

TESIS

**DISTRIBUSI VARIASI GENETIK I/D GEN *ANGIOTENSIN
CONVERTING ENZYME* (ACE) DAN PENGARUHNYA TERHADAP
KADAR ACE PADA WANITA MENOPAUSE**

**DISTRIBUTION OF THE I/D *ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME*
(ACE) GENETIC VARIATIONS AND ITS EFFECT ON ACE SERUM
LEVELS IN MENOPAUSAL WOMAN**

Disusun Dan Diajukan oleh :

FEBRIYANI

C015172011



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS (Sp-1)

PROGRAM STUDI LMU PENYAKIT DALAM

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2022

**DISTRIBUSI VARIASI GENETIK I/D GEN *ANGIOTENSIN*
CONVERTING ENZYME (ACE) DAN PENGARUHNYA TERHADAP
KADAR ACE PADA WANITA MENOPAUSE**

DISTRIBUTION OF THE I/D *ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME* (ACE) GENETIC
VARIATIONS AND ITS EFFECT ON ACE SERUM LEVELS IN MENOPAUSAL
WOMAN

TESIS

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Dokter Spesialis-1 (Sp-1)

**PROGRAM STUDI
Ilmu Penyakit Dalam**

Disusun Dan Diajukan oleh :

FEBRIYANI

C015172011

Kepada :

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS (Sp-1)

PROGRAM STUDI LMU PENYAKIT DALAM

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2022

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

**DISTRIBUSI VARIASI GENETIK I/D GEN ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME
(ACE) DAN PENGARUHNYA TERHADAP KADAR ACE
PADA WANITA MENOPAUSE**

DISTRIBUTION OF THE I/D ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME (ACE) GENETIC
VARIATIONS AND ITS EFFECT ON ACE SERUM LEVELS IN MENOPAUSAL WOMAN


Disusun dan diajukan oleh :

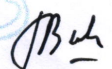
FEBRIYANI

Nomor Pokok : C015172011

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 10 Oktober 2022
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

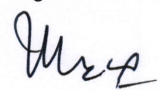
Menyetujui



Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M. Kes, Sp. Pd, K-GH, Sp. GK
NIP. 196805301996032001


Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp. PD, K-GH
NIP. 195103181978031001

Ketua Program Studi Spesialis

Dekan Fakultas/Sekolah Pascasarjana


Dr. dr. M. Harun Iskandar, Sp. P(K), Sp. PD, KP
NIP. 197506132008121001


Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M. Kes, Sp. PD, K-GH, Sp. GK
NIP. 196805301996032001

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Febriyani
Stambuk : C015172011
Program Studi : Ilmu Penyakit Dalam
Jenjang : Program Pendidikan Dokter Spesialis-I

Menyatakan dengan ini bahwa Tesis dengan judul DISTRIBUSI VARIASI GENETIK I/D GEN ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME (ACE) DAN PENGARUHNYA TERHADAP KADAR ACE SERUM PADA WANITA MENOPAUSE adalah hasil karya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari tesis saya ini terbukti bahwa Sebagian atau keseluruhan adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi

Makassar, Oktober 2022

Yang menyatakan


Febriyani



KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kehadiran Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat dan karunia yang dilimpahkan-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan karya akhir untuk melengkapi persyaratan menyelesaikan pendidikan keahlian pada Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Pada kesempatan ini, saya ingin menghaturkan ucapan terimakasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada:

1. **Prof.Dr.Ir.Jamaluddin Jompa,M.Sc.** Rektor Universitas Hasanuddin, atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis di Universitas Hasanuddin Makassar.
2. **Prof.Dr.dr.Haerani Rasyid, M. Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK, FINASIM** selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesempatan yang diberikan untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis dibidang Ilmu Penyakit Dalam
Terima kasih banyak saya ucapkan kepada beliau selaku pembimbing tesis, guru, dan orang tua saya selama menjalani pendidikan sejak masuk hingga saat ini. Beliau senantiasa membimbing, mengarahkan, mengayomi, memberikan nasihat nasihat yang sangat berharga serta kasih sayangnya dalam melaksanakan pendidikan selama ini, dan beliau selalu memberikan jalan keluar di saat saya menemukan kesulitan selama menjalani proses pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
3. **Dr. dr. A. Muh Takdir Musba, Sp.An, K-MN** selaku koordinator PPDS-I Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin bersama staf, yang senantiasa memantau kelancaran program pendidikan Spesialis Bidang Ilmu Penyakit Dalam.

4. **Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD, K-GH** selaku Mantan Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesempatan yang beliau berikan untuk saya dapat mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis dibidang Ilmu Penyakit Dalam

Terima kasih banyak saya ucapkan kepada beliau telah menjadi orang tua, guru dan pembimbing tesis saya yang telah banyak memberikan ilmu, mendidik, membimbing dan memberi nasehat-nasehat selama saya menjadi peserta didik di Departemen Ilmu Penyakit Dalam dan terima kasih karena beliau telah banyak memberikan jalan keluar setiap hambatan dan kesulitan saya utamanya dalam penyelesaian tugas akhir ini.

5. **Prof.Dr.dr. Andi Makbul Aman, SpPD,K-EMD, FINASIM** Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesediaan beliau untuk menerima, mendidik, membimbing dan memberi nasehat yang sangat berharga.

