



**PENENTUAN GENOTIPE PENDERITA HIPERTENSI  
BERDASARKAN PENANDA GEN GNB3**

Skripsi  
disusun sebagai salah satu syarat  
untuk memperoleh gelar Sarjana Sains  
Program Studi Biologi

oleh  
Irma Susanti  
4411413043

**JURUSAN BIOLOGI  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS NEGERI SEMARANG  
2018**

## **PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI**

Saya menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa skripsi saya yang berjudul "Penentuan Genotipe Penderita Hipertensi Berdasarkan Penanda Gen GNB3" disusun berdasarkan hasil penelitian saya dengan arahan dosen pembimbing. Sumber informasi atau kutipan yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka di bagian akhir skripsi ini. Skripsi ini belum pernah diajukan untuk memperoleh gelar dalam program sejenis di perguruan tinggi manapun.

Semarang, 16 Agustus 2018



Irma Susanti  
4411413043

## PENGESAHAN

Skripsi dengan judul

Penentuan Genotipe Penderita Hipertensi Berdasarkan Penanda Gen GNB3  
disusun oleh

Irma Susanti

4411413043

telah dipertahankan di hadapan sidang Panitia Ujian Skripsi Fakultas Matematika  
dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Negeri Semarang pada tanggal 23 Agustus  
2018.



Prof. Dr. Zaenuri, S.E., M.Si., Akt.  
NIP 1964122319803001

Sekretaris

Dra. Endah Peniati, M.Si.  
NIP 196511161991032001

Ketua Pengaji

Dr. Yustinus Ulung Anggraito, M.Si.  
NIP. 196404271990031003

Anggota Pengaji/

Pembimbing I

Dr. dr. Nugrahaningsih WH, M.Kes.  
NIP 196907091998032001

Anggota Pengaji/

Pengaji II

Dr. drh. R. Susanti, M.P.  
NIP 196903231997032001

## **MOTTO DAN PERSEMBAHAN**

### **MOTTO**

1. Patience is needed when you want to achieve a success
2. Do the best of you

### **PERSEMBAHAN**

Untuk kedua orang tua tercinta, keluarga,  
dosen pembimbing, dan teman-teman

## **PRAKATA**

Alhamdulillah, puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya sehingga skripsi berjudul “Penentuan Genotipe Penderita Hipertensi Berdasarkan Penanda Gen GNB3” dapat diselesaikan dengan baik. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu persyaratan akademik dalam memperoleh gelar Sarjana Sains pada Program Studi Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Negeri Semarang. Dalam proses penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bimbingan dan bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, ucapan terimakasih disampaikan kepada:

1. Rektor Universitas Negeri Semarang yang telah memberikan kesempatan untuk menyelesaikan studi Jurusan Biologi FMIPA UNNES.
2. Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (FMIPA) Universitas Negeri Semarang yang telah memberi izin untuk melaksanakan penelitian.
3. Ketua Jurusan Biologi Fakultas Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Negeri Semarang yang membantu kelancaran administrasi dalam penyelesaian skripsi.
4. Ibu Dr. dr. Nugrahaningsih WH, M.Kes. selaku Dosen pembimbing utama yang telah memberikan ilmu, petunjuk, arahan, nasihat dan bimbingan dalam penyusunan skripsi.
5. Ibu Dr. drh. R. Susanti, M.P. selaku Dosen pembimbing kedua yang telah memberikan ilmu, petunjuk, arahan, nasihat dan bimbingan dalam penyusunan skripsi.
6. Bapak Dr. Yustinus Ulung Anggraito, M.Si. selaku Dosen penguji skripsi yang telah memberikan kritik, nasihat dan saran dalam menguji kelayakan naskah skripsi.
7. Bapak dan Ibu dosen Jurusan Biologi FMIPA UNNES yang telah memberi ilmu, semangat dan motivasi selama penulis menempuh perkuliahan.

8. Kepala Laboratorium dan Staf Laboratorium Jurusan Biologi atas semua pelayanan dan fasilitas untuk mahasiswa dalam menyelesaikan penelitian.
9. Orang tua tercinta Bapak Iksan dan Ibu Dede Ruhilah serta kakakku Metisari atas segala pengorbanan, dukungan, dan doa.
10. Teman-teman penelitian di Laboratorium Biologi Molekuler Jurusan Biologi FMIPA.
11. Teman-teman se-angkatan Biologi 2013.
12. Semua pihak yang telah memberikan bantuan dalam penelitian dan penyusunan skripsi ini.

Dalam penulisan skripsi ini masih terdapat banyak kekurangan. Hanya ucapan terimakasih dan do'a, semoga apa yang telah diberikan menjadi amal baik dan mendapat balasan dari Allah SWT. Semoga skripsi ini bermanfaat bagi pembaca.

Semarang, 16 Agustus 2018  
Irma Susanti

## ABSTRAK

**Susanti, Irma. 2018. Penentuan Genotipe Penderita Hipertensi Berdasarkan Penanda Gen GNB3. Skripsi. Jurusan Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Negeri Semarang. Dr. dr. Nugrahaningsih Wahyu Harini, M. Kes. dan Dr. drh. R. Susanti, M.P.**

**Kata kunci:** *genotipe, GNB3, hipertensi, polimorfisme.*

Perkembangan hipertensi dipengaruhi oleh interaksi antara faktor genetik dan faktor lingkungan. Pendekatan untuk mencegah perkembangan hipertensi adalah dengan mengidentifikasi gen penyebab hipertensi yang melibatkan berbagai lokus gen, salah satunya yaitu gen GNB3. Salah satu polimorfisme gen GNB3 yang diduga berhubungan dengan hipertensi adalah polimorfisme C825T. Hubungan antara polimorfisme C825T pada GNB3 dan hipertensi esensial telah banyak diteliti. Di Indonesia belum ada data mengenai distribusi genotipe penderita hipertensi berdasarkan penanda gen GNB3. Tujuan penelitian ini untuk mengeksplorasi genotipe penderita hipertensi berdasarkan gen penanda GNB3.

Prosedur penelitian meliputi pengambilan sampel darah, ekstraksi DNA, amplifikasi DNA dan deteksi polimorfisme menggunakan metode PCR-RFLP. Reaksi amplifikasi menggunakan sepasang primer yaitu primer forward dengan urutan 5'-TGACCCACTTGCACCCGTGC-3' dan primer reverse dengan urutan 5'-GCAGCAGGCCACCGCTGGC-3' (Benjafield *et al.* 1998). Produk hasil amplifikasi dipotong menggunakan enzim restriksi *BseDI*. Data dalam penelitian ini diperoleh berdasarkan hasil pengamatan panjang fragmen pita-pita DNA hasil restriksi.

