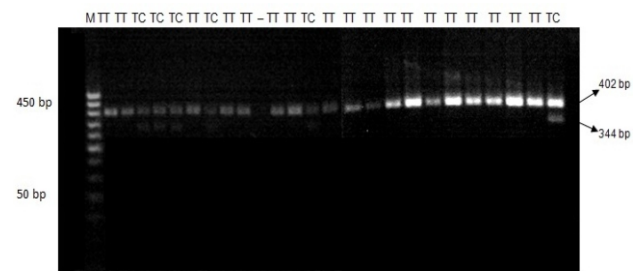
Keterangan: M : Marker DNA 50 bp (Norgen, CA)

Gambar 2 menunjukkan bahwa dari 25 responden di wilayah pantai yang dilakukan RFLP sebanyak 24 responden yang berhasil menunjukkan genotipnya. Polimorfisme gen *CYP11B2* varian *T(-344)C* terdiri dari homozigot TT, heterozigot TC, dan homozigot CC. Berdasarkan hasil pembacaan elektroforegram dari hasil PCR-RFLP pada pasien hipertensi esensial di wilayah pantai, didapatkan homozigot TT sejumlah 17 (70,8%), heterozigot TC sejumlah 11 (20,8%), dan homozigot CC sejumlah 2 (8,3%).

Hasil PCR-RFLP pada Gambar 2, menunjukkan adanya mutasi gen *CYP11B2* pada 2 (dua) responden pada basa *Thymine* (T) substitusi menjadi *Cytosine* (C) di kodon -344 pada *promoter region*. Mutasi terjadi pada individu dengan genotip homozigot CC sebanyak 8,3% yang artinya

lebih dari 1%. Sehingga dapat diasumsikan telah terjadi polimorfisme pada *promoter region* gen *CYP11B2* varian *T(-344)C* pada pasien hipertensi esensial di wilayah pantai. Apabila populasi penelitian sejumlah 253 pasien hipertensi esensial di wilayah pantai, maka rasio mutasi sebesar 8:1.000. Berdasarkan rasio tersebut diperkirakan terdapat 8 (delapan) mutan dari 1.000 orang yang hipertensi esensial di wilayah pantai.

Gambaran elektroforegram dari hasil pemeriksaan RFLP pada responden di wilayah pegunungan disajikan pada Gambar 3.



Gambar 3. Elektroforegram hasil RFLP gen *CYP11B2* varian *T(-344)C* pada pasien hipertensi esensial di wilayah pegunungan responden 1-25

Keterangan: M : Marker DNA 50 bp (Norgen, CA)

Dari 25 responden di wilayah pegunungan yang dilakukan RFLP sebanyak 22 responden yang berhasil menunjukkan genotipnya. Berdasarkan hasil pembacaan hasil elektroforesis gel dari hasil PCR-RFLP pada pasien hipertensi esensial di wilayah pantai, didapatkan homozigot TT sejumlah 16 (72,7%), heterozigot TC sejumlah 6 (27,3%), dan tidak ada yang homozigot CC. Gambar 3 menunjukkan bahwa tidak ditemukan mutasi pada responden di wilayah pegunungan.

Hubungan antara Frekuensi Genotip dan Frekuensi Alel dengan terjadinya Hipertensi Esensial di Wilayah Pantai dan Pegunungan

Perbedaan frekuensi genotip dan frekuensi alel pada pasien hipertensi esensial di wilayah pantai dan pegunungan dijelaskan dalam Tabel 1. Hasil menunjukkan bahwa frekuensi genotip pada gen *CYP11B2* varian *T(-344)C* mayoritas responden adalah homozigot TT untuk wilayah pantai sebesar 70,8% dan wilayah pegunungan 72,7%. Sehingga genotip homozigot TT ditemukan 3 (tiga) kali lebih banyak yang mengalami hipertensi esensial daripada genotip heterozigot TC baik di wilayah pantai maupun pegunungan, serta 8 (delapan) kali lebih banyak dari pada genotip homozigot CC di wilayah pantai. Adapun distribusi genotip homozigot CC adalah paling sedikit dan hanya di wilayah pantai sebesar 8,3%, bahkan di wilayah pegunungan tidak ditemukan.

Setelah dianalisis lebih lanjut menggunakan *Chi-square test*, didapatkan bahwa tidak ada hubungan yang bermakna antara frekuensi genotip dengan lokasi terjadinya hipertensi esensial (wilayah pantai dan pegunungan), nilai $p=0,361$. Hasil tersebut didukung

kemunculan frekuensi genotip terbanyak di wilayah pantai dan pegunungan adalah genotip homozigot TT.

Tabel 1. Hubungan antara frekuensi genotip dengan terjadinya hipertensi esensial di wilayah pantai dan pegunungan

Kelompok Wilayah	Frekuensi Genotip (n,%)			C (p value)
	Homozigot TT	Heterozigot TC	Homozigot CC	
Kelompok (n)	(n=33)	(n=11)	(n=2)	
Pasien Pantai	17 (70,8%)	5 (20,8%)	2 (8,3%)	2,038 (0,361)
Pasien Pegunungan	16 (72,7%)	6 (27,3)	0 (0%)	

Keterangan: Analisis statistik *Chi-Square test*, C (Koefisien Kontingensi), *p value* <0,05 ada hubungan yang bermakna, *p value* >0,05 tidak ada hubungan yang bermakna.