Terima Kasih juga saya ucapkan kepada beliau karena telah menjadi sosok orang tua, guru yang telah memberikan ilmu yang sangat banyak, petuah, dan petunjuk bagaimana menjadi dokter spesialis penyakit dalam yang mempunyai empati, pikiran cerdas, dan berkompeten dalam menjalankan Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam dan membantu saya dalam publikasi laporan kasus saya.

6. **Dr.dr.Harun Iskandar, Sp.P(K),Sp.PD, K-P** Ketua Program Studi bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan.

7. **Dr.dr. Hasyim Kasim, SpPD-KGH, FINASIM** Mantan Ketua Program Studi bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama

saya mengikuti program pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.

8. **Dr. dr. Rahmawati Minhajat, Ph.D, Sp.PD, K-HOM**, selaku Sekretaris Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK UNHAS atas bimbingannya selama saya menempuh pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
9. **Dr. dr. Erwin Arief, Sp.PD, Sp.P (K)** selaku Pembimbing Akademik yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
10. Seluruh Guru Besar, Konsultan dan Staf pengajar di Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin sebagai pengajar yang sangat berjasa dan bagaikan orang tua yang sangat saya hormati dan banggakan. Tanpa bimbingan mereka, mustahil bagi saya mendapat ilmu dan menimba pengalaman di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
11. **Dr.dr.Arifin Seweng, MPH** selaku konsultan statistik atas kesediannya membimbing dan mengoreksi sejak awal hingga hasil penelitian ini.
12. Para penguji: **Prof.Dr.dr. Andi Makbul Aman,Sp.PD,K-EMD, Dr. dr Idar Mappangara, Sp.PD, Sp.JP (K), dr. Pendrik Tandean,Sp.PD, KKV, dr. M. Nasser Mustari, Sp.OT dan Dr.dr. Arifin Seweng, MPH** terima kasih telah memberikan arahan, masukan dan bimbingan mulai dari proposal, ujian akhir hingga penyempurnaan tesis ini.
13. Para Direktur dan Staf Rumah Sakit RSUP Dr.Wahidin Sudirohusodo, RS UNHAS, RS Akademis Jauri, RS Islarn Faisal., RS Stella Maris, RS Ibnu Sina, dan RS. Pelamonia, RS Labuang Baji, dimana saya pernah bertugas atas segala bantuan fasilitas dan kerjasamanya selama ini.

14. Para pegawai Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK-UNHAS : **Pak Udin, Ibu Vira, Ibu Tri, Ibu Maya, Ibu Ayu, dan Pak Aca, Mbak Asmi**, paramedis, dan pekerja pada masing-masing rumah sakit, atas segala bantuan dan kerjasamanya selama ini
15. Kepada teman-teman angkatan yang selalu setia menghibur yang sudah seperti saudara kandung **dr.A. Nadya, dr. Gledys, dr. Sheila, dr. Army, dr. Jori, dr. Ronald, dr. Fikry, dr. Akbar, dr. Dudi, dr. Fahrul, dr. Damma, dr. Rizky, dr. Rheza, dr. Diyat, dr. Sanrio** atas jalinan persaudaraan, bantuan dan dukungan kalian memberikan semangat dalam menempuh pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK- UNHAS.
16. Kepada seluruh teman sejawat para peserta PPDS Ilmu Penyakit Dalam FK-UNHAS atas bantuan, jalinan persaudaraan dan kerjasamanya selama ini.
17. Kepada seluruh pasien, terima kasih telah atas seluruh ilmu dan pengalaman yang telah diberikan selama proses pendidikan ini
17. Kepada **dr. A. Nadya, dr. Gledys , dr. Jori dan dr. Ronald, dr Fikry** terima kasih telah banyak memberikan dukungan, motivasi selama ini.

Pada saat yang sangat berbahagia ini tidak lupa saya menyampaikan ucapan terima kasih kepada orang tua saya yang sangat saya sayangi dan cintai bapak **Alm.H.Hamzah** dan mama **Hj. Aminah Achmad** dan mertua tersayang **H.M. Nurdin** dan **Hj. Rosmini** yang telah memberikan limpahan kasih sayang, nasehat, dukungan serta doanya di setiap langkah saya selama ini. Terima kasih untuk suami saya yang tercinta **dr. Mulawardi, Sp.B,SubSp.BVE(K)** dan anak-anak saya yang sangat saya sayangi **Mazaya Salsabila, Abd.Iqbal Akbar Makassary, Andisa Anastasya Ropanasuri** atas doa, dukungan, motivasi dan pengertiannya selama ini sehingga membuat saya bersemangat untuk menyelesaikan pendidikan ini.