Analisis hubungan polimorfisme gen GNB3 dengan terjadinya hipertensi tidak menunjukkan hubungan yang signifikan ( $p=0,0995$ ). Frekuensi genotipe pada kelompok hipertensi (CC 8%, CT 80%, TT 12%) tidak berbeda signifikan dengan kelompok normotensi (CC 21%, CT 52%, TT 27%). Distribusi frekuensi alel menunjukkan hasil serupa dimana antara kelompok hipertensi dan normotensi tidak menunjukkan perbedaan signifikan ( $p=0,881$ ). Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa genotipe terbesar pada kelompok hipertensi maupun normotensi adalah CT, sedangkan genotipe dengan frekuensi terendah adalah CC. Dalam penelitian ini polimorfisme gen GNB3 C825T tidak mempengaruhi terjadinya hipertensi

## DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN SAMPUL .....	i
PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI .....	ii
PENGESAHAN .....	iii
MOTTO DAN PERSEMBAHAN .....	iv
ABSTRAK .....	v
PRAKATA .....	vii
DAFTAR ISI .....	viii
DAFTAR TABEL .....	ix
DAFTAR GAMBAR .....	xi
DAFTAR LAMPIRAN .....	xii
BAB 1 PENDAHULUAN .....	1
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	3
1.3 Tujuan Penelitian .....	4
1.4 Manfaat Penelitian .....	4
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA .....	5
2.1 Gen GNB3 .....	5
2.2 Hipertensi .....	7
BAB 3 METODE PENELITIAN .....	11
3.1 Waktu dan Tempat Penelitian .....	11
3.2 Populasi dan Sampel Penelitian .....	11
3.3 Rancangan Penelitian .....	12
3.4 Alat dan Bahan .....	12
3.5 Prosedur Penelitian .....	13

3.6 Data dan Metode Pengumpulan Data .....	16
3.7 Teknik Analisis Data .....	16
BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN .....	17
4.2 Hasil Penelitian .....	17
4.3 Pembahasan .....	21
BAB 5 PENUTUP .....	29
5.1 Simpulan .....	29
5.2 Saran .....	29
DAFTAR PUSTAKA .....	30
LAMPIRAN .....	38

## DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Klasifikasi Hipertensi Menurut JNC VII .....	7
2. Alat-alat Penelitian .....	12
3. Bahan Penelitian .....	13
4. Komposisi Larutan Cocktail PCR .....	14
5. Sekuen Primer (Benjafield <i>et al.</i> 1998) .....	14
6. Program Running PCR untuk Amplifikasi Gen GNB3 .....	15
7. Karakteristik Sampel Penelitian .....	17
8. Frekuensi Genotipe Subyek Hipertensi dan Normotensi .....	20
9. Frekuensi Alel Subyek Hipertensi dan Normotensi .....	21
10. Distribusi Frekuensi Alel Subyek Hipertensi dan Normotensi .....	22

## DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Struktur Gen GNB3 .....	6
2. DNA total sampel penelitian hasil isolasi yang dielektroforesis pada gel agarose 1,8% .....	18
3. Elektroforesis produk PCR gen GNB3 pada gel agarose 1,2% (Ladder 100 bp) .....	18
4. Elektroforegraf hasil elektroforesis digesti enzim <i>BseDI</i> terhadap produk PCR gen GNB3 pada gel agarosa 2% .....	19
5. Sekuens 268 bp gen GNB3 manusia (NCBI: U47924.1) dan letak titik potong enzim BseDI (5'...C*CNNGG...3') .....	20

## **DAFTAR LAMPIRAN**

Lampiran	Halaman
1. Formulir Persetujuan Partisipan Penelitian .....	38
2. Biodata dan Kuisisioner Penelitian .....	40
3. Perhitungan Hasil .....	42
4. <i>Output</i> Hasil SPSS 16 Uji <i>Chi Square</i> Frekuensi Genotipe .....	44
5. <i>Output</i> Hasil SPSS 16 Uji <i>Chi-Square</i> Frekuensi Alel .....	46
6. Dokumentasi Penelitian .....	47

# **BAB 1**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Hipertensi masih menjadi beban kesehatan yang serius dengan sembilan juta orang meninggal sebagai konsekuensi dari komplikasi terkait hipertensi. Hipertensi esensial merupakan penyakit kompleks yang didukung oleh pewarisan genetik multifaktorial bersama dengan faktor lingkungan (Russo 2018). Hipertensi adalah peningkatan tekanan darah sistolik lebih dari 140 mmHg dan tekanan darah diastolik lebih dari 90 mmHg pada dua kali pengukuran dengan selang waktu lima menit dalam keadaan cukup istirahat/tenang. Peningkatan tekanan darah yang berlangsung dalam jangka waktu lama dapat menyebabkan kerusakan pada ginjal, jantung, dan otak bila tidak dideteksi secara dini dan mendapat pengobatan yang memadai (Kemenkes RI 2013)

Berdasarkan data pengukuran tekanan darah yang didapatkan, Riskesdas (2013) melaporkan bahwa penduduk Indonesia mengalami hipertensi pada usia  $\geq 18$  tahun dan prevalensi kejadian hipertensi di Indonesia mencapai 25,8% dengan kisaran masing-masing provinsi Jawa Barat 29,4%, Jawa Tengah 26,4%, Jawa Timur 26,2%, dan DI Yogyakarta 25,7%. Di Jawa Tengah, penyakit hipertensi menempati urutan pertama penyakit tidak menular yang banyak terjadi yaitu sebesar 57,87 % (Dinkes Provinsi Jawa Tengah 2015).

Berdasarkan penyebabnya, hipertensi dibagi dua golongan yaitu hipertensi esensial (primer) yang tidak diketahui penyebabnya dan hipertensi non esensial (sekunder) yang diketahui penyebabnya seperti gangguan ginjal, gangguan hormon, dan sebagainya (Budiyanto 2002). Masalah terbesar pada hipertensi adalah lebih dari 95% pasien hipertensi merupakan hipertensi esensial yang tidak diketahui penyebabnya (Lawrence *et al.* 2006). Perkembangan hipertensi tergantung interaksi antara faktor genetik dan faktor resiko terjadinya hipertensi antara lain faktor lingkungan (Bernard & Lauren 2008).