Hubungan antara frekuensi alel dengan terjadinya hipertensi esensial di wilayah pantai dan pegunungan dijelaskan pada Tabel 2. Hasil distribusi frekuensi alel menunjukkan bahwa responden terbanyak adalah hipertensi esensial dengan alel -344T pada wilayah pantai sebesar 81,2% dan pada responden wilayah pegunungan sebesar 86,4%. Responden dengan alel -344C di wilayah pantai sebesar 18,8% dan wilayah pegunungan sebesar 13,6%. Sehingga responden dengan alel -344T memiliki 4 (empat) kali lebih banyak yang mengalami hipertensi esensial daripada individu dengan alel -344C. Tabel 2 menunjukkan bahwa frekuensi alel T sebesar 0,86 (pantai) dan 0,81 (pegunungan) serta frekuensi alel C sebesar 0,14 (pantai) dan 0,19 (pegunungan). Berdasarkan frekuensi alel tersebut, maka dapat diketahui adanya polimorfisme pada lokus ini dikarenakan terdapat dua alel yang seluruhnya memiliki frekuensi alel kurang dari 0,99 sehingga disebut varian langka.

Analisis data lebih lanjut menggunakan *chi-square test*, diketahui tidak ada hubungan yang bermakna antara polimorfisme promoter region gen *CYP11B2* varian T(-344)C berdasarkan frekuensi alel dengan lokasi terjadinya hipertensi esensial di wilayah pantai dan pegunungan (nilai *p*=0,507). Hasil tersebut menunjukkan bahwa frekuensi kemunculan alel T dan alel C tidak tergantung lokasi penelitian (wilayah pantai maupun pegunungan), dengan kejadian terbanyak di wilayah pantai dan pegunungan adalah kemunculan alel T.

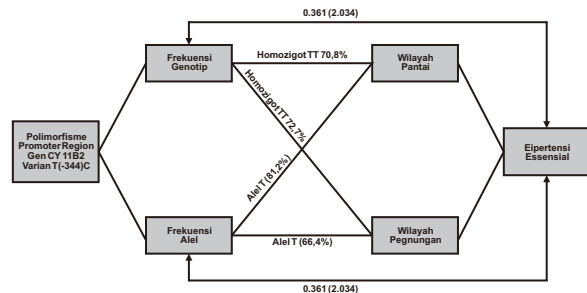
Tabel 2. Hubungan antara frekuensi alel dengan terjadinya hipertensi esensial di wilayah pantai dan pegunungan

Kelompok Wilayah	Frekuensi Alel		C (p value)
	T	C	
Kelompok (n)	(n=77)	(n=15)	
Pasien Pantai	39 (81,2%)	9 (18,8%)	0,440 (0,507)
Pasien Pegunungan	38 (86,4%)	(13,6%)	

Keterangan: Analisis statistik *Chi-Square test*, C (koefisien kontingensi), *p value* <0,05 ada hubungan yang bermakna, *p value* >0,05 tidak ada hubungan yang bermakna.

Frekuensi alel menunjukkan bahwa mayoritas responden hipertensi esensial dengan alel -344T pada wilayah pantai

sebesar 81,2% dan pada responden wilayah pegunungan sebesar 86,4% (Gambar 4). Proporsi responden dengan alel -344C di wilayah pantai hanya sebesar 18,8% dan wilayah pegunungan sebesar 13,6%. Artinya responden dengan alel -344T memiliki 4 (empat) kali lebih banyak yang mengalami hipertensi esensial daripada individu dengan alel -344C. Penelitian menunjukkan bahwa frekuensi alel T sebesar 0,86 (pantai) dan 0,81 (pegunungan) serta frekuensi alel C sebesar 0,14 (pantai) dan 0,19 (pegunungan).



Gambar 4. Skema prosentase kejadian dan hubungan antara polimorfisme promoter region gen *CYP11B2* varian T(-344)C berdasarkan frekuensi genotip dan frekuensi alel, dengan lokasi terjadinya hipertensi esensial di wilayah pantai dan pegunungan

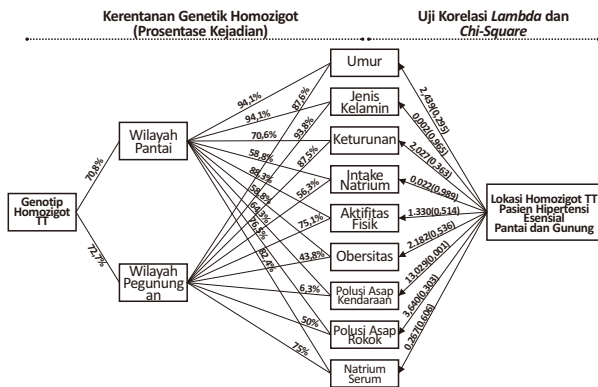
Interaksi antara Faktor Risiko Non Genetik dengan Polimorfisme Promoter Region Gen CYP11B2 Varian T(-344)C berdasarkan Frekuensi Genotip Homozigot TT pada Pasien Hipertensi Esensial di Wilayah Pantai dan Pegunungan