Akhir kata semoga tesis ini dapat bermanfaat bagi kita semua dan saya menghaturkan doa semoga Tuhan Yang Maha Esa selalu melimpahkan rahmat-Nya kepada semua pihak yang tertulis diatas maupun yang tidak tertulis, yang telah membantu selama proses pendidikan dan penyelesaian tesis ini baik secara langsung maupun tidak langsung. Amin

Makassar, 10 Oktober 2022

Febriyani

DAFTAR ISI

JUDUL	i
HALAMAN JUDUL	ii
LEMBAR PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI	x
DAFTAR SINGKATAN	xiii
DAFTAR TABEL DAN GAMBAR	xiv
ABSTRAK	xv
ABSTRACT	xvi
BAB I	PENDAHULUAN	1
	I.1 Latar Belakang Penelitian	1
	I.2. Rumusan masalah	3
	I.3 Tujuan Penelitian	3
	I.4 Manfaat Penelitian	3
BAB II	TINJAUAN PUSTAKA	4
	II.1 Sistem Renin Angiotensin	4
	II.2 Angiotensin Converting Enzyme	5
	II.3 Variasi genetik I/D gen ACE.....	6
	II.4 Pengaruh variasi genetik I/D gen ACE terhadap kadar ACE	7
	II.5 Pengaruh kadar ACE pada wanita menopause..	7
BAB III	KERANGKA TEORI, KONSEPTUAL, VARIABEL PENELITIAN DAN HIPOTESIS PENELITIAN	9
	III.1 Kerangka Teori	9
	III.2 Kerangka Konsep	10
	III.3 Variabel Penelitian	10
	III.4 Hipotesis Penelitian	10
BAB IV	METODE PENELITIAN	11
	IV.1 Desain Penelitian	11
	IV. 2 Tempat dan Waktu Penelitian	11

	IV.3	Populasi Penelitian	11
	IV.4	Subjek Penelitian	11
	IV.5	Besar Sampel Penelitian dan Jumlah Sampel Penelitian	12
	IV.6	Metode Pengambilan Sampel	12
	IV.7	Definisi operasional dan Kriteria objektif	12
	IV.8	Prosedur Penelitian	14
	IV.9	Analisis Data	14
	IV.10	Alur Penelitian	15
BAB V	HASIL PENELITIAN	16
	V.1	Karakteristik Subjek Penelitian	16
	V.2	Distribusi Allel dan genotipe I/D Gen ACE...	17
	V.3	Hubungan antara subjek pembawa allel I dan D dengan Kadar Gen ACE Serum	17
	V.4	Hubungan Genotipe Gen ACE dengan Kadar ACE Serum	18
	V.5	Pengaruh faktor-faktor lain terhadap Kadar ACE	19
BAB VI	PEMBAHASAN	20
	VI.1	Distribusi allel I dan D gen ACE	21
	VI.2	Distribusi genotipe I/D gen ACE.....	22
	VI.3	Analisis Hubungan antara allel dan genotipe I/D gen ACE dengan kadar ACE serum	23
	VI.4	Analisis Hubungan Umur dengan Kadar ACE serum	23
	VI.5	Analisis Hubungan IMT degan kadar ACE	24
	VI.6	Implikasi Prognostik dan Klinis Dari Polimorfisme I/D Gen ACE	25
	VI.6.1	Implikasi Prognostik	25
	VI.6.2	Implikasi Klinis	26
BAB VII	PENUTUP	28

VII.1 Ringkasan	28
VII.2 Kesimpulan	28
VII.3 Saran	28
DAFTAR PUSTAKA	29

DAFTAR SINGKATAN

ACE : *Angiotensin Converting Enzyme*

AGT : angiotensinogen

Ang : angiotensin

AT₁R : reseptor angiotensin-I

AT₂R : reseptor angiotensin-II

HRT : Hormone Replacement Therapy

I/D : Insertion / Deletion

MasR : Mas Receptor

RA : Renin Angiotensin

DAFTAR TABEL DAN GAMBAR

Daftar Gambar

Gambar 1	Gen <i>Angiotensin-Converting Enzyme</i>	6
Gambar 2	Perbandingan kadar ACE menurut genotipe gen ACE	18

Tabel

Tabel 1	Karakteristik Subjek Penelitian	16
Tabel 2	Karakteristik subjek penelitian berdasarkan nilai rerata	16
Tabel 3	Distribusi Allel dan Genotipe I/D Gen ACE.....	17
Tabel 4	Hubungan Kadar ACE Dengan Allel D Gen ACE	18
Tabel 5	Hubungan Kadar ACE Dengan Allel I Gen ACE.....	18
Tabel 6	Hubungan Kadar ACE Dengan Usia,Index Massa Tubuh	19

ABSTRAK

Febriyani : Distribusi Variasi Genetik I/D Gen *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE) Dan Pengaruhnya Terhadap Kadar ACE Serum Pada Wanita Menopause. (Di bimbing oleh Haerani Rasyid dan Syakib Bakri)

Latar Belakang : Pada wanita menopause terjadi penurunan kadar estrogen yang meningkatkan aktifitas ACE sehingga terjadi peningkatan Ang-II yang diubah oleh ACE dan Ang-1 yang dipengaruhi juga oleh polimorfisme I/D gen ACE sehingga meningkatkan resiko hipertensi, kardiovaskular.