Beberapa faktor yang mungkin berpengaruh terhadap timbulnya hipertensi biasanya tidak berdiri sendiri, tetapi secara bersama-sama sesuai dengan teori mozaik pada hipertensi esensial. Teori tersebut menjelaskan bahwa terjadinya hipertensi disebabkan oleh beberapa faktor yang saling mempengaruhi. Faktor utama yang berperan dalam patofisiologi hipertensi adalah faktor genetik dan paling sedikit tiga faktor lingkungan yaitu asupan garam, stres, dan obesitas (Susalit *et al.* 2001).

Salah satu pendekatan untuk mencegah perkembangan hipertensi adalah dengan mengidentifikasi gen penyebab hipertensi yang melibatkan berbagai lokus gen. Beberapa penelitian epidemiologi genetik menyarankan perlunya penelitian varian genetik tertentu termasuk polimorfisme gen (Lichtenstein *et al.* 2006). Beberapa gen kandidat penyebab hipertensi di antaranya adalah gen yang terlibat dalam sistem renin-angiotensin-aldosteron, fungsi katekolaminergik/adrenergik, gen sistem transduksi sinyal seperti subunit protein G $\beta$ 3, sistem saluran natrium,  $\alpha$ -adducin dan peptida natriuretik atrium (O'Shaughnessy 2001; Timberlake *et al.* 2001).

Gen GNB3 merupakan gen yang mengkode protein G subunit  $\beta$ 3, berlokasi pada kromosom 12p13 (Siffert *et al.* 1998). Protein G merupakan famili protein yang terlibat dalam *second messenger* selama transduksi sinyal. Fungsi GNB3 adalah mengintegrasikan signal antara reseptor dan efektor. Selain itu juga memodulasi berbagai jalur transduksi sinyal. Gen GNB3 memiliki 7500 pasangan basa dengan 11 ekson dan 10 intron (Chandrasekaran *et al.* 2012).

Semua reseptor transmembran, serta berbagai faktor stimulasi vasoaktif pada homeostasis kardiovaskular dan resistensi vaskular perifer, bergantung pada protein G dalam mengatur sinyal intraselular (Siffert & Dusing 1995). Peningkatan aktivitas protein G meningkatkan pertukaran Na $^+$  dan H $^+$  pada hampir 50% pasien hipertensi esensial. Hal ini membuktikan peran protein ini dalam patogenesis hipertensi esensial (Siffert & Dusing 1995; Schunkert *et al.* 1998).

Salah satu polimorfisme gen GNB3 yang diduga berhubungan dengan hipertensi adalah polimorfisme C825T. Polimorfisme GNB3 825T> C terjadi karena timidin menggantikan sitosin yang ditemukan pada ekson 10 GNB3 (Siffert

*et al.* 1998). Hubungan antara polimorfisme C825T pada GNB3 dan hipertensi esensial telah banyak diteliti. Banyak kontroversi polimorfisme C825T GNB3 dalam kasus hipertensi. Beberapa penelitian menunjukkan pada kelompok etnis tertentu polimorfisme C825T GNB3 memiliki hubungan yang sangat kuat dengan hipertensi, namun pada beberapa kelompok etnis yang lain tidak terdapat hubungan hipertensi dengan polimorfisme GNB3. Penelitian meta analisis oleh Zheng *et al.* (2003) menunjukkan bahwa terdapat hubungan signifikan antara polimorfisme GNB3 (C825T) dengan hipertensi esensial pada penduduk Kaukasia, sementara pada orang-orang Asia dan Jepang tidak terdeteksi adanya hubungan antara polimorfisme GNB3 (C825T) dan resiko hipertensi esensial.

Pengujian genetik menjadi alat penting dalam mengidentifikasi individu yang berisiko hipertensi sehingga dapat dilakukan pengobatan melalui penerapan perubahan gaya hidup. Genotipe hasil identifikasi polimorfisme juga dapat membantu memprediksi efek samping, potensi risiko atau kemanjuran penurun tekanan darah dari obat yang ada. Distribusi genotipe polimorfisme gen GNB3 C825T sangat bervariasi dalam etnis yang berbeda dan frekuensi alel T tertinggi di Afrika, terendah di Kaukasia, dan menengah di Asia. Namun genotip CC jarang di Afrika dan distribusi genotipe Asia Timur yaitu 25% TT, 50% TC, dan 25% CC (Siffert 2005). Sebagian besar etnis menunjukkan genotipe terbesar adalah genotipe heterozigot CT. Pada etnis Kaukasia di Tunisia oleh Kabadou *et al.* (2013) diperoleh genotipe kelompok hipertensi CC 13,4%, CT 49% dan TT 37,6%. Penelitian Li *et al.* (2015) pada etnis Asia China memperoleh hasil genotipe untuk kelompok hipertensi yaitu CC 26,4%, CT 52% dan TT 26%.

Alel 825T gen GNB3 dikaitkan dengan peningkatan tekanan darah dan menunjukkan perlunya terapi antihipertensi. Oleh karena itu, polimorfisme GNB3 dapat membantu mengidentifikasi pasien hipertensi yang mungkin membutuhkan terapi obat (Sartori *et al.* 2003). Di Indonesia belum ada data mengenai distribusi genotipe penderita hipertensi berdasarkan penanda gen GNB3. Polimorfisme gen GNB3 C825T dapat dijadikan sebagai marka untuk deteksi dini penyakit hipertensi sehingga meminimalisir resiko lebih lanjut penyakit tersebut.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang tersebut, permasalahan dalam penelitian ini adalah bagaimana genotipe penderita hipertensi berdasarkan penanda gen GNB3.

## **1.3 Tujuan Penelitian**

Tujuan yang ingin dicapai dalam penelitian ini adalah mengidentifikasi genotipe penderita hipertensi berdasarkan penanda gen GNB3.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

- a. Manfaat klinis yaitu untuk mengenali faktor resiko genetik pada hipertensi dan merancang upaya penanganan dan pencegahan hipertensi.
- b. Manfaat bagi masyarakat luas yaitu sebagai informasi untuk menambah pengetahuan masyarakat terkait faktor genetik menjadi salah satu faktor yang mempengaruhi hipertensi.