Gambar 5 menunjukkan adanya kerentanan genetik homozigot TT pada pasien hipertensi esensial di wilayah pantai, mayoritas terjadi pada usia lanjut (pra lansia dan lansia) sebesar 94,1%, perempuan sebesar 94,1%, keturunan sebesar 70,6%, intake natrium tinggi sebesar 58,8%, aktif bekerja sebesar 83,3%, sering terpapar asap kendaraan sebesar 64,7%, sering terpapar asap rokok sebesar 76,5%, dan hipernatremia sebesar 82,4%. Kerentanan genetik homozigot TT pada pasien hipertensi esensial di wilayah pegunungan, terbanyak terjadi pada usia lanjut (pra lansia dan lansia) sebesar 87,6%, perempuan sebesar 93,8%, keturunan sebesar 87,5%, intake natrium tinggi sebesar 56,3%, aktif bekerja sebesar 75,1%, sering terpapar asap rokok sebesar 50%, dan hipernatremia sebesar 75%.

Dari seluruh faktor risiko yang dianalisis didapatkan hubungan antara polusi asap kendaraan dengan frekuensi genotip homozigot TT di wilayah pantai dan pegunungan. Responden dengan genotip homozigot TT di wilayah pantai mayoritas (64,7%) lebih sering terpapar asap kendaraan di wilayah pegunungan (56,3%) kadang-kadang terpapar asap kendaraan.

Dengan demikian karakteristik individu yang memiliki kerentanan genetik mengalami hipertensi esensial berdasarkan genotipnya di wilayah pantai adalah usia lanjut, perempuan, memiliki keturunan hipertensi, intake natrium tinggi, aktifitas fisik bekerja, sering terpapar asap kendaraan, sering terpapar asap rokok, dan hipernatremia. Karakteristik individu yang memiliki kerentanan genetik mengalami hipertensi esensial di

wilayah pegunungan adalah usia lanjut, perempuan, memiliki keturunan hipertensi, intake natrium tinggi, aktifitas fisik bekerja, sering terpapar asap rokok, dan hipernatremia.



Gambar 5. Skema interaksi antara faktor risiko non genetik dengan polimorfisme promoter region gen CYP11B2 varian T(-344)C berdasarkan frekuensi genotip homozigot TT, dengan lokasi terjadinya hipertensi esensial di wilayah pantai dan pegunungan

Keterangan: Garis tanpa anak panah (terdapat kerentanan genetik), garis merah dengan kedua anak panah (terdapat hubungan yang bermakna)

DISKUSI

Penelitian di wilayah pantai menunjukkan bahwa faktor umur dan keturunan berpengaruh terhadap hipertensi esensial. Hasil tersebut memperkuat bahwa hipertensi erat kaitannya dengan umur, semakin tua umur seseorang semakin besar risiko hipertensi. Umur lebih dari 40 tahun mempunyai risiko terkena hipertensi, sedangkan prevalensi hipertensi dikalangan usia lanjut cukup tinggi yaitu sekitar 40 % dengan kematian sekitar 50 % diatas umur 60 tahun. Seiring bertambahnya usia maka arteri kehilangan elastisitasnya atau kelenturannya, bahkan kebanyakan orang hipertensinya meningkat ketika berumur lima puluhan dan enampuluhan (13). Seseorang akan memiliki kemungkinan lebih besar untuk hipertensi jika orang tuanya menderita hipertensi. Hipertensi cenderung merupakan penyakit keturunan. Jika satu dari orang tuanya mempunyai hipertensi maka sepanjang hidup mempunyai 25% kemungkinan menderita hipertensi. Jika kedua orang tua mempunyai hipertensi, kemungkinan mendapatkan penyakit tersebut sebanyak 60% (7).

Penelitian di wilayah pegunungan menunjukkan adanya pengaruh faktor keturunan dan aktifitas fisik terhadap hipertensi esensial. Penelitian ini mendukung bahwa hipertensi merupakan hasil dari interaksi gen yang beragam dan riwayat penyakit yang di derita sangat penting bagi keturunan penderita hipertensi. Jika ada anggota keluarga yang menderita penyakit hipertensi, walaupun belum ada tes genetik secara konsisten terhadap penyakit hipertensi tapi tetap harus berhati-hati, karena dalam garis keluarga pasti punya struktur genetik yang sama (14). Hasil penelitian ini mendukung bahwa aktifitas fisik yang berat pada umumnya cenderung mengalami kenaikan tekanan darah. Karena makin keras dan makin sering otot jantung harus

memompa, maka makin besar tekanan yang dibebankan pada arteri sehingga tekanan darah semakin meningkat (7).