Metode : Penelitian cross sectional melibatkan 76 subjek wanita menopause di Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan rumah sakit jejaring, sejak Agustus 2022 – September 2022 dengan mengambil sampel tersimpan pada Laboratorium Prodia Makassar. Polimorfisme I/D gen ACE dan G8350A gen ACE, kadar ACE serum diukur dengan metode spectrophotometric

Hasil Penelitian : Distribusi subjek pembawa allele I lebih banyak dibanding subjek pembawa allele D (65,8% vs 34,2%). Distribusi genotipe DD, ID dan II berturut-turut (11,8%, 44,7% dan 43,4%). Subjek dengan pembawa allele D (DD) memiliki kadar ACE serum yang signifikan lebih tinggi dibanding subjek bukan pembawa allele D (ID II) (155.62 ± 103.92 vs 110.90 ± 31.10 U/L, $p = 0,000$). Subjek pembawa allele I (II+ID) mempunyai kadar ACE serum lebih rendah dibanding subjek bukan pembawa allele I (DD) tetapi tidak bermakna secara signifikan (128.92 ± 46.30 vs 197.69 ± 195.63 U/L, $p = 0,225$). Kadar ACE serum pada subjek dengan genotipe DD, ID dan II berturut-turut (205,85, 146,40 dan 110,91 U/L). Umur dan obesitas tidak mempengaruhi kadar ACE serum

Kesimpulan : Wanita menopause yang subjek membawa allele D memiliki kadar ACE serum yang secara bermakna lebih tinggi dibanding subjek pembawa allele I

Kata Kunci : Polimorfisme I/D gen ACE, Kadar ACE Serum, Hormon Estrogen, Wanita Menopause

ABSTRACT

Febriyani : Distribution Of The I/D *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE) Genetic Variations and Its Effect On ACE Serum Levels In Menopause Woman (Supervised by Haerani Rasyid and Syakib Bakri)

Background : In menopausal women, there is a decrease in estrogen levels which increase ACE activity will result in increased of Ang-II modified by ACE and Ang-I which is also influenced by the I/D polymorphism of the ACE gene, thereby increasing the risk of hypertension and cardiovascular disease.

Methods: cross sectional approach involving 76 subject menopausal women at Wahidin Sudirohusodo Hospital Makassar and network hospitals, from August 2022 – September 2022 by taking samples stored at Prodia Laboratory Makassar, the I/D polymorphism of the ACE gene and G8350A of the ACE gene, serum ACE levels were measured by spectrophotometric method

Result: Distribution of subjects with allele I more than subjects with allele D in menopausal woman (65,8% vs. 34,2%). Distribution of DD, ID and II genotypes in menopausal woman respectively 11,8%, 44,7% and 43,4%. Subjects with allele D carrier (DD) had significantly greater ACE levels than subjects non-carrier allele D in menopausal woman (ID+II) (155.62 ± 103.92 vs 110.90 ± 31.10 U/L, $p=0,000$). Subjects with carrier allele I (II+ID) had not significantly lower serum ACE levels than subjects non-carrier allele I (DD) in menopausal woman (128.92 ± 46.30 vs 197.69 ± 195.63 U/L, $p=0,225$). Serum ACE levels in subjects with genotypes DD, ID and II in menopausal woman,, respectively 205,85, 146,40, 110,91 U/L. The serum ACE level DD genotype in menopausal woman was significantly higher than II genotype ($p<0.000$). Age and obesity not affect the serum ACE levels

Conclusion: The menopausal woman with D-allele carrier possess significant higher ACE serum than I-allele carrier

Keywords: Polymorphism I/D ACE gene, Serum ACE levels, Estrogen hormone, Menopausal Women

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang Penelitian

Wanita menopause mengalami peningkatan angka kejadian hipertensi dan penyakit kardiovaskular setelah 5 tahun pasca menopause.^{1,2} Menopause merupakan suatu proses fisiologis normal pada wanita yang berkaitan dengan tingkat usia lanjut. Di Indonesia usia wanita menopause bervariasi antara usia 45-50 tahun.³ Berdasarkan kriteria *World Health Organization* (WHO) menopause adalah keadaan dimana folikel ovarium mengalami penurunan fungsi dan dimana seorang wanita tidak mengalami menstruasi selama 12 bulan berturut-turut, dengan rerata usia menopause 50 tahun.⁴ Menopause ditandai dengan penurunan fungsi dari folikel ovarium dan penurunan produksi hormon estrogen, yang akan memberikan efek peningkatan resiko hipertensi dan penyakit kardiovaskular.^{5,6}

Prevalensi hipertensi dan kardiovaskular meningkat pada populasi dewasa dan lansia utamanya wanita, lebih dari 90% peningkatan resiko penyakit hipertensi kardiovaskular terkait proses aging.⁷ Beberapa studi memperlihatkan efek pemberian *Hormon Replacement Therapy* (HRT) pada wanita menopause menurunkan resiko hipertensi dan kardiovaskular, dimana pemberian HRT seperti estrogen dapat menurunkan pelepasan renin ginjal dan menurunkan kadar *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE) disirkulasi sehingga menurunkan resiko hipertensi dan kardiovaskular pada wanita menopause.^{5,6,8-11}