## BAB 2

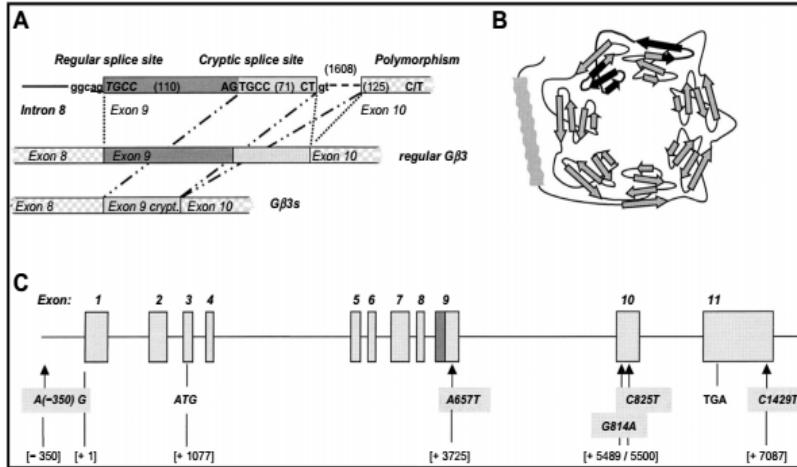
### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Gen GNB3

Protein G heterotrimeric terdiri dari subunit  $\alpha$ ,  $\beta$ , dan  $\gamma$ . Protein G dikodekan oleh gen GNB3 dimana memainkan peran penting dalam pengolahan natrium dan homeostatis cairan intrasel (Siffert 1998). Selain itu, protein G menerjemahkan signal dari permukaan sel menuju dalam sel untuk memediasi efek intraseluler dari hormon-hormon dan peptida-peptida (Siffert 2003).

GNB3 merupakan gen yang mengkode protein G yaitu protein transduksi sinyal yang menerjemahkan sinyal dari permukaan sel menuju respon seluler melalui interaksi dengan reseptor gabungan protein G/G-protein *coupled reseptör* (GPCRs) (Li *et al.* 2015). Bagian dari membran sel terdiri atas tiga subunit protein G ( $\alpha$ ,  $\beta$  dan  $\gamma$ ) dan memiliki aktivitas GTP-ase yang mengkatalisis hidrolisis GTP menjadi GDP. Kedua elemen tersebut berperan dalam transfer sinyal transmembran dari banyak reseptor termasuk hormon, agen vasoaktif, neurotransmitter menuju efektor intraseluler seperti sistem adenilat siklase, rute inositol trifosfat atau diasilglicerol dan saluran ion potassium dan kalsium (Tummala *et al.* 2013).

Polimorfisme C825T pada ekson 10 gen GNB3 berhubungan dengan variasi *splicing* dan sebagian besar bukti menunjukkan bahwa bentuk protein yang bermutasi meningkatkan transduksi sinyal protein-G normal (Siffert 1998, Rosskopf *et al.* 2003). Oleh karena itu, gen GNB3 diusulkan sebagai kandidat gen untuk obesitas dan hipertensi (Wettschureck & Offermanns 2005). GNB3 terletak di kromosom 12 pada lokasi 12p13 dengan 11 ekson dan 10 intron (Chandrasekaran *et al.* 2012). Berikut adalah struktur gen GNB3 yang ditunjukkan pada gambar 1.



Gambar 1 Struktur Gen GNB3 (Hemimi *et al.* 2016)

Polimorfisme gen GNB3 berhubungan erat dengan variasi *splicing* yang menyebabkan delesi 41 asam amino (Siffert *et al.* 1998). Polimorfisme merupakan variasi genetik pada tingkat kromosom, gen atau DNA yang terekspresikan dalam bentuk fenotipe-fenotipe yang berbeda pada suatu populasi (Stansfield & Elrod 2002). Polimorfisme ini dapat disebabkan oleh paparan lingkungan dan mutagen. Dampak polimorfisme menyebabkan kerentanan suatu populasi terhadap suatu penyakit. Polimorfisme yang terjadi akan terus diturunkan sehingga frekuensi polimorfisme pada setiap etnis berbeda-beda (Pei & Kelvin 2010).

Polimorfisme GNB3 C825T berhubungan dengan keseimbangan transduksi signal intraseluler dan telah dilaporkan berkaitan dengan berbagai faktor resiko penyakit kardiovaskuler termasuk hipertensi (Siffert *et al.* 1998, Schunkert *et al.* 1998, Benjafield *et al.* 1998), diabetes (Bluthner *et al.* 1999) atau dislipidemia (Ishikawa *et al.* 2000, Hayakawa *et al.* 2007). Secara signifikan tingginya frekuensi alel T telah diteliti Beige *et al.* (1999) dan Siffert (1996). Varian 825T gen GNB3 terjadi ketika sitosin tergantikan dengan timin pada posisi 825 dalam ekson 10 pada *wild-type* karena alternatif *splicing* yang menyebabkan hilangnya 41 asam amino. Alel mutan 825T berhubungan dengan peningkatan produksi subunit G $\beta$ 3 (Andersen *et al.* 2006).

Penelitian menunjukkan bahwa varian 825T GNB3 merupakan faktor risiko untuk hipertensi, obesitas, sindrom metabolik, atherosclerosis dan diabetes (Siffert 2005). Bagaimana mekanisme varian 825T dapat menyebabkan hipertensi belum

diketahui, kemungkinan melibatkan peningkatan aktivitas pertukaran Na-H (Siffert 1996) yang meningkatkan reabsorpsi natrium di ginjal dan menyebabkan kenaikan tekanan darah. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa alel 825T dari GNB3 dikaitkan dengan hipertensi (Benjafiel *et al.* 1998; Beige *et al.* 1999; Dong *et al.* 1999; Hengstenberg *et al.* 2001; Casiglia *et al.* 2008).

Teknik *polymerase chain reaction* (PCR) yang dikombinasikan dengan teknik *restriction fragment length polymorphisms* (RFLP) dapat digunakan untuk mendapatkan informasi ada tidaknya polimorfisme pada setiap daerah atau lokasi DNA, baik pada *coding region* maupun pada *non-coding region* (Vasconcellos *et al.* 2003).

## 2.2 Hipertensi

Hipertensi adalah suatu keadaan dimana tekanan darah sistolik  $\geq 140$  mmHg dan tekanan diastolik  $\geq 90$  mmHg pada dua kali pengukuran dengan selang waktu lima menit dalam keadaan istirahat (Chobanian 2003). Hipertensi seringkali disebut sebagai pembunuh gelap (*silent killer*), karena termasuk penyakit yang mematikan, tanpa disertai gejala lebih dahulu. Kalaupun muncul, gejala tersebut seringkali dianggap gangguan biasa, sehingga korbananya terlambat menyadari akan datangnya penyakit (Sustrani 2006).