Berdasarkan hasil penelitian diketahui bahwa terdapat pengaruh keseluruhan faktor risiko terhadap hipertensi esensial di wilayah pantai dan pegunungan. Hipertensi terjadi akibat faktor lingkungan, faktor genetik dan interaksi antara keduanya (3). Hipertensi terjadi karena peran faktor risiko tersebut secara bersama-sama (*common underlying risk factor*), dengan kata lain satu faktor risiko saja belum cukup menyebabkan timbulnya hipertensi (7). Hipertensi esensial kemungkinan disebabkan oleh multifaktorial dan merupakan penyakit yang kompleks karena melibatkan faktor genetik dan lingkungan atau interaksi antara keduanya (4,5).

Penelitian di wilayah pantai dan pegunungan menunjukkan bahwa faktor keturunan paling berpengaruh dan paling besar risikonya terhadap terjadinya hipertensi esensial. Individu yang memiliki riwayat keturunan hipertensi memiliki besar risiko 7 (tujuh) kali lipat daripada individu yang tidak mempunyai riwayat keturunan hipertensi. Hal ini didukung adanya data kasus hipertensi esensial pada penelitian ini terjadi pada 70,6% individu di wilayah pantai dan 87,5% individu di wilayah pegunungan yang memiliki riwayat keturunan hipertensi esensial. Penelitian ini mendukung bahwa hipertensi merupakan hasil dari interaksi gen yang beragam dan riwayat penyakit yang di derita sangat penting bagi keturunan penderita hipertensi (14).

Oleh karena itu penelitian ini mengidentifikasi faktor genetik yaitu adanya terjadi polimorfisme promoter region gen CYP11B2 varian T(-344)C pada pasien hipertensi esensial. Berdasarkan hasil penelitian tahap II ditemukan sebanyak 2 (dua) partisipan di wilayah pantai yang mengalami mutasi dan polimorfisme dengan genotip homozigot CC. Hasil PCR-RFLP menunjukkan adanya mutasi gen CYP11B2 pada basa Thymine (T) substitusi menjadi Cytosine (C) pada kodon -344. Mutasi terjadi pada individu dengan genotip homozigot CC sebanyak 8,3% yang artinya lebih dari 1% sehingga dapat diasumsikan telah terjadi polimorfisme pada promoter region gen CYP11B2 varian T(-344)C pada pasien hipertensi esensial di wilayah pantai. Mutasi gen CYP11B2 berhubungan dengan peningkatan kadar aldosteron dan hipertensi atau insufisiensi sintesa aldosteron dan pembuangan natrium. Polimorfisme gen CYP11B2 adalah salah satu kandidat gen yang berkontribusi terhadap salt sensitive hipertensi (12). Efek poligenik akibat mutasi gen dan polimorfisme komponen pengkodean gen, atau molekul yang mengatur renin-angiotensin system dan pengangkut natrium di ginjal (1).

Berdasarkan frekuensi alel didapatkan adanya polimorfisme pada lokus ini dikarenakan terdapat dua alel yang memiliki frekuensi alel kurang dari 0,99. Karena polimorfisme merupakan keberadaan dua atau lebih alel pada sebuah lokus dalam populasi. Secara konvensional, apabila sebuah unsur atau lokus polimorfik memiliki frekuensi alel kurang dari 0,99 disebut varian langka (15).

Penelitian ini memperkuat bahwa genotip TT dan alel -344T berkaitan dengan kecenderungan genetik terjadinya hipertensi esensial. Skema prosentase kejadian dan hubungan antara frekuensi genotip dan frekuensi alel dengan lokasi terjadinya hipertensi esensial di wilayah pantai dan pegunungan yang dijelaskan pada Gambar 5.

Sejumlah penelitian menunjukkan adanya implikasi polimorfisme gen *CYP11B2* dengan patogenesis penyakit kardiovaskular. Penelitian sebelumnya tentang hubungan antara polimorfisme gen *CYP11B2* varian *T(-344)C* dengan terjadinya hipertensi memberikan hasil yang kontroversial. Hasil analisis yang menunjukkan bahwa polimorfisme gen *CYP11B2* varian *T(-344)C* pada penelitian ini tidak berada dalam *Hardy-Weinberg Equilibrium*, dapat disimpulkan bahwa tidak ada mekanisme evolusioner di lokus ini pada populasi penelitian.

Penelitian ini berbeda dengan beberapa penelitian sebelumnya yang dilakukan di Kaukasia, yang menunjukkan hubungan alel *-344T* alel dengan hipertensi atau tingkat tekanan darah, tetapi sesuai dengan hasil penelitian lain yang dilakukan pada populasi Kaukasia yang tidak menemukan hubungan (16,17). Tidak ada hubungan antara alel T dan hipertensi juga telah dilaporkan dalam beberapa penelitian di Jepang dan salah satu dari mereka menghubungkan hipertensi dengan alel C dan alel C berkaitan dengan hipertensi pada wanita Kaukasia (18-21).