Sistem Renin Angiotensin merupakan suatu sistem hormonal kompleks, yang terdiri dari sistem RA sirkulasi dan sistem RA jaringan. Sistem RA sirkulasi berperan dalam mengatur keseimbangan cairan tubuh dan tekanan darah, sedangkan sistem RA jaringan berperan dalam mengatur homeostasis organ serta proliferasi sel dan fibrosis. Sistem RA bermula dari perubahan angiotensinogen (AGT) di hati menjadi angiotensin (Ang)-I oleh pengaruh renin

yang utamanya disintesa oleh ginjal. Angiotensin-I oleh pengaruh ACE diubah menjadi Ang-II. Angiotensin-II akan berikatan dengan reseptor angiotensin (AT₁R dan AT₂R). Ikatan Ang-II dengan AT₁R akan memberi efek vasokonstriksi vaskuler, peningkatan sekresi aldosteron, efek proliferasi dan inflamasi, sedangkan ikatan Ang-II dan AT₂R akan memberikan efek yang berlawanan (vasodilatasi, menekan sekresi aldosteron, efek anti proliferasi dan anti inflamasi). Dalam kondisi sehat yang dominan adalah ekspresi AT₁R.^{12,13}

Kadar ACE juga dipengaruhi oleh faktor genetik. Berbagai variasi genetik dilaporkan mempengaruhi kadar ACE, dimana yang paling banyak diteliti adalah variasi genetik I/D.^{14,15} Variasi genetik I/D gen ACE ditandai oleh dengan adanya penambahan (Insersi=I) dan pengurangan (Delesi =D) dari 287 pasangan basa pada intron ke 16 dari gen ACE pada kromosom 17.^{14,16} Variasi genetik I/D gen ACE ini terdiri dari allel I dan allel D yang membentuk tiga genotipe yaitu homozigot II, dan DD serta heterozigot ID, dimana kadar ACE paling tinggi pada genotipe DD, kemudian ID dan paling rendah pada genotip II, dengan variasi antara 30-50%.^{15,17} Oleh karena genotipe DD mempunyai kadar ACE yang lebih tinggi dibanding ID dan II, maka secara teoritis, Ang-II secara berturut-turut lebih tinggi pada subjek dengan genotipe DD disusul oleh genotipe ID dan II.^{18,19,20 21}

Angiotensin Converting Enzyme juga menginaktivasi bradikinin yang merupakan substrat yang bersifat vasodilator dan anti proliferasi. Kadar ACE yang tinggi menyebabkan kadar bradikinin dalam sirkulasi dan jaringan berkurang, yang pada gilirannya menyebabkan kemampuan vasodilatasi vaskuler dan efek proliferasi pada jaringan berkurang.^{14,22} Berbagai penelitian melaporkan bahwa genotipe DD merupakan faktor resiko kejadian hipertensi, penyakit kardiovaskuler, stroke dan gangguan fungsi ginjal.^{2,1,6,17,23,24}

Distribusi allel I dan D serta genotipe DD, ID dan II bervariasi diantara etnik.^{15,25} Juga kadar ACE dapat dipengaruhi oleh beberapa penyakit serta umur, jenis kelamin, berat badan dan index massa tubuh.^{22,26,27} Berbagai penelitian telah melaporkan pengaruh polimorfisme I/D

gen ACE terhadap kadar gen ACE pada populasi wanita menopause, dimana penurunan kadar estrogen pada wanita menopause akan menyebabkan peningkatan kadar ACE utamanya pada genotipe DD.^{5,6,8,10,28}

Di Indonesia belum banyak penelitian tentang distribusi variasi genetik I/D gen ACE dan pengaruhnya terhadap kadar ACE. Bakri dkk²⁹ pada penelitiannya tahun 2004 melakukan penelitian tentang variasi genetik I/D gen ACE pada subjek hipertensi tanpa memeriksa kadar ACE.

I.2. Rumusan Masalah

Bagaimana distribusi genotipe I/D gen ACE pada wanita menopause di Makassar serta pengaruhnya terhadap kadar ACE serum

I.3 Tujuan Penelitian

I.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui distribusi genotipe I/D gen ACE pada wanita menopause di Makassar serta pengaruhnya terhadap kadar ACE serum.

I.3.2 Tujuan Khusus

1. Menghitung distribusi polimorfisme I/D gen ACE
2. Membandingkan Kadar gen ACE dan genotipe gen ACE berdasarkan Usia, dan IMT
3. Mengetahui peran faktor perancu terhadap kadar ACE serum

I.4. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberi informasi tentang pengaruh polimorfisme I/D gen ACE terhadap kadar ACE pada wanita menopause sebagai faktor resiko penyakit serebrovaskular, kardiovaskular dan renovaskular