Menurut *The Seventh Report of The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure* (JNC VII), klasifikasi hipertensi pada orang dewasa dapat dibagi menjadi kelompok normal, prehipertensi, hipertensi derajat I dan derajat II (Tabel 1)

Tabel 1 Klasifikasi tekanan darah menurut JNC VII (2003)

Kategori	Tekanan Darah	
	Sistolik (mmHg)	Diastolik (mmHg)
Normal	<120	<80
Prehipertensi	120-139	80-89
Hipertensi derajat I	140-159	90-99
Hipertensi derajat II	$\geq 160$	$\geq 100$

Berdasarkan penyebabnya, hipertensi dibedakan menjadi dua yaitu hipertensi esensial (primer) dan hipertensi non esensial (sekunder). Hipertensi

esensial (primer) merupakan hipertensi yang penyebabnya tidak diketahui (idiopatik), walaupun dikaitkan dengan kombinasi faktor gaya hidup seperti kurang bergerak (inaktivitas) dan pola makan (Kemenkes RI 2014).

Faktor resiko adalah faktor-faktor atau keadaan-keadaan yang mempengaruhi perkembangan suatu penyakit atau status kesehatan. Istilah mempengaruhi mengandung pengertian menimbulkan resiko lebih besar pada individu atau masyarakat untuk terjangkitnya suatu penyakit atau terjadinya status kesehatan tertentu (Bustan 2007).

Depkes (2006) memaparkan bahwa faktor resiko hipertensi digolongkan menjadi faktor resiko yang tidak dapat diubah dan dapat diubah. Faktor resiko yang tidak dapat diubah di antaranya umur, jenis kelamin, dan genetik. Faktor resiko yang dapat diubah yaitu kegemukan (obesitas), psikososial dan stres, merokok, kurang olahraga, konsumsi alkohol berlebih, konsumsi garam berlebihan, dan hiperlipidemia/hiperkolesterolemia.

### 1. Faktor resiko yang tidak dapat diubah

#### a. Umur

Sebanyak 50-60% pasien yang berumur di atas 60 tahun mempunyai tekanan darah di atas 140/90 mmHg (Black & Haws 2005). Tingginya hipertensi sejalan dengan bertambahnya usia, karena perubahan struktur pembuluh darah menjadi lebih kaku, sehingga meningkatnya tekanan darah sistolik (Depkes RI 2006).

#### b. Jenis Kelamin

Hipertensi lebih sering ditemukan pada pria setelah usia 31 tahun sedangkan pada wanita terjadi setelah umur 45 (setelah menopause). Di Jawa Tengah persentase hipertensi pada kelompok laki-laki sebesar 20,88 persen, lebih tinggi dibanding pada kelompok perempuan yaitu 16,28 persen (Dinkes Provinsi Jawa Tengah 2015).

#### c. Genetik

Studi epidemiologi genetik menunjukkan bahwa beberapa varian genetik meningkatkan risiko hipertensi (Izawa *et al.* 2003). Ada kemungkinan bahwa sejumlah gen bukan gen tunggal untuk heritabilitas gangguan kompleks ini.

Namun, analisis genetik hipertensi menghasilkan hasil yang kompleks, tidak konsisten dan tidak dapat diuraikan, sehingga sulit untuk menarik kesimpulan tentang hubungan antara gen spesifik dan hipertensi (Williams *et al.* 2000).

d. Etnis

Hipertensi lebih banyak terjadi pada orang yang berkulit hitam daripada orang yang berkulit putih. Penyebab hal tersebut belum diketahui. Pada orang kulit hitam ditemukan kadar renin yang lebih rendah dan sensitivitas terhadap vasopresin lebih besar (Armillawaty 2007).

2. Faktor yang dapat diubah

a. Merokok

Zat-zat kimia beracun seperti nikotin dan karbon monoksida dari rokok merusak lapisan endotel pembuluh darah arteri. Hal tersebut mengakibatkan arteriosklerosis dan tekanan darah menjadi tinggi (Depkes 2008). Efek stres asap rokok adalah hambatan penggunaan oksigen oleh jaringan tubuh dan merupakan faktor resiko primer timbulnya penyakit kardiovaskuler. Merokok bersama-sama dengan kafein dapat meningkatkan kadar kolesterol darah dan meningkatkan resiko penyakit jantung (Swarth 2006).

b. Obesitas

Berat badan dan indeks masa tubuh (IMT) berhubungan dengan tekanan darah terutama tekanan darah sistolik. Obesitas bukanlah penyebab hipertensi, namun prevalensi hipertensi pada orang obesitas jauh lebih besar. Resiko menderita hipertensi pada orang gemuk lima kali lebih tinggi dibandingkan dengan seseorang yang badannya normal (Depkes RI 2006).

c. Stress

Faktor lingkungan yang berhubungan dengan tekanan darah tinggi diantaranya adalah stres. Stres dan aktivasinya pada sistem saraf simpatis yang mendominasi saat stres memegang peran penting kejadian tekanan darah tinggi. Perubahan gaya hidup dapat menurunkan kadar katekolamin yaitu bahan kimia yang berpotensi negatif yang meningkat saat stres. Kecemasan dan stres emosional meningkatkan tekanan darah pada banyak orang. Penelitian menunjukkan bahwa

kecemasan adalah salah satu emosi yang menyebabkan melonjaknya tekanan darah (Braverman 2008)

d. Latihan Fisik

Tekanan darah akan meningkat ketika melakukan aktivitas fisik. Apabila seseorang melakukan aktivitas fisik secara teratur tekanan darahnya akan lebih rendah daripada seseorang yang tidak melakukan aktivitas fisik (Beavers 2002). Aktivitas fisik yang kurang cenderung membuat seseorang mengalami kegemukan dan menaikkan tekanan darah (Suiraoaka 2012)

e. Faktor Asupan Natrium

Natrium atau disebut juga sodium mengatur keseimbangan air di dalam sistem pembuluh darah. Sebagian natrium dalam diet makanan dalam bentuk garam dapur, MSG dan soda pembuat roti. Mengkonsumsi garam dapat meningkatkan volume darah di dalam tubuh sehingga jantung harus memompa lebih giat agar tekanan darah naik (Soeharto 2004).

f. Konsumsi Alkohol

Konsumsi alkohol diakui sebagai salah satu faktor penting yang memiliki hubungan dengan tekanan darah. Semakin banyak alkohol yang diminum, maka semakin tinggi pula tekanan darah. Mengonsumsi tiga gelas atau lebih minuman beralkohol perhari dapat meningkatkan resiko menderita hipertensi sebesar dua kali (Bustan 2007).

## **BAB 5**

### **PENUTUP**

#### **5.1 Simpulan**

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa genotipe terbesar pada kelompok hipertensi maupun normotensi adalah CT, sedangkan genotipe dengan frekuensi terendah adalah CC. Tidak terdapatnya perbedaan yang signifikan antara genotipe kelompok hipertensi dan normotensi menunjukkan tidak adanya hubungan polimorfisme gen GNB3 C825T terhadap terjadinya hipertensi.