Inkonsistensi serupa juga terjadi pada penelitian yang menghubungkan polimorfisme gen *CYP11B2* varian *T(-344)C* dengan kadar aldosteron pada urin (16). Beberapa alasan ini dapat menjelaskan bahwa hasil penelitian tentang gen *CYP11B2* varian *T(-344)C* ini tidak konsisten. Pertama, hubungan bisa dipengaruhi oleh genetik yang berbeda latar belakang dan faktor lingkungan geografis masing-masing populasi. Kedua, perbedaan juga dikarenakan adanya desain penelitian dan kriteria seleksi yang berbeda. Ketiga, perbedaan hasil penelitian juga disebabkan oleh proporsi responden yang berbeda, dalam sebuah penelitian meta-analisis menunjukkan bahwa subjek homozigot untuk alel *-344T* pada gen *CYP11B2* memiliki 17% lebih besar risiko terjadinya hipertensi esensial daripada alel *-344C* (23,24).

Mekanisme yang tepat tentang peran polimorfisme gen *CYP11B2* varian *T(-344)C* sebagai penyebab tekanan darah yang lebih tinggi masih belum diketahui. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa varian *T(-344)C* mempengaruhi aktivitas *promoter region* yang mengikat *Steroidogenic Transcription Factors (SF-1)* dan aktivitas pada *promoter region* gen *CYP11B2* mempengaruhi fungsi dan meningkatkan sensitivitas gen *CYP11B2* dan dapat mengubah ekspresi gen (25). Selain itu, pada penelitian *in vitro* menunjukkan bahwa alel C mengikat SF-1 empat kali lipat lebih kuat daripada yang dilakukannya alel T. Hal ini terjadi karena adanya perubahan ekspresi dan aktivitas *promoter region* gen *CYP11B2* (26).

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa individu homozigot TT kurang adaptif sehingga *promoter region* polimorfisme gen *CYP11B2* varian *T(-344)C* sensitif terhadap stimulus dari angiotensin II (27). Sebagai akibatnya terjadi peningkatan angiotensin II dalam plasma yang membuat individu homozigot TT lebih rentan mengalami hipertensi esensial (27,28).

Evaluasi pada pasien hipertensi dipilih sesuai dengan klasifikasi derajat hipertensi. Hal ini dapat meningkatkan risiko faktor genetik pada hipertensi dan dengan demikian meningkatkan kemungkinan deteksi dini setiap genetik yang ada hubungannya dengan hipertensi.

Penelitian yang dilakukan pada pasien hipertensi yang menguji hubungan polimorfisme antara kandidat gen dengan derajat hipertensi menunjukkan data yang kontradiktif. Sementara beberapa penelitian melaporkan ada hubungan polimorfisme gen *CYP11B2* varian *T(-344)C* dengan perubahan tekanan darah atau hipertensi, tetapi penelitian yang lain tidak mengkonfirmasi hasil ini (29).

Dari seluruh faktor risiko yang dianalisis didapatkan adanya hubungan antara polusi asap kendaraan dengan frekuensi genotip homozigot TT di wilayah pantai dan pegunungan, dimana responden dengan genotip homozigot TT di wilayah pantai mayoritas (64,7%) sering terpapar, sedangkan di wilayah pegunungan terbanyak (56,3%) kadang-kadang terpapar asap kendaraan. Hal ini disebabkan wilayah pantai (Kedungrejo Muncar) merupakan daerah sentral industri pesisir yang banyak dilalui oleh kendaraan-kendaraan industri. Sebaliknya wilayah pegunungan (Licin) merupakan daerah yang sulit dijangkau alat transportasi sehingga masyarakatnya jarang terpapar asap kendaraan.

Penelitian epidemiologi menunjukkan peningkatan yang konsisten risiko terhadap terjadinya penyakit kardiovaskuler dan berhubungan dengan paparan berbagai partikel dari lingkungan mulai jangka pendek sampai jangka panjang. Beberapa jalur mekanistik telah digambarkan, termasuk meningkatnya koagulasi /trombosis, kecenderungan aritmia, vasokonstriksi arterial akut, respon peradangan sistemik, dan peningkatan aterosklerosis kronik. Penelitian tentang hubungan antara polusi asap kendaraan dengan polimorfisme *promoter region* gen *CYP11B2* varian *T(-344)C* berdasarkan frekuensi genotip TT pada pasien hipertensi esensial, belum pernah dilakukan. Peneliti selanjutnya dapat menggali jalur mekanisme adanya hubungan tersebut dan mengkaraktirasi produk polimorfisme dengan pengujian biokimia dan fisiologi agar dapat menjelaskan peran polusi asap kendaraan dengan mutasi gen *CYP11B2* varian *T(-344)C*.

Penelitian ini memperkuat penelitian lain tentang hubungan antara polimorfisme *CYP11B2* varian *T(-344)C* dan nilai tekanan darah, menunjukkan bahwa subjek dengan genotip homozigot TT pada polimorfisme *CYP11B2* varian *T(-344)C* menunjukkan lebih tinggi kadar aldosteron daripada genotip heterozigot TC atau homozigot CC (27,28). Kemungkinan subjek dengan genotip homozigot TT memiliki kadar aldosteron yang tinggi serta intake garam yang tinggi yang akan meningkatkan tekanan darah. Penelitian ini menunjukkan adanya hubungan antara polimorfisme *CYP11B2* varian *T(-344)C* dengan tekanan darah tergantung status intake natrium.