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Sistem Renin Angiotensin

Sistem RA bermula dari perubahan AGT dihati menjadi Ang-I oleh pengaruh renin yang utamanya disintesa dan disekresi oleh ginjal. Selanjutnya Ang-I dirubah menjadi Ang-II oleh ACE yang utamanya disintesa dan disekresi di jaringan paru. Ang-II ini merupakan peptida paling aktif dari sistem RA setelah berikatan dengan reseptor Ang-II (AT₁R dan AT₂R). Ikatan Ang-II dengan AT₁R akan memberi efek vasokonstriksi vaskuler, peningkatan sekresi aldosteron, retensi natrium, peningkatan aktifitas simpatis, efek proliferasif dan fibrosis sel serta inflamasi. Sebaliknya, ikatan Ang-II dengan AT₂R akan memberikan efek yang berlawanan yaitu vasodilatasi vaskuler, natriuresis, efek anti proliferasif dan anti fibrotik serta anti inflamasi. Dalam keadaan normal ekspresi AT₁R lebih dominan dari AT₂R. Sistem RA ini terdiri dari sistem RA sirkulasi (10%) yang mengatur homeostasis cairan tubuh dan sistem RA jaringan (90%) yang mengatur homeostasis jaringan dan proliferasi sel, kaskade tersebut diatas disebut jalur sistem RA klasik. Angiotensin II juga bisa dibentuk dari AGT maupun Ang-I oleh chymase, yang disebut jalur system RA alternatif, yang utamanya terjadi di jaringan. Pada penelitian-penelitian selanjutnya dibuktikan bahwa sistem RA tidak sesederhana yang digambarkan diatas. Angiotensin-I oleh pengaruh neprilysin, peptidase dan neurolysin menjadi Ang-(1-7) Ang-I juga akan dirubah oleh *Angiotensin Converting Enzyme 2* (ACE 2) menjadi Ang-(1-7). Angiotensin-(1-7) akan berikatan dengan *Mas Receptor* (MasR) dan memberikan efek yang berlawanan dengan ikatan Ang-II dan AT₁R yaitu vasodilatasi, natriuresis, penurunan aktifitas simpatis, dan penghambatan fibrosis.^{12-14,30-32}

Dari jalur sistem RA tersebut diatas saat ini dikenal dua jalur yaitu jalur Ang-II/ACE/AT₁R yang mengaktifasi sistem kardio-serebro-renovaskuler sehingga dianggap

sebagai faktor resiko gangguan kardio-serebro-renovaskuler dan jalur Ang-(1-7)/ACE2/MasR yang bersifat protektif terhadap gangguan sistem kardio-serebro-renovaskuler.^{12,30,33}

II.2 Angiotensin Converting Enzyme

Angiotensin Converting Enzyme (CD143, kininase II, carboxypeptidase) adalah Cl^- and Zn^{2+} -dependent carboxypeptidase, yang berperan mengkatalisir perubahan Ang-I (dekapeptida) menjadi Ang-II (oktapeptida). Angiotensin Converting Enzyme juga menginaktivasi bradikinin, suatu vasodilator kuat dengan efek pro-inflamasi, serta takikinin lainnya (seperti substansi P), serta neurotensin, dynorphin A 1-13, dan enkephalin. ACE terdiri dari ACE dalam sirkulasi dan ACE yang terikat pada membran (membrane-bound) yang terdapat disel endotel, berbagai jenis sel epitel, sel otot polos, limfosit T, dan monosit/makrofag.^{14,27,30}

Gen ACE manusia terletak pada kromosom ke-17 (17q23.3) yang terdiri dari 26 ekson dan 25 intron. ACE dilepaskan ke dalam berbagai cairan biologis seperti serum, air mani, air ketuban dan cairan serebrospinal.^{18,25}

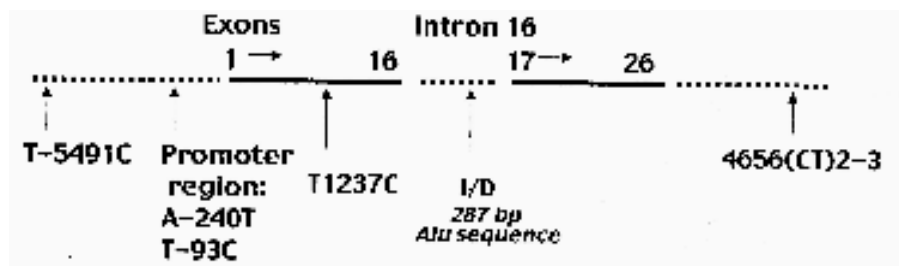
Kadar gen ACE disirkulasi stabil walaupun dilakukan pemeriksaan yang berulang tetapi variabilitas antara individu besar, dimana variabilitas ini bisa sampai enam kali pada individu sehat. Pada orang dewasa, nilai rentang normal tergantung umur dan sangat bervariasi yaitu antara 8-52 U/L.^{14,17,34}

Banyak penelitian yang melaporkan perbedaan kadar ACE berdasarkan jenis kelamin dan usia. Kadar ACE tinggi pada bayi, sedangkan pada usia remaja lebih tinggi dari individu dewasa. Pada subjek dewasa kadar ACE lebih tinggi pada pria dibanding wanita. Pengaruh umur dan jenis kelamin terhadap kadar ACE disebabkan oleh pengaruh hormon steroid (korteks adrenal dan thyroid). Kadar ACE juga berbeda diantara etnis, kemungkinan disebabkan oleh perbedaan polimorfisme gen ACE juga mempengaruhi kadar gen

II.3 Variasi genetik I/D gen ACE

Dilaporkan beberapa variasi genetik dari gen ACE yang mempengaruhi kadar ACE. Dari variasi-variasi genetik tersebut yang paling banyak diteliti adalah variasi genetik I/D gen ACE. Rigat tahun 1990 yang pertama kali melaporkan variasi genetik I/D gen ACE yaitu tipe insersi = I (penambahan) dan delesi = D (pengurangan), kedua allel ACE tersebut berbeda ukuran karena adanya insersi dari suatu urutan DNA 287-bp dalam intron 16 dari gen ACE yang terdapat pada kromosom 17 (Gambar 1).^{17,32,34}

Variasi genetik I/D gen ACE ini terdiri dari tiga genotipe yaitu homozigot DD, heterozigot I atau D dan homozigot II, Korelasi antara genotipe dengan kadar ACE plasma menunjukkan hubungan yang bermakna antara allel D dengan konsentrasi ACE, dimana kadar ACE paling tinggi pada genotipe DD, kemudian ID dan paling rendah pada genotipe II, dengan variasi antara 30-50%.^{15,17,30,38}



Gambar 1. Gen *Angiotensin-Converting Enzyme* (Carluccio, 2001).