#### **5.2 Saran**

Diperlukan penelitian lebih lanjut dengan jumlah sampel yang lebih besar untuk mendeteksi hubungan polimorfisme gen GNB3 terhadap terjadinya hipertensi pada suatu populasi dimana kelompok normotensi usianya setara dengan kelompok hipertensi.

## Daftar Pustaka

- Andersen G, Overgaard J, Albrechtsen A, Glumer C, Borch-Johnsen K, Jorgensen T, Hansen T & Pedersen O. 2006. Studies of the association of GNB3 825C>T polymorphism with components of the metabolic syndrome in white Danes. *Diabetologia* 49:75-82.
- Andersen KK, Andersen ZJ, Olsen TS. 2010. Age and gender-specific prevalence of cardiovascular risk factors in 40,102 patients with first-ever ischemic stroke: a Nationwide Danish Study. *Stroke* 41:2768-2774.
- Armillawaty AH. 2007. *Hipertensi dan Faktor Resikonya dalam Kajian Epidemiologi*. Bagian Epidemiologi FKM UNHAS.
- Bae Y, Park C, Han J, Hong YJ, Song HH, Shin ES, Lee JE, Han BG, Jang Y, Shin DJ & Yoon SK. 2007. Interaction between GNB3 C825T and ACE I/D polymorphisms in essential hypertension in Koreans. *J Hum Hypertens* 21:159-166.
- Beavers DG. 2002. *Tekanan darah*. Jakarta: Dian Rakyat.
- Beige J, Hohenbleicher H, Distler A & Sharma AM. 1999. G-protein  $\beta 3$  subunit C825T variant and ambulatory blood pressure in essential hypertension. *Hypertension* 33:1049-1051.
- Benjafield AV, Cheryl LJ, Dale RN, Lyn RG & Brian JM. 1998. G-protein  $\beta 3$  subunit gene (GNB3) variant in causation of essential hypertension. *Hypertension* 32:1094-1097.
- Bernard C & Lauren S. 2008. Epithelial sodium channel: mendelian versus essential hypertension. *Hypertension* 52:595-604.
- Bluthner M, Schmidt S, Siffert W, Knigge H, Nawroth P & Ritz E. 1999. Increased frequency of g protein  $\beta 3$ -subunit 825 T allele in dialyzed patients with type 2 diabetes. *Kidney Int* 55:1247-1250.
- Braverman ER. 2008. *Penyakit Jantung dan Penyembuhannya Secara Alami*. Jakarta: Gramedia.
- Brown IJ, Tzoulaki I, Candeias V, Elliott P. 2009. Salt intakes around the world: implications for public health. *Int J Epidemiol* 38:791-813.
- Budiyanto KAM. 2002. *Gizi dan Kesehatan (Edisi I)*. Malang: Universitas Muhammadiyah Malang Press.
- Bustan. 2007. *Epidemiologi Penyakit Tidak Menular*. Jakarta: Rineka Cipta.

- Cabrera-Vera TM, Vanhauwe J, Thomas TO, Medkova M, Preininger A, Mazzoni MR & Hamm HE. 2003. Insights into G protein structure, function, and regulation. *Endocr Rev* 24:765-781

Casiglia E, Tikhonoff V, Caffi S, Martini B, Guidotti F, Bolzon M, Bascelli A, D'Este D, Mazza A & Pessina AC. 2008. Effects of the C825T polymorphism of the GNB3 gene on body adiposity and blood pressure in fertile and menopausal women: a population-based study. *J Hypertens* 26:238-243.

Chandrasekaran S, Sivani S & Sudarsanam D. 2012. Evaluation of single nucleotide polymorphism C825T in the GNB3 gene with the development of type 2 diabetes of south indian population. *International Journal of Pharma Sciences and Research (IJPSR)* 3:249-257.

Chobanian AV. 2003. *The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*. United state: Department of Health and Human Services.

Choi HM, Kim HC, Kang DR. 2017. Sex differences in hypertension prevalence and control: Analysis of the 2010-2014 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *Plos One* 1-12.

Cooper RS, Guo X, Rotimi CN, Luke A, Ward R, Adeyemo A & Danilov S. 2000. Heritability of angiotensin converting enzyme and angiotensinogen: a comparison of US blacks and Nigerians. *Hypertension* 35:1141-1147.

[Depkes] Departemen Kesehatan RI. 2006. *Survei Kesehatan Nasional*. Jakarta (ID): Depkes.

\_\_\_\_\_. 2008. *Survei Kesehatan Nasional*. Jakarta (ID): Depkes.

[Dinkes] Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Tengah. 2015. *Profil Kesehatan Provinsi Jawa Tengah*. Semarang: Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Tengah.

Direktorat Pengendalian Penyakit Tidak Menular. 2013. *Pedoman Surveilans Penyakit Tidak Menular*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.

Dong Y, Zhu H, Sagnella GA, Carter ND, Cook DG & Cappuccio FP. 1999. Association between the C825T polymorphism of the G Protein Beta 3 subunit gene and hypertension in Blacks. *Hypertension* 34:1193-1196.

Downes GB & Gautam N. 1999. The G protein subunite gene families. *Genomics* 62:544-552.

Elrod SL & Stansfield WD. 2002. *Teori dan Soal-soal Genetika, Edisi keempat*. Jakarta : Penerbit Erlangga.