Peningkatan aldosteron akan merangsang aktifitas *epithelial Na⁺ channel (EnaC)* yang berperan penting sebagai etiologi hipertensi esensial. Polimorfisme *CYP11B2* varian *T(-344)C* (substitusi *thymine* menjadi *cytosine* pada *-344* pada *promoter region*) sebagai kandidat gen hipertensi yang menyebabkan peningkatan kadar aldosteron yang berperan sebagai resiko terjadinya hipertensi. Polimorfisme *CYP11B2* varian *T(-344)C* yang terletak pada *putative binding site* sebagai *steroidogenic transcriptional factor*, diketahui berhubungan dengan hipertensi seperti kadar aldosteron pada plasma dan ekskresi aldosteron pada urin (19). Penelitian di Jepang tentang polimorfisme *CYP11B2* varian *T(-344)C*, status

tekanan darah pada populasi di Jepang, dengan dilakukan analisis intake natrium dan kadar aldosteron dalam plasma didapatkan hubungan yang signifikan antara polimorfisme *CYP11B2* varian *T(-344)C* dengan kadar aldosteron dan intake natrium pasien hipertensi esensial (12). Kadar aldosteron dalam plasma lebih sensitif terhadap angiotensin II, karena hipertensi esensial dipengaruhi genetik melalui perubahan ekspresi gen atau translasi sintesa aldosteron. Kadar aldosteron merupakan prediksi terjadinya peningkatan tekanan darah. Walaupun penyebab hipertensi esensial belum diketahui, tetapi pada prinsipnya adalah adanya peningkatan retensi natrium di ginjal dapat mendukung terjadinya hipertensi esensial.

Hipertensi terjadi akibat faktor lingkungan, faktor genetik dan interaksi antara keduanya (3). Berdasarkan hasil penelitian tahap I tentang faktor risiko terjadinya hipertensi esensial dan penelitian tahap II tentang polimorfisme pada *promoter region* gen *CYP11B2* varian *T(-344)C* pada pasien hipertensi esensial di wilayah pantai dan pegunungan, dapat diketahui bahwa terjadinya hipertensi esensial dipengaruhi oleh faktor genetik, lingkungan, perilaku, dan faktor *predisposing*.

Masalah kesehatan di Indonesia sering dipengaruhi oleh faktor genetik, lingkungan, perilaku kesehatan, dan pelayanan kesehatan (2). Hasil menunjukkan bahwa terjadinya hipertensi esensial dalam penelitian ini dipengaruhi oleh faktor genetik, lingkungan, perilaku, dan faktor *predisposing*. Faktor genetik meliputi riwayat keturunan hipertensi pada salah satu atau kedua orang tua, yang didukung adanya mutasi dan polimorfisme pada *promoter region* gen *CYP11B2* varian *T(-344)C*. Faktor lingkungan yaitu lokasi atau wilayah tempat tinggal, paparan polusi asap kendaraan dan asap rokok. Faktor perilaku meliputi kebiasaan intake natrium yang dikonfirmasi dengan natrium serum, dan kebiasaan aktifitas fisik. Faktor *predisposing* terjadinya hipertensi esensial yaitu umur, jenis kelamin dan obesitas. Pelayanan kesehatan yang digunakan dalam penelitian ini adalah puskesmas dan jaringannya di wilayah pantai dan pegunungan.

Peneliti selanjutnya dapat mengembangkan faktor risiko mana yang paling menentukan terjadinya hipertensi esensial di tingkat populasi (*community based*), serta dapat mengembangkan produk polimorfisme dengan pengujian biokimia dan fisiologi agar dapat lebih menjelaskan peran gen *CYP11B2* varian *T(-344)C* pada hipertensi esensial.

Hasil penelitian ini memunculkan suatu pandangan bahwa dengan variasi metabolisme *aldosterone synthase* antar individu, jelas terlihat bahwa risiko terjadinya hipertensi antar individu tentunya juga akan bervariasi. Penentuan risiko terjadinya hipertensi esensial atau masalah kesehatan lain akan berperan banyak dalam menentukan upaya promotif dan preventif apa yang akan dilakukan untuk penganggulangan hipertensi esensial. Gen *CYP11B2* hanya sebagian kecil saja dari sejumlah besar gen dengan varian lainnya dalam *Renin Angiotensin Aldosterone System (RAAS)* yang dapat mempengaruhi

risiko individu terkena masalah kesehatan terutama hipertensi esensial (11). Kemungkinan kelak akan digunakan analisis gen yang bukan hanya satu namun bisa saja ratusan hingga ribuan gen secara bersama-sama.