Oleh karena genotipe DD mempunyai kadar ACE yang lebih tinggi dibanding ID dan II, maka secara teoritis akan menyebabkan kadar Ang-II yang lebih tinggi baik di dalam plasma maupun di dalam jaringan.^{15,19}

Pengaruh genotipe terhadap kadar ACE sebagaimana yang dilaporkan oleh Rigat tersebut telah dikonfirmasi oleh kelompok peneliti lain, baik kadar ACE dalam sirkulasi

maupun pada tingkat selluler.^{23,34,39,40}

Terdapat perbedaan distribusi polimorfisme I/D gen ACE pada berbagai ras dan etnis. Distribusi allele I/D gen ACE pada ras Asian (Malaysia, China, Taiwan, Jepang, Korea) ditemukan allele I (0,41-0,76) dan allele D (0,30-0,59), ras Caucasian (Eropa, Brazil, Australia, Prancis, Arab Saudi, Turki dan Jerman) ditemukan allele I (0,23-0,73) dan allele D (0,27-0,77) serta pada kulit hitam (India, Aborigin, Afrika Selatan) ditemukan allele I (0,03-0,73) dan allele D (0,27-0,97).¹⁵ Data dari Indonesia, Bakri dkk²⁹ pada populasi hipertensi wanita dan pria dewasa di Makassar menemukan allele I (0,562) dan D (0,438), Sasongko dkk³⁷ di Indonesia pada populasi anak di Jawa menemukan allele I (0,59-0,76) dan allele D (0,24-0,41).

II.4. Pengaruh variasi genetik I/D gen ACE terhadap kadar ACE

Penelitian-penelitian umumnya menemukan bahwa kadar ACE paling tinggi pada genotipe DD diikuti oleh genotipe ID dan II. ^{17,19,25,37,41-48} Namun, beberapa peneliti menemukan hal sebaliknya dimana kadar ACE lebih tinggi pada genotipe II dibanding genotipe DD.^{31,49}

II.5 Pengaruh polimorfisme I/D gen ACE terhadap kadar ACE serum pada wanita menopause

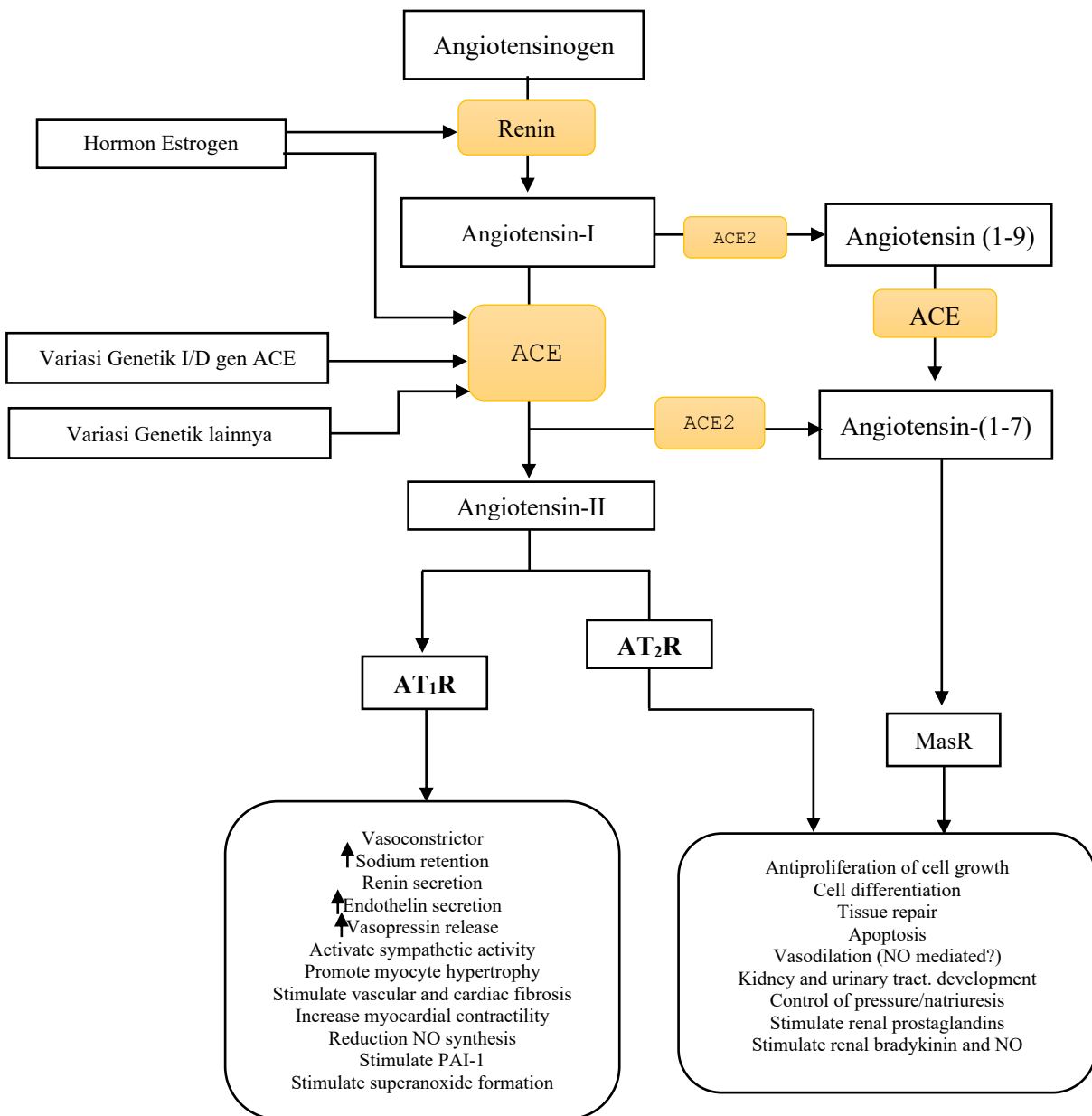
Perubahan kadar ACE dipengaruhi oleh variasi genetik, usia, hormonal dan jenis kelamin. Pertambahan usia menyebabkan perubahan hormonal pada wanita, dimana wanita setelah 50 tahun dilaporkan terjadi penurunan dari kadar estrogen yang akan menyebabkan peningkatan pelepasan renin ginjal dan meningkatkan kadar ACE sirkulasi sehingga meningkatkan aktifitas Ang-II yang akan mengaktifasi saraf simpatis, vasokonstriksi pembuluh darah yang merupakan respon dari ikatan Ang-II dengan AT₁R.^{6,10,28} Banyak penelitian yang melaporkan adanya pengaruh variasi genetik I/D gen ACE terhadap kadar