- Eshkoor SA, Hamid TA, Shahar S, Ng CK & Mun CY. 2016. Factors Affecting Hypertension among the Malaysian Elderly. *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* 3:1-10.
- Fincham JE. 2011. *Health Policy and Ethics*. Kansas City USA: Pharmaceutical Press.
- Franco V & Oparil S. 2006. Salt sensitivity, a determinant of blood pressure, cardiovascular disease and survival. *J Am Coll Nutr* 25:247S-255S
- Freis ED. 1976. Salt, volume and the prevention of hypertension. *Circulation* 53:589-595.
- Hartl DL. 1988. *Principle of Population Genetic*. Sunderland: Sinauer Associates, Inc. Publisher
- Hayakawa T, Takamura T, Abe T & Kaneko S. 2007. Association of the C825T polymorphism of the G-Protein  $\beta$ 3 subunit gene with hypertension, obesity, hyperlipidemia, insulinresistance, diabetes, diabetic complications, and diabetic therapies among japanese. *Metabolism* 56:44-48.
- Hemimi NSED, Amal AM & Mona MA. 2016. Prediction of the Risk for essential hypertension among carriers of C825T genetic polymorphism of G protein  $\beta$ 3 (GNB3) gene. *Biomarker Insights* 11:69-75.
- Hengstenberg C, Schunkert H, Mayer B, Doring A, Lowel H, Hense HW, Fischer M, Riegger GA & Holmer SR. 2001. Association between a polymorphism in the G protein beta-3 subunit gene (GNB3) with arterial hypertension but not with myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 49:820-827.
- Heerspink HJL, Navis G & Ritz E. 2012. Salt intake in kidney disease-A missed therapeutic opportunity? *Nephrol. Dial. Transplant* 27:3435-3442.
- Iiri T & Bourne H . 1998. G proteins propel surprise. *Nat Genet* 18:8-10.
- Ishikawa K, Imai Y, Katsuya T, Ohkubo T, Tsuji I, Nagai K, Nakata Y, Satoh H, Hisamichi S, Higaki J & Ogihara T. 2000. Human G-protein  $\beta$ 3 subunit variant is associated with serum potassium and total cholesterol levels but not with blood pressure. *Am J Hypertens* 13:140-145.
- Izawa H, Yamada Y, Okada T, Tanaka M, Hirayama H & Yokota M. 2003. Prediction of genetic risk for hypertension. *Hypertension* 41:1035-1040.
- Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. 2003. *The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC-VII)*. NIH publication 03-5233.
- [Kemenkes] Kementerian Kesehatan RI. 2014. *Hipertensi*. Jakarta: Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI.

- Kunes J & Zicha J. 2009. The interaction of genetic and environmental factors in etiology of hypertension. *Physiol res* 2:33-41.
- Larson N, Hutchinson R & Boerwinkle E. 2000. Lack of Association of 3 Functional Gene Variants With Hypertension in African Americans. *Hypertension* 35:1297-1300.
- Lawrence JA, Michael WB, Stephen RD, Njeri K, Patricia JE & Frank MS. 2006. Dietary approaches to prevent and treat hypertension. A scientific statement from the american heart association. *Hypertension* 47:296-274.
- Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, Carnethon M, Daniels S, Franch HA, Franklin B, Kris-Etherton P, Harris WS, Howard B, Karanja N, Lefevre M, Rudel L, Sacks F, Horn LV, Winston M, Wylie-Rosett J. 2006. Summary of american hearth association diet and lifestyle recommendation revision. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 26:2186-2191.
- Liao X, Yang Z, Peng D, Dai H, Lei Y, Zhao Q, Han Y & Wang W. 2014. Association of T174M polymorphism of angiotensinogen gene with essential hypertension: A meta-analysis. *Genetics and Molecular Biology* 37: 473-479.
- Li B, Ge DL, Wang YL, et al. 2005. G protein b3 subunit gene variants and essential hypertension in the Northern Chinese Han population. *Ann Hum Genet* 69:468-473.
- Li M, Zhang B, Li C, Wang LJ, Liu Y, Wang ZG, Wen SJ. 2015. G-protein beta 3 subunit polymorphisms and essential hypertension: a case-control association study in northern Han Chinese. *J Geriatr Cardiol* 12:127-134.
- Nejatizadeh A, Kumar R, Stobdan T & Pasha MQ. 2011. Association of GNB3 C825T polymorphism with plasma electrolyte balance and susceptibility to hypertension. *Genetics and Molecular Biology* 34:553-556.
- Orshal JM & Khalil RA. 2004. Gender, sex hormones, and vascular tone. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 286:233-249.
- O'Shaughnessy KM. 2001. The genetics of essential hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 51:5-11.
- Ozkececi E, Gulyasar T & Sener S. 2008. The association of hypertension and C825T polymorphism of the gene encoding the G protein beta-3 subunit (GNB3) in a group of Turkish hypertensive patients. *Trakya Univ Tip Fak Derg* 25:100-104.
- Pei-Yu L & Kelvin HL. 2010. From SNPs to functional polymorphism-the insight into biotechnology application. *Biochemical Engineering Journal* 49:149-158.

- Popkin BM. The nutrition transition and obesity in the developing world. 2001. *J Nutr* 131:871S-873S.
- Popkin BM. 2009. Global changes in diet and activity patterns as drivers of the nutrition transition. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program* 63:1-10
- Qin Y, Melse-Boonstra A, Pan X, Zhao J, Yuan B, Dai Y, Zhou M, Geleijnse JM, Kok FJ & Shi Z. 2014. Association of dietary pattern and body weight with blood pressure in Jiangsu Province, China. *BMC Public Health* 14:1-8.
- Riyanto. 2011. *Aplikasi Metodologi Penelitian Kesehatan*. Yogyakarta: Nuha Medika
- [Riskestas] Riset Kesehatan Dasar. 2013. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI . Jakarta.
- Rossi P, Frances Y, Kingwell BA & Ahimastos AA. 2011. Gender differences in artery wall biomechanical properties throughout life. *J Hypertens* 29:1023-1033.
- Roskopp D, Dusing R & Siffert W. 1993. Membrane sodium-proton exchange and primary hypertension. *Hypertension* 21:607-617.
- \_\_\_\_\_, Manthey I, Habich C, Kielbik M, Eisenhardt A, Nikula C, Urban M, Kohnen S, Graf E, Ravens U & Siffert W. 2003. Identification and characterization of G $\beta$ 3s2, a novel splice variant of the G-protein  $\beta$ 3 subunit. *Biochem J* 371:223-232.
- Rothberg MB & Sivalingam SK. 2010. The new heart failure diet: Less salt restriction, more micronutrients. *J. Gen. Intern. Med* 25:1136-1137.
- Russo A, Gaetano CD, Cugliari G & Matullo G. 2018. Advances in the Genetics of Hypertension: The Effect of Rare Variants. *Int J Mol Sci* 19:1-21.
- Sacks FM & Campos H. 2010. Dietary therapy in hypertension. *New Engl. J. Med* 362:2102-2112.
- Sartori M, Andrea S, Winfried S, Paolo M, Alberto M, Fabrizio P, Lucio M, Mikolaj W & Paolo Palatini. 2003. G-protein  $\beta$ 3-subunit gene 825T allele and hypertension (a longitudinal study in young grade I hypertensives). *Hypertension* 42:909-914.
- Sarzynski MA, Rankinen T, Sternfeld B, Fornage M, Sidney S & Bouchard C. 2011. SNP-by-fitness and SNP-by-BMI interactions from seven candidate genes and incident hypertension after 20 years of follow-up: the CARDIA Fitness Study. *J Hum Hypertens* 25:509-518.