Peneliti dan praktisi di bidang kesehatan masyarakat akan lebih memfokuskan diri pada identifikasi gen dengan *attributable risk* yang tinggi meskipun memiliki *absolute risk* yang kecil. Tujuannya tetap sama yaitu untuk mengidentifikasi risiko pada individu, yang selanjutnya dapat dipakai untuk membantu upaya promotif dan preventif hingga kuratif terhadap masalah kesehatan yang dihadapi. Tidak seperti sifat eksperimental pada sebagian besar penelitian klinis, penelitian kesehatan masyarakat khususnya epidemiologi bersifat observasional, yaitu pada populasi pasien dengan dan tanpa penyakit. Penelitian epidemiologi molekuler dapat untuk mempelajari gen yang dapat mempengaruhi risiko terjadinya hipertensi esensial pada populasi umum, dalam jangka panjang akan memunculkan kesempatan besar untuk mengurangi angka kejadian dan angka kematian akibat hipertensi esensial di masa mendatang.

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan dapat disimpulkan beberapa hal. Terdapat pengaruh faktor risiko umur, keturunan, intake natrium, aktifitas fisik, dan obesitas terhadap hipertensi esensial di wilayah pantai dan pegunungan dan terdapat pengaruh keseluruhan faktor risiko secara bersama-sama terhadap hipertensi esensial di wilayah pantai dan pegunungan. Faktor keturunan paling berpengaruh dan paling besar risikonya terhadap terjadinya hipertensi esensial di wilayah pantai dan pegunungan. Ditemukan adanya polimorfisme pada *promoter region* gen *CYP11B2* sebesar 8,3% pada pasien hipertensi esensial di wilayah pantai. Secara rinci polimorfisme berupa adanya mutasi basa *thymine* (T) menjadi *cytosine* (C) di kodon -344 pada *promoter region*, pada 2 (dua) pasien hipertensi esensial di wilayah pantai. Kedua individu yang mutasi tersebut, memiliki persamaan karakteristik yaitu intake natrium tinggi, hipertremia, dan didiagnosis hipertensi derajat 2. Telah ditemukan marker genetik hipertensi esensial, pada individu dengan genotip homozigot TT dan alel T. Variasi genetik gen *CYP11B2* varian *T(-344)C* dapat digunakan sebagai marker yang membedakan individu berdasarkan respon terhadap intake natrium dan aktivitas *aldosterone synthase*. Polimorfisme *promoter region* gen *CYP11B2* varian *T(-344)C* *aldosterone synthase* berdasarkan frekuensi genotip dan frekuensi alel, tidak terbukti ada hubungan dengan lokasi terjadinya hipertensi esensial di wilayah pantai dan pegunungan, dikarenakan pada kedua lokasi penelitian (pantai dan pegunungan) mayoritas genotip homozigot TT dan alel T. Penelitian juga mengidentifikasi kerentanan genetik hipertensi esensial pada individu dengan homozigot TT, dengan karakteristik klinik mayoritas terjadi pada usia lanjut (pra lansia dan lansia), perempuan, memiliki keturunan hipertensi, intake natrium tinggi, aktif bekerja, sering terpapar asap kendaraan, sering terpapar asap rokok, dan hipernatremia.

DAFTAR PUSTAKA

1. Horacio J, Adroque MD, Nicolaos E, and Madias MD. *Sodium and Potassium in the Pathogenesis of Hypertension*. The New England Journal of Medicine. 2007;356 : 1966-1978.
2. Departemen Kesehatan RI. *Laporan Hasil Riset Kesehatan Dasar 2007*. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan

- Republik Indonesia; 2007.
3. Lawrence JA, Michael WB, Stephen RD, Njeri K, Patricia JE, and Frank MS. *Dietary Approaches to Prevent and Treat Hypertension. A Scientific Statement From the American Heart Association.* Hypertension. 2006; 47: 296-274.
 4. Catherine JC, Eleanor D, Niall HA, et al. *Alpha-Adducin and Angiotensinogen I Converting Enzym Polymorphisms Essential Hypertension.* Hypertension. 2000; 36: 990-997.
 5. Ester B, Melanie MK, Abraham AK, Wilko S, Monique JL, and Peter WL. *Alpha-Adducin Gly 460 Trp Polimorphism and Renal Hemodynamics in Essential Hypertension.* Hypertension. 2004; 44: 419-523.
 6. Bernard C and Lauren S. *Epithelial Sodium Channel: Mendelian Versus Essential Hypertension.* Hypertension. 2008; 52: 595-604.
 7. Alice HL, Lawrence JA, Michael B, et al. *Summary of American Heart Association Diet and Lifestyle Recommendations Revision 2006.* Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2006; 26: 2186-2195.
 8. Ester B, Melanie MK, Abraham AK, Wilko S, Monique JL, and Peter WL. 2004. *Alpha-Adducin Gly 460 Trp Polimorphism and Renal Hemodynamics in Essential Hypertension.* Hypertension. 2004; 44: 419-523.
 9. Esteban P, Daniel G, Vicente G, Ernesto B, Antonio C, and Alejandro. *Molecular Basis of Salt Sensitivity in Human Hypertension: Evaluation of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Gene Polymorphism.* Hypertension. 2008; 38: 1204-1209.
 10. Hlubocka, Jachymova M, Helery S, et al. *Association of the -344T/C Aldosterone Synthase Gene Variant with Essential Hypertension.* Physiological Research. 2009; 58: 785-792.
 11. Ichiro K, Takashi Y, Masaki T, et al. *Lys¹⁷³ Arg and -344T/C Variants of CYP11B2 in Japanese Patients with Low Renin Hypertension.* Hypertension. 2000; 35: 699-703.
 12. Naoharu I, Kazuaki K, Hitonobu T, and Naoyuki T. *Polymorphism of CYP11B2 Determines Salt Sensitivity in Japanese.* Hypertension. 2007; 49: 825-831.
 13. Carolina DC, Farhad A, Pascal B, Dierk HE, Rhian MT, and Ernesto LS. *Reduced Vascular Remodelling Endothelial Dysfunction, and Oxidative Stress in Resistance Arterial of Angiotensin II-infused Macrophage Colony Stimulating Factor-Deficiency Mice.* Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2005; 25 :2106-2113.
 14. Dongfeng G, Shao Y, Dongliang G, et al. *Association Study With 33 Single-Nucleotide Polymorphisms in 11 Candidate Gene for Hypertension in Chinese.* Hypertension. 2006; 47:1147-1154.
 15. Sunder-Plassmann G, Kittler H, Berle C, et al. *Angiotensin Converting Enzyme DD Genotype is Associated with Hypertension Crisis.* Critical Care Medicine. 2002; 30: 2236-2241.
 16. Davies E, Holloway CD, Ingram MC, et al. *Aldosterone Excretion Rate and Blood Pressure in Essential Hypertension are related to Polymorphic Differences in the Aldosterone Synthase Gene CYP11B2.* Hypertension. 1999; 33: 703-707.
 17. Schunkert H, Hengstenberg C, Holme SR, et al. *Lack of Association Between a Polymorphism of the Aldosterone Synthase Gene and Left Ventricular Structure.* Circulation. 1999; 99: 2255-2260.
 18. Kato N, Sugiyama T, Merita H, et al. *Comprehensive Analysis of the Renin-angiotensin Gene Polymorphisms with Relation to Hypertension in the Japanese.* Journal of Hypertension. 2000; 18: 1025-1032.
 19. Tsujita Y, Iwai N, Katsuya T, et al. *Lack of Association between Genetic Polymorphism of CYP11B2 and Hypertension in Japanese: the Suita Study.* Hypertension Reserch. 2001; 24: 105-109.
 20. Tamaki S, Iwai N, Tsujita Y, and Kinoshita M. *Genetic Polymorphism of CYP11B2 Gene and Hypertension in Japanese.* Hypertension. 1999; 33: 266-270.
 21. Kumar NN, Benjafield AV, Lin RC, Wang WY, Stowasser M, and Morfia BJ. *Haplotype Analysis of Aldosterone Synthase Gene CYP11B2 Polymorphism Shows Association with Essential Hypertension.* Journal of Hypertension. 2003; 21: 1331-1337
 22. Casiglia E, Tikhonoff V, Mazza A, et al. *C-344T Polymorphism of the Aldosterone Synthase Gene and Blood Pressure in the Elderly: A Population-Based Study.* Journal of Hypertension. 2005; 23: 1991-1996.
 23. Zhu H, Sagnella GA, Dong Y, et al. *Contrasting Associations between Aldosterone Synthase Gene Polymorphisms and Essential Hypertension in Blacks and in Whites.* Journal of Hypertension. 2003; 21: 87-95.
 24. Sookian S, Gianotti TF, Gonzalez CD, and Pirola CJ. *Association of the C-344T Aldosterone Synthase Gene Variant With Essential Hypertension: A Meta-Analysis.* Journal of Hypertension. 2007; 25: 5-13.
 25. Clyne CD, Zhang Y, Slutsker L, Mathis JM, White PC, and Rainey WE. *Angiotensin II and Potassium Regulate Human CYP11B2 Transcription Through Common Cis-Elements.* Molecular Endocrinology. 1997; 11: 638-649.
 26. Hautanen A, Lancken L, Kapuci M, et al. *Associations Between Aldosterone Synthase Gene Polymorphism and Adrenocortical Function in Males.* Journal of Internal Medicine, 1998; 244: 11-18.
 27. Sookian S, Gianotti TF, Gonzalez CD, and Pirola CJ. *Association of the C-344T Aldosterone Synthase Gene Variant With Essential Hypertension: A Meta-Analysis.* Journal of Hypertension. 2007; 25: 5-13.
 28. Heller S, Linhart A, Jindra A, et al. *Association of 344/T/C Aldosterone Synthase Polymorphism (CYP11B2) with Left Ventricular Structure and Humoral Parameters in Young Normotensive Men.* Blood Pressure. 2004; 13: 158-163.
 29. O'Donnell CK, Lindpainter K, Larson MG, et al. *Evidence for Association and Genetic Linkage of the Angiotensin-Converting Enzyme Locus with Hypertension and Blood Pressure in Men but not Women in the Framingham Heart Study.* Circulation. 1998; 97: 1766-1772.