ACE pada subjek wanita menopause.^{1,6} Julie dkk¹ pada 64 wanita menopause di Amerika Selatan dimana 20% mengalami hipertensi dan terdiri dari genotipe DD (50%), ID (19%) dan II (31%) dimana genotipe DD memiliki resiko disfungsi endotel yang lebih besar dibandingkan genotipe II, penelitian ini juga melaporkan efek pemberian estrogen dalam memperbaiki disfungsi endotel sebelum dan setelah terapi yang merupakan faktor resiko kejadian hipertensi dan penyakit kardiovaskular ($p=0.04$).¹

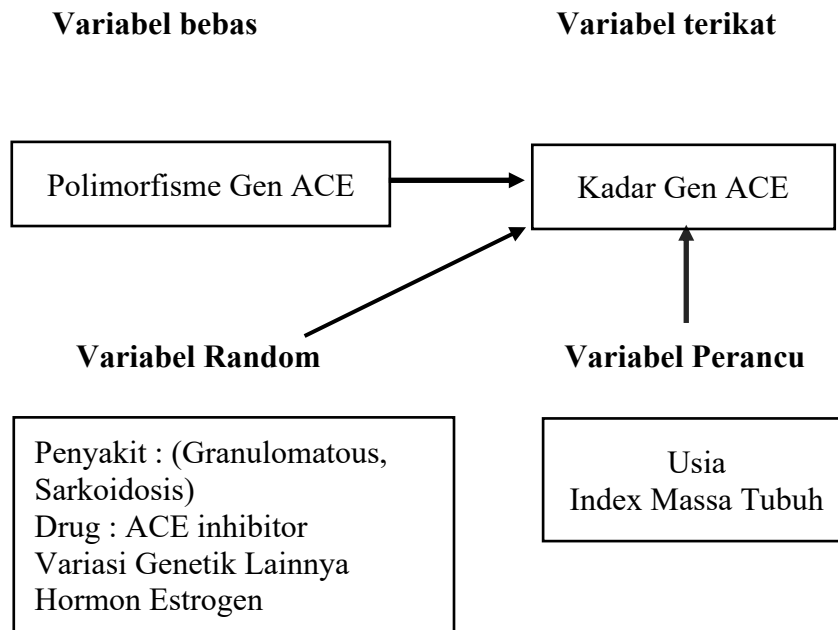
BAB III

KERANGKA TEORI, KONSEPTUAL, VARIABEL PENELITIAN DAN HIPOTESIS PENELITIAN

III.1 Kerangka Teori



III.2 Kerangka Konsep



III.3 Variabel Penelitian

Variabel bebas : Polimorfisme I/D Gen ACE.

Variabel terikat : Kadar Gen ACE

Variabel perancu : Usia, Berat Badan, Index Massa Tubuh

Variabel Random: Penyakit (Granulomatous, Sarkoidosis) , Obat-obatan (ACE inhibitor),
Variasi genetik lainnya, Hormon Estrogen

III.4 Hipotesis Penelitian

Pada penelitian ini, diajukan suatu hipotesis bahwa kadar gen ACE lebih tinggi pada subjek dengan allel D dibandingkan allel I pada subjek wanita menopause