- Schunkert H, Hense HW, Doring A, Riegger GA, & Siffert W. 1998. Association between a polymorphism in the G protein  $\beta 3$  subunit gene and lower renin and elevated diastolic blood pressure levels. *Hypertension* 32:510-513.
- Schiffrin EL. 1994. Intracellular signal transduction for vasoactive peptides in hypertension. *Can J Physiol Pharmacol* 72:954-962.
- Sekeon SAS, Kalesaran AFC & Kandou GD. 2017. The association between hypertension and quality of life among elderly: A population based comparison study with general population in Tomohon, Indonesia. *Global Journal of Medicine and Public Health* 6:1-6.
- Semplicini A, Grandi T, Sandona C, Cattelan A & Ceolotto G. 2015. G-protein  $\beta 3$ -subunit gene C825T polymorphism and cardiovascular risk: an updated review. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 22:225-232.
- Shioji K, Kokubo Y, Mannami T, Inamoto N, Morisaki H, Mino Y, Tago N, Yasui N & Iwai N. 2004. Association between hypertension and the alpha-adducin, beta1-adrenoreceptor, and G-protein beta3 subunit genes in the Japanese population; the Suita study. *Hypertens Res* 27:31-37.
- Siffert W & Dusing R. 1995. Sodium-proton exchange and primary hypertension. *Hypertension* 26:649-655.
- \_\_\_\_\_. 1996. G proteins, hypertension, and coronary heart disease: novel findings and hypotheses. *Kidney Blood Press Res* 19:71-80.
- \_\_\_\_\_, Forster P, Jockel KH, Mvere DA, Brinkmann B, Naber C, Crookes R, Du P Heyns A, Epplen JT, Fridey J, Freedman BI, Müller N, Stolke D, Sharma AM, Al Moutaery K, Grosse-Wilde H, Buerbaum B, Ehrlich T, Ahmad HR, Horsthemke B, Du Toit ED, Tiilikainen A, Ge J, Wang Y, Husing J & Rosskopf D. 1999. Worldwide ethnic distribution of the g protein b3 subunit 825T allele and its association with obesity in caucasian, chinese, and black african individuals. *Journal of the American Society of Nephrology* 10:1921-1930.
- \_\_\_\_\_. 2003. G-protein beta-3 subunit 825T allele and hypertension. *Curr Hypertens Rep* 5:47-53.
- \_\_\_\_\_. 2005. G protein polymorphisms in hypertension, atherosclerosis, and diabetes. *Ann Rev Med* 56:17-28.
- \_\_\_\_\_, Rosskopf D, Siffert G, Busch S, Moritz A, Erbel R, Sharma AM, Ritz E, Wichmann HE, Jakobs KH & Horsthemke B. 1998. Association of a human G-protein b3 subunit variant with hypertension. *Nat. Genet* 18:45-48.
- Soeharto I. 2004. *Serangan Jantung dan Stroke*. Edisi Kedua. Jakarta: PT Gramedia Pustaka Utama.

- Subasinghe AK, Arabshahi S, Busingye D, Evans RG, Walker KC, Riddell MA, Thrift AG. 2016. Association between salt and hypertension in rural and urban populations of low to middle income countries: a systematic review and meta-analysis of population based studies. *Asia Pac J Clin Nutr* 25:402-413.
- Sugama K, Haryanti, Cholik F. 1996. Biochemical genetics of tiger shrimp *paneus monodon*, description of electrophoretic detectable loci. *IFR Journal* 11:19-27
- Sugiyono. 2011. *Metode Penelitian Pendidikan (Pendekatan Kuantitatif, Kualitatif dan R&D)*. Bandung: Alfabeta.
- Suiraka I. 2012. *Penyakit Degeneratif*. Yogyakarta: Nuha Medika.
- Susalit E, Kapojos JE & Lubis HR. 2001. Buku Ajar Ilmu Penyakit dalam II. Jakarta: Balai penerbit FKUI.
- Susic D & Frohlich ED. 2008. The aging hypertensive heart: a brief update. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 5:104-110.
- Sustrani L. 2005. *Info Lengkap Untuk Lansia Hipertensi*. Jakarta : Pustaka Utama.
- Swarth J. 2004. *Stres dan Nutrisi*. Jakarta: Bumi Aksara.
- Tesfaye F, Nawi NG, Minh HV, Byass P, Berhane Y, Bonita R & Wall S. 2007. Association between body mass index and blood pressure across three populations in Africa and Asia. *Journal of Human Hypertension* 21:28-37.
- Timberlake DS, O'Connor DT & Parmer RJ. 2001. Molecular genetics of essential hypertension: recent results and emerging strateries. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 10: 71-77.
- Tummala H, Khalil HS, Islam MR, Jones SJ, Ellis IR, D'Ascanio I, Zhelev N, Lester DH. 2013. The alternate GNB3 splice variant, G $\beta$ 3s, exhibits an altered signalling response to EGF stimulation, which leads to enhanced cell migration. *Biodiscovery* 9:1-22.
- Vasconcellos LPMK, Talhari DT, Pereira AP, Coutinho LL & Reginato LCA. 2003. Genetic characterization of *Aberden angus* cattle using molecular markers. *Genet Mol Biol* 26:133-137.
- Vasudevan R, Ismail P, Stanslas J, Shamsudin N. 2009. Analysis of three genetic polymorphisms in Malaysian essential hypertensive and type 2 diabetic subjects. *Afr. J. Biotechnol* 8:2069-2075.
- Wang JH, Lin CM, Wang LS, Lai NS, Chen DY & Cherng JM. 2002. Association between molecular variants of the angiotensinogen gene and hypertension in Amis tribes of eastern Taiwan. *J Formosan Med Assoc* 101:183-188.

- Wettschureck N & Offermanns S. 2005. Mammalian G proteins and their cell type specific functions. *Physiol Rev* 85:1159-1204.
- WHO. 2006. *Reducing Salt Intake in Populations. Report of a WHO Forum and Technical Meeting 5-7 October 2006 Paris, France.* Geneva: World Health Organization.
- Williams SM, Addy JH, Phillips JA, Dai M, Kpodonu J, Afful J, Jackson H, Joseph K, Eason F, Murray MM, Epperson P, Aduonum A, Wong LJ, Jose PA & Felder RA. 2000. Combinations of variations in multiple genes are associated with hypertension. *Hypertension* 36:2-6.
- Zheng H, Xu H, Cui B, Xie N, Wang Z, Luo M. 2013. Association between polymorphism of the G-protein b3 subunit C825T and essential hypertension: an updated meta-analysis involving 36,802 subjects. *Biol Res* 46:265-